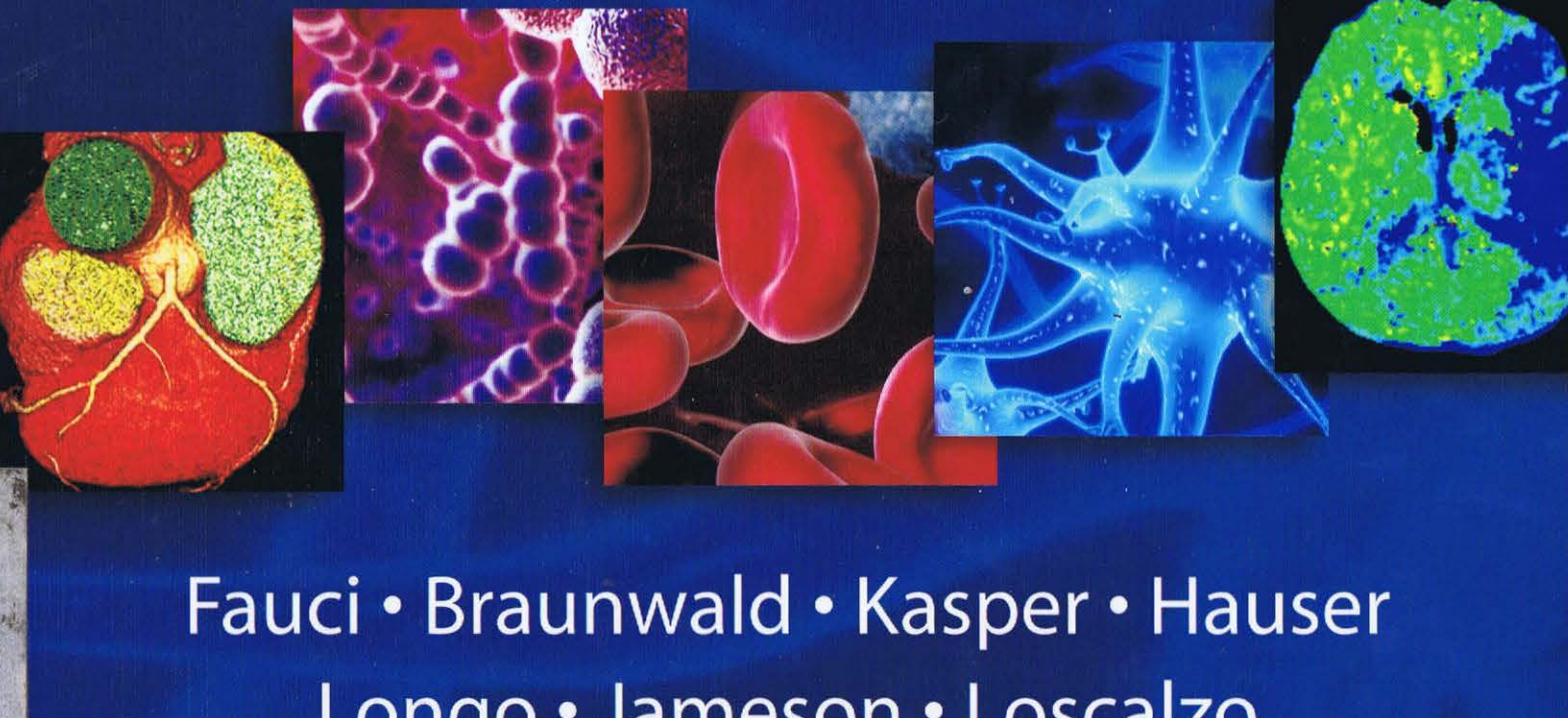
con CD-ROM

17ª Edizione

HARRISON

Principi di MEDICINA INTERNA



Fauci • Braunwald • Kasper • Hauser
Longo • Jameson • Loscalzo

McGraw Hill

Volume I

ALGORITMI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI

ALLERGOLOGIA, IMMUNOLOGIA, REUMATOLOGIA

FIG. 311-3 Algoritmo per la diagnosi e il trattamento della rinite 2002

FIG. 313-2 Algoritmo per la diagnosi e la terapia iniziale del LES 2009

FIG. 314-3 Algoritmo per il trattamento medico dell'artrite reumatoide 2022

FIG. 317-1 Algoritmo per la terapia della sindrome di Sjögren 2039

FIG. 318-4 Algoritmo per la diagnosi delle spondiloartropatie 2047

FIG. 319-1 Algoritmo per l'approccio al paziente con sospetta diagnosi di vasculite 2051

FIG. 322-8 Proposta di approccio diagnostico al paziente con possibile sarcoidosi 2069

FIG. 322-9 Trattamento della sarcoidosi acuta 2070

FIG. 322-10 Approccio alla sarcoidosi cronica 2070

FIG. 324-1 Algoritmo per la diagnosi e la tipizzazione dell'amiloidosi 2075

FIG. 325-1 Algoritmo per la diagnosi delle malattie muscoloscheletriche 2079

FIG. 325-2 Algoritmo di inquadramento diagnostico delle patologie muscoloscheletriche più frequenti 2080

FIG. 325-6 Approccio all'uso e all'interpretazione dell'aspirazione del liquido sinoviale e rispettiva analisi 2084

CARDIOLOGIA

FIG. 8-2 Algoritmo composito per la valutazione del rischio cardiaco e la stratificazione dei pazienti da sottoporre a interventi chirurgici non cardiaci 51

FIG. 219-1 Approccio alternativo "primariamente ecocardiografico" alla valutazione di un soffio cardiaco 1346

FIG. 222-11 Algoritmo per la selezione del test da stress iniziale nel paziente con dolore toracico 1368

FIG. 227-4 Algoritmo per il trattamento di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione 1411

FIG. 230-1 Strategia di gestione dei pazienti con stenosi mitralica (SM) e sintomi lievi. 1429

FIG. 230-4 Strategia di gestione dei pazienti con insufficienza mitralica cronica grave 1432

FIG. 230-5 Strategia di gestione dei pazienti con stenosi aortica severa. 1435

FIG. 230-6 Strategia di gestione dei pazienti con insufficienza aortica cronica severa 1438

FIG. 237-1 Valutazione del paziente con cardiopatia ischemica nota o sospetta 1476

FIG. 237-2 Algoritmo per il trattamento del paziente con cardiopatia ischemica 1483

FIG. 239-7 Algoritmo per la valutazione della necessità di impiantare un cardiovertitore/defibrillatore (ICD) 1499

GENETICA CLINICA

FIG. 64-3 Algoritmo per la consulenza genetica 415

FIG. 79-6 Algoritmo per l'esecuzione di test genetici in una famiglia con predisposizione al cancro 491

NUTRIZIONE CLINICA

FIG. 73-1 Processo decisionale per l'inizio di un supporto nutrizionale specializzato (SNS) o nutrizione artificiale (NA) 453

FIG. 76-1 Algoritmo per il trattamento di base del paziente con anoressia nervosa o bulimia nervosa 472

EMERGENZE E TERAPIA INTENSIVA

FIG. 216-1 Algoritmo di evacuazione in diversi tipi di incidenti provocati da eventi radiologici 1327

FIG. 216-3 Linee guida generali per il trattamento delle vittime dell'esposizione a radiazioni 1330

FIG. 261-2 Approccio al paziente in stato di shock 1625

FIG. 262-5 Algoritmo per la gestione iniziale dell'ARDS 1633

FIG. 266-2 Trattamento d'emergenza dei pazienti con shock cardiogeno, edema polmonare acuto o entrambi 1653

FIG. 267-3A Algoritmo di trattamento della fibrillazione ventricolare 1662

FIG. 267-3B Algoritmo di trattamento della bradiaritmia/asistolia 1662

FIG. 269-4 Prognosi nei pazienti in coma sopravvissuti 1672

ENDOCRINOLOGIA E METABOLISMO

FIG. 50-2 Algoritmo per la valutazione e la diagnosi differenziale dell'irsutismo 303

FIG. 333-6 Diagnosi e trattamento del prolattinoma 2133

FIG. 333-7 Diagnosi e trattamento del deficit di ormone della crescita (GH) dell'adulto 2137

FIG. 333-9 Trattamento dell'acromegalia 2138

FIG. 333-10 Diagnosi e trattamento della sindrome di Cushing 2141

FIG. 333-11 Diagnosi e trattamento dell'adenoma ipofisario non funzionante 2143

FIG. 336-7 Valutazione dei pazienti con sospetta sindrome di Cushing 2182

FIG. 336-10 Iter diagnostico per la valutazione di pazienti con possibile eccesso di mineralcorticoidi 2187

FIG. 336-12 Diagramma diagnostico in pazienti con sospetta insufficienza surrenale 2190

FIG. 338-11 Screening per la microalbuminuria 2213

FIG. 338-12 Trattamento della dislipidemia nel diabete 2216

FIG. 338-14 Elementi essenziali nel trattamento integrato del diabete di tipo 2 2223

FIG. 338-15 Controllo della glicemia nel diabete di tipo 2 2226

FIG. 339-2 Insufficienza autonomica associata all'ipoglicemia nel diabete mellito 2231
FIG. 339-3 Approccio diagnostico al paziente con ipoglicemia documentata o sospetta 2233
FIG. 340-5 Valutazione della ginecomastia 2243
FIG. 340-6 Valutazione dell'ipogonadismo 2244
FIG. 347-6 Algoritmo per la valutazione dei pazienti con ipercalcemia 2310
FIG. 351-3 Algoritmo per lo screening dell'emocromatosi associata a mutazione di HFE 2353

GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA

FIG. 38-1 Approccio al paziente con disfagia 240
FIG. 40-2 Algoritmo per il trattamento della diarrea acuta 249
FIG. 40-3 Algoritmo per il trattamento della diarrea cronica 252
FIG. 40-4 Algoritmo per il trattamento della stipsi 254
FIG. 42-1 Approccio ai pazienti con sanguinamento acuto dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico 259
FIG. 42-2 Algoritmo diagnostico per pazienti con sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale inferiore 260
FIG. 43-1 Valutazione del paziente con ittero 262
FIG. 287-12 Approccio alla dispepsia di recente insorgenza 1810
FIG. 295-1 Algoritmo per la valutazione delle alterazioni dei test di funzionalità epatica 1864
FIG. 296-1 Algoritmo per la valutazione del paziente con test epatici cronicamente alterati 1866
FIG. 301-3 Algoritmo terapeutico per l'epatite alcolica 1910
FIG. 302-1 Gestione dell'emorragia ricorrente da varici esofagee 1915
FIG. 302-3 Terapia dell'ascite refrattaria 1916
FIG. 306-1 Approccio al paziente con sospetta pancreatite cronica 1939

EMATOLOGIA E ONCOLOGIA

FIG. 58-17 Classificazione fisiologica delle anemie 316
FIG. 58-18 Approccio diagnostico al paziente con policitemia 363
FIG. 82-2 Algoritmo diagnostico-terapeutico in un paziente neutropenico con febbre 533
FIG. 84-1 Valutazione di un paziente con adenopatia cervicale 543
FIG. 85-2 Algoritmo diagnostico per la valutazione di un nodulo polmonare solitario (SPN) 552
FIG. 86-1 Approccio a un nodulo palpabile della mammella 558
FIG. 86-2 Tecnica della "tripla diagnosi" nel sospetto di cancro mammario 558
FIG. 86-3 Diagnosi e trattamento delle cisti mammarie 558
FIG. 86-4 Approccio alle alterazioni rilevate alla mammografia 559
FIG. 88-1 Approccio terapeutico ai pazienti affetti da carcinoma epatocellulare 576
FIG. 91-2 Valutazione diagnostica di soggetti con disturbi prostatici 589
FIG. 95-2 Algoritmo terapeutico per l'adenocarcinoma e l'adenocarcinoma scarsamente differenziato 609
FIG. 95-3 Algoritmo terapeutico del carcinoma squamocellulare nelle neoplasie a origine sconosciuta 609
FIG. 99-3 Fisiopatologia delle crisi falcemiche 630
FIG. 104-2 Terapia della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi 672
FIG. 109-2 Valutazione del paziente trombocitopenico 711
FIG. 112-1 Classificazione dei farmaci antitrombotici 726
FIG. 270-2 Trattamento dei pazienti affetti da neoplasie che manifestano dolore rachideo 1682
FIG. 270-4 Trattamento dei pazienti ad alto rischio per sindrome da lisi tumorale 1686

MALATTIE INFETTIVE E HIV/AIDS

FIG. 118-4 Uso diagnostico dell'ecocardiografia transesofagea e transtoracica 780
FIG. 121-3 Trattamento dei pazienti con ascessi intraaddominali mediante drenaggio percutaneo 797
FIG. 122-1 Algoritmo clinico per l'approccio al paziente con diarrea infettiva acquisita in comunità o tossinfezione alimentare 802
FIG. 144-1 Schema della relazione tra colonizzazione del tratto gastrointestinale superiore da parte di *Helicobacter pylori* e l'insorgenza di malattie nei Paesi industrializzati 929
FIG. 144-2 Trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori* 930
FIG. 166-2 Algoritmo per il trattamento delle varie manifestazioni acute e croniche della borreliosi di Lyme 1036
FIG. 182-30 La sindrome acuta da HIV 1142
FIG. 182-34 Algoritmo per la valutazione della diarrea nel paziente con infezione da HIV 1149
FIG. 188-4 Algoritmo per la profilassi postesposizione della rabbia 1196

NEFROLOGIA

FIG. 46-1 Approccio clinico al paziente con iponatriemia 278
FIG. 46-2 Approccio clinico al paziente con ipernatriemia 280
FIG. 46-3 Algoritmo di approccio clinico al paziente con ipokaliemia 282
FIG. 46-4 Algoritmo di approccio clinico al paziente con iperkaliemia 284
FIG. 49-2 Algoritmo per la valutazione e il trattamento dei pazienti con disfunzione erettile 298
FIG. 276-2 Algoritmo per il trattamento del ricevente il trapianto di rene nell'immediato periodo post-trapianto 1728
FIG. 283-1 Approccio diagnostico all'ostruzione delle vie urinarie nell'insufficienza renale di natura indefinita 1775

NEUROLOGIA E PSICHIATRIA

FIG. 363-2 Valutazione di un paziente adulto che ha presentato una crisi epilettica 2424
FIG. 363-3 Terapia farmacologica dello stato di male epilettico tonico-clonico generalizzato negli adulti 2429

FIG. 364-1 Gestione medica dell'ictus e dell'attacco ischemico transitorio 2432

FIG. 366-4 Approcci terapeutici nella MP idiopatica di nuova diagnosi 2472

FIG. 375-4 Algoritmo terapeutico per la sclerosi multipla 2534

FIG. 376-1 Gestione dei pazienti con sospetta infezione del SNC 2537

FIG. 376-2 Fisiopatologia delle complicanze neurologiche delle meningiti batteriche 2539

FIG. 379-1 Approccio alla valutazione di una neuropatia periferica 2566

FIG. 379-2 Approccio diagnostico alla malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) 2578

FIG. 381-2 Trattamento della miastenia gravis 2590

FIG. 386-1 Linee guida per il trattamento dei disturbi depressivi maggiori 2630

PNEUMOLOGIA

FIG. 33-3 Algoritmo per la valutazione del paziente con dispnea 224

FIG. 34-1 Algoritmo per la gestione della tosse di durata superiore a 3 settimane 226

FIG. 34-2 Algoritmo per la valutazione di un'emottisi non massiva 228

FIG. 244-1 Algoritmo per la gestione di un paziente con ipertensione polmonare di natura non determinata 1532

FIG. 244-2 Algoritmo per la scelta del migliore trattamento farmacologico di un paziente con ipertensione arteriosa polmonare 1532

FIG. 246-5 Algoritmo per l'approccio al paziente con ipossiemia arteriosa 1547

FIG. 252-2 Approccio diagnostico alle bronchiectasie 1584

FIG. 256-1 Come decidere se è necessario un approccio diagnostico di imaging nel sospetto di TVP ed EP 1604

FIG. 256-4 Test di imaging per diagnosticare TVP ed EP 1607

FIG. 256-5 Gestione della tromboembolia polmonare acuta 1607

FIG. 257-1 Approccio alla diagnosi dei versamenti pleurici 1610

PRESENTAZIONI SISTEMICHE

FIG. 16-6 Algoritmo di trattamento della lombalgia acuta in soggetti di età pari o superiore a 18 anni 114

FIG. 11-2 Decorsi clinici negli ultimi giorni dei pazienti terminali 79

FIG. 19-1 Approccio al paziente con febbre di origine sconosciuta classica 133

FIG. 21-1 Approccio al paziente con sincope 142

FIG. 23-3 Algoritmo per l'inquadramento iniziale del paziente affetto da ipostenia 149

FIG. 30-4 Algoritmo per l'approccio ai pazienti con deficit uditivo 201

FIG. 57-1 Algoritmo di guida alla diagnosi in un paziente con fotosensibilità 354

INDICE

Breve riassunto dei capitoli da e1 a e39 XXIII
Autori XXVII
Prefazione XLIII
Presentazione dell'edizione italiana XLVII

PARTE 1 Introduzione alla medicina clinica

1 **La pratica della medicina** 1
Gli Editors

2 **Aspetti globali in medicina** 6
Jim Yong Kim, Paul Farmer

3 **Il processo decisionale in medicina clinica** 16
Daniel B. Mark

4 **Screening e prevenzione delle malattie** 24
Gary J. Martin

5 **Principi di farmacologia clinica** 27
Dan M. Roden

6 **La salute della donna** 39
Andrea Dunaif

7 **Malattie di interesse medico in gravidanza** 43
Robert L. Barbieri, John T. Repke

8 **Valutazione medica del paziente chirurgico** 49
Wei C. Lau, Kim A. Eagle

9 **Medicina geriatrica** 53
Lisa B. Caruso, Rebecca A. Silliman

10 **Medicina complementare e alternativa** 62
Stephen E. Straus

11 **Cure palliative e assistenza ai malati terminali** 66
Ezekiel J. Emanuel, Joshua Hauser, Linda L. Emanuel

e1 **Sicurezza e qualità dell'assistenza sanitaria** e1
David W. Bates

e2 **Considerazioni economiche sulla praticità della medicina** e7
David Meltzer

e3 **Disuguaglianze etniche e razziali in ambito sanitario** e11
Joseph R. Betancourt, David Blumenthal

e4 **Questioni etiche in medicina clinica** e19
Bernard Lo

PARTE 2 Principali manifestazioni e quadri clinici delle malattie

SEZIONE 1 DOLORE

12 **Dolore: fisiopatologia e trattamento** 81
Howard L. Fields, Joseph B. Martin

13 **Dolore toracico** 87
Thomas H. Lee

14 **Dolore addominale** 91
William Silen

15 **Cefalea** 95
Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

16 **Dolore alla schiena e al collo** 107
John W. Engstrom

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DELLA TEMPERATURA CORPOREA

17 **Febbre e ipertermia** 117
Charles A. Dinarello, Reuven Porat

18 **Febbre ed eruzioni cutanee** 121
Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

e5 **Atlante delle eruzioni cutanee associate a febbre** e23
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

19 **Febbre di origine sconosciuta** 130
Jeffrey A. Gelfand, Michael V. Callahan

20 **Ipotermia e congelamento** 135
Daniel F. Danzl

SEZIONE 3 DISFUNZIONI DEL SISTEMA NERVOSO

21 **Sincope** 139
Mark D. Carlson

22 **Capogiri e vertigine** 144
Robert B. Daroff

23 **Paresi e paralisi** 147
Michael J. Aminoff

24 **Disturbi della marcia e dell'equilibrio** 151
Lewis Sudarsky

25 **Intorpidimento, formicolii e perdita di sensibilità** 154
Michael J. Aminoff, Arthur K. Asbury

26 **Confusione e delirium** 158
S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

e6 **Perdita di memoria** e33
Bruce L. Miller, Thomas D. Bird

27 **Afasia, amnesia e altri disturbi cerebrali focali** 162
M.-Marsel Mesulam

28 **Disturbi del sonno** 171
Charles A. Czeisler, John W. Winkelman, Gary S. Richardson

SEZIONE 4 ALTERAZIONI DELLA VISIONE, DELL'UDITO, DELL'ODORATO E DELLA FARINGE

29 **Malattie dell'occhio** 180
Jonathan C. Horton

30 **Disturbi dell'odorato, del gusto e dell'udito** 196
Anil K. Lalwani

31 **Faringite, sinusite, otite e altre infezioni delle vie respiratorie superiori** 205
Michael A. Rubin, Ralph Gonzales, Merle A. Sande

32 **Manifestazioni orali delle malattie sistemiche** 214
Samuel C. Durso

e7 Atlante delle manifestazioni orali delle malattie — e37
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz, Jane C. Atkinson

SEZIONE 5 ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI RESPIRATORIA E CIRCOLATORIA

33 **Dispnea ed edema polmonare** — 221
Richard M. Schwartzstein

34 **Tosse ed emottisi** — 225
Steven E. Weinberger, David A. Lipson

35 **Ipossia e cianosi** — 229
Eugene Braunwald

36 **Edema** — 231
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

e8 **Approccio al paziente con soffio cardiaco** — e43
Patrick T. O'Gara, Eugene Braunwald

37 **Palpitazioni** — 236
Joseph Loscalzo

SEZIONE 6 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE GASTROINTESTINALE

38 **Disfagia** — 237
Raj K. Goyal

39 **Nausea, vomito e indigestione** — 240
William L. Hasler

40 **Diarrea e stipsi** — 245
Michael Camilleri, Joseph A. Murray

41 **Calo ponderale** — 255
Carol M. Reife

42 **Sanguinamento gastrointestinale** — 257
Loren Laine

43 **Ittero** — 261
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

44 **Distensione addominale e ascite** — 266
Robert M. Glickman, Roshini Rajapaksa

SEZIONE 7 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE RENALE E DELLE VIE URINARIE

45 **Iperazotemia e alterazioni urinarie** — 268
Bradley M. Denker, Barry M. Brenner

e9 **Atlante di biospie renali e sedimenti urinari** — e53
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

46 **Alterazioni dei liquidi e degli elettroliti** — 274
Gary G. Singer, Barry M. Brenner

47 **Ipercalcemia e ipocalcemia** — 285
Sundeep Khosla

48 **Acidosi e alcalosi** — 287
Thomas D. DuBose, Jr.

SEZIONE 8 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE SESSUALE E DELLA RIPRODUZIONE

49 **Disfunzione sessuale** — 296
Kevin T. McVary

50 **Irsutismo e virilizzazione** — 301
David A. Ehrmann

51 **Disturbi mestruali e dolore pelvico** — 304
Janet E. Hall

SEZIONE 9 ALTERAZIONI DELLA PELLE

52 **Approccio al paziente con malattia cutanea** — 308
Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

53 **Eczema, psoriasi, infezioni cutanee, acne e altre affezioni cutanee comuni** — 312
Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

54 **Manifestazioni cutanee di malattie sistemiche** — 321
Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

55 **Malattie cutanee immunomediate** — 336
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

56 **Reazioni cutanee da farmaci** — 343
Jean-Claude Roujeau, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

57 **Fotosensibilizzazione e altre reazioni alla luce** — 350
David R. Bickers

e10 **Atlante delle manifestazioni cutanee delle malattie sistemiche** — e61
Thomas J. Lawley, Stephen F. Templeton

SEZIONE 10 ALTERAZIONI EMATOLOGICHE

58 **Anemia e policitemia** — 355
John W. Adamson, Dan L. Longo

59 **Emorragia e trombosi** — 363
Barbara A. Konkle

60 **Linfoadenopatia e splenomegalia** — 370
Patrick H. Henry, Dan L. Longo

61 **Alterazioni dei granulociti e dei monociti** — 375
Steven M. Holland, John I. Gallin

e11 **Atlante di ematologia e analisi dello striscio di sangue periferico** — e77
Dan L. Longo

PARTE 3 Genetica e malattia

62 **Principi di genetica umana** — 385
J. Larry Jameson, Peter Kopp

63 **Malattie cromosomiche** — 405
Terry J. Hassold, Stuart Schwartz

64 **Applicazioni della genetica in medicina** — 412
Susan Miesfeldt, J. Larry Jameson

65 **Terapia genica nella medicina clinica** — 418
Katherine A. High

PARTE 4 Medicina rigenerativa

66 **Biologia delle cellule staminali** — 423
Minoru S. H. Ko

67 **Applicazioni della biologia delle cellule staminali in medicina clinica** — 425
John A. Kessler

68 **Cellule staminali ematopoietiche** 428
David T. Scadden, Dan L. Longo

69 **Ingegneria dei tessuti** 432
Jennifer Anderson, Joseph P. Vacanti

PARTE 5 Nutrizione

70 **Fabbisogni nutrizionali e valutazione della dieta** 435
Johanna Dwyer

71 **Carenza ed eccesso di vitamine e minerali traccia** 439
Robert M. Russell, Paolo M. Suter

72 **Malnutrizione e valutazione nutrizionale** 447
Douglas C. Heimburger

73 **Terapia nutrizionale enterale e parenterale** 452
Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

74 **Biologia dell'obesità** 459
Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

75 **Valutazione e trattamento dell'obesità** 465
Robert F. Kushner

76 **Disturbi del comportamento alimentare** 470
B. Timothy Walsh

PARTE 6 Oncologia ed ematologia

SEZIONE 1 PATOLOGIE NEOPLASTICHE

77 **Approccio al paziente affetto da cancro** 475
Dan L. Longo

78 **Prevenzione e diagnosi precoce dei tumori** 482
Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

79 **Genetica del cancro** 488
Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

80 **Biologia della cellula tumorale e angiogenesi** 494
Robert G. Fenton, Dan L. Longo

81 **Principi di terapia antitumorale** 509
Edward A. Sausville, Dan L. Longo

82 **Infezioni nei pazienti affetti da neoplasie** 528
Robert Finberg

83 **Tumori cutanei** 536
Arthur J. Sober, Hensin Tsao, Carl V. Washington

84 **Neoplasie maligne della testa e del collo** 542
Everett E. Vokes

85 **Neoplasie del polmone** 545
John D. Minna, Joan H. Schiller

86 **Carcinoma della mammella** 556
Marc E. Lippman

87 **Neoplasie maligne dell'apparato gastroenterico** 564
Robert J. Mayer

88 **Tumori del fegato e delle vie biliari** 573
Brian I. Carr

89 **Cancro del pancreas** 580
Yu Jo Chua, David Cunningham

90 **Carcinomi della vescica e del rene** 583
Howard I. Scher, Robert J. Motzer

91 **Patologia benigna e maligna della prostata** 587
Howard I. Scher

92 **Cancro del testicolo** 594
Robert J. Motzer, George J. Bosl

93 **Neoplasie maligne ginecologiche** 597
Robert C. Young

94 **Sarcomi dei tessuti molli, sarcomi dell'osso e metastasi ossee** 603
Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

95 **Neoplasie a sede primitiva ignota** 607
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

96 **Sindromi paraneoplastiche endocrine/ematologiche** 611
J. Larry Jameson, Bruce E. Johnson

97 **Sindromi neurologiche paraneoplastiche** 616
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

e12 **Timoma** e89
Dan L. Longo

e13 **Conseguenze tardive delle neoplasie maligne e del loro trattamento** e91
Michael C. Perry, Dan L. Longo

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DELL'EMOPOIESI

98 **Anemia sideropenica e altre anemie ipoproliferative** 621
John W. Adamson

99 **Emoglobinopatie** 627
Edward J. Benz, Jr.

100 **Anemie megaloblastiche** 636
A. Victor Hoffbrand

101 **Anemie emolitiche e anemie secondarie a emorragia acuta** 644
Lucio Luzzatto

102 **Malattie da insufficienza midollare: anemia aplastica e sindromi mielodisplastiche** 654
Neal S. Young

103 **Policitemia vera e altre malattie mieloproliferative** 663
Jerry L. Spivak

104 **Leucemia mieloide acuta e cronica** 668
Meir Wetzler, John C. Byrd, Clara D. Bloomfield

105 **Neoplasie delle cellule linfatiche** 678
Dan L. Longo

106 **Discrasie plasmacellulari** 691
Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

107 **Biologia e terapia trasfusionale** 698
Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

108 **Trapianto di cellule emopoietiche** 704
Frederick R. Appelbaum

SEZIONE 3 ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI

109 **Alterazioni delle piastrine e della parete vasale** 709
Barbara A. Konkle

110 **Difetti della coagulazione** 716
Valder Arruda, Katherine A. High

111 **Trombosi venosa** 722
F. R. Rosendaal, H. R. Büller

112 **Farmaci antipiastrinici, anticoagulanti e fibrinolitici** 726
Jeffrey I. Weitz

INDICE

PARTE 7 Malattie infettive

SEZIONE 1 CONSIDERAZIONI GENERALI SULLE MALATTIE INFETTIVE

113 **Introduzione alle malattie infettive: interazioni ospite-agente patogeno** 739
Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper

114 **Meccanismi molecolari della patogenesi microbica** 743
Gerald B. Pier

115 **Approccio al paziente con infezione acuta febbrile** 750
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

116 **Principi d'immunizzazione e utilizzo dei vaccini** 756
Gerald T. Keusch, Kenneth J. Bart, Mark Miller

117 **Norme sanitarie per i viaggiatori internazionali** 770
Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

e14 Diagnosi di laboratorio delle malattie infettive e97
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

SEZIONE 2 SINDROMI CLINICHE: INFEZIONI ACQUISITE IN COMUNITÀ

118 **Endocarditi infettive** 776
Adolf W. Karchmer

119 **Infezioni della cute, dei muscoli e dei tessuti molli** 785
Dennis L. Stevens

120 **Osteomielite** 790
Jeffrey Parsonnet

121 **Infezioni e ascessi intraddominali** 794
Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper

122 **Malattie infettive acute diarroiche e tossinfezioni alimentari** 800
Joan R. Butterton, Stephen B. Calderwood

123 **Malattia associata a *Clostridium difficile*, compresa la colite pseudomembranosa** 805
Dale N. Gerding, Stuart Johnson

124 **Infezioni trasmissibili sessualmente: inquadramento generale e approccio clinico** 808
King K. Holmes

e15 Infezioni da ustioni, morsi e graffi e107
Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

SEZIONE 3 SINDROMI CLINICHE: INFEZIONI NOSOCOMIALI

125 **Infezioni legate all'assistenza sanitaria** 821
Robert A. Weinstein

126 **Infezioni nel paziente sottoposto a trapianto** 828
Robert Finberg, Joyce Fingeroth

SEZIONE 4 APPROCCIO ALLA TERAPIA DELLE MALATTIE BATTERICHE

127 **Trattamento e profilassi delle infezioni batteriche** 837
Gordon L. Archer, Ronald E. Polk

SEZIONE 5 MALATTIE CAUSATE DA BATTERI GRAM-POSITIVI

128 **Infezioni da pneumococco** 850
Daniel M. Musher

129 **Infezioni stafilococciche** 857
Franklin D. Lowy

130 **Infezioni streptococciche ed enterococciche** 866
Michael R. Wessels

131 **Difterite e altre infezioni causate da *Corynebacteria* e specie correlate** 874
William R. Bishai, John R. Murphy

132 **Infezioni da *Listeria monocytogenes*** 879
Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

133 **Tetano** 881
Elias Abrutyn

134 **Botulismo** 884
Elias Abrutyn

135 **Gangrena gassosa e altre infezioni da clostridi** 887
Dennis L. Kasper, Lawrence C. Madoff

SEZIONE 6 MALATTIE CAUSATE DA BATTERI GRAM-NEGATIVI

136 **Infezioni da meningococco** 891
Lee M. Wetzler

137 **Infezioni da gonococco** 898
Sanjay Ram, Peter A. Rice

138 **Infezioni da *Moraxella*** 903
Daniel M. Musher

139 **Infezioni da *Haemophilus*** 905
Timothy F. Murphy

140 **Infezioni da batteri del gruppo HACEK e altri batteri Gram-negativi** 909
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

141 **Infezioni da *Legionella*** 911
Miguel Sabria, Victor L. Yu

142 **Pertosse e altre infezioni sostenute da *Bordetella*** 915
Scott A. Halperin

143 **Malattie causate da bacilli enterici Gram-negativi** 919
Thomas A. Russo, James R. Johnson

144 **Infezioni da *Helicobacter pylori*** 927
John C. Atherton, Martin J. Blaser

145 **Infezioni da *Pseudomonas* e microrganismi correlati** 931
Reuben Ramphal

146 **Salmonellosi** 937
David A. Pegues, Samuel I. Miller

147 **Shigellosi** 943
Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux

148 **Infezioni da *Campylobacter* e specie correlate** 946
Martin J. Blaser

149 **Colera e altre malattie causate da vibrioni** 948
Matthew K. Waldor, Gerald T. Keusch

150 **Brucellosi** 953
Michael J. Corbel, Nicholas J. Beeching

151 **Tularemia** 957
Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

152 **Peste e altre infezioni da *Yersinia*** 960
David T. Dennis, Grant L. Campbell

153 **Infezioni da *Bartonella*, inclusa la malattia da graffio di gatto** 967
David H. Spach, Emily Darby

154 **Donovanosi** 970
Gavin Hart

SEZIONE 7 INFEZIONI DA BATTERI ETEROGENEI

155 **Nocardiosi** 972
Gregory A. Filice

156 **Actinomicosi** 976
Thomas A. Russo

157 **Infezioni miste da anaerobi** 979
Dennis L. Kasper, Ronit Cohen-Poradosu

SEZIONE 8 MALATTIE DA MICOBATTERI

158 **Tubercolosi** 985
Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien

159 **Lebbra (malattia di Hansen)** 999
Robert H. Gelber

160 **Micobatteri non tubercolari** 1005
C. Fordham von Reyn

161 **Agenti antimicobatterici** 1010
Richard J. Wallace, Jr., David E. Griffith

SEZIONE 9 MALATTIE DA SPIROCHETE

162 **Sifilide** 1016
Sheila A. Lukehart

163 **Treponematosi endemiche** 1023
Sheila A. Lukehart

164 **Leptospirosi** 1026
Peter Speelman, Rudy Hartskeerl

165 **Febbre ricorrente** 1029
David T. Dennis

166 **Borreliosi di Lyme** 1032
Allen C. Steere

SEZIONE 10 MALATTIE DA RICKETTSIE, MICOPLASMI E CLAMIDIE

167 **Malattie da rickettsie** 1036
David H. Walker, J. Sephen Dumler, Thomas Marrie

168 **Infezioni da *Mycoplasma*** 1045
William M. McCormack

169 **Infezioni da *Chlamydia*** 1047
Walter E. Stamm

SEZIONE 11 MALATTIE VIRALI: CONSIDERAZIONI GENERALI

170 **Virologia medica** 1056
Fred Wang, Elliott Kieff

171 **Chemioterapia antivirale (esclusi i farmaci antiretrovirali)** 1063
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

SEZIONE 12 INFEZIONI DA VIRUS A DNA

172 **Infezioni da virus herpes simplex** 1072
Lawrence Corey

173 **Infezioni da virus varicella-zoster** 1078
Richard J. Whitley

174 **Infezioni da virus di Epstein-Barr, compresa la mononucleosi infettiva** 1082
Jeffrey I. Cohen

175 **Infezioni da citomegalovirus e herpes virus umani di tipo 6, 7 e 8** 1085
Martin S. Hirsch

176 **Mollusco contagioso, monkeypox e altri poxvirus (escluso il virus del vaiolo)** 1089
Fred Wang

177 **Infezioni da parvovirus** 1090
Kevin E. Brown

178 **Infezioni da papillomavirus umani** 1093
Richard C. Reichman

SEZIONE 13 INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORI A DNA E A RNA

179 **Infezioni respiratorie virali comuni e sindrome respiratoria acuta grave (SARS)** 1095
Raphael Dolin

180 **Influenza** 1102
Raphael Dolin

SEZIONE 14 INFEZIONI DA VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA E DA ALTRI RETROVIRUS UMANI

181 **Retrovirus umani** 1107
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

182 **Sindrome da virus dell'immunodeficienza umana: AIDS e disturbi associati** 1112
Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

SEZIONE 15 INFEZIONI DA VIRUS A RNA

183 **Gastroenteriti virali** 1177
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

184 **Enterovirus e reovirus** 1180
Jeffrey I. Cohen

185 **Morbillo** 1185
Anne Gershon

186 **Rosolia** 1189
Anne Gershon

187 **Parotite epidemica** 1191
Anne Gershon

188 **Rabbia e altre infezioni da rabdovirus** 1193
Alan C. Jackson, Eric C. Johannsen

189 **Infezioni causate da virus trasmessi da artropodi e roditori** 1197
Clarence J. Peters

190 **Filovirus (Marburg ed Ebola)** 1210
Clarence J. Peters

SEZIONE 16 INFEZIONI FUNGINE E DA ALGHE

191 **Diagnosi e terapia delle infezioni fungine** 1212
John E. Edwards, Jr.

192 **Istoplasmosi** 1215
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

193 **Coccidioidomicosi** 1217
Neil M. Ampel

194 **Blastomicosi** 1219
Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

195 **Criptococcosi** 1221
Arturo Casadevall

196 **Candidosi** 1223
John E. Edwards, Jr.

197 **Aspergillosi** 1226
David W. Denning

198 **Mucormicosi** 1230
Alan M. Sugar

199 **Altre micosi e infezioni da alghe** 1232
Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

200 **Infezione da *Pneumocystis*** 1236
A. George Smulian, Peter D. Walzer

SEZIONE 17 INFEZIONI DA PROTOZOI ED ELMINTI: CONSIDERAZIONI GENERALI

e16 **Diagnosi di laboratorio delle infezioni parassitarie** e113
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

201 **Farmaci utilizzati nel trattamento delle infezioni causate da parassiti** 1238
Thomas A. Moore

e17 **Farmacologia degli agenti per il trattamento delle infezioni parassitarie** e119
Thomas A. Moore

SEZIONE 18 INFEZIONI DA PROTOZOI

202 **Amebiasi e infezioni da amebe free-living** 1244
Sharon L. Reed

203 **Malaria** 1248
Nicholas J. White, Joel G. Breman

204 **Babesiosi** 1262
Jeffrey A. Gelfand, Edouard Vannier

e18 **Atlante di campioni di sangue nella malaria e nella babesiosi** e127
Nicholas J. White, Joel G. Breman

205 **Leishmaniosi** 1264
Barbara L. Herwaldt

206 **Tripanosomiasi** 1268
Louis V. Kirchhoff

207 **Infezione da *Toxoplasma*** 1273
Lloyd H. Kasper

208 **Infezioni intestinali da protozoi e tricomoniasi** 1278
Peter F. Weller

SEZIONE 19 INFEZIONI DA ELMINTI

209 ***Trichinella* e altri nematodi tissutali** 1283
Peter F. Weller

210 **Nematodi intestinali** 1286
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

211 **Filariosi e infezioni correlate** 1290
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

212 **Schistosomiasi e altre infestazioni da trematodi** 1296
Adel A. F. Mahmoud

213 **Cestodi** 1302
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

PARTE 8 Bioterrorismo e medicina clinica

214 **Bioterrorismo microbico** 1309
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

215 **Bioterrorismo chimico** 1317
Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

216 **Bioterrorismo da radiazioni** 1324
Zelig A. Tochner, Eli Glatstein

PARTE 9 Malattie del sistema cardiovascolare

SEZIONE 1 INTRODUZIONE ALLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

217 **Basi biologiche del sistema cardiovascolare** 1331
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald

218 **Epidemiologia delle malattie cardiovascolari** 1340
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

219 **Approccio al paziente con possibile malattia cardiovascolare** 1344
Eugene Braunwald

SEZIONE 2 DIAGNOSI DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

220 **Esame obiettivo del sistema cardiovascolare** 1347
Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald

221 **Elettrocardiografia** 1353
Ary L. Goldberger

e19 **Atlante di elettrocardiografia** e131
Ary L. Goldberger

222 **Tecniche non invasive di imaging cardiaco: ecocardiografia, cardiologia nucleare e imaging RM/TC** 1361
Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glockner, A. Jamil Tajik

e20 **Atlante di imaging cardiologico non invasivo** e149
Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glocker, A. Jamil Tajik

223 **Angiografia e cateterismo cardiaco diagnostico** 1369
Donald S. Baim

INDICE

SEZIONE 3 DISTURBI DEL RITMO

224 **Principi di elettrofisiologia** 1374
Gordon F. Tomaselli

225 **Bradiaritmie** 1380
Gordon F. Tomaselli

226 **Tachiaritmie** 1388
Francis Marchlinski

e21 **Atlante delle aritmie cardiache** e159
Ary L. Goldberger

SEZIONE 4 MALATTIE DEL CUORE

227 **Insufficienza cardiaca e cuore polmonare** 1405
Douglas L. Mann

228 **Trapianto cardiaco e circolazione assistita prolungata** 1416
Sharon A. Hunt

229 **Cardiopatie congenite nell'adulto** 1419
John S. Child

230 **Malattie delle valvole cardiache** 1426
Patrick O'Gara, Eugene Braunwald

231 **Miocardiopatie e miocarditi** 1441
Joshua Wynne, Eugene Braunwald

232 **Malattie del pericardio** 1448
Eugene Braunwald

233 **Neoplasie e lesioni cardiache** 1455
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

234 **Manifestazioni cardiache di malattie sistemiche** 1458
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

SEZIONE 5 MALATTIE VASCOLARI

235 **Patogenesi, prevenzione e trattamento dell'aterosclerosi** 1460
Peter Libby

e22 **Atlante dell'aterosclerosi** e171
Peter Libby

236 **Sindrome metabolica** 1468
Robert H. Eckel

237 **Cardiopatia ischemica** 1472
Elliott M. Antman, Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

238 **Angina instabile e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST** 1485
Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

239 **Infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST** 1490
Elliott M. Antman, Eugene Braunwald

240 **Rivascolarizzazione coronarica percutanea** 1501
Donald S. Baim

e23 **Atlante della rivascolarizzazione percutanea** e173
Donald S. Baim

241 **Ipertensione arteriosa** 1506
Theodore A. Kotchen

242 **Malattie dell'aorta** 1519
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

243 **Malattie dei vasi periferici** 1524
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

244 **Ipertensione polmonare** 1531
Stuart Rich

PARTE 10 Malattie dell'apparato respiratorio

SEZIONE 1 DIAGNOSI DELLE MALATTIE RESPIRATORIE

245 **Approccio al paziente con malattie dell'apparato respiratorio** 1539
David A. Lipson, Steven E. Weinberger

246 **Disturbi della funzione respiratoria** 1541
Steven E. Weinberger, Ilene M. Rosen

247 **Procedure diagnostiche nelle malattie respiratorie** 1548
Scott Manaker, Steven E. Weinberger

e24 **Atlante di immagini del torace** e179
Patricia Kritek, John J. Reilly, Jr.

SEZIONE 2 PATOLOGIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

248 **Asma** 1551
Peter J. Barnes

249 **Polmoniti da ipersensibilità e infiltrati polmonari con eosinofilia** 1562
Joel N. Kline, Gary W. Hunninghake

250 **Malattie polmonari da agenti ambientali** 1566
Frank E. Speizer, John R. Balmes

251 **Polmonite** 1573
Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

252 **Bronchiectasie e ascesso polmonare** 1582
Gregory Tino, Steven E. Weinberger

253 **Fibrosi cistica** 1585
Richard C. Boucher

254 **Broncopneumopatia cronica ostruttiva** 1588
John J. Reilly Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

255 **Pneumopatie interstiziali** 1595
Talmadge E. King, Jr.

256 **Trombosi venosa profonda e tromboembolia polmonare** 1603
Samuel Z. Goldhaber

257 **Malattie della pleura e del mediastino** 1610
Richard W. Light

258 **Disturbi della ventilazione** 1613
Eliot A. Phillipson

259 **Apnea del sonno** 1617
Neil J. Douglas

260 **Trapianto di polmone** 1619
Elbert P. Trulok

INDICE

PARTE 11 Terapia intensiva

SEZIONE 1 TERAPIA INTENSIVA RESPIRATORIA

261 **Principi di terapia intensiva** 1623
John P. Kress, Jesse B. Hall

262 **Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)** 1629
Bruce D. Levy, Steven D. Shapiro

263 **Ventilazione meccanica** 1633
Edward P. Ingenito

SEZIONE 2 SHOCK E ARRESTO CARDIACO

264 **Approccio al paziente con shock** 1638
Ronald V. Maier

265 **Sepsi e shock settico** 1644
Robert S. Munford

266 **Shock cardiogeno ed edema polmonare** 1651
Judith S. Hochman, David H. Ingbar

267 **Collasso cardiocircolatorio, arresto cardiaco e morte cardiaca improvvisa** 1657
Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

SEZIONE 3 TERAPIA INTENSIVA NEUROLOGICA

268 **Coma** 1663
Allan H. Ropper

269 **Terapia intensiva neurologica, compreso il trattamento dell'encefalopatia ipossico-ischemica e dell'emorragia subaracnoidea** 1669
J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith

SEZIONE 4 EMERGENZE ONCOLOGICHE

270 **Emergenze oncologiche** 1678
Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

PARTE 12 Malattie del rene e delle vie urinarie

271 **Biologia cellulare e molecolare del rene** 1689
Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

272 **Adattamento del rene al danno renale** 1696
Raymond C. Harris, Eric G. Neilson

273 **Insufficienza renale acuta** 1700
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

274 **Malattia renale cronica** 1709
Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

275 **Dialisi nel trattamento dell'insufficienza renale** 1719
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

276 **Trapianto di rene nel trattamento dell'insufficienza renale** 1723
Charles B. Carpenter, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh

277 **Malattie glomerulari** 1729
Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

278 **Malattia del rene policistico e altre alterazioni tubulari ereditarie** 1744
David J. Salant, Parul S. Patel

279 **Malattie tubulointerstiziali del rene** 1753
Alan S. L. Yu, Barry M. Brenner

280 **Danno renale di origine vascolare** 1757
Kamal F. Badr, Barry M. Brenner

281 **Nefrolitiasi** 1762
John R. Asplin, Fredric L. Coe, Murray J. Favus

282 **Infezioni delle vie urinarie e pielonefrite** 1766
Walter E. Stamm

283 **Ostruzione delle vie urinarie** 1773
Julian L. Seifter, Barry M. Brenner

PARTE 13 Malattie dell'apparato gastrointestinale

SEZIONE 1 ALTERAZIONI DELLE VIE DIGESTIVE

284 **Approccio al paziente con malattia gastrointestinale** 1777
William L. Hasler, Chung Owyang

285 **Endoscopia digestiva** 1782
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

e25 Endoscopia digestiva e195
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

286 **Malattie dell'esofago** 1793
Raj K. Goyal

287 **Ulcera peptica e malattie correlate** 1800
John Del Valle

288 **Disturbi dell'assorbimento** 1817
Henry J. Binder

289 **Malattie infiammatorie intestinali** 1829
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

290 **Sindrome dell'intestino irritabile** 1842
Chung Owyang

291 **Malattia diverticolare e comuni patologie dell'ano-retto** 1846
Susan L. Gearhart

292 **Insufficienza vascolare mesenterica** 1852
Susan L. Gearhart

293 **Ostruzione intestinale acuta** 1855
Susan L. Gearhart, William Silen

294 **Appendicite e peritonite acute** 1857
Susan L. Gearhart, William Silen

SEZIONE 2 MALATTIE DEL FEGATO E DELLE VIE BILIARI

295 **Approccio al paziente con malattia epatica** 1860
Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle

296 **Valutazione della funzione del fegato** 1866
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

297 **Iperbilirubinemie** 1869
Allan W. Wolkoff

298 **Epatite virale acuta** 1873
Jules L. Dienstag

299 **Epatiti tossiche e da farmaci** 1889
Jules L. Dienstag

300 **Epatite cronica** 1895
Jules L. Dienstag

301 **Epatopatia alcolica** 1908
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

302 **Cirrosi e sue complicanze** 1910
Bruce R. Bacon

e26 Atlante istologico del fegato e203
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan

303 **Malattie del fegato genetiche, metaboliche e infiltrative** 1917
Bruce R. Bacon

304 **Trapianto di fegato** 1920
Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung

305 **Malattie della colecisti e delle vie biliari** 1927
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SEZIONE 3 MALATTIE DEL PANCREAS

306 **Approccio al paziente con patologia pancreatica** 1937
Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger

307 **Pancreatite acuta e cronica** 1941
Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes

PARTE 14 Malattie del sistema immunitario, del tessuto connettivo e delle articolazioni

SEZIONE 1 SISTEMA IMMUNITARIO NORMALE E PATOLOGICO

308 **Introduzione al sistema immunitario** 1953
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

309 **Sistema maggiore di istocompatibilità** 1978
Gerald T. Nepom

310 **Immunodeficienze primitive** 1986
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

e27 Immunodeficienze primitive: tabelle supplementari e207
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

SEZIONE 2 MALATTIE DA LESIONI IMMUNO-MEDIATE

311 **Allergia, anafilassi e mastocitosi sistemica** 1994
K. Frank Austen

312 **Autoimmunità e malattie autoimmuni** 2003
Peter E. Lipsky, Betty Diamond

313 **Lupus eritematoso sistemico** 2006
Bevra Hannahs Hahn

314 **Artrite reumatoide** 2015
Peter E. Lipsky

315 **Febbre reumatica acuta** 2023
Jonathan R. Carapetis

316 **Sclerosi sistemica (sclerodermia) e patologie correlate** 2027
John Varga

317 **Sindrome di Sjögren** 2037
Haralampos M. Moutsopoulos

318 **Spondiloartropatie** 2040
Joel D. Taurog

319 **Sindromi vasculitiche** 2049
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

e28 Atlante di imaging clinico nelle sindromi vasculitiche e209
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

320 **Sindrome di Behçet** 2061
Haralampos M. Moutsopoulos

321 **Policondrite ricorrente** 2062
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

322 **Sarcoidosi** 2064
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

323 **Febbre mediterranea familiare** 2071
Daniel L. Kastner

324 **Amiloidosi** 2073
David C. Seldin, Martha Skinner

SEZIONE 3 MALATTIE DELLE ARTICOLAZIONI E DEI TESSUTI ADIACENTI

325 **Approccio alle malattie articolari e del sistema muscoloscheletrico** 2078
John J. Cush, Peter E. Lipsky

326 **Osteoartrosi** 2086
David T. Felson

327 **Gotta e altre artropatie da cristalli** 2093
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

328 **Artriti infettive** 2098
Lawrence C. Madoff

329 **Fibromialgia** 2103
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

330 **Artrite associata a malattie sistemiche e altre artropatie** 2105
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

331 **Disturbi periarticolari degli arti** 2112
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

PARTE 15 Endocrinologia e metabolismo

SEZIONE 1 ENDOCRINOLOGIA

332 **Principi di endocrinologia** 2115
J. Larry Jameson

333 **Malattie dell'ipofisi anteriore e dell'ipotalamo** 2123
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

334 **Malattie della neuroipofisi** 2144
Gary L. Robertson

335 **Malattie della tiroide** 2151
J. Larry Jameson, Anthony P. Weetman

336 **Malattie della corticale surrenale** 2174
Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy

337 **Feocromocitoma** 2195
Hartmut P.H. Neumann

338 **Diabete mellito** 2201
Alvin C. Powers

339 **Ipoglicemia** 2229
Philip E. Cryer

340 **Malattie del testicolo e del sistema riproduttivo maschile** 2234
Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

341 **Sistema riproduttivo femminile: infertilità e contraccezione** 2248
Janet E. Hall

342 **Transizione menopausale e terapia ormonale postmenopausale** 2257
JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

343 **Anomalie della differenziazione sessuale** 2262
John C. Achermann, J. Larry Jameson

344 **Tumori endocrini del tratto intestinale e del pancreas** 2269
Robert T. Jensen

345 **Malattie dei sistemi endocrini multipli** 2281
Camilo Jimenez, Robert F. Gagel

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DEL METABOLISMO OSSEO E MINERALE

346 **Metabolismo osseo e minerale normale e patologico** 2288
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

347 **Malattie delle paratiroidi e altre condizioni ipercalcemiche e ipocalcemiche** 2299
John T. Potts, Jr.

348 **Osteoporosi** 2318
Robert Lindsay, Felicia Cosman

349 **Malattia ossea di Paget e altre displasie ossee** 2330
Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

SEZIONE 3 ALTERAZIONI DEL METABOLISMO INTERMEDIO

350 **Alterazioni del metabolismo delle lipoproteine** 2337
Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

351 **Emocromatosi** 2350
Lawrie W. Powell

352 **Porfirie** 2354
Robert J. Desnick, Kenneth H. Astrin

353 **Alterazioni del metabolismo delle purine e delle pirimidine** 2364
Robert L. Wortmann

354 **Malattia di Wilson** 2369
George J. Brewer

355 **Malattie da accumulo lisosomiale** 2371
Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

356 **Malattie da accumulo di glicogeno e altre alterazioni ereditarie del metabolismo dei carboidrati** 2376
Yuan-Tsong Chen

357 **Malattie ereditarie del tessuto connettivo** 2381
Darwin J. Prockop, Malwina Czarny-Ratajczak

358 **Disturbi ereditari del metabolismo degli aminoacidi nell'adulto** 2389
Nicola Longo

359 **Difetti ereditari del trasporto di membrana** 2393
Nicola Longo

e29 **Atlante delle manifestazioni cliniche delle malattie metaboliche** e215
J. Larry Jameson

PARTE 16 Malattie neurologiche

SEZIONE 1 DIAGNOSI DELLE MALATTIE NEUROLOGICHE

360 **Meccanismi delle malattie neurologiche** 2397
Stephen L. Hauser, M. Flint Beal

361 **Approccio al paziente con malattia neurologica** 2403
Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

362 **Diagnosi neuroradiologica delle malattie neurologiche** 2409
William P. Dillon

e30 **Atlante di neuroimaging** e225
Andre Furtado, William P. Dillon

e31 **Tecniche di studio elettrodiagnostiche per le malattie del sistema nervoso: EEG, potenziali evocati ed EMG** e261
Michael J. Aminoff

e32 **Tecnica della puntura lombare** e267
Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

SEZIONE 2 MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

363 **Crisi epilettiche ed epilessia** 2417
Daniel H. Lowenstein

364 **Malattie cerebrovascolari** 2431
Wade S. Smith, Joey D. English, S. Claiborne Johnston

365 **Demenza** 2453
Thomas D. Bird, Bruce L. Miller

366 **Morbo di Parkinson e altri disturbi extrapiramidali** 2467
Mahlon R. DeLong, Jorge L. Juncos

367 **Disturbi del movimento ipercinetici** 2476
C. Warren Olanow

368 **Disturbi atassici** 2481
Roger N. Rosenberg

369 **Sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone** 2488
Robert H. Brown, Jr.

370 **Malattie del sistema nervoso autonomo** 2492
Phillip A. Low, John W. Engstrom

371 **Nevralgia trigeminale, paralisi di Bell e altre patologie dei nervi cranici** 2499
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

372 **Malattie del midollo spinale** 2504
Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

373 **Commozione cerebrale e altri traumi cranici** 2512
Allan H. Ropper

374 **Tumori primitivi e metastatici del sistema nervoso** 2517
Stephen M. Sagar, Mark A. Israel

375 **Sclerosi multipla e altre malattie demielinizzanti** 2526
Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

376 **Meningite, encefalite, ascesso cerebrale ed empiema** 2536
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

377 **Meningiti croniche e ricorrenti** 2555
Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

378 **Malattie da prioni** 2560
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

SEZIONE 3 MALATTIE DEI NERVI E DEI MUSCOLI

379 **Neuropatie periferiche** 2565
Vinay Chaudhry

380 **Sindrome di Guillain-Barré e altre neuropatie immuno-mediate** 2581
Stephen L. Hauser, Arthur K. Asbury

381 **Miastenia gravis e altre patologie della giunzione neuromuscolare** 2586
Daniel B. Drachman

382 **Distrofie muscolari e altre patologie del muscolo** 2592
Robert H. Brown, Jr., Anthony A. Amato, Jerry R. Mendell

383 **Polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi** 2609
Marinos C. Dalakas

e33 **Argomenti particolari relativi alla consulenza neurologica intraospedaliera** e271
S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

SEZIONE 4 SINDROME DA AFFATICAMENTO CRONICO

384 **Sindrome da affaticamento cronico** 2616
Stephen E. Straus

SEZIONE 5 DISTURBI PSICHIATRICI

385 **Biologia dei disturbi psichiatrici** 2618
Steven E. Hyman, Eric Kandel

386 **Disturbi mentali** 2623
Victor I. Reus

SEZIONE 6 ALCOLISMO E TOSSICODIPENDENZA

387 **Alcol e alcolismo** 2637
Mark A. Schuckit

388 **Oppioidi: abuso e dipendenza** 2642
Marc A. Schuckit

389 **Cocaina e altre droghe comunemente utilizzate** 2645
Jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

390 **Dipendenza da nicotina** 2648
David M. Burns

PARTE 17 Intossicazioni, sovradosaggio farmacologico e avvelenamento

e34 **Avvelenamento da metalli pesanti** e277
Howard Hu

e35 **Avvelenamento da farmaci e loro sovradosaggio** e281
Christopher H. Linden, Michael J. Burns, Mark B. Mycyk

391 **Malattie causate da morsi di rettili e da animali marini** 2653
Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

392 **Infestazioni da ectoparassiti e morsi e punture di artropodi** 2660
Richard J. Pollack, James H. Maguire

PARTE 18 e-Chapters (International Advisory Editors)

e36 **Biomarker polmonari nella BPCO** e297
Peter J. Barnes

e37 **Malattia di Chagas: progressi nella diagnosi e nel trattamento** e303
Andrei C. Sposito, Jose A. F. Ramires

e38 **La polipillola** e307
K. Srinath Reddy, Nitish Naik, Ambuj Roy

e39 **DNA mitocondriale, caratteri e patologie ereditabili** e311
Karl Skorecki, Hanna Mandel

APPENDICE
Valori di laboratorio di importanza clinica A-1
Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Daniel J. Fink

INDICE ANALITICO I-1

INDICE

BREVE RIASSUNTO DEI CAPITOLI DA e1 A e39

Per il testo completo, vedi il CD-ROM allegato al volume

Capitolo e1 Sicurezza e qualità dell'assistenza sanitaria

Molti interventi hanno dimostrato oggi di migliorare la qualità e la sicurezza delle cure mediche, tanto che meriterebbero un impiego più ampio nella pratica clinica. Altri interventi sono al vaglio e altri ancora vengono sviluppati in parallelo alle nuove tecnologie, come i sistemi di registrazione digitale delle informazioni mediche. Molti interventi richiedono cambiamenti dell'impostazione delle cure – per esempio, muoversi in direzione di un approccio più orientato verso il lavoro in team e assicurarsi che i pazienti siano maggiormente coinvolti nella propria salute. Oggi tutti i pazienti, solventi e non, esigono i migliori standard di sicurezza e qualità, così come esigono in queste aree le migliori performance. Ciò implica il coinvolgimento diretto dei medici curanti, che devono studiare questi ambiti, imparare come possono essere migliorati e conoscere i punti di forza e i limiti della nostra attuale capacità di misurarli.

Capitolo e2 Considerazioni economiche sulla pratica della medicina

I medici devono sviluppare e tenere ben presente il problema e questa consapevolezza si deve riflettere nel loro comportamento professionale. Questo capitolo si occupa delle molteplici cause alla base dell'aumento dei costi delle cure mediche; tra queste hanno un ruolo principale le nuove tecnologie, i modi nei quali le coperture assicurative (comprese Medicare e Medicaid) possono indirizzare la richiesta di prestazioni mediche, l'influenza degli operatori, degli ospedali e delle industrie farmaceutiche e produttrici di strumenti medici sulla fornitura delle prestazioni e le differenti strategie disponibili per il controllo dei costi. Dal momento che la spesa per le cure mediche negli Stati Uniti rappresenta più del 16% del prodotto interno lordo (2005), questo capitolo dovrebbe interessare tutti i medici.

Capitolo e3 Disuguaglianze etniche e razziali in ambito sanitario

Questo capitolo illustra come tali disuguaglianze persistano nonostante i grandi miglioramenti della salute e delle aspettative di vita globali. Con l'ausilio di grafici e diagrammi si documentano la natura, l'entità e le cause delle differenze nell'assistenza medica alle minoranze. Queste cause comprendono fattori sociali, mancanza d'accesso, complessità del sistema sanitario, stereotipizzazione e fattori che dipendono dai pazienti, come la sfiducia. Sono qui raccolte le raccomandazioni chiave per migliorare la situazione, sotto forma di consiglio a tutti gli operatori (per es., essere consapevoli delle disuguaglianze, praticare un'assistenza culturalmente competente, evitare gli stereotipi e lavorare per conquistarsi la fiducia).

Capitolo e4 Questioni etiche in medicina clinica

Questo capitolo si occupa delle linee guida etiche fondamentali, dei pazienti incapaci di prendere decisioni, delle decisioni sulle terapie di sostegno dei parametri vitali, dei conflitti di interesse e della giusta assegnazione delle risorse. Il capitolo aiuta il medico a seguire due principi etici fondamentali, ma spesso in conflitto tra loro: rispettare l'autonomia del paziente e agire nel suo migliore interesse. Al centro della trattazione vi sono anche la valutazione della capacità del paziente di prendere decisioni mediche, la scelta di un sostituto e gli standard per decidere il sostituto, la cura dei pazienti terminali, la volontà di rifiutare la rianimazione e le decisioni su quando interrompere o mantenere le terapie di sostegno dei parametri vitali e il rischio rappresentato da incentivi economici, regali dalle case farmaceutiche, paura di trattare i pazienti con infezione da HIV e le relazioni sugli errori medici. I medici meno esperti acquisiranno una maggior sicurezza nell'affrontare questi problemi complicati e talvolta emotivamente logoranti.

Capitolo e5 Atlante delle eruzioni cutanee associate a febbre

Questo capitolo presenta immagini di alta qualità di una varietà di eruzioni cutanee con eziologia infettiva e comunemente associate a febbre. Anche il medico più abile ed esperto è spesso messo alla prova, dal punto di vista diagnostico, da un paziente che presenta febbre e rash, data l'ampiezza della diagnosi differenziale. Questo atlante aiuterà il medico a restringere rapidamente il campo della diagnosi differenziale, a riconoscere tempestivamente le caratteristiche chiave e a somministrare una terapia appropriata e talvolta salva-vita.

Capitolo e6 Perdita di memoria

Questo capitolo si occupa della formazione della memoria a lungo e a breve termine. La memoria a lungo termine è suddivisa in memoria dichiarativa e non dichiarativa; la prima è ulteriormente distinta in semantica ed episodica. La memoria non dichiarativa è suddivisa in abilità e abitudini (memoria procedurale), priming, condizionamento e apprendimento non associativo. Sono trattati anche tutti i substrati anatomici. La lesione di una qualsiasi delle aree associate causa deficit dell'immagazzinamento, ritenzione e recupero delle informazioni. La memoria a breve termine, o di lavoro, è situata in regioni diverse del cervello e le lesioni che ne distruggono la struttura o la funzione possono essere devastanti. Un test sulla memoria di lavoro può essere effettuato efficacemente al letto del paziente. È probabilmente opportuno che i test per la memoria più dettagliati siano somministrati da un neuropsicologo, da un neuropsichiatra o da un neurologo comportamentale.

Capitolo e7 Atlante delle manifestazioni orali delle malattie

Questo atlante presenta alcune fotografie straordinarie che illustrano molte condizioni orali che indicano la presenza di patologie sia a livello orale sia altrove. L'esame della cavità orale alla ricerca di segni clinici ha un valore significativo, poiché il suo stato di salute è connesso a malattie cardiovascolari e diabete mellito.

Capitolo e8 Approccio al paziente con soffio cardiaco

Questo capitolo fornisce una trattazione completa dei soffi cardiaci (sistolico, diastolico e continuo) rilevati mediante auscultazione, dei loro principali attributi e della risposta alle manovre mediche. Insieme all'anamnesi, al contesto clinico e ai reperti associati, questa informazione permette al medico di effettuare una diagnosi differenziale per stabilire se sia necessario agire urgentemente o se siano opportuni altri esami, come ecocardiografia, ecocardiografia transesofagea, TC o RM cardiaca.

Capitolo e9 Atlante di biopsie renali e sedimenti urinari

Questo capitolo illustra le caratteristiche diagnostiche chiave di malattie renali selezionate, ottenute con l'impiego di microscopia ottica, immunofluorescenza e microscopia elettronica. Sono documentati anche reperti comuni ottenuti dall'analisi delle urine. Il capitolo amplia la conoscenza del medico sui disturbi del rene e del tratto urinario.

Capitolo e10 Atlante delle manifestazioni cutanee delle malattie sistemiche

L'atlante fornisce le immagini di un gruppo selezionato di eruzioni infiammatorie cutanee e condizioni neoplastiche, che illustrano (1) lesioni e malattie comuni della cute, (2) tumore cutaneo non-melanoma, (3) melanoma e lesioni pigmentate, (4) malattie infettive, (5) malattie della cute immunomediate e (6) manifestazioni cutanee di malattie interne. I medici devono spesso decidere se un processo cutaneo sia confinato alla pelle – un puro even-

to dermatologico – o se sia una manifestazione di una malattia interna, correlata alle condizioni mediche complessive del paziente, dato il marcato aumento dei tumori cutanei di tipo sia non-melanoma sia melanoma.

Capitolo e11 Atlante di ematologia e analisi dello striscio di sangue periferico

Questo atlante fornisce molti esempi di strisci di sangue sia normali sia anomali e una guida alla loro interpretazione. Vengono mostrati un normale striscio di sangue periferico, granulociti, monociti, eosinofili, basofili, plasmacellule e midollo emopoietico normali. Gli strisci anomali illustrano, tra gli altri, i difetti riscontrati in condizioni come l'anemia sideropenica, l'anemia falciforme, il cancro metastatico, l'iperplasia eritroide, la leucemia mieloide acuta e linfoblastica, le leucemie croniche mieloide e linfoide, la leucemia a cellule T dell'adulto, il linfoma follicolare e il linfoma di Burkitt.

Capitolo e12 Timoma

Il capitolo inizia con una breve rivisitazione sulla composizione e sulle funzioni del timo ed elenca le diverse anomalie che si possono verificare. Un timoma si sviluppa quando le cellule epiteliali del timo si trasformano in senso neoplastico. È stato notato un legame con la miastenia gravis (MG); circa il 30% dei pazienti con timoma è affetto da MG e i pazienti con MG hanno un'alta incidenza di anomalie timiche. I timomi possono essere associati ad altre condizioni (per es., aplasia delle cellule della serie rossa), ma in modo minore. Sono riportate la stadiazione e la classificazione istologica. Allo stadio precoce, la malattia è trattata mediante resezione chirurgica, con o senza radiazioni dopo l'intervento. Un approccio multimodale viene effettuato negli stadi avanzati: chemioterapia neoadiuvante, seguita da chirurgia, radioterapia e ulteriore chemioterapia di consolidamento.

Capitolo e13 Conseguenze tardive delle neoplasie maligne e del loro trattamento

Questo capitolo si occupa delle conseguenze a lungo termine del trattamento del cancro con esito positivo. Alcuni problemi possono essere correlati al cancro stesso o al normale processo di invecchiamento, ma molti sono provocati dalla terapia, sia essa chirurgica, radioterapia o chemioterapia. Possono essere associati anche problemi psicosociali. Le conseguenze sono trattate in due modi – per sistema d'organo e per tipo di cancro. Al giorno d'oggi è palese che il monitoraggio dei sopravvissuti a un cancro rappresenta una componente critica della loro salute complessiva e che alcuni aspetti del trattamento primario dovrebbero essere modificati, se possibile, per ridurre le conseguenze tardive.

Capitolo e14 Diagnosi di laboratorio delle malattie infettive

Il capitolo documenta l'evoluzione dei metodi utilizzati nei laboratori di microbiologia clinica per rilevare e identificare virus, batteri, funghi e parassiti e per determinare la suscettibilità agli antibiotici dei batteri e dei funghi patogeni. I metodi di determinazione variano dall'identificazione al microscopio, con l'aiuto di una grande varietà di colorazioni, fino a sistemi che rilevano e amplificano i segnali biologici. I metodi di identificazione comprendono sia la classica fenotipizzazione biochimica sia metodi più sofisticati come la gas-cromatografia e i test degli acidi nucleici. L'ampia tabella, che fornisce istruzioni chiare e precise per la raccolta e il trasporto dei campioni al laboratorio per la coltura, è forse più utile ai non specialisti.

Capitolo e15 Infezioni da ustioni, morsi e graffi

Questo capitolo descrive in modo dettagliato le conseguenze di lesioni della cute derivate da morsi e graffi di animali, che permettono l'inoculazione di microrganismi nei tessuti più profondi e suscettibili dell'ospite, e dalle ustioni, che possono provocare una distruzione massiva della cute e disturbi a carico dell'immunità umorale e cellulare. La flora autoctona del paziente e gli organismi presenti in ambiente ospedaliero possono provocare infezioni dei tessuti ustionati e la frequenza di tali infezioni è proporzionale all'entità e alla gravità della lesione. L'immunosoppressione che deriva dalle ustioni gravi espone il paziente anche al rischio di infezioni, così come le manipolazioni necessarie per la cura. Sono descritti in dettaglio i rischi di infezione, sia locali sia sistemici, che possono derivare dalla varietà di microrganismi coinvolti in un morso animale o umano. La sezione sul trattamento si occupa della gestione delle ferite, della terapia antibiotica delle infezioni conclamate e a scopo profilattico e della profilassi di tetano e rabbia.

Capitolo e16 Diagnosi di laboratorio delle infezioni parassitarie

Questo capitolo enfatizza l'importanza dell'anamnesi e dell'epidemiologia. Le tabelle forniscono informazioni chiave su distribuzione geografica, trasmissione, localizzazione anatomica e metodi impiegati per la diagnosi delle infestazioni da platelminti e nematodi e delle infezioni da protozoi. Queste tabelle dovrebbero aiutare il medico a selezionare il fluido corporeo o il sito bioptico appropriato per l'esame microscopico. Altre tabelle forniscono le indicazioni necessarie all'identificazione del parassita nei campioni derivati da specifiche localizzazioni anatomiche. Sono elencati anche i parassiti spesso associati a eosinofilia e i test sierologici e molecolari attualmente disponibili per identificare le infezioni parassitarie.

Capitolo e17 Farmacologia degli agenti per il trattamento delle infezioni parassitarie

Questo capitolo affronta esclusivamente le proprietà farmacologiche degli agenti impiegati nel trattamento delle infezioni provocate da parassiti. Informazioni sui principali effetti tossici di questi agenti, sullo spettro di attività e sulla sicurezza per l'uso in gravidanza e durante l'allattamento sono riportate nel capitolo 201.

Capitolo e18 Atlante di campioni di sangue nella malaria e nella babebiosi

Le illustrazioni di questo capitolo forniscono strisci ematici sia sottili sia spessi con *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Lo striscio spesso permette di rilevare la presenza di parassiti a una densità inferiore a 50 per microlitro, con una grande sensibilità; lo striscio sottile è migliore per la classificazione e fornisce utili informazioni prognostiche in caso di malaria grave da *falciparum*. È incluso uno striscio sottile che mostra i trofozoiti della *Babesia*.

Capitolo e19 Atlante di elettrocardiografia

Questo capitolo mostra elettrocardiogrammi a integrazione di quelli riportati nel capitolo 221. Le interpretazioni enfatizzano i reperti di specifico valore didattico.

Capitolo e20 Atlante di imaging cardiologico non invasivo

Questo capitolo presenta una serie di video-clip "in tempo reale," come vengono visti nella pratica clinica, come pure sotto forma di immagini statiche. L'imaging cardiaco non invasivo è essenziale per la diagnosi e la gestione di pazienti con malattia vascolare nota o sospetta. Questo atlante integra il capitolo 222, che descrive i principi e le applicazioni cliniche di queste importanti tecniche.

Capitolo e21 Atlante delle aritmie cardiache

Questo capitolo mostra elettrocardiogrammi a integrazione di quelli riportati nei capitoli 225 e 226. Le interpretazioni enfatizzano i reperti di specifico valore didattico.

Capitolo e22 Atlante dell'aterosclerosi

L'atlante contiene sei video che illustrano alcune delle attuali nozioni sull'aterosclerosi. Gli argomenti trattati comprendono la pressione differenziale, l'instabilità delle placche, rudimenti sulle lipoproteine importanti dal punto di vista clinico, la formazione e le complicanze delle placche aterosclerotiche, i meccanismi di aterogenesi e le alterazioni metaboliche alla base della sindrome metabolica.

Capitolo e23 Atlante della rivascolarizzazione percutanea

L'atlante presenta sette studi su singoli casi che variano dallo shock cardiogeno con ostruzione dell'arteria coronaria principale sinistra, alla sostituzione percutanea della valvola aortica. I casi, che sono illustrati mediante una selezione di elettrocardiogrammi, video di angiogrammi, grafici e TC, forniscono un valido strumento didattico.

Capitolo e24 Atlante di immagini del torace

Questo atlante è una raccolta di radiografie e tomografie toraciche che illustrano i più importanti reperti specifici, classificati come perdite di volume, perdite di parenchima, processi interstiziali, processi alveolari, bronchiectasie, anomalie pleuriche, noduli e masse e anomalie dei vasi polmonari.

Capitolo e25 Endoscopia digestiva

Questo atlante mostra i dati endoscopici di una varietà di infezioni, condizioni infiammatorie, vascolari e neoplastiche. Sono illustrate anche condizioni premaligne come l'esofago di Barrett e poliposi del colon. Al termine del capitolo alcuni video illustrano le modalità di trattamento endoscopico di emorragie gastrointestinali, polipi e calcoli biliari.

Capitolo e26 Atlante istologico del fegato

L'atlante fornisce esempi di caratteristiche morfologiche comuni di disturbi epatici acuti e cronici – alcuni a carico delle aree lobulari, altri dei tratti portali. Si pensa che la biopsia epatica rappresenti il "gold standard" per la valutazione del danno epatico e della fibrosi. Altre caratteristiche istologiche importanti comprendono quelle rinvenute nella steatosi epatica, il danno dei dotti biliari nel tratto portale, l'infiltrazione di plasmacellule e l'infiammazione a carico del sistema venoso portale.

Capitolo e27 Immunodeficienze primitive: tabelle

Le tabelle di questo capitolo si aggiungono alle informazioni fornite dal capitolo 310 ed elencano (1) le immunodeficienze associate o secondarie ad altre condizioni e (2) i geni o i loci genici associati alle immunodeficienze primitive.

Capitolo e28 Atlante di imaging clinico nelle malattie vasculitiche

L'atlante integra le informazioni fornite nel capitolo 319 mediante l'impiego di immagini che illustrano le caratteristiche associate a sindromi vasculitiche come la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Churg-Strauss, la poliarterite nodosa, l'arterite a cellule giganti e l'arterite di Takayasu. Le immagini sono principalmente TC e arteriogrammi.

Capitolo e29 Atlante delle manifestazioni cliniche delle malattie metaboliche

L'atlante fornisce una visione generale di malattie metaboliche selezionate, che può essere utilizzata per facilitare l'apprendimento e quindi migliorare la capacità di riconoscere e curare i pazienti affetti da queste patologie. Lo studio delle malattie metaboliche è stato prezioso per i progressi nella comprensione della genetica umana, portando a nuovi approcci terapeutici come i programmi di screening, trapianti di sangue e di organi, terapia genica e terapia enzimatica sostitutiva.

Capitolo e30 Atlante di neuroimaging

Questo atlante illustra 29 casi con lo scopo di assistere il medico che cura pazienti con sintomi neurologici. La maggior parte delle immagini è ottenuta tramite RM; altre tecniche utilizzate sono l'angiografia a RM e convenzionale e la TC. Sono illustrate molte malattie neurologiche, come la tubercolosi del sistema nervoso centrale (SNC), la neurosifilide, l'aspergillosi del SNC, la neurosarcoidosi, la stenosi delle arterie cerebrali medie, le vasculiti del SNC, la malattia di Huntington e la mielite traversa acuta.

Capitolo e31 Tecniche di studio elettrodiagnostiche per le malattie del sistema nervoso: EEG, potenziali evocati ed EMG

Questo capitolo si occupa delle due tecniche principali per l'elettrodiagnosi dei sintomi neurologici: l'elettroencefalogramma (EEG) e l'elettromiogramma (EMG). Vengono anche trattati i potenziali evocati (sensoriali, cognitivi e motori). L'EEG è il metodo più utile per valutare i pazienti con sospetta epilessia, ma è utile anche per la valutazione dello stato di coma e come strumento per lo screening non invasivo delle anomalie strutturali di tipo focale del cervello. L'EMG permette di scoprire disturbi delle unità motorie e di caratterizzarle come neurogene o miopatiche, e i reperti possono fornire una guida per stimare la gravità di un disturbo acuto nervoso o, nelle patologie croniche o degenerative, per accertare se il processo è attivo o progressivo – dato importante per la prognosi. Sono trattati anche gli studi della conduzione nervosa, che completano l'EMG.

Capitolo e32 Tecnica della puntura lombare

Questo capitolo spiega nel dettaglio (mediante illustrazioni) la procedura per la puntura lombare (PL): dalle indicazioni per l'imaging e gli esami di laboratorio prima della PL, all'analgesia, al posizionamento fino alla procedura stessa (compreso come affrontare le complicanze che possono insorgere durante la PL). È presente anche una sezione sulla complicanza principale – la cefalea post-PL – e sulle cause, le terapie e le strategie per evitarla.

Capitolo e33 Argomenti particolari relativi alla consulenza neurologica intraospedaliera

Questo capitolo fornisce una trattazione delle malattie neurologiche e delle sindromi che rappresentano una ragione comune per la consulenza su pazienti ricoverati e che non sono trattate in altre parti di questo testo. Sono descritte dettagliatamente disfunzioni del sistema nervoso centrale (stati di iperperfusione, danno cerebrale post-bypass cardiaco e danno successivo a trapianti d'organo), complicanze neurologiche comuni dei disturbi elettrolitici (iper- e iponatriemia, iperosmolarità, ipo- e iperkaliemia e alterazioni del calcio e del magnesio) e disfunzioni del sistema nervoso periferico (inclusi l'intrappolamento e le neuropatie ostetriche).

Capitolo e34 Avvelenamento da metalli pesanti

Questo capitolo fornisce informazioni specifiche sui quattro principali metalli pesanti che mettono significativamente a rischio la salute in seguito a esposizione occupazionale o ambientale: piombo, mercurio, arsenico e cadmio. Una tabella riporta in modo chiaro e dettagliato le principali fonti, il metabolismo, gli effetti tossici, la diagnosi e la terapia appropriata per l'avvelenamento provocato da questi metalli. Altri metalli trattati, non elencati in tabella, sono rame, selenio, alluminio, cromo, manganese e tallio.

Capitolo e35 Avvelenamento da farmaci e loro sovradosaggio

Questo capitolo fornisce una trattazione esauriente degli effetti avversi dose-dipendenti in seguito a esposizione a sostanze chimiche, farmaci o altri xenobiotici. La sezione sulla diagnosi fornisce una trattazione completa dell'esame obiettivo, delle analisi di laboratorio, degli esami elettrocardiografici e radiologici e delle analisi tossicologiche. La sezione sul trattamento illustra nel dettaglio i principi generali della terapia, le cure di sostegno, la prevenzione dell'assorbimento del veleno, l'aumento dell'eliminazione, la somministrazione di antidoti e la prevenzione nei confronti di una nuova esposizione. Le caratteristiche fisiopatologiche e il trattamento di sindromi tossiche e avvelenamenti specifici sono presentati sotto forma di tabelle.

Capitolo e36 Biomarker polmonari nella BPCO

L'interesse per l'uso di marcatori biologici per comprendere e monitorare l'infiammazione dei tratti respiratori nei pazienti affetti da BPCO si è molto accresciuto. Per biomarker si intende qualsiasi molecola o materiale (cioè cellule e tessuti) che riflette il processo della malattia. Questo capitolo si occupa, tra gli altri argomenti, di biopsie bronchiali, lavaggi broncoalveolari ed esame dell'escreato.

Capitolo e37 Malattia di Chagas: progressi nella diagnosi e nel trattamento

La miocardiopatia di Chagas è la principale complicanza che deriva dall'infezione da *Tripanosoma cruzi*. Questa infezione è correlata alla stretta prossimità tra uomini e triatomine portatrici di *T. cruzi*. Il capitolo tratta la diagnosi di laboratorio e la terapia eziologica e complementare della patologia.

Capitolo e38 La polipillola

Diversi fattori di rischio contribuiscono a causare l'aterosclerosi delle arterie coronarie e alcuni possono essere ridotti da una varietà di farmaci. Questo capitolo discute i vantaggi e gli svantaggi di combinare questi farmaci in un'unica pillola, la cosiddetta polipillola. I vantaggi comprendono la praticità della somministrazione, il fatto che include tutti i farmaci che si pensa possano essere utili per la prevenzione, il basso costo e, probabilmente, un aumento della compliance; gli svantaggi comprendono un possibile sovra-trattamento dei pazienti a basso rischio e un possibile sotto-trattamento dei pazienti ad alto rischio e la presenza di effetti collaterali di uno o più componenti. Gli Autori sottolineano il fatto che il ruolo della polipillola nella prevenzione secondaria e ad alto rischio è ancora speculativo e che è necessario effettuare ulteriori sperimentazioni. Il rischio maggiore legato alla polipillola sembra essere la possibilità che sia il paziente sia il medico abbassino la guardia rispetto al cessare di fumare e al modificare uno stile di vita sedentario e una dieta poco salubre – tecniche di provata efficacia per la modificazione del rischio.

Capitolo e39 DNA mitocondriale, caratteri e patologie ereditabili

La struttura e la funzione del DNA mitocondriale (mtDNA) sono trattate approfonditamente in questo capitolo, che discute il concetto secondo cui il carico totale cumulativo di mutazioni somatiche dell'mtDNA acquisito con l'età può contribuire all'invecchiamento e ai comuni disturbi correlati all'età. Sono incluse anche una visione d'insieme delle caratteristiche cliniche e patologiche delle malattie umane legate all'mtDNA e alla loro presentazione (rafforzata da utili tabelle) e una discussione sul ruolo delle mutazioni a carico del mtDNA, particolarmente nella sindrome metabolica, nel diabete mellito di tipo 2 e nelle sindromi neurodegenerative. Completano la discussione il counseling genetico e il trattamento delle malattie mitocondriali.

PARTE 1: Introduzione alla medicina clinica

1 La pratica della medicina

Gli Editors

IL MEDICO DEI NOSTRI GIORNI

Nessuna occasione, responsabilità o dovere più importante può capitare a un essere umano che quello di diventare medico. Nella cura di chi soffre, egli necessita di competenza tecnica, di conoscenze scientifiche e di comprensione umana. Dal medico ci si aspetta tatto, attenzione e comprensione, poiché il paziente non è una semplice collezione di sintomi, segni, funzioni alterate, organi lesi o sensazioni disturbate. Egli è un essere umano, con paure e speranze, che cerca sollievo, aiuto e rassicurazione.

Harrison's Principles of Internal Medicine, 1950

La pratica della medicina è cambiata significativamente da quando è stata pubblicata la prima edizione di questo volume, nel 1950. L'avvento della biologia molecolare con le sue enormi implicazioni per le scienze biologiche (la chiarificazione della sequenza del genoma umano), le tecniche sofisticate di diagnostica per immagini e i progressi dell'informatica applicata alle scienze biologiche, nonché nella "information technology", hanno contribuito a un rapido incremento delle informazioni scientifiche, le quali hanno fondamentalmente cambiato il modo in cui definiamo, diagnosticamo, trattiamo e preveniamo le malattie. Questa vera esplosione di conoscenze scientifiche non è affatto statica, poiché essa prosegue e si intensifica con il passare del tempo.

L'ormai diffusa utilizzazione delle cartelle cliniche elettroniche e di Internet ha cambiato il modo in cui pratichiamo la medicina e scambiamo informazioni. Il medico di oggi si sforza di integrare il grande quantitativo di conoscenze scientifiche nella pratica quotidiana, ma è importante ricordare è che lo scopo ultimo della medicina è trattare il paziente. Nonostante oltre cinquant'anni di progressi scientifici, a partire dalla prima edizione di questo testo, resta di importanza critica sottolineare che al cuore del successo della terapia si trova un'intima relazione tra il medico e paziente.

La scienza e l'arte della medicina La tecnologia basata sulla scienza e il ragionamento deduttivo* costituiscono il fondamento per la soluzione di molti problemi clinici. Spettacolari progressi nella biochimica, nella biologia cellulare e nella genomica, uniti alle tecniche di diagnostica per immagini di recente sviluppo, consentono l'accesso alle parti più remote della cellula e alle aree più nascoste dell'organismo. Le scoperte circa la natura dei geni e delle singole cellule hanno aperto la strada alla costituzione di nuove basi molecolari della fisiologia dei sistemi. Siamo sempre più in grado di comprendere come piccoli mutamenti in molti geni differenti possano ripercuotersi sulla funzione delle cellule. Stiamo cominciando a decifrare i complessi meccanismi mediante i quali i geni sono soggetti a regolazione. Oggi consideriamo in modo nuovo il ruolo delle cellule staminali nella funzione dei tessuti normali e nello sviluppo delle neoplasie maligne, delle malattie degenerative e di altri disturbi. Le conoscenze raccolte dalla scienza medica hanno già migliorato e sicuramente miglioreranno ancora la nostra comprensione di malattie e processi morbosi complessi, offrendo nuovi approcci di terapia e di prevenzione. Nondimeno, l'abilità nelle applicazioni più sofisticate delle tecnologie di laboratorio nonché nell'uso delle più recenti modalità terapeutiche, non è da sola in grado di fare un buon medico.

Quando un paziente pone problemi clinici difficili, un medico valido deve essere capace di identificare gli elementi cruciali in un'anamnesi complessa e nell'esame obiettivo, per prescrivere i test di laboratorio adeguati e per estrarre i risultati chiave dai dati che si affollano sulle stampate dei computer, allo scopo di stabilire se "trattare" oppure se "restare in osservazione". Decidere se valga la pena di seguire un indizio clinico, oppure se di questo non si debba tenere conto e soppesare se un trattamento proposto non comporti rischi maggiori della stessa malattia, rappresentano giudizi essenziali che il clinico abile deve emettere molte volte al giorno. L'associazione di conoscenza medica, intuizione, esperienza e giudizio definisce l'***arte della medicina***, che è necessaria alla pratica medica quanto una solida base scientifica.

ASPETTI CLINICI

Raccolta dell'anamnesi La scrittura della storia clinica relativa a una malattia dovrebbe comprendere tutti i fatti di rilevanza medica della vita del paziente. La massima attenzione deve essere riservata agli eventi recenti.** Il paziente, a un certo punto, dovrà avere l'opportunità di raccontare la storia della propria malattia senza essere spesso interrotto; quando è il caso, inoltre, dovrà ricevere espressioni di interesse, di incoraggiamento e di umana solidarietà da parte del medico. Quest'ultimo deve ricordare sempre che qualsiasi evento correlato al paziente, sebbene sembri di scarso risalto, può rappresentare la chiave per la soluzione del problema clinico. In generale, solo i pazienti che si sentono a loro agio forniscono al medico informazioni complete. Pertanto, mettere il paziente a proprio agio quanto più possibile contribuisce in modo sostanziale alla raccolta di un'anamnesi clinica adeguata.

Un'anamnesi che abbia un reale valore informativo è qualcosa di più di un elenco ordinato di sintomi; ascoltando il paziente e osservando il modo in cui questi descrive i propri sintomi, il medico può farsi un'utile idea del problema. Le inflessioni della voce, l'espressione del viso, la gestualità e l'atteggiamento, vale a dire il cosiddetto "linguaggio del corpo" possono rivelare importanti indizi riguardo al significato dei sintomi per il paziente stesso. I pazienti non hanno tutti lo stesso grado di cultura medica, né la stessa capacità di ricordare correttamente i fatti. Pertanto l'anamnesi deve essere, ogni volta che ciò sia possibile, confermata da dati specifici. Anche l'anamnesi sociale può offrire importanti elementi per la formulazione di ipotesi diagnostiche. L'anamnesi familiare non soltanto permette di identificare rare patologie mendeliane all'interno di una famiglia, ma spesso rivela fattori di rischio per malattie comuni come le coronaropatie, l'ipertensione o l'asma. Una completa e approfondita anamnesi familiare può richiedere il contributo di diversi parenti, allo scopo di assicurarne la completezza e l'accuratezza. Nondimeno, una volta redatta, una storia può facilmente dover essere aggiornata. Il processo di raccolta dell'anamnesi offre l'opportunità di osservare il comportamento del paziente e di ricercare elementi da approfondire nel corso dell'esame obiettivo.

Il fatto stesso di invitare il paziente a parlare di sé offre al medico un'occasione per stabilire o per incrementare quel legame unico che costituisce la base del rapporto ideale fra medico e paziente. Questo processo aiuta il medico a sviluppare la capacità di valutare la percezione che lo stesso paziente ha della malattia, nonché le sue aspettative relative al medico e al sistema dell'assistenza sanitaria. Sebbene le attuali condizioni del sistema sanitario possano imporre limitazioni di tempo nelle visite al paziente, è importante evitare di raccogliere troppo velocemente l'anamnesi, poiché il paziente può ricevere l'impressione che ciò che racconta non abbia importanza per il medico e, pertanto, può tenere per sé informazioni pertinenti e importanti. Non sarà mai abbastanza sottolineata la necessità di riservatezza del rapporto tra medico e paziente.

* Il problema relativo alla natura della medicina clinica e al tipo di argomentazioni che vengono impiegate nelle scienze teoriche e in quelle applicate è stato oggetto di numerose discussioni negli ultimi decenni. La clinica si configura, dal punto di vista metodologico, come una "scienza dell'individuale" e, di regola, fa uso nella diagnostica di argomentazioni probabilistiche fondate sul teorema di Bayes. Per ulteriori approfondimenti circa i problemi metodologici legati alla medicina clinica si rimanda ai seguenti volumi:

- Antiseri D.: *Teoria unificata del metodo.* UTET Libreria. Torino, 2001.
- Austoni M., Federspil G.: *Principi di metodologia clinica.* CEDAM. Padova, 1975.
- Austoni M. (a cura di): *Riflessioni metodologiche.* Piccin. Padova 1998.
- Azzone GF.: *La rivoluzione nella medicina.* McGraw-Hill Italia. Milano, 2000.
- Baldini M.: *Epistemologia contemporanea e clinica medica.* Città di Vita. Firenze, 1975.
- Federspil G.: *I fondamenti del metodo in medicina clinica e sperimentale.* Piccin. Padova, 1980.
- Federspil G.: *Logica clinica. I principi del metodo in medicina.* The McGraw-Hill Companies. Milano, 2004.
- Federspil G., Giaretta P., Rugarli C., Scandellari C., Serra P.: *Filosofia della medicina.* Raffaello Cortina. Milano, 2008.
- Giarretta P., Federspil G.: *Il procedimento clinico. Analisi logica di un caso.* Piccin. Padova, 1980.
- Poli E.: *Metodologia medica.* Principi di logica e pratica clinica. Rizzoli. Milano, 1965.
- Scandellari C.: *La diagnosi clinica.* Principi metodologici del procedimento decisionale. Masson. Milano, 2005.
- Scandellari C., Federspil G. (a cura di): *Scoperta e diagnosi in medicina. Discussioni sul metodo d'indagine nelle scienze biomediche.* Piccin. Padova, 1982.
- Scandellari C., Federspil G.: *Metodologia clinica.* Pozzi Editore. Roma, 1985.
- Taggard P.: *La spiegazione scientifica della malattia.* Mc Graw-Hill Italia. Milano, 2000. [*N.d.C.*].

** Questi consigli hanno un puro valore pratico e orientativo. Appare infatti del tutto evidente che non è possibile raccogliere "tutti" i fatti di rilevanza medica della vita di un paziente. Ciò per due ordini di ragioni: 1) perché spesso la "rilevanza" di un evento può essere giudicata solo a posteriori; 2) perché la rilevanza di un evento può cambiare con il cambiare delle teorie scientifiche accettate in un certo momento storico. Inoltre, anche l'attenzione ai fatti recenti appare opinabile: infatti molte malattie traggono origine da episodi avvenuti in un tempo lontano. [*N.d.C.*]

Esame obiettivo Lo scopo dell'esame obiettivo consiste nell'identificare i segni obiettivi della malattia. Il significato di queste indicazioni obiettive di malattia assume ancora maggiore importanza quando esse confermano alterazioni funzionali o strutturali che già l'anamnesi del paziente aveva indotto a sospettare. Talora, tuttavia, i reperti obiettivi rappresentano gli unici segnali di malattia.

L'esame obiettivo deve essere effettuato in modo metodico e completo, tenendo in considerazione sia gli eventuali disagi del paziente, sia il suo pudore. Sebbene l'attenzione sia spesso già indirizzata dall'anamnesi verso l'organo o la parte del corpo ammalata, l'esame obiettivo di un nuovo paziente deve estendersi dalla testa ai piedi, nella ricerca oggettiva di qualsiasi anomalia. Se l'esame obiettivo non viene svolto in maniera sistematica ed eseguito in modo standardizzato nei diversi pazienti, è possibile incorrere inavvertitamente in gravi omissioni. I risultati dell'esame obiettivo, come pure i dettagli dell'anamnesi, devono essere annotati al momento del loro rilevamento e non a distanza di ore, quando possono manifestarsi distorsioni nel ricordo. L'abilità nella diagnosi raggiunta mediante l'esame obiettivo si acquisisce con l'esperienza, ma non è con la sola abilità tecnica che si raggiunge il successo nell'individuare i segni di malattia. La scoperta di alcune petecchie sparse, di un debole soffio diastolico o di una piccola massa addominale non è una questione di acutezza di occhio o di orecchio, né di particolare sensibilità delle dita, bensì di una mente aperta e attenta ai reperti da rilevare. Poiché i reperti obiettivi sono soggetti a mutamenti nel tempo, l'esame obiettivo deve essere ripetuto a seconda delle esigenze cliniche. Dal momento che è disponibile un gran numero di esami diagnostici di elevata sensibilità, in particolare le tecniche di diagnostica per immagini, si può essere tentati di dare meno importanza all'esame obiettivo. In realtà, molti pazienti vengono visitati per la prima volta dopo una serie di test diagnostici i cui risultati sono noti. Ciò non deve far sì che il medico rinunci a eseguire un approfondito esame obiettivo, in quanto spesso vengono rilevati reperti clinici che sono sfuggiti ai test diagnostici eseguiti prima dell'esame.

Studi diagnostici I medici fanno sempre più affidamento su una gran quantità di test di laboratorio per risolvere i problemi clinici. Tuttavia, l'accumulo di dati di laboratorio non solleva il medico dalla responsabilità di un'attenta osservazione, quando egli esamina e studia il paziente. È inoltre di importanza fondamentale conoscere le limitazioni dei test diagnostici. In virtù della loro oggettività, della loro complessità e della loro apparente precisione, esse spesso acquisiscono un'aura di affidabilità, senza che vengano considerate le possibilità di errore derivanti dalle stesse indagini, dagli strumenti utilizzati per effettuarle e dalle persone che le eseguono e che le interpretano. I medici devono tenere conto del costo degli esami di laboratorio che prescrivono, in rapporto al valore delle informazioni che probabilmente essi apporteranno.

Raramente si prescrivono singoli test di laboratorio. Piuttosto, le indagini vengono generalmente effettuate in "batterie" costituite da test multipli, che risultano spesso utili. Per esempio, i reperti di anomalie della funzione epatica potranno offrire un utile indizio relativo a sintomi non specifici, come la debolezza generalizzata e l'aumento dell'affaticabilità, indicando la diagnosi di un'epatopatia cronica. Talora una singola anomalia, come un'elevata calcemia, è indicativa di particolari malattie, come per esempio l'iperparatiroidismo o una neoplasia maligna.

L'uso critico dei test di screening, come la determinazione della concentrazione di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL), può essere utilissimo. Un gruppo di indagini di laboratorio può essere effettuato in modo adeguato su un singolo campione a un costo relativamente basso. I test di screening forniscono il maggior numero di informazioni quando sono volti a scoprire malattie o disturbi comuni e quando i loro risultati indicano la necessità di altri test utili o di interventi che possono essere costosi. D'altro canto, i dati quantitativi biochimici, insieme a semplici indagini di laboratorio quali l'esame emocromocitometrico, l'esame delle urine e la velocità di eritrosedimentazione, spesso offrono importanti indizi relativi alla presenza di un processo patologico. D'altro canto, il medico deve imparare a valutare opportunamente quelle occasionali anomalie nei test di screening che non indicano necessariamente un significativo stato di malattia. Uno studio approfondito effettuato per un singolo dato alterato in un soggetto che per il resto è in buone condizioni cliniche, si risolverà quasi sempre in una perdita di tempo e di risorse. Fra gli oltre 40 test che vengono effettuati di routine, non è insolito che uno o due possano riportare risultati lievemente anomali. In assenza di concreti sospetti clinici, le indagini che hanno dato risultati alterati vengono di solito ripetute allo scopo di verificare che non si tratti di errori del laboratorio. Se si ha conferma dell'alterazione, è importante considerare il suo potenziale significato nel contesto delle condizioni del paziente e dei risultati delle altre indagini.

Lo sviluppo di studi tecnicamente migliori, con maggiore sensibilità e specificità nella diagnostica per immagini, è uno dei settori della medicina in più rapido avanzamento. Queste indagini offrono informazioni anatomiche molto dettagliate, le quali possono rappresentare la chiave di volta del processo decisionale medico. L'ecografia, diversi tipi di scintigrafia, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e la tomografia a emissione di positroni si sono rivelate utili per i pazienti, soppiantando approcci più vecchi e più invasivi e aprendo nuove prospettive diagnostiche. La conoscenza delle capacità di queste indagini e della loro rapidità nel condurre a una diagnosi rappresenta una tentazione per l'esecuzione di una batteria di studi morfologici. Tutti i medici hanno avuto esperienze nelle quali gli studi per immagini hanno prodotto reperti che hanno portato a una diagnosi inaspettata. Nondimeno, è il paziente che deve sottoporsi a ciascuno di questi test e che ne sopporta comunque il costo anche quando non sono necessari. Un medico abile deve imparare a usare questi potenti mezzi diagnostici con giudizio, tenendo sempre conto se i loro risultati possano influire sulla gestione del caso ed essere utili al paziente.

PRINCIPI DELL'ASSISTENZA AL PAZIENTE

Medicina basata su prove di efficacia La "evidence-based medicine" si riferisce all'idea che le decisioni cliniche siano formalmente sostenute da dati, preferibilmente derivati da indagini cliniche prospettiche, randomizzate e controllate. Ciò si pone in netto contrasto con le esperienze occasionali dei medici, che possono essere spesso fonte di distorsioni. A meno che non siano veramente consapevoli dell'importanza di utilizzare studi ampi, più oggettivi, per prendere decisioni, perfino i medici più esperti possono essere influenzati da recenti incontri con pazienti particolari. La medicina basata su prove di efficacia è diventata sempre più una parte importante della pratica di routine della medicina e ha condotto alla pubblicazione di molte linee guida pratiche.

Linee guida pratiche Le organizzazioni professionali e le istituzioni pubbliche sviluppano linee guida pratiche formali per aiutare i medici e altri operatori sanitari a prendere decisioni diagnostiche e terapeutiche che siano basate su prove di efficacia, vantaggiose sotto il profilo del rapporto tra costi ed efficacia, e appropriate quanto più possibile a un particolare paziente e a una particolare situazione clinica. A mano a mano che le prove disponibili come fondamento della pratica medica aumentano, le linee guida possono offrire un'utile cornice per la gestione di pazienti con particolari diagnosi o sintomi peculiari. Esse possono proteggere i pazienti, soprattutto quelli con scarse possibilità di fare ricorso a forme adeguate di assistenza, dal pericolo di ricevere un'assistenza di livello inferiore al dovuto. Le linee guida possono, inoltre, proteggere gli operatori sanitari coscienziosi da accuse infondate di colpe professionali* e, infine, possono ridurre i costi sociali eccessivi associati a un uso improprio delle risorse mediche. Nell'uso delle linee guida pratiche, tuttavia, è necessario fare attenzione poiché esse tendono a semplificare eccessivamente la complessità della medicina**. Inoltre, gruppi di studiosi con prospettive differenti possono sviluppare raccomandazioni divergenti riguardo a questioni di basilare importanza come, per esempio, la necessità di periodiche sigmoidoscopie nei soggetti di mezza età. Le linee guida non tengono conto, né potrebbero, del fatto che ciascun individuo è unico, così come lo è la particolare malattia nel singolo caso. Il compito del medico è di integrare nella pratica clinica le utili raccomandazioni offerte dagli esperti che elaborano le linee guida cliniche, senza accettarle in modo acritico o esserne condizionato in misura eccessiva.

Il processo decisionale in medicina Il processo decisionale medico rappresenta una responsabilità importante per il medico e ha luogo in ogni fase del processo diagnostico e terapeutico. Esso comprende la richiesta di ulteriori esami o di consulti, così come le decisioni circa la prognosi e la terapia. Questo processo richiede un'approfondita conoscenza della fisiopatologia e della storia naturale della malattia. Come si è detto sopra, il processo decisionale medico deve essere basato su prove di efficacia, in modo che i pazienti possano ottenere l'intero beneficio della conoscenza scientifica che è disponibile per il loro medico. La formulazione della diagnosi differenziale richiede non soltanto un'ampia base di conoscenze, ma anche la capacità di valutare le probabilità relative al verificarsi delle diverse malattie. L'applicazione del metodo scientifico, che comprende la formazione delle ipotesi e la raccolta dei dati, è

* È bene però ricordare che le linee guida espongono anche il medico al pericolo di venire accusato per non aver applicato certi suggerimenti, anche nei casi in cui quei suggerimenti non apparivano adeguati alla concreta situazione clinica del paziente. [*N.d.C.*]

** È però necessario anche sottolineare che la disponibilità delle linee guida può diminuire lo spirito critico del medico e indurlo ad applicare in modo meccanico i suggerimenti esposti. [*N.d.C.*]

di importanza essenziale per il processo di accettazione o di rifiuto di una particolare diagnosi. Il ragionamento clinico per la formulazione della diagnosi differenziale è un processo che si articola nel tempo. Man mano che si acquisiscono nuove informazioni o risultati dei test, il gruppo dei processi morbosi presi in considerazione può essere ridotto o ampliato a seconda dei casi.

Nonostante l'importanza della medicina basata su prove di efficacia, gran parte del processo decisionale medico poggia sul giudizio dell'operatore: si tratta di un processo difficile da quantificare e perfino da valutare in modo qualitativo. I medici devono utilizzare le loro conoscenze e la loro esperienza al fine di soppesare i fattori noti insieme alle inevitabili incertezze, per arrivare a formulare un giudizio idoneo; ciò è particolarmente importante quando non sia disponibile una base di prove pertinenti. Diversi strumenti quantitativi possono essere di grandissima utilità per sintetizzare le informazioni disponibili: fra tali strumenti figurano le indagini diagnostiche, il teorema di Bayes e modelli statistici multivariati. Le *indagini diagnostiche* servono a ridurre l'incertezza relativa a una diagnosi o a una prognosi di un particolare individuo e ad aiutare il medico a decidere quale sia il modo migliore per gestire una condizione patologica nel caso singolo. L'insieme dei test diagnostici rappresenta un complemento dell'anamnesi e dell'esame obiettivo. L'accuratezza di un test viene accertata determinando la sua sensibilità (il tasso di veri positivi) e la sua specificità (il tasso di veri negativi), come pure il valore predittivo di un risultato positivo o negativo. Il *teorema di Bayes* utilizza le informazioni relative alla sensibilità e alla specificità di un test, in associazione con la probabilità di una diagnosi rilevata precedentemente, allo scopo di individuare matematicamente la probabilità dell'affidabilità della diagnosi dopo che il test è stato effettuato. Problemi clinici più complessi possono essere affrontati con *modelli statistici multivariati*, in grado di generare informazioni molto accurate perfino quando fattori multipli agiscono individualmente o insieme, influenzando il rischio di malattia, la sua progressione o la risposta al trattamento. Studi di confronto fra l'efficacia dei modelli statistici e l'efficacia di medici esperti hanno documentato un'accuratezza diagnostica equivalente, sebbene i modelli statistici diano luogo a comportamenti più coerenti. Pertanto i modelli statistici multivariati possono essere particolarmente utili per i medici meno esperti. **Per una discussione più estesa e approfondita del processo decisionale nella medicina clinica si rimanda al capitolo 3.**

Cartelle cliniche elettroniche La nostra crescente fiducia nei computer e nella forza della tecnologia informatica svolge un ruolo sempre più importante in medicina. L'accesso ai dati di laboratorio avviene quasi universalmente attraverso il computer. In molti centri medici, oggi, esistono cartelle cliniche elettroniche, un'immissione delle richieste computerizzata e un'identificazione dei farmaci attraverso codici a barre. Alcuni di questi sistemi sono interattivi e forniscono ausili mnemonici o avvisi concernenti i possibili errori medici. Sotto molti profili, il sistema sanitario è arretrato rispetto ad altre realtà di tipo industriale nell'adozione della tecnologia informatica. Le cartelle cliniche elettroniche possiedono potenzialità straordinarie per fornire un rapido accesso alle informazioni cliniche, ai reperti degli studi di diagnostica per immagini, ai risultati degli esami di laboratorio e alle terapie. Questo tipo di informazioni è di grandissimo valore nel quadro dei continui sforzi per migliorare la qualità e per aumentare la sicurezza dei pazienti. In teoria, le cartelle cliniche dei pazienti dovrebbero essere trasferite con facilità nell'ambito del sistema sanitario, offrendo un accesso attendibile ai dati pertinenti e alle informazioni anamnestiche. Nondimeno, le limitazioni della tecnologia e le preoccupazioni riguardo alla riservatezza e ai costi continuano a limitare la diffusione su vasta scala delle cartelle cliniche elettroniche nella maggior parte dei contesti clinici. Si deve inoltre sottolineare che l'"information technology" è semplicemente uno strumento che non è mai in grado di sostituire le decisioni cliniche, che il medico è nella migliore posizione per prendere. In quest'ambito, le conoscenze cliniche e la comprensione approfondita dei bisogni del paziente, accanto a tali strumenti quantitativi, appaiono ancora oggi il migliore approccio al processo decisionale nella pratica della medicina.

Valutazione dei risultati della terapia I medici, generalmente, utilizzano parametri *oggettivi* e facilmente rilevabili per giudicare il risultato di un intervento terapeutico. Per esempio, i reperti dell'esame obiettivo o degli esami strumentali o di laboratorio (i valori della pressione arteriosa, la pervietà di un'arteria coronaria o altri reperti angiografici, oppure le dimensioni di una massa rilevata attraverso un esame radiologico) possono costituire informazioni della massima importanza. Tuttavia, i pazienti di solito si rivolgono al medico per ragioni *soggettive*: essi cercano sollievo al dolore, la conservazione o il ripristino di funzioni fisiologiche e della capacità di godere della vita. Fra le componenti dello stato di salute di un paziente o della sua qualità di vita possono figurare il benessere fisico, la capacità di effettuare attività fisiche, di svolgere il proprio ruolo sociale e professionale, la funzione sessuale, quella cognitiva e una globale percezione dello stato di salute. Ciascuna di queste importanti aree può essere valutata per mezzo di colloqui strutturati o di questionari specifici. Tali valutazioni possono, inoltre, offrire utili parametri per mezzo dei quali il medico può giudicare il punto di vista dello stesso paziente sulla propria invalidità o sulle proprie carenze, così come verificare la reazione soggettiva al trattamento, soprattutto nel caso delle malattie croniche. La pratica della medicina richiede la valutazione e l'integrazione degli aspetti oggettivi e soggettivi del decorso.

Salute femminile Sebbene in passato gli studi epidemiologici e le indagini cliniche abbiano spesso concentrato la loro attenzione soprattutto sul sesso maschile, studi più recenti hanno preso maggiormente in considerazione le donne e alcuni di essi, come quello denominato "Women's Health Initiative" (Iniziativa per la salute delle donne), hanno affrontato in modo esclusivo i problemi riguardanti la salute femminile. Nelle malattie che colpiscono sia gli uomini sia le donne, infatti, sussistono significative differenze riguardo al genere. In questo settore vi sono ancora molti aspetti da chiarire; gli studi in corso porteranno a una maggiore comprensione dei meccanismi delle differenze sessuali nel decorso e nell'esito di determinate malattie. **Per una discussione più completa della salute femminile si rimanda al capitolo 6.**

Assistenza agli anziani Negli ultimi decenni la quota di individui anziani nella popolazione dei Paesi sviluppati è aumentata considerevolmente e seguiterà a crescere. Sotto questo profilo, la pratica della medicina continuerà a essere molto influenzata dalle necessità di assistenza di questa parte crescente di popolazione anziana. Il medico deve conoscere e comprendere il declino delle riserve fisiologiche associato all'invecchiamento, le ridotte risposte dell'anziano alle vaccinazioni, come quella contro l'influenza, le differenti reazioni dell'anziano verso comuni malattie, i diversi disturbi che si verificano comunemente nell'età senile, come la depressione, la demenza, la debolezza, l'incontinenza urinaria e le fratture. **Per una trattazione più completa dell'assistenza medica all'anziano si rimanda al capitolo 9.**

Errori nell'erogazione dell'assistenza sanitaria* Un rapporto dell'Institute of Medicine ha sollecitato la realizzazione di un programma ambizioso per ridurre gli errori medici e migliorare la sicurezza dei pazienti attraverso la progettazione e il potenziamento di cambiamenti di fondo nei sistemi dell'assistenza sanitaria. In almeno il 5% dei pazienti ricoverati in ospedale i farmaci somministrati provocano effetti indesiderati e l'incidenza è in aumento in seguito alla continua introduzione in terapia di nuovi farmaci. Indipendentemente dalla situazione clinica, compete al medico la responsabilità di utilizzare con prudenza i potenti mezzi terapeutici, ponendo la dovuta attenzione alla loro azione benefica, ai potenziali danni, nonché al problema dei costi. Compete agli ospedali e alle organizzazioni di assistenza sanitaria lo sviluppo di sistemi volti a ridurre il rischio per salvaguardare la sicurezza del paziente. Gli errori concernenti la somministrazione dei farmaci possono essere ridotti attraverso l'uso di sistemi di richiesta che eliminano le inesattezze di lettura imputabili alla scrittura manuale. Il potenziamento dei sistemi di controllo delle infezioni, il miglioramento dei protocolli concernenti il lavaggio delle mani e un'attenta supervisione dell'uso degli antibiotici potranno ridurre al minimo le complicanze da infezioni ospedaliere.

Ruolo del medico nel consenso informato prestato dai pazienti I principi fondamentali dell'etica medica impongono ai medici di agire nel migliore interesse del paziente e di rispettarne l'autonomia. Ciò riguarda in particolare la questione del consenso informato. La maggior parte dei pazienti possiede conoscenze mediche limitate e deve, quindi, fare affidamento sul proprio medico per avere un parere. Il medico deve rispettare l'autonomia del

---

* In questo paragrafo l'espressione "errore medico" è usata con un significato del tutto generico. Essa comprende sia gli errori dovuti all'incompletezza o all'inadeguatezza delle nostre conoscenze, sia gli sbagli concettuali del clinico sia, infine, gli atteggiamenti inadeguati, i giudizi inappropriati, gli sbagli operativi e le imprudenze nella condotta clinica. Per un approfondimento del problema dell'errore si rimanda alle seguenti pubblicazioni:
- Baldini M.: Errori della medicina e sbagli dei medici. *Medic* 1993; 1:53-56.
- Fantini B.: La medicina e l'errore. *Nuova Civiltà delle Macchine* 2000; 2:79-111.
- Federspil G., Vettor R.: Modi dell'errore clinico e responsabilità medica. *Medic* 1998; 6:219-224.
- Federspil G., Vettor R.: Rational error in internal medicine. *Intern Emerg Med* 2008; 3:25-31.
- Federspil G., Vettor R., Pagano C.: Errore scientifico e sbaglio umano in medicina. Pathologica 2001; 93:595-605.
- Marcon G., Ciuffreda M., Corrò P.: Errori medici e danni causati dalle cure. *Professione* 2001; 2:34-40.
- Poli E.: *Metodologia medica. Principi di logica e pratica clinica.* Rizzoli. Milano, 1965.
- Scandellari C.: *La diagnosi clinica. Princìpi metodologici del procedimento decisionale.* Masson. Milano, 2005.
- Scandellari C., Federspil G.: L'errore clinico. Una Introduzione. *Atti del 94° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna.* Edizioni Luigi Pozzi. Roma, 1993. [*N.d.C.*]

paziente, discutendo a fondo le alternative concernenti l'assistenza, i rischi, i benefici e le probabili conseguenze delle diverse scelte.

Si richiede ai pazienti di sottoscrivere un modulo di consenso praticamente per qualsiasi procedura diagnostica e terapeutica. In tali casi, è particolarmente importante che il paziente comprenda chiaramente i rischi e i benefici di queste procedure. Ciò viene definito *consenso informato*. Il medico deve spiegare le procedure in un modo chiaro e comprensibile e deve verificare che il paziente comprenda sia la natura della procedura, sia i rischi e i benefici che essa comporta. Il timore dell'ignoto, che si accompagna al ricovero in ospedale, può essere mitigato da tali spiegazioni.

Approccio all'incurabilità e alla morte Nessun problema è fonte di maggiore stress di quello presentato dai pazienti con malattie incurabili, soprattutto quando sia inevitabile la morte prematura. Che cosa dire ai familiari del paziente e al paziente stesso? Quali provvedimenti prendere per mantenerlo in vita? Che cosa fare per mantenere a livelli accettabili la qualità della vita?

Sebbene alcuni sostengano il contrario, non è affatto detto che al paziente debba essere immediatamente detto "tutto", perfino se si tratta di un soggetto adulto con importanti responsabilità familiari. Quanto può essere detto in un determinato momento dipende dalla capacità individuale di affrontare l'eventualità della morte imminente. Spesso tale capacità cresce con il passare del tempo e, quando possibile, la strategia migliore è quella di rivelare la verità in modo graduale anziché istantaneo. Un medico prudente e dotato di intuizione è spesso guidato dalla comprensione di ciò che un paziente desidera sapere e del momento in cui egli vuole veramente saperlo. Devono essere prese in considerazione le convinzioni religiose del paziente, al quale deve essere anche data l'opportunità di parlare al medico e di formulare le proprie domande. Il paziente può trovare più facile sopportare le proprie sensazioni riguardo alla morte se le condivide con il proprio medico, che verosimilmente è più obiettivo, più razionale e meno emotivo dei suoi familiari. Ha scritto William Osler: "Una cosa è certa: non tocca a voi indossare la toga e, assumendo la funzione di giudice, togliere la speranza al paziente". Perfino quando il paziente domanda direttamente "Sto morendo?", il medico deve tentare di stabilire se gli viene rivolta una richiesta di informazioni o una domanda di rassicurazione. Solo una comunicazione aperta fra il medico e il paziente potrà chiarire il senso della domanda e guidare il medico nella scelta di che cosa dire e di come dirlo.

Il medico deve offrire sostegno emotivo, fisico e spirituale, deve essere aperto e deve agire con partecipazione e senza fretta. Può essere di aiuto anche semplicemente toccare il paziente con le mani. Il dolore deve essere controllato adeguatamente, deve essere salvaguardata la dignità umana e deve essere evitato l'isolamento dai familiari e dagli amici intimi. Questi aspetti dell'assistenza tendono a essere sottovalutati negli ambienti ospedalieri, in cui la presenza ingombrante delle apparecchiature per il sostegno delle funzioni vitali può facilmente distrarre l'attenzione dalla persona nella sua interezza favorendo, invece, la concentrazione sulla malattia, contro la quale la battaglia è comunque perduta. Di fronte ai pazienti terminali, l'obiettivo della medicina deve spostarsi dalla "cura" intesa come terapia volta alla guarigione, alla "cura" intesa come assistenza e sostegno al paziente, nel senso più ampio del termine. Nell'offrire assistenza al paziente morente, il medico deve essere preparato a fornire adeguate informazioni ai suoi familiari e ad affrontare i loro sentimenti di angoscia e, talvolta, di colpa. È importante che il medico rassicuri i familiari circa il fatto che è stato fatto tutto ciò che era necessario. **Per una trattazione più completa dell'assistenza al termine della vita si rimanda al capitolo 11.**

LA RELAZIONE MEDICO-PAZIENTE

> *Il significato dell'intima relazione personale tra medico e paziente non potrà essere mai sottolineato abbastanza, poiché in un numero straordinariamente grande di casi sia la diagnosi sia il trattamento dipendono da tale relazione. Una delle qualità essenziali del medico è l'interesse umano, **poiché il segreto della cura del paziente è l'avere cura del paziente.***
>
> Francis W. Peabody, 1881-1927

I medici non devono mai dimenticare che i pazienti sono esseri umani unici con problemi che troppo spesso trascendono il loro lamentarsi di un problema fisico. Essi non sono "casi" oppure "ricoveri" né "malattie". Questo è particolarmente importante in quest'era di elevato livello tecnologico della medicina clinica. Nella maggior parte dei casi i pazienti sono ansiosi e hanno paura. I medici devono instillare in loro fiducia e devono essere rassicuranti e mai arroganti. Un atteggiamento professionale, associato a calore e apertura umana, può fare molto per alleviare l'ansia e per incoraggiare i pazienti a condividere tutti gli aspetti della loro storia clinica. Quale che sia l'atteggiamento del paziente, il medico deve considerare il contesto in cui si manifesta la malattia, non limitandosi al paziente in sé, ma prendendo in considerazione anche l'ambito familiare, sociale e culturale del paziente stesso. La relazione medico-paziente ideale è basata su una completa conoscenza del paziente, sulla mutua fiducia e sulla capacità comunicativa.

Dicotomia fra pazienti ricoverati e pazienti ambulatoriali in medicina interna

L'ambiente ospedaliero ha subito gigantesche trasformazioni nel corso degli ultimi decenni. In tempi più recenti i dipartimenti di emergenza e le unità di terapia intensiva sono andate incontro a un'evoluzione che permette ora di identificare e trattare pazienti in condizioni critiche, consentendo loro di sopravvivere a malattie che in precedenza risultavano fatali. Esiste oggi una sempre maggiore pressione volta alla riduzione della durata dei ricoveri ospedalieri, nonché a trattare malattie complesse in sede ambulatoriale. Questa transizione non è stata motivata solo dall'esigenza di ridurre i costi, ma anche dalla disponibilità di nuove tecnologie applicabili ai pazienti ambulatoriali nel campo della diagnostica per immagini e della terapia mediante catetere in funzione della somministrazione a lungo termine di antibiotici o per la nutrizione. A ciò si aggiunge la dimostrazione del fatto che gli esiti vengono spesso migliorati dalla riduzione del periodo di ricovero ospedaliero. Gli ospedali oggi presentano livelli multipli e distinti di assistenza, quali il dipartimento di emergenza, di ambulatori per l'esecuzione di varie procedure, le unità per l'osservazione breve, le unità di terapia intensiva e di terapia palliativa, oltre ai tradizionali reparti di medicina. Una conseguenza di questa differenziazione è stata l'emergere di nuove specialità specificamente rivolte all'emergenza, alla terapia intensiva, all'assistenza ospedaliera e all'assistenza dei malati terminali. Inoltre, questi sistemi spesso comportano il passaggio dallo stato di paziente ricoverato a quello di paziente ambulatoriale, dall'unità di terapia intensiva al reparto di medicina generale, dall'ambiente ospedaliero all'ambiente esterno. È chiaro che una delle importanti sfide da vincere nell'ambito della medicina interna consiste nel mantenere la continuità dell'assistenza e del flusso di informazioni durante queste fasi di transizione che minacciano la tradizionale relazione di tipo individuale fra paziente e medico. Nell'attuale ambiente di assistenza, dunque, team di medici generali, di specialisti e di altri operatori sanitari hanno spesso sostituito l'interazione personale fra il medico e paziente. Il paziente può trarre grande beneficio dall'efficace collaborazione fra diverse figure professionali; comunque, *è dovere del principale o primario medico generale del paziente offrire a quest'ultimo una guida coerente durante il decorso della malattia*. Allo scopo di raggiungere questo obiettivo, il medico di riferimento che assiste un paziente deve avere familiarità con le tecniche, le abilità e gli obiettivi degli specialisti e degli altri operatori sanitari. Il medico curante del paziente deve garantire che quest'ultimo tragga beneficio dai progressi della scienza e dall'esperienza degli specialisti ogni volta che ciò sia necessario, restando tuttavia il responsabile delle principali decisioni riguardanti la diagnosi e il trattamento.

Valutazione dell'esperienza ospedaliera del paziente L'ospedale rappresenta un ambiente che intimidisce molte persone. I pazienti ricoverati si trovano circondati da tubi, pulsanti e luci; sono invasi da tubi e fili, circondati da numerosi membri del personale di assistenza: infermieri, ausiliari, assistenti dei medici, operatori sociali, tecnici, fisioterapisti, studenti di medicina, specializzandi che seguono e interpellano i medici, e molti altri. I pazienti possono essere trasportati verso particolari laboratori e strutture radiologiche piene di luci lampeggianti, strani suoni e personale sconosciuto; possono essere lasciati soli per un certo periodo di tempo; possono essere obbligati a condividere una camera con altri malati i quali, a loro volta, hanno i propri problemi di salute. Non stupisce, quindi, che i pazienti possano perdere il senso della realtà. I medici che sono in grado di rendersi conto dell'esperienza dell'ospedale dal punto di vista del paziente e compiono uno sforzo per sviluppare una forte relazione personale con lui, mediante la quale guidarlo attraverso questa esperienza, potranno rendere questa situazione più tollerabile.

Tendenze nell'erogazione dell'assistenza sanitaria Molti fattori tendono a rendere l'assistenza medica impersonale. Tra questi vi sono: 1) i grandi sforzi per ridurre i crescenti costi dell'assistenza sanitaria; 2) il numero sempre maggiore di programmi di assistenza gestita, che mirano a ridurre i costi, ma in cui i pazienti hanno poche possibilità di scegliere il medico o di discutere direttamente con il medico scelto; 3) il ruolo crescente della tecnologia e dell'informatica in molti aspetti della diagnosi e del trattamento; 4) la necessità dell'intervento di numerosi medici nei casi di maggiore gravità; 5) l'aumento del numero di contenziosi legali per responsabilità professionale, alcuni giustificabili con reali errori medici, mentre altri riflettono aspettative non realistiche da parte di molti pazienti circa il fatto che la propria malattia sarà guarita o che non vi saranno complicanze durante il decorso di affezioni o procedure complesse.

A causa di tali cambiamenti nel sistema dell'assistenza sanitaria, una delle principali difficoltà dei medici consiste nel gestire l'aspetto *umano* dell'assistenza medica. L'American Board of Internal Medicine, in collabora-

FIGURA 1-1 Una tipica cerimonia "del camice bianco" in una facoltà di Medicina, in cui agli studenti vengono presentate le responsabilità dell'assistenza ai pazienti. (Per gentile concessione dell'University of Texas Health Science Center at San Antonio; riproduzione autorizzata.)

zione con l'American College of Physicians-American Society of Internal Medicine e l'European Federation of Internal Medicine, ha pubblicato una *Carta della professionalità medica* che evidenzia i tre principi fondamentali del contratto dei medici con la società: 1) la preminenza del benessere del paziente; 2) l'autonomia del paziente; 3) la giustizia sociale. Negli ultimi anni anche nelle facoltà di Medicina è aumentata l'enfasi posta sulla professionalità del medico (Fig. 1-1). Le qualità umane di un medico devono comprendere l'onestà, il rispetto e la compassione. La disponibilità, l'espressione di un interesse sincero, il dedicare tutto il tempo necessario a spiegare al paziente ogni aspetto della malattia e un atteggiamento privo di pregiudizi di fronte a pazienti con culture, stili di vita, atteggiamenti e valori differenti da quelli del medico sono solo alcune delle caratteristiche del medico dotato di vera umanità. Ogni medico potrà, talora, trovarsi in difficoltà di fronte a pazienti che manifestano reazioni emotive fortemente negative (o fortemente positive). I medici devono vigilare sulle proprie reazioni nei confronti di tali pazienti e di tali situazioni e devono controllare consapevolmente il proprio comportamento in modo che l'interesse del paziente rimanga, in ogni momento, la motivazione preminente della loro attività.

Un importante aspetto dell'assistenza da prestare al paziente riguarda la valutazione della "qualità della vita", cioè l'apprezzamento di ciò che per il paziente ha maggior valore dal punto di vista soggettivo. Tale apprezzamento richiede una conoscenza dettagliata, talora intima, del paziente; ciò è ottenibile di solito soltanto attraverso conversazioni dedicate a questo obiettivo, non frettolose e, spesso, ripetute. L'urgenza dei tempi stretti minaccerà sempre queste interazioni, ma ciò non fa diminuire l'importanza del tentativo di dare il massimo spazio alle priorità del paziente.

IL MEDICO DEL VENTUNESIMO SECOLO: L'ESPANSIONE DELLE FRONTIERE

L'era della genomica Nella primavera del 2003 venne annunciato il sequenziamento completo del genoma umano, che dette ufficialmente avvio all'era della genomica. Tuttavia, anche prima del raggiungimento di questa pietra miliare, la pratica della medicina si era progressivamente evoluta come risultato delle intuizioni derivanti dalle conoscenze del genoma umano, come pure di quello di un'ampia varietà di microrganismi le cui sequenze genetiche sono diventate via via sempre più disponibili quale risultato di straordinari progressi nelle tecniche di sequenzamento e nell'informatica. A questo proposito si possono fare esempi più recenti, come l'identificazione di un nuovo coronavirus quale agente eziologico della SARS (*severe acute respiratory syndrome*, sindrome respiratoria acuta grave) e la descrizione di un virus responsabile di una forma influenzale potenzialmente pandemica scoperto negli uccelli. Oggi i profili dell'espressione di geni sono utilizzati per guidare la terapia e stabilire la prognosi di diverse malattie. Il ricorso alla genotipizzazione offre nuovi mezzi per valutare il rischio di determinate malattie, come pure le variazioni nella risposta a diversi farmaci: siamo in grado di comprendere sempre meglio il ruolo di certi geni quali fattori causali di alcune comuni malattie come l'obesità e le allergie. Nonostante questi progressi, ci troviamo ancora in una fase per così dire infantile, sia dal punto di vista conoscitivo sia dal punto di vista operativo, dell'uso della genomica nella diagnosi, nella prevenzione e nel trattamento delle malattie. Il compito è complicato dal fatto che i genotipi sono generalmente determinati non soltanto dai geni, ma dall'interazione di fattori genetici e ambientali. In realtà noi abbiano appena iniziato a "grattare la superficie" di ciò che l'era della genomica offrirà alla pratica medica.

La rapidità di questi progressi può sembrare soverchiante per il medico pratico. Nondimeno, questi ha un importante ruolo da svolgere per far sì che tali poderose tecnologie e fonti di nuove informazioni siano applicate con sensibilità e intelligenza al singolo paziente. Poiché la genomica è un campo in così rapida evoluzione, i medici e tutto il personale che si occupa dell'assistenza sanitaria devono continuare il proprio apprendimento al fine di applicare queste nuove conoscenze in funzione della salute e del benessere dei propri pazienti. Il ricorso ai test genetici richiede prudenza e deve essere basato sulla conoscenza del valore e delle limitazioni di tali indagini, come pure delle implicazioni dei loro risultati per i singoli individui. **Per una trattazione più completa dell'uso delle indagini genetiche si rimanda al capitolo 64.**

Globalizzazione della medicina I medici devono essere a conoscenza delle malattie e dei servizi sanitari così come si presentano anche oltre i confini nazionali. L'estensione dei viaggi nelle varie parti del mondo presenta conseguenze riguardanti la diffusione delle malattie e non è raro che malattie endemiche in determinate regioni siano osservate in altre regioni dopo che un paziente ha viaggiato ed è ritornato da questi Paesi. I pazienti hanno un più ampio accesso a consulenze esclusive o a studi clinici compiuti presso centri medici distanti; il costo del viaggio può essere compensato dalla qualità dell'assistenza presso queste sedi distanti. Come qualsiasi altro fattore che influenza gli aspetti globali della medicina, Internet ha trasformato il trasferimento delle informazioni mediche nel mondo. Questo cambiamento è stato accompagnato dal trasferimento di capacità tecnologiche attraverso la cosiddetta telemedicina e la consulenza a livello internazionale relativa a indagini radiologiche e a campioni istologici e biologici. **Per una trattazione completa degli aspetti globali della medicina si rimanda al capitolo 2.**

Medicina e Internet Nel suo complesso Internet ha avuto un effetto assai positivo sulla pratica della medicina. Un'ampia varietà di informazioni è disponibile sia per i medici sia per i pazienti attraverso il personal computer, in modo quasi istantaneo e in ogni momento, da qualsiasi parte del mondo. Internet possiede un enorme potenziale di diffusione di informazioni aggiornate, di linee guida pratiche, di conferenze sullo stato dell'arte, di contenuti di riviste, nonché di testi medici (compreso il presente volume). Fornisce inoltre una comunicazione diretta fra i medici e i vari specialisti espandendo, in questo modo, la profondità e l'ampiezza delle informazioni disponibili per il medico circa la diagnosi e la cura dei pazienti. La maggior parte delle riviste mediche è oggi accessibile on-line, costituendo una fonte di informazioni completa e di rapido accesso. Internet, inoltre, serve a ridurre lo svantaggio nella ricerca di informazioni che i medici e gli operatori sanitari avvertono in aree remote del mondo, in quanto essi sono posti a diretto e istantaneo contatto con i più recenti sviluppi dell'assistenza medica.

Anche i pazienti si rivolgono sempre più a Internet alla ricerca di informazioni relative alle loro malattie e per entrare a far parte di gruppi di supporto collegati via Internet. I medici devono confrontarsi, sempre più spesso, con pazienti dotati di notevoli conoscenze sulle proprie malattie. Sotto questo aspetto, i medici si trovano di fronte alla sfida, in senso positivo, di tenersi al passo con le ultime informazioni pertinenti alle loro discipline facendo anche da tramite, per i loro pazienti, nel corso della navigazione attraverso fonti di informazione apparentemente infinite.

Un aspetto molto importante al quale fare attenzione consiste nel fatto che praticamente tutto può essere pubblicato su Internet, evitando così il processo di revisione dei colleghi, che è una caratteristica essenziale delle pubblicazioni di qualità. I medici o i pazienti che effettuano ricerche in Internet per procurarsi informazioni di natura medica devono essere consapevoli di questo pericolo. Tuttavia, pur con tali limitazioni, l'uso appropriato di Internet sta rivoluzionando l'accesso dei medici e dei pazienti alle informazioni e rappresenta un grande beneficio che non era disponibile per i nostri predecessori.

Attese del pubblico e responsabilità Il livello di conoscenze e di specializzazione riguardo alle questioni sanitarie da parte del pubblico in generale è cresciuto rapidamente negli ultimi decenni. Ne è conseguito che le aspettative nei confronti del sistema sanitario in generale, e dei medici in particolare, sono aumentate. Ci si attende che i medici padroneggino le loro discipline in rapida evoluzione (la *scienza* della medicina), considerando i bisogni unici e specifici dei propri pazienti (l'*arte* della medicina). Pertanto, i medici devono dar conto non solo degli aspetti tecnici dell'assistenza che essi offrono, ma anche della soddisfazione dei loro pazienti relativamente all'erogazione dell'assistenza e ai suoi costi.

In molte parti del mondo si richiede sempre di più ai medici di rendere conto del modo in cui essi praticano la medicina, mediante l'aderenza a de-

terminati standard prescritti dalle autorità statali e locali. I ricoveri ospedalieri di pazienti la cui assistenza sanitaria è a carico del sistema pubblico sono soggetti a controlli. Pertanto, il medico deve giustificare il ricovero nei casi che ricadono al di fuori di determinati "standard". L'autorizzazione per il rimborso è basata sempre più sulla documentazione della natura e della complessità della malattia, in base agli elementi anamnestici e obiettivi registrati. Vi è una crescente tendenza al pagamento in base alla prestazione, la quale lega il compenso alla qualità dell'assistenza. L'obiettivo di questo movimento consiste nel migliorare gli standard dell'assistenza sanitaria, contenendo la spirale dei costi. Questo tipo di controllo si sta estendendo a tutte le fasi della pratica medica, che ne viene profondamente influenzata. Inoltre, ci si attende che i medici forniscano periodicamente prove delle proprie competenze attraverso un processo di aggiornamento permanente obbligatorio, relazioni sul trattamento dei pazienti, ricertificazione dell'abilitazione o ripetizione degli esami di abilitazione.

Etica medica e nuove tecnologie Il rapido progresso delle tecnologie comporta profonde conseguenze sulla pratica medica, che vanno molto al di là del loro ruolo tradizionale di prevenzione e cura delle malattie. La clonazione, l'ingegneria genetica, la terapia genica, le interfacce uomo-computer, le nanotecnologie e la progettazione dei farmaci sono potenzialmente in grado di modificare le predisposizioni ereditarie a contrarre malattie, di selezionare caratteristiche desiderate negli embrioni, di aumentare la performance umana "normale", di sostituire tessuti degenerati e di prolungare in misura sostanziale la durata della vita. A motivo della loro specifica formazione, i medici hanno la responsabilità di contribuire al dibattito riguardante gli usi appropriati di queste nuove tecniche, nonché i limiti da porre al loro impiego.

Il medico come perpetuo studente Diventa fin troppo evidente, dal momento in cui ci laureiamo nelle facoltà di Medicina, che in quanto medici siamo dei perpetui studenti e che il mosaico delle nostre conoscenze ed esperienze è destinato a restare eternamente incompiuto. Questo concetto può essere allo stesso tempo fonte di eccitazione e di ansia. Eccitazione poiché noi continueremo a espandere le conoscenze che possiamo applicare ai nostri pazienti; ansia perché ci rendiamo conto che non sapremo mai abbastanza quanto vorremmo. Nel migliore dei casi, trasformeremo questo sentimento di ansia in energia volta a continuare a migliorarci e a realizzare il ruolo di medici che abbiamo scelto. Sotto questo aspetto, il medico è tenuto ad acquisire continuamente nuove conoscenze mediante letture, conferenze e corsi, consultazione di colleghi e uso di Internet. Tutto ciò rappresenta spesso un compito difficile per un professionista molto occupato; tuttavia, tale impegno per la formazione permanente è parte integrante dell'essere medici e deve avere la massima priorità.

Ricerca e insegnamento e pratica della medicina Il titolo di *dottore* deriva dal verbo latino *docere*, ovvero "insegnare". Infatti, i medici devono dividere informazioni e conoscenze mediche con i colleghi, con gli studenti di medicina e delle discipline correlate, nonché con i loro pazienti. La pratica della medicina dipende dal complesso delle conoscenze mediche, che a loro volta si basano su una catena senza fine di scoperte scientifiche, di osservazioni cliniche, di analisi e di interpretazioni. I progressi della medicina dipendono dall'acquisizione di nuove conoscenze grazie alla ricerca, e il miglioramento della qualità dell'assistenza medica richiede la trasmissione di queste conoscenze. Nel quadro di una più estesa responsabilità sociale, il medico deve incoraggiare i pazienti a partecipare a ricerche cliniche eticamente ammissibili e regolarmente approvate, quando esse non comportino rischi impropri o altri inconvenienti. D'altro canto, i medici impegnati nella ricerca clinica devono essere vigili nei confronti di eventuali conflitti di interessi tra i loro obiettivi di ricerca e i loro obblighi verso i singoli pazienti: il migliore interesse dei pazienti deve sempre avere la priorità.

> *Carpire alla natura i segreti che hanno messo in difficoltà i filosofi in tutti i periodi storici, identificare le cause delle malattie e correlare le nostre grandi quantità di conoscenze, così da renderle facilmente utilizzabili per la prevenzione e la cura delle malattie: queste sono le nostre ambizioni.*
>
> William Osler, 1849-1919

BIBLIOGRAFIA

BLANK L et al: Medical professionalism in the new millennium: A physician charter 15 months later. Ann Intern Med 138:839, 2003

COUNCIL ON GRADUATE MEDICAL EDUCATION: *Thirteenth Report: Physician Education for a Changing Health Care Environment.* US Department of Health and Human Services, March 1999

GUTTMACHER AE, COLLINS FS: Welcome to the genomic era. N Engl J Med 349:996, 2003

LUDMERER KM, JOHNS MME: Reforming graduate medical eduction. JAMA 294:1083, 2005

STRAUS SE et al: Teaching evidence-based medicine skills can change practice in a community hospital. J Gen Intern Med 20:340, 2005

2 Aspetti globali in medicina

Jim Yong Kim, Paul Farmer

PERCHÉ SI PARLA DI SANITÀ GLOBALE?

È stato osservato che la salute, in senso globale, non si riferisce a una singola disciplina, bensì a un insieme di problemi. Nessuna rassegna, presa isolatamente, può far molto di più che presentare i principali problemi che si affrontano nell'applicare la medicina basata su prove di efficacia a contesti di grande povertà oppure oltre i confini nazionali. In questo capitolo presenteremo, in primo luogo, le principali istituzioni internazionali impegnate nell'affrontare questi problemi, identificando le barriere più significative che si oppongono al miglioramento della salute delle persone che oggi, in generale, non godono dell'accesso a un'assistenza sanitaria moderna. Riassumeremo, infine, i dati epidemiologici concernenti i più comuni problemi sanitari che gravano sulle persone che vivono in stato di povertà. L'esame dei problemi specifici, in particolare l'AIDS (vedi Cap. 182), ma anche la tubercolosi (TBC; vedi Cap. 158), la malaria (vedi Cap. 203), la sindrome respiratoria acuta grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS; vedi Cap. 179) e le malattie più importanti fra quelle non trasmissibili, aiuta a rendere più incisiva la trattazione, sia delle barriere che si oppongono alla prevenzione, alla diagnosi e alla cura, sia del modo di superarle. In seguito, tratteremo la questione dell'equità nel campo della salute globale, facendo riferimento a nozioni di giustizia sociale che, una volta, erano al centro della considerazione internazionale in campo sanitario, ma che negli ultimi decenni sono cadute in disgrazia. Concluderemo con il riconoscimento dell'importanza dell'analisi costi-efficacia legata ai dati economici nazionali, sottolineando, allo stesso tempo, la necessità di affrontare i problemi legati alle disuguaglianze nei rischi per la salute e nell'accesso all'assistenza sanitaria.

STORIA DELLE ISTITUZIONI SANITARIE GLOBALI

Le preoccupazioni riguardanti i problemi sanitari in grado di coinvolgere nazioni differenti risalgono a molti secoli fa, ai tempi della peste nera e di altre pandemie. Prima dell'avvento della teoria microbiologica delle malattie infettive, quando le malattie epidemiche incominciarono a essere riconosciute come causate da microrganismi anziché da "miasmi" o dall'ira di qualche divinità, le principali reazioni sociali verso tali epidemie implicavano, spesso, la formulazione di accuse verso qualche gruppo di individui, ritenuti responsabili della propagazione delle malattie in questione. Credenze simili, imprecise e inefficaci, abbondarono anche quando i colonizzatori europei portarono, con il loro arrivo, all'espansione catastrofica di malattie trasmissibili fra gli indigeni dell'America. Queste convinzioni continuarono a tenere il campo anche durante le successive pandemie di colera. Secondo molti storici, la sanità pubblica moderna e l'epidemiologia risalgono al 1851, quando il dottor John Snow, dopo avere compreso il legame fra le epidemie di colera verificatesi a Londra e l'approvvigionamento di acqua da parte della popolazione colpita, rese inutilizzabile la pompa idrica di Broad Street. In questo modo fu arrestata un'epidemia di colera, ma ci vollero anni primi che fosse scoperta la fisiopatologia del colera.

Una nozione corretta di eziologia era necessaria non solo per la nascita dell'epidemiologia, ma anche per attuare misure di sanità pubblica in un contesto di carattere amministrativo; in effetti, senza un accordo circa l'eziologia e la definizione dei casi, non potrebbero esservi riferimenti concreti su cui basare sia la valutazione dell'onere implicato dalla malattia, sia l'efficacia degli interventi adottati. La nascita e la rapida crescita della microbiologia, che si sono verificate nel diciannovesimo secolo, condussero allo sviluppo di alcuni dei primi vaccini efficaci, i quali, insieme alle misure per promuovere migliori condizioni igieniche, hanno rappresentato per decenni il fondamento della sanità pubblica moderna. Prima dello sviluppo di antibiotici efficaci, alla metà del ventesimo secolo, le attività della sanità pubblica in campo internazionale consistevano per lo più nell'applicazio-

ne, a livello transnazionale, di un piccolo numero di conoscenze apprese dall'esperienza in ambito locale o regionale. Forse la prima organizzazione fondata con l'esplicito intento di affrontare questioni sanitarie riguardanti Paesi confinanti fu il Pan American Sanitary Bureau, costituito nel 1902 da 11 paesi americani. Lo scopo principale di quella che in seguito fu denominata Pan American Health Organization era costituito dal controllo delle malattie infettive nel continente americano. Destava, allora, particolare preoccupazione la febbre gialla, tristemente diffusa in tutta l'America meridionale e centrale, la quale minacciò la stessa costruzione del canale di Panama. L'identificazione, avvenuta nel 1901, di una zanzara vettrice, portò le autorità sanitarie pubbliche e private a perseguire il controllo della zanzara. Negli anni'30 si riuscì a produrre un vaccino.

Tuttavia, persino nel periodo di massima fortuna delle ricerche riguardo ai vaccini, nessuna istituzione sanitaria globale si occupò dei problemi sanitari dei Paesi poveri del mondo. In ambito coloniale, poteri locali affrontarono (con vari gradi di efficacia e con varie motivazioni) le malattie infettive letali che si manifestavano in regioni in seguito note come Paesi in via di sviluppo; nondimeno, standard universali e la stessa aspirazione a una sanità pubblica internazionale erano ancora di là da venire. Quantunque la Lega delle Nazioni, all'inizio del ventesimo secolo, si preoccupasse di questioni sanitarie come la malaria, e sebbene diversi organi delle nascenti Nazioni Unite, fra cui lo United Nations Development Program e lo United Nations Children's Fund (UNICEF) avessero affrontato problemi di natura sanitaria, l'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS; in inglese World Health Organization, WHO) rappresentò la prima vera istituzione sanitaria globale. Fin dalla sua fondazione, avvenuta nel 1948, l'OMS era stata testimone di incredibili cambiamenti riguardanti la salute della popolazione e concernenti la sua stessa natura di principale istituzione sanitaria globale. Coerentemente, con un'attenzione a lungo termine rivolta alle malattie trasmissibili che oltrepassano facilmente i confini amministrativi e politici, i leader nel campo della sanità globale, sotto l'egida dell'OMS, hanno dato avvio allo sforzo che ha portato a ciò che alcuni considerano il maggiore successo nel campo della sanità internazionale: l'eradicazione del vaiolo. Gli storici della campagna contro il vaiolo evidenziano le condizioni preliminari che hanno reso possibile l'eradicazione di questa malattia: il consenso internazionale circa le possibilità di successo, la disponibilità di un vaccino efficace e l'evidente assenza di un serbatoio non umano dell'agente patogeno di questa malattia assai infettiva e, spesso, letale. L'ostacolo principale è consistito nell'assenza di efficaci meccanismi di distribuzione del vaccino in contesti di povertà, in cui il personale sanitario era scarso e il sistema sanitario inefficiente. Sono stati evidentemente necessari rapporti di stretta collaborazione che superassero i confini amministrativi e politici. Gli increduli furono sorpresi, quando la campagna di eradicazione del vaiolo, che aveva impegnato operatori sanitari in tutto il mondo, si dimostrò efficace, al culmine della guerra fredda.

L'ottimismo conseguente al successo della prima campagna mondiale di eradicazione di una malattia dette forza alla comunità sanitaria internazionale, seppure per breve periodo. Nella conferenza internazionale sull'assistenza sanitaria di base (International Conference on Primary Health Care), svoltasi nel 1978 ad Alma-Ata (in quello che è oggi il Kazakhstan), fu raggiunto un consenso unanime riguardo al diritto a un'assistenza sanitaria di base per tutti (Health for All). Nondimeno, la dichiarazione di questa visione collettiva non fu seguita da finanziamenti adeguati, né l'esplicito consenso rifletteva un impegno di tutte le nazioni verso l'attuazione del diritto all'assistenza sanitaria. Inoltre, come avviene troppo spesso, il successo indebolì, paradossalmente, l'impegno. La ricerca di base, che avrebbe potuto condurre alla creazione di vaccini e terapie efficaci contro la TBC e la malaria, vacillò, negli ultimi decenni del ventesimo secolo, dopo che nei Paesi ricchi, in cui fu condotta la maggior parte di tali ricerche, si riuscì a tenere sotto controllo queste malattie. Sul finire degli anni '60 William H. Stewart (che ricopriva la carica di U. S. Surgeon General, un pubblico ufficiale sanitario a livello federale) dichiarò che era tempo di "chiudere il libro delle malattie infettive" e che l'attenzione andava portata verso i principali problemi dei Paesi che già erano andati incontro a una "transizione epidemiologica". Ciò significava che l'attenzione veniva spostata dalle morti premature causate dalle malattie infettive ai decessi causati dalle malattie croniche non trasmissibili, fra cui le neoplasie maligne e le complicanze delle cardiopatie.

Nel 1982, il leader dell'UNICEF, James P. Grant, animato da una progettualità di grande respiro e frustrato dall'assenza di azione riguardo all'iniziativa Health for All annunciata ad Alma-Ata, lanciò una "rivoluzione della sopravvivenza del bambino" basata su quattro interventi che non comportavano spese. Questi interventi, indicati collettivamente con l'acronimo GOBI, consistevano nel monitoraggio della crescita (*g*rowth monitoring); nella reidratazione orale (*o*ral rehydration), nella nutrizione con latte materno (*b*reast-feeding) e nelle vaccinazioni (*i*mmunizations) contro la tubercolosi, la difterite, la pertosse, il tetano e il morbillo. Gli interventi del piano GOBI, che in seguito furono estesi e indicati come GOBI-FFF per includere l'istruzione femminile (*f*emale education), il cibo (*f*ood) e la pianificazione familiare (*f*amily planning), furono controversi fin dall'inizio, ma la loro difesa da parte di Grant portò a un enorme miglioramento della salute dei bambini che vivevano nelle aree povere di tutto il mondo. Il Programma esteso di vaccinazioni (Expanded Programme on Immunization), che ebbe un successo particolare, si ritiene abbia portato a un aumento di tre volte della percentuale dei bambini che, in tutto il mondo, sono stati vaccinati contro malattie di particolare importanza. La percentuale salì da meno del 20% a quasi l'80% (obiettivo della campagna).

Per molte ragioni (fra cui, forse, il successo della campagna UNICEF per la sopravvivenza dei bambini), l'influenza dell'OMS si ridusse nel corso degli anni'80. All'inizio degli anni '90 molti osservatori sostenevano che, con le sue risorse finanziarie largamente superiori e con le strette, seppure non uniformi, relazioni con i governi dei Paesi poveri, la Banca Mondiale avesse surclassato l'OMS come più importante istituzione multilaterale attiva nel campo della sanità. Uno degli espliciti obiettivi della Banca Mondiale consisteva nell'aiutare i Paesi poveri a identificare interventi con un favorevole profilo di rapporto costi-efficacia, meritevoli del sostegno della spesa pubblica. Allo stesso tempo, la Banca Mondiale incoraggiava molti di questi Paesi a ridurre la spesa pubblica per la sanità e per l'istruzione, come parte di programmi di adeguamento strutturale (*structural adjustment programs*, SAP; poi screditati) imposti per l'accesso al credito e all'assistenza attraverso le istituzioni finanziarie come la Banca Mondiale e il Fondo Monetario Internazionale (International Monetary Fund, IMF). Una tendenza correlata, almeno in parte, a queste politiche di riduzione della spesa è stata la ricomparsa, in Africa, di molte malattie che i regimi coloniali avevano tenuto sotto controllo, come la malaria, la tripanosomiasi e la schistosomiasi. La tubercolosi, malattia del tutto curabile, rimaneva la maggiore causa di morte di natura infettiva tra la popolazione adulta di tutto il mondo. Nell'ultimo decennio del ventesimo secolo, mezzo milione di donne moriva ogni anno di parto, mentre poche, tra le maggiori istituzioni filantropiche o di finanziamento di tutto il mondo, ponevano al centro della loro attività la questione della sanità globale.

L'AIDS, descritta per la prima volta nel 1981, ebbe l'effetto di indurre un cambiamento. Negli Stati Uniti, l'avvento di questa nuova infezione letale, di recente identificazione, segnò il culmine di una serie di eventi che mettevano in luce l'errore delle chiacchiere relative al "chiudere il libro" riguardo alle malattie infettive. In Africa, che sarebbe emersa quale epicentro globale della pandemia, l'infezione da HIV indebolì ancor più i programmi di controllo della TBC, mentre la malaria continuava più che mai a falciare vite umane. All'alba del ventunesimo secolo, si stimava che queste tre malattie, da sole, uccidessero ogni anno 6 milioni di persone. Sorse, dunque, la richiesta di nuove ricerche, di nuove politiche e di nuovi finanziamenti. Negli ultimi anni sono emerse alcune innovazioni indispensabili. La leadership dell'OMS è stata nuovamente messa a repentaglio dal sorgere di istituzioni quali il Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria, il Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS) e la Bill & Melinda Gates Foundation, nonché da sforzi di carattere bilaterale quali lo U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR). Nonostante ciò, con i suoi 193 stati membri e le sue 147 rappresentanze nei diversi Paesi, l'OMS resta l'istituzione leader in tutte le questioni relative alla trasmissione di malattie attraverso i confini dei diversi Paesi e in altrie questioni riguardanti i possibili rischi alla salute. Nel periodo susseguente all'epidemia di SARS del 2003, furono rafforzati gli International Health Regulations (regolamenti sanitari internazionali), che forniscono un fondamento legale all'investigazione diretta, da parte dell'OMS, in ogni suo stato membro, di un ampio numero di problemi di sanità globale, fra cui le pandemie di influenza. L'entrata in vigore di tali normative avvenne nel maggio 2007.

Pur con il crescere dell'attenzione e delle risorse disponibili per i problemi sanitari che affliggono i Paesi poveri, la mancanza di coesione nell'ambito delle istituzioni che si occupano di sanità globale può gravemente danneggiare gli sforzi volti a fornire una risposta più completa ed efficace. Sebbene l'UNICEF abbia lanciato e sostenuto con successo la rivoluzione contro la mortalità infantile, la cessazione dell'attività di James Grant presso l'UNICEF, a causa della sua morte, avvenuta nel 1995, è stata seguita da un deplorevole cambiamento di indirizzo, che si è allontanato dalle campagne vaccinali. Com'era prevedibile, la disponibilità di risorse economiche è drasticamente diminuita. L'OMS ha avuto due cambiamenti di leadership ed è ancora dolorosamente carente di finanziamenti, nonostante il bisogno sempre crescente di affrontare un ambito più ampio e più complesso di questioni sanitarie. Un altro esempio delle paradossali conseguenze del successo è costituito dal fatto che la rapida crescita della Gates Foundation, sebbene questa fondazione costituisca uno dei più importanti sviluppi nella storia della sanità pubblica, ha portato altre fondazioni a mettere in dubbio la sensatezza di investire le loro ben più modeste risorse in questo settore. Noi possiamo certo trovarci a vivere in quella che qualcuno ha chiamato "l'età dell'oro della sanità globale", ma resta il

fatto che sarebbe necessario che i leader delle principali organizzazioni come l'OMS, il Global Fund, l'UNICEF, l'UNAIDS e la Gates Foundation lavorassero insieme per concepire un'efficace strategia di base volta a sfruttare in massimo grado le straordinarie opportunità oggi esistenti. In quest'ottica, i nuovi e vecchi soggetti che si occupano di sanità globale devono investire molto nella *scoperta* (ricerca fondamentale pertinente), nello *sviluppo* di nuovi strumenti (preventivi, diagnostici e terapeutici) e in una nuova scienza dell'implementazione, l'*erogazione dell'assistenza*.

L'ECONOMIA DELLA SANITÀ GLOBALE

Gli interventi concernenti la sanità globale sono stati spesso guidati da preoccupazioni di natura politica ed economica. Come si è detto in precedenza, i primi sforzi per controllare la febbre gialla furono legati al completamento del canale di Panama. Nondimeno, la natura precisa del legame fra economia e sanità resta materia di dibattito. Alcuni economisti e demografi sostengono che lo sviluppo economico sia la chiave per migliorare le condizioni sanitarie delle popolazioni, mentre altri affermano che, al contrario, le cattive condizioni sanitarie rappresentino la principale barriera allo sviluppo dei Paesi poveri. In entrambi i casi, gli investimenti nell'assistenza sanitaria, soprattutto nel campo del controllo delle malattie trasmissibili, dovrebbero portare a un aumento della produttività. La domanda è dove sia possibile trovare le risorse necessarie per dar vita al previsto "ciclo virtuoso".

Le istituzioni finanziarie internazionali, fra cui la Banca Mondiale e il Fondo Monetario Internazionale, hanno consigliato investimenti limitati e la riduzione delle spese sociali per la sanità e l'istruzione. Secondo l'argomentazione socioeconomica alla base di questo concetto, una programmazione bilanciata e un "clima amichevole per gli investimenti" (vale a dire, privatizzazione, deregolamentazione, diminuzione delle barriere commerciali, svalutazione monetaria e restituzione del debito) favorirebbero lo sviluppo, migliorando in tal modo la situazione sanitaria. Le limitazioni delle spese sociali raccomandate, per molti Paesi poveri, dalla Banca Mondiale e dal FMI nel periodo compreso fra gli anni '70 e gli anni '90 tenderebbero a confermare il modo di vedere opposto. Nei Paesi più poveri la spesa già esigua per il settore sociale fu ulteriormente compressa. Inoltre, la spesa sanitaria, in molti Paesi poveri, ha incanalato la maggioranza delle risorse verso gli ospedali cittadini, che servivano prevalentemente le élites in grado di pagare. Di conseguenza, nell'ultimo quarto di secolo, si è speso poco per affrontare i problemi che riguardavano soprattutto i poveri nei Paesi poveri.

A partire dal 1999, incoraggiata dalla leadership della Gates Foundation e dal crescente interesse nell'affrontare nuove e persistenti sfide, come l'AIDS, la spesa sanitaria dei Paesi poveri è tornata a crescere, con 40 miliardi di dollari stanziati per la ricerca e lo sviluppo di farmaci e di presidi diagnostici riguardanti le malattie che colpiscono questi Paesi, fra cui l'AIDS, la TBC e la malaria, per lo sviluppo e la somministrazione di vaccini e perfino per migliori metodi di raccolta dei dati nei contesti di scarsità di risorse. Tuttavia, allo scopo di raggiungere gli obiettivi concordati di sviluppo per il millennio delle Nazioni Unite (United Nations' Millennium Development Goals), che comprendono obiettivi di riduzione della povertà, di istruzione primaria universale e di equità per entrambi i sessi, la spesa nel settore sanitario dovrà essere ulteriormente favorita e sostenuta. Per stabilire quanto, e quanto a lungo, è tassativo che miglioriamo la nostra capacità di valutare l'onere globale legato alle malattie (*global burden of disease*, GBD) e pianifichiamo interventi che soddisfino precisamente le necessità, che sono evidenti, ma spesso, poco comprese. Affinare le misure è un compito importante per la sanità globale: solo di recente abbiamo potuto applicare un solido strumento di valutazione del GBD. Tali valutazioni possono servire come presupposti o come correttivi per interventi efficaci presso i Paesi poveri.

ASPETTATIVA DI VITA E ONERI GLOBALI DERIVANTI DALLE MALATTIE

A partire dagli anni '80 sono stati compiuti importanti sforzi per calcolare il GBD. Il primo studio sul GBD, condotto nel 1990, costituì il fondamento per il primo report su "priorità per il controllo delle malattie nei Paesi in via di sviluppo (*Disease Control Priorities in Developing Countries*; DCP1) e per il World Development Report del 1993 della Banca Mondiale dal titolo "investire sulla sanità" (*Investing in Health*). Questi sforzi hanno rappresentato un importante progresso per la nostra comprensione delle condizioni della sanità nei Paesi in via di sviluppo. *Investing in Health* ha esercitato una particolare influenza, in quanto ha portato un vasto pubblico a familiarizzare con l'analisi costi-benefici riguardante specifici interventi di carattere sanitario, nonché con la nozione di "anni di vita aggiustati per la disabilità" (*disability-adjusted life years*, DALY). Il DALY è divenuto una misura standard dell'impatto di una specifica condizione sanitaria su una popolazione, combinando in una singola misura sia gli anni assoluti di vita, sia gli anni perduti a causa della disabilità in rapporto all'incidenza di una particolare condizione morbosa.

La seconda analisi sul GBD è stata compiuta sulla base dei dati sanitari del 2001. Quest'ultimo report riflette la crescita dei dati disponibili sulla sanità nei Paesi più poveri e della nostra capacità di misurare l'impatto di specifiche condizioni morbose su una popolazione. Nondimeno, perfino nel 2001, solo 107 delle 192 nazioni studiate possedevano informazioni attendibili sulle cause di morte entro i loro confini. È di fondamentale importanza espandere gli sforzi per raccogliere i dati basilari in campo sanitario. Questo compito compete all'OMS, ai governi nazionali e a determinate istituzioni accademiche. L'assenza di dati completi ha condotto a una notevole incertezza nelle stime della mortalità globale. Il livello di incertezza va dall'1% per le stime della mortalità derivante da tutte le cause nei Paesi sviluppati, fino a oltre il 50% per la disabilità derivante da malattie per le quali i meccanismi di sorveglianza sono incompleti. A mano a mano che i metodi analitici e la qualità dei dati hanno fatto registrare un miglioramento, tuttavia, è stato possibile identificare importanti tendenze, attraverso un confronto fra stime del GBD dal 1990 al 2001.

Dei 56 milioni di decessi avvenuti in tutto il mondo nel 2001, un terzo è stato causato da malattie trasmissibili, da condizioni morbose materne e perinatali e da deficit nutrizionali. Mentre la proporzione di tutti i decessi attribuibili a queste cause non è mutata rispetto al 1990, la quota di tutti i decessi causati dalla malattia trasmissibile HIV/AIDS è cresciuta da appena il 2% a uno sconvolgente 14%. Se non vi fossero stati questi decessi, la frazione di tutti i decessi legati a malattie trasmissibili sarebbe scesa da un terzo a un quinto. Dei decessi che costituiscono quel quinto della quota totale, il 97% si è verificato in Paesi a medio e a basso reddito. Nel 2001 la principale causa di morte nella popolazione adulta è stata la cardiopatia ischemica, con il 17,3% di tutti i decessi nei Paesi ricchi e il 11,8% nei Paesi a medio e a basso reddito. Al secondo posto si trova la patologia cerebrovascolare, a cui è attribuibile il 19,9% dei decessi nei Paesi ad alto reddito e il 9,5% dei decessi nei Paesi a medio e basso reddito. Mentre la terza causa di morte nei Paesi ricchi era rappresentata dalle neoplasie maligne di trachea, bronchi e polmoni (responsabili del 5,8% dei decessi), queste condizioni patologiche non compaiono neppure nei primi 10 posti nei Paesi a medio e basso reddito. Delle 10 principali cause di morte nei Paesi più poveri, 5 erano rappresentate da malattie trasmissibili; nei Paesi ricchi, tuttavia, solo una malattia trasmissibile (l'infezione delle basse vie respiratorie) compariva tra le prime 10 cause di morte.

Circa il 20% (10,6 milioni) delle 56 milioni di persone decedute nel 2001 era costituito da bambini di età inferiore a 5 anni, morti per infezioni acute respiratorie, morbillo, diarrea, malaria e HIV/AIDS (Fig. 2-1). Di questi decessi, il 99% si è verificato in Paesi a medio e basso reddito e ben il 40% è avvenuto nell'Africa sub-sahariana. Se si contano anche i nati morti, il numero dei decessi in età infantile sale fino a 13,5 milioni in tutto il mondo (circa il 25% dei decessi mondiali), di cui oltre la metà (ovvero un terzo di tutti i decessi) entro il primo anno di vita. Fra il 1990 e il 2001, la mortalità dei bambini di età inferiore a 5 anni è scesa del 30% o più nei Paesi ricchi, nell'America Latina, nei Caraibi, nel Medio Oriente, in Nord Africa e nei Paesi a medio e basso reddito dell'Europa e dell'Asia centrale. È degno di nota il fatto che il numero totale di decessi per diarrea sia sceso da 2,4 milioni nel 1990 a 1,6 milioni nel 2001, probabilmente come conseguenza del maggior ricorso alla terapia di reidratazione orale nei Paesi poveri. La malaria e l'infezione da HIV hanno rappresentato le uniche due condizioni morbose che hanno fatto registrare una crescita della mortalità specifica nel periodo compreso fra il 1990 e il 2001.

Nei soggetti di età compresa fra 15 e 59 anni (Fig. 2-2), le malattie non trasmissibili hanno dato luogo a oltre la metà dei decessi in tutte le regioni, con l'eccezione dell'Asia meridionale e dell'Africa sub-sahariana, dove le malattie trasmissibili, le condizioni morbose materne e perinatali e i deficit nutrizionali, insieme, hanno causato rispettivamente a un terzo e a due terzi dei decessi. Nei Paesi a basso e a medio reddito gli individui del gruppo di età comprese fra 15 e 59 anni, con condizioni morbose non trasmissibili, sono risultati andare incontro a un rischio di morte maggiore del 30% rispetto alle loro controparti dei Paesi ricchi. In questo gruppo di età, la patologia traumatica era responsabile del 25% di tutti i decessi. Sotto questo profilo l'Europa e l'Asia centrale hanno fatto registrare tassi perfino maggiori, poiché un terzo di tutti i decessi era causato da patologia traumatica. Nel complesso, i tassi di mortalità in questo gruppo di età hanno mostrato una riduzione, fra il 1990 e il 2001, in tutte le regioni eccetto l'Europa e l'Asia centrale, in cui le malattie cardiovascolari e le patologie traumatiche si sono associate a un incremento della mortalità specifica, e con un'altra eccezione nell'Africa sub-sahariana, in cui l'impatto dell'infezione da HIV/AIDS in questo gruppo di età è risultato particolarmente devastante.

Le malattie non trasmissibili sono state responsabili di quasi il 60% di tutti i decessi nel 2001 ma, a causa della loro insorgenza tardiva, tali malattie hanno provocato solo il 40% di anni di vita perduti. Per contro, poiché le lesioni traumatiche riguardano più spesso i soggetti giovani, queste condizioni hanno provocato il 12% di anni di vita perduti in rapporto a una

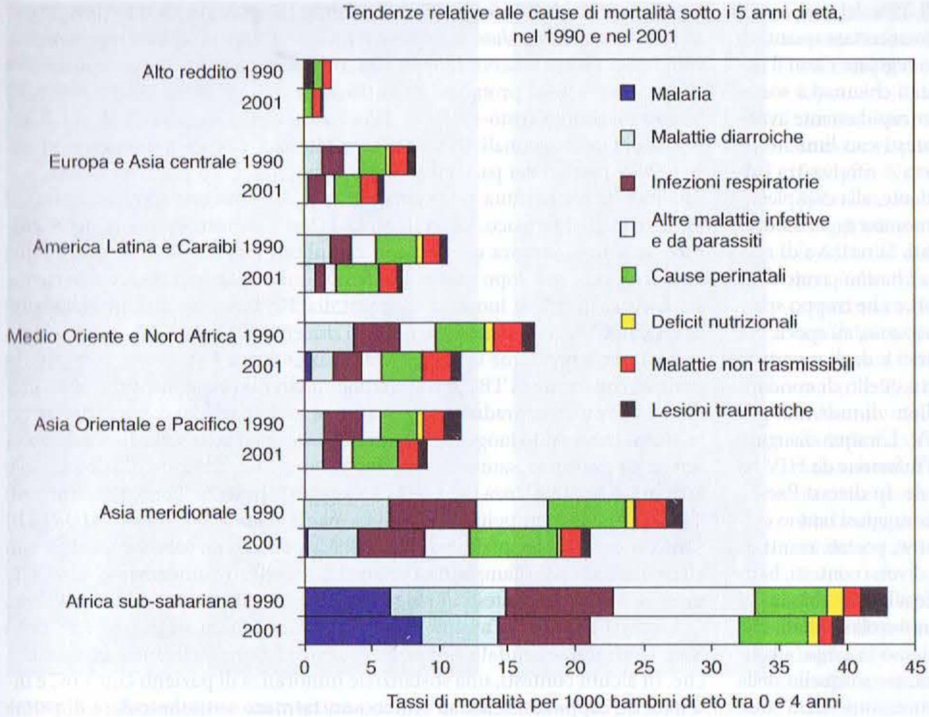


FIGURA 2-1 Tassi di mortalità infantile nei bambini da 0 a 4 anni, ripartiti per gruppi di patologie e per aree geografiche, nel 1990 e nel 2001. L'eziologia dei tassi di mortalità del 1990, stimati da Murray e Lopez (1996), possono non essere del tutto comparabili con quelli del 2001 a causa di variazioni nella disponibilità dei dati e nei metodi; parimenti è stato necessario fare alcune approssimazioni nelle stime, tra i due anni considerati, relative alle regioni dell'Asia orientale e del Pacifico, dell'Asia meridionale e dell'Europa e Asia centrale. Per tutte le aree geografiche, sono stati esclusi i Paesi ad alto reddito, che sono mostrati nel grafico, in alto, come gruppo singolo. Le aree geografiche si riferiscono pertanto solo ai Paesi a medio e basso reddito. (*Da:* Lopez et al., per gentile concessione di Elsevier.)

percentuale di decessi di solo il 9%. Globalmente, nel sesso maschile, il tasso di mortalità specifica era dell'11% maggiore rispetto al sesso femminile, e gli anni di vita perduti erano maggiori del 15%. Queste cifre riflettono il fatto che, in tutto il mondo, la morte avviene più precocemente nel sesso maschile che in quello femminile. È da rilevare che quasi la metà dell'onere derivante dalle malattie nei Paesi a medio e a basso reddito nel 2001 è derivato da malattie non trasmissibili: un aumento del 10% rispetto al 1990.

In confronto con gli anni di vita perduti, sussiste una maggiore incertezza nel calcolo degli anni di vita con disabilità derivanti da specifiche condizioni morbose. Le migliori stime del 2001 rivelano che, mentre la prevalenza delle malattie ad alta incidenza nella popolazione anziana (per es., la demenza e le malattie muscoloscheletriche) era maggiore nei Paesi a reddito elevato, la disabilità derivante da malattie cardiovascolari, da malattie respiratorie croniche e dall'impatto a lungo termine delle malattie trasmissibili era maggiore nei Paesi a medio e a basso reddito. Pertanto, prevedibilmente, nella maggior parte dei Paesi a medio e a basso reddito le persone vivono meno a lungo e vanno incontro a disabilità e a un cattivo stato di salute per una parte maggiore della loro vita. In effetti, il 45% dell'onere globale delle malattie si manifesta nell'Asia meridionale e nell'Africa sub-sahariana, che ospitano, insieme, solo un terzo della popolazione mondiale.

Nella sua analisi dei fattori di rischio per la salute, il progetto GBD ha permesso di rilevare che la malnutrizione costituiva la principale causa di perdita di DALY sia nel 1990 sia nel 2001. In un'era che ha visto l'obesità diventare un grave problema sanitario in tanti Paesi sviluppati, la persistenza dell'iponutrizione è certamente motivo di grande costernazione. La nostra incapacità di nutrire gli affamati è un atto d'accusa per molti anni di fallimentari progetti di sviluppo e deve essere affrontata come un problema della massima priorità. Infatti, nessuna iniziativa di assistenza sanitaria, sebbene generosamente finanziata e scientificamente giustificata, sarà efficace senza un'adeguata nutrizione.

L'analisi GBD è stata usata come base per la seconda edizione del *Disease Control Priorities in Developing Countries* (DCP2) che, pubblicato nel 2006, rappresenta un documento di eccezionale ampiezza e ambizione, il quale presenta l'analisi costi-efficacia per oltre 100 interventi e comprende 21 capitoli orientati alle strategie volte a rafforzare i sistemi sanitari. Le analisi costi-efficacia che confrontano due interventi relativamente uguali e facilitano le scelte migliori in situazioni di costrizione sono importanti; tuttavia, a mano a mano che le risorse e le ambizioni relative alla sanità globale crescono, le analisi costi-efficacia (soprattutto quelle basate su condizioni passate) non devono inficiare il maggiore impegno, a livello mondiale, per offrire risorse e servizi accessibili a tutti coloro che ne abbiano bisogno. Per illustrare questo punto, ci occuperemo più in dettaglio dell'AIDS, che è divenuta, nel corso degli ultimi tre decenni, la maggiore causa di morte di natura infettiva durante l'età adulta.

AIDS

Il capitolo 182 presenta una panoramica dell'epidemia di AIDS oggi nel mondo. In questa sede, ci limiteremo a una trattazione dell'AIDS nei Paesi in via di sviluppo. Le lezioni apprese nell'affrontare l'AIDS in situazioni di scarse risorse sono assai pertinenti rispetto alla trattazione di altre malattie croniche, comprese quelle non trasmissibili, per le quali sono state sviluppate terapie efficaci. Prenderemo in esame alcune di queste lezioni nei paragrafi successivi.

Negli Stati Uniti la disponibilità di una terapia antiretrovirale (*antiretroviral therapy*, ART), molto efficace per l'AIDS, ha trasformato questa malattia, da un'ineluttabile distruzione fatale dell'immunità cellulomediata, in una malattia cronica trattabile. Nei Paesi in via di sviluppo, il trattamento è stato offerto in modo più ampio solo a partire dal 2003, e solo nell'estate del 2006 il nu-

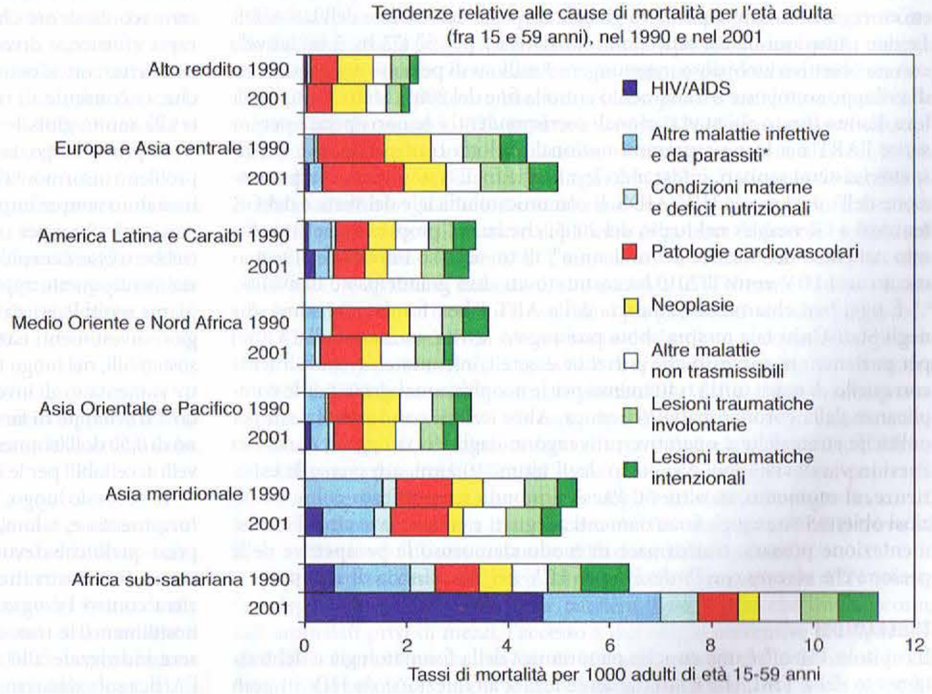


FIGURA 2-2 Tassi di mortalità in soggetti da 15 a 19 anni, ripartiti per gruppi di patologie e per aree geografiche, nel 1990 e nel 2001. * Include le infezioni respiratorie. I tassi di mortalità del 1990, riferiti alle varie cause, stimati da Murray e Lopez (1996), possono non essere del tutto comparabili con quelli del 2001 a causa di variazioni nella disponibilità dei dati e nei metodi; parimenti è stato necessario fare alcune approssimazioni nelle stime, tra i due anni considerati, relative alle regioni dell'Asia orientale e del Pacifico, dell'Asia meridionale e dell'Europa e Asia centrale. Per tutte le aree geografiche, sono stati esclusi i Paesi ad alto reddito, che sono mostrati nel grafico, in alto, come gruppo singolo. Le aree geografiche si riferiscono, pertanto, solo ai Paesi a medio e basso reddito. (*Da:* Lopez et al., per gentile concessione di Elsevier.)

mero dei pazienti sottoposti a trattamento ha superato il 25% del numero di coloro che ne avrebbero effettivamente bisogno. Resta da accertare quanti di questi pochi fortunati stiano ricevendo una ART in modo regolare e con il necessario supporto di tipo sociale. Prima del 2003, sono stati chiamati a sostegno molti argomenti per giustificare il fatto di non portare rapidamente avanti programmi di ART per le persone che vivono in contesti con limitate risorse per il trattamento dell'HIV/AIDS. La litania consueta si riferiva, tra l'altro, al costo della terapia in rapporto alla povertà del paziente, alla complessità dell'intervento, alla mancanza di infrastrutture per il monitoraggio laboratoristico e di operatori sanitari sufficientemente addestrati. Si trattava di meschini argomenti relativi al rapporto costo-efficacia, i quali hanno creato false alternative (prevenzione *o* trattamento, anziché entrambi) e che troppo spesso non sono stati efficacemente contrastati. Il maggiore ostacolo, all'epoca, era l'ambivalenza, se non proprio il silenzio, dei leader politici e degli esperti di sanità pubblica. L'effetto complessivo di questi fattori era quello di condannare a morte, nei Paesi in via di sviluppo, decine di milioni di individui poveri, che si erano ammalati a causa dell'infezione da HIV. L'iniqua disuguaglianza fra ricchi e poveri nell'accesso al trattamento dell'infezione da HIV ha giustamente fatto sorgere una diffusa indignazione morale. In diversi Paesi a medio reddito, fra cui il Brasile, programmi ambiziosi e coraggiosi hanno colmato il gap di accesso all'assistenza. Altri progetti innovativi, portati avanti da organizzazioni internazionali non governative (ONG) in diversi contesti, hanno chiaramente stabilito che un approccio molto semplice alla ART, basato su un intenso impegno e supporto sociale, può conseguire notevoli risultati. Nel 2000, la United Nations Accelerating Access Initiative chiamò in causa, alla fine, le industrie farmaceutiche (sia sul piano della ricerca, sia su quello della questione dei farmaci generici), così che i prezzi dei farmaci anti-AIDS sono significativamente diminuiti. Allo stesso tempo, sono diventate più ampiamente disponibili associazioni di farmaci a dosi fisse, facili da somministrare.

Facendo tesoro di queste lezioni, l'OMS ha sostenuto un approccio della sanità pubblica verso il trattamento degli individui affetti da AIDS in contesti con limitate risorse. Questo approccio, derivato da modelli di assistenza sostenuti da ONG che hanno collaborato a programmi sanitari (Partners In Health) e da altri soggetti, proponeva regimi standard di primo livello basati su un semplice prontuario di cinque farmaci, con una serie più complessa di opzioni di riserva come seconda scelta (fino a oggi, costituita da farmaci di maggior prezzo). Sono stati standardizzati comuni protocolli clinici e programmi intensivi di addestramento per operatori sanitari e sociali, potenziandoli in molti Paesi. Questi sforzi sono stati sostenuti da finanziamenti senza precedenti provenienti dalla Banca Mondiale, dal Global Fund e dal PEPFAR. Nel 2003, la mancanza di accesso alla ART è stata dichiarata un'emergenza di sanità pubblica globale da parte dell'OMS e dell'UNAIDS. Le due istituzioni hanno lanciato la "iniziativa 3 per 5" ("3 by 5 initiative") con un obiettivo ambizioso: raggiungere 3 milioni di persone nei Paesi in via di sviluppo sottoposte a trattamento entro la fine del 2005. Molti Paesi, da allora, hanno fissato obiettivi nazionali corrispondenti e hanno operato per inserire l'ART nei loro programmi nazionali di lotta contro l'AIDS e nei rispettivi sistemi sanitari, integrando le sinergie fra il trattamento e la prevenzione dell'infezione da HIV/AIDS. Il comunicato ufficiale del vertice dei G8, tenutosi a Gleneagles nel luglio del 2005, che faceva proprio l'obiettivo, fissato nel corso del "vertice del millennio", di un accesso universale al trattamento anti-HIV entro il 2010 ha costituito un altro grande passo in avanti.

È oggi ben chiaro che l'efficacia della ART è ben fondata: si stima che negli Stati Uniti tale terapia abbia prolungato la vita, in media, di 13 anni per paziente: un successo che potrebbe essere confrontato favorevolmente con quello di quasi tutti i trattamenti per le neoplasie maligne o per le complicanze della coronaropatia ischemica. Altre lezioni con implicazioni per politiche strategiche e operative provengono dagli sforzi oggi in corso nei Paesi in via di sviluppo. Nel corso degli ultimi 10 anni, attraverso le esperienze, al momento, in oltre 50 Paesi, il mondo ha verificato come ambiziosi obiettivi strategici, finanziamenti adeguati e conoscenze circa l'implementazione possano trasformare in modo clamoroso le prospettive delle persone che vivono con l'infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo.

TUBERCOLOSI

Il capitolo 158 offre una concisa panoramica della fisiopatologia e del trattamento della TBC, che è strettamente legata all'infezione da HIV in gran parte del mondo. In effetti, una quota consistente della ricomparsa della TBC registrata nell'Africa meridionale può essere attribuita alla coinfezione con il virus HIV. Anche prima dell'avvento dell'HIV, tuttavia, si stimava che meno della metà di tutti i casi di TBC nei Paesi in via di sviluppo fosse stata diagnosticata e che il numero dei casi trattati fosse di gran lunga minore di quelli diagnosticati.

Soprattutto a causa della frequente insufficienza nella diagnosi e nella terapia della TBC, le autorità internazionali hanno elaborato una singola strategia per ridurre l'onere derivante dalla malattia. La strategia DOTS (*directly observed therapy using short-course isoniazid- and rifampin-based regimens*, ovvero terapia sotto osservazione diretta, mediante ciclo breve con isoniazide e rifampicina) è stata promossa all'inizio degli anni '90 come assai conveniente, sotto il profilo costo-efficacia, dalla Banca Mondiale, dall'OMS e da altre istituzioni internazionali. Di importanza centrale per questa strategia era il *case-finding* passivo dei pazienti con esame microscopico positivo; inoltre, naturalmente, era ritenuta necessaria per la guarigione una somministrazione ininterrotta del farmaco. La strategia DOTS si è dimostrata chiaramente efficace nella maggioranza dei casi non complicati di TBC sensibile alla terapia farmacologica, ma dopo non molto tempo sono state identificate diverse insufficienze. In primo luogo, la diagnosi di TBC basata solamente sull'esame microscopico dei preparati (un metodo risalente alla fine del diciannovesimo secolo) non è un esame sensibile. Molti pazienti con TBC polmonare e tutti i pazienti con forme di TBC solo extrapolmonari non vengono individuati mediante tale indagine tradizionale, così come molti bambini con malattia in fase attiva. In secondo luogo, il case-finding passivo si basa sulla disponibilità di servizi di assistenza sanitaria, che non sono uniformemente distribuiti nelle aree in cui la prevalenza della TBC è maggiore. In terzo luogo, i pazienti con TBC da micobatteri poliresistenti ai farmaci [*multidrug-resistant (MDR) TB*] sono per definizione infettati da ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* resistenti all'isoniazide e alla rifampicina. Pertanto, fare esclusivo affidamento su tali farmaci non serve in contesti in cui la farmacoresistenza è un problema diffuso.

La crisi relativa all'antibioticoresistenza registrata negli ospedali degli Stati Uniti non è limitata al mondo industrializzato o alle infezioni batteriche. In alcuni contesti, una sostanziale minoranza di pazienti con TBC è infettata da ceppi resistenti ad almeno un farmaco antitubercolare di prima scelta. Come efficace risposta verso la MDR TB, basata sulla strategia DOTS, le autorità sanitarie mondiali hanno adottato la strategia DOTS-plus, che aggiunge i presidi diagnostici e terapeutici necessari per trattare la malattia farmacoresistente. Anche prima che la strategia DOTS-plus fosse portata nelle aree con scarse risorse, tuttavia, nuovi ceppi di *M. tuberculosis* estesamente farmacoresistenti (*extensively drug-resistant*, XDR) avevano iniziato a minacciare il successo dei programmi di controllo della TBC nelle aree già tormentate dell'Africa meridionale, per esempio, dove elevati tassi di prevalenza dell'infezione da HIV avevano già portato al raddoppio dell'incidenza della TBC nell'ultimo decennio.

TUBERCOLOSI E AIDS COME MALATTIE CRONICHE: LA LEZIONE APPRESA

Le strategie efficaci contro la MDR TB hanno implicazioni per il trattamento dell'infezione da HIV farmacoresistente e perfino per la malaria farmacoresistente che, attraverso ripetute infezioni in assenza di una terapia efficace, è divenuta una malattia cronica in alcune parti dell'Africa. In effetti, considerare l'AIDS e la TBC insieme, in quanto malattie croniche, ci consente di trarre diverse conclusioni, molte delle quali pertinenti alla sanità globale in termini generali (**Fig. 2-3**).

In primo luogo, far pagare la prevenzione e la terapia dell'AIDS porrà dei problemi insormontabili per le persone che vivono in povertà, molte delle quali saranno sempre impossibilitate a pagare, anche poco, per servizi e farmaci. Al pari degli sforzi per combattere la TBC da contagio aerogeno, tali servizi potrebbero essere considerati come un bene pubblico per una sanità pubblica. Inizialmente, questo approccio richiederà grandi contributi in forma di donazioni, ma molti Paesi africani hanno recentemente fissato degli obiettivi di maggiori investimenti nazionali nella sanità: una promessa che potrebbe rendere sostenibili, nel lungo termine, dei programmi ambiziosi. Nel frattempo, mentre aumentano gli investimenti, il costo delle cure contro l'AIDS sta diminuendo. Lo sviluppo di farmaci generici significa che la ART può costare oggi meno di 0,50 dollari americani al giorno e i costi continuano a diminuire fino a livelli accettabili per le istituzioni di sanità pubblica nei Paesi in via di sviluppo.

In secondo luogo, l'efficace incremento di progetti pilota richiederà il rafforzamento e, talora, la ricostruzione dei sistemi di sanità pubblica, compresi quelli che devono erogare l'assistenza primaria. Nel passato, la mancanza di infrastrutture di assistenza sanitaria è stata citata come una barriera contro l'erogazione della ART nelle regioni più povere del mondo; nondimeno, le risorse contro l'AIDS, che sono considerevoli, possono essere indirizzate allo scopo di ricostruire i sistemi di sanità pubblica nell'Africa sub-sahariana e in altre regioni afflitte dall'AIDS: precisamente quelle in cui la TBC sta ricomparendo.

In terzo luogo, la mancanza di personale sanitario esperto, soprattutto di medici, è invocata come una ragione per giustificare l'insufficienza della lotta all'AIDS nei Paesi poveri. La carenza è reale e la "fuga dei cervelli" ("brain drain"), discussa più avanti, prosegue. Tuttavia una ragione per cui i medici lasciano l'Africa consiste nel fatto che mancano loro gli strumenti per esercitare la professione. I finanziamenti per la lotta all'AIDS offrono non solo l'opportunità di reclutare medici e infermieri per inviarli

FIGURA 2-3 **Paziente con co-infezione da HIV e TBC in Rwanda,** prima (***a sinistra***) e dopo (***a destra***) 6 mesi di trattamento.

nelle regioni carenti, ma anche di formare operatori sociosanitari in grado di supervisionare l'assistenza e i trattamenti contro l'AIDS e contro molte altre malattie nell'ambito dei propri villaggi e dei territori a essi circostanti. Un tale programma di formazione deve essere intrapreso anche in luoghi in cui vi sia abbondanza di medici, poiché l'assistenza strettamente controllata a livello del territorio rappresenta il più elevato standard di trattamento delle malattie croniche, sia nel Primo Mondo sia nel Terzo.

In quarto luogo, l'estrema povertà rende difficile per molti pazienti aderire alle terapie delle malattie croniche, sia trasmissibili sia non trasmissibili. In effetti, la povertà, nelle sue diverse manifestazioni, è di gran lunga la maggiore barriera a una crescita su larga scala dei programmi di trattamento e di prevenzione. È possibile rimuovere molte delle barriere sociali ed economiche all'aderenza verso i trattamenti, ma solo mediante quelli che sono talora denominati i "servizi a tuttotondo" ("wrap-around services"): rifornimenti di cibo contro la fame, aiuto per i trasporti verso le strutture sanitarie, assistenza ai bambini e ospitalità. In molte zone rurali dell'Africa, la fame rappresenta il maggiore fattore che coesiste con l'AIDS o con la tubercolosi: queste malattie logoranti non possono essere trattate efficacemente senza un adeguato apporto calorico.

Vi è, infine, la necessità di un rinnovato impegno nella ricerca di base verso la scoperta e lo sviluppo di vaccini, di strumenti diagnostici più affidabili e meno costosi e di nuove categorie di agenti terapeutici. Questa necessità si riferisce non soltanto alle tre principali malattie infettive letali, per nessuna delle quali esiste attualmente un vaccino efficace, ma anche a molte altre malattie trascurate, caratteristiche della povertà.

MALARIA

Ci volgiamo ora alla terza malattia infettiva letale nel mondo, che miete le sue più numerose vittime fra i bambini, soprattutto fra quelli africani, che vivono in povertà.

Il costo della malaria Il costo in vite umane della malaria è enorme. Si stima che 250 milioni di persone vadano incontro, ogni anno, ad attacchi malarici e che la malattia uccida ogni anno fra un milione e due milioni e mezzo di persone, soprattutto donne gravide e bambini al di sotto dei 5 anni di età. I poveri soffrono in maniera sproporzionata le conseguenze della malaria: il 58% delle morti derivanti dalla malattia avviene nel 20% della popolazione mondiale povera e il 90% dei casi è registrato nell'Africa sub-sahariana. Il differenziale di questi dati di mortalità è maggiore rispetto a qualsiasi altra malattia. Parimenti, la morbilità differenziale è maggiore nel caso della malaria rispetto a malattie causate da altri agenti patogeni, com'è stato documentato in uno studio eseguito nello Zambia, il quale ha rivelato, nei bambini di età inferiore a 5 anni, appartenenti al quintile più povero della popolazione, una prevalenza del 40% maggiore della parassitemia rispetto al quintile più ricco.

Nonostante soffrano le maggiori conseguenze della malaria, i poveri sono esattamente quelli meno in grado di accedere a una prevenzione e a un trattamento efficaci. Gli economisti sanitari descrivono le complesse interazioni fra la malaria e la povertà da un punto di vista opposto, ma complementare, delineando i modi in cui la malaria arresta lo sviluppo economico sia degli individui, sia di intere nazioni. Le analisi microeconomiche focalizzate sui costi diretti e indiretti stimano che la malaria possa consumare fino al 10% del reddito annuale di una famiglia. Uno studio, effettuato nel Ghana, che ha suddiviso la popolazione in base ai gruppi di reddito, ha mostrato la natura regressiva di questo costo: i danni derivanti dalla malaria rappresentano solo l'1% del reddito di una famiglia ricca, mentre incidono per il 34% su quello di una famiglia povera. A livello nazionale, le analisi macroeconomiche stimano che la malaria possa ridurre il prodotto interno lordo pro capite, in una regione in cui la malattia sia endemica, fino al 50%, rispetto a quanto avviene in una zona esente dalla malaria. Tra le cause del fenomeno figurano elevati tassi di fertilità, riduzione dello sviluppo cognitivo dei bambini, diminuzione della scolarizzazione, minori risparmi, minori investimenti stranieri e diminuzione della mobilità del lavoratore. Dato questo enorme costo, stupisce poco che un'importante rassegna degli economisti Sachs e Malaney concluda che "laddove la malaria prospera di più, le società umane sono prosperate di meno".

Ridurre la malaria In parte a causa di differenze nella distribuzione del vettore e nel clima, i Paesi ricchi di risorse offrono pochi piani dettagliati, per il controllo della diffusione della malaria e per il trattamento della malattia, che siano applicabili in contesti tropicali e con scarse risorse. Nel 2001, alcuni capi di Stato africani si sono impegnati nella campagna dell'OMS per la riduzione della malaria (*Roll Back Malaria*, RBM), che prescrive strategie appropriate per i Paesi dell'Africa sub-sahariana. Questa campagna raccomanda una triplice strategia, volta alla riduzione della morbilità e della mortalità legate alla malaria: l'uso di zanzariere per letti trattate con insetticidi (*insecticide-treated bed net*, ITN), una terapia antimalarica associata e l'uso di spray insetticidi all'interno dei locali abitativi.

Le ITN rappresentano un intervento efficace ed economico di sanità pubblica. Una metanalisi di studi controllati indica che l'incidenza della malaria è ridotta del 50% nei soggetti che dormono sotto una ITN, al confronto degli individui che non usano affatto la zanzariera. Anche le zanzariere non trattate riducono l'incidenza della malaria, ma di un quarto. A livello individuale, l'utilità di una ITN si estende al di là della protezione dalla malaria. Diversi studi indicano che la mortalità da tutte le cause è ridotta nei bambini di età inferiore a 5 anni, in una misura maggiore di quanto possa essere attribuito alla riduzione dalla sola malaria. La morbilità (specificamente quella causata da anemia), che predispone i bambini alle malattie diarroiche e respiratorie e le donne gravide a partorire bambini a basso peso, è anch'essa ridotta nelle popolazioni che usano le ITN. In alcune aree, le ITN offrono un beneficio supplementare, prevenendo la trasmissione di malattie quali la filariasi, la leishmaniosi cutanea, la malattia di Chagas e la febbre ricorrente da zecche. A livello di territorio, gli studiosi considerano che l'uso di una ITN, in una sola famiglia, possa ridurre il numero di punture di zanzara di diverse centinaia di volte. Il costo di una ITN per DALY risparmiato è stimabile in una cifra compresa fra 10 e 38 dollari americani, che qualifica le ITN come "un uso molto efficiente delle risorse e un buon candidato per godere del sussidio pubblico".*

Alcuni programmi RBM hanno avuto un limitato successo ma, globalmente, l'onere derivante dalla malaria è continuato a crescere. In effetti, fra il 1999 il 2003 la mortalità annuale attribuibile alla malaria è aumentata. Sebbene il rapporto relativo alla campagna RBM di tale anno facesse notare come i metodi di raccolta dei dati sulla morbilità e la mortalità nell'Africa sub-sahariana fossero inadeguati e che gli indicatori, pertanto, potevano non rendere sufficientemente ragione degli esiti delle campagne in corso, lo stesso rapporto, tuttavia, riconosceva che "la campagna RMB si trova ad agire sullo sfondo di una crescente diffusione della malaria".

Il limitato successo nell'adeguamento della copertura con ITN riflette l'inadeguato riconoscimento delle barriere economiche che impediscono, agli ammalati privi di mezzi, l'accesso a tecnologie preventive di importanza critica. Nonostante la dimostrata efficacia e quelli che sono considerati "costi ragionevoli", il rapporto RBM del 2003 mette in luce livelli insoddisfacenti di copertura con le ITN. Nei 28 Paesi africani presi in considerazione, solamente l'1,3% (range 0,2-4,9%) di famiglie possedeva almeno una ITN e meno del 2% dei bambini dormiva sotto una ITN. Perché questa campagna è fallita nei suoi obiettivi? Gli africani non vogliono forse usare delle zanzariere per il letto? Non riconoscono forse che la malaria è una malattia

* Nuwaha F, The challenge of chloroquine-resistant malaria in sub-Saharan Africa, *Health Policy Plan* 16:1, 2001.

a elevato rischio per la salute? Oppure chi gestisce progetti e chi eroga le donazioni non ha tenuto in sufficiente considerazione la capacità effettiva, della maggior parte degli africani, di procurarsi delle zanzariere per i letti?

Non si tratta di domande retoriche. La strategia RBM ha inizialmente messo in luce l'importanza dei mercati commerciali come fonti di ITN per le popolazioni africane. Un precedente a sostegno di questa enfasi è costituito dal fatto che, in Paesi come il Madagascar e il Mali, esistevano già mercati locali in cui era possibile trovare zanzariere per letti, sebbene non trattate con insetticidi. Presumibilmente, pertanto, una domanda di zanzariere da letto esisteva anche prima della campagna RBM, come pure un sistema di distribuzione con punti di vendita. Nondimeno, perfino con l'applicazione di strategie di mercato protetto, in quanto socialmente utile, questo approccio non ha prodotto una maggiore disponibilità di zanzariere durante il primo anno della campagna in questione. Sono stati tentati diversi studi per definire la volontà di pagare (*willingness to pay*, WTP) e il pagamento effettivo per le zanzariere nei Paesi africani e, pertanto, per chiarire perché le strategie basate sul mercato non si siano dimostrate produttive. I decisori politici spesso utilizzano misure quantitative della WTP per determinare il prezzo adeguato nel caso di progetti di commercializzazione di prodotti di interesse sociale, così come per programmare introiti e domanda di mercato. Uno studio trasversale, svolto in una comunità rurale della Nigeria, ha previsto la somministrazione di due questionari, a distanza di un mese l'uno dall'altro, per esaminare la WTP dei membri della comunità per le ITN, l'effettivo acquisto di esse (il secondo questionario era accompagnato dall'opportunità di acquistare una ITN con sussidio) e alcuni fattori (come lo status socio-economico ed eventuali recenti casi di malaria) in grado di favorire l'acquisto ipotetico o effettivo di una ITN. Delle 453 persone che hanno risposto a entrambe le indagini, il quintile più povero percepiva un maggior rischio di malaria rispetto agli altri quintili (27,3% vs. 12,9-21,6%, $p < 0,05$). Ciò nondimeno, il quintile più povero era quello che meno probabilmente possedeva o avrebbe acquistato una zanzariera o che esprimeva un'ipotetica WTP. Perfino il quintile più benestante dichiarava di voler pagare solamente il 51% del prezzo fissato dal governo per una ITN. Questo dato indica che perfino il relativo benessere può non significare il desiderio, o la capacità, di pagare i prezzi fissati per le zanzariere. Gli Autori di questo studio concludevano che fare affidamento solamente sulla vendita di zanzariere può dimostrarsi inadeguato e che sono necessari ulteriori studi per definire quanto possano essere abbassati i costi e/o aumentata la domanda.

Uno studio del 2002, svolto negli altipiani del Kenya, ha confrontato gli atteggiamenti delle persone che vivono in fattorie fornite di ITN offerte con sussidi pubblici ($n = 190$), rispetto ai residenti in case prive di ITN e non ancora raggiunte da altre iniziative di assistenza sanitaria ($n = 200$). Fra tutte le famiglie, il 97% ha espresso la disponibilità a pagare per acquistare una ITN. Nondimeno, solo il 24% di quelli disposti a pagare ha offerto spontaneamente un prezzo, pari a quello suggerito, di 350 scellini kenioti. All'obiezione che "le zanzariere sono costose" il 26% dei soggetti che hanno risposto ha espresso la volontà di pagare il prezzo completo. Questo studio non offriva zanzariere in vendita; pertanto, il numero di zanzariere che sarebbero state effettivamente acquistate resta sconosciuto. Tuttavia, lo studio ha fornito un contesto per l'ipotetica WTP delle ITN, confrontando il loro costo con altri costi di gestione familiare: il costo di una ITN è uguale al costo di mandare tre bambini alla scuola primaria per un anno. Ponendo il costo relativo della zanzariera in questo contesto, gli Autori dello studio hanno potuto ragionevolmente mettere in dubbio la probabilità che le famiglie di questo distretto, metà delle quali ricadevano al di sotto della soglia di povertà del Kenya, avrebbero effettivamente avuto la concreta possibilità di acquistare delle ITN.

Stante la documentata barriera all'acquisto di ITN, specialmente da parte dei più poveri fra i poveri, molti ricercatori e operatori professionali dello sviluppo, coinvolti nei programmi contro la malaria, hanno richiesto la distribuzione gratuita di queste zanzariere, accostando la loro importanza, come misura di salute pubblica, alla vaccinazione dei bambini. L'adozione della distribuzione gratuita di zanzariere è stata limitata, però, dalla preoccupazione circa l'effettiva realizzabilità del progetto e il potenziale uso improprio delle ITN (per es., come reti da pesca). Le prove derivanti da un programma specifico di distribuzione gratuita smentiscono entrambe le conclusioni. Nel 2001, un programma keniota sponsorizzato dall'UNICEF tentò di distribuire 70 000 ITN a donne gravide, attraverso cliniche per la sorveglianza prenatale. Entro 12 settimane, più del 50% delle ITN erano giunte alle rispettive destinatarie. Una valutazione a distanza di un anno di 294 donne che avevano ricevuto le zanzariere durante la gravidanza (152 donne di un'area a elevata trasmissione e 142 di un'area a bassa trasmissione), rivelò che l'84% delle donne dell'area a elevata trasmissione aveva usato le ITN durante la gravidanza. Un anno più tardi, il 77% continuava a usare le proprie zanzariere per il letto. Nell'area a bassa trasmissione, il 57% delle donne aveva usato la ITN durante la gravidanza e il 46% continuava a usarla un anno più tardi. Questi risultati contraddicono la conclusione secondo la quale le zanzariere gratuite potrebbero non essere adoperate, in quanto chi le riceve non dà loro valore.

Dati gli obiettivi che ci si pongono e l'entità della sfida rappresentata dalla malaria, è improbabile che un'unica strategia funzioni per qualsiasi regione o qualunque popolazione in un Paese o nel mondo. Risultati incoraggianti relativi alla distribuzione di ITN da parte di un datore di lavoro, in Kenya, mettono in luce il potenziale ruolo di collaborazione fra soggetti privati e sfera pubblica. Sono state riportate o suggerite potenziali sinergie fra i programmi antimalaria e le campagne vaccinali contro il morbillo o, eventualmente, le campagne per l'eradicazione della filariasi. Le preoccupazioni concernenti il fastidio di dormire sotto una ITN o circa la tossicità degli insetticidi devono essere affrontate attraverso campagne educative.

Affrontare la sfida del controllo della malaria continuerà a richiedere uno studio attento di strategie preventive e terapeutiche adeguate, nel contesto della nostra sempre più sofisticata conoscenza dell'agente patogeno, del vettore e dell'ospite. Tuttavia, una valutazione della devastazione economica e strutturale prodotta dalla malaria, come pure di quella legata alla diarrea, all'AIDS e alla TBC, sulle popolazioni più vulnerabili, deve far aumentare il nostro impegno verso l'analisi critica di modi per potenziare strategie di dimostrata efficacia per la prevenzione e il trattamento di queste malattie.

MALATTIE CRONICHE NON TRASMISSIBILI

Mentre le malattie trasmissibili, soprattutto l'infezione da HIV, la tubercolosi e la malaria, sono responsabili, tuttora, della maggioranza dei decessi nelle regioni povere del mondo, quali l'Africa sub-sahariana, circa il 60% di tutti i decessi in tutto il mondo è causato da malattie croniche non trasmissibili (*chronic noncommunicable disease*, NCD). Inoltre, l'80% dei decessi attribuibili a NCD si è verificato in Paesi a basso e medio reddito, dove vive l'85% della popolazione globale. Nel 2005, 8,5 milioni di persone nel mondo sono morte per una NCD prima di avere compiuto 60 anni di età: si tratta di una cifra che supera quella dei decessi complessivamente attribuibili all'AIDS, alla tubercolosi e alla malaria. Entro il 2020, le NCD saranno responsabili dell'80% della GBD e di 7 decessi su 10 nei Paesi in via di sviluppo. Il recente aumento della disponibilità di risorse e di attenzione verso le malattie trasmissibili è benvenuto e da tempo assai necessario. Tuttavia, i Paesi in via di sviluppo sopportano già un "doppio fardello", costituito dalle malattie trasmissibili e da quelle non trasmissibili.

Malattie cardiovascolari A differenza della tubercolosi, dell'infezione da virus HIV e della malaria, ovvero malattie causate da singoli patogeni che danneggiano diversi organi, le malattie cardiovascolari riflettono il danno di un solo organo o apparato, come conseguenza di una varietà di noxae. L'onere derivante dalle malattie cardiovascolari croniche nei Paesi a basso reddito rappresenta una conseguenza di decenni di trascuratezza della sanità pubblica; inoltre, la ricerca in ambito cardiovascolare e i relativi investimenti hanno, da tempo, appuntato la loro attenzione sulle patologie ischemiche, che sono sempre più frequenti nei Paesi a reddito elevato e medio. Nel frattempo, nonostante la consapevolezza dell'impatto sanitario di queste malattie nella prima parte del ventesimo secolo, il danno cardiovascolare legato alle infezioni e alla malnutrizione non è stato adeguatamente considerato fino a tempi recenti.

La percezione delle malattie cardiovascolari come problema della popolazione anziana nei Paesi a medio e ad alto reddito ha contribuito alla trascuratezza verso queste malattie mostrata dalle istituzioni di sanità globale. Perfino nell'Europa orientale e nell'Asia centrale, dove il collasso dell'Unione Sovietica è stato seguito da un catastrofico aumento di decessi per malattie cardiovascolari (i tassi di mortalità derivanti dalla cardiopatia ischemica sono quasi raddoppiati fra il 1991 e il 1994 in Russia, per esempio), i modesti flussi di aiuti e di assistenza nei riguardi del settore sanitario da parte dell'estero si sono concentrati sulle cause di malattie trasmissibili che erano responsabili di meno di un decesso su 20 durante questo periodo.

Le previsioni di un'imminente aumento della quota di decessi e di disabilità causati da malattie non trasmissibili nei Paesi in via di sviluppo ha portato alla richiesta di politiche preventive per limitare l'uso del tabacco, migliorare la dieta e favorire l'attività fisica, insieme alla prescrizione di regimi polifarmacologici per le persone ad alto rischio cardiovascolare. Sebbene questi progetti possano fare molto per prevenire le pandemie di malattie non trasmissibili, possono fare poco per aiutare coloro che sono già affetti da una cardiopatia derivante da patologie non legate all'aterosclerosi.

L'epidemiologia dello scompenso cardiaco riflette squilibri sia nella prevalenza dei fattori di rischio, sia nel trattamento. Lo scompenso cardiaco, come conseguenza di danni del pericardio, del miocardio, dell'endocardio o delle valvole cardiache, rende conto di un ricovero su 10 in tutti gli ospedali del mondo. A partire dagli anni '50 i vari Paesi hanno riportato (il fatto è notevole) oneri simili, per il sistema sanitario, relativi a questa condizione morbosa, ma le cause dello scompenso cardiaco e l'età della popola-

zione colpita variano in rapporto alle risorse e alle caratteristiche ecologiche. Nelle popolazioni con un elevato indice di sviluppo, le coronaropatie e l'ipertensione nell'anziano rendono conto della maggioranza dei casi di scompenso cardiaco. Nell'ambito di quel miliardo di persone che costituiscono la parte più povera del pianeta, tuttavia, lo scompenso cardiaco riflette l'esposizione, derivante dalla povertà, di bambini e di giovani adulti a ceppi di streptococchi reumatogeni e a microrganismi dotati di cardiotropismo (per es., HIV, *Trypanosoma cruzi*, enterovirus, *M. tuberculosis*), nonché l'ipertensione arteriosa non trattata e i deficit nutrizionali. I meccanismi di altre cause di scompenso cardiaco di frequente riscontro in queste popolazioni, come la miocardiopatia dilatativa idiopatica, la miocardiopatia peripartum e la fibrosi endomiocardica, rimangono poco chiari.

Dei 2,3 milioni di casi annuali di cardiopatia reumatica pediatrica, quasi la metà si verifica nell'Africa sub-sahariana. Questa malattia conduce a oltre 33 000 casi di endocardite, 252 000 di ictus e 680 000 decessi all'anno, quasi tutti nei Paesi in via di sviluppo. I ricercatori, in Etiopia, hanno riportato un tasso annuale di mortalità del 12,5% nelle aree rurali. In parte perché la prevenzione della cardiopatia reumatica non ha fatto progressi, dalla scomparsa di questa malattia nei Paesi ricchi nessuna regione dell'Africa sub-sahariana ha ancora eradicato la cardiopatia reumatica, nonostante gli esempi favorevoli di Costa Rica, di Cuba e di alcuni altri Paesi dei Caraibi.

Le strategie per eliminare la cardiopatia reumatica possono essere basate su un attivo case-finding con conferma ecocardiografica, nell'ambito dei gruppi a rischio elevato, ma anche sugli sforzi volti a estendere l'accesso alle terapie chirurgiche dei bambini con danno valvolare avanzato. Una partnership fra programmi consolidati di chirurgia e aree con strutture sanitarie limitate o inesistenti può aiutare a sviluppare capacità di intervento e offrire assistenza a pazienti che, altrimenti, andrebbero incontro a una morte prematura e dolorosa. Un obiettivo a lungo termine consiste nella promozione di centri regionali di eccellenza, attrezzati per offrire servizi rilevanti, accessibili e di alta qualità.

In netto contrasto con il fatto che, nei Paesi ricchi, si faccia tutto il possibile per trattare i pazienti con cardiopatia ischemica, i pazienti giovani con cardiopatia non ischemica nei contesti con scarse risorse sono stati oggetto di poca attenzione. Queste condizioni morbose, responsabili del 25-30% dei ricoveri per scompenso cardiaco nell'Africa sub-sahariana, comprendono entità nosologiche poco note, quali la cardiomiopatia peripartum (che presenta, nelle zone rurali di Haiti, un'incidenza di 1 su 300 nati vivi) e la cardiomiopatia da HIV. Regimi terapeutici polifarmacologici che comprendono β-bloccanti per lo scompenso cardiaco, ACE-inibitori e altri antagonisti neuro-ormonali, possono ridurre in modo drastico il rischio di mortalità e migliorare la qualità della vita di questi pazienti. Gli insegnamenti appresi nell'estendere su larga scala l'assistenza a lungo termine nel caso dell'infezione da HIV e della TBC possono essere d'esempio mentre si compiono progressi nell'individuare i mezzi più idonei per erogare terapie cardiologiche nel contesto di una gestione accurata dell'equilibrio idrico, per mezzo di farmaci diuretici.

Poiché gli studi sistemici relativi alle cause di ictus e di insufficienza cardiaca nell'Africa sub-sahariana sono iniziati solo di recente, si sa poco circa le conseguenze dell'ipertensione arteriosa in questa parte del continente. L'ipertensione lieve, in assenza di consumo di tabacco, nelle popolazioni con scarsa incidenza di obesità può comportare uno scarso rischio di eventi indesiderati a breve termine. Per contro, casi di pressione arteriosa persistentemente elevata, con valori superiori a 180/110, sono ampiamente misconosciuti e non trattati in questo contesto. Nella coorte di soggetti maschi di 45-74 anni dello studio di Framingham, la prevalenza di ipertensione oltre i valori di 210/120 mmHg è diminuita dall'1,8% negli anni '50 fino allo 0,1% negli anni '90, con l'introduzione di farmaci antiipertensivi efficaci. Mentre prosegue il dibattito circa le strategie di screening appropriate e le soglie di trattamento, è urgente che i centri sanitari rurali con personale non medico abbiano rapidamente accesso ai farmaci essenziali per il trattamento dell'ipertensione.

Negli anni '60, Paul Dudley White e collaboratori riferirono intorno alla questione della prevalenza della patologia cardiovascolare nella regione vicina all'Albert Schweitzer Hospital nel Lambaréné, Gabon. Sebbene il gruppo di ricerca avesse trovato scarse prove relative all'infarto del miocardio, i ricercatori così concludevano: "Gli elevati valori di stenosi mitralica sono sbalorditivi… Noi riteniamo decisamente che sia doveroso aiutare queste persone che soffrono a fruire dei benefici di una migliore profilassi con penicillina e della cardiochirurgia, laddove questa sia indicata. La stessa responsabilità esiste nei riguardi dei pazienti con difetti cardiovascolari congeniti correggibili".* I dirigenti dei centri medici specialistici nell'Africa subsahariana e altrove hanno continuato a richiedere la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti poveri. La ricostruzione dei servizi sanitari, in risposta alle malattie infettive pandemiche, offre un'opportunità per identificare e trattare i pazienti con danni organici, come pure per intraprendere la prevenzione delle malattie cardiovascolari e di altre malattie legate alla povertà.

Neoplasie maligne Nei Paesi a basso e medio reddito si sono registrati, rispettivamente, il 53 e il 56% dei 10 milioni di casi di neoplasie maligne verificatisi nel 2000 e 7 milioni di decessi causati nello stesso anno da queste malattie. Entro il 2020, il numero totale dei nuovi casi di neoplasie maligne crescerà del 29% nei Paesi sviluppati e del 73% nei Paesi in via di sviluppo. Parimenti, nello stesso anno 2020, la mortalità globale derivante dalle neoplasie maligne aumenterà del 104%, ma l'aumento sarà 5 volte maggiore nei Paesi in via di sviluppo rispetto ai Paesi sviluppati. I mutamenti verso uno stile di vita "all'occidentale" saranno responsabili dell'aumento dell'incidenza dei carcinomi della mammella, del colon, della prostata, ma anche realtà storiche, fattori socioculturali e comportamentali, fattori genetici e la stessa povertà avranno profonde conseguenze sulla mortalità e sulla morbilità legate alle neoplasie maligne. Mentre le malattie infettive sono responsabili di meno del 10% delle neoplasie maligne nei Paesi sviluppati, esse rendono conto del 25% di tutte le neoplasie maligne nei Paesi a basso e medio reddito. Le cause infettive di neoplasie maligne, come il papillomavirus umano (carcinoma della cervice uterina), il virus dell'epatite B (epatocarcinomi) e l'infezione da *Helicobacter pylori* (cancro gastrico) continueranno ad avere un impatto notevolmente maggiore nei Paesi in via di sviluppo. Fattori ambientali e alimentari, come l'inquinamento dell'aria negli ambienti interni alle case e le diete a elevato contenuto di sale, contribuiscono a spiegare i maggiori tassi di determinate neoplasie maligne (per es., i carcinomi del polmone e dello stomaco). L'uso del tabacco (sia fumato, sia masticato) è la causa principale dell'eccesso di mortalità per carcinomi polmonari e orali. In contrasto con il progressivo diminuire del consumo di tabacco in molti Paesi sviluppati, il numero dei fumatori continua a crescere nei Paesi in via di sviluppo, soprattutto fra i giovani.

Per molte ragioni, gli esiti delle neoplasie maligne sono assai peggiori nei Paesi in via di sviluppo, rispetto ai Paesi sviluppati. I sistemi sanitari dei Paesi poveri, troppo sollecitati dalla domanda, non sono in grado di assicurare una diagnosi precoce; l'80% dei pazienti, infatti, presenta, già al momento della diagnosi, forme incurabili di neoplasia. Nella maggior parte dei Paesi poveri le terapie antineoplastiche sono disponibili solo per uno scarsissimo numero di cittadini appartenenti alle élites ricche e, quando il trattamento è disponibile, l'estensione e la qualità dei servizi sono spesso al di sotto degli standard internazionali.

Diabete La International Diabetes Federation attesta che è previsto un aumento del numero dei diabetici nel mondo, dai 194 milioni del 2003 a 330 milioni nel 2030, quando tre malati su quattro vivranno nei Paesi in via di sviluppo. Poiché i diabetici infrasessantacinquenni sono di gran lunga più numerosi nei Paesi in via di sviluppo, le complicanze micro- e macrovascolari della malattia comporteranno un onere molto maggiore. Si stima che, nel 2005, le persone decedute per malattie legate al diabete siano state 1,1 milioni; oltre l'80% di tali decessi si è verificato nei Paesi a basso e medio reddito.

Obesità e consumo di tabacco Nel 2004 l'OMS ha avviato la sua Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health (Strategia globale per la dieta, l'attività fisica e lo stile di vita sano), rivolta alla promozione, in tutta la popolazione, di una dieta salutare e di una regolare attività fisica, nello sforzo di ridurre il crescente problema globale del sovrappeso e dell'obesità. L'approvazione di questa strategia presso la World Health Assembly si è dimostrata difficile, a causa della forte opposizione dell'industria alimentare e di un certo numero di stati membri dell'OMS, compresi gli Stati Uniti. Se la globalizzazione ha avuto molti effetti positivi, un aspetto negativo è consistito nella crescita, sia nei Paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo, di lobby ben finanziate che hanno aggressivamente promosso mutamenti non salutari della dieta e hanno indotto un aumento del consumo di alcol e di tabacco. Nei Paesi in via di sviluppo gli investimenti stranieri riguardanti prodotti legati a tabacco, bevande alcoliche e prodotti alimentari hanno raggiunto 327 miliardi di dollari nel 2002: una cifra quasi cinque volte maggiore di quella spesa, nello stesso anno, dalle istituzioni bilaterali di finanziamento, dall'OMS e dalla Banca Mondiale messe insieme per combattere le malattie non trasmissibili.

I tre pilastri della prevenzione L'OMS stima che l'80% di tutti i casi di malattie cardiovascolari e di diabete di tipo 2, come pure il 40% di tutte le neoplasie maligne, possano essere prevenuti attraverso tre pilastri costituiti da una dieta sana, da attività fisica e dall'astensione dal consumo di tabacco. Se, da un lato, vi sono prove del fatto che le misure prese a livello di popolazione possano presentare un certo impatto su questi comportamenti, deve far riflettere il fatto che i sempre maggiori tassi di obesità non hanno subito un'inversione di tendenza in nessuna popolazione, comprese quelle dei Paesi ricchi con so-

* Miller DC et al, Survey of cardiovascular disease among Africans in the vicinity of the Albert Schweitzer Hospital in 1960, *Am J Cardiol* 19:432, 1962.

lide industrie alimentari. Nondimeno a Mauritius, per esempio, una singola misura politica, che ha cambiato il tipo di olio per cucinare disponibile per la popolazione, ha portato a una diminuzione dei valori medi della colesterolemia. L'astensione dal tabacco può rappresentare la modificazione comportamentale più importante e più difficile da ottenersi. Nel ventesimo secolo, 100 milioni di persone sono morte in tutto il mondo per malattie legate al consumo di tabacco. Secondo le proiezioni, oltre un miliardo di persone morirà di queste malattie nel ventunesimo secolo e, in grande maggioranza, nei Paesi in via di sviluppo. Oggi l'80% del miliardo e 200 milioni di fumatori mondiali vive nei Paesi a basso e medio reddito e, mentre il consumo di tabacco sta diminuendo nella maggior parte dei Paesi sviluppati, esso continua a crescere con un tasso di circa il 3,4% l'anno nei Paesi in via di sviluppo. La WHO's Framework Convention on Tobacco Control ha rappresentato un grande progresso, che ha impegnato tutti i firmatari a fissare una serie di misure politiche che si sono dimostrate in grado di ridurre il consumo di tabacco. Nondimeno, la maggior parte dei Paesi in via di sviluppo ha continuato ad avere un approccio passivo alla questione del controllo del fumo.

SANITÀ LEGATA ALL'AMBIENTE

In una recente pubblicazione che ha esaminato come specifiche malattie e lesioni siano legate al rischio ambientale, l'OMS ha stabilito che circa il 24% del GBD totale, un terzo del GBD nei bambini e il 23% di tutti decessi, siano legati a fattori ambientali modificabili. Molti di questi fattori conducono al decesso a causa di malattie infettive; altri conducono al decesso a causa di neoplasie maligne.

È sempre più frequente la difficoltà di porre distinzioni nel campo dell'analisi eziologica e nosologica. Fino al 94% delle malattie con diarrea, legate al fatto di bere acqua inquinata e alle scarse condizioni igieniche ambientali, può essere attribuito a fattori ambientali. I fattori di rischio quali l'inquinamento dell'aria negli ambienti interni alle case, derivante da combustibili solidi, da esposizione passiva al fumo di tabacco e dall'inquinamento dell'aria esterna, spiegano il 20% delle infezioni delle basse vie respiratorie nei Paesi sviluppati e il 42% di tali infezioni nei Paesi in via di sviluppo. Diverse forme di lesioni non intenzionali e la malaria si trovano in cima alla lista dei problemi sanitari ai quali contribuiscono i fattori ambientali. Circa 4 milioni di bambini muoiono, ogni anno, per cause legate ad ambienti non salubri; il numero di decessi in età infantile causato da fattori ambientali nei Paesi in via di sviluppo è 12 volte superiore al numero registrato nei Paesi sviluppati.

SALUTE MENTALE

L'OMS afferma che circa 450 milioni di persone, in tutto il mondo, sono affette da problemi mentali, neurologici o comportamentali in un determinato arco di tempo e che circa 873 000 persone muoiono, ogni anno, per suicidio. La depressione maggiore è la prima causa di perdita di DALY, oggigiorno, in tutto il mondo. Un paziente su quattro di quelli curati presso qualche servizio sanitario presenta almeno un'alterazione di carattere mentale, neurologica o comportamentale, ma nella maggior parte dei casi queste alterazioni non sono né diagnosticate, né trattate. La maggior parte dei Paesi a basso e medio reddito destina alla salute mentale meno dell'1% delle già irrisorie spese per la sanità.

Sono sempre più disponibili terapie efficaci per molte delle principali cause di disturbi mentali. Da tempo sono disponibili trattamenti efficaci per molte malattie neurologiche, fra cui le patologie convulsive. Una delle maggiori barriere all'erogazione di tali terapie è la scarsità di personale addestrato a tal fine. La maggioranza dei Paesi dell'Africa sub-sahariana, per esempio, ha pochissimi psichiatri, la maggior parte dei quali esercita nelle città e non è disponibile a operare nel settore dell'assistenza pubblica o a visitare pazienti poveri. Dei pochi pazienti abbastanza fortunati da poter essere visitati da uno psichiatra o da un neurologo, meno ancora sono quelli che possono aderire al regime di trattamento prescritto: diverse indagini relative a pazienti con malattie già diagnosticate, i quali ricevevano, in modo evidente, terapie quotidiane, hanno rivelato che, tra i più poveri, sono pochi coloro che possono assumere i farmaci secondo le posologie prescritte. Le stesse barriere che impediscono ai poveri di fruire di un accesso affidabile alla terapia insulinica o alla ART, sono anche quelle che impediscono loro di beneficiare degli antidepressivi, degli antipsicotici e degli antiepilettici. Per alleviare questo problema, alcuni eminenti studiosi propongono che gli operatori della sanità vengano adeguatamente addestrati per offrire, come servizio territoriale, un supporto volto ad assicurare l'adesione dei pazienti, servizi di counseling e l'invio dei pazienti che ne abbiano bisogno presso servizi di salute mentale.

World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries (La salute mentale nel mondo: problemi e priorità nei Paesi a basso reddito) offre una completa analisi relativa all'onere indotto da problemi mentali, comportamentali e sociali nei Paesi a basso reddito, correlando le conseguenze, in termini di salute mentale, di fattori sociali quali la violenza, l'emigrazione, la povertà e il mancato affrancamento delle donne, con riguardo ai preoccupanti problemi attuali di ordine economico, politico e ambientale.

I SISTEMI SANITARI E LA "FUGA DEI CERVELLI"

Una barriera significativa, spesso citata, che si oppone a un'efficace assistenza sanitaria nei contesti poveri di risorse, è rappresentata dalla mancanza di personale medico. In ciò che è denominato la *fuga dei cervelli*, medici e infermieri emigrano dai loro Paesi di origine per perseguire opportunità di lavoro all'estero, lasciandosi alle spalle sistemi sanitari con scarso personale e scarse risorse per affrontare malattie epidemiche che opprimono le popolazioni locali. L'OMS raccomanda un minimo di 20 medici e 100 infermieri per ogni 100 000 abitanti, mentre rapporti recenti della stessa organizzazione e di altre istituzioni confermano che molti Paesi, in particolare quelli dell'Africa sub-sahariana, si trovano di gran lunga al di sotto, rispetto a tali numeri. Per contro, gli Stati Uniti e Cuba fanno registrare, rispettivamente, 279 e 596 medici ogni 100 000 abitanti. Parimenti, la maggior parte dei Paesi dell'Africa sub-sahariana non possiede neppure la metà del numero minimo di infermieri raccomandato dall'OMS. Oltre a queste terribili cifre nazionali, ulteriori disuguaglianze relativamente al personale della sanità sussistono *all'interno* dei singoli Paesi. Le disuguaglianze tra zone rurali e zone urbane per quanto riguarda il personale della sanità rappresentano lo specchio delle disuguaglianze tra ricchi e poveri. Nel 1992, le zone più povere dell'Africa meridionale avevano 5,5 medici, 188,1 infermieri e 0,5 farmacisti ogni 100 000 abitanti. Lo stesso studio ha trovato, nelle zone più ricche degli stessi Paesi, 35,6 medici, 375,3 infermieri e 5,4 farmacisti ogni 100 000 abitanti. Circa il 90% della popolazione del Malawi vive in zone rurali, ma oltre il 95% degli operatori sanitari si trova nelle strutture urbane, mentre il 47% degli infermieri si trova nelle strutture di assistenza specialistica. Perfino gli operatori sanitari del territorio, addestrati per offrire servizi di prima assistenza alle popolazioni rurali, spesso si trasferiscono nelle zone urbane. Nel 1989 in Kenya, per esempio, vi erano solamente 138 operatori sanitari per 100 000 abitanti nella zona rurale della North Eastern Province, mentre ve n'erano 688 per 100 000 abitanti a Nairobi.

Oltre al trasferimento internazionale e intranazionale di personale, l'epidemia di AIDS contribuisce alla penuria di personale in Africa. Sebbene i dati sulla prevalenza dell'infezione da HIV negli operatori della sanità siano scarsi, le cifre disponibili indicano un sostanziale e sfavorevole impatto sul settore sanitario, già eccessivamente provato. Nel 1999 si è stimato che il 17-32% dei lavoratori della sanità nel Botswana era colpito dall'infezione da HIV; negli anni a venire ci si attende un aumento di queste percentuali. Un recente studio che ha esaminato gli esiti, in termini di sopravvivenza, di una piccola coorte di medici ugandesi, ha messo in luce che 22 dei 77 medici laureati presso la Makerere University Medical School nel 1984 erano deceduti nel 2004, presumibilmente, nella maggior parte dei casi, per AIDS. Numeri simili sono stati registrati in Sudafrica, dove un piccolo studio a cura dello Human Sciences Research Council ha evidenziato, negli operatori sanitari, una sieroprevalenza dell'infezione da HIV simile a quella che si registra nella popolazione generale: in questo caso, pari al 15,7% di tutti gli operatori sanitari studiati. La scarsità di personale medico nelle aree più colpite dall'infezione da HIV ha implicazioni profonde sugli sforzi di prevenzione e di trattamento in queste regioni. Il ciclo di impoverimento del settore sanitario, la fuga dei cervelli e la mancanza di personale che occupi le posizioni disponibili sono tutti fattori che ostacolano gli ambiziosi programmi di portare la ART alle persone con AIDS che vivono in povertà. Il presidente del Botswana ha recentemente dichiarato che uno degli ostacoli maggiori, per il suo paese, alla rapida espansione del trattamento contro l'infezione da HIV/AIDS è "una mancanza di medici, di infermieri, di farmacisti e di altri operatori sanitari".* In Sudafrica, la partenza di circa 600 farmacisti nel 2001, insieme alla mancata copertura di 32 000 posti di infermiere, ha comportato un danno continuo alla capacità, relativamente significativa, del paese di rispondere agli inviti a estendere i programmi di trattamento. Nel Malawi, solo il 28% degli organici infermieristici è coperto. Inoltre, la formazione dei medici è in pericolo, in quanto le comunità sanitarie e accademiche continuano a ridursi, a causa dell'emigrazione o delle malattie. Le implicazioni a lungo termine sono molto serie.

Un'adeguata analisi biosociale della fuga dei cervelli ci fa ricordare che la fuga del personale sanitario, quasi sempre, come la maggior parte degli studi indica, avviene da regioni povere a regioni meno povere e non è semplicemente una questione di desiderio di una remunerazione più equa. Le tendenze epidemiologiche e l'accesso agli strumenti del commercio svolgono un loro importante ruolo, come le condizioni di lavoro in generale. In molti contesti che oggi perdono personale sanitario specificamente ad-

---

* Dugger C, Botswana's brain drain cripples war on AIDS, *New York Times* A10 (13 Novembre 2003).

destrato, l'avvento dell'HIV ha portato a un rapido incremento dell'incidenza della TBC; agli occhi degli operatori sanitari, anche altre infezioni opportunistiche sono diventate delle sfide insuperabili.

Nel loro insieme, queste forze hanno concorso a rendere impossibile l'offerta di un'adeguata assistenza sanitaria, come suggerisce il commento di uno specializzando keniota: "Quanto all'infezione da HIV/AIDS, è impossibile tornare a casa e dimenticarsene. Anche per le più semplici infezioni opportunistiche non abbiamo farmaci. E, nei casi in cui li abbiamo, bastano solo per un ciclo breve. È impossibile dimenticarsene... solo a causa dei numeri, io ho paura di andare nei reparti. È un incubo pensare di andare a visitare i pazienti. Si ha paura del rischio di infezioni, della diarrea, delle urine, del vomito, del sangue... Fa paura pensare di tornarvi".* Un altro osserva: "Prima del tirocinio noi pensavamo ai medici come a dei superuomini ... [ora] noi siamo solo dei necrofori".** Ovviamente, anche gli infermieri e gli altri operatori pensano nello stesso modo.

Date le condizioni difficili in cui questi operatori sanitari lavorano, può forse sorprendere che il Global AIDS Coordinator preposto dal governo statunitense osservi che vi sono più medici etiopi che esercitano a Chicago di quanti ve ne siano in tutta l'Etiopia? Nello Zambia, solo 50 dei 600 medici che si sono formati dopo l'indipendenza del Paese, avvenuta nel 1964, sono rimasti nella loro patria. E neppure sorprende che uno studio del 1999, effettuato tra gli studenti di medicina nel Ghana, giunti all'ultimo anno di corso, abbia rilevato che 40 studenti su 43 progettavano di lasciare il paese dopo la laurea. Quando offrire assistenza ai malati diventa un incubo per coloro che si trovano all'inizio della propria formazione clinica, fa presto seguito il *burn-out* dei medici fra coloro che continuano a operare in contesti che vanno impoverendosi. Nelle istituzioni pubbliche che hanno il compito di curare i più poveri, la confluenza di malattie epidemiche, di mancanza di risorse con cui farvi fronte e della richiesta agli utenti di compensi irrealisticamente elevati, ha portato al diffondersi del fenomeno del burn-out fra i lavoratori della sanità. I pazienti e le loro famiglie sono quelli che pagano il maggior prezzo di tutto ciò, proprio in quanto essi sopportano l'onere della malattia e, con l'introduzione degli onorari da pagare, la maggior parte del costo da sostenere per fronteggiare, ancorché inadeguatamente, le nuove epidemie e le malattie persistenti.

CONCLUSIONE: VERSO UNA SCIENZA DELL'IMPLEMENTAZIONE

Le strategie di sanità pubblica si basano, in larga misura, su metodi quantitativi derivanti dall'epidemiologia e dalla biostatistica, ma si basano anche sull'economia. La pratica clinica, compresa la medicina interna, si fonda su un corpus di conoscenze in rapida espansione, ma resta orientata all'assistenza individuale da prestare al paziente. Gli interventi clinici sono raramente basati sulla popolazione. In effetti, né la sanità pubblica, né gli approcci clinici, da soli, si dimostreranno adeguati nell'affrontare problemi della salute. Ci vorrà molto tempo prima che la medicina interna basata sulle prove di efficacia sia applicata realmente nei settori poveri del mondo. Malattie infettive complesse come l'AIDS e la TBC si sono dimostrate difficili, ma non impossibili, da trattare; la resistenza ai farmaci e la mancanza di efficaci sistemi sanitari hanno ulteriormente complicato questo lavoro. La sanità globale rappresenta uno sforzo nascente per trattare, oltre alle malattie trasmissibili, l'ambito delle malattie croniche (per es., quelle cardiovascolari). I tentativi di affrontare uno qualsiasi di questi problemi in contesti di grande scarsezza di risorse devono essere integrati da sforzi più ampi per dare maggior consistenza a sistemi sanitari in grave crisi e per alleviare la crescente crisi del personale operante all'interno di tali sistemi.

Per queste ragioni, il lavoro d'istruzione e la pratica sul campo in quella che un tempo era chiamata "sanità internazionale" e oggi è spesso indicata come "equità globale nel campo della salute" (*global health equity*) stanno cambiando rapidamente. Tale lavoro è ancora permeato dalla tensione tra la pratica di nicchia e gli interventi orientati alla popolazione, fra l'analisi e l'azione. Una volta affinate le misure, come potrebbero esse indirizzare gli sforzi per diminuire la morbilità e la mortalità premature che si registrano nelle popolazioni povere del mondo? Come, nel diciannovesimo secolo, le prospettive relative ai diritti umani si dimostrarono utili per far volgere l'attenzione verso i problemi dei malati poveri, così tali prospettive possono anche dar forma a strategie che permettano di erogare assistenza in modo equo. Un certo numero di ospedali universitari sta sviluppando programmi di investimento per medici interessati ai problemi della sanità globale. Nelle facoltà di medicina degli Stati Uniti e di altri Paesi ricchi si è registrata un'esplosione di interesse verso la sanità globale. Un'indagine informale, effettuata nel 2006 presso la Harvard Medical School, ha rivelato che circa un quarto dei 160 studenti che intraprendevano gli studi aveva una significativa esperienza nel campo della sanità globale o progettava una carriera in tale campo. Un simile cambiamento di orientamenti degli studenti è stato riportato anche presso altre facoltà mediche. Mezzo secolo fa, o solamente 10 anni fa, tale elevato interesse sarebbe stato inimmaginabile.

Le epidemie persistenti, i migliorati standard di misura e il crescente interesse hanno trovato solo recentemente una corrispondenza nell'investimento senza precedenti di risorse, al fine di affrontare i problemi sanitari dei poveri nei Paesi in via di sviluppo. Si tratta, per noi, di una fase di opportunità. Per garantire che tale opportunità non sia dispersa, gli elementi chiave devono essere presentati sia agli specialisti, sia ai profani. Oltre 12 milioni di persone muoiono ogni anno semplicemente perché vivono in povertà. Un'assoluta maggioranza di questi decessi prematuri si verifica in Africa, ma le regioni povere dell'Asia presentano valori non molto distanti. Nella maggior parte dei casi, questi decessi si verificano perché i più poveri del mondo non hanno accesso ai frutti della scienza. Si tratta, infatti, di decessi derivanti da malattie che si possono prevenire con vaccini, di decessi durante il parto o causati da malattie infettive che potrebbero essere guarite mediante antibiotici o altri farmaci essenziali. Si tratta di decessi derivanti dalla malaria, che potrebbe essere prevenuta utilizzando zanzariere per letti e accedendo alle adeguate terapie. Si tratta, infine, di morti per malattie derivanti dalle acque inquinate. Un'altra quota dell'eccessiva mortalità è attribuibile all'inadeguatezza degli sforzi per sviluppare nuovi strumenti. Coloro che finanziano le scoperte e lo sviluppo di nuovi strumenti, tipicamente trascurano la contemporanea necessità di strategie idonee a renderli disponibili per i poveri. Infatti, qualcuno potrebbe sostenere che la più grande sfida per coloro che cercano di affrontare tale discrepanza consiste nella mancanza di mezzi pratici di distribuzione nelle regioni maggiormente interessate.

Lo sviluppo di strumenti deve essere seguito, a breve termine, dalla loro equa distribuzione. Quando nuovi strumenti preventivi o terapeutici vengono sviluppati senza una concomitante attenzione alla loro distribuzione o al loro potenziamento, noi ci troviamo di fronte a ciò che qualche volta è indicato come "effetto perverso": anche quando vengono sviluppati nuovi strumenti, si verificano le disuguaglianze riguardanti gli esiti, ovvero morbilità e mortalità minori per coloro che possono permettersi l'accesso, elevati tassi di prolungata morbilità e di mortalità fra coloro che non possono permettersi tale accesso. Ciò peggiorerà ulteriormente, senza un piano di equità volto a garantire gli strumenti utili a coloro che si trovano nelle condizioni di maggior rischio. Evitare un siffatto futuro rappresenta l'obiettivo più importante della sanità globale.

BIBLIOGRAFIA

COHEN J: The new world of global health. Science 311:162, 2006

DESJARLAIS R et al (eds): *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries*. New York, Oxford University Press, 1995

FARMER PE: *Infections and Inequalities: The Modern Plagues*, 2d ed. Berkeley, University of California Press, 2001

———: From "marvelous momentum" to healthcare for all. Response to Garrett L: The challenge of global health. Foreign Affairs 86:155, 2007

FAUCI AS et al: Emerging infectious diseases: A 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Emerg Infect Dis 11:519, 2005

GARRETT L: The challenge of global health. Foreign Affairs 86:14, 2007

HOTEZ PJ et al: Neglected tropical diseases and HIV/AIDS. Lancet 368:1865, 2006

JAMISON DT et al (eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2d ed. Washington, DC, Oxford University Press and The World Bank, 2006

KIM JY et al (eds): *Dying for Growth: Global Inequality and the Health of the Poor*. Monroe, ME, Common Courage Press, 2000

LOPEZ AD et al: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet 367:1747, 2006

MURRAY CJL, LOPEZ AD (eds): The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996

SACHS J, MALANEY O: The economic and social burden of malaria. Nature 415:680, 2002

WORLD BANK: *World Development Report 1993: Investing in Health*. New York, Oxford University Press, 1993

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*. Geneva, Commission on Macroeconomics and Health, 2001

———: *World Health Report 2006: Working Together for Health*. Geneva, World Health Organization, 2006

* Raviola G et al., HIV, disease plague, demoralization, and "burnout": Resident experience of the medical profession in Nairobi, Kenya, *Cult Med Psychiatry* 26:55, 2002.

** Ibid.

3 Il processo decisionale in medicina clinica

Daniel B. Mark

La capacità del clinico esperto di formulare una diagnosi e di decidere un piano di trattamento in pochissimo tempo può apparire straordinaria allo studente di medicina, che necessita di 2 ore per effettuare l'anamnesi e l'esame obiettivo e di diverse ore ancora per organizzare coerentemente i dati raccolti. L'abilità del clinico ormai esperto di giungere a una diagnosi e di individuare rapidamente un piano d'azione deriva certamente dalle sue conoscenze e dall'esperienza clinica ma, soprattutto, dalla sua capacità di svolgere il processo decisionale clinico. Lo scopo principale del presente capitolo consiste nel fornire un'introduzione allo studio del ragionamento clinico.

Lo studente può rimanere sconcertato anche di fronte all'impiego adeguato dei test diagnostici e all'integrazione dei loro risultati nell'ambito della valutazione clinica. Chi pratica da poco la medicina si serve tipicamente di indagini "a tappeto", sperando di centrare un obiettivo che non è stato neppure identificato. Il clinico esperto, invece, di solito ha in mente un obiettivo specifico e sceglie le indagini da effettuare secondo una strategia finalizzata. Il secondo scopo del presente capitolo consiste nel prendere brevemente in rassegna alcuni dei concetti statistici alla base dell'uso corretto delle indagini diagnostiche e della loro interpretazione. Saranno, inoltre, trattati gli strumenti quantitativi disponibili per favorire il processo decisionale clinico.

Medicina basata su prove di efficacia è il termine usato per descrivere l'integrazione dei migliori dati disponibili della ricerca con il giudizio clinico e l'esperienza del medico nella cura dei pazienti. Il terzo obiettivo di questo capitolo è quello di offrire una breve panoramica di alcuni degli strumenti della medicina basata su prove di efficacia.

IL PROCESSO DECISIONALE CLINICO

IL RAGIONAMENTO CLINICO

Le attività cliniche più importanti non sono gli interventi strumentali o le prescrizioni terapeutiche, bensì i giudizi da cui scaturiscono tutti gli altri aspetti della medicina clinica. Nell'era moderna, in cui ci si affida ad ampi studi randomizzati e alla medicina basata sulle prove di efficacia, è facile sottovalutare l'importanza di quest'attività mentale sfuggente, mentre ci si concentra, piuttosto, sulle linee guida pratiche che fanno riferimento a rigorose sequenze decisionali (algoritmi) la cui formulazione ha lo scopo di migliorare l'assistenza. Un motivo di questa evidente trascuratezza consiste nel fatto che la ricerca si è occupata molto più di come i medici *dovrebbero* prendere le loro decisioni (per es., utilizzando il modello di Bayes, discusso più avanti) che non di come i medici *decidono effettivamente*. Molto di quanto è noto relativamente al ragionamento clinico proviene, perciò, da ricerche empiriche sui comportamenti e sulle strategie per la risoluzione dei problemi in materia non medica.

Nonostante i grandi progressi tecnologici del secolo scorso, l'incertezza svolge tuttora un ruolo cardine in tutti gli aspetti del processo decisionale clinico. Possiamo sapere che un paziente non ha molto da vivere, ma non possiamo sapere con certezza quanto. Possiamo prescrivere un nuovo potente farmaco con azione di blocco recettoriale, allo scopo di mutare il decorso di una malattia, ma non possiamo essere certi che la terapia permetterà di ottenere il risultato desiderato e solo quel risultato. L'incertezza riguardo al decorso crea, per la medicina, la necessità di ricorrere a strumenti probabilistici e matematico-statistici al fine di dirigere il processo decisionale. Questi strumenti verranno presi in esame più avanti in questo capitolo.

All'incertezza contribuisce il sovraccarico di informazioni che caratterizza la medicina moderna. Oggi, il medico esperto ha bisogno di circa due milioni di elementi di informazione per praticare la medicina. Ogni medico, in media, è abbonato a sette riviste, contenenti oltre 2500 nuovi articoli l'anno. L'uso dei computer offre un'evidente soluzione per il trattamento delle informazioni, per una migliore quantificazione e per la gestione delle incertezze quotidiane dell'assistenza medica. Tuttavia, se la tecnologia permette di "computerizzare" la pratica medica, restano da risolvere ancora molti problemi pratici prima che le informazioni relative al paziente possano essere standardizzate e integrate con i dati medici su una singola piattaforma informatica.

Qui di seguito sono presentati tre casi per esporre la natura del ragionamento clinico:

- Un uomo di 46 anni si reca dal proprio medico riferendo, come disturbo principale, un'emottisi. Il medico sa che, nei casi di emottisi, per la diagnosi differenziale devono essere prese in considerazione oltre 100 condizioni morbose, fra cui neoplasie maligne e tubercolosi. L'indagine clinica ha inizio con alcune domande generali: viene chiesto al paziente di descrivere i propri sintomi e la loro cronologia. Nel corso dell'esame obiettivo, anche prima di effettuare altre indagini diagnostiche, il medico avrà formulato un'ipotesi di lavoro diagnostica e avrà programmato una serie di passaggi per verificarla. In un paziente non fumatore in fase di guarigione da una bronchite virale e che, per il resto, sia in buone condizioni, l'ipotesi di lavoro potrebbe considerare la bronchite acuta come responsabile della modica emoftoe. In questo caso una semplice radiografia del torace può offrire una sufficiente conferma dell'assenza di processi patologici più gravi.
- In un secondo paziente di 46 anni con lo stesso sintomo principale, ma che sia un forte fumatore e che presenti tosse mattutina produttiva accompagnata da episodi di emoftoe, può essere giustificata, come ipotesi principale, quella di carcinoma del polmone. Di conseguenza, insieme alla radiografia del torace, il medico richiederà un esame citologico dell'escreato e una broncoscopia.
- Una terza paziente di 46 anni con emottisi, proveniente da un Paese in via di sviluppo, viene sottoposta anche a un'ecocardiografia, poiché il medico ritiene di avere rilevato un rullio diastolico all'apice, indicativo di stenosi mitralica di origine reumatica.

Questi tre semplici esempi illustrano due aspetti del ragionamento del medico esperto: 1) l'uso di scorciatoie cognitive (*euristica*; *procedimenti euristici*) per organizzare il complesso materiale non strutturato raccolto nella valutazione clinica; 2) la formulazione di ipotesi diagnostiche per consolidare le informazioni e per tracciare le fasi adeguate per la gestione del problema.

LE SCORCIATOIE COGNITIVE

Le scorciatoie cognitive, talvolta denominate nel loro insieme *euristica*, possono aiutare a risolvere problemi complessi, del tipo che viene incontrato quotidianamente nella medicina clinica, in modo assai efficiente. I medici fanno affidamento su tre tipi fondamentali di euristica. Per esempio, nel valutare un determinato paziente i medici spesso considerano le probabilità che le caratteristiche cliniche di tale paziente riflettano le caratteristiche della classe di pazienti in cui l'ipotesi principale considerata sarebbe pertinente. In altre parole, nell'esempio considerato, il medico è alla ricerca di una diagnosi di cui il paziente appaia un esempio rappresentativo. Questa scorciatoia cognitiva viene denominata *procedimento euristico di rappresentatività*.

Il clinico esperto, per giungere a un'ipotesi diagnostica attendibile con l'uso di tale procedimento, può avere bisogno solo di alcuni elementi anamnestici. Per esempio, un paziente anziano con febbre di recente insorgenza e con tosse produttiva, copioso escreato, dolore pleuritico monolaterale e dispnea, viene subito identificato come probabilmente affetto da polmonite acuta di origine batterica. Il rilievo obiettivo di segni di addensamento polmonare focale farà aumentare la fiducia del medico nella correttezza della diagnosi, poiché è coerente con l'ipotesi di polmonite batterica. La conoscenza di tutto ciò consente al medico esperto di condurre una valutazione efficiente, diretta e terapeuticamente produttiva, anche in assenza quasi completa di altri dati anamnestici e obiettivi di diretta pertinenza. Lo studente e il medico inesperto, invece, non avendo ancora la padronanza dei modelli di maggiore riscontro in medicina clinica, devono faticare di più per raggiungere lo stesso risultato, correndo spesso il rischio di non riconoscere il problema clinico importante, in un mare di dati raccolti tanto compulsivamente quanto inutilmente.

Servendosi del modello euristico descritto, tuttavia, si può pervenire a conclusioni errate se non si prende nella dovuta considerazione la prevalenza di due possibili alternative diagnostiche e le probabilità antecedenti, ovvero quelle pre-test. Si consideri un paziente con dolore toracico pleuritico, dispnea e modico rialzo febbrile. In un caso del genere si potrebbero prendere in considerazione, come alternative diagnostiche, due ipotesi principali: quella di polmonite acuta e quella di embolia polmonare acuta. Servendosi del metodo euristico basato sulla rappresentatività, le due ipotesi potrebbero essere considerate ugualmente probabili. Ciò, tuttavia, sarebbe errato se la polmonite fosse maggiormente prevalente nella popolazione a cui appartiene il paziente considerato. Un'altra fonte di errore può consistere nella mancata considerazione del fatto che un modello basato su un piccolo numero di precedenti osservazioni sarà probabilmente meno attendibile di un altro basato su osservazioni ampie.

Una seconda scorciatoia cognitiva comunemente utilizzata è il *procedimento euristico di disponibilità*, che riguarda la formulazione di giudizi sulla base della facilità con cui possono essere richiamati alla mente casi con decorso simile affrontati in precedenza. Per esempio, il medico esperto può ricordare, fra i pazienti osservati negli ultimi anni, 20 soggetti anziani con dispnea senza dolore insorta acutamente, i quali sono risultati affetti da infarto miocardico acuto. Il medico inesperto può perdere tempo prezioso alla ricerca di una causa polmonare del quadro clinico, prima di attribuirlo, correttamente, a cause cardiache e di ottenere una conferma della diagno-

si. Nella situazione qui presentata, nel quadro clinico mancano gli aspetti tipicamente riferibili all'infarto miocardico, ma l'esperienza riguardo a tale presentazione atipica e la capacità di richiamarla alla mente possono aiutare il medico a formulare correttamente la diagnosi.

Errori nell'applicazione del procedimento euristico di disponibilità possono provenire da diverse cause di errato richiamo. Per esempio, rari casi catastrofici verranno probabilmente richiamati con una chiarezza e una forza sproporzionate al loro reale valore. L'esperienza recente, inoltre, è naturalmente più facile da ricordare e, pertanto, più influente sul giudizio clinico.

La terza scorciatoia cognitiva usata comunemente, il *procedimento euristico di ancoraggio*, comporta la stima di una probabilità partendo da un punto familiare (l'àncora) per considerare il caso nuovo. Un ancoraggio può essere uno strumento potente per la diagnosi; tuttavia esso viene utilizzato frequentemente in modo non corretto. Per esempio, dopo una scintigrafia con tallio effettuata sotto sforzo, un medico può giudicare molto elevata la probabilità dell'esistenza di una coronaropatia, poiché la probabilità è ancorata al risultato dell'indagine ("test positivo = elevata probabilità di coronaropatia"). Tuttavia, come si dirà più avanti, l'ipotesi diagnostica sarebbe inaccurata se la condizione clinica globale (pre-test) del paziente esaminato indicasse una bassa probabilità di malattia (per es., una donna di 30 anni senza fattori di rischio). Come illustrato in questo esempio, gli ancoraggi non sono necessariamente la stessa cosa delle probabilità prima dell'esame (vedi oltre "Misure di probabilità di malattia e teorema di Bayes").

ELABORAZIONE DI IPOTESI DIAGNOSTICHE

Gli studiosi dei processi cognitivi, esaminando i processi di ragionamento e di pensiero di clinici esperti, hanno osservato che i medici raggruppano i dati in "pacchetti", immagazzinandoli nella memoria e manipolandoli per generare ipotesi diagnostiche. Poiché la memoria a breve termine può tipicamente ospitare solo da 7 a 10 elementi alla volta, anche il numero di pacchetti che possono essere attivamente integrati nella generazione di ipotesi è limitato. Le scorciatoie cognitive trattate sopra svolgono un ruolo chiave nell'elaborazione di ipotesi diagnostiche, molte delle quali vengono abbandonate con la stessa rapidità con cui sono state formulate.

Un'ipotesi diagnostica permette di stabilire un contesto nel cui ambito è possibile seguire un iter strutturato in fasi, consentendo previsioni controllabili mediante indagini (test). Per esempio, se all'esame obiettivo si rilevano epatomegalia e una certa dolorabilità attribuibili a un'epatite acuta (l'ipotesi), determinati indici di funzione epatica dovranno risultare marcatamente elevati (la previsione). Se i test risulteranno normali, l'ipotesi dovrà essere abbandonata o sostanzialmente modificata.

Uno dei fattori che rendono difficile insegnare il ragionamento clinico consiste nel fatto che i medici esperti non seguono uno schema fisso nell'esame dei pazienti. Fin dal principio, essi generano, affinano e abbandonano ipotesi diagnostiche. Le domande anamnestiche che essi pongono sono guidate dalle ipotesi prese in considerazione in quel momento. Perfino l'esame obiettivo viene svolto in base a specifici quesiti, piuttosto che in base a una lista di controllo preordinata. Mentre lo studente sta palpando l'addome di un paziente alcolista, aspettando che un reperto lo colpisca, il clinico esperto effettua una ricerca mirata. La milza è ingrossata? Quali sono le dimensioni del fegato? Vi è dolorabilità epatica? Vi sono masse o noduli palpabili? Ciascuna domanda porta a concentrare l'attenzione dell'esaminatore in modo da escludere tutti gli altri elementi estranei, fino a quando la domanda non abbia trovato una risposta, permettendo all'esaminatore di spostarsi alla successiva domanda specifica.

Spesso i reperti negativi sono altrettanto importanti di quelli positivi nel formulare e nell'affinare ipotesi diagnostiche. La presenza di un fastidio al torace, non scatenato né aggravato dall'esercizio fisico, in un paziente attivo, riduce le probabilità che tale sintomo sia causato da una cardiopatia ischemica cronica. In un paziente con fibrillazione atriale parossistica, l'assenza di tachicardia a riposo e di aumento di volume della tiroide comporta una riduzione della probabilità di ipertiroidismo.

Lo stato di acuzie di una malattia può svolgere un importante ruolo nell'indurre a non tenere in considerazione la prevalenza e le altre questioni descritte sopra. Per esempio, si insegna ai medici a prendere in considerazione di routine, come una possibile causa di grave dolore toracico acuto, la dissezione aortica accanto all'infarto del miocardio, sebbene la storia tipica della prima sia differente da quella del secondo e la prevalenza della dissezione aortica sia di gran lunga inferiore (vedi Cap. 242). Questa raccomandazione si basa sul fatto che una condizione morbosa relativamente rara, ma catastrofica, come la dissezione aortica, può essere diagnosticata con estrema difficoltà se non viene espressamente presa in considerazione. Se il medico non riesce a far emergere qualcuna delle caratteristiche anamnestiche rilevanti per l'ipotesi di una dissezione aortica e rileva valori di pressione arteriosa uguali nei due arti superiori, senza deficit di polso, può sentirsi giustificato nell'abbandonare tale ipotesi. Se, però, l'esame radiografico del torace mostra un ingrandimento del mediastino, l'ipotesi della dissezione aortica potrà essere ripresa in considerazione, con prescrizione di un'ulteriore indagine diagnostica [per es., una tomografia computerizzata (TC) del torace, oppure un'ecocardiografia transesofagea] per una valutazione più completa. In situazioni non acute, il tasso di prevalenza delle potenziali alternative diagnostiche deve svolgere un ruolo molto più importante nella generazione delle ipotesi diagnostiche.

Origine delle ipotesi diagnostiche Poiché la generazione e la valutazione di adeguate ipotesi diagnostiche è un'abilità che non tutti i medici possiedono nel medesimo grado, in tale processo possono verificarsi errori, in seguito ai quali il paziente con gravi malattie acute può andare incontro a conseguenze tragiche. Si prenda in considerazione il seguente esempio ipotetico. Un uomo di 45 anni, con un dato anamnestico di infezione delle prime vie respiratorie simile a un'influenza, che dura da 3 settimane, presenta sintomi di dispnea e tosse produttiva. In base al disturbo lamentato dal paziente, il medico fa riferimento al "protocollo di accertamento relativo alle infezioni delle prime vie respiratorie" per assicurare un'assistenza più efficiente e di qualità migliore. Il medico espleta rapidamente le operazioni dell'esame obiettivo previste da tale protocollo (modulo strutturato) rilevando, in particolare, l'assenza di febbre e la negatività dei reperti obiettivi toracici. Prescrive, quindi, una terapia antibiotica per una presunta bronchite, mostrando al paziente come respirare l'aria espirata in una busta di carta, allo scopo di alleviare la sua "iperventilazione", rimandandolo a casa e garantendogli che la sua malattia non è grave. Dopo una notte insonne, trascorsa in uno stato di dispnea significativa non alleviata dalla respirazione in una busta di carta, il paziente avverte nausea e vomito e, quindi, va incontro a un collasso. Viene portato al pronto soccorso in stato di arresto cardiaco, ma le manovre di rianimazione risultano inefficaci. All'esame autoptico risulta evidente un infarto miocardico posteriore con una recente trombosi in un'arteria coronaria destra arteriosclerotica. Quale è stato l'errore? Il fatto che il medico si sia convinto, ancor prima di raccogliere l'anamnesi, che il quadro clinico non si riferisse a una condizione grave. Il medico, pertanto, si è arrischiato a effettuare un esame obiettivo abbreviato seguendo il protocollo di accertamento specifico relativo alle infezioni delle prime vie respiratorie, anziché prendere in considerazione tutte le possibili alternative ed effettuare le indagini adeguate per confermare o smentire l'ipotesi iniziale. In particolare, essendosi concentrato sulla diagnosi di infezione delle prime vie respiratorie, il medico non ha rilevato in modo completo i dati anamnestici relativi alla dispnea, indizi di un'alterazione molto più grave, e ha trascurato di ricercare altri sintomi in base ai quali formulare la diagnosi corretta.

Questo esempio illustra come i casi clinici reali possano allontanarsi dai paradigmi presentati nei manuali di medicina e mostra le potenziali conseguenze del non riuscire ad adattare il processo diagnostico alle difficoltà delle situazioni reali. Il medico esperto, pur riconoscendo che le cose comuni accadono frequentemente, si accosta a ciascuna valutazione con la massima vigilanza, per rilevare qualsiasi indizio che possa invalidare la diagnosi iniziale. Il paziente spesso fornisce informazioni che non appaiono coerenti con alcune delle ipotesi diagnostiche considerate dal medico. La distinzione fra gli indizi reali e le false piste può essere compiuta soltanto con la pratica e con l'esperienza.* Un medico meno esperto che cerchi di essere troppo efficiente (come nell'esempio sopra riportato) può incorrere in gravi errori. L'esecuzione di un'indagine clinica rapida relativa ai sintomi e ai diversi apparati può contribuire a evitare di non riconoscere indizi importanti, ma non evidenti.

PRINCIPALI INFLUENZE SUL PROCESSO DECISIONALE CLINICO

Oltre un decennio di ricerca sulle varianti dei modelli di pratica professionale medica ha accresciuto notevolmente le nostre conoscenze sui fattori che influenzano le decisioni cliniche. L'uso delle "scorciatoie" euristiche, di cui si è parlato sopra, fornisce una parziale spiegazione, ma diversi altri fattori chiave svolgono un ruolo importante nella formulazione delle ipotesi diagnostiche e nelle decisioni relative al trattamento. Questi fattori possono essere raggruppati concettualmente in tre categorie sovrapposte: 1) fattori correlati alle caratteristiche personali del medico e al suo stile professionale; 2) fattori correlati al contesto in cui viene svolta la professione; 3) fattori correlati a incentivi economici.

Fattori correlati allo stile professionale Uno dei ruoli chiave del medico consiste nel tutelare l'interesse del paziente, allo scopo di garantirgli l'assistenza necessaria e di elevato livello qualitativo. Tra i fattori che influenzano questo ruolo figurano la cultura medica, l'addestramento e l'esperienza. È ovvio che i me-

---

* Oltre che con un corretto uso della logica. [*N.d.C.*]

dici non possono praticare una medicina basata su prove di efficacia se non hanno dimestichezza con i dati di fatto. È evidente che di solito gli specialisti conoscono meglio dei medici generali gli elementi probanti e gli interventi relativi al loro ambito specifico. I chirurghi, più dei medici, saranno inclini a consigliare gli interventi chirurgici, poiché hanno una fiducia particolare nella chirurgia. Per la medesima ragione, i cardiologi che praticano manovre invasive saranno più probabilmente inclini a prescrivere il cateterismo cardiaco, nei casi di dolore toracico, rispetto ai cardiologi che non praticano tali manovre e rispetto ai medici generali. Le convinzioni del medico, che guidano questi diversi stili di praticare la medicina, sono basate sulla personale esperienza, sui ricordi e sulle interpretazioni dei dati medici disponibili. Per esempio, gli specialisti che si occupano spesso di insufficienza cardiaca sono molto più spesso inclini, rispetto ai medici generali, a prescrivere inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) ai pazienti con insufficienza cardiaca, poiché conoscono meglio gli obiettivi specifici (secondo le definizioni derivanti da ampi studi clinici) e i farmaci da prescrivere (compresi la posologia e gli effetti collaterali), mentre sono meno inclini a reagire con eccessivo allarme a problemi prevedibili derivanti dalla terapia, come l'ipercreatininemia o l'ipotensione sintomatica. Altre interessanti ricerche hanno evidenziato un'ampia distribuzione dei tempi che i medici hanno impiegato per accettare la terapia antibiotica nel caso dell'ulcera peptica, in seguito all'ampia diffusione della "prova" nella letteratura medica. Alcuni gastroenterologi hanno accolto questo nuovo approccio terapeutico prima che gli elementi probanti fossero chiari (ciò rifletteva, forse, uno stile di attività professionale più aggressivo), mentre altri specialisti hanno indugiato ad accettare tale strategia terapeutica (uno stile più conservatore, in questo caso, è risultato associato a un'età più avanzata dei medici). Considerati nell'insieme, gli internisti sono risultati in ritardo di diversi anni rispetto ai gastroenterologi.*

Un altro effetto importante sugli schemi della pratica professionale può derivare dall'autorevolezza delle opinioni di nomi famosi. Tale influenza può verificarsi sia a livello nazionale (per es., quando medici esperti esprimono le proprie idee in convegni di rilevanza nazionale), sia a livello locale (per es., attraverso programmi locali di istruzione). Non necessariamente coloro che formano le opinioni collettive devono essere dei clinici. Il rapporto con i farmacologi clinici indurrà probabilmente i clinici a effettuare meno errori relativi ai farmaci e a impostare la terapia in base a prove di efficacia.

Il benessere del paziente non è l'unica preoccupazione che guida le decisioni cliniche. La preoccupazione del medico circa il rischio di essere perseguito per colpa professionale, dopo una decisione errata o un decorso sfavorevole, crea uno stile di pratica professionale che viene indicato con l'espressione *medicina difensiva*. Ciò allude all'utilizzazione di indagini e di terapie con vantaggi assai marginali, al solo scopo di evitare critiche future nell'eventualità di un decorso sfavorevole. Citiamo, come esempio, il caso di una donna di 40 anni che soffra da molto tempo di cefalea intermittente e che presenti una recente, intensa cefalea, in un contesto di reperti obiettivi neurologici normali. In una tale situazione, la probabilità di una lesione strutturale endocranica è assai bassa.** L'effettuazione di una TC encefalica o di una risonanza magnetica (RM) in tale situazione sarebbe un esempio di pratica difensiva della medicina. D'altro canto, i risultati dell'indagine potrebbero rassicurare un paziente ansioso.

Fattori relativi al contesto in cui si svolge l'attività professionale I fattori appartenenti a questa categoria sono correlati alle risorse fisiche disponibili per l'attività del medico e all'ambiente in cui tale attività è svolta. L'espressione *domanda indotta dal medico* si riferisce al fatto che i medici hanno una notevole capacità di adattarsi alle risorse disponibili e di utilizzarle. Uno degli studi fondamentali della ricerca sugli enti ha dimostrato che a Boston vi era un tasso di richieste di ricoveri ospedalieri più elevato di quasi il 50% rispetto a quello di New Haven, nonostante non vi fossero evidenti differenze nella salute degli abitanti delle due città. I medici di New Haven non erano consapevoli di utilizzare meno letti ospedalieri per i loro pazienti, né i medici di Boston erano consapevoli di applicare criteri meno restrittivi per richiedere i ricoveri. In entrambe le città i medici, senza rendersene conto, adattavano lo stile della loro pratica professionale al numero di letti disponibili negli ospedali.

Altri fattori ambientali in grado di influenzare il processo decisionale sono la disponibilità locale di specialisti per consulenze e procedure particolari, di servizi a elevata tecnologia (per es., per l'effettuazione di indagini angiografiche), di programmi di cardiochirurgia e di apparecchi per la RM.

Incentivi economici Gli incentivi economici sono strettamente legati alle altre due categorie di fattori in grado di influenzare la pratica professionale. Le questioni relative ai compensi professionali possono esercitare un'azione sia stimolante sia inibitrice sulla pratica clinica. In generale, i compensi dei medici vengono corrisposti come onorari in base alle loro prestazioni, oppure come quote pro capite o, infine, come stipendi. Nel primo esempio, più i medici lavorano, più vengono pagati: in questo caso l'incentivo economico è a fare di più. Quando gli onorari sono ridotti, i medici tendono ad aumentare le prestazioni proposte. La quota pro capite, per contro, prevede un pagamento fisso annuale per paziente, incoraggiando i medici ad aumentare il numero complessivo dei loro pazienti, con diminuzione delle prestazioni per ciascun paziente. Gli effetti di questo tipo di incentivo interesseranno più facilmente le prestazioni costose, piuttosto che quelle meno costose, a carattere preventivo. La corresponsione di uno stipendio è indipendente dalla quantità del lavoro svolto dal medico. In quest'ultimo caso sussiste l'incentivo a visitare il minor numero possibile di pazienti. Tenendo conto di tali elementi, che esercitano un'influenza potente sul comportamento dei medici, nei contesti dell'assistenza pianificata si è cominciato a esplorare combinazioni dei tre tipi di pagamento delle prestazioni, con lo scopo di incrementare la produttività dei singoli medici e di ridurre, contemporaneamente, la prescrizione di indagini e di terapie costose.

Riassumendo, la strategia decisionale del medico esperto può essere intesa come un'interrelazione articolata degli strumenti cognitivi usati per rendere gestibili grandi quantità di informazioni complesse, in interazione con i fattori di errore operanti nei medici che ne riflettono l'educazione, l'addestramento e l'esperienza. Tutto ciò, inoltre, è suscettibile di condizionamenti da parte di potenti forze esterne, talora perverse. Nella prossima sezione verranno presi in rassegna strumenti statistici e concetti che possono aiutare il medico nel processo decisionale clinico in presenza di incertezza.

METODI QUANTITATIVI DI AUSILIO PER IL PROCESSO DECISIONALE CLINICO

Il processo decisionale clinico può essere suddiviso in due parti: 1) la definizione degli itinerari di intervento praticabili e la stima del probabile decorso in ciascuno dei casi considerati; 2) la valutazione della desiderabilità del decorso. Il primo compito comporta l'integrazione delle informazioni fondamentali, relative al paziente, con gli elementi pertinenti ricavati dalla letteratura medica, allo scopo di creare la struttura di una decisione. Nella parte restante del presente capitolo vengono presentati alcuni strumenti quantitativi che possono aiutare il clinico in queste attività.

PREVISIONI MEDICHE DI TIPO QUANTITATIVO

Prove diagnostiche: misure dell'accuratezza di un test L'effettuazione di un'indagine in un paziente ha lo scopo di ridurre l'incertezza relativa alla diagnosi o alla prognosi e di aiutare il medico a prendere le decisioni relative al trattamento. Sebbene si ritenga comunemente che le indagini diagnostiche consistano nei test di laboratorio (per es., la misura dell'amilasemia) o in particolari procedure diagnostiche (come la colonscopia o la broncoscopia), qualsiasi tecnica od operazione che influisca sulla comprensione del problema del paziente può essere considerata come un'indagine diagnostica. Pertanto, anche l'anamnesi e l'esame obiettivo possono essere definiti una forma di indagine diagnostica. Nella medicina clinica è frequente ridurre il risultato di un test a un esito dicotomico, per esempio positivo o negativo, normale o anormale. In molti casi, questa semplificazione comporta una perdita di informazioni utili. Tuttavia, essa rende più facile la dimostrazione di alcune delle modalità quantitative mediante le quali possono essere utilizzati i dati delle indagini.

L'accuratezza di un test diagnostico è stabilita in base a un "gold standard" (riferimento comunemente accettato), che si presume rifletta il vero stato del paziente (Tab. 3-1). Per definire la performance diagnostica di un nuovo test è necessario identificare una popolazione appropriata (in teoria, i pazienti per i quali questo nuovo test sarà utilizzato) e su tutti i soggetti individuati eseguire sia il nuovo test, sia quello scelto come gold standard. I risultati dei due esami sono quindi messi a confronto. La *sensibilità*, ossia il *tasso di veri positivi* del nuovo test, è rappresentata dalla proporzione di pazienti che presentano la malattia (definiti secondo il gold standard) che è risultata positiva al (nuovo) test. Tale misurazione riflette quanto correttamente il nuovo test identifichi i pazienti che presentano la malattia considerata. La percentuale di pazienti che presentano la malattia e che sono risultati negativi al test costituiscono il tasso di falsi negativi, calcolato dalla formula 1 – sensibilità. La percentuale di pazienti senza malattia che risultano negativi al test costituisce il *tasso di veri negativi*, o specificità. Tale misurazione riflette quanto correttamente il nuovo test identifichi i pazienti che non presentano la malattia. La percentuale di pazienti che non presentano la malattia, ma che sono risultati positivi al test, costituisce il tasso di

* Naturalmente, è anche possibile l'inverso: che, cioè, gli specialisti accettino più rapidamente test e terapie che poi vengono ridimensionati. [*N.d.C.*]

** È importante ricordare che insieme alle valutazioni probabilistiche, bisogna tenere presenti anche le conseguenze di un possibile errore diagnostico o di una decisione inappropriata. [*N.d.C.*]

TABELLA 3-1 MISURE DI ACCURATEZZA DELLE PROVE DIAGNOSTICHE

	Stato di malattia	
Risultato del test	**Presente**	**Assente**
Positivo	Vero positivo (*VP*)	Falso positivo (*FP*)
Negativo	Falso negativo (*FN*)	Vero negativo (*VN*)

Identificazione del paziente con malattia

Indice di vera positività (sensibilità) = *VP/(VP + FN)*
Indice di falsa negatività = *FN/(VP + FN)*
Indice di vera positività = 1 – indice di falsa negatività

Identificazione del paziente senza malattia

Indice di vera negatività (specificità) = *VN/(VN + FP)*
Indice di falsa positività = *FP/(VN + FP)*
Indice di vera negatività = 1 – indice di falsa positività

falsi positivi, calcolato dalla formula 1 – specificità. L'esame perfetto dovrebbe avere una sensibilità del 100% e una specificità del 100% e, quindi, separare completamente il gruppo dei pazienti malati da quelli sani.*

Calcolare la sensibilità e la specificità di un test comporta la scelta di un valore prestabilito che definisce il valore soglia al quale, o al di sopra del quale, l'esame è considerato "positivo". Per ogni esame, quando questo spartiacque si sposta migliorando la sensibilità, inevitabilmente la specificità cala, e viceversa. Questo compromesso dinamico tra un'identificazione più accurata dei soggetti con malattia rispetto a coloro che non ne sono affetti, viene spesso rappresentata graficamente secondo una curva ROC (*receiver operating characteristic*) (Fig. 3-1). Questa curva rappresenta la sensibilità (nell'asse delle ordinate) rispetto al valore 1 – specificità, rappresentato nell'asse delle ascisse. Ciascun punto sulla curva rappresenta un potenziale punto di discriminazione a cui sono associati determinati valori di sensibilità e di specificità. L'area sotto la curva viene spesso utilizzata come una misura quantitativa del contenuto di informazione di un test. I valori variano da 0,5 (assenza completa di informazioni diagnostiche, quando il test equivale a gettare in aria una monetina), fino a 1 (test completamente indicativo).

Nella letteratura concernente le indagini diagnostiche, le aree ROC sono spesso impiegate per confrontare test alternativi utilizzabili per un particolare problema diagnostico (Fig. 3-1). Il test con l'area maggiore (cioè più vicina a 1) si presume il più accurato; tuttavia, le curve ROC non hanno validità universale per la valutazione dell'utilità di un test diagnostico. Come accade nel caso del teorema di Bayes (discusso più avanti), esse sono tipicamente orientate solo verso un possibile parametro del test (per es., le modificazioni del segmento ST in un elettrocardiogramma da sforzo), escludendo altri possibili dati pertinenti. Inoltre, i confronti effettuati mediante l'analisi delle curve ROC non riproducono il modo in cui le informazioni ricavate dai test vengono effettivamente utilizzate nella pratica clinica. Da ultimo, gli elementi di errore derivanti dalla sottostante popolazione utilizzata per costruire le curve ROC (per es., una mancanza di rappresentatività di un campione sottoposto al test) possono compromettere la correttezza dell'area di riferimento e la validità del confronto fra i test.

Misure di probabilità di malattia e teorema di Bayes Sfortunatamente non esistono test perfetti. Dopo l'effettuazione di una qualsiasi indagine, il vero stato del paziente resta incerto. La quantificazione di tale residua incertezza può essere effettuata mediante il teorema di Bayes. Questo teorema offre un metodo matematico semplice per calcolare le probabilità di malattia dopo l'effettuazione del test, in base a tre parametri: la probabilità di malattia prima dell'effettuazione del test (pre-test o a priori), la sensibilità del test e la sua specificità (Tab. 3-2). La probabilità pre-test è un'espressione quantitativa della fiducia in una diagnosi prima che venga effettuato il test. In assenza di informazioni più pertinenti, tale valore è di solito stimato in base alla prevalenza della malattia nella popolazione di riferimento. Per alcune condizioni frequenti, come la coronaropatia, sono stati elaborati nomogrammi e modelli statistici allo scopo di raggiungere migliori stime della probabilità pre-test in base a elementi dell'anamnesi e dell'esame obiettivo. La probabilità post-test rappresenta, dunque, una valutazione rivista della fiducia nella diagnosi, che tiene conto sia di ciò che era noto prima del test, sia di ciò che quest'ultimo ha evidenziato.

Il termine *valore predittivo* è spesso usato come sinonimo della probabilità post-test. Purtroppo, i medici spesso interpretano erroneamente i valori predittivi riportati come misure intrinseche dell'accuratezza diagnostica di un test. Lo studio dei test diagnostici produce ulteriore confusione calcolando i valori predittivi sul campione usato per misurare sensibilità e specificità. Poiché tutte le probabilità post-test rappresentano una funzione della prevalenza di una malattia nella popolazione sottoposta al test, tali calcoli sono clinicamente irrilevanti se il test non è, in seguito, applicato a popolazioni che presentano la stessa prevalenza della malattia. Per queste ragioni è preferibile evitare l'uso del termine *valore predittivo* a vantaggio del più comprensivo termine *probabilità post-test*.

* Naturalmente, tutto ciò presuppone che le "malattie" siano sempre entità reali, identificabili con precisione e dai contorni definitivi. Una breve riflessione mostra che, mentre in alcuni casi ciò è vero (per es., nella tubercolosi), in altri le "malattie" hanno contorni sfumati e non sono sicuramente identificabili, o sono semplici "sindromi". [*N.d.C.*]

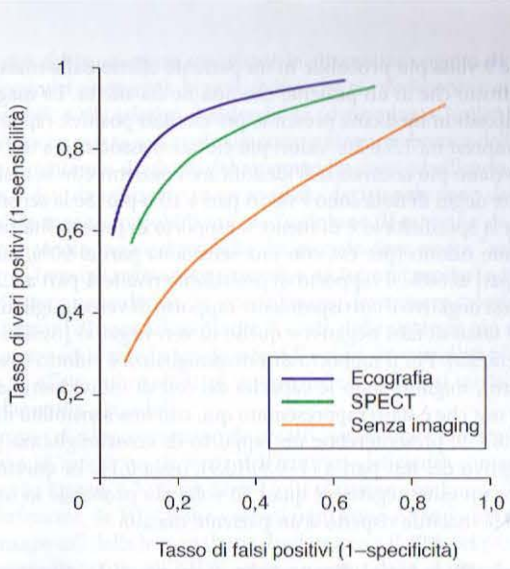


FIGURA 3-1 **Curve ROC (*receiver operating characteristic*)** per tre test diagnostici da sforzo usati nella diagnosi di coronaropatia: il test da sforzo con ECG, il test da sforzo con SPECT e il test da sforzo con ecografia. Ogni curva ROC mostra il compromesso che si verifica tra la migliore sensibilità del test (individuazione più accurata dei pazienti con la malattia) e migliore specificità del test (accurata identificazione dei pazienti senza la malattia) a mano a mano che cambia il valore che definisce il passaggio del test da "negativo" a "positivo". Una linea a 45° indicherebbe un test che non fornisce informazioni (la sensibilità sarebbe uguale alla specificità per ogni valore del test). L'area sotto ciascuna curva ROC è la misura dell'informazione fornita dal test. Lo spostamento verso un test con una curva ROC più ampia, per esempio dal test con ECG a quello con ecografia, migliora l'accuratezza diagnostica. A ogni modo, tali curve non sono misurate nelle stesse popolazioni di pazienti; pertanto, gli effetti delle distorsioni di attribuzione sui risultati non sono facilmente individuabili. (*Da:* KE Fleischmann et al., *JAMA* 280:913, 1998; riproduzione autorizzata.)

Per comprendere concettualmente come il teorema di Bayes stimi la probabilità post-test di una malattia, è utile esaminare un nomogramma del suddetto teorema (Fig. 3-2). In questo nomogramma, l'accuratezza diagnostica del test in questione è sintetizzata dal *rapporto di verosimiglianza* (*likelihood ratio*), definito come il rapporto tra la probabilità che un dato risultato del test (per es., "positivo" o "negativo") si presenti in un paziente che è affetto dalla malattia e la probabilità che lo stesso risultato si presenti in un paziente che non ha la malattia.

Per un test positivo, il rapporto di verosimiglianza è calcolato come il rapporto tra la percentuale di veri positivi e la percentuale di falsi positivi [ovvero, sensibilità/(1 – specificità)]. Per esempio, un test con una sensibilità pari a 0,9 e una specificità pari a 0,9 presenta un rapporto di probabilità pari a 0,9/(1 – 0,9), cioè uguale a 9. Pertanto, per questo test ipotetico, un risultato

TABELLA 3-2 MISURE DI PROBABILITÀ DI MALATTIA

Probabilità pre-test di malattia = probabilità dell'esistenza della malattia prima che l'indagine venga effettuata; per calcolare questa stima di probabilità può essere utilizzato il tasso di prevalenza della malattia nella popolazione, oppure possono essere impiegati dati più specificamente riferiti al paziente

Probabilità post-test di malattia = probabilità di malattia che prende in considerazione sia la probabilità pre-test sia i risultati del test; è anche indicata con l'espressione "valore predittivo del test"

Teorema di Bayes: versione computazionale:

$$\text{Probabilità post-test} = \frac{\text{probabilità pre-test} \times \text{sensibilità del test}}{\text{probabilità pre-test} \times \text{sensibilità del test} + (1 - \text{probabilità pre-test}) \times \text{indice di falsa positività del test}}$$

Esempio con una probabilità pre-test pari a 0,5 e una "positività" del test diagnostico (sensibilità del test = 0,9; specificità del test = 0,9):

$$\text{Probabilità post-test} = \frac{(0{,}5)(0{,}9)}{(0{,}5)(0{,}9) + (0{,}5)(0{,}1)} = 0{,}9$$

"positivo" è 9 volte più probabile in un paziente affetto dalla malattia considerata, piuttosto che in un paziente che non ne sia affetto. La maggior parte dei test utilizzati in medicina presenta, per risultati positivi, rapporti di probabilità compresi fra 1,5 e 20. Valori più elevati si associano a test diagnostici che si rivelano più accurati nell'identificare i pazienti con la malattia; particolarmente degni di nota sono i valori pari a 10 o più. Se la sensibilità è eccellente ma la specificità lo è di meno, il rapporto di probabilità risulterà sostanzialmente ridotto (per es., con una sensibilità pari al 90%, ma con una specificità pari al 60%, il rapporto di probabilità risulterà pari a 2,25).

Per un test negativo il corrispondente rapporto di verosimiglianza è il rapporto tra il tasso di falsi negativi e quello di veri negativi [ovvero (1–sensibilità)/specificità]. Più il rapporto di verosimiglianza è ridotto (ossia prossimo allo zero), migliori sono le capacità del test di individuare la malattia. L'ipotetico test che è stato rappresentato qui, con una sensibilità di 0,9 e una specificità di 0,9, presenterebbe un rapporto di verosimiglianza per un risultato negativo del test pari a (1–0,9)/(0,9), ossia 0,11. In questo caso, ciò significa che un esito negativo è quasi 10 volte più probabile in un paziente che non ha la malattia rispetto a un paziente malato.

Applicazioni alle indagini diagnostiche concernenti la coronaropatia Si prendano in considerazione due test comunemente utilizzati per la diagnosi di coronaropatia, ovvero la prova da sforzo su tappeto scorrevole e la prova di riperfusione miocardica sotto sforzo associata a tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single photon emission computed tomography*, SPECT) (vedi Cap. 222). Una metanalisi ha dimostrato che una risposta positiva del segmento ST, nel test sul tapis roulant, ha una sensibilità media del 66% e una specificità media dell'84%, con un rapporto di verosimiglianza di 4,1 [0,66/(1 – 0,84)]. Se utilizziamo questo test in un paziente con una probabilità pre-test di coronaropatia pari al 10%, la probabilità post-test in seguito a un reperto positivo raggiunge solo circa il 30%. Se un paziente con probabilità pre-test di coronaropatia dell'80% presenta un risultato positivo, la probabilità post-test di malattia sarà attorno al 95%.

Il test di perfusione miocardica sotto sforzo con SPECT è un test diagnostico più accurato per la diagnosi di coronaropatia. Ai nostri scopi, assumiamo che la scoperta di un difetto reversibile di perfusione indotto dallo sforzo abbia una sensibilità e una specificità del 90%, con un rapporto di verosimiglianza, per un risultato positivo, pari a 9 [0,9/(1 – 0,9]. Se sottoponiamo a questo test il nostro paziente con scarse probabilità di malattia e otteniamo un risultato positivo, servendoci della figura 3-2 possiamo dimostrare che la probabilità di malattia dopo l'effettuazione del test aumenta dal 10% al 50%. Tuttavia, dal punto di vista della teoria delle decisioni, il test più accurato non è stato in grado di far aumentare la fiducia diagnostica tanto da comportare mutamenti della strategia di trattamento. In realtà, il test ci ha portato dall'essere "abbastanza certi" del fatto che il paziente non fosse affetto da coronaropatia, all'essere "completamente indecisi" (50:50 di probabilità). In un paziente con una probabilità pre-test pari all'80%, utilizzando la prova da sforzo con SPECT la probabilità post-test sale al 97% (rispetto al 95% della prova da sforzo semplice). Ancora una volta il test più accurato non permette di raggiungere un miglioramento della fiducia sufficiente a cambiare il trattamento e nessuno dei test apporta grandi miglioramenti rispetto a quanto era già noto in base ai soli dati clinici.

Se la probabilità pre-test è bassa (per es., 20%), perfino un risultato positivo di un test accuratissimo non farà variare la probabilità post-test così da consentire di accertare la malattia (per es., 80%). D'altra parte, con un'elevata probabilità pre-test, un risultato negativo non sarà in grado di escludere adeguatamente la malattia. Pertanto, il maggiore contributo al miglioramento della fiducia diagnostica derivante da un test si ha quando il medico ha grandi incertezze prima di effettuare l'indagine (per es., quando la probabilità pre-test è compresa fra il 30% e il 70%). Per esempio, se un paziente presenta una probabilità pre-test di coronaropatia pari al 50%, una positività della prova da sforzo semplice porterà a una valutazione di probabilità post-test pari all'80% e un test di perfusione con SPECT la porterà al 90% (Fig. 3-2).

Il teorema di Bayes, illustrato sopra, utilizza alcune importanti semplificazioni che devono essere tenute in considerazione. In primo luogo, pochi test offrono risultati che siano interpretabili soltanto in due modi, ovvero come positivi o negativi, mentre sono molti i test che forniscono numerosi elementi di informazione relativi al paziente. Anche se tali elementi sono integrabili in un risultato riassuntivo, possono essere presenti livelli multipli di informazioni utili (per es., fortemente positivo, indeterminato, negativo, fortemente negativo). Il teorema di Bayes può essere adattato a questa forma più dettagliata dei reperti ottenibili da un'indagine, ma dal punto di vista computazionale ciò è complesso da realizzare.

Infine, si è sostenuto per molto tempo che la sensibilità e la specificità di un'indagine fossero parametri di accuratezza indipendenti dalla prevalenza; molti testi ancora accreditano questa affermazione. Tale assunzione, statisticamente pertinente, è tuttavia semplicistica dal punto di vista clinico. Per esempio, una prova da sforzo semplice, se positiva, presenta una sensibilità di circa il 30% in una popolazione di pazienti con coronaropatia che interessa una sola coronaria, mentre la sensibilità nei casi gravi con interessamento vascolare triplo raggiunge l'80%. Pertanto, la migliore stima di sensibilità da utilizzare per prendere una particolare decisione varierà spesso a seconda della distribuzione delle fasi del decorso della malattia nella popolazione studiata. I pazienti ricoverati in ospedale presentano tipicamente una maggiore prevalenza di malattia e, in particolare, una maggiore prevalenza delle fasi più avanzate dei processi morbosi, rispetto ai pazien-

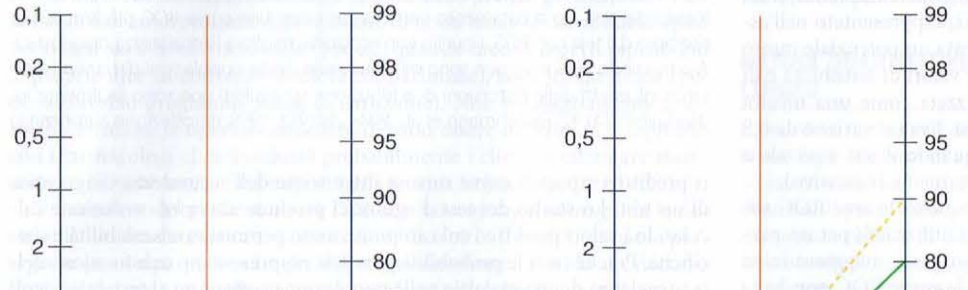


FIGURA 3-2 Teorema di Bayes in versione di nomogramma, usato per la previsione della probabilità post-test di malattia (*scala a destra*) utilizzando la probabilità pre-test di malattia (*scala a sinistra*) e il rapporto di verosimiglianza per un test positivo (*scala al centro*) Vedi il testo per le informazioni relative a come calcolare il rapporto di verosimiglianza. Per usare il nomogramma posizionare un righello in modo da collegare il valore della probabilità pre-test e quello del rapporto di verosimiglianza e leggere quindi il valore della probabilità post-test. Il nomogramma a destra, nella figura, mostra il valore di un test da sforzo su tapis roulant positivo (rapporto di verosimiglianza 4, linea verde) e un test da sforzo con tallio associato a SPECT risultato anch'esso positivo (rapporto di verosimiglianza 9, linea gialla tratteggiata) in un paziente che aveva una probabilità pre-test di coronaropatia pari al 50%. (*Da:* DB Mark, Screening Tests, in *Atlas of Cardiovascular Risk Factors*. Philadelphia, Current Medicine, LLC, 2006; riproduzione autorizzata.).

ti ambulatoriali. Di conseguenza, la sensibilità del test tenderà a essere più elevata nei pazienti ricoverati in ospedale, mentre la specificità del test sarà maggiore nei pazienti ambulatoriali.

Modelli di previsione statistica Il teorema di Bayes, come già detto, si occupa del problema della previsione clinica in modo irrealisticamente semplicistico rispetto alla maggior parte dei problemi che si presentano in medicina clinica. I modelli predittivi, basati su modelli statistici multivariati multipli, possono permettere di trattare problemi assai più complessi, aumentando sostanzialmente l'accuratezza predittiva relativa a specifiche situazioni. Il loro particolare vantaggio è la capacità di tenere conto di molti elementi di informazione sovrapposti, assegnando un peso relativo a ciascun elemento in base al suo contributo unico e specifico alla previsione. Per esempio, un modello di regressione logistica, applicato alla previsione delle probabilità di coronaropatia, prende in considerazione tutti i fattori pertinenti e indipendenti ricavati dall'esame clinico e dalle indagini diagnostiche, anziché i pochi dati che il medico può prendere in esame da solo o utilizzare impiegando il teorema di Bayes. Tuttavia, nonostante tale punto di forza, i modelli in questione sono troppo complessi dal punto di vista del calcolo per essere utilizzati senza l'ausilio di una calcolatrice o di un computer (sebbene tale limitazione possa essere superata una volta che la medicina venga praticata utilizzando una piattaforma completamente informatizzata).

Finora solo un numero limitato di modelli predittivi è stato sviluppato e adeguatamente convalidato. Non è possibile esagerare l'importanza della convalida indipendente in una popolazione separata da quella utilizzata per sviluppare il modello. Un modello di previsione non convalidato deve essere considerato col medesimo scetticismo con cui si considera un nuovo farmaco o un nuovo strumento diagnostico che non sia stato sottoposto a un'indagine clinica estesa e approfondita.

I modelli statistici, confrontati direttamente con l'attività di clinici esperti, si sono rivelati più coerenti, come ci si sarebbe potuto attendere, ma non significativamente più accurati. La loro maggiore promessa, dunque, sembrerebbe quella di far sì che i medici meno esperti diventino in grado di formulare prognosi più accurate.

STRUMENTI PER IL SUPPORTO DECISIONALE

SISTEMI DI SUPPORTO DECISIONALE

Negli ultimi 35 anni sono stati compiuti molti tentativi per sviluppare sistemi informatici che aiutino i medici a prendere le loro decisioni e a gestire i casi clinici. Teoricamente, i computer offrono un modo assai attraente per maneggiare la grande quantità di informazioni che oggi i medici si trovano a dover gestire. Il computer può essere di aiuto, permettendo accurate previsioni relative al decorso, simulando l'intero processo decisionale e offrendo una guida basata su algoritmi. Le previsioni basate sull'uso del computer e che si servano di modelli bayesiani, oppure di regressione statistica, possono dar forma a una decisione clinica ma non consentono, in realtà, di raggiungere una "conclusione" o una "raccomandazione". I sistemi di intelligenza artificiale tentano di simulare o di sostituire il ragionamento umano mediante l'attuazione di procedimenti analoghi da parte di un computer. Fino a oggi, con tali approcci sono stati raggiunti soltanto successi limitati. I sistemi per il richiamo delle informazioni o per l'applicazione di protocolli non offrono previsioni, bensì si servono di algoritmi esistenti, per esempio di linee guida per la pratica professionale, allo scopo di fornire un indirizzo all'attività del medico. In generale, i sistemi di supporto decisionale si sono rivelati di scarsa utilità pratica, mentre i sistemi per il richiamo delle informazioni, sebbene ancora non molto utilizzati, si sono dimostrati i più promettenti, soprattutto per la correzione della posologia delle terapie farmacologiche e per favorire l'adesione a linee guida. Il pieno impatto di questi approcci sarà valutabile solamente quando l'uso del computer sarà completamente integrato nella pratica professionale medica.

ANALISI DECISIONALE

Rispetto ai metodi trattati sopra, l'analisi decisionale rappresenta un approccio completamente differente. La sua applicazione principale riguarda i problemi decisionali complessi che si accompagnano a rischi sostanziali, a un elevato grado di incertezza in alcune aree chiave, oppure a un'idiosincrasia che non appare coerente con i dati disponibili. Le fasi del processo sono cinque. In primo luogo, il problema decisionale deve essere chiaramente definito. In secondo luogo, gli elementi della decisione devono essere resi espliciti. Ciò comporta che debbano essere specificate le alternative oggetto di considerazione, le prognosi pertinenti, le probabilità che si riferiscono a ciascuno dei decorsi possibili e alla relativa desiderabilità (denominata "utilità") di questi ultimi. Può anche essere assegnato un costo a ciascuna branca dell'albero decisionale, consentendo il calcolo del rapporto fra costi ed efficacia. Caratteristicamente, i dati da utilizzare in un modello decisionale sono derivati dalla letteratura, da fonti non pubblicate, dall'opinione di esperti e da altre fonti secondarie. In terzo luogo, il modello decisionale deve essere "valutato" per determinare i benefici netti a lungo termine, in termini sanitari e in costi, per ciascuna strategia considerata. In quarto luogo, deve essere calcolato l'incremento, in termini di benefici sanitari e di costi, delle strategie più efficaci. Infine, deve essere utilizzata in modo esteso l'analisi di sensibilità allo scopo di esaminare gli effetti sui risultati, al variare delle assunzioni iniziali, attraverso valori alternativi plausibili.

Un esempio di albero decisionale creato per valutare strategie di screening relative all'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è illustrato nella figura 3-3. Negli Stati Uniti si ritiene che fino a 20 000 nuovi casi di infezione da HIV siano causati ogni anno da individui infetti che sono inconsapevoli della loro malattia. Inoltre, circa il 40% dei pazienti HIV-positivi progredisce fino all'AIDS entro un anno dalla diagnosi. L'identificazione precoce offre l'opportunità di prevenire la progressione verso la malattia conclamata, attraverso l'uso in serie dei conteggi dei linfociti CD4 e attraverso le misure della carica virale in associazione con l'uso selettivo di terapie antiretrovirali, incoraggiando contemporaneamente la riduzione dei comportamenti sessuali a rischio.

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno proposto nel 2003 che il test di routine per il virus entri a far parte dell'assistenza medica standard. In un'esplorazione del modello decisionale relativo a questa strategia proposta, confrontato con l'assistenza usuale, assumendo una prevalenza dell'1% dell'infezione non identificata nella popolazione, lo screening di routine di una coorte di uomini e donne di 43 anni ha evidenziato un aumento dell'aspettativa di vita di 5,5 anni e un costo di 194 dollari americani per soggetto sottoposto allo screening. Il rapporto costo-efficacia dello screening rispetto all'assistenza usuale era pari a 15 078 dollari per anno aggiustato per qualità della vita. I risultati si dimostravano sensibili alle assunzioni circa l'efficacia della modificazione del comportamento sessuale, ai benefici della terapia precoce dell'infezione e alla prevalenza dell'incidenza dell'infezione nella popolazione studiata. Questo modello, che ha richiesto oltre 75 misurazioni separate, offre nuove visioni del problema di un trattamento clinico che non è stato oggetto di uno studio clinico randomizzato.

Questo processo di costruzione e di valutazione di modelli decisionali è generalmente troppo complesso per un trattamento clinico in tempo reale. Il potenziale valore di questo strumento, pertanto, consiste nello sviluppo di una serie di modelli pubblicati che affrontino una particolare area decisionale o strategica, e che possano servire a evidenziare punti chiave nell'ambito del problema considerato. Sebbene molti modelli pubblicati tendano eccessivamente a dare una "risposta", il loro ruolo più importante consiste nel migliorare la comprensione delle questioni di maggiore rilevanza che necessitano di una particolare attenzione nel processo decisionale clinico.

MEDICINA BASATA SU PROVE DI EFFICACIA

L'"arte della medicina" è tradizionalmente definita come una pratica che riunisce le conoscenze mediche (comprese le prove scientifiche), l'intuizione e il giudizio nella cura del paziente (vedi Cap. 1). La medicina basata su prove di efficacia aggiorna questa metodologia, ponendo un'enfasi assai maggiore sui processi mediante i quali il medico ottiene le conoscenze della maggior

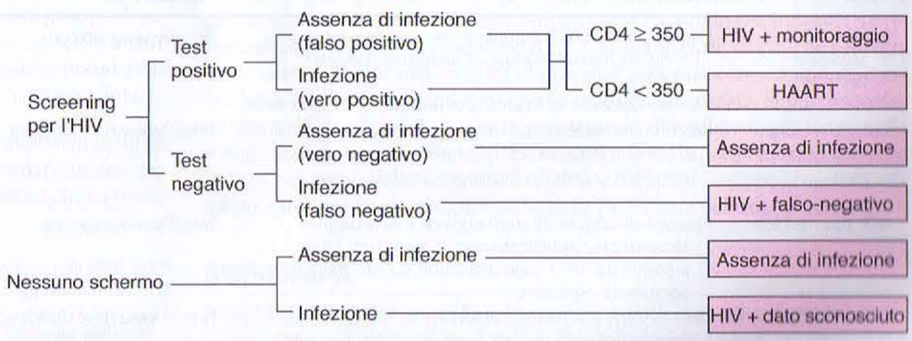


FIGURA 3-3 Struttura di base del modello decisionale usato per valutare strategie di screening dell'HIV nella popolazione generale. HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HAART, terapia antiretrovirale altamente attiva (*highly active antiretroviral therapy*). (Per gentile concessione di G. Sanders; riproduzione autorizzata.)

parte delle ricerche cliniche aggiornate e pertinenti. I processi chiave della medicina basata su prove di efficacia possono essere riassunti in quattro fasi:

1. La formulazione dei quesiti concernenti la gestione del caso.
2. La ricerca, nella letteratura e nei database on-line, di dati utilizzabili provenienti dalla ricerca.
3. La valutazione dei dati raccolti per quanto concerne la loro validità e la loro pertinenza.
4. L'integrazione di questa valutazione con le conoscenze circa gli aspetti individuali del paziente (incluse le sue preferenze).

Le fasi 2 e 3 rappresentano il nucleo della medicina basata su prove di efficacia, così come essa viene oggi attuata nella pratica medica. Il processo di ricerca nella letteratura scientifica mondiale e la valutazione della qualità e della pertinenza degli studi così identificati possono richiedere molto tempo, come pure abilità e competenze, che la maggior parte dei medici non possiede. Pertanto il miglior punto di partenza per la maggior parte delle ricerche concernenti la medicina basata su prove di efficacia consiste nell'identificazione di rassegne sistematiche recenti riguardanti il problema di interesse (Tab. 3-3).

In generale, gli strumenti della medicina basata su prove di efficacia elencati nella tabella 3-3 offrono l'accesso a informazioni sulla ricerca in una o due forme. La prima forma, consistente nei rapporti primari delle ricerche, si riferisce ai lavori di ricerca originali, sottoposti al controllo dei colleghi e pubblicati in riviste mediche. L'accesso iniziale a queste informazioni, nell'ambito di una ricerca di medicina basata su prove di efficacia, può essere ottenuto attraverso MEDLINE, che offre una quantità enorme di dati in forma di "abstract". Tuttavia, è spesso difficile utilizzare MEDLINE per trovare lavori che rappresentano solo punti isolati, in un mare di informazioni non pertinenti e non utili, sia nell'essere ragionevolmente certi di non tralasciare lavori importanti. La seconda forma, consistente nelle rassegne sistematiche, espone in maniera riassuntiva i dati disponibili su un particolare argomento, fino a una certa data, fornendo l'interpretazione dell'autore della rassegna. Criteri espliciti vengono utilizzati per trovare tutti i lavori scientifici pertinenti e per valutarne la qualità. Il prototipo di questo tipo di risorsa è rappresentato dal Cochrane Database of Systematic Reviews. Uno dei componenti di una rassegna sistematica è la metanalisi. Nelle prossime due sezioni prenderemo in esame alcuni dei principali tipi di rapporto della ricerca clinica disponibili in letteratura e il processo di aggregazione di tali dati in una metanalisi.

Fonti di prova: studi clinici e registri L'idea che si deve apprendere dall'osservazione dei pazienti è vecchia quanto la medicina. Negli ultimi 50 anni, la nostra conoscenza di come trasformare nel modo migliore le osservazioni grezze in prove utili si è evoluta in modo considerevole.* I *case report*, le personali esperienze e le casistiche di singoli piccoli centri clinici vengono considerati gravati da importanti limiti riguardo alla loro validità e non hanno un ruolo nella formazione dei moderni standard della pratica medica.** I principali strumenti utilizzati per sviluppare prove attendibili consistono in studi randomizzati e controllati e in ampi registri di osservazioni. Un registro o database è tipicamente orientato in modo specifico verso una malattia o una sindrome (per es., una particolare neoplasia, le coronaropatie, lo scompenso cardiaco), una procedura clinica (per es., il trapianto di midollo osseo, la rivascolarizzazione coronarica), oppure un processo di carattere amministrativo (per es., i dati concernenti i reclami utilizzati in funzione delle parcelle dei rimborsi).

Per definizione, i dati derivanti dall'osservazione e dall'assistenza al paziente non sono controllati da chi esegue lo studio. Dati di osservazione prospettici attentamente raccolti possono permettere di raggiungere un livello di qualità che si avvicina a quello dei dati raccolti nel quadro dei maggiori studi clinici. All'altro estremo, i dati raccolti retrospettivamente (per es., nella revisione di cartelle cliniche) sono limitati sia nella forma, sia nei contenuti, a quanto i precedenti osservatori hanno pensato fosse importante registrare, e questo può non essere utile ai fini del problema concernente la ricerca in corso. I dati non specificamente raccolti in vista di uno studio (per es., dati relativi ai reclami) presenteranno spesso importanti limitazioni che non potranno essere superate nella fase di analisi della ricerca. Tra i vantaggi degli studi osservativi figurano la capacità di includere una popolazione più ampia di quella che è tipicamente rappresentata nelle indagini sperimentali cliniche. Inoltre, i dati osservativi rappresentano la fonte primaria di prove per quesiti non suscettibili di uno studio randomizzato. Per esempio, può essere difficile randomizzare pazienti allo scopo di studiare strategie diagnostiche e terapeutiche la cui validità non è dimostrata, ma che sono largamente accettate nella pratica. Inoltre, non possiamo randomizzare gruppi basandoci sul sesso, sull'appartenenza razziale ed etnica, sullo status socio-economico oppure sul Paese di residenza. Inoltre, non potremmo far ciò neppure nei casi in cui si tratti di un intervento potenzialmente dannoso, come fumare o mangiare troppo per sviluppare obesità.

La principale differenza fra uno studio clinico ben eseguito e uno studio osservativo prospettico ben eseguito, riguardante una particolare strategia di trattamento, consiste nella mancanza di protezione riguardo alle distorsioni concernenti la selezione per il trattamento, nel secondo caso. Il concetto di base per l'uso dei dati osservativi per confrontare strategie diagnostiche e terapeutiche è che vi è incertezza, nella pratica, che pazienti simili siano trattati in modo differente da medici differenti. In breve, l'assunzione è che vi sia un elemento di casualità (nel senso di disordine, piuttosto che in senso statistico formale) riguardante il trattamento clinico. In tali casi, possono essere utilizzati modelli statistici per aggiustare importanti squilibri e "livellare il campo di gioco" in modo tale che possa essere compiuta in modo abbastanza corretto una comparazione fra opzioni di trattamento differenti. Quando il trattamento è chiaramente non randomizzato (per es., tutti i pazienti con lesione della coronaria principale di sinistra vengono sottoposti a chirurgia con bypass), il problema può essere troppo confuso per essere corretto con strumenti statistici; in questo caso i dati osservativi non possono fornire prove attendibili.

In generale, l'uso di controlli contestuali è di gran lunga preferibile all'uso di controlli retrospettivi. Per esempio, un confronto fra l'attuale trattamento chirurgico della malattia della coronaria principale di sinistra con i trattamenti dalla stessa malattia effettuati durante gli anni '70 (l'ultimo periodo in cui tali casi sono stati trattati con la sola terapia medica) porterebbe di nuovo fuori strada, poiché la qualità della "terapia medica" è migliorata enormemente nell'intervallo di tempo intercorso.

* È importante sottolineare che, su un piano metodologico generale, non esiste un modo unico e sicuramente valido per trasformare le "osservazioni grezze" in "prove utili". Queste trasformazioni dipendono dalle conoscenze medico-teoriche che vengono ritenute "vere" in un certo momento storico. Se le teorie cambiano, cambiano anche le opinioni su ciò che è una "prova utile". [*N.d.C.*]

** Naturalmente, ciò vale soltanto per quelle malattie che sono largamente diffuse e per le quali è possibile condurre studi rigorosi sul piano metodologico. [*N.d.C.*]

TABELLA 3-3 STRUMENTI SELEZIONATI PER IL REPERIMENTO DELLE PROVE NELL'AMBITO DELLA MEDICINA BASATA SU PROVE DI EFFICACIA

Nome	Descrizione	Indirizzo Web	Disponibilità
Evidence-Based Medicine Reviews	Database elettronico completo che associa e integra: 1. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2. ACP Journal Club 3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	http://www.ovid.com	È necessaria la sottoscrizione; disponibile attraverso le biblioteche dei centri medici e di altre organizzazioni
Cochrane Library	Raccolta dei database concernenti la EBM, compreso il Cochrane Database of Systematic Reviews – articoli completi su specifici argomenti medici	http://www.cochrane.org	È necessaria la sottoscrizione; "abstract" di rassegne sistematiche disponibili gratuitamente on-line; alcuni Paesi stanziano fondi per consentire il libero accesso a tutti i residenti
ACP Journal Club	Raccolta di riassunti di studi originali e di rassegne sistematiche; pubblicato ogni 2 mesi. Tutti i dati a partire dal 1991 sono disponibili sul sito Web, aggiornato ogni anno	http://www.acpjc.org	È necessaria la sottoscrizione
Clinical Evidence	Directory aggiornata mensilmente, che ospita concise panoramiche riguardanti interventi clinici frequenti	http://www.clinicalevidence.com	È necessaria la sottoscrizione; accesso gratuito nel Regno Unito e nei Paesi in via di sviluppo
MEDLINE	Database della National Library of Medicine con citazioni a partire dal 1966	http://www.nlm.nih.gov	Accesso gratuito attraverso Internet

Nota: ACP, American College of Physicians; EBM, *evidence-based medicine*, medicina basata su prove di efficacia.

Gli studi clinici randomizzati e controllati comprendono nel loro progetto caratteristiche relative all'indagine prospettica, proprie dei migliori studi di osservazione, ma comprendono anche il ricorso all'attribuzione casuale del trattamento. Questo tipo di progetto offre la migliore protezione contro i fattori di confusione derivanti da distorsioni nella selezione per il trattamento (uno dei principali aspetti di validità interna). Tuttavia, l'indagine randomizzata può non avere una buona validità esterna se il processo di reclutamento nello studio comporta l'esclusione di molti soggetti che, potenzialmente, sarebbero stati idonei a entrarvi.*

Coloro che si rivolgono alla ricerca delle prove in medicina devono essere consapevoli che gli studi randomizzati variano ampiamente per qualità e applicabilità alla pratica. il processo di progettazione di un tale studio spesso comporta molti compromessi. Per esempio, studi progettati per conseguire l'approvazione della FDA per un farmaco o uno strumento ancora in stadio di ricerca dovranno soddisfare alcuni requisiti di legge, i quali possono portare a un progetto di studio diverso da ciò che i medici che lavorano "sul campo" potrebbero trovare utile.

Metanalisi Il prefisso greco "meta" indica qualcosa che viene in uno stadio successivo o superiore di sviluppo. La metanalisi è una ricerca effettuata sui dati scientifici, allo scopo di riassumere quantitativamente i dati di prova disponibili. Sebbene una metanalisi possa essere utilizzata su studi non randomizzati, la maggiore utilità della metanalisi si ha quando si riassumono tutte le indagini sperimentali randomizzate concernenti un particolare problema terapeutico. In teoria, dovrebbero essere individuate anche indagini sperimentali non pubblicate, che dovrebbero essere incluse nella metanalisi per evitare la distorsione correlata alla pubblicazione (le indagini sperimentali "positive" hanno maggiori probabilità di essere pubblicate). Inoltre, alcune delle migliori metanalisi rilevano e analizzano il dato grezzo, a livello del paziente, proveniente da singoli studi sperimentali, piuttosto che occuparsi solamente di quanto è disponibile nei lavori pubblicati concernenti ciascuna indagine sperimentale. Non tutte le metanalisi pubblicate rappresentano fonti attendibili di prova su un particolare problema. Occorre esaminare attentamente la loro metodologia per accertare che il progetto dello studio e l'analisi siano stati effettuati correttamente. I risultati di una metanalisi ben condotta saranno probabilmente assai persuasivi se comprenderanno almeno diverse indagini su vasta scala adeguatamente effettuate e randomizzate. Quando le indagini sperimentali disponibili sono di modeste dimensioni o eseguite male, la metanalisi non deve essere considerata come un rimedio ai deficit dei dati primari provenienti dagli studi stessi.

Le metanalisi, tipicamente, espongono misurazioni riassuntive concernenti il beneficio relativo di un trattamento, come l'odds ratio o il rischio relativo. I medici, inoltre, devono valutare quale riduzione del rischio assoluto (*absolute risk reduction*, ARR) può essere attesa dalla terapia esaminata. Un'utile misurazione riassuntiva del beneficio assoluto del trattamento è costituita dal numero di casi da trattare (*number needed to treat*, NNT) per prevenire un evento correlato a un decorso indesiderato (per es., il decesso o un ictus). Il valore di NNT è semplicemente uguale a 1/ARR. Supponiamo che una certa terapia sia in grado di ridurre il tasso di mortalità del 33% in un periodo di 5 anni (il che costituirebbe il beneficio relativo del trattamento). Se, con tale terapia, si ottenesse un calo della mortalità dal 12% (nel gruppo di controllo) all'8% (gruppo di trattamento), la riduzione assoluta del rischio sarebbe pari a 12%–8% = 4% e il valore di NNT sarebbe pari a 1/4, ovvero a 25. Pertanto, sarebbe necessario trattare 25 pazienti per 5 anni per prevenire un decesso. Se applicassimo il nostro ipotetico trattamento a una popolazione a minor rischio, per esempio con un tasso di mortalità in 5 anni pari al 6%, e in quella popolazione il trattamento con beneficio relativo del 33% riducesse la mortalità assoluta del 2% (dal 6% al 4%), il valore di NNT per la medesima terapia, in questo differente gruppo di pazienti, sarebbe pari a 50. Sebbene ciò non sia sempre reso esplicito, il confronto fra le stime di NNT provenienti da differenti studi deve prendere in considerazione la durata del follow-up su cui si è basata ciascuna stima.

Linee guida pratiche Secondo la definizione risalente al 1990 dell'Institute of Medicine, le linee guida pratiche sono "affermazioni sistematicamente sviluppate allo scopo di assistere medici e pazienti nelle decisioni circa i trattamenti appropriati in specifiche circostanze cliniche". Questa definizione sottolinea alcune caratteristiche fondamentali dello sviluppo delle linee guida moderne. In primo luogo, le linee guida sono create utilizzando gli strumenti della medicina basata su prove di efficacia. In particolare, l'elemento centrale del processo di sviluppo è costituito da una sistematica ricerca nella letteratura, seguita da una rassegna della letteratura valutata da colleghi esperti nel campo. In secondo luogo, le linee guida sono di solito riferite a un particolare disturbo clinico (per es., il diabete dell'adulto, l'angina pectoris stabile) o a un intervento sanitario (per es., lo screening per le neoplasie maligne). In terzo luogo, le linee guida hanno lo scopo di "assistere" il processo decisionale, non di definire in modo esplicito quali decisioni debbano essere assunte in una particolare situazione. L'obiettivo principale consiste nel migliorare la qualità dell'assistenza medica identificando aree in cui l'assistenza dovrebbe essere standardizzata in base a dati di prove stringenti.

Le linee guida sono documenti redatti in forma discorsiva, prodotti da un gruppo di esperti la cui composizione è spesso determinata da organizzazioni professionali interessate al progetto. Questi gruppi di esperti differiscono nel grado di rappresentatività delle parti in causa. I documenti di una linea guida consistono in una serie di raccomandazioni di trattamento specifiche, in un'indicazione riassuntiva della quantità e della qualità delle prove a sostegno di ciascuna raccomandazione e in una trattazione, in forma discorsiva, delle raccomandazioni. Molte raccomandazioni si basano su prove scarse o del tutto assenti e, dunque, riflettono il parere condiviso degli esperti che costituiscono il gruppo che ha redatto la linea guida. In parte per proteggere dagli errori che potrebbero essere compiuti da singoli gruppi di esperti, la fase finale dello sviluppo di una linea guida è rappresentata dalla revisione da parte di altri colleghi, seguita da una revisione finale in risposta alle critiche sollevate.

Le linee guida sono strettamente legate al processo di miglioramento della qualità in medicina, attraverso il riconoscimento delle migliori pratiche basate su prove di efficacia. Tali pratiche possono essere utilizzate come indicatori di qualità. Esempi possibili sono i pazienti con infarto acuto del miocardio che vengono sottoposti a terapia con acido acetilsalicilico al momento del ricovero in ospedale e i pazienti con scompenso cardiaco e depressione della frazione di eiezione, sottoposti a terapia con ACE-inibitori. La misura di routine e la pubblicizzazione di tali indicatori di qualità possono produrre selettivi miglioramenti nella qualità stessa, poiché molti medici preferiscono non restare isolati.

CONCLUSIONI

Nell'era della medicina basata su prove di efficacia, si è tentati di pensare che tutte le decisioni difficili che i medici devono fronteggiare siano state, o saranno presto, risolte attraverso la strutturazione di linee guida pratiche e di programmi computerizzati. Tuttavia, la medicina basata su prove di efficacia offre agli operatori un'idea orientativa, piuttosto che una serie finita di strumenti con cui curare i pazienti. Il contributo significativo della medicina basata su prove di efficacia è stato quello di promuovere lo sviluppo di strumenti pertinenti, più potenti e di facile uso, accessibili da professionisti molto occupati. Ciò costituisce un contributo di importanza enorme, che sta lentamente cambiando il modo in cui viene praticata la medicina. Uno dei moniti ripetuti dai pionieri della medicina basata su prove di efficacia è stato quello di sostituire l'affidamento sul locale "esperto con i capelli bianchi" (che può essere spesso in errore, ma raramente in dubbio) con il perseguimento sistematico della valutazione delle prove disponibili. Tuttavia, la medicina basata su prove di efficacia non ha eliminato la necessità dei giudizi personali. Ciascuna rassegna sistematica e ciascuna linea guida clinica presentano l'interpretazione di "esperti" la cui analisi può essere soggetta a distorsioni che restano in gran parte invisibili agli utenti. Inoltre, le metanalisi non sono in grado di generare prove, laddove non facciano riferimento a indagini sperimentali adeguatamente randomizzate. La maggior parte di ciò che i medici si trovano di fronte nella pratica clinica non sarà mai completamente controllabile nell'ambito di indagini sperimentali randomizzate. Si può prevedere che, nel futuro prossimo, continuerà a essere di basilare importanza, nella vita professionale dei medici, il possesso di eccellenti capacità di ragionamento clinico e di esperienza, sostenuto da strumenti quantitativi ben progettati, accanto a una profonda comprensione delle preferenze dei singoli pazienti.

BIBLIOGRAFIA

BALK EM et al: Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. JAMA 287:2973, 2002

DEL MAR C et al: *Clinical Thinking: Evidence, Communication and Decision Making*. Malden, Mass., Blackwell, 2006

GRIMES DA et al: Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. Lancet 365:1500, 2005

---

* Questa è una delle principali obiezioni rivolte agli studi randomizzati e controllati. Altri rilievi sui limiti di tali studi sono stati esposti recentemente. Per un approfondimento si rimanda alle seguenti pubblicazioni:

- R. Festa, Principio di evidenza totale, decisioni cliniche ed EBM, in *Forme della razionalità medica*, a cura di G. Federspil e P. Giaretta, Rubbettino, 2004, pp. 47-82.
- D. Antiseri, M. Timio, *La medicina basata sulle evidenze. Analisi epistemologica*, Ed. Memoria, Cosenza, 2000.
- G. Federspil, R. Vettor La evidence-based medicine: una riflessione critica sul concetto di evidenza in medicina, *Ital. Heart J.* Suppl. 2001:2, 614-623. [*N.d.C.*]

HAYNES RB et al: *Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

PETERSON ED et al: Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes JAMA 295:1912, 2006

REILLY BM et al: Translating clinical research into clinical practice: Impact of using prediction rules to make decisions. Ann Intern Med 144:201, 2006

SANDERS GD et al: Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. N Engl J Med 352:570, 2005

4 Screening e prevenzione delle malattie

Gary J. Martin

Uno degli obiettivi principali dell'assistenza sanitaria consiste nella prevenzione delle malattie o, in ogni caso, nella loro diagnosi precoce, affinché gli interventi terapeutici siano più efficaci. Le strategie di screening e prevenzione delle malattie sono guidate dalla constatazione che le indagini e i conseguenti interventi siano uno strumento pratico ed efficace. Oggigiorno la maggior parte dei test di screening è ampiamente disponibile e non comporta spese elevate. Alcuni esempi comprendono test biochimici (come il dosaggio del colesterolo o la glicemia), esami fisiologici (come la misurazione della pressione arteriosa o le curve di crescita), esami radiologici (per es., la mammografia o la densitometria ossea), oppure esami su campioni di tessuti (per es., il Pap test o l'agoaspirato). Si prevede che, in futuro, un ruolo sempre più importante per la valutazione dei rischi di malattia sarà svolto dalle indagini di carattere genetico (vedi Cap. 64). Attualmente, però, tali indagini, non sono di uso generalizzato, con l'eccezione dei casi in cui sussista, per i pazienti, il rischio di possedere un gene a penetranza elevata. Tale rischio è valutato in base all'anamnesi familiare e all'appartenenza etnica (per es., *BRCA1*, *BRCA2*). L'identificazione di geni a bassa penetranza ma molto frequenti, responsabili di malattie diffuse come il diabete, l'ipertensione o la degenerazione maculare, offre la possibilità di nuovi test genetici. Tuttavia, qualsiasi nuova indagine di screening, i cui metodi siano genetici o di altro tipo, deve essere soggetta alla rigorosa valutazione della sensibilità, della specificità e dell'influenza sul decorso della malattia, nonché del rapporto tra costi ed efficacia. I medici e i pazienti sono di continuo posti di fronte a nuove indagini di screening, spesso ancora prive di una completa valutazione. Per esempio, la tomografia computerizzata (TC) *total body* è stata proposta come mezzo di screening per diverse malattie. Sebbene, in teoria, tale approccio sia attraente, esso non ha dimostrato finora di potersi fondare su dati probanti che lo giustifichino. D'altro canto, ha un costo elevato e comporta un notevole rischio di ottenere risultati falsamente positivi.

In questo capitolo verranno presi in esame i principi basilari dello screening e della prevenzione nell'ambito dell'assistenza primaria. Le raccomandazioni relative a particolari condizioni patologiche, come le malattie cardiovascolari, il diabete e le neoplasie maligne, verranno fornite nei capitoli dedicati ai singoli argomenti.

PRINCIPI BASILARI DELLO SCREENING

In senso generale, lo screening è maggiormente efficace quando è applicato a malattie relativamente frequenti e che comportino gravi conseguenze (Tab. 4-1). Le cinque principali cause di mortalità negli Stati Uniti sono rappresentate dalle malattie cardiovascolari, dalle neoplasie maligne, dagli incidenti, dalle malattie cerebrovascolari e dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva. Pertanto, molte strategie di prevenzione sono rivolte a tali condizioni morbose. Anche da una più ampia prospettiva di sanità globale, queste patologie rappresentano una priorità; tuttavia, la malaria, la malnutrizione, l'AIDS, la tubercolosi e le violenze costituiscono anch'esse un pesante fardello (vedi Cap. 2).

Uno degli obiettivi primari dello screening è la scoperta precoce di fattori di rischio o di malattie in stadi che ancora consentano una terapia o la guarigione. Per esempio, la maggioranza delle neoplasie presenta una prognosi migliore se la diagnosi viene formulata in presenza di lesioni ancora premaligne, oppure quando le lesioni maligne siano ancora asportabili chirurgicamente. Parimenti, l'identificazione precoce dell'ipertensione o dell'iperlipidemia consente interventi terapeutici che riducono il rischio a lungo termine di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari. La diagnosi precoce, tuttavia, non influenza necessariamente la sopravvivenza. Per esempio, in alcune ricerche relative allo screening del carcinoma polmonare, l'identificazione più precoce della neoplasia non si accompagnava a differenze, per quanto concerneva mortalità complessiva, fra la popolazione sottoposta allo screening e quella non sottoposta allo screening. L'evidente miglioramento della sopravvivenza a 5 anni può essere attribuito alla scoperta del tumore quando esso è di dimensioni minori, piuttosto che a un reale mutamento del decorso clinico dopo la diagnosi. Parimenti, la diagnosi del carcinoma della prostata può non comportare una differenza in termini di mortalità. Poiché, infatti, la malattia spesso presenta un decorso torpido, altre condizioni morbose concomitanti (per es., coronaropatia) possono causare il decesso del paziente (vedi Cap. 78).

TABELLA 4-1 RISCHIO COMPLESSIVO NEL CORSO DELLA VITA

Carcinoma mammario nella donna	10%
Carcinoma del colon	6%
Carcinoma della cervice uterina[a]	2%
Violenza domestica sulle donne	Fino al 15%
Frattura dell'anca nelle donne bianche	16%

[a] Considerando una popolazione non sottoposta a screening.

Le condizioni morbose con un lungo periodo di latenza sono potenzialmente correlate a maggiori vantaggi derivanti dalla diagnosi precoce. Per esempio, poiché il carcinoma della cervice uterina presenta un lungo periodo di latenza tra la manifestazione di una displasia e la comparsa del carcinoma invasivo, vi è un vantaggio nel fatto di diagnosticare la malattia precocemente, mediante l'esame di screening di routine. Si spera che l'introduzione dei nuovi vaccini per il papillomavirus possa costituire una prevenzione aggiuntiva della malattia, riducendo in prospettiva l'affidamento che ora si fa sullo screening per il carcinoma della cervice uterina. Per quanto concerne il carcinoma del colon, un polipo adenomatoso evolve in carcinoma invasivo nel corso di 4-12 anni, dando così modo di individuare lesioni in stadio iniziale attraverso l'esame del sangue occulto nelle feci (*fecal occult blood testing*, FOBT) o l'endoscopia. D'altro canto, lo screening relativo al carcinoma mammario nelle donne in premenopausa presenta maggiori difficoltà a causa dell'intervallo relativamente breve tra lo sviluppo di un carcinoma mammario localizzato e la comparsa di metastasi nei linfonodi regionali (tale periodo è stimato in circa 12 mesi).

METODI PER VALUTARE I BENEFICI PER LA SALUTE

Non è agevole eseguire tutte le possibili indagini di screening. Per esempio, lo screening per il carcinoma laringeo nei fumatori non è attualmente consigliato. È necessario esaminare il valore degli elementi a favore delle misure di screening in rapporto ai costi da sostenere e ai rischi di trarre risultati falsamente positivi dalle indagini effettuate. Per esempio, ci si può chiedere se l'ecografia vada utilizzata nello screening del carcinoma ovarico nelle donne in età media. Attualmente si ritiene che le laparotomie non necessarie, effettuate a causa del reperto ecografico di masse ovariche, siano un pericolo reale, non controbilanciato dall'occasionale beneficio derivante dalla diagnosi di un carcinoma ovarico curabile.

Per valutare il potenziale vantaggio derivante da interventi di screening e di prevenzione si utilizzano diversi obiettivi di riferimento:

1. *Il numero dei soggetti sottoposti a screening che comporta il conseguimento di un differente decorso clinico in un caso individuale.* Si stima, per esempio, che per prevenire una frattura dell'anca dovuta a osteoporosi, 731 donne di età compresa fra 65 e 69 anni debbano essere sottoposte a screening con mineralometria a doppio raggio fotonico (*dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA) e, quindi, trattate adeguatamente.
2. *Le conseguenze, assolute e relative, dello screening sul decorso della malattia.* Una metanalisi relativa a indagini svedesi concernenti la mammografia (in donne di età compresa tra 40 e 70 anni) ha permesso di scoprire che, per ogni migliaio di donne sottoposte a screening per un periodo di 12 anni, circa 1,2 donne in meno muoiono di carcinoma mammario. Per confronto, nel caso del carcinoma del colon, circa tre vite ogni 1000 potrebbero essere salvate, in una popolazione (di età compresa tra 50 e 75 anni) sottoposta a screening annuale mediante la FOBT, nell'arco di 13 anni. In base a queste analisi, lo screening relativo al carcinoma del colon può effettivamente salvare più vite di quanto non possa fare la mammografia. Il valore preventivo della FOBT (con un calo della mortalità da 8,8/1000 a 5,9/1000) potrebbe essere descritto come un risparmio di tre vite per ogni 1000, ovvero come una riduzione del 30% dei decessi per carcinoma del colon. Riguardo al numero di vite salvate, è importante considerare, dunque, sia le conseguenze assolute sia le conseguenze relative.
3. *Il costo per ogni anno di vita salvata.* Questo parametro viene utilizzato per valutare l'efficacia di molte strategie di screening e di prevenzione. Tipicamente, viene attribuito un profilo favorevole riguardo al rapporto tra costi

TABELLA 4-2 STIMA DELL'AUMENTO MEDIO DELL'ASPETTATIVA DI VITA IN UNA POPOLAZIONE

Procedimento di screening	Aumento medio
Mammografia:	
Donne, 40-50 anni	0-5 giorni
Donne, 50-70 anni	1 mese
Pap test fra 18 e 65 anni	2-3 mesi
Prova da sforzo in un uomo di 50 anni (asintomatico)	8 giorni
PSA ed esame rettale digitale in un uomo di età superiore a 50 anni	Fino a 2 settimane
Cessazione dell'abitudine al fumo in un fumatore di 35 anni	3-5 anni
Inizio di una regolare attività fisica in un uomo di 40 anni (30 minuti per 3 volte alla settimana)	Da 9 mesi a 2 anni

Nota: PSA, *prostate-specific antigen*, antigene prostatico specifico.

ed efficacia alle strategie che costano da meno di 30 000 dollari fino a 50 000 dollari per anno di vita salvato (vedi Cap. 3). Per esempio, la somministrazione di alendronato a donne di 65 anni di età affette da osteoporosi si avvicina a questa soglia di circa 30 000 dollari per ogni anno di vita salvata.

4. *L'aumento dell'aspettativa di vita media di una popolazione.* Gli aumenti di aspettativa di vita previsti in rapporto a diverse procedure di screening sono elencati nella tabella 4-2. Occorre osservare, tuttavia, che l'aumento di aspettativa di vita rappresenta una media riferita a una popolazione, non un valore individuale. In realtà, la grande maggioranza dei soggetti di una popolazione sottoposta a screening non fruisce individualmente di alcun beneficio e può, anzi, essere soggetta a un lieve rischio derivante dalla possibilità di risultati falsamente positivi. Una piccola sottopopolazione di pazienti, tuttavia, trarrà un grandissimo beneficio dal fatto di essere sottoposta allo screening. Per esempio, il Pap test non offre benefici nel 98% delle donne, che comunque non svilupperanno un carcinoma della cervice uterina. Tuttavia, il Pap test può aggiungere almeno 25 anni di vita nel 2% dei casi, costituito da donne destinate a manifestare un carcinoma localizzato della cervice uterina. Alcuni studi indicano che il guadagno di un mese di aspettativa di vita rappresenta un obiettivo ragionevole per una strategia preventiva basata su una popolazione.

La U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) fornisce raccomandazioni relative allo screening basato su prove di efficacia (Tab. 4-3). Oltre a queste linee guida basate sulle popolazioni, è ragionevole considerare l'anamnesi familiare e sociale, allo scopo di individuare i soggetti particolarmente a rischio (www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm). Per esempio, qualora nell'anamnesi familiare si rilevino reperti significativi relativi al carcinoma della mammella, del colon o della prostata, è opportuno dare inizio allo screening con circa 10 anni di anticipo rispetto all'età che aveva il membro più giovane della famiglia al momento del manifestarsi della neoplasia. In attesa di ulteriori dati, occorre prendere in considerazione lo screening anche per molte altre malattie frequenti. Tre esempi sono costituiti dallo screening per il diabete (utilizzando la misurazione della glicemia a digiuno), dallo screening relativo alla violenza domestica e da quello relativo alla coronaropatia negli individui asintomatici a rischio intermedio.

Rapporto costi/efficacia Per essere applicabili a grandi popolazioni, le tecniche di screening devono essere dotate di un profilo favorevole riguardo al rapporto tra costi ed efficacia. I costi non comprendono soltanto le spese delle indagini diagnostiche, ma anche il tempo di assenza dal lavoro e i potenziali rischi. Quando il rapporto fra rischi e benefici è meno favorevole, è utile fornire informazioni ai pazienti e considerare anche i loro punti di vista nel processo decisionale. Per esempio, molti gruppi di esperti, fra cui il gruppo della USPSTF, consigliano una discussione individuale nel caso dello screening relativo al carcinoma prostatico, poiché in questo caso il processo decisionale è complesso e caratterizzato da importanti questioni di carattere personale. Sebbene la diagnosi precoce del carcinoma della prostata possa, intuitivamente, apparire desiderabile, vi è il rischio di risultati falsamente positivi che possono comportare ansia e interventi chirurgici non necessari. Tra le possibili complicanze derivanti dall'intervento chirurgico e dalla radioterapia figurano disfunzione erettile, incontinenza urinaria e disfunzioni intestinali. Alcuni uomini potrebbero preferire di non effettuare lo screening, mentre altri potrebbero accettare i rischi di una strategia volta alla diagnosi precoce. Un altro esempio di processo decisionale condiviso è rappresentato dalla scelta delle tecniche per lo screening relativo al carcinoma del colon (vedi Cap. 78). In studi controllati, il ricorso alla ricerca del sangue occulto nelle feci ha portato a una riduzione dei decessi per carcinoma del colon compresa fra il 15 e il 30%. L'endoscopia (sigmoidoscopia) riduce i decessi per carcinoma del colon di circa il 60%. La colonscopia offre un beneficio uguale, o perfino maggiore, rispetto alla sigmoidoscopia, ma comporta ulteriori costi e ulteriori rischi. Queste due procedure di screening non sono state poste direttamente a confronto nella medesima popolazione, ma il costo stimato per la società è simile: da 10 000 a 25 000 dollari per ogni anno di vita salvata. Pertanto, mentre alcuni pazienti possono preferire la sigmoidoscopia per la facilità di preparazione, la velocità e la minore percentuale di rischio, altri possono scegliere la sedazione e un esame colonscopico più approfondito.

Nel considerare l'impatto degli esami di screening, è importante tenere presente che il consumo di tabacco e di alcolici, la dieta e l'attività fisica rappresentano la grande maggioranza dei fattori che influenzano i decessi prevedibili nei Paesi ricchi. Probabilmente la singola misura di medicina preventiva che ha più valore in assoluto è costituita dall'aiuto offerto ai pazienti per smettere di fumare (vedi Cap. 390).

TABELLA 4-3 SERVIZI CLINICI DI PREVENZIONE PER ADULTI IN CONDIZIONI DI RISCHIO NORMALE (SECONDO LE RACCOMANDAZIONI DELLA U.S. PREVENTIVE TASK FORCE)

Indagine o malattia	Popolazione[a], età	Frequenza	Capitolo/i di riferimento
Pressione arteriosa, altezza e peso	>18 anni	Periodicamente	74
Colesterolemia	Uomini >35 anni	Ogni 5 anni	235
	Donne >45 anni	Ogni 5 anni	
Diabete	>45 anni (o prima, se sussistono ulteriori fattori di rischio)	Ogni 3 anni	338
Pap test[b]	Entro 3 anni dall'inizio dell'attività sessuale nelle donne di età compresa fra 21 e 65 anni	Ogni 1-3 anni	78
Chlamydia	Donne di età compresa fra 18 e 25 anni	Ogni 1-2 anni	169
Mammografia[a]	Donne >40 anni	Ogni 1-2 anni	78, 86
Carcinoma del colon-retto[a]	>50 anni		78, 87
ricerca del sangue occulto nelle feci e/o		Ogni anno	
sigmoidoscopia		Ogni 5 anni	
o colonscopia		Ogni 10 anni	
Osteoporosi	Donne >65 anni; >60 se a rischio	Periodicamente	348
Ecografia dell'aorta addominale	Uomini 65-75 anni con passato di fumatori	Una volta	
Consumo di bevande alcoliche	>18 anni	Periodicamente	387
Vista e udito	>65 anni	Periodicamente	29, 30
Vaccinazioni per gli adulti			116, 117
Tetano-difterite (Td)	>18 anni	Ogni 10 anni	
Varicella (VZV)	Solo soggetti suscettibili >18 anni	Due dosi	
Morbillo, parotite, rosolia	Donne in età fertile	Unica dose	
Vaccinazione antipneumococcica	>65 anni	Unica dose	
Vaccinazione antinfuenzale	>50 anni	Ogni anno	
Papillomavirus umano (HPV)	Fino a 26 anni	Se non eseguita precedentemente	

[a] Lo screening viene effettuato più precocemente e con maggiore frequenza nei casi in cui l'anamnesi familiare indichi condizioni di maggior rischio. Indagini randomizzate e controllate hanno dimostrato che la ricerca del sangue occulto nelle feci permette di ottenere una riduzione pari al 15-30% della mortalità per carcinoma del colon. Sebbene per la sigmoidoscopia e per la colonscopia non siano state eseguite indagini randomizzate, studi caso-controllo ben progettati indicano un'efficacia pari o superiore a quella ricerca del sangue occulto nelle feci.

[b] In futuro la frequenza del Pap test potrà essere influenzata dall'impiego dei test e dei vaccini per l'HPV.

Nota: Il dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) è in grado di favorire la diagnosi precoce del carcinoma della prostata, ma i dati disponibili non permettono di trarre conclusioni definitive circa un miglioramento globale della prognosi. Il dosaggio del PSA è consigliato da diverse organizzazioni professionali e viene ampiamente utilizzato nella pratica clinica; esso, tuttavia, non è attualmente raccomandato dalla U.S. Preventive Services Task Force (vedi Cap. 81).

Fonte: U.S. Preventive Services Task Force, 2005. *Guide to Clinical Prevention Services*, 3ª ed. (www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm); con modifiche.

Nonostante sia evidente che le strategie di prevenzione possono comportare importanti benefici di carattere sanitario, l'attuazione e il miglioramento di questi servizi sono difficili, sia a causa della loro incidenza sul tempo a disposizione dei medici e dei pazienti, sia a causa del fatto che le assicurazioni sanitarie non rimborsano tutti gli interventi di prevenzione. Inoltre, gli sforzi per ridurre il rischio di malattia richiedono spesso cambiamenti di comportamento (per es., riduzione del peso corporeo, attività fisica, uso delle cinture di sicurezza) o la terapia di condizioni di dipendenza (per es., nei confronti del tabacco o dell'alcol) che i pazienti spesso accettano con difficoltà. Sono utili, in genere, gli incentivi economici e le campagne di educazione pubblica, oltre ai consigli degli operatori sanitari (Tab. 4-4).

Esistono alcune tecniche in grado di aiutare il medico a destreggiarsi di fronte al crescente numero di indagini di screening consigliate. Cartelle cliniche elettroniche adeguatamente strutturate possono costituire sistemi di ausilio mnemonico, in grado di rendere più facile, per i medici, orientarsi fra le linee guida e seguirle. Alcuni sistemi offrono ai pazienti un accesso sicuro alle cartelle cliniche, mettendo a disposizione ulteriori strumenti per favorire l'adeguamento dei pazienti stessi alle indagini di screening di routine. Sistemi che offrono istruzioni permanenti agli infermieri e ad altro personale sono efficaci per la prevenzione del fumo e per le vaccinazioni. La Agency for Healthcare Research and Quality e i Centers for Disease Control and Prevention hanno sviluppato diagrammi di flusso come parte del loro programma "Put Prevention into Practice" (introdurre la prevenzione nella pratica professionale) (http://www.ahcpr.gov/clinic/ppipix.htm). Nella tabella 4-5 sono riportate raccomandazioni specifiche circa il counseling e lo screening per le diverse fasce d'età.

Prima dell'età di 50 anni un esame clinico di routine per controllare la salute dell'individuo deve essere eseguito ogni 1-3 anni. Dopo i 50 anni di età l'esame deve essere ripetuto ogni anno. L'anamnesi dovrà evidenziare l'uso di farmaci (sia prescritti, sia assunti senza prescrizione), le allergie, l'alimentazione, il consumo di alcol e di tabacco, le pratiche sessuali; dovrà essere raccolta, inoltre, un'estesa anamnesi familiare, se ciò non è stato eseguito in precedenza. Le misurazioni di routine riguardano l'altezza, il peso corporeo (calcolo dell'indice di massa corporea o *body mass index*, BMI) e la pressione arteriosa oltre all'esame obiettivo pertinente al caso. L'aumento dell'incidenza dei carcinomi cutanei pone in evidenza l'im-

TABELLA 4-4 CONSIGLI PER LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE

Argomento	Capitolo
Cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco	390
Cessazione del consumo di alcolici e di sostanze psicoattive	387, 388
Nutrizione per il mantenimento del corretto bilancio calorico e dell'apporto di vitamine	70
Assunzione di calcio nelle donne dopo i 18 anni di età	348
Somministrazione di acido folico nelle donne in età fertile	71
Igiene orale	32
Uso dell'acido acetilsalicilico per prevenire le malattie cardiovascolari in pazienti selezionati (uomini >40 anni; donne >50 anni)	235
Chemioprevenzione del carcinoma mammario nelle donne ad alto rischio	86
Prevenzione del contagio da HIV e delle malattie a trasmissione sessuale	124, 182
Attività fisica	
Esposizione al sole	57
Prevenzione degli incidenti (pistole cariche, uso delle cinture di sicurezza, uso del casco per biciclette e motocicli)	
Problemi nell'anziano	
Uso concomitante di farmaci diversi	
Prevenzione delle cadute	
Controllo della temperatura dell'acqua calda	
Valutazione oculistica, otoiatrica, odontoiatrica	
Vaccinazioni (antipneumococcica, antinfluenzale)	9

TABELLA 4-5 CAUSE DI MORTALITÀ CORRELATA ALL'ETÀ E OPZIONI PREVENTIVE CORRISPONDENTI

Gruppo di età	Principali cause di morte correlate all'età	Interventi di screening preventivo da considerare per ogni specifica popolazione
15-24	1. Incidenti 2. Omicidi 3. Suicidi 4. Neoplasie maligne 5. Malattie cardiache	• Counseling per l'adozione di una dieta e di abituale esercizio fisico (5) • Discutere i pericoli derivanti dall'uso di alcol alla guida, mentre si nuota oppure si va in barca (1) • Chiedere informazioni in merito alle vaccinazioni eseguite (tetano, difterite, epatite B, MPR, rosolia, varicella, meningite, HPV) • Chiedere notizie sull'uso di armi e/o sul loro possesso (2,3) • Valutazione per anamnesi di abuso di sostanze, incluso l'alcol (2,3) • Valutazione per violenza domestica (2,3) • Valutazione per depressione e/o ideazione suicida/omicida (2,3) • Pap test per lo screening del cancro della cervice uterina, discutere la prevenzione delle MTS (4) • Raccomandare l'autoesame della cute, del seno e dei testicoli (4) • Consigliare di evitare i raggi UV e di usare regolarmente creme con schermo solare (4) • Misurazione della pressione arteriosa e dei parametri antropometrici (altezza, peso e indice di massa corporea (5) • Discutere i rischi per la salute legati all'uso del tabacco, sottolineando questioni di natura estetica ed economica per migliorare il tasso di abbandono del fumo tra i più giovani (4,5) • Screening per la *Chlamydia* e counseling contraccettivo per le ragazze sessualmente attive • Test per HIV, epatite B e sifilide in caso di comportamenti sessuali ad alto rischio o precedente anamnesi di malattia a trasmissione sessuale
25-44	1. Incidenti 2. Neoplasie maligne 3. Malattie cardiache 4. Suicidi 5. Omicidi 6. HIV	*Come sopra. Considerare inoltre:* • Ritornare sul tema della cessazione del fumo, incoraggiare tale azione a ogni visita (2,3) • Conseguire un'anamnesi familiare dettagliata per la presenza di neoplasie maligne e iniziare un programma precoce di prevenzione e screening se il paziente presenta un rischio significativamente aumentato (2) • Valutare tutti i fattori di rischio cardiaco (compreso lo screening per diabete e iperlipidemia) e considerare l'opzione di una prevenzione primaria con acido acetilsalicilico per i pazienti che presentano un rischio di evento cardiovascolare a 5 anni >3% (3) • Valutazione per l'abuso cronico di alcol, per fattori di rischio per l'epatite virale o altri rischi di sviluppare epatopatie croniche • Iniziare lo screening per il cancro mammario con mammografia all'età di 40 anni (2)
45-64	1. Neoplasie maligne 2. Malattie cardiache 3. Incidenti 4. Diabete mellito 5. Malattie cerebrovascolari 6. Malattie croniche delle basse vie respiratorie 7. Epatopatia cronica e cirrosi 8. Suicidi	*Come sopra. Considerare inoltre:* • Considerare uno screening per il cancro della prostata con dosaggio annuale del PSA e un esame rettale digitale a 50 anni (o prima nei pazienti afroamericani o con anamnesi familiare positiva) (1) • Iniziare lo screening per il cancro del colon-retto a 50 anni con esame del sangue occulto nelle feci, oppure sigmoidoscopia flessibile, oppure colonscopia (1) • Rivalutare lo stato delle vaccinazioni a 50 anni, in particolare per quanto concerne i vaccini per lo *Streptococcus pneumoniae*, l'influenza, il tetano e l'epatite virale • Considerare lo screening per coronaropatia nei pazienti a più alto rischio (2,5)
≥65	1. Malattie cardiache 2. Neoplasie maligne 3. Malattie cerebrovascolari 4. Malattie croniche delle basse vie respiratorie 5. Malattia di Alzheimer 6. Influenza e polmonite 7. Diabete mellito 8. Malattie renali 9. Incidenti 10. Setticemia	• Ritornare sul tema della cessazione del fumo, incoraggiare tale azione a ogni visita (1,2,3) • Ecografia (una volta) per AAA in tutti gli uomini di età compresa tra 65 e 75 anni che abbiano fumato nel corso della vita • Considerare il test di funzionalità polmonare per tutti i fumatori di lunga data al fine di valutare lo sviluppo di una broncopneumopatia cronica ostruttiva (3,7) • Vaccinare tutti i fumatori contro influenza e *S. pneumoniae* a 50 anni (6) • Screening per l'osteoporosi in tutte le donne in postmenopausa (e in tutti gli uomini che presentano fattori di rischio) • Rivalutare lo stato delle vaccinazioni a 65 anni , in particolare per quanto concerne i vaccini per influenza e *S. pneumoniae* (3,7) • Screening per demenza e depressione (5) • Screening per problemi visivi e uditivi, questioni relative alla sicurezza domestica e abusi sugli anziani (9)

Nota: I numeri tra parentesi si riferiscono alle aree di rischio, nella colonna della mortalità, influenzate dall'intervento specifico.

Abbreviazioni: MPR, morbillo-parotite-rosolia; HPV, papillomavirus umano; MTS, malattie a trasmissione sessuale; UV, ultravioletti; PSA, antigene prostatico specifico; AAA, aneurisma dell'aorta addominale.

portanza dello screening riguardante eventuali lesioni cutanee sospette. Dopo i 65 anni è necessario esaminare anche l'udito e la vista, ma evidentemente queste indagini vanno eseguite prima se il paziente segnala delle difficoltà. Altri esami particolari, in relazione al sesso e all'età, sono elencati nella tabella 4-3. Nel corso delle visite di routine possono essere offerti ai pazienti consigli e istruzioni circa l'autoesame (riguardante, per es., la cute e la mammella).

Molti pazienti si recano dal medico per visite e per terapie relative a malattie croniche. Anche tali visite offrono l'opportunità di attuare una prevenzione concernente ambiti diversi da quelli che hanno portato il paziente dal medico. Per esempio, una paziente che si reca dal dottore per il trattamento dell'ipertensione o del diabete può essere sottoposta a screening relativo al carcinoma della mammella nel corso di una visita, mentre nella visita successiva può essere invitata a una discussione relativamente allo screening per il carcinoma del colon. Altri pazienti, invece, possono reagire più favorevolmente a una visita chiaramente definita, che esaurisca tutti gli opportuni interventi di screening e di prevenzione. In alcuni casi, a causa dell'età o delle condizioni morbose concomitanti del paziente, può essere opportuno rinunciare a determinati procedimenti di screening e di prevenzione, sebbene vi siano pochi dati che indichino quale sia il momento più adatto per smettere di offrire questi servizi. Nell'ultima parte della vita il rischio relativo a determinati tipi di neoplasia, come il carcinoma della cervice uterina, subisce una diminuzione che rende ragionevole la cessazione dell'esecuzione del Pap test dopo i 65 anni, a condizione che l'ultimo Pap test sia risultato negativo. Per quanto riguarda il carcinoma della mammella, del colon e della prostata, è ragionevole rivalutare l'opportunità di uno screening dopo l'età di 75 anni. In alcuni pazienti anziani, con malattie in fase avanzata (per es., gravi forme di broncopneumopatia cronica ostruttiva, oppure di insufficienza cardiaca congestizia) o che siano costretti all'immobilità, il beneficio di alcune procedure di screening è scarso. Quando l'aspettativa di vita è inferiore a 10 anni, inoltre, emergono altre priorità. Questo mutamento di obiettivi, che deve essere spiegato al paziente con tatto, consente di focalizzare l'attenzione del medico sulle condizioni che possono realmente influenzare la qualità e la durata della vita del paziente.

RINGRAZIAMENTI
L'Autore ringrazia il dottor Dan Evans per il suo contributo alla stesura di questo capitolo nel volume *Harrison - Principi di medicina interna, il manuale.*

BIBLIOGRAFIA

BARRETT-CONNOR E et al: The rise and fall of menopausal hormone therapy. Annu Rev Public Health 26:115, 2005

FENTON JJ et al: Delivery of cancer screening: How important is the preventive health examination? Arch Intern Med 167(6):580, 2007

GREENLAND P et al: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA 291:210, 2004

RANSOHOFF DF, SANDLER RS: Clinical practice: Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 346:40, 2002

U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE: Clinical preventive services for normal-risk adults. Put prevention into practice. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, January 2003. Available at *www.ahrq.gov/ppip/adulttm.htm*

WRIGHT JC, WEINSTEIN MC: Gains in life expectancy from medical interventions—standardizing data on outcomes. N Engl J Med 339:380, 1998

5 Principi di farmacologia clinica

Dan M. Roden

I farmaci rappresentano la pietra miliare della terapia moderna. Tuttavia, è ben noto ai medici e all'intera comunità che la risposta ai farmaci varia in maniera significativa tra individui diversi. Sebbene tale variabilità sia considerata una conseguenza imprevedibile e quindi inevitabile della terapia farmacologica, questo non è del tutto vero. Obiettivo di questo capitolo è la descrizione dei principi di farmacologia clinica che possono essere utilizzati per l'impiego ottimale e sicuro dei farmaci disponibili e nuovi.

I farmaci interagiscono con specifiche molecole bersaglio per produrre i loro effetti terapeutici e tossici. La catena di eventi tra la somministrazione di un farmaco e la produzione di questi effetti nell'organismo può essere suddivisa in due principali componenti, entrambi importanti nel determinare la variabilità delle azioni del farmaco. Il primo componente comprende i processi che determinano il trasporto del farmaco alle molecole bersaglio e la sua rimozione da esse; la descrizione delle relazioni tra la concentrazione di farmaco e il tempo è detta *farmacocinetica*. Il secondo componente comprende i processi che determinano la variabilità della risposta farmacologica nonostante il trasporto equivalente del farmaco ai siti d'azione; la descrizione della relazione tra concentrazione del farmaco ed effetto è detta *farmacodinamica*. Come discusso di seguito, la variabilità farmacodinamica può derivare dalla variabilità della funzionalità della molecola bersaglio o dalla variabilità del contesto biologico in cui l'interazione farmaco-bersaglio avviene al fine di ottenere gli effetti del farmaco stesso.

Due importanti obiettivi della farmacologia clinica sono: 1) fornire una descrizione delle situazioni in cui gli effetti di un farmaco variano tra soggetti diversi; 2) determinare i meccanismi alla base di tale variabilità, con l'obiettivo di migliorare la terapia con i farmaci disponibili e di indicare nuovi meccanismi farmacologici che possano essere efficaci nel trattamento delle malattie. Le prime tappe della disciplina sono state la descrizione empirica dell'influenza della malattia X sull'effetto del farmaco Y, o di individui o famiglie con particolare sensibilità a effetti avversi ai farmaci. Queste importanti osservazioni sono attualmente sostituite dalla comprensione dei meccanismi molecolari alla base della variabilità dell'azione dei farmaci. Pertanto gli effetti di malattie, di somministrazioni contemporanee o di fattori familiari nel modulare l'azione di un farmaco possono ora essere reinterpretati come variabilità nell'espressione o funzione di specifici geni i cui prodotti determinano la farmacocinetica e la farmacodinamica. Di pari importanza è l'interazione personale del paziente con il medico o altri operatori sanitari che consente l'identificazioni di variazioni insolite nella risposta ai farmaci; mantenere l'attenzione alle risposte insolite ai farmaci continua a essere fondamentale per migliorare la sicurezza dei farmaci stessi.

Risposte insolite ai farmaci in alcune famiglie sono state descritte da decenni e rappresentano la base della *farmacogenetica*. Ora, con il continuo riconoscimento di polimorfismi comuni nel genoma umano, è nata l'opportunità di reinterpretare i meccanismi di variabilità nella risposta ai farmaci come conseguenza di specifici polimorfismi del DNA, o di set di polimorfismi, tra soggetti diversi. Questo approccio va sotto il nome di *farmacogenomica*, disciplina che potrebbe dare la possibilità ai medici di integrare la comprensione molecolare della base delle malattie con informazioni genetiche individuali al fine di prescrivere terapie personalizzate, efficaci e sicure.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA

È evidente che i benefici della terapia farmacologica dovrebbero essere maggiori dei rischi. I benefici ricadono in due ampie categorie: quelli diretti a migliorare un sintomo e quelli volti a prolungare la vita. Un'aumentata enfasi sui principi della medicina basata su prove di efficacia e tecniche quali i grandi studi clinici e la metanalisi hanno definito i benefici della terapia farmacologia in specifici sottogruppi di pazienti. La definizione del bilancio tra rischio e beneficio non è sempre facile; per esempio, terapie che migliorano i sintomi ma accorciano la durata della vita possono essere utilizzate in pazienti con patologie gravi e notevolmente sintomatiche quali l'insufficienza cardiaca e il cancro. Queste decisioni illustrano la natura strettamente personale del rapporto tra medico e paziente.

Alcuni eventi avversi sono così comuni e così facilmente associabili alla terapia che vengono immediatamente identificati durante l'impiego clinico di un farmaco. Al contrario, eventi avversi gravi possono essere così rari da non essere rilevati per diversi anni dopo che un farmaco inizia a essere ampiamente utilizzato. L'identificazione di gravi ma rari eventi avversi (che possono inficiare in maniera significativa il rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente) resta una questione non ancora risolta. I possibili approcci includono una migliore comprensione delle basi molecolari e genetiche della variabilità di risposta ai farmaci e l'ampliamento dei meccanismi di sorveglianza post-marketing. Poiché nessuno di questi si è rivelato completamente efficace, i medici devono essere sempre attenti alla possibilità che sintomi inusuali possano essere collegati a specifici farmaci, o a combinazioni di farmaci, assunti dai loro pazienti.

Gli effetti benefici e avversi dei farmaci possono essere descritti da una serie di relazioni dose-risposta (Fig. 5-1). I farmaci ben tollerati presentano un ampio margine, detto *rapporto terapeutico, indice terapeutico* o *finestra terapeutica*, tra le dosi necessarie a produrre l'effetto terapeutico e quelle che causano effetti tossici. Nei casi in cui si osserva una relazione tra la concentrazione plasmatica di farmaco ed effetti, il monitoraggio delle con-

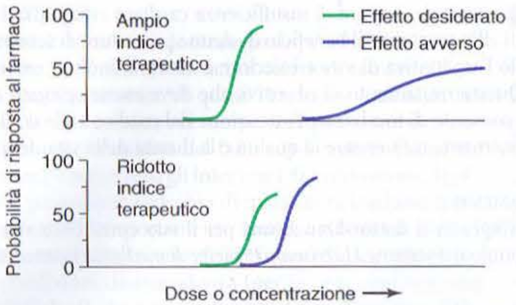


FIGURA 5-1 Concetto di indice terapeutico. Ciascuna figura illustra la relazione tra aumento della dose e probabilità cumulativa di una risposta desiderata o avversa al farmaco. ***In alto.*** Farmaco con indice terapeutico ampio, cioè una grande differenza tra le due curve. ***In basso.*** Farmaco con indice terapeutico ridotto; in questo caso la possibilità di reazioni avverse a dosi terapeutiche è maggiore poiché le curve non sono ben separate. Inoltre una curva dose-risposta per gli eventi avversi ripida è particolarmente sfavorevole, poiché anche piccole variazioni di dosaggio possono rapidamente aumentare il rischio di tossicità. Quando esiste una relazione definita tra la concentrazione di farmaco (solitamente misurata nel plasma) e le curve degli effetti desiderati e avversi, la concentrazione può essere riportata sull'asse delle ascisse. Da notare che non tutti i pazienti presentano una risposta terapeutica (o effetti avversi) a ogni dose, e che alcuni effetti (in particolare alcuni effetti avversi) possono presentarsi in maniera non dose-dipendente.

centrazioni plasmatiche può essere di grande aiuto nel programmare la terapia, consentendo di mantenere le concentrazioni al di sopra di quella minima richiesta per ottenere l'effetto e al di sotto dell'intervallo che verosimilmente produce tossicità. Questo monitoraggio è stato ampiamente utilizzato per indirizzare la terapia con alcuni farmaci, come gli antiaritmici, gli anticonvulsivanti e gli antibiotici. Numerosi principi di farmacologia clinica e gli esempi descritti di seguito – che possono essere ampiamente applicati ai farmaci – sono stati sviluppati in questi ambiti.

PRINCIPI DI FARMACOCINETICA

I processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione – globalmente definiti *disponibilità del farmaco* – determinano la concentrazione di farmaco che raggiunge le molecole bersaglio.

ASSORBIMENTO

Biodisponibilità Quando un farmaco viene somministrato per via orale, sottocutanea, intramuscolare, rettale, sottolinguale o direttamente in corrispondenza del sito d'azione, la quantità di farmaco che in realtà giunge alla circolazione sistemica può essere inferiore rispetto a quella che raggiunge la circolazione dopo somministrazione per via endovenosa (Fig. 5-2*A*). La frazione di farmaco disponibile per la circolazione sistemica dopo somministrazione per altre vie è detta *biodisponibilità*.

Quando un farmaco viene somministrato attraverso vie diverse da quella endovenosa, la concentrazione massima (di picco) compare in ritardo ed è inferiore a quanto si osserva dopo somministrazione della stessa dose per iniezione endovenosa rapida, riflettendo l'assorbimento dal sito di somministrazione (Fig. 5-2). L'assorbimento può essere ridotto perché un farmaco non viene completamente rilasciato dalla formulazione, va incontro a distruzione a livello del sito di somministrazione o possiede proprietà chimico-fisiche quali l'insolubilità che impediscono il completo assorbimento dal sito di somministrazione. Un lento assorbimento, ottenuto ricorrendo a formulazioni a "lento rilascio" o "rilascio prolungato", consente di minimizzare le variazioni della concentrazione plasmatica durante l'intervallo tra le dosi.

Effetto di primo passaggio Quando un farmaco viene somministrato per via orale, deve attraversare l'epitelio intestinale, il sistema portale e il fegato prima di entrare nella circolazione sistemica (Fig. 5-3). Quando un farmaco entra nell'enterocita, può andare incontro a metabolismo, essere trasportato nella vena porta o essere escreto nel lume intestinale. Sia l'escrezione nel lume intestinale che il metabolismo riducono la biodisponibilità sistemica. Una volta superata la barriera intestinale, il farmaco può essere captato dall'epatocita, dove la biodisponibilità può essere ulteriormente ridotta da metabolismo o escrezione nella bile. Questa eliminazione intestinale ed epatica, che determina una riduzione della quantità di farmaco che raggiunge la circolazione sistemica, è chiamata eliminazione pre-sistemica o eliminazione di primo passaggio.

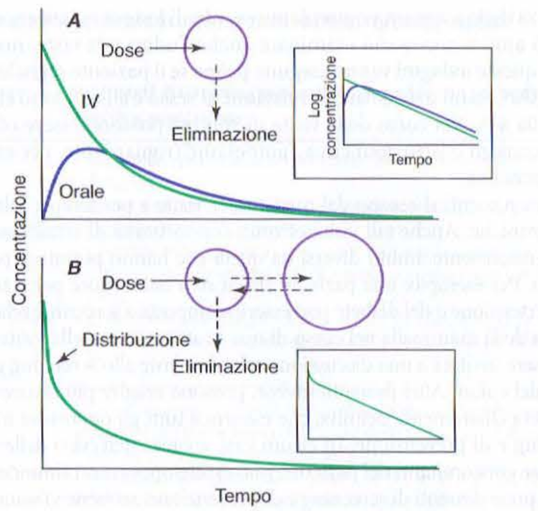


FIGURA 5-2 Curve ideali tempo-concentrazione plasmatica dopo una singola dose di farmaco. *A.* Andamento nel tempo della concentrazione di farmaco dopo un bolo per via endovenosa (e.v.) o una dose orale nel modello a un compartimento. L'area sotto la curva tempo-concentrazione è chiaramente inferiore per la dose orale che per quella e.v., a indicare una biodisponibilità incompleta. Da notare che la concentrazione dopo somministrazione orale, nonostante la biodisponibilità incompleta, può essere superiore a quella ottenibile dopo la dose e.v. Nel riquadro si osserva che la diminuzione delle concentrazioni nel tempo è lineare in un grafico semilogaritmico, caratteristica dell'eliminazione di primo ordine, e che il farmaco per via orale o e.v. presenta la stessa (parallela) curva di eliminazione. ***B.*** Diminuzione della concentrazione nel compartimento centrale quando il farmaco è distribuito sia a che da un compartimento periferico ed eliminato dal compartimento centrale. Il rapido declino della concentrazione non riflette l'eliminazione del farmaco, ma la sua distribuzione.

Il passaggio del farmaco attraverso la membrana di qualsiasi cellula, compresi gli enterociti e gli epatociti, avviene attraverso una combinazione di diffusione passiva e trasporto attivo, mediato da specifiche molecole deputate alla captazione e all'estrusione. La molecola di trasporto dei farmaci più ampiamente studiata è la glicoproteina P (o P-glicoproteina), il prodotto

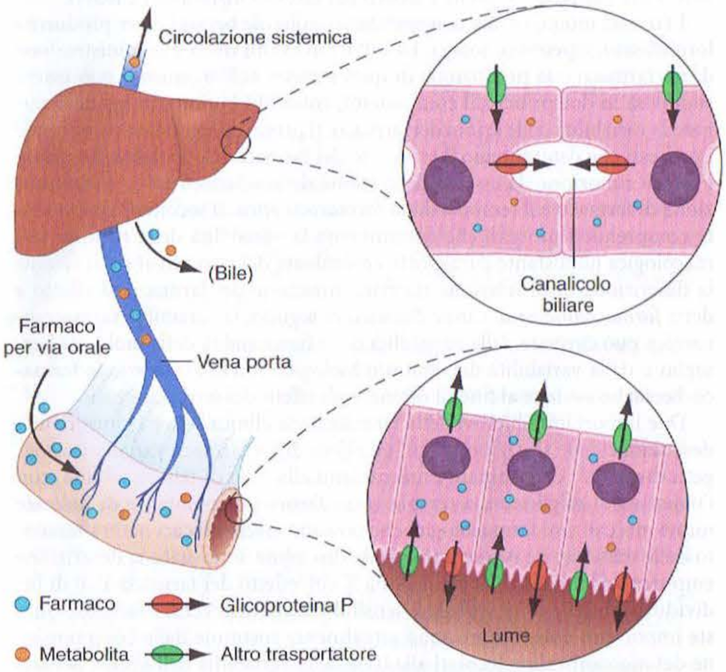


FIGURA 5-3 Meccanismo della clearance pre-sistemica. Dopo che il farmaco è entrato nell'enterocita, può essere metabolizzato, escreto nel lume intestinale o trasportato alla vena porta. Analogamente, l'epatocita può metabolizzare e secernere nella bile il farmaco prima che esso e i suoi metaboliti entrino nella circolazione sistemica. [*Da:* DM Roden, in DP Zipes, J Jalife (eds), *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4ª ed., Philadelphia, Saunders, 2003; con modifiche. Copyright 2003; riproduzione autorizzata da Elsevier.]

del gene *MDR1*. La glicoproteina P viene espressa sulla porzione apicale dell'enterocita e sul lato canalicolare dell'epatocita (Fig. 5-3); in entrambi i casi funge da pompa di estrusione, limitando quindi la biodisponibilità del farmaco nella circolazione sistemica. La glicoproteina P è anche un importante componente della barriera ematoencefalica, discussa più avanti in questo capitolo.

Il metabolismo di un farmaco genera composti che sono solitamente più polari e, quindi, più facilmente eliminabili rispetto al farmaco originario. Tale metabolismo ha luogo prevalentemente nel fegato, ma può avvenire anche in altre sedi quali il rene, l'epitelio intestinale, il polmone e il plasma. La "fase I" del metabolismo comprende modificazioni chimiche, consistenti più spesso in un'ossidazione operata da membri della superfamiglia delle citocromo P450 (CYP) monossigenasi. I CYP più importanti nel metabolismo dei farmaci (Tab. 5-1) sono CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2E1; ciascun farmaco può essere substrato di uno o più di questi enzimi. Nella fase II del metabolismo si verificano reazioni di coniugazione del farmaco o dei suoi metaboliti con composti endogeni specifici. Gli enzimi responsabili delle reazioni di fase II sono glucuronil-, acetil-, sulfo- e metiltrasferasi. I metaboliti dei farmaci possono essere attivi, come discusso di seguito.

TABELLA 5-1 VIE MOLECOLARI CHE MEDIANO LA DISPONIBILITÀ DI FARMACO

Molecola	Substrati[a]	Inibitori[a]
CYP3A	Calcio-antagonisti Antiaritmici (lidocaina, chinidina, mexiletina) Inibitori dell'HMG-CoA riduttasi ("statine"; vedi testo) Ciclosporina; tacrolimus Indinavir, saquinavir, ritonavir	Amiodarone Ketoconazolo, itraconazolo Eritromicina, claritromicina Ritonavir
CYP2D6[b]	Timololo, metoprololo, carvedilolo Fenformina Codeina Propafenone, flecainide Antidepressivi triciclici Fluoxetina, paroxetina	Chinidina (anche a dosi bassissime) Antidepressivi triciclici Fluoxetina, paroxetina
CYP2C9[b]	Warfarin Fenitoina Glipizide Losartan	Amiodarone Fluconazolo Fenitoina
CYP2C19[b]	Omeprazolo; Mefenitoina	
Tiopurina *S*-metiltrasferasi[b]	6-Mercaptopurina, azatioprina	
N-acetiltrasferasi[b]	Isoniazide Procainamide Idralazina Alcuni sulfamidici	
UGT1A1[b]	Irinotecan	
Pseudocolinesterasi[b]	Succinilcolina	
Glicoproteina P	Digossina Inibitori della proteasi dell'HIV Numerosi substrati del CYP3A4	Chinidina Amiodarone Verapamil Ciclosporina Itraconazolo Eritromicina

[a] Sono state descritte varianti genetiche clinicamente importanti.
[b] Gli inibitori alterano le vie molecolari e quindi possono alterare il substrato.
Una lista di substrati dei CYP, di inibitori e di induttori è consultabile al sito http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.html

Implicazioni cliniche della ridotta biodisponibilità
Alcuni farmaci vanno incontro a metabolismo presistemico pressoché completo e non possono quindi essere somministrati per via orale. La nitroglicerina non può essere somministrata per via orale poiché viene completamente estratta prima di raggiungere la circolazione sistemica. Il farmaco viene quindi somministrato per via sottolinguale o transdermica, così da evitare il metabolismo presistemico.

Alcuni farmaci che vanno incontro a un importante metabolismo presistemico possono comunque essere somministrati per via orale, impiegando dosi notevolmente superiori a quelle utilizzabili per via endovenosa. Per esempio, una dose terapeutica per via endovenosa di verapamil è pari a 1-5 mg, rispetto alla dose orale comunemente utilizzata di 40-120 mg. La somministrazione di basse dosi di acido acetilsalicilico (aspirina) può portare all'esposizione della ciclossigenasi piastrinica al farmaco nella vena porta, evitando effetti sistemici a causa della deacetilazione di primo passaggio dell'aspirina nel fegato. Questo è un esempio di metabolismo pre-sistemico sfruttato a fini terapeutici.

DISTRIBUZIONE ED ELIMINAZIONE

La maggior parte dei processi farmacocinetici è di primo ordine, cioè la velocità del processo dipende dalla quantità di farmaco presente. Eccezioni importanti sotto il profilo clinico sono discusse più avanti (vedi "Principi di selezione della dose"). Nel modello farmacocinetico più semplice (Fig. 5-2*A*), un farmaco viene somministrato in bolo a un compartimento centrale da cui l'eliminazione dell'agente farmacologico avviene con un processo di primo ordine. La natura di primo ordine dell'eliminazione del farmaco porta direttamente alla relazione che descrive la concentrazione del farmaco (*C*) al variare del tempo (*t*) dopo il bolo:

$$C = (\text{dose}/V_c) \cdot e^{(-0{,}69t/t_{1/2})}$$

dove V_c è il volume del compartimento nel quale il farmaco è trasportato e $t_{1/2}$ è l'emivita di eliminazione. Come conseguenza di questa relazione, quando viene usata una scala logaritmica per le concentrazioni si ottiene una linea retta (vedi il riquadro della Fig. 5-2*A*). L'*emivita* è il tempo richiesto perché il 50% di un processo di primo ordine sia completato. Quindi, il 50% del farmaco è eliminato dopo un'emivita di eliminazione, il 75% dopo due, l'87,5% dopo tre e così via. In pratica i processi di primo ordine quali l'eliminazione sono pressoché completi dopo quattro-cinque emivite.

In alcuni casi il farmaco viene eliminato dal compartimento centrale non solo per eliminazione ma anche per distribuzione in compartimenti periferici. In questo caso il grafico della concentrazione plasmatica in relazione al tempo dopo un bolo può presentare due (o più) componenti esponenziali (Fig. 5-2*B*). In genere il rapido declino iniziale della concentrazione non rappresenta l'eliminazione ma la distribuzione in tessuti periferici (con processi di primo ordine), mentre la porzione più lenta rappresenta l'eliminazione; il rapido declino iniziale si osserva in genere dopo somministrazione endovenosa ma non dopo somministrazione per altre vie. Le concentrazioni di farmaco nei siti periferici sono determinate da un bilancio tra distribuzione del farmaco ai siti periferici e rimozione dagli stessi, oltre che dall'eliminazione. Quando il processo di distribuzione è quasi completo (quattro-cinque emivite di distribuzione), le concentrazioni plasmatica e tissutale diminuiscono in maniera parallela.

Implicazioni cliniche della misurazione dell'emivita L'emivita di eliminazione non solo determina il tempo richiesto perché le concentrazioni di farmaco diventino pressoché non misurabili dopo un singolo bolo, ma è anche il principale fattore determinante del tempo necessario perché si raggiungano le concentrazioni di stato stazionario dopo ogni variazione di dosaggio (Fig. 5-4). Questo si applica all'inizio di una terapia cronica (sia per dosi orali multiple sia per infusione endovenosa continua), alla variazione della dose o dell'intervallo di dose durante terapia cronica o all'interruzione del farmaco. Quando l'effetto del farmaco è proporzionale alle concentrazioni di farmaco, il tempo richiesto affinché una variazione della dose raggiunga un nuovo livello di effetto è quindi determinato dall'emivita di eliminazione.

Durante la somministrazione cronica di un farmaco viene raggiunto un punto, definito *stato stazionario*, in cui la quantità di farmaco somministrata per unità di tempo è equivalente alla quantità di farmaco eliminata per unità di tempo. In seguito a infusione endovenosa continua le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono stabili, mentre dopo somministrazione cronica per via orale le concentrazioni plasmatiche variano durante l'intervallo tra le somministrazioni, ma il profilo della curva concentrazione-tempo tra le somministrazioni rimane costante (Fig. 5-4).

DISTRIBUZIONE DEL FARMACO

In un soggetto di 70 kg il volume plasmatico è pari a circa 3 litri, il volume del sangue a circa 5,5 litri e l'acqua extracellulare a circa 42 litri. Il volume di distribuzione di farmaci ampiamente legati alle proteine plasmatiche, ma non a componenti tissutali, è simile al volume plasmatico; il warfarin ne è un esempio. Per contro, nel caso di farmaci ampiamente legati ai tessuti, il volume di distribuzione può essere assai maggiore di qualsiasi spazio fisiologico. Per esempio, il volume di distribuzione della digossina e degli antidepressivi triciclici è di centinaia di litri, chiaramente superiore al volume

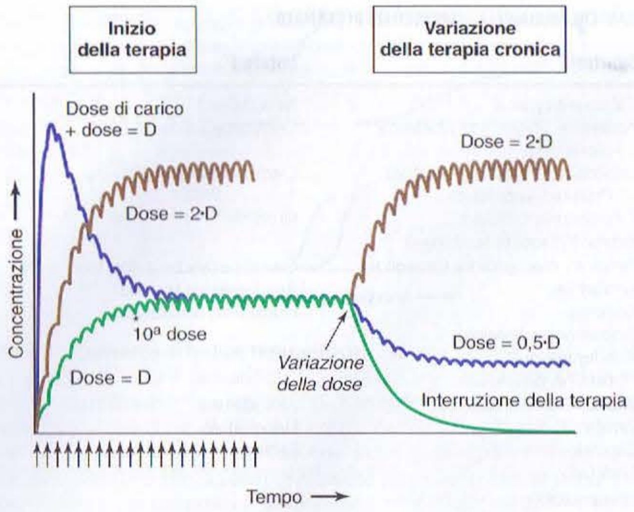


FIGURA 5-4 Accumulo di farmaco allo stato stazionario. In questa simulazione il farmaco è stato somministrato (*frecce*) a intervalli = 50% dell'emivita di eliminazione. All'inizio della terapia lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa 5 emivite di eliminazione, o 10 dosi. Una dose di carico non altera lo stato stazionario raggiunto. Il raddoppiamento della dose determina un raddoppiamento della concentrazione allo stato stazionario, ma con lo stesso andamento temporale di accumulo. Una volta raggiunto lo stato stazionario, una variazione della dose (aumento, riduzione o interruzione della terapia) determina un nuovo stato stazionario in circa 5 emivite di eliminazione. [*Da:* DM Roden, in DP Zipes, J Jalife (eds), *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 4ª ed., Philadelphia, Saunders, 2003; con modifiche. Copyright 2003; riproduzione autorizzata da Elsevier.]

corporeo totale. Questo indica che tali farmaci sono ampiamente distribuiti al di fuori del sistema vascolare e che la frazione di farmaco presente nel compartimento plasmatico è piccola. Ne consegue che questi farmaci non sono facilmente eliminabili per dialisi, una considerazione importante in caso di sovradosaggio.

Implicazioni cliniche della distribuzione La digossina raggiunge il sito d'azione cardiaco lentamente, dopo una fase di distribuzione che dura diverse ore. Pertanto, dopo una dose endovenosa i livelli plasmatici diminuiscono mentre la concentrazione in corrispondenza del sito d'azione aumenta per ore. Solo al termine della fase di distribuzione la concentrazione plasmatica di digossina riflette l'effetto farmacologico. Per questa ragione è necessario attendere 6-8 ore dopo la somministrazione prima di utilizzare i livelli plasmatici di digossina come guida alla terapia.

Studi sperimentali e clinici dimostrano che il limitato ingresso del farmaco nel cervello, la "barriera ematoencefalica", spesso è dovuto a un importante processo di efflusso mediato dalla glicoproteina P dalle cellule endoteliali dei capillari della circolazione cerebrale. La distribuzione del farmaco nel cervello può quindi essere modulata da variazioni di funzionalità della glicoproteina P.

DOSI DI CARICO Per alcuni farmaci l'ottenimento dell'effetto terapeutico può essere così urgente che il tempo necessario per raggiungere concentrazioni efficaci allo stato stazionario è troppo lungo. In questi casi la somministrazione di dosi "di carico" può portare a un rapido aumento delle concentrazioni di farmaco, così da raggiungere gli effetti terapeutici prima che con la terapia cronica di mantenimento (Fig. 5-4). Il tempo necessario per raggiungere il vero stato stazionario è comunque determinato dall'emivita di eliminazione. Questa strategia è applicabile solo per farmaci che presentano una correlazione definita tra dose ed effetto.

La presenza di una malattia può richiedere modificazioni della dose di carico da somministrare; nell'insufficienza cardiaca congestizia, per esempio, il volume centrale di distribuzione della lidocaina è ridotto. Sono quindi necessarie dosi di carico inferiori al normale per ottenere concentrazioni plasmatiche equivalenti e per evitare effetti tossici.

VELOCITÀ DELLA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA L'impiego di un singolo bolo endovenoso rappresentato nella figura 5-2 è raramente applicabile nella pratica clinica poiché si possono presentare effetti collaterali legati alle transitorie concentrazioni molte elevate di farmaco. I farmaci sono più comunemente somministrati per via orale o per infusione endovenosa lenta. Alcuni farmaci sono prevedibilmente così letali quando infusi troppo rapidamente che è necessario assumere speciali precauzioni per evitare boli involontari. Per esempio, si deve evitare la somministrazione endovenosa di soluzioni di potassio superiori a 20 mEq/l, se non in circostanze eccezionali e ben monitorate. Questo minimizza il rischio di arresto cardiaco dovuto ad aumenti accidentali della velocità di infusione di soluzioni troppo concentrate.

Sebbene la somministrazione troppo rapida di molti farmaci possa portare a conseguenze molto gravi, concentrazioni plasmatiche temporaneamente elevate dopo somministrazione endovenosa possono rappresentare un vantaggio. Per esempio, l'impiego del midazolam per via endovenosa dipende dalla sua rapida captazione nel cervello durante la fase di distribuzione, che produce una rapida sedazione, con successiva eliminazione dal cervello durante la ridistribuzione del farmaco una volta raggiunto l'equilibrio.

Analogamente, l'adenosina deve essere somministrata come bolo rapido nel trattamento delle tachicardie sopraventricolari da rientro (vedi Cap. 226) per prevenire l'eliminazione per captazione molto rapida ($t_{1/2}$ di alcuni secondi) nei globuli rossi e nelle cellule endoteliali prima che il farmaco possa raggiungere il suo sito d'azione, cioè il nodo atrioventricolare.

LEGAME ALLE PROTEINE PLASMATICHE

Numerosi farmaci circolano nel plasma parzialmente legati alle proteine plasmatiche. Poiché solo il farmaco non legato (libero) può distribuirsi ai siti d'azione, la risposta al farmaco è legata alla concentrazione di farmaco libero e non alla concentrazione plasmatica totale.

Implicazioni cliniche dell'alterato legame alle proteine Piccole variazioni della frazione legata (per es., dovute a patologie) di farmaci normalmente in gran parte legati alle proteine plasmatiche (>90%) causano importanti variazioni della quantità di farmaco non legato e, quindi, dell'effetto farmacologico. La proteina di fase acuta glicoproteina acida α_1 lega i farmaci basici, quali lidocaina e chinidina, ed è aumentata in condizioni come infarto del miocardio, operazioni chirurgiche, tumori, artrite reumatoide e ustioni. L'eccessivo legame può portare a un ridotto effetto farmacologico a concentrazioni terapeutiche di farmaco totale. Al contrario, situazioni quali ipoalbuminuria, epatopatie e malattie renali possono ridurre il legame del farmaco, in particolare di farmaci acidi e neutri, come la fenitoina. In questo caso la concentrazione plasmatica di farmaco libero aumenta e ne consegue che l'efficacia e la tossicità del farmaco aumentano anch'esse se si utilizza la concentrazione totale del farmaco (libero + legato) per monitorare la terapia.

CLEARANCE

Quando un farmaco viene eliminato dall'organismo, la quantità di farmaco nell'organismo stesso diminuisce col tempo. Nel quantificare questa diminuzione è importante considerare che la concentrazione di farmaco all'inizio e alla fine di un determinato periodo di tempo non cambia e che il farmaco viene rimosso da un certo volume dell'organismo in questo periodo di tempo. Questo definisce la clearance come volume/tempo. La clearance include sia il metabolismo sia l'eliminazione.

Implicazioni cliniche di un'alterata clearance • ***CORREZIONE DELLA POSOLOGIA*** Mentre l'emivita di eliminazione determina il tempo necessario per raggiungere la concentrazione allo stato stazionario (C_{ss}), il *valore* allo stato stazionario è determinato dalla clearance (*Cl*) e dalla dose. Per un farmaco somministrato per infusione endovenosa, questa relazione è:

$$C_{ss} = \text{frequenza di dosaggio}/Cl \quad \text{o} \quad \text{Frequenza di dosaggio} = Cl \times C_{ss}$$

Quando un farmaco viene somministrato per via orale, la concentrazione plasmatica media nell'intervallo di dosaggio ($C_{avg,ss}$) sostituisce C_{ss} e si deve includere nella formula la biodisponibilità (*F*):

$$F \times \text{frequenza di dosaggio} = Cl \times C_{avg,ss}$$

Varianti genetiche, interazioni tra farmaci o patologie che riducono l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo o dei meccanismi di eliminazione possono portare a ridotta clearance; è quindi necessario ridurre la dose per evitare la tossicità. Al contrario, alcune interazioni tra farmaci e alcune varianti genetiche aumentano l'espressione dei CYP, ed è quindi necessario aumentare la dose al fine di mantenere l'effetto terapeutico.

CONCETTO DI FARMACOCINETICHE A RISCHIO ELEVATO Quando un farmaco utilizza un solo processo di eliminazione, qualsiasi condizione che inibisca quel determinato processo (sia essa legata alla patologia, genetica o dovuta a interazione tra farmaci) può portare a notevoli variazioni della concentrazione plasmatica di farmaco e, quindi, aumentare il rischio di tossicità farmacologica correlata alla dose. Per esempio, la somministrazione di farmaci

che inibiscono la glicopoteina P riduce la clearance della digossina in quanto la glicoproteina P è il principale mediatore dell'eliminazione della digossina: il rischio di tossicità da digossina dovuto a questa interazione farmacologica è quindi elevato, a meno che il dosaggio della digossina non venga ridotto. Per contro, quando un farmaco viene eliminato attraverso numerosi processi metabolici o di escrezione, è assai meno probabile che la compromissione di uno di questi processi abbia un'influenza significativa sulle concentrazioni plasmatiche di farmaco e sui suoi effetti.

METABOLITI ATTIVI DEI FARMACI

Filogeneticamente, il metabolismo dei farmaci si è probabilmente sviluppato come difesa nei confronti di agenti xenobiotici (sostanze estranee, per es., di origine vegetale) nocivi ai quali i nostri antenati inavvertitamente si esponevano. La presenza di pompe per la captazione e l'espulsione dei farmaci e la localizzazione di questi processi metabolici nell'intestino e nel fegato, cioè prima dell'ingresso del farmaco nella circolazione sistemica (Fig. 5-3), sotengono l'ipotesi di una funzione protettiva primitiva.

Tuttavia, i metaboliti dei farmaci non sono sempre inattivi. I metaboliti possono produrre effetti simili, identici o distinti rispetto al composto originale. Per esempio, la *N*-acetilprocainamide (NAPA) è il principale metabolita dell'antiaritmico procainamide. Questo metabolita, sebbene abbia effetti antiaritmici, presenta proprietà elettrofisiologiche distinte rispetto al composto originale. Infatti, l'accumulo di NAPA spiega il marcato prolungamento del tratto QT e la tachicardia ventricolare con torsione di punta (vedi Cap. 226) che si osservano durante la terapia con procainamide. La pratica comune di aggiungere alle concentrazioni plasmatiche di procainamide quelle di NAPA per valutare l'effetto terapeutico totale è quindi inadeguata.

I profarmaci sono composti inattivi che devono essere metabolizzati per generare il metabolita attivo responsabile degli effetti farmacologici. Tra gli esempi vi sono numerosi inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), il bloccante (antagonista) recettoriale dell'angiotensina losartan, l'antitumorale irinotecan e l'analgesico codeina (il cui metabolita attivo, la morfina, è probabilmente responsabile degli effetti oppiodi che si osservano durante la terapia con codeina). Il metabolismo dei farmaci è stato coinvolto anche nella bioinattivazione di procarcinogeni e nella formazione di metaboliti reattivi che mediano alcuni effetti avversi (per es., l'epatotossicità da paracetamolo, discussa più avanti in questo capitolo).

PRINCIPI DI FARMACODINAMICA

Quando un farmaco raggiunge un sito d'azione, altera la funzione di quel determinato bersaglio molecolare, con il risultato finale dell'effetto farmacologico che può essere osservato da paziente e medico. Nel caso di farmaci impiegati nel trattamento urgente di situazioni acute è auspicabile che l'intervallo tra l'interazione del farmaco con il bersaglio e lo sviluppo dell'effetto clinico sia il più breve possibile. Tra gli esempi di tali situazioni vi sono la trombosi, lo shock, l'ipertensione maligna e lo stato di male epilettico.

Per molte patologie la necessità di un intervento terapeutico è invece meno urgente ed è comune osservare un ritardo tra l'interazione del farmaco con il bersaglio farmacologico e l'effetto clinico. I meccanismi farmacocinetici che possono contribuire a questo ritardo includono la captazione del farmaco in compartimenti periferici o l'accumulo di metaboliti attivi. È comune che l'effetto clinico si sviluppi come conseguenza dell'effetto molecolare iniziale del farmaco. La somministrazione di un inibitore della pompa protonica o di un antagonista dei recettori H_2 porta a un immediato aumento del pH gastrico, mentre la guarigione dell'ulcera è ritardata. La chemioterapia del cancro inevitabilmente porta a effetti terapeutici ritardati, osservabili spesso molto tempo dopo la scomparsa del farmaco dal plasma e dai tessuti. La traduzione dell'azione molecolare del farmaco nell'effetto clinico può quindi essere molto complessa e dipende dalle caratteristiche della patologia che si sta trattando. Questa complessità ha reso la farmacodinamica e la sua variabilità meno adatte ad analisi matematiche rigorose rispetto alla farmacocinetica. Tuttavia, si possono chiarire alcuni importanti principi clinici.

L'effetto farmacologico dipende spesso dall'esistenza di un processo fisiopatologico di base. Ne consegue che un farmaco può non avere effetti, o avere effetti diversi, in soggetti sani rispetto a quanto si osserva nei pazienti. Inoltre, patologie concomitanti possono complicare la valutazione della risposta a una terapia, in particolare per quanto concerne gli effetti avversi. Per esempio, dosi elevate di anticonvulsivanti come la fenitoina possono causare sintomi neurologici simili a quelli della malattia neurologica da cui è affetto il paziente. In maniera analoga, il peggioramento della dispnea in un paziente affetto da patologia polmonare cronica in trattamento con amiodarone può essere legato al farmaco, alla patologia di base o a un disturbo cardiopolmonare intercorrente. Nel singolo paziente, pertanto, la presenza di una malattia polmonare cronica può modificare il rapporto tra rischi e benefici fino a indurre a non utilizzare l'amiodarone.

Il concetto che un farmaco interagisce con uno specifico recettore molecolare non implica che l'effetto del farmaco sia costante nel tempo, anche se vengono mantenute concentrazioni costanti di farmaco e metaboliti. L'interazione farmaco-recettore avviene in un contesto biologico complesso che può esso stesso variare e modulare l'effetto farmacologico. Per esempio, il blocco farmacologico dei canali ionici, con importante effetto anticonvulsivante e antiaritmico, è frequentemente modulato dal potenziale di membrana, a sua volta dipendente da fattori quali la concentrazione extracellulare di potassio o l'ischemia locale. Gli effetti di questi farmaci possono quindi variare in funzione delle condizioni esterne. L'attività recettoriale può essere modulata da patologie o dagli stessi farmaci. Per esempio, i β-bloccanti inducono un aumento della densità dei recettori β durante una terapia a lungo termine. Sebbene questo effetto non determini normalmente resistenza, può portare a gravi effetti mediati dal recettore β (come ipertensione e tachicardia) se il β-bloccante viene sospeso improvvisamente.

PRINCIPI DI SELEZIONE DELLA DOSE

L'obiettivo della terapia con qualunque farmaco è quello di ottenere il massimo effetto benefico con il minimo rischio di effetti avversi. L'esperienza acquisita con il farmaco, in studi clinici controllati o nell'impiego post-marketing, definisce la relazione tra dose (o concentrazione plasmatica) e questi due effetti e fornisce un punto di partenza per la terapia.

La figura 5-1 illustra la relazione tra dose, concentrazioni plasmatiche ed eventi avversi e suggerisce importanti implicazioni:

1. *L'effetto desiderato del farmaco deve essere definito quando si inizia il trattamento.* La valutazione oggettiva dell'effetto desiderato può essere difficile con alcuni farmaci, oppure la comparsa dell'efficacia può essere ritardata di settimane o mesi; farmaci utilizzati nel trattamento dei tumori e delle malattie psichiatriche ne sono un esempio. A volte il farmaco è utilizzato per trattare un sintomo, quale il dolore o le palpitazioni, ed è su questo sintomo che il paziente riferirà l'efficacia della dose scelta. In altre condizioni, quali l'inibizione della coagulazione e l'ipertensione, la risposta desiderata è più facilmente misurabile.
2. *La natura della tossicità prevista spesso definisce la dose iniziale.* Se gli effetti collaterali sono minori, può essere opportuno cominciare con una dose tale da ottenere l'efficacia e ridurla se si presentano effetti collaterali. Tuttavia, questo approccio è poco o per nulla giustificato se la tossicità prevista è grave o può mettere a rischio la vita del paziente; in questi casi è meglio iniziare la terapia con la minima dose in grado di assicurare l'effetto desiderato.
3. *Le considerazioni precedenti non si applicano se non possono essere definite le relazioni tra dose ed effetti.* Questo è particolarmente importante nel caso di alcuni effetti avversi (discussi in dettaglio più avanti) non correlati alla dose di farmaco.
4. *Se una certa dose di farmaco non produce l'effetto desiderato, l'aumento del dosaggio è giustificato solo in assenza di tossicità o con piccolo rischio di tossicità grave.* Per esempio, una piccola percentuale di pazienti con importanti focolai epilettici richiede livelli plasmatici di fenitoina superiori a 20 μg/ml per controllare le convulsioni. Dosi necessarie a raggiungere questo effetto possono essere somministrate, se ben tollerate. Al contrario, l'esperienza clinica con la flecainide suggerisce che livelli superiori a 1000 ng/ml, o dosaggi superiori a 400 mg/die, possono associarsi ad aumentato rischio di morte improvvisa; quindi, aumenti del dosaggio al di sopra di questi limiti non sono appropriati anche quando le dosi elevate sembrano tollerate.

Si devono considerare altri meccanismi che possono portare al mancato effetto farmacologico; interazioni tra farmaci e ridotta aderenza alla terapia (*compliance*) ne sono esempi. In questi casi la determinazione della concentrazione plasmatica di farmaco, se disponibile, può essere d'aiuto. La mancata aderenza alla terapia è un problema particolarmente frequente in corso di trattamenti a lungo termine di patologie quali l'ipertensione e l'epilessia, che si presentano in più del 25% dei casi in situazioni in cui non viene compiuto alcuno sforzo per coinvolgere i pazienti nella responsabilità per la loro salute. Trattamenti con più farmaci somministrati più volte al giorno sono particolarmente suscettibili di scarsa compliance.

Il monitoraggio della risposta alla terapia, attraverso misurazioni fisiologiche o mediante determinazione della concentrazione plasmatica, ri-

chiede la conoscenza della relazione tra concentrazione plasmatica e un determinato effetto. Per esempio, la misurazione dell'intervallo QT viene utilizzata durante il trattamento con sotalolo o dofetilide per evitare importanti prolungamenti del tratto QT che possono causare gravi aritmie. In questo contesto è opportuno effettuare una valutazione elettrocardiografica al tempo di picco della concentrazione plasmatica e dell'effetto (1-2 ore dopo la dose, una volta raggiunto lo stato stazionario). Livelli elevati di aminoglicosidi per periodi prolungati comportano un elevato rischio di nefrotossicità; pertanto, il dosaggio dovrebbe essere modificato sulla base della concentrazione plasmatica minima (pre-dose). D'altro canto, l'efficacia degli aminoglicosidi viene garantita aggiustando la dose in modo tale che le concentrazioni di picco siano al di sopra della concentrazione antibatterica minima. Per la correzione della dose di altri farmaci (per es., anticonvulsivanti) la concentrazione dovrebbe essere misurata al livello più basso nell'intervallo di dosaggio, appena prima della dose di stato stazionario (Fig. 5-4), per assicurare il mantenimento dell'effetto terapeutico.

CONCENTRAZIONE PLASMATICA DEI FARMACI COME GUIDA ALLA TERAPIA

Fattori quali l'interazione con altri farmaci o alterazioni nell'eliminazione e distribuzione indotte da patologie e varianti genetiche contribuiscono a determinare un ampio intervallo di concentrazioni plasmatiche in pazienti trattati con la stessa dose di farmaco. Ne consegue che se può essere stabilita una relazione prevedibile tra concentrazione plasmatica di farmaco ed effetti benefici o avversi, la determinazione dei livelli plasmatici può fornire un valido mezzo per guidare la selezione della dose ottimale. Questo è particolarmente vero in presenza di un intervallo ristretto tra livelli plasmatici che si associano a effetti terapeutici e avversi, come nel caso della digossina, della teofillina, di alcuni antiaritmici, degli aminoglicosidi, della ciclosporina e degli anticonvulsivanti. D'altro canto, se l'accesso del farmaco a un importante sito d'azione al di fuori del plasma è altamente variabile, il monitoraggio della concentrazione plasmatica può non essere in grado di fornire una guida accurata per la terapia (Fig. 5-5A).

Il caso comune di eliminazione del primo ordine implica che le concentrazioni medie, massime e minime allo stato stazionario siano correlate in maniera lineare alla frequenza di dosaggio. Analogamente, la dose di mantenimento può essere corretta sulla base del rapporto tra le concentrazioni desiderata e misurata *allo stato stazionario*; per esempio, se si vuole raddoppiare la concentrazione allo stato stazionario si deve raddoppiare la dose. In alcuni casi l'eliminazione si satura a dosi elevate e il processo avviene, quindi, a quantità costante per unità di tempo (ordine zero). Per i farmaci che hanno questa proprietà (per es., fenitoina e teofillina) le concentrazioni plasmatiche variano in maniera non proporzionale alla frequenza di dosaggio. In questo caso le variazioni di dose devono essere piccole per minimizzare il livello di imprevedibilità e si deve utilizzare il monitoraggio della concentrazione plasmatica per assicurarsi che le variazioni di dose consentano di ottenere i livelli desiderati.

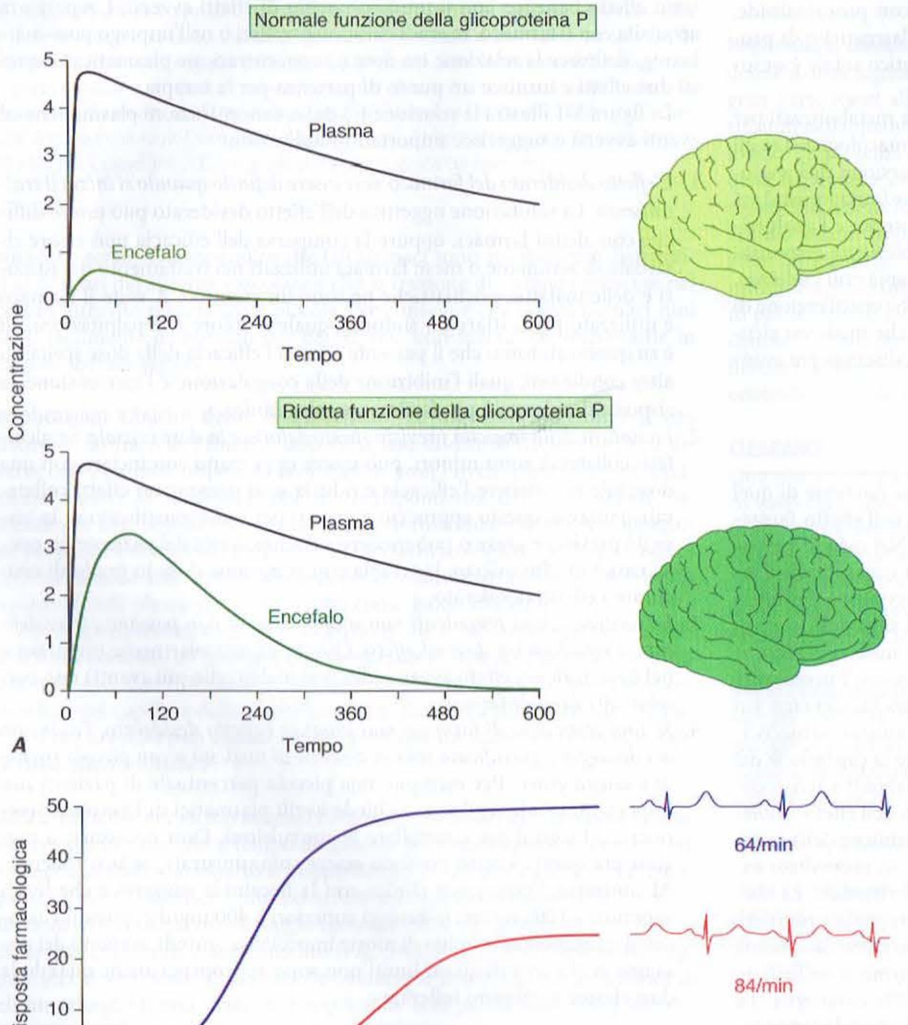


FIGURA 5-5 ***A.*** La pompa di efflusso glicoproteina P esclude i farmaci dall'endotelio dei capillari encefalici e costituisce quindi un elemento chiave della barriera ematoencefalica. Pertanto, una riduzione della funzione della glicoproteina P (dovuta, per es., a interazioni farmacologiche o a una variabilità geneticamente determinata della trascrizione genica) fa aumentare l'ingresso del farmaco nell'encefalo, anche se le concentrazioni plasmatiche sono le stesse. ***B.*** Il grafico illustra l'effetto di un polimorfismo del recettore β_1 sulla funzione recettoriale in vitro. I pazienti che possiedono la variante ipofunzionante possono presentare una maggiore riduzione della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa in seguito all'esposizione ad agenti che bloccano il recettore.

DETERMINAZIONE DELLA DOSE DI MANTENIMENTO

Un aumento del dosaggio viene di solito ottenuto al meglio variando la dose di farmaco, ma non l'intervallo di dosaggio: per esempio, somministrando 200 mg ogni 8 ore anziché 100 mg ogni 8 ore. Tuttavia, questo approccio è accettabile solo se la dose massima risultante non è tossica e il valore minimo non scende al di sotto della minima concentrazione efficace per un lungo periodo di tempo. In alternativa, lo stato stazionario può essere cambiato modificando la frequenza del dosaggio e mantenendo inalterata la dose. In questo caso l'entità delle variazioni attorno al valore medio allo stato stazionario varierà – più breve è l'intervallo di dosaggio, più piccola sarà la differenza tra i livelli di picco e minimo.

La variazione all'interno dell'intervallo di dosaggio è determinata dalla relazione tra l'intervallo di dosaggio e l'emivita del farmaco. Se l'intervallo di dosaggio è uguale all'emivita del farmaco, la variazione è di circa due volte, il che è normalmente accettabile. Per farmaci con basso indice terapeutico, le variazioni di dosaggio devono essere moderate (<50% della variazione della dose) e non più frequenti di una ogni tre-quattro emivite. Altri farmaci, come molti antipertensivi, presentano una scarsa tossicità legata alla dose e hanno quindi un ampio indice terapeutico. Anche se il farmaco viene eliminato rapidamente, può essere somministrato a intervalli prolungati. Per esempio, 75 mg di captopril producono una riduzione della pressione arteriosa per 12 ore anche se l'emivita di eliminazione del captopril è di circa 2 ore; ciò avviene perché la dose produce un aumento della concentrazione plasmatica del farmaco notevolmente superiore alla soglia necessaria per l'effetto farmacologico.

EFFETTI DELLE MALATTIE SULLA CONCENTRAZIONE DEI FARMACI E SULLA RISPOSTA FARMACOLOGICA

MALATTIE RENALI

L'escrezione renale del farmaco e dei suoi metaboliti avviene normalmente per filtrazione glomerulare e attraverso trasportatori specifici recentemente identificati. Il dosaggio del farmaco deve essere ridotto nei pazienti con disfunzione renale per evitare tossicità se il farmaco stesso o i suoi metaboliti vengono eliminati soprattutto dal rene e l'aumento dei livelli plasmatici si associa a effetti avversi. I farmaci antiaritmici dofetilide e sotalolo vengono eliminati soprattutto per

escrezione renale e si associano a rischio di prolungamento del tratto QT e di aritmie se le dosi non sono ridotte nei pazienti con nefropatia. Nel paziente sottoposto a dialisi il sotalolo può essere somministrato alla dose di 40 mg dopo dialisi (a giorni alterni), rispetto alla dose giornaliera usuale di 80-120 mg ogni 12 ore. L'analgesico narcotico meperidina viene metabolizzato a livello epatico e quindi l'insufficienza renale ha scarso effetto sulla sua concentrazione plasmatica. Tuttavia il suo metabolita, la normeperidina, viene eliminata per via renale, si accumula nell'insufficienza renale e probabilmente è responsabile dei sintomi di eccitazione del sistema nervoso centrale, quali irritabilità, movimenti incontrollati e convulsioni, che si osservano dopo somministrazione di dosi multiple di meperidina in pazienti con insufficienza renale. Il legame alle proteine di alcuni farmaci (per es., fenitoina) può essere alterato nell'uremia; è quindi consigliabile la valutazione della concentrazione di farmaco libero.

Nell'insufficienza renale non terminale le variazioni della clearance renale del farmaco sono generalmente proporzionali a quelle della clearance della creatinina, che può essere misurata direttamente o stimata in base al valore della creatinina sierica (vedi Cap. 272). Questa stima, associata alla conoscenza della quantità di farmaco normalmente escreta per via renale, consente di calcolare la correzione della dose necessaria. In pratica, la maggioranza delle decisioni sulla correzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale si basano su raccomandazioni pubblicate, basate sulla gravità della disfunzione renale come indicata dalla clearance della creatinina. Tutte queste modificazioni di dosaggio rappresentano un'approssimazione e devono essere seguite da dati di concentrazione plasmatica (se disponibili) e da osservazioni cliniche per ottimizzare la terapia nel singolo paziente.

MALATTIE EPATICHE

Al contrario della prevedibile riduzione della clearance dei farmaci nell'insufficienza renale, gli effetti di malattie quali l'epatite o la cirrosi sulla disponibilità del farmaco possono sia ridurre che aumentare la clearance in modo del tutto imprevedibile. I normali test di funzionalità epatica non sono utili per l'aggiustamento della dose. Il metabolismo di primo passaggio può essere ridotto – e può quindi aumentare la biodisponibilità orale – come conseguenza di una ridotta funzionalità dell'epatocita, di un'alterata architettura epatica e di shunt epatici. La biodisponibilità orale di farmaci con elevato effetto di primo passaggio, come la morfina, la meperidina, il midazolam e la nifedipina, è quasi raddoppiata nei pazienti con cirrosi rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. La dose orale di farmaco deve quindi essere ridotta in queste condizioni.

INSUFFICIENZA CARDIACA E SHOCK

In condizioni di ridotta perfusione tissutale, la gittata cardiaca è ridistribuita per preservare il flusso sanguigno al cuore e al cervello a spese di altri tessuti (vedi Cap. 227). Come risultato, i farmaci possono essere distribuiti in un ridotto volume di distribuzione, le concentrazioni plasmatiche di farmaco aumentano e i tessuti meglio perfusi (cervello e cuore) sono esposti a queste concentrazioni elevate. Se il cuore o il cervello sono sensibili al farmaco si può osservare una risposta alterata. La ridotta perfusione renale ed epatica può inoltre compromettere la clearance del farmaco. Di conseguenza, in presenza di scompenso cardiaco congestizio, di shock emorragico e di shock cardiogeno la risposta alle dosi terapeutiche di farmaco può essere eccessiva e può rendersi necessario correggere la dose. Per esempio, la clearance della lidocaina è ridotta di circa il 50% nello scompenso cardiaco e le concentrazioni plasmatiche terapeutiche vengono raggiunte a una velocità di infusione pari al 50% o meno di quelle normalmente utilizzate. Anche il volume di distribuzione della lidocaina è diminuito e quindi le dosi di carico devono essere ridotte.

IMPIEGO DI FARMACI NELL'ANZIANO

I pazienti anziani presentano frequentemente diverse patologie, e i farmaci somministrati per trattarle determinano frequenti interazioni farmacologiche e un maggior numero di effetti avversi. L'invecchiamento porta anche a variazioni nella funzionalità d'organo, soprattutto degli organi coinvolti nell'eliminazione dei farmaci. Le dosi iniziali devono essere inferiori a quelle normalmente impiegate nell'adulto e vanno aumentate lentamente. Il numero di farmaci somministrati e le dosi giornaliere di farmaco devono essere ridotti al minimo.

La clearance renale può essere ridotta del 35-50% nei pazienti anziani, anche in assenza di malattia renale. La correzione della dose è quindi necessaria per farmaci che vengono eliminati direttamente dal rene. Poiché la massa muscolare e, quindi, la produzione di creatinina sono ridotte nei pazienti anziani, la concentrazione sierica di creatinina può essere normale anche in presenza di una clearance compromessa; i dosaggi devono essere quindi corretti sulla base della clearance della creatinina, come discusso precedentemente. Con l'invecchiamento diminuiscono anche le dimensioni del fegato e la perfusione epatica, così come l'attività degli enzimi epatici coinvolti nel metabolismo dei farmaci; ne consegue che la clearance epatica di alcuni farmaci è compromessa nell'anziano. Come per le malattie epatiche, queste variazioni non sono facilmente prevedibili.

I pazienti anziani possono presentare un'alterata sensibilità ai farmaci. Ne sono esempi l'aumento degli effetti analgesici degli oppioidi, la maggiore sedazione da benzodiazepine e da altri depressivi del SNC e l'aumentato rischio di emorragia in terapia anticoagulante, anche quando i parametri di coagulazione sono ben controllati. Sono comuni anche risposte esagerate a farmaci cardiovascolari a causa dell'alterata risposta dei normali meccanismi omeostatici. Al contrario, i pazienti anziani presentano una ridotta sensibilità ai β-bloccanti.

Le reazioni avverse ai farmaci sono particolarmente comuni nell'anziano a causa dell'alterata farmacocinetica e farmacodinamica, dell'uso frequente di diversi farmaci e della presenza di malattie concomitanti. Per esempio, l'impiego di benzodiazepine a lunga emivita nel paziente anziano si associa a frequente rottura del femore, probabilmente per l'aumentato rischio di caduta associato a questi farmaci (aumento della sedazione) e per la maggiore incidenza di osteoporosi. In studi di popolazione condotti su anziani non ospedalizzati si è osservato che fino al 10% di essi aveva manifestato almeno un evento avverso nell'anno precedente.

DETERMINANTI GENETICI DELLA RISPOSTA AI FARMACI

PRINCIPI DI VARIAZIONE GENETICA E CARATTERI FENOTIPICI

(Vedi anche Capp. 62 e 64) Molte sono le varianti, nel genoma umano, che causano alterazioni del livello di espressione o della funzionalità di molecole importanti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica. Si tratta di mutazioni (varianti rare, spesso associate a malattie) o di polimorfismi, varianti molto più comuni nella popolazione. Le varianti possono riguardare un solo nucleotide (*single nucleotide polymorphism*, SNP) o coinvolgere inserzioni o delezioni di uno o più nucleotidi. Possono essere in corrispondenza degli esoni (regioni codificanti) o degli introni (sequenze interposte non codificanti). I polimorfismi esonici possono o meno alterare la proteina codificata e la variante proteica può o meno mostrare alterazioni funzionali. Analogamente, i polimorfismi nelle regioni introniche possono o meno alterare l'espressione genica e i livelli di proteina.

Poiché le variazioni del genoma umano sono sempre meglio conosciute, si stanno descrivendo associazioni tra polimorfismi e diversi caratteri (incluse le risposte ai farmaci). Alcuni di questi si basano su evidenze ben documentate, quali studi in vitro che dimostrano la funzione della proteina variante, studi di aggregazione familiare dell'allele raro con il carattere e studi di associazione in ampie popolazioni. In altri casi l'associazione è meno convincente. Si dovrà giungere all'identificazione di associazioni "reali" prima che la genomica, e in particolare il concetto di genotipizzazione al fine di identificare il farmaco (o il dosaggio) ottimale nel singolo paziente, possa essere considerata nella pratica clinica comune. Tuttavia, l'utilizzo di dati genomici come guida per la terapia sembra una prospettiva molto attraente.

L'efficacia dei farmaci e la comparsa di effetti collaterali sono differenti nei diversi gruppi etnici. Diverse sono le spiegazioni plausibili per queste differenze; l'approccio genomico ha consentito di accertare che l'importanza di varianti funzionali nel determinare la diversa risposta ai farmaci è variabile tra i gruppi etnici. Questa osservazione può avere rilevanza per l'impiego di farmaci nei diversi gruppi etnici e anche per lo sviluppo dei farmaci.

DISPONIBILITÀ DEL FARMACO DETERMINATA GENETICAMENTE ED EFFETTI VARIABILI

Il concetto che alterazioni geneticamente determinate del metabolismo dei farmaci si possano associare a livelli plasmatici variabili di farmaco, e quindi ai suoi effetti, è stato introdotto alla fine del diciannovesimo secolo; i primi esempi di segregazione familiare di risposte inusuali ai farmaci attraverso questo meccanismo sono state osservate nella metà del ventesimo secolo. Varianti genetiche clinicamente importanti sono state descritte per diversi meccanismi molecolari coinvolti nella disponibilità dei farmaci (Tab. 5-1). Una distribuzione multimodale specifica (come illustrato nella Fig. 5-6) suggerisce l'effetto predominante di varianti in un singolo gene coinvolto nel metabolismo di quel substrato. Individui con due alleli (varianti) codificanti proteine non funzionali formano un gruppo generalmente definito come *metabolizzatori lenti* (fenotipo PM, da *poor metabolizers*); molte varianti possono causare questa perdita di funzione, complicando l'utilizzo della genotipizzazione nella pratica clinica. Individui con un allele funzionale costituiscono un secondo gruppo (*metabolizzatori intermedi*) che può essere o meno distinguibile dal gruppo dei soggetti con due alleli funzionali (metabolizzatori rapidi, EM, da *extensive metabolizers*). Sono stati

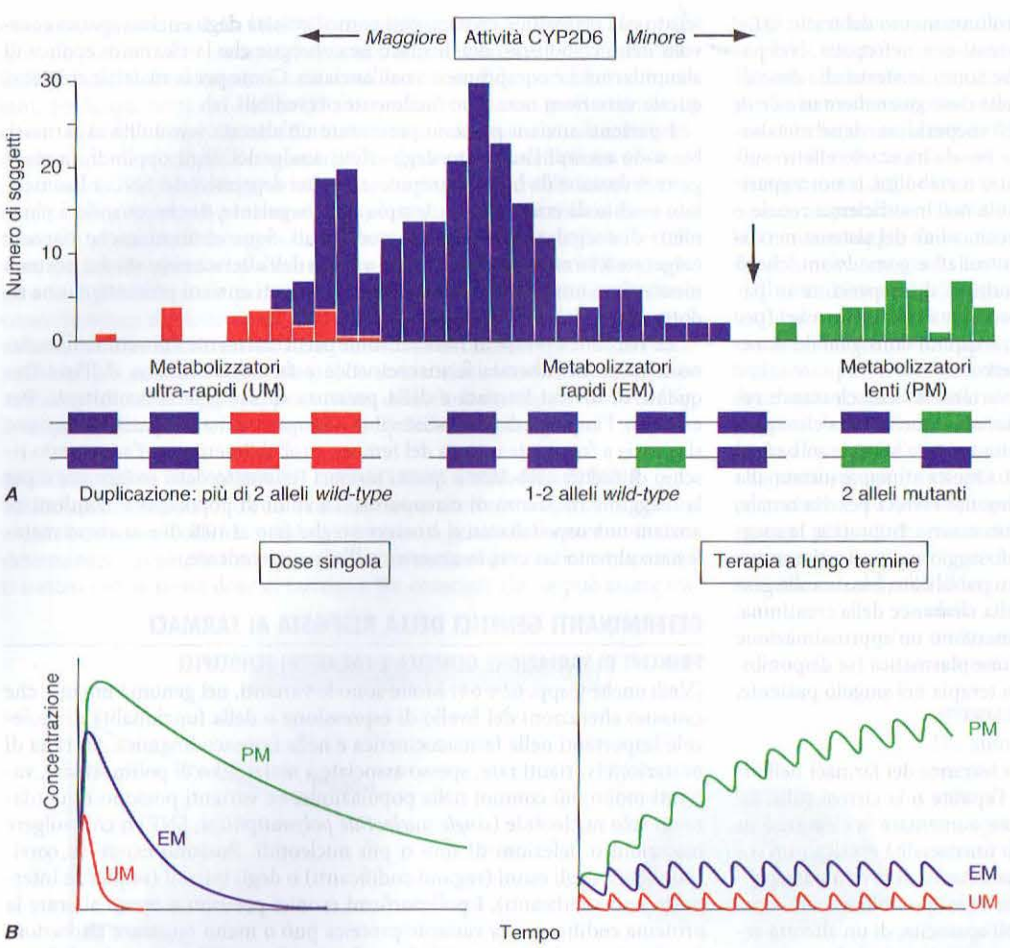


FIGURA 5-6 **A.** L'attività metabolica del CYP2D6 è stata valutata in 290 soggetti somministrando una dose-test di un substrato e misurando il metabolita prodotto dal CYP2D6 nelle urine. La *freccia verticale* indica una chiara antimoda, che separa i soggetti metabolizzatori lenti (PM, *in verde*), con due alleli CYP2D6 non funzionali indicati dalle strutture esone-introne sotto il grafico a barre. I soggetti con 1-2 alleli funzionali sono raggruppati insieme come metabolizzatori rapidi (EM, *in blu*). Da notare anche i metabolizzatori ultrarapidi, con 2-12 copie funzionali (*in rosso*), che presentano la maggiore velocità enzimatica. (*Da:* M-L Dahl et al., *J Pharmacol Exp Ther* 274:516, 1995; con modifiche, riproduzione autorizzata.) **B.** Simulazioni che illustrano l'effetto previsto del fenotipo CYP2D6 sulla disponibilità di un farmaco-substrato. Dopo somministrazione di una singola dose (a sinistra), vi è una relazione inversa tra il numero di alleli attivi e le aree sotto le curve tempo-concentrazione (minori per gli individui UM e maggiori per i PM); ciò indica che la clearance è massima per i soggetti UM. Inoltre, l'emivita di eliminazione più elevata si osserva nei soggetti PM. Il grafico a destra mostra come le differenze rilevate dopo una dose singola divengano ancor più pronunciate in caso di terapia a lungo termine. La concentrazione allo stato stazionario è notevolmente più elevata negli individui PM (clearance ridotta), come pure è notevolmente maggiore il tempo richiesto per raggiungere lo stato stazionario (più lunga emivita di eliminazione).

descritti, per alcuni caratteri, anche *metabolizzatori ultra-rapidi* (*ultrarapid metabolizers*, UM), con attività enzimatica particolarmente elevata (occasionalmente dovuta a duplicazione genica; Fig. 5-6). Numerosi farmaci d'uso comune possono inibire specifiche vie molecolari che mediano la disponibilità di farmaco (Tab. 5-1) e, di conseguenza, gli individui EM a cui vengono somministrati questi farmaci possono rispondere come i soggetti PM (*phenocopying*). Anche i polimorfismi di geni che codificano per i trasportatori responsabili della captazione o dell'estrusione dei farmaci possono contribuire alla variabilità del rilascio del farmaco a livello dei siti bersaglio e, quindi, degli effetti farmacologici. Tuttavia, finora in questi geni non sono stati descritti alleli con perdita di funzione.

CYP varianti Il CYP3A4 è il più comune CYP epatico e intestinale ed è anche l'enzima responsabile del metabolismo di gran parte dei farmaci impiegati in terapia. L'attività del CYP3A4 è molto variabile (sino a un ordine di grandezza) tra soggetti diversi, ma i meccanismi alla base di questa variabilità non sono stati ancora del tutto chiariti. Un gene correlato, codificante il CYP3A5 (che condivide substrati con il CYP3A4), presenta varianti con perdita di funzione, in particolare nella popolazione africana. Il CYP3A include entrambi gli enzimi.

Il CYP2D6 è secondo al CYP3A4 per numero di farmaci metabolizzati. Il CYP2D6 ha una distribuzione polimorfica nella popolazione e circa il 7% delle popolazioni europea e africana (ma pochissimi asiatici) presenta il fenotipo PM (Fig. 5-6). Decine di varianti con perdita di funzione del gene del CYP2D6 sono state descritte sino a oggi; il fenotipo PM si presenta in soggetti con due alleli mutati. Sono stati inoltre identificati metabolizzatori ultrarapidi con copie multiple e funzionali del gene del CYP2D6, in particolare tra i nordafricani.

Il CYP2D6 rappresenta la principale via metabolica per numerosi farmaci (Tab. 5-1). La codeina viene biotrasformata dal CYP2D6 nel potente metabolita morfina; il suo effetto è quindi ridotto nei PM e molto più pronunciato nei metabolizzatori ultrarapidi. In corso di trattamento con β-bloccanti metabolizzati dal CYP2D6 (compresi il timololo per uso oftalmico e l'antiaritmico propafenone), i soggetti PM presentano sintomi maggiori di β-blocco rispetto ai soggetti EM. Inoltre, nei soggetti EM l'eliminazione del propafenone diviene di ordine zero a dosi elevate; il triplo della dose, per esempio, può portare a un aumento di dieci volte della concentrazione plasmatica del farmaco. L'ipoglicemizzante orale fenformina è stato ritirato dal commercio in quanto ha causato occasionalmente acidosi lattica grave; questo è probabilmente dovuto alle concentrazioni elevate di farmaco nei pazienti PM. Nei metabolizzatori ultrarapidi può essere necessario l'impiego di dosi molto elevate di antidepressivi triciclici per ottenere un effetto terapeutico, e durante la terapia con codeina si possono osservare euforia e nausea transitorie dovute alla rapida produzione di morfina. Poiché il tamoxifene va incontro a biotrasformazione mediata dal CYP2D6 a formare un metabolita attivo, la sua efficacia può essere in parte correlata a questo polimorfismo. Inoltre, l'impiego diffuso degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ISRS) nel trattamento delle vampate di calore correlate al tamoxifene può anch'esso modificare gli effetti di questo farmaco, in quanto molti ISRS sono inibitori di CYP2D6.

Il fenotipo PM per il CYP2C19 è comune (20%) tra gli asiatici e raro (3,5%) nelle popolazioni europee. L'importanza dei polimorfismi del CYP2C19 nel metabolismo è dimostrata dall'inibitore di pompa omeprazolo; l'impiego di dosi terapeutiche di farmaco si associa a ridotta guarigione nei pazienti EM (29%) rispetto ai PM (100%). Pertanto, la comprensione dell'importanza di questo polimorfismo avrebbe dovuto avere un ruolo importante nello sviluppo di questo farmaco e la conoscenza del genotipo CYP2C19 del paziente potrebbe migliorare l'efficacia della terapia.

Sono state descritte varianti alleliche comuni nel gene *CYP2C9*, che codificano per proteine senza attività catalitica. Queste varianti alleliche sono associate a un rischio più elevato di complicanze neurologiche con la fenitoina e di ipoglicemia con la glipizide. L'antagonista recettoriale dell'angiotensina losartan è un profarmaco che viene bioattivato da CYP2C9; di conseguenza, i soggetti PM e i pazienti sottoposti a terapia con farmaci che inibiscono questo enzima possono rispondere scarsamente alla terapia.

Trasferasi varianti Uno dei polimorfismi di fase II più studiati è il tratto PM per la tiopurina *S*-metiltrasferasi (TPMT). La TPMT bioinattiva l'antileucemico 6-mercaptopurina. La 6-mercaptopurina è inoltre un metabolita attivo dell'immunosoppressore azatioprina. Soggetti omozigoti per alleli codificanti la TPMT inattiva (1 su 300 individui) sviluppano pancitopenia grave e potenzialmente fatale a dosi terapeutiche di azatioprina o 6-mercaptopurina. D'altro canto, soggetti omozigoti per alleli completamente funzionali presentano ridotti effetti antinfiammatori e antileucemici con gli stessi farmaci.

La *N*-acetilazione è catalizzata dalla *N*-acetil-trasferasi (NAT) epatica, che in realtà rappresenta l'attività di due geni, *NAT-1* e *NAT-2*. Entrambi

gli enzimi trasferiscono un gruppo acetile dall'acetil-coenzima A al farmaco; l'attività di *NAT-1* è generalmente costante, mentre polimorfismi del gene *NAT-2* portano a velocità di acetilazione dei farmaci variabile tra individui e definiscono quindi gli "acetilatori rapidi" e "acetilatori lenti". Gli acetilatori lenti rappresentano il 50% della popolazione di origine europea e africana, ma sono meno comuni tra gli asiatici.

Gli acetilatori lenti presentano un'aumentata incidenza di lupus durante il trattamento con procainamide e idralazina, e di epatite durante la terapia con isoniazide. Anche l'induzione dei CYP (per es., con la rifampicina) aumenta il rischio di epatite da isoniazide, probabilmente a causa dell'aumento dei metaboliti attivi dell'acetilidrazina, un metabolita dell'isoniazide.

Gli individui omozigoti per un comune polimorfismo di una regione *promoter*, che porta a riduzione della trascrizione di uridin-difosfato glucuronosiltrasferasi (*UGT1A1*), sono affetti da iperbilirubinemia benigna (sindrome di Gilbert; vedi Cap. 297). Questa variante è stata associata anche a diarrea e ad aumentata depressione midollare in seguito a terapia con il profarmaco antineoplastico irinotecan, il cui metabolita attivo viene normalmente detossificato attraverso questa glucuronidazione mediata dalla UGT1A1.

VARIABILITÀ DELLE MOLECOLE BERSAGLIO CON CUI I FARMACI INTERAGISCONO

Quando gli approcci molecolari identificano nuove molecole bersaglio di farmaci, si possono identificare anche i polimorfismi che modificano l'espressione o la funzione di questi bersagli – e quindi modulano la risposta al farmaco nel paziente. Diversi polimorfismi identificati nel recettore β_2-adrenergico sembrano responsabili di fenotipi specifici nell'asma e nell'insufficienza cardiaca congestizia, patologie nelle quali la funzionalità dei recettori β_2 potrebbe determinare la prognosi. È stato suggerito che i polimorfismi nel gene del recettore β_2 possono essere determinanti nella risposta ai β_2-agonisti per via inalatoria, mentre quelli del gene del recettore β_1-adrenergico sono stati associati alla variabilità degli effetti bradicardizzante e ipotensivo (Fig. 5-5*B*). Inoltre, si ritiene che nell'insufficienza cardiaca un comune polimorfismo del gene per il recettore β_1-adrenergico abbia un ruolo nel determinare esiti clinici variabili durante la terapia con il β-bloccante bucindolo. La risposta all'inibitore della 5-lipossigenasi zileuton nell'asma è stata associata a polimorfismi che determinano i livelli di espressione del gene della 5-lipossigenasi. L'erceptina, che aumenta la cardiotossicità da antracicline, è inefficace nel trattamento di tumori della mammella che non esprimono i recettori dell'erceptina; la "genotipizzazione" del tumore consente quindi di evitare terapie potenzialmente tossiche in pazienti che non ne trarrebbero alcun beneficio.

I farmaci possono anche interagire con i difetti genetici della malattia, promuovendo o amplificando i sintomi della patologia. Gli induttori dei CYP sembrano aumentare l'attività di enzimi che agiscono a monte dell'enzima assente nella porfiria, aumentando l'intensità degli attacchi o scatenandoli (vedi Cap. 352). La carenza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PD), in genere in soggetti di origine africana o mediterranea, aumenta il rischio di anemia emolitica in risposta alla primachina e ad altri farmaci che non causano emolisi in pazienti con normale quantità di questo enzima (vedi Cap. 101). I pazienti con mutazioni del recettore della rianodina, che controlla il calcio intracellulare nel muscolo scheletrico e in altri tessuti, possono essere asintomatici fino a quando vengono esposti a certi anestetici che scatenano la sindrome da ipertermia maligna. Alcuni antiaritmici e altri farmaci possono causare un prolungamento del tratto QT e torsioni di punta (vedi Cap. 226); in alcuni pazienti questo effetto avverso rende evidenti prolungamenti del tratto QT congeniti e subclinici già presenti.

POLIMORFISMI CHE MODULANO IL CONTESTO BIOLOGICO IN CUI AVVIENE L'INTERAZIONE FARMACO-BERSAGLIO

L'interazione di un farmaco con il suo bersaglio molecolare dà origine all'azione clinica in un ambito biologico complesso che può essere alterato dalla patologia. I polimorfismi che determinano variabilità in questo contesto possono quindi influenzare in maniera marcata l'azione del farmaco. I polimorfismi dei geni coinvolti nel metabolismo lipidico (quali il trasportatore ABCA1 e la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo) modulano la risposta agli inibitori della 3-idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) riduttasi ("statine"). In uno studio clinico, la combinazione di un diuretico con una variante del gene dell'adducina (che codifica per una proteina del citoscheletro importante per l'assorbimento renale del sodio) ha portato a riduzione del rischio di ictus e infarto del miocardio, mentre nessuno dei due fattori da solo aveva effetto. Polimorfismi comuni nei geni di canali ionici, che di per sé non sono bersaglio di farmaci che prolungano il tratto QT, possono tuttavia influenzare la capacità di tali farmaci di modificare l'elettrocardiogramma e indurre aritmie. Questi riscontri non solo indicano nuovi meccanismi che aiutano a comprendere l'azione dei farmaci già in uso, ma possono anche essere utilizzati nell'ambito dello sviluppo di nuovi farmaci. Per esempio, in una popolazione islandese è stato identificato, come fattore di rischio per l'infarto miocardico, un gruppo di polimorfismi nel gene che codifica per la proteina di attivazione della 5-lipossigenasi (*5-lipoxygenase activating protein*, FLAP), e un trial clinico con un inibitore della FLAP è stato condotto soltanto su soggetti che possedevano l'allele ad alto rischio.

VARIANTI MULTIPLE CHE MEDIANO EFFETTI FARMACOLOGICI

Mano a mano che le conoscenze aumentano, per ciascun farmaco che abbia un meccanismo d'azione e un processo di disponibilità ben definiti si può individuare un gruppo di "geni candidati" i cui polimorfismi possono mediare le risposte cliniche. In effetti, polimorfismi multipli sono stati associati a variabilità dell'effetto di un singolo farmaco. Le varianti di CYP2C9 con perdita di funzione sono associate alla necessità di somministrare dosi inferiori di warfarin (anticoagulante antagonista della vitamina K) durante la terapia di mantenimento. Nei rari (< 2%) individui omozigoti per queste varianti può essere difficile stabilire la dose di mantenimento del warfarin e il rischio di sanguinamento appare aumentato. Oltre a *CYP2C9*, anche varianti della regione promoter del gene *VKORC1*, che codifica per una vitamina K-epossido riduttasi, rivestono importanza nella determinazione del dosaggio ottimale di warfarin. Queste varianti sono in stretto *linkage disequilibrium* (cioè, la genotipizzazione a livello di un sito polimorfico all'interno di questo *blocco aplotipico* fornisce informazioni attendibili sull'identità di genotipi localizzati in altri siti collegati; vedi Cap. 62). La variabilità della risposta al warfarin, quindi, può essere correlata sia a polimorfismi nelle regioni codificanti di *CYP2C9* che a varianti della regione promoter del gene *VKORC1*.

L'affinamento delle tecnologie di genotipizzazione e la disponibilità di un numero sempre maggiore di dati su pazienti con risposte ben documentate a un determinato farmaco rendono possibile la valutazione di centinaia di polimorfismi in decine di geni candidati. Questo approccio è stato applicato per individuare nei polimorfismi della regione non codificante del gene per la HGM-CoA riduttasi un fattore predittivo dell'efficacia degli inibitori della HGM-CoA riduttasi, nonché per accertare che varianti del gene che codifica per il recettore 1 dell'ormone di rilascio dell'ormone corticotropo condizionano l'efficacia degli steroidi per inalazione nei soggetti asmatici.

La continua evoluzione tecnologica rende possibile valutare centinaia di SNP lungo il genoma e risequenziare rapidamente il genoma di ciascun paziente. Questi approcci, già applicati per identificare geni che modulano la sensibilità alle malattie (vedi Cap. 62), possono essere utilizzati anche per individuare fattori genomici predittivi di effetti farmacologici variabili.

PROSPETTIVE PER L'IMPIEGO DELLE INFORMAZIONI GENETICHE NELLA PRATICA CLINICA

Questi e numerosi altri esempi di associazione tra specifici genotipi e risposte ai farmaci suggeriscono la possibilità che i pazienti possano essere "genotipizzati" per loci importanti nella modulazione della concentrazione di farmaco e della risposta alla terapia prima di ricevere un trattamento. In effetti, test clinici per alcuni dei polimorfismi descritti precedentemente, compresi quelli di *TPMT*, *UGT1A1*, *CYP2D6* e *CYP2C19*, sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti. L'obiettivo è quello di identificare pazienti che verosimilmente presenteranno effetti collaterali e quelli che invece verosimilmente risponderanno bene. Gli ostacoli ancora da superare prima che queste teorie possano divenire una realtà includono la conferma delle associazioni, anche delle più convincenti, la dimostrazione che l'approccio sia economicamente vantaggioso, lo sviluppo di tecnologie di genopizzazione facilmente utilizzabili e, infine, il problema etico della genotipizzazione. Sebbene queste barriere sembrino insuperabili, la disciplina è giovane e in rapida evoluzione. Uno dei principali risultati della comprensione del ruolo della genetica nell'azione dei farmaci è stato il miglioramento dello screening dei farmaci durante il processo di sviluppo al fine di ridurre la possibilità di metabolismi molto variabili o di tossicità inattesa (per es., torsione di punta).

INTERAZIONI TRA FARMACI

Le interazioni tra farmaci possono complicare la terapia, con aumento o diminuzione dell'azione farmacologica; le interazioni possono essere basate su variazioni della disponibilità di farmaco o dell'azione del farmaco in assenza di alterazioni dei livelli di farmaco. *Le interazioni tra farmaci devono essere considerate nella diagnosi differenziale di ogni risposta inattesa che si osserva durante la terapia.* Il medico deve tenere presente che i pazienti spesso si presentano con terapie farmacologiche prescritte in precedenza, molte volte da medici diversi che possono non essere a conoscenza di tut-

TABELLA 5-2 FARMACI CON ELEVATO RISCHIO DI INDURRE INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

Farmaco	Meccanismo	Esempi
Antiacidi Sequestranti biliari	Ridotto assorbimento	Antiacidi/tetracicline Colestiramina/digossina
Inibitori della pompa protonica Antagonisti del recettore H_2	Alterazione del pH gastrico	Riduzione dell'assorbimento del ketoconazolo
Rifampicina Carbamazepina Barbiturici Fenitoina Iperico (erba di St. John) Glutetimide	Induzione del metabolismo epatico	Riduzione della concentrazione e dell'effetto di warfarin chinidina ciclosporina losartan contraccettivi orali metadone
Antidepressivi triciclici Fluoxetina Chinidina	Inibizione del CYP2D6	Aumento del β-blocco Ridotto effetto della codeina
Cimetidina	Inibizione di diversi CYP	Aumento della concentrazione e dell'effetto di warfarin teofillina fenitoina
Ketoconazolo, itraconazolo Eritromicina, claritromicina Calcio-antagonisti Ritonavir	Inibizione del CYP3A	Aumento della concentrazione e della tossicità di alcuni inibitori dell'HMG-CoA riduttasi ciclosporina cisapride, terfenadina (ora ritirata dal commercio) Aumento della concentrazione e dell'effetto di indinavir (con il ritonavir) Riduzione della clearance e della dose necessaria della ciclosporina (con i calcio-antagonisti)
Allopurinolo	Inibizione della xantina-ossidasi	Tossicità di azatioprina e 6-mercaptopurina
Amiodarone	Inibizione di molti CYP e della glicoproteina P	Riduzione della clearance (rischio di tossicità) di warfarin digossina chinidina
Gemfibrozil (e altri fibrati)	Inibizione del CYP3A	Rabdomiolisi se somministrato insieme ad alcuni inibitori dell'HMG-CoA riduttasi
Chinidina Amiodarone Verapamil Ciclosporina Itraconazolo Eritromicina	Inibizione della glicoproteina P	Rischio di tossicità da digossina
Fenilbutazone Probenecid Salicilati	Inibizione del trasporto tubulare renale	Salicilati → aumento del rischio della tossicità da metotrexato

ti i farmaci assunti dal paziente. Una precisa anamnesi farmacologica deve accertare quali farmaci vengono assunti dal paziente e, se necessario, il medico deve contattare il farmacista per identificare le prescrizioni. Dovrebbe inoltre essere tenuto conto dell'impiego di sostanze che in genere il paziente non riferisce, quali i farmaci da banco, gli integratori alimentari e agenti topici come i colliri. Liste di interazioni tra farmaci possono essere ottenute da varie fonti informatiche. Sebbene sia impensabile immaginare che il medico possa memorizzarle tutte, alcuni farmaci sono costantemente associati al rischio di generare interazioni, spesso a causa del fatto che inibiscono o potenziano specifiche vie di eliminazione del farmaco. Alcuni esempi sono riportati di seguito e nella tabella 5-2. I medici, pertanto, devono essere particolarmente attenti alla possibilità di interazioni quando viene iniziata o sospesa una terapia con questi farmaci.

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CHE DETERMINANO UNA RIDUZIONE DELL'EFFETTO DEL FARMACO

L'assorbimento gastrointestinale può essere ridotto se un'interazione farmacologica determina il legame del farmaco nel tubo gastrointestinale, come avviene con gli antiacidi contenenti alluminio, le sospensioni di caolino-pectina e gli agenti che sequestrano gli acidi biliari. Farmaci quali gli antagonisti dei recettori H_2 dell'istamina e gli inibitori della pompa protonica, che alterano il pH gastrico, possono ridurre la solubilità, e quindi l'assorbimento, di basi deboli come il ketoconazolo.

L'espressione di alcuni geni responsabili dell'eliminazione dei farmaci, in particolare il *CYP3A4* e l'*MDR1*, può essere aumentata significativamente da farmaci "induttori" quali la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoina, l'erba di St. John e la glutetimide, ma anche dal fumo, dall'esposizione a insetticidi clorurati quali il DDT (CYP1A2) e dall'abuso di alcol. La somministrazione di induttori riduce i livelli plasmatici per 2-3 settimane quando l'espressione del gene è aumentata. Se la dose di farmaco è stabilizzata in presenza di un induttore che viene poi sospeso, si potrà osservare un aumento della tossicità quando la clearance ritorna ai valori di pre-induzione e la concentrazione di farmaco aumenta. Soggetti diversi presentano risposte variabili all'induzione, probabilmente attraverso meccanismi genetici.

Anche le interazioni che deteminano un'inibizione della bioattivazione di un profarmaco portano a una riduzione dell'effetto farmacologico. L'effetto analgesico della codeina dipende dal suo metabolismo a morfina, mediato dal CYP2D6. La chinidina, un inibitore del CYP2D6, riduce quindi l'effetto analgesico della codeina nei soggetti EM.

Le interazioni che portano a una diminuzione del rilascio di un farmaco a livello di un sito d'azione intracellulare possono anch'esse ridurre gli effetti farmacologici. Gli antidepressivi triciclici possono indurre una diminuzione dell'effetto antipertensivo della clonidina riducendone la captazione all'interno dei neuroni adrenergici. La ridotta penetrazione nel sistema nervoso centrale (SNC) di numerosi inibitori della proteasi dell'HIV (con il rischio di creare siti di annidamento del virus) sembra attribuibile all'espulsione del farmaco dal SNC indotta dalla glicoproteina P; la possibilità di inibire la glicoproteina P è stata quindi proposta come approccio terapeutico per aumentare l'ingresso del farmaco nel SNC (Fig. 5-5*A*).

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CHE DETERMINANO UN AUMENTO DELL'EFFETTO DEL FARMACO

In questi casi il meccanismo più comune è l'inibizione dell'eliminazione del farmaco. Contrariamente a quanto si osserva nell'induzione, non vi è nuova sintesi proteica e l'effetto si manifesta quando il farmaco e i metaboliti inibitori si accumulano (in funzione delle loro emivite di eliminazione). Poiché diversi substrati per un singolo enzima possono competere per l'accesso al sito attivo della proteina, molti substrati dei CYP possono essere considerati inibitori. Tuttavia, alcuni farmaci sono particolarmente potenti come inibitori di specifici processi di eliminazione di un farmaco (e in alcuni casi possono anche non essere substrati); il medico deve quindi essere particolarmente attento alle interazioni durante l'impiego di questi farmaci (Tab. 5-2). Tra gli agenti farmacologici comunemente coinvolti in questo tipo di interazioni vi sono la cimetidina, l'eritromicina e alcuni altri antibiotici macrolidi (per es., claritromicina, ma non azitromicina), il ketoconazolo e altri azoli antifungini, l'antiretrovirale ritonavir e il succo di pompelmo a concentrazioni elevate (Tab. 5-2). Le conseguenze di tali interazioni dipendono dal farmaco la cui eliminazione viene inibita; i farmaci a rischio più elevato sono quelli per i quali non sono disponibili vie di eliminazione alternative e il cui accumulo aumenta il rischio di grave tossicità (vedi sopra, "Concetto di farmacocinetiche a rischio elevato"). Ne sono esempi gli inibitori del CYP3A, che aumentano il rischio di tossicità da ciclosporina e di rabdomiolisi in presenza di alcuni inibitori della HGM-CoA riduttasi (lovastatina, simvastatina, atorvastatina), e gli inibitori della glicoproteina P, che determinano un aumento del rischio di tossicità da digossina.

La fenitoina, un induttore di molti sistemi, tra cui il CYP3A4, inibisce il CYP2C9. La conversione del losartan nel suo metabolita attivo, mediata dal CYP2C9, è inibita dalla fenitoina con potenziale perdita dell'effetto antipertensivo.

L'antivirale ritonavir è un potente inibitore del CYP3A4 che viene spesso aggiunto a terapie anti-HIV non per i suoi effetti antivirali, ma perché riduce la clearance, e quindi aumenta l'efficacia, di altri farmaci anti-HIV. Il succo di pompelmo (ma non d'arancia) inibisce il CYP3A4, in particolare ad alte dosi; i pazienti trattati con farmaci per i quali anche una modesta inibizione del CYP3A4 causa un aumento del rischio di eventi avversi (per es., ciclosporina e alcuni inibitori dell'HMG-CoA riduttasi) dovrebbero quindi evitare l'assunzione di succo di pompelmo.

Il CYP2D6 viene marcatamente inibito dalla chinidina, da numerosi farmaci neurolettici quali la clorpromazina e l'aloperidolo, nonché da ISRS come la fluoxetina e la paroxetina. Le conseguenze cliniche dell'interazione tra fluoxetina e i substrati del CYP2D6 possono non comparire per setti-

mane a causa della lunga emivita e della generazione lenta di un metabolita inibitore del CYP2D6.

La 6-mercaptopurina, il metabolita attivo dell'azatioprina, viene metabolizzata non solo dalla TPMT, ma anche dalla xantina ossidasi. La somministrazione di allopurinolo, un potente inibitore della xantina ossidasi, in associazione con dosi usuali di azatioprina o 6-mercaptopurina, può causare tossicità anche fatale (soppressione midollare).

Numerosi farmaci vengono eliminati dall'organismo attraverso sistemi di trasporto tubulare per gli anioni organici. L'inibizione di questi sistemi può causare accumulo eccessivo di farmaco. I salicilati, per esempio, riducono la clearance renale del metotrexato, un'interazione che può indurre tossicità. La secrezione tubulare contribuisce in maniera importante all'eliminazione della penicillina, processo inibito dal probenecid (con aumento dell'effetto terapeutico). In maniera analoga, l'inibizione del sistema di trasporto tubulare dei cationi da parte della cimetidina riduce la clearance renale della dofetilide, così come della procainamide e del suo metabolita attivo NAPA.

INTERAZIONI TRA FARMACI NON MEDIATE DA VARIAZIONI DELLA DISPONIBILITÀ DI FARMACO

Più farmaci possono agire su componenti distinti di un processo comune, con effetti maggiori di quelli ottenibili con un solo farmaco. Per il trattamento delle vasculopatie viene spesso istituita una terapia antitrombotica basata sulla somministrazione di antiaggreganti piastrinici (inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, aspirina, clopidogrel) e anticoagulanti (warfarin, eparine), sebbene tale associazione di farmaci comporti un aumento del rischio di sanguinamento.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) causano ulcera gastrica e il rischio di sanguinamento aumenta di circa tre volte nei pazienti trattati con warfarin che assumono anche un FANS.

L'indometacina, il piroxicam e probabilmente altri FANS antagonizzano l'effetto antipertensivo dei β-bloccanti, dei diuretici, degli ACE-inibitori e di altri farmaci. Il conseguente aumento della pressione arteriosa può essere modesto o marcato. Questo effetto non si osserva con l'aspirina e il sulindac, ma si registra con l'inibitore della ciclossigenasi 2 (COX-2) celecoxib.

La comparsa di torsioni di punta durante la terapia con antiaritmici che prolungano il tratto QT (chinidina, sotalolo, dofetilide) si osserva molto più frequentemente in pazienti che assumono anche diuretici, probabilmente a causa dell'ipokaliemia. In vitro l'ipokaliemia non solo prolunga l'intervallo QT in assenza di farmaco, ma potenzia anche il blocco farmacologico dei canali ionici che causa il prolungamento di QT. Alcuni diuretici hanno, inoltre, un'azione elettrofisiologica diretta che conduce al prolungamento del tratto QT.

La somministrazione di potassio induce un'iperkaliemia più frequente e più grave nei soggetti in cui l'eliminazione del potassio è ridotta dal trattamento concomitante con ACE-inibitori, spironolattone, amiloride o triamterene.

Gli effetti farmacologici del sildenafil sono dovuti all'inibizione della fosfodiesterasi di tipo 5 che inattiva il GMP ciclico a livello vascolare. La nitroglicerina e i nitrati impiegati nel trattamento dell'angina inducono vasodilatazione aumentando i livelli di GMP ciclico. Perciò la somministrazione contemporanea di nitrati e sildenafil può causare ipotensione grave, che può essere fatale nei pazienti con malattie cardiovascolari.

A volte la combinazione di più farmaci può aumentare l'efficacia e/o ridurre la tossicità. Queste interazioni utili sono discusse altrove in questo volume, nei capitoli dedicati alle specifiche patologie.

REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

Gli effetti benefici dei farmaci sono inevitabilmente associati al rischio di effetti indesiderati. La morbilità e la mortalità legate a questi effetti indesiderati presentano spesso problemi di diagnosi in quanto possono essere coinvolti organi e sistemi diversi e perché è possibile che tali effetti vengano scambiati per sintomi della patologia sottostante. Le reazioni avverse ai farmaci possono essere classificate in due ampi gruppi. Il primo tipo è la conseguenza dell'eccessiva azione di un farmaco, come l'aumento del sanguinamento con gli anticoagulanti o la soppressione del midollo osseo con gli antitumorali. Il secondo tipo di reazioni avverse è invece dovuto a effetti tossici non correlati alle azioni farmacologiche desiderate. Questi ultimi effetti, spesso imprevedibili (specialmente nel caso di nuovi farmaci) e frequentemente gravi, possono essere dovuti a meccanismi conosciuti o ancora ignoti.

Un farmaco può aumentare la frequenza di un evento che è comune nell'ambito di una popolazione, e tale relazione può essere particolarmente difficile da individuare; un esempio eccellente è l'aumento del numero di infarti del miocardio associato all'inibitore della COX-2 rofecoxib. I farmaci possono altresì causare effetti avversi rari e gravi, come anomalie ematologiche, aritmie o disfunzione epatica o renale. Prima dell'approvazione da parte degli enti preposti e della commercializzazione, i nuovi farmaci vengono valutati in un numero ridotto di pazienti, che normalmente presentano forme meno gravi e hanno meno patologie concomitanti rispetto ai pazienti che assumeranno il farmaco nella normale pratica clinica. Poiché negli studi clinici si valuta un numero ridotto di pazienti e, a causa delle caratteristiche di questi pazienti, generalmente gli effetti avversi rari non vengono osservati prima dell'approvazione del farmaco; il medico deve quindi essere cauto nella prescrizione di nuovi farmaci e attento alla comparsa di eventi avversi non descritti. Il chiarimento dei meccanismi responsabili degli effetti farmacologici avversi può aiutare a sviluppare composti più sicuri e consente di non somministrare il farmaco al sottogruppo di pazienti con particolare livello di rischio. I sistemi nazionali di segnalazione degli eventi avversi ai farmaci, come quello della FDA (le reazioni avverse possono essere segnalate on-line al sito www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm) e dell'ente britannico Committee on Safety of Medicines, possono essere utili. La pubblicazione o la segnalazione di una reazione avversa mai descritta può stimolare in breve tempo altre segnalazioni di reazioni non descritte in precedenza.

Occasionalmente gli effetti "avversi" possono essere valutati al fine di ottenere una nuova indicazione per il farmaco. La crescita dei capelli in pazienti gravemente ipertesi trattati con minoxidil ha portato allo sviluppo del farmaco per la ricrescita dei capelli. Il sildenafil è stato inizialmente studiato come antianginoso, ma il suo effetto nel miglioramento della disfunzione erettile non solo ha portato a una nuova indicazione per il farmaco, ma anche alla comprensione del ruolo delle fosfodiesterasi di tipo 5 nella funzione erettile. Questi esempi sono a sostegno del concetto che i medici devono essere attenti alla possibilità che sintomi inusuali possano riflettere effetti sconosciuti del farmaco.

Circa il 25-50% dei pazienti commette errori nell'assunzione dei farmaci prescritti e questi errori possono essere causa di effetti avversi ai farmaci. Analogamente, i pazienti commettono errori nell'assunzione di farmaci da banco, non leggendo o non seguendo le indicazioni riportate sulla confezione. I medici devono prendere atto del fatto che fornire informazioni sulla prescrizione non sempre garantisce l'aderenza alla terapia.

In ambiente ospedaliero i farmaci vengono somministrati in maniera controllata e l'aderenza alla terapia è in genere garantita. Possono tuttavia essere commessi errori – si può somministrare il farmaco sbagliato o la dose non corretta, oppure il farmaco può essere somministrato al paziente sbagliato – e per questo motivo si stanno studiando miglioramenti dei sistemi di distribuzione e somministrazione dei farmaci.

EPIDEMIOLOGIA

I pazienti assumono in media 10 farmaci durante un ricovero. Più grave è il paziente, più farmaci vengono somministrati e maggiore sarà il rischio di eventi avversi. Quando vengono somministrati meno di 6 farmaci a un paziente ricoverato, la probabilità di una reazione avversa è circa del 5%, ma se vengono somministrati più di 15 farmaci il rischio supera il 40%. Analisi retrospettive hanno rilevato la comparsa di eventi avversi nel 20% dei pazienti ambulatoriali. Reazioni avverse gravi possono comparire anche con i prodotti omeopatici e i farmaci da banco; esempi includono l'epatotossicità associata alla kava, la sindrome eosinofilia-mialgia associata all'L-triptofano e l'ictus associato alla fenilpropanolamina, tutte reazioni che possono essere fatali.*

Un piccolo gruppo di farmaci ampiamente utilizzati è responsabile di un enorme numero di reazioni. L'aspirina e altri FANS, gli analgesici, la digossina, gli anticoagulanti, i diuretici, gli antimicrobici, i glucocorticoidi, gli antineoplastici e gli ipoglicemizzanti sono responsabili del 90% delle reazioni avverse, anche se i farmaci coinvolti sono diversi per i pazienti ambulatoriali e quelli ricoverati.

TOSSICITÀ NON ASSOCIATA ALL'AZIONE FARMACOLOGICA DEL FARMACO

Reazioni citotossiche Il farmaco o, più comunemente, i metaboliti generati dai CYP possono legarsi covalentemente a macromolecole (quali proteine o DNA) e causare tossicità tissutale. A causa della reattività di questi

* In effetti, non appare corretto equiparare i farmaci da banco con i prodotti omeopatici. Mentre i primi sono veri e propri farmaci – si pensi, per esempio, all'acido acetilsalicilico o all'ibuprofene – i secondi sono quasi sempre soluzioni estremamente diluite di sostanze che, a volte, sono prive di qualsiasi azione farmacologica. Mentre i primi possono avere azioni tossiche – come negli esempi citati dell'L-triptofano o della fenilpropanolamina – appare estremamente improbabile che i preparati omeopatici possano avere effetti dannosi. [*N.d.C.*]

metaboliti, il legame covalente avviene spesso nelle vicinanze del sito di produzione, che è tipicamente il fegato.

Il sovradosaggio di paracetamolo (acetaminofene) rappresenta la più comune causa di epatotossicità da farmaci. Normalmente i metaboliti reattivi vengono detossificati per combinazione con il glutatione epatico. Quando tutto il glutatione viene consumato, i metaboliti legano in alternativa proteine epatiche, con conseguente danno. La necrosi epatica da ingestione di paracetamolo può essere prevenuta o ridotta dalla somministrazione di sostanze quali la *N*-acetilcisteina, che riduce il legame di metaboliti elettrofili alle proteine epatiche. Il rischio di necrosi epatica è aumentato nei pazienti trattati con farmaci quali il fenobarbital o la fenitoina, che aumentano il metabolismo dei farmaci, o l'etanolo, che consuma le riserve di glutatione. Questa tossicità si osserva anche a dosaggi terapeutici; i pazienti a rischio devono quindi essere controllati.

Meccanismi immunologici Numerosi farmaci sono molecole a basso peso molecolare (<2000) e quindi non sono immunogeni. La stimolazione di una risposta immunitaria nei confronti di un farmaco richiede in genere un'attivazione e il legame covalente a proteine, carboidrati o acidi nucleici.

Lo stimolo alla produzione di anticorpi da parte del farmaco può mediare il danno tissutale attraverso diversi meccanismi. L'anticorpo può neutralizzare il farmaco legato alla cellula e quindi distruggerla. Questo accade nell'anemia emolitica da penicilline. I complessi anticorpo-farmaco-antigene possono essere assorbiti passivamente da una cellula, che viene quindi distrutta per attivazione del complemento; è questo il caso della trombocitopenia da chinina e chinidina. La trombocitopenia da eparina insorge quando gli anticorpi contro i complessi di fattore piastrinico 4 ed eparina generano immunocomplessi che attivano le piastrine; la trombocitopenia è quindi accompagnata da trombosi "paradossa" e viene trattata con inibitori della trombina. I farmaci o i loro metaboliti attivi possono alterare un tessuto ospite rendendolo antigenico e promuovendo la formazione di autoanticorpi. Per esempio, l'idralazina e la procainamide (o i loro metaboliti attivi) possono alterare chimicamente il materiale nucleare stimolando la formazione di anticorpi antinucleari e causando in alcuni casi lupus eritematoso. L'aplasia eritrocitaria pura (vedi Cap. 102) indotta da farmaci è dovuta a una reazione immune al farmaco. La formazione di globuli rossi in colture di midollo osseo può essere inibita dalla fenitoina e dalle IgG purificate prelevate da pazienti con aplasia eritrocitaria causata da fenitoina.

La malattia da siero (vedi Cap. 311) deriva dalla deposizione di complessi farmaco-anticorpo circolanti sulla superficie endoteliale. Si attiva quindi il complemento, si generano fattori chemiotattici e si sviluppa una risposta infiammatoria nel sito di legame del complesso. Ne possono derivare atralgia, orticaria, linfoadenopatia o encefalite. Cause comuni di questa malattia sono proteine estranee (vaccini, streptochinasi, anticorpi terapeutici) e antibiotici. Molti farmaci, in particolare gli antimicrobici, gli ACE-inibitori e l'aspirina, possono scatenare anafilassi, con produzione di IgE che si legano alle membrane dei mastociti. Il contatto con un farmaco antigenico scatena una serie di reazioni biochimiche nei mastociti, che porta al rilascio di mediatori che possono causare orticaria, sibili respiratori, vampate di rossore, rinorrea e occasionalmente ipotensione.

I farmaci possono anche scatenare risposte immunitarie cellulari. Sostanze per uso topico possono interagire con gruppi sulfidrilici o aminici della pelle e reagire con linfociti sensibilizzati causando il caratteristico prurito della dermatite da contatto. Altre reazioni cutanee possono derivare dall'interazione di fattori sierici, farmaci e linfociti sensibilizzati.

DIAGNOSI E TERAPIA DELLE REAZIONI AVVERSE

I sintomi delle malattie indotte da farmaci spesso sono simili a quelli di altre patologie; inoltre, le stesse manifestazioni possono essere causate da farmaci diversi tra loro. Il riconoscimento del ruolo di uno o più farmaci in una patologia dipende dalla comprensione delle reazioni avverse ai farmaci, dall'identificazione della relazione temporale tra la somministrazione del farmaco e lo sviluppo del sintomo e dalla familiarità con le manifestazioni comuni dei farmaci. Sono state descritte numerose associazioni tra alcuni farmaci e specifiche reazioni, ma esiste sempre una "prima volta" per una nuova associazione e ogni farmaco dovrebbe essere sospettato di causare un effetto avverso se la condizione clinica è appropriata.

I sintomi legati all'azione farmacologica desiderata del farmaco sono in genere più facilmente riconoscibili di quelli legati all'immunità o ad altri meccanismi. Per esempio, effetti collaterali quali l'aritmia in pazienti trattati con digitale, l'ipoglicemia in pazienti trattati con insulina e l'emorragia in pazienti in trattamento con anticoagulanti sono più facilmente associabili a un farmaco specifico di sintomi quali la febbre o il rash cutaneo, che possono essere causati da molti farmaci o da altri fattori.

Le fonti informatiche sulle reazioni da farmaci possono essere utili. Tuttavia, gli elenchi esaustivi spesso hanno scarso senso in termini di frequenza e gravità, che può variare in maniera considerevole tra pazienti diversi.

La conoscenza della storia farmacologica del paziente è importante per la diagnosi. Si deve fare attenzione ai farmaci da banco e ai prodotti omeopatici, così come ai farmaci prescrivibili. Ciascun tipo di farmaco può essere responsabile di effetti avversi, e interazioni pericolose possono comparire tra farmaci da banco e farmaci che richiedono la prescrizione. La perdita di attività dei contraccettivi orali o della ciclosporina per concomitante utilizzo dell'erba di St. John ne è un esempio. Inoltre, è comune che un paziente venga curato da più di un medico; combinazioni di farmaci che siano additivi, contrapposti o sinergici possono quindi essere somministrate se i medici non valutano con attenzione l'anamnesi farmacologica del paziente. Ciascun medico dovrebbe valutare quali farmaci il paziente ha assunto, almeno negli ultimi 30-60 giorni, prima di prescrivere altri farmaci. La mancata efficacia di un farmaco e l'eventuale comparsa di effetti avversi vanno sempre accuratamente registrate per evitare riesposizioni inutili e potenzialmente pericolose. Un caso di frequente dimenticanza di farmaci riguarda le terapie per uso topico; per esempio, un paziente che lamenta broncospasmo può dimenticare di menzionare l'utilizzo di un β-bloccante per uso oftalmico se non su richiesta specifica. Una storia di precedenti reazioni avverse ai farmaci è comune e questa predisposizione del paziente alle malattie indotte da farmaci dovrebbe consigliare maggiore attenzione nella prescrizione di nuovi farmaci.

Valutazioni di laboratorio possono includere la dimostrazione di anticorpi sierici in alcune persone con allergie a farmaci che coinvolgono le cellule del sangue, come nell'agranulocitosi, nell'anemia emolitica e nella trombocitopenia. Per esempio, sia il chinino sia la chinidina possono causare aggregazione piastrinica in vitro in presenza di complemento e di siero di pazienti che hanno sviluppato trombocitopenia durante una terapia con questi farmaci. La valutazione di anomalie biochimiche, quali la carenza di G6PD, e dei livelli di pseudocolinesterasi sierica, così come la genotipizzazione, possono essere utili nella diagnosi, in particolare quando l'effetto avverso si è manifestato nel paziente o in un familiare.

Quando si sospetta una reazione avversa, la scomparsa del sintomo dopo che si è sospeso il farmaco incriminato è un'evidenza presuntiva della relazione tra malattia e farmaco. La conferma viene dalla ricomparsa del sintomo in seguito alla cauta reintroduzione del farmaco. Tuttavia, questo va fatto solo se la conferma può essere utile per il trattamento del paziente e se il tentativo non comporta rischi inutili. Per le reazioni avverse concentrazione-dipendenti, la riduzione della dose può condurre alla scomparsa del sintomo e l'aumento può far ricomparire la reazione. Quando la reazione è allergica, la risomministrazione del farmaco può essere molto pericolosa poiché può scatenare anafilassi. In questi casi la risomministrazione è sconsigliata, a meno che non esistano farmaci alternativi disponibili e il trattamento sia indispensabile.

Se il paziente è trattato con più farmaci quando compare una reazione avversa, è in genere possibile identificare quali farmaci possono verosimilmente esserne responsabili. È importante individuare sia il farmaco che causa la reazione avversa, sia altri eventuali agenti che ne alterano l'eliminazione. La sospensione di tutti questi farmaci può avvenire contemporaneamente o, se questo non è indicato, si può sospendere un farmaco alla volta, iniziando dai più sospetti, e osservare gli eventuali miglioramenti del paziente. Il tempo necessario perché una reazione avversa concentrazione-dipendente scompaia dipende dal tempo richiesto perché la concentrazione di farmaco scenda al di sotto dell'intervallo associato all'effetto avverso; ciò, a sua volta, dipende dalla concentrazione plasmatica iniziale e dalla velocità di eliminazione o di metabolismo del farmaco. Le reazioni avverse a farmaci con emivita lunga o quelle non direttamente correlate alla concentrazione plasmatica possono impiegare molto tempo a scomparire.

RIASSUNTO

La farmacologia clinica moderna ha lo scopo di sostituire l'uso empirico dei farmaci con terapie basate sulle conoscenze profonde dei fattori che determinano la risposta individuale al trattamento farmacologico. La farmacologia molecolare, la farmacocinetica, la genetica, gli studi clinici e l'educazione del medico contribuiscono a questo obiettivo. Nessuna risposta ai farmaci dovrebbe essere definita *idiosincrasica*: tutte le risposte hanno un meccanismo la cui comprensione potrà essere d'aiuto nell'impiego di quel farmaco o di suoi analoghi. La comprensione della variabilità delle azioni dei farmaci rende la prescrizione un processo sempre più complesso per il medico. Tuttavia, alcuni principi fondamentali dovrebbero fungere da guida:

- I benefici della terapia, sebbene definiti, dovrebbero sempre superare i rischi.

- Deve essere usata la più piccola dose necessaria a ottenere l'effetto desiderato.
- Il numero di farmaci e le dosi giornaliere devono essere mantenuti al minimo.
- Sebbene la letteratura sia in grande espansione, l'accesso alla stessa è sempre più facile; strumenti quali computer e palmari, che consentono di consultare la letteratura medica e opinioni obiettive, diventeranno sempre più diffuse.
- La genetica riveste un ruolo nel determinare la variabilità della risposta ai farmaci e potrà diventare parte della pratica clinica.
- I medici devono essere particolarmente attenti quando prescrivono o sospendono un farmaco con elevato rischio di interazioni o eventi avversi.
- I medici dovrebbero utilizzare solo un numero limitato di farmaci, da loro particolarmente conosciuto.

BIBLIOGRAFIA

Bailey DG, Dresser GK: Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. Am J Cardiovasc Drugs 4:281, 2004

Chasman DI et al: Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. JAMA 291:2821, 2004

Eichelbaum M et al: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med 57:119, 2006

Gurwitz JH: Serious adverse drug effects—Seeing the trees through the forest. N Engl J Med 354:1413, 2006

Hakonarson H et al: Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 293:2245, 2005

Johnson JA, Turner ST: Hypertension pharmacogenomics: Current status and future directions. Curr Opin Mol Ther 7:218, 2005

Kim RB: Transporters and drug discovery: Why, when, and how. Mol Pharm 3:26, 2006

Liggett SB et al: A polymorphism within a conserved β_1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and β-blocker response in human heart failure. Proc Natl Acad Sci USA 103:11288–11293, 2006

Navarro VJ, Senior JR: Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 354:731, 2006

Pirmohamed M et al: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18,820 patients. Br Med J 329:15, 2004

Rieder MJ et al: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285, 2005

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT Interval. N Engl J Med 350:1013, 2004

——— et al: Pharmacogenomics: challenges and opportunities. Ann Intern Med, 145:745, 2006

Shu Y et al: Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. Proc Natl Acad Sci USA 100:5902, 2003

Weiss ST et al: Asthma steroid pharmacogenetics: A study strategy to identify replicated treatment responses. Proc Am Thorac Soc 1:364, 2004

6 La salute della donna

Andrea Dunaif

Lo studio delle differenze biologiche tra i sessi è emerso come disciplina scientifica a sé stante. Secondo un rapporto dell'Institute of Medicine (IOM) il sesso ha molte conseguenze sui processi biologici e patologici. Tale rapporto, però, è sintetico e non approfondisce il problema. Nel 1990 è stato istituito, su iniziativa dei National Institutes of Health, l'Office of Research on Women's Health (Agenzia per la ricerca sulla salute femminile) allo scopo di sviluppare un programma per future ricerche in questo campo. Oggi lo studio della salute femminile è diventato una disciplina clinica distinta, incentrata sulle condizioni patologiche particolarmente rappresentate nel sesso femminile. L'integrazione di questa disciplina nell'ambito della medicina interna e di altre specialità è stata accompagnata da nuovi orientamenti concernenti l'assistenza sanitaria, fra cui una maggiore attenzione all'educazione delle pazienti e al loro coinvolgimento nella prevenzione delle malattie e nel processo decisionale medico.

Lo IOM, nel suo rapporto, raccomanda l'uso dei seguenti termini: *differenza sessuale* per descrivere i processi biologici che differiscono nei due sessi e *differenza di genere* per indicare le caratteristiche correlate alle influenze sociali. Le condizioni patologiche discusse in questo capitolo sono trattate dettagliatamente in altri capitoli del volume.

RISCHIO DI MALATTIA: REALTÀ E PERCEZIONE

Le principali cause di morte sono le medesime in entrambi i sessi: 1) cardiopatie; 2) neoplasie maligne; 3) malattie cerebrovascolari (Tab. 6-1; Fig. 6-1). La principale causa di morte per neoplasia, il carcinoma polmonare, è la stessa in entrambi i sessi, con tassi di mortalità più elevati di quelli per il cancro della mammella, del colon e della prostata considerati insieme. Il carcinoma mammario è la seconda causa di morte per neoplasia nelle donne, ma è responsabile del 60% di decessi in meno del carcinoma polmonare. Per gli uomini vi è una probabilità assai maggiore che per le donne di morire per suicidio, omicidio oppure in seguito a incidenti.

Per le donne il rischio di andare incontro a molte malattie aumenta all'età della menopausa, l'età mediana di comparsa della quale è pari a 51,4 anni. Nel mondo industrializzato le donne vivono un terzo della loro vita nel periodo post-menopausa. Le concentrazioni di estrogeni diminuiscono repentinamente nel climaterio, inducendo una varietà di reazioni fisiologiche e metaboliche. L'incidenza delle malattie cardiovascolari aumenta e la densità dell'osso inizia a diminuire rapidamente. Negli Stati Uniti le donne vivono in media 5 anni più a lungo degli uomini, con un'aspettativa di vita alla nascita che era, nel 2004, di 80,4 anni contro i 75,2 degli uomini. Tra gli anziani, le donne sono più numerose degli uomini, così che le malattie correlate all'età, come l'ipertensione, sono predominanti nel sesso femminile. A ogni modo, la differenza nell'aspettativa di vita tra uomini e donne è diminuita di circa 0,1 anni ogni anno, a partire dal 1980, e se continuerà questa convergenza nei dati relativi alla mortalità, si pensa che nel 2054 i tassi di mortalità saranno simili per entrambi i sessi.

Spesso la percezione del rischio di malattia, nelle donne, non è accurata. Le campagne pubbliche, volte a promuovere la consapevolezza in tal senso, hanno fatto sì che quasi il 50% delle donne, negli Stati Uniti, sappia che le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nel sesso femminile. Tuttavia, la condizione patologica che le donne temono di più è il carcinoma della mammella, sebbene i decessi derivanti da questa malattia abbiano fatto registrare una diminuzione dagli anni '90 a oggi. In qualsiasi periodo della vita di una donna, il rischio di andare incontro a un carcinoma mammario non supera mai il rapporto di 1:34. Sebbene il rischio di andare incontro a un carcinoma mammario, nella donna, tenendo conto della durata di tutta la vita, sia pari a circa 1:9, se una donna supera gli 85 anni di età è molto più probabile che muoia per malattie cardiovascolari, piuttosto che per carcinoma mammario. In altre parole, molte donne anziane sono affette da carcinoma mammario, ma muoiono per altre cause. Parimenti, solo una minoranza delle donne è consapevole del fatto che il carcinoma del polmone rappresenta la causa principale di morte per cancro anche nel sesso femminile. A queste errate convinzioni, purtroppo, si deve il perdurare della disattenzione verso fattori di rischio modificabili, come la dislipidemia, l'ipertensione e il fumo di sigaretta.

Perfino i medici tendono a non riconoscere adeguatamente il rischio femminile relativo alle malattie cardiovascolari. Un'indagine medica condotta nel 2004 ha riscontrato che donne con un rischio medio di sviluppare una malattia cardiovascolare, secondo il punteggio di rischio di Framingham, venivano, con probabilità maggiore e significativa, assegnate a una categoria di rischio inferiore rispetto agli uomini con il medesimo profilo di rischio. Inoltre i medici, di fronte ad attori che simulano attacchi di dolore toracico, sottostimano la possibilità di una coronaropatia, in misura rilevante, più nelle donne che negli uomini e più nelle donne nere che nelle bianche. Queste valutazioni, sia delle pazienti sia dei loro medici, portano a notevoli differenze nel trattamento delle malattie cardiache.

DIFFERENZE TRA I SESSI RIGUARDO ALLO STATO DI SALUTE E DI MALATTIA

MALATTIA DI ALZHEIMER

(Vedi anche Cap. 365) La malattia di Alzheimer colpisce un numero di donne all'incirca doppio rispetto agli uomini. Poiché il rischio di malattia aumenta con l'età, una parte di questa differenza tra i sessi è spiegata dal fatto che le donne vivono più a lungo degli uomini. Pur tuttavia, probabilmente anche altri fattori contribuiscono al maggior rischio, per le donne, di andare incontro alla malattia di Alzheimer, comprese le differenze di sesso nella dimensione del cervello, nella sua struttura e nella sua organizzazione funzionale. Stanno emergendo prove a conferma dell'ipotesi che esistano

TABELLA 6-1 DECESSI E PERCENTUALE DEI DECESSI TOTALI CONCERNENTI LE DIECI PRINCIPALI CAUSE DI MORTE IN BASE AL SESSO NEGLI STATI UNITI (ANNO 2003)

	Donne			Uomini		
Cause	**Ordine**	**Decessi**	**Percentuale sul totale dei decessi**	**Ordine**	**Decessi**	**Percentuale sul totale dei decessi**
Malattie cardiache	1	348 994	28	1	336 095	28
Neoplasie maligne	2	268 912	21,6	2	287 990	24
Malattie cardiovascolari	3	96 263	7,7	4	61 426	5,1
Disturbi cronici delle basse vie respiratorie	4	65 668	5,3	5	60 714	5,1
Malattia di Alzheimer	5	45 122	3,6	10	18 335	1,5
Diabete mellito	6	38 781	3,1	6	35 438	2,9
Incidenti	7	38 745	3,1	3	70 532	5,9
Influenza, polmonite	8	36 385	2,9	7	28 778	2,4
Nefrite, sindrome nefrosica, nefrosi	9	21 972	1,8	9	20 481	1,7
Setticemia	10	19 082	1,5	12	14 987	1,2
Ipertensione essenziale (primitiva), nefropatia ipertensiva	11	13 727	1,1	15	8213	0,7
Epatopatia cronica, cirrosi	12	9591	0,8	11	17 912	1,5
Malattia di Parkinson	13	7817	0,6	14	10 180	0,8
Autolesionismo (suicidio)	14	6281	0,5	8	25 203	2,1
Aggressioni (omicidi)	15	3850	0,3	13	13 882	1,2

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, *National Vital Statistics Reports*, Vol. 54, No. 13, April 19, 2006, Table 12, http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr54/nvsr54_13.pdf.

differenze, nell'espressione dei geni, specifiche per ciascuno dei due sessi, e che tali differenze non riguardino soltanto i cromosomi X e Y, ma anche alcuni autosomi. Gli estrogeni esercitano effetti pleiotropici (genomici e non) sul sistema nervoso centrale, fra cui azioni neurotrofiche in aree chiave che interessano le attività cognitive e la memoria. Le donne con malattia di Alzheimer presentano minori concentrazioni di estrogeni endogeni rispetto alle donne senza malattia di Alzheimer. Queste osservazioni hanno portato a formulare l'ipotesi che gli estrogeni esercitino un'attività neuroprotettiva.

I risultati di alcune ricerche hanno suggerito che la somministrazione di estrogeni possa migliorare la funzione cognitiva, sia nelle donne in menopausa non affette da malattia di Alzheimer sia in quelle affette. Diversi studi di osservazione hanno indicato, inoltre, che la terapia ormonale effettuata in post-menopausa potrebbe portare a una diminuzione del rischio di malattia di Alzheimer. Tuttavia, recenti indagini controllate con placebo hanno dimostrato che, nelle donne affette da malattia di Alzheimer, non vi sono miglioramenti nella progressione della malattia o nelle funzioni cognitive in seguito alla somministrazione di estrogeni in post-menopausa, protratta fino a 15 mesi. Inoltre, il Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), uno studio ausiliario nell'ambito del Women's Health Initiative (WHI), non ha riscontrato alcun beneficio, rispetto al placebo, sulla funzione cognitiva o nello sviluppo di demenza in donne di età pari o superiore ai 65 anni, sottoposte a terapie a base di soli estrogeni [estrogeno equino combinato continuo (CEE), 0,625 mg/die] oppure di estrogeni e progestinici [CEE, 0,625 mg/die, e medrossiprogesterone acetato (MPA), 2,5 mg/die]. In realtà, è stato rilevato un significativo aumento del rischio sia per la demenza sia per una moderata compromissione cognitiva nelle donne che assumevano la terapia ormonale. La possibile spiegazione per tale discrepanza di risultati tra gli studi di osservazione e quelli clinici randomizzati resta poco chiara (vedi Cap. 342).

CORONAROPATIA

(Vedi anche Cap. 237) Vi sono importanti differenze, legate al sesso, per quanto concerne la coronaropatia, la principale causa di morte di uomini e donne nei Paesi sviluppati. I tassi di mortalità per coronaropatia sono calati, negli uomini, nel corso degli ultimi 30 anni, ma sono aumentati nelle donne. Dal 1984, più donne che uomini sono morte di una malattia cardiovascolare. Gli steroidi gonadici hanno effetti importanti sull'apparato cardiovascolare e sul metabolismo lipidico Gli estrogeni aumentano le lipoproteine ad alta densità (HDL) e riducono quelle a bassa densità (LDL), mentre gli androgeni hanno esattamente l'effetto opposto. Gli estrogeni hanno effetti vasodilatatori diretti sull'endotelio vascolare, aumentano la sensibilità all'insulina e hanno proprietà antiossidanti. Si registra un drastico aumento del numero di coronaropatie dopo la menopausa, naturale o chirurgica, che suggerisce che gli estrogeni endogeni abbiano una funzione cardioprotettiva. Le donne presentano anche intervalli QT più lunghi negli elettrocardiogrammi, il che aumenta la loro suscettibilità per alcune forme di aritmia. Studi su animali indicano che la differenza tra sessi nella durata dell'intervallo QT è prodotta dall'azione degli steroidi sessuali sulla ripolarizzazione cardiaca, in parte collegata agli effetti sui canali del potassio cardiaci voltaggio-dipendenti; nelle donne si osserva una minore densità della componente rapida (I_{Kr}) della corrente ritardata di reintegrazione del potassio (I_K).

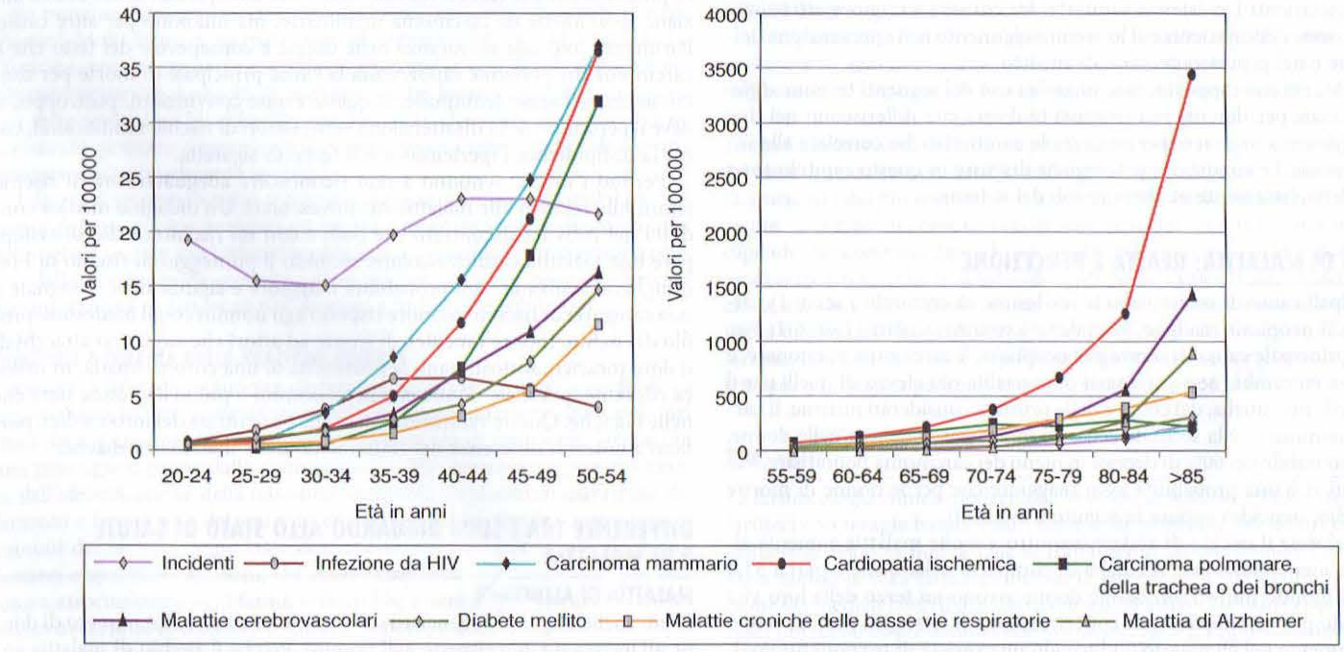


FIGURA 6-1 Casi di letalità per 100000 abitanti, relativi al 2003, per gruppi di donne americane suddivise in fasce di 5 anni. Si osservi che la scala sull'asse delle ordinate è aumentata di 100 volte nel grafico a destra rispetto a quello a sinistra. Incidenti e HIV/AIDS sono le principali cause di morte nelle donne giovani di età compresa fra 20 e 34 anni. Incidenti, carcinoma mammario e cardiopatia ischemica sono le cause principali di morte nelle donne di età compresa fra 35 e 44 anni. Il carcinoma mammario è la principale causa di morte nella fascia d'età compresa fra 45 e 49 anni e la cardiopatia ischemica diventa la principale causa di morte a partire dai 50 anni di età. Nelle donne anziane la cardiopatia ischemica resta la causa principale di morte, le malattie cerebrovascolari diventano la seconda causa di morte e il carcinoma del polmone è la causa principale fra le neoplasie. (*Da:* Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/nchs/data/statab/Mortfinal2003_worktable210r.pdf.)

La coronaropatia si presenta in modo diverso nelle donne, che sono di solito più anziane di circa 10-15 anni rispetto alla loro controparte maschile e sono più soggette a patologie concomitanti quali l'ipertensione, lo scompenso cardiaco congestizio e il diabete mellito (DM). Nello studio di Framingham la modalità d'esordio più frequente della coronaropatia, nel sesso femminile, era l'angina; nell'uomo era l'infarto miocardico. Le donne presentano con maggiore frequenza sintomi atipici, come nausea, vomito, disturbi gastrointestinali e dolori al dorso.

Le donne con infarto miocardico presentano, con maggiore probabilità, arresto cardiaco o shock cardiogeno, mentre negli uomini è più probabile la tachicardia ventricolare. Inoltre, nelle donne più giovani con infarto del miocardio la probabilità di morte è maggiore rispetto agli uomini della stessa età: sotto i 50 anni, la mortalità specifica nelle donne è doppia rispetto agli uomini della stessa età, perfino dopo l'aggiustamento statistico relativo alle differenze di gravità e di trattamento. In realtà, nella popolazione femminile il rischio di morte per infarto del miocardio è tanto maggiore quanto più il soggetto è giovane, al confronto degli uomini dello stesso gruppo di età (Fig. 6-2).

Nelle donne con dolore toracico i medici sono meno portati a sospettare la presenza di cardiopatie e meno inclini a effettuare interventi diagnostici e terapeutici. Vi sono inoltre differenze, correlate al sesso, concernenti l'accuratezza di determinate procedure diagnostiche. Nelle donne, rispetto agli uomini, l'elettrocardiogramma da sforzo comporta una percentuale maggiore di falsi positivi e di falsi negativi. Nelle donne è meno probabile che siano effettuati l'angioplastica, la terapia trombolitica e gli interventi di bypass coronarico o che vengano somministrati β-bloccanti o acido acetilsalicilico. Vi sono anche differenze nel decorso, correlate al sesso, quando le donne affette da coronaropatia vengono sottoposte a interventi terapeutici. Le donne sottoposte a intervento chirurgico di bypass coronarico sono pazienti con malattia più avanzata, presentano maggiore mortalità perioperatoria, minor sollievo dal dolore anginoso e minore pervietà del trapianto. Pur tuttavia, i tassi di sopravvivenza dopo 5 e 10 anni sono simili nei due sessi. Le donne sottoposte ad angioplastica coronarica transluminale percutanea mostrano, all'inizio, percentuali di successo (dal punto di vista clinico e angiografico) inferiori rispetto agli uomini, ma presentano un'incidenza minore di recidiva della stenosi e un miglior decorso a lungo termine. Rispetto agli uomini, le donne possono trarre un minore beneficio dalla terapia trombolitica e presentano più frequentemente gravi complicanze emorragiche. Fattori quali l'età più avanzata, il maggior numero di condizioni morbose concomitanti e la maggiore gravità della coronaropatia al momento delle manifestazioni o delle terapie, nel sesso femminile, sembrano in grado di spiegare almeno in parte le differenze osservate tra i due sessi.

La colesterolemia elevata, l'ipertensione, il fumo di sigaretta, l'obesità, la scarsa concentrazione di colesterolo HDL, il diabete e l'assenza di attività fisica sono importanti fattori di rischio per le coronaropatie, sia nel sesso maschile sia in quello femminile. L'ipertrigliceridemia totale è un fattore di rischio indipendente di coronaropatia nelle donne, ma non negli uomini. La bassa concentrazione ematica del colesterolo HDL e il diabete sono fattori di rischio più importanti nelle donne che negli uomini. Il fumo è un importante fattore di rischio di coronaropatia nelle donne, poiché esso accelera l'aterosclerosi, esercita un effetto negativo diretto sulla funzione cardiaca e si associa a una menopausa più precoce. I farmaci che riducono la colesterolemia sono ugualmente efficaci negli uomini e nelle donne per la prevenzione primaria e secondaria delle coronaropatie. Nondimeno, a causa dell'erronea convinzione che le donne si trovino in una condizione di minor rischio di coronaropatia, esse sono sottoposte a meno interventi, rispetto agli uomini, concernenti i fattori di rischio modificabili. Al contrario di quanto avviene negli uomini, studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la somministrazione di acido acetilsalicilico non è efficace nella prevenzione primaria delle coronaropatie nelle donne, ma riduce significativamente il rischio di ictus ischemico. Anche la prevenzione secondaria, nelle donne con coronaropatia diagnosticata, non è ottimale. Al momento dell'avvio dello studio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), un'indagine concernente la prevenzione secondaria nelle donne con coronaropatia diagnosticata, solamente il 30% delle donne arruolate nello studio era sottoposto a terapia con β-bloccanti e solamente il 45% era in terapia con farmaci ipolipemizzanti.

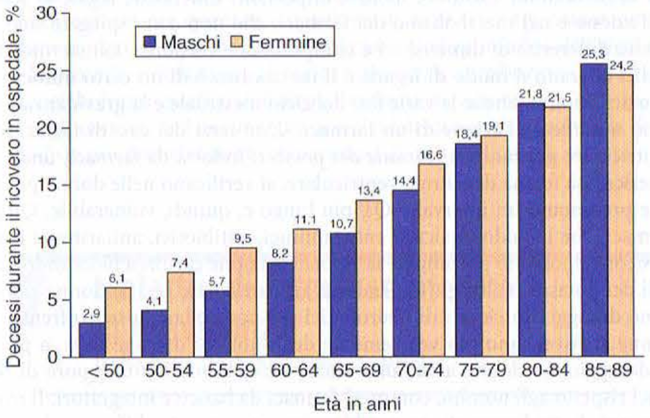


FIGURA 6-2 Percentuali di decessi durante il ricovero ospedaliero per infarto miocardico in donne e uomini, rispetto all'età. La mortalità globale durante il ricovero è risultata pari al 16,7% nelle donne e all'11,5% negli uomini, ma era il doppio nelle donne di età inferiore a 50 anni, in confronto agli uomini dello stesso gruppo di età. L'interazione tra sesso ed età è risultata significativa ($p < 0{,}001$). (*Da:* V. Vaccarino et al., *N Engl J Med* 341:217, 1999; riproduzione autorizzata.)

Le differenze legate al sesso nella prevalenza della coronaropatia, gli effetti biologici benefici dell'estradiolo sull'apparato cardiovascolare e la riduzione del rischio di coronaropatia, negli studi di osservazione, nelle donne che ricevevano una terapia ormonale, hanno portato all'impiego diffuso di quest'ultima nella prevenzione della coronaropatia. Tuttavia, il WHI, che ha studiato più di 16 000 donne a cui erano stati somministrati CEE + MPA oppure placebo e più di 10 000 donne sottoposte a isterectomia, a cui era stato somministrato il solo CEE oppure un placebo, non è stato in grado di dimostrare un beneficio nell'impiego della terapia ormonale ai fini della prevenzione primaria e secondaria delle coronaropatie. Inoltre, la terapia con CEE + MPA è stata associata a un incremento del rischio di coronaropatia, soprattutto nel corso del primo anno di trattamento, mentre l'impiego del CEE da solo non aumentava né riduceva il rischio di coronaropatia. Non sono state riscontrate prove di un effetto cardioprotettivo degli estrogeni durante studi clinici randomizzati di piccole dimensioni, nel corso dei quali era stato somministrato estradiolo per via orale o transdermica. Coloro che non condividono questa ipotesi sostengono che il tipo di estrogeno somministrato o la via di somministrazione scelta possano essere stati responsabili della mancata riduzione del rischio di coronaropatia. All'interno del WHI si è registrata un'indicazione di riduzione del rischio di coronaropatia nelle donne di età compresa fra 50 e 59 anni, che avevano iniziato allora una terapia con il solo CEE. Questi risultati suggeriscono che l'età in cui si inizia la terapia ormonale sia un elemento critico per l'effetto cardioprotettivo e si sposano con l'ipotesi del "timing". Secondo questa ipotesi, la terapia ormonale postmenopausale produce effetti diversi a seconda dello stadio della malattia aterosclerotica della paziente. Effetti avversi si registrano in presenza di lesioni avanzate e instabili. Questa ipotesi è attualmente oggetto di indagine in una serie di studi clinici randomizzati. La terapia ormonale è trattata ulteriormente nel capitolo 342.

DIABETE MELLITO

(Vedi anche Cap. 338) Le donne sono maggiormente sensibili degli uomini all'insulina. Ciò nonostante, la prevalenza del DM tipo 2 è simile in ambedue i sessi. Esiste una differenza legata al sesso nella relazione tra i livelli di androgeni endogeni e il rischio di DM: livelli più elevati di testosterone biodisponibile sono associati a un aumento del rischio nelle donne, mentre livelli minori di testosterone biodisponibile sono associati a un incremento del rischio negli uomini. La sindrome dell'ovaio policistico e il DM gestazionale, condizioni diffuse tra le donne in età premenopausale, sono associati in modo significativo a un aumento del rischio di sviluppare DM di tipo 2. Le donne in premenopausa con diabete mellito perdono l'effetto cardioprotettivo dell'appartenenza al sesso femminile e presentano valori di incidenza di coronaropatia identici a quelli del sesso maschile. Queste donne presentano un deficit della funzione endoteliale, nonché una riduzione delle risposte coronariche di vasodilatazione, con conseguente predisposizione alle complicanze cardiovascolari. Le donne che presentano DM sono più predisposte a sviluppare un'ipertrofia del ventricolo sinistro. Nel WHI, la somministrazione di CEE + MPA ha ridotto significativamente l'incidenza di DM, mentre il CEE da solo ha determinato soltanto una tendenza alla diminuzione dell'incidenza di DM.

IPERTENSIONE

(Vedi anche Cap. 241) Dopo i 60 anni di età, negli Stati Uniti l'ipertensione è più frequente nelle donne che negli uomini, in gran parte a causa dell'elevata prevalenza dell'ipertensione nei gruppi di età più avanzata e della più lunga sopravvivenza delle donne. L'ipertensione sistolica isolata è presente nel 30% delle donne ultrasessantenni. Gli ormoni sessuali influiscono sulla pressione arteriosa. Le donne con pressione arteriosa normale, come pure le donne ipertese, presentano valori di pressione arteriosa più elevati durante la fase follicolare, piuttosto che durante la fase luteinica. Nell'ambito del Nurses Health Study, il rischio relativo di ipertensione era ri-

sultato pari a 1,8 nelle donne che assumevano i contraccettivi orali dell'epoca, ma tale rischio è minore con i nuovi preparati contraccettivi a basse dosi. La terapia ormonale sostitutiva non si accompagna a ipertensione. Tra le cause di ipertensione secondaria figura la preponderanza, nel sesso femminile, della displasia fibromuscolare dell'arteria renale.

I benefici del trattamento dell'ipertensione sono stati straordinari sia nelle donne sia negli uomini. In una metanalisi concernente gli effetti del trattamento dell'ipertensione (Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trial) è stata rilevata, nel sesso femminile, una riduzione del rischio di ictus e di eventi cardiovascolari gravi. L'efficacia dei diversi farmaci antipertensivi sembra essere comparabile nei due sessi; nondimeno, le donne possono andare incontro a un maggior numero di effetti collaterali. Per esempio, nelle donne è più probabile la comparsa di tosse in seguito alla somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori).

MALATTIE AUTOIMMUNI

(Vedi anche Cap. 312) La maggior parte delle malattie autoimmuni si manifesta più frequentemente nelle donne che negli uomini. Fra le malattie autoimmuni vi sono quelle che interessano la tiroide e il fegato, come pure il lupus, l'artrite reumatoide, la sclerodermia, la sclerosi multipla e la porpora trombocitopenica idiopatica. Non vi sono differenze fra i due sessi, però, nell'incidenza del diabete di tipo 1. La spondilite anchilosante presenta una maggiore incidenza nel sesso maschile. Le differenze tra i due sessi, per quanto riguarda le malattie da infezioni batteriche, sono relativamente scarse. In generale, le differenze di sesso concernenti le malattie virali possono essere spiegate con comportamenti differenti, come per esempio l'esposizione alle infezioni e il ricorso alle vaccinazioni. Sono state rilevate differenze legate al sesso sia nelle risposte immuni sia nelle reazioni indesiderate ai vaccini. Per esempio, vi è una preponderanza femminile per quanto riguarda la comparsa dell'artrite post-vaccinazione.

I meccanismi di queste differenze correlate al sesso restano oscuri. Le risposte immunitarie di adattamento sono più intense nelle donne che negli uomini, il che potrebbe essere spiegato con l'azione stimolante esercitata dagli estrogeni e con l'azione inibitrice esercitata dagli androgeni sui mediatori cellulari dell'immunità. Coerentemente con l'ipotesi di un importante ruolo svolto dagli ormoni prodotti dalle gonadi, si registrano una variazione delle risposte immunitarie durante il ciclo mestruale e, inoltre, modificazioni dell'attività di determinati disturbi autoimmuni, in seguito a castrazione o a gravidanza (per es., l'artrite reumatoide e la sclerosi multipla possono presentare remissioni durante la gravidanza). Nondimeno, la maggioranza degli studi dimostra che gli estrogeni e i progestinici esogeni, somministrati nell'ambito della terapia ormonale sostitutiva, come pure i contraccettivi, non alterano l'incidenza e il decorso delle malattie autoimmuni. Si è ipotizzato che l'esposizione agli antigeni fetali, dovuta anche alla presenza di cellule fetali circolanti persistenti in determinati tessuti, sia responsabile del maggior rischio di reazioni autoimmuni nel sesso femminile. Vi è chiaramente un'importante componente genetica nei fenomeni di autoimmunità, come è indicato dalle associazioni di tipo familiare e dalle associazioni HLA, tipiche di molte di queste malattie. Tuttavia, non vi è dimorfismo sessuale nei tipi HLA.

INFEZIONE DA HIV

(Vedi anche Cap. 182) Le donne rappresentano il 50% delle persone con infezione da HIV in tutto il mondo, che ammontano a 40 milioni. L'AIDS è un'importante causa di morte nelle donne giovani (Fig. 6-1). I rapporti eterosessuali con partner a rischio rappresentano la modalità di trasmissione a più rapida crescita e le donne, in questo caso, si trovano in una condizione di rischio maggiore rispetto agli uomini. Questa maggiore suscettibilità è in parte spiegata da un incremento della prevalenza, nel sesso femminile, di malattie a trasmissione sessuale. Alcuni studi hanno suggerito la possibilità di un aumento del rischio di trasmissione del virus HIV in associazione con la contraccezione ormonale. Si è rilevato che il progesterone aumenta la suscettibilità all'infezione in modelli di HIV rappresentati da primati non umani. Nelle donne, inoltre, è più probabile l'infezione da parte di varianti multiple del virus rispetto a quanto avviene negli uomini. Le donne con infezione da HIV manifestano un decremento più rapido delle cellule CD4 rispetto agli uomini. Al confronto di questi ultimi, le donne con infezione da HIV vanno incontro più spesso a candidosi, ma presentano una minore prevalenza di sarcoma di Kaposi.

Altre malattie a trasmissione sessuale, come l'infezione da *Chlamydia* e la gonorrea, sono importanti cause di infertilità nelle donne. L'infezione da papillomavirus predispone al carcinoma della cervice uterina.

OBESITÀ

(Vedi anche Cap. 75) La prevalenza dell'obesità è maggiore nelle donne che negli uomini e, secondo un recente studio condotto dall'Agency for Healthcare Quality and Research, più dell'80% dei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica è rappresentato da donne. Gravidanze e menopausa sono fattori di rischio predisponenti. Vi sono differenze legate al sesso nella distribuzione del grasso corporeo. Le donne, caratteristicamente, presentano un modello di distribuzione gluteale e femorale, detto ginoide, mentre gli uomini presentano un modello centrale, detto androide. Gli steroidi gonadici sembrano essere i principali regolatori della distribuzione del tessuto adiposo corporeo attraverso un certo numero di effetti diretti su tale tessuto. Studi condotti sugli esseri umani suggeriscono inoltre che gli steroidi gonadici possano svolgere un ruolo nella regolazione dell'assunzione di cibo e nel dispendio energetico.

In entrambi i sessi l'obesità della parte superiore del corpo, caratterizzata dall'aumento del grasso viscerale, è associata a un aumento del rischio di malattie cardiovascolari e di diabete. Nelle donne le concentrazioni di androgeni endogeni sono positivamente associate all'obesità della parte superiore del corpo e la somministrazione di androgeni incrementa il grasso viscerale. Al contrario, negli uomini esiste una relazione inversa tra i livelli di androgeni endogeni e l'obesità centrale. Inoltre, la somministrazione di androgeni riduce il grasso viscerale negli uomini con obesità centrale. I motivi di queste differenze tra i due sessi, rispetto alla relazione tra grasso viscerale e androgeni, sono al momento sconosciuti. L'obesità incrementa il rischio della donna di ammalarsi di alcuni tipi di neoplasia, in particolare il carcinoma mammario postmenopausale e il carcinoma dell'endometrio, in parte perché il tessuto adiposo fornisce una fonte extragonadica di estrogeni attraverso l'aromatizzazione degli androgeni surrenalici e ovarici in circolo (in particolare, la conversione dell'androstenedione in estrone). L'obesità aumenta il rischio di infertilità, di aborti spontanei e di complicanze in corso di gravidanza.

OSTEOPOROSI

(Vedi anche Cap. 348) L'osteoporosi è circa cinque volte più frequente nelle donne in postmenopausa rispetto agli uomini dello stesso gruppo di età. Le fratture del bacino derivanti dall'osteoporosi sono una causa importante di morbilità nelle donne anziane. Negli uomini, nel corso della vita, si accumula una maggiore massa ossea e la perdita di tessuto osseo avviene più lentamente che nelle donne. Differenze sessuali relative alla massa ossea si rilevano fin dall'infanzia. L'assunzione di calcio e vitamina D e l'azione degli estrogeni svolgono un ruolo importante nella formazione dell'osso e della riduzione della massa ossea. In particolare, nel corso dell'adolescenza l'assunzione di calcio è un fattore determinante del picco di massa ossea. Il deficit di vitamina D è sorprendentemente frequente nelle donne anziane, verificandosi nel 40% delle donne che vivono a latitudini settentrionali. Nell'osso sono stati identificati recettori per gli ormoni estrogeni e per gli androgeni. Il deficit di estrogeni si accompagna a un aumento dell'attività degli osteoclasti e a una diminuzione del numero delle unità di formazione dell'osso, con conseguente perdita netta di osso. L'enzima aromatasi, che converte gli androgeni in estrogeni, è anch'esso presente nell'osso. Recenti studi dimostrano che gli estrogeni rappresentano un importante fattore determinante della massa ossea sia negli uomini sia nelle donne (negli uomini gli estrogeni derivano dall'aromatizzazione degli androgeni).

FARMACOLOGIA

Mediamente, le donne hanno un peso corporeo minore, organi più piccoli, una percentuale di grasso corporeo maggiore e meno liquidi corporei totali degli uomini. Esistono, inoltre, importanti differenze, legate al sesso, nell'azione e nel metabolismo dei farmaci, che non sono spiegate solo da queste differenze di dimensioni e composizione corporea. Gli steroidi gonadici alterano il modo di legarsi e il metabolismo di un certo numero di farmaci. Inoltre, anche le varie fasi del ciclo mestruale e la gravidanza possono modificare l'azione di un farmaco. Due terzi dei casi di tachicardia ventricolare polimorfica (*torsade des pointes*) indotta da farmaci, una rara e pericolosa forma di aritmia ventricolare, si verificano nelle donne poiché esse presentano un intervallo QT più lungo e, quindi, vulnerabile. Questi farmaci, che includono alcuni antistaminici, antibiotici, antiaritmici e antipsicotici, possono prolungare la ripolarizzazione cardiaca bloccando i canali del potassio voltaggio-dipendenti, in particolare I_{Kr}. Le donne richiedono dosaggi più elevati di neurolettici per controllare la schizofrenia. Le donne si risvegliano più velocemente degli uomini dall'anestesia, a parità di dosaggio. Le donne assumono anche un quantitativo maggiore di farmaci rispetto agli uomini, compresi farmaci da banco e integratori. Il maggior uso di medicamenti, in combinazione con queste differenze biologiche, potrebbe spiegare la più elevata incidenza di reazioni avverse ai farmaci riportata tra le donne.

DISTURBI PSICOLOGICI

(Vedi anche Cap. 386) La depressione, l'ansia, le alterazioni affettive e dell'alimentazione (bulimia e anoressia nervosa) sono più frequenti nelle don-

ne che negli uomini. Studi epidemiologici compiuti sia nei Paesi sviluppati sia nei Paesi in via di sviluppo hanno rilevato, coerentemente, che la depressione maggiore è due volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini e che la differenza tra i sessi diventa evidente nelle fasi precoci dell'adolescenza. La depressione si manifesta nel 10% delle donne durante la gravidanza e nel 10-15% delle donne durante il post-partum. Vi è un'elevata probabilità di recidiva della depressione post-partum dopo gravidanze successive. L'incidenza della depressione maggiore diminuisce dopo l'età di 45 anni e non aumenta con la comparsa della menopausa. La depressione sembra avere una prognosi peggiore nelle donne che negli uomini: gli episodi durano più a lungo e vi è un tasso inferiore di remissioni spontanee. La schizofrenia e i disturbi bipolari si manifestano in maniera uguale nei due sessi, sebbene possano rilevarsi differenze per quanto riguarda i sintomi.

Fattori biologici e sociali spiegano la maggiore prevalenza dei disturbi depressivi nelle donne. Gli uomini presentano livelli più alti del neurotrasmettitore serotonina; anche gli steroidi gonadici influenzano l'umore e le loro fluttuazioni durante il ciclo mestruale sono state collegate ai sintomi della sindrome premestruale. Gli ormoni sessuali influenzano in modo diverso la risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene allo stress. Il testosterone sembra indebolire la risposta del cortisolo all'ormone di rilascio della corticotropina. Livelli troppo bassi o eccessivamente elevati di estrogeni possono attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

DISTURBI DEL SONNO

(Vedi anche Cap. 28). Esistono notevoli differenze legate al sesso per quanto riguarda il sonno e i suoi disturbi. Durante il sonno, le donne mostrano un aumento dell'attività a onde lente, differenze nella comparsa delle onde delta e un aumento del numero di fusi del sonno. Il testosterone modula il controllo nervoso del respiro e i meccanismi che regolano l'attività delle prime vie respiratorie. Gli uomini presentano una maggiore prevalenza di apnee notturne. La somministrazione di testosterone a uomini con ipogonadismo, così come alle donne, aumenta il numero degli episodi di apnea notturna. Le donne affette dalla sindrome dell'ovaio policistico, un disturbo caratterizzato da iperandrogenismo, presentano un aumento della prevalenza di apnea ostruttiva notturna; gli episodi di apnea sono positivamente correlati alle concentrazioni di testosterone in circolo. Per contro, il progesterone aumenta la frequenza respiratoria: in passato, infatti, i progestinici sono stati utilizzati per il trattamento dell'apnea notturna.

ABUSO DI SOSTANZE PSICOATTIVE E DI TABACCO

(Vedi anche Capp. 387 e 390) L'abuso di sostanze psicoattive è più frequente negli uomini che nelle donne. Pur tuttavia, un terzo degli americani che soffrono di alcolismo è costituito da donne. La diagnosi di alcolismo è formulata con meno probabilità nelle donne rispetto agli uomini. Gli uomini fanno maggiormente ricorso a strutture di trattamento per la dipendenza da alcol o da sostanze stupefacenti. Con maggiore probabilità gli uomini si recano presso strutture specificamente orientate al trattamento della dipendenza da alcol o da stupefacenti, mentre le donne tendono a rivolgersi a un medico di base o a uno specialista in disturbi mentali, considerando il problema di natura psicosociale. L'alcolismo nell'ultimo periodo della vita è più frequente nelle donne che negli uomini. In media, le donne alcoliste bevono meno degli uomini alcolisti, ma mostrano lo stesso grado di invalidità. Le concentrazioni di alcol nel sangue sono più elevate nelle donne che negli uomini per quantità equivalenti di alcol (con aggiustamento in rapporto al peso corporeo). Questa maggiore biodisponibilità dell'alcol nel sesso femminile è dovuta sia al minor volume di distribuzione, sia al più lento metabolismo gastrico dell'alcol, derivante da una minore attività, rispetto agli uomini, dell'enzima gastrico alcol deidrogenasi. Inoltre, le donne alcoliste più probabilmente abuseranno di tranquillanti, di sedativi e di amfetamine. Le donne alcoliste presentano una mortalità maggiore rispetto alle donne non alcoliste e agli uomini alcolisti. Inoltre, sembra che nel sesso femminile le epatopatie e le altre condizioni morbose derivanti dall'alcol si sviluppino dopo periodi di assunzione eccessiva più brevi e per quantità di alcol inferiori rispetto a quanto accade nel sesso maschile. L'abuso di alcol, inoltre, presenta particolari rischi per il sesso femminile, poiché influenza negativamente la fertilità e la salute della prole (sindrome fetale da alcol). Perfino un uso moderato di alcol fa aumentare il rischio di carcinoma mammario, di ipertensione e di ictus nella donna.

Il consumo di tabacco è maggiore nel sesso maschile, ma la prevalenza dei fumatori maschi sta diminuendo più velocemente di quella delle fumatrici. Il fumo fa aumentare marcatamente il rischio di malattie cardiovascolari nelle donne in premenopausa ed è, inoltre, associato a una diminuzione dell'età in cui si verifica la menopausa. Le donne che fumano vanno più probabilmente incontro a broncopneumopatia cronica ostruttiva e a carcinoma del polmone rispetto agli uomini, anche in presenza di una minore esposizione al fumo di tabacco.

VIOLENZA CONTRO LE DONNE

La violenza domestica è la causa più frequente di lesioni fisiche nelle donne, più della somma di tutti gli altri tipi di lesioni (derivanti da stupri, rapine e incidenti automobilistici). Le aggressioni sessuali rappresentano uno dei crimini più frequenti contro le donne. Una donna su cinque, negli Stati Uniti, riferisce di avere subito aggressioni sessuali durante la propria vita. Le donne adulte sono più probabilmente vittime di violenza da parte dei mariti, degli ex mariti o di conoscenti piuttosto che da parte di estranei. La violenza domestica non riconosciuta può essere alla base di determinati quadri clinici, come il dolore addominale cronico, le cefalee, l'abuso di sostanze psicotrope e i disturbi dell'alimentazione, oltre che di manifestazioni più evidenti come i traumi.

RIASSUNTO

Lo studio della salute femminile è ormai una disciplina matura e l'importanza delle differenze legate al sesso nei processi biologici è attualmente ben conosciuta. È chiaro che la comprensione dei meccanismi che ne sono alla base avrà un impatto sulla salute degli individui di entrambi i sessi. Per esempio, gli estrogeni sono ormai riconosciuti come importanti regolatori della densità ossea negli uomini, così come nelle donne. Chiarire la biologia dell'azione degli ormoni sessuali ha determinato la progettazione di nuovi farmaci con effetti ormonali agonisti e antagonisti tessuto-specifici. Queste scoperte renderanno possibile modulare in modo selettivo le azioni degli ormoni sessuali, sia negli uomini sia nelle donne, al fine di prevenire e trattare le malattie.

BIBLIOGRAFIA

Hsia J et al: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. Arch Intern Med 166:357, 2006

Mendelsohn ME, Karas RH: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 308:1583, 2005

Mosca L et al: National Study of Physician Awareness and Adherence to Cardiovascular Disease Prevention Guidelines. Circulation 111:499, 2005

Ridker PM et al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 352:1293, 2005

Special Section Women's Health. Science 308:1569, 2005

Turgeon JL et al: Hormone therapy: Physiological complexity belies therapeutic simplicity. Science 304:1269, 2004

Wizemann TM, Pardue M-L (eds): *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington, DC, National Academy of Sciences, 2001

7 Malattie di interesse medico in gravidanza

Robert L. Barbieri, John T. Repke

Ogni anno negli Stati Uniti si registrano circa 4 milioni di parti. In una percentuale significativa di casi sussistono condizioni patologiche concomitanti. Trent'anni fa molte malattie di interesse internistico rappresentavano una controindicazione alla gravidanza. Oggi, i progressi dell'ostetricia, della neonatologia, dell'anestesiologia ostetrica e della medicina interna hanno portato a un aumento delle probabilità che il decorso della gravidanza risulti eccellente, sia per la madre sia per il feto, pur in presenza di condizioni patologiche. Affinché la gravidanza abbia successo, è necessario che si verifichino importanti adattamenti fisiologici, come un marcato aumento della gittata cardiaca. I problemi medici che interferiscono con gli adattamenti fisiologici della gravidanza comportano un aumento del rischio di un decorso negativo. In alcuni casi la gravidanza può indurre un peggioramento di una condizione patologica preesistente.

IPERTENSIONE (Vedi anche Cap. 241)

Nel corso della gravidanza la gittata cardiaca aumenta fino al 40%, soprattutto a causa di un aumento della gittata sistolica. La frequenza cardiaca aumenta di circa 10 battiti al minuto durante il terzo trimestre. Nel secondo

trimestre di gravidanza le resistenze vascolari sistemiche diminuiscono, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Nel corso della gravidanza una pressione arteriosa di 140/90 mmHg viene considerata eccessivamente elevata e si associa a un aumento della morbilità e della mortalità perinatale. In tutte le donne gravide la misurazione della pressione arteriosa deve essere effettuata in posizione seduta, poiché in molte pazienti il decubito laterale comporta la lettura di valori inferiori a quelli registrati in posizione seduta. Per formulare la diagnosi di ipertensione sono necessari due reperti di pressione arteriosa elevata, a distanza di almeno 6 ore. L'ipertensione nel corso della gravidanza è di solito provocata da preeclampsia da ipertensione cronica da ipertensione gravidica o da nefropatie.

PREECLAMPSIA

Una percentuale di donne gravide compresa fra il 5 e il 7% va incontro a *preeclampsia*, ovvero all'insorgenza di ipertensione (pressione arteriosa > 140/90 mmHg) accompagnata da proteinuria (>300 mg nelle 24 ore), dopo 20 settimane di gestazione. Sebbene manchi una precisa conoscenza dei fattori placentari che provocano la preeclampsia, il risultato finale consiste in un vasospasmo e in un danno endoteliale in vari organi. L'eccessiva secrezione placentare di un antagonista del fattore di crescita dell'endotelio vascolare che viene prodotto naturalmente, una tirosinchinasi solubile denominata *soluble fsm-like tyrosine kinase 1*, e la diminuita secrezione del fattore di crescita placentare possono contribuire alla disfunzione endoteliale, all'ipertensione e alla proteinuria osservata nella preeclampsia. Le cellule endoteliali glomerulari si presentano rigonfie e invadono il lume vascolare. La preeclampsia si accompagna ad anomalie dell'autoregolazione della circolazione cerebrale, con aumento del rischio di ictus per valori di pressione arteriosa prossimi a quelli normali. Tra i fattori di rischio relativi allo sviluppo della preeclampsia figurano la nulliparità, il diabete mellito, precedenti anamnestici di nefropatia, di ipertensione arteriosa cronica o di preeclampsia, l'età precoce o avanzata (<15 o >35 anni), l'obesità, la mutazione del fattore V di Leiden, il gene T235 dell'angiotensinogeno, la mutazione G20210A del gene per la protrombina, la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e la gravidanza multipla.

La *preeclampsia grave* consiste nella comparsa di ipertensione e di proteinuria, accompagnate da alterazioni funzionali a carico del sistema nervoso centrale (cefalea, visione confusa, convulsioni, coma). Fanno parte del quadro il marcato innalzamento della pressione arteriosa (oltre 160/110 mmHg), la grave proteinuria (oltre 5 g nelle 24 ore), l'oliguria o l'insufficienza renale, l'edema polmonare, le lesioni degli epatociti (evidenziate da concentrazioni di ALT più che raddoppiate rispetto ai valori massimi dell'intervallo di normalità), la trombocitopenia (valori <100 000/μl) o la coagulazione intravascolare disseminata. La *preeclampsia lieve* è definita dall'associazione di ipertensione di recente insorgenza, accompagnata da proteinuria e da edemi, in assenza di segni di grave preeclampsia. La *sindrome HELLP* (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*; emolisi, innalzamento della concentrazione ematica degli enzimi epatici, trombocitopenia) rappresenta un sottogruppo particolare di preeclampsia grave ed è la causa principale di morbilità e di mortalità in questa malattia. La presenza di alterazioni della funzione piastrinica e della coagulazione fa aumentare ulteriormente il rischio di ictus.

T PREECLAMPSIA

La preeclampsia si risolve in poche settimane dopo il parto. Nelle donne gravide con preeclampsia prima della 37ª settimana di gestazione, il parto riduce la morbilità materna ma espone il feto ai rischi legati al parto prematuro. Il trattamento della preeclampsia è arduo, poiché richiede al medico di soppesare le esigenze della madre e del feto e di prendere decisioni terapeutiche che permettano anche la sopravvivenza del bambino. In generale, prima del termine le donne con *lieve* preeclampsia possono essere trattate in modo conservativo con il riposo a letto e con il rigoroso monitoraggio della pressione arteriosa e della funzione renale, accompagnati da un'attenta sorveglianza del feto. Nel caso di donne con *grave* preeclampsia, si consiglia il parto a meno che la paziente non possa essere ritenuta idonea a seguire un trattamento conservativo in un centro ospedaliero specializzato. Nell'eclampsia grave, quando il termine previsto per il parto naturale è ancora lontano, l'attesa consente di ottenere alcuni benefici per il feto, pur con rischi significativi per la madre.

Il trattamento definitivo della preeclampsia è rappresentato dal parto, con la conseguente eliminazione anche della placenta. Nelle pazienti con grave preeclampsia il trattamento incisivo dell'ipertensione (PA >160/110) riduce il rischio di accidenti cerebrovascolari. Il labetalolo o l'idralazina per via endovenosa rappresentano i farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento della preeclampsia. L'idralazina per via endovenosa può associarsi a un maggior numero di episodi di ipertensione materna rispetto al labetalolo. In alternativa possono essere impiegati i calcio-antagonisti. La pressione arteriosa elevata deve essere ridotta lentamente, per evitare l'insorgenza di ipotensione, con diminuzione dell'afflusso di sangue destinato alla placenta. *Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), come pure i bloccanti recettoriali dell'angiotensina, devono essere evitati nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza a causa degli effetti collaterali sullo sviluppo fetale.* Le donne gravide trattate con ACE-inibitori vanno spesso incontro a oligoidramnios, che può essere provocato da diminuzione della funzione renale fetale.

Il solfato di magnesio rappresenta il trattamento di scelta per la prevenzione e per la terapia delle crisi convulsive eclamptiche. Due ampi studi clinici randomizzati hanno dimostrato la superiorità del solfato di magnesio rispetto alla fenitoina (difenilidantoina) e al diazepam; recentemente un altro vasto studio clinico randomizzato ha dimostrato l'efficacia del solfato di magnesio nel ridurre il rischio di convulsioni e, probabilmente, il rischio di morte materna. Il magnesio può evitare l'insorgenza di episodi convulsivi interagendo con i recettori dell'acido *N*-metil-D-aspartico (NMDA) nel sistema nervoso centrale (SNC). Data la difficoltà di prevedere le convulsioni eclamptiche sulla base della gravità della malattia, si consiglia, una volta presa la decisione di dar luogo al parto, che a tutte le pazienti con diagnosi di preeclampsia venga somministrato solfato di magnesio (vedi la seguenti **Linee guida**).

LINEE GUIDA PER LA SOMMINISTRAZIONE DI SOLFATO DI MAGNESIO PER LA PROFILASSI DEGLI EPISODI CONVULSIVI NELLE DONNE IN TRAVAGLIO CON PREECLAMPSIA

Via intramuscolare	Via endovenosa
10 g (5 g per via intramuscolare in profondità in ciascuna natica)[a]	6 g in bolo in 15 minuti 1-3 g/ora mediante pompa per infusione continua
5 g per via intramuscolare in profondità ogni 4 ore, in sedi alternate	È possibile preparare una miscela in 100 ml di cristalloide; se viene effettuata un'iniezione endovenosa in bolo, si deve preparare una soluzione al 20% da iniettare alla velocità massima di 1 g/minuto 40 g di $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ in 1000 ml di Ringer lattato; regolare alla velocità di 25-75 ml/ora (1-3 g/ora)[a]

[a] Preparata come una soluzione al 50%.

IPERTENSIONE ESSENZIALE CRONICA

La gravidanza complicata da ipertensione essenziale cronica si accompagna a diminuzione della crescita fetale intrauterina e ad aumento della mortalità perinatale. Le donne gravide con ipertensione cronica si trovano in una condizione di maggior rischio di preeclampsia e di abruptio placentae. Le donne con ipertensione cronica devono essere sottoposte a un'attenta e completa valutazione prima dell'inizio della gravidanza, sia per identificare i fattori eziologici sui quali è possibile intervenire per curare l'ipertensione, sia per garantire che gli antipertensivi prescritti non comportino effetti indesiderati nei confronti del feto e sull'andamento della gravidanza (è il caso degli ACE-inibitori e dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina). I farmaci più spesso utilizzati per il trattamento dell'ipertensione cronica in gravidanza sono l'α-metildopa, il labetalolo e la nifedipina. Una valutazione di base della funzione renale è necessaria per distinguere gli effetti dell'ipertensione cronica dal sopraggiungere di uno stato di preeclampsia, qualora l'ipertensione peggiori nel corso della gravidanza. Non vi sono dati convincenti che dimostrino che il trattamento di una lieve ipertensione cronica migliori il decorso perinatale.

IPERTENSIONE GRAVIDICA

Si tratta dell'insorgenza di ipertensione nel corso della gravidanza o nelle prime 24 ore dopo il parto, in assenza di ipertensione cronica persistente e di altri segni di preeclampsia. L'ipertensione gravidica (gestazionale) non complicata e che non progredisce verso la preeclampsia non si è dimostrata associata a un decorso sfavorevole della gravidanza o a una prognosi negativa a lungo termine.

NEFROPATIE (Vedi anche Capp. 272 e 280)

La gravidanza normale è caratterizzata da un aumento del tasso (velocità) di filtrazione glomerulare e della clearance della creatinina. Ciò si verifica in seguito all'aumento del flusso ematico plasmatico e della pressione di filtrazione glomerulare. Le pazienti con sottostante nefropatia e ipertensione sono a rischio di peggioramento dell'ipertensione durante la gravidanza. Qualora compaia preeclampsia, la lesione dell'endotelio capillare che ne risulta può rendere difficile il trattamento di queste pazienti. In generale le pazienti con nefropatia e ipertensione traggono beneficio da un trattamento incisivo della pressione arteriosa. È essenziale, inoltre, che queste pazienti vengano adeguatamente seguite già prima che avvenga il concepimento, in modo che possa essere effettuata un'accurata valutazione dei rischi prima del-

l'inizio della gravidanza e che si possa procedere all'attuazione di terapie adeguate e di corretti aggiustamenti della posologia. In generale, quando prima della gravidanza la creatininemia è inferiore a 133 μmmol/l (<1,5 mg/dl), la prognosi è favorevole. Quando la nefropatia peggiora nel corso della gravidanza, è essenziale una stretta collaborazione fra il neurologo e lo specialista in medicina materno-fetale, in modo che le decisioni relative al parto possano essere assunte in base alle possibili conseguenze derivanti dalla prematurità del neonato e alle sequele renali a lungo termine per la madre.

CARDIOPATIE

VALVULOPATIE

(Vedi anche Cap. 230) Si tratta delle condizioni patologiche che più spesso complicano l'andamento della gravidanza.

Stenosi mitralica È la valvulopatia che più frequentemente provoca la morte nel corso della gravidanza. L'aumento della volemia, l'incremento della gittata cardiaca e la tachicardia indotti dalla gravidanza possono aumentare il gradiente pressorio transmitralico e provocare edema polmonare nelle donne con stenosi mitralica. La gravidanza associata a stenosi mitralica di vecchia data può dar luogo a ipertensione polmonare. Sono stati riportati casi di morte improvvisa quando si è lasciato che si verificasse un'ipovolemia in tale condizione. L'attento controllo della frequenza cardiaca, soprattutto durante il travaglio e il parto, riduce al minimo l'impatto della tachicardia e del ridotto tempo di riempimento ventricolare sulla funzione cardiaca. La donna gravida affetta da stenosi mitralica si trova in una condizione di maggior rischio relativamente allo sviluppo di fibrillazione atriale e di altre tachiaritmie. È consigliato il trattamento medico della stenosi mitralica grave e della fibrillazione atriale grave mediante la somministrazione di digossina e β-bloccanti. Nel corso della gravidanza è possibile effettuare la valvuloplastica con palloncino.

Insufficienza mitralica e steno-insufficienza aortica Entrambe queste condizioni sono generalmente ben tollerate durante la gravidanza. La diminuzione delle resistenze vascolari solitamente indotta dalla gravidanza riduce il rischio di insufficienza cardiaca in tali condizioni morbose. Di regola il prolasso mitralico non rappresenta una fonte di problemi per le donne gravide e la stenosi aortica, a meno che non sia assai grave, è ben tollerata. Nei casi di maggiore gravità della stenosi aortica, può essere indicata la limitazione dell'attività fisica oppure la valvuloplastica con palloncino.

CARDIOPATIE CONGENITE

(Vedi anche Cap. 229) La presenza di una lesione cardiaca congenita nella madre accresce le probabilità che il prodotto del concepimento presenti, alla nascita, una cardiopatia congenita. In questi casi è consigliato lo screening ecografico prenatale del feto per il rilievo di eventuali anomalie cardiache. Difetti settali, atriali o ventricolari sono di solito ben tollerati nel corso della gravidanza, in assenza di ipertensione polmonare, purché le condizioni cardiache della donna prima dell'inizio della gravidanza siano sufficientemente buone. Nelle pazienti con shunt intracardiaci è generalmente consigliato l'uso di filtri per l'aria nei set per infusione endovenosa durante il travaglio e il parto.

ALTRE CARDIOPATIE

La tachicardia sopraventricolare (vedi Cap. 226) è una comune complicanza cardiaca della gravidanza. Il trattamento è identico a quello delle pazienti non gravide e la tolleranza fetale a farmaci quali l'adenosina e i calcio-antagonisti è accettabile. In caso di necessità, può essere effettuata la cardioversione elettrica, che è generalmente ben tollerata sia dalla madre sia dal feto.

La cardiomiopatia peri-partum (vedi Cap. 231) è un'infrequente condizione patologica della gravidanza associata a miocardite, la cui eziologia è ancora oggi ignota. Il trattamento è volto a ottenere un sollievo sintomatico e a migliorare la funzione cardiaca. Molte pazienti si riprendono completamente; in altre persiste una cardiomiopatia dilatativa progressiva. Poiché è stata segnalata la possibilità di recidive in successive gravidanze, si deve consigliare alla paziente di evitare ulteriori gravidanze dopo l'accertamento della cardiomiopatia peri-partum.

LESIONI CARDIACHE SPECIFICHE CHE SI ASSOCIANO A GRAVIDANZE AD ALTO RISCHIO

Sindrome di Marfan (Vedi anche Cap. 357) La sindrome di Marfan è una condizione patologica autosomica dominante, associata a rischio elevato di morbilità materna. Circa il 15% delle donne gravide affette da sindrome di Marfan va incontro a importanti manifestazioni cardiovascolari nel corso della gravidanza, ma fortunatamente il tasso di sopravvivenza si avvicina al 100%. Un diametro dell'aorta ascendente inferiore a 40 mm viene considerato associato a un decorso favorevole della gravidanza. Alcuni autori ritengono utile la profilassi con β-bloccanti, pur in assenza di studi clinici su vasta scala che ne dimostrino l'efficacia.

Ipertensione polmonare (Vedi anche Cap. 244) La mortalità materna nei casi di grave ipertensione polmonare è elevata. L'ipertensione polmonare primitiva rappresenta una controindicazione alla gravidanza, la cui interruzione può essere consigliabile, in questi casi, allo scopo di salvare la vita della madre. Nella sindrome di Eisenmenger (associazione di ipertensione polmonare con shunt sinistra-destra da anomalie congenite; vedi Cap. 229) si verifica spesso la morte della madre e del feto. Un'ipotensione sistemica può presentarsi dopo una perdita di sangue, dopo una manovra di Valsalva prolungata o dopo un'anestesia regionale. Una temibile complicanza è rappresentata dalla morte improvvisa secondaria all'ipotensione. Il trattamento di queste pazienti è assai difficile; in questi casi si raccomanda il monitoraggio emodinamico invasivo durante il travaglio e il parto.

Nelle pazienti con ipertensione polmonare il parto per via vaginale è emodinamicamente meno impegnativo del taglio cesareo, che va riservato ai casi in cui sussistano specifiche indicazioni ostetriche.

TROMBOSI VENOSA PROFONDA ED EMBOLIA POLMONARE (Vedi anche Cap. 256)

L'ipercoagulazione è uno stato caratteristico della gravidanza. La trombosi venosa profonda (TVP), infatti, compare in circa 1 su 2000 gravidanze. Negli Stati Uniti l'embolia polmonare è una delle più frequenti cause di morte materna. Nelle donne gravide, la TVP si verifica molto più frequentemente nell'arto inferiore sinistro, a causa della compressione della vena iliaca sinistra da parte dell'arteria iliaca destra e dell'utero. La resistenza alla proteina C attivata, causata da una mutazione a carico del gene del fattore V di Leiden, fa aumentare il rischio di TVP e di embolia polmonare nel corso della gravidanza. In circa il 25% dei casi di TVP in gravidanza, le pazienti sono portatrici dell'allele relativo al fattore V di Leiden. La presenza di questa mutazione si accompagna anche a un aumento del rischio di grave preeclampsia. Ulteriori mutazioni geniche che si accompagnano a TVP durante la gravidanza riguardano la mutazione G20210A della pro-trombina (eterozigoti e omozigoti) e la mutazione C677T della metilenetetraidrofolato riduttasi (omozigoti).

T TROMBOSI VENOSA PROFONDA

La diagnosi e il trattamento incisivo della TVP e della sospetta embolia polmonare sono necessari per ottimizzare il decorso per la madre e per il feto. In generale, tutte le modalità diagnostiche e terapeutiche consentite nella donna non gravida devono essere utilizzate anche in gravidanza. La terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare o con eparina non frazionata è indicata nella donna gravida con TVP. La somministrazione di eparina a basso peso molecolare può essere associata a un aumento del rischio di ematoma epidurale nelle donne sottoposte ad anestesia epidurale durante il travaglio. Un modo di affrontare questo problema consiste nel passare dalla somministrazione di eparina a basso peso molecolare alla somministrazione di eparina non frazionata prima della data prevista per il parto. La terapia con warfarin è controindicata sia nel primo trimestre, a causa della possibile comparsa di condrodisplasia punctata nel feto, sia nel secondo e nel terzo trimestre a causa del rischio di atrofia ottica e di ritardo mentale. Quando si verifica una trombosi venosa profonda post-partum, la terapia con eparina a basso peso molecolare per 7-10 giorni può essere seguita da una terapia con warfarin della durata di 3-6 mesi. Il warfarin non è controindicato in caso di allattamento al seno.

MALATTIE ENDOCRINE

DIABETE MELLITO

(Vedi anche Cap. 338) Nel corso della gravidanza l'unità fetoplacentare induce importanti mutamenti di natura metabolica il cui obiettivo consiste nel dirigere il glucosio e gli aminoacidi verso il feto, mentre la madre utilizza i chetoni e i trigliceridi per le proprie necessità metaboliche. Questi cambiamenti metabolici sono accompagnati da insulino-resistenza materna causata, in parte, da produzione placentare di steroidi, di una variante dell'ormone della crescita e di lattogeno placentare. Sebbene la gravidanza sia stata assimilata a uno stato di "digiuno accelerato", essa è meglio caratterizzabile come una "chetosi accelerata". Nel corso della gravidanza, dopo il digiuno notturno la glicemia è inferiore di 0,8-1,1 mmol/l (15-20 mg/dl) rispetto allo stato non gravidico. Ciò è dovuto all'utilizzazione del glucosio da parte del feto. Nelle fasi precoci della gravidanza il digiuno può dar luogo a concentrazioni di glucosio circolante nell'ambito di 2,2 mmol/l (40 mg/dl), con comparsa di sintomi di ipoglicemia. A fronte della diminuzione della glicemia

materna, le concentrazioni plasmatiche di acido idrossibutirrico e di acido acetoacetico aumentano fino a 2-4 volte il valore normale dopo il digiuno.

T DIABETE MELLITO IN GRAVIDANZA

La gravidanza complicata dal diabete mellito è associata a morbilità e mortalità (materna e perinatale) più elevate. Per la paziente che ha intenzione di affrontare una gravidanza sono importanti la consulenza e il trattamento prima del concepimento, che possono ridurre significativamente il rischio di malformazioni congenite e migliorare l'esito della gravidanza. La somministrazione integrativa di acido folico riduce l'incidenza di difetti del tubo neurale fetale, che si manifestano più spesso nei feti di madri diabetiche. Inoltre, il controllo ottimale della glicemia durante i periodi più importanti dell'organogenesi riduce la frequenza di altre anomalie congenite come l'agenesia sacrale, la displasia caudale, l'agenesia renale e i difetti settali ventricolari.

Una volta iniziata la gravidanza, il controllo della glicemia deve essere effettuato in modo più incisivo che nelle donne diabetiche non gravide. Oltre ai cambiamenti di natura dietetica, ciò richiede più frequenti monitoraggi della glicemia e, spesso, comporta ulteriori iniezioni di insulina o l'uso di pompe per infusione. La glicemia a digiuno deve essere mantenuta a valori inferiori a 5,8 mmol/l (<105 mg/dl) senza superare il valore di 7,8 mmol/l (140 mg/dl). A cominciare dal terzo trimestre, la sorveglianza regolare della glicemia materna, come pure della crescita fetale (ecografia ostetrica) e dell'ossigenazione fetoplacentare (monitoraggio della frequenza cardiaca fetale o profilo biofisico), migliorano il decorso della gravidanza. Poiché nella paziente diabetica gravida senza vasculopatie sussiste un maggior rischio di macrosomia fetale, è importante controllare la crescita fetale con esami clinici ed ecografici. La macrosomia fetale si associa a un aumento del rischio di traumi da parto del feto e della madre. Le donne gravide con diabete si trovano in una condizione di rischio maggiore di preeclampsia, mentre in quelle con vasculopatie sussiste un maggior rischio di ritardo di crescita intrauterina del feto e di morte in utero. Nelle pazienti con nefropatia diabetica e retinopatia proliferativa è stato stabilito che quando un controllo incisivo della glicemia si accompagna a una sorveglianza intensiva, materna e fetale, il decorso della gravidanza è spesso eccellente.

Man mano che la gravidanza procede, il controllo della glicemia può divenire più difficoltoso in conseguenza di un aumento della resistenza all'insulina. A causa della ritardata maturazione dei feti di madri diabetiche, il parto precoce deve essere evitato a meno che non vi siano prove biochimiche di maturità del polmone fetale. In generale gli sforzi per conseguire il controllo della glicemia e per mantenere la gravidanza fino al termine previsto sono associati a una buona prognosi sia per la madre sia per il neonato.

DIABETE GESTAZIONALE

Tutte le donne gravide devono essere sottoposte a controlli per evidenziare un eventuale diabete gestazionale (gravidico), a meno che non appartengano a gruppi a basso rischio. Le donne considerate a basso rischio di diabete in gravidanza sono quelle di età inferiore ai 25 anni, quelle con un indice di massa corporea inferiore a 25 kg/m^2, che non hanno precedenti anamnestici di macrosomia né parenti di primo grado affetti da diabete e, infine, che non appartengono a gruppi etnici a rischio elevato (afroamericane, ispaniche, discendenti di americani autoctoni). Una tipica strategia bifasica per la formulazione della diagnosi di diabete gestazionale consiste nella somministrazione di una dose di carico di 50 grammi di glucosio per via orale, effettuando una misurazione isolata della glicemia dopo 60 minuti. Se la concentrazione di glucosio plasmatico è inferiore a 7,8 mmol/l (<140 mg/dl) il test è considerato normale. Per valori glicemici superiori a 7,8 mmol/l (>140 mg/dl) si impone la somministrazione di una dose di 100 mg di glucosio per via orale, previo accertamento della glicemia a digiuno, con successive misurazioni dopo 1, 2 e 3 ore (curva glicemica). I valori glicemici normali sono, rispettivamente: <5,8 mmol/l (<105 mg/dl); 10,5 mmol/l (190 mg/dl); 9,1 mmol/l (165 mg/dl); 8 mmol/l (145 mg/dl). Alcuni centri adottano criteri più rigidi, considerando come valore soglia iniziale una concentrazione <7,5 mmol/l (<135 mg/dl) e valori <5,3 mmol/l (<95 mg/dl), <10 mmol/l (<180 mg/dl), <8,6 mmol/l (<155 mg/dl) e <7,8 mmol/l (<140 mg/dl) come limiti massimi per il test di tolleranza del glucosio in 3 ore.

Le donne gravide con diabete gestazionale presentano un rischio maggiore di andare incontro a preeclampsia e di partorire neonati di peso eccessivo rispetto all'età gestazionale (macrosomia), con possibilità di lesioni materne da parto. I feti sono a rischio di ipoglicemia e di traumi da parto (lesioni del plesso brachiale).

T DIABETE GESTAZIONALE

Il trattamento del diabete gestazionale con una terapia in due tempi, il primo di solo regime dietetico, seguito dalla somministrazione di insulina qualora con la sola dieta non si ottenga un controllo adeguato della glicemia [glicemia a digiuno <5,6 mmol/l (<100 mg/dl) e glicemia postprandiale dopo 2 ore dal pasto <7 mmol/l (<126 mg/dl)], è associato a una riduzione del rischio di trauma da parto per il feto. Di recente è divenuto piuttosto diffuso l'impiego di un agente ipoglicemizzante orale, la gliburide, per trattare il diabete gestazionale che non risponde adeguatamente al solo regime dietetico. Sono tuttavia necessari ulteriori dati sulla sicurezza e l'efficacia della gliburide prima che questa possa sostituirsi all'insulina come trattamento farmacologico d'elezione. Le donne con diabete gestazionale vanno incontro a un rischio di diabete del 40% entro 10 anni dalla gravidanza durante la quale hanno manifestato il disturbo. Pertanto, tutte le donne con pregresso diabete gestazionale dovrebbero essere informate sulle strategie di prevenzione del diabete e sottoposte a regolari controlli.

TIREOPATIE

(Vedi anche Cap. 335) Nel corso della gravidanza l'aumento della globulina legante la tiroxina indotto dagli estrogeni provoca un aumento delle concentrazioni di T_3 e T_4 totali, la cui quota libera, però, non varia in gravidanza, così come non cambia la concentrazione di TSH (ormone tireostimolante).

La tiroide di solito presenta un incremento di volume nel corso della gravidanza. L'ipertiroidismo materno si verifica in circa 2 gravidanze su 1000 e, generalmente, è ben tollerato dalla donna gravida. L'esistenza di questa malattia deve essere sospettata dal medico sulla base del quadro clinico. Molti degli adattamenti fisiologici legati alla gravidanza possono apparire come segni sfumati di ipertiroidismo. Sebbene le donne gravide siano in grado di tollerare un lieve ipertiroidismo senza conseguenze indesiderate, forme più gravi possono indurre aborto spontaneo o travaglio prematuro. La comparsa di una tempesta tireotossica si accompagna a un rischio significativo di mortalità materna.

T IPERTIROIDISMO IN GRAVIDANZA

L'*ipertiroidismo* in gravidanza deve essere valutato e trattato con decisione. La terapia di scelta prevede l'impiego del propiltiouracile. Poiché questo farmaco attraversa la barriera placentare, deve essere utilizzata la minima dose efficace per mantenere la T_4 libera ai valori più elevati nell'ambito della normalità. Il metimazolo attraversa la placenta in misura ancora maggiore del propiltiouracile ed è stato associato al verificarsi di aplasia cutis congenita. Il radioiodio non deve essere utilizzato nel corso della gravidanza, né per eseguire scintigrafie né a fini terapeutici, a causa dei suoi effetti sulla tiroide fetale. In caso di emergenza può rendersi necessario un trattamento aggiuntivo con β-bloccanti e con una soluzione satura di ioduro di potassio. Soprattutto durante il primo trimestre di gravidanza, l'ipertiroidismo è estremamente difficile da tenere sotto controllo, mentre ciò è più facile nel terzo trimestre.

L'obiettivo della terapia dell'*ipotiroidismo* consiste nel mantenere la concentrazione sierica di TSH nell'ambito della normalità. Per ottenere questo, il farmaco di scelta è la tiroxina. I bambini nati da donne con elevate concentrazioni plasmatiche di TSH (e tiroxinemia totale normale) durante la gravidanza ottengono risultati inferiori alla norma nei test neuropsicologici. Nel corso della gravidanza la dose di tiroxina necessaria a mantenere la concentrazione di TSH nell'ambito della normalità è più elevata. Secondo i dati emersi da una ricerca, la dose media giornaliera per la terapia sostitutiva con tiroxina, necessaria per mantenere il TSH nell'ambito della normalità, varia da 0,1 mg prima della gravidanza fino a un massimo di 0,15 mg durante la gravidanza. Poiché il maggiore fabbisogno di tiroxina inizia già a partire dalla quinta settimana di gestazione, uno degli approcci consigliati è quello di incrementare il dosaggio di tiroxina del 30% non appena si accerta la gravidanza e, in seguito, aggiustare il dosaggio misurando regolarmente il TSH.

MALATTIE EMATOLOGICHE

La gravidanza è stata anche descritta come uno stato di anemia fisiologica. In parte, la riduzione della concentrazione dell'emoglobina deriva dalla diluizione; tuttavia, i deficit di ferro e di acido folico rappresentano le principali cause di anemia correggibile nel corso della gravidanza.

Nelle popolazioni a rischio elevato di emoglobinopatie (vedi Cap. 99) deve essere effettuata l'elettroforesi dell'emoglobina nel quadro nello screening prenatale. Le emoglobinopatie possono essere associate ad aumenti di morbilità e di mortalità materne e fetali. Il trattamento è mirato, in rapporto alla particolare emoglobinopatia, ed è generalmente il medesimo per le donne gravide e per quelle non gravide. Il giudizio diagnostico prenatale di emoglobinopatia nel feto è facilmente formulabile e deve essere discusso con i futuri genitori, sia prima della gravidanza sia durante le fasi precoci di questa.

Una trombocitopenia si osserva comunemente nel corso della gravidanza. Nella maggior parte dei casi si tratta di trombocitopenie gestazionali be-

nigne, ma la diagnosi differenziale deve comprendere le trombocitopenie immunitarie (vedi Cap. 109) e la preeclampsia. Una trombocitopenia materna può anche essere causata da eventi ostetrici gravissimi (per es., ritenzione del feto in utero, sepsi, abruptio placentae ed embolie di liquido amniotico).

MALATTIE NEUROLOGICHE

La cefalea, durante la gravidanza, è solitamente del tipo emicranico (vedi Cap. 15), una condizione che può aggravarsi, migliorare o non essere influenzata dalla gravidanza stessa. Una cefalea di nuova comparsa o il peggioramento di una precedente cefalea, soprattutto se associati a offuscamento della vista, può essere un segnale di eclampsia (vedi sopra) o di pseudotumor cerebri (una forma di ipertensione endocranica benigna; vedi Cap. 29). Il riscontro di diplopia, causata dalla paralisi del VI paio di nervi cranici, depone per la presenza di pseudotumor cerebri. Il rischio di crisi convulsive nelle pazienti con epilessia aumenta nel periodo post-partum, ma non in modo significativo durante la gravidanza; il trattamento è discusso nel capitolo 363. Il rischio di ictus è generalmente ritenuto maggiore nel corso della gravidanza, a causa di una condizione di ipercoagulabilità del sangue; tuttavia, alcune ricerche indicano che il periodo di rischio è prevalentemente rappresentato dal post-partum, sia per la forma ischemica sia per quella emorragica. Le linee guida concernenti l'uso dell'eparina sono riassunte sopra (vedi "Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare"). Poiché il warfarin è teratogeno, il suo uso deve essere evitato.

La nuova insorgenza di un'alterazione motoria durante la gravidanza è indicativa della comparsa di chorea gravidarum, che è una variante della corea di Sydenham associata alla febbre reumatica e all'infezione da streptococco (vedi Cap. 315). La corea può ripresentarsi nel corso di successive gravidanze. Le pazienti con preesistente sclerosi multipla (vedi Cap. 375) vanno incontro a una diminuzione del rischio di recidiva a mano a mano che la gravidanza prosegue; per contro, vi è un aumento del rischio di attacchi durante il periodo post-partum. Si deve *evitare* la somministrazione di β-interferone alle gravide con sclerosi multipla; eventuali recidive moderate o gravi possono essere trattate senza pericolo somministrando glucocorticoidi. Infine, alcuni tumori, in particolare gli adenomi ipofisari e i meningiomi (vedi Cap. 374), possono manifestarsi nel corso della gravidanza poiché la loro crescita può essere accelerata da fattori ormonali.

Le neuropatie periferiche associate alla gravidanza comprendono la paralisi di Bell (paralisi idiopatica del nervo facciale; vedi Cap. 379), la quale si manifesta con una frequenza circa tre volte maggiore durante il terzo trimestre di gravidanza e nell'immediato post-partum rispetto alla popolazione generale. La terapia con glucocorticoidi deve seguire le linee guida valide anche per le pazienti non gravide. Le neuropatie da compressione sono frequenti nelle ultime fasi della gravidanza, presumibilmente in conseguenza della ritenzione idrica. La sindrome del tunnel carpale (nervo mediano) si manifesta con dolore e parestesie alla mano, spesso con aggravamento notturno, e successivamente con debolezza dei muscoli dell'eminenza tenar. Il trattamento è generalmente conservativo; può essere utile l'immobilizzazione del polso, mentre le infiltrazioni di glucocorticoidi e l'intervento chirurgico possono essere rimandati. La meralgia parestesica (nervo cutaneo femorale laterale) consiste in manifestazioni dolorose e parestesie alla superficie laterale della coscia, in assenza di debolezza; le pazienti di solito si rassicurano nell'apprendere che si tratta di sintomi benigni, dei quali ci si può attendere la remissione spontanea dopo il termine della gravidanza.

Nel corso della gravidanza il ricorso alle tecniche diagnostiche per immagine deve essere prudente. Alcuni centri clinici richiedono un consenso espresso formalmente da parte delle pazienti gravide prima dell'esecuzione di una risonanza magnetica (RM). Dati sperimentali indicano che la RM con campi elettromagnetici ad alta energia può esercitare effetti teratogeni sui roditori. Tuttavia, ricerche effettuate in donne gravide che svolgevano l'attività di tecnico in prossimità di apparecchiature per la RM non hanno dimostrato rischi per il feto, perfino in seguito a un'esposizione cronica. Durante il primo trimestre di gravidanza non viene somministrato, di solito, il mezzo di contrasto paramagnetico gadolinio, poiché esso supera la barriera ematoencefalica. Anche la tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo è considerata sicura, soprattutto per il fatto che si tratta di una procedura veloce, che comporta una bassa dispersione di radiazioni e che permette una facile schermatura del contenuto pelvico. Quando possibile, deve essere evitata la somministrazione di mezzi di contrasto iodati.

MALATTIE GASTROINTESTINALI ED EPATICHE

Fino al 90% delle gestanti accusa nausea e vomito durante il primo trimestre di gravidanza. Occasionalmente l'iperemesi gravidica richiede il ricovero per prevenire la disidratazione. Talora si impone la nutrizione parenterale.

La malattia di Crohn può presentare esacerbazioni nel secondo e nel terzo trimestre. La colite ulcerosa è associata a esacerbazioni nel primo trimestre e durante il primo periodo dopo il parto. Il trattamento medico di queste malattie durante la gravidanza è identico al trattamento al di fuori della gravidanza (vedi Cap. 289).

Esacerbazioni di una colecistopatia vengono osservate comunemente durante la gravidanza. In parte ciò può essere dovuto ad alterazioni indotte dalla gravidanza sul metabolismo della bile e degli acidi grassi. La colestasi intraepatica della gravidanza è, generalmente, un evento che si verifica nel terzo trimestre. Questa condizione può essere accompagnata da intenso prurito, con aumento della mortalità fetale. Si è ipotizzato che la deposizione di sali biliari a livello placentare possa contribuire a una progressiva insufficienza uteroplacentare. Pertanto, una volta formulata la diagnosi di colestasi intraepatica, deve essere effettuata una regolare sorveglianza del feto. Sono stati segnalati risultati favorevoli in seguito alla somministrazione di acido ursodesossicolico.

La steatosi epatica acuta è una rara complicanza della gravidanza. Spesso la steatosi epatica acuta della gravidanza viene confusa, nella formulazione della diagnosi, con la sindrome HELLP (vedi sopra, "Preeclampsia") o con la preeclampsia grave. La diagnosi differenziale può essere facilitata dalle indagini morfologiche e dalle valutazioni di laboratorio. La steatosi epatica acuta gravidica è generalmente caratterizzata da bilirubinemia marcatamente aumentata, da iperammoniemia e da ipoglicemia. Il trattamento della steatosi acuta gravidica consiste in una terapia di supporto. Sono stati descritti casi di recidive in gravidanze successive.

In tutte le donne gravide deve essere effettuato lo screening relativo all'epatite B; questo risultato è importante per i pediatri che si occuperanno del neonato dopo il parto. A tutti i lattanti va praticata la vaccinazione contro l'epatite B. Ai bambini nati da madri portatrici del virus dell'epatite B devono essere somministrate anche immunoglobuline specifiche, preferibilmente entro 72 ore dalla nascita. Lo screening per l'epatite C è raccomandato per i soggetti ad alto rischio di esposizione.

INFEZIONI

INFEZIONI BATTERICHE

A parte la vaginosi batterica, le più frequenti infezioni batteriche della gravidanza interessano le vie urinarie (vedi Cap. 282). Molte donne gravide presentano batteriuria asintomatica, per lo più dovuta alla stasi provocata dagli effetti del progesterone sulla muscolatura liscia ureterale e vescicale, nonché alla compressione da parte dell'utero ingrandito nelle fasi più avanzate della gravidanza. In se stessa questa condizione non si associa a un decorso sfavorevole della gravidanza. Nondimeno, in assenza di trattamento la batteriuria asintomatica può dar luogo a pielonefrite sintomatica. In effetti, circa il 75% dei casi di pielonefrite in gravidanza rappresenta il risultato di una batteriuria asintomatica non trattata. Tutte le donne gravide devono essere sottoposte precocemente a un'indagine di screening con urinocultura per individuare eventuali casi di batteriuria asintomatica. Successivi esami mediante strisce reattive sono indicati per le donne a rischio elevato, come quelle con trait falciforme o con precedenti infezioni delle vie urinarie. Tutte le donne che risultano positive devono essere sottoposte a trattamento.

Il dolore addominale e la febbre durante la gravidanza creano un problema clinico. L'ipotesi diagnostica che comporta maggiori preoccupazioni è l'infezione amniotica intrauterina. L'infezione amniotica segue comunemente la rottura delle membrane, ma ciò non avviene sempre. In generale la terapia antibiotica non è consigliata quale misura di attesa in tali circostanze. Nel sospetto di un'infezione intrauterina è generalmente indicata l'induzione del parto, contemporaneamente a una terapia antibiotica. L'infezione amniotica intrauterina è, nella maggior parte dei casi, provocata da patogeni quali l'*Escherichia coli* e gli streptococchi di gruppo B. Nelle gravidanze a termine in condizioni di rischio elevato, oppure quando il parto avviene prima del termine, è consigliata la profilassi di routine, durante il parto, nei confronti delle malattie provocate da streptococchi di gruppo B. La penicillina G e l'ampicillina rappresentano i farmaci di scelta. Nelle pazienti allergiche alla penicillina è consigliabile utilizzare la clindamicina. Per ridurre la morbilità neonatale dovuta agli streptococchi di gruppo B si raccomanda, per tutte le donne gravide tra la 35ª e la 37ª settimana, lo screening per l'infezione da parte di questi streptococchi, con trattamento antibiotico durante il parto di tutte le donne che risultano infette.

Le infezioni post-partum sono una causa significativa di morbilità e di mortalità materna. Sebbene siano rare dopo il parto per via vaginale, le endometriti post-partum hanno luogo nel 5% delle pazienti in cui viene praticato il taglio cesareo in elezione e nel 25% dei casi di parto cesareo d'emergenza in seguito a travaglio prolungato. La profilassi antibiotica deve esse-

re effettuata in tutte le pazienti che vengono sottoposte a taglio cesareo. Poiché nella maggior parte dei casi le endometriti post-partum sono di origine microbica, si consiglia di effettuare una copertura antibiotica ad ampio spettro con una penicillina, un aminoglicoside e metronidazolo (vedi Cap. 157). La maggior parte delle pazienti guarisce in 72 ore. Nei casi di mancata reazione al trattamento antibiotico per l'endometrite post-partum, è necessario prendere in considerazione la tromboflebite settica pelvica. Le indagini morfologiche possono essere utili per la formulazione della diagnosi, che è soprattutto una diagnosi clinica di esclusione. Le pazienti con tromboflebite settica pelvica presentano, generalmente, una tachicardia sproporzionata rispetto alla febbre e migliorano rapidamente dopo la somministrazione di eparina.

In tutti i casi va effettuato lo screening prenatale relativo alle infezioni gonococciche o da *Chlamydia*, le quali, se confermate, dovranno essere specificamente e tempestivamente trattate. Il ceftriaxone e l'azitromicina rappresentano le terapie di scelta (vedi Capp. 137 e 169).

INFEZIONI VIRALI

Infezione da citomegalovirus L'infezione virale in gravidanza rappresenta un problema di entità significativa. La causa più frequente di infezioni virali congenite negli Stati Uniti è rappresentata dal citomegalovirus (CMV) (vedi Cap. 175). Le percentuali di donne gravide con anticorpi anti-CMV raggiungono valori del 50-90%, ma solo raramente ha luogo un'infezione neonatale da CMV. Più spesso è la prima infezione da CMV in corso di gravidanza a creare il rischio di infezione congenita. Nessuno dei trattamenti considerati attualmente validi durante la gravidanza si è dimostrato in grado di proteggere efficacemente il feto. Inoltre, è impossibile prevedere in quali casi il feto potrà andare incontro a infezioni da CMV pericolose per la vita. I casi gravi di infezione da CMV nel neonato sono caratterizzati principalmente dalla comparsa di petecchie, epatosplenomegalia e ittero. Possono svilupparsi condizioni patologiche come corioretinite, microcefalia, calcificazioni endocraniche, epatite, anemia emolitica e porpora. È stato descritto l'interessamento del SNC con conseguenti alterazioni psicomotorie, oculari, uditive e dentali.

Rosolia (Vedi anche Cap. 186) Il virus della rosolia è notoriamente teratogeno. L'infezione rubeolica nel primo trimestre comporta un rischio elevato di anomalie fetali, sebbene tale rischio diminuisca in modo significativo nel corso della gravidanza. La rosolia congenita può essere diagnosticata attraverso il prelievo di sangue dal cordone ombelicale, mediante la ricerca delle IgM specifiche nel sangue fetale. Tutte le donne gravide devono essere sottoposte alle indagini volte a evidenziare le condizioni di immunità verso il virus della rosolia. In realtà, tutte le donne in età fertile, gravide o no, devono essere sottoposte a tali indagini e, se necessario, devono essere vaccinate. L'incidenza della rosolia congenita negli Stati Uniti è estremamente bassa.

Herpesvirus (Vedi anche Cap. 172) L'acquisizione dell'infezione erpetica genitale durante la gravidanza si associa ad aborto spontaneo, a prematurità e a herpes congenito e neonatale. Un recente studio su coorti di donne gravide, senza segni di precedente infezione erpetica, ha dimostrato che circa il 2% dei soggetti studiati aveva contratto una nuova infezione nel corso della gravidanza. Circa il 60% delle donne con prima infezione non presentava sintomi clinicamente rilevanti. L'infezione si verificava in misura uguale nel corso di tutti e tre i trimestri. Se la sieroconversione si verifica in un periodo precoce della gravidanza, il rischio di trasmissione al neonato è assai ridotto. Nelle donne che acquisiscono l'infezione poco prima del parto, invece, il rischio di trasmissione è elevato. Il rischio di lesioni da herpes genitale attivo nella donna con gravidanza a termine può essere ridotto dalla somministrazione di aciclovir durante le ultime quattro settimane di gestazione alle donne che hanno presentato il primo episodio di herpes genitale nel corso della gravidanza.

L'infezione da herpesvirus nel neonato può avere conseguenze devastanti. La disseminazione dell'infezione erpetica neonatale si accompagna a mortalità elevata e a lesioni a carico del SNC. Nei casi di donne gravide con lesioni da herpes genitale in fase attiva al momento della presentazione, è raccomandato il taglio cesareo.

Parvovirus (Vedi anche Cap. 177) Anche l'infezione da parvovirus (parvovirus umano B19) può verificarsi nel corso della gravidanza. Essa provoca raramente sequele, ma nelle donne suscettibili, infettate durante la gravidanza, può sussistere il rischio di idrope fetale secondaria ad aplasia delle cellule eritroidi e a grave anemia.

Virus dell'immunodeficienza umana (Vedi anche Cap. 182) La causa predominante dell'infezione da HIV (*human immunodeficiency virus*) nei bambini è rappresentata dalla trasmissione del virus dalla madre al neonato durante il periodo perinatale. I fattori che fanno aumentare il rischio di trasmissione materno-fetale comprendono il parto vaginale, il parto prematuro, i traumi cutanei del feto e le emorragie materne. Inoltre, un'infezione recente della madre associata a elevata carica virale, bassa concentrazione di linfociti T CD4+, travaglio protratto, tempo prolungato di rottura delle membrane e presenza di altre infezioni del tratto genitale (come la sifilide o l'herpes) comporta un aumento del rischio di trasmissione. Anche l'allattamento al seno, che può comportare la trasmissione dell'infezione al neonato, viene considerato controindicato nella maggior parte dei Paesi ricchi, quando la madre sia HIV-positiva. Non vi sono prove definitive del fatto che il decorso della gravidanza venga alterato dall'infezione da HIV non complicata (a parte i rischi che l'infezione in sé comporta).

T INFEZIONE DA HIV IN GRAVIDANZA

La maggior parte dei casi di trasmissione dalla madre al figlio (verticale) dell'infezione da HIV-1 si verifica durante il parto. Tra i meccanismi della trasmissione verticale figurano l'infezione dopo rottura delle membrane e il contatto diretto del feto con le secrezioni infette o con il sangue proveniente dalle vie genitali materne. La zidovudina (ZDV), somministrata sia alle donne, nel corso della gravidanza e del travaglio, sia al neonato, riduce del 70% il rischio di trasmissione verticale. Il taglio cesareo si associa a un'ulteriore riduzione del rischio, rispetto al parto fisiologico, soprattutto nelle donne con carica virale >1000 copie/ml. A prescindere dalla modalità di parto prescelta, deve essere somministrata ZDV durante il parto.

RIASSUNTO

La mortalità materna è diminuita costantemente negli ultimi 60 anni. Il tasso di mortalità materna, che nel 1935 si aggirava intorno a valori di 600/100000 nati vivi, risultava pari a 8/100000 nati vivi nel 2002. Attualmente, negli Stati Uniti, le cause più frequenti di morte della madre, in ordine decrescente di frequenza, sono: embolia polmonare, emorragia ostetrica, ipertensione, sepsi, malattie cardiovascolari (come la cardiomiopatia peripartum) e gravidanza ectopica. I progressi diagnostici e terapeutici, anche nel trattamento dell'infertilità, hanno fatto sì che un numero maggiore di pazienti con complicanze mediche giunga all'osservazione clinica e richieda una complessa terapia ostetrica. Il miglioramento del decorso della gravidanza in queste pazienti può essere ottenuto nel modo migliore attraverso il lavoro congiunto di internisti, specialisti in medicina materno-fetale (specializzati nella gestione delle condizioni ostetriche a rischio elevato) e anestesisti per consigliare le pazienti circa i rischi della gravidanza e pianificare il trattamento fin dal periodo che precede il concepimento. L'importanza della consulenza medica prima del concepimento non può essere sovrastimata. Compete a tutti i medici la responsabilità di occuparsi delle donne in età riproduttiva per valutare i loro progetti sulla riproduzione, nel quadro di una valutazione medica generale.

BIBLIOGRAFIA

Alexander EK et al: Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med 351:292, 2005

Bates SM et al: Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 126:627S, 2004

Buchanan TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 115:485, 2005

Crowther CA et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 352:2477, 2005

Deneux-Tharaux C et al: Underreporting of pregnancy-related mortality in the United States and Europe. Obstet Gynecol 106:684, 2005

Kaaja RJ, Greer IA: Manifestations of chronic disease during pregnancy. JAMA 294:2751, 2005

Levine RJ: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 350:672, 2004

Magee LA et al: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: Meta-analysis. BMJ 327:955, 2003

Sibai BM: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 100:369, 2002

The Magpie Trial Collaborative Group: Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 359:1877, 2002

8 Valutazione medica del paziente chirurgico

Wei C. Lau, Kim A. Eagle

Ogni anno, negli Stati Uniti, 40 milioni di persone sono sottoposte a interventi chirurgici. Le complicanze cardiovascolari e polmonari continuano a essere responsabili della maggior parte della morbilità e della mortalità in tali pazienti. In base alle pratiche basate su prove di efficacia oggi emergenti, il medico internista deve compiere una valutazione individuale del paziente chirurgico, allo scopo di delineare un quadro accurato del rischio preoperatorio e una stratificazione dei casi, così che possano essere messe in atto le migliori strategie di riduzione del rischio perioperatorio. Nel presente capitolo sarà presa in considerazione la valutazione del rischio preoperatorio cardiovascolare e polmonare in relazione ai pazienti a rischio intermedio e a rischio elevato, in modo da tratteggiare una guida strategica alle terapie perioperatorie in grado di migliorare gli esiti. Il capitolo tratta, inoltre, le cure perioperatorie e la profilassi del diabete mellito, dell'endocardite e delle tromboembolie venose.

ANESTETICI

Le moderne procedure di anestesia comportano una mortalità estremamente ridotta, soprattutto nei pazienti a basso rischio che vengono sottoposti a interventi anch'essi a basso rischio (Tab. 8-1). Gli anestetici per inalazione esercitano effetti circolatori e respiratori prevedibili; tutti comportano una diminuzione della pressione arteriosa in modo dose-dipendente, riducendo il tono simpatico, provocando vasodilatazione sistemica, depressione miocardica e diminuzione della gittata cardiaca. Gli anestetici per inalazione causano anche depressione respiratoria, con diminuzione delle risposte sia all'ipercapnia sia all'ipossiemia, in misura dipendente dalla dose. Essi hanno, inoltre, effetti variabili sulla frequenza cardiaca. Se associati al blocco neuromuscolare, gli anestetici per inalazione determinano una riduzione della capacità funzionale residua del polmone, dipendente dalla diminuzione della funzione del muscolo diaframma e dei muscoli intercostali. Ciò comporta la riduzione del volume polmonare, che può dar luogo ad atelettasia nelle regioni polmonari più declivi e, in conseguenza di ciò, provocare ipossiemia derivante da un alterato rapporto tra ventilazione e perfusione, come pure un aumento del rischio di complicanze polmonari post-operatorie.

Diverse metanalisi hanno preso in esame la sicurezza dell'anestesia generale (per inalazione) e quella dell'anestesia neuroassiale (epidurale o spinale), permettendo di rilevare, nel secondo caso, una mortalità complessiva minore. Nei pazienti sottoposti ad anestesia neuroassiale, inoltre, sono stati osservati minori tassi di incidenza di trombosi venosa, di embolia polmonare, di polmonite e di depressione respiratoria. Tuttavia, quanto agli eventi cardiaci, non sono state rilevate differenze significative nei due approcci. L'associazione di blocco neuroassiale e di anestesia generale è utile quando si desideri ridurre l'entità di quest'ultima. Anche le prove raccolte attraverso una metanalisi di studi randomizzati e controllati corroborano la validità dell'analgesia epidurale post-operatoria al fine di alleviare il dolore per oltre 24 ore.

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO-ELEVATO

Sono stati sviluppati questionari preoperatori semplici e standardizzati, come quello riportato nella tabella 8-2, allo scopo di identificare i pazienti a rischio intermedio o elevato, i quali potrebbero trarre beneficio da una valutazione clinica più dettagliata. La valutazione di questi pazienti, in vista dell'intervento chirurgico, deve sempre avere inizio con una completa e accurata anamnesi e con l'effettuazione di un esame obiettivo, associati a un elettrocardiogramma a riposo in 12 derivazioni, secondo quanto previsto dalle linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Nel corso della raccolta dell'anamnesi è necessario porre particolare attenzione ai sintomi correlabili a patologie occulte, cardiache o polmonari. Deve essere determinato il grado di urgenza dell'intervento chirurgico, poiché gli interventi chirurgici effettuati come reali emergenze sono correlati, inevitabilmente, a morbilità e mortalità più elevate. Le indagini di laboratorio preoperatorie devono essere eseguite solamente in rapporto a particolari condizioni cliniche rilevate attraverso l'esame clinico. Dunque, i pazienti sani di qualsiasi età che vengono sottoposti a interventi chirurgici in elezione, senza coesistenti condizioni morbose di natura medica, non richiedono indagini di laboratorio, a meno che il grado di stress chirurgico non possa dar luogo ad alterazioni inconsuete delle condizioni di base.

TABELLA 8-1 CHIRURGIA: GRADUAZIONE DEL RISCHIO DI INTERVENTI COMUNI NON CARDIACI

Elevato	• Grandi interventi di emergenza, soprattutto nell'anziano • Grandi interventi chirurgici aortici e altri (con esclusione delle carotidi), sia endovascolari, sia non endovascolari • Interventi prolungati associati ad ampio spostamento di liquidi e/o perdita di sangue
Intermedio	• Grandi interventi di chirurgia toracica • Grandi interventi di chirurgia addominale • Interventi di endoarterectomia carotidea • Chirurgia della testa e del collo • Chirurgia ortopedica • Chirurgia prostatica
Ridotto	• Chirurgia superficiale, oculistica e dermatologica • Procedure endoscopiche

Fonte: KA Eagle et al.

TABELLA 8-2 QUESTIONARI PREOPERATORI STANDARDIZZATI[a]

1. Età, peso, altezza
2. Lei è:
   Donna, di età uguale o superiore a 55 anni, oppure uomo di età uguale o superiore a 45 anni?
   Se sì, ha 70 anni o più?
3. Assume anticoagulanti ("farmaci per fluidificare il sangue")?
4. Ha o ha avuto una delle seguenti malattie o disturbi legati al cuore?
   Malattia cardiaca
   Attacchi cardiaci negli ultimi 6 mesi
   Angina (dolore al torace)
   Irregolarità del battito cardiaco
   Scompenso cardiaco
5. Ha o ha avuto una delle seguenti malattie?
   Artrite reumatoide
   Malattie renali
   Malattie del fegato
   Diabete
6. Le manca il respiro quando si corica?
7. Attualmente è in terapia con ossigeno?
8. Ha tosse cronica con emissione di catarro, liquidi o altro?
9. Ha disturbi o malattie polmonari?
10. Lei o un suo familiare consanguineo ha mai avuto problemi legati ad anestesie, a parte la nausea?
    Se sì, li descriva:
11. Se è una donna, ritiene di poter essere incinta?
    Test di gravidanza:
    Data dell'ultima mestruazione:

[a] University of Michigan Health System patient information report. I pazienti che rispondono affermativamente alle domande 2-9 devono essere valutati clinicamente in modo più dettagliato.
Fonte: KK Tremper, P Benedict, *Anesthesiology* 92:1212, 2000; con modifiche, riproduzione autorizzata.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIACO PREOPERATORIO

La valutazione della tolleranza all'esercizio fisico, nell'ambito delle previsioni relative al rischio perioperatorio dei pazienti ricoverati, è della massima utilità nei soggetti che riferiscono il peggioramento dei propri sintomi cardiopolmonari in seguito ad attività fisica e in quelli che possono trarre beneficio da indagini cardiache invasive o non invasive, indipendentemente dall'intervento chirurgico previsto. Ciò vale anche per i pazienti a cui è stata diagnosticata una coronaropatia (*coronary artery disease*, CAD) o quelli con fattori di rischio multipli e che siano in grado di svolgere attività fisica. In rapporto alla previsione di eventi perioperatori, la scarsa tolleranza all'attività fisica è stata definita come incapacità, a causa dello sviluppo di dispnea, angina o eccessivo affaticamento, di camminare per quattro isolati o di salire due rampe di scale a normale velocità oppure, infine, di affrontare un livello di 4 MET (equivalente metabolico) sotto sforzo, come trasportare oggetti del peso di 7-9 kg, giocare a golf o a tennis in doppio (Tab. 8-3).

TABELLA 8-3 STATO FUNZIONALE

Rischio	
Più elevato ↑	• Difficoltà a svolgere le attività quotidiane tipiche dell'adulto
	• Impossibilità di camminare per 4 isolati o di salire 2 rampe di scale, o di eseguire attività con livello 4 MET
	• Inattivo, ma senza limitazioni
	• Attivo: esegue con facilità azioni che richiedono forza
Più basso ↓	• Esegue regolarmente attività fisiche pesanti

Fonte: KA Eagle et al.

TABELLA 8-4 MARCATORI CLINICI LEGATI AL REVISED CARDIAC RISK INDEX

Interventi chirurgici ad alto rischio
Chirurgia vascolare
Interventi intraperitoneali o intratoracici maggiori
Cardiopatia ischemica
Precedente infarto miocardico
Attuale angina da considerarsi di origine ischemica
Necessità di somministrazione sublinguale di nitroglicerina
Prova da sforzo positiva
Onde Q patologiche nel tracciato ECG
Precedenti di PTCA e/o CABG con angina attuale da considerarsi di origine ischemica
Scompenso cardiaco congestizio
Insufficienza ventricolare sinistra rilevata dall'esame obiettivo
Pregressa dispnea parossistica notturna
Precedente edema polmonare
Presenza di un terzo tono all'auscultazione
Rantoli bilaterali all'auscultazione polmonare
Edema polmonare radiograficamente rilevabile
Malattie cerebrovascolari
Precedenti attacchi ischemici transitori
Precedenti accidenti cerebrovascolari
Diabete mellito
Terapia insulinica
Insufficienza renale cronica
Creatinina sierica >2 mg/dl

Nota: ECG, electrocardiogramma; PTCA, angioplastica coronarica transluminale percutanea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*); CABG, bypass aortocoronarico (*coronary artery bypass grafting*).
Fonte: TH Lee et al.; con modifiche, riproduzione autorizzata.

Precedenti studi hanno posto a confronto, prospettivamente, diversi indici di rischio cardiaco. A motivo della sua accuratezza e della sua semplicità, è stato preferito il Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (Tab. 8-4). Questo indice si basa sulla presenza o sull'assenza di sei fattori predittivi identificabili, ovvero interventi chirurgici a rischio elevato, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco congestizio, malattie cerebrovascolari, diabete mellito e alterazioni della funzione renale. A ciascuno di questi fattori è assegnato un punto. Può essere previsto il rischio di eventi cardiaci gravi, ovvero di infarto del miocardio, edema polmonare, fibrillazione ventricolare o arresto cardiaco primitivo e blocco cardiaco completo. In base alla presenza di nessuno, uno, due, tre o più di questi indicatori clinici, la probabilità di andare incontro a uno di questi eventi cardiaci gravi è stimata pari allo 0,5, 1, 5 e 10%, rispettivamente (Fig. 8-1). Un valore di RCRI pari a 0 si associa a un rischio di eventi cardiaci dello 0,4-0,5%, un valore pari a 1 si associa a un rischio dello 0,9-1,3%, un valore pari a 2 a un rischio del 4-6,6% e un valore pari o superiore a 3 a un rischio del 9-11%. L'utilità clinica dell'RCRI consiste nella capacità di identificare pazienti con tre o più indicatori, che si trovano a rischio maggiore (10%) di complicanze cardiache e che possono trarre beneficio da un'ulteriore stratificazione del rischio, effettuata attraverso indagini cardiache non invasive o mediante l'istituzione preoperatoria di un trattamento medico preventivo.

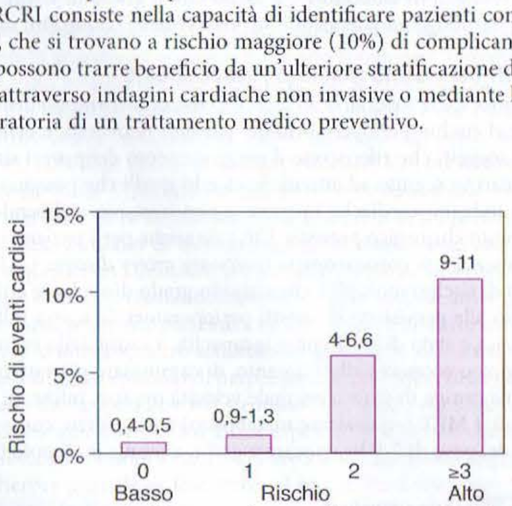


FIGURA 8-1 Stratificazione del rischio basata sul Revised Cardiac Risk Index. Derivazione e convalida prospettiche di un indice semplice per prevedere il rischio cardiaco legato a interventi chirurgici importanti non cardiaci. Gli eventi cardiaci consistono in infarto del miocardio, edema polmonare, fibrillazione ventricolare, asistolia cardiaca e blocco cardiaco completo. (*Da:* TH Lee et al.; riproduzione autorizzata.)

INDAGINI CARDIACHE NON INVASIVE PREOPERATORIE PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Non vi sono molte prove a sostegno dell'applicazione estesa delle indagini preoperatorie cardiache non invasive in tutti i pazienti da sottoporre a importanti interventi chirurgici. Un approccio selettivo, invece, basato sulla divisione in categorie di rischio clinico, sembra nel contempo utile dal punto di vista clinico e vantaggioso sotto il profilo del rapporto fra costi ed efficacia. Vi è un potenziale beneficio nell'identificare i pazienti asintomatici a rischio elevato, come quelli con una lesione della coronaria principale sinistra o equivalente, oppure quelli con malattia dei tre vasi, con scarsa funzionalità del ventricolo sinistro, i quali possono trarre beneficio da una rivascolarizzazione coronarica (vedi Cap. 237). Comunque, mancano prove a sostegno dell'utilità dei tentativi aggressivi per identificare pazienti a rischio intermedio con coronaropatia asintomatica in stadio avanzato, poiché la rivascolarizzazione coronarica sembra offrire scarsi vantaggi rispetto alla terapia medica.

Un punteggio RCRI pari o superiore a 3 nei pazienti con grave ischemia miocardica, che si manifesti in seguito a una prova da sforzo, deve far prendere in considerazione la rivascolarizzazione coronarica da effettuarsi prima dell'intervento chirurgico non cardiaco. L'esecuzione di test cardiaci non invasivi è la più appropriata se si può prevedere che, nel caso di un risultato nettamente positivo del test, un paziente soddisferà le linee guida relative all'angiografia coronarica e alla rivascolarizzazione coronarica. Nei pazienti con limitazioni funzionali le prove da stress farmacologico sono più utili rispetto alle prove da sforzo. L'ecocardiografia con somministrazione di dobutamina e la scintigrafia con somministrazione di dipiridamolo, adenosina o dobutamina (vedi Cap. 222) hanno un eccellente valore predittivo negativo (prossimo al 100%), ma scarso valore predittivo positivo (<20%) per l'identificazione dei pazienti a rischio di infarto miocardico o di decesso perioperatorio. Pertanto, mentre un reperto negativo dell'indagine è rassicurante, un reperto positivo ha un valore predittivo relativamente scarso circa un possibile grave evento cardiaco perioperatorio. Un approccio graduale è illustrato nella figura 8-2.

MODIFICAZIONE DEL RISCHIO MEDIANTE STRATEGIE PREVENTIVE PER RIDURRE IL RISCHIO CARDIACO

Rivascolarizzazione coronarica perioperatoria Attualmente, le possibili opzioni per la riduzione del rischio cardiovascolare perioperatorio consistono nella rivascolarizzazione coronarica perioperatoria e/o in terapie mediche preventive (vedi Cap. 237). La rivascolarizzazione coronarica *profilattica*, sia mediante bypass aortocoronarico (*coronary artery bypass grafting*, CABG) sia mediante intervento di coronaroplastica percutanea (*percutaneous coronary intervention*, PCI), non comporta benefici in termini di sopravvivenza a breve o medio termine per i pazienti *senza* CAD della coronaria principale di sinistra o CAD dei tre vasi in presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Sebbene il PCI si associ a un minor rischio operatorio rispetto al CABG durante l'intervento, l'inserimento di un'endoprotesi (stent) coronarica immediatamente prima di un intervento non cardiaco può comportare un aumento del rischio di emorragia durante l'intervento stesso, se viene somministrata una doppia terapia antiaggregante (acido acetilsalicilico e clopidogrel), oppure può accrescere il rischio perioperatorio di infarto miocardico e di morte per cause cardiache a causa di trombosi dell'endoprotesi, qualora la doppia terapia antiaggregante sia interrotta prematuramente (vedi Cap. 240). Si raccomanda che, quando possibile, l'intervento chirurgico non cardiaco possa essere posticipato di 4-6 settimane dopo il posizionamento di un'endoprotesi coronarica in metallo non rivestito (*bare-metal*) e di 3-6 mesi nel caso di uno stent medicato (*drug-eluting stent*). Nel caso di pazienti che *debbano* essere sottoposti tempestivamente a interventi chirurgici non cardiaci (da pochi giorni a 4 settimane), l'angioplastica con palloncino senza il posizionamento di un'endoprotesi sembra rappresentare un'alternativa ragionevole, in quanto la doppia terapia antiaggregante non è necessaria in tali pazienti.

TERAPIE MEDICHE PREVENTIVE PERIOPERATORIE La terapia medica preventiva perioperatoria con antagonisti β-adrenergici, inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine) e acido acetilsalicilico ha lo scopo di ridurre la stimolazione adrenergica perioperatoria, l'ischemia e l'infiammazione che vengono innescate durante il periodo perioperatorio.

ANTAGONISTI β-ADRENERGICI Un recente aggiornamento ufficiale della linea guida ACC/AHA riguardante le raccomandazioni concernenti la terapia perioperatoria con β-bloccanti prevedeva quanto segue: 1) la somministrazione di β-bloccanti *deve essere proseguita* nei pazienti ad alto rischio già trattati con questi farmaci, qualora tali pazienti debbano essere sottoposti

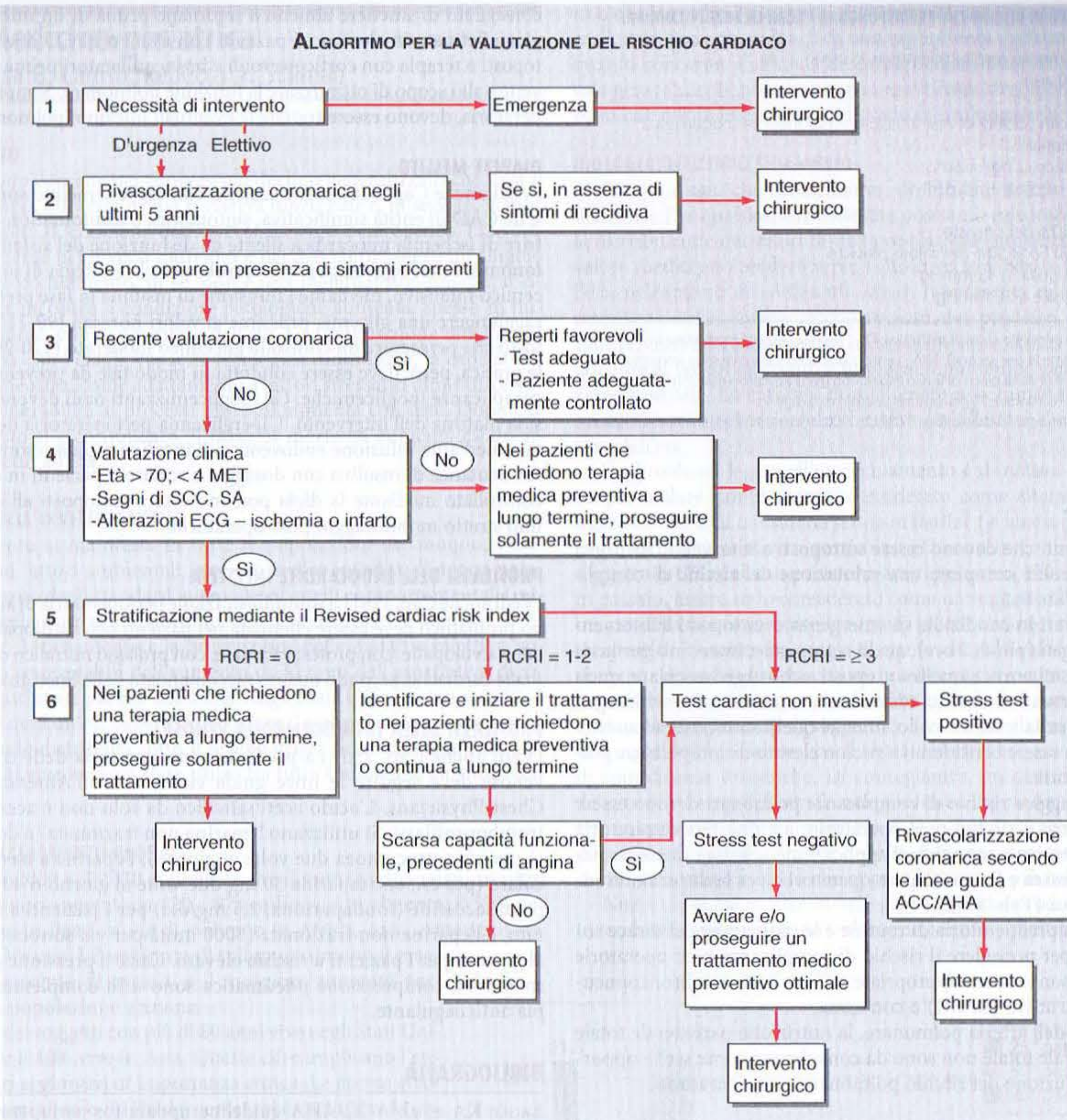


FIGURA 8-2 Algoritmo composito per la valutazione del rischio cardiaco e la stratificazione dei pazienti da sottoporre a interventi chirurgici non cardiaci. Passaggi della valutazione clinica: [1] Interventi di emergenza; [2] Precedente rivascolarizzazione coronarica; [3] Precedente valutazione coronarica; [4] Valutazione clinica; [5] Revised cardiac risk index; [6] Strategie di modificazione del rischio. Terapia medica preventiva = β-bloccanti e statine. RCRI, *revised cardiac risk index;* SCC, scompenso cardiaco congestizio; SA, stenosi aortica. (*Da:* KA Eagle et al. e TH Lee et al.).

a interventi di chirurgia vascolare, e *deve essere istituita* nei pazienti ad alto rischio identificati per la presenza di ischemia miocardica al momento della valutazione preoperatoria, i quali siano selezionati per interventi di chirurgia vascolare (indicazioni di classe I); 2) i β-bloccanti sono raccomandati in quanto *probabilmente utili* (indicazione di classe II) nei pazienti ad alto rischio, definiti da indicatori prognostici multipli, quando tali pazienti debbano essere sottoposti a interventi a rischio intermedio o elevato; essi *possono essere presi in considerazione* (indicazione di classe IIb) nel caso di pazienti a rischio intermedio o elevato, nonché di pazienti a basso rischio, da sottoporre a interventi di chirurgia vascolare.

INIBITORI DELLA HMG-COA RIDUTTASI (STATINE) I risultati di numerosi studi prospettici e retrospettivi avvalorano il ricorso alla profilassi con statine allo scopo di ridurre le complicanze cardiache nei pazienti con aterosclerosi conclamata. Sebbene il ruolo futuro della profilassi del rischio cardiaco perioperatorio con statine attenda una chiarificazione definitiva, che dovrebbe venire da un'indagine attualmente in corso, la terapia perioperatoria con statine per ridurre il rischio cardiaco perioperatorio può essere, oggi, presa in considerazione nei pazienti a rischio intermedio o elevato, con cardiopatia aterosclerotica, che debbano essere sottoposti a importanti interventi chirurgici non cardiaci.

INIBITORI DELL'ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA In base alle prove oggi disponibili, è giustificata l'interruzione degli ACE-inibitori e dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina per un periodo di 24 ore prima di interventi chirurgici non cardiaci, a causa degli effetti indesiderati a livello circolatorio che possono manifestarsi dopo l'induzione dell'anestesia.

FARMACI ANTIAGGREGANTI ORALI Non esistono attualmente chiare raccomandazioni, basate su prove di efficacia, concernenti l'impiego perioperatorio dell'acido acetilsalicilico e/o del clopidogrel allo scopo di ridurre il rischio cardiaco. È stato osservato un sostanziale aumento di emorragie perioperatorie e della necessità di trasfusioni nei pazienti sottoposti a doppia terapia antiaggregante. L'interruzione della somministrazione di clopidogrel e acido acetilsalicilico per 5-7 giorni prima di interventi chirurgici importanti, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di emorragie perioperatorie e la necessità di trasfusioni, deve essere soppesata rispetto a un potenziale aumento del rischio di coronaropatia acuta e di trombosi subacuta dell'endoprotesi nei pazienti con impianto recente di uno stent. Se i medici scelgono di sospendere la somministrazione degli antiaggreganti prima dell'intervento chirurgico, essa deve essere ripresa al più presto nel periodo post-operatorio.

CALCIO-ANTAGONISTI Non vi sono prove a sostegno dell'uso dei calcio-antagonisti come strategia profilattica volta alla riduzione del rischio perioperatorio negli interventi chirurgici importanti di tipo non cardiaco.

VALUTAZIONE POLMONARE PREOPERATORIA

Complicanze polmonari perioperatorie si verificano frequentemente e comportano tassi significativi di morbilità e di mortalità. Le linee guida dell'American College of Physicians raccomandano quanto segue:

TABELLA 8-5 FATTORI DI RISCHIO CHE PREDISPONGONO A COMPLICANZE POLMONARI

1. Infezioni delle prime vie respiratorie: tosse, dispnea
2. Età superiore a 60 anni
3. BPCO
4. Classe dell'American Society of Anesthesiologists superiore o uguale a 2
5. Dipendenza funzionale
6. Scompenso cardiaco congestizio
7. Albumina sierica inferiore a 3,5 g/dl
8. FEV_1 inferiore a 2 l
9. MVV inferiore al 50% del previsto
10. PEF inferiore a 100 l o al 50% del valore previsto
11. P_{CO_2} superiore o uguale a 45 mmHg
12. P_{O_2} inferiore o uguale a 50 mmHg

Nota: BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; FEV_1, volume espiratorio forzato in 1 secondo (*forced expiratory volume in one second*); MVV, ventilazione volontaria massima (*maximum voluntary ventilation*); PEF, velocità di picco di flusso espiratorio (*peak expiratory flow rate*); P_{CO_2}, pressione parziale di anidride carbonica; P_{O_2}, pressione parziale di ossigeno.
Fonte: KK Tremper, P Benedict, *Anesthesiology* 92:1212, 2000; con modifiche, riproduzione autorizzata.

1) In tutti i pazienti che devono essere sottoposti a interventi chirurgici non cardiaci deve essere compiuta una valutazione del rischio di complicanze polmonari (Tab. 8-5).

2) I pazienti operati in condizioni di emergenza o sottoposti a interventi chirurgici prolungati (più di 3 ore), quelli sottoposti a interventi per la riparazione di aneurismi aortici, quelli sottoposti a chirurgia vascolare, quelli sottoposti a importanti interventi addominali, toracici o neurochirurgici oppure a interventi sulla testa e il collo, nonché quelli sottoposti ad anestesia generale, devono essere considerati a rischio elevato di complicanze polmonari post-operatorie.

3) I pazienti a maggior rischio di complicanze polmonari devono essere sottoposti, per ridurre il rischio post-operatorio, a ginnastica respiratoria e/o spirometria incentivata, nonché all'applicazione selettiva di sonde nasogastriche per la nausea e il vomito post-operatori o per la distensione addominale sintomatica (Tab. 8-6).

4) La spirometria preoperatoria di routine e le radiografie del torace sono di scarsa utilità per prevedere il rischio di complicanze post-operatorie polmonari, ma possono essere appropriate nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o con asma.

5) Il cateterismo dell'arteria polmonare, la nutrizione parenterale totale e la nutrizione enterale totale non sono da considerarsi come scelte opportune ai fini della riduzione del rischio polmonare post-operatorio.

Altre strategie preoperatorie di modificazione del rischio polmonare Le strategie di modificazione del rischio volte a ridurre le complicanze polmonari post-operatorie devono essere potenziate soprattutto nei pazienti ad alto rischio. I pazienti con tosse o con dispnea devono essere valutati allo scopo di stabilire la causa di base dei sintomi. Ai pazienti fumatori deve essere consigliato di smettere almeno 8 settimane prima di un intervento chirurgico effettuato in elezione. I pazienti con asma o BPCO devono essere sottoposti a terapia con corticosteroidi e broncodilatatori prima e dopo l'intervento, allo scopo di ottimizzare la funzione polmonare. Sempre in fase preoperatoria, devono essere trattate le eventuali infezioni polmonari batteriche.

TABELLA 8-6 MODIFICAZIONE DEL RISCHIO PER RIDURRE LE COMPLICANZE POLMONARI PERIOPERATORIE

Prima dell'intervento
- Smettere di fumare
- Addestramento a una corretta respirazione (spirometria incentivata)
- Somministrazione di broncodilatatori per inalazione
- Controllo della secrezione e dell'infezione, quando indicato
- Riduzione del peso corporeo, quando indicata

Durante l'intervento
- Limitazione della durata dell'anestesia
- Scegliere bloccanti neuromuscolari a minore durata d'azione, quando indicati
- Prevenzione della polmonite ab ingestis
- Mantenimento di una broncodilatazione ottimale

Dopo l'intervento
- Proseguire le misure preoperatorie, con particolare attenzione alle seguenti misure:
  manovre che favoriscono la capacità inspiratoria
  mobilizzazione delle secrezioni
  deambulazione precoce
  incoraggiamento a tossire
  uso selettivo di una sonda nasogastrica
  adeguato controllo del dolore senza eccessiva somministrazione di narcotici

Fonte: VA Lawrence et al. e WF Dunn, PD Scanlon, *Mayo Clin Proc* 68: 371,1993; riproduzione autorizzata.

DIABETE MELLITO

(Vedi anche Cap. 338) Molti pazienti con diabete mellito sono anche affetti da CAD di entità significativa, sintomatica o asintomatica, e possono soffrire di ischemia miocardica silente da disfunzione del sistema nervoso autonomo. I dati oggi disponibili corroborano la strategia di un controllo glicemico intensivo, mediante l'infusione di insulina in fase preoperatoria, per raggiungere una glicemia prossima ai valori normali (90-110 mg/dl), piuttosto che perseguire un controllo glicemico moderato (120-200 mg/dl). Tale pratica, però, deve essere condotta in modo tale da prevenire il rischio di complicanze ipoglicemiche. Gli ipoglicemizzanti orali devono essere sospesi la mattina dell'intervento. L'iperglicemia perioperatoria deve essere trattata mediante infusione endovenosa di insulina rapida o somministrazione sottocutanea di insulina con dosaggio a scalare. I pazienti in cui il diabete è controllato mediante la dieta possono essere sottoposti all'intervento con uno stretto monitoraggio post-operatorio.

PROFILASSI DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

(Vedi anche Cap. 118) La somministrazione perioperatoria di antibiotici a scopo profilattico deve essere effettuata nei pazienti con cardiopatie congenite o con valvulopatie, con protesi valvolare, con prolasso mitralico o con altre anomalie cardiache, secondo quanto raccomandato dalle linee guida ACC/AHA.

PROFILASSI DELLA TROMBOEMBOLIA VENOSA

(Vedi anche Cap. 256) La profilassi perioperatoria delle tromboembolie venose deve seguire le linee guida elaborate dall'American College of Chest Physicians. L'acido acetilsalicilico da solo non è accreditato per la tromboprofilassi. Si utilizzano l'eparina non frazionata (a dosi ≤5000 unità per via sottocutanea due volte al giorno), l'eparina a basso peso molecolare (per es., enoxaparina 30 mg due volte al giorno o 40 mg/die) o un pentasaccaride (fondaparinux, 2,5 mg/die) per i pazienti a rischio moderato, e l'eparina non frazionata (5000 unità per via sottocutanea tre volte al giorno) per i pazienti a rischio elevato. Calze a pressione graduata e dispositivi a compressione pneumatica sono utili complementi della terapia anticoagulante.

BIBLIOGRAFIA

EAGLE KA et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 39:542, 2002

FLEISHER LA et al: ACC/AHA 2006 guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). J Am Coll Cardiol 47:2343, 2006

GEERTS WH et al: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126(Suppl 3):338S, 2004

LAWRENCE VA et al: Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:596, 2006

LEE TH et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043, 1999

LINDENAUER PK et al: Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 353:349, 2005

MCFALLS EO et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795, 2004

QASEEM A et al: Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:575, 2006

SMETANA GW et al: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:581, 2006

9 Medicina geriatrica

Lisa B. Caruso, Rebecca A. Silliman

INVECCHIAMENTO

L'*invecchiamento* consiste nel progressivo declino generalizzato che, con il passare del tempo, interessa prima la riserva funzionale e, in seguito, la funzione degli organi. Il fenomeno dell'invecchiamento è eterogeneo. Esso differisce ampiamente nei diversi individui e nei diversi organi di un singolo individuo. L'invecchiamento, in sé, non è una malattia; nondimeno, il rischio di andare incontro a condizioni patologiche aumenta, spesso in misura assai rilevante, con l'aumentare dell'età. La composizione biochimica dei tessuti varia con l'età; la capacità fisiologica diminuisce, la capacità di mantenere l'omeostasi come adattamento a fattori stressanti diminuisce anch'essa e la vulnerabilità ai processi morbosi aumenta con l'età. Dopo che l'invecchiamento si è consolidato, il tasso di mortalità aumenta esponenzialmente rispetto all'età.

DEMOGRAFIA DELL'INVECCHIAMENTO

L'invecchiamento si manifesta in tutte le popolazioni del mondo. I miglioramenti dei fattori ambientali (per es., la disponibilità di acqua potabile e l'incremento degli standard igienici) e di quelli comportamentali (miglioramento della nutrizione, diminuzione dell'esposizione a fattori di rischio), nonché il trattamento e la prevenzione delle malattie infettive, sono largamente responsabili dell'aumento di 30 anni dell'aspettativa di vita che si è registrato a partire dal 1900. Negli Stati Uniti, entro il 2030, 1 individuo su 5 avrà un'età superiore a 65 anni. La popolazione anziana non è uniformemente distribuita sotto il profilo geografico. Metà degli anziani degli Stati Uniti vive in nove stati: primi fra tutti, California, Florida, New York e Texas.

INVECCHIAMENTO GLOBALE

Fra il 2000 e il 2030 si prevede che il numero di anziani in tutto il mondo aumenti da 420 a 974 milioni. Attualmente, il 59% degli anziani vive in Paesi in via di sviluppo in Africa, Asia, America Latina, Caraibi e Oceania. I Paesi in via di sviluppo contano il maggior numero assoluto di anziani e il maggiore aumento percentuale della popolazione anziana.

Solo il 13% dei soggetti con più di 80 anni vive negli Stati Uniti, mentre oltre il 40% vive in Asia. Queste cifre implicano l'esistenza di fattori aggiuntivi di importanza critica. Le donne vivono più degli uomini: solo il 15% dei centenari è costituito da uomini. Di conseguenza, le donne anziane sono spesso nubili o vedove e vivono da sole. È più probabile che le donne abbiano risorse economiche inadeguate. Le donne, inoltre, trascorrono una parte maggiore dei loro anni di sopravvivenza in condizioni di disabilità, rispetto agli uomini. Negli Stati Uniti le percentuali di disabilità sono diminuite durante gli anni '80 e gli anni '90, ma la grande diffusione dell'obesità e dell'inattività fisica può invertire questa tendenza. Un'altra preoccupazione riguardante i Paesi che già hanno un'alta proporzione di anziani (per es., il Giappone, la Svezia, la Grecia e l'Italia, i cui cittadini ultrasessantacinquenni rappresentano il 17-18% della popolazione) consiste nel rapporto fra gli ultrasessantacinquenni e la fascia di età compresa fra 15 e 64 anni: il cosiddetto rapporto di dipendenza. Questo rapporto, attualmente, varia dal 22% in Europa al 6% in Africa, ma si ritiene che possa crescere e superare il 50% in Europa entro il 2050, mentre in tutte le aree del mondo, con l'eccezione dell'Africa, tale rapporto dovrebbe superare il 25% entro lo stesso anno 2050.

ASPETTATIVA DI VITA

Accade spesso che terapie in grado di aumentare la durata della vita non siano proposte ai pazienti anziani a causa della sottostima della loro aspettativa di vita. Nella **figura 9-1** è illustrata l'aspettativa di vita media in funzione dell'età, insieme ai valori relativi ai quartili più basso e più elevato della popolazione. Le donne bianche, attualmente, presentano la maggiore aspettativa di vita. Le donne di colore e gli uomini bianchi presentano aspettative di vita quasi identiche, mentre gli uomini di colore presentano l'aspettativa di vita più bassa. All'età di 85 anni le differenze razziali nelle aspettative di vita per lo più scompaiono. Ci si può attendere che la media dei soggetti di 75 anni viva 86 anni e che la media dei soggetti di 85 viva 91 anni. Inoltre, laddove il problema è stato preso in esame, l'età non rappresenta un fattore determinante per quanto concerne l'efficacia di un particolare intervento; pertanto, l'età da sola generalmente non deve essere usata come argomento per negare interventi che normalmente sono in grado di prolungare la vita.

BIOLOGIA DELL'INVECCHIAMENTO

A mano a mano che invecchiamo, diventiamo sempre più dissimili l'uno dall'altro. Per qualsiasi variabile che possiamo misurare, l'eterogeneità della distribuzione dei valori di una popolazione aumenta con l'età. Mentre il valore medio può tendere verso l'alto o verso il basso, l'aumento legato all'età, nell'ambito dei differenti valori, rappresenta una stupefacente testimonianza delle diverse manifestazioni del processo di invecchiamento. Inoltre, con l'invecchiamento i meccanismi omeostatici rispondono più lentamente ai fattori stressanti e impiegano più tempo per ripristinare la funzione normale. La capacità di mantenere una funzione stabile di fronte a un cambiamento ambientale, denominata *allostasi*, diminuisce con l'avanzare dell'età.

Un problema legato all'invecchiamento è di natura nosologica: quando un particolare cambiamento, considerato come alterazione normalmente legata all'età, è da considerarsi una malattia? Le idee a proposito dell'ambito di normalità relativo a particolari età sono in continua evoluzione. Un soggetto di 75 anni con pressione arteriosa pari a 170/90 mmHg potrebbe, in passato, essere stato considerato come un soggetto che presentava un aumento della pressione sistolica legato all'età che non richiedeva interventi terapeutici. Nondimeno, oggi sappiamo che tale valore è un riflesso di un aumento della rigidità vascolare, la quale rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per morbilità e mortalità di natura cardiovascolare. Parimenti, il follow-up di soggetti con valori di glicemia a digiuno di 110-120 mg/dl ha dimostrato che si tratta di individui con aumento del rischio di complicanze diabetiche. Di conseguenza, un disturbo del metabolismo del glucosio è oggi definito da una glicemia a digiuno superiore a 110 mg/dl. Per questo ordine di considerazioni, le indicazioni agli interventi in grado di cambiare la storia naturale delle malattie sono mutati e continueranno a cambiare a mano a mano che apprenderemo di più sull'invecchiamento.

Non è chiaro se le alterazioni legate all'età che producono un fenotipo di invecchiamento possiedano un'origine comune in un processo globale, che

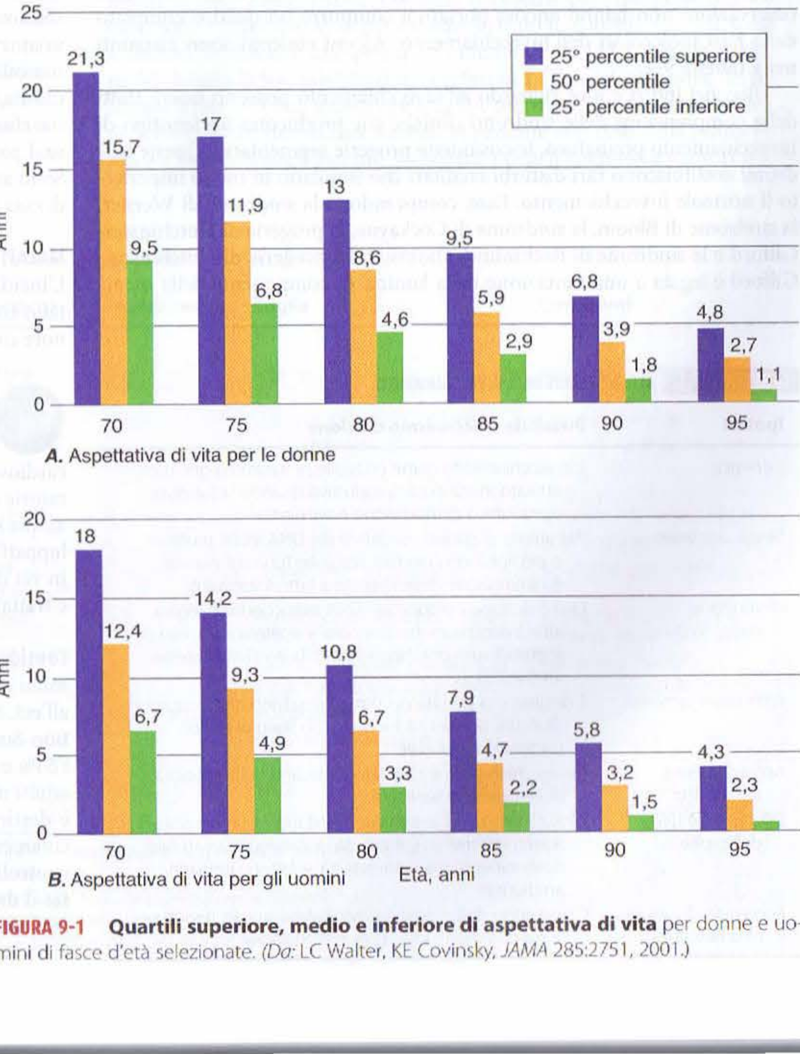


FIGURA 9-1 **Quartili superiore, medio e inferiore di aspettativa di vita** per donne e uomini di fasce d'età selezionate. (*Da:* LC Walter, KE Covinsky, *JAMA* 285:2751, 2001.)

alteri la funzione delle cellule o degli organi, oppure rappresentino conseguenze di contributi eterogenei in diversi sistemi e in diversi individui. Lo studio dell'invecchiamento *(gerontologia)* è volto a comprendere la base cellulare e molecolare dei cambiamenti legati all'età con due obiettivi terapeutici ultimi: preservare la funzione quanto più a lungo possibile e aumentare la durata della vita. Questi due obiettivi possono essere legati tra loro.

L'assenza di sistemi che fungano da modello per lo studio dell'invecchiamento non ha giovato al progresso della gerontologia. Per molti anni, i ricercatori hanno studiato la senescenza in termini di replicazione di cellule normali in coltura. Perché le cellule normali presentano un potenziale replicativo finito quando poste in coltura e perché cellule provenienti da individui più anziani vanno incontro a meno divisioni rispetto alle cellule provenienti da individui giovani? Molti hanno sperato che i dati derivanti da questi studi avrebbero rivelato informazioni sul processo di invecchiamento. Tuttavia, il legame tra l'incapacità delle cellule di dividersi in un mezzo di coltura sintetico e il fenotipo relativo all'invecchiamento di un intero organismo è, nel migliore dei casi, debole. I tessuti dell'organismo con il maggiore potenziale replicativo dovrebbero identificare gli organi più suscettibili ai difetti di replicazione legati all'età. Nell'uomo, questi organi sono la mucosa dell'intestino tenue e il sistema emopoietico. In assenza di malattia, nessun problema legato all'età è causato dall'incapacità delle cellule di replicarsi. Le persone anziane non vengono private della superficie assorbente dell'intestino tenue, né divengono incapaci di produrre cellule ematiche. Si comprende come siano necessari migliori modelli in vitro concernenti l'invecchiamento.

Gli studi sperimentali sull'invecchiamento sono fondati in misura notevole sulla manipolazione della durata della vita in organismi intatti quali vermi, mosche e roditori. Tali studi hanno rilevato importanti indizi. Alterazioni dei geni coinvolti nella riparazione del DNA spesso conducono a un prematuro invecchiamento. Alterazioni dei geni coinvolti nella trasduzione del segnale dell'insulina spesso portano a un'estensione della durata della vita. Nel verme, l'estensione della durata della vita può essere ottenuta mediante l'alterazione dell'espressione genica in un singolo tessuto, i neuroni. La limitazione calorica (almeno il 30% in meno rispetto a una dieta libera) comporta sia un aumento della vita media, sia un aumento della massima durata di vita in un'ampia varietà di specie. In diverse specie, interventi associati a un aumento della durata della vita attivano l'espressione di una o più famiglie di geni, denominati *sirtuine,* che agiscono reprimendo l'espressione di determinati altri geni. Nondimeno, queste e altre osservazioni non hanno ancora portato a comporre un quadro completo delle basi molecolari dell'invecchiamento. Alcuni concetti sono riassunti nella **tabella 9-1**.

Ulteriori indizi e idee riguardo all'invecchiamento possono essere tratti dalla comprensione delle sindromi cliniche che producono un fenotipo di invecchiamento prematuro, le cosiddette progerie segmentarie. Queste sindromi costituiscono rari disturbi ereditari che simulano in modo imperfetto il normale invecchiamento. Esse, comprendono la sindrome di Werner, la sindrome di Bloom, la sindrome di Cockayne, la progeria di Hutchinson-Gilford e la sindrome di Rothmund-Thomson. La progeria di Hutchinson-Gilford è legata a una mutazione nella lamina A, componente della membrana nucleare. I sintomi si manifestano nella prima infanzia e la sopravvivenza mediana è di soli 13 anni. Tutte le altre sindromi ben studiate, legate alla progeria, comportano mutazioni nelle eliche del DNA, coinvolte nella riparazione e nella ricombinazione del DNA. Le sindromi hanno caratteristiche di invecchiamento accelerato e sono associate a un rischio maggiore di neoplasie maligne. La sindrome di Werner presenta, come caratteristica di particolare rilevanza, una veloce progressione dell'aterosclerosi. Se tali condizioni morbose possano rivelare dei segreti circa il normale processo di invecchiamento non è chiaro. Nondimeno, esse indicano che il mantenimento dell'integrità del genoma rappresenta una funzione vulnerabile che, se svolta in modo non ottimale, può comportare un invecchiamento precoce.

TABELLA 9-1 ALCUNE TEORIE DELL'INVECCHIAMENTO

Ipotesi	Possibile meccanismo d'azione
Genetica	L'invecchiamento come possibile programma genetico attivato in età post-riproduttiva quando la funzione riproduttiva dell'individuo è terminata
Stress ossidativo	Accumulo di danno ossidativo del DNA, delle proteine e dei lipidi, con interferenza sulle funzioni normali e diminuzione delle risposte a fattori stressanti
Disfunzione mitocondriale	Una delezione comune nel DNA mitocondriale legata all'età compromette la funzione e altera i processi del metabolismo cellulare e l'adattabilità ai mutamenti ambientali
Alterazioni ormonali	Il declino e la perdita del ritmo circadiano nell'increzione di alcuni ormoni dà luogo a uno stato di deficit ormonale funzionale
Accorciamento telomerico	L'invecchiamento è correlato al declino della capacità delle cellule di replicarsi
Difetto delle difese dell'ospite	L'insufficienza del sistema immunitario nella risposta ad agenti infettivi e l'iperattività dell'immunità naturale determinano una vulnerabilità ai fattori stressanti ambientali
Accumulo di cellule in senescenza	Compaiono disfunzioni del rinnovamento dei tessuti per la perdita della capacità di sostituzione

Genetica e longevità eccezionale Così come la genetica sta rivelando informazioni sull'invecchiamento precoce, anche gli studi svolti su gruppi familiari possono permettere di identificare caratteristiche di invecchiamento ritardato o in condizioni di buona salute. Studi su gemelli indicano che circa il 30% della variazione della longevità potrebbe essere attribuita a fattori genetici, mentre il rimanente sarebbe riconducibile a fattori ambientali e comportamentali. La lunga durata della vita presenta carattere ricorrente nelle famiglie; studi effettuati in soggetti centenari e nella loro discendenza possono definire fenotipi con capacità adattative particolari. Per esempio, i centenari hanno una minore probabilità di essere portatori dell'allele ε4 della apolipoproteina E, il quale si associa sia al rischio di cardiopatia, sia al rischio di malattia di Alzheimer. Nei centenari appartenenti al gruppo degli ebrei askenazi e nella loro prole sono state riscontrate maggiori dimensioni delle particelle di lipoproteine ad alta densità (*high-density lipoproteins*, HDL) e di quelle a bassa densità (*low-density lipoproteins*, LDL), una minore prevalenza di ipertensione, di malattie cardiovascolari e di sindromi metaboliche, nonché una maggiore probabilità di possedere una variante ateroprotettiva del gene della proteina di trasferimento degli esteri colesterilici. A mano a mano che procederanno gli studi su popolazioni geneticamente più omogenee, come quelle che vivono in Islanda e in Sardegna, potranno essere identificati ulteriori contributi genetici all'invecchiamento in condizioni di buona salute.

Debilitazione, disabiltà e morbilità "Debilitazione" (*frailty*) è il termine usato per definire una sindrome clinica in cui sono presenti tre o più delle seguenti caratteristiche: perdita indesiderata di peso superiore a 4,5 kg nell'ultimo anno (ciò riflette uno scarso stato di nutrizione, un metabolismo orientato in senso catabolico e sarcopenia); senso di stanchezza continua (scarsa resistenza); scarsa forza prensile (debolezza); ridotta velocità dell'andatura e scarsa attività fisica. La sindrome "frailty" si sovrappone alla disabilità e alle comorbilità, ma non si identifica con esse. Essa comporta un maggior rischio di cadute, di disabilità e di morte. Non è noto se si tratti di una singola sindrome clinica o di sindromi multiple, né se abbia un'unica causa o cause diverse. I pazienti spesso condividono molte caratteristiche fisiche e biochimiche. Sono attualmente in corso studi per valutare se la sindrome o alcuni aspetti di essa possano risentire positivamente di interventi terapeutici o preventivi.

MALATTIE CRONICHE E LORO IMPLICAZIONI

L'incidenza, la prevalenza e le conseguenze delle malattie croniche aumentano con l'età e ciò si associa a un maggior rischio di disabilità e a una minore capacità di guarirne, una volta che essa si sia manifestata.

Prospettiva globale Nel 2005 le malattie croniche hanno causato in tutto il mondo 20 milioni di decessi nei settantenni. Il contributo principale alla letalità è stato rappresentato dalle malattie cardiovascolari (30%), dalle neoplasie maligne (13%), dalle malattie respiratorie croniche (7%) e dal diabete mellito (2%). Queste malattie, causate in ampia misura dal tabacco e dall'obesità, non sono concentrate nei Paesi sviluppati ma, anzi, rappresentano un diffuso e crescente problema nei Paesi in via di sviluppo/a basso reddito, in cui mancano le risorse per prevenire e trattare le malattie croniche e le loro conseguenze.

Considerazioni generali L'ipertensione e il diabete mellito sono due comuni condizioni morbose croniche, la cui prevalenza aumenta in rapporto all'età. Negli Stati Uniti, lo studio National Health and Nutrition Examination Survey stima che la prevalenza dell'ipertensione si attesti fra il 60 e l'84% e che quella del diabete mellito sia compresa fra il 18 e il 21% negli adulti ultrasessantacinquenni. La prevalenza dell'ipertensione e del diabete è destinata ad aumentare in base alle condizioni demografiche di invecchiamento e all'obesità. Inoltre, la percentuale dei casi di ipertensione non controllata negli anziani è in aumento, non in riduzione. Sia l'ipertensione sia il diabete accelerano il declino funzionale negli anziani: la prima interessando il declino cognitivo e il secondo il declino fisico. Il diabete, inoltre, si associa a un maggior rischio di incontinenza urinaria e a una sua

maggiore gravità, come pure alle cadute nelle donne anziane. Il diabete e l'ictus costituiscono le condizioni morbose che in maggior grado si associano alla diminuzione delle capacità di recupero funzionale nell'anziano.

L'incidenza della maggior parte delle neoplasie maligne e la mortalità specifica per neoplasie maligne aumentano entrambe con l'avanzare dell'età. L'incidenza aggiustata per l'età delle neoplasie maligne è dieci volte maggiore nella popolazione ultrasessantacinquenne rispetto alla popolazione infrasessantacinquenne e la mortalità per neoplasie aggiustata per l'età è 15 volte maggiore. Ne consegue che ci si attende che l'incidenza delle neoplasie maligne aumenti in modo vertiginoso in relazione alla crescita globale della popolazione: questa tendenza si osserva in tutti i Paesi del mondo. Inoltre, la maggior parte di coloro che sopravvivono alle neoplasie maligne (>60%) ha almeno 65 anni di età.

Nel 2000 le principali cause di morte rilevate negli americani anziani sono state le cardiopatie (33%), le neoplasie maligne (22%) e le malattie cerebrovascolari (8%). La mortalità per cause cardiovascolari ha continuato a ridursi: nel 2006 la principale causa di morte nelle persone con più di 85 anni era rappresentata dalle neoplasie maligne. Il trattamento delle malattie croniche negli anziani è particolarmente difficile. A titolo di esempio, si ricorda che l'ipertensione e il diabete sono entrambi fattori di rischio accertati per le malattie micro- e macrovascolari. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato l'efficacia del trattamento e oggi esistono linee guida ben definite. Nonostante ciò, vi sono prove del fatto che entrambe le condizioni morbose sono trattate in modo inadeguato, soprattutto negli anziani con comorbilità. Una parte del problema è legata al fatto che la maggior parte degli studi clinici non si occupa dei pazienti con altre malattie, rendendo i risultati delle indagini difficili da applicare a pazienti anziani con coesistenze morbose, i quali assumano svariati farmaci. I rischi di interazioni farmacologiche o di interazioni tra farmaci e cibo aumentano in funzione del numero dei farmaci utilizzati e dell'età del paziente. Inoltre, il medico deve tenere conto dell'impatto della malattia e del suo trattamento sulla qualità della vita. A questo riguardo, lo stato funzionale rilevato e la velocità del declino funzionale precedente sono fattori che possono aiutare a stimare il livello funzionale al quale il paziente può tornare. Tenendo conto delle preferenze del paziente e dei suoi obiettivi, queste informazioni possono aiutare i medici a prendere decisioni ottimali dal punto di vista dei singoli pazienti.

Un tentativo di elaborare alcuni principi fondamentali, basati su prove di efficacia, dell'assistenza ai pazienti anziani curati in strutture ambulatoriali è stato compiuto nell'ambito del progetto denominato Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE). Destinati a rappresentare un punto di riferimento nell'ambito dell'assistenza ai pazienti ultrasessantacinquenni ad alto rischio di decesso o di declino funzionale in un periodo di 2 anni, in base all'autovalutazione delle condizioni di salute, alla descrizione fatta dallo stesso paziente della propria capacità fisiche e delle proprie limitazioni funzionali, gli indicatori elaborati nell'ambito del progetto si riferiscono a 22 argomenti, fra cui le malattie, le sindromi, i deficit e le situazioni cliniche prevalenti con forte influenza sulla salute e sulla qualità della vita e quelle, infine, che siano suscettibili di interventi effettivamente disponibili. Questo strumento presenta alcuni problemi, si focalizza sulla cura di una malattia o di una condizione morbosa alla volta e il numero totale di indicatori è eccessivo (236). Tuttavia, viene messo in luce che una migliore qualità di assistenza è associata a una migliore sopravvivenza. Si rendono necessarie strategie migliori per individuare gruppi di interventi rivolti a coloro che possono trarre i maggiori benefici.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Paziente geriatrico

VALUTAZIONE FUNZIONALE Sebbene il paziente geriatrico possa presentare molte malattie croniche, lo stato funzionale è il migliore indicatore della prognosi della longevità. Lo stato funzionale è definito come il grado in cui una persona è capace di provvedere alle proprie necessità. I mutamenti funzionali possono segnalare una malattia d'interesse medico, l'avanzare di un deficit cognitivo, cambiamenti nel supporto sociale, depressione, abuso di sostanze psicoattive o una combinazione di questi fattori. Questi cambiamenti non devono essere accettati come "semplicemente legati alla vecchiaia". La documentazione di una condizione funzionale di base del paziente è essenziale affinché i mutamenti possano essere identificati e affrontati con specifici interventi.

La tabella 9-2 elenca alcune strategie di screening rapido per valutare lo stato funzionale.

La prima opportunità per valutare lo stato funzionale di una persona anziana si presenta quando il paziente viene salutato e invitato a una breve passeggiata in ambulatorio. In quale modo il paziente accoglie il nostro saluto? Il paziente ha bisogno di aiuto per alzarsi dalla sedia? Utilizza un mezzo per aiutarsi, come un bastone, una stampella o un deambulatore? Quanto è veloce l'andatura del paziente? Quanto è stabile? Il paziente è affaticato dopo avere camminato per un breve tratto? Queste osservazioni forniscono importanti informazioni iniziali riguardo al modo in cui le malattie croniche influenzano la vita di un anziano.

La valutazione delle attività di base della vita quotidiana (*activities of daily living*, ADL), che comprendono attività essenziali per l'indipendenza fisica, e delle attività strumentali della vita quotidiana (*instrumental activities of daily living*, IADL), che sono necessarie per l'indipendenza sociale, sono i criteri più usati per valutare lo stato funzionale. Le ADL sono il vestirsi, lavarsi, nutrirsi, spostarsi e camminare. Le IADL sono la gestione del denaro, la somministrazione dei farmaci, l'uso dei trasporti e del telefono, il fare la spesa, mantenere la casa e preparare i pasti. Queste attività devono essere riesaminate insieme al paziente nel corso della prima visita e a intervalli negli incontri successivi. I deficit cognitivi e i fattori psi-

TABELLA 9-2 STRUMENTI SUGGERITI PER UNA VALUTAZIONE GERIATRICA RAPIDA

Ambito di indagine	Strumento	Sensibilità	Specificità	Tempo (min)	Soglia	Commenti
Attività cognitiva						
Demenza	MMSE	79-100%[a]	46-100%	9	<24[b]	Ampiamente studiato e accettato
	Timed time and change test (con misurazione del tempo di esecuzione)	94-100%	37-46%	<2	<3 s per il tempo e <10 s per il cambiamento	Sensibile e rapido
Delirium	CAM	94-100%	90-95%	<5		Sensibile e di facile utilizzo
Disturbi dell'affettività	Questionario GDS 5	97%	85%	1	2	Esame rapido
Deficit visivi	Tavola di Snellen	"Gold standard"	"Gold standard"	2	Incapacità a leggere la riga 20/40	Usato universalmente
Deficit uditivi	Voce sussurrata	80-90%	70-89%	0,5	Percezione corretta per il 50%	Non è necessaria alcuna attrezzatura particolare
	Audiometria con toni puri	94-100%	70-94%	<5	Incapacità di udire più di 2 toni di 4 40 db (0,5, 1,2 e 3 kHz)	Può essere eseguita da personale addestrato
Salute dentale	DENTAL[c]	82%	90%	<2 (stimato)	Punteggio >2	
Stato nutrizionale	Calo ponderale >4,5 kg in 6 mesi o peso < 45 kg	6-70%	87-88%		Positività per entrambi	
Andatura ed equilibrio	Test "Timed Get Up and Go"	88%	94%	<1	>20s	Non è necessaria alcuna attrezzatura particolare

[a] Alcune ricerche hanno rilevato una minore sensibilità, ma nella maggior parte degli studi sulla demenza i risultati sono coerenti con quelli presentati.
[b] La soglia dipende da diverse variabili, fra cui l'età, l'istruzione, l'appartenenza etnica e razziale.
[c] KA Atchinson, TA Dolan, Development of the geriatric oral health assessment index, *J Dent Educ* 11:680, 1990; riproduzione autorizzata.
Nota: MMSE, Mini-Mental Status Examination; CAM, confusion assessment method; GDS, geriatric depression scale.
Fonte: CK Cassel et al., *Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach*, 4ª ed., New York, Springer-Verlag, 2003; riproduzione autorizzata.

cosociali, tuttavia, possono inficiare quanto il paziente afferma di sé, rendendo necessaria l'assistenza di una terza persona per una valutazione accurata. Quando vengono identificati dei deficit funzionali, i servizi sociali (assistenza formale) o la famiglia (assistenza informale) possono aiutare l'anziano a continuare la propria vita nel modo meno restrittivo possibile.

Altre dimensioni riguardanti l'accertamento geriatrico funzionale consistono nella valutazione della natura e della capacità di tenersi in equilibrio, della funzione cognitiva, visiva e uditiva, nonché delle condizioni di salute dentali e nutritive e della capacità di guidare. Il test denominato "Timed Get Up" and "Go" costituisce un valido elemento di valutazione clinica dell'equilibrio negli anziani. Il paziente viene osservato e vengono misurati i tempi di performance mentre si alza da una sedia, cammina per 3 metri, compie una svolta e torna a sedersi nella sedia. Un anziano sano deve essere in grado di completare la prova in meno di 10 secondi. Una difficoltà nell'esecuzione di questo test indica un maggior rischio di cadute, che impone un'ulteriore valutazione della mobilità.

Gli strumenti di screening per valutare la performance cognitiva dell'anziano aiutano a identificare la demenza e il delirium, due frequenti sindromi geriatriche, entrambe con effetti rilevanti sullo stato funzionale dell'anziano. Inoltre, la raccolta dell'anamnesi può essere inaccurata e fuorviante se il deficit cognitivo non viene preventivamente rilevato. Il Mini-Mental Status Examination (MMSE) è il test più comunemente usato per la valutazione della funzione cognitiva (vedi Cap. 26). Lo strumento di valutazione Mini-Cog rappresenta un'alternativa al MMSE e può essere superiore a questo nella valutazione di popolazioni con peculiarità culturali. Il Mini-Cog consiste nella ripetizione di tre parole non correlate, seguite da un "clock-drawing test" (CDT; test basato sul disegno di un orologio) con le lancette che segnano una particolare ora. Spesso si usano le ore 11: 10 o 8: 20. Si chiede poi al paziente di ricordare le tre parole. Si attribuisce un punto per ciascuna parola ricordata e due punti per una rappresentazione normale dell'orologio. Un punteggio compreso fra 0 e 2 è positivamente correlato alla demenza.

Il delirium può provocare perdita di indipendenza, ospedalizzazione protratta e aumento dei costi sanitari, oltre che mettere in pericolo la vita del paziente. Spesso non è diagnosticato dagli operatori sanitari, né riconosciuto quale sintomo di altre malattie di interesse medico. Il Confusion Assessment Method (CAM; metodo per la valutazione degli stati confusionali) è assai sensibile e specifico per identificare il delirium. Questo è diagnosticabile quando lo stato confusionale presenta le seguenti caratteristiche: 1) insorgenza acuta e decorso fluttuante; 2) associazione con deficit dell'attenzione; 3) pensiero disorganizzato; 4) livello di coscienza alterato. Semplici test di attenzione consistono nel richiedere la ripetizione di una serie di numeri oppure di elencare al contrario i mesi dell'anno.

Sebbene la valutazione completa della vista e dell'udito competa agli specialisti, qualsiasi operatore sanitario che abbia in cura un anziano dovrebbe essere in grado di eseguire uno screening relativo a eventuali deficit in tali aree, poiché essi si presentano frequentemente negli anziani e possono portare a perdita dell'indipendenza pur essendo, spesso, legati a condizioni morbose trattabili. I test di base relativi all'acutezza visiva, quali la tavola portatile di Jaeger per l'esame della vista da vicino e la tavola di Snellen per la visione da lontano, sono i più utilizzati in ambulatorio. Il deficit visivo è definito come l'incapacità di leggere la riga 20/40 della tavola di Snellen. L'acutezza visiva, di per sé, non è stata associata a un maggior rischio di cadute nella maggior parte degli studi; nondimeno, la visione binoculare, la percezione della profondità e la sensibilità al contrasto contribuiscono alla stabilità posturale e al riconoscimento degli oggetti. Il danno uditivo può condurre a una diminuzione della funzionalità fisica, a depressione e a isolamento sociale. Il test del sussurro e l'esame con l'audioscopio portatile sono spesso usati come indagini di screening. Per eseguire il test del sussurro, l'esaminatore copre l'orecchio controlaterale del paziente, espira completamente e poi sussurra una domanda di facile risposta a distanza di 60 cm dall'orecchio esaminato. Il trattamento dell'ipoacusia mediante amplificazione si è dimostrato in grado di migliorare la qualità della vita. I pazienti che presentano carenze visive o uditive devono essere inviati presso gli specialisti di competenza per un'approfondita valutazione oculistica o audiologica. La lesione combinata visiva e uditiva si associa a una condizione di deficit funzionale maggiore di quella associata a una lesione di un solo tipo.

La malnutrizione, non rara negli anziani, si associa a un aumento di mortalità e morbilità e a un maggior numero di ricoveri in strutture di assistenza. Negli adulti che vivono inseriti nella comunità sociale, possono essere utilizzate le seguenti definizioni di malnutrizione: 1) decremento involontario del peso corporeo (per es., di 4,5 kg in 6 mesi o del 4% in 1 anno); 2) indice di massa corporea (BMI: peso/altezza^2 in kg/m^2) anomalo (per es., BMI <22 o BMI >27); 3) ipoalbuminemia (per es., 38 g/l, ovvero 3,8 g/dl); 4) ipocolesterolemia (per es., <4. 1 mmol/l, ovvero <160 mg/dl) o (5) deficit di specifiche vitamine o micronutrienti (per es., di vitamina B_{12}). Quando sia presente una di queste condizioni, deve essere intrapreso un accertamento multidimensionale. Il medico deve accertare come e in che misura il paziente accede all'alimentazione. Vi sono barriere economiche o di altro genere verso un'alimentazione di alta qualità? Vi sono problemi dentali che potrebbero interferire con la capacità di nutrirsi adeguatamente, come dentiere non adeguate, perdita di denti o altre condizioni patologiche orali? Molte malattie di interesse medico interferiscono con la digestione o con l'assorbimento del cibo, aumentano le richieste nutrizionali o impongono restrizioni dietetiche. Il paziente è incapace di fare la spesa, di preparare i pasti o di nutrirsi? Il paziente ha abitudini culturali o preferenze, riguardo al cibo, che potrebbero incidere sulle sue condizioni di nutrizione? Uno scarso appetito può essere correlato, infine, a farmaci, malattie d'interesse medico o depressione.

Per molti anziani essere indipendenti dipende dal fatto di poter guidare un'automobile. Tuttavia, le violazioni del codice della strada compiuti da ciascun guidatore sono più numerose del caso degli anziani, come nel caso dei teenager. Una ricerca ha identificato, come i migliori elementi per prevedere le probabilità che si verifichino incidenti alla guida, una scarsa capacità di copiare i disegni evidenziata con il test MMSE, una minore capacità di camminare (con riferimento agli isolati urbani) e un maggior numero di alterazioni a carico del piede. I pazienti possono essere sottoposti a una valutazione formale delle loro capacità di guida, spesso effettuata da esperti di riabilitazione, ma il medico può anch'egli stimare indirettamente le capacità di guida di un paziente effettuando una valutazione della vista, della capacità cognitiva e della capacità motoria in ambulatorio. La decisione di non guidare più è spesso presa dallo stesso paziente. Quando un paziente non ha abbastanza percezione dei propri deficit cognitivi, i familiari, gli amici e gli operatori dell'assistenza sanitaria, talora in associazione con agenti pubblici, sono responsabili della sicurezza del paziente stesso e degli altri conducenti.

SINDROMI GERIATRICHE

Sindrome geriatrica è un termine che si riferisce a un insieme di sintomi frequente negli anziani: nella maggior parte dei casi si tratta di un quadro con origine multifattoriale. Diversi di questi argomenti sono trattati in maggior dettaglio in altre parti di questo volume.

Demenza e delirium La demenza è una sindrome che comporta un declino progressivo associato a deterioramento di diverse abilità intellettuali, con conseguente deficit cognitivo e funzionale. Mentre la demenza rappresenta una condizione di stato confusionale cronico, il delirium è uno stato confusionale acuto. È importante distinguere il delirium dalla demenza. L'identificazione e il trattamento precoce delle cause all'origine del delirium possono migliorarne gli esiti. Nell'anziano il delirium può costituire la sola manifestazione di una malattia pericolosa per la vita. Sia la demenza sia il delirium sono caratterizzati da disorientamento, deficit di memoria, paranoia, allucinazioni, labilità emozionale e alterazioni del ciclo sonno-veglia. Caratteristiche essenziali del delirium sono l'insorgenza acuta, il deficit di attenzione e un alterato livello di coscienza. **Demenza e delirium sono trattati più dettagliatamente nei capitoli 365 e 26, rispettivamente.**

Gli obiettivi principali dell'assistenza a un paziente con demenza consistono nel mantenere una qualità di vita ottimale e nell'aumentare il più possibile le capacità funzionali, cognitive e fisiche. Pertanto, quando un paziente anziano presenta deficit cognitivi, sono essenziali l'identificazione e il trattamento delle cause reversibili di tale deficit, quali le infezioni, le anomalie elettrolitiche, i deficit vitaminici, le malattie della tiroide, l'abuso di sostanze psicoattive, eventuali terapie farmacologiche rilevanti e, infine, malattie psichiatriche. Il medico deve porsi, dunque, alcune domande chiave: 1) Il paziente si trova a vivere in condizioni di sicurezza nel consueto ambiente sociale? 2) Il paziente è in grado di svolgere le funzioni ADL e IADL? 3) Quale assistenza è necessaria per incrementare al massimo le capacità funzionali del paziente nella propria condizione di vita? Poiché il paziente può non essere in grado di rispondere a queste domande in modo accurato, sarà utile, in questi casi, acquisire le informazioni da un soggetto obiettivo e con integrità cognitiva.

Se il paziente presenta comportamenti pericolosi, come lasciare una stufa accesa o perdersi, deve essere messo in atto un piano di maggiore supervisione. A mano a mano che la demenza progredirà, sarà necessario il ricorso a un maggior numero di servizi di assistenza alla persona, sia formali sia informali, allo scopo di sostenere il paziente nell'ambito della comunità sociale. L'*assistenza formale* è svolta da operatori rimunerati. Possibili esempi sono costituiti dall'impiego di infermieri domiciliari, di assistenti domestici che aiutano il paziente nelle operazioni di igiene personale, nei lavori di casa e nella preparazione dei pasti, dal recapito domiciliare dei pasti, da programmi di assistenza diurna per adulti, da servizi per anziani e servizi di ricovero. L'*assistenza informale* è svolta da persone che assistono gratuitamente l'anziano: familiari, amici, vicini o volontari della parrocchia.

Il principale operatore dell'assistenza di un paziente con demenza può richiedere un supporto medico maggiore di quello richiesto dal paziente stesso. Occuparsi di un coniuge o di un parente disabile si associa a un aumento del rischio di depressione o di ansia. Coloro che assistono questi pazienti sono sottoposti a uno sforzo mentale ed emotivo e presentano un aumento del rischio di decesso in confronto a coloro che non esercitano un'attività di assistenza. Elementi predittivi di ricovero in una struttura di assistenza, per i pazienti con malattia di Alzheimer, comprendono aggressioni, violenze, paranoia, vagabondaggio notturno, incapacità di riconoscere i soggetti che prestano assistenza. Programmi di assistenza diurna per adulti e programmi di sostituzione nell'assistenza possono aiutare ad alleviare la fatica sopportata da chi presta le cure all'anziano malato. Gruppi di supporto, attraverso organizzazioni quali l'Alzheimer's Association (negli Stati Uniti), possono essere utili, inoltre, per formare chi presta l'assistenza e per ridurre il carico di stress.

Quando i pazienti con demenza presentano agitazione, devono essere escluse cause come malattie d'interesse medico, infezioni, sindromi dolorose ed effetti collaterali dei farmaci. I comportamenti agitati sono, tuttavia, spesso da inserire nel quadro delle sindromi demenziali. Se il comportamento agitato è pericoloso per il paziente o per altri e se non risponde a terapie non farmacologiche, come il riorientamento del paziente e l'offerta di un ambiente calmo o di un contesto familiare, potranno essere utili basse dosi di farmaci psicotropi. Possono essere utilizzati i farmaci antipsicotici, gli ansiolitici o gli antidepressivi, in base alla tipologia dei sintomi. Basse dosi di risperidone (0,25-1,5 mg/die) o di olanzapina (2,5-10 mg/die) possono essere somministrate nel caso in cui un paziente presenti deliri o allucinazioni in grado di turbarlo. Antidepressivi come il citalopram (10-30 mg/die) possono essere somministrati in presenza di sintomi depressivi. I pazienti in cura con antipsicotici devono essere controllati adeguatamente in rapporto alla possibile comparsa di effetti collaterali di tipo extrapiramidale, come tremori, rigidità e bradicinesia. Le dosi utilizzate devono essere le minori possibili e si deve tentare di ridurre la posologia, quando possibile. Talora, con il peggioramento del quadro cognitivo, il paziente non presenterà più i quadri psicotici o depressivi responsabili del comportamento agitato.

Cadute Questa trattazione relativa alle cadute esclude quelle derivanti da convulsioni, ictus, sincope o insormontabili pericoli ambientali (vedi Cap. 24). L'incidenza delle cadute e delle lesioni a esse conseguenti aumenta con l'età. Ogni anno, circa il 30% degli adulti inseriti nella comunità sociale va incontro a cadute; la percentuale raggiunge il 50% oltre gli 80 anni di età. Le lesioni, che si manifestano nel 20-30% dei soggetti che cadono, portano a una riduzione della capacità motoria e dell'indipendenza; il 3-5% delle cadute dà luogo a fratture. La caduta è un fattore di rischio indipendente relativo al ricovero in strutture di assistenza. Spesso il verificarsi di una caduta non viene registrato da chi presta l'assistenza. Data la frequenza delle cadute e la morbilità e la mortalità derivanti da queste, nei soggetti anziani deve essere sempre valutato il rischio di cadute e si deve indagare su eventuali cadute avvenute nell'ultimo anno.

Sebbene la maggior parte delle cadute presenti un'origine multifattoriale, la caduta è, talora, un sintomo di un'altra malattia, come un'infezione o un'alterazione neurologica o, infine, un effetto collaterale di farmaci. Inoltre, i cambiamenti fisiologici correlati all'età contribuiscono al rischio di cadute. Fra questi cambiamenti figurano la diminuzione dell'attività propriocettiva, l'incremento dell'oscillazione posturale e la diminuzione della sensibilità legata ai riflessi barocettivi, con conseguente ipotensione ortostatica. La valutazione di una caduta deve iniziare con la raccolta dell'anamnesi, comprendente le circostanze al momento della caduta, eventuali altri sintomi associati e una rassegna completa dei farmaci assunti, sia quelli prescritti sia quelli esenti da prescrizione. L'esame obiettivo deve comprendere i segni vitali posturali, la valutazione della capacità visiva, i test relativi all'andatura e all'equilibrio, nonché una valutazione muscoloscheletrica della stabilità articolare e dell'ambito di movimento. Una valutazione ambientale dell'abitazione del paziente, effettuata da un infermiere o da un altro operatore sanitario, può rivelare ulteriori fattori di rischio che possono incrementare il rischio di cadute, quali disordine ambientale, tappeti sollevati e scarsa illuminazione.

Gli interventi volti a ridurre l'incidenza delle cadute devono anche preservare la mobilità e l'indipendenza del paziente. Il controllo restrittivo sull'attività fisica si è dimostrato fortemente associato a un aumento del rischio di cadute e di gravi lesioni derivanti dalle cadute nelle strutture di ricovero. I principali fattori di rischio per le cadute sono riportati nella tabella 9-3. Tra i diversi fattori associati a un aumento del rischio di cadute figurano un basso valore di clearance della creatina [<1,1 ml/s (<65 ml/min)], basse concentrazioni sieriche di 25-idrossivitamina D (<39 nmol/l) ed elevate concentrazioni sieriche di paratormone, insonnia e paura di cadere. La tabella 9-3 evidenzia, inoltre, gli interventi suggeriti per affrontare i comuni fattori di rischio per le cadute. Attività fisica generale e addestramento dell'equilibrio, *Tai Chi*, eliminazione degli psicofarmaci e uno screening multidisciplinare e multifattoriale dei fattori di rischio, con conseguenti interventi adeguati, si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio di cadute.

Incontinenza urinaria L'incontinenza urinaria costituisce un importante problema per gli anziani, in quanto riguarda fino al 30% degli anziani inseriti nella vita sociale e il 50% dei residenti in strutture di assistenza. All'età di 80 anni, l'incontinenza urinaria affligge le donne in misura doppia rispetto agli uomini, mentre dopo tale età i due sessi sono interessati in uguale misura. Oltre al grande impatto dell'incontinenza urinaria sul benessere di un paziente, comprendente imbarazzo, isolamento sociale e depressione, l'incontinenza urinaria è un fattore di rischio per il ricovero in strutture di assistenza. Sebbene non costituisca un elemento proprio del processo di invecchiamento in sé, l'età avanzata, i deficit funzionali, la demenza, l'obesità, il fumo, i disturbi affettivi, la stipsi, alcune malattie mediche (come la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'insufficienza cardiaca), nonché precedenti interventi di chirurgia pelvica, si associano a incontinenza urinaria, spesso legata a una combinazione di questi fattori di rischio.

Si deve chiedere direttamente ai pazienti anziani se soffrano di incontinenza urinaria, poiché solamente la metà delle donne inserite nel contesto sociale parla della propria incontinenza con un operatore assistenziale. L'incontinenza urinaria può essere quindi distinta in transitoria o stabile, sebbene il primo tipo possa essere erroneamente diagnosticato come stabile in assenza di terapia. La formula mnemonica "DRIIPP" (Tab. 9-4) è assai utile ai fini della valutazione di un paziente affetto da condizioni morbose reversibili che possono causare l'incontinenza urinaria o contribuire alla sua insorgenza. Se queste condizioni morbose sono identificate e trattate, l'anziano beneficerà del trattamento dell'incontinenza e della riduzione dei sintomi legati ad altre malattie concomitanti. La perdita involontaria di urine può verificarsi in quattro modi. La vescica può essere limitata nella propria capacità di svuotarsi *oppure* nella capacità di trattenere l'urina; uno o entrambi gli sfinteri uretrali possono non essere in grado di permettere il deposito dell'urina *oppure* il suo passaggio. Possono anche sussistere deficit in alcuni dei meccanismi di ritenzione dell'urina a livello delle basse vie urinarie. Sono state proposte quattro classificazioni dell'incontinenza urinaria persistente, basate su questo modo di intendere il ruolo delle basse vie urinarie: incontinenza da stress, incontinenza da urgenza, incontinenza mista da stress e da urgenza e, infine, incontinenza da sovrariempimento (*overflow incontinence*).

L'*incontinenza da stress*, che è rara nel sesso maschile, ha luogo quando i meccanismi dello sfintere uretrale sono inadeguati a trattenere l'urina durante il riempimento della vescica. I pazienti riferiscono perdite di piccole quantità di urine durante le attività che comportano un aumento della pressione endoaddominale, come tossire, ridere, starnutire, sollevare pesi o alzarsi in piedi. Il dato anamnestico presenta un'elevata sensibilità (0,906), ma una modesta specificità (0,511) nella diagnosi di incontinenza da stress. Può essere eseguito un test da stress ambulatoriale, facendo stare in piedi il paziente a vescica piena e facendolo tossire. Il test è positivo se la fuoriuscita di urina coincide con la tosse. Una contrazione involontaria della vescica indotta dalla tosse può provocare perdita di urina diversi secondi dopo l'atto del tossire. Le cause più frequenti dell'incontinenza da stress nel sesso femminile sono rappresentate da insufficiente supporto pelvico dipendente da gravidanze, interventi chirurgici ginecologici e diminuzione dell'effetto degli estrogeni sui tessuti delle basse vie urinarie. La terapia chirurgica è il trattamento più efficace; gli esercizi di rinforzo della muscolatura pelvica possono essere utili, sebbene il trattamento abbia minori probabilità di successo quando le perdite sono più di una al giorno.

L'*incontinenza da urgenza*, nota anche come iperattività del detrusore, è caratterizzata da assenza di inibizione vescicale e rappresenta la forma più comune di incontinenza urinaria negli anziani. I pazienti spesso riferisco-

TABELLA 9-3 INDICAZIONI PER LA VALUTAZIONE CLINICA E IL TRATTAMENTO DEGLI ANZIANI CHE VIVONO IN COMUNITÀ

Valutazione e fattore di rischio	Gestione
Circostanze di precedenti cadute[a]	Cambiamenti dell'ambiente e delle attività per ridurre la probabilità di cadute ricorrenti
Uso di farmaci Farmaci ad alto rischio (per es., benzodiazepine, altri ipnotici, neurolettici, antidepressivi, anticonvulsivanti o antiaritmici di classe IA)[a,b,c] Assunzione di quattro o più farmaci	Controllo e riduzione dei farmaci
Vista[a] Acutezza <20/60 Ridotta percezione della profondità Ridotta sensibilità al contrasto Cataratta	Illuminazione sufficiente ma che non abbagli; evitare occhiali multifocali nel camminare; visita oculistica specialistica
Pressione arteriosa in rapporto alla postura (dopo 5 minuti o più in posizione supina, immediatamente dopo essersi alzati in piedi e 2 minuti dopo essersi alzati in piedi)[c] ≥20 mmHg (o ≥20%) di diminuzione della pressione sistolica, con o senza sintomi associati, sia immediatamente dopo avere assunto la posizione eretta, sia dopo 2 minuti	Diagnosi e trattamento della causa sottostante, se possibile; riconsiderare e ridurre i farmaci; modificare la limitazione del sale nella dieta; idratazione adeguata; strategie compensatorie (per es., sollevamento del letto dalla parte della testa, alzarsi lentamente oppure esercizi di dorsiflessione); calze compressive; terapia farmacologica in caso di fallimento delle strategie sopraindicate
Andatura ed equilibrio[a,b] Instabilità riferita dal paziente od osservata direttamente Deficit rilevato alla valutazione rapida (per es., il test Get-up e Go o la valutazione della mobilità orientata alla performance)	Diagnosi e trattamento della causa sottostante, se possibile; riduzione dei farmaci in grado di interferire con l'equilibrio; interventi ambientali; invio a un fisioterapista per apparecchi ausiliari e per un addestramento relativo all'andatura e all'equilibrio
Esame neurologico orientato specificamente Deficit propriocettivi[a] Deficit cognitivi[a] Diminuzione della forza muscolare[a,b]	Diagnosi e trattamento della causa sottostante, se possibile; aumento della stimolazione propriocettiva (con un ausilio alla deambulazione o con una calzatura appropriata che avvolga bene il piede e che abbia il tacco basso e la suola sottile); riduzione dei farmaci che danneggiano la sfera cognitiva, consapevolezza da parte dei *caregiver* dei difetti cognitivi; riduzione dei fattori di rischio ambientali; invio a un fisioterapista per apparecchi ausiliari e per un addestramento relativo all'andatura e all'equilibrio
Esame muscoloscheletrico orientato specificamente: esame degli arti inferiori (articolazioni e ambito di movimento) ed esame del piede[a]	Diagnosi e trattamento della causa sottostante, se possibile; invio a un fisioterapista per interventi di potenziamento della forza, dell'ambito di movimento, dell'andatura e dell'equilibrio e per ausili alla deambulazione; uso di calzature adeguate, invio a un podoiatra
Esame cardiovascolare orientato specificamente[b] Sincope Aritmie (verificare eventuali malattie cardiache note, reperti elettrocardiografici anomali e sincopi)	Invio a un cardiologo; massaggio del seno carotideo (in caso di sincope)
Valutazione dei rischi al domicilio del paziente dopo la dimissione dall'ospedale[b,c]	Rimozione di tappeti e uso di luci per la notte; tappetini antiscivolo per il bagno e corrimani per le scale; altri interventi secondo necessità

[a] La raccomandazione di questa valutazione è basata sui dati di osservazione secondo i quali i reperti citati si associano a maggior rischio di cadute.
[b] La raccomandazione di questa valutazione è basata su uno o più studi randomizzati e controllati di un singolo intervento.
[c] La raccomandazione di questa valutazione è basata su uno o più studi randomizzati e controllati di una strategia di intervento multifattoriale che comprendeva questo componente.
Fonte: ME Tinetti, *N Engl J Med* 348:45, 2003; riproduzione autorizzata.

no un incontrollabile bisogno di urinare. La pollachiuria e l'incontinenza notturna sono comuni; in particolare, sono accompagnate da perdita di maggiori volumi di urina (>100 ml). L'incontinenza da urgenza può essere idiopatica, può associarsi a lesioni del sistema nervoso centrale, come l'ictus, oppure può essere causata da irritazione vescicale derivante da infezioni, da calcoli o da neoplasie. Il termine iperattività del detrusore con deficit contrattile (*detrusor hyperactivity with impaired contractility*, DHIC) indica un tipo di incontinenza caratterizzata da contrazioni vescicali involontarie, con debolezza del muscolo detrusore che porta a uno svuotamento incompleto della vescica. La diagnosi è soprattutto basata sui sintomi del paziente in assenza di ritenzione urinaria e sulla perdita di urine con le manovre di stress.

La misurazione del residuo postminzionale (RPM) deve far parte della valutazione del paziente con incontinenza. In condizioni sterili, si deve cateterizzare il paziente 5-10 minuti dopo che abbia urinato. In generale, un RPM superiore a 200 ml è da considerarsi indicativo di ipoattività del detrusore o di ostruzione. In questi casi il paziente dovrà essere ulteriormente studiato dallo specialista urologo. Il trattamento iniziale dell'incontinenza da urgenza deve consistere nell'addestramento vescicale, effettuato invitando il paziente a urinare ogni 2 ore o in base alla frequenza dei sintomi. Il paziente può anche cercare di acquisire il controllo dell'incontinenza stando seduto o in piedi e ponendo la propria attenzione a lasciar passare i sintomi dell'urgenza, camminando tranquillamente verso il gabinetto per urinare. Se il paziente non manifesta incontinenza per 2 giorni, l'intervallo fra una minzione e l'altra può esser aumentato di 30-60 minuti fino a quando il paziente non sia in grado di urinare ogni 3-4 ore. I farmaci anticolinergici ossibutinina e tolterodina, che determinano rilasciamento vescicale, possono essere aggiunti a questa terapia. Il loro impiego nei pazienti anziani può essere limitato dalla comparsa di sintomi anticolinergici quali ritenzione urinaria, stato confusionale, stipsi e xerostomia. I pazienti che assumono la tolterodina presentano una minore incidenza di quest'ultimo effetto e minori tassi di sospensione del farmaco in seguito a effetti collaterali, ma l'efficacia dei due farmaci citati è simile.

L'*incontinenza mista* si riferisce all'incontinenza urinaria che si manifesta sia con sintomi tipici dell'incontinenza da stress, sia con sintomi tipici di quella da urgenza. Un semplice questionario, di veloce applicazione, consiste in tre domande sull'incontinenza (da cui il nome di 3IQ, *three incontinence questions*) e può aiutare a classificare, nell'ambito della medicina generale di base, l'incontinenza da urgenza e da stress nel sesso femminile. La domanda uno si riferisce alla categoria di incontinenza della paziente in base ai sintomi presentati negli ultimi 3 mesi. La domanda due permette alla paziente di comprendere i tre tipi di incontinenza: stress, urgenza, altro. La domanda tre richiede che la paziente risponda correlando la propria incontinenza ai sintomi presentati negli ultimi 3 mesi: stress, urgenza, misti, altro. Il 3IQ ha dimostrato di migliorare la probabilità di una diagnosi positiva di incontinenza da urgenza (rapporto di verosimiglianza positivo pari a 3,19) e incontinenza da stress (rapporto di verosimiglianza positivo pari a 2,13).

L'*incontinenza da sovrariempimento* è causata sia da ostruzione della via di efflusso vescicale, sia da atonia vescicale. I pazienti maschi, ma raramente anche le femmine, possono lamentare gocciolamento dopo la minzione, incessante urgenza di urinare o difficoltà a urinare. All'esame obiettivo i pazienti possono presentare una vescica distesa e palpabile. L'ipertrofia prostatica, il carcinoma prostatico e le stenosi uretrali sono le cause più frequenti, nell'uomo, di incontinenza da sovradistensione, mentre nelle donne il problema può dipendere da un cistocele. L'atonia del detrusore o la sua ipoattività possono essere causate da malattie del midollo spinale, da neuropatia autonomica conseguente a diabete, da alcolismo, da deficit di vitamina B_{12}, da malattia di Parkinson, da tabe dorsale o da ostruzione cronica. Le prove urodinamiche sono utili nel distinguere le cause da ostruzione uretrale da quelle legate all'ipoattività del detrusore. Il trattamento più efficace dell'ostruzione all'efflusso vescicale consiste nella rimozione chirurgica dell'ostruzione. Il cateterismo intermittente o a permanenza può essere richiesto per i pazienti non operabili con ostruzione o per quelli con ipoattività del detrusore. Per i pazienti di sesso maschile con ipertrofia pro-

TABELLA 9-4 CONDIZIONI MORBOSE REVERSIBILI ASSOCIATE A INCONTINENZA URINARIA

*D*elirium
*R*iduzione della mobilità—malattie, lesioni traumatiche, disturbi della deambulazione, mezzi di contenimento
*I*nfezioni—infezioni acute sintomatiche delle vie urinarie
*I*nflammazioni—vaginite atrofica
*I*mpedimento al transito fecale—fecalomi
*P*oliuria—diabete, assunzione di caffeina, sovraccarico di volume
*P*rodotti farmaceutici—diuretici, agonisti o antagonisti adrenergici, agenti anticolinergici (psicotropi, antidepressivi, antiparkinsoniani)

Fonte: DB Reuben et al.

statica benigna (IPB) senza ritenzione, i bloccanti α-adrenergici quali la terazosina, la doxazosina e la tamulosina possono essere utili, riducendo i sintomi di pollachiuria e di nicturia. La finasteride, un inibitore della 5α-riduttasi, può essere utile in associazione con la doxazosina per ridurre i sintomi a carico delle basse vie urinarie causati da IPB in caso di volume prostatico totale superiore o uguale a 25 ml.

La diagnosi di *incontinenza funzionale* descrive individui che presentano incontinenza urinaria associata a deficit cognitivo o funzionale, che limitano la loro capacità di usare da soli la toilette. Tuttavia, altre cause trattabili di incontinenza urinaria possono essere misconosciute qualora si dia per scontato che a causare l'incontinenza urinaria in questi pazienti sia la demenza o l'immobilità.

Ulcere da decubito Le ulcere da decubito, note anche come piaghe da decubito o ulcere da pressione, si sviluppano nei pazienti con ridotta mobilità. Un'ulcera da decubito si manifesta quando l'eccessiva pressione sulla cute da parte di una prominenza ossea produce necrosi tissutale. Sebbene le ulcere da decubito possano manifestarsi ovunque, l'80% di esse si rileva sul tallone, sul malleolo laterale, in corrispondenza del sacro, dell'ischio e del grande trocantere. Forze di taglio, che provocano distensione e angolazione dei vasi sanguigni, e forze di frizione, che causano separazione fra gli strati dell'epidermide e del derma, possono anch'esse portare a necrosi tissutale e a ulcere. L'umidità può far aumentare la confricazione portando a macerazione e a erosioni cutanee superficiali.

I dati di incidenza riportati negli Stati Uniti variano ampiamente in base al segmento di assistenza interessato: 0,4-38% nell'assistenza generale acuta; 2,2-23,9% fra i lungodegenti; 0-17% nell'assistenza domiciliare. I tassi di prevalenza variano dal 10 al 18% nei contesti di assistenza acuta, dal 2,3 al 28% fra i lungodegenti e da 0 a 29% nell'assistenza domiciliare. Negli anziani e negli ospiti di case di riposo, lo sviluppo di ulcere da decubito comporta un aumento di quattro volte della mortalità. Importanti complicanze morbose delle ulcere da decubito sono l'osteomielite e la sepsi.

La nozione che tutte le ulcere da decubito siano prevenibili è argomento controverso. Sebbene la mobilizzazione del paziente a rischio di ulcere da decubito ogni 2 ore e l'uso di materassi antidecubito (in grado di ridurre automaticamente le pressioni sulle parti del corpo in modo ciclico) rappresentino interventi standard per prevenire le ulcere da decubito, sussistono altri fattori sui quali non è possibile intervenire e che possono rappresentare fattori determinanti che contribuiscono alle lesioni della cute in determinati pazienti. I principali fattori di rischio associati allo sviluppo di ulcere da decubito sono elencati nella tabella 9-5.

Dopo avere individuato un'ulcera è necessario cercare di definirne l'eziologia. Le ulcere da decubito si trovano nelle sedi di pressione. Le ulcere diabetiche possono, inoltre, essere causate da pressione in arti compromessi da neuropatia o angiopatia (macro- o microangiopatica). Le ulcere da stasi venosa si sviluppano agli arti inferiori con o senza edema declive da incompetenza valvolare venosa. Ulcere ischemiche di origine arteriosa si sviluppano nelle sedi di diminuzione del flusso ematico. Poiché un flusso sanguigno adeguato è necessario affinché i tessuti guariscano, la valutazione dei polsi e dell'indice caviglia-braccio (*ankle-brachial indice*, ABI), nei casi di ulcere degli arti inferiori, può offrire informazioni prognostiche. Un ABI inferiore a 0,4 si associa a una bassa probabilità di guarigione. Se il paziente non è candidato alla rivascolarizzazione chirurgica, l'obiettivo dell'assistenza deve consistere nel mantenere la lesione esente da infezioni e nell'alleviare eventuali disagi del paziente.

TABELLA 9-5 PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI ULCERE DA DECUBITO NELL'ANZIANO

Alterazioni della sensibilità in risposta al fastidio
- Malattie neurodegenerative
- Malattie cerebrovascolari
- Lesioni del sistema nervoso centrale (SNC)
- Depressione
- Farmaci con effetti negativi sulla vigilanza

Alterazioni della mobilità
- Malattie o lesioni neurologiche
- Fratture
- Dolore
- Mezzi di contenimento

Cambiamenti significativi del peso corporeo (≥5% in 30 giorni o ≥10% nei precedenti 180 giorni)
- Iponutrizione proteico-calorica
- Edema

Incontinenza
- Fecale e urinaria

Fonte: American Medical Directors Association (AMDA), *Pressure ulcers*, Columbia, MD, American Medical Directors Association, 1996.

TABELLA 9-6 SISTEMA DI STADIAZIONE DELLE ULCERE DA DECUBITO

Stadio 1
: Eritema non soggetto a sbiancamento alla pressione, con cute intatta, oppure alterazione dei rapporti spaziali, edema, indurimento e aumento della temperatura in corrispondenza di una prominenza ossea nei pazienti con pelle scura: si tratta della lesione che preannuncia l'ulcera incipiente

Stadio 2
: Parziale perdita dello spessore della cute, riguardante l'epidermide, il derma o entrambi. L'ulcera è superficiale e si presenta clinicamente come un'abrasione, una bolla o un basso cratere

Stadio 3
: Perdita di cute a tutto spessore con danno o necrosi del tessuto sottocutaneo che può estendersi fino alla fascia, ma senza attraversarla. L'ulcera si presenta clinicamente come un profondo cratere; il tessuto adiacente può essere o meno sottominato

Stadio 4
: Perdita di cute a tutto spessore con estesa distruzione, necrosi tissutale o danno muscolare, osseo o delle strutture di sostegno (per es., tendini e capsule articolari). Tessuto sottominato e tramiti fistolosi possono essere presenti nei casi di ulcere da decubito in stadio 4

Fonte: American Medical Directors Association (AMDA), *Pressure ulcers*, Columbia, MD, American Medical Directors Association, 1996.

Quando un'ulcera viene identificata come ulcera da decubito, è necessario procedere alla sua stadiazione in modo che possa essere istituita la terapia più adeguata. La stadiazione presentata nella tabella 9-6 è basata su un sistema sviluppato nel 1989 dal comitato nazionale preposto, denominato National Pressure Ulcer Advisory Panel. La presenza di eritema senza sbiancamento alla pressione indica danno vascolare ed emorragia. L'ulcera in fase 1 può progredire fino alla fase 4 anche in 1-2 giorni, a seconda dell'estensione della necrosi. Una volta che si sia sviluppata un'escara dura e scura, l'ulcera non è suscettibile di stadiazione fino a quando il tessuto necrotico non sia rimosso. Tre fasi principali nella gestione delle ulcere sono in grado di portare alla loro guarigione: lo sbrigliamento, la detersione e il bendaggio. Lo *sbrigliamento*, chirurgico o chimico, è necessario per rimuovere il tessuto necrotico in modo da permettere la crescita di nuovo tessuto di granulazione. Il tessuto necrotico può inoltre contenere batteri che impediscono alla ferita di guarire. La *detersione* della lesione aiuta a ridurre la carica batterica. Il mezzo migliore per la detersione è la soluzione fisiologica, in quanto il suo uso protegge il nuovo tessuto di granulazione. Nelle ferite infette maleodoranti, agenti battericidi come lo iodio-povidone all'1%, l'acido acetico al 25% o l'ipoclorito di sodio allo 0,5% (soluzione di Dakin) posso essere usati come disinfettanti, ma per un periodo non superiore a una settimana, in quanto si tratta di agenti citotossici per i fibroblasti che potrebbero ritardare la guarigione della lesione. Una trattazione riguardo a come far ricorso al *bendaggio* esula dagli scopi del presente capitolo, ma la scelta di effettuare un bendaggio deve essere basata sulla fase dell'ulcera, sulla presenza o assenza di infezione locale e di eccessivo essudato, nonché sulla necessità di continuo sbrigliamento. La gestione dei casi di ulcere da decubito deve essere interdisciplinare, con la partecipazione di medici, infermieri, specialisti della cura delle ferite, terapisti occupazionali o della riabilitazione e nutrizionisti. Di solito le ulcere da decubito in fase 1 o 2 guariscono nel giro di giorni o settimane, mentre quelle in stadio 3 e 4 persistono per 2-4 settimane, sebbene per la guarigione completa possano anche richiedere diversi mesi.

PREVENZIONE E INVECCHIAMENTO IN CONDIZIONI DI BUONA SALUTE

D'importanza fondamentale per l'assistenza agli anziani è la prevenzione del declino funzionale, degli incidenti e dello sviluppo di nuove malattie o del peggioramento di malattie preesistenti. Quando si chiede quale sia la loro priorità, gli anziani la identificano nel mantenimento della propria indipendenza. Dunque, sebbene la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) abbia elaborato 30 raccomandazioni per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie negli anziani, in questa sede si evidenzieranno quelle che con maggiori probabilità si legano al mantenimento dell'indipendenza. Le trattazioni specifiche riguardo alla vista, all'udito, alla guida sicura e ai rischi di cadute sono presentate in altre parti di questo capitolo.

Nutrizione Una nutrizione adeguata è fondamentale per invecchiare in buone condizioni di salute. In generale, il fabbisogno energetico diminuisce con l'età a causa della diminuzione della massa corporea magra (cioè muscolare) e dell'attività fisica. Nonostante tale decremento, però, gli anziani

possono trovarsi a rischio di iponutrizione a causa degli effetti collaterali dei farmaci, di deficit funzionali, visivi o cognitivi, di malattie orali, di alterazioni della deglutizione o di perdita del gusto e dell'olfatto, di depressione e di isolamento sociale e, infine, a causa di malattie croniche.

Sebbene in proporzione i fabbisogni proteici, lipidici e glucidici non cambino con l'età, le calorie provenienti da carboidrati gradualmente sostituiscono quelle derivanti dai lipidi. Per mantenere un'adeguata assunzione di calorie e promuovere, inoltre, la salute cardiovascolare, può essere utile la sostituzione dei grassi *trans* con grassi monoinsaturi (olio d'oliva, colza, arachidi, avocado, nocciole, semi), acidi grassi omega-3 (sardine, sgombro, salmone, tonno, platessa, merluzzo) e acidi grassi omega-6 (oli vegetali liquidi), ovvero seguire la cosiddetta dieta mediterranea. Poiché gli anziani tendono a ridurre l'assunzione di fibre e liquidi con la dieta, è necessario incoraggiare l'assunzione di entrambi, in particolare come antidoti alla stipsi legata all'età. Sebbene il fabbisogno vitaminico non muti con l'età, gli anziani si trovano in condizioni di particolare rischio di assunzione inadeguata di vitamina D, B_{12} e anche di calcio, dei quali va presa in considerazione una somministrazione integrativa.

Declino funzionale Vi sono 14 milioni di adulti non istituzionalizzati con disabilità funzionali, con una preponderanza di individui di sesso femminile affetti da disabilità (43%) rispetto ai soggetti di sesso maschile (40%). L'attività fisica migliora la composizione dell'organismo, il benessere fisiologico e gli esiti delle malattie, riducendo anche i rischi di cadute con lesioni. L'esercizio fisico e cognitivo può ridurre, inoltre, il rischio di demenza. Perfino i soggetti più sedentari sembrano trarre beneficio da un aumento dell'attività fisica. Si deve chiedere a tutti i pazienti quale sia la loro attività fisica: per esempio, i giorni in una settimana in cui, in media, svolgono attività come camminare, andare in bicicletta, nuotare, fare ginnastica con pesi per almeno 15 minuti. La prescrizione di un'attività fisica può avere effetti benefici. A tale riguardo, si deve considerare la flessibilità, la resistenza, la forza e l'equilibrio, sempre facendo attenzione a eventuali problemi muscoloscheletrici, alle calzature e a possibili fattori di rischio per malattie cardiovascolari. Le linee guida relative a tali prescrizioni sono riportate nella **tabella 9-7**

Un programma di attività fisica deve avere un inizio graduale. Sempre più spesso, organizzazioni presenti sul territorio propongono programmi di attività di gruppo per anziani, sotto la guida di esperti. Anche il National Institute of Aging, propone una serie di risorse on line e videoregistrate per anziani.

Prevenzione degli incidenti Oltre che all'attività fisica, è di fondamentale importanza porre attenzione alla prevenzione degli incidenti. La valutazione del rischio di cadute è stata trattata precedentemente. Inoltre, l'attività fisica, in particolare quella rivolta a migliorare l'equilibrio, la resistenza e l'ossigenazione dei tessuti, è in grado di ridurre i rischi. L'uso delle cinture di sicurezza deve essere incoraggiato. Per ogni chilometro di guida, gli anziani si trovano in condizioni di maggior rischio di lesioni gravi o di morte in seguito a incidenti tra veicoli a motore. La valutazione dell'abilità nella guida sicura è di importanza fondamentale per prevenire gli incidenti (vedi sopra). Gli anziani che guidano biciclette, motocicli e ciclomotori (rientrano nella categoria anche i veicoli a motore di bassa cilindrata, sia a due ruote sia tipo Ape, e le auto che si possono guidare senza patente) devono essere indotti a usare i caschi. Le lesioni craniche sono frequenti in questi casi e particolarmente gravi negli anziani. L'uso del casco riduce questo tipo di rischi.

Sebbene un uso moderato di alcol sia stato associato a molti effetti salutari, esso non è privo di effetti sugli anziani che, a causa dei cambiamenti legati all'età nella distribuzione dell'alcol, all'aumento della sensibilità cerebrale, ai suoi effetti e alla possibilità di interazioni farmacologiche, si trovano in una condizione di rischio di effetti collaterali da etanolo per livelli minori di consumo, rispetto ai soggetti giovani. Quando si utilizzano come soglia per la classificazione 12 drink all'anno, il 29% degli anziani è classificato tra i consumatori abituali: il 40% è costituito da uomini e il 29% da donne. Il National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism raccomanda che sia gli uomini sia le donne con più di 65 anni di età non consumino più di 3 drink al giorno e non oltre 7 alla settimana, mentre la American Geriatrics Society raccomanda non oltre 2 drink in ogni singola occasione in cui si possa bere. Per coloro che assumono farmaci in grado di interagire con gli alcolici o per i soggetti affetti da di-

TABELLA 9-7 RACCOMANDAZIONI PER UN INVECCHIAMENTO OTTIMALE E PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE NEGLI ANZIANI

Modalità	Esercizi di resistenza	Esercizi di durata per l'apparato cardiovascolare	Esercizi di flessibilità	Esercizi di equilibrio
Dose				
Frequenza	2-3 giorni/settimana	3-7 giorni/settimana	1-7 giorni/settimana	3-7 giorni/settimana
Volume	1-3 serie di 8-12 ripetizioni, 8-10 gruppi muscolari principali	20-60 minuti per sessione	Principali gruppi muscolari 1 allungamento protratto (20 s) di ciascuno	1-2 serie di 4-10 differenti esercizi riguardanti in particolare le posture dinamiche[a]
Intensità	15-18 misurata con la *Perceived Exertion Scale* (70-80% 1 RM), ripetizioni di 6 s; 1-2 minuti di riposo fra un ciclo e l'altro	12-14 misurata con la *Perceived Exertion Scale* (50-60% della riserva cardiaca o capacità di esercizio massimale)	Tecnica di facilitazione neuromuscolare progressiva[b]	Difficoltà progressiva secondo la tolleranza individuale, a livelli non raggiunti in precedenza[c]
Requisiti per la sicurezza e per la massima efficacia	Bassa velocità, assenza di movimenti a scosse, giorni di riposo fra le sessioni Seguire la forma degli esercizi senza sostituire muscoli Non trattenere il respiro né effettuare la manovra di Valsalva Aumentare in modo progressivo il carico di lavoro per mantenere una relativa intensità Se possibile, l'esercizio massimale (velocità e peso elevati) offre il beneficio di un aumento della forza, del controllo, della durata, dell'equilibrio e della densità ossea	Attività a basso impatto in presenza di artrite; un impatto elevato è più efficace per il rimodellamento osseo Portare indosso dei pesi, se possibile è meglio includere salite e scale Aumentare il peso progressivamente e mantenere una relativa intensità con carichi elevati La scala di percezione dell'attività è migliore rispetto al monitoraggio del polso per graduare l'intensità Si possono accumulare brevi tempi (10 min) di attività per raggiungere l'obiettivo 1 ora alla settimana di esercizi di durata a elevata intensità equivalgono a 3-4 ore di esercizi moderati alla settimana ai fini dei benefici cardiovascolari/metabolici	Lo stretching deve essere statico e non prevedere movimenti bruschi Sottoporre a stretching i muscoli riscaldati dopo avere completato gli altri esercizi, come parte del raffreddamento	Ambiente sicuro o monitoraggio Modalità di training statico e dinamico Graduale aumento della difficoltà a mano a mano che si dimostra un aumento di capacità

[a] Esempi di attività per favorire l'equilibrio sono il Tai Chi, lo yoga (esercizi in piedi) o la danza, camminare in tandem, stare in piedi su una gamba, saltare oggetti, salire e scendere lentamente le scale, voltarsi, stare sulle dita di mani e piedi, camminare su superfici morbide come materassi di gommapiuma, mantenere l'equilibrio su un veicolo in movimento come un autobus o un treno, e compiti doppi (aggiunta di un distrattore cognitivo come dire nomi di animali mentre si resta in equilibrio).

[b] La facilitazione propriocettiva muscolare richiede di fare stretching per quanto possibile e poi rilassare i muscoli interessati, poi tentare di nuovo di fare stretching e infine di tenere la posizione di stretching massimale per almeno 20 secondi.

[c] L'intensità è aumentabile diminuendo la base di sostegno (per es., passare dallo stare su due piedi tenendosi alla spalliera di una sedia allo stare su un solo piede senza tenersi con le mani a nessun sostegno), diminuendo altri input sensoriali (per es., chiudendo gli occhi mentre si sta in piedi su un cuscino di gommapiuma), oppure perturbando il baricentro (per es., tenendo un oggetto pesante da un lato mentre si resta in equilibrio, stando in piedi su una gamba sollevando l'altra in fuori, oppure chinandosi in avanti per quanto possibile senza cadere o muovere i piedi).

Nota: 1 RM, una ripetizione massima che misura la massima forza dinamica: il peso massimale che si può sollevare con un particolare gruppo muscolare una volta, correttamente; Perceived Exertion Scale è un sistema di autovalutazione per stabilire autonomamente quanto si sta lavorando col proprio corpo.

Fonte: MAF Singh, *J Gerontol: Med Sci* 57A:M274, 2002; riproduzione autorizzata.

sturbi aggravabili dall'alcol, è consigliabile attenersi a livelli minori o addirittura astenersi dal bere alcolici. Un approccio allo screening per i grandi bevitori consiste nel chiedere inizialmente se nell'ultimo anno abbiano bevuto molto in qualche giornata. Se un uomo riferisce di aver consumato almeno 5 drink in un giorno, o una donna 4, è necessario indagare oltre. Il test in 10 domande denominato AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) è una strategia ben avvalorata per identificare i bevitori con danni da alcol.

PREVENZIONE E DIAGNOSI PRECOCE DELLE MALATTIE

Vaccinazioni Sebbene l'efficacia dei vaccini diminuisca con l'avanzare dell'età, i rischi legati alla mancata esecuzione delle vaccinazioni sopravanzano nettamente quelli legati a una protezione incompleta. Pertanto, la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata ogni anno e tutti gli adulti a partire da 65 anni di età devono essere sottoposti a vaccinazione antipneumococcica almeno una volta. Inoltre, è possibile una vaccinazione di richiamo monodose se la vaccinazione originaria risale a 5 anni prima e il soggetto aveva 65 anni al momento della vaccinazione primaria. Il vaccino antitetanico deve essere somministrato ogni 10 anni.

Salute dell'apparato scheletrico Circa il 70% delle donne di 80 anni di età è affetto da osteoporosi. In ragione di questo notevole rischio, della morbilità e della mortalità significative associate alle fratture da osteoporosi e della dimostrata efficacia dei bisfosfonati nell'aumentare la densità minerale ossea e prevenire le fratture, in tutte le donne di età superiore a 65 anni deve essere eseguita almeno una volta una densitometria (mineralometria) a doppio raggio fotonico (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DEXA). L'intervallo più adeguato fra i test di screening non è stato stabilito, sebbene sia consigliato attendere almeno 2 anni per poter quantificare in modo attendibile un cambiamento della densità ossea. Sebbene non sia consigliata la misurazione di routine delle concentrazioni di vitamina D, le donne a forte rischio di deficit, a causa di insufficienze alimentari e/o di mancata esposizione al sole, devono essere prese in considerazione per lo screening.

Screening per le neoplasie maligne L'effetto dello screening per le neoplasie maligne non è evidente per almeno 3-5 anni; pertanto, non è probabile che lo screening sia utile in persone con un'aspettativa di vita limitata. Valori e preferenze individuali sono certamente elementi importanti da prendere in considerazione.

CARCINOMA MAMMARIO L'incidenza del carcinoma mammario aumenta con l'età e raggiunge un picco nell'ottavo decennio di vita. La sensibilità e la specificità della mammografia raggiungono il massimo livello nella nona decade. Oltre il 25% dei decessi per carcinoma mammario si verifica in donne di età superiore a 80 anni. Questi elementi indicano che lo screening mammografico avrebbe la sua massima utilità nelle donne anziane; nondimeno, solo due studi clinici hanno valutato l'efficacia dello screening mammografico in donne di 70 anni, senza permettere di trarre conclusioni. Le migliori prove di osservazione provengono da due studi di sorveglianza, di epidemiologia ed *end results* svolti da Medicare, in cui è stata evidenziata un'associazione fra la mammografia di screening e una diminuzione della mortalità per carcinoma mammario. La mammografia di screening nei 2 anni precedenti una diagnosi di carcinoma mammario eliminava le differenze legate all'età nelle dimensioni e nello stadio del tumore al momento della diagnosi.

L'esame clinico della mammella (*clinical breast examination*, CBE) a cadenza annuale rappresenta un'alternativa di screening alla mammografia potenzialmente attraente, in quanto l'atrofia postmenopausale della mammella comporta un aumento della sensibilità del CBE nelle donne anziane rispetto a quelle giovani. L'esame è, inoltre, meno fastidioso e più economico rispetto a un esame mammografico. Nondimeno, esso deve essere usato come complemento all'esame mammografico di screening e considerato come una strategia autosufficiente solo per le donne che rifiutino o che non possano essere sottoposte a mammografia.

CARCINOMA DELLA PROSTATA Lo screening relativo al carcinoma della prostata nell'anziano rappresenta un argomento particolarmente complesso, soprattutto in quanto un numero assai maggiore di uomini muore *con* tale malattia, piuttosto che *di* tale malattia. Nondimeno, il 92% di decessi per carcinoma prostatico si verifica dopo i 65 anni. Sebbene il carcinoma prostatico possa essere precocemente individuato mediante il test per l'antigene prostatico specifico (*prostate-specific antigen*, PSA), la mortalità da carcinoma prostatico non è stata ridotta dallo screening. La U.S. Preventive Services Task Force ha concluso che mancano dati di prova per raccomandazioni a favore o contro lo screening. Altre organizzazioni, quali l'American Cancer Society e l'American Urological Society, raccomandano lo screening in coloro che abbiano almeno 10 anni di aspettativa di vita. La questione è complicata dal fatto che le tecniche per il trattamento del carcinoma prostatico spesso hanno un impatto importante sulla qualità di vita. Inoltre, non è possibile prevedere attendibilmente se un particolare carcinoma prostatico possa mettere in pericolo la vita di chi ne è affetto. In considerazione di tali incertezze, lo screening mediante il PSA deve essere riservato agli anziani in migliori condizioni e solo dopo una completa discussione riguardo ai pro e ai contro dello screening.

CANCRO DEL COLON-RETTO La ricerca del sangue occulto nelle feci, effettuata ogni 1 o 2 anni, riduce la mortalità nei soggetti ultraottantenni. Altre opzioni di screening comprendono la sigmoidoscopia (ogni 5 anni), la ricerca del sangue occulto fecale associata a sigmoidoscopia (ogni 5 anni), il clisma opaco a doppio contrasto (ogni 5 anni) e la colonscopia (ogni 10 anni). Nessuno di tali metodi si è dimostrato superiore ad altri e tutti presentano il medesimo profilo di rapporto fra costi ed efficacia. L'esame digitale rettale, da solo o in associazione con la ricerca del sangue occulto fecale, non è consigliato (sebbene l'esame digitale sia utilizzato per lo screening del carcinoma prostatico). La scelta di una strategia di screening per le neoplasie maligne colorettali è basata su molte considerazioni, fra cui i rischi della procedura scelta. La colonscopia potrebbe sembrare l'opzione più attraente: il colon, infatti, può essere completamente visualizzato e possono essere effettuati prelievi bioptici in caso di positività dell'esame ispettivo. Qualora l'esito dell'esame sia negativo, non vi è necessità di ripeterlo per 10 anni. Tuttavia, una preparazione adeguata richiede forza e mobilità degli arti inferiori e la capacità di tollerare notevoli perdite di liquidi. Inoltre, la procedura presenta un piccolo rischio di perforazione intestinale o di emorragia. Nondimeno, circa la metà dei carcinomi del colon si manifesta in sedi fuori dalla portata del sigmoidoscopio.

CANCRO DEL POLMONE Sebbene il carcinoma polmonare costituisca anch'esso una delle più importanti cause di morte, nessuna strategia di screening si è dimostrata efficace.

Modificazione del rischio di malattia Studi longitudinali offrono le prove del fatto che la modificazione dei fattori di rischio, in particolare la cessazione del fumo e la riduzione della pressione arteriosa, soprattutto nell'età media ma anche fino all'età di 75 anni, comportano un maggior beneficio in termini di sopravvivenza rispetto a qualsiasi terapia medica o chirurgica, soprattutto nel sesso maschile. Inoltre, minori fattori di rischio nell'età media si associano a una sopravvivenza esente dai principali fattori di morbilità fino agli 85 anni. Sebbene le modificazioni dello stile di vita nell'età media siano importanti, anche modificazioni in periodi successivi della vita possono fare la differenza. Una persona non è mai troppo anziana per non trarre beneficio dalla cessazione del fumo.

Gli anziani, inoltre, si trovano a rischio di obesità, che sta diventando più frequente col passare delle generazioni. Nel sesso maschile, il 33,4% dei soggetti di età compresa fra 65 e 74 anni è obesa in confronto al 20,4% dei soggetti di età superiore a 74 anni. Le percentuali corrispondenti nelle donne sono 38,8 e 25,1%. Il calo ponderale negli anziani ha il potenziale vantaggio di migliorare la mobilità e di ridurre la gravità delle condizioni morbose concomitanti. Nondimeno, la riduzione del peso corporeo deve essere perseguita con cautela e deve essere associata a un'attività fisica aerobica e di resistenza, in quanto molti individui obesi sono relativamente sarcopenici. Non vi sono dati a conferma della sicurezza e dell'efficacia della farmacoterapia negli anziani obesi. Sebbene la chirurgia bariatrica si associ a maggiori tassi di morbilità e di mortalità negli anziani, in caso di successo è in grado di determinare una riduzione della gravità delle malattie concomitanti.

BIBLIOGRAFIA

Brown JS et al: The sensitivity and specificity of a simple test to distinguish between urge and stress urinary incontinence. Ann Intern Med 144:715, 2006

Cassel CK et al (eds): *Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach*, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 2003

Kirkland JL et al: Adipogenesis and aging: Does aging make fat go MAD? Exp Gerontol 37:757, 2002

Perls T, Terry D: Understanding the determinants of exceptional longevity. Ann Intern Med 139:445, 2003

Reuben DB et al: *Geriatrics At Your Fingertips: 2006–2007*, 8th ed. New York: The American Geriatrics Society, 2006

Tinetti ME et al: Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. N Engl J Med 351:2870, 2004

Walter LC et al: Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: A review of the evidence. Am J Med 118:1078, 2005

10 Medicina complementare e alternativa

Stephen E. Straus*

CONCETTI DI BASE**

La medicina, fino a non molto tempo fa, era dominio di medici generali, che esercitavano isolati gli uni dagli altri, pur con l'assistenza del personale infermieristico. Oggi la medicina impegna un gran numero di specialisti e di professionisti che operano in collaborazione: fisici che si occupano degli impianti radiologici, citologi, infermieri professionali, operatori sociali e psichiatrici, igienisti dentali e molte altre figure professionali. Tutti questi operatori sanitari dispongono, nel loro insieme, di strumenti e capacità senza precedenti, in grado di estendere la durata della vita e di migliorarne la qualità. Una siffatta evoluzione nell'assistenza medica è stata raggiunta grazie anche a un formidabile patrimonio di osservazioni cliniche e di studi sperimentali formali, che hanno messo in discussione alcune pratiche una volta considerate attendibili, stimolando l'emergere di nuovi approcci, in concorrenza per l'accreditamento ufficiale. Basta leggere attentamente, in sequenza, le diverse edizioni del presente trattato, per comprendere l'orientamento storico di questi cambiamenti.

Non sono solo questi, però, i fattori che hanno influito sull'evoluzione della medicina. I fenomeni di immigrazione e i conseguenti mutamenti demografici hanno fatto sì che popolazioni diverse potessero esprimere e sostenere il valore delle proprie medicine tradizionali. Le aspettative delle persone, riguardo alla salute e alle caratteristiche del sistema sanitario, sono state modificate da possibilità di accesso senza precedenti a fonti d'informazione, beni e servizi. Vi è stato, inoltre, un aumento del reddito disponibile per la spesa sanitaria. Infine, un insieme di leggi e regolamenti ha reso più facile la scelta nell'ambito di una maggiore varietà di offerta sanitaria, pur rappresentando un fattore limitante per le pratiche mediche. L'emergere delle cosiddette medicine complementari e alternative è una manifestazione di questi cambiamenti nell'assistenza sanitaria.

DEFINIZIONI

In ogni generazione esistono pratiche mediche che non sono accettate dalla totalità dei medici e pazienti. Esse sono viste con sospetto e liquidate come irrazionali o non plausibili. Per un certo tempo, approcci che suscitavano un certo interesse, ma che non erano stati approfonditamente controllati, sono stati considerati come *non convenzionali*. Negli ultimi 10 anni circa, è invalso l'uso di indicare tali approcci con l'espressione "medicina complementare e alternativa" (MCA). Ciò riflette lo scopo di indicare un ruolo, rispettivamente, aggiuntivo o addirittura sostitutivo nei confronti di pratiche mediche più generalmente accettate. La MCA non riguarda pratiche che devono ancora trovare una completa applicazione nella clinica, in quanto si trovano in uno stadio di sperimentazione di laboratorio, e neppure pratiche ben studiate e alla fine rifiutate, ma che conservano una certa attrattiva per il pubblico. Il termine si riferisce, invece, a pratiche che presentano una sorprendente diffusione e che, in molti casi, possono vantare almeno qualche supporto fattuale. Fino a tempi recenti la MCA avrebbe potuto anche essere identificata in base al fatto di avere uno scarso riconoscimento nei corsi di medicina o di non essere soggetta a rimborso da parte delle assicurazioni sanitarie. Oggi, tuttavia, gli studenti di medicina richiedono e ricevono, sempre di più, una certa istruzione riguardante la MCA, che a sua volta si è dimostrata capace di attrarre uno specifico mercato, con una sua solidità e con conseguenti investimenti. Negli ultimi anni è stato coniato il termine "medicina integrativa" allo scopo di suggerire, ottimisticamente, che alcuni approcci della MCA, come pure i professionisti che la praticano, sono meritevoli di essere compresi nel repertorio dell'assistenza sanitaria.

OBIETTIVI

Esistono miriadi di pratiche e di prodotti che riguardano la MCA (Tab. 10-1). Essi possono essere organizzati in cinque grandi ambiti che, in qualche modo, si sovrappongono. Diete speciali, vitamine a dosi elevate, minerali ed estratti di prodotti animali o vegetali, sono raggruppati insieme con il nome di approcci di MCA *di orientamento biologico*. I massaggi, la manipolazione osteopatica e chiropratica e le terapie cranio-sacrali sono raggruppati come approcci di MCA *manipolativi e incentrati sul corpo*. Molte forme di meditazione, di spiritualismo e diversi usi dell'ipnosi rientrano tra gli approcci della medicina alternativa e complementare che tentano di controllare la mente per agire sulla salute e sul comportamento. Tutte e tre le aree in questione hanno una loro controparte, accolta con favore, nella medicina convenzionale:*** i regimi alimentari a basso contenuto di grassi o di colesterolo, la terapia fisica e la psicoterapia, solo per citarne alcune.

Il quarto ambito della MCA è noto come *medicina energetica*, che mira a sfruttare campi energetici reali o ritenuti tali. Oggigiorno gli strumenti per la somministrazione di campi magnetici sono sempre più diffusi nell'ambito dei prodotti sanitari. Oltre 2000 anni fa, tuttavia, quando i medici greci ritenevano che alla base della salute vi fosse un'equilibrio degli umori vitali, i medici asiatici postulavano che esistesse un flusso e un bilancio di energie vitali e descrivevano strumenti e modi capaci di restaurare il corretto equilibrio. L'agopuntura ha lo scopo di correggere le energie che fluiscono attraverso speciali meridiani, o canali. La medicina Reiki, un approccio giapponese, e la pranoterapia, una moderna variante, hanno la pretesa di diagnosticare e curare le malattie servendosi delle energie che fluiscono dalle mani di un terapeuta al paziente.****

Il quinto ambito, quello che si riferisce ai cosiddetti *sistemi alternativi di medicina*, combina elementi dei quattro precedenti allo scopo di offrire approcci verso tutti i bisogni sanitari, piuttosto che soluzioni che possono aggiungersi ad altre già accreditate. Tra le varianti occidentali figurano alcune pratiche sviluppate dai nativi americani, l'omeopatia e la medicina naturopatica. Varianti orientali, come la medicina ayurvedica, proveniente dall'India, e le medicine tradizionali cinese e tibetana presentano un vasto repertorio di esercizi di meditazione e di prodotti di erboristeria.

TIPI DI UTILIZZO

Nonostante gli enormi successi conseguiti nel prolungare la vita e migliorarne la qualità, l'attuale modello biomedico occidentale presenta aspetti che scoraggiano alcuni pazienti: molte malattie, infatti, soprattutto quelle croniche, non sono curabili e, spesso, non sono suscettibili di adeguati trattamenti palliativi. I trattamenti disponibili possono dar luogo a gravi effetti indesiderati e l'erogazione delle cure risulta frammentaria e impersonale. A dispetto della mancanza di prove di efficacia, la medicina alternativa e complementare fa presa su molti proprio perché coloro che la praticano si mostrano sempre ottimisti e investono molta parte del proprio tempo nel dialogo e nel contatto fisico con i propri pazienti. La MCA attribuisce ai pazienti la capacità di compiere le proprie scelte in materia sanitaria e adopera prodotti naturali che sono ritenuti, di per se stessi, più sani e più sicuri di quelli sintetici. L'assistenza, inoltre, è fornita in un modo cosiddetto "olistico". Ciò significa che, nella progettazione del piano di trattamento, è preso in considerazione il più ampio contesto medico, sociale ed emotivo della malattia.*****

---

* Deceduto. Il dottor Straus ha contribuito alla stesura dell'*Harrison* sin dalla 13ª edizione. È deceduto il 14 maggio 2007.

** Questo capitolo offre una descrizione delle medicine alternative che riflette la situazione esistente negli Stati Uniti, ma che si adatta meno bene alla situazione europea e, in particolar modo, a quella italiana. Come appare evidente, la distinzione fra la medicina complementare o alternativa (MCA) e "le pratiche mediche più generalmente accettate" è basata soprattutto su considerazioni di natura sociale. In realtà, le medicine alternative si distinguono dalla medicina scientifica per una fondamentale ragione di principio. Esse, nella loro struttura teorica e nella loro pratica applicazione clinica, non accettano e non applicano le regole universalmente condivise del *metodo scientifico*. Le principali medicine alternative, come l'omeopatia, la medicina tradizionale cinese, la medicina ayurvedica, la pranoterapia, la medicina antroposofica, i fiori di Bach ecc., sono basate su concetti non controllabili, che non possono, in via di principio, entrare a far parte del discorso scientifico. Chi volesse approfondire una questione epistemologica complessa come questa, potrà trovare utili indicazioni nei seguenti volumi: G. Federspil, *Logica clinica. I principi del metodo in medicina*, McGraw-Hill Companies, Milano, 2004; D. Antiseri, G. Federspil, C. Scandellari, *Epistemologia, clinica medica e la questione delle "medicine eretiche"*, Rubbettino, Soveria Mannelli, 2003. [*N.d.C.*]

*** L'espressione "medicina convenzionale" è inappropriata in questo contesto. Nella lingua italiana essa significa che le scelte della medicina che costituisce il contenuto di questo Trattato non è fondata su alcuna ragione sostenibile con argomenti, ma è solo frutto di un accordo, cioè di una stipulazione. In realtà, parlando rigorosamente, quella che qui viene chiamata "medicina convenzionale" non è altro che la "medicina scientifica". [*N.d.C.*]

**** L'uso che in questo paragrafo viene fatto del termine "energia" non mette sufficientemente in luce un equivoco nascosto nelle pieghe del linguaggio. L'energia di cui parlavano i medici asiatici duemila anni or sono e quella di cui parlano oggi i cultori dell'agopuntura tradizionale cinese, del Reiki o della pranoterapia, è un concetto assolutamente vago e generico che non ha nulla in comune con l'energia di cui parla la medicina scientifica. È ben noto, infatti, che nella scienza moderna l'energia posseduta da un corpo è la sua capacità di compiere un lavoro. Il lavoro è, a sua volta, il prodotto scalare di una forza per lo spostamento che essa produce. Sia il lavoro che l'energia vengono espresse nelle medesime unità: il joule o l'erg. [*N.d.C.*]

***** Questo non è un elemento distintivo della MCA. Infatti, anche la pratica medica condotta nell'ambito della medicina scientifica deve tenere presente il contesto medico, sociale ed emotivo nel quale si svolge il processo morboso del singolo malato. [*N.d.C.*]

TABELLA 10-1 ALCUNE PRATICHE DI MEDICINA COMPLEMENTARE E ALTERNATIVA

Tipo	Descrizione
Agopuntura	Pratica medica cinese che prevede l'inserimento di aghi del diametro di un capello in canali energetici anatomicamente non rilevabili, chiamati meridiani
Aromatoterapia	Uso di oli essenziali derivanti da piante (distillati e concentrati) per effettuare massaggi, bagni o inalazioni
Biofeedback	Utilizzazione di apparecchiature che traducono i processi fisiologici in segnali audiovisivi
Bodywork secondo Feldenkrais	Sequenze di movimenti assai strutturate che mettono in rilievo l'importanza del corretto posizionamento della testa
Bodywork secondo Trager	Leggero massaggio, associato a delicati movimenti passivi, per aiutare il paziente a portare al massimo grado possibile la sua libertà di movimento
Chiropratica	Manovre terapeutiche compiute sulle vertebre, con lo scopo di migliorare la funzione neuromuscolare
Curanderismo	Tradizione di cura spirituale, comune nell'ambito dei gruppi sociali messicani-americani, che si serve di lavaggi rituali, di erbe e di pratiche magiche
Fiori di Bach	Infusioni diluite di fiori utilizzate per il trattamento di condizioni emotive patologiche
Idropatia	Trattamento che si serve di acqua a diverse temperature, talvolta nebulizzata o sotto pressione, qualche volta con l'aggiunta di sali o di altre sostanze
Immaginazione guidata	Uso dell'immaginazione, allo scopo di richiamare immagini particolari, che si spera comportino miglioramenti nelle funzioni fisiologiche
Ipnosi	Induzione di un'alterazione dello stato mentale, la quale fa sì che il soggetto divenga ricettivo a specifiche suggestioni
Massaggio	Uso di particolari azioni di scorrimento, di "impastamento" e di frizione, per indurre il rilassamento muscolare
Medicina antroposofica	Sistema di medicina di tipo spirituale che comprende l'uso di erbe, dell'omeopatia, di diete e di una terapia di movimento denominata euritmica
Medicina ayurvedica	Principale sistema medico tradizionale dell'India orientale, in cui la diagnosi viene effettuata in base al rilievo del polso e all'osservazione della lingua; fra i trattamenti figurano la dieta, esercizi fisici, somministrazione di erbe, massaggi con oli e regimi di eliminazione (con la somministrazione di emetici, catartici ecc.)
Medicina dei nativi americani	Comprende sistemi diversi, molti dei quali prevedono la preghiera, il canto, la musica, cerimonie di guarigione, consigli, uso di erbe, particolari posture e rituali di purificazione con fumo di piante sacre
Medicina Siddha	Sistema medico dell'India orientale (particolarmente seguito dai gruppi di lingua Tamil) che utilizza tecniche di respirazione, magie, erbe e muppu (una preparazione costituita da tre sali)
Medicina tibetana	Sistema medico nel quale la diagnosi viene formulata attraverso il polso e l'esame dell'urina; tra le terapie figurano erbe, dieta e massaggi
Medicina tradizionale cinese	Sistema medico che si serve dell'esame della lingua e dei polsi arteriosi per la diagnosi; dell'agopuntura, di miscele d'erbe, del massaggio, dell'esercizio fisico e della dieta come terapie
Medicina unani	Sistema medico dell'India orientale, derivato dalla medicina persiana, praticato soprattutto nelle comunità musulmane (chiamato anche "hikmat")
Meditazione	Processo mediante il quale si cerca di raggiungere un livello di consapevolezza con assenza di pensieri
Musicoterapica	Cantare, suonare strumenti o ascoltare musica
Naturopatia	Miscela di modalità diverse, che possono comprendere l'uso di preparati erboristici, l'omeopatia, l'agopuntura, l'idropatia, la dieta e l'esercizio fisico
Osteopatia	Campo della medicina che comprendere tecniche di manipolazione per correggere anomalie del sistema muscoloscheletrico
Riflessologia/terapia zonale	Stimolazione manuale di punti dei piedi, che si ritiene possano influenzare organi distanti
Rolfing/integrazione strutturale	Terapia manuale che si prefigge di riallineare il corpo attraverso la manipolazione delle fesce dei tessuti profondi
Shiatsu/acupressione	Pressione esercitata con le dita in punti che si trovano lungo meridiani non riconosciuti dall'anatomia
T'ai chi ch'aun	Esercizi cinesi simili alla danza, descritti come una "meditazione in movimento"
Tecnica di Alexander	Terapia di movimento che mette in risalto l'uso efficiente dei muscoli, allo scopo di alleviare il dolore, diminuire e le sollecitazioni patogene dello scheletro e migliorare la postura
Terapia cranio-sacrale	Delicata manipolazione del cranio e del rachide
Terapia della danza	Metodo terapeutico che si serve del movimento allo scopo di facilitare l'espressione delle emozioni e il rilassamento
Tocco terapeutico	Versione laica dell'imposizione delle mani, descritta come una "meditazione che guarisce"
Yoga	Pratiche indiane che comprendono l'assunzione di posture (asanas), esercizi di respirazione (pranayama) e pratiche di purificazione (kriyas)

Nel 1993 Eisenberg effettuò quella che è stata la prima grande ricerca relativa alla MCA. I risultati, che sorpresero la comunità medica, mostrarono che oltre il 30% degli americani utilizzava approcci di questo tipo. Numerose ricerche, da allora, hanno esteso queste conclusioni, indagando su particolari gruppi demografici e su specifiche popolazioni di pazienti. I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno studiato quasi 31 000 americani adulti, accertando che nel 2002 il 36% di essi aveva fatto ricorso a una o più modalità di MCA, tra cui prevalentemente approcci spirituali, erboristeria, chiropratica e massaggi. Nello stesso anno oltre l'1% dei pazienti studiati si era sottoposto a trattamenti di agopuntura. Indagini svolte in pazienti con neoplasie maligne hanno dimostrato che essi, in percentuali variabili dal 30 all'86%, avevano fatto ricorso alla MCA. Le percentuali risultavano maggiori nei casi in cui la malattia era più avanzata e i trattamenti conseguenti erano più incisivi e più gravati da effetti indesiderati. Un dato analogo è stato rilevato nei pazienti con AIDS, che ricorrono alla MCA in percentuali variabili dal 36 al 91%. In malattie croniche devastanti come queste, la MCA è chiamata a dare speranza di guarigione mentre le medicine convenzionali non possono farlo. Dalla MCA i pazienti attendono il prolungamento della durata della vita, l'attenuazione degli effetti collaterali dei trattamenti, nonché un conforto emotivo e fisico. Nonostante l'imprecisione nella definizione dei trattamenti di MCA, le indagini hanno dimostrato che gli americani sono disposti a pagare di tasca propria per questi servizi. Si stima che siano stati spesi 7 miliardi di dollari ogni anno in vitamine e sali minerali, 4 miliardi di dollari in preparati di erboristeria e altri prodotti naturali e quasi 4 miliardi di dollari per integratori alimentari destinati agli sportivi. Lo studio di Eisenberg rileva che, nel 1997, le spese totali per la MCA si sono avvicinate ai 30 miliardi di dollari e che il numero di visite effettuate dagli operatori di queste medicine è stato maggiore di quello effettuato dai medici in generale.

CAMPI DI ATTIVITÀ

Medicina osteopatica Fondata nel 1892, nel cuore dell'America, dal medico Andrew Taylor Still, l'osteopatia era basata originariamente sulla convinzione che la manipolazione dei tessuti molli e delle ossa fosse in grado di curare parecchie malattie dell'apparato muscoloscheletrico e, più in generale, dei vari apparati dell'organismo. Nel ventesimo secolo l'osteopatia si è progressivamente avvicinata alla medicina convenzionale (allopatica).* Oggi la specializzazione, la pratica, la certificazione, l'abilitazione alla professione, nonché il rimborso delle terapie effettuate dagli osteopati, sono praticamente indistinguibili da quanto si riferisce alla medicina allopatica. La formazione medica degli osteopati dura 4 anni ed è seguita da corsi di specializzazione e di sottospecializzazione. L'abilitazione è basata su certificazioni rilasciate da organismi quali l'American Board of Internal Medicine. Alcuni medici osteopati continuano a praticare la manipolazione spinale, soprattutto per il trattamento di problemi specifici muscoloscheletrici.

Medicina chiropratica Nel 1895 Daniel David Palmer fondò, nel Missouri, la prima scuola di medicina chiropratica, allo scopo di insegnare la manipolazione del rachide. Palmer riteneva che le sublussazioni vertebrali, o dislocazioni parziali delle vertebre, fossero in grado di causare varie condizioni morbose comprimendo radici nervose di particolare importanza. Oggi, i chiropratici intraprendono un corso di formazione della durata di 5 anni, durante i quali, accanto alle discipline cliniche di base, studiano le materie di specifica rilevanza. Sempre più spesso essi effettuano un ulteriore completo addestramento post-laurea in radiologia e nel trattamento dei pazienti ambulatoriali, riguardanti soprattutto i disturbi dell'apparato muscoloscheletri-

* Il termine "allopatia" riferito a quella che qui viene chiamata medicina "convenzionale" non appare del tutto appropriato. Esso è stato coniato nel 1833 da Samuel Hahnemann (1755-1843), il medico che ideò l'omeopatia. Hahnemann denominò "omeopatia" la propria dottrina medica basata sul "principio dei simili" (*similia similibus curentur*) e diede il nome di "allopatia" alla medicina allora praticata dalla maggioranza dei medici, che era basata sul principio galenico dei contrari (*contraria contrariis curantur*), cioè sulla somministrazione di farmaci che si opponevano ai sintomi presentati dal paziente. È evidente che la medicina allopatica, indicata da Hahnemann nei primi decenni del diciannovesimo secolo, non ha alcunché in comune con la medicina scientifica moderna. [*N.d.C.*]

co. Nondimeno, nell'ambito di questa disciplina vi sono operatori che continuano a servirsi delle manipolazioni per trattare molte altre condizioni patologiche. I chiropratici offrono anche una consulenza nutrizionale e relativa a malattie fisiche e ad altri approcci preventivi. Negli Stati Uniti, oltre 70 000 chiropratici hanno conseguito l'abilitazione alla pratica professionale.

Agopuntura Un'antica componente della medicina tradizionale cinese è l'agopuntura, che gode di grande considerazione e che ha trovato, negli ultimi decenni, largo consenso come disciplina clinica a sé stante. Oltre 3000 medici americani hanno acquisito una formazione post-laurea, specificamente orientata, che permette loro di praticare l'agopuntura in oltre 40 stati e nel distretto di Columbia. Oltre 4000 operatori non medici hanno intrapreso un addestramento molto più lungo, conseguendo l'abilitazione alla pratica dell'agopuntura in modo indipendente, oppure sotto la supervisione di un medico.

Massoterapia Questa pratica ha attinto, per millenni, a conoscenze empiriche. Oggi, in America, circa 80 scuole offrono agli studenti un'istruzione in diverse tecniche di manipolazione dei tessuti molli; ciò che, nel suo complesso, costituisce la massoterapia. È possibile conseguire abilitazioni all'esercizio della massoterapia in 31 stati e nel distretto di Columbia.

Medicina naturopatica Negli Stati Uniti dodici stati offrono abilitazioni agli operatori di medicina naturopatica, una disciplina che è emersa nell'Europa centrale alla fine del diciottesimo secolo. Il fatto che i trattamenti convenzionali dell'epoca fossero, in genere, inefficaci, se non addirittura chiaramente pericolosi, fu di stimolo alla ricerca di approcci più sicuri e più "naturali". La naturopatia è uno di questi. Alla base di questa disciplina vi è il concetto che il corpo possiede potenti meccanismi di autoguarigione, che un operatore adeguatamente istruito può indurre a funzionare meglio. Circa 1400 medici che praticano la naturopatia hanno svolto quattro anni di formazione nelle scienze di base e in quelle cliniche e sono abilitati al trattamento, in prevalenza, di pazienti ambulatoriali. Nell'ambito della terapia naturopatica sono prescritti esami diagnostici e farmaci, convenzionali e non convenzionali, ponendo l'accento sul fatto che si tratta di farmaci somministrati a dosi relativamente basse e di rimedi erboristici, in associazione con diete speciali ed esercizi fisici.

Medicina omeopatica L'ultima parte del diciottesimo secolo ha visto, inoltre, l'affermarsi dell'omeopatia, un'altra disciplina che si sviluppò, almeno in parte, in reazione alla tossicità legata a molti approcci di tipo allopatico allora utilizzati. L'omeopatia fu sviluppata da Samuel Hahnemann, un medico tedesco, il quale affermava che le sostanze che causano particolari effetti collaterali in una persona in buono stato di salute possono essere utilizzate per trattare o per prevenire la comparsa degli stessi sintomi in una persona malata, qualora vengano somministrate in dosi minime. Ciò è noto come la "dottrina dei simili". Per esempio, il contatto con l'edera velenosa (*Rhus toxicodendron*) causa, in soggetti predisposti, un rash vescicolare pruriginoso. L'omeopatia adotta la somministrazione di estratti assai diluiti di edera velenosa con lo scopo di trattare altre eruzioni cutanee che si presentano con prurito e vescicole, come per esempio quella della varicella. All'inizio del diciannovesimo secolo, l'allora nascente omeopatia adottò l'uso di test in cieco su volontari, precorrendo l'impiego più ampio degli studi controllati con placebo,* per "provare" quali sostanze fossero le più idonee per indurre o alleviare i sintomi. Già entro la prima metà del diciannovesimo secolo l'omeopatia aveva ottenuto spazio e considerazione nell'establishment medico americano. La pratica omeopatica potrebbe in realtà avere facilitato lo sviluppo delle vaccinazioni e della desensibilizzazione agli allergeni, che utilizzano entrambe quantità assai piccole di materiali allo scopo di evocare effetti biologici misurabili.** Oggi, tuttavia, l'omeopatia è meno accettata negli Stati Uniti che in altri Paesi. Essa rappresenta la MCA maggiormente praticata in Gran Bretagna, in Germania e in Francia,*** ed è ampiamente usata anche in India. Solo in tre stati americani è possibile conseguire un'abilitazione per esercitare l'omeopatia. Il relativo declino dell'omeopatia è correlato, almeno in parte, all'incapacità di questa disciplina di fornire una spiegazione razionale del perché un prodotto con una diluizione superiore a 10^{60}, ovvero una diluizione notevolmente superiore al numero di Avogadro, possa indurre effetti biologici. Pur tuttavia, i rimedi omeopatici sono facilmente disponibili e sono comunemente consigliati dagli operatori di medicina naturopatica e da altri operatori sanitari, sia abilitati sia non abilitati.

* In realtà, la prassi omeopatica non ha condotto esperimenti clinici rigorosi, nel senso attuale di questi termini. [*N.d.C.*]

** L'influenza esercitata dall'omeopatia sullo sviluppo e sulla pratica delle vaccinazioni e della densibilizzazione agli allergeni è molto opinabile. La dottrina omeopatica è infatti estremamente diversa dai principi teorici dell'immunologia e dell'allergologia. [*N.d.C.*]

*** L'omeopatia è la medicina alternativa più diffusa anche in Italia. [*N.d.C.*]

Altre discipline Vi sono numerose altre pratiche riconducibili al campo della MCA. Per alcune di esse esiste la possibilità di effettuare un'istruzione formale, com'è il caso del dottorato in medicina orientale o dei titoli concernenti l'erboristeria. Purtroppo, la maggior parte degli altri campi non è dotata di standard professionali concordati o di processi di certificazione, non richiede una formazione continuativa, né impone una specifica responsabilità professionale.

REGOLAMENTAZIONE

Come illustrato sopra, alcune discipline afferenti alla MCA sono regolamentate in modo preciso e vincolante. I prodotti utilizzati, tuttavia, non sono regolati in modo particolarmente rigido. I rimedi erboristici e gli integratori alimentari in generale si trovano in un unico ambito di regolamentazione, che consente al pubblico una libertà di scelta particolarmente ampia, ma che comporta pericoli di conseguenze indesiderate, riassunti più avanti.

I prodotti di erboristeria, che figurano in quasi tutte le medicine tradizionali, sono stati considerati sicuri per lungo tempo, prima dell'attuazione di una regolamentazione assai precisa e dettagliata da parte della U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nel 1994 il Congresso degli Stati Uniti ha varato una legge denominata Dietary Supplements Health and Education Act (DSHEA) che permette la vendita di integratori alimentari senza ricetta medica, come in passato, ma senza imporre ai fabbricanti il requisito (valido per i farmaci acquistabili con prescrizione medica e per i farmaci da banco convenzionali) della dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia dei prodotti prima della loro introduzione nel mercato. La vendita degli integratori può essere proibita solo se i prodotti si dimostrano pericolosi. I fornitori di integratori alimentari non possono pubblicizzarli asserendo che possano prevenire o curare una malattia. Gli integratori possono, tuttavia, riportare nelle loro etichette affermazioni circa la loro capacità di mantenere "la normale struttura e funzione" dell'organismo. Per esempio, un prodotto non può essere venduto per il trattamento dell'artrosi, ma può essere dichiarato idoneo a mantenere "una normale funzione articolare".

I prodotti omeopatici sono antecedenti alle regolamentazioni della FDA sui farmaci e vengono venduti senza alcun requisito di efficacia. Data l'estrema diluizione dei prodotti omeopatici è ragionevole ritenere, tuttavia, che nella maggior parte dei casi essi siano sicuri.

SICUREZZA

Nonostante la mancanza di evidente tossicità, i prodotti omeopatici, come tutti i prodotti afferenti alle medicine alternative e complementari, comportano un tipo particolare di rischio, consistente nel fatto che gli individui assumono tali medicamenti al posto di terapie convenzionali certamente efficaci. Il pubblico dei pazienti ha una notevole libertà di decidere ciò che è "nel proprio interesse", perfino se comporta il rifiuto di un trattamento efficace. La giurisprudenza ha sancito che il diritto dei genitori di rifiutare i trattamenti per i propri figli è limitato ai casi di malattie che mettano in pericolo la vita del paziente. I ricercatori hanno un importante obbligo di natura etica, consistente nel non privare i pazienti con gravi malattie di trattamenti sicuramente efficaci, solo per studiare terapie la cui efficacia non è stata ancora dimostrata.

La MCA comporta, inoltre, ulteriori rischi: lesioni derivanti da determinate pratiche, effetti tossici conseguenti a somministrazione di prodotti e, infine, interferenze dei trattamenti effettuati con le terapie più convenzionali.

Lesioni Gli interventi fisici e di manipolazione possono creare un pericolo per i pazienti. Nei decenni passati, a causa di aghi per agopuntura utilizzati più volte in pazienti diversi, si è verificata la trasmissione dell'infezione da virus dell'epatite B. Oggi lo standard sanitario impone l'uso di aghi a perdere. Anche la massoterapia particolarmente energica può causare lesioni dei tessuti molli. Le manipolazioni vertebrali, nei pazienti con lesioni vertebrali non diagnosticate, possono danneggiare il midollo spinale. Le manipolazioni cervicali sono state anche ritenute responsabili di ictus. Si tratta, tuttavia, di eventi rari.

Tossicità intrinseca Anche se il pubblico può ritenere che il termine "naturale" sia sinonimo di "sicuro", è accertato in maniera inoppugnabile che i prodotti naturali possono avere una loro tossicità. La mancata identificazione di muffe dotate di effetti farmacologici ha portato a casi di insufficienza epatica. La contaminazione di integratori contenenti triptofano ha causato la sindrome eosinofilia-mialgia. Prodotti di erboristeria contenenti particolari specie di *Aristolochia* sono risultati associati a neoplasie maligne del-

l'apparato genitourinario. Nel 2001 gli estratti di kava, utilizzati da molto tempo nelle isole del Pacifico per i loro lievi effetti ansiolitici e per le loro proprietà sedative, sono stati posti in relazione con l'insufficienza epatica fulminante. Un certo numero di prodotti, tra cui il notissimo *Ginkgo biloba*, ha dimostrato di causare un prolungamento del tempo di emorragia e di associarsi a emorragie post-operatorie. Tra gli integratori alimentari più controversi figura l'*Ephedra sinica*, detta "ma huang", un prodotto utilizzato nella medicina tradizionale cinese per trattamenti a breve termine dell'asma e della congestione bronchiale. Le basi scientifiche di queste indicazioni sono emerse quando è stato dimostrato che la pianta contiene alcaloidi del gruppo dell'efedrina, in particolare efedrina e pseudoefedrina. Con l'approvazione della legge sugli integratori alimentari, la DSHEA, gli integratori che contenevano efedra e altri prodotti erboristici ricchi di caffeina cominciarono a essere diffusamente venduti negli Stati Uniti, poiché venivano pubblicizzati come in grado di favorire il calo ponderale e migliorare le performance atletiche. Segnalazioni di eventi avversi gravi o addirittura fatali, associati all'uso di prodotti a base di efedra, hanno condotto a una rassegna basata su prove di efficacia relativa ai dati inerenti a tali prodotti che, finalmente, nel 2004, indusse la FDA a bandirne la vendita nel mercato statunitense.

Interazioni fra prodotti erboristici e farmaci I costituenti di alcuni, pochi, prodotti naturali sono tossici, e altri sono noti per le loro interazioni con il metabolismo di alcuni farmaci salvavita. Tale effetto fu dimostrato, in modo inequivocabile nel 2000, quando fu accertato che il consumo di iperico, noto anche come erba di St. Jhon, interferisce con la biodisponibilità dell'indinavir, inibitore della proteasi utilizzato nella terapia dell'infezione da HIV. Ulteriori studi hanno dimostrato un'interferenza simile con il metabolismo degli inibitori della topoisomerasi, come l'irinotecan, con la ciclosporina e con molti altri farmaci. L'entità dell'interferenza deriva dalla capacità dell'iperforina, contenuta nell'erba di St. John, di sovraregolare l'espressione del recettore X del pregnano, un fattore di regolazione nucleare promiscuo, che promuove l'espressione di molti enzimi coinvolti in reazioni di ossidazione e di coniugazione, nonché di enzimi che partecipano al metabolismo di farmaci e cibi.

ACQUISIZIONE DI PROVE DI EFFICACIA

La MCA ha subito un'evoluzione nell'ambito di una cornice epistemologica completamente diversa da quella della biomedicina contemporanea. Le osservazioni empiriche di pazienti singoli costituiscono il fondamento e la base dell'insegnamento della MCA. Nondimeno, negli ultimi decenni sono state svolte migliaia di ricerche riguardanti i diversi approcci della MCA, tra cui centinaia di indagini sperimentali concernenti l'erboristeria, l'agopuntura e l'omeopatia. Finora solo pochissimi approcci alternativi o complementari hanno dato prova di efficacia. Diversi fattori contribuiscono a questa mancanza di prove convincenti. La grande maggioranza degli studi sulla MCA è inficiata dalla mancanza di adeguati controlli, da elementi di distorsione concernenti i ricercatori, da campioni di dimensioni ridotte, dall'applicazione di misure molto soggettive e non convalidate dei risultati e da indagini statistiche inadeguate.

Vi sono, inoltre, diversi problemi metodologici che rappresentano una difficoltà molto grande, perfino per le indagini meglio progettate concernenti la MCA. Non esistono linee guida pratiche uniformi e i prodotti di erboristeria presenti nel mercato statunitense sono molto variabili per qualità e per composizione. Alcune pratiche di MCA non sono assoggettabili a studi in "cieco". Per esempio, nel caso delle manipolazioni vertebrali, sia il paziente sia il terapeuta sono comunque a conoscenza dell'effettuazione del trattamento. Questi problemi non sono specifici della MCA, poiché possono presentarsi anche nello studio di pratiche convenzionali come la psicoterapia o la chirurgia. Oggi, nel campo dell'agopuntura, si compiono sforzi per attuare studi randomizzati, pungendo i punti tradizionalmente utilizzati ed effettuando una comparazione con la puntura di zone che si possono ritenere irrilevanti.

Perfino con gli attuali miglioramenti nella capacità di progettare e di condurre indagini sperimentali, le convinzioni di ciascun operatore restano un ostacolo alla comprensione e all'accettabilità dei risultati di alcune indagini nel campo della MCA. Molti medici sono riluttanti a credere all'esistenza di risultati positivi di approcci clinici che non hanno dimostrato la loro validità attraverso il classico paradigma sperimentale applicato allo sviluppo dei farmaci e degli agenti biologici, vale a dire un'ordinata progressione dalle indagini precliniche alle fasi sequenziali delle indagini cliniche. Cosa ancor più importante, è difficile accettare risultati che contrastano con l'intuizione comune o i cui meccanismi di base sfuggono ancora a qualsiasi spiegazione razionale. Come già accennato, un esempio di tale dilemma riguarda gli studi sull'omeopatia. Alcune indagini cliniche relative alle terapie omeopatiche dell'asma, della diarrea infantile e di altre frequenti condizioni morbose hanno portato a risultati positivi. Due indagini sistematiche concernenti vari studi sull'omeopatia hanno offerto un'impressione globalmente favorevole circa i dati delle indagini sperimentali, concludendo che i trattamenti risultavano più efficaci del placebo. Perfino le migliori indagini sperimentali e queste stesse rassegne sono state, però, criticate sul piano metodologico. Non è chiaro quale elemento di prova potrebbe indurre un radicale cambiamento nelle posizioni circa l'utilità reale dell'omeopatia, se persiste la mancanza di spiegazioni convincenti del fatto che sostanze diluite al punto da lasciare in soluzione pressoché solamente il solvente possano esercitare effetti fisiologici.

Per contro, mentre i problemi metodologici continuano a rendere difficili le ricerche sperimentali relative all'agopuntura, sta crescendo, anche nella comunità accademica, la convinzione sulla sua efficacia. La sempre più diffusa accettazione dell'agopuntura deriva, in parte, dalla sua ampia disponibilità e dal diffuso impiego negli Stati Uniti, oggigiorno anche tra le mura dei principali centri medici, dove è usata come terapia adiuvante nel trattamento del dolore. Tuttavia, la sua accettazione sembrerebbe originare da qualcosa di più che una semplice attrattiva da parte di un gruppo di estimatori. Già a partire dalla metà degli anni '70, infatti, alcuni studi biochimici ed eidologici iniziarono a fornire prove del fatto che l'infissione dell'ago può innescare la liberazione di oppioidi endogeni, che si legano a recettori specifici in quelle stesse regioni del cervello in cui vengono mediati gli effetti benefici dei narcotici usati per l'analgesia.

PROVE ESISTENTI

Sebbene sia difficile concludere in modo decisivo che l'approccio di una qualche MCA manchi di qualsiasi utilità, si capisce bene che l'effetto degli questi approcci, ovvero il grado del loro beneficio, è troppo scarso o incostante per indurre a effettuare ulteriori indagini. Nel secolo passato molti approcci medici che una volta erano ritenuti non convenzionali si sono rivelati fallimentari: basta solamente pensare ad alcuni strumenti elettrici, a procedure varie, a tonici che oggi sono completamente abbandonati. Si pongono spesso due domande: 1) "Qualcuna delle modalità della MCA contemporanea merita di essere rifiutata?"; 2) "I dati a dimostrazione dell'inefficacia di determinati approcci terapeutici cambierebbero l'opinione di chi vi fa ricorso?".

Il caso del laetrile è istruttivo a questo riguardo. Quest'estratto dei semi di albicocca è stato reclamizzato, negli anni '70, come una cura per i tumori solidi. Migliaia di pazienti hanno varcato la frontiera del Messico al fine di procurarsi il laetrile per uso personale. L'assenza di qualsiasi dato preclinico favorevole aveva dapprima scoraggiato gli oncologi dall'effettuare studi sul laetrile, fino a quando la pressione dell'opinione pubblica non richiese una risposta circa l'utilità del trattamento. Due studi effettuati negli anni '80 hanno dimostrato l'assenza di qualsiasi beneficio. Oggi alcuni continuano a richiedere il prodotto, ma in numero assai minore rispetto a prima che fossero ottenuti dei dati significativi. Qualcosa di simile è accaduto per il cocktail di farmaci utilizzato in Italia dal dottor Luigi Di Bella, negli anni '70 e '80, con l'intento di curare pazienti affetti da neoplasie maligne, dopo che ampi studi hanno accertato che i suoi trattamenti non avevano effetti misurabili sul decorso di diverse neoplasie in fase avanzata.

Vi sono anche pratiche che, pur rivelatesi inefficaci dopo approfondite indagini, sono ancora abbastanza in uso. Per esempio, il famoso biochimico Linus Pauling sosteneva che la vitamina C fosse efficace nel trattamento e persino nella prevenzione del raffreddore comune. Diversi studi di elevato livello qualitativo, però, non sono riusciti a dimostrare importanti effetti clinici della vitamina C nel trattamento o nella prevenzione dei raffreddori di origine virale. I primi studi furono criticati perché usavano un dosaggio di vitamina C ritenuto troppo basso; tuttavia, anche dosaggi che eccedevano di parecchio la sua biodisponibilità si rivelarono altrettanto negativi. Nonostante tutto ciò, l'assunzione di dosi molto elevate di vitamina C resta un'abitudine comune nei soggetti che avvertono l'insorgenza dei sintomi del raffreddore. Per la maggior parte delle persone, questa pratica è dispendiosa ma non pericolosa; tuttavia, i soggetti con sovraccarico di ferro (derivante sia da emocromatosi, sia dalla necessità cronica di ricorrere a emotrasfusioni) possono subire un danno a opera della vitamina C, la quale genera radicali liberi in condizioni di eccesso di ferro.

Nonostante l'inconsistenza di alcuni approcci di MCA, studi iniziali hanno fornito dati positivi o, perlomeno, incoraggianti per un certo numero di pratiche terapeutiche. Buone fonti di informazione sono, per esempio, i siti web del Natural Medicines Comprehensive Database (www.NaturalDatabase.com) e dei National Institutes of Health o NIH (http://ods.od.nih.gov; http://nccam.nih.gov/health/ e http://www3.cancer.gov/occam/information.html).

Vitamine e minerali

- *Vitamina A*: ampi studi condotti in diversi Paesi in via di sviluppo hanno dimostrato che la carenza di vitamina A si associa a un aumento del

rischio di mortalità nei bambini piccoli. Studi prospettici hanno rilevato che l'ingestione di 100 000 UI di vitamina A due volte all'anno comporta una diminuzione della mortalità complessiva nella prima infanzia e, probabilmente, riduce in modo significativo la progressione dell'infezione da HIV/AIDS.

- *Acido folico*: il tasso di difetti del tubo neurale nei neonati risulta significativamente ridotto in seguito all'integrazione alimentare con folati.
- *Acido folico, vitamina B_6 e vitamina B_{12}*: alcuni studi randomizzati e controllati in doppio cieco, di elevato livello qualitativo, hanno fatto ritenere che questa combinazione vitaminica riduca i livelli di omocisteina nel siero, senza che ciò determini, tuttavia, una diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari.
- *Vitamina C e F, β-carotene e zinco*: un ampio studio randomizzato e controllato ha dimostrato che la combinazione di questi integratori è in grado di ridurre la progressione, connessa all'avanzare dell'età, della degenerazione maculare.

Perfino le vitamine e i sali minerali, che si presume siano sicuri in dosi moderate, possono presentare effetti indesiderati inattesi. Due ampi studi controllati, relativi all'impiego del β-carotene per la prevenzione delle neoplasie maligne o delle malattie della retina, hanno messo in luce un aumento dell'incidenza di carcinoma polmonare nei soggetti randomizzati a ricevere l'integratore. Sono in corso ampi studi prospettici per dimostrare eventuali benefici derivanti dall'assunzione di integratori in rapporto all'incidenza del carcinoma della prostata (vitamina E e selenio) e della malattia di Alzheimer (vitamina E).

Prodotti di erboristeria e altri prodotti naturali

- *Glucosamina e/o condroitinsolfato*: rassegne sistematiche relative a studi controllati di piccole dimensioni condussero a uno studio multicentrico più ampio, il quale dimostrò che questi prodotti si rivelavano superiori al placebo nel migliorare la performance e rallentare l'assottigliamento dello spazio interarticolare in pazienti con osteoartrosi invalidante del ginocchio e con dolore da moderato a grave. Resta incerto se tali sostanze favoriscano anche il rallentamento della degenerazione cartilaginea.
- *Ginkgo biloba*: nel 2000 i cittadini americani hanno speso quasi 250 milioni di dollari per questo prodotto fitoterapico. In letteratura non esistono prove che esso migliori i processi cognitivi ma, attualmente, circa 3000 americani in età avanzata stanno partecipando a uno studio in doppio cieco per stabilire se il suo utilizzo possa ridurre il tasso di insorgenza e di progressione della demenza.
- *Serenoa (Serenoa repens,* anche nota come *sabal* o *saw palmetto)* e *pruno africano (Pygeum africanum)*: ciascuna di queste piante è stata impiegata da uomini di età avanzata per alleviare i sintomi dell'ipertrofia prostatica benigna. Le vendite di *Serenoa* stanno crescendo, negli Stati Uniti, con una stima di spesa di 131 milioni di dollari nel 2000; tuttavia, gli studi clinici condotti sinora hanno dimostrato l'inefficacia della *Serenoa* per tale scopo.
- *Iperico (Hypericum perforatum* o *erba di St. John)*: tra le più popolari piante del mondo, numerosi studi di piccole dimensioni e rassegne sistematiche della letteratura ne indicano un effetto benefico su un'ampia gamma di sindromi depressive. Indagini sperimentali randomizzate di elevata qualità, controllate con placebo, hanno dimostrato che il prodotto non è superiore al placebo per il trattamento della depressione maggiore o della depressione di gravità moderata. Queste sono, evidentemente, condizioni patologiche la cui diagnosi e il cui trattamento devono essere effettuati da medici specialisti.
- *Specie di Echinacea*: le radici di *Echinacea* sono ampiamente utilizzate per il trattamento e la prevenzione delle infezioni respiratorie; l'ammontare delle vendite nel 2000 ha superato i 200 milioni di dollari. Sebbene studi effettuati in vitro abbiano dimostrato una stimolazione delle risposte immunitarie umorali e cellulari, rassegne sistematiche di indagini cliniche non hanno confermato alcun beneficio.

Altre modalità

- *Agopuntura*: si cita frequentemente l'approvazione da parte dei NIH, nel 1997, quando si concluse che l'agopuntura può alleviare la nausea derivante dalla chemioterapia e ridurre il dolore che segue l'estrazione di denti molari. Alcuni studi successivi hanno confermato queste prime impressioni riguardanti la nausea e il vomito acuti; in ogni caso, circa il trattamento del dolore i dati non sono affatto risolutivi, con scarsi elementi di prova indicanti un beneficio nel dolore neuropatico. Uno studio alquanto ben condotto, svolto nel 2004, ha concluso tuttavia che l'agopuntura è in grado di assicurare una significativa riduzione aggiuntiva del dolore ai pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio.
- *Medicina mente-corpo*: indagini cliniche hanno offerto dati a sostegno del biofeedback nel trattamento dell'incontinenza e della cefalea e nella riabilitazione dopo ictus. L'ipnosi può essere utile per alleviare il dolore derivante da interventi chirurgici minori e la nausea associata alla chemioterapia, come pure nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile.
- *Manipolazioni spinali*: rassegne sistematiche di alcune indagini sperimentali ben progettate hanno concluso che la manipolazione chiropratica od osteopatica determina un significativo miglioramento nei pazienti con dolore dorso-lombare acuto non complicato. Non è dimostrato che tali trattamenti siano superiori ad altri approcci convenzionali, né che siano più convenienti sotto il profilo del rapporto fra costo ed efficacia, né che possano modificare il decorso a lungo termine.

RIASSUNTO

I pazienti sottoposti a cure mediche faranno sempre ricorso a un certo numero di modalità terapeutiche prive del sostegno di una dimostrazione scientifica. I medici devono considerare ogni visita come un'opportunità per comprendere meglio le convinzioni e le aspettative dei propri pazienti e usare tale comprensione per favorire, in modo costruttivo, la guida delle loro pratiche di salute personali. Molte di queste scelte si rivelano del tutto innocue e possono essere inserite nel contesto degli interventi diagnostici e terapeutici stabiliti.* Alcune, però, devono essere attivamente scoraggiate. Col passare del tempo, le prove scientifiche faranno dimenticare molti approcci della MCA. Alcune modalità, invece, potranno ottenere un sufficiente sostegno sperimentale ed entrare a far parte a pieno titolo della medicina: la prossima generazione di medici non saprà mai che, una volta, tali approcci erano controversi.

BIBLIOGRAFIA

Adams M, Jewell AP: The use of complementary and alternative medicine by cancer patients. Int Semin Surg Oncol 4:10, 2007

Barnes PM et al: Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. Adv Data 27:1, 2004

Bent S et al: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 354: 557, 2006

Berman B et al: Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 141: 120, 2004

De Smet PA: Herbal remedies. N Engl J Med 347:2046, 2002

Eisenberg DM et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: Results of a follow-up national survey. JAMA 280:1569, 1998

Kaptchuk TJ: Acupuncture: Theory, efficacy and practice. Ann Intern Med 136:374, 2002

Kinsel JF, Straus SE: Complementary and alternative therapeutics: Rigorous research is needed to support claims. Annu Rev Pharmacol Toxicol 43:463, 2003

* Questa tesi non tiene conto dell'aspetto economico relativo all'applicazione di terapie inefficaci. [*N.d.C.*]

11 Cure palliative e assistenza ai malati terminali

Ezekiel J. Emanuel, Joshua Hauser, Linda L. Emanuel

EPIDEMIOLOGIA

Nel 2003, negli Stati Uniti sono deceduti 2 448 288 individui (Tab. 11-1). Oltre il 70% di tali decessi ha riguardato persone di età superiore a 65 anni. L'epidemiologia della mortalità è simile in quasi tutti i Paesi sviluppati: malattie cardiovascolari e neoplasie sono le cause predominanti di morte; un cambiamento assai marcato rispetto al 1900, quando le cardiopatie erano responsabili di circa l'8% di tutti i decessi e le neoplasie di meno del 4%. Nel 2003 l'AIDS era responsabile di meno dell'1% di tutti i decessi anche se, nella fascia d'età compresa tra i 35 e i 44 anni, resta una delle principali cause di morte.

Si stima che nei Paesi sviluppati circa il 70% di tutti decessi sia preceduto da una malattia o da una condizione morbosa che giustifica una pianificazione riguardante il processo del morire in un futuro prevedibile. Le neoplasie maligne, che hanno rappresentato un paradigma per l'assistenza ai malati terminali, non sono, tuttavia, le sole condizioni morbose con una fa-

se terminale riconoscibile e prevedibile. Poiché lo scompenso cardiaco, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), l'insufficienza renale cronica, la demenza e molte altre condizioni presentano una fase terminale ben riconoscibile, sarebbe opportuno che un approccio all'assistenza ai malati fosse patrimonio comune di tutte le specialità mediche. Molti pazienti che, in seguito alla malattia, sperimentano sofferenze, potrebbero ugualmente trarre beneficio dalle cure palliative, a prescindere dalla prognosi. In teoria, le cure palliative dovrebbero essere considerate parte integrante di una completa assistenza a tutti i pazienti.

Negli ultimi decenni, negli Stati Uniti si è verificato un rilevante cambiamento del luogo in cui avviene il decesso dei pazienti. Oggi tale luogo coincide, infatti, con le preferenze del malato e dei suoi familiari. Nel 1980 circa il 60% degli americani è deceduto durante un ricovero in ospedale. Nel 2000 si è giunti a un'inversione di tendenza, poiché soltanto circa il 40% degli americani è deceduto durante un ricovero (Fig. 11-1). Questo cambiamento è stato evidente soprattutto per quanto riguarda i decessi causati da neoplasie maligne e da broncopneumopatia cronica ostruttiva e, in particolare, nei casi di pazienti giovani o molto anziani. Negli ultimi 10 anni tutto ciò si è accompagnato al ricorso sempre maggiore all'assistenza presso le strutture denominate *hospice*. Negli Stati Uniti, nel 2005, circa il 33% di tutte le persone che dovevano affrontare il decesso imminente ha usufruito dell'assistenza nell'ambito di tali strutture. I pazienti con neoplasie maligne rappresentano, in questo momento, circa il 50% degli utenti degli hospice. I pazienti con neoplasie maligne in fase terminale che ricevono assistenza presso gli hospice sono circa il 60%. Circa il 70% dei pazienti assistiti presso tali strutture muore fuori dell'ospedale. Inoltre, con la tendenza a ridurre i periodi di ospedalizzazione, molte condizioni patologiche anche gravi vengono trattate a domicilio o su base territoriale. Da tutto ciò si comprende che per fornire un'assistenza palliativa ottimale nel momento del trapasso devono essere garantiti appropriati servizi in diverse circostanze, anche al di fuori di ambienti istituzionalizzati.

TABELLA 11-1 LE DIECI PRINCIPALI CAUSE DI MORTE NEGLI STATI UNITI E IN GRAN BRETAGNA

	Stati Uniti			Gran Bretagna	
Causa del decesso	**Numero dei decessi**	**Percentuale del totale**	**Numero dei decessi nella popolazione degli ultrasessantacinquenni**	**Numero dei decessi**	**Percentuale del totale**
Tutti i decessi	2 448 288	100	1 804 373	538 254	100
Cardiopatie	685 089	28	563 390	129 009	24
Neoplasie maligne	556 902	22,7	388 390	135 955	25,3
Ictus	157 689	6,4	138 134	57 808	10,7
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	126 382	5,2	109 139	27 905	5,2
Incidenti	109 277	4,5	34 335	10 979	2
Diabete	74 219	3	54 919	6316	1,2
Polmonite/influenza	65 163	2,7	57 670	34 477	6,4
Malattia di Alzheimer	63 457	2,6	62 814	5055	0,9
Nefrite, sindrome nefritica, nefrosi	42 453	1,7	35 254	3287	0,6
Setticemia	34 069	1,3	26 445	2206	0,4

Fonte: National Center for Health Statistics (2003): http://www.cdc.gov/nchs; National Statistics (Gran Bretagna, 2003): http://www.statistics.gov.uk.

L'*HOSPICE* E IL CONTESTO DELL'ASSISTENZA PALLIATIVA

Di primaria importanza per questo tipo di assistenza è un approccio interdisciplinare. Tale approccio riguarda, tipicamente, il dolore e il trattamento dei sintomi, l'aiuto spirituale e psicologico al paziente, nonché il sostegno per i familiari che lo assistono.

I pazienti terminali possono presentare un'ampia gamma di malattie in fase avanzata, spesso con sintomi multipli che devono essere alleviati. In questi casi vi è la necessità di regimi terapeutici non invasivi, da attuare in ambienti di assistenza il più possibile flessibili. Per garantire un'assistenza di qualità, sia come assistenza palliativa, sia come assistenza nel momento della morte, è di fondamentale importanza porre attenzione a quattro ampie categorie di elementi: 1) sintomi fisici; 2) sintomi mentali o psicologici; 3) bisogni sociali, che comprendono le relazioni interpersonali e le preoccupazioni relative all'assistenza e alla situazione economica; 4) bisogni esistenziali o spirituali.

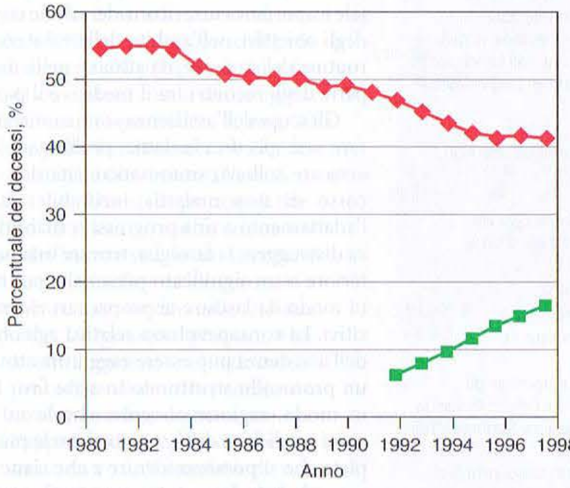


FIGURA 11-1 Grafico che indica le tendenze relative al luogo della morte, negli Stati Uniti, dal 1980 al 1998. ◆ Percentuale dei decessi durante il ricovero in ospedale. ■ Percentuale dei decessi avvenuti negli *hospice*.

Per una valutazione completa è necessario esaminare i bisogni in ciascuno di questi quattro ambiti. Gli obiettivi per l'assistenza saranno stabiliti in una discussione con il paziente e/o con la sua famiglia, basandosi sulla valutazione di ciascuno di tali ambiti. Gli interventi devono quindi essere volti a migliorare o a gestire i sintomi e i bisogni del paziente. I medici sono responsabili di determinati interventi tecnici e della coordinazione di tali interventi, ma non possono occuparsi di tutto. È evidente l'importanza della creazione di un gruppo interdisciplinare ben coordinato e in grado di comunicare con efficacia nel corso dell'assistenza al paziente in fin di vita; infatti, se non si riesce ad affrontare bene uno qualsiasi degli ambiti sopra elencati, è difficile conseguire l'obiettivo di un buon decesso. A seconda del contesto, i membri di riferimento dell'équipe multiprofessionale includeranno medici, infermieri, assistenti sociali, assistenti religiosi, operatori sociosanitari, fisioterapisti, psicologi o counselor per superare il periodo del lutto, oltre a volontari.

VALUTAZIONE DEL CASO E PIANIFICAZIONE DELL'ASSISTENZA

Valutazione completa I metodi standardizzati, che permettono di compiere una valutazione completa, pongono l'accento sulla valutazione della condizione del paziente in tutti gli ambiti interessati dalla malattia: fisico, psicologico, sociale e spirituale. La valutazione dei sintomi fisici e mentali deve seguire una versione modificata dell'anamnesi e dell'esame obiettivo tradizionali, così da conferire particolare importanza ai sintomi. Le domande dovrebbero mirare a chiarire i sintomi e distinguere l'origine delle sofferenze e la misura in cui tali sintomi interferiscono con la qualità di vita del paziente. Una valutazione standard è di importanza vitale. Attualmente sono disponibili 21 strumenti di valutazione sintomatologica, solo per le neoplasie. Strumenti che possiedono buone proprietà psicometriche, in grado di valutare un'ampia gamma di sintomi, includono la scala MSAS (Memorial Symptom Assessment Scale), la Checklist dei sintomi di Rotterdam (Rotterdam Symptom Checklist), il Questionario Worthing di chemioterapia (Worthing Chemotherapy Questionnaire) e lo strumento per la valutazione computerizzata dei sintomi (Computerized Symptom Assessment Instrument). L'uso di questi strumenti garantisce che una valutazione sia completa e non centrata solamente sul dolore e su pochi altri sintomi fisici. Le indagini invasive sono, se possibile, da evitare nel paziente giunto ormai al termine della vita. Anche quelle indagini che presentano un grado, pur minimo, di invasività devono essere attentamente valutate in rapporto al loro reale beneficio per il paziente. Sono senz'altro da omettere quegli elementi dell'esame obiettivo che possono provocare disagio o che non sono in grado di apportare informazioni utili.

Per quanto riguarda i bisogni in ambito sociale, gli operatori devono valutare le condizioni delle relazioni importanti per il malato, le questioni finanziarie, le necessità di chi assiste il paziente, l'accesso all'assistenza medica. Domande pertinenti potranno essere, per esempio: "*Quanto spesso c'è qualcuno a cui sentirsi vicino?*"; "*La sua famiglia, come ha preso la malattia?*"; "*Come ha influito quest'ultima sulle sue relazioni sociali?*"; "*Di quanto aiuto ha bisogno per attività come mangiare o andare da un posto all'altro?*"; "*Quanto è difficile per lei procurarsi l'assistenza medica di cui ha bisogno?*". Nell'ambito dei bisogni esistenziali, saranno da valutare la soffe-

renza del paziente e i suoi sentimenti, sia sotto il profilo emotivo sia sotto il profilo esistenziale. Si considererà, inoltre, la difficoltà di trovare scopi e significati. Tra le domande utili per una valutazione possono figurare le seguenti: "*In quale misura è capace di trovare un significato personale da quando è iniziata la sua malattia?*"; "*Quali sono le cose più importanti per lei, in questo momento?*". Può essere utile chiedere, inoltre, come il paziente percepisce l'assistenza che gli viene offerta: "*In quale misura lei sente che i medici e infermieri la rispettano?*"; "*Quanto sono chiare le informazioni che noi le offriamo riguardo a ciò che lei si può aspettare in seguito alla sua malattia?*"; "*In quale misura lei sente che l'assistenza medica che le viene prestata è conforme ai suoi obiettivi?*". Qualora si dovessero rilevare delle preoccupazioni in uno qualsiasi di tali ambiti, si dovrà esplorare la condizione del malato attraverso domande più approfondite.

Comunicazione Specialmente quando una malattia minaccia la vita di una persona, vi sono molti momenti emotivamente pesanti e in grado di creare dei conflitti. Globalmente, si tratta delle cosiddette situazioni concernenti le "brutte notizie", nelle quali è di fondamentale importanza possedere capacità comunicative empatiche ed efficaci. Una di tali situazioni è il comunicare, al paziente e/o alla sua famiglia, la notizia di una diagnosi e di una prognosi infauste, oppure eventuali fallimenti delle terapie; un altro esempio è il non dare più importanza agli sforzi volti alla guarigione e al prolungamento della vita per concentrarsi, invece, sul trattamento dei sintomi, sulla terapia palliativa, sulla pianificazione anticipata dell'assistenza e sulla morte del paziente.

Proprio come i chirurghi preparano gli interventi più importanti, o come i ricercatori provano la presentazione dei risultati delle loro ricerche, i medici e gli operatori dell'assistenza sanitaria che si occupano di pazienti con malattie gravi o in fase avanzata devono esercitarsi a sviluppare un approccio per condividere utilmente le informazioni importanti e pianificare gli interventi. Inoltre, per le famiglie sono importanti sia quanto il medico è preparato a esporre le cattive notizie, sia la situazione in cui tali notizie vengono comunicate. Per esempio, è risultato che il 27% delle famiglie, nel prendere decisioni critiche per i loro congiunti ricoverati in unità di terapia intensiva, avrebbe desiderato uno spazio fisico migliore e più riservato per comunicare con i medici. Nel 48% dei casi sarebbe stata gradita la presenza di un sacerdote o di un altro ministro del culto.

Una procedura organizzata ed efficace per comunicare le cattive notizie, articolata in sette fasi e indicata, in inglese, con l'acronimo P-SPIKES è la seguente: 1) preparare la discussione; 2) scegliere un ambiente idoneo; 3) parlare inizialmente con il paziente o con i suoi familiari, per capire ciò che essi comprendono; 4) prevedere in qual modo essi percepiranno le nuove informazioni; 5) fornire le nuove conoscenze necessarie; 6) permettere eventuali reazioni emotive; 7) condividere i progetti relativi alle fasi successive dell'assistenza. La tabella 11-2 riporta un riassunto di queste fasi, insieme alle espressioni consigliate e alle ragioni che motivano ciascuna di tali espressioni.

TABELLA 11-2 ELEMENTI PER LA COMUNICAZIONE DELLE CATTIVE NOTIZIE: L'APPROCCIO P-SPIKES

Acronimo	Fasi	Obiettivo dell'interazione	Preparazioni, domande o frasi
P	Preparazione (*preparation*)	Prepararsi mentalmente per l'interazione con il paziente e/o con la sua famiglia	Rilevare quali informazioni devono essere comunicate Pianificare il modo in cui fornire supporto emotivo Effettuare delle prove riguardo alle fasi chiave, nonché alle espressioni da usare nell'interazione
S	Inizio (*setting*) dell'interazione	Assicurare un ambiente adeguato per una discussione seria e potenzialmente impegnativa dal punto di vista emotivo	Garantire la presenza del paziente, della famiglia, e dei sostegni sociali adeguati Dedicare un tempo sufficiente Garantire la riservatezza ed evitare interruzioni da parte di persone o di suonerie Portare una confezione di fazzoletti di carta
P	Percezione (*perception*) del paziente e sua preparazione	Dare inizio alla discussione stabilendo un'impostazione di base e verificando se il paziente e la sua famiglia sono in grado di comprendere le informazioni Allentare la tensione, con il contributo del paziente dei suoi familiari	Dare inizio all'incontro con domande aperte, allo scopo di incoraggiare la partecipazione Possibili frasi da utilizzare sono: *Che cosa sapete della malattia?* *Quando lei ha avuto, all'inizio, il sintomo X, che cosa ha pensato che potesse significare?* *Che cosa le ha detto il dottor X, quando l'ha inviata qui?* *Che cosa pensa che debba accadere?*
I	Invito (*invitation*) e bisogni di informazione	Scoprire quali sono i bisogni di informazione del paziente e/o della sua famiglia e quali sono i limiti che essi desiderano porre alle cattive notizie	Possibili frasi da utilizzare sono: *Se questa malattia si rivelasse qualcosa di grave, lei vorrebbe saperlo?* *Desidererebbe che le spiegassi i dettagli della sua malattia? Se non fosse così, con chi vorrebbe che parlassi?*
K	Conoscenza (*knowledge*) della condizione	Fornire con sensibilità le cattive notizie o altre informazioni al paziente e/o alla sua famiglia	Non scaricare semplicemente le informazioni sul paziente e sulla sua famiglia Controllare che il paziente e la sua famiglia stiano comprendendo ciò che si sta dicendo loro Possibili frasi da utilizzare sono: *Sono proprio dispiaciuto di dovervi dire questo, però...* *Purtroppo, le indagini hanno mostrato che...* *Mi dispiace che le notizie non siano buone...*
E	Partecipazione (*empathy*) ed esplorazione	Identificare la causa delle emozioni: per esempio una prognosi infausta Solidarizzare con i sentimenti del paziente e/o della sua famiglia Effettuare un'esplorazione ponendo delle domande aperte	L'espressione di forti emozioni in relazione alle cattive notizie è normale. È necessario ricordare al paziente e ai suoi familiari che tali sentimenti sono normali, anche se si tratta di una reazione di paura Dare tempo per rispondere Ricordare al paziente e ai suoi familiari che non li abbandonerete Possibili frasi da utilizzare sono: *Immagino che questo sia durissimo per voi.* *Vi vedo molto agitati. Ditemi che cosa state provando.* *Vorrei che le notizie fossero diverse.* *Faremo tutto il possibile per aiutarvi.*
S	Riassunto (*summary*) e pianificazione	Delineare, al paziente e alla sua famiglia, le fasi successive, includendovi ulteriori indagini o interventi	Tutto ciò che è sconosciuto e incerto fa aumentare l'ansia Consigliate un programma in cui figurino gli obiettivi e i punti di riferimento. Offrite la vostra spiegazione al paziente e/o ai suoi familiari, che potranno accettarla o rifiutarla Se il paziente e i suoi familiari non sono pronti a discutere le successive fasi, programmate un'ulteriore visita

Fonte: Buckman; con modifiche.

Valutazione continua degli obiettivi Le principali barriere che ostacolano la qualità dell'assistenza palliativa e, più in generale, l'assistenza ai malati terminali sono la difficoltà di formulare una prognosi accurata e la resistenza emotiva dei pazienti e delle loro famiglie all'accettazione dell'esito infausto. Una soluzione pratica consiste in un'integrazione tra l'assistenza palliativa e l'assistenza terapeutica, indipendentemente dalla prognosi. Con questo approccio, l'assistenza palliativa non comunica più un messaggio di fallimento e di "abbandono di ogni speranza". Per integrare l'assistenza palliativa e le terapie è di fondamentale importanza una riconsiderazione continua degli obiettivi, nell'ambito della valutazione di routine del paziente, da attuarsi nella maggior parte degli incontri fra il medico e il paziente.

Gli scopi dell'assistenza sono numerosi: curare una specifica malattia; prolungare la vita; arrecare sollievo sintomatico; ritardare il decorso di una malattia incurabile; favorire l'adattamento a una progressiva inabilità senza distruggere la famiglia; trovare una pace interiore o un significato personale, per morire in modo da lasciare ai propri cari ricordi positivi. La consapevolezza relativa agli obiettivi dell'assistenza può essere raggiunta attraverso un protocollo strutturato in sette fasi: 1) fare in modo, ragionevolmente, che le informazioni mediche e di altro tipo siano le più complete che si possono fornire e che siano comprese da tutte le parti in causa (vedi sopra); 2) indagare per capire ciò che il paziente e/o la sua famiglia sperano e si attendono, identificando, però, obiettivi pertinenti e realistici; 3)

condividere tutte le scelte con il paziente e con la sua famiglia; 4) reagire con partecipazione, mentre il paziente e la sua famiglia si adattano a nuove aspettative; 5) strutturare un piano, sottolineando ciò che può essere fatto in rapporto a obiettivi realistici; 6) attenersi al piano formulato; 7) rivedere periodicamente ed eventualmente correggere tale piano, considerando in occasione di ogni incontro, insieme al paziente e/o alla sua famiglia, se gli obiettivi dell'assistenza debbano essere modificati. Ciascuno di questi passaggi non deve essere seguito in ordine rigido ma, nel loro insieme, essi costituiscono un'utile cornice entro la quale interagire con i pazienti e i loro familiari in merito agli obiettivi assistenziali. Ciò può essere davvero difficile se il paziente, o uno dei familiari, non riesce a rinunciare a un obiettivo di fatto irrealistico. Una strategia può essere quella di aiutarli a concentrarsi nuovamente su un obiettivo più realistico, magari suggerendo anche che, mentre si spera per il meglio, è tuttavia prudente prevedere anche altri esiti.

Pianificazione anticipata dell'assistenza

• ***PRATICHE*** La pianificazione anticipata dell'assistenza è un processo di programmazione delle cure mediche future, da attuare qualora il paziente diventi incapace di assumere personalmente delle decisioni in campo medico. In teoria, tale pianificazione dovrebbe avvenire prima di un peggioramento acuto dello stato di salute o prima della fase terminale di una malattia; purtroppo, però, ciò incontra diversi ostacoli. L'80% degli americani è favorevole alla pianificazione anticipata dell'assistenza e alla stesura formale di un testamento biologico (volontà espresse in vita), ma solo il 29% di essi realizza in pratica queste cose. La maggior parte dei pazienti attende che la pianificazione anticipata dell'assistenza venga avviata per iniziativa dei medici. I malati vogliono, inoltre, discutere la pianificazione anticipata dell'assistenza con i propri familiari. I pazienti con attese non realistiche, tuttavia, preferiranno molto probabilmente trattamenti incisivi. Meno di un terzo degli stessi operatori sanitari ha, personalmente, dato disposizioni concernenti la pianificazione anticipata della propria assistenza. Pertanto, i medici potrebbero compiere efficacemente un primo passo con la stesura del proprio piano di assistenza. Facendo ciò, affronterebbero personalmente le scelte e le questioni specifiche e potrebbero parlare ai pazienti in modo più autentico.

Le fasi di un'efficace pianificazione anticipata dell'assistenza sono incentrate sui seguenti punti: 1) introduzione dell'argomento; 2) strutturazione di una discussione; 3) riconsiderazione di progetti già discussi dal paziente e dalla famiglia; 4) documentazione dei progetti; 5) aggiornamento periodico di essi; 6) attuazione della direttiva relativa alle decisioni anticipate concernenti l'assistenza (Tab. 11-3). Due delle principali barriere che ostacolano la pianificazione anticipata dell'assistenza sono costituite dalla difficoltà di sollevare l'argomento e di strutturare una succinta discussione in proposito. L'argomento può essere introdotto efficacemente inquadrandolo in una procedura di routine, comune a tutti i pazienti, analogamente a ciò che si fa in rapporto alla stipula di una polizza assicurativa o all'acquisto di una proprietà. Quasi tutti i casi più difficili hanno riguardato episodi acuti e inaspettati di danno cerebrale in soggetti di giovane età.

La capacità di strutturare una discussione focalizzata sull'argomento è un'abilità comunicativa essenziale. È necessario identificare la persona destinata a rappresentare, come sostituto, le decisioni del paziente e sottolineare l'importanza del suo coinvolgimento nel processo di pianificazione anticipata delle cure. Si dovrà scegliere un foglio di programmazione (*worksheet*), preferibilmente già valutato e dimostratosi in grado di indurre espressioni verbali valide e attendibili, concernenti le preferenze del paziente. Si dovrà, quindi, orientare il paziente e chi lo rappresenta verso tali preferenze. Questi fogli di programmazione esistono sia per situazioni generali, sia per specifiche malattie. Discutere, con il paziente e con chi lo rappresenta, uno scenario possibile, è un modo per dimostrare come affrontare le questioni. Spesso è utile cominciare con uno scenario rispetto al quale il paziente ha già espresso le proprie scelte riguardo all'assistenza; per esempio, nel caso in cui dovesse trovarsi in un uno stato vegetativo persistente. Una volta determinate le prefe-

TABELLA 11-3 FASI DELLA PIANIFICAZIONE ANTICIPATA DELL'ASSISTENZA

Fase	Obiettivi da raggiungere e controlli	Frasi o azioni utili
Presentare la pianificazione anticipata dell'assistenza	Chiedere al paziente che cosa conosce circa la pianificazione anticipata dell'assistenza; chiedere, inoltre, se abbia già sottoscritto una direttiva in tal senso Far presente che voi stessi, come medici, avete sottoscritto una pianificazione anticipata dell'assistenza Far presente che voi proponete la pianificazione dell'assistenza a tutti i pazienti, indipendentemente dalla loro prognosi Spiegare gli obiettivi del processo, ponendoli nella luce favorevole di un maggior potere concesso al paziente e di una garanzia per il medico del fatto che il delegato comprenda le preferenze del paziente Fornire al paziente del materiale informativo pertinente, tra cui la direttiva di assistenza che voi preferite utilizzare Consigliare al paziente di scegliere un delegato con poteri decisionali, il quale dovrà essere presente all'incontro successivo	*Vorrei parlarle di qualcosa che io cerco di discutere con tutti i miei pazienti. Si chiama pianificazione anticipata dell'assistenza. Io penso che si tratti di un argomento molto importante, relativo a una cosa che io ho già fatto, per quanto riguarda me stesso. Lei già conosce la pianificazione anticipata dell'assistenza o le volontà espresse in vita?* *Ha pensato al tipo di assistenza che desidererebbe avere, se mai si trovasse in condizioni così gravi da non poter esprimere personalmente il suo parere su questo argomento? Questo è lo scopo della pianificazione anticipata dell'assistenza.* *Non vi sono cambiamenti dello stato di salute di cui non abbiamo parlato. Dico questo perché si tratta di una cosa delicata e importante, indipendentemente da quanto uno stia bene o male, o da quanto sia vecchio o giovane.* Tenere a disposizione copie dei moduli per le direttive concernenti la pianificazione anticipata dell'assistenza; tenerne anche nella sala d'attesa, a disposizione dei pazienti e dei loro familiari. Sapere dove procurarsi i moduli specifici per ciascuno stato (disponibili al sito www.nhpco.org)
Discussione strutturata dei possibili scenari in cui si potrà trovare il paziente	Affermare che l'obiettivo del processo consiste nel seguire le volontà del paziente, se questi dovesse perdere la capacità di decidere Far emergere gli obiettivi globali del paziente, in rapporto all'assistenza medica Far emergere le preferenze del paziente relative a specifici interventi, nell'ambito di scenari salienti e consueti Aiutare il paziente a definire la soglia oltre la quale si dovranno ridurre e sospendere gli interventi Definire le preferenze del paziente concernenti il ruolo del suo delegato	Servirsi di un foglio di programmazione nel quale siano riportati, in modo strutturato, gli scenari tipici Dare inizio alla discussione esponendo l'eventualità di uno stato vegetativo persistente e considerare altri scenari, come il risveglio dopo una fase acuta, con esito di grave disabilità, chiedendo al paziente le sue preferenze concernenti specifici interventi, come la respirazione assistita, la nutrizione artificiale e la rianimazione cardiorespiratoria, procedendo, quindi, a elencare interventi meno invasivi, come le trasfusioni di sangue la somministrazione di antibiotici
Verificare le preferenze del paziente	Dopo che il paziente avrà compiuto le scelte concernenti gli interventi, verificare tali scelte, allo scopo di garantire che esse siano coerenti e che il delegato del paziente le abbia comprese con chiarezza	
Documentare le preferenze del paziente	Compilare formalmente la direttiva di assistenza anticipata e fare in modo che essa sia sottoscritta anche da un testimone Fornire una copia al paziente e al suo delegato Inserire una copia nella cartella clinica del paziente e riassumere la direttiva in una nota	
Aggiornare la direttiva	Periodicamente e, comunque, in occasione di importanti cambiamenti dello stato di salute del paziente, riesaminare insieme a quest'ultimo le scelte compiute e apportare eventuali modifiche	
Applicare la direttiva	Le disposizioni del paziente diventano efficaci solamente quando questi diventa incapace di prendere decisioni concernenti l'assistenza medica che gli viene prestata Rileggere la direttiva per verificarne il contenuto Discutere, insieme a delegato del paziente, ciò che si ritiene giusto fare in base a tale direttiva	

renze del paziente per gli interventi in questo scenario, si suggerirà al paziente e a chi lo rappresenta di discutere e completare il foglio di programmazione per gli altri scenari. Alla discussione potranno partecipare i familiari del paziente, se ciò sarà giudicato opportuno. In una visita successiva si esamineranno le preferenze del paziente, controllando ed eliminando eventuali incongruenze. Dopo che il paziente (o chi lo rappresenta) avrà firmato il documento, questo andrà posto nella cartella clinica. Copie del documento dovranno essere fornite ai membri della famiglia e alle sedi di cura, secondo l'opportunità. Poiché le preferenze del paziente possono cambiare, questi documenti devono essere ricontrollati periodicamente.

TIPI DI DOCUMENTI I documenti che riguardano la pianificazione anticipata dell'assistenza appartengono a due grandi categorie. La prima comprende le volontà espresse in vita e le direttive concernenti particolari istruzioni. Si tratta, in questo caso, di documenti informativi, che descrivono gli orientamenti decisionali che devono ispirare l'assistenza. Alcuni sono più specifici e prospettano differenti scenari e interventi tra i quali scegliere. Vi sono documenti destinati a un uso generico, mentre altri fanno riferimento a particolari malattie, come le neoplasie maligne o l'infezione da HIV. Direttive meno specifiche possono consistere sia in affermazioni di carattere generale, concernenti il rifiuto di interventi a sostegno delle funzioni vitali, sia nell'indicazione dei criteri che dovranno ispirare specifiche decisioni relative all'assistenza terminale. Il secondo tipo di direttiva anticipata prevede la designazione di un rappresentante del paziente per quanto attiene alla sfera sanitaria (a volte ci si riferisce a tale figura come tutore, curatore o amministratore di sostegno). Questi è un individuo designato dal paziente a prendere decisioni in sua vece. Non si tratta di dover scegliere drasticamente tra l'una o l'altra tipologia: spesso si usa una forma di direttiva combinata che prevede sia un testamento biologico sia la scelta di un vicario; in tale documento, deve essere chiaramente specificato quale delle due fonti debba prevalere in caso di conflitto, se le preferenze del paziente o le scelte del legale rappresentante.

Non bisogna farsi portare fuori strada dalla distinzione fra i documenti di natura medico-legale e quelli a carattere informativo. I primi sono destinati a ottemperare alle leggi dello Stato. I documenti informativi sono scritti, invece, per riflettere le volontà del paziente. Entrambi hanno valore legale, nelle rispettive sfere del diritto.

ASPETTI LEGALI Nell'anno 2006, 48 stati e il Distretto di Columbia hanno promulgato legislazioni sul testamento biologico. Gli stati del Massachusetts e del Michigan non contemplano una legislazione in merito al testamento biologico, sebbene entrambi prevedano la figura del legale rappresentante. In 25 stati esiste una norma che vanifica il testamento biologico nei casi di gravidanza. Tuttavia, come tutti gli stati con l'eccezione dell'Alaska, anche questi stati riconoscono ai pazienti il diritto di designare un sostituto, che prenda decisioni vincolanti riguardo al termine dei trattamenti di mero sostegno alle funzioni vegetative.

La Corte Suprema degli Stati Uniti ha stabilito che i pazienti hanno il diritto, costituzionalmente tutelato, di rifiutare interventi medici o di chiedere la loro cessazione, compresi gli interventi di sostegno alle funzioni vitali. La Corte ha decretato, altresì, che i pazienti mentalmente incapaci possono esercitare questo diritto fornendo "chiare e convincenti prove" delle loro preferenze. I commentatori ritengono concordemente che tutto ciò rappresenti una protezione per i pazienti, poiché questi possono fornire tali prove, avendo redatto le direttive riguardanti le previsioni di assistenza. Molti esperti legali ritengono che uno stato debba onorare qualsiasi forma chiara di direttiva anticipata, a prescindere dal fatto che essa sia espressa utilizzando un modulo "ufficiale". Molti stati hanno promulgato leggi che esplicitamente riconoscono forme di direttive avanzate redatte in forma non ufficiale. Se il paziente non utilizza un modulo autorizzato, è consigliabile allegare un modulo autorizzato a quello usato per esprimere le direttive anticipate. Moduli specifici per ogni singolo stato sono disponibili in modo semplice e gratuito per gli operatori sanitari, i pazienti e i loro familiari, attraverso il sito web dell'Organizzazione nazionale degli hospice e delle cure palliative (National Hospice and Palliative Care Organization; http://www.nhpco.org).

INTERVENTI

SINTOMI FISICI E LORO TRATTAMENTO

Grande importanza è stata attribuita al modo di affrontare il dolore del paziente che sta morendo. Alcune istituzioni considerano la valutazione del dolore come il quinto segno vitale, per sottolinearne l'importanza. Ciò è stato anche rivendicato dalle grandi associazioni sanitarie come la Veterans'Administration o da enti di accreditamento come la Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO). Tuttavia, nonostante questa accettazione del dolore come quinto segno vitale sia stata importante dal punto di vista simbolico, non esistono dati documentali che attestino un cambiamento nelle pratiche di gestione del dolore. La somministrazione di buone cure palliative, infatti, è necessaria per una buona gestione del dolore, ma non è sufficiente. La frequenza dei sintomi varia a seconda della malattia e di altri fattori. Tra i più comuni sintomi fisici e psicologici che interessano i pazienti terminali figurano il dolore, la stanchezza, l'insonnia, l'anoressia, la dispnea, la depressione, l'ansia, la nausea e il vomito. Negli ultimi giorni di vita è frequente anche il delirium terminale. La valutazione dei pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata ha dimostrato che i pazienti vanno incontro, in media, a 11,5 diversi sintomi, sia fisici sia psicologici (Tab. 11-4).

La valutazione per determinare l'origine di questi sintomi può essere solitamente limitata all'anamnesi e all'esame obiettivo. In alcuni casi, un esame radiologico o un'altra indagine diagnostica sarà sufficiente a indirizzare un'assistenza palliativa ottimale compensando così i rischi, il potenziale disagio e gli inconvenienti a cui vanno incontro specialmente i pazienti gravi. Solo pochi, fra i comuni sintomi che presentano difficoltà di trattamento, saranno affrontati in questo capitolo. **Ulteriori dati circa il trattamento di altri sintomi come la nausea, il vomito, l'insonnia e la diarrea sono forniti, rispettivamente, nei capitoli 39 e 77, 28 e 40.**

Dolore • ***FREQUENZA*** La frequenza del dolore nei malati terminali varia ampiamente. Nei casi di neoplasie maligne in fase avanzata la percentuale dei pazienti con dolore grave risulta compresa fra il 36 e il 90%. Nell'ambito della ricerca denominata SUPPORT, svolta su pazienti ricoverati in ospedale, con diverse condizioni morbose e con una stima di sopravvivenza non superiore a 6 mesi, il 22% dei pazienti riferiva dolore da moderato a grave; coloro che si occupavano dei pazienti riferivano che, nella metà dei casi, l'intensità del dolore era rimasta costante durante gli ultimi giorni di vita.

EZIOLOGIA Il *dolore nocicettivo* è il risultato della stimolazione diretta, meccanica o chimica, dei nocicettori, e della normale segnalazione che il sistema nervoso compie nei confronti del cervello. Tale dolore tende a essere localizzato, intenso, pulsante o crampiforme. Il classico esempio è rappresentato dalle metastasi ossee. Il *dolore viscerale* è provocato dalla stimolazione dei recettori dolorifici presenti nell'apparato digerente, respiratorio e in altri apparati. Si tratta di un dolore profondo o di tipo colico che, classicamente, si associa alla pancreatite, all'infarto del miocardio o all'invasione neoplastica di un viscere. Il *dolore neuropatico* insorge a causa di segnali nervosi emessi in modo disordinato. È descritto dai pazienti come un dolore urente o simile a una scossa elettrica. Ne sono classici esempi il dolore conseguente a ictus o all'invasione del plesso brachiale da parte di un tumore, così come la neuralgia erpetica.

VALUTAZIONE Il dolore è un'esperienza soggettiva. Secondo le circostanze, le condizioni del paziente, le sue prospettive e percezioni, e anche in base alle condizioni fisiologiche, una stessa lesione o malattia può produrre differenti gradi di dolore, con differenti necessità terapeutiche. Una valutazione sistematica del problema deve accertare quanto segue: 1) tipologia (pulsante, crampiforme, urente ecc.); 2) periodicità (continuo, con o senza esacerbazioni, episodico); 3) localizzazione; 4) intensità; 5) fattori che modificano il dolore; 6) effetti dei trattamenti; 7) impatto funzionale; 8) conseguenze sul paziente. È possibile utilizzare diverse valide scale di misura del dolore (per es., la Visual Analogue Scale e il Brief Pain Inventory, nonché la componente relativa al dolore di una delle scale per la valutazione completa dei sintomi). È di fondamentale importanza ripetere spesso le osservazioni per valutare le conseguenze degli interventi terapeutici attuati.

TABELLA 11-4 SINTOMI FISICI E PSICOLOGICI COMUNI NEI PAZIENTI TERMINALI

Sintomi fisici	Sintomi psicologici
Dolore	Ansia
Stanchezza e debolezza	Depressione
Dispnea	Assenza di speranza
Insonnia	Perdita di significato delle cose
Secchezza del cavo orale	Irritabilità
Anoressia	Diminuzione della concentrazione
Nausea e vomito	Stato confusionale
Stipsi	Delirium
Tosse	Perdita della libido
Edemi delle braccia delle gambe	
Prurito	
Diarrea	
Disfagia	
Irritabilità	
Incontinenza fecale e urinaria	
Parestesie alle mani e ai piedi	

INTERVENTI Gli interventi di terapia del dolore devono essere individualizzati per prevenire il dolore cronico e recare sollievo agli episodi dolorosi. Al termine della vita, se il paziente riferisce di provare dolore, raramente vi sono motivi per dubitarne. I farmaci antidolorifici rappresentano il caposaldo del trattamento. Nel caso in cui i farmaci non ottengano i risultati sperati e quando si ritengano utili interventi non farmacologici, come la radioterapia, le procedure anestetiche o neurochirurgiche, il blocco dei nervi periferici e la somministrazione di farmaci per via epidurale, si dovrà richiedere a un consulto con specialisti nella terapia del dolore.

Gli interventi farmacologici seguono l'approccio in tre fasi previsto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Tale approccio prevede, in una prima fase, la somministrazione di analgesici non oppioidi, seguiti da oppioidi leggeri e, infine, da oppioidi potenti, accompagnati o meno da adiuvanti (vedi Cap. 12). I farmaci analgesici non oppioidi, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), costituiscono il trattamento iniziale per i dolori lievi. Tali farmaci agiscono soprattutto mediante l'inibizione dell'attività delle prostaglandine periferiche, riducendo l'infiammazione, ma possono esercitare anche effetti sul sistema nervoso centrale. Questi farmaci presentano un "effetto-tetto". L'ibuprofene, a dosi che possono raggiungere i 1600 mg al giorno in quattro somministrazioni, comporta un rischio minimo di emorragie e di danni renali, rappresentando una buona scelta iniziale. Dovrebbe tuttavia essere evitato nei pazienti con precedenti di emorragia gastrointestinale grave o altre emorragie. Ai soggetti con storia di gastrite moderata o malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) dovrebbero essere somministrati farmaci che inibiscono la secrezione di acidi, come gli inibitori della pompa protonica. Il paracetamolo costituisce un'alternativa nei pazienti con pregressa emorragia gastrointestinale e può essere usato in sicurezza fino a una dose di 4 g/die in quattro somministrazioni. Nei pazienti con disfunzione renale dovuta a metastasi o ad altre cause, così come nei soggetti che consumano notevoli quantità di alcol, le dosi devono essere ridotte.

Quando gli analgesici non oppioidi non sono più sufficienti, è necessario introdurre gli oppioidi. Il loro meccanismo d'azione comporta l'interazione con i recettori mu (μ) per gli oppioidi (endogeni) nel sistema nervoso centrale, con conseguente attivazione dei neuroni inibitori del dolore. Nella maggior parte dei casi sussiste un antagonismo recettoriale. La miscela di oppioidi agonisti e antagonisti, che è utile nel trattamento del dolore dopo una fase acuta, non deve essere utilizzata nel caso del dolore cronico nel paziente terminale. Inizialmente possono essere somministrati oppioidi che, come la codeina, presentano un'azione meno intensa. Tuttavia, quando questi analgesici saranno necessari in dosi sempre crescenti e inizieranno a non esercitare più una sufficiente attività antidolorifica, si dovranno somministrare oppioidi potenti, come la morfina, a dosi comprese fra 5 e 10 mg ogni 4 ore. Gli analgesici non oppioidi devono essere associati agli oppioidi, poiché sono in grado di potenziare gli effetti di questi ultimi.

Per il dolore continuo gli oppioidi devono essere somministrati regolarmente, secondo una cronologia coerente con la durata dei rispettivi effetti analgesici. La somministrazione degli analgesici non deve essere limitata ai momenti in cui il paziente lamenta dolore. L'obiettivo, infatti, è quello di impedire che il paziente avverta dolore. Occorrerà, inoltre, fornire ai pazienti i farmaci per le emergenze; per esempio, la morfina liquida per l'eventuale comparsa di dolore intenso e improvviso. Si deve prescrivere, per queste evenienze, il 20% della dose abitualmente somministrata. I pazienti devono essere informati del fatto che l'uso dei farmaci per le crisi dolorose non elimina la necessità di assumere la dose standard per il trattamento di fondo del dolore. Se il dolore non è ancora sotto controllo dopo 24 ore e continua a manifestarsi prima dell'assunzione della dose successiva, imponendo al paziente di utilizzare la dose d'emergenza, si potrà allora aumentare la posologia aggiungendo una quantità di farmaco pari alla dose totale di emergenza usata dal paziente (se il dolore è moderato, pari al 50% di essa; se il dolore è grave, pari al 100%).

Non è corretto somministrare, fin dall'inizio, preparazioni a rilascio prolungato. Al contrario, la somministrazione iniziale di preparati a breve durata d'azione, per determinare la quantità necessaria nelle prime 24-48 ore, consentirà al medico di definire la quantità di oppioidi necessari. Una volta lenito il dolore con i preparati a breve durata d'azione, è possibile passare ai trattamenti a rilascio prolungato. Anche con un regime stabile di trattamento a rilascio prolungato il paziente può manifestare dolore episodico, come durante i movimenti o nei cambi di medicazione. È opportuno fargli assumere, in occasione di tali prevedibili episodi, anche preparati a breve durata di azione. Benché meno frequentemente, i pazienti trattati con oppioidi a lunga durata d'azione possono presentare uno "scompenso da fine dose", nel senso che ricominciano a percepire dolore dopo 8 ore in caso di trattamento con farmaci che dovrebbero essere efficaci per 12 ore. In questi casi è appropriato tentare la somministrazione ogni 8 ore di un farmaco con durata d'azione di 12 ore.

A causa delle differenze dei recettori per gli oppioidi, la tolleranza crociata tra i vari oppioidi è incompleta e i pazienti possono sperimentare effetti collaterali differenti, in relazione a oppioidi differenti. Pertanto, se un paziente non trova sufficiente sollievo o se sta andando incontro a troppi effetti collaterali, è opportuno cambiare la preparazione di oppioidi. In tal caso, la dose iniziale del nuovo farmaco deve essere almeno pari al 50-75% della dose che, secondo i dati pubblicati, è in grado di produrre un'analgesia della medesima intensità raggiunta in precedenza.

Gli oppioidi, a differenza dei FANS, non hanno un tetto di effetti; pertanto, non esiste una dose massimale, indipendentemente da quanti milligrammi vengono somministrati. La dose adeguata è quella necessaria per raggiungere il sollievo. È molto importante che ciò venga spiegato al paziente e ai suoi familiari. La dipendenza e l'eccessiva depressione respiratoria sono eventi veramente improbabili nei pazienti terminali; il timore di questi effetti collaterali non deve impedire l'aumento delle dosi, quando il sollievo non è sufficiente. Non è nemmeno giustificato utilizzare degli antagonisti degli oppioidi.

Gli effetti collaterali degli oppioidi devono essere previsti e trattati preventivamente. Quasi tutti pazienti vanno incontro a stipsi, che può essere assai molesta (vedi oltre). L'incapacità di impedire la stipsi spesso si traduce nella mancata aderenza del paziente alla terapia con oppioidi. Il metilnaltrexone è un farmaco che contrasta i problemi di motilità intestinale indotti dagli oppioidi, bloccando i recettori oppioidi periferici, ma non quelli centrali che inducono l'analgesia. In studi controllati con placebo, questo farmaco si è dimostrato in grado di provocare un effetto lassativo entro 24 ore dalla somministrazione. Circa un terzo dei pazienti sperimenta nausea e vomito ma, a differenza della stipsi, per queste manifestazioni si sviluppa una tolleranza al farmaco, di solito entro una settimana dall'inizio della terapia. Pertanto, quando si dà inizio alla somministrazione di oppioidi si prescrive per profilassi anche un antiemetico, come la metoclopramide o un antagonista della serotonina, e lo si sospende dopo una settimana. Anche l'olanzapina ha dimostrato di possedere effetti antiemetici ed è inoltre efficace nel contrastare il delirium e l'ansia, con il vantaggio di favorire un certo aumento ponderale.

La sonnolenza rappresenta un frequente effetto collaterale della terapia con oppioidi, ma anch'essa scompare di norma entro una settimana. Durante tale periodo, la sonnolenza può essere trattata con psicostimolanti, come le destroamfetamine, il metilfenidato o il modafinil. Quest'ultimo possiede il vantaggio di poter essere dosato giornalmente. Studi pilota suggeriscono che anche il donepezil sia in grado di contrastare la sonnolenza indotta da oppioidi, oltre ad alleviare l'astenia e l'ansia. Poiché i metaboliti della morfina e molti oppioidi sono eliminati per via renale, può essere necessario un aggiustamento della posologia nei soggetti che presentano insufficienza renale.

Nei pazienti in condizioni molto gravi con dolore cronico, raramente (se non mai) il sollievo conseguito attraverso gli analgesici dà luogo a dipendenza. Il sospetto di dipendenza non deve mai rappresentare una ragione per interrompere la somministrazione di farmaci analgesici nei pazienti terminali. I pazienti e i loro familiari potrebbero sospendere la terapia con gli oppioidi prescritti per timore della comparsa di dipendenza o di tolleranza. I medici e gli operatori sanitari devono rassicurare i pazienti e i loro familiari circa il fatto che quando questi farmaci sono utilizzati per alleviare il dolore non compare dipendenza. Questo timore non deve far sì che il paziente eviti di assumere farmaci secondo la posologia prescritta. Può accadere, tuttavia, che membri della famiglia del paziente utilizzino i farmaci a scopo voluttuario o li vendano illecitamente. Può rendersi necessario consigliare i pazienti e i loro *caregiver* su come conservare in sicurezza i farmaci oppioidi. La sottoscrizione di un patto con il paziente e la sua famiglia può essere d'aiuto. Altrimenti, può essere necessario il trasferimento del paziente in un reparto sicuro.

La tolleranza è la necessità di aumentare le dosi del farmaco per ottenere il medesimo sollievo al dolore, senza mutamenti del decorso della malattia. Nel caso di pazienti con malattia avanzata, il bisogno di aumentare la dose di oppioide per ottenere il sollievo è causato, di solito, dalla progressione della malattia, piuttosto che dalla tolleranza al farmaco. La dipendenza fisica, indicata dalla comparsa di sintomi derivanti dalla sospensione improvvisa degli oppioidi, non deve essere confusa con la dipendenza psichica.

I farmaci analgesici adiuvanti, che non sono oppioidi, potenziano l'effetto analgesico di questi. Essi sono particolarmente importanti nel trattamento del dolore neuropatico. Il gabapentin, un antiepilettico inizialmente studiato nell'ambito della nevralgia erpetica, è attualmente il farmaco d'elezione per il dolore neuropatico di varia eziologia. Si inizia la somministrazione con dosi di 100-300 mg due o tre volte al giorno, aumentando il dosaggio del 50-100% ogni 3 giorni. Di solito 900-3600 mg/die in due o tre somministrazioni giornaliere sono efficaci. Un possibile effetto collaterale di cui è necessario essere consapevoli è l'insorgenza di confusione mentale e sonnolenza, soprattutto negli anziani. Un altro efficace coadiuvante della terapia con oppioidi è il pregabalin, che ha lo stesso meccanismo d'azione del gabapentin ma è assorbito in modo più efficace dal tratto gastrointestinale. La lamotri-

gina è un nuovo agente farmacologico il cui meccanismo d'azione è ancora sconosciuto, ma che ha dimostrato di essere efficace. Si raccomanda di iniziare la terapia con un dosaggio di 25-50 mg/die, aumentandolo fino a 100 mg/die. La carbamazepina, un antiepilettico di prima generazione, si è dimostrata efficace nel trattamento del dolore neuropatico nel corso di alcuni studi randomizzati. Altri antiepilettici che possono essere utilizzati in modo potenzialmente efficace come adiuvanti degli oppioidi sono il topiramato (25-50 mg al giorno o due volte al giorno fino a 100-300 mg/die) e l'oxcarbazepina (75-300 mg due volte al giorno, fino a 1200 mg due volte al giorno). I glucocorticoidi, preferibilmente il desametasone somministrato una volta il giorno, possono essere utili nella riduzione dei processi infiammatori che causano dolore e possono, inoltre, portare a un miglioramento dell'umore, dell'energia e dell'appetito. I principali effetti collaterali sono lo stato confusionale, l'insonnia e la ritenzione idrica. I glucocorticoidi sono particolarmente efficaci nel trattamento del dolore osseo e di quello addominale derivante dalla distensione del tratto gastrointestinale e del fegato. Anche altri farmaci, fra cui la clonidina e il baclofene, sono utilizzabili nella terapia del dolore. Questi farmaci sono adiuvanti e devono essere generalmente utilizzati insieme agli oppioidi, e non in sostituzione degli oppioidi. Il metadone, attentamente dosato a causa dell'imprevedibilità dell'emivita in molti pazienti, presenta attività a livello del recettore dell'acido *N*-metil-D-aspartico (NMDA) ed è utile nelle sindromi dolorose complesse e nel dolore neuropatico. Si riserva di solito ai casi in cui gli oppioidi di prima linea (morfina, ossicodone, idromorfone) sono inefficaci o non disponibili.

La terapia radiante può essere efficace nel trattamento del dolore osseo derivante da singole lesioni metastatiche. Il dolore osseo dovuto a metastasi multiple può, invece, essere suscettibile di terapia con farmaci radioattivi, come lo stronzio 89 e il samario 153. Anche i bisfosfonati [come il pamidronato (90 mg ogni quattro settimane) e la calcitonina (200 UI per via intranasale 1-2 volte al giorno)] possono alleviare il dolore osseo, ma il loro effetto inizia a manifestarsi dopo giorni.

Stipsi • ***FREQUENZA*** La stipsi affligge i pazienti terminali con una prevalenza che raggiunge il 90%.

EZIOLOGIA L'ipercalcemia e altri fattori sono in grado di causare stipsi, che è tuttavia più frequentemente una conseguenza prevedibile dell'uso degli oppioidi, somministrati per lenire il dolore e la dispnea. La stipsi è anche indotta dagli antidepressivi, a causa dei loro effetti anticolinergici. Essa è, inoltre, una conseguenza dell'inattività fisica e della dieta incongrua, elementi tipici nei pazienti gravemente ammalati. Senza trattamento, la stipsi può provocare notevole dolore e vomito e risulta altresì associata a confusione mentale e delirium. Ogni qualvolta si somministrano oppioidi e altri farmaci in grado di provocare stipsi, è necessario istituire un trattamento preventivo per la stipsi.

VALUTAZIONE È necessario stabilire quali erano le precedenti abitudini intestinali del paziente: frequenza delle defecazioni, consistenza delle feci e loro volume. È necessario inoltre eseguire l'esame dell'addome e l'esame rettale per escludere la presenza di fecalomi o di addome acuto. Raramente sono indicati esami radiologici con l'eccezione dei casi in cui si sospetti la presenza di un'ostruzione intestinale.

TABELLA 11-5 FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA STIPSI

Tipo di intervento	Posologia	Commenti
Lassativi stimolanti		Questi farmaci stimolano direttamente la peristalsi e possono ridurre l'assorbimento di acqua da parte del colon L'attività si manifesta entro 6-12 ore
Succo di prugna	120-240 ml/die	
Senna	2-4 compresse/die (PO)	
Bisacodyl	5-15 mg/die (PO, PR)	
Lassativi osmotici		Questi farmaci non vengono assorbiti; essi attraggono e trattengono l'acqua nel tratto gastrointestinale Il lattulosio può causare flatulenza e meteorismo Il lattulosio agisce entro un giorno; il magnesio produce i suoi effetti entro 6 ore
Lattulosio	15-30 ml (PO) ogni 4-8 ore	
Idrossido di magnesio (latte di magnesia)	15-30 ml/die (PO)	
Citrato di magnesio	125-250 ml/die (PO)	
Emollienti fecali		Questi farmaci agiscono inducendo un aumento del passaggio di acqua verso il lume intestinale e facendo aumentare la penetrazione di acqua nella massa fecale Agiscono entro 1-3 giorni
Docusato sodico	300-600 mg/die (PO)	
Docusato calcico	300-600 mg/die (PO)	
Supposte e clismi		
Bisacodyl	10-15 mg/die (PR)	–
Clisma con sodio fosfato	PR una volta al giorno	Dose fissa (~130 g)

PO, per os; PR, per via rettale.

INTERVENTI L'attività fisica, un'idratazione adeguata e i trattamenti dietetici con fibre, sebbene potenzialmente utili, hanno un'efficacia limitata nella maggior parte dei pazienti gravi. La somministrazione di fibre può aggravare eventuali problemi derivanti dalla disidratazione o da un deficit di motilità intestinale. Le fibre alimentari sono controindicate in concomitanza della somministrazione di oppioidi. Alla base della terapia della stipsi vi sono i lassativi (stimolanti e osmotici), gli emollienti fecali, l'infusione di liquidi e i clismi (Tab. 11-5). Per prevenire la stipsi derivante dalla somministrazione di oppioidi e di altri farmaci è necessario utilizzare un'associazione di lassativi e di emollienti fecali (per es., senna e docusato). Se, dopo alcuni giorni di trattamento, il paziente non ha ancora defecato, si deve eseguire un esame rettale allo scopo di rimuovere eventuali fecalomi e somministrare una supposta. Nei pazienti in cui vi sia la minaccia di un'ostruzione intestinale o di una stasi gastrica, può essere d'aiuto somministrare octreotide, allo scopo di ridurre le secrezioni. Nei soggetti in cui si ritiene che alla base della stipsi possa esservi un'alterazione della motilità intestinale può essere utile la metoclopramide.

Nausea • ***FREQUENZA*** Fino al 70% dei pazienti con una neoplasia in stadio avanzato sperimenta nausea, definita come la soggettiva sensazione di stare per vomitare.

EZIOLOGIA La nausea e il vomito derivano dalla stimolazione di una delle seguenti quattro aree: il tratto gastrointestinale, l'apparato vestibolare, la zona trigger dei chemorecettori (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ) e la corteccia cerebrale. I trattamenti farmacologici della nausea agiscono sui recettori presenti in ciascuna di tali aree. Il tratto gastrointestinale contiene meccanorecettori, chemorecettori e i recettori della 5-idrossitriptamina di tipo 3 (5-HT3); l'apparato vestibolare contiene probabilmente recettori per l'istamina e l'acetilcolina; la CTZ contiene chemorecettori, recettori dopaminici di tipo 2 e recettori per la 5-HT3. Un esempio di nausea, probabilmente mediata dalla corteccia cerebrale, è quello della nausea anticipatoria che precede la somministrazione di chemioterapia o altri stimoli ritenuti nocivi.

Le cause specifiche della nausea sono derivanti da alterazioni metaboliche (insufficienza renale, uremia in seguito a insufficienza renale, ipercalcemia), ostruzione intestinale, stipsi, infezione, malattia da reflusso gastroesofageo, patologie vestibolari, metastasi cerebrali, terapie farmacologiche (compresi gli antibiotici, i FANS, gli inibitori della pompa protonica, gli oppioidi e i chemioterapici) e terapia radiante. Anche l'ansia può contribuire all'insorgenza del sintomo.

INTERVENTI La terapia farmacologica della nausea è diretta al trattamento delle cause anatomiche e di quelle mediate dai recettori, messe in luce da un'attenta anamnesi e da un rigoroso esame obiettivo. Qualora non si riesca a risalire a una singola e specifica causa, si propende per iniziare il trattamento con un antagonista della dopamina, come l'aloperidolo o la proclorperazina. Quest'ultima ha, in genere, un effetto maggiormente sedativo rispetto all'aloperidolo. La metoclopramide può essere efficace qualora si sospetti una riduzione della motilità. Il trattamento appropriato in caso di sospetta flogosi del tratto gastrointesinale è rappresentato da glucocorticoidi come il desametasone. Per la nausea dovuta a chemioterapia o terapia radiante si raccomanda l'uso di un antagonista dei recettori della 5-HT3 (ondansetron, granisetron, dolasetron). Quando invece si pensa che l'origine sia di natura vestibolare (come nelle cinetosi o nella labirintite), possono essere efficaci gli antistaminici come la meclizina, il cui principale effetto collaterale è la sonnolenza, o gli anticolinergici come la scopolamina. Nel trattamento della nausea anticipatoria sono indicate le benzodiazepine come il lorazepam, i cui principali effetti collaterali, al pari degli antistaminici, sono costituiti da sonnolenza e confusione mentale.

Dispnea • ***FREQUENZA*** La dispnea è un'esperienza soggettiva di difficoltà a respirare. Circa il 75% dei moribondi va incontro a dispnea in un certo momento della malattia, che è uno dei sintomi fisici che maggiormente fanno soffrire i pazienti, perfino più del dolore.

VALUTAZIONE Così come il dolore, la dispnea è un'esperienza soggettiva. Essa può non essere correlata con le misurazioni oggettive di P_{O_2}, P_{CO_2} e frequenza respiratoria. Di conseguenza, come guida alla terapia raramente sono utili i rilievi quantitativi e, in particolare, le misurazioni

ripetute della saturazione di ossigeno (attraverso l'ossimetria o l'emogasanalisi). Tra le cause potenzialmente reversibili o trattabili di dispnea figurano le infezioni, i versamenti pleurici, le embolie polmonari, l'edema polmonare, l'asma o l'ostruzione delle vie aeree da parte di una massa tumorale polmonare. Tuttavia, il rapporto tra rischi e benefici degli interventi diagnostici e terapeutici, nei pazienti che hanno ancora poco da vivere, deve essere valutato attentamente prima di intraprendere un percorso diagnostico. Spesso non è possibile identificare le cause specifiche della dispnea, in quanto questa è la conseguenza della progressione della malattia sottostante, non suscettibile di trattamento. L'ansia causata dalla dispnea e dalla sensazione di soffocamento può aggravare in modo rilevante la dispnea già presente, instaurando un circolo vizioso.

TABELLA 11-6 FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA DISPNEA

Tipo di intervento	Posologia	Commenti
Oppioidi leggeri		Per pazienti con dispnea lieve
Codeina (o codeina associata a 325 mg di paracetamolo)	30 mg ogni 4 ore (PO)	Per pazienti che non hanno mai assunto oppioidi
Idrocodone	5 mg ogni 4 ore (PO)	
Oppioidi potenti		Per pazienti che non hanno mai assunto oppioidi e che sono affetti da dispnea da moderata a grave
Morfina	5-10 mg ogni 4 ore (PO) 30-50% della dose di base di oppioidi ogni 4 ore	Per pazienti che già assumono oppioidi e che lamentano dolore o altri sintomi
Ossicodone	5-10 mg ogni 4 ore (PO)	
Idromorfone	1-2 mg ogni 4 ore (PO)	
Ansiolitici		Somministrare ogni ora fino a quando il paziente non si sia tranquillizzato, quindi somministrare dosi di mantenimento
Lorazepam	0,5-2 mg (PO/SL/e.v.) ogni ora, poi ogni 4-6 ore	
Clonazepam	0,25-2 mg (PO) ogni 12 ore	
Midazolam	0,5 mg (e.v.) ogni 15 minuti	

PO, per os; e.v., per via endovenosa; SL, sottolinguale.

INTERVENTI Quando si diagnosticano cause reversibili o trattabili di dispnea, occorre istituire una terapia specifica (come il ripetuto drenaggio di versamenti o la somministrazione di anticoagulanti), da proseguire finché gli effetti collaterali siano meno gravosi della stessa dispnea. Trattamenti più aggressivi, quali l'inserimento di uno stent in una lesione bronchiale, possono avere ragion d'essere se è chiaro che la dispnea è dovuta all'invasione del tumore in quella particolare sede e se il paziente e i familiari sono pienamente coscienti dei rischi che tale procedura comporta. Di solito il trattamento è sintomatico (Tab. 11-6). Dosi ridotte di oppioidi fanno diminuire la sensibilità del sistema nervoso centrale e la stessa sensazione di dispnea. Se il paziente non è sottoposto a terapia con oppioidi, può essere il caso di iniziarne una con oppioidi ad azione debole; se il paziente è già in terapia con questi farmaci, si dovrà far ricorso alla morfina o altri oppioidi forti. Gli studi controllati non accreditano l'impiego di oppioidi nebulizzati per la gestione della dispnea nelle fasi terminali della vita. Le fenotiazine o la clorpromazina possono essere utili in combinazione con gli oppioidi. Le benzodiazepine possono essere d'aiuto nel caso sia presente uno stato ansioso, ma non rappresentano una terapia di prima linea, né devono essere somministrate come monoterapia nel trattamento della dispnea. Se il paziente ha una storia di BPCO o di asma, possono essere impiegati broncodilatatori e glucocorticoidi per via nasale. Se il paziente presenta edema polmonare dovuto a scompenso cardiaco è indicata una terapia diuretica, per esempio con furosemide. L'eccesso di secrezioni può essere contrastato con l'impiego di scopolamina per via transdermica o endovenosa. È possibile anche l'ossigenoterapia, sebbene spesso si tratti solo di un costoso placebo. Per alcuni familiari e alcuni pazienti l'ossigeno è fonte di angoscia, mentre per altri è rassicurante. Altri interventi di ordine generale che possono essere posti in atto dal personale sanitario sono: porre il paziente in posizione verticale, rimuovere dal locale fumo o altre sostanze irritanti, per esempio profumi, assicurare un costante ricambio di aria fresca sufficientemente umidificata e ridurre al minimo l'impatto di altri fattori che possono aumentare lo stato d'ansia.

Spossatezza • ***FREQUENZA*** Oltre il 90% dei pazienti terminali sperimenta stanchezza o spossatezza e senso di debolezza. La spossatezza è frequentemente citata come uno dei sintomi che provocano più sofferenza.

EZIOLOGIA Le varie cause della stanchezza nel paziente terminale possono essere raggruppate in alcune categorie: 1) derivanti dalla malattia sottostante; 2) direttamente correlate alla malattia (come il fattore di necrosi tumorale e altre citochine); 3) correlate a fattori secondari, come la disidratazione, l'anemia, le infezioni, l'ipotiroidismo e gli effetti collaterali dei farmaci. Oltre allo scarso apporto calorico, la perdita di massa muscolare e le modificazioni degli enzimi muscolari possono svolgere un ruolo importante nell'induzione della stanchezza nel malato terminale. L'importanza dei cambiamenti nel sistema nervoso centrale, soprattutto nel sistema di attivazione reticolare, è stata ipotizzata in base al riscontro di stanchezza patologica in pazienti sottoposti a radioterapia cranica, con conseguente depressione o con dolore cronico in assenza di cachessia o di altre alterazioni fisiologiche. Infine, la depressione e altre cause di stress psicologico possono contribuire alla sensazione di affaticamento.

VALUTAZIONE La stanchezza è una sensazione soggettiva. Cambiamenti oggettivi, perfino della massa corporea, possono mancare. Di conseguenza, la valutazione deve affidarsi a ciò che il paziente riferisce. Di solito l'uso di scale di misurazione della stanchezza (per es., Edmonton Functional Assessment Tool; Fatigue self-report scale; Rhothen Fatigue scale) è adeguato soltanto per scopi di ricerca. Nella pratica clinica la migliore misurazione può essere una semplice valutazione funzionale (Karnofsky Performance Status, oppure Cooperative Oncology Group) espressa dalla seguente domanda: "Quanta parte della giornata il paziente trascorre a letto?". In questa valutazione funzionale il punteggio va da 0 a 4 (0 = attività normale; 1 = presenza di sintomi senza costrizione a letto; 2 = necessità di trascorrere a letto un tempo inferiore al 50% della giornata; 3 = oltre metà della giornata trascorsa a letto; 4 = tutta la giornata trascorsa a letto). Una scala siffatta consente una valutazione nel tempo e risulta correlata sia alla gravità complessiva della malattia che alla prognosi.

INTERVENTI Alla fine della vita, la spossatezza non può essere "guarita". L'obiettivo da perseguire consiste nella sua diminuzione e nel promuovere un aggiustamento delle attese del paziente dei suoi familiari. Si deve fare ricorso a interventi comportamentali, sia con lo scopo di evitare che il paziente sia biasimato per la sua inattività, sia per far comprendere al paziente e alla sua famiglia che la diminuzione dell'energia è causata dalle alterazioni organiche prodotte dalla malattia. Comprendere che il problema è fisiologico e non psicologico può aiutare a modificare le aspettative riguardanti il livello di attività fisica del paziente. In pratica, ciò può significare la riduzione delle attività di routine, come accudire alla casa, cucinare, partecipare a incontri sociali fuori di casa. Il fatto che il malato riceva gli ospiti mentre si trova coricato sul letto potrà essere accettato da tutti senza problemi. Allo stesso tempo, l'istituzione di regimi di esercizio fisico e fisioterapia può far aumentare le concentrazioni di endorfine, nonché ridurre la distruzione di tessuto muscolare e il rischio di depressione. Inoltre, garantire una buona idratazione senza il peggioramento degli edemi può aiutare a ridurre la stanchezza. Un altro aiuto può essere l'interruzione della somministrazione di farmaci in grado di peggiorare lo stato di affaticamento del soggetto, come i farmaci cardiaci, le benzodiazepine, alcuni antidepressivi e perfino gli oppioidi, se il dolore è ben controllato.

Sono pochi gli interventi farmacologici che hanno come obiettivi la stanchezza e la debolezza. I glucocorticoidi possono indurre un aumento dell'energia del paziente e migliorarne l'umore. Il desametasone viene spesso preferito poiché è somministrabile solamente una volta al giorno e presenta una minima attività mineralcorticoide. I benefici, se esistono, si manifestano nell'arco del primo mese di somministrazione. Gli psicostimolanti, come le destroamfetamine (5-10 mg per os) o il metilfenidato (2,5-5 mg per os) possono migliorare i livelli di energia, sebbene uno studio randomizzato non abbia rilevato differenze tra l'uso di metilfenidato e di placebo nell'alleviare la spossatezza dovuta a neoplasia. La somministrazione deve avvenire al mattino e a mezzogiorno per ridurre al minimo gli effetti controproducenti dell'insonnia. Il modafinil, originariamente sviluppato per la cura della narcolessia, ha mostrato risultati promettenti nel trattamento della stanchezza e ha inoltre il vantaggio della somministrazione monodose giornaliera. Il suo esatto ruolo nel trattamento della stanchezza durante le fasi terminali della vita è ancora da determinare. Prove occasionali, basate sulla testimonianza di pazienti, suggeriscono che la L-carnitina possa ridurre il senso di spossatezza, la depressione e i disturbi del sonno.

SINTOMI PSICOLOGICI E LORO TRATTAMENTO

Depressione • ***FREQUENZA*** La depressione del malato terminale presenta caratteri apparentemente paradossali. Molte persone ritengono che la depres-

sione sia normale tra i pazienti molto gravi, poiché essi stanno morendo. Ciò è considerato persino ovvio. La depressione, invece, non è necessariamente parte della malattia terminale e può contribuire a un'inutile sofferenza. La tristezza, l'ansia, la rabbia e l'irritabilità sono reazioni normali verso una condizione grave, ma sono tipicamente transitorie e di modesta intensità. La tristezza e l'ansia persistente, così come i sintomi fisicamente invalidanti a cui esse possono condurre, non sono da considerare normali e indicano una depressione grave. Il 75% dei malati terminali va incontro a manifestazioni depressive, ma una depressione grave e si riscontra in meno del 25% dei pazienti.

EZIOLOGIA Nei pazienti terminali un rischio di depressione particolarmente elevato sussiste se vi sono precedenti di depressione, di disturbo bipolare (anche tra i familiari del malato), oppure di tentativi di suicidio. Vari sintomi, come il dolore e la stanchezza, si associano a una maggiore incidenza di depressione. Il dolore non controllato può aggravare la depressione e quest'ultima può intensificare le sofferenze derivanti dal dolore. Molti farmaci utilizzati nelle fasi terminali, fra cui i glucocorticoidi e alcuni farmaci antineoplastici (tamoxifene, interleuchina 2, interferone α e vincristina) si possono associare a depressione. Alcune condizioni morbose in fase terminale, come il carcinoma pancreatico, determinati casi di ictus e l'insufficienza cardiaca, sono risultati, secondo alcune ricerche, associati a una maggiore incidenza di depressione (tale dato, però, non trova concordi tutti gli studiosi). La depressione, infine, può essere attribuita al fatto di avere perduto un ruolo funzionale, nonché al senso di isolamento sociale e di solitudine.

VALUTAZIONE Diagnosticare la depressione in pazienti gravemente ammalati è difficile, poiché molti dei sintomi vegetativi inclusi nei criteri del DSM-IV per la depressione (insonnia, anoressia, perdita di peso, stanchezza, diminuzione della libido, difficoltà di concentrazione) si accompagnano, normalmente, al processo del morire. La diagnosi di depressione nei pazienti in gravi condizioni deve essere fondata sull'umore disforico, sul senso di abbandono, sull'assenza di speranze, sulla mancanza di interesse e della capacità di godere di qualsiasi cosa (anedonia) e sull'incapacità di concentrarsi durante le normali attività. Adeguate per questo tipo di screening sono singole domande come: "Quanto spesso lei si sente triste?" (la risposta può essere "la maggior parte del tempo", o qualcosa di simile), oppure "Si sente depresso per la maggior parte del tempo?".

Determinate condizioni morbose possono essere confuse con la depressione. Alcune condizioni patologiche endocrine, come l'ipotiroidismo o la sindrome di Cushing, alcune anomalie degli elettroliti come l'ipercalcemia e, infine, l'acatisia, in particolare se derivante dalla somministrazione di antiemetici con azione di blocco dopaminergico (come la metoclopramide e la proclorperazina), possono dar luogo a un quadro clinico somigliante a quello della depressione. Una siffatta genesi di un quadro pseudodepressivo deve essere, dunque, esclusa prima di formulare una diagnosi di depressione.

INTERVENTI I medici devono curare qualsiasi sintomo fisico, come il dolore, che può dare origine a un quadro depressivo o può aggravarlo. Interventi non farmacologici, fra cui cicli di sedute psicologiche individuali e di gruppo, nonché approcci terapeutici di tipo comportamentale, come quelli fondati sul rilassamento e sull'immaginazione, possono essere di aiuto, soprattutto se associati alla terapia farmacologica.

Gli interventi farmacologici restano, comunque, alla base della terapia. Per trattare la depressione, sia nei malati terminali sia in quelli non terminali, si adoperano i medesimi farmaci. Gli psicostimolanti sono preferibili nei casi in cui la prognosi sia infausta a breve termine, oppure in presenza di stanchezza o di sonnolenza indotte dagli oppioidi. Gli psicostimolanti hanno, infatti, un'azione più rapida, che si manifesta nell'arco di alcuni giorni, rispetto alle settimane richieste per l'azione degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ISRS). Le destroamfetamine o il metilfenidato si somministrano alla posologia iniziale di 2,5-5 mg al mattino e a mezzogiorno, lo stesso dosaggio iniziale impiegato per il trattamento della spossatezza. La dose può essere aumentata fino a 15 mg due volte al giorno. Il modafinil è somministrato alla dose iniziale di 100 mg/die e il dosaggio può essere aumentato fino a 200 mg se non si manifestano effetti a dosi inferiori. La pemolina è un farmaco psicostimolante non appartenente alla famiglia delle amfetamine e che comporta un minimo rischio di abuso. Si tratta di una molecola dotata anche di effetti antidepressivi, da somministrare alla dose iniziale di 18,75 mg al mattino e a mezzogiorno. Questo farmaco, essendo assorbibile attraverso la mucosa del cavo orale, è da preferirsi nei pazienti con ostruzione intestinale o disfagia. Qualora venga somministrato per periodi prolungati, sarà necessario un monitoraggio della funzione epatica. Gli psicostimolanti possono essere anche associati agli antidepressivi più tradizionali, mentre si attende che questi ultimi inizino a produrre i loro effetti. Quando questi saranno comparsi, si ridurrà gradualmente la posologia dei farmaci psicostimolanti dopo qualche settimana, se necessario. Gli psicostimolanti presentano effetti collaterali: in particolare, all'inizio, ansia, insonnia e, raramente, paranoia, la quale può imporre un abbassamento delle dosi o addirittura l'interruzione del trattamento.

La mirtazapina, un antagonista dei recettori postsinaptici della serotonina, è un promettente farmaco psicostimolante. Deve essere somministrato inizialmente alla dose di 7,5 mg, prima del riposo notturno. Ha proprietà sedative, antiemetiche e ansiolitiche, con scarse interazioni farmacologiche. Il suo effetto collaterale, consistente in un aumento del peso corporeo, può essere utile nel caso di pazienti gravemente ammalati. Il farmaco è disponibile in compresse da sciogliere in bocca.

Nei pazienti con prognosi di diversi mesi o a più lunga scadenza, gli ISRS, nonché gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e noradrenalina, rappresentano il trattamento di scelta, in virtù della loro efficacia e degli scarsi effetti collaterali rispetto ad altri farmaci. Del primo gruppo fanno parte fluoxetina, paroxetina, sertralina e citalopram, mentre del secondo gruppo fa parte la venlafaxina. Poiché nei pazienti gravemente ammalati possono essere efficaci anche basse dosi di questi farmaci, si somministrerà la metà della dose consueta di partenza utilizzata negli adulti sani. La dose iniziale di fluoxetina è pari a 10 mg una volta al giorno. Nella maggioranza dei casi sarà possibile una sola somministrazione giornaliera. La scelta dell'ISRS da utilizzare dovrebbe essere guidata dai seguenti criteri: 1) gli esiti positivi o negativi di precedenti trattamenti del paziente con il medesimo farmaco; 2) il profilo degli effetti collaterali più favorevole per quella data sostanza. Per esempio, in un paziente per il quale il principale sintomo è rappresentato dalla spossatezza sarà appropriato un ISRS più euforizzante (fluoxetina), mentre in un paziente i cui sintomi prevalenti sono rappresentati da ansia e insonnia sarà preferibile un ISRS con un effetto più sedativo (paroxetina).

Gli antidepressivi atipici sono consigliati solamente in circostanze particolari, di solito con la consulenza di specialisti. Il trazodone può essere un antidepressivo efficace, ma presenta effetti sedativi e può causare ipotensione ortostatica e, raramente, priapismo. Pertanto, deve essere utilizzato solamente nei casi in cui si desideri un effetto sedativo; viene spesso somministrato a pazienti con insonnia, a una dose iniziale di 25 mg. Il bupropione, oltre a presentare effetti antidepressivi, esercita effetti energetici ed è, di conseguenza, utile nei pazienti depressi che soffrono di stanchezza patologica. Questo farmaco, tuttavia, può causare episodi convulsivi, che ne impediscono l'uso nei casi in cui vi sia la possibilità di neoplasie del sistema nervoso centrale o di delirium terminale. L'alprazolam, infine, una benzodiazepina da somministrare inizialmente a dosi comprese fra 0,25 e 1 mg tre volte al giorno, può essere efficace nei pazienti gravemente ammalati in cui la depressione si associa ad ansia. Si tratta di un farmaco potente e ad azione rapida che presenta, però, molte interazioni farmacologiche e può causare delirium, soprattutto nei pazienti in gravissime condizioni, a causa del suo forte legame con il complesso del recettore benzodiazepine-GABA.

Gli antidepressivi triciclici non sono consigliati, se non come farmaci complementari per il trattamento del dolore. Non sono neppure consigliati i farmaci inibitori delle monoaminossidasi (MAO), a causa dei loro effetti collaterali e delle pericolose interazioni farmacologiche.

Delirium • ***FREQUENZA*** Nelle settimane o nei mesi che precedono il decesso il delirium è raro, sebbene possa essere misconosciuto. Tuttavia, diventa relativamente frequente nelle ore e nei giorni immediatamente precedenti alla morte. Il delirium terminale può manifestarsi, nei pazienti prossimi alla morte per cancro, fino nell'85% dei casi.

EZIOLOGIA Il delirium è una disfunzione cerebrale globale, caratterizzata da alterazioni cognitive e dello stato di coscienza. Esso è frequentemente preceduto da ansia, da cambiamenti del ritmo sonno-veglia (in particolare, si ha l'inversione del ritmo nictemerale) e da diminuzione dell'attenzione. A differenza della demenza, il delirium si manifesta con un'insorgenza acuta, è caratterizzato da uno stato di coscienza fluttuante e da inattenzione ed è reversibile, sebbene, nei pazienti prossimi alla morte, la reversibilità sia più teorica che pratica. Il delirium può presentarsi in pazienti con demenza, che risultano in effetti più vulnerabili al delirium.

Le cause di delirium includono l'encefalopatia metabolica conseguente a scompenso renale o epatico, l'ipossiemia o le infezioni, gli squilibri elettrolitici come l'ipercalcemia, le sindromi paraneoplastiche, la disidratazione e i tumori primitivi dell'encefalo, le metastasi cerebrali o la diffusione di un tumore nelle leptomeningi. Comunemente, nei pazienti moribondi il delirium può essere provocato da effetti collaterali dei trattamenti, fra cui le terapie radianti per metastasi cerebrali e i farmaci come gli oppioidi, i glucocorticoidi, gli anticolinergici, gli antistaminici, gli antiemetici, le benzodiazepine e molti chemioterapici. L'eziologia può essere multifattoriale: per esempio, la disidratazione potrà aggravare un delirium indotto da oppioidi.

VALUTAZIONE Nei pazienti terminali il delirium può essere diagnosticato in base alla comparsa di disorientamento, di deficit cognitivi, di sonnolenza,

di livelli di conoscenza fluttuanti o di idee deliranti (accompagnate o meno da agitazione). Il delirium deve essere distinto dall'ansia acuta, dalla depressione e dalla demenza. Il tratto distintivo tipico del delirium è lo stato di coscienza alterato, che non si riscontra di solito nelle forme di ansia, depressione o demenza. Sebbene il delirium "iperattivo", caratterizzato da un'evidente confusione e agitazione, sia di gran lunga più diffuso, si dovrebbe valutare il paziente anche per forme di delirium "ipoattivo", caratterizzate da inversione del ritmo sonno-veglia e da ridotta vigilanza.

In alcuni casi, strumenti di valutazione formale possono essere utili allo scopo di distinguere il delirium da altri processi. Tali strumenti possono essere, per esempio, il Mini-Mental Status Examination (che tuttavia non permette di distinguere il delirium dalla demenza) o il Delirium Rating Scale (che, invece, permette di distinguere il delirium dalla demenza). Occorre esaminare attentamente l'elenco dei farmaci assunti dal paziente. Nondimeno, un fattore eziologico reversibile all'origine del delirium è individuabile soltanto in meno della metà dei pazienti terminali. Poiché, per la maggior parte, i pazienti terminali che vanno incontro a delirium sono molto vicini alla morte e possono trovarsi a casa, di solito non sono appropriate indagini diagnostiche approfondite, come per esempio l'esecuzione di punture lombari o di esami neuroradiologici.

INTERVENTI Uno dei più importanti obiettivi dell'assistenza ai malati terminali consiste nel permettere ai pazienti di godere di una sufficiente lucidità per l'ultimo congedo dalle persone che essi amano. Negli ultimi giorni di vita il delirium, specialmente se accompagnato da agitazione, ha effetti devastanti sia per la famiglia sia per le persone che si occupano del paziente. Un elemento che, in larga misura, è responsabile delle difficoltà alle quali i sopravvissuti vanno incontro nel periodo del lutto consiste nell'avere assistito a un decesso difficile. Il delirium terminale deve essere, pertanto, trattato in modo incisivo.

Al primo segno di delirium, come l'inversione del ritmo nictemerale accompagnata da lievi cambiamenti mentali, occorre far sapere ai familiari che è tempo di accertarsi che sia stato detto tutto ciò che era necessario dire. La famiglia deve essere informata che spesso il delirium si manifesta nel periodo che precede immediatamente il decesso.

Se si sospetta che una causa del delirium consista nella somministrazione di farmaci, si dovrà sospendere la somministrazione dei farmaci non necessari. Devono essere trattate eventuali altre cause potenzialmente reversibili, come la stipsi, la ritenzione urinaria e le anomalie metaboliche. È necessario anche istituire misure di supporto, volte a offrire al malato un ambiente a lui familiare. A ciò potrà contribuire la limitazione delle visite alle sole persone con le quali il paziente ha confidenza, insieme all'eliminazione delle esperienze nuove. Se possibile, sarà utile orientare il paziente, mettendogli a disposizione un orologio e un calendario e correggendo, con delicatezza, le eventuali allucinazioni o gli errori cognitivi.

Il trattamento farmacologico prevede l'uso dei neurolettici e, in casi estremi, degli anestetici (Tab. 11-7). L'aloperidolo resta il farmaco di prima scelta. Di solito il paziente può essere controllato con dosi basse (da 1 a 3 mg al giorno), sebbene si possa giungere, in taluni casi, a dover somministrare fino a 20 mg al giorno. Il farmaco può essere somministrato per via orale, per via sottocutanea e per via endovenosa. Le iniezioni intramuscolari non devono essere utilizzate, a meno che non rappresentino l'unico modo per tenere il paziente sotto controllo. L'olanzapina, un antipsicotico atipico, ha dimostrato un'efficacia significativa nel risolvere il quadro di delirium nei pazienti oncologici. Esercita, inoltre, altri effetti benefici sui pazienti terminali, tra i quali un effetto antiemetico, ansiolitico e di incremento ponderale. È utile nei pazienti nei quali si prevede una maggiore aspettativa di vita, in quanto ha meno probabilità di causare disforia e un rischio più basso di provocare reazioni distoniche. Inoltre, poiché è metabolizzata attraverso numerose vie, può essere somministrata anche a pazienti con disfunzioni renali o epatiche. Lo svantaggio dell'olanzapina è rappresentato dall'unica possibilità di somministrazione, per via orale, e dalla necessità di circa una settimana per raggiungere lo stato stazionario. La posologia più diffusa è di 2,5-5 mg per os due volte al giorno. La clorpromazina (10-25 mg ogni 4-6 ore) può essere utile se si ricerca la sedazione e può essere somministrata, oltre che per os, anche per via rettale ed endovenosa. Le reazioni distoniche, derivanti dal blocco della dopamina, rappresentano un effetto collaterale dei neurolettici, sebbene tali reazioni siano riportate raramente nel caso del trattamento del delirium terminale. Eventuali reazioni distoniche si possono contrastare con la somministrazione di benztropina. I neurolettici possono essere associati al lorazepam, allo scopo di ridurre l'agitazione, nei casi in cui il delirium rappresenti la conseguenza della cessazione dell'assunzione di alcol o di sedativi.

TABELLA 11-7 FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DELIRIUM

Farmaco	Posologia
Neurolettici	
Aloperidolo	0,5-5 mg ogni 2-12 ore (PO/e.v./s.c./i.m.)
Tioridazina	10-75 mg ogni 4-8 ore (PO)
Clorpromazina	12,5-50 mg ogni 4-12 ore (PO/e.v./i.m.)
Neurolettici atipici	
Olanzapina	2,5-5 mg/die (PO)
Risperidone	1-3 mg ogni 12 ore (PO)
Ansiolitici	
Lorazepam	0,5-2 mg ogni 1-4 ore (PO/e.v./i.m.)
Midazolam	1-5 mg /ora per infusione continua (e.v./s.c.)
Anestetici	
Propofol	0,3-2 mg/ora per infusione continua (e.v.)

PO, per os; e.v., per via endovenosa; s.c., per via sottocutanea; i.m., per via intramuscolare.

In assenza di una reazione adeguata alla terapia di prima linea, sarà necessario fare ricorso a una consulenza specialistica e a un cambiamento della terapia farmacologica. Se il paziente non migliora dopo la somministrazione di un secondo neurolettico, potrà essere necessaria la sedazione, utilizzando un anestetico come il propofol, oppure il midazolam somministrato per infusione continua. Secondo alcune stime, nell'ultimo periodo di vita fino al 25% dei pazienti che vanno incontro a delirium, soprattutto in forme associate a mioclonie o a convulsioni, necessita di sedazione.

I mezzi fisici di contenzione devono essere usati con grande riluttanza, solo quando la violenza del paziente rappresenti una minaccia per se stesso o per altri. Qualora si ricorra a tali mezzi, la loro appropriatezza va frequentemente rivalutata.

Insonnia • ***FREQUENZA*** I disturbi del sonno, definiti come difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno, difficoltà a dormire almeno per 3 notti alla settimana, oppure difficoltà correlate al sonno che riducano la capacità di eseguire le normali attività diurne, si osservano in una percentuale tra il 19 e il 63% dei pazienti oncologici in stadio avanzato.

EZIOLOGIA I pazienti oncologici possono manifestare alterazioni dell'efficienza del sonno, come un prolungamento dello stadio I. Altre cause di insonnia sono la coesistenza di una patologia fisica, per esempio malattie della tiroide, o di una patologia di tipo psicologico, come ansia e depressione. I farmaci, compresi gli antidepressivi, gli psicostimolanti, i glucocorticoidi e i β-agonisti, contribuiscono in modo significativo al problema, così come l'alcol e la caffeina. Molti farmaci da banco contengono associazioni di caffeina e antistaminici e possono contribuire al verificarsi di disturbi del sonno.

VALUTAZIONE La valutazione deve includere quesiti specifici relativi all'esordio del sonno, al suo mantenimento e ai risvegli mattutini precoci, poiché tali informazioni potranno chiarire i meccanismi eziologici e guidare il trattamento. Si deve chiedere ai pazienti se hanno avuto problemi di sonno in passato, e si deve effettuare un esame per escludere ansia e depressione. È necessaria un'indagine anamnestica relativa alle tireopatie. Poiché la caffeina e l'alcol sono note cause di disturbi del sonno, deve essere indagato attentamente il loro uso da parte del paziente. Sia l'uso eccessivo sia l'interruzione dell'assunzione di alcol possono essere fonte di disturbi del sonno.

INTERVENTI Gli elementi portanti del trattamento sono costituiti dal miglioramento dell'igiene del sonno (incoraggiando il paziente a coricarsi a un orario regolare, a ridurre le distrazioni notturne e a eliminare caffeina o altri stimolanti, così come l'alcol), dal trattamento dell'ansia e della depressione e, infine, dal trattamento dell'insonnia stessa. Per i pazienti depressi che manifestano ansia e insonnia può essere utile un antidepressivo con effetti sedativi, come la mirtazapina. Negli anziani l'impiego del trazodone, a partire da 25 mg, al momento di coricarsi è un efficace ausilio per il sonno a dosi inferiori a quelle necessarie per l'effetto antidepressivo. Lo zolpidem, rispetto alle benzodiazepine tradizionali, può comportare una minore incidenza di delirium, ma ciò non è stato ancora chiaramente dimostrato. Quando si prescrivono benzodiazepine, sono da preferirsi quelle a breve durata d'azione (come il lorazepam) rispetto a quelle a lunga durata (come il diazepam). I pazienti ai quali esse vengono somministrate devono essere monitorati al fine di individuare prontamente di segni di confusione mentale e di delirium.

BISOGNI SOCIALI E LORO GESTIONE

Oneri finanziari ***FREQUENZA*** Il decesso può imporre sforzi economici sostanziali sia ai pazienti sia ai loro familiari, con conseguenti difficoltà e sofferenze. Negli Stati Uniti, dove esiste il sistema di assicurazioni sanitarie meno completo fra tutti quelli delle nazioni sviluppate, circa il 20% delle famiglie dei pazienti terminali spende oltre il 10% del reddito familiare per costi sanitari, oltre al premio dell'assicurazione. Una percentuale di famiglie com-

presa fra il 10 e il 30% è costretta a vendere titoli, usare i propri risparmi o accedere a un mutuo per pagare l'assistenza sanitaria del malato. Negli Stati Uniti quasi il 40% dei pazienti terminali riferisce che il costo della malattia rappresenta un peso economico (da moderato a grande) per le loro famiglie.

È probabile che il paziente lavori di meno o cessi del tutto di lavorare. Nel 20% dei casi anche un membro della famiglia del paziente terminale deve smettere di lavorare per assistere il malato. Le principali cause degli oneri economici sono correlate al deficit fisico e alle necessità di assistenza (collaboratori familiari, infermieri e operatori per l'assistenza alla persona). I pazienti più debilitati e più poveri sono quelli che subiscono gli oneri economici maggiori.

INTERVENTI Il peso economico non deve essere ignorato, considerandolo una semplice questione privata. A causa di tale onere, il decorso è peggiore. Per esempio, il paziente potrà preferire un'assistenza di conforto, rispetto al prolungamento della vita, oppure potrà prendere in considerazione l'eutanasia o il suicidio assistito dal medico. Gli oneri economici tendono ad aggravare la sofferenza psicologica delle famiglie e di coloro che assistono i pazienti terminali e la povertà si associa a molti esiti avversi per quanto concerne la salute. Può essere utile l'intervento di un assistente sociale, che va richiesto quanto prima, allo scopo di garantire l'accesso a tutti i servizi disponibili. Spesso non vi è consapevolezza delle possibilità offerte dalle assicurazioni a proposito dell'assistenza a lungo termine; non si prende in considerazione l'assistenza finalizzata al riposo di chi abitualmente si occupa del paziente, né si conoscono leggi come il *Family Medical Leave Act* (FMLA), o possibilità alternative di assistenza. Alcune di queste opzioni (come i ricoveri temporanei per alleviare lo stress dei caregiver) possono essere parte integrante di un programma assicurativo ufficiale per il ricovero in un hospice, ma altre (come la FMLA, che regolamenta le aspettative dal lavoro per motivi di salute propri o di familiari) non richiedono la sottoscrizione di un programma per l'hospice.

Relazioni • ***FREQUENZA*** Regolare le questioni personali e concludere le relazioni che abbiamo vissuto rappresentano bisogni universali. Quando si domanda se sia preferibile una morte improvvisa a una morte dopo una malattia, spesso chi risponde sceglie, inizialmente, la prima possibilità, ma subito dopo cambia idea e sceglie la seconda, poiché questa alternativa permette l'ultimo saluto alle persone care. I membri di una famiglia in lutto che non hanno avuto la possibilità di salutare per l'ultima volta il loro caro spesso hanno più difficoltà nel processo dell'elaborazione del lutto.

INTERVENTI L'assistenza ai pazienti in gravi condizioni impone di facilitare la soddisfazione di questi bisogni, attraverso incontri con amici e familiari, senza eccessivi limiti di tempo. Può essere necessario ammettere alla presenza del paziente i suoi familiari e gli amici più vicini, senza restrizioni di orario. Ciò potrebbe comportare il fatto di dormire vicino al paziente, anche in casi in cui le regole lo vietano. I medici e il personale di assistenza possono aiutare a risolvere rapporti difficili fra il paziente e altri membri della sua famiglia. Può essere assai apprezzato un aiuto, offerto ai pazienti o ai loro familiari, per facilitare i ricordi, magari fornendo loro del materiale, come un blocco per appunti, oppure proponendo suggerimenti e materiali informativi. Fotografie e riprese video possono essere utili, in particolare nei casi di pazienti terminali che hanno figli piccoli o nipotini.

Assistenza prestata dalla famiglia • ***FREQUENZA*** L'assistenza che la famiglia presta ai malati gravi comporta grandi oneri. Può essere necessario provvedere ai trasporti, alla cura della casa e ad altre incombenze. Caratteristicamente, gli operatori professionali pagati, come gli infermieri domiciliari e gli operatori degli hospice, integrano il lavoro di assistenza della famiglia. Solamente circa un quarto di tutti coloro che prestano assistenza ai malati gravi è costituito da operatori professionali pagati. La tendenza verso il decesso fuori dall'ospedale farà ancor più aumentare il carico di lavoro sui familiari del malato terminale. Sempre più spesso, i familiari sono chiamati a fornire assistenza fisica (per es., mobilizzare un paziente o lavarlo) e medica (per es., valutare i sintomi e somministrare farmaci), oltre al supporto e all'assistenza emotiva.

Tre quarti dei familiari che prestano assistenza al malato terminale sono donne: mogli, figlie e sorelle. Poiché molte donne sono vedove, potranno fare minore affidamento sulle proprie famiglie per l'assistenza e necessitare, più dei maschi, di assistenza a pagamento. Circa il 20% dei malati terminali riferisce che i propri bisogni non sono sostanzialmente soddisfatti per quanto riguarda l'assistenza infermieristica e la cura della persona. L'impatto di questo tipo di assistenza sui familiari che si prendono cura del malato è enorme: sia coloro che fungono da caregiver, sia coloro che hanno perso l'oggetto della loro assistenza presentano un tasso di mortalità più elevato rispetto ai controlli non caregiver.

INTERVENTI È d'obbligo indagare allo scopo di mettere in luce eventuali bisogni non soddisfatti. Si dovrà fare in modo che tali bisogni siano soddisfatti, con l'intervento della famiglia e dei servizi professionali a pagamento, quando possibile. Spesso si riesce a ottenere l'interessamento delle strutture di assistenza pubblica con qualche telefonata effettuata dal personale medico e diretta a una persona indicata dallo stesso paziente o dai suoi familiari. Negli Stati Uniti sostegno specifico ai familiari caregiver può essere ricercato attraverso strutture locali o, a livello nazionale, tramite gruppi come la National Family Caregiver Association (www.nfcacares.org), l'American Cancer Society (www.cancer.org) e l'Alzheimer's Association (www.alz.org).

NECESSITÀ ESISTENZIALI E LORO GESTIONE

FREQUENZA La religione e i bisogni spirituali sono spesso importanti per il paziente che sta morendo. Circa il 70% dei pazienti riferisce di essere diventato più religioso o, comunque, di essersi rivolto verso la spiritualità, a mano a mano che si è avvicinato alla morte. Molti pazienti traggono conforto dalle pratiche religiose e spirituali, come la preghiera. Tuttavia, circa il 20% dei malati terminali si allontana dalla religione, spesso avvertendo una specie di tradimento nel fatto stesso di dover morire entro breve tempo. Per altri pazienti, i bisogni esistenziali si riferiscono al fatto di trovare un significato, uno scopo distinto dalla religione e, talora, perfino antitetico alla religione e alla spiritualità. Quando viene loro chiesto, i pazienti e i familiari che forniscono assistenza riferiscono spesso di volere, dai loro caregiver professionali, una maggiore sensibilità nei confronti della religione e dell'ambito spirituale.

VALUTAZIONE Gli operatori dell'assistenza sanitaria sono spesso esitanti nell'instaurare un rapporto diretto con le esperienze religiose, spirituali ed esistenziali dei loro pazienti, poiché considerano tali esperienze, in qualche modo, private, oppure irrilevanti rispetto alla malattia. Tuttavia, i medici e gli altri membri del gruppo interdisciplinare devono essere in grado di individuare, almeno, l'esistenza di bisogni spirituali ed esistenziali nei loro pazienti. Sono state preparate alcune domande di screening, allo scopo di aiutare il medico a compiere una sorta di "anamnesi spirituale". La sofferenza spirituale può aggravare altri tipi di sofferenza e può perfino emergere in altra forma: per esempio, come dolore fisico intrattabile, ansia o depressione. Sono sufficienti, di solito, le domande di screening orientate alla valutazione globale della persona. Una valutazione più approfondita e un intervento più sostanziale, in quest'ambito, sono raramente di competenza medica, salvo che nessun altro membro del gruppo di assistenza sia disponibile o adatto a soddisfare questo tipo di bisogni. Possono essere d'aiuto sacerdoti o assistenti religiosi, provenienti sia dall'istituzione medica sia dalla comunità in cui il paziente vive.

INTERVENTI Non è chiaro in quale modo le pratiche religiose, la spiritualità e le indagini esistenziali possano essere favorite e possano migliorare l'assistenza al malato in fin di vita. Ciò che è invece chiaro è che, per il medico, uno degli interventi principali consiste nell'indagare il ruolo e l'importanza rivestiti dalla spiritualità e dalla religione nella vita del paziente. Ciò contribuirà a far sì che il paziente si senta ascoltato e consentirà al medico di identificare per tempo bisogni specifici. In una ricerca, solamente il 36% delle persone (tra coloro che avevano risposto) indicava che un membro della comunità pastorale sarebbe stato di conforto. Nondimeno, l'aumento dell'interesse verso l'ambito religioso e spirituale, che si riscontra in una percentuale consistente di pazienti moribondi, è indicativo dell'opportunità di compiere un'indagine individuale riguardo a tali bisogni.

GESTIONE DELLE ULTIME FASI DELLA VITA

SOSPENSIONE DEI TRATTAMENTI VOLTI A SOSTENERE LE FUNZIONI VITALI

ASPETTI LEGALI Per secoli è stato considerato eticamente accettabile far cessare gli interventi volti a sostenere le funzioni vitali. Attualmente, in campo legale, si concorda circa il fatto che il paziente abbia il diritto, costituzionalmente riconosciuto e sancito dalla giurisprudenza, di rifiutare gli interventi medici. I tribunali hanno ritenuto che anche i pazienti che non sono in grado di esprimersi hanno il diritto di rifiutare gli interventi sanitari. Per i pazienti terminali che non sono in grado di manifestare la loro volontà e che non abbiano sottoscritto in anticipo una direttiva circa l'assistenza, il diritto in questione può essere esercitato da un congiunto (sebbene con delle limitazioni, in alcuni stati), anche in base a quanto chiare ed evidenti risultino le preferenze del paziente. I tribunali hanno limitato la possibilità delle famiglie di porre termine ai trattamenti a sostegno delle funzioni vitali di un congiunto, quando questo sia incosciente o non sia in grado di esprimere la propria volontà, ma non si trovi nella fase terminale della malattia. In teoria, il diritto del paziente di rifiutare la terapia medica può essere limitato da quattro interessi che si contrappongono a tale diritto: 1) la con-

servazione della vita; 2) la prevenzione del suicidio; 3) la protezione di terze parti, come i bambini; 4) la preservazione dell'integrità della professione medica. In pratica, questi interessi non superano quasi mai il diritto dei pazienti, se questi sono in grado di esprimere le loro volontà o se, pur non essendolo, abbiano però, in precedenza, lasciato direttive esplicite.*

Per quanto riguarda i pazienti che non sono in grado di esprimere la loro volontà (sia che abbiano incaricato un delegato senza specifica indicazione delle loro volontà, sia che non abbiano mai sottoscritto una direttiva preventiva concernente l'assistenza), sono stati indicati tre criteri per indirizzare la decisione circa la sospensione degli interventi medici. Primo, alcuni commentatori suggeriscono di continuare a prestare l'assistenza ordinaria, mentre quella straordinaria può essere interrotta. Poiché la distinzione fra assistenza ordinaria e assistenza straordinaria è troppo vaga, i tribunali e i giuristi ritengono, concordemente, che non si debba fare ricorso a una siffatta distinzione per giustificare le decisioni circa il termine dei trattamenti. Secondo, molti tribunali hanno sostenuto il ricorso al "criterio del giudizio sostitutivo", secondo il quale i delegati che devono prendere decisioni al posto del paziente devono cercare di immaginare che cosa farebbe il malato se fosse in grado di decidere e di esprimersi. Tuttavia, diversi studi indicano che per la maggior parte dei delegati, perfino se si tratta di membri della famiglia vicini al paziente, non è possibile sapere con precisione che cosa avrebbe desiderato il paziente. Pertanto, il criterio di cui sopra diventa più un gioco di ipotesi che un modo realmente utile di venire incontro alle volontà del paziente. Infine, il "criterio del miglior interesse" prevede che i delegati, per poter decidere, debbano valutare i trattamenti alla luce del rapporto fra rischi e benefici, scegliendo quei trattamenti in cui si ha il massimo dei benefici e il minimo della sofferenza. I medici hanno in quest'ambito un ruolo preciso e cruciale, quando spiegano in modo accurato e obiettivo i benefici noti e gli effetti negativi dei singoli trattamenti. Eppure, anche quando l'informazione viene data nel modo più chiaro possibile, persone diverse possono avere punti di vista notevolmente differenti rispetto a ciò che sia meglio per il paziente; i familiari, inoltre, possono trovarsi in disaccordo o addirittura in aperto conflitto. Tale criterio è stato criticato poiché non esiste un modo univoco per determinare l'equilibrio tra benefici e danni: ciò dipende dai valori personali del paziente. Per restare alla pratica, i medici fanno riferimento ai membri della famiglia per prendere decisioni che essi ritengono le migliori, e si oppongono solamente se tali decisioni richiedono trattamenti che gli stessi medici non considerano utili.

PRATICHE Oggi la sospensione degli interventi a sostegno delle funzioni vitali nei malati terminali rappresenta una prassi consueta. Oltre il 90% dei pazienti americani muore senza interventi di rianimazione cardiorespiratoria (*cardiopulmonary resuscitation*, CPR) e un pari numero di pazienti non viene sottoposto ad altri interventi che potrebbero risultare di sostegno per le funzioni vitali. Per esempio, negli anni 1987 e 1988 nelle unità di terapia intensiva (UTI) la rianimazione cardiorespiratoria è stata effettuata per il 49% del tempo, mentre nel periodo 1992-1993 il tempo dedicato alla rianimazione cardiorespiratoria è sceso al 10%. In media, per ogni paziente morente all'interno di un'UTI, sono stati sospesi 3,8 interventi, come la somministrazione di vasopressori o di trasfusioni. A ogni modo, le pratiche variano sensibilmente da ospedale a ospedale e all'interno di diversi reparti di terapia intensiva, facendo sospettare che vi sia più un importante elemento di preferenza del medico che il sostegno di dati oggettivi.

La ventilazione meccanica è uno degli interventi più complessi da sospendere. I due metodi consistono nell'*estubazione terminale*, ossia la rimozione del tubo endotracheale, e nello *svezzamento terminale*, ossia nella progressiva, graduale, riduzione della $F_{I_{O_2}}$ o del tasso di ventilazione. Un terzo dei medici che operano presso le UTI preferisce avvalersi dello tecnica di svezzamento terminale, mentre il 13% procede all'estubazione. La maggior parte dei medici le utilizza entrambe. Alcuni consigliano lo svezzamento terminale perché i pazienti non vanno incontro all'ostruzione delle vie aree superiori e alla sofferenza causata dalle secrezioni o dallo stridore respiratorio; tuttavia, lo svezzamento terminale può prolungare il processo della morte e non consentire ai familiari di stare accanto al proprio caro senza il disagio e l'ingombro del tubo endotracheale. Per garantire che il paziente non soffra, sia questi cosciente o semicosciente, prima della sospensione della ventilazione si dovrebbe cessare la somministrazione degli agenti di blocco neuromuscolare e somministrare sedativi e analgesici. La sospensione dei bloccanti neuromuscolari permette al paziente di mostrare se soffre, facilitando l'adattamento delle dosi di sedativi e di analgesici. Ciò consente anche una certa interazione tra i pazienti moribondi e i loro familiari. Una pratica comune è quella di iniettare un bolo di midazolam (da 2 a 4 mg) prima della sospensione dei farmaci di blocco neuromuscolare e, successivamente, 5-10 mg di morfina seguiti da un'infusione continua di morfina durante lo svezzamento (il 50% della dose del bolo per ogni ora di infusione). Ai pazienti che presentano abbondanti secrezioni nelle prime vie respiratorie può essere somministrata scopolamina per via endovenosa (100 μg/ora). Boli aggiuntivi di morfina o un aumento della velocità di infusione devono essere considerati se il distress respiratorio si aggrava o compaiono segni di dolore. Per i pazienti che già ricevono sedativi e oppioidi è necessario un dosaggio più elevato. Le famiglie devono essere rassicurate sul trattamento dei sintomi più frequenti dopo la sospensione del supporto ventilatorio, come la dispnea o l'agitazione, e devono essere informate sull'incertezza della durata della sopravvivenza dopo la sospensione della ventilazione meccanica: fino al 10% dei pazienti sopravvive, inaspettatamente, anche un giorno o più dopo che la ventilazione è stata sospesa.

ASSISTENZA INUTILE

A cominciare dalla fine degli anni '80, alcuni studiosi hanno sostenuto che i medici potrebbero dare termine ai trattamenti inutili richiesti dalle famiglie dei pazienti terminali. Sebbene non esista una definizione oggettiva di "assistenza futile", né uno standard, sono state proposte diverse categorie. Dal punto di vista fisiologico, tale inutilità può essere definita come un intervento privo di effetti fisiologici. Alcuni hanno definito "qualitativamente inutili" quei trattamenti che "non riescono a porre termine alla totale dipendenza di un paziente dalla terapia intensiva". Il concetto di inutilità quantitativa, invece, si riferisce ai casi in cui "i medici concludano (sia in base alla loro personale esperienza, sia in base alle esperienze condivise dai colleghi o alla considerazione dei dati sperimentali pubblicati) che, negli ultimi 100 casi affrontati, un determinato trattamento medico non presenta alcuna utilità". La definizione nasconde giudizi di valore soggettivi riguardanti il concetto di "assenza di benefici". Decidere se sia utile un trattamento che riesce a prolungare la vita per ulteriori 6 settimane, o che offre un vantaggio pari all'1% in termini di sopravvivenza, dipende dalle preferenze e dagli obiettivi del paziente. Inoltre, le previsioni dei medici relative all'inutilità dei trattamenti divergono notevolmente dalla definizione quantitativa. Quando i medici pensavano che la rianimazione cardiorespiratoria fosse quantitativamente inutile, più di uno su cinque pazienti aveva più del 10% di probabilità di sopravvivere. Il concetto di inutilità quantitativa è raramente applicato nelle UTI. Molti esperti rifiutano la "futilità" come criterio per la sospensione delle cure, preferendo invece considerare situazioni futili, come quelle relative a conflitti che possono giovarsi di un'attenta negoziazione tra familiari ed erogatori dell'assistenza.

Alcuni ospedali hanno adottato una politica unilaterale di non rianimazione per consentire ai medici di emettere un ordine di non rianimare nei casi in cui il consenso dei familiari sul tema non sia ottenibile e, secondo l'opinione medica, la rianimazione sarebbe un trattamento futile, se tentata. Questo tipo di direttive non sostituisce la comunicazione accurata e la negoziazione con il paziente, ma riconosce che non sempre è possibile trovare un accordo. Il Texas, la Virginia, il Maryland e la California hanno varato le cosiddette "leggi sulla futilità medica", che offrono al medico una protezione sicura dal rischio di essere perseguito legalmente qualora sospendesse trattamenti a sostegno delle funzioni vitali contro i desideri della famiglia del paziente. In Texas, per esempio, quando il disaccordo tra medici e familiari in relazione alla sospensione dei trattamenti non sia stato risolto da un consulto presso il comitato bioetico, l'ospedale deve compiere un tentativo per facilitare il trasferimento del paziente presso un'altra istituzione che voglia continuare il trattamento. Se anche questo fallisce, dopo 10 giorni l'ospedale e il medico possono, unilateralmente, sospendere i trattamenti ritenuti futili. La famiglia può appellarsi a una corte dello Stato. I primi dati suggeriscono che la legge abbia aumentato il numero dei consulti per assistenza inutile da parte dei comitati etici e che, mentre la maggior parte delle famiglie concorda con la sospensione, circa il 10-15% rifiuta di sospendere il trattamento. Circa 12 casi sono giunti davanti alla corte dello Stato del Texas sui 7 anni trascorsi dalla promulgazione della legge.

EUTANASIA E SUICIDIO ASSISTITO DAL MEDICO

L'eutanasia e il suicidio assistito dal medico sono definiti nella tabella 11-8. Dare termine all'assistenza di sostegno ai processi vitali e somministrare oppioidi per gestire i sintomi sono, da molto tempo, considerate azioni eti-

---

* Il problema della sospensione dei trattamenti volti a sostenere le funzioni vitali è stato a lungo discusso in Italia sia sotto l'aspetto etico sia sotto quello giuridico. Rimandiamo chi volesse approfondire questa problematica a due trattazioni pubblicate dal Comitato Nazionale di Bioetica:
- "Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla proposta di risoluzione sull'assistenza ai pazienti terminali".
- "Questioni bioetiche relative alla fine della vita umana".

Potranno inoltre essere utili le seguenti pubblicazioni:
- AA. vari, *Quando morire? Bioetica e diritto nel dibattito sull'eutanasia*, Gregoriana Editrice, Padova, 1996.
- G. Iadecola, "*Il nuovo codice di deontologia Medica*", Cedam, Padova, 1996.
- A. Jonsen, M. Siegler, W. Winslade, *Etica clinica*, McGraw-Hill Companies, Milano, 2003. [*N.d.C.*]

TABELLA 11-8 DEFINIZIONE DI SUICIDIO ASSISTITO E DI EUTANASIA[a]

Termine	Definizione	Legalizzazione
Eutanasia attiva volontaria	Somministrare intenzionalmente farmaci o effettuare altri interventi allo scopo di causare la morte del paziente che abbia espresso il proprio consenso informato	Olanda Belgio
Eutanasia attiva senza l'assenso del paziente	Somministrare intenzionalmente farmaci o compiere interventi allo scopo di causare la morte del paziente capace di decidere e di acconsentire, ma che non l'abbia fatto (per es., quando non sia stato richiesto il suo consenso)	Intervento vietato dovunque
Eutanasia passiva	Interrompere i trattamenti medici a sostegno delle funzioni vitali per lasciar morire il paziente	Intervento consentito dovunque
Suicidio assistito dal medico	Un medico fornisce farmaci o altri strumenti a un paziente sapendo che il paziente può utilizzarli per suicidarsi	Oregon Olanda Belgio Svizzera

[a] Queste definizioni sono in uso negli Stati Uniti. In Europa, e più in particolare in Italia, tali definizioni non sono condivise universalmente. [*N.d.C.*]

camente valide da chi esercita la professione medica e perfettamente legali dai tribunali.* Tali azioni non devono essere confuse con l'eutanasia e il suicidio assistito dal medico.

ASPETTI LEGALI L'eutanasia è legale in Olanda e in Belgio. È stata legalizzata in Australia (Northern Territory), ma in seguito abolita. L'eutanasia non è legale in nessuno stato degli Stati Uniti. Il suicidio assistito dal medico è legale nello stato dell'Oregon, ma solo se sono soddisfatti diversi criteri e solo dopo un iter che comporta un'attesa di 15 giorni. In Svizzera, una persona qualsiasi può legalmente praticare il suicidio assistito. In tutti gli altri Paesi e in tutti gli altri stati degli Stati Uniti il suicidio assistito e l'eutanasia sono esplicitamente previsti come atti illeciti o sono considerati tali dalla giurisprudenza.

PRATICHE Una percentuale di malati terminali inferiore al 10-20% prende seriamente in considerazione l'eutanasia e/o il suicidio assistito dal medico. In Olanda e nello stato dell'Oregon, oltre 70% dei pazienti che fanno ricorso a questi interventi è affetto da neoplasie maligne. Meno del 5% dei decessi causati da eutanasia o suicidio assistito dal medico riguarda pazienti con AIDS o con sclerosi laterale amiotrofica. In Olanda, se si considerano insieme tutti gli atti legali e illegali, i casi di eutanasia e di suicidio assistito dal medico si riducono al 3,5% di tutti decessi. Nello stato dell'Oregon circa lo 0,1% dei pazienti fa ricorso al suicidio assistito dal medico, sebbene questo valore possa essere sottostimato.

Il dolore non è la prima ragione che spinge i pazienti a richiedere o, comunque, a volgere il proprio interesse verso l'eutanasia e/o il suicidio assistito dal medico. Tra i primi pazienti a usufruire del suicidio assistito nello stato dell'Oregon, solo un paziente su 15 soffriva a causa di un controllo inadeguato del dolore, in confronto a 15 su 43 pazienti appartenenti a un gruppo di controllo in cui la gestione del dolore era inadeguata. La depressione, la mancanza di speranza e, più profondamente, le preoccupazioni concernenti la perdita della propria dignità e autonomia o il timore di diventare un peso per i propri cari sembrano essere i principali fattori motivanti il desiderio di eutanasia o di suicidio medicalmente assistito. Uno studio compiuto in Olanda ha evidenziato che nei pazienti oncologici terminali depressi la possibilità di richiedere l'eutanasia era quattro volte maggiore e ha confermato che il dolore non controllato non era invece associato a un maggiore interesse verso l'eutanasia.

L'eutanasia e il suicidio assistito dal medico non garantiscono una morte rapida e senza dolore. I dati provenienti dall'Olanda indicano che, in almeno il 20% dei casi, insorgono problemi tecnici e di altro genere. Possono essere citati come esempi i casi di pazienti che si svegliano dal coma o che non entrano in coma o, infine, che rigurgitano i farmaci e che, pertanto, impiegano più tempo a morire. I problemi sono significativamente più frequenti nel suicidio assistito dal medico, il quale talvolta si trova a dover intervenire praticando l'eutanasia.

Indipendentemente dal fatto di operare in un contesto nel quale l'eutanasia sia o meno legale, nel corso della propria carriera tra il 12 e il 54% dei medici riceve da un paziente la richiesta di eutanasia o di suicidio medicalmente assistito. La capacità di saper gestire queste richieste è cruciale. Per quanto impegnativa, tale richiesta è anche un'occasione per affrontare la sofferenza estrema. Dopo avere ricevuto la richiesta di eutanasia o di suicidio assistito dal medico, gli operatori sanitari devono diligentemente chiarire la richiesta con domande aperte e partecipi, che aiutino a comprendere la causa che realmente è alla base della richiesta. Una domanda da porre, a titolo di esempio, potrebbe essere la seguente: "Che cosa la induce a considerare questa possibilità?". Il fatto di opporre remore morali o, al contrario, di offrire un sostegno morale all'atto può essere controproducente. Infatti, può dare l'impressione di un atteggiamento moralistico o può accreditare l'idea che la vita del paziente non abbia valore. Gli operatori sanitari debbono rassicurare il paziente circa il fatto che l'assistenza sarà continuativa, come il loro impegno. Il paziente deve essere istruito sulle possibili scelte che suscitano meno polemiche e meno controversie, come la gestione dei sintomi e la sospensione di tutti i trattamenti che il paziente rifiuta. È necessario presentare al paziente l'effettiva realtà dell'eutanasia o del suicidio assistito dal medico, poiché il malato può avere idee sbagliate sull'efficacia di tali procedimenti. È importante, inoltre, chiarire le implicazioni legali della scelta. I fattori che motivano la richiesta sono probabilmente la depressione, la mancanza di speranza e altri sintomi di sofferenza psicologica e fisica, come pure gli oneri economici. Tutti questi fattori devono essere valutati e trattati con incisività. Dopo questi interventi e dopo tutte le opportune chiarificazioni, la maggior parte dei pazienti finirà per scegliere un approccio diverso, come il rifiuto degli interventi a sostegno delle funzioni vitali, eventualmente in associazione con il rifiuto della nutrizione e dell'idratazione.

ASSISTENZA NELLE ULTIME ORE DI VITA

La maggior parte delle persone che non operano in ambito sanitario ha un'esperienza limitata circa l'effettivo processo del morire e spesso non sa cosa aspettarsi nelle ultime ore di vita del paziente e dopo che questi è deceduto. La famiglia e tutti coloro che prestano assistenza al paziente devono essere preparati, specialmente se si prevede di lasciar avvenire a casa il decesso.

I pazienti, nei loro ultimi giorni di vita, vanno caratteristicamente incontro a una debolezza estrema e sono incapaci di abbandonare il letto. Ciò può comportare l'insorgenza di ulcere da decubito. La necessità di mobilizzare i pazienti che si avvicinano alla fine della vita deve in ogni caso essere valutata rispetto al potenziale disagio che tale movimento può provocare. I pazienti smettono di mangiare e di bere, con conseguente secchezza delle mucose e disfagia. L'accurata pulizia della cavità orale con un tampone e l'applicazione di lubrificanti per le labbra e di lacrime artificiali possono costituire una forma di cura atta a sostituire i tentativi di nutrire il paziente. Con la perdita del riflesso faringeo e con la comparsa della disfagia, i pazienti possono anche andare incontro a un accumulo di secrezioni orali, producendo, durante la respirazione, quei rumori che talvolta vengono chiamati "il sonaglio della morte". La somministrazione di scopolamina può ridurre le secrezioni. I pazienti, inoltre, possono presentare una respirazione intervallata da periodi di apnea, o respiro di Cheyne-Stokes. La diminuzione del volume circolante e della gittata cardiaca può provocare tachicardia, ipotensione, raffreddamento delle estremità e comparsa di chiazze cutanee (livedo reticularis). Può manifestarsi incontinenza (urinaria e, meno spesso, fecale). I cambiamenti dello stato di coscienza e delle funzioni neurologiche portano, generalmente, a due differenti modi di morire (Fig. 11-2).

Ciascuno di questi mutamenti terminali può far sì che il paziente e i suoi familiari, inevitabilmente, vadano incontro a sofferenze e necessitino di rassicurazione e interventi mirati (Tab. 11-9). Informare i familiari della possibilità che si verifichino questi cambiamenti, e perfino fornire un foglio informativo, può aiutare a prevenire problemi e a ridurre al minimo le sofferenze. Comprendere che i pazienti smettono di mangiare perché stanno morendo e non, invece, muoiono perché hanno smesso di mangiare, può ridurre l'ansia della famiglia e di chi presta direttamente assistenza al paziente. Parimenti, informare la famiglia e chi presta assistenza che può manifestarsi il cosiddetto "sonaglio della morte", senza che per questo il paziente vada incontro a soffocamento, può ridurre la preoccupazione derivante dai rumori respiratori.

I familiari e chi presta l'assistenza, inoltre, possono provare un senso di colpa relativamente alla cessazione dei trattamenti, temendo di stare "uccidendo" il paziente. Ciò può portare alla richiesta di interventi non efficaci. In tali casi, il medico deve far presente l'inevitabilità dell'evento della morte, gli obiettivi degli interventi palliativi e il fatto che gli interventi in grado di prolungare il processo del morire possono anche provocare sofferenza. I medici devono sottolineare, inoltre, che la sospensione dei trattamenti è ammissibile sia dal punto di vista legale sia dal punto di vista etico** e che i fa-

* Tutta la problematica relativa all'eutanasia è attualmente oggetto di studio e di dibattito nell'intera società civile e nell'ambito della comunità medica. Per una recentissima messa a punto della discussione si veda A. Bompiani, *Dichiarazioni anticipate di trattamento ed eutanasia*, EDB, Bologna, 2008. [*N.d.C.*]

** Il problema della liceità morale della sospensione del trattamento è stato ed è tuttora assai dibattuto. Questo testo evita di affrontare in modo approfondito la questione etica. [*N.d.C.*]

miliari non sono responsabili della morte del paziente. Può essere necessario ripetere più volte questa rassicurazione.

Si afferma che l'udito e il tatto siano gli ultimi sensi che smettono di funzionare. Che ciò risponda al vero oppure no, i familiari e chi assiste il paziente devono essere incoraggiati a comunicare con il moribondo. Incoraggiarli a parlare direttamente con il paziente, anche se questi è incosciente, tenendogli la mano o mostrandogli affetto in altri modi, può aiutare a incanalare il loro bisogno impellente di "fare qualcosa".

Nei casi in cui si decide di lasciare morire a casa il paziente, il medico deve spiegare alla famiglia e a chi assiste il malato come stabilire quando il paziente sia effettivamente deceduto. I segni cardinali indicativi della morte sono la cessazione della funzione cardiaca e respiratoria, la fissità delle pupille e il raffreddamento corporeo. Talvolta si osserva rilassamento muscolare, che può accompagnarsi a incontinenza. Si deve ricordare che gli occhi possono rimanere aperti anche dopo la morte, quando la riduzione del grasso retroorbitale permette all'orbita di scivolare posteriormente, il che rende difficile per le palpebre coprire i globi oculari.

Spetta al medico indicare chi dovrà essere contattato quando il paziente sta morendo e quando è già deceduto. Senza un'adeguata pianificazione, potrà accadere che il panico abbia il sopravvento e che sia chiamato il numero unico delle emergenze (911 negli Stati Uniti; 118 in Italia), con conseguente cascata di eventi non desiderati (dall'arrivo del personale di soccorso, alla prosecuzione impropria degli interventi di rianimazione e perfino al ricovero in ospedale). La famiglia e tutti coloro che sono interessati devono essere avvertiti di contattare l'hospice (se questa era la struttura che si occupava del malato), il medico di guardia, oppure il membro disponibile del personale che effettuava l'assistenza palliativa. Occorre anche avvertire i familiari che non devono chiamare il servizio di medicina legale, con l'eccezione dei casi in cui ciò sia obbligatorio. Quando non vi è il sospetto di azioni criminose, neppure il personale sanitario avrà necessità di contattare le strutture medico-legali o la polizia giudiziaria.

Subito dopo il decesso del paziente, anche la famiglia meglio preparata può subire uno shock, con conseguenze anche molto traumatiche sul piano emotivo. Occorre tempo per assimilare l'evento e per poter essere confortati adeguatamente. Gli operatori sanitari possono ritenere un gesto di solidarietà lo scrivere un biglietto di condoglianze oppure una lettera alla famiglia. Lo scopo è quello di istituire una comunicazione riguardante il paziente deceduto, magari rilevandone le doti e affermando che è stato un privilegio

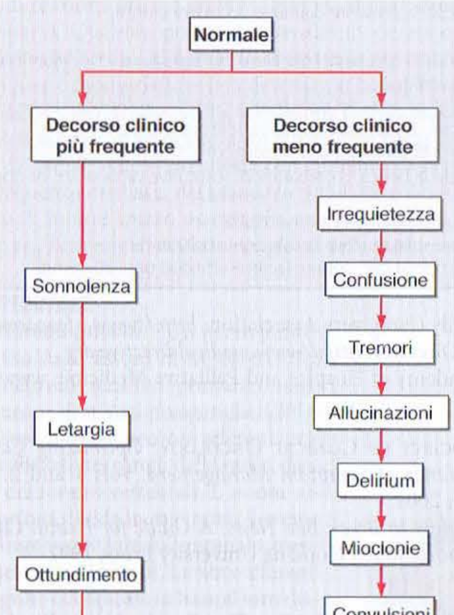


FIGURA 11-2 Decorsi clinici negli ultimi giorni dei pazienti terminali. [*Da:* FD Ferri et al., Module 4, Palliative Care, in *Comprehensive Guide for the Care of persons with HIV disease*, Toronto, Mt. Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995; con modifiche (www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule4.html).]

assisterlo. Sarà utile, inoltre, esprimere preoccupazione circa la situazione difficile in cui si potrà trovare la famiglia. Alcuni medici partecipano ai funerali dei loro assistiti. Sebbene ciò vada oltre ogni obbligo professionale, la presenza del medico può dare sostegno alla famiglia in lutto. Il funerale offre al medico, infine, l'opportunità di concludere il rapporto professionale.

La morte del consorte è un elemento prognostico di un futuro peggioramento dello stato di salute e perfino della morte del coniuge che sopravvive. Può essere importante avvertire il medico curante di quest'ultimo, affinché sia in grado di giudicare meglio i sintomi che potrebbero richiedere la sua attenzione professionale.

SERVIZI DI TERAPIA E DI ASSISTENZA PALLIATIVA: COME E DOVE

Il migliore approccio relativo all'assistenza palliativa dipende dalle preferenze dei singoli pazienti, nonché dalla disponibilità di operatori professionali e di servizi specializzati in prossimità della residenza del malato. Si dovrà tenere conto delle risorse istituzionali e delle possibilità di rimborso. Tra i modelli di servizi di assistenza palliativa, quello dell'hospice è il più diffuso, ma non è il solo. Negli Stati Uniti, la grande maggioranza dell'assistenza secondo la tipologia dell'hospice è erogata in strutture residenziali. Negli Stati Uniti i servizi dell'hospice vengono rimborsati con riferimento alla parte A di Medicare, concernente l'assistenza ospedaliera. Due medici devono certificare che la prognosi del malato è pari o inferiore a 6 mesi, se la malattia segue il suo corso consueto. La prognosi è, per sua natura, un'espressione di probabilità; il decesso non deve necessariamente avvenire entro 6 mesi, ma la condizione morbosa deve implicare che la metà degli individui affetti da tale malattia non sopravviva più di 6 mesi. Il paziente firma un modulo di ricovero, affermando l'intento di usufruire dei servizi di cura riguardanti la malattia terminale. Possono essere fornite, in ogni caso, terapie e servizi medici per la cura di altre condizioni morbose concomitanti. I pazienti possono sciogliere il rapporto con la struttura e riallacciarlo in un momento successivo. È possibile, inoltre, rinunciare ai benefici assicurativi specificamente previsti in relazione all'assistenza nell'ambito degli hospice, per tornare a usufruire dei benefici assicurativi consueti di Medicare. I pagamenti della struttura sanitaria avvengono su base giornaliera (quota capitaria), non forfettaria. Essi devono coprire la prestazione medica dei sanitari dirigenti, le visite domiciliari del personale infermieristico abilitato, nonché gli ausili domiciliari, i servizi spirituali, l'assistenza sociale, i servizi di consulenza relativi al lutto. La copertura si estende alle attrezzature mediche, ai materiali e alle medicazioni. Altre necessità di assistenza medica, tra cui le prestazioni del medico di base, sono coperte dalla parte B di Medicare, anche qualora il paziente si stia avvalendo dei benefici concernenti l'hospice.

Nel 2005 la durata media del tempo di ricorso alla struttura dell'hospice è stata di 59 giorni, con una mediana di 26 giorni. Una tale brevità della permanenza è un ostacolo all'effettuazione di un servizio palliativo di alta qualità presso il domicilio del paziente e può anche costituire un elemento di sforzo finanziario per la struttura, poiché le valutazioni iniziali richiedono le maggiori risorse. I medici devono chiedere ricoveri precoci presso la struttura, allo scopo di permettere un tempo sufficiente per l'effettuazione dell'assistenza palliativa.

L'assistenza presso gli hospice è stata sinora la principale modalità per garantire servizi palliativi ai pazienti terminali. Tuttavia oggi si tende a garantire la continuità dell'assistenza palliativa, nelle diverse situazioni e per un tempo prolungato. I servizi di assistenza palliativa stanno diventando disponibili come servizi di consulenza e, più raramente, come reparti per l'assistenza palliativa presso gli ospedali, presso le strutture di day-hospital e in altri contesti ambulatoriali, nonché presso le strutture di assistenza infermieristica. Le visite e le consulenze per l'assistenza palliativa ai pazienti non ricoverati in ospedale possono essere coperte dalla polizza assicurativa come le altre visite (Medicare parte B, con riferimento al rimborso del medico). Molti ritengono che l'assistenza palliativa debba essere svincolata dalla prognosi. Un paziente e la sua famiglia, così come il medico, non devono compiere una scelta fra assistenza palliativa e assistenza curativa, come possibilità alternative, anche perché una tale decisione è raramente possibile sul piano psicologico, in quanto comporta la consapevolezza di andare incontro alla morte.

INDIRIZZI FUTURI

MISURE RELATIVE AL DECORSO

L'assistenza al paziente giunto al termine della vita non va misurata con i concetti tradizionali concernenti il decorso, poiché l'assistenza palliativa non considera la morte come un esito negativo. Allo stesso modo, la famiglia e i pazienti che ricevono l'assistenza possono non desiderare l'applicazione dei concetti tradizionali di qualità della vita. Il controllo dei sintomi e l'aumento dell'intensità delle relazioni familiari, come pure la qualità del lutto, sono difficili da misura-

TABELLA 11-9 GESTIONE DEI CAMBIAMENTI DELLE CONDIZIONI DEL PAZIENTE NEL CORSO DEGLI ULTIMI GIORNI E DELLE ULTIME ORE DI VITA

Cambiamenti delle condizioni del paziente	Potenziali complicanze	Possibili reazioni e preoccupazioni della famiglia	Consigli e interventi
Profondo affaticamento	Il paziente può essere costretto a letto con conseguente sviluppo di ulcere da decubito tendenti all'infezione, maleodoranti e dolenti e dolori articolari	Il paziente è considerato pigro e arrendevole	Far comprendere ai familiari e a chi si occupa del paziente che l'affaticamento del malato terminale non reagisce a eventuali interventi, i quali, pertanto, non devono essere effettuati Se necessario, servirsi di un materasso antidecubito ad aria
Anoressia	Nessuna	Il paziente è considerato arrendevole; soffrirà la fame fino a morirne	Far comprendere ai familiari e a chi si occupa del paziente che questi non mangia perché sta morendo e che il fatto di non mangiare al termine della vita non causa né sofferenze né la morte L'alimentazione forzata, sia orale, sia parenterale, sia enterale non riduce i sintomi né prolunga la vita
Disidratazione	Secchezza delle mucose (vedi oltre)	Il paziente soffrirà la sete e morirà di disidratazione	Far comprendere ai familiari e a chi si occupa del paziente che la disidratazione alla fine della vita non causa sofferenze, perché il paziente perde conoscenza prima di qualsiasi conseguenza sintomatica specifica L'idratazione per via endovenosa può aggravare i sintomi della dispnea, l'edema polmonare, gli edemi periferici e prolungare il processo della morte
Disfagia	Incapacità di deglutire i farmaci necessari per l'assistenza palliativa		Non imporre l'assunzione orale dei farmaci Interrompere la somministrazione di farmaci non necessari, compresi gli antibiotici, i diuretici, gli antidepressivi e i lassativi Se la deglutizione delle pillole è difficoltosa, somministrare i farmaci essenziali (analgesici, antiemetici, ansiolitici e psicotropi) attraverso soluzioni orali, oppure attraverso applicazione buccale, sottolinguale o rettale
Respiro rumoroso (il "sonaglio della morte")		Il paziente sta soffocando	Far comprendere ai familiari e a chi si occupa del paziente che ciò è causato dalle secrezioni nell'orofaringe e che il paziente non sta soffocando Ridurre le secrezioni somministrando scopolamina (0,2-0,4 mg per via sottocutanea ogni 4 ore, oppure 1-3 cerotti ogni 3 giorni) Posizionare il paziente in modo da permettere il drenaggio delle secrezioni Non aspirare. L'aspirazione può causare sofferenze per il paziente per i familiari ed è, di solito, inefficace
Apnea, respiro di Cheyne-Stokes, dispnea		Il paziente sta soffocando	Far comprendere ai familiari e a chi si occupa del paziente che, se il soggetto è incosciente, non avvertirà alcun senso di soffocamento o di fame d'aria Gli episodi di apnea sono spesso un cambiamento che precede un deterioramento ulteriore Per la dispnea possono essere somministrati oppioidi o ansiolitici È improbabile che l'ossigeno possa alleviare i sintomi; la sua somministrazione, in realtà, può solo prolungare il processo della morte
Incontinenza urinaria o fecale	Lesioni cutanee se l'incontinenza precede di giorni il decesso Possibilità di trasmissione di agenti infettivi a chi assiste il paziente	Il paziente è sporco, maleodorante e fisicamente repellente	Ricordare ai familiari e a chi si occupa del paziente di utilizzare le precauzioni consuete in questi casi Cambi frequenti degli indumenti e del letto Servirsi di pannoloni, applicare cateteri unitari o sonde rettali nel caso in cui sia presente diarrea o eccessiva diuresi
Agitazione o delirium	Inversione del ritmo nictemerale; possibilità che il paziente rechi danno a se stesso o a chi lo assiste	Il paziente si trova in uno stato di terribile sofferenza e andrà incontro a una morte orribile	Far comprendere ai familiari e a chi si occupa del paziente che l'agitazione e il delirium non necessariamente indicano dolore fisico A proposito della prognosi e degli obiettivi del trattamento, prendere in considerazione le possibili cause del delirium e modificare opportunamente le terapie farmacologiche Trattare i sintomi con aloperidolo, clorpromazina, diazepam o midazolam
Secchezza delle mucose	Labbra screpolate, ulcere orali e candidosi possono anche causare dolore Produzione di cattivi odori	Il paziente può emettere cattivo odore ed essere fisicamente repellente	Utilizzare bicarbonato per lavare la bocca, o preparazioni sostitutive della saliva, da applicare ogni 15-30 minuti Per la candidosi utilizzare nistatina per applicazione topica Applicare vaselina sulle labbra e sulla mucosa nasale ogni 60-90 minuti Applicare lubrificanti oftalmici ogni 4 ore, oppure lacrime artificiali ogni 30 minuti

re e sono raramente l'obiettivo primario di misure del decorso attentamente sviluppate o largamente utilizzate. Nondimeno, il riferimento al decorso resta importante nell'assistenza ai malati terminali, come in altri campi dell'assistenza medica. Attualmente si stanno sviluppando specifici strumenti concernenti l'assistenza al termine della vita, anche in vista di una valutazione quantitativa. Ne sono esempi "The Brief Hospice Inventory" e "NEST" (*n*eeds near the *e*nd of life *s*creening *t*ool). Per quanto riguarda la valutazione quantitativa del decorso, un esempio è rappresentato dalla Palliative Care Outcomes Scale (PCOS, scala relativa agli esiti delle cure palliative), mentre per la prognosi si può citare il Palliative Prognostic Index (PPI, indice prognostico relativo alle cure palliative). Il campo dell'assistenza di fine vita sta entrando nell'era delle prove di efficacia e, attraverso gli studi clinici, del miglioramento continuo.

BIBLIOGRAFIA

Siti web

Education in Palliative and End of Life Care (EPEC): *http://www.epec.net*

End of Life—Palliative Education Resource Center: *http://www.eperc.mcw.edu*

National Hospice and Palliative Care Organization (including state-specific advance directives): *http://www.nhpco.org*

NCCN: The National Comprehensive Cancer Network palliative care guidelines: *http://www.nccn.org*

Center to Advance Palliative Care: *http://www.capc.org*

Family Caregiver Alliance: *http://www.caregiver.org*

National Family Caregivers Association: *http://www.nfcacares.org/*

The Medical Directive: *http://www.medicaldirective.org*

American Academy of Hospice and Palliative Medicine: *www.aahpm.org*

Libri

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: *Optimizing Cancer Care—The Importance of Symptom Management*. vols 1 and 2. Alexandria, VA, ASCO, 2001

BUCKMAN R: *How to Break Bad News: A Guide for Health Care Professionals*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992

Articoli

CHRISTAKIS NA, ALLISON PD: Mortality after the hospitalization of a spouse. N Engl J Med 354:719, 2006.

EMANUEL L et al, for the Palliative Care Guidelines Group of the American Hospice Foundation: Integrating palliative care into disease management guidelines. Journal of Palliative Medicine 7:774, 2004

KAPO J et al: Palliative care for the older adult. J Palliat Med 10:185, 2007

LYNN J: Serving patients who may die soon and their families: The role of hospice and other services. JAMA 285:925, 2001

MEISEL A et al, for the American College of Physicians–American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus Panel: Seven legal barriers to end-of-life care: Myths, realities, and grains of truth. JAMA 284:2495, 2000

MURRAY SA et al: Illness trajectories and palliative care. BMJ 330:1007, 2005

SEZIONE 1 DOLORE

12 Dolore: fisiopatologia e trattamento

Howard L. Fields, Joseph B. Martin

Compito della medicina è mantenere o ripristinare lo stato di salute e alleviare la sofferenza. La comprensione del dolore inteso come fenomeno è essenziale per raggiungere entrambi questi obiettivi. Poiché il dolore viene universalmente considerato come un indizio di malattia in corso, esso rappresenta il sintomo più comune che conduce il paziente dal medico. La funzione della sensibilità dolorifica consiste nel proteggere l'organismo e nel mantenere l'omeostasi. Lo scopo viene raggiunto localizzando e identificando i processi che danneggiano tessuti. Poiché malattie differenti producono tipi differenti e caratteristici di danno tissutale, la qualità, il decorso nel tempo e la localizzazione del dolore lamentato da un paziente, nonché i caratteri della dolorabilità, offrono importanti indizi per la diagnosi e vengono usati per valutare gli effetti del trattamento. Una volta ottenute queste informazioni, è obbligo del medico perseguire in modo rapido ed efficace il sollievo al dolore.

VIE DELLA SENSIBILITÀ DOLORIFICA

Il dolore è una sensazione spiacevole localizzata in un dato distretto corporeo. Esso è spesso descritto in termini di "processo" che penetra nei tessuti o li danneggia (per es., dolore trafittivo, urente, terebrante, lacerante, costrittivo) e/o di reazione fisica o emotiva (per es., dolore che genera paura, nausea, malessere). Qualsiasi dolore di intensità moderata o elevata si accompagna inoltre ad ansia e al desiderio di evitare o far cessare la sensazione dolorosa. Queste caratteristiche ben descrivono la duplice natura del dolore: si tratta allo stesso tempo di una sensazione e di un'emozione. Se acuto, il dolore è tipicamente associato a un'attivazione comportamentale e a una risposta di "stress", che si manifesta con aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, del diametro pupillare e dei livelli plasmatici di cortisolo. È inoltre spesso osservabile una contrazione muscolare localizzata (per es., flessione di un arto o rigidità della parete addominale).

MECCANISMI PERIFERICI

Nocicettori afferenti primari Un nervo periferico è costituito dagli assoni di tre diversi tipi di neuroni: neuroni sensitivi primari, motoneuroni e neuroni simpatici postgangliari (Fig. 12-1). I corpi cellulari dei neuroni afferenti primari sono localizzati nei gangli delle radici dorsali, a livello dei forami vertebrali. L'assone afferente primario si divide in due rami, il primo dei quali si dirige verso il midollo spinale, mentre l'altro innerva i vari tessuti. Le fibre afferenti primarie vengono classificate in base al loro diametro, al grado di mielinizzazione e alla velocità di conduzione. Le fibre di grande diametro, denominate Aβ, sono sensibili soprattutto a lievi stimoli tattili e/o di movimento; esse sono presenti principalmente nei nervi che si distribuiscono alla cute. In condizioni normali l'attività di queste fibre non produce dolore. Vi sono altre due classi di fibre afferenti primarie: le fibre mieliniche di piccolo diametro (Aδ) e le fibre amieliniche (fibre C; vedi Fig. 12-1). Queste fibre sono presenti nei nervi che si portano alla cute e alle strutture profonde somatiche e viscerali. Alcuni tessuti, per esempio la cornea, sono innervati esclusivamente da fibre di tipo Aδ e C. Gran parte delle fibre di queste due classi risponde in modo massimale solo a stimoli intensi (dolorifici) ed evoca dolore quando viene stimolata elettricamente; queste caratteristiche conferiscono loro la proprietà di *nocicettori afferenti primari* (*recettori del dolore*). La capacità di avvertire stimoli dolorosi viene completamente abolita dal blocco degli assoni di tipo Aδ e C.

I singoli nocicettori afferenti primari sono in grado di rispondere a numerosi tipi di stimoli dolorosi. La maggior parte di essi risponde, per esempio, al calore, al freddo intenso, a stimoli meccanici intensi (come il pinzamento della cute) e all'applicazione di sostanze chimiche irritanti, quali l'ATP, la serotonina, la bradichinina e l'istamina.

Sensibilizzazione L'applicazione di stimoli intensi, ripetuti o protratti su un tessuto danneggiato o in cui sia presente una reazione infiammatoria comporta una riduzione della soglia di attivazione dei nocicettori afferenti primari e un aumento della frequenza di scarica per stimoli di qualsiasi intensità. I mediatori delle reazioni infiammatorie, come la bradichinina, il fattore di crescita neuronale, alcune prostaglandine e i leucotrieni, contribuiscono a questo processo, denominato *sensibilizzazione*. Nei tessuti sensibilizzati, stimoli normalmente innocui possono causare dolore. La sensibilizzazione è un processo importante dal punto di vista clinico, contribuendo ai fenomeni di dolorabilità, indolenzimento e iperalgesia. Un esempio tipico di sensibilizzazione è rappresentato dalla cute interessata da un eritema solare, in cui anche un lieve contatto o una doccia calda possono causare intenso dolore.

La sensibilizzazione è di particolare importanza per il dolore e la dolorabilità dei tessuti profondi. I visceri, di norma, sono relativamente insensibili agli stimoli dannosi meccanici e termici, anche se la distensione dei visceri cavi genera notevole fastidio. Quando invece sono interessate da processi patologici con componente infiammatoria, le strutture profonde come le articolazioni o i visceri cavi divengono estremamente sensibili alla stimolazione meccanica.

Gran parte delle fibre afferenti Aδ e C che provvedono all'innervazione dei visceri è del tutto insensibile in tessuti integri e non coinvolti da processi infiammatori: esse non vengono, cioè, eccitate da stimoli meccanici o termici noti e non sono spontaneamente attive. Tuttavia, in presenza di mediatori dell'infiammazione queste fibre afferenti diventano sensibili a stimoli meccanici. Esse sono state quindi definite *nocicettori silenti* e le loro caratteristiche peculiari possono spiegare perché, in condi-

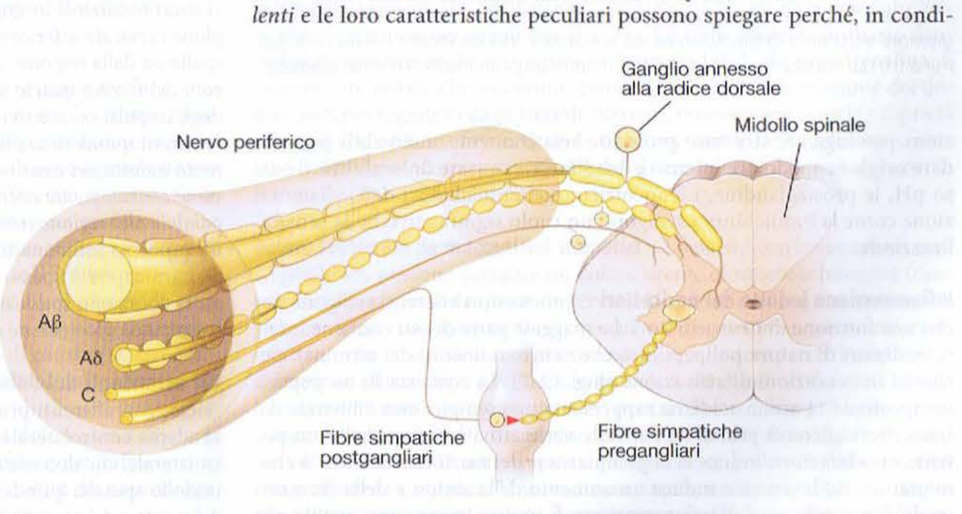


FIGURA 12-1 Componenti di un tipico nervo cutaneo. Vi sono due categorie funzionalmente distinte di assoni: fibre afferenti primarie, i cui corpi cellulari sono localizzati nei gangli delle radici dorsali, e fibre simpatiche postgangliari, i cui corpi cellulari sono situati nei gangli simpatici. Le fibre afferenti primarie comprendono le fibre mieliniche di grande diametro (Aβ), quelle di piccolo diametro (Aδ) e le fibre amieliniche (C). Tutte le fibre simpatiche postgangliari sono amieliniche.

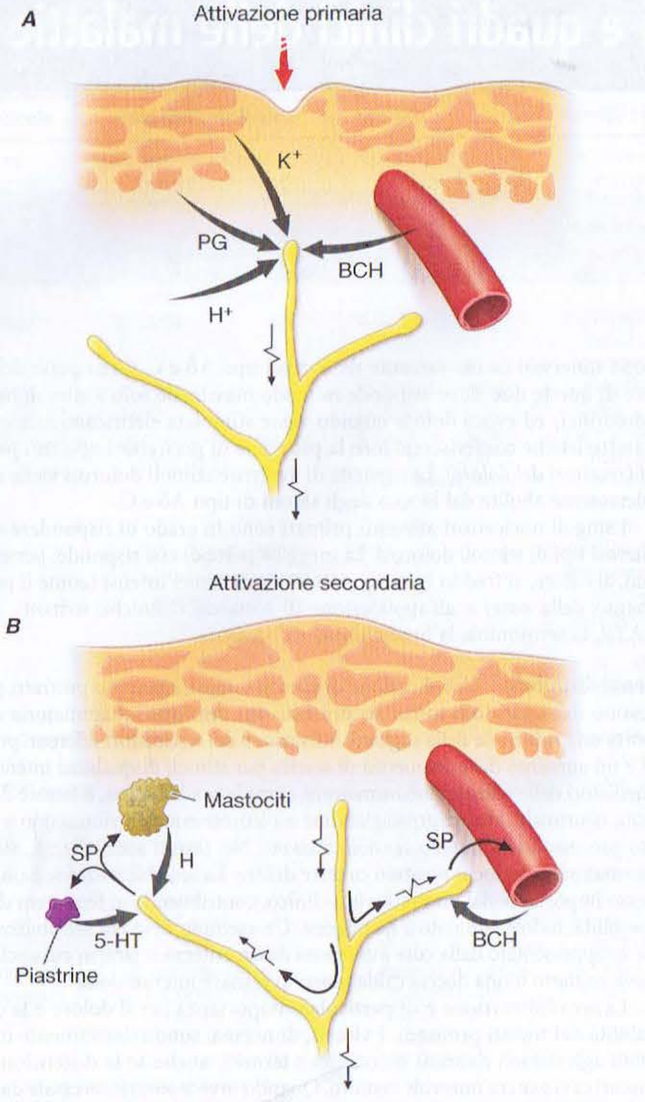


FIGURA 12-2 Eventi che conducono all'attivazione, alla sensibilizzazione e alla diffusione del processo di sensibilizzazione delle terminazioni nocicettive afferenti primarie. ***A.*** Attivazione diretta da parte di una pressione intensa e conseguente danno cellulare, che induce un abbassamento del pH (H^+) e porta al rilascio di potassio (K^+) e alla sintesi di prostaglandine (PG) e bradichinina (BCH). Le prostaglandine aumentano la sensibilità delle terminazioni alla bradichinina e ad altre sostanze algogene. ***B.*** Attivazione secondaria. Gli impulsi generati nella terminazione stimolata raggiungono non soltanto il midollo spinale, ma anche altre diramazioni terminali, dove provocano la liberazione di peptidi, tra cui la sostanza P (SP). Quest'ultima determina vasodilatazione ed edema neurogeno, con ulteriore accumulo di bradichinina. La sostanza P induce inoltre il rilascio di istamina (H) dai mastociti e di serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) dalle piastrine.

zioni patologiche, strutture profonde relativamente insensibili possono dare origine a un dolore intenso e debilitante e causare dolorabilità. Il basso pH, le prostaglandine, i leucotrieni e altri mediatori dell'infiammazione come la bradichinina svolgono un ruolo significativo nella sensibilizzazione.

Infiammazione indotta dai nocicettori I nocicettori afferenti svolgono anche una funzione di neuroeffettori. La maggior parte di essi contiene infatti mediatori di natura polipeptidica che vengono liberati dai terminali periferici in condizioni di attivazione (Fig. 12-2). La sostanza P, un peptide composto da 11 aminoacidi, ne rappresenta un esempio; essa è liberata dai nocicettori afferenti primari e possiede varie attività biologiche: è un potente vasodilatatore, induce la degranulazione dei mastociti, ha attività chemiotattica sui leucociti e induce un aumento della sintesi e della secrezione di altri mediatori dell'infiammazione. È inoltre interessante notare che la diminuzione del contenuto di sostanza P nelle articolazioni riduce la gravità dell'artrite sperimentale. Pertanto i nocicettori afferenti primari non sono semplicemente strutture che segnalano passivamente la presenza di una minaccia all'integrità dei tessuti, ma svolgono anche un ruolo attivo nella protezione dal danno grazie alle loro proprietà di neuroeffettori.

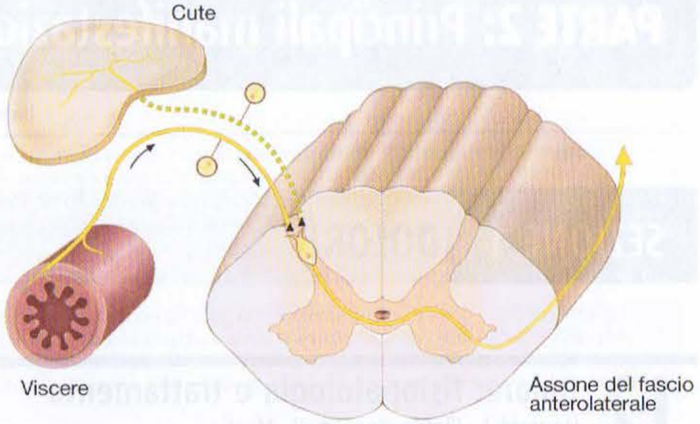


FIGURA 12-3 Ipotesi di convergenza-proiezione nella genesi del dolore riferito. In base a questo modello, i nocicettori afferenti viscerali e quelli delle strutture somatiche in cui il dolore è percepito convergono sugli stessi neuroni deputati alla trasmissione del dolore. Il cervello non è in grado di riconoscere l'origine reale delle afferenze e "proietta" erroneamente la sensazione sulla struttura somatica.

MECCANISMI CENTRALI

Midollo spinale e dolore riferito Gli assoni dei nocicettori afferenti primari penetrano nel midollo spinale attraverso le radici dorsali e terminano nelle corna posteriori della sostanza grigia midollare (Fig. 12-3). Le terminazioni degli assoni afferenti primari entrano in contatto con i neuroni spinali che trasmettono gli impulsi nocicettivi alle strutture cerebrali coinvolte nella percezione del dolore. Quando i neuroni afferenti primari sono attivati dallo stimolo nocivo, liberano dalle loro terminazioni dei neurotrasmettitori che eccitano i neuroni del midollo spinale. Il principale neurotrasmettitore liberato è l'acido glutammico, che rapidamente eccita i neuroni delle corna posteriori. Anche le terminazioni dei nocicettori afferenti primari rilasciano peptidi, tra cui la sostanza P e il peptide correlato al gene della calcitonina, che producono un'eccitazione più lenta e di durata più prolungata dei neuroni delle corna dorsali. L'assone di ciascun nocicettore afferente primario contrae sinapsi con numerosi neuroni midollari, e ciascun neurone midollare riceve stimoli convergenti da parte di numerosi nocicettori afferenti primari.

La convergenza di un gran numero di stimoli sensitivi su un unico neurone spinale deputato alla trasmissione delle afferenze nocicettive assume una notevole importanza in quanto è alla base del fenomeno del dolore riferito. Tutti i neuroni spinali che ricevono informazioni dai visceri e dalle strutture muscoloscheletriche profonde ricevono anche afferenze sensitive dolorifiche dalla cute. Le modalità di convergenza sono determinate dal tratto spinale del ganglio annesso alla radice dorsale che provvede all'innervazione afferente di una data struttura. Per esempio, le fibre afferenti che innervano la regione centrale del diaframma originano dai gangli annessi alla terza e alla quarta radice dorsale cervicale. Le fibre afferenti primarie, i cui corpi cellulari sono localizzati in questi gangli, innervano la cute della spalla e della regione cervicale inferiore; gli impulsi sensitivi provenienti sia dalla cute delle spalle sia dalla regione centrale del diaframma convergono pertanto sui neuroni del terzo e quarto segmento cervicale spinale deputati alla trasmissione degli impulsi nocicettivi. *Proprio in virtù di tale convergenza e per il fatto che i neuroni spinali sono più spesso attivati da stimoli provenienti dalla cute, l'attività indotta nei neuroni spinali da stimoli provenienti da strutture profonde viene erroneamente riferita dal paziente a un'area che è grosso modo sovrapponibile alla regione cutanea innervata dal medesimo segmento spinale.* Così, un processo infiammatorio localizzato nei pressi della regione centrale del diaframma verrà spesso descritto dal paziente come dolore alla spalla. Questa dislocazione spaziale della sensazione dolorosa, legata alla sede del processo patologico che ne è causa, è nota come *dolore riferito*.

Vie ascendenti del dolore La maggior parte dei neuroni spinali con cui i nocicettori afferenti primari prendono contatto invia i suoi prolungamenti al talamo controlaterale. Questi assoni formano il fascio spinotalamico controlaterale, che decorre nella sostanza bianca della regione anterolaterale del midollo spinale, quindi nella regione laterale del bulbo e nella parte laterale del ponte e del mesencefalo. La via spinotalamica è fondamentale per la trasmissione del dolore nell'uomo: l'interruzione di questa via causa un deficit permanente nella discriminazione delle sensibilità dolorifica e termica.

Gli assoni del fascio spinotalamico si dirigono, cranialmente, verso varie regioni del talamo. Vi è un'enorme divergenza del segnale doloroso, a partire da queste sedi talamiche, in direzione di ampie aree della corteccia ce-

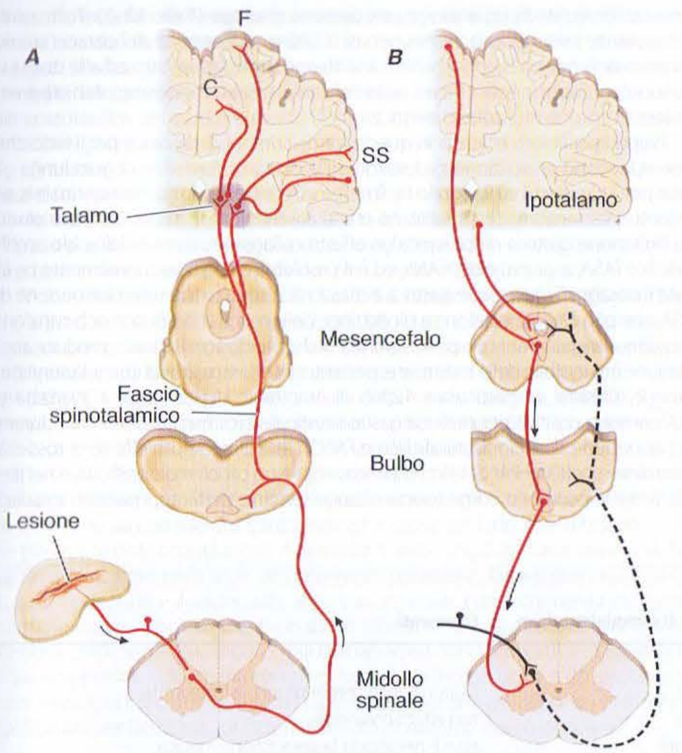


FIGURA 12-4 Vie di trasmissione e modulazione del dolore. *A.* Sistema di trasmissione delle afferenze nocicettive. Stimoli dolorosi attivano la terminazione periferica sensitiva del nocicettore afferente primario attraverso un processo di trasduzione. Gli impulsi vengono quindi trasmessi al midollo spinale lungo il nervo periferico. Nel midollo il protoneurone sensitivo contrae sinapsi con le cellule di origine della principale via ascendente del dolore: il fascio spinotalamico. Il messaggio viene così trasmesso attraverso il talamo alla corteccia del giro cingolato anteriore (C), frontale insulare (F) e somatosensitiva (SS). ***B.*** Circuito di modulazione del dolore. Impulsi provenienti dalla corteccia frontale e dall'ipotalamo attivano neuroni mesencefalici che a loro volta controllano i neuroni di trasmissione del dolore attraverso altre cellule neuronali localizzate nel bulbo.

rebrale, a cui conseguono parecchi aspetti dell'esperienza dolorosa (Fig. 12-4). Una delle proiezioni talamiche si dirige verso la corteccia somatosensitiva. Questa proiezione media gli aspetti puramente sensitivi del dolore (cioè la sua localizzazione, la sua intensità e la sua qualità). Altri neuroni talamici hanno proiezioni verso regioni corticali legate alle reazioni emotive, come il giro cingolato e altre aree dei lobi frontali, tra cui la corteccia insulare. Queste vie dirette verso la corteccia frontale sono correlate alla dimensione affettiva, emotivamente sgradevole, del dolore. Tale dimensione affettiva del dolore produce sofferenza e influisce notevolmente sul comportamento, facendo sì che la paura costituisca una componente del dolore.

MODULAZIONE DEL DOLORE

Il dolore prodotto da lesioni di pari entità può variare notevolmente in situazioni diverse e in individui diversi. Per esempio, è noto che gli atleti possono riportare gravi fratture senza accusare particolare dolore e i classici studi di Beecher durante la seconda guerra mondiale hanno dimostrato come molti soldati sopportassero in battaglia, con sofferenza minima, ferite che avrebbero causato invece un dolore intollerabile in un qualsiasi civile. Inoltre, è noto che anche soltanto la suggestione di un sollievo è in grado di produrre un significativo effetto analgesico (placebo). D'altra parte, molti pazienti non riescono a sopportare traumi anche minimi (per es., la puntura di una vena) ed è stato dimostrato che anche la semplice aspettativa del dolore in assenza di stimoli algogeni è in grado di causare sofferenza.

Il potente effetto dell'aspettativa e di altre variabili psicologiche sull'intensità della percezione dolorosa implica l'esistenza di circuiti nervosi cerebrali che possono modulare l'attività delle vie del dolore. Uno di questi circuiti ha connessioni nell'ipotalamo, nel mesencefalo e nel bulbo, e controlla selettivamente, grazie a una via discendente, l'attività dei neuroni spinali che trasmettono gli impulsi nocicettivi (Fig. 12-4).

In base a studi per immagini effettuati sul cervello umano, questo circuito di modulazione del dolore sarebbe implicato nell'effetto antalgico esercitato dall'attenzione, dalla suggestione e dai farmaci analgesici oppioidi. Ciascuna delle strutture che compongono il circuito possiede recettori per gli oppioidi ed è sensibile all'applicazione di sostanze con effetto oppioide. Lesioni di questo sistema, inoltre, riducono l'effetto analgesico degli oppioidi, come la morfina, somministrati per via sistemica. Oltre ai recettori per gli oppioidi, i nuclei che compongono il sistema di modulazione del dolore contengono peptidi oppioidi endogeni, come le encefaline e la β-endorfina.

Le condizioni maggiormente in grado di attivare questo sistema endogeno di modulazione mediato dagli oppioidi sono il dolore e/o la paura che persistono per un periodo prolungato. Vi sono prove che oppioidi endogeni analgesici vengono liberati in seguito a interventi chirurgici, nonché in pazienti a cui viene somministrato un placebo per alleviare il dolore.

I circuiti di modulazione del dolore possono favorire o sopprimere il dolore stesso. Sia i neuroni che inibiscono il dolore, sia quelli che lo facilitano, a livello del midollo spinale proiettano, controllandoli, ai neuroni spinali implicati nella trasmissione del dolore. Poiché i neuroni deputati alla trasmissione del dolore possono essere attivati da altri neuroni modulatori, è teoricamente possibile generare un segnale doloroso in assenza di stimoli nocivi periferici. In realtà, studi funzionali e d'immagine hanno dimostrato un aumento dell'attività di questo circuito durante la cefalea emicranica. Un circuito centrale che facilita il dolore potrebbe spiegare il fatto che questo possa essere indotto dalla suggestione o potenziato dall'attesa, offrendo una cornice per comprendere in quale modo i fattori psicologici possono contribuire al dolore cronico.

DOLORE NEUROPATICO

Lesioni delle vie dolorifiche del sistema nervoso centrale o periferico possono causare deficit completi o parziali della sensibilità dolorifica. Paradossalmente, una lesione o una disfunzione di queste vie nervose può essere anche causa di dolore. Per esempio, una sofferenza dei nervi periferici, come quella che si verifica nella neuropatia diabetica, o una lesione delle fibre afferenti primarie, come nel caso dell'herpes zoster, può essere responsabile di un dolore riferito alla regione innervata dalle terminazioni interessate dal processo patologico. Seppur raramente, il dolore può essere anche causato da una lesione a livello del sistema nervoso centrale, soprattutto a carico del fascio spinotalamico o del talamo. Questi dolori neuropatici sono spesso intensi e notoriamente resistenti ai comuni trattamenti analgesici.

Il dolore neuropatico presenta tipicamente un carattere urente, o simile a un formicolio, oppure a una scossa elettrica, e può essere scatenato anche soltanto da una lieve stimolazione tattile. Queste caratteristiche si riscontrano raramente in dolori di altra origine. All'esame obiettivo, è tipicamente presente un deficit sensitivo nella regione in cui il paziente avverte il dolore. Anche l'iperpatia è caratteristica del dolore neuropatico: i pazienti spesso lamentano il fatto che proprio gli stimoli più lievi evocano un dolore intenso (allodinia). A tale riguardo è clinicamente interessante il fatto che una preparazione topica di lidocaina al 5%, da applicare con un cerotto, è efficace nei pazienti affetti da nevralgia post-erpetica con grave allodinia.

I meccanismi che contribuiscono alla genesi del dolore neuropatico sono di vario tipo. Come i nocicettori afferenti primari sensibilizzati, le fibre afferenti primarie interessate da una lesione, nocicettori inclusi, divengono estremamente sensibili alla stimolazione meccanica e iniziano a generare impulsi in assenza di stimolazione. Vi sono prove del fatto che questo aumento della sensibilità e dell'attività spontanea è legato a un aumento della concentrazione dei canali per il sodio. Le fibre afferenti primarie danneggiate possono anche sviluppare un'ipersensibilità alla noradrenalina. È interessante notare che i neuroni spinali deputati alla trasmissione del dolore, non più raggiunti dagli stimoli afferenti, possono acquisire la proprietà di attivarsi spontaneamente. Quindi, sia alterazioni a livello del sistema nervoso centrale sia alterazioni a livello del sistema periferico possono contribuire alla genesi del dolore neuropatico.

Dolore sostenuto da meccanismi simpatici I pazienti con lesioni di un nervo periferico possono accusare un dolore urente di notevole intensità (causalgia) nella regione da questo innervata. Il dolore tende a manifestarsi tipicamente con una latenza di ore, giorni o anche settimane, e si accompagna a tumefazione delle estremità, osteoporosi delle aree periarticolari e modificazioni artrosiche a livello delle articolazioni distali. Il dolore è drammaticamente e immediatamente alleviato dal blocco dell'innervazione simpatica dell'arto affetto. I nocicettori primari afferenti danneggiati acquisiscono una sensibilità adrenergica e possono essere attivati dalla stimolazione efferente simpatica. Una sindrome simile, nota come *distrofia simpatica riflessa*, può essere causata da un gran numero di lesioni, tra cui fratture ossee, traumi dei tessuti molli, infarto miocardico e ictus, anche in assenza di lesioni evidenti a carico delle fibre nervose (vedi Cap. 370). Sebbene la fisiopatologia di questa condizione morbosa sia scarsamente conosciuta, il dolore e i segni di infiammazione sono rapidamente alleviati dal blocco del sistema nervoso simpatico. Ciò implica che l'attività simpatica

può attivare i nocicettori non danneggiati, in presenza di infiammazione. Nei pazienti con dolore post-traumatico associato a infiammazione, quando non si possano formulare altre spiegazioni, devono essere ricercati i segni di iperattività simpatica.

T DOLORE ACUTO

Il trattamento ideale per qualsiasi forma di dolore consiste nel rimuoverne la causa. Pertanto, la diagnosi deve sempre precedere la pianificazione di un trattamento. Qualche volta la terapia della condizione morbosa che è all'origine del dolore non porta immediatamente alla cessazione di quest'ultimo. Alcune condizioni (per es., gli stati post-operatori, le ustioni, i traumi, le neoplasie, le crisi emolitiche nell'anemia a cellule falciformi) provocano un dolore così intenso da richiedere un intervento rapido ed efficace. L'impiego di farmaci analgesici rappresenta in questi casi un primo presidio terapeutico e il corretto uso di queste sostanze deve essere noto a tutti i medici.

ACIDO ACETILSALICILICO, PARACETAMOLO E FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS) Questi farmaci vengono trattati insieme perché sono utilizzati nelle stesse condizioni e possono essere caratterizzati da un analogo meccanismo d'azione **(Tab. 12-1)**. Tutte queste sostanze inibiscono la ciclossigenasi (COX) e, a eccezione del paracetamolo (acetaminofene), possiedono effetti antinfiammatori soprattutto ad alte dosi. Esse sono particolarmente efficaci nella cefalea di lieve o moderata intensità e nel dolore di origine muscoloscheletrica.

Proprio per la loro efficacia in queste forme comuni di dolore, e per il fatto che non richiedono prescrizione, gli inibitori della ciclossigenasi sono di gran lunga gli analgesici più usati. Essi vengono facilmente assorbiti a livello gastrointestinale e, se assunti occasionalmente, presentano effetti collaterali trascurabili. Con l'uso cronico l'irritazione gastrica rappresenta un effetto collaterale comune dell'acido acetilsalicilico (ASA, aspirina) e dei FANS, ed è il problema che più frequentemente ne limita il dosaggio. L'irritazione gastrica è massima in seguito alla somministrazione di ASA, che può causare erosione e ulcerazione della mucosa dello stomaco con conseguente sanguinamento o perforazione. Poiché l'acido acetilsalicilico produce acetilazione irreversibile delle piastrine e, pertanto, interferisce con la coagulazione del sangue, sussiste un particolare rischio di emorragie digestive. L'età avanzata e un'anamnesi positiva per malattia gastrointestinale incrementano il rischio durante l'assunzione di acido acetilsalicilico e FANS. Oltre al ben noto effetto di tossicità gastrointestinale dei FANS, la loro nefrotossicità è un problema significativo nei pazienti che li assumono come terapia a lungo termine; pertanto, i pazienti a rischio

TABELLA 12-1 FARMACI IMPIEGATI NELLA TERAPIA DEL DOLORE

Nome	Dosaggio, mg	Intervallo di somministrazione	Commenti
Analgesici non oppioidi: dosaggi abituali e intervalli di somministrazione			
Acido acetilsalicilico	650 per os	Ogni 4 ore	Disponibile in preparazioni gastroprotette
Paracetamolo	650 per os	Ogni 4 ore	Rari effetti collaterali
Ibuprofene	400 per os	Ogni 4-6 ore	Non è necessaria la prescrizione medica
Naproxene	250-500 per os	Ogni 12 ore	Effetto prolungato dovuto alla lunga emivita
Fenoprofene	200 per os	Ogni 4-6 ore	Controindicato nei pazienti con malattia renale
Indometacina	25-50 per os	Ogni 8 ore	Frequenti effetti collaterali gastrointestinali
Ketorolac	15-60 per via intramuscolare/endovenosa	Ogni 4-6 ore	Disponibile per uso parenterale
Celecoxib	100-200 per os	Ogni 12-24 ore	Utile nel trattamento delle artriti
Valdecoxib	10-20 per os	Ogni 12-24 ore	Ritirato dal mercato negli Stati Uniti nel 2005

Nome	Dosaggio per via parenterale, mg	Dosaggio per os, mg	Commenti
Analgesici oppioidi: dosaggi abituali e intervalli di somministrazione			
Codeina	30-60 ogni 4 ore	30-60 ogni 4 ore	Provoca frequentemente nausea
Oxicodone	–	5-10 ogni 4-6 ore	Disponibile anche in associazione con paracetamolo
Morfina	10 ogni 4 ore	60 ogni 4 ore	
Morfina ad azione protratta	–	30-200 2-3 volte al giorno	Preparazione a lento rilascio per somministrazione orale
Idromorfone	1-2 ogni 4 ore	2-4 ogni 4 ore	Durata d'azione più breve della morfina solfato
Levorfanolo	2 ogni 6-8 ore	4 ogni 6-8 ore	Durata d'azione più lunga della morfina solfato; buon assorbimento per os
Metadone	10 ogni 6-8 ore	20 ogni 6-8 ore	Prolungata sedazione dovuta alla lunga emivita
Meperidina	75-100 ogni 3-4 ore	300 ogni 4 ore	Scarso assorbimento per os; metabolita tossico (normeperidina)
Butorfanolo	–	1-2 ogni 4 ore	Spray intranasale
Fentanil	25-100 μg/ora	–	Cerotto transdermico (72 ore)
Tramadolo	–	50-100 ogni 4-6 ore	Azione mista oppioide/adrenergica

	Blocco della captazione							
Nome	**5-HT**	**NA**	**Efficacia sedativa**	**Efficacia anticolinergica**	**Ipotensione ortostatica**	**Aritmie cardiache**	**Dosaggio medio, mg/die**	**Intervallo terapeutico, mg/die**
Antidepressivi*								
Doxepina	++	+	Elevata	Moderata	Moderata	Rare	200	75-400
Amitriptilina	++++	++	Elevata	Molto elevata	Moderata	Sì	150	25-300
Imipramina	++++	++	Moderata	Moderata	Elevata	Sì	200	75-400
Nortriptilina	+++	++	Moderata	Moderata	Bassa	Sì	100	40-150
Desipramina	+++	++++	Bassa	Bassa	Bassa	Sì	150	50-300
Venlafaxina	+++	++	Bassa	Nessuna	Nessuna	No	150	75-400
Duloxetina	+++	+++	Bassa	Nessuna	Nessuna	No	40	30-60

Nome	Dosaggio per os, mg	Intervallo di somministrazione
Anticonvulsivanti e antiaritmici[a]		
Fenitoina	300	Quotidiano/orario
Carbamazepina	200-300	Ogni 6 ore
Oxcarbazina	300	2 volte al giorno
Clonazepam	1	Ogni 6 ore
Gabapentin[b]	600-1200	Ogni 8 ore
Pregabalin	150-600	Due volte al giorno

[a] Gli antidepressivi, gli antiaritmici e gli anticonvulsivanti non sono stati approvati dalla FDA per il trattamento del dolore.
[b] Il gabapentin, a dosaggi fino a 1800 mg/die, è stato approvato dalla FDA per il trattamento della nevralgia post-erpetica.
Nota: 5-HT, 5-idrossitriptamina (serotonina); NA, noradrenalina.

di insufficienza renale dovrebbero essere strettamente monitorati. I FANS causano anche un rialzo della pressione arteriosa in un numero particolarmente elevato di soggetti. Il trattamento prolungato con FANS richiede, dunque, un regolare monitoraggio della pressione arteriosa e un eventuale trattamento al bisogno. Sebbene sia epatotossico se assunto a elevati dosaggi, il paracetamolo raramente produce irritazione gastrica e non interferisce con la normale funzionalità delle piastrine.

L'introduzione di un altro FANS, il ketorolac, in preparazione per uso parenterale, ha consentito di ampliare l'uso di questa classe di farmaci nel trattamento del dolore intenso acuto. L'efficacia e la rapidità d'azione del ketorolac hanno reso possibile il suo impiego al posto degli oppioidi in molti pazienti con attacchi di cefalea intensa o con dolore muscoloscheletrico.

Vi sono due principali classi di COX. La COX-1 trova espressione fisiologica, mentre la produzione di COX-2 viene indotta dallo stato infiammatorio. I farmaci che agiscono selettivamente inibendo la COX-2 presentano una moderata potenza analgesica e producono minore irritazione gastrica dei farmaci inibitori non selettivi della COX. Non è ancora chiaro se l'uso degli inibitori selettivi della COX-2 comporti un minore rischio di tossicità renale al confronto dei FANS non selettivi. D'altro canto, gli inibitori selettivi della COX-2 offrono un significativo beneficio nel trattamento del dolore acuto post-operatorio poiché essi non influenzano la coagulazione del sangue. Si tratta di una situazione in cui gli inibitori non selettivi della COX sono da considerarsi controindicati a causa del fatto che inibiscono la fase piastrinica della coagulazione e pertanto si associano a un aumento del rischio di sanguinamento nella sede dell'intervento operatorio. Gli inibitori della COX-2, tra cui il celecoxib e il valdecoxib, sono stati associati a un incremento del rischio cardiovascolare. È possibile che ciò sia un effetto di tutta la classe dei FANS, a eccezione dell'acido acetilsalicilico. Tali farmaci sono controindicati nei pazienti che hanno appena subito un intervento di bypass aortocoronarico e dovrebbero essere impiegati con cautela in tutti i pazienti la cui anamnesi deponga in modo significativo per l'esistenza di fattori di rischio di malattia cardiovascolare.

ANALGESICI OPPIOIDI Gli oppioidi rappresentano i farmaci analgesici più potenti attualmente disponibili; fra tutti i farmaci di questo tipo, essi possiedono inoltre il più ampio spettro di efficacia, costituendo il presidio più affidabile ed efficace per una rapida azione analgesica. Gli effetti collaterali, benché frequenti, non sono tuttavia importanti (con l'eccezione della depressione respiratoria) e regrediscono rapidamente con la somministrazione dell'antagonista oppioide naloxone. Il medico non deve esitare a somministrare analgesici oppioidi a pazienti con dolore acuto di elevata intensità. La tabella 12-1 riporta gli analgesici oppioidi più comunemente usati.

Gli oppioidi causano analgesia agendo a livello del sistema nervoso centrale: essi attivano i neuroni che modulano in senso inibitorio la trasmissione del dolore e inibiscono, con meccanismo diretto, l'attività dei neuroni che trasmettono le sensazioni dolorifiche. La maggior parte degli analgesici oppioidi disponibili in commercio agisce a livello dello stesso sito recettoriale per gli oppioidi (recettore μ). Essi differiscono l'uno dall'altro per potenza, rapidità, durata d'azione e via ottimale di somministrazione. Benché gli effetti collaterali dose-dipendenti (sedazione, depressione respiratoria, prurito, stipsi) siano simili per i diversi oppioidi, alcuni di questi effetti sono legati all'accumulo di metaboliti non oppioidi, i quali sono specifici di ciascuna sostanza. Un esempio tipico è fornito dalla normeperidina, un metabolita della meperidina; la normeperidina causa, infatti, ipereccitabilità e attacchi convulsivi che non regrediscono dopo la somministrazione di naloxone. L'accumulo di normeperidina è maggiore nei pazienti affetti da insufficienza renale.

Il beneficio più rapido sul dolore si ottiene con la somministrazione endovenosa degli oppioidi, mentre l'effetto è significativamente più lento con la somministrazione orale. Comuni effetti collaterali sono rappresentati da nausea, vomito, stipsi e sedazione. L'effetto collaterale più grave è la depressione respiratoria. I pazienti con qualsiasi forma di compromissione respiratoria devono essere tenuti sotto stretta osservazione dopo la somministrazione di oppioidi; può essere utile monitorare la saturazione di ossigeno. Il naloxone, antagonista degli oppioidi, dovrebbe essere sempre prontamente disponibile quando si somministrano oppioidi. Gli effetti degli oppioidi sono legati al dosaggio, ma esiste una notevole variabilità tra un paziente e l'altro circa le dosi che producono sollievo dal dolore e quelle che causano effetti collaterali. L'istituzione della terapia richiede pertanto una valutazione accurata del dosaggio e degli intervalli tra le somministrazioni. L'obiettivo più importante è quello di ottenere una soddisfacente sedazione del dolore. Ciò richiede che si stabilisca se il farmaco è riuscito a ridurre adeguatamente il dolore e per quanto tempo. *L'errore più comune che il medico può compiere nella terapia del dolore di elevata intensità è quello di prescrivere un dosaggio inadeguato di farmaci oppioidi. Poiché molti pazienti tendono a non lamentarsi, questa pratica comporta sofferenze inutili.* Se non si verifica sedazione nella fase in cui si prevede il massimo effetto del farmaco, il medico non deve esitare a ripetere la dose iniziale per ottenere un sollievo soddisfacente.

Un approccio innovativo al problema di un controllo adeguato del dolore è quello di utilizzare la cosiddetta "analgesia controllata dal paziente" (*patient-controlled analgesia*, PCA). Essa prevede l'uso di un apparecchio che rilascia nel sangue dosi costanti di oppioide e, in seguito alla pressione di un pulsante, dosi aggiuntive già stabilite in precedenza. Il paziente può quindi regolare il dosaggio al livello ottimale. Questa tecnica viene utilizzata più frequentemente nel trattamento del dolore post-operatorio, ma non vi è alcun motivo per impedirne l'uso da parte di qualsiasi paziente ospedalizzato che accusi un dolore intenso e persistente. L'analgesia controllata dal paziente viene inoltre utilizzata per la terapia domiciliare di breve durata di pazienti con dolore che non risponde ai trattamenti abituali, come quello da metastasi tumorali. Poiché la dose analgesica è variabile in ciascun paziente, la PCA è generalmente avviata dopo che il dolore del paziente è stato posto sotto controllo. La dose in bolo (normalmente 1 mg di morfina o 40 μg di fentanil) è poi somministrata ripetutamente secondo necessità. Per prevenire il sovradosaggio, l'apparecchio che somministra la PCA è programmato con un periodo di blocco dopo ogni richiesta di somministrazione (5-10 min) e con un limite massimo della dose totale somministrabile ogni ora. Sebbene alcuni sostengano la necessità di continuare, in parallelo alla PCA, anche un'infusione continua dello stesso farmaco, ciò aumenta il rischio di depressione respiratoria e non ha dimostrato di aumentare l'efficacia complessiva di tale tecnica.

Molti medici, infermieri e pazienti manifestano una certa apprensione circa l'impiego degli oppioidi, fondata sul timore esagerato che essi possano indurre dipendenza. In realtà, se la somministrazione è controllata, un'evenienza di questo tipo è assai improbabile.

La disponibilità di nuove vie di somministrazione ha esteso l'utilità d'impiego degli analgesici oppioidi. La più importante è la somministrazione spinale. Gli oppioidi possono essere somministrati mediante un catetere spinale posto in sede intratecale o epidurale. Mediante l'introduzione diretta degli oppioidi nel midollo spinale è possibile ottenere un'analgesia regionale a dosaggi complessivi relativamente bassi; inoltre, possono essere ridotti al minimo effetti collaterali come la sedazione, la nausea e la depressione respiratoria. Questo approccio è stato utilizzato ampiamente in ostetricia e nella terapia del dolore post-operatorio che consegue a interventi chirurgici sul distretto corporeo inferiore. Gli oppioidi possono essere anche somministrati per via intranasale (butorfanolo), per via rettale e per via transdermica (fentanil), evitando così il problema di ricorrere a ripetute iniezioni nei pazienti che non possono assumere farmaci per via orale. La somministrazione transdermica del fentanil, mediante cerotto, ha il vantaggio di garantire concentrazioni plasmatiche abbastanza costanti, determinando un migliore controllo del dolore.

ASSOCIAZIONE DI OPPIOIDI E INIBITORI DELLA CICLOSSIGENASI Quando vengono usati in associazione, gli oppioidi e gli inibitori della ciclossigenasi esercitano effetti additivi. Poiché possono essere impiegate dosi minori di ciascuno di questi farmaci per ottenere lo stesso grado di riduzione del dolore e i loro effetti collaterali non sono di tipo additivo, queste associazioni possono essere utilizzate per attenuare la gravità degli effetti collaterali dose-dipendenti. La combinazione a dose fissa di un oppioide con il paracetamolo comporta un rischio particolare. L'incremento del dosaggio causato dall'aumento di intensità del dolore, oppure un minor effetto dell'oppioide legato a fenomeni di tolleranza, può portare a livelli di paracetamolo tali da produrre effetti epatotossici.

DOLORE CRONICO

Il trattamento di pazienti con dolore cronico è intellettualmente ed emotivamente impegnativo. Il problema del paziente è spesso difficile da inquadrare; inoltre, questi pazienti richiedono che sia dedicato loro un tempo maggiore e appaiono spesso emotivamente turbati. Il tradizionale approccio medico che va alla ricerca di un processo patologico organico non meglio identificato risulta di solito infruttuoso. D'altra parte, sono spesso utili una valutazione psicologica e interventi terapeutici basati su tecniche comportamentali, soprattutto se effettuati in un ambiente specialistico come quello di un centro multidisciplinare per la terapia del dolore.

Sono molti i fattori che possono causare, mantenere o esacerbare il dolore cronico. Innanzitutto, com'è ovvio, il paziente può essere affetto semplicemente da una malattia che tipicamente si accompagna a dolore e per la quale non esista ancora alcuna terapia: artrite, cancro, emicrania, fibromialgia e neuropatia diabetica rappresentano alcuni esempi. In secondo luogo, possono esservi fattori di mantenimento del dolore che sono causati da una condizione patologica e possono persistere dopo la risoluzione della stessa: alcuni esempi sono rappresentati da lesioni di nervi sensitivi, dall'attività di fibre efferenti simpatiche, dalla contrazione muscolare riflessa che genera dolore. Infine, un gran numero di fattori psicologici è in grado di esacerbare o addirittura causare dolore.

Vi sono alcuni aspetti che meritano particolare attenzione nel corso della raccolta dell'anamnesi. Poiché la depressione è il disturbo affettivo più comune nei pazienti con dolore cronico, essi devono essere interrogati circa il tono dell'umore, l'appetito, le caratteristiche del sonno e le attività quotidiane. Un semplice questionario standardizzato, come il Beck Depression Inventory, può rappresentare un utile mezzo di screening diagnostico. È importante ricordare che la depressione maggiore è una condizione patologica comune, curabile, ma anche potenzialmente fatale.

Altri indizi che segnalano il contributo di un importante disturbo emotivo alla presenza di dolore cronico sono: dolori avvertiti in sedi diverse, non associate fra loro; dolori ricorrenti, ma apparentemente indipendenti,

con inizio nell'infanzia o nell'adolescenza; comparsa di dolore in concomitanza con un trauma emotivo, per esempio la perdita di un genitore o del coniuge; storia di maltrattamenti fisici o di abusi sessuali; abuso di farmaci o sostanze stupefacenti, attuale o pregresso.

Nel corso dell'esame obiettivo occorre osservare con particolare attenzione se il paziente tende a proteggere la parte dolente o se evita determinati movimenti o posizioni a causa del dolore. Evidenziare una componente meccanica del dolore può essere utile ai fini sia diagnostici sia terapeutici. Le aree dove il dolore viene avvertito devono essere esaminate ricercando la presenza di dolorabilità profonda, che può essere localizzata ai muscoli, alle strutture legamentose o alle articolazioni. Un dolore miofasciale cronico è molto frequente e, in questi pazienti, la palpazione profonda può evidenziare la presenza di zone che fungono da "grilletto" (*trigger*), molto ben definite e corrispondenti a indurimenti o noduli del tessuto muscolare. L'attenuazione del dolore dopo infiltrazione di un anestetico locale nelle zone *trigger* può confermare la diagnosi. La presenza di una componente neuropatica del dolore è indicata dal riscontro obiettivo di una lesione nervosa con deficit sensitivo, ipersensibilità cutanea, ipostenia, atrofia muscolare e assenza dei riflessi osteotendinei. Il coinvolgimento del sistema nervoso simpatico è suggerito dalla presenza nell'area dolente, rispetto al lato normale, di edema diffuso, modificazioni del colore e della temperatura della cute, ipersensibilità cutanea e dolorabilità in sede articolare. Il sollievo dal dolore dopo blocco simpatico riveste valore diagnostico.

Un importante principio che deve guidare l'esame del paziente con dolore cronico è quello di procedere alla valutazione sia dei fattori emotivi sia di quelli organici prima di instaurare un trattamento. Affrontare i due problemi contemporaneamente, piuttosto che rimandare a un secondo tempo l'esclusione delle cause emotive di dolore, favorisce la collaborazione del paziente e lo rassicura, perché l'essere sottoposto a un esame psicologico non significa che il medico stia mettendo in dubbio la veridicità dei suoi disturbi. Anche nei casi in cui viene identificata una causa organica, è buona norma ricercare la presenza di altri fattori; nei pazienti affetti da neoplasia maligna con dolore da metastasi ossee, per esempio, sia la coesistenza di lesioni a carico dei nervi sia uno stato depressivo possono contribuire al dolore. L'approccio ideale richiede che ciascuno di questi fattori venga identificato e trattato.

T DOLORE CRONICO

Una volta completato l'iter diagnostico e identificati i probabili fattori causali e di esacerbazione, occorre pianificare un trattamento. Un aspetto importante di questo processo è l'identificazione di obiettivi terapeutici precisi e realistici come, per esempio, riuscire a ottenere un adeguato riposo notturno del paziente, renderlo in grado di fare la spesa o di riprendere a lavorare. Per migliorare la qualità di vita del paziente può essere necessario un approccio multidisciplinare che utilizzi la farmacoterapia, una serie di raccomandazioni pratiche, la fisioterapia, il blocco nervoso e, se indicato, l'intervento chirurgico. Esistono anche alcune nuove procedure, relativamente invasive, che possono essere utili in alcuni casi di dolore non altrimenti trattabile. Queste procedure comprendono l'impianto di cannule intraspinali per l'erogazione di morfina, oppure l'impianto di elettrodi intraspinali per effettuare stimolazioni del midollo spinale. Non sono stati stabiliti dei criteri che permettano di prevedere quali pazienti reagiranno positivamente a queste procedure. Esse, di solito, sono riservate a pazienti che non hanno reagito positivamente ai trattamenti farmacologici convenzionali. Le procedure invasive devono essere precedute da una consulenza effettuata in ambiente specialistico multidisciplinare, dove va effettuata una completa valutazione del caso. Tali consulenze, evidentemente, non sono necessarie per tutti i pazienti con dolore cronico. Per alcuni, il trattamento farmacologico da solo potrà spesso offrire un adeguato sollievo.

FARMACI ANTIDEPRESSIVI Gli antidepressivi triciclici (Tab. 12-1) sono di notevole utilità nel trattamento dei pazienti con dolore cronico. Benché originariamente destinati al trattamento della depressione, i triciclici possiedono uno spettro di attività biologiche dose-correlate che include un effetto analgesico in un gran numero di condizioni patologiche. Sebbene il meccanismo d'azione sia ignoto, l'effetto analgesico dei triciclici è di più rapida comparsa e può manifestarsi a dosaggi più bassi di quelli comunemente richiesti per il trattamento della depressione. Anche pazienti con dolore cronico senza segni di depressione ottengono benefici dall'assunzione di questi farmaci. Vi sono prove del fatto che i triciclici potenziano l'effetto analgesico degli oppioidi; pertanto, essi possono rappresentare un'utile aggiunta terapeutica in caso di dolore intenso persistente, come quello che accompagna le neoplasie maligne. La **tabella 12-2** riporta alcune delle sindromi dolorose che rispondono ai triciclici. Questi farmaci sono di particolare utilità nel trattamento del dolore neuropatico, come quello che si manifesta nella neuropatia diabetica e nella nevralgia post-erpetica, per il quale esistono poche altre possibilità terapeutiche.

Gli antidepressivi triciclici che hanno dimostrato di possedere un'azione antidolorifica presentano effetti collaterali significativi (Tab. 12-1; vedi anche Cap. 386). Alcuni di questi effetti collaterali, come l'ipotensione ortostatica, la sonnolenza, il ritardo di conduzione cardiaca, il deficit di memoria, la stipsi e la ritenzione urinaria causano particolari problemi negli anziani e, in molti casi, si sommano agli effetti collaterali degli analgesici oppioidi. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, come la fluoxetina, presentano effetti collaterali minori (per numero e per intensità) rispetto agli antidepressivi triciclici, ma sono anche assai meno efficaci come antidolorifici. È interessante il fatto che la venlafaxina e la duloxetina, antidepressivi non triciclici che bloccano sia la ricaptazione della serotonina sia quella della noradrenalina, sembrano conservare la maggior parte degli effetti antidolorifici degli antidepressivi triciclici, pur con un profilo di effetti collaterali simile a quello degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Questi farmaci possono avere una particolare utilità nei pazienti che non tollerano gli effetti collaterali degli antidepressivi triciclici.

ANTICONVULSIVANTI E ANTIARITMICI Questi farmaci sono soprattutto utili nei pazienti con dolore neuropatico. La fenitoina e la carbamazepina hanno inizialmente dimostrato efficacia nel trattamento del dolore della nevralgia del trigemino. Questa condizione è caratterizzata da dolore trafittivo, di breve durata, paragonabile a una scossa elettrica. In effetti, i farmaci anticonvulsivanti sembrano essere particolarmente efficaci nei dolori di tipo lancinante. Anticonvulsivanti di più recente introduzione, il gabapentin e il pregabalin, sono efficaci in un'ampia varietà di dolori di tipo neuropatico.

Anche i farmaci antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina a basse dosi, risultano efficaci nel trattamento del dolore neuropatico. Questi farmaci bloccano l'attività spontanea dei nocicettori afferenti primari danneggiati.

TERAPIA A LUNGO TERMINE CON OPPIOIDI La terapia a lungo termine con oppioidi è ammessa nei pazienti con dolore da neoplasia maligna. Benché il suo impiego in casi di dolore cronico di origine non maligna sia assai controverso, è evidente che per molti di questi pazienti gli analgesici oppioidi rappresentano la migliore scelta possibile. Ciò è giustificato dal fatto che tra tutti i farmaci analgesici gli oppioidi sono quelli più potenti e con il più ampio spettro di efficacia. Benché l'instaurarsi di una dipendenza sia raro in pazienti che utilizzino per la prima volta gli oppioidi a scopo analgesico, l'assunzione prolungata può facilmente indurre un certo grado di tolleranza e di dipendenza fisica. Pertanto, prima di istituire una terapia con oppioidi occorre prendere in considerazione altre possibilità; inoltre, è necessario informare il paziente sui limiti e sui rischi che questa terapia comporta. È anche importante sottolineare che alcuni farmaci analgesici oppioidi possiedono attività mista agonistica-antagonistica (per es., la pentazocina e il butorfanolo): dal punto di vista pratico ciò significa che queste sostanze possono esacerbare il dolore favorendo una sindrome da astinenza in pazienti con dipendenza fisica da altri analgesici oppioidi.

Nella terapia orale a lungo termine con oppioidi su base ambulatoriale è buona norma utilizzare composti a lunga durata d'azione come il levorfanolo, il metadone o la morfina ad azione protratta (Tab. 12-1). Il fentanil somministrato per via transdermica rappresenta un'altra eccellente possibilità. Il profilo farmacocinetico di questi farmaci consente un effetto prolungato sul dolore, riduce al minimo effetti collaterali come la sedazione (che si associano a elevati livelli di picco nel plasma) e diminuisce la probabilità di recidiva del dolore legata alla rapida caduta delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. La stipsi è un effetto collaterale virtualmente costante dell'uso degli oppioidi e va opportunamente trattata.

TERAPIA DEL DOLORE NEUROPATICO È importante che il trattamento dei pazienti con dolore neuropatico sia individualizzato. La terapia dovrebbe essere guidata da alcuni principi generali: il primo è quello di agire rapidamente per alleviare il dolore, il secondo è quello di ridurre al minimo gli effetti collaterali del trattamento. Per esempio, nei pazienti affetti da nevralgia post-erpetica che presentano un'importante ipersensibilità cutanea, l'impiego di lidocaina topica (sotto forma di cerotti) può fornire sollievo immediato senza causare effetti collaterali. Gli antiepilettici (gabapentin e pregabalin; vedi sopra) e gli antidepressivi possono essere usati come farmaci di prima scelta per i pazienti con dolore neuropatico. Gli antiaritmici, come la lidocaina e la mexiletina, possono anch'essi essere efficaci (vedi sopra). Non è stato raggiunto un consenso unanime su quale classe di farmaci debba essere considerata come terapia di prima scelta per le condizioni dolorose croniche. In ogni caso, poiché per lenire il dolore è comunque necessario somministrare dosi piuttosto elevate di antie-

TABELLA 12-2 SINDROMI DOLOROSE CHE RISPONDONO ALLA SOMMINISTRAZIONE DI ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Nevralgia post-erpetica[a]
Neuropatia diabetica[a]
Cefalea da tensione[a]
Emicrania[a]
Artrite reumatoide[a,b]
Lombalgia cronica[b]
Neoplasie maligne
Dolore centrale post-ictus

[a] Studi controllati hanno dimostrato un effetto analgesico.
[b] Studi controllati indicano un effetto migliorativo, ma non analgesico.

pilettici, l'effetto sedativo è alquanto comune. La sedazione è un problema anche nell'impiego degli antidepressivi triciclici, mentre è assai meno significativa con l'uso degli inibitori della ricaptazione della serotonina/noradrenalina (per es., venlafaxina e duloxetina). Pertanto, nei pazienti anziani o in quei pazienti le cui attività quotidiane richiedano un alto livello di attività mentale, questi farmaci devono ritenersi il trattamento d'elezione. Al contrario, gli oppioidi devono essere considerati come farmaci di seconda o terza scelta. Infatti, nonostante siano assai efficaci per molte condizioni dolorose, gli oppioidi sono sedativi e il loro effetto tende a diminuire nel tempo, con conseguente incremento delle dosi necessarie e, occasionalmente, peggioramento della sindrome dolorosa conseguente a dipendenza fisica. Farmaci appartenenti a classi diverse possono essere utilizzati in associazione per ottimizzare l'effetto di controllo del dolore.

In conclusione, si deve sottolineare che molti pazienti, soprattutto in presenza di dolore cronico, cercano l'aiuto del medico principalmente a causa della loro sofferenza, ma anche perché solo i medici possono prescrivere i farmaci necessari a risolvere il loro disturbo. È responsabilità del medico cercare di ridurre al minimo il disagio fisico e psicologico dei suoi pazienti: per raggiungere questo obiettivo è essenziale possedere una buona conoscenza circa i meccanismi del dolore e il corretto impiego dei farmaci analgesici.

BIBLIOGRAFIA

CRAIG AD: How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 8:655, 2002

FIELDS HL: Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic nonmalignant pain? Pain 129:233, 2007

KELTNER JR et al: Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: A functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci 26:4437, 2006

MACINTYRE PE: Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 87:36, 2001

WAGER TD et al: Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. Science 303:1162, 2004

13 Dolore toracico

Thomas H. Lee

Il dolore toracico costituisce una delle sfide più frequenti per il medico, sia in ambulatorio sia al pronto soccorso. La diagnosi differenziale include condizioni riguardanti organi compresi tra il torace e l'addome, con implicazioni prognostiche che variano dalla benignità al rischio di morte (Tab. 13-1). L'incapacità di riconoscere condizioni potenzialmente gravi, come la cardiopatia ischemica acuta, la dissezione aortica, il pneumotorace iperteso o l'embolia polmonare, può condurre a serie complicanze e persino all'exitus. Per contro, un trattamento troppo conservativo di pazienti a basso rischio comporta ricoveri ospedalieri non necessari, esecuzione di indagini e di interventi superflui e inutile ansia.

CAUSE DI DOLORE TORACICO

Ischemia e lesione miocardica L'ischemia miocardica si verifica quando il rifornimento di ossigeno al cuore non è sufficiente a soddisfare le esigenze metaboliche. Questa discrepanza può derivare da una diminuzione dell'apporto di ossigeno, da un aumento delle richieste di ossigeno o da entrambi i fattori. La più comune causa di ischemia miocardica è l'ostruzione delle arterie coronarie dovuta ad aterosclerosi; quando vi è ostruzione, episodi ischemici transitori sono usualmente precipitati da un incremento delle richieste di ossigeno a causa di uno sforzo fisico. Comunque, l'ischemia può derivare anche da stress psicologico, febbre o pasti abbondanti, oppure dalla compromissione della distribuzione di ossigeno a causa di anemia, ipossia o ipotensione. L'ipertrofia miocardica legata a valvulopatie, cardiomiopatia ipertrofica o ipertensione arteriosa può predisporre il miocardio all'ischemia a causa dell'alterato flusso ematico dalle arterie coronarie epicardiche fino all'endocardio.

ANGINA PECTORIS (Vedi anche Cap. 237) Il dolore toracico dell'ischemia miocardica è un dolore viscerale che è solitamente descritto come un senso di pesantezza, oppressione o costrizione (Tab. 13-2). Altri comuni aggettivi usati per il dolore toracico sono: urente, bruciante e lancinante. Alcuni pazienti negano di sentire "dolore", ma possono presentare dispnea o un vago senso di ansia. Il termine "acuto" viene talora usato dai pazienti per descrivere l'intensità, più che la qualità del dolore.

TABELLA 13-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE NEI PAZIENTI RICOVERATI PER DOLORE TORACICO ACUTO, DOPO ESCLUSIONE DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO

Diagnosi	Percentuale
Malattia gastroesofagea[a]	42
Reflusso gastroesofageo	
Alterazioni della motilità esofagea	
Ulcera peptica	
Calcoli biliari	
Cardiopatia ischemica	31
Sindromi della parete toracica	28
Pericardite	4
Pleurite/polmonite	2
Embolia polmonare	2
Cancro del polmone	1,5
Aneurisma aortico	1
Stenosi aortica	1
Herpes zoster	1

[a] In ordine di frequenza.
Fonte: Fruergaard P et al., *Eur Heart J* 17:1028, 1996.

La sede del dolore nell'angina pectoris è usualmente retrosternale; la maggior parte dei pazienti non localizza il dolore in una piccola area. Il dolore può irradiarsi al collo, alla mandibola, ai denti, alle braccia o alle spalle, rispecchiando la comune origine, nelle corna posteriori del midollo spinale, dei neuroni sensitivi che innervano il cuore e queste altre aree del corpo. Alcuni pazienti si presentano con indolenzimento nelle sedi di irradiazione del dolore come unico sintomo di ischemia. Talora i pazienti con episodi ischemici lamentano epigastralgia. Meno comune è l'irradiazione sotto l'ombelico o al dorso.

L'angina pectoris stabile si instaura gradualmente in seguito a sforzo fisico, stress emotivo o pasti pesanti. Il riposo o il trattamento con nitroglicerina sublinguale porta tipicamente alla risoluzione dei sintomi entro qualche minuto. Per contro, il dolore fugace (con durata di pochi secondi) ha raramente origine ischemica. Analogamente, è improbabile che un dolore che dura varie ore rappresenti un'angina, particolarmente se l'elettrocardiogramma (ECG) non mostra evidenza di ischemia.

Episodi anginosi possono essere scatenati da qualunque stress fisiologico o psicologico che induca tachicardia. La maggior parte della perfusione miocardica si realizza durante la diastole, cioè quando vi è la minima pressione che si oppone al flusso coronarico nel ventricolo sinistro. Dal momento che la tachicardia diminuisce la percentuale di tempo nel quale il cuore è in diastole, essa riduce la perfusione miocardica.

ANGINA INSTABILE E INFARTO DEL MIOCARDICO (Vedi anche Capp. 238 e 239) I pazienti con queste sindromi ischemiche acute comunemente lamentano sintomi qualitativamente simili all'angina pectoris, ma più prolungati e intensi. Esse possono manifestarsi in un paziente a riposo o al risveglio e la nitroglicerina sublinguale può non avere effetto o condurre solo a un transitorio miglioramento. Sintomi d'accompagnamento comprendono sudorazione, dispnea, nausea e cefalea con sensazione di "testa leggera".

L'esame obiettivo può essere completamente normale nei pazienti con dolore toracico dovuto a cardiopatia ischemica. Un'auscultazione diligente durante episodi ischemici può evidenziare un terzo o quarto tono, che riflettono la disfunzione miocardica sistolica o diastolica. Un soffio transitorio da insufficienza mitralica suggerisce una disfunzione ischemica del muscolo papillare. Episodi gravi di ischemia possono provocare congestione polmonare e persino edema polmonare.

ALTRE CAUSE CARDIACHE L'ischemia miocardica dovuta a cardiomiopatia ipertrofica o stenosi aortica conduce a un'angina pectoris simile a quella causata da coronaropatia aterosclerotica. In tali casi, un intenso soffio sistolico o altri reperti generalmente suggeriscono la presenza di patologie diverse dalla coronaropatia aterosclerotica, che possono rendere ragione dei sintomi del paziente. Alcuni pazienti con dolore toracico ma con reperti angiografici coronarici normali presentano anomalie funzionali della circolazione coronarica, che spaziano da uno spasmo coronarico visibile angiograficamente fino a risposte vasodilatatorie anomale ed eccesso di risposte di vasocostrizione. Il termine "sindrome cardiaca X" viene usato per descrivere i pazienti con dolore toracico simile a quello anginoso e con depressione del segmento ST simile a quella che si osserva sotto sforzo o dopo stimolazione farmacologica nell'ischemia, nonostante la presenza di normali reperti coronarografici. Alcuni dati indicano che in molti di questi casi si verificano limitate alterazioni del flusso coronarico in risposta allo stress

TABELLA 13-2 ASPETTI CLINICI TIPICI DELLE PRINCIPALI FORME DI PRECORDIALGIA ACUTA

Condizione patologica	Durata	Qualità	Sede	Caratteristiche associate
Angina	Più di 2 e meno di 10 min	Oppressivo, a banda, lacerante, urente	Retrosternale, spesso con irradiazione o talora localizzato al collo, alle spalle o alle braccia – frequentemente a sinistra	Scatenato dallo sforzo, dall'esposizione al freddo, dallo stress psicologico Galoppo con quarto tono o soffio da insufficienza mitralica durante l'episodio doloroso
Angina instabile	10-20 min	Simile all'angina, ma spesso più intenso	Simile all'angina	Simile all'angina, ma si presenta con bassi livelli di sforzo o anche a riposo
Infarto miocardico acuto	Variabile; spesso più di 30 min	Simile all'angina, ma spesso più intenso	Simile all'angina	Non alleviato dalla nitroglicerina Può essere associato a segni di scompenso cardiaco o aritmie
Stenosi aortica	Episodi recidivanti come descritto per l'angina	Come descritto per l'angina	Come descritto per l'angina	Soffio telesistolico che si irradia alle carotidi
Pericardite	Da ore a giorni; il dolore può essere episodico	Trafittivo	Retrosternale o verso l'apice cardiaco; può irradiarsi alla spalla sinistra	Può essere alleviato dal sedersi o dal piegarsi in avanti Rumori da sfregamento pericardico
Dissezione aortica	Dolore incessante a esordio improvviso	Lacerante o a coltellata	Torace anteriore, spesso si irradia al dorso tra le scapole	Associato a ipertensione e/o malattia del collagene (per es., sindrome di Marfan) Soffio da insufficienza aortica, sfregamento pericardico, tamponamento pericardico o perdita dei polsi periferici
Embolia polmonare	Esordio improvviso; da diversi minuti a poche ore	Pleuritico	Spesso laterale, dal lato dell'embolia	Dispnea, tachipnea, tachicardia e ipotensione
Ipertensione polmonare	Variabile	Oppressivo	Sottosternale	Dispnea e segni di aumento della pressione venosa, tra cui edema e distensione venosa giugulare
Polmonite o pleurite	Variabile	Pleuritico	Unilaterale, spesso localizzato	Dispnea, tosse, febbre, rantoli, sfregamenti occasionali
Pneumotorace spontaneo	Esordio improvviso; diverse ore	Pleuritico	Laterale, dal lato del pneumotorace	Dispnea, riduzione del murmure vescicolare dal lato del pneumotorace
Reflusso esofageo	10-60 min	Urente	Sottosternale, epigastrico	Peggiorato dal riposo postprandiale in posizione supina Attenuato dagli antacidi
Spasmo esofageo	2-30 min	Oppressivo, a banda, urente	Retrosternale	Può simulare l'angina
Ulcera peptica	Prolungata	Urente	Epigastrico, sottosternale	Attenuato dall'ingestione di cibo e dagli antacidi
Colecistopatia	Prolungata	Urente, oppressivo	Epigastrico, al quadrante superiore destro dell'addome, sottosternale	Può seguire i pasti
Malattia muscoloscheletrica	Variabile	Sordo	Variabile	Aggravato dai movimenti Può essere evocato dalla pressione localizzata
Herpes zoster	Variable	Trafittivo o urente	Distribuzione dermatomerica	Rash vescicolare nell'area dolente
Disturbi emotivi e psichiatrici	Variabile; può essere fugace	Variabile	Variabile; può essere retrosternale	Particolari situazioni possono scatenare i sintomi Ansia o depressione spesso evidenziabili con un'attenta anamnesi

o alla somministrazione di vasodilatatori coronarici. Nonostante la possibilità che il dolore toracico derivi da ischemia del miocardio, in questi pazienti la prognosi è eccellente.

Pericardite (Vedi anche Cap. 232) Nella pericardite il dolore è ritenuto secondario all'infiammazione dell'adiacente pleura parietale, poiché la maggior parte del pericardio è probabilmente insensibile al dolore. Perciò la pericardite infettiva, che usualmente coinvolge le superfici della pleura adiacente, tende a essere associata a dolore, mentre le condizioni che causano solo infiammazione locale (per es., infarto del miocardio e/o uremia) e il tamponamento miocardico tendono a produrre un dolore lieve o a essere indolori.

L'adiacente pleura parietale riceve la sua innervazione sensitiva da diverse sorgenti, cosicché il dolore della pericardite può essere avvertito in aree che vanno dalla spalla al collo, all'addome e al dorso. Tipicamente, il dolore è retrosternale ed è aggravato dalla tosse, dal respiro profondo e dai cambiamenti di posizione, tutti fattori che provocano movimenti delle superfici pleuriche. Il dolore è spesso aggravato dalla posizione supina e alleviato dalla posizione seduta o piegata in avanti. Meno comune è un dolore gravativo stabile che simula un infarto miocardico acuto.

Malattie dell'aorta (Vedi anche Cap. 242) La *dissezione aortica* è una condizione potenzialmente fatale dovuta al diffondersi di un ematoma subintimale entro la parete aortica. L'ematoma può svilupparsi a partire da una lacerazione dell'intima dell'aorta o a causa della rottura dei vasa vasorum all'interno della tonaca media dell'aorta. Questa sindrome si può realizzare dopo traumi dell'aorta, compresi quelli dovuti a incidenti automobilistici o a procedure mediche nel corso delle quali cateteri o pompe con palloncini intraortici danneggino l'intima dell'aorta. Dissezioni non traumatiche sono rare in assenza di ipertensione arteriosa e/o condizioni associate a deterioramento delle componenti elastiche o muscolari della media all'interno della parete aortica. La degenerazione cistica della media si osserva in diverse malattie del tessuto connettivo, comprese le sindromi di Marfan e di Ehlers-Danlos. Circa la metà di tutte le dissezioni aortiche nelle donne sotto i 40 anni di età si verifica durante la gravidanza.

Quasi tutti i pazienti con dissezione acuta presentano intenso dolore toracico, ma alcuni pazienti con dissezione cronica non manifestano sintomi. Diversamente dal dolore della cardiopatia ischemica, quello dovuto a dissezione aortica tende a raggiungere rapidamente l'acme, provocando spesso un collasso a causa della sua intensità. Generalmente viene insegnato che gli aggettivi usati per descrivere il dolore riflettono il processo in atto nelle pareti aortiche – "lacerante" e "squarciante"; dati più recenti, tuttavia, indicano che, alla presentazione, il sintomo più comune è l'improvvisa insorgenza di un dolore grave e trafittivo. La localizzazione spesso è correlata alla sede e all'estesione della dissezione. La dissezione che inizia nell'aorta ascendente e si estende all'aorta discendente, pertanto, tende a causare dolore anteriormente sul torace, fino a estendersi al dorso, tra le scapole.

I reperti obiettivi possono anche rispecchiare l'estensione della dissezione aortica che compromette il flusso nelle arterie che da essa si diramano. La perdita del polso arterioso in una o entrambe le braccia, un ictus o una paraplegia, quindi, possono essere tutte conseguenze catastrofiche della dissezione aortica. Gli ematomi che si estendono in direzione prossimale e coinvolgono le coronarie o l'apparato valvolare aortico possono provocare un infarto miocardico acuto o un'insufficienza aortica acuta. La rottura dell'ematoma nello spazio pericardico provoca tamponamento pericardico.

Un'altra malattia dell'aorta che può causare dolore toracico è l'*aneurisma dell'aorta toracica*. Gli aneurismi aortici sono frequentemente asintomatici, ma possono provocare dolore toracico o altri sintomi per compressione delle strutture adiacenti. Il dolore tende a essere costante, profondo e talvolta molto intenso.

Embolia polmonare (Vedi anche Cap. 256) Si ritiene che il dolore toracico da embolia polmonare sia dovuto a distensione dell'arteria polmonare o a infarto di un segmento del polmone adiacente alla pleura. L'embolia polmonare massiva può provocare un dolore retrosternale suggestivo di infar-

to miocardico acuto. Più comunemente, piccoli emboli provocano infarti polmonari focali che causano dolore laterale e di tipo pleuritico. I sintomi di accompagnamento comprendono la dispnea e, occasionalmente, l'emottisi. Generalmente si riscontra tachicardia. Determinate alterazioni elettrocardiografiche, sebbene non sempre riscontrabili, possono confermare la diagnosi.

Pneumotorace (Vedi anche Cap. 257) L'insorgenza improvvisa di un dolore toracico di tipo pleuritico, accompagnato da difficoltà respiratoria, deve far sorgere il sospetto diagnostico di pneumotorace spontaneo o di embolia polmonare. Tali condizioni possono manifestarsi in assenza di un evento scatenante, in soggetti senza affezioni polmonari, come pure in conseguenza di malattie polmonari.

Polmonite o pleurite (Vedi anche Capp. 251 e 257) Le malattie del polmone che danneggiano la pleura e causano infiammazione usualmente provocano un dolore acuto, a coltellata, che si aggrava con l'inspirazione e la tosse.

Malattie gastrointestinali (Vedi anche Cap. 286) Un dolore esofageo da reflusso di acido proveniente dallo stomaco, da spasmo, ostruzione o altri tipi di lesione può essere difficile da distinguere dalle sindromi miocardiche. Il reflusso acido tipicamente causa un dolore urente profondo, che può essere esacerbato dall'alcol, dall'acido acetilsalicilico o da alcuni cibi; questo dolore è spesso alleviato dagli antiacidi o da altre terapie che riducano l'acidità. Il reflusso acido tende a essere esacerbato dalla posizione sdraiata e può aggravarsi nel primo mattino quando lo stomaco non contiene cibo, che può neutralizzare l'acidità gastrica.

Lo spasmo esofageo si può realizzare in presenza o in assenza di reflusso acido e provoca un dolore compressivo indistinguibile dall'angina. Un pronto miglioramento dello spasmo esofageo è spesso ottenuto con farmaci antianginosi, come la nifedipina sublinguale, il che provoca ulteriore confusione tra queste sindromi. Un dolore toracico può anche derivare da lesioni dell'esofago, come la lacerazione di Mallory-Weiss causata da vomito intenso.

Anche malattie del segmento gastrointestinale sottodiaframmatico, come la *malattia ulcerosa peptica*, le *malattie delle vie biliari* e la *pancreatite*, possono causare dolore toracico. Queste condizioni causano di solito dolore addominale in associazione con senso di peso toracico e i sintomi non sono solitamente correlati a uno sforzo. Il dolore della malattia ulcerosa si manifesta 60-90 minuti dopo i pasti, quando la produzione acida postprandiale non è più neutralizzata dal cibo presente nello stomaco. La colecistite causa un dolore intenso un'ora o più dopo i pasti.

Malattie neuromuscolari Una *discopatia cervicale* può causare dolore toracico per compressione delle radici nervose. Un dolore a distribuzione dermatomerica può anche essere provocato da *crampi muscolari intercostali* o dall'*herpes zoster*. Il dolore toracico dovuto a herpes zoster può manifestarsi prima che si rendano evidenti le lesioni cutanee.

Sindromi condrocostali e *condrosternali* sono le cause più comuni di dolore toracico anteriore di origine muscoloscheletrica. Solo occasionalmente sono presenti i segni obiettivi di una costocondrite, cioè tumefazione, arrossamento e aumento della temperatura locale (sindrome di Tietze). Il dolore è solitamente fugace e acuto, ma alcuni pazienti sperimentano un dolore gravativo che dura alcune ore. La pressione diretta sulle articolazioni condrocostali e condrosternali può riprodurre il dolore in queste e altre sindromi muscoloscheletriche. L'artrite della spalla e della colonna e le borsiti possono anch'esse provocare dolore toracico. In alcuni pazienti la presenza di queste condizioni patologiche in associazione con un'ischemia miocardica rende più difficile la valutazione dei sintomi.

Disturbi emotivi e psichiatrici Fino al 10% dei pazienti che si presentano al pronto soccorso con dolore toracico acuto ha un attacco di panico o altri disturbi emotivi. I sintomi in questi soggetti sono assai variabili, ma frequentemente il dolore precordiale è descritto come tensione viscerale o dolenzia che dura più di 30 minuti. Alcuni pazienti forniscono altre descrizioni atipiche, come un dolore fugace, acuto e/o localizzato a una piccola zona. L'ECG può essere difficile da interpretare se l'iperventilazione causa anomalie del tratto ST o dell'onda T. Un'anamnesi accurata può evidenziare elementi di depressione, precedenti attacchi di panico, disturbi di somatizzazione, agorafobia o altre fobie.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Dolore toracico

La valutazione del paziente con dolore toracico deve avere due obiettivi: porre la diagnosi e stabilire la sicurezza del piano di trattamento immediato. Questo ultimo punto è spesso il più importante quando il paziente ha una precordialgia acuta, come nei casi osservati al pronto soccorso. In queste circostanze, il medico deve concentrarsi sull'identificazione dei pazienti che necessitano di interventi urgenti, allo scopo di diagnosticare o curare condizioni patologiche potenzialmente pericolose per la vita, tra le quali figurano la cardiopatia ischemica, la dissezione acuta dell'aorta, l'embolia polmonare e il pneumotorace iperteso. Se tali condizioni non sono probabili, il medico deve decidere se dimettere il paziente, ricoverarlo in un reparto diverso dall'unità coronarica o eseguire immediatamente un test da sforzo. La tabella 13-3 riporta una sequenza di domande che possono essere usate nella valutazione del paziente con dolore toracico, con le entità diagnostiche più importanti da considerare in ogni fase della valutazione.

TABELLA 13-3 CONSIDERAZIONI IMPORTANTI NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON DOLORE TORACICO

1. Il dolore precordiale potrebbe essere dovuto a una condizione acuta, potenzialmente fatale, che richiede un immediato ricovero e una valutazione approfondita?

Cardiopatia	Embolia polmonare acuta
Dissezione aortica	Pneumotorace spontaneo

2. Altrimenti, la precordialgia potrebbe essere dovuta a una condizione cronica probabilmente in grado di causare gravi complicanze?
   - Angina stabile
   - Stenosi aortica
   - Ipertensione polmonare
3. Altrimenti, la precordialgia potrebbe essere dovuta a una condizione acuta che può regredire in seguito a uno specifico trattamento?
   - Pericardite
   - Polmonite/pleurite
   - Herpes zoster
4. Altrimenti, la precordialgia potrebbe essere dovuta a una condizione cronica trattabile?

Reflusso esofageo	Discopatia cervicale
Spasmo esofageo	Artrite della spalla o della colonna
Ulcera peptica	Costocondrite
Malattia colecistica	Altre malaltie muscoloscheletriche
Altre malattie gastrointestinali	Stato d'ansia

DOLORE TORACICO ACUTO Nei pazienti con dolore toracico acuto il medico deve in primo luogo valutare lo stato emodinamico e respiratorio. Se l'uno e l'altro sono compromessi, il trattamento iniziale dovrebbe focalizzarsi sulla stabilizzazione del paziente prima di continuare la valutazione diagnostica. Se il paziente non richiede interventi di emergenza, un'anamnesi attenta, l'esame obiettivo e gli adeguati esami di laboratorio dovrebbero essere eseguiti subito per valutare il rischio di condizioni potenzialmente fatali.

I medici che visitano i pazienti presso il proprio studio non dovrebbero presumere che questi ultimi non presentino una malattia ischemica acuta, anche se la prevalenza può essere inferiore. Le cause legali per responsabilità professionale in relazione a infarti del miocardio non diagnosticati nel corso di visite presso lo studio medico stanno diventando sempre più frequenti e, in molti di tali casi, non era stato eseguito un ECG. La prevalenza di pazienti ad alto rischio visitati presso lo studio potrebbe essere in aumento a causa del congestionamento dei reparti di pronto soccorso.

In entrambe le situazioni, l'*anamnesi* deve prevedere domande relative alla qualità e alla localizzazione del dolore toracico. (Tab. 13-2). Al paziente si dovrebbero anche rivolgere domande sulle modalità di inizio del dolore e sulla sua durata. L'ischemia miocardica è usualmente associata a una graduale intensificazione dei sintomi nell'arco di alcuni minuti. Un dolore fugace o della durata di alcune ore senza alterazioni elettrocardiografiche non è probabilmente di origine ischemica. Sebbene la presenza di fattori di rischio per coronaropatia possa far ritenere che la diagnosi debba orientarsi in tal senso, l'assenza di questi fattori di rischio non comporta una diminuzione tale della probabilità di ischemia da indurre a dimettere il paziente.

L'ampia irradiazione del dolore toracico rende più probabile che esso sia da attribuire a un infarto del miocardio. L'irradiazione del dolore toracico al braccio sinistro è frequente in caso di cardiopatia ischemica acuta, ma anche l'irradiazione al braccio destro è altamente compatibile con tale diagnosi. La figura 13-1 illustra le stime, derivanti da numerosi studi, dell'impatto di vari aspetti clinici desunti dall'anamnesi sulla probabilità che un paziente presenti un infarto acuto del miocardio.

Il dolore alla spalla destra è frequente anche nella colecistite acuta, che però si accompagna a dolore addominale piuttosto che toracico. Il

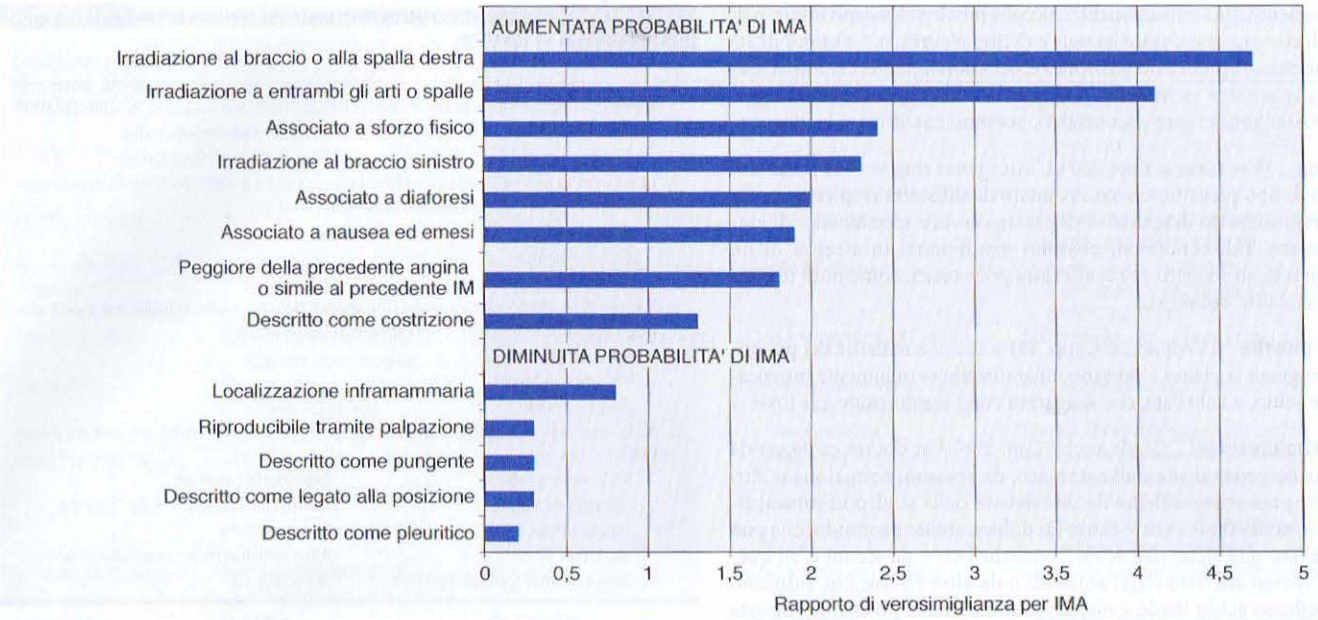


FIGURA 13-1 Impatto delle caratteristiche del dolore toracico sulle probabilità di infarto miocardico acuto (IMA). (*Figura elaborata in base a dati di Swap e Nagurney.*)

dolore toracico con irradiazione interscapolare deve far sorgere il sospetto di una dissezione aortica.

L'*esame obiettivo* dovrebbe comprendere la valutazione della pressione arteriosa in ambedue gli arti superiori e dei polsi arteriosi in entrambi gli arti inferiori. La scarsa perfusione di un arto può essere dovuta a una dissezione aortica che abbia compromesso il flusso verso un'arteria che si dirama dall'aorta. L'auscultazione toracica può evidenziare una diminuzione dei suoni polmonari, uno sfregamento pleurico o alterazioni indicative di pneumotorace, embolia polmonare, polmonite o pleurite. Il pneumotorace iperteso può causare la deviazione della trachea rispetto alla linea mediana, in direzione opposta a quella del pneumotorace stesso. L'esame obiettivo cardiaco deve indagare circa la presenza di eventuali sfregamenti pericardici, di soffi sistolici e diastolici, nonché di un terzo e di un quarto tono cardiaco. Quando il dolore toracico ha un'origine muscoloscheletrica, la pressione sulla parete toracica può riprodurre i sintomi: è importante che il medico domandi al paziente se il dolore toracico viene riprodotto completamente, prima di escludere condizioni patologiche più gravi all'origine delle manifestazioni rilevate.

L'*ECG* è un esame essenziale negli adulti con dolore toracico non dovuto a un'evidente causa traumatica. In questi pazienti la presenza di alterazioni elettrocardiografiche compatibili con ischemia o infarto (vedi Cap. 221) è associata a un alto rischio di infarto miocardico acuto o angina instabile (Tab. 13-4); tali pazienti dovrebbero essere ricoverati in un reparto dotato di strumenti per il monitoraggio elettrocardiografico e attrezzature adatte per il trattamento dell'arresto cardiaco. L'assenza di tali alterazioni non esclude la cardiopatia ischemica, ma il rischio di gravi complicanze è basso nei pazienti con elettrocardiogramma normale o caratterizzato solo da alterazioni non specifiche del tratto ST-T. Se questi pazienti non sono considerati idonei per un'immediata dimissione, vanno sottoposti in tempi rapidi a un test da sforzo.

Nella valutazione iniziale del dolore precordiale acuto rivestono un ruolo importante i marcatori di danno miocardico. Quelli più comunemente ricercati sono la creatinchinasi (CK), la CK-MB e le troponine cardiache (I e T). Sono state approntate prove rapide per il rilievo delle troponine cardiache, effettuabili al letto del malato. Tali indagini si sono dimostrate sufficientemente accurate ai fini prognostici e per indirizzare il trattamento. Alcuni dati indicano l'utilità di altri marcatori, quali la mioglobina sierica, la proteina C-reattiva (PCR), il fattore di crescita placentare, la mieloperossidasi e il peptide natriuretico di tipo B. Il ruolo di questi marcatori è in corso di valutazione. Singoli valori di ognuno di questi marcatori non hanno una sensibilità sufficiente a consentire di escludere l'infarto miocardico acuto o prevedere la comparsa di complicanze. La decisione di dimettere un paziente, pertanto, non dovrebbe essere presa sulla base di singoli riscontri negativi a questi test.

I test di stimolazione non sono indicati nei pazienti con dolore toracico in atto. In questi soggetti occorre prendere in considerazione la scintigrafia perfusionale miocardica a riposo; una scintigrafia normale riduce la probabilità di coronaropatia e può evitare un inutile ricovero di pazienti a basso rischio. Alcuni promettenti risultati preliminari indicano che la tomografia computerizzata (TC) a 64 strati e la risonanza magnetica (RM) cardiaca potrebbero essere sufficientemente accurate nel diagnosticare la coronaropatia, tanto da diventare di uso diffuso nei pazienti con dolore toracico in cui la diagnosi non sia sufficientemente chiara.

Spesso si fa ricorso a tentativi terapeutici con somministrazione di nitroglicerina per via sublinguale, oppure somministrazione di antiacidi o, ancora, nei pazienti ambulatoriali, somministrazione di un inibitore della pompa protonica. È un errore assumere che una risposta positiva all'uno o all'altro di questi farmaci chiarisca la diagnosi. Benché tali informazioni siano spesso utili, la risposta può essere dovuta a un effetto placebo. Pertanto, un'ischemia miocardica non dovrebbe mai essere esclusa solamente in base a una risposta positiva alla terapia antiacida. Analogamente, l'incapacità della nitroglicerina di ridurre il dolore non esclude la diagnosi di coronaropatia.

Se l'anamnesi del paziente e/o l'esame obiettivo sono compatibili con una dissezione aortica, indagini radiologiche dovrebbero essere prontamente eseguite per valutare l'aorta, a causa dell'alto rischio di complicanze catastrofiche connesse a questa condizione. Esami appropriati in-

TABELLA 13-4 PREVALENZA DELL'INFARTO DEL MIOCARDIO E DELL'ANGINA INSTABILE TRA I VARI SOTTOGRUPPI DI PAZIENTI CON DOLORE TORACICO ACUTO VISITATI AL PRONTO SOCCORSO

Riscontri	Prevalenza dell'infarto del miocardio (%)	Prevalenza dell'angina instabile (%)
Elevazione del segmento ST (≥1 mm) od onde Q all'ECG, precedentemente non note	79	12
Ischemia o alterazioni dell'ECG non preesistenti (depressione del segmento ST ≥1 mm od onde ischemiche)	20	41
Nessuna delle precedenti alterazioni ECG, ma anamnesi precedente di angina o infarto del miocardio (anamnesi di attacchi cardiaci o uso di nitroglicerina)	4	51
Nessuna delle precedenti alterazioni ECG né anamnesi precedente di angina o infarto del miocardio (anamnesi di attacchi cardiaci o uso di nitroglicerina)	2	14

Nota: ECG, elettrocardiogramma.
Fonte: *Brigham and Women's Hospital Chest Pain Study*, 1997-1999; dati non pubblicati.

cludono la TC del torace con mezzo di contrasto, la RM o l'ecocardiografia transesofagea.

Un'embolia polmonare acuta dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con sintomi respiratori, dolore toracico di tipo pleuritico, emottisi o una storia di tromboembolia venosa o anomalie della coagulazione. Gli esami iniziali comprendono solitamente un'angio-TC o una scintigrafia polmonare, a volte in combinazione con l'ecografia venosa degli arti inferiori o il test del D-dimero.

Se il paziente con precordialgia acuta non mostra evidenze di condizioni pericolose per la vita, il medico dovrebbe concentrarsi sulle gravi malattie croniche in grado di causare complicanze importanti; tra queste, la più comune è l'angina stabile. L'esecuzione precoce di un ECG sotto sforzo, di un'ecografia sotto stress o di una scintigrafia sotto stress, sia in ambulatorio sia in ospedale, è una strategia attualmente accettata per la valutazione dei pazienti a basso rischio. Il test da sforzo non è indicato, comunque, nei pazienti che: 1) riferiscono un dolore a riposo ritenuto di origine ischemica; 2) presentano alterazioni elettrocardiografiche compatibili con ischemia non precedentemente note.

Nei pazienti con dolore toracico continuo senza evidenza di condizioni pericolose per la vita dovrebbero essere ricercate le condizioni patologiche che più probabilmente potrebbero regredire in seguito a un trattamento immediato (Tab. 13-3). La pericardite può essere suggerita dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dall'ECG (Tab. 13-2). In questi pazienti il medico dovrebbe valutare attentamente l'andamento del polso pressorio e considerare la possibilità di eseguire l'ecocardiogramma per evidenziare un tamponamento pericardico imminente. La radiografia del torace può essere utile per valutare la possibilità di una malattia polmonare.

LINEE GUIDA E PROCEDURE FONDAMENTALI PER IL DOLORE TORACICO ACUTO

Linee guida per la valutazione iniziale dei pazienti con dolore toracico acuto sono state sviluppate dall'American College of Cardiology, dall'American Heart Association e da altre organizzazioni. Queste linee guida consigliano l'esecuzione di un ECG praticamente in tutti i pazienti con dolore toracico senza una causa evidente di natura non cardiaca. È altresì consigliata l'effettuazione di un esame radiologico del torace nei pazienti con segni o sintomi compatibili con una possibile diagnosi di scompenso cardiaco congestizio, valvulopatia, pericardite oppure aneurisma dell'aorta (con eventuale dissezione).

Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association relative ai test da sforzo sono favorevoli al loro impiego nei pazienti a basso rischio che si presentano in pronto soccorso, così come in alcuni pazienti a medio rischio selezionati. In ogni caso, queste linee guida sottolineano che il test da sforzo deve essere eseguito solo dopo che il paziente sia stato esaminato per l'individuazione di segni di alto rischio o altri indicatori che ne consiglino il ricovero.

In molti centri sono state adottate procedure specifiche e altre forme di linee guida allo scopo di aumentare l'efficienza e la rapidità del trattamento dei pazienti con manifestazioni di cardiopatia ischemica acuta ad alto rischio. Tali linee guida mettono in rilievo le seguenti strategie:

- Rapida identificazione e pronto trattamento dei pazienti nei quali è probabile che la terapia di riperfusione in emergenza possa portare a un miglioramento del decorso. La riperfusione può essere effettuata sia mediante interventi coronarici percutanei, sia attraverso la somministrazione di farmaci trombolitici.
- Ricovero in unità di cura non coronarica per i pazienti con basso rischio di complicanze, come i soggetti senza alterazioni ischemiche di nuova insorgenza all'ECG e senza dolore toracico in atto. Tali pazienti possono generalmente essere tenuti in osservazione, essere sottoposti rapidamente a un test da sforzo o essere dimessi. La stratificazione del rischio può essere elaborata attraverso l'uso di specifici algoritmi multivariati prospetticamente convalidati e pubblicati.
- Riduzione della durata della degenza nell'unità coronarica e in ospedale. La durata minima della degenza sotto monitoraggio consigliata per un paziente che non presenti ulteriori sintomi è stata recentemente ridotta a 12 ore o meno, sempre che sia possibile eseguire il test da sforzo o siano disponibili altre tecnologie atte alla stratificazione del rischio.

DOLORE TORACICO NON ACUTO

Il trattamento dei pazienti che non richiedono il ricovero dovrebbe mirare a identificare la causa dei sintomi e la probabilità di complicanze importanti. Nei pazienti con sospetta malattia coronarica gli esami non invasivi sono utili sia per la diagnosi di coronaropatia, sia per identificare i pazienti ad alto rischio di coronaropatia che potrebbero beneficiare della rivascolarizzazione. Le cause gastrointestinali di dolore toracico possono essere valutate per mezzo dell'endoscopia o di studi radiologici oppure, per esclusione, con protocolli di terapia medica. Le condizioni emotive e psichiatriche meritano una valutazione e un trattamento appropriati. I risultati di studi randomizzati indicano che la terapia cognitiva e gli interventi di gruppo conducono a una diminuzione dei sintomi in tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

Brennan M-L et al: Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. N Engl J Med 349:1595, 2003

Gibbons RJ et al: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Available at *www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/dirindex.htm*. Accessed on January 22, 2006

Gibson PB et al: Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain. J Am Coll Cardiol 39:999, 2002

Heeschem C et al: Prognostic value of placental growth factor in patients with chest pain. JAMA 291:435, 2004

Kwong RY et al: Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. Circulation 197:531, 2003

Leber AW et al: Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions of 64-slice computed tomography. J Am Coll Cardiol 46:147, 2005

Swap CJ, Nagurney JT: Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA 294:2623, 2005

Tong KL et al: Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis in Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 46:928, 2005

Tsai TT et al: Acute aortic syndromes. Circulation 205:3802, 2005

14 Dolore addominale

William Silen

Il dolore addominale acuto è per il medico uno dei sintomi più difficili da interpretare correttamente e, poiché spesso richiede un intervento terapeutico urgente, la sua natura deve essere prontamente riconosciuta, avendo consapevolezza che, diversamente da altre situazioni cliniche, non è possibile disporre di tempi diagnostici più lunghi. In poche altre situazioni cliniche sono richieste maggiore esperienza e capacità di giudizio, poiché è possibile prevedere il più drammatico degli eventi attraverso il riconoscimento di sintomi e segni apparentemente trascurabili e mai, come in questo caso, la raccolta di un'anamnesi dettagliata e l'esecuzione meticolosa dell'esame obiettivo sono della massima importanza. La classificazione eziologica riportata nella tabella 14-1, anche se incompleta, può essere adottata come sistema di riferimento per la valutazione dei pazienti con dolore addominale.

La diagnosi di "addome acuto o chirurgico" è inaccettabile perché fallace ed erronea. Può accadere, infatti, che l'addome acuto più evidente non richieda l'intervento chirurgico e che un dolore addominale di lieve entità, invece, sia sintomo iniziale di condizioni morbose che necessitano di un urgente trattamento chirurgico. Pertanto, ogni paziente con dolore addominale di recente insorgenza richiede una pronta e accurata valutazione allo scopo specifico di ottenere una diagnosi precisa.

ALCUNI MECCANISMI PATOGENETICI DEL DOLORE ADDOMINALE

Infiammazione del peritoneo parietale Questo tipo di dolore è acuto, continuo e localizzato in corrispondenza dell'area peritoneale infiammata, dal momento che gli stimoli algogeni sono veicolati da fibre nervose somatiche provenienti dal peritoneo parietale. L'intensità del dolore dipende dal tipo e dalla quantità di sostanza estranea a cui rimane esposta la superficie peritoneale in un dato periodo di tempo. Così, l'improvvisa liberazione nel peritoneo di piccole quantità di acido gastrico *sterile* provoca un dolore notevolmente più

TABELLA 14-1 ALCUNE IMPORTANTI CAUSE DI DOLORE ADDOMINALE

Dolore di origine nell'addominale
Infiammazione del peritoneo parietale
Contaminazione batterica
Perforazione dell'appendice o di un altro viscere
Malattia infiammatoria pelvica
Irritazione chimica
Perforazione di ulcera
Pancreatite
Dolore ovulatorio
Ostruzione meccanica di visceri cavi
Ostruzione del tenue o del crasso
Ostruzione dell'albero biliare
Ostruzione dell'uretere
Disturbi vascolari
Embolia o trombosi
Rottura di vasi
Occlusione da compressione o da torsione
Anemia a cellule falciformi
Parete addominale
Torsione o trazione mesenterica
Traumi o infezioni muscolari
Distensione di superfici viscerali, per es. da emorragia
Capsule, epatica o renale
Infiammazione di un viscere
Appendicite
Febbre tifoide
Tiflite
Dolore riferito da cause extra-addominali
Cardiotoraciche
Infarto miocardico acuto
Miocardite, endocardite, pericardite
Scompenso cardiaco congestizio
Polmonite
Embolia polmonare
Pleurodinia
Pneumotorace
Empiema
Malattie esofagee; spasmo, rottura, infiammazione
Genitali
Torsione del testicolo
Cause metaboliche
Diabete
Uremia
Iperlipidemia
Iperparatiroidismo
Insufficienza surrenalica acuta
Febbre mediterranea familiare
Porfiria
Deficit di inibitore della C'1 esterasi (edema angioneurotico)
Cause neurologiche/psichiatriche
Herpes zoster
Tabe dorsale
Causalgia
Radiculite da infezioni o artrite
Compressione del midollo spinale o delle radici nervose
Disturbi funzionali
Disturbi psichiatrici
Cause tossiche
Avvelenamento da piombo
Avvelenamenti da insetti o altri animali
Puntura del ragno vedova nera
Morsi di serpenti
Meccanismi incerti
Astinenza da narcotici
Colpo di calore

acuto della stessa quantità di materiale fecale a pH neutro, grossolanamente contaminato; il succo pancreatico, ricco di enzimi attivi, produce dolore e infiammazione maggiori della stessa quantità di bile sterile priva di potenti attività enzimatiche; il sangue e l'urina si comportano da irritanti così blandi che la loro presenza può rimanere misconosciuta se il contatto con il peritoneo non è stato improvviso e massivo. Nei casi di contaminazione batterica, come accade nella malattia infiammatoria pelvica, il dolore, che solitamente è di lieve entità nelle fasi precoci della malattia, diventa più intenso quando, in seguito alla replicazione batterica, vengono prodotte sostanze irritanti.

La rapidità con cui il materiale irritante viene a contatto con il peritoneo è così importante che l'ulcera perforata può presentarsi con quadri clinici completamente diversi, in relazione solamente alla velocità con cui il secreto gastrico passa nella cavità peritoneale.

Nella peritonite il dolore è accentuato invariabilmente dalla pressione o da modificazioni di tensione del peritoneo, prodotte sia dalla palpazione sia dal movimento, come quello provocato dalla tosse o dagli starnuti. Pertanto, in corso di peritonite il paziente giace immobile a letto, attento a evitare ogni minimo movimento, a differenza dei pazienti in preda a dolore colico che si contorcono incessantemente.

Altro segno caratteristico di irritazione peritoneale è lo spasmo riflesso della muscolatura addominale del segmento corporeo interessato, la cui entità dipende dalla sede del processo infiammatorio, dalla velocità con cui esso si sviluppa e dall'integrità del sistema nervoso. Nel caso, infatti, di una perforazione dell'appendice in sede retrocecale o di un'ulcera nella retrocavità degli epiploon, la contrattura spastica della muscolatura addominale può essere minima o assente a causa dell'effetto protettivo esercitato dai visceri soprastanti. L'intensità dello spasmo muscolare si riduce se il processo a carico del peritoneo si sviluppa lentamente. Peraltro, nei pazienti psicotici o negli anziani debilitati, con ottundimento cerebrale e in gravi condizioni generali, eventi drammatici come la perforazione di un'ulcera, tali da richiedere un intervento terapeutico urgente, possono essere associati a dolore e spasmo muscolare addominale di lieve entità o, talora, non riscontrabili.

Ostruzione di visceri cavi Il dolore da ostruzione di organi cavi addominali viene classicamente descritto come intermittente o colico. Tuttavia, la mancanza di tale caratteristica non deve ingannare, poiché la distensione di un viscere cavo può accompagnarsi a dolore continuo con esacerbazioni solo occasionali. Esso non è ben localizzato come il dolore prodotto dall'infiammazione del peritoneo parietale.

Se l'ostruzione è a livello dell'intestino tenue, il dolore di tipo colico è peri- o sovraombelicale e non ben localizzabile; inoltre, con il progressivo distendersi della parete intestinale e la conseguente perdita del tono muscolare, esso tende a ridursi di intensità. Per l'ulteriore sovrapporsi di uno strozzamento, il dolore può irradiarsi dorsalmente e inferiormente nella regione lombare, se vi è stiramento della radice del mesentere. Per contro, nell'occlusione dell'intestino crasso il dolore, sempre di tipo colico, è di minore intensità, sottombelicale e, di solito, si irradia alla regione lombare.

Le vie biliari, benché siano visceri cavi, quando si dilatano *bruscamente*, piuttosto che un dolore di tipo colico producono un dolore continuo; pertanto, la definizione di *colica biliare* è impropria ed erronea. Una distensione *acuta* della colecisti generalmente provoca un dolore che ha sede nell'ipocondrio destro e che si irradia dorsalmente nella regione toracica e all'angolo scapolare di destra; se viene interessato il coledoco, invece, il dolore è localizzato in sede epigastrica e si irradia dorsalmente e superiormente nella regione lombare. Tuttavia sono frequenti notevoli variazioni, tali da rendere difficile una simile discriminazione; infatti, il tipico dolore sottoscapolare e/o la sua irradiazione in sede lombare sono frequentemente assenti. Se, invece, la dilatazione delle vie biliari avviene lentamente e gradualmente, come nel carcinoma della testa del pancreas, il dolore può mancare del tutto o il paziente può accusare solamente una lieve sensazione dolorosa riferita all'epigastrio o all'ipocondrio destro. La dilatazione del dotto pancreatico si associa a un dolore che è simile a quello descritto per la dilatazione del coledoco ma, diversamente da quest'ultimo, generalmente si accentua con il decubito orizzontale, mentre si riduce se il paziente assume la posizione eretta.

L'ostruzione della vescica dà luogo a un dolore sordo, sovrapubico, solitamente di modesta intensità. Esso, tuttavia, può mancare del tutto in un paziente in stato di ottundimento cerebrale e l'unico segno di distensione vescicale può essere rappresentato da irrequietezza. Una brusca ostruzione della porzione intravescicale dell'uretere è invece caratterizzata dalla presenza di dolore intenso nei quadranti addominali inferiori, con irradiazione al pene, allo scroto e alla superficie mediale della coscia. Infine, nell'ostruzione della giunzione pieloureterale il dolore ha sede nell'angolo costovertebrale, mentre se l'ostruzione interessa i rimanenti tratti dell'uretere è localizzato al fianco, con frequente irradiazione anteriore in sede addominale, a un livello corrispondente a quello dell'ostruzione ureterale.

Malattie vascolari Malgrado l'esperienza dimostri il contrario, è opinione diffusa che il dolore nelle malattie vascolari a localizzazione intraddominale sia improvviso e drammatico. È vero, infatti, che il dolore da embolia o trombosi dell'arteria mesenterica superiore o da imminente rottu-

ra di un aneurisma dell'aorta addominale è intenso e diffuso, ma è anche vero che, frequentemente, una sintomatologia dolorosa modesta, continua e diffusa a tutto l'addome è presente almeno 2-3 giorni prima che si verifichi un collasso cardiocircolatorio o una peritonite. Dapprima, infatti, il paziente lamenta un dolore apparentemente poco significativo che, in questa fase, più che a un interessamento flogistico del peritoneo parietale è dovuto a iperperistalsi. Pertanto, in pazienti con probabile vasculopatia, la mancanza di segni di peritonite e la presenza, già da alcuni giorni, di un dolore continuo e diffuso a tutti i quadranti dell'addome è fortemente indicativa di occlusione dell'arteria mesenterica superiore. Inoltre, in presenza di un dolore addominale irradiato alla regione sacrale, al fianco o ai genitali, non deve mai essere trascurata l'eventualità che un aneurisma dell'aorta addominale sia prossimo alla rottura. Anche in questi casi, una sfumata sintomatologia dolorosa può precedere di diversi giorni la rottura e il collasso cardiocircolatorio.

Alterazioni della parete addominale Eventi morbosi a carico della parete addominale provocano generalmente un dolore di tipo continuo e acuto, associato a spasmo muscolare. Entrambi sono esacerbati dal movimento, dalla stazione eretta prolungata e dalla pressione. In presenza di un ematoma della guaina dei muscoli retti, oggi più frequentemente associato a terapia anticoagulante, è possibile apprezzare una massa nei quadranti addominali inferiori. Al fine di differenziare una miosite della parete addominale da un processo morboso intraddominale, che si manifesta con dolore nella stessa area, deve essere dimostrato il contemporaneo interessamento muscolare di altre sedi.

DOLORE RIFERITO NELLE MALATTIE EXTRADDOMINALI

Un difficile problema di diagnosi differenziale è rappresentato da quelle malattie del torace, della colonna vertebrale o dell'apparato genitale che possono esprimersi clinicamente con dolore riferito all'addome, poiché malattie dell'addome superiore come una colecistite acuta o un'ulcera perforata si accompagnano di frequente a complicanze intratoraciche. In ogni paziente con dolore addominale, specialmente se localizzato nei quadranti superiori, deve sempre essere presa in considerazione la possibile presenza di una malattia intratoracica. La sistematica e scrupolosa esecuzione dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, allo scopo di dimostrare la presenza o l'assenza di infarto miocardico o polmonare, polmonite, pericardite o malattie dell'esofago (le patologie intratoraciche che più frequentemente simulano emergenze addominali), è spesso in grado di fornire elementi diagnostici sufficientemente chiari. Una pleurite diaframmatica come conseguenza di un infarto polmonare o di una polmonite può provocare un dolore all'ipocondrio destro e alla regione sottoclaveare che va distinto da quello sottoscapolare causato da una dilatazione acuta delle vie biliari extraepatiche. Per una valutazione più precisa del dolore addominale è necessario talvolta un periodo di osservazione clinica della durata di alcune ore, durante le quali la ripetizione della descrizione del dolore e dell'esame obiettivo fornirà ulteriori elementi utili per pervenire alla diagnosi corretta o suggerirà gli esami più indicati.

Il dolore addominale provocato da malattie toraciche si associa a rigidità dell'emitorace interessato, con riduzione della frequenza e della profondità degli atti respiratori più marcata di quella osservata in corso di malattie intraddominali. Inoltre, mentre in queste ultime la contrattura di difesa della muscolatura addominale persiste sia nella fase inspiratoria sia in quella espiratoria, nelle malattie toraciche con espressione sintomatologica a livello dell'addome essa si riduce nell'inspirazione. La palpazione dell'area addominale sede del dolore, inoltre, non solo non provoca aumento del dolore, ma addirittura, come avviene in molti casi, sembra ridurne l'intensità. Quando coesistono malattie addominali e toraciche, il che accade frequentemente, può essere notevolmente difficile distinguere le une dalle altre. Per esempio, un paziente che risulti affetto da patologia delle vie biliari può lamentare un'epigastralgia in corso di infarto miocardico, come pure una colica biliare può presentarsi con precordialgia irradiata al braccio sinistro in un paziente con pregressa diagnosi di angina pectoris. **Si rimanda al capitolo 12 per la spiegazione dell'irradiazione del dolore a un'area precedentemente affetta da malattia.**

Il dolore riferito all'addome provocato da patologie a carico della colonna vertebrale che determinano compressione o irritazione delle radici nervose spinali aumenta caratteristicamente con la tosse, gli starnuti o la tensione della parete addominale e si accompagna a iperalgesia dei metameri corrispondenti. Infine, il dolore addominale provocato da malattie dei testicoli o delle vescicole seminali è generalmente accentuato da stimoli pressori anche molto lievi in queste sedi, è sordo e scarsamente localizzato.

CRISI ADDOMINALI DI ORIGINE METABOLICA

Alcune alterazioni del metabolismo possono provocare dolore addominale con caratteristiche simili a quello tipico delle affezioni propriamente intraddominali. Diversi sono i meccanismi patogenetici che ne stanno alla base. In corso di iperlipemia, per esempio, è la stessa malattia metabolica che può associarsi a una malattia a localizzazione addominale come la pancreatite, il che può condurre a un'inutile laparatomia se si ignora la causa primitiva. Episodi di dolore addominale grave possono essere provocati da un deficit di C'1 esterasi con edema angioneurotico associato. In tutti i casi in cui risulti difficile dimostrare con esattezza l'eziologia del dolore addominale deve essere presa in considerazione una possibile causa metabolica. Il dolore addominale è un sintomo caratteristico e tipico anche della febbre mediterranea familiare (vedi Cap. 323).

La diagnosi differenziale tra malattie metaboliche e affezioni specifiche dell'addome è spesso assai difficile e problematica. Per esempio, le porfirie e l'avvelenamento da piombo possono manifestarsi clinicamente con un dolore addominale simile a quello provocato da un'occlusione intestinale; sia in quest'ultima condizione sia nelle suddette patologie, infatti, è presente iperperistalsi di notevole entità. Nell'uremia e nel diabete, invece, il dolore è privo di caratteristiche specifiche, potendo essere, per intensità e localizzazione, assai variabile. D'altra parte, sia un'appendicite acuta sia un'occlusione intestinale possono precipitare una chetoacidosi diabetica, per cui – se dopo averne corretto lo squilibrio metabolico il dolore addominale dovesse persistere – va sospettata la presenza di una patologia organica sottostante. Altra causa metabolica di dolore addominale, certamente meno frequente delle precedenti, è l'avvelenamento da morso del ragno vedova nera, che provoca dolore addominale acuto e rigidità della muscolatura addominale e dorsale; quest'ultima area è raramente coinvolta in affezioni di origine specificamente addominale.

CAUSE NEUROGENE

Lesioni a carico delle fibre sensitive possono provocare un dolore causalgico. Si tratta di un dolore urente, solitamente localizzato nel territorio cutaneo di un dato nervo periferico, che può essere scatenato da stimoli anche lievi, come una debole stimolazione tattile o normali cambiamenti di temperatura, e che spesso è presente anche a riposo. Il rilievo di aree cutanee dolenti a distanza variabile l'una dall'altra può essere l'unico segno della pregressa lesione nervosa che ne ha provocato la comparsa. Benché il dolore possa essere provocato da una palpazione appena superficiale, non vi è rigidità della muscolatura addominale, né esso si modifica con gli atti del respiro. Inoltre, il dolore non ha alcun rapporto cronologico con il pasto e, di solito, non si osserva distensione addominale.

Il dolore che origina dai nervi o dalle radici spinali inizia e cessa improvvisamente, è lancinante (vedi Cap. 16), può essere causato da herpes zoster, artrite, tumori, ernia discale, diabete o sifilide, non è associato al pasto o a distensione addominale e non si modifica con il respiro. Come nelle crisi gastriche della tabe dorsale, è comune una contrattura della muscolatura addominale che, però, viene parzialmente alleviata o comunque non accentuata dalla palpazione. Circoscritto a pochi dermatomeri, si accompagna assai di frequente a iperestesia ed è sensibile ai movimenti della colonna vertebrale.

Caratteristiche diverse dai tipi di dolore fin qui descritti ha il dolore di natura funzionale, la cui patogenesi è difficile da definire. La sindrome dell'intestino irritabile è un'alterazione gastroenterica funzionale caratterizzata da dolore addominale e da alterazioni dell'alvo. La diagnosi è formulata in base a criteri clinici (vedi Cap. 290), dopo l'esclusione di anomalie strutturali dimostrabili. Gli episodi di dolore addominale sono spesso innescati dallo stress e il dolore varia considerevolmente quanto a tipo e localizzazione. La nausea e il vomito sono rari. La dolorabilità localizzata e lo spasmo muscolare sono incostanti o assenti. Le cause della sindrome dell'intestino irritabile e delle alterazioni funzionali a esso correlate non sono note.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Dolore addominale

Sono poche le affezioni dell'addome che richiedono un intervento terapeutico così urgente da costringere al rinvio di un metodico approccio diagnostico, indipendentemente dalle condizioni di gravità del paziente. Solo in caso di grave emorragia intraddominale in atto (per es., da rottura di aneurisma), con anemia acuta, il paziente deve essere immediatamente trasportato in sala operatoria; in tale circostanza occorrono però solo pochi minuti per rendersi conto della gravità del problema. È necessario agire con rapidità e risolutezza; una via venosa deve essere prontamente resa disponibile per l'infusione di un'adeguata quantità di liquidi e si deve procedere immediatamente all'intervento chirurgico.

Molti di questi pazienti, infatti, muoiono nell'attesa di esami non necessari come un elettrocardiogramma o un esame radiologico dell'addome senza mezzo di contrasto. *Quando è in atto un'emorragia intraddominale massiva non esistono controindicazioni all'intervento chirurgico.* Fortunatamente, situazioni di questo tipo sono relativamente rare. Quanto detto non si applica all'emorragia gastrointestinale, che può essere spesso trattata con altri mezzi (vedi Cap. 42).

Più di qualsiasi indagine di laboratorio o radiologica, di insostituibile valore è la raccolta di un'*anamnesi precisa e dettagliata*. Questa, nella diagnosi del dolore addominale, è talmente laboriosa che spesso viene trascurata, benché consenta da sola di porre la diagnosi nella maggior parte dei casi. Le indagini strumentali computerizzate non presentano alcun vantaggio rispetto alla semplice valutazione clinica. Spesso la diagnosi viene posta più rapidamente nei casi di dolore addominale *acuto* che in quelli di dolore addominale *cronico*. Poiché la sindrome del colon irritabile è una delle cause più comuni di dolore addominale, tale ipotesi diagnostica non deve mai essere trascurata (vedi Cap. 290). La localizzazione del dolore può essere utile per restringere la diagnosi differenziale (Tab. 14-2); tuttavia, è spesso più importante stabilire esattamente la *sequenza cronologica degli eventi* nella storia del paziente, avendo cura di porre solo domande opportune e di ascoltare attentamente ciò che dice il paziente; procedendo in questo modo, spesso sarà lo stesso paziente a suggerire la diagnosi. Devono essere sempre considerate possibili cause extraddominali del dolore e, se si tratta di una donna, deve essere raccolta un'attenta anamnesi per quanto concerne il ciclo mestruale. Narcotici e analgesici non devono necessariamente essere evitati fino a quando venga posta una diagnosi definitiva o istituito un programma terapeutico; è infatti improbabile che si verifichino errori diagnostici legati a una terapia analgesica condotta in modo adeguato.

Durante l'esame obiettivo, già la semplice ma attenta osservazione del paziente, per esempio dell'espressione del suo volto, della sua posizione nel letto o di come respira, può fornire utili informazioni. La quantità di dati che è possibile ottenere è direttamente proporzionale alla *delicatezza* e precisione dell'esaminatore. Infatti, se un paziente con peritonite viene visitato da un esaminatore in modo brusco, può diventare impossibile un'accurata valutazione clinica da parte di un secondo esaminatore. Così, per esempio, è del tutto inutile e crudele provocare un dolore di rimbalzo mentre si sta procedendo a una palpazione profonda in un paziente con sospetta peritonite. Lo stesso segno può essere riscontrato mediante una delicata percussione dell'addome (in questo modo si provoca ugualmente un dolore di rimbalzo, ma certamente meno intenso); quest'ultima manovra, peraltro, è più precisa nell'individuare la sede del dolore. Un dolore di rimbalzo, inoltre, può essere provocato semplicemente chiedendo al paziente di tossire. Si tenga anche presente che una palpazione brusca alla ricerca di un dolore di rimbalzo in un paziente agitato e preoccupato può provocarne la comparsa, insieme a una contrattura muscolare di difesa, anche se tale reperto era inizialmente del tutto assente. Una palpazione addominale effettuata con scarsa delicatezza, infine, può rendere non apprezzabile una colecisti palpabile, a causa del sovrapporsi di uno spasmo muscolare volontario a quello involontario.

Come l'anamnesi, l'esame obiettivo è di importanza fondamentale e va condotto senza fretta. Con l'esame obiettivo, infatti, è possibile porre una corretta diagnosi anche sulla base di segni minimi di malattia, purché il medico sia in grado di valutarli criticamente e li si sappia mettere in relazione con la sintomatologia riferita dal paziente. Una peritonite pelvica può svilupparsi anche in assenza di segni addominali; per questo motivo, *in ogni paziente con dolore addominale devono sempre essere effettuate l'esplorazione rettale e quella pelvica*. La presenza di dolorabilità pelvica o rettale alla palpazione, anche in assenza di altri reperti obiettivi addominali, deve sempre far ritenere che siano in atto patologie suscettibili di trattamento chirurgico, come appendicite perforata, diverticolite, torsione di cisti ovarica o altre ancora.

Generalmente, particolare valore viene attribuito all'auscultazione addominale che ha lo scopo di valutare la presenza o meno di onde peristaltiche, la loro qualità e la loro frequenza. Occorre precisare, tuttavia, che questo momento dell'esame obiettivo è forse quello che fornisce meno indicazioni, poiché eventi patologici di notevole gravità, come un'ostruzione dell'intestino tenue o una perforazione appendicolare, possono verificarsi senza che si rilevi alcuna alterazione dei rumori intestinali legati alla peristalsi. D'altra parte, una riduzione dell'attività peristaltica, che diviene sempre più debole o torpida, può essere riscontrata in assenza di peritonite, quando il tratto di intestino prossimale a monte dell'ostruzione sia marcatamente dilatato ed edematoso. Una peritonite chimica a esordio improvviso, invece, è generalmente associata a un "vero silenzio addominale". Particolare attenzione deve essere posta al grado di idratazione del paziente.

Molto utili sono gli esami di laboratorio, anche se solo eccezionalmente essi sono sufficienti per una corretta diagnosi. Il riscontro di una leucocitosi non deve mai essere ritenuto l'unico elemento decisivo per un eventuale intervento chirurgico. Si tenga presente, infatti, che in corso di perforazione di visceri cavi i globuli bianchi possono superare il valore di 20 000/μl, ma anche la pancreatite, la colecistite acuta, la malattia infiammatoria pelvica o l'infarto intestinale possono essere accompagnati da una notevole leucocitosi. D'altra parte, seppur raramente, è possibile riscontrare un numero normale di leucociti anche nel caso di perforazione di visceri addominali. Di maggiore utilità, specie se pertinente con la storia del paziente, è invece il riscontro di anemia.

L'esame delle urine è di grande utilità per stabilire il grado di idratazione del paziente e per escludere nel contempo una malattia renale importante, il diabete o un'infezione delle vie urinarie. Parimenti utile è la determinazione dell'azotemia, della glicemia e della bilirubinemia. Un aumento significativo dell'amilasemia viene riscontrato, oltre che nella pancreatite, anche in altre condizioni patologiche dell'addome, come l'ulcera perforata, un'occlusione intestinale per strozzamento e la colecistite acuta, tutte affezioni suscettibili di trattamento chirurgico che non possono essere escluse solo sulla base di un'iperamilasemia. Più dell'amilasemia, assume valore diagnostico la lipasemia.

Grande importanza diagnostica ha l'esecuzione di un esame radiologico dell'addome senza mezzo di contrasto con paziente in stazione eretta o in decubito laterale. Di solito inutile nell'appendicite acuta o nell'ernia strozzata, tale indagine può risultare diagnostica in corso di occlusione intestinale, di ulcera perforata e di altre affezioni. Seppur raramente, ostruzioni intestinali parziali possono essere riconosciute solo attraverso lo studio radiologico del tratto gastroenterico superiore con pasto baritato o mezzo di contrasto solubile, mentre possono risultare negative altre indagini strumentali. Nel caso si sospetti un'ostruzione a livello del colon, si deve evitare di somministrare bario per via orale. D'altro canto, se non vi è perforazione, il clisma opaco può essere un mezzo diagnostico di insostituibile valore in simili circostanze.

In assenza di traumi, il lavaggio peritoneale è stato sostituito dalle tecniche ecografiche, dalla tomografia computerizzata (TC) e dalla laparoscopia. L'ecografia si è dimostrata utile nell'accertare la presenza di di-

TABELLA 14-2 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL DOLORE ADDOMINALE IN BASE ALLA LOCALIZZAZIONE

Quadrante superiore destro	Regione epigastrica	Quadrante superiore sinistro
Colecistite	Ulcera peptica	Infarto splenico
Colangite	Gastrite	Rottura splenica
Pancreatite	Malattia da reflusso gastroesofageo	Ascesso splenico
Polmonite/empiema	Pancreatite	Gastrite
Pleurite/pleurodinia	Infarto miocardico	Ulcera gastrica
Ascesso sottodiaframmatico	Pericardite	Pancreatite
Epatite	Rottura di aneurisma aortico	Ascesso sottodiaframmatico
Sindrome di Budd-Chiari	Esofagite	
Quadrante inferiore destro	**Regione periombelicale**	**Quadrante inferiore sinistro**
Appendicite	Appendicite in fase precoce	Diverticolite
Salpingite	Gastroenterite	Salpingite
Ernia inguinale	Ostruzione intestinale	Ernia inguinale
Gravidanza ectopica	Rottura di aneurisma dell'aorta	Gravidanza ectopica
Nefrolitiasi		Nefrolitiasi
Malattie infiammatorie intestinali		Sindrome dell'intestino irritabile
Linfoadenite mesenterica		Malattie infiammatorie intestinali
Tiflite		
Dolore diffuso non localizzato		
Gastroenterite	Diabete	
Ischemia mesenterica	Malaria	
Ostruzione intestinale	Febbre mediterranea familiare	
Sindrome dell'intestino irritabile	Malattie metaboliche	
Peritonite	Malattie psichiatriche	

stensione della colecisti, di un aumento di volume del pancreas, di calcoli biliari, di un ingrossamento dell'ovaio o di una gravidanza tubarica. La laparoscopia, invece, è soprattutto utile nel diagnosticare patologie della pelvi come cisti ovariche, gravidanza tubarica o salpingite, nonché l'appendicite acuta. Per la diagnosi differenziale tra colecistite acuta e pancreatite acuta può essere utile la scintigrafia. La TC può evidenziare l'aumento di volume del pancreas, la rottura della milza, oppure l'ispessimento della parete del colon e dell'appendice e la striatura del mesocolon e del meso appendicolare, caratteristici della diverticolite o dell'appendicite.

Non sempre è possibile, nel corso della prima visita, formulare correttamente la diagnosi, anche disponendo delle attrezzature diagnostiche più sofisticate e di notevole abilità clinica. Comunque, pur mancando una precisa diagnosi anatomica, un'attenta valutazione del quadro clinico consente al medico esperto di accertare se vi sono indicazioni per un trattamento chirurgico. Nei casi dubbi, l'osservazione clinica del paziente e la ripetizione della descrizione dei sintomi e dell'esame obiettivo possono chiarire definitivamente la natura della malattia e fornire indicazioni sulle misure terapeutiche più appropriate.

BIBLIOGRAFIA

Cervero F, Laird JM: Visceral pain. Lancet 353:2145, 1999

Jones PF: Suspected acute appendicitis: Trends in management over 30 years. Br J Surg 88:1570, 2001

Lyon C, Clark DC: Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. Am Fam Physician 74:1537, 2006

Silen W: Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen, 21st ed, New York and Oxford: Oxford University Press, 2005

Tait IS et al: Do patients with abdominal pain wait unduly long for analgesia? J R Coll Surg Edinb 44:181, 1999

15 Cefalea

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

La cefalea costituisce uno dei motivi che più frequentemente spingono i pazienti a rivolgersi al medico. La diagnosi e la terapia sono basate su un attento approccio clinico che è reso più valido dalla conoscenza dell'anatomia, della fisiologia e della farmacologia delle vie del sistema nervoso che sono in causa nelle diverse sindromi cefalalgiche.

PRINCIPI GENERALI

Un sistema di classificazione sviluppato dall'International Headache Society suddivide le cefalee in forme primitive e forme secondarie (Tab. 15-1). Le *cefalee primitive* sono quelle in cui la sintomatologia dolorosa e i sintomi associati costituiscono la malattia in se stessa. Le *cefalee secondarie* sono quelle provocate da alterazioni di altra natura. La cefalea primitiva spesso dà luogo a una disabilità considerevole e a una diminuzione della qualità della vita del paziente. Le lievi cefalee secondarie come quelle osservabili nei casi di infezioni delle prime vie respiratorie sono frequenti ma raramente preoccupanti. Cefalee pericolose per la vita sono relativamente rare, ma è necessario restare vigili allo scopo di identificare i pazienti con questo tipo di dolore per trattarli adeguatamente.

ANATOMIA E FISIOLOGIA NELLA CEFALEA

Il dolore in genere si manifesta quando i nocicettori periferici sono stimolati in risposta a lesioni tessutali, a distensione viscerale o ad altri fattori (vedi Cap. 12). In tali situazioni, la percezione del dolore rappresenta una normale, fisiologica reazione mediata da un sistema nervoso integro. Il dolore può sorgere, inoltre, quando le vie che mediano il dolore nel sistema nervoso periferico o centrale (SNP o SNC) sono danneggiate o attivate in modo inadeguato. La cefalea può riconoscere la propria origine in uno o in entrambi questi meccanismi. Sono relativamente poche le strutture del cranio in grado di produrre dolore: fra queste, ricordiamo il cuoio capelluto, l'arteria meningea media, i seni della dura madre, la falce cerebrale e i tratti prossimali delle grandi arterie della pia madre. L'ependima ventricolare, il plesso coroideo, le vene piali e gran parte del parenchima cerebrale non sono in grado di produrre dolore.

Le strutture chiave coinvolte nella cefalea primitiva sembrano essere le seguenti:

- i grandi vasi endocranici e la dura madre;
- le terminazioni periferiche del nervo trigemino che innervano tali strutture;
- la porzione caudale del nucleo del trigemino che si estende nelle corna posteriori del midollo spinale cervicale superiore e che riceve innervazioni dalle radici nervose prima e seconda cervicali (il complesso trigeminocervicale);
- i sistemi di modulazione del dolore nel cervello che ricevono impulsi dai nocicettori trigeminali.

L'innervazione dei grandi vasi endocranici e della dura madre da parte del nervo trigemino è nota come sistema *trigeminovascolare*. Sintomi autonomici quali la lacrimazione e la congestione nasale sono rilevanti nelle cefalee trigeminali autonomiche, fra cui la cefalea a grappolo e l'emicrania parossistica, e possono essere osservate anche nell'emicrania. Questi sintomi autonomici riflettono l'attivazione delle vie craniali parasimpatiche tanto che studi funzionali per immagini indicano che le alterazioni vascolari nell'emicrania e nella cefalea a grappolo, quando presenti, sono controllate in modi simili da questi sistemi autonomici craniali. L'emicrania e altri tipi di cefalee primitive non sono "cefalee vascolari": questi disturbi non si manifestano in modo attendibile con manifestazioni vascolari e l'esito del trattamento non è prevedibile in base a effetti di tipo vascolare.

VALUTAZIONE CLINICA DELLA CEFALEA ACUTA DI NUOVA INSORGENZA

Il paziente che lamenta una cefalea intensa di nuova insorgenza necessita di una diagnosi differenziale del tutto diversa rispetto al paziente con cefalea ricorrente che si manifesta da molti anni. Nei casi di cefalee intense di nuova insorgenza la probabilità di trovare una causa potenzialmente grave è considerevolmente maggiore rispetto ai casi di cefalea ricorrente. I pazienti con manifestazioni dolorose recenti necessitano di una rapida valutazione e, spesso, di una adeguata terapia. Gravi cause da prendere in considerazione comprendono la meningite, l'emorragia subaracnoidea, gli ematomi epidurali o sottodurali, il glaucoma e la sinusite purulenta. Quando sono presenti segni e sintomi preoccupanti (Tab. 15-2), è di importanza critica la tempestività della diagnosi e del trattamento.

Un completo esame neurologico è il primo passo essenziale nella valutazione. Nella maggior parte dei casi, i pazienti con anomalie all'esame obiet-

TABELLA 15-1 CAUSE COMUNI DI CEFALEA

Cefalea primitiva		Cefalea secondaria	
Tipo	**%**	**Tipo**	**%**
Emicrania	16	Da infezione sistemica	63
Da tensione	69	Da trauma cranico	4
A grappolo	0,1	Da alterazioni vascolari	1
Idiopatica trafittiva	2	Da emorragia subaracnoidea	<1
Da attività fisica	1	Da tumore cerebrale	0,1

Fonte: J. Olesen et al., *The Headaches*, Philadelphia, Lippincott, Williams & Williams, 2005.

TABELLA 15-2 SINTOMI CEFALALGICI CHE SUGGERISCONO UNA CONDIZIONE MORBOSA GRAVE SOTTOSTANTE

Cefalea di gravità "mai provata"
Primo episodio di cefalea intensa
Peggioramento subacuto nell'arco di giorni o di settimane
Anomalie dell'esame neurologico
Febbre o sintomi sistemici non spiegati
Vomito che precede la cefalea
Dolore indotto dall'atto di chinarsi, di sollevarsi, di tossire
Dolore che disturba il sonno o si manifesta immediatamente al risveglio
Malattie sistemiche note
Insorgenza dopo i 55 anni di età
Dolore associato a dolorabilità locale, per esempio nella regione dell'arteria temporale

tivo o con cefalea di recente insorgenza devono essere sottoposti a TC o RM. Entrambe queste indagini come procedure iniziali per lo screening sembrano avere in questi pazienti la medesima sensibilità. In alcune circostanze è necessaria anche una puntura lombare (PL), a meno che non sia possibile formulare in altro modo una diagnosi di eziologia benigna. Una valutazione generale della cefalea acuta deve includere l'indagine sullo stato cardiovascolare e renale attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa e l'esame delle urine, così come un'indagine oculistica mediante l'esame del fondo dell'occhio, la misurazione del tono oculare e la ricerca di difetti di rifrazione. Si deve procedere alla palpazione delle arterie craniche e valutare gli effetti dei movimenti passivi della colonna vertebrale. Se necessario, vanno eseguite indagini neuroradiologiche.

Anche lo stato psicologico del paziente dev'essere valutato a causa delle relazioni esistenti tra cefalea e depressione. Molti pazienti che entrano in un ciclo cronico quotidiano di cefalea finiscono con il diventare depressi, sebbene la depressione di per sé, rappresenti raramente una causa di cefalea. I farmaci ad azione antidepressiva costituiscono un efficace trattamento profilattico sia della cefalea tensiva sia dell'emicrania.

I disturbi alla base delle cefalee ricorrenti possono essere attivati dal dolore che segue procedure chirurgiche otorinolaringoiatriche e odontoiatriche. Un dolore proveniente dal cranio, come conseguenza di patologia o di trauma, può risvegliare una sindrome emicranica precedentemente quiescente. Il trattamento del problema cefalea è largamente inefficace finché la sua causa non sia diagnosticata.

Serie condizioni sottostanti associate a cefalea sono descritte qui di seguito. Il tumore cerebrale è una rara causa di cefalea e ancora meno frequentemente causa di dolore grave. Nella maggior parte dei pazienti con grave cefalea la causa del dolore è benigna.

CEFALEA SECONDARIA

La gestione della cefalea secondaria si basa sulla diagnosi e sul trattamento della condizione sottostante.

MENINGITE

In generale una cefalea acuta, grave, con rigidità nucale e febbre suggerisce la meningite. La puntura lombare è obbligatoria. Spesso vi è un'impressionante accentuazione del dolore con il movimento degli occhi. La meningite può facilmente essere confusa con l'emicrania in quanto sono presenti i sintomi cardinali costituiti da dolore martellante, fotofobia, nausea e vomito. **Si rimanda ai capitoli 376 e 377 per una discussione dettagliata della meningite.**

EMORRAGIA ENDOCRANICA

Le manifestazioni cefalalgiche acute e intense con rigidità nucale in assenza di febbre depongono per una diagnosi di emorragia subaracnoidea. La rottura di un aneurisma, una malformazione arterovenosa o una emorragia intraparenchimale possono anch'esse presentarsi con la sola cefalea. Raramente, quando l'emorragia è modesta o al di sotto del forame magno, la TC del cranio può dare un reperto normale. Pertanto, può essere necessaria la puntura lombare per una diagnosi definitiva di emorragia subaracnoidea. **L'emorragia endocranica è trattata nel capitolo 269.**

TUMORE CEREBRALE

In circa il 30% dei pazienti con neoplasia cerebrale la cefalea rappresenta il sintomo principale. Il carattere del dolore non è specifico: è descritto come profondo, sordo, di moderata intensità e intermittente, esacerbato dall'esercizio fisico o dal cambiamento di posizione e associato a nausea e vomito. Questa sintomatologia è assai più spesso espressione di sindrome emicranica piuttosto che di neoplasia cerebrale. La cefalea disturba il sonno in circa il 10% dei pazienti. Un vomito che precede di alcune settimane la comparsa della cefalea è un segno assai suggestivo di un tumore della fossa cranica posteriore. Una storia di amenorrea o galattorrea dovrebbe indurre a chiedersi se un adenoma ipofisario secernente prolattina (o una sindrome dell'ovaio policistico) non sia la causa della cefalea. Una cefalea che si manifesta per la prima volta in un paziente con neoplasia già nota suggerisce la presenza di metastasi cerebrali e/o meningite carcinomatosa. La cefalea che insorge improvvisamente dopo flessioni, sollevamenti o tosse può essere l'indizio di una massa nella fossa posteriore (o di una malformazione di Chiari). **Si rimanda al capitolo 374 per una discussione dettagliata dei tumori cerebrali.**

ARTERITE TEMPORALE

(Vedi anche Capp. 29 e 319) L'arterite temporale (gigantocellulare) è una condizione patologica di natura infiammatoria che interessa frequentemente la circolazione carotidea extracranica. Si tratta di una tipica patologia dell'età avanzata, la cui incidenza annuale è di 77 casi su 100 000 individui di età pari o superiore a 50 anni. Le donne rappresentano il 65% dei pazienti colpiti e l'età media di comparsa è 70 anni. In circa la metà dei casi di arterite temporale non trattata si sviluppa cecità dovuta all'interessamento dell'arteria oftalmica e dei suoi rami; infatti, la neuropatia ottica ischemica causata dall'arterite temporale è la causa principale di amaurosi bilaterale a rapida insorgenza nei pazienti con più di 60 anni. Poiché il trattamento con glucocorticoidi è efficace nel prevenire tale complicanza, il pronto riconoscimento di questa condizione è molto importante.

I sintomi iniziali più comuni sono rappresentati da cefalea, polimialgia reumatica (vedi Cap. 319), claudicatio mandibolare, febbre e perdita di peso. La cefalea è il sintomo principale e spesso si sovrappone a un quadro di malessere generale e algie muscolari. La cefalea può essere unilaterale o bilaterale ed è localizzata nella regione temporale nel 50% dei casi, ma può interessare anche altre aree o tutto il cranio. Il dolore, di solito, si intensifica gradualmente fino a raggiungere l'acme nell'arco di alcune ore; in rari casi compare improvvisamente. Esso è raramente pulsante; viene quasi sempre descritto come sordo, fastidioso, con episodiche riacutizzazioni di dolore lancinante, tipo fitta o "coltellata", simile al dolore acuto dell'emicrania. La maggior parte dei pazienti localizza l'origine del dolore in sede superficiale, extracranica, piuttosto che in profondità (come accade invece nell'emicrania). È presente dolorabilità del cuoio capelluto, spesso di notevole entità; pettinarsi o poggiare il capo sul cuscino può essere impossibile a causa del dolore. Di solito la cefalea peggiora durante la notte ed è spesso esacerbata dall'esposizione al freddo. Durante l'episodio doloroso, assai spesso è possibile apprezzare noduli eritematosi circoscritti, dolenti alla palpazione, e strie di arrossamento lungo la regione sovrastante le arterie temporali; è anche presente con notevole frequenza una dolorabilità delle arterie temporali stesse e, più raramente, delle arterie occipitali.

La velocità di eritrosedimentazione (VES) è spesso (ma non sempre) elevata; una VES normale non esclude l'arterite temporale. Qualora vi sia un fondato sospetto clinico di questa patologia, è necessario effettuare una biopsia dell'arteria temporale e iniziare una terapia con prednisone, alla dose di 80 mg/die per le prime 4-6 settimane. La prevalenza dell'emicrania nei soggetti d'età avanzata è notevole e considerevolmente maggiore di quella dell'arterite gigantocellulare. Poiché anche i pazienti emicranici spesso presentano un miglioramento della cefalea dopo somministrazione di prednisone, è necessario essere cauti nell'interpretare la risposta alla terapia.

GLAUCOMA

Il glaucoma può manifestarsi con una cefalea prostrante associata a nausea e vomito. Di solito la cefalea inizia con un grave dolore oculare. All'esame obiettivo l'occhio è spesso rosso con pupilla fissa, moderatamente dilatata. **Si rimanda al capitolo 29 per una discussione dettagliata del glaucoma.**

SINDROMI CEFALALGICHE PRIMITIVE

Le cefalee primitive sono delle sindromi in cui la cefalea e il quadro a essa associato si manifestano in assenza di qualsiasi causa esogena (Tab. 15-1). Le più comuni sono l'emicrania, la cefalea muscolotensiva e la cefalea a grappolo.

CEFALEA EMICRANICA

L'emicrania, la seconda più comune causa di cefalea, affligge il 15% circa delle donne e il 6% degli uomini. Si tratta di solito di una cefalea episodica che si accompagna a determinate caratteristiche come l'ipersensibilità alla luce, ai suoni o al movimento. Le manifestazioni dolorose sono spesso accompagnate da nausea e vomito. Un'utile descrizione di questo tipo di cefalea la presenta come una sindrome cefalalgica benigna e ricorrente associata ad altri sintomi di alterazione neurologica che vanno a comporre quadri variabili **(Tab. 15-3)**. Questo tipo di cefalea può essere spesso riconosciuto in base ai suoi fattori scatenanti, detti *trigger*.

In questi pazienti il cervello è particolarmente sensibile agli stimoli ambientali e sensoriali: i pazienti predisposti a questa forma di cefalea non si abituano facilmente agli stimoli sensoriali. Questa sensibilità è amplificata nel sesso femminile durante il periodo mestruale. La cefalea può essere scatenata o aggravata da diversi fattori, quali l'abbagliamento, le luci vivide, suoni o altri stimoli afferenti; dalla fame, dall'eccessivo stress, dall'attività fisica, dai temporali o da cambiamenti della pressione barometrica; dalle fluttuazioni ormonali durante i periodi mestruali; dal sonno scarso o eccessivo nonché dall'alcol o da altre stimolazioni chimiche. La conoscenza della suscettibilità di un paziente a specifici fattori scatenanti può essere utile nell'impostare strategie di trattamento concernenti eventuali modificazioni dello stile di vita.

TABELLA 15-3 SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO DEGLI ATTACCHI EMICRANICI DI ELEVATA INTENSITÀ IN 500 PAZIENTI

Sintomo	Pazienti affetti %
Nausea	87
Fotofobia	82
Sensazione di "testa vuota"	72
Dolorabilità del cuoio capelluto	65
Vomito	56
Disturbi visivi	36
Fotopsia	26
Spettri di fortificazione	10
Parestesie	33
Vertigini	33
Alterazioni dello stato di coscienza	18
Sincopi	10
Convulsioni	4
Stati confusionali	4
Diarrea	16

Fonte: NH Raskin, *Headache*, 2ª ed., New York, Churchill-Livingstone, 1988; riproduzione autorizzata.

Patogenesi La sensibilità agli stimoli sensoriali caratteristica di questo tipo di disturbo è probabilmente dovuta a una disfunzione dei sistemi di controllo monoaminergici localizzati nel tronco cerebrale e nel talamo (Fig. 15-1).

L'attivazione cellulare nel nucleo trigeminale comporta la liberazione di neuropeptidi vasoattivi, in particolare il peptide correlato al gene della calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP), a livello delle terminazioni vascolari del nervo trigemino. Recentemente, gli antagonisti del CGRP hanno mostrato di essere in qualche modo efficaci nella terapia dell'emicrania. A livello centrale, i neuroni trigeminali di secondo ordine oltrepassano la linea mediana e si proiettano verso i nuclei ventrobasale e posteriore del talamo, per una ulteriore elaborazione dei segnali. Inoltre, esistono proiezioni verso la sostanza grigia periacqueduttale e l'ipotalamo, da cui sistemi reciproci discendenti esercitano effetti antinocicettivi. Altre regioni del tronco cerebrale probabilmente coinvolte nella modulazione discendente del dolore trigeminale sono il locus coeruleus nel ponte e il midollo rostroventromediale.

Dati farmacologici e di altro genere evidenziano il coinvolgimento nell'emicrania del neurotrasmettitore 5-idrossitriptamina (5-HT, conosciuta anche come serotonina). Circa 50 anni fa si scoprì che la metisergide era un antagonista di certe azioni periferiche della 5-HT e fu introdotta come primo farmaco capace di prevenire gli attacchi di emicrania. I triptani agiscono stimolando in modo selettivo la sottopopolazione di recettori per la 5-HT; nell'uomo esistono almeno 14 recettori differenti per la 5-HT. I triptani sono potenti agonisti dei recettori per 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F} e dotati di minore potenza relativamente ai recettori 5-HT_{1A}. Un numero crescente di dati indica che l'efficacia antiemicranica dei triptani è correlata alla capacità di stimolare i recettori 5-$HT_{1B/1D}$ localizzati sia sui vasi sanguigni sia sulle terminazioni nervose.

I dati disponibili portano a sostenere anche un ruolo della dopamina nella fisiopatologia di certi sottotipi di emicrania. La maggior parte dei sintomi emicranici può essere indotta da una stimolazione dopaminergica. Inoltre, vi è un'ipersensibilità del recettore della dopamina nell'emicrania, come dimostrato dall'induzione di sbadigli, nausea, vomito, ipotensione e altri sintomi di un attacco di emicrania per mezzo di agonisti dopaminergici a dosi che non influenzano i soggetti non emicranici. Viceversa, gli antagonisti dei recettori della dopamina sono efficaci agenti terapeutici nelle emicranie, specialmente se somministrati per via parenterale o in concomitanza con altri agenti antiemicranici.

I geni coinvolti nell'emicrania identificati da studi svolti su famiglie in cui si manifestava l'emicrania emiplegica familiare (*familial hemiplegic migraine*, FHM) rivelano un interessamento dei canali ionici, il che indica la presenza di alterazioni nell'eccitabilità della membrana che possono predisporre alla condizione morbosa in questione. Mutazioni riguardanti il gene che codifica per il canale del calcio voltaggio-dipendente di tipo $Ca_V2.1$ (P/Q) (*CACNA1A*) sono oggi note come causa di FHM 1. Questa mutazione è responsabile di circa il 50% dei casi di FHM. Mutazioni del gene della Na^+ -K^+ ATPasi *ATP1A2*, indicate come FHM 2, sono responsabili di circa il 20% dei casi di FHM. Mutazioni del gene che codifica il canale del sodio voltaggio-dipendente neuronale (*SCN1A*) causano la FHM 3. Studi eidologici funzionali hanno indicato che nella cefalea primitiva sono probabilmente interessate le regioni del tronco cerebrale nell'emicrania (Fig. 15-2) e nella cefalea a grappolo la regione di sostanza grigia dell'ipotalamo posteriore prossima alle cellule del pacemaker circadiano del nucleo soprachiasmatico (Fig. 15-3).

Diagnosi e manifestazioni cliniche I criteri diagnostici relativi alla cefalea emicranica sono elencati nella tabella 15-4. Nella diagnosi di questo tipo di cefalea è necessario un elevato grado di sospetto diagnostico: l'aura, consistente in disturbi visivi, come lampi luminosi o linee a zigzag nel campo visivo, o in altri tipi di disturbi neurologici, è riportata in solo il 20-25% dei casi. Un diario delle manifestazioni cefalalgiche può spesso risultare di aiuto nel formulare la diagnosi ed è utile, inoltre, nella valutazione della disabilità e della frequenza del trattamento relativo agli episodi acuti. I pazienti con episodi di emicrania quotidiani o quasi quotidiani sono considerati pazienti con forme croniche (vedi oltre, "Cefalea quotidiana cronica"). L'emicrania dev'essere distinta dalla cefalea da tensione (vedi oltre), la più frequente sindrome cefalalgica primitiva che si osserva nella pratica clinica. *L'emicrania, di base, è una cefalea con determinate caratteristiche associate, mentre la cefalea da tensione non presenta tali caratteristiche. Probabilmente la maggior parte dei pazienti con cefalea invalidante è affetta da emicrania.*

I pazienti con emicrania acefalalgica vanno incontro a sintomi neurologici ricorrenti spesso accompagnati da nausea o vomito, ma con cefalea minima o assente. Le vertigini possono essere rilevanti: si è stimato che in un terzo dei pazienti indirizzati allo specialista per vertigini o capogiri è pertinente la diagnosi di emicrania.

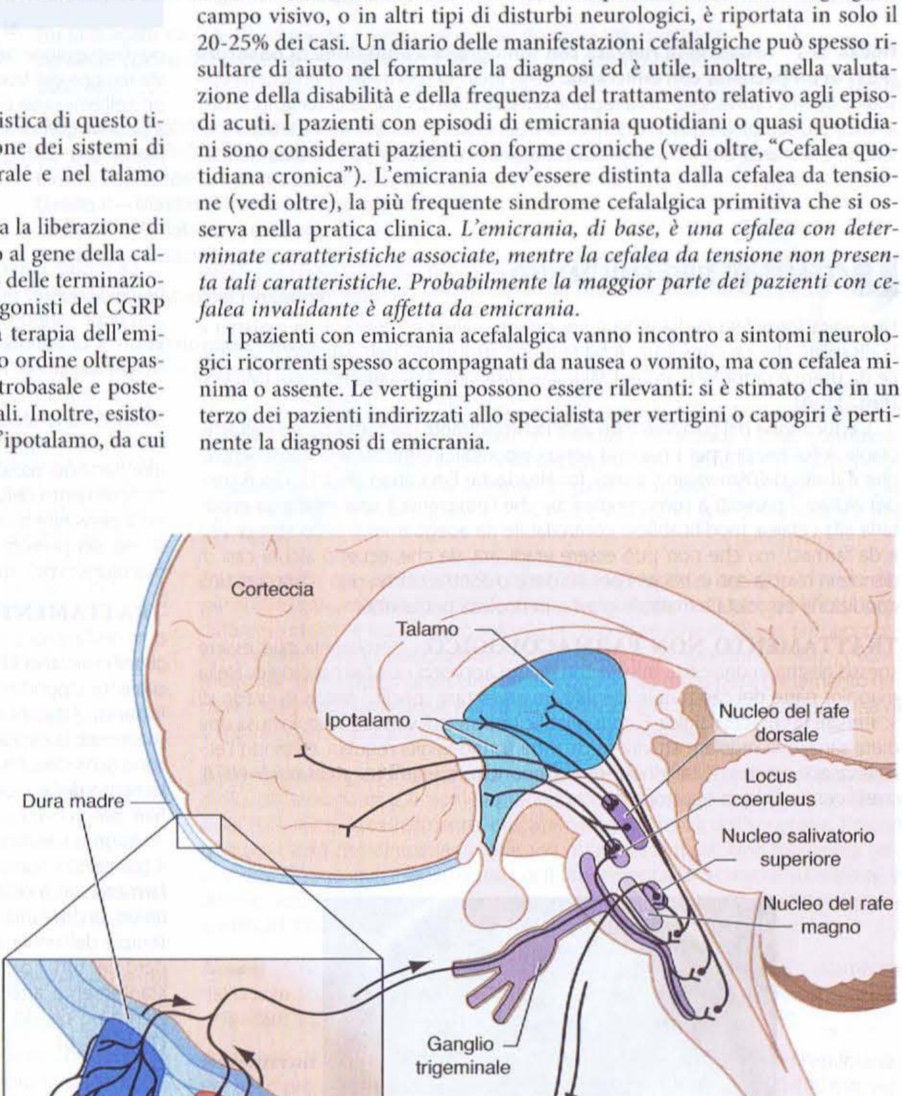


FIGURA 15-1 Vie del tronco cerebrale che modulano le afferenze sensoriali. La via chiave per il dolore nell'emicrania è l'afferenza trigeminovascolare a partire dai vasi meningei, che passa attraverso il ganglio trigeminale e stabilisce connessioni sinaptiche verso i neuroni di secondo ordine nel complesso trigeminocervicale. Questi neuroni a loro volta inviano segnali nel tratto quintotalamico e, dopo decussazione nel tronco cerebrale, stabiliscono connessioni sinaptiche con i neuroni talamici. Un'importante modulazione delle afferenze nocicettive trigeminovascolari proviene dal nucleo del rafe dorsale, dal locus coeruleus e dal nucleo del rafe magno.

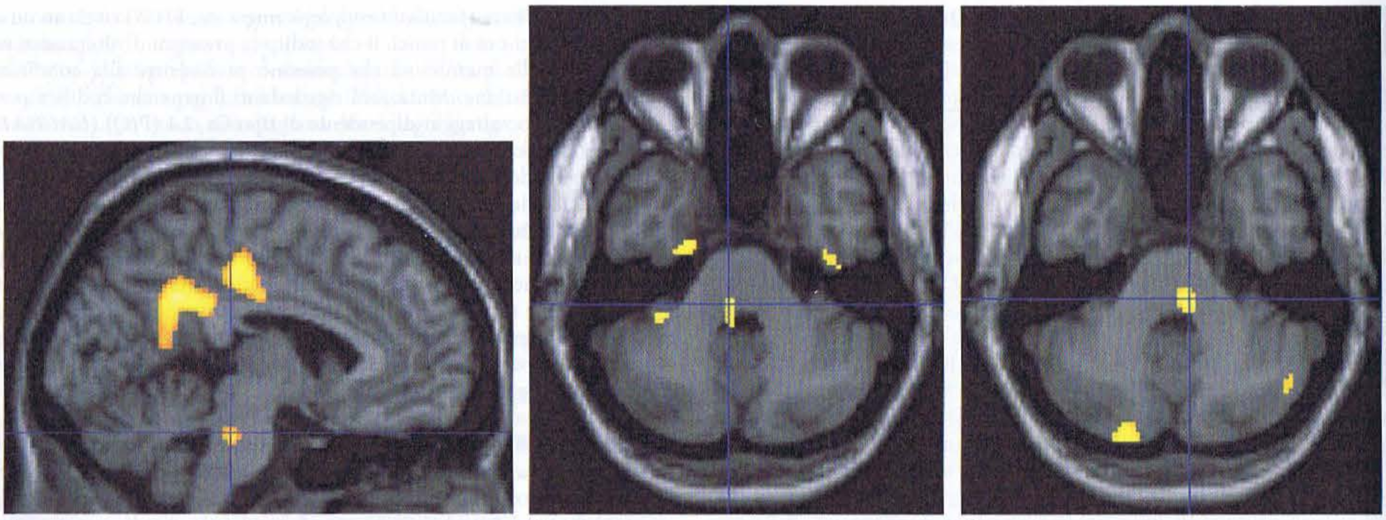


FIGURA 15-2 **Attivazione rilevata con tomografia a emissione di positroni (PET) in un paziente con emicrania.** Negli attacchi spontanei di emicrania episodica (*A*) vi è l'attivazione della regione dorsolaterale del ponte (intersezione delle linee blu scuro); un quadro identico si osserva nell'emicrania cronica (non mostrato). Quest'area, che include il locus coeruleus noradrenergico, è fondamentale per l'espressione dell'emicrania. Inoltre, la lateralizzazione dei cambiamenti in questa regione del tronco cerebrale si correla con la lateralizzazione del dolore al capo nell'emicrania propriamente detta (emicranica): le scansioni ***B*** e ***C*** si riferiscono a pazienti con cefalea emicranica acuta localizzata a destra e a sinistra, rispettivamente. (*Da:* S Afridi et al., *Arch Neurol* 62:1270, 2005; Brain 128:932, 2005.)

CEFALEE DI TIPO EMICRANICO

Una volta formulata la diagnosi è importante valutare l'entità della malattia e la disabilità che ne consegue. A tal fine uno strumento ben validato e semplice da usare è rappresentato dal Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) **(Fig. 15-4)**.

L'educazione del paziente è un aspetto importante del trattamento dell'emicrania. Informazioni per i pazienti sono disponibili in rete su *www.achenet.org*, che è il sito dell'American Council for Headache Education (ACHE). Ciò è utile per aiutare i pazienti a comprendere sia che l'emicrania è una tendenza ereditaria alla cefalea, modificabile e controllabile da adeguamenti dello stile di vita e da farmaci, ma che non può essere eradicata, sia che, eccetto alcuni casi di donne in terapia con estrogeni per via orale o contraccettivi, non si tratta di una condizione associata a malattie gravi o pericolosa per la vita.

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO L'emicrania può essere spesso gestita in una certa misura con diversi approcci non farmacologici. Nella maggior parte dei casi è utile identificare ed evitare specifici fattori in grado di scatenare la crisi cefalalgica. È consigliabile uno stile di vita regolare, inclusa una dieta sana, una regolare attività fisica, ritmi sonno-veglia regolari, evitando l'eccessiva assunzione di caffeina e di alcol nonché mutamenti acuti nei livelli di stress cui l'individuo è sottoposto.

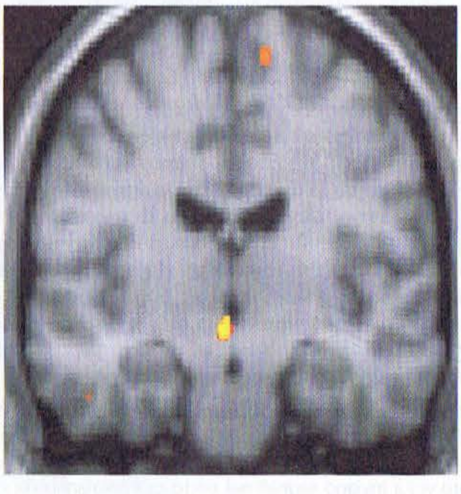


FIGURA 15-3 **Attivazione della sostanza grigia ipotalamica posteriore** con tomografia a emissione di positroni (PET) in un paziente con cefalea a grappolo acuta. (*Da:* A May et al., *Lancet* 325:275, 1998.)

Le misure che risultano di giovamento dovrebbero essere utilizzate di routine dal soggetto poiché esse rappresentano un approccio semplice terapeutico con buon rapporto costi-benefici. I pazienti con emicrania non sono esposti allo stress più di quelli che non ne soffrono; il problema sembra essere l'ipersensibilità allo stress. Poiché lo stress della vita quotidiana non può essere eliminato, è utile per molti pazienti tentare di ridurre la propria reazione allo stress attraverso varie tecniche. Queste includono lo yoga, la meditazione trascendentale, l'ipnosi e tecniche di condizionamento come il biofeedback. Per la maggior parte dei pazienti questo approccio può essere considerato, al massimo, un complemento della farmacoterapia. Sfortunatamente queste misure non bastano a prevenire tutti gli attacchi di emicrania. Quando tutte queste misure falliscono nel prevenire un attacco, allora è necessario ricorrere all'approccio farmacologico per interrompere sul nascere la crisi cefalalgica.

TRATTAMENTO DEGLI EPISODI ACUTI DI EMICRANIA Il cardine dell'approccio farmacologico è l'uso giudizioso di uno o più farmaci efficaci nell'emicrania **(Tab. 15-5)**. La scelta del regime ottimale per un determinato paziente dipende da numerosi fattori, il più importante dei quali è la gravità dell'attacco. Attacchi leggeri di emicrania possono di solito essere trattati con farmaci orali; la frequenza media di efficacia va dal 50 al 70 %. Attacchi gravi possono richiedere terapie parenterali. La maggior parte dei farmaci efficaci nel trattamento dell'emicrania rientra in una delle seguenti tre classi di farmaci: antinfiammatori, 5-$HT_{1B/1D}$-agonisti e antagonisti della dopamina.

In generale, una dose adeguata del farmaco scelto dovrebbe essere usata il più presto, subito dopo l'insorgenza dell'attacco. Se è richiesto un ulteriore farmaco entro 60 minuti, perché i sintomi si ripresentano o non sono stati alleviati, la dose iniziale dovrebbe essere incrementata nei successivi attacchi. La terapia dell'emicrania deve essere individualizzata perché un approccio standard per tutti i pazienti non è possibile. Un regime terapeutico deve essere costantemente adeguato fino all'identificazione di quello che consente al paziente un rapido, completo e costante sollievo con minimi effetti collaterali **(Tab. 15-6)**.

TABELLA 15-4 **CRITERI DIAGNOSTICI SEMPLIFICATI PER L'EMICRANIA**

Attacchi ripetuti di cefalea della durata di 4-72 ore in pazienti con un esame obiettivo normale, nessun'altra ragionevole causa di cefalea e:

Almeno 2 delle seguenti caratteristiche:	**In associazione ad almeno a 1 delle seguenti caratteristiche:**
Dolore monolaterale	Nausea/vomito
Dolore pulsante	Fotofobia e fonofobia
Aggravamento a seguito di movimenti	
Inensità moderata o garve	

Fonte: International Headache Society Classification (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2004); riproduzione autorizzata con modifiche.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) Sia la gravità sia la durata dell'attacco di emicrania possono essere ridotte in modo significativo dai farmaci antinfiammatori (Tab. 15-5). In effetti molti pazienti non ancora classificati con certezza come emicranici si autocurano assumendo FANS. È opinione generale che i FANS siano più efficaci se assunti all'inizio dell'attacco. Tuttavia l'efficacia dei FANS nell'emicrania non è di solito ottimale in caso di attacchi di entità media o grave. La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato l'associazione di paracetamolo, acido acetilsalicilico e caffeina per il trattamento dell'emicrania lieve e moderata. L'associazione di acido acetilsalicilico e metoclopramide si è dimostrata equivalente a una singola dose di sumatriptan. I più importanti effetti collaterali dei FANS comprendono la dispepsia e l'irritazione gastrointestinale.

5-HT$_1$-agonisti ***Orali*** La stimolazione dei recettori 5-HT$_{1B/1D}$ può interrompere un attacco di emicrania. L'ergotamina e la diidroergotamina sono agonisti non selettivi di questi recettori, mentre i triptani sono agonisti selettivi del recettore 5-HT$_{1B/1D}$. Attualmente sono disponibili per il trattamento dell'emicrania vari triptani (naratriptan, rizatriptan, eletriptan, sumatriptan, zolmitriptan, almotriptan, frovatriptan).

Ciascun farmaco della classe dei triptani ha proprietà farmacologiche analoghe, ma è leggermente diverso dagli altri in termini di efficacia clinica. Il rizatriptan e l'eletriptan sono i più efficaci tra i triptani attualmente disponibili negli Stati Uniti. Il sumatriptan e lo zolmitriptan hanno simili tassi di efficacia e rapidità di azione, mentre il naratriptan e il frovatriptan sono caratterizzati da un'azione più lenta e meno efficace. L'efficacia clinica sembra in relazione più con il t_{max} (tempo di raggiungimento del livello di picco plasmatico) che con la potenza, l'emivita o la biodisponibilità. Questa osservazione è in accordo con una gran mole di dati che indicano che gli analgesici ad azione rapida sono più efficaci di quelli ad azione lenta.

***Questionario MIDAS**

ISTRUZIONI: rispondete alle seguenti domande riguardanti TUTTE le cefalee di cui avete sofferto negli ultimi 3 mesi. Scrivete zero se non avete svolto l'attività indicata negli ultimi 3 mesi.

1. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi si è assentato da scuola o dal lavoro a causa della cefalea? .... ____giorni
2. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi la sua produttività al lavoro o a scuola è stata ridotta di almeno la metà a causa della cefalea (*non includere i giorni già conteggiati nella risposta alla domanda precedente*)?............ ____giorni
3. Quanti giorni negli ultimi 3 mesi **non** si è occupato/a delle faccende di casa a causa della cefalea?............ ____giorni
4. Quanti giorni negli ultimi 3 mesi la sua produttività nei lavori domestici è stata ridotta di almeno la metà a causa della cefalea (*non includere i giorni già conteggiati nella risposta alla domanda precedente*)?............ ____giorni
5. Quanti giorni negli ultimi 3 mesi sono stati sottratti alle attività familiari, sociali o ricreative a causa della cefalea?............ ____giorni

A. Per quanti giorni negli ultimi 3 mesi ha sofferto di cefalea? (*Se la cefalea è durata per oltre un giorno conteggiate ciascun giorno*) .... ____giorni

B. Su una scala da 0 a 10, in media quanto sono stati dolorosi tali episodi di cefalea? (*Dove 0 = assenza completa di dolore, e 10 = massimo grado di dolore*) .... ____giorni

*Migraine Disability Assessment Score
(Le domande 1-5 sono usate per calcolare il punteggio MIDAS.)
Grado I—Disabilità minima o infrequente: 0–5
Grado II—Disabilità lieve o infrequente: 6–10
Grado III—Disabilità moderata: 11–20
Grado IV—Disabilità grave: >20

© Innovative Medical Research 1997

FIGURA 15-4 Questionario MIDAS.
*Punteggio per la valutazione della disabilità da emicrania.

Sfortunatamente la monoterapia con un agonista selettivo dei recettori 5-HT$_{1B/1D}$ per via orale non dà luogo a un rapido e completo sollievo dell'emicrania in tutti i pazienti. I triptani, inoltre, sono inefficaci nelle emicranie con aura, a meno che siano somministrati dopo che l'aura si è completata ed è iniziata la cefalea. Gli effetti collaterali sono frequenti, sebbene spesso lievi e transitori. Inoltre, gli agonisti della 5-HT$_{1B/1D}$ sono controindicati in individui con positività anamnestica per malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. La recidiva della cefalea è un'altra importante limitazione nell'uso dei triptani, che si verifica almeno occasionalmente nella maggior parte dei pazienti.

Le preparazioni a base di ergotamina rappresentano un mezzo non selettivo per stimolare i recettori 5-HT$_1$. Si dovrebbe ricercare la dose di ergotamina che non provochi nausea, perché la dose che la provoca è troppo alta e può intensificare la cefalea. A eccezione della formulazione sublinguale di ergotamina, le formulazioni orali contengono anche 100 mg di caffeina (teoricamente per innalzarne l'assorbimento e possibilmente per aumentarne l'azione analgesica). La dose orale media di ergotamina nell'attacco di emicrania è di 2 mg. Dal momento che gli studi clinici che dimostrano l'efficacia dell'ergotamina nell'emicrania sono precedenti alle sperimentazioni cliniche sui triptani, è difficile valutare l'efficacia dell'ergotamina rispetto a quest'ultimi. In generale l'ergotamina sembra causare una più alta incidenza di nausea rispetto ai triptani, ma meno recidive di cefalea.

Nasali La più veloce terapia autosomministrabile non parenterale contro l'emicrania include la formulazione nasale di diidroergotamina, zolmitriptan o sumatriptan. Gli spray nasali producono livelli ematici efficaci entro 30-60 minuti. Sebbene in teoria gli spray nasali possano essere più rapidamente efficaci e fornire un sollievo maggiore rispetto alle formulazioni orali, la loro efficacia riportata in letteratura è, approssimativamente, solo del 50-60%.

Parenterali La somministrazione per via parenterale di farmaci come la diidroergotamina e il sumatriptan è stata approvata dalla FDA per ottenere un rapido sollievo dall'attacco di emicrania. I livelli di picco plasmatico della diidroergotamina sono raggiunti 3 minuti dopo una dose endovena, 30 minuti dopo una dose intramuscolare e 45 minuti dopo una dose sottocutanea. Se un attacco non ha raggiunto ancora l'acme, la somministrazione sottocutanea o intramuscolare di 1 mg di diidroergotamina è sufficiente nell'80-90% dei pazienti. Il sumatriptan, alla dose di 6 mg per via sottocutanea, è efficace in circa il 70-80% dei pazienti.

Antagonisti della dopamina ***Orali*** Gli antagonisti orali della dopamina devono essere considerati come una terapia aggiuntiva nell'emicrania. L'assorbimento dei farmaci è alterato durante gli attacchi di emicrania a causa della ridotta motilità gastrointestinale. Un ritardato assorbimento si verifica anche in assenza di nausea ed è correlato alla gravità dell'attacco e non alla sua durata. Perciò, quando i FANS orali e/o i triptani falliscono, si deve considerare l'aggiunta di un antagonista della dopamina, per esempio 10 mg di metoclopramide, per facilitare l'assorbimento gastrico. Inoltre, gli antagonisti della dopamina riducono la nausea e il vomito e riportano la motilità gastrica alla normalità.

Parenterali La somministrazione per via parenterale di antagonisti della dopamina (clorpromazina, proclorperazina, metoclopramide) può anch'essa procurare un rapido e significativo sollievo in caso di emicrania; questi farmaci possono essere usati in associazione con gli agonisti del recettore 5-HT$_{1B/1D}$ somministrati per via parenterale. Un comune protocollo usato per il trattamento endovena dell'emicrania grave è la somministrazione in 2 minuti di una miscela di 5 mg di proclorperazina e di 0,5 mg di diidroergotamina.

Altri farmaci per l'emicrania acuta ***Orali*** L'associazione di paracetamolo, diclorofenazone e isometeptene (una o due capsule) è stata classificata dalla FDA come "possibilmente" efficace nel trattamento dell'emicrania. Poiché gli studi clinici che dimostrano l'efficacia di questa associazione analgesica nell'emicrania sono stati eseguiti prima delle sperimentazioni cliniche sui triptani, è difficile valutare l'efficacia clinica di questo composto simpaticomimetico rispetto ad altri farmaci.

Nasali Una preparazione nasale di butorfanolo è disponibile per il trattamento del dolore acuto. Come per tutti i narcotici, l'uso del butorfanolo dovrebbe essere limitato a un gruppo selezionato di pazienti emicranici (vedi oltre).

Parenterali I narcotici sono efficaci nel trattamento acuto dell'emicrania. Per esempio, la meperidina per via endovenosa, al dosaggio di 50-100 mg, viene somministrata frequentemente al pronto soccorso. Questo regime è "efficace" nel senso che il dolore dell'emicrania viene eliminato. Tuttavia, questo approccio non è certamente ottimale per il paziente con cefalea ricorrente. In primo luogo i narcotici non agiscono sul meccanismo alla base della cefalea; piuttosto essi alterano la sensazione dolorosa. In secondo luogo, nei pazienti che assumono narcotici orali come l'oxicodone o l'idrocodone, la dipendenza da narcotici può interferire in modo significativo col trattamento dell'emicrania e l'astinenza da narcotici può aggravare o accentuare l'emicrania. Perciò si raccomanda che l'uso dei narcotici nell'emicrania sia limitato ai pazienti con cefalea grave ma poco frequente e che non rispondono ad altri approcci farmacologici.

CEFALEA DA USO ECCESSIVO DI FARMACI I farmaci per la terapia degli attacchi acuti, in particolare la codeina e i composti contenenti barbiturici, possono aggravare la frequenza della cefalea e indurre uno stato di cefalea refrattaria

TABELLA 15-5 TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA ACUTA

Farmaco	Dose
Analgesici semplici	
Paracetamolo, acido acetilsalicilico, caffeina	Due capsule o compresse ogni 6 ore (max 8/die)
FANS	
Naproxene	220-550 mg per os due volte al giorno
Ibuprofene	400 mg per os ogni 3-4 ore
Acido tolfenamico	200 mg per os ripetibile una volta dopo 1-2 ore
5-HT_1-agonisti	
Orali	
Ergotamina	Una compressa sublinguale da 2 mg all'inizio e ogni ½ ora (max 3/die, 5/sett.)
Ergotamina 1 mg, caffeina 100 mg	Una o due compresse all'inizio, poi una compressa ogni ½ ora (max 6/die, 10/sett.)
Naratriptan	Una compressa da 2,5 mg all'inizio; ripetibile 1 volta dopo 4 ore
Rizatriptan	Una compressa da 5-10 mg all'inizio; ripetibile dopo 2 ore (max 30 mg/die)
Sumatriptan	Una compressa da 50-100 mg all'inizio; ripetibile dopo 2 ore (max 200 mg/die)
Frovatripan	Una compressa da 2,5 mg all'inizio; ripetibile dopo 2 ore (max 5 mg/die)
Almotriptan	Una compressa da 12,5 mg all'inizio; ripetibile dopo 2 ore (max 25 mg/die)
Eletriptan	40 o 80 mg
Zolmitriptan	Una compressa da 2,5 mg all'inizio; ripetibile dopo 2 ore (max 10 mg/die)
Nasali	
Diidroergotamina	Prima dello spray la pompa deve essere caricata 4 volte; uno spray (0,5 mg), seguito dopo 15 min da un secondo spray
Sumatriptan	Spray di 5-20 mg attraverso 4 spray di 5 mg per narice o un singolo spray di 20 mg (ripetibile una sola volta dopo 2 ore; non superare la dose di 40 mg/die)
Zolmitriptan	Spray di 5 mg per narice (ripetibile una volta dopo 2 ore; non superare la dose di 10 mg/die)
Parenterali	
Diidroergotamina	1 mg e.v., i.m. o s.c. all'inizio e ogni ora (max 3 mg/die, 6 mg/sett.)
Sumatriptan	6 mg s.c. all'inizio (ripetibile dopo 1 ora, max 2 dosi in 24 ore)
Dopamino-antagonisti	
Orali	
Metoclopramide[a]	5-10 mg/die
Proclorperazina[a]	1-25 mg/die
Parenterali	
Clorpromazina[a]	0,1 mg/kg e.v. a 2 mg/min; max 35 mg/die
Metoclopramide[a]	10 mg e.v.
Proclorperazina[a]	10 mg e.v.
Altri	
Orali	
Paracetamolo 325 mg + dicloralfenazone 100 mg + isometeptene 65 mg	2 capsule all'inizio seguite da 1 capsula ogni ora (max 5 capsule)
Nasali	
Butorfanolo[a]	1 mg (1 spray in una narice); ripetibile se necessario dopo 1-2 ore
Parenterali	
Narcotici[a]	Varie preparazioni e dosi; vedi Tab. 12-1

[a] Non specificamente indicati dalla FDA per il trattamento dell'emicrania.

Nota: Talvolta può essere utile l'aggiunta di antiemetici (per es., domperidone 10 mg o ondansetron) o procinetici (metoclopramide 10 mg).

Abbreviazioni: 5-HT, 5-idrossitriptamina; e.v., per via endovenosa; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; i.m., per via intramuscolare; s.c., per via sottocutanea.

quotidiana o semiquotidiana denominata *cefalea da eccessivo uso di farmaci*. Questa condizione morbosa probabilmente non è un'entità nosologica separata, ma una reazione del paziente con emicrania a un particolare farmaco. I pazienti con emicrania che presentano due o più giorni di cefalea la settimana devono prestare attenzione all'uso frequente di analgesici (vedi oltre, "Cefalea quotidiana cronica").

TRATTAMENTI PREVENTIVI DELL'EMICRANIA I pazienti con attacchi emicranici di frequenza crescente, oppure non sensibili o poco sensibili ai trattamenti soppressivi del dolore, sono buoni candidati ai farmaci preventivi. In generale un farmaco preventivo dev'essere preso in considerazione nel sottogruppo di pazienti con cinque o più episodi al mese. Effetti collaterali significativi sono associati all'uso di molti di questi farmaci; inoltre, stabilire la dose può essere difficile poiché le dosi raccomandate sono derivate da condizioni patologiche diverse dall'emicrania. Il meccanismo d'azione di questi farmaci non è chiaro: probabilmente essi modificano la sensibilità del cervello che sta alla base dell'emicrania. Si incomincia di solito con la somministrazione di basse dosi del farmaco scelto; la dose è quindi gradualmente aumentata fino a un massimo ragionevole che permette di raggiungere un beneficio clinico.

I farmaci che possiedono la capacità di stabilizzare l'emicrania sono elencati nella **tabella 15-7**. I farmaci devono essere assunti ogni giorno e di solito passano da 2 a 12 settimane prima che si noti l'effetto. I farmaci approvati dalla FDA per il trattamento profilattico dell'emicrania includono il propranololo, il timololo, il topiramato, il sodio valproato e la metisergide. Inoltre, altri farmaci sembrano avere un effetto profilattico: rientrano in questo gruppo l'amitriptilina, la nortriptilina, la flunarizina, la fenelzina, il gabapentin e la ciproeptadina. La fenelzina e la metisergide sono generalmente riservati ai casi refrattari a causa degli effetti collaterali potenzialmente gravi. Dal momento che la fenelzina è un inibitore delle monoaminoossidasi (IMAO), sono controindicati i cibi contenenti tiramina, i decongestionanti e la meperidina. Poiché la metisergide può causare fibrosi valvolare cardiaca o retroperitoneale, se usata per più di 6 mesi, è necessario un monitoraggio; il rischio di fibrosi è di circa 1:1500 e sembra reversibile se il farmaco viene sospeso.

La probabilità che uno di questi farmaci antiemicranici sia efficace è del 50-75%. Molti pazienti sono stati trattati in modo adeguato con basse dosi di amitriptilina, propranololo, topiramato, gabapentin o valproato. Se questi farmaci falliscono o causano effetti collaterali inaccettabili, come agenti di seconda linea possono essere usati la metisergide o la fenelzina. Una volta che sia stata raggiunta un'effettiva stabilizzazione, la somministrazione del farmaco deve essere continuata per 5-6 mesi e successivamente la dose va gradualmente ridotta per valutare la necessità di continuare il trattamento. Molti pazienti sono in grado di sospendere il trattamento, con successiva riduzione sia del numero sia della gravità degli attacchi per lunghi periodi, il che suggerisce che questi farmaci possano modificare la storia naturale dell'emicrania.

CEFALEA TENSIVA

Manifestazioni cliniche Il termine cefalea di tipo tensivo è frequentemente usato per descrivere una sindrome cefalalgica cronica caratterizzata da senso di oppressione bilaterale, a banda. Il dolore tipicamente esordisce lentamente, è di gravità fluttuante e può essere persistente o discontinuo per molti giorni. La cefalea può essere episodica o cronica (presente per oltre 15 giorni al mese).

Un utile approccio clinico consiste nel porre diagnosi di cefalea da tensione nei pazienti in cui la cefalea si presenta del tutto priva di sintomi di accompagnamento come nausea, vomito, fotofobia, fonofobia, osmofobia, pulsazione e aggravamento a seguito dei movimenti. Un tale approccio distingue nettamente dalla cefalea tensiva l'emicrania, che presenta una o più di tali caratteristiche e rappresenta la principale alternativa diagnostica differenziale. Tuttavia, la definizione di cefalea tensiva dell'International Headache Society ammette la presenza in questa patologia di un misto di nausea, fotofobia o fonofobia, in varie associazioni. Ciò riflette la difficoltà nel distinguere queste due entità cliniche. I pazienti la cui cefalea ricade nel fenotipo della cefalea da tensione e che in altri casi presentano emicrania, insieme a un'anamnesi familiare di emicrania o di malattie infantili con tale componente, oppure con tipici fattori scatenanti attacchi di emicrania, possono essere biologicamente differenti dai pazienti con cefalea tensiva senza alcuna delle altre caratteristiche riportate.

Fisiopatologia La fisiopatologia della cefalea tensiva non è completamente nota. Appare probabile che questa cefalea dipenda da un disturbo primitivo isolato della modulazione del dolore nel SNC, a differenza dell'emicra-

TABELLA 15-6 STRATIFICAZIONE CLINICA DEI TRATTAMENTI SPECIFICI DELLA CEFALEA ACUTA

Situazione clinica	Opzioni di trattamento
Inefficacia dei FANS/analgesici	**Prima linea**
	Sumatriptan 50 mg o 100 mg per os
	Almotriptan 12,5 mg per os
	Rizatriptan 10 mg per os
	Eletriptan 40 mg per os
	Zolmitriptan 2,5 mg per os
	Effetto più lento/migliore tollerabilità
	Naratriptan 2,5 mg per os
	Frovatriptan 2,5 mg per os
	Cefalea infrequente
	Ergotamina 1-2 mg per os
	Diidroergotamina spray nasale 2 mg
Nausea precoce o difficoltà nel prendere le compresse	Zolmitriptan 5 mg spray nasale
	Sumatriptan 20 mg spray nasale
	Rizatriptan 10 mg MLT cachet
Recidiva della cefalea	Ergotamina 2 mg (massima efficacia per via rettale/anche con caffeina)
	Naratriptan 2,5 mg per os
	Almotriptan 12,5 mg per os
	Eletriptan 40 mg
Scarsa tolleranza ai trattamenti acuti	Naratriptan 2,5 mg
	Almotriptan 12,5 mg
Vomito precoce	Zolmitriptan 5 mg spray nasale
	Sumatriptan 25 mg per via rettale
	Sumatriptan 6 mg per via sottocutanea
Cefalea correlata alle mestruazioni	**Prevenzione**
	Ergotamina per os alla sera
	Cerotti agli estrogeni
	Trattamento
	Triptani
	Diidroergotamina spray nasale
Sintomi a sviluppo molto rapido	Zolmitriptan 5 mg spray nasale
	Sumatriptan 6 mg per via sottocutanea
	Diidroergotamina 1 mg per via intramuscolare

nia, che si colloca nel quadro di un disturbo più generalizzato della modulazione sensitiva/sensoriale. I dati indicano un contributo genetico alla cefalea tensiva, ma ciò potrebbe non rappresentare un riscontro valido: dati gli attuali criteri diagnostici, gli studi senza dubbio comprendono molti pazienti con emicrania. Il termine *cefalea di tipo tensivo* implica che il dolore è prodotto da *tensione nervosa*, ma non vi sono prove chiare del fatto che la tensione rappresenti un'eziologia possibile. La contrattura muscolare è stata considerata una caratteristica che distingue la cefalea tensiva dall'emicrania, ma non sembrano esservi differenze di contrazione fra i due tipi di cefalea.

T CEFALEA TENSIVA

Il dolore della cefalea tensiva generalmente può essere trattato con semplici analgesici come il paracetamolo, l'acido acetilsalicilico o i FANS. Può essere efficace anche l'approccio comportamentale comprendente il rilassamento. Le indagini cliniche hanno dimostrato che nella cefalea tensiva pura i triptani non sono utili, sebbene lo siano quando i pazienti con cefalea tensiva presentano anche una cefalea emicranica. Nella cefalea tensiva cronica, l'amitriptilina è il solo trattamento di provata efficacia (Tab. 15-7); altri triciclici, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e le benzodiazepine non si sono dimostrati efficaci. Non vi sono prove dell'efficacia dell'agopuntura. Studi controllati con placebo riguardanti l'uso della tossina botulinica di tipo A nella cefalea tensiva cronica non ne hanno dimostrato l'efficacia.

CEFALALGIE AUTONOMICHE TRIGEMINALI, COMPRESA LA CEFALEA A GRAPPOLO

Le cefalalgie autonomiche trigeminali costituiscono un gruppo di cefalee primitive che comprendono la cefalea a grappolo, l'emicrania parossistica e la cefalea breve nevralgiforme monolaterale con iniezione congiuntivale e lacrimazione (*short-lasting unilateral neuralgiform headhache attack with conjunctival injection and tearing,* SUNCT). Le cefalalgie autonomiche trigeminali sono caratterizzate da attacchi dolorosi relativamente di breve durata associati a sintomi cranici autonomici, come lacrimazione, iniezione congiuntivale o congestione nasale (Tab. 15-8). Il dolore è di solito intenso e può manifestarsi più di una volta al giorno. A causa dell'associazione con la congestione nasale o la rinorrea, ai pazienti viene spesso erroneamente diagnosticata una "cefalea sinusale" trattata con decongestionanti, che si rivelano inefficaci.

Le cefalalgie autonomiche trigeminali devono essere distinte da altre forme cefalalgiche di breve durata che non presentano un'importante sintomatologia neurovegetativa a carico dei nervi cranici, in particolar modo dalla nevralgia del trigemino, dalla cefalea primaria a colpo di pugnale e dalla cefalea ipnica. La modalità di ricorrenza, la durata, la frequenza e l'orario degli attacchi sono elementi utili a classificare i pazienti. I pazienti con cefalalgie autonomiche trigeminali devono sottoporsi a indagini di imaging dell'ipofisi e di funzionalità ipofisaria poiché vi è una maggiore incidenza di casi di queste forme nei pazienti con cefalea correlata a tumori ipofisari.

Cefalea a grappolo La cefalea a grappolo è una rara forma di cefalea primitiva con una frequenza nella popolazione pari allo 0,1%. Il dolore è profondo, solitamente retro-orbitale, spesso insopportabile per intensità, non fluttuante e di tipo esplosivo. Una caratteristica saliente della cefalea a grappolo è costituita dalla periodicità. Almeno uno degli attacchi giornalieri si manifesta ogni giorno più o meno alla stessa ora per tutta la durata della fase attiva, o grappolo. Il paziente-tipo che soffre di cefalea a grappolo presenta uno o due attacchi giornalieri, dolorosi e monolaterali, di durata relativamente breve, per un periodo di 8-10 settimane l'anno, al quale segue di solito un intervallo in assenza di attacchi della durata media di un anno. La cefalea a grappolo è definita cronica in assenza di un periodo prolungato di remissione. I pazienti si sentono in genere perfettamente bene tra un episodio e l'altro. L'insorgenza è notturna in circa il 50% dei pazienti e gli uomini ne sono tre volte più colpiti delle donne. I pazienti con cefalea a grappolo tendono a muoversi durante gli attacchi, camminando nervosamente, ciondolando e sfregandosi il capo in cerca di sollievo; alcuni di loro durante gli attacchi possono anche diventare aggressivi. Questo comportamento è in netto contrasto con quello dei pazienti che soffrono di emicrania, i quali preferiscono restare immobili nel corso degli attacchi.

La cefalea a grappolo è associata a sintomi ipsilaterali di attivazione autonoma parasimpatica delle aree craniche: iniezione congiuntivale o lacrimazione, rinorrea o congestione nasale, o una disfunzione del sistema simpatico a livello cranico, come la ptosi palpebrale. Il deficit simpatico è periferico ed è probabilmente dovuto all'attivazione parasimpatica con danno alle fibre nervose simpatiche ascendenti situate attorno a una carotide dilatata nel punto in cui essa entra nella cavità cranica. Se presenti, fotofobia e fonofobia si manifestano monolateralmente, dallo stesso lato in cui insorge il dolore, piuttosto che essere bilaterali, come avviene nell'emicrania. Questo fenomeno di fotofobia e fonofobia monolaterali è caratteristico delle cefalalgie autonomiche trigeminali. La cefalea a grappolo è probabilmente una patologia che interessa i neuroni pacemaker del sistema nervoso centrale nella regione ipotalamica posteriore (Fig. 15-2).

T CEFALEA A GRAPPOLO

Il trattamento migliore è rappresentato dalla somministrazione di farmaci per prevenire gli attacchi a grappolo fino a che il periodo in cui si dovrebbero manifestare non sia superato. In ogni caso, tutti i pazienti con cefalea a grappolo richiedono, prima o poi, un trattamento della fase acuta degli attacchi.

TRATTAMENTO DELL'ATTACCO ACUTO Gli attacchi della cefalea a grappolo raggiungono rapidamente la fase di picco; pertanto, è richiesto un trattamento ad azione rapida. Molti di questi pazienti rispondono molto bene all'ossigenoterapia. Deve essere somministrato ossigeno al 100% con una portata di 10-12 l/minuto, per 15-20 minuti. Sembra che sia il flusso, sia la concentrazione elevata di ossigeno siano elementi importanti. Il sumatriptan alla dose di 6 mg per via sottocutanea ha un effetto rapido e dovrebbe, di norma, ridurre la durata dell'attacco di 10-15 minuti; non ci sono prove di tachifilassi. Gli spray nasali a base di sumatriptan (20 mg) e zolmitriptan (5 mg) sono entrambi efficaci nella cefalea a grappolo acuta, rappresentando un'utile alternativa per quei pazienti che non siano disposti a praticarsi un'autoiniezione giornaliera. Il sumatriptan per via orale non è efficace nella prevenzione o nel trattamento dell'episodio acuto.

TRATTAMENTI PREVENTIVI (Tab. 15-9) La scelta di un trattamento preventivo nella cefalea a grappolo dipende in parte dalla durata dell'episodio. I pazienti con attacchi di lunga durata o quelli con cefalea a grappolo cronica necessitano di farmaci la cui assunzione protratta sia sicura. Per i pazienti con attacchi relativamente brevi, cicli limitati per via orale di corticosteroidi o di metisergide (non disponibile negli Stati Uniti) possono essere assai utili. Un ciclo di 10 giorni di prednisone, iniziando con 60 mg/die per 7 giorni seguiti da una rapida riduzione, può interrompere il dolore in molti pazienti. Quando si utilizza l'ergotamina (1-2 mg) l'effetto è massimo se la somministrazione avviene 1-2 ore prima dell'episodio atteso. I pazienti che utilizzano l'ergotamina ogni giorno devono essere ben istruiti circa i sintomi precoci dell'ergotismo, che può comprendere vomito, formicolii, tinnito, dolore e cianosi degli arti; è necessario non superare la dose massima di 14 mg la settimana. Il litio (600-900 mg/die) sembra essere particolarmente utile nelle forme croniche del disturbo.

TABELLA 15-7 TRATTAMENTI PREVENTIVI NELL'EMICRANIA[a]

Farmaco	Dose	Particolari effetti collaterali
Pizotifen[b]	0,5-2 mg/die	Incremento ponderale Sonnolenza
Beta bloccanti		
Propranololo	40-120 mg due volte al giorno	Riduzione della forza Stanchezza Sintomi posturali *Controindicato nell'asma*
Triciclici		
Amitriptilina	10-75 mg la sera	Sonnolenza
Dotiepina	25-75 mg la sera	
Nortriptilina	25-75 mg la sera	***Nota:*** in alcuni pazienti è sufficiente la dose di 10 mg, sebbene in genere siano necessari 1-1,5 mg/kg di peso corporeo
Anticonvulsivanti		
Topiramato	25-200 mg/die	Parestesie Sintomi cognitivi Incremento ponderale Glaucoma Cautela nella nefrolitiasi
Valproato	400-600 mg due volte al giorno	Sonnolenza Incremento ponderale Tremore Alopecia Anomalie fetali Alterazioni ematologiche o epatiche
Gabapentin	900-3600 mg/die	Vertigini Sedazione
Farmaci serotoninergici		
Metisergide	1-4 mg/die	Sonnolenza Crampi agli arti inferiori Alopecia Fibrosi retroperitoneale (necessario 1 mese di sospensione ogni 6)
Flunarizina[b]	5-15 mg/die	Sonnolenza Incremento ponderale Depressione Parkinsonismo
Assenza di prove convincenti provenienti da studi controllati		
Verapamil		
Assenza di efficacia documentata da studi controllati		
Nimodipina		
Clonidina		
SSRI: fluoxetina		

[a] I farmaci preventivi comunemente usati sono elencati con le loro dosi ragionevoli e i loro comuni effetti collaterali. Non tutti i farmaci elencati sono approvati dalla FDA; pertanto è necessario attenersi alle norme e alle linee guida locali.
[b] Non disponibile negli Stati Uniti.

Molti specialisti considerano il verapamil come un trattamento preventivo di prima linea per i pazienti con cefalea a grappolo cronica o con episodi protratti. Sebbene il verapamil sia in pratica migliore rispetto al litio, alcuni pazienti necessitano di dosi assai superiori a quelle somministrate per le malattie cardiache. La dose iniziale va da 40 a 80 mg due volte al giorno; le dosi efficaci possono raggiungere i 960 mg al giorno. Effetti collaterali, quali la stipsi e gli edemi agli arti inferiori, possono creare dei problemi. L'aspetto che desta maggiore preoccupazione, tuttavia, è rappresentato dalla sicurezza cardiovascolare del verapamil, soprattutto a dosi elevate. Il verapamil può causare blocco cardiaco in quanto rallenta la conduzione nel nodo atrioventricolare, una condizione che può essere monitorata attraverso la valutazione dell'intervallo PR all'ECG standard. Circa il 20% dei pazienti trattati con verapamil manifesta anomalie elettrocardiografiche che possono essere rilevate già con dosi di 240 mg/die; tali anomalie possono peggiorare con il passare del tempo nei pazienti che assumono dosi costanti. Un ECG di base è consigliato in tutti i pazienti, da ripetere 10 giorni dopo una variazione della posologia che porti a superare la dose di 240 mg/die. Gli incrementi delle dosi sono in genere di 80 mg. Nei casi in cui la somministrazione del verapamil si protragga a lungo, è consigliabile un ECG ogni sei mesi.

NEUROSTIMOLAZIONE Quando, nella cefalea a grappolo cronica, le terapie mediche falliscono, possono essere impiegate strategie terapeutiche di neurostimolazione. La stimolazione cerebrale profonda della regione della sostanza grigia dell'ipotalamo posteriore ha dimostrato effetti positivi in una rilevante percentuale di pazienti. Risultati favorevoli sono stati riportati anche con l'approccio meno invasivo rappresentato dalla stimolazione del nervo occipitale.

Emicrania parossistica L'emicrania parossistica è caratterizzata da episodi cefalalgici frequenti, monolaterali, gravi e di breve durata. Come nei casi di cefalea a grappolo, il dolore tende a essere retro-orbitario, ma può essere avvertito in tutto il capo ed è associato a fenomeni neurovegetativi come lacrimazione e congestione nasale. Nei casi in cui si hanno remissioni si parla di emicrania parossistica episodica, mentre le forme senza remissione sono qualificate come croniche. Le caratteristiche essenziali dell'emicrania parossistica sono: monolateralità, dolore assai intenso, attacchi di breve

TABELLA 15-8 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE CEFALALGIE AUTONOMICHE TRIGEMINALI

	Cefalea a grappolo	Emicrania parossistica	SUNCT
Sesso	M>F	F=M	F~M
Dolore			
Tipo	A colpo di pugnale, perforante	Pulsante, perforante, a colpo di pugnale	Urente, a colpo di pugnale, lancinante
Gravità	Estremamente intensa	Estremamente intensa	Da intensa a estremamente intensa
Sede	Orbita, tempia	Orbita, tempia	Periorbitaria
Frequenza degli episodi	Da 1 a giorni alterni sino a 8 al giorno	Da 1 a 40 al giorno (>5 al giorno per oltre la metà del tempo)	Da 3 a 200 al giorno
Durata degli episodi	15–180 minuti	2–30 minuti	5–240 secondi
Sintomi vegetativi	Sì	Sì	Sì (rilevante iniezione congiuntivale e lacrimazione)[a]
Caratteri dell'emicrania[b]	Sì	Sì	Sì
Scatenamento da alcol	Sì	No	No
Scatenamento da stimoli cutanei	No	No	Sì
Effetto dell'indometacina	-	Sì[c]	-
Trattamento terapeutico	Sumatriptan per iniezione o spray nasale	Nessun trattamento efficace	Lidocaina (e.v.)
Trattamento profilattico	Ossigeno Verapamil Metisergide Litio	Indometacina	Lamotrigina Topiramato Gabapentin

[a] In assenza di iniezione congiuntivale e lacrimazione, considerare una possibile SUNA.
[b] Nausea, fotofobia o fonofobia; queste ultime tipicamente monolaterali, dal lato del dolore.
[c] Indica una completa risposta all'indometacina.
Abbreviazioni: SUNA (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*), attacchi di cefalea nevralgiforme monolaterale di breve durata con sintomi neurovegetativi cranici; SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*), attacchi di cefalea nevralgiforme monolaterale di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione.

TABELLA 15-9 TRATTAMENTO PREVENTIVO DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

Prevenzione a breve termine	Prevenzione a lungo termine
Cefalea a grappolo episodica	Cefalea a grappolo episodica e cefalea a grappolo prolungata cronica
Prednisone 1 mg/kg fino a 60 mg/die, a scalare in 21 giorni Metisergide 3-12 mg/die Verapamil 160-960 mg/ die Iniezione nel nervo grande occipitale	Verapamil 160-960 mg/die Litio 400-800 mg/die Metisergide 3-12 mg/die Topiramato[a] 100-400 mg/die Gabapentin[a] 1200-3600 mg/die Melatonina[a] 9-12 mg/die

[a] Beneficio non documentato, ma potenziale

durata (2-45 minuti) e molto frequenti (in genere oltre 5 al giorno), marcati fenomeni neurovegetativi in sede omolaterale rispetto al dolore, decorso rapido (<72 ore) ed eccellente risposta all'indometacina. A differenza di quanto avviene nella cefalea a grappolo, che interessa soprattutto il sesso maschile, nell'emicrania parossistica il rapporto fra i due sessi è prossimo a 1: 1.

L'indometacina (25-75 mg tre volte al giorno), che è in grado di sopprimere completamente gli attacchi di emicrania parossistica, costituisce il trattamento di scelta. Sebbene la terapia possa essere complicata da effetti gastrointestinali indotti dal farmaco, attualmente non esistono alternative sufficientemente efficaci. In taluni casi è utile il topiramato. Anche il piroxicam è stato utilizzato, sebbene non sia efficace quanto l'indometacina. Il verapamil, che è efficace nella cefalea a grappolo, non appare utile nei casi di emicrania parossistica. Occasionalmente l'emicrania parossistica può coesistere con la nevralgia del trigemino (sindrome emicrania parossistica-tic); come avviene nella sindrome di associazione di cefalea a grappolo e di nevralgia del trigemino (sindrome grappolo-tic), ciascuna condizione morbosa richiede un trattamento separato.

Sono state riportate forme secondarie di emicrania parossistica a seguito di lesioni della sella turcica, fra cui malformazioni arterovenose, meningiomi del seno cavernoso e tumori epidermoidi.

L'emicrania parossistica secondaria è più probabile se il paziente richiede alte dosi di indometacina (>200 mg/die). Nei pazienti con emicrania parossistica apparentemente bilaterale, dev'essere sospettata un'ipertensione endocranica. È importante osservare che l'indometacina riduce la pressione liquorale. Quando si prende in considerazione una diagnosi di emicrania parossistica, è indicata una RM per escludere una lesione ipofisaria.

SUNCT/SUNA SUNCT è l'acronimo inglese che indica una rara sindrome con cefalea primitiva caratterizzata da dolore grave, monolaterale, in sede orbitaria o temporale di natura trafittiva o pulsante. Per soddisfare il criterio diagnostico sono necessari almeno 20 attacchi della durata di 5-240 secondi; devono essere presenti iniezione congiuntivale e lacrimazione ipsilaterale. Nei pazienti in cui manchino l'iniezione congiuntivale o la lacrimazione è stato proposto di adottare la terminologia di attacchi cefalalgici nevralgiformi monolaterali di breve durata con sintomi neurovegetativi cranici o SUNA (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*).

DIAGNOSI Nei casi di SUNCT/SUNA il dolore è monolaterale e può essere localizzato ovunque nel capo. Possono essere rilevate tre tipologie di base: singoli episodi dolorosi trafittivi, in genere di breve durata; gruppi di episodi di dolore trafittivo; o, infine, un episodio di maggiore durata che comprende molti attacchi di dolore trafittivo, fra i quali il dolore che non si risolve completamente, conferendo al sintomo un andamento "a denti di sega" con attacchi della durata di molti minuti. Ciascun tipo può essere osservato nel contesto di una cefalalgia continua di base. Caratteristiche che conducono al sospetto diagnostico di SUNCT sono le zone di scatenamento cutanee (o in altre sedi), l'assenza di un periodo refrattario allo scatenamento fra gli attacchi, e la mancanza di risposta all'indometacina. A parte il disturbo sensitivo trigeminale, l'esame neurologico è negativo nella SUNCT primitiva.

La diagnosi di questo disturbo è spesso confusa con quella di nevralgia del trigemino, particolarmente se è interessata la prima branca (vedi Cap. 371). Sintomi lievissimi o assenti di natura neurovegetativa, a livello cefalico, insieme a un chiaro periodo refrattario, depongono per una nevralgia del trigemino.

SUNCT SECONDARIA (SINTOMATICA) La SUNCT può essere osservata anche nei casi di lesioni della fossa posteriore o dell'ipofisi. Tutti i pazienti con SUNCT/SUNA devono essere valutati con test di funzionalità ipofisaria e una RM cerebrale che permetta di esaminare l'ipofisi.

TABELLA 15-10 CLASSIFICAZIONE DELLA CEFALEA QUOTIDIANA CRONICA

Primitiva		
>4 ore al giorno	**<4 ore al giorno**	**Secondaria**
Emicrania cronica[a]	Cefalea cronica a grappolo[b]	Post-traumatica Da traumi alla testa Iatrogena Postinfettiva
Cefalea cronica di tipo tensivo[a]	Emicrania parossistica cronica	Infiammatoria, come nel caso dell'arterite a cellule giganti, della sarcoidosi o della sindrome di Behçet
Emicrania continua[a]	SUNCT/SUNA	Infezione cronica del SNC
Emicrania quotidiana persistente di nuova insorgenza[a]	Cefalea ipnica	Cefalea da eccessivo uso di farmaci[a]

[a] Può essere complicata da eccessivo uso di analgesici.
[b] Alcuni pazienti possono avere cefalea per >4 ore al giorno.
Abbreviazioni: SUNA (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*), attacchi di cefalea nevralgiforme monolaterali di breve durata con sintomi cranici vegetativi; SUNCT (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*), attacchi di cefalea nevralgiforme monolaterali di breve durata con iniezione congiuntivale e lacrimazione.

T SUNCT/SUNA

TERAPIA PER INTERROMPERE GLI ATTACCHI La terapia degli attacchi acuti non è una strategia utile nei casi di SUNCT/SUNA, in quanto gli episodi hanno durata assai breve. Nondimeno, nei pazienti ricoverati in ospedale può essere utilizzata la lidocaina per via endovenosa, che arresta i sintomi.

TERAPIA PREVENTIVA La prevenzione a lungo termine, allo scopo di ridurre al minimo la disabilità e i ricoveri, costituisce lo scopo del trattamento. Il trattamento più efficace per la prevenzione è la somministrazione di lamotrigina alla dose di 200-400 mg/die. Il topiramato e il gabapentin possono essere anch'essi efficaci. La carbamazepina, alla dose di 400-500 mg/die, sembra apportare, secondo quanto riferito dai pazienti, un beneficio modesto.

Approcci chirurgici quali la decompressione microvascolare o procedure distruttive a carico del trigemino sono raramente utili e spesso danno luogo a complicanze a lungo termine. In alcuni pazienti l'iniezione nel nervo occipitale maggiore ha prodotto un beneficio limitato. Con la stimolazione del nervo occipitale sono stati rilevati successi eterogenei. In un unico paziente è stato riportato il completo controllo della sintomatologia mediante stimolazione cerebrale profonda della regione ipotalamica posteriore. Nei casi intrattabili, può essere efficace la prevenzione a breve termine con lidocaina per via endovenosa.

CEFALEA QUOTIDIANA CRONICA

La diagnosi di cefalea quotidiana cronica è ampia e viene posta quando un paziente va incontro a cefalea per almeno 15 giorni al mese. Questa forma di cefalea non costituisce un'entità nosologica omogenea, poiché riguarda varie diverse forme di sindromi cefalalgiche, fra cui la cefalea tensiva cronica e la cefalea secondaria a traumi, infiammazioni, infezioni, eccessivo uso di farmaci e altre cause (Tab. 15-10). Stime sulla popolazione generale suggeriscono che circa il 4% degli adulti soffre di cefalea quotidiana o quasi quotidiana. Il disturbo può essere primitivo o secondario: la distinzione tra le due forme è importante per orientare il trattamento.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Cefalea quotidiana cronica

Il primo passo nel trattamento dei pazienti con cefalea quotidiana cronica è la diagnosi di eventuali condizioni morbose sottostanti (Tab. 15-10). Per i pazienti con cefalee primitive, la diagnosi del tipo di cefalea costituirà la guida per la terapia. Trattamenti preventivi, come la somministrazione di triciclici (amitriptilina o doxepina) in dosi fino a 1 mg/kg sono assai utili nei pazienti con cefalea quotidiana cronica. La terapia con triciclici prevede basse dosi iniziali (10-25 mg) da somministrare possibilmente 12 ore prima del momento in cui si prevede il risveglio, allo scopo di evitare un'eccessiva sonnolenza mattutina. Gli anticonvulsivanti, come il topiramato, il valproato e il gabapentin, sono anch'essi utili nei casi di emicrania. La flunarizina può essere assai efficace in alcuni pazienti, come pure la metisergide o la fenelzina.

TRATTAMENTO DELLA CEFALEA QUOTIDIANA CRONICA NON TRATTABILE CON TERAPIA MEDICA La gestione della cefalea non suscettibile di terapia medica è difficile. Allo stato attuale, l'unico approccio promettente è la stimolazione del nervo occipitale, che sembra in grado di modulare, nell'emicrania, l'elaborazione degli stimoli a livello del talamo e che si è dimostrata promettente sia nella cefalea a grappolo cronica sia nell'emicrania continua (vedi oltre). Studi clinici sull'uso della tossina botulinica per l'emicrania cronica non sono riusciti a dimostrare benefici obiettivi.

CEFALEA DA USO ECCESSIVO DI FARMACI L'uso eccessivo di farmaci analgesici per la cefalea può aggravarne la frequenza e indurre uno stato di cefalea refrattaria quotidiana o quasi quotidiana denominato *cefalea da uso eccessivo di farmaci*. Una parte di pazienti che cessino di assumere analgesici andrà incontro a un sostanziale miglioramento della gravità e della frequenza della cefalea. Ciò nondimeno, perfino dopo la cessazione dell'uso di analgesici, molti pazienti continueranno a soffrire di cefalea, sebbene in qualche modo essi possano presentare un miglioramento clinico, specialmente se hanno utilizzato codeina o barbiturici in modo regolare. I sintomi residui probabilmente sono la conseguenza della sottostante cefalea.

Trattamento dell'uso eccessivo di farmaci: pazienti ambulatoriali Nel caso dei pazienti che fanno uso eccessivo di farmaci è essenziale che l'uso degli analgesici sia ridotto ed eliminato. Un approccio consiste nel ridurre la dose di farmaci del 10% ogni 1-2 settimane. La cessazione immediata dell'uso di analgesici è possibile per alcuni pazienti, purché non vi siano controindicazioni. Entrambi gli approcci sono facilitati dall'uso di un diario farmacologico da compilare nel corso di uno o due mesi prima della cessazione della terapia; ciò aiuta a identificare lo scopo del problema. Una piccola dose di FANS come il naproxene alla dose di 500 mg due volte al giorno, se tollerata, aiuterà ad alleviare il dolore residuo mentre viene ridotto l'uso degli analgesici. L'uso eccessivo di FANS non è in genere un problema per i pazienti con cefalea quotidiana quando la dose viene assunta una o due volte al giorno; tuttavia, problemi da uso eccessivo possono manifestarsi nei casi di somministrazione più frequenti. Una volta che il paziente abbia sostanzialmente ridotto l'uso di analgesici, può essere introdotto un farmaco preventivo. Si deve mettere in evidenza che *la terapia preventiva in genere non funziona in presenza di uso eccessivo di farmaci*. La causa più comune di mancata risposta al trattamento è il ricorso a una terapia preventiva quando gli analgesici continuano a essere regolarmente utilizzati. Per alcuni pazienti, l'interruzione degli analgesici è molto difficile; spesso il migliore approccio è quello di informare direttamente il paziente che un certo grado di dolore è inevitabile durante questo periodo iniziale.

Trattamento dell'uso eccessivo di farmaci: pazienti ricoverati Alcuni pazienti richiederanno l'ospedalizzazione per essere disintossicati. Tali pazienti sono quelli che non sono riusciti, senza ricovero, a sospendere gli analgesici, oppure presentano significative condizioni di natura medica, quali il diabete mellito, che rendono difficile la sospensione degli analgesici in regime ambulatoriale. A seguito del ricovero in ospedale, i farmaci per gli episodi acuti vengono completamente sospesi il primo giorno, in assenza di controindicazioni. Secondo la necessità vengono somministrati antiemetici e liquidi, mentre, per i sintomi da astinenza da oppiacei viene usata la clonidina. Per il dolore acuto intollerabile durante le ore diurne è utile la somministrazione endovenosa di acido acetilsalicilico alla dose di 1 g (terapia non approvata negli Stati Uniti). La cloropromazina per via intramuscolare può essere utile nelle ore notturne. I pazienti devono essere adeguatamente idratati. Se il paziente non migliora nel giro di 3-5 giorni, può essere utilizzato un ciclo di diidroergotamina per via endovenosa. Questo farmaco, somministrato ogni 8 ore per tre giorni consecutivi, può indurre una remissione significativa che consente l'instaurazione di un trattamento preventivo. Possono rendersi necessari gli antagonisti della 5-HT_3 come l'ondansetron o il granisetron, in associazione alla diidroergotamina, per prevenire la nausea intensa.

TABELLA 15-11 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA CEFALEA QUOTIDIANA PERSISTENTE DI NUOVA INSORGENZA

Primitiva	Secondaria
Di tipo emicranico	Emorragia subaracnoidea
Aspecifica (di tipo tensivo)	Cefalea da scarso volume di liquor
	Cefalea da ipertensione endocranica
	Cefalea post-traumatica[a]
	Meningite cronica

[a] Comprese le forme postinfettive.

CEFALEA QUOTIDIANA PERSISTENTE DI NUOVA COMPARSA La cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa è una sindrome clinicamente distinta: le sue cause sono elencate nella tabella 15-11.

Manifestazioni cliniche Il paziente con cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa presenta cefalea tutti i giorni o quasi, l'insorgenza è recente ed è chiaramente ricordata dal paziente stesso. Il disturbo di solito incomincia bruscamente, ma l'insorgenza può essere graduale; il limite massimo proposto per definire questa sindrome è un'evoluzione nell'arco di 3 giorni. I pazienti tipicamente ricordano il giorno esatto e le circostanze in cui la cefalea è insorta; la nuova cefalea è persistente e non va incontro a remissione. La principale priorità consiste nel distinguere tra una causa primaria e una causa secondaria della sindrome. L'emorragia subaracnoidea è la più grave tra le cause secondarie e deve essere esclusa sia sulla base dell'anamnesi che con appropriate indagini (vedi Cap. 269).

Forme secondarie di cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa ***Cefalea da scarso volume di liquor*** In queste sindromi il dolore al capo è legato alla posizione: esso ha inizio quando il paziente si siede o si mette in piedi e si risolve nella posizione supina. Il dolore, che coinvolge le regioni occipitale e frontale, è di solito di tipo sordo che, tuttavia, può anche essere pulsante. I pazienti con cefalea cronica da scarso volume di liquor presentano, tipicamente, precedenti di cefalea, con durata da un giorno al successivo, la quale generalmente non si presenta al risveglio, ma peggiora durante il giorno. La posizione supina di solito comporta un miglioramento entro alcuni minuti, ma quando il paziente riassume la posizione eretta bastano solo alcuni minuti o, al massimo, 1 ora perché il dolore ricompaia.

La causa più comune di questo tipo di cefalea è la perdita di liquor a seguito di puntura lombare. La cefalea che si manifesta dopo una puntura lombare di solito ha inizio entro quarantott'ore, ma la sua comparsa può tardare fino a 12 giorni. La sua incidenza è fra il 10 e il 30%. Bevande contenenti caffeina possono offrire un temporaneo sollievo. Oltre alla puntura lombare, eventi indicativi della causa possono essere l'iniezione epidurale o una vigorosa manovra di Valsalva, come avviene nel sollevarsi, nel distendersi, nel tossire oppure nel cercare di liberare le tube di Eustachio durante un viaggio in aereo o, infine, durante orgasmi multipli. Perdite spontanee di liquor sono ben note e la diagnosi deve essere presa in considerazione ogni volta che il dato anamnestico di cefalea sia tipico, anche in assenza di eventi indicativi evidenti. Con il passare del tempo dopo l'evento, la natura posturale della cefalea può diventare meno evidente: sono stati osservati dei casi in cui l'evento responsabile era avvenuto diversi anni prima della formulazione della diagnosi definitiva. I sintomi sembrano derivare più dallo scarso volume che da una bassa pressione: anche se in genere vengono identificate basse pressioni del liquor, tipicamente 0-50 mmH_2O, in un caso di documentata perdita di liquor la pressione era di 140 mmH_2O. La sindrome posturale ortostatica con tachicardia (vedi Cap. 370) può presentarsi con cefalea ortostatica, simile alla cefalea da scarso volume di liquor, ed è una diagnosi da prendere in considerazione in questo contesto.

Quando gli studi per immagini sono indicati allo scopo di identificare la fonte di una presunta perdita di liquor, lo studio iniziale di scelta è la risonanza magnetica con gadolinio (Fig. 15-5). Un evidente quadro di accentuazione diffusa delle meningi è talmente tipico che, nell'appropriato contesto clinico, consente di formulare la diagnosi. Con la risonanza magnetica può essere talora rilevata la malformazione di Chiari; in tali casi l'intervento chirurgico per decomprimere la fossa posteriore peggiora, di solito, la cefalea. L'origine della perdita di liquor può essere identificata mediante risonanza magnetica spinale, mielo-TC oppure con studi del liquor mediante ^{111}In-DTPA. In assenza di una sede di perdita identificata direttamente, il precoce svuotamento del tracciante ^{111}In-DTPA nella vescica o una lenta sua progressione nel cervello depongono per una perdita di liquor.

Il trattamento iniziale nei casi di cefalea da scarso volume di liquor consiste nel riposo a letto. Per i pazienti con dolore persistente, è spesso molto efficace la somministrazione endovenosa di caffeina (500 mg in 500 ml di soluzione fisiologica somministrati in 2 ore). Prima della somministrazione dev'essere eseguito un elettrocardiogramma per valutare l'eventuale presenza di aritmie. È ragionevole somministrare almeno due infusioni di caffeina prima di procedere a ulteriori test per identificare l'origine della perdita. Poiché la somministrazione endovenosa

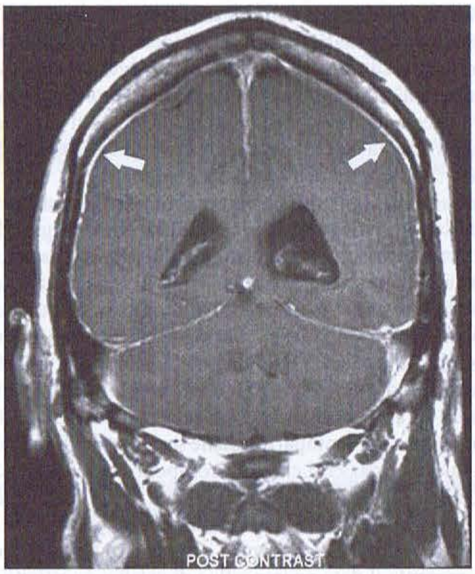


FIGURA 15-5 La risonanza magnetica mostra una diffusa accentuazione delle meningi dopo somministrazione di gadolinio in un paziente con cefalea da basso volume di liquor.

di caffeina è sicura e può essere risolutiva, essa elimina in molti pazienti la necessità di ulteriori studi. Se questo provvedimento non ha successo, può essere utile una fascia elastica addominale. Se può essere identificata una perdita, è di solito curativa l'iniezione di sangue autologo (*autologous blood patch*). Ciò si rivela utile anche nei casi di cefalea da puntura lombare; in questo caso la localizzazione è empiricamente determinata essere la sede della puntura lombare. Nei pazienti con dolore non trattabile, spesso la teofillina per via orale rappresenta un'utile alternativa; peraltro, il suo effetto è meno rapido di quello della caffeina.

Cefalea da innalzamento della pressione del liquor L'innalzamento della pressione del liquor è una nota causa di cefalea. Lo studio per immagini del cervello può spesso rivelarne la causa, per esempio una lesione occupante spazio. La cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa derivante da aumento della pressione del liquor può costituire il sintomo di presentazione nei pazienti con ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) in assenza di problemi di vista, particolarmente quando il fondo dell'occhio è normale bilateralmente. La pressione endocranica stabilmente elevata può scatenare un'emicrania cronica. Questi pazienti presentano, tipicamente, il dato anamnestico di una cefalea generalizzata che si manifesta al risveglio e migliora durante il giorno. La cefalea peggiora in genere con la posizione supina. È frequente l'offuscamento della vista. La diagnosi è relativamente facile quando è presente papilledema, ma la possibilità deve essere presa in considerazione anche in pazienti senza modificazioni del fondo dell'occhio. Un esame formale del campo visivo deve essere eseguito anche in assenza di un interessamento oculare evidente. La cefalea che si presenta al risveglio mattutino o di notte è anche caratteristica dell'apnea ostruttiva da sonno o di una ipertensione scarsamente controllata.

La valutazione dei pazienti con sospetto aumento della pressione del liquor richiede studi per immagini dell'encefalo. Come indagine iniziale la più efficace è una risonanza magnetica che comprenda anche un venogramma. In assenza di controindicazioni, la pressione del liquor dev'essere misurata mediante puntura lombare; l'esame va eseguito quando il paziente è sintomatico in modo che possa essere determinato, oltre la pressione, anche l'effetto del prelievo di 20-30 ml di liquor. Un'elevata pressione di apertura e il miglioramento della cefalea a seguito della rimozione di liquor costituiscono elementi diagnostici.

Il trattamento iniziale si effettua con acetazolamide (250-500 mg due volte al giorno); il miglioramento della cefalea può avvenire nel giro di settimane. In caso di mancata risposta, il successivo trattamento di scelta è rappresentato dal topiramato, che presenta molte azioni che possono risultare utili in questa situazione, fra cui l'inibizione dell'enzima anidrasi carbonica, il calo ponderale e la stabilizzazione della membrana dei neuroni, probabilmente mediata da effetti sulle vie della fosforilazione. I pazienti con grave disabilità che non rispondano al trattamento medico devono essere sottoposti al monitoraggio della pressione endocranica e possono richiedere interventi di derivazione.

Cefalea post-traumatica Un evento traumatico può scatenare un processo cefalalgico la cui durata può essere di molti mesi o addirittura di anni dopo l'evento. Il termine *trauma* viene qui usato in senso molto ampio: una cefalea può svilupparsi a seguito di una lesione al capo, ma anche dopo un episodio infettivo, tipicamente dopo una meningite virale, una malattia simil-influenzale o un'infezione da parassiti. Il paziente può lamentare giramenti di testa, vertigini e deficit di memoria insieme alla cefalea. I sintomi possono regredire dopo diverse settimane o persistere per mesi e perfino per anni dopo la lesione. Tipicamente l'esame neurologico è normale e la TC o la RM non sono diagnostiche. Un ematoma subdurale cronico può talora imitare questa alterazione. In una casistica, un terzo dei pazienti con cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa riferiva cefalea iniziata dopo una malattia transitoria simil-influenzale caratterizzata da febbre, rigidità del collo, fotofobia e accentuato malessere. La valutazione non rivela cause evidenti di cefalea. Non vi sono prove convincenti che l'infezione persistente da virus di Epstein-Barr svolga un ruolo in questa sindrome. Un elemento che complica il quadro è rappresentato dal fatto che molti pazienti sono sottoposti a puntura lombare durante la malattia acuta; la riduzione iatrogena del volume del liquor deve essere tenuta presente in questi casi. La cefalea post-traumatica può anche essere osservata dopo dissezione della carotide ed emorragia subaracnoidea, come pure dopo interventi chirurgici endocranici. Si può ritenere che alla base di tutto ciò vi sia il fatto che un evento traumatico, coinvolgendo le meningi, che sono in grado di provocare dolore, possa scatenare un processo cefalalgico che dura per molti anni.

Il trattamento è in gran parte empirico. Sono stati riportati effetti benefici a seguito dell'uso di antidepressivi triciclici, in particolare l'amitriptilina, e di anticonvulsivanti come il topiramato, il valproato e il gabapentin. In pazienti attentamente selezionati può essere anche utile l'IMAO fenelzina. La cefalea di solito si risolve nel giro di 3-5 anni, ma può avere effetti assai invalidanti.

Cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa primitiva Questa cefalea si manifesta in entrambi i sessi e può essere di tipo emicranico, con caratteristiche dell'emicrania, o può non presentare particolari caratteristiche, somigliando a una emicrania tensiva di nuova insorgenza (Tab. 15-11). Le caratteristiche emicraniche sono frequenti e comprendono cefalea unilaterale e dolore pulsante. Ciascuna di queste caratteristiche è presente in circa un terzo dei pazienti. In circa la metà dei pazienti si rilevano nausea, fotofobia e/o fonofobia. In alcuni casi sussiste il dato anamnestico di emicrania; tuttavia, la percentuale di pazienti che soffrono di cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa con preesistente emicrania non è maggiore di quanto lo sia l'emicrania stessa nella popolazione generale. A distanza di 24 mesi, circa l'86% dei pazienti non presenta più cefalea. Il trattamento della forma primitiva di tipo emicranico consiste in terapie preventive efficaci nell'emicrania (Tab. 15-7). La cefalea quotidiana persistente di nuova comparsa senza caratteristiche particolari è una delle cefalee primitive più refrattarie al trattamento. Possono essere proposte le terapie preventive standard le quali, tuttavia, sono spesso inefficaci.

ALTRE CEFALEE PRIMITIVE

Emicrania continua Le caratteristiche essenziali dell'emicrania continua sono un dolore moderato e continuo associato a fluttuazioni di dolore intenso; risoluzione completa del dolore dopo somministrazione di indometacina; e, infine, aggravamenti che possono essere associati a manifestazioni vegetative, fra cui iniezione congiuntivale, lacrimazione e fotofobia dal lato affetto. L'età di insorgenza varia da 11 a 58 anni, il sesso femminile è colpito due volte quello maschile e la causa è sconosciuta.

T EMICRANIA CONTINUA

La terapia consiste nella somministrazione di indometacina; altri FANS sembrano essere di scarso o nessun beneficio. L'iniezione intramuscolare di 100 mg di indometacina è stata proposta come mezzo diagnostico; è stata raccomandata la somministrazione anche di un'iniezione di placebo. In alternativa è possibile un ciclo di somministrazione orale di indometacina incominciando con 25 mg tre volte al giorno, quindi 50 mg per passare a 75 mg tre volte al giorno. Possono essere necessarie fino a due settimane per valutare se una dose raggiunga un effetto utile. Il topiramato può risultare utile in alcuni pazienti. La stimolazione del nervo occipitale può svolgere un ruolo in pazienti con emicrania continua che non sono in grado di tollerare l'indometacina.

Cefalea primitiva trafittiva Le caratteristiche essenziali della cefalea primitiva trafittiva sono un dolore trafittivo limitato alla testa o, raramente, al volto, che dura da uno a molti secondi o minuti, e che si manifesta come un singolo accesso doloroso o una serie di accessi; vi è, inoltre, assenza di sintomi vegetativi associati a carico del capo, assenza di scatenamento cutaneo degli attacchi ed è presente, invece, un andamento recidivante a intervalli irregolari (da ore a giorni). I pazienti descrivono variamente il dolore come "da punteruolo per il ghiaccio" e "da colpi di stiletto ". Ciò è più frequente nei pazienti con altre cefalee primitive come l'emicrania, le cefalalgie autonomiche trigeminali e l'emicrania continua.

T CEFALEA PRIMITIVA TRAFITTIVA

La risposta della cefalea primitiva trafittiva all'indometacina (25-50 mg due o tre volte al giorno) è di solito eccellente. Come regola generale i sintomi aumentano in un primo tempo per poi ridursi e, dopo un periodo di controllo con indometacina, è appropriato sospendere il trattamento e osservare il decorso.

Cefalea primitiva da tosse La cefalea primitiva da tosse è una cefalea generalizzata che inizia improvvisamente, dura per alcuni minuti ed è scatenata dall'atto di tossire. La si può prevenire evitando la tosse o altri eventi scatenanti, che possono essere lo starnuto, lo sforzo, il riso e il piegarsi in avanti. In tutti i pazienti con questa sindrome è necessario escludere gravi cause prima di formulare una diagnosi di cefalea primitiva da tosse "benigna". La causa del dolore al capo può risiedere in una malformazione di Chiari o in altre lesioni che comportino ostruzione alle vie di deflusso del liquor o che provochino spostamento di strutture cerebrali. Altre condizioni morbose che possono presentarsi con la tosse, o con la cefalea da attività fisica, quale sintomo iniziale comprendono gli aneurismi cerebrali, la stenosi della carotide e l'insufficienza vertebrobasilare. La cefalea benigna da tosse può somigliare alla cefalea benigna da attività fisica (vedi oltre), ma i pazienti con quest'ultima condizione sono tipicamente più anziani.

T CEFALEA PRIMITIVA DA TOSSE

L'indometacina alla dose di 25-50 mg due o tre volte al giorno è il trattamento di scelta. Alcuni pazienti con cefalea da tosse raggiungono il sollievo dopo una puntura lombare. Si tratta di un'opzione semplice al confronto di una terapia prolungata con indometacina ed è efficace in circa un terzo dei pazienti. Il meccanismo di questa risposta non è chiaro.

Cefalea primitiva da attività fisica La cefalea primitiva da attività fisica presenta caratteristiche che la rendono simile alla cefalea da tosse e all'emicrania. Il disturbo, che può essere scatenato da qualsiasi forma di attività fisica, spesso ha carattere pulsante come l'emicrania. Il dolore, che può durare da 5 minuti a 24 ore, è bilaterale e pulsante all'inizio. Caratteristiche emicraniche possono svilupparsi in pazienti suscettibili all'emicrania. La cefalea primitiva da attività fisica può essere prevenuta evitando l'esercizio eccessivo, particolarmente in ambienti caldi o a grandi altezze.

Il meccanismo di questo tipo di cefalea non è chiaro. La distensione venosa acuta, probabilmente, spiega una particolare sindrome, vale a dire l'insorgenza acuta di cefalea con lo sforzo e il trattenimento del respiro, come avviene nella cefalea dei sollevatori di pesi. Poiché l'esercizio può dar luogo a cefalea anche in varie condizioni di base potenzialmente gravi, queste devono essere prese in considerazione nei pazienti con cefalea da esercizio fisico. Il dolore anginoso può essere riferito al capo, probabilmente in virtù di connessioni centrali delle afferenze vagali, e può presentarsi come cefalea da attività fisica (cefalalgia cardiaca). Il legame con l'attività fisica è l'indizio clinico principale del fatto che la cefalea abbia un'origine cardiaca. Anche il feocromocitoma può occasionalmente causare cefalea da attività fisica. Le lesioni endocraniche e le stenosi delle arterie carotidi sono altre possibili cause.

T CEFALEA PRIMITIVA DA ATTIVITÀ FISICA

I regimi di attività fisica devono incominciare in modo lieve e proseguire gradualmente fino a livelli di intensità maggiore. L'indometacina a dosi quotidiane di 25-150 mg è in genere efficace per questo tipo di cefalea. Utili misure profilattiche sono la somministrazione di indometacina (50 mg), ergotamina (1 mg per via orale), diidroergotamina (2 mg come spray nasale), o metisergide (1-2 mg per via orale 30-45 minuti prima dell'attività fisica).

Cefalea primitiva associata ad attività sessuale La cefalea da attività sessuale è scatenata dall'eccitazione sessuale. L'episodio di solito ha inizio come cefalea bilaterale con dolore sordo che improvvisamente diventa intenso al momento dell'orgasmo. La cefalea può essere evitata o alleviata cessando l'attività sessuale prima dell'orgasmo. Sono stati riportati tre tipi di cefalea legata all'attività sessuale: un dolore sordo alla testa e al collo che si intensifica con l'aumentare dell'eccitazione sessuale; una cefalea improvvisa, grave, esplosiva che si manifesta al momento dell'orgasmo; e, infine, una cefalea posturale che si manifesta dopo il coito e che somiglia alla forma dipendente da bassa pressione liquorale. Quest'ultima forma insorge a seguito di vigorosa attività sessuale ed è una forma di cefalea da bassa pressione del liquor. Le cefalee che si manifestano al momento dell'orgasmo non sono sempre benigne: il 5-12% delle emorragie subaracnoidee è scatenato da rapporti sessuali. La cefalea legata all'attività sessuale è riportata più frequentemente nel sesso maschile e può verificarsi in qualsiasi momento nel corso degli anni di attività sessuale. Essa può manifestarsi in diverse occasioni in successione e poi scomparire anche senza evidenti cambiamenti nell'attività sessuale. Nei pazienti che interrompono l'attività sessuale al comparire della cefalea, il dolore può risolversi in un periodo compreso fra 5 minuti e 2 ore. In circa la metà dei pazienti, la cefalea legata all'attività sessuale scompare entro 6 mesi. Circa la metà dei pazienti che soffre di questo tipo di cefalea presenta il dato anamnestico di cefalea da attività fisica, mentre non vi è un'associazione significativa con la cefalea da tosse. L'emicrania è probabilmente più frequente nei pazienti con cefalea da attività sessuale.

T CEFALEA PRIMITIVA ASSOCIATA AD ATTIVITÀ SESSUALE

Le cefalee benigne legate all'attività sessuale recidivano irregolarmente e raramente. Il trattamento può essere spesso limitato alla rassicurazione e al consiglio di interrompere l'attività sessuale qualora si manifesti una lieve cefalea di avvertimento. Il propranololo può essere utilizzato per prevenire la cefalea che recidiva regolarmente o frequentemente, ma la posologia necessaria varia da 40 a 200 mg/die. Un'alternativa è rappresentata dal calcio-antagonista diltiazem, alla dose di 60 mg tre volte al giorno. L'ergotamina (1 mg) o l'indometacina (25-50 mg) assunte circa 30-45 minuti prima del rapporto sessuale possono essere utili.

Cefalea primitiva "a colpo di tuono" L'insorgenza di una grave cefalea può verificarsi in assenza di una qualsiasi causa scatenante nota. La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione il sanguinamento sentinella di un aneurisma endocranico, la dissezione dell'arteria cervicocefalica e le trombosi venose cerebrali. La cefalea a insorgenza esplosiva può anche essere causata dall'ingestione di farmaci simpaticomimetici o di cibi contenenti tiramina in pazienti che assumono IMAO, oppure può costituire un sintomo di feocromocitoma. Non è chiaro se questo tipo di cefalea possa anche essere legato all'esordio di un aneurisma cerebrale senza rottura. Quando gli studi neuroradiologici e la puntura lombare escludono l'emorragia subaracnoidea, la prognosi è in genere molto buona a lungo termine. In uno studio che ha preso in esame pazienti con negatività alla TC e all'esame del liquor, circa il 15% dei soggetti ha presentato episodi ricorrenti di cefalea di questo tipo, e in quasi la metà dei casi si è successivamente sviluppata emicrania o cefalea da tensione.

La prima presentazione di qualsiasi grave cefalea a esordio improvviso deve essere incisivamente studiata con neuroimaging (TC o, quando possibile, RM con angio-RM) ed esame del liquor. La vera e propria angiografia cerebrale dev'essere riservata ai casi in cui non si riesce a ipotizzare nessuna diagnosi di forme primitive, nonché nelle situazioni cliniche particolarmente indicative di aneurismi endocranici. Una vasocostrizione cerebrale segmentaria reversibile può essere osservata nella cefalea primitiva "a colpo di tuono" in assenza di un aneurisma endocranico. In presenza di leucoencefalopatia posteriore, la diagnosi differenziale comprende l'angioite cerebrale, la tossicità da farmaci (ciclosporina, metotrexato/citarabina per via intratecale, pseudoefedrina o cocaina), effetti post-trasfusionali e angiopatia postpartum. Il trattamento con nimodipina può essere utile, sebbene per definizione la vasocostrizione di questa forma di cefalea si risolva spontaneamente.

Cefalea ipnica Questa sindrome cefalalgica ha inizio tipicamente poche ore dopo l'addormentamento. Questa cefalea dura da 15 a 30 minuti e tipicamente è di gravità moderata ed è generalizzata, sebbene possa anche essere monolaterale o pulsante. I pazienti possono riferire che, dopo essersi riaddormentati, vengono svegliati da un ulteriore attacco poche ore dopo, con fino a tre ripetizioni durante tutta la notte. Anche i sonnellini durante il giorno possono scatenare la cefalea. Per la maggior parte, si tratta di pazienti di sesso femminile e l'insorgenza del disturbo avviene dopo i 60 anni. Nella maggior parte dei casi le cefalee sono bilaterali, ma possono anche essere monolaterali. La fotofobia, la fonofobia e la nausea sono in ge-

nere assenti. Nella diagnosi differenziale in questo tipo di cefalea va soprattutto considerata un'ipertensione non controllata; per scoprire l'eventuale presenza di tale condizione trattabile è consigliato procedere al monitoraggio della pressione arteriosa della durata di 24 ore.

T CEFALEA IPNICA

I pazienti con cefalea ipnica generalmente rispondono a una dose di carbonato di litio somministrata al momento di coricarsi (200-600 mg). Per coloro che non tollerino il litio, strategie alternative possono essere rappresentate dal verapamil (160 mg) o dalla metisergide (1-4 mg al momento di coricarsi). Una o due tazze di caffè o una dose di caffeina di 60 mg per os, al momento di coricarsi, possono avere efficacia in circa un terzo dei pazienti. Singole segnalazioni indicano la possibile efficacia della flunarizina alla dose di 5 mg alla sera.

BIBLIOGRAFIA

COHEN AS et al: Trigeminal autonomic cephalalgias: Current and future treatments. Headache 47:969, 2007

GOADSBY PJ: Is medication-overuse headache a distinct biological entity? Nat Clin Pract Neurol 2:401, 2006

HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY: The international classification of headache disorders (second edition). Cephalalgia 24:1, 2004

LANCE JW, GOADSBY PJ: *Mechanism and Management of Headache*. New York, Elsevier, 2005

LEVY M et al: The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. Brain 128:1921, 2005

OLESEN J et al: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005

16 Dolore alla schiena e al collo

John W. Engstrom

Nella nostra società, l'importanza delle sindromi dolorose che interessano il rachide è sottolineata dalle seguenti considerazioni: 1) il costo annuale di tali condizioni patologiche, negli Stati Uniti, è di circa 100 miliardi di dollari ogni anno, comprendendo i costi diretti dell'assistenza sanitaria e quelli legati alla mancata produttività; 2) la sintomatologia connessa è la causa più frequente di invalidità nei soggetti di età inferiore ai 45 anni; 3) negli Stati Uniti queste sindromi rappresentano la seconda causa, in ordine di frequenza, che induce i pazienti a recarsi da un medico; 4), circa l'1% della popolazione degli Stati Uniti soffre di invalidità cronica a causa del dolore di origine vertebrale.

ANATOMIA DELLA COLONNA VERTEBRALE

La parte anteriore della colonna vertebrale è costituita dai corpi cilindrici delle vertebre, separati l'uno dall'altro dai dischi intervertebrali e tenuti insieme dai legamenti longitudinale anteriore e posteriore. I dischi intervertebrali sono composti da un nucleo polposo centrale, gelatinoso, circondato da un anello cartilagineo, di maggiore consistenza, denominato *annulus fibrosus*; i dischi intervertebrali rendono conto del 25% della lunghezza della colonna vertebrale (Figg. 16-1 e 16-2). Essi sono di dimensioni maggiori nei tratti cervicale e lombare, dove i movimenti della colonna vertebrale sono più ampi. Hanno caratteristiche elastiche durante la giovinezza e consentono ai corpi vertebrali di muoversi facilmente l'uno rispetto l'altro. L'elasticità viene persa con l'età. La funzione della colonna vertebrale è quella di assorbire gli urti derivanti dai movimenti corporei, quali camminare o correre.

La parte posteriore della colonna vertebrale è costituita dagli archi vertebrali e da sette processi. Ogni arco è costituito da coppie di peduncoli cilindrici anteriormente e coppie di lamine posteriormente. Gli archi vertebrali danno attacco a due processi trasversi lateralmente, a un processo spinoso posteriormente, a due faccette articolari superiori e a due inferiori. L'apposizione di una faccetta superiore e una inferiore costituisce l'*articolazione interapofisaria*. Le funzioni della colonna vertebrale posteriore sono quelle di proteggere il midollo spinale e i nervi all'interno del canale rachideo e di stabilizzare la colonna fornendo i siti di inserzione a muscoli e legamenti. La contrazione dei muscoli che si inseriscono sui processi spinosi e trasversi realizza un sistema di carrucole e leve che consente i movimenti di flessione, estensione e curvatura laterale della colonna.

Lesioni delle radici nervose (*radiculopatia*) sono una causa frequente di dolore del collo, del braccio, della regione lombare e della gamba (vedi Figg. 25-2 e 25-3). Le radici nervose fuoriescono dal canale rachideo al di sopra del corpo vertebrale corrispondente nella regione cervicale (per es., la radice nervosa C7 esce a livello di C6-C7) e al di sotto del corpo vertebrale corrispondente nelle regioni toracica e lombare (la radice nervosa T1 esce a livello di T1-T2). Le radici nervose cervicali seguono un decorso intraspinale breve prima della loro emergenza. Al contrario, poiché il midollo spinale termina a livello delle vertebre L1 o L2, le radici nervose lombari hanno un lungo decorso intraspinale e possono essere danneggiate a qualsiasi livello, a partire dalle prime vertebre lombari. Per esempio, è che un'ernia discale L4-L5 produca una compressione della radice nervosa S1 (Fig. 16-3).

Le strutture del rachide sensibili alla stimolazione dolorifica sono: il periostio dei corpi vertebrali, la dura madre, le faccette articolari, l'annulus fibrosus del disco intervertebrale, le vene epidurali e il legamento longitudinale posteriore. Un processo patologico a carico di una di queste strutture sensibili alla sensazione dolorifica può spiegare molti casi di dolore alla schiena in assenza di compressione delle radici nervose. Il nucleo polposo del disco intervertebrale non è sensibile al dolore in condizioni normali. La sensazione di dolore è condotta dal nervo senovertebrale che nasce dal midollo spinale in corrispondenza di ciascun segmento spinale e rientra nel canale rachideo attraverso il forame intervertebrale allo stesso livello. Il rachide cervicale e quello lombare hanno la maggiore potenzialità di movimento e, quindi, sono a maggior rischio di lesioni.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Dolore alla schiena

TIPI DI DOLORE ALLA SCHIENA Una precisa comprensione del tipo di dolore descritto dal paziente è la prima fase essenziale nella valutazione di un soggetto con dolore alla schiena. L'attenzione va, inoltre, focalizzata sull'identificazione dei fattori di rischio per gravi patologie sottostanti,rappresentate per la maggior parte da radiculopatie, tumori, infezioni o dolore riferito a partenza da strutture viscerali (Tab. 16-1).

FIGURA 16-1 Anatomia vertebrale. (*Da:* A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld, *Radiographic Anatomy Positioning*, New York, McGraw-Hill, 1998; riproduzione autorizzata.)

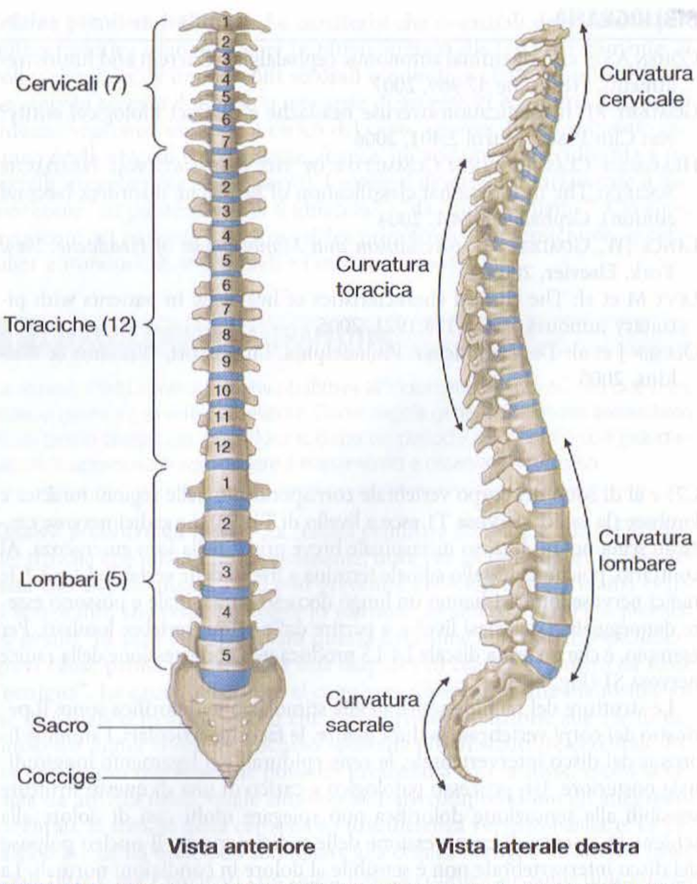


FIGURA 16-2 **Colonna vertebrale.** (*Da:* A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld, *Radiographic Anatomy Positioning*, New York, McGraw-Hill, 1998; riproduzione autorizzata.)

Il *dolore locale* è causato dallo stiramento delle strutture sensibili al dolore con conseguente compressione o irritazione delle terminazioni nervose sensitive presenti al loro interno. La sede del dolore è vicina alla regione del rachide interessata.

Il *dolore riferito* può derivare dai visceri pelvici o addominali. Tale tipo di dolore, solitamente, è descritto come primariamente addominale o pelvico, accompagnato da un dolore alla schiena, e non è influenzato dalla postura. Tuttavia, a volte il paziente può lamentare solo dolore alla schiena.

Il *dolore che ha origine dal rachide* può essere localizzato a livello del rachide o riferito alle natiche o alle gambe. Le malattie che colpiscono il tratto superiore del rachide lombare tendono a produrre un dolore localizzato a livello lombare e un dolore riferito all'inguine e alla ragione anteriore della coscia. Le malattie che colpiscono il tratto inferiore del rachide lombare tendono a produrre un dolore riferito alle natiche, alla superficie posteriore della coscia o, raramente, ai polpacci o ai piedi. Iniezioni all'interno delle strutture rachidee lombari sensibili alla stimolazione dolorifica possono produrre un dolore alle gambe che, tuttavia, non segue una distribuzione dermatomerica. Questo dolore "sclerotomiale" può rendere ragione di alcune situazioni in cui un dolore combinato del rachide e delle gambe non è associato a segni di compressione delle radici nervose.

Il *dolore radicolare* è tipicamente acuto e si irradia dal rachide alle gambe seguendo il territorio di distribuzione di una precisa radice nervosa (vedi oltre). La tosse, gli starnuti o la contrazione volontaria dei muscoli addominali (come nel sollevare oggetti pesanti o sforzarsi alla defecazione) possono evocare il dolore radicolare. Il dolore può aumentare quando si assumono posizioni che determinano lo stiramento dei nervi e delle radici nervose. La posizione seduta porta allo stiramento del nervo sciatico (radici L5 e S1) poiché tale nervo passa dietro l'anca. Il nervo femorale (radici L2, L3 e L4) passa anteriormente all'anca e non va incontro a stiramento in posizione seduta. La semplice descrizione del dolore spesso non consente una chiara distinzione tra il dolore che ha origine dal rachide e il dolore da radiculopatia.

Il *dolore associato a spasmo muscolare*, sebbene di origine non chiara, si associa comunemente a molte patologie del rachide. Gli spasmi si accompagnano a posture anomale, tensione dei muscoli paraspinali e dolore sordo.

La conoscenza delle circostanze associate all'insorgenza del dolore è importante quando si considerano patologie sottostanti di una certa gravità. Va tenuto presente, tuttavia, che alcuni pazienti, coinvolti in incidenti o infortuni sul lavoro, possono esagerare nel descrivere il proprio dolore per ottenere rimborsi dalle assicurazioni o per ragioni psicologiche.

ESAME DEL RACHIDE È consigliabile eseguire un esame obiettivo che includa anche una valutazione dell'addome e del retto. Il dolore riferito può essere evocato durante la palpazione dell'addome (pancreatite, aneurisma dell'aorta addominale) o dalla percussione degli angoli costovertebrali (pielonefrite).

Il rachide normale presenta fisiologicamente una lordosi lombare e cervicale e una cifosi dorsale. L'accentuazione di queste normali curvature porta all'ipercifosi dorsale o all'iperlordosi lombare. L'ispezione può evidenziare una curvatura laterale del rachide (scoliosi) o un'asimmetria dei muscoli paraspinali che suggerisce la presenza di uno spasmo muscolare. Il dolore alla schiena che trae origine dalle strutture ossee del rachide è spesso evocato dalla palpazione o dalla percussione dei processi spinosi delle vertebre colpite.

La flessione in avanti è spesso limitata dalla presenza di uno spasmo dei muscoli paraspinali. La flessione delle anche avviene normalmente nei pazienti con patologie a carico del rachide lombare; la flessione del rachide lombare, invece, è limitata e talora dolorosa. La flessione dal lato opposto a quello colpito può stirare i tessuti danneggiati e peggiorare il dolore, ragion per cui tale movimento può risultare limitato. L'iperestensione del rachide (a paziente prono o in posizione eretta) è limitata quando è presente una compressione radicolare, una patologia dell'articolazione interapofisaria o una malattia ossea.

Il dolore dell'anca può simulare un dolore a partenza dal rachide lombare. Esso può essere riprodotto dalla rotazione interna ed esterna dell'articolazione, con il ginocchio e l'anca in flessione (segno di Patrick), come pure dalla percussione del tallone, effettuata con il palmo della mano dall'esaminatore, mentre la gamba è in estensione.

Con il paziente in posizione supina, la flessione passiva della gamba estesa, a livello dell'anca, provoca la distensione delle radici nervose L5 e S1 e del nervo sciatico. La dorsiflessione passiva del piede durante la manovra fa aumentare l'entità della distensione. Una flessione di almeno 80° è normalmente possibile senza l'evocazione di dolore, ma i tendini della coscia sono causa di dolore in alcuni pazienti. Il test del *sollevamento del-*

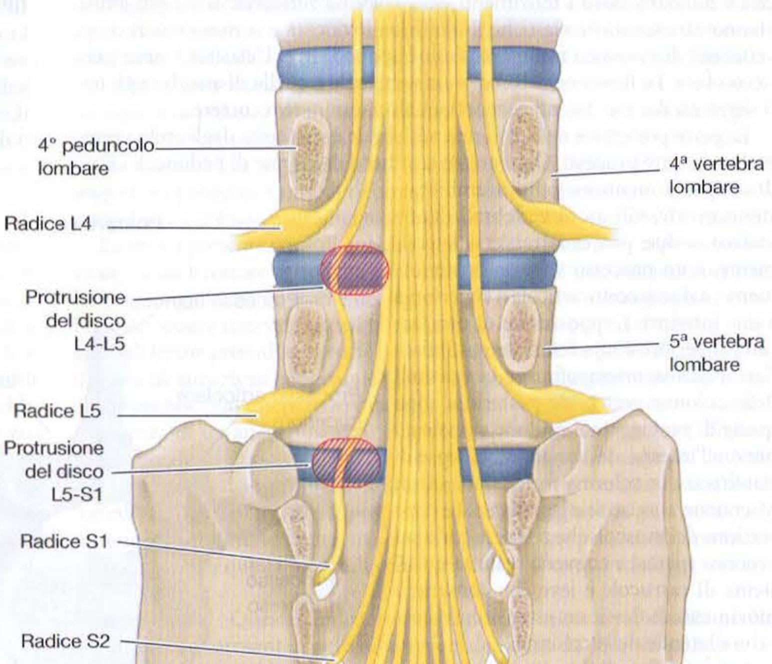


FIGURA 16-3 **Sedi di compressione delle radici lombari e sacrali da parte di dischi intervertebrali erniati.** (*Da:* RD Adams, M Victor, A Ropper, *Principles of Neurology*, 8ª ed., New York, McGraw-Hill, 2005; riproduzione autorizzata.)

TABELLA 16-1 DOLORE LOMBARE ACUTO: FATTORI DI RISCHIO RELATIVI A UN'IMPORTANTE CAUSA STRUTTURALE

Anamnesi
- Il dolore peggiora a riposo o di notte
- Precedenti neoplasie maligne
- Precedenti infezioni croniche (in particolare del polmone, delle vie urinarie o della cute)
- Precedenti traumi
- Incontinenza
- Età superiore a 50 anni
- Uso di droghe per via endovenosa
- Uso di glucocorticoidi
- Precedenti deficit neurologici rapidamente progressivi

Esame obiettivo
- Febbre non spiegata
- Perdita di peso non spiegata
- Dolorabilità alla percussione sul rachide
- Massa addominale, rettale o pelvica
- Segno di Patrick o segno della percussione del tallone
- Segni del sollevamento a gamba estesa (diretto o crociato)
- Deficit neurologico focale progressivo

la gamba estesa (SGE) è positivo se la manovra riproduce il consueto dolore (dorso-lombare o della gamba). Evocare il segno SGE con il paziente seduto può aiutare a stabilire se il reperto sia riproducibile. Il paziente può lamentare dolore a livello lombare, a livello delle natiche, della faccia posteriore della coscia o della parte inferiore della gamba, ma la caratteristica saliente è la riproduzione del dolore abituale. Il segno *SGE crociato* è positivo quando la flessione di un arto inferiore riproduce il dolore nell'arto o nella natica controlaterali. Il segno SGE crociato presenta minore sensibilità, ma maggiore specificità del segno SGE semplice, ai fini del rilievo di ernia del disco. La lesione, del nervo o della radice nervosa, è sempre omolaterale rispetto al dolore. Il segno *SGE inverso* viene evocato, con il paziente in posizione eretta vicino al lettino, mediante l'estensione passiva di ciascun arto inferiore a ginocchio completamente esteso. Questa manovra, che comporta la distensione delle radici nervose L2-L4 e del nervo femorale, viene considerata positiva se permette di riprodurre il dolore (lombare o dell'arto) avvertito di solito dal paziente.

L'esame neurologico comprende la ricerca di debolezza focale, di atrofia muscolare, di alterazioni dei riflessi, di diminuzione della sensibilità degli arti inferiori e di segni di lesioni del midollo spinale. L'esaminatore deve fare attenzione, inoltre, alla possibilità di debolezza settoriale, con livelli fluttuanti di forza durante l'esame dei muscoli. La debolezza settoriale può essere dovuta al dolore o a un'associazione del dolore con una vera debolezza. La debolezza settoriale è dovuta alla mancanza di sforzo contrattile nel muscolo. Nei casi incerti, è possibile effettuare un'elettromiografia (EMG) allo scopo di stabilire se sia davvero presente una reale debolezza. I reperti correlati a specifiche lesioni delle radici nervose sono riportati nella tabella 16-2 e trattati più avanti in questo capitolo.

ESAMI DI LABORATORIO, DIAGNOSTICA PER IMMAGINI ED EMG Le indagini di laboratorio di routine sono raramente necessarie per la valutazione iniziale del dolore lombare acuto (durata <3 mesi) non specifico. Se sono presenti fattori di rischio correlabili a gravi cause sottostanti, vi è l'indicazione all'esecuzione di indagini di laboratorio [esame emocromocitometrico completo, velocità di eritrosedimentazione (VES), esame delle urine].

La tomografia computerizzata (TC) è superiore alle radiografie di routine per il rilievo di fratture che interessano le strutture posteriori del rachide, in caso di patologie delle articolazioni craniocervicale e craniotoracica e delle vertebre C1 e C2, in presenza di frammenti ossei nel canale vertebrale o in caso di malallineamento. La TC è sempre più utilizzata come modalità primaria di screening nel caso di traumi da moderati a gravi. In assenza di fattori di rischio, questi studi per immagini sono raramente utili nei pazienti con dolore lombare acuto non specifico. La risonanza magnetica (RM) e la mielo-TC sono i test radiologici di scelta per la valutazione delle malattie più gravi che interessano il rachide. La RM è superiore nella definizione delle strutture di tessuti molli, mentre la mielo-TC offre immagini ottimali del recesso laterale del canale spinale e delle lesioni ossee, ed è tollerata dai pazienti claustrofobici. Sebbene il valore diagnostico aggiuntivo del neuroimaging moderno sia significativo, è possibile che tali studi siano utilizzati troppo spesso nei pazienti con dolore lombare acuto non specifico.

Gli studi elettrodiagnostici possono essere utili per valutare l'integrità funzionale del sistema nervoso periferico (vedi Cap. e30). Lo studio della conduzione nervosa sensitiva è normale in caso di deficit focale della sensibilità dovuto al danno di una precisa radice nervosa, in quanto le radici nervose sono prossimali ai corpi cellulari dei neuroni a livello dei gangli dorsali. La resa diagnostica dell'elettromiografia (EMG) con ago sottile è maggiore rispetto allo studio della conduzione nervosa in caso di radiculopatia. Alterazioni indicative di danno da denervazione, con distribuzione miotomica (segmentaria) si mettono in evidenza valutando più muscoli innervati da differenti radici nervose e nervi; il quadro di interessamento muscolare indica le radici nervose coinvolte. L'EMG con ago sottile fornisce informazioni obiettive, per quanto riguarda il danno a carico delle fibre nervose motorie, nei casi in cui la significatività dell'esame obiettivo neurologico è limitata dal dolore o dalla scarsa forza muscolare. L'EMG e gli studi di conduzione nervosa saranno normali in caso di dolore limitato agli arti, danno di radici nervose sensitive o semplice irritazione.

TABELLA 16-2 RADICULOPATIA LOMBOSACRALE: REPERTI NEUROLOGICI

Radici nervose lombosacrali	Alterazioni: Riflesso	Sensitive	Motorie	Distribuzione del dolore
L2[a]	–	Regione anterosuperiore della coscia	Psoas (flessione dell'anca)	Regione anteriore della coscia
L3[a]	–	Regione anteroinferiore della coscia Regione anteriore del ginocchio	Psoas (flessione dell'anca) Quadricipite (estensione del ginocchio) Adduzione della coscia	Regione anteriore della coscia, ginocchio
L4[a]	Quadricipite (ginocchio)	Regione mediale del polpaccio	Quadricipite[b] (estensione del ginocchio) Adduzione della coscia Tibiale anteriore (dorsiflessione del piede)	Ginocchio, regione mediale del polpaccio Regione anterolaterale della coscia
L5[c]	–	Superficie dorsale del piede Regione laterale del polpaccio	Peroneo[b] (eversione del piede) Tibiale anteriore (dorsiflessione del piede) Gluteo medio (abduzione dell'anca) Dorsiflessione dell'alluce	Regione laterale del polpaccio, regione dorsale del piede e posterolaterale della coscia, glutei
S1[c]	Gastrocnemio/soleo (caviglia)	Superficie plantare del piede Regione laterale del piede	Gastrocnemio/soleo[b] (flessione della pianta del piede) Abduttore dell'alluce[b] (flessore del 1° dito) Grande gluteo (estensione della coscia)	Pianta del piede, regione posteriore del polpaccio e della coscia, glutei

[a] È presente il segno del sollevamento della gamba estesa inverso. Vedi "Esame del rachide".
[b] Questi muscoli sono in gran parte innervati dalla radice posta sulla stessa linea orizzontale.
[c] È presente il segno della gamba estesa. Vedi "Esame del rachide".

CAUSE DI DOLORE AL RACHIDE (Tab. 16-3)

ANOMALIE CONGENITE DEL RACHIDE LOMBARE

La *spondilolisi* è un difetto osseo localizzato a livello della porzione interarticolare della vertebra (in prossimità della giunzione del peduncolo con la lamina); la causa di questo difetto può essere la frattura di un segmento congenitamente anomalo. Il difetto (di solito bilaterale) si apprezza meglio nelle proiezioni oblique degli esami radiologici tradizionali o nelle immagini TC o SPECT (tomografia a emissione di singolo fotone); esso può verificarsi in caso di insulto singolo, di insulti ripetuti di minore entità o durante la crescita. Sebbene sia spesso asintomatico, è la causa più frequente di dolore lombare persistente negli adolescenti ed è spesso legato all'attività fisica.

La *spondilolistesi* è lo slittamento in avanti di un corpo vertebrale, insieme ai peduncoli e alle faccette articolari superiori, mentre la sua parte posteriore rimane indietro. La spondilolistesi, che si osserva più frequentemente nelle donne, può essere associata alla spondilolisi, ad anomalie congenite articolari lombosacrali, a infezioni, all'osteoporosi, a tumori, a traumi, a

TABELLA 16-3 CAUSE DI LOMBALGIA E DI DOLORE CERVICALE

Condizioni patologiche congenite o dello sviluppo
Spondilolisi e spondilolistesi[a]
Cifoscoliosi[a]
Spina bifida occulta[a]
Incarceramento del midollo spinale[a]
Traumi lievi
Strappi o stiramenti
Colpo di frusta[b]
Fratture
Traumatiche: cadute, incidenti automobilistici
Non traumatiche: osteoporosi, infiltrazione neoplastica, somministrazione di corticosteroidi
Ernia del disco intervertebrale
Cause degenerative
Presenza di osteofiti
Distruzione interna del disco
Stenosi spinale con claudicatio neurogena[a]
Malattia dell'articolazione unco-vertebrale[b]
Malattia dell'articolazione atlanto-assiale (per es., nell'artrite reumatoide)[a]
Artrosi/artrite
Spondilosi
Artropatia sacroiliaca
Malattie autoimmunitarie (per es., spondilite anchilosante, sindrome di Reiter)
Neoplasie (metastatiche, ematologiche, tumori ossei primitivi)
Processi infettivi/infiammatori
Osteomielite vertebrale
Ascessi spinali epidurali
Infezione dello spazio discale
Meningite
Aracnoidite lombare[a]
Malattie metaboliche
Osteoporosi: iperparatiroidismo, immobilità
Osteosclerosi (per es., malattia di Paget)
Malattie vascolari
Aneurisma dell'aorta addominale
Dissezione dell'arteria vertebrale[b]
Altre
Dolore riferito derivante da malattie viscerali
Dolore da postura
Malattie psichiatriche, simulazione, sindromi dolorose croniche

[a] Solo dolore lombare.
[b] Solo dolore cervicale.

pregressi interventi chirurgici o a condizioni patologiche degenerative del rachide. Essa si osserva più frequentemente nelle donne. Lo slittamento può essere asintomatico, ma può anche causare dolore localizzato alla porzione inferiore del rachide, tensione in corrispondenza della parte posteriore del ginocchio, danno radicolare (più frequentemente della radice L5) o una stenosi asintomatica del canale rachideo. Spesso è presente dolore alla pressione in corrispondenza del segmento che è scivolato in avanti (molto spesso L4 su L5, occasionalmente L5 su S1), mentre alla palpazione profonda degli elementi posteriori del segmento al di sopra della giunzione spondilolistesica si può apprezzare uno "scalino". In caso di estremo spostamento in avanti di L4 su L5, il tronco può risultare ridotto in altezza e l'addome sporgente. Nei casi gravi si può osservare una sindrome della cauda equina (vedi oltre). L'intervento chirurgico viene preso in considerazione in caso di sintomi persistenti per più di 1 anno che non rispondono alle misure conservative (per es., riposo, terapia fisica). L'intervento chirurgico è in genere indicato nei casi di progressivo deficit neurologico, di andatura anomala o di deformità posturali, di slittamento superiore al 50% o di scoliosi.

La *spina bifida occulta* è la mancata fusione di uno o più archi vertebrali posteriormente. Le meningi e il midollo spinale sono normali. In corrispondenza del difetto è possibile rilevare una fossetta o un piccolo lipoma. Nella maggior parte dei casi la condizione è asintomatica e viene scoperta incidentalmente durante un esame clinico effettuato per il dolore lombare.

La *sindrome da incarceramento del midollo spinale* si presenta, di solito, come una sindrome della cauda equina progressiva (vedi oltre), sebbene la manifestazione iniziale possa essere anche rappresentata da una mielopatia. Il paziente, è spesso un giovane adulto che lamenta dolore perineale o perianale, talora in seguito a lievi traumi. Le indagini neuroeidologiche rivelano un abbassamento del cono (al di sotto di L1-L2) e un filum terminale corto e ispessito.

TRAUMI

Un paziente che lamenti dolore alla schiena con difficoltà a muovere le gambe può avere una frattura o una lussazione del rachide e, in caso di fratture al di sopra di L1, una compressione del midollo spinale. In certi casi è necessario prestare molta attenzione per evitare di aggravare il danno al midollo spinale e alle radici nervose. Il rachide dovrebbe essere prontamente immobilizzato in attesa dei risultati degli esami radiologici.

Strappi e stiramenti muscolari I termini *strappo*, *stiramento* o *spasmo muscolare* meccanicamente indotto sono usati per indicare danni di minore entità, generalmente a risoluzione spontanea, associati a sollevamento di oggetti pesanti, a cadute o brusche e improvvise decelerazioni come quelle che possono verificarsi durante un incidente d'auto. Questi termini sono utilizzati impropriamente e non descrivono con chiarezza una specifica lesione anatomica. Il dolore è di solito confinato al tratto inferiore del rachide e non vi è irradiazione alle natiche o agli arti. I pazienti con dolore al rachide lombosacrale e spasmo dei muscoli paraspinali spesso assumono posture insolite.

Fratture vertebrali traumatiche Per la maggior parte, le fratture traumatiche dei corpi vertebrali lombari derivano da lesioni che producono una compressione in direzione anteriore. Se i traumi sono gravi, possono verificarsi fratture, lussazioni o "fratture da scoppio" del corpo vertebrale e degli elementi posteriori. Le fratture vertebrali traumatiche sono provocate da cadute dall'alto (è frequente, in questi casi, la frattura della pars interarticularis della vertebra L5), dall'improvvisa decelerazione in incidenti automobilistici o da lesioni dirette. Il danno neurologico è frequente e, in questi casi, è indicato l'intervento chirurgico tempestivo. Nelle vittime di traumi chiusi, la TC del torace, dell'addome o della pelvi può essere utilizzata per evidenziare fratture vertebrali associate.

DISCOPATIA LOMBARE

Questa condizione è una causa comune di dolore cronico o ricorrente al rachide lombosacrale e agli arti inferiori (Figg. 16-3 e 16-4). Essa si verifica più frequentemente a livello di L4-L5 o di L5-S1, ma anche i segmenti lombari più alti possono essere occasionalmente colpiti. La causa del danno discale è spesso sconosciuta; il rischio è aumentato nei soggetti in sovrappeso. L'ernia del disco è rara prima dell'età di 20 anni, così come negli anziani con dischi fibrotici. La degenerazione del nucleo polposo e dell'annulus fibrosus aumenta con l'età e può essere asintomatica o dolorosa. Fattori genetici possono svolgere un ruolo nel predisporre alcuni pazienti alla degenerazione del disco. Il dolore può essere localizzato soltanto a livello lombare, oppure riferito a livello della gamba, della natica o dell'anca. Uno starnuto, un colpo di tosse o un movimento banale possono causare il prolasso del nucleo polposo che spinge posteriormente l'annulus indebolito e lacerato. Nelle gravi discopatie il nucleo può protrudere attraverso l'annulus (erniazione) o fuoriuscire come un frammento libero nel canale midollare.

Il meccanismo attraverso il quale un danno a carico del disco intervertebrale causa dolore alla schiena è controverso. La porzione più interna dell'annulus fibrosus e il nucleo polposo sono normalmente privi di innervazione. L'infiammazione e la produzione di citochine proinfiammatorie all'interno del disco alterato o protrudente possono essere responsabili dello scatenamento o del mantenimento del dolore alla schiena. La diffusione delle fibre nervose nocicettive verso le porzioni più interne del disco intervertebrale degenerato può essere responsabile del dolore "discogeno" cronico. Il danno alle radici nervose (*radiculopatia*) che può accompagnarsi all'erniazione di un disco intervertebrale può essere dovuto a compressione, a infiammazione o a entrambe; all'esame istopatologico si possono osservare vari gradi di demielinizzazione e perdita assonale.

FIGURA 16-4 Ernia discale lombare; radiculopatia sinistra a livello di S1. *A sinistra*, immagine RM sagittale T_1-pesata: le frecce indicano i margini del disco. *A destra*, immagine RM sagittale T_2-pesata in cui si evidenzia la protrusione del disco a livello L5-S1 (*frecce*), con conseguente dislocazione del sacco tecale centrale.

La sindrome completa da erniazione di un disco intervertebrale è caratterizzata da dolore alla schiena, atteggiamento posturale anomalo, limitazione nei movimenti della colonna (in particolare la flessione) o dolore radicolare. Una perdita o riduzione della sensibilità a distribuzione dermatomerica o una perdita o riduzione dei riflessi osteotendinei profondi sono più indicative della presenza di una lesione radicolare rispetto al quadro di distribuzione del dolore. Alterazioni motorie, quali deficit motori focali, atrofia muscolare o fascicolazioni, si osservano meno frequentemente rispetto alle alterazioni sensitive o dei riflessi. I sintomi e i segni sono solitamente unilaterali, ma un coinvolgimento bilaterale si osserva in caso di ampie erniazioni centrali del disco con compressione di più radici nervose all'interno del canale spinale. Le manifestazioni cliniche prodotte dalla lesione di una specifica radice nervosa lombosacrale sono riassunte nella tabella 16-2. Vi sono evidenze a favore del fatto che l'ernia di un disco lombare associata a un danno non progressivo a carico della radice nervosa corrispondente possa essere trattata in maniera conservativa (non chirurgicamente) con prognosi favorevole. L'entità della protrusione discale, naturalmente, può diminuire nel tempo.

La diagnosi differenziale della discopatia lombare include una varietà di condizioni patologiche gravi e trattabili, come gli ascessi epidurali, gli ematomi o i tumori. La presenza di febbre, dolore continuo non influenzato dalla posizione, alterazioni sfinteriche o segni di mielopatia suggeriscono una patologia diversa dalla discopatia lombare. L'assenza bilaterale dei riflessi achillei può essere un reperto normale negli anziani, ma anche un segno di radiculopatia bilaterale di S1. L'assenza dei riflessi tendinei profondi o una perdita focale di sensibilità può indicare un danno radicolare, ma devono essere prese in considerazione anche altre possibili sedi di lesione lungo il decorso di un nervo misto. Per esempio, l'assenza del riflesso rotuleo può essere dovuta a una neuropatia femorale o a un danno della radice nervosa L4. Una perdita della sensibilità al di sopra del piede e alla superficie laterale e distale del polpaccio può essere dovuta a una neuropatia del peroneo o dello sciatico laterale, oppure a un danno di L5. Un'atrofia muscolare focale può essere espressione di danno di una radice nervosa o di un nervo periferico, di una patologia delle corna anteriori o, semplicemente, secondaria al non uso.

Per stabilire la sede e il tipo di patologia è in genere necessaria l'esecuzione di una RM o di una mielografia-TC. La RM spinale consente uno studio dettagliato dell'anatomia all'interno del canale rachideo e dei tessuti molli circostanti. Le lesioni ossee del recesso laterale o del forame intervertebrale possono essere evidenziate con estrema chiarezza alla mielografia-TC. La correlazione dei riscontri neuroradiologici con i sintomi, in particolare con la distribuzione del dolore, può essere problematica. Per esempio, lacerazioni dell'annulus fibrosus che si impregnano di mezzo di contrasto o protrusioni discali sono universalmente considerate cause comuni di dolore alla schiena. Tuttavia, diversi studi hanno evidenziato che più della metà dei soggetti adulti asintomatici presenta lesioni simili. Comuni sono anche le protrusioni discali asintomatiche, che possono mostrare intensificazione del contrasto. Inoltre, in pazienti che presentano ernia del disco diagnosticata con certezza, trattati con terapia medica e chirurgica, la persistenza a distanza di 10 anni di tali ernie non è correlata al decorso clinico. Queste osservazioni dimostrano in maniera chiara che i riscontri RM di protrusione discale o di lacerazione dell'annulus fibrosus, così come l'intensificazione dopo mezzo di contrasto, possono essere riscontri casuali comuni che, di per sé, non dovrebbero necessariamente imporre l'istituzione di un trattamento nei pazienti con dolore alla schiena.

Le indicazioni per un intervento di chirurgia del disco intervertebrale sono: 1) deficit motorio progressivo da danno delle radici nervose, evidenziato all'esame obiettivo e/o all'EMG; 2) disfunzioni sfinteriali (rettali o vescicouretrali) o altri segni di compressione del midollo spinale; 3) dolore radicolare invalidante, nonostante un trattamento conservativo della durata di almeno 4 settimane; 4) dolore invalidante ricorrente nonostante un trattamento conservativo. Gli ultimi due criteri sono più soggettivi e meno standardizzati degli altri. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione anche se il dolore costante e/o i riscontri neurologici non migliorano in maniera significativa dopo 4-12 settimane.

L'intervento chirurgico consueto è costituito da un'emilaminectomia parziale con escissione del disco prolassato. La fusione dei segmenti lombari coinvolti deve essere presa in considerazione solo quando è presente una significativa instabilità del rachide (per es., in caso di spondilolistesi degenerativa o spondilolisi istmica). Per ragioni non chiare, negli ultimi 5 anni il numero di interventi di fusione lombare eseguiti negli Stati Uniti è più che raddoppiato. Non sono stati condotti ampi studi prospettici randomizzati che abbiano messo a confronto la fusione con altri tipi di intervento chirurgico. In uno studio, pazienti con dolore lombare persistente, nonostante la discectomia, presentavano un andamento clinico simile sia se sottoposti a fusione spinale, sia se trattati con regimi di terapia conservativa consistenti in interventi di tipo cognitivo ed esercizio fisico.

La sindrome della cauda equina deriva da lesioni multiple di radici nervose lombosacrali all'interno del canale vertebrale. Possono manifestarsi lombalgia, debolezza, areflessia degli arti inferiori, anestesia a sella e incontinenza vescicale. Il problema deve essere distinto dalle alterazioni che interessano il midollo spinale più caudale (sindrome del cono midollare), dalla mielite acuta trasversa (vedi Cap. 372) e dalla sindrome di Guillain-Barré (vedi Cap. 380). Può verificarsi un interessamento contemporaneo del cono midollare e della cauda equina. La sindrome della cauda equina è generalmente provocata dalla rottura di un disco intervertebrale lombosacrale, dalla frattura del rachide lombosacrale, da ematomi all'interno del canale vertebrale (per es., dopo puntura lombare in pazienti con coagulopatie), da compressione da parte di tumori o di altre lesioni occupanti spazio. Tra le possibilità di trattamento figurano la decompressione chirurgica, talora effettuata d'urgenza allo scopo di ripristinare o di preservare la funzione motoria o sfinterica, e la radioterapia nel caso di tumori metastatici (vedi Cap. 374).

CONDIZIONI PATOLOGICHE DEGENERATIVE

La *stenosi spinale lombare* consiste in un restringimento del lume del canale vertebrale. La *claudicatio neurogena* è il sintomo consueto, consistente in dolore localizzato al dorso, alle natiche e alla gamba, evocato dalla deambulazione o dalla posizione eretta e alleviato dalla posizione seduta. I sintomi a carico dell'arto inferiore sono in genere bilaterali. La stenosi lombare, in se stessa, è frequentemente asintomatica e la correlazione fra la gravità dei sintomi e il grado di stenosi del canale vertebrale è scarsa. A differenza della claudicatio vascolare, i sintomi sono spesso provocati dallo stare in piedi senza camminare. Diversamente dai casi di ernia del disco, i sintomi sono generalmente alleviati dalla posizione seduta. Quando la stenosi spinale è associata a radiculopatia, possono verificarsi debolezza focale, deficit sensitivi o alterazioni dei riflessi. Raramente si osservano gravi deficit neurologici, fra cui paralisi e incontinenza urinaria. La stenosi del canale vertebrale può essere acquisita (nel 75% dei casi) e/o congenita. Le forme congenite (acondroplasia idiopatica) sono caratterizzate da piccoli e sottili peduncoli che producono stenosi sia del canale midollare che del recesso laterale. Le condizioni acquisite che possono contribuire alla stenosi midollare includono malattie degenerative (spondilosi, spondilolistesi e scoliosi), traumi, chirurgia vertebrale, malattie metaboliche o endocrine (lipomatosi epidurale, osteoporosi, acromegalia, osteodistrofia renale, ipoparatiroidismo) e malattia di Paget. La RM fornisce, in questi casi, la migliore definizione delle alterazioni anatomiche (Fig. 16-5).

Il trattamento conservativo include i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), l'esercizio fisico e il trattamento sintomatico degli episodi dolorosi. La terapia chirurgica viene presa in considerazione quando la terapia medica non allevia i sintomi in maniera tale da consentire lo svolgimento delle attività del vivere quotidiano o quando sono presenti importanti segni neurologici focali. La maggior parte dei pazienti con claudicatio neurogena trattati chirurgicamente ottiene una riduzione di almeno il 75% del dolore alla schiena e alle gambe. Oltre il 25% sviluppa stenosi ricorrenti, allo stesso livello o a un livello adiacente, 5 anni dopo il primo intervento chirurgico; solitamente i casi ricorrenti rispondono bene a una seconda decompressione chirurgica.

L'*ipertrofia delle faccette articolari* può produrre segni e sintomi radicolari unilaterali dovuti a compressione ossea; i sintomi sono spesso indistinguibili da quelli della radiculopatia da patologia discale. I pazienti possono manifestare segni di stiramento, deficit motori focali, iporeflessia o perdita di sensibilità a distribuzione dermatomerica. L'ipertrofia delle fac-

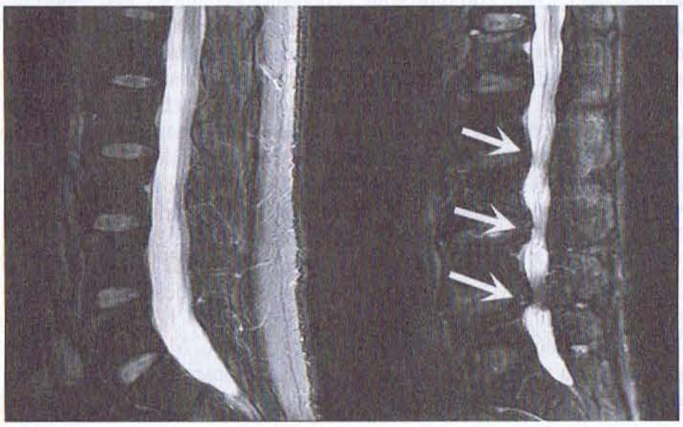


FIGURA 16-5 Stenosi del canale vertebrale. Immagini RM sagittali T_2-pesate, ottenute con tecnica fast spin echo, di un rachide normale (***a sinistra***) e di un rachide stenotico (***a destra***), con restringimenti multifocali (*frecce*) degli spazi meningei che circondano le radici dei nervi all'interno del sacco tecale.

cette superiori o inferiori può essere evidenziata attraverso radiografie, TC o RM. La foraminotomia chirurgica produce una remissione a lungo termine del dolore alla schiena e agli arti inferiori nell'80-90% di questi pazienti. L'utilità del blocco delle articolazioni interapofisarie per il trattamento del dolore non è stata rigorosamente dimostrata.

ARTROSI/ARTRITE

La *spondilosi*, o malattia osteoartrosica del rachide, si sviluppa tipicamente in età avanzata e coinvolge prevalentemente il rachide cervicale e lombosacrale. I pazienti spesso soffrono di dolore alla schiena che aumenta con i movimenti e si associa a rigidità. La corrispondenza tra sintomi clinici e dati radiologici solitamente non è precisa. Il dolore può essere notevole quando, invece, i riscontri radiologici, alla TC o alla RM sono minimi; alternativamente, osteofiti di grandi dimensioni si possono osservare in pazienti asintomatici. La radiculopatia si manifesta quando gli osteofiti e le faccette ipertrofiche comprimono le radici nervose all'interno del recesso laterale o del forame intervertebrale. Gli osteofiti a partenza dal corpo vertebrale possono portare o contribuire allo sviluppo di una stenosi del canale rachideo. La degenerazione del disco può anch'essa svolgere un ruolo nel ridurre l'ampiezza del forame intervertebrale: il peduncolo discendente può comprimere la radice nervosa che fuoriesce a tale livello. Raramente le alterazioni osteoartrosiche nel rachide lombare sono sufficienti a comprimere la cauda equina.

Spondilite anchilosante (Vedi anche Cap. 318) Questa artrite caratteristica del rachide ha tipicamente un esordio insidioso, con dolore al rachide lombosacrale e alle natiche. I pazienti sono spesso maschi al di sotto dei 40 anni. Altri sintomi e segni caratteristici sono la rigidità mattutina del rachide, il dolore notturno, il dolore che non si attenua con il riposo, l'aumento della VES e la presenza dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27. Sono caratteristici del dolore dorsale e lombare la comparsa in giovane età e il miglioramento con l'attività fisica. Con il progredire della malattia si osservano la perdita della normale lordosi lombare e l'accentuazione della cifosi toracica. L'infiammazione e l'erosione delle fibre più esterne dell'annulus fibrosus, al punto di contatto con il corpo vertebrale, sono seguite da ossificazione e da crescita di osso che forma dei ponti con i corpi vertebrali adiacenti, riducendo la mobilità della colonna vertebrale su tutti i piani. Segni radiologici caratteristici di questa evoluzione sono le alterazioni distruttive periarticolari, la sclerosi delle articolazioni sacroiliache e la formazione di ponti che congiungono diversi corpi vertebrali, con comparsa di un aspetto della colonna vertebrale "a canna di bambù".

Eventuali fratture da sovraccarico, a livello degli elementi ossei posteriori spontaneamente anchilosati, in un rachide rigido e osteoporotico, possono produrre dolore focale, instabilità vertebrale, compressione del midollo spinale o sindrome della cauda equina. Talora può verificarsi la sublussazione atlantoassiale con compressione del midollo spinale. L'anchilosi delle costole e della colonna vertebrale, con diminuzione di altezza del segmento toracico, può compromettere la funzione respiratoria. In molti pazienti la terapia con agenti anti-fattore di necrosi tumorale è efficace nel ridurre l'attività della malattia. In modo simile a quanto accade nella spondilite anchilosante, una limitazione dei movimenti può accompagnare la sindrome di Reiter, l'artrite psoriasica e le malattie infiammatorie intestinali.

NEOPLASIE

(Vedi anche Cap. 374) Il dolore dorso-lombare è il sintomo neurologico più comune nei pazienti con diffusione neoplastica sistemica e può rappresentare il sintomo d'esordio. La causa è in genere da ricercare nella presenza di metastasi vertebrali. Il carcinoma metastatico (mammella, polmoni, prostata, tiroide, rene, tratto gastrointestinale), il mieloma multiplo, i linfomi di Hodgkin e quelli non Hodgkin interessano spesso il rachide. Il dolore dorso-lombare legato alle neoplasie maligne tende a essere costante e sordo; non è alleviato dal riposo e peggiora di notte. Per contro, il dolore lombare di natura meccanica di solito migliora col riposo. L'esame radiografico diretto può evidenziare o meno la presenza di lesioni distruttive in uno o in diversi corpi vertebrali, senza interessamento dello spazio discale. La RM, la TC e la mielo-TC sono gli studi di scelta nei casi in cui si sospetta la presenza di metastasi spinali. La RM è l'esame da preferirsi, ma la procedura migliore resta quella che può essere eseguita più rapidamente, poiché le condizioni del paziente possono peggiorare nell'arco di poco tempo. Meno del 5% dei pazienti che non sono in grado di camminare al momento della diagnosi recupera tale capacità; pertanto, la diagnosi precoce è di importanza cruciale.

INFEZIONI/INFIAMMAZIONI

L'*osteomielite vertebrale* è di solito causata dagli stafilococchi, ma altri batteri o il bacillo tubercolare (malattia di Pott) possono esserne responsabili. La sorgente primaria di infezione è assai spesso rappresentata dal tratto urinario, dalla cute o dai polmoni. L'utilizzo di droghe per via endovenosa è un fattore di rischio ben riconosciuto. Ogni qualvolta si rileva la presenza di un'osteomielite da piogeni deve essere considerata la possibilità di un'endocardite. Il dolore al rachide esacerbato dal movimento e che non migliora con il riposo, l'iperestesia del rachide a livello del segmento interessato e l'aumento della VES sono i reperti più comuni. Febbre e leucocitosi si riscontrano, invece, in una minoranza di pazienti. Gli esami radiologici tradizionali possono mostrare un restringimento dello spazio discale con erosione delle vertebre adiacenti; queste alterazioni sono diagnostiche, ma possono impiegare settimane o mesi per comparire. La RM e la TC sono sensibili e specifiche per l'osteomielite; la TC è più diffusa sul territorio e meglio tollerata da certi pazienti con intenso dolore alla schiena.

Gli *ascessi epidurali spinali* (vedi Cap. 372) si manifestano con dolore alla schiena (aggravato dalla pressione e dai movimenti) e febbre. Possono essere presenti segni di danno delle radici nervose o di compressione del midollo spinale. L'ascesso può estendersi su molti segmenti vertebrali e risulta assai ben evidenziato alla RM.

L'*aracnoidite adesiva lombare* con radiculopatia è il risultato di un processo fibrotico che consegue a un processo infiammatorio all'interno dello spazio subaracnoideo. La fibrosi provoca aderenze delle radici nervose e si manifesta con dolore alla schiena e agli arti inferiori associato a deficit motori e sensitivi e ad alterazione dei riflessi osteotendinei. Tra le cause di aracnoidite vi sono interventi chirurgici multipli, infezioni croniche, danni a carico del midollo spinale, emorragie intratecali, mielografia (raramente), iniezioni intratecali di glucocorticoidi e anestetici, corpi estranei. L'aspetto alla RM dell'aracnoidite include aderenze delle radici nervose tra loro (centralmente) o alla dura (perifericamente) o compartimentazione del liquor all'interno dell'involucro meningeo. L'aderenza delle radici nervose può essere osservata anche nella polineuropatia demielinizzante o in caso di infiltrazione neoplastica. Il trattamento spesso non è soddisfacente. La lisi microchirurgica delle aderenze, la rizotomia dorsale e la ganglionectomia delle radici dorsali non hanno avuto buon esito. La stimolazione delle colonne dorsali allo scopo di ridurre il dolore ha prodotto risultati variabili. Le iniezioni epidurali di glucocorticoidi hanno un valore limitato.

CAUSE METABOLICHE

Osteoporosi e osteosclerosi L'immobilizzazione o condizioni quali l'osteomalacia, l'iperparatiroidismo, l'ipertiroidismo, il mieloma multiplo, il carcinoma metastatico o l'assunzione di corticosteroidi possono accelerare l'osteoporosi e indebolire il corpo vertebrale portando a fratture da compressione e insorgenza di dolore. Le cause più frequenti di fratture non traumatiche del corpo vertebrale sono l'osteoporosi tipica della postmenopausa (tipo 1) e quella senile (tipo 2) (vedi Cap. 348). Le fratture da compressione (schiacciamento) si verificano fino nella metà dei pazienti con osteoporosi grave, con un rischio di recidiva maggiore di 4-5 volte per coloro che già hanno presentato una frattura. La sola manifestazione di una frattura da compressione può essere un dolore dorso-lombare localizzato, o un dolore radicolare, esacerbato dal movimento e spesso evocabile mediante la palpazione in corrispondenza del processo spinoso della vertebra interessata. Il contesto clinico, i segni neurologici e il quadro radiografico del rachide permettono di formulare la diagnosi. Farmaci come i bisfosfonati (per es., l'aledronato) o gli estrogeni per via transdermica e il tamoxifene si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio di fratture da osteoporosi. Meno di un terzo dei pazienti con pregresse fratture da compressione è trattato adeguatamente per l'osteoporosi, nonostante l'aumento del rischio di fratture future; la diffusione della prevenzione primaria negli individui a rischio, ma senza pregresse fratture, è persino minore. Le fratture da compressione al di sopra della regione mediotoracica sono indicative di possibili neoplasie maligne. In presenza di questo sospetto è necessario effettuare una biopsia dell'osso o la ricerca di un tumore primitivo. **Per una trattazione completa della diagnosi e del trattamento dell'osteoporosi si rimanda al capitolo 348.**

Nei casi di fratture da compressione derivanti da osteoporosi e associate a dolore particolarmente intenso, esistono interventi come la vertebroplastica percutanea (VPP) o la cifoplastica. I candidati al primo tipo di intervento devono presentare dolore lungo la linea mediana, dolorabilità focale in corrispondenza del processo spinoso del corpo vertebrale interessato, perdita di oltre l'80% dell'altezza del corpo vertebrale e insorgenza dei sintomi nei precedenti quattro mesi. La tecnica consiste in iniezioni di polimetilmetacrilato, sotto guida fluoroscopica, nel corpo vertebrale interessato. La cifoplastica aggiunge l'insufflazione di un palloncino nel corpo vertebrale prima dell'iniezione del cemento. Rare complicanze comprendono lo stravaso del cemento nello spazio epidurale (con conseguente mielopatia), oppure l'insorgenza di embolia polmonare, anche fatale, derivante dalla migrazione del cemento attraverso le vene paravertebrali. Circa tre quarti dei pazienti che rientravano nei criteri di selezione per questo tipo di intervento hanno riferito un miglio-

ramento della qualità di vita. Il sollievo dal dolore in seguito all'intervento di VPP è stato anche riferito da pazienti con metastasi, mieloma o angiomi.

L'osteosclerosi, ovvero l'eccessivo aumento della densità ossea spesso dovuto alla malattia di Paget, è facilmente identificabile agli esami radiologici di routine e può causare o meno dolore alla schiena. La compressione del midollo spinale o delle radici nervose può essere il risultato di un'invasione ossea del canale rachideo. **Per un'ulteriore trattazione di queste malattie ossee si rimanda ai capitoli 347-349.**

DOLORE RIFERITO DA MALATTIE VISCERALI

Le malattie del torace, dell'addome o della pelvi possono provocare dolore riferito alla parte posteriore del segmento spinale che innerva l'organo ammalato. Talora il dolore dorso-lombare può essere la prima e l'unica manifestazione. Le malattie dei quadranti superiori dell'addome provocano, generalmente, dolore riferito alla bassa regione toracica o alla regione lombare superiore (dall'ottava vertebra toracica fino alla seconda vertebra lombare); le malattie della regione più bassa dell'addome provocano dolore riferito alla parte inferiore della regione lombare (dalla seconda alla quarta vertebra lombare), mentre le malattie pelviche provocano dolore alla regione sacrale. Non vi sono segni locali (dolore alla palpazione del rachide, spasmo dei muscoli paraspinali) e solo un dolore minimo o, più spesso, nessun dolore accompagna i normali movimenti del rachide.

Dolore al tratto toracico inferiore o lombare in corso di malattie addominali
L'ulcera peptica e le neoplasie della parete posteriore dello stomaco o del duodeno producono tipicamente un dolore epigastrico (vedi Capp. 87 e 287), ma in caso di estensione retroperitoneale esse possono causare anche dolore posteriormente, sulla linea mediana o paraspinale. I cibi grassi causano più facilmente dolore alla schiena in presenza di malattie delle vie biliari. Le malattie del pancreas possono anch'esse essere associate a dolore alla schiena, a destra del rachide (se è interessata la testa del pancreas) o a sinistra dello stesso (se sono colpiti il corpo o la coda). Le patologie delle strutture retroperitoneali (emorragie, tumori, pielonefrite) possono produrre dolore paraspinale con irradiazione alla porzione inferiore dell'addome, all'inguine e alla superficie anteriore delle cosce. Una massa localizzata a livello dell'ileopsoas spesso produce dolore lombare unilaterale con irradiazione anteriormente alle cosce, alle grandi labbra o ai testicoli. La comparsa improvvisa di dolore lombare in un paziente in terapia anticoagulante deve suggerire un'emorragia retroperitoneale.

Un dolore lombosacrale isolato si verifica nel 15-20% dei pazienti con rottura contenuta di un aneurisma dell'aorta addominale (AAA). Nei soggetti anziani la triade classica – dolore addominale, shock e dolore lombare – si osserva in meno del 20% dei casi di rottura di AAA. Due di questi tre sintomi sono presenti in due terzi dei pazienti, mentre l'ipotensione è presente nella metà. Il paziente tipico è un maschio anziano, fumatore, che lamenta dolore lombosacrale. La diagnosi può essere inizialmente sbagliata in molti pazienti poiché i sintomi e i segni possono essere aspecifici. Le diagnosi errate più comuni sono il dolore alla schiena aspecifico, la diverticolite, la colica renale, la sepsi e l'infarto del miocardio. Un attento esame obiettivo dell'addome alla ricerca di una massa pulsatile (presente nel 50-75% dei pazienti) è un elemento diagnostico importante. I pazienti con sospetto AAA devono essere sottoposti a valutazione mediante ecografia addominale, TC o RM (vedi Cap. 242).

Le malattie infiammatorie dell'intestino (coliti e diverticoliti) o le neoplasie del colon possono produrre dolore a livello dei quadranti addominali inferiori, dolore alla porzione media del tratto lombare o entrambi. Il dolore può avere una distribuzione a cintura. Una lesione a livello del colon traverso o del tratto prossimale del colon discendente può provocare dolore riferito sulla linea mediana o a sinistra del rachide a livello di L2-L3. Le malattie del sigma possono provocare dolore riferito a livello della porzione superiore del rachide sacrale o sulla linea mediana nella regione sovrapubica, oppure nel quadrante addominale inferiore di sinistra.

Dolore sacrale in corso di malattie ginecologiche e urologiche Le patologie degli organi pelvici raramente causano dolore alla schiena; fanno eccezione le malattie ginecologiche che coinvolgono i legamenti uterosacrali. Il dolore viene riferito alla regione sacrale. L'endometriosi o un carcinoma uterino possono invadere i legamenti uterosacrali. Il dolore associato all'endometriosi inizia durante la fase premestruale e spesso continua finché non si confonde con il dolore mestruale. La malposizione uterina può causare trazione del legamento uterosacrale (retroversione, ptosi e prolasso) o produrre dolore sacrale dopo mantenimento protratto della postura eretta.

Il dolore mestruale può essere riferito anche alla regione sacrale. Tale dolore, scarsamente localizzato e crampiforme, può irradiarsi anche in basso verso gli arti inferiori. Il dolore dovuto all'infiltrazione neoplastica dei nervi è tipicamente continuo, ingravescente e non alleviato dal riposo notturno. Meno frequentemente, la terapia radiante dei tumori pelvici può produrre dolore sacrale a causa della necrosi tardiva da radiazioni del tessuto neoplastico o dei nervi. Il dolore lombosacrale con irradiazione a una o a entrambe le cosce è comune nelle ultime settimane di gravidanza.

Per quanto concerne le malattie urologiche, il dolore lombosacrale può essere provocato da prostatiti croniche, carcinomi della prostata con metastasi al rachide (vedi Cap. 91), patologie del rene e dell'uretere. Le malattie della vescica e del testicolo di solito non producono dolore alla schiena. Infezioni, infiammazioni o malattie neoplastiche del rene possono provocare dolore lombosacrale ipsilaterale, come pure la trombosi dell'arteria renale o della vena renale. L'ostruzione ureterale dovuta a calcoli renali può causare dolore lombare paraspinale.

ALTRE CAUSE

Dolore alla schiena posturale Vi sono pazienti con dolore lombosacrale cronico e aspecifico nei quali non si documentano alterazioni anatomiche o lesioni patologiche, nonostante estese e complete indagini. Questi soggetti accusano un dolore alla schiena vago, diffuso, che aumenta con la stazione eretta o seduta e si attenua con il riposo. L'esame obiettivo non mette in rilievo alcun elemento, eccetto una "postura scorretta". Gli esami strumentali e di laboratorio non sono in grado di individuare una causa specifica. Gli esercizi fisici che determinano uno stiramento dei muscoli addominali e paraspinali possono risultare utili.

Malattie psichiatriche Una forma di dolore lombosacrale cronico può essere riscontrata in pazienti con isteria da compensazione, storia di abuso di sostanze, stato ansioso cronico o depressione, nonché in soggetti che simulano una malattia. Molti pazienti con dolore lombosacrale cronico hanno un'anamnesi positiva per malattie psichiatriche (depressione, ansia, abuso di sostanze) o traumi infantili (abusi sessuali o fisici) che precedono la comparsa del dolore alla schiena. Una valutazione psicologica preoperatoria è stata proposta per identificare i pazienti con marcata compromissione psicologica, che preannuncia una prognosi chirurgica negativa.

Dolore alla schiena non meglio identificato Occasionalmente la causa di un dolore lombosacrale può rimanere sconosciuta. Alcuni pazienti hanno subìto numerosi interventi chirurgici per ernia discale, ma continuano a lamentare un dolore invalidante. Le indicazioni originarie alla chirurgia possono essere state discutibili in presenza di dolore alla schiena non associato a segni neurologici o con minima protrusione discale alla TC o alla RM. Sistemi a punteggio basati sui segni neurologici, sui fattori psicologici, sugli studi fisiologici e sulle immagini neuroradiologiche sono stati elaborati per ridurre la probabilità di un insuccesso chirurgico.

T DOLORE ALLA SCHIENA

DOLORE LOMBOSACRALE ACUTO Un dolore lombosacrale acuto (DLSA) è un dolore che dura da meno di 3 mesi. Un recupero completo può essere atteso nell'85% degli adulti con DLSA non accompagnato da dolore agli arti inferiori. La maggioranza di questi pazienti manifesta solo sintomi "meccanici": il dolore è aggravato dal movimento ed è alleviato dal riposo.

Studi osservazionali sono stati utilizzati per giustificare un approccio minimalista a questo problema. Questi studi presentano un gran numero di limitazioni: 1) spesso manca un vero gruppo di controllo con placebo; 2) pazienti che consultano gruppi differenti di specialisti (medici generali, ortopedici, neurologi) sono considerati affetti da patologie simili; 3) nessuna informazione è fornita circa i dettagli del trattamento; 4) non viene compiuto alcun tentativo di catalogare le cause strutturali di DLSA.

Gli algoritmi proposti per il trattamento del DLSA negli adulti **(Fig. 16-6)** derivano dalle linee guida pubblicate. Tuttavia, va sottolineato che tali linee guida, essendo basate su evidenze incomplete, non devono sostituire il giudizio clinico.

La valutazione iniziale deve escludere patologie gravi del rachide che richiedano un intervento urgente (infezioni, cancro e traumi). I fattori di rischio che devono indurre a sospettare una patologia grave alla base del dolore rachideo sono elencate nella tabella 16-1. Per la valutazione iniziale non sono necessari esami di laboratorio, a meno che non si rilevino fattori di rischio. Gli esami radiologici tradizionali e la TC trovano raramente indicazione nel primo mese di malattia, a meno che non si sospetti una frattura del rachide.

Gli studi clinici non sono riusciti a dimostrare alcun beneficio derivante dal riposo a letto (>2 giorni) per il DLSA non complicato. Sembra che il riposo a letto sia inefficace anche nei pazienti con sciatica o con dolore alla schiena acuto con segni di compromissione radicolare. In maniera analoga, la trazione non è efficace per il DLSA. I vantaggi teorici di una deambulazione precoce nel trattamento del DLSA includono il mantenimento delle funzioni cardiovascolari, un miglioramento dello stato nutrizionale del disco e della cartilagine interverte-

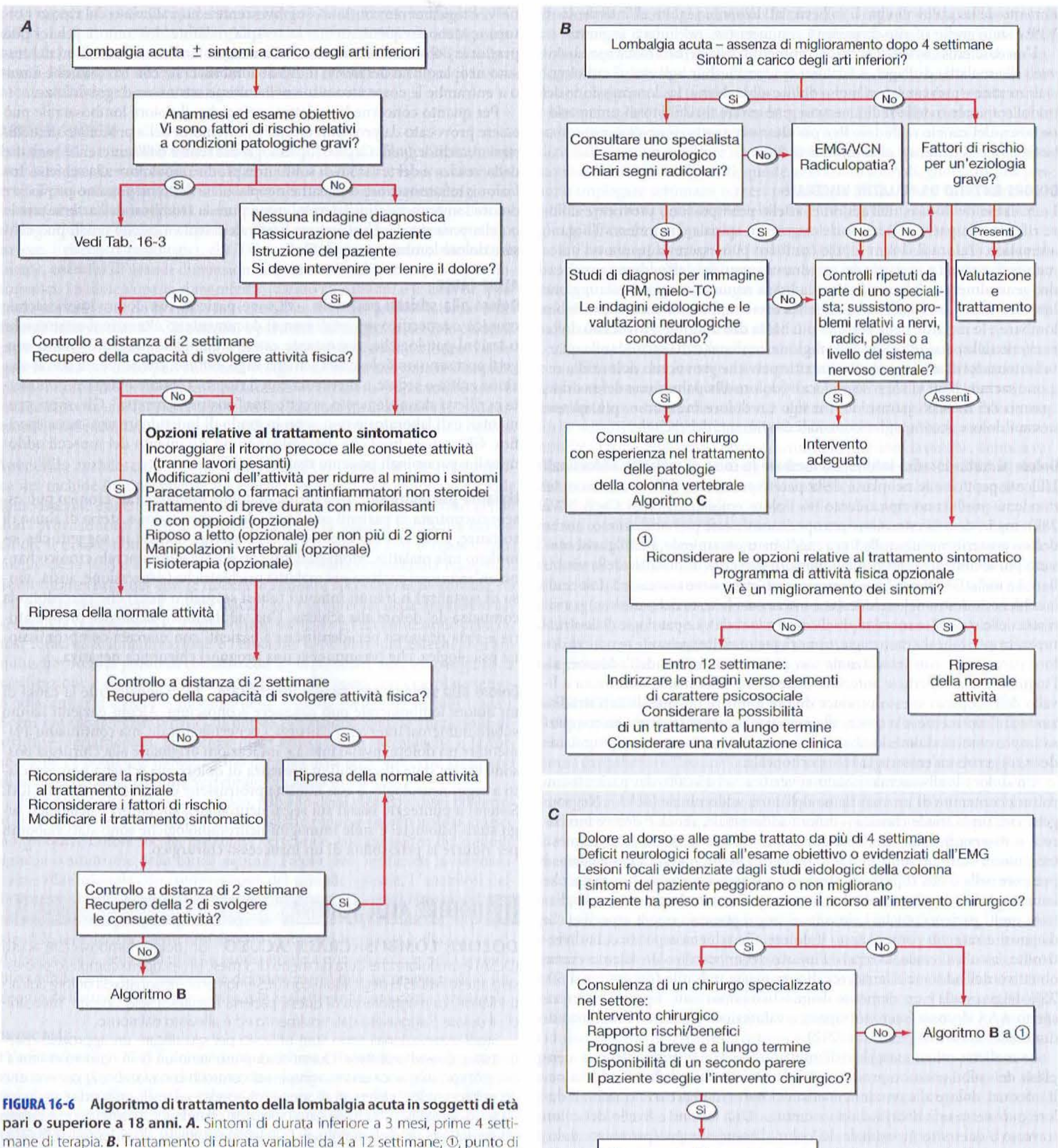


FIGURA 16-6 Algoritmo di trattamento della lombalgia acuta in soggetti di età pari o superiore a 18 anni. ***A.*** Sintomi di durata inferiore a 3 mesi, prime 4 settimane di terapia. ***B.*** Trattamento di durata variabile da 4 a 12 settimane; ①, punto di ingresso dall'algoritmo C in fase post-operatoria o nei casi in cui il paziente rifiuti l'intervento chirurgico. ***C.*** Opzioni chirurgiche. VES, velocità di eritrosedimentazione; EMG, elettromiogramma; VCN, velocità di conduzione nervosa.

brali, un miglioramento della solidità dell'osso e della forza muscolare e un aumento dei livelli di endorfine. Uno studio che prevedeva una vigorosa attività fisica in fase precoce ha fornito risultati negativi, ma il valore di un esercizio fisico meno intenso non è noto. Una precoce ripresa dell'attività fisica normale (senza lavori manuali pesanti) è verosimilmente utile.

Mancano prove a supporto del trattamento del dolore acuto alla schiena e al collo con l'agopuntura, la stimolazione nervosa percutanea, il massaggio, gli ultrasuoni, la diatermia, la magnetoterapia o la stimolazione elettrica. I collari cervicali possono essere parzialmente utili, in quanto limitano i movimenti spontanei e riflessi del collo che accentuano il dolore. Mancano evidenze riguardanti l'efficacia del freddo (ghiaccio), mentre il caldo può determinare una riduzione a breve termine del dolore e della disabilità. Questi interventi sono considerati opzionali, in mancanza di evidenze negative e in considerazione del loro basso costo e basso rischio. Il biofeedback non è stato studiato in maniera rigorosa. Le iniezioni a livello delle faccette articolari, dei punti trigger del dolore e dei legamenti non sono raccomandate nel trattamento del dolore lombosacrale in fase acuta.

L'utilità di esercizi fisici specifici per la correzione della postura non è stata convalidata da studi clinici rigorosi. Nella pratica può dimostrarsi utile la sospensione temporanea di quelle attività che aumentano lo stress meccanico sulla colonna (portare pesi, stare a lungo in posizione seduta, piegarsi o torcersi, sforzarsi alla defecazione).

L'istruzione dei pazienti è una parte importante del trattamento. La loro soddisfazione e la probabilità di effettuare un accurato follow-up aumentano quando essi sono adeguatamente informati sulla prognosi del loro disturbo, sui metodi di trattamento, sui cambiamenti delle attività richiesti e sulle strategie per prevenire esacerbazioni future. In uno studio è emerso che i pazienti che ave-

vano l'impressione di non avere ricevuto una spiegazione adeguata dei loro sintomi hanno richiesto ulteriori esami diagnostici. Le evidenze circa l'efficacia di programmi di istruzione ben strutturati (la cosiddetta "scuola della schiena") non sono conclusive; vi sono prove modeste riguardanti un beneficio a breve termine, mentre non vi sono prove circa benefici a lungo termine. Studi randomizzati relativi a interventi strutturati di istruzione per la prevenzione delle lesioni e dei dolori lombari non hanno evidenziato benefici.

I FANS e il paracetamolo (vedi Tab. 12-1) sono farmaci efficaci che non richiedono la prescrizione medica e possono essere utili nel DLSA. I miorilassanti (ciclobenzaprina, inizialmente 10 mg per os alla sera prima di coricarsi, da aumentare poi sino a 10 mg tre volte al giorno) offrono un beneficio a breve termine (4-7 giorni), soprattutto di notte, nei casi in cui il paziente non riesca a dormire per il dolore, ma l'ottundimento prodotto da questi farmaci ne limita l'uso durante le ore diurne. Gli oppioidi non sono più efficaci dei FANS o del paracetamolo per il trattamento iniziale del DLSA, né aumentano le probabilità di un più precoce ritorno all'attività lavorativa. Può essere necessario l'uso di oppioidi a breve termine nei pazienti che non rispondono o sono intolleranti al paracetamolo o ai FANS. Non vi sono prove a sostegno dell'uso di glucocorticoidi per via orale o di antidepressivi triciclici nel DLSA.

Occasionalmente i glucocorticoidi somministrati per via epidurale possono produrre sollievo dal dolore in caso di DLSA con radiculopatia, ma non vi sono prove che il beneficio si estenda per più di un mese di tempo. I glucocorticoidi, gli anestetici o gli oppioidi per via epidurale non sono indicati nel trattamento iniziale del DLSA senza radiculopatia. Si è sostenuta l'utilità del blocco diagnostico selettivo delle radici nervose per stabilire se il dolore abbia origine in una specifica radice nervosa. Peraltro, da tale intervento può derivare un miglioramento anche quando la radice nervosa bloccata non sia responsabile del dolore; ciò può verificarsi come effetto placebo, per azione su una lesione responsabile del dolore situata distalmente lungo il nervo periferico, oppure per anestesia del nervo senovertebrale. Il blocco terapeutico della radice nervosa con iniezione di glucocorticoidi e di un anestetico locale deve essere preso in considerazione solo dopo che le misure conservative abbiano fallito, soprattutto quando sia necessario un sollievo temporaneo del dolore.

Un breve ciclo di manipolazioni vertebrali o di fisioterapia per ottenere un sollievo sintomatico nei casi di DLSA non complicato è un'opzione ragionevole. Studi prospettici randomizzati sono difficili da eseguire, anche perché non vi è accordo riguardo a ciò che costituisce un adeguato controllo con placebo. Le specifiche terapie fisiche o i protocolli di chiropratica che più verosimilmente possono offrire benefici non sono stati ancora ben definiti.

DOLORE LOMBOSACRALE CRONICO Il dolore lombosacrale cronico (DLSC) è un dolore che dura da più di 12 settimane. Esso rende conto del 50% dei costi sanitari legati al dolore vertebrale. I fattori di rischio sono: obesità, sesso femminile, età avanzata, anamnesi di dolore alla schiena, limitata mobilità della colonna vertebrale, dolore irradiato agli arti inferiori, alti livelli di stress psicologico, bassa considerazione del proprio stato di salute, minima attività fisica, fumo, insoddisfazioni lavorative e dolore diffuso. Combinazioni di questi fattori sono state usate per prevedere quali individui con DLSA siano più propensi a sviluppare DLSC. L'approccio iniziale a questi pazienti è simile a quello per il DLSA. Il trattamento di questo gruppo eterogeneo di pazienti deve essere indirizzato, quando possibile, alla terapia della malattia di base; l'obiettivo ultimo è ripristinare il più possibile la funzionalità complessiva.

Molte delle condizioni che causano DLSC possono essere identificate attraverso la combinazione di studi neuroradiologici ed elettrofisiologici. La RM del rachide e la mielo-TC sono quasi sempre le tecniche di imaging di scelta. Gli studi di diagnostica per immagini devono essere eseguiti solo nei casi in cui vi sono probabilità che i reperti possano influenzare il trattamento.

Le indagini con iniezione a fini diagnostici possono essere usate per aiutare a stabilire l'origine anatomica del dolore dorso-lombare. La riproduzione del tipico dolore del paziente in seguito alla discografia è stata considerata una prova che il dolore avesse origine da uno specifico disco. Il sollievo dal dolore prodotto dal blocco di una radice nervosa a livello foraminale o dall'iniezione di glucocorticoidi a livello di una faccetta articolare è stato, allo stesso modo, usato per dimostrare che il dolore aveva origine in quella determinata articolazione interapofisaria o nella radice nervosa. Tuttavia, la possibilità che la risposta all'iniezione costituisca un effetto placebo o sia causata dall'assorbimento sistemico dei glucocorticoidi non è di solito presa in considerazione. Il valore di queste procedure nel trattamento del DLSC o nella selezione dei candidati all'intervento chirurgico è in gran parte ignoto, nonostante la loro ampia applicazione. Anche il valore della termografia nella valutazione della radiculopatia non è stato ancora studiato in maniera rigorosa.

La diagnosi di danno radicolare è più sicura quando la storia clinica, l'esame obiettivo e i risultati degli studi per immagini e dell'EMG sono concordanti fra loro. La concordanza di TC ed EMG nella localizzazione del danno radicolare è compresa tra il 65 e il 73%. Sino a un terzo degli adulti asintomatici presenta una protrusione discale evidente alla TC o alla RM. Pertanto, gli interventi chirurgici basati unicamente sui riscontri radiologici hanno una maggiore probabilità di esito sfavorevole.

Uno studio non in cieco condotto su pazienti con sciatica cronica ha rilevato che l'intervento chirurgico può accelerare il sollievo dai sintomi di circa 2 mesi; tuttavia, dopo 1 anno non si rilevava alcun vantaggio rispetto alla terapia medica conservativa e quasi tutti i pazienti (95%) di entrambi i gruppi risultavano completamente guariti, indipendentemente dall'approccio terapeutico.

Il DLSC può essere trattato con una vasta gamma di misure conservative. Le esacerbazioni acute e subacute sono trattate con FANS e provvedimenti non farmacologici. Non vi è alcuna prova a sostegno del fatto che un FANS sia più efficace di un altro. Il riposo a letto non dovrebbe superare i 2 giorni. Recuperare la capacità di svolgere le attività fisiche abituali è l'obiettivo primario, mentre la riduzione del dolore è quello secondario. L'esercizio fisico può far regredire l'atrofia dei muscoli paraspinali e rinforzare gli estensori del tronco. L'esercizio fisico intenso sotto appropriato controllo e persino programmi di "lavori pesanti" (sotto la guida di un fisioterapista) si sono dimostrati efficaci, riducendo il dolore e consentendo ad alcuni pazienti di ritornare al lavoro. I benefici conseguiti possono essere mantenuti con programmi di esercizi da eseguire a domicilio. È difficile accreditare un regime particolare di esercizi o di terapia fisica, data la natura eterogenea di questo gruppo di pazienti. Il ruolo della manipolazione, della cosiddetta "scuola della schiena" e delle iniezioni epidurali di steroidi nel trattamento del DLSC non è chiaro. Non vi sono evidenze significative a supporto dell'uso dell'agopuntura o della trazione in questo contesto. Una riduzione dei giorni di malattia, dell'utilizzazione di cure a lungo termine e delle spese di pensionamento può controbilanciare la spesa iniziale dei programmi di trattamento multidisciplinari. Studi sull'idroterapia nei pazienti con DLSC hanno fornito risultati contrastanti; comunque, in considerazione del basso rischio e dell'economicità di questa modalità terapeutica, l'idroterapia può essere presa in considerazione quale opzione di trattamento. L'elettrostimolazione nervosa transcutanea (*transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS) non è stata adeguatamente studiata nel DLSC.

DOLORE AL COLLO E ALLE SPALLE (Tab. 16-4)

Il dolore al collo, che comunemente deriva da patologie del rachide cervicale e/o dei tessuti molli circostanti, è piuttosto frequente (presente nel 4% degli adulti, secondo uno studio). Il dolore al collo derivante dal rachide cervicale è tipicamente scatenato dai movimenti e può essere accompagnato da iperestesia localizzata del rachide e limitazione della motilità. Il dolore derivante dal plesso brachiale, dalla spalla o dai nervi periferici dell'arto superiore può essere attribuito a una patologia del rachide cervicale, ma la storia e l'esame obiettivo di solito mettono in evidenza un'origine più distale. I traumi del rachide cervicale, le discopatie o la spondilosi possono essere asintomatici o meno e possono produrre una mielopatia, una radiculopatia o entrambe. Le radici nervose più comunemente interessate sono C7 e C6.

TABELLA 16-4 RADICULOPATIA CERVICALE: REPERTI NEUROLOGICI

Radici nervose cervicali	Reperti obiettivi			
	Riflessi	Sensibilità	Deficit motori	Distribuzione del dolore
C5	Bicipite	Regione laterale del deltoide	Sovraspinato[a] (abduzione iniziale del braccio) Infraspinato[a] (rotazione esterna del braccio) Deltoide[a] (abduzione del braccio) Bicipite (flessione del braccio)	Superficie laterale del braccio e mediale della scapola
C6	Bicipite	Pollice, indice e superficie radiale di mano/avambraccio	Bicipite (flessione del braccio) Pronatori (rotazione interna dell'avambraccio)	Superficie laterale dell'avambraccio, del pollice e dell'indice
C7	Tricipite	Dita centrali Superficie dorsale dell'avambraccio laterale	Tricipite[a] (estensione del braccio) Estensori del polso[a] Estensori delle dita[a]	Superficie posteriore del braccio, dorsale dell'avambraccio e laterale della mano
C8	Flessori delle dita	Mignolo e superficie mediale della mano e dell'avambraccio	Abduttore breve del pollice (abduzione D1) Primo interosseo dorsale (abduzione D2) Abduttore del mignolo (abduzione D5)	4°-5° dito, superficie mediale dell'avambraccio
T1	Flessori delle dita	Ascella e superficie mediale del braccio	Abduttore breve del pollice (abduzione D1) Primo interosseo dorsale (abduzione D2) Abduttore del mignolo (abduzione D5)	Superficie mediale del braccio, ascella

[a] Questi muscoli sono innervati prevalentemente dalla radice indicata.

TRAUMI A CARICO DEL RACHIDE CERVICALE

I traumi del rachide cervicale (fratture, sublussazioni) pongono il midollo spinale a rischio di compressione. Gli incidenti stradali, le aggressioni o le cadute sono responsabili dell'87% dei traumi al midollo spinale (vedi Cap. 372). In questi casi l'immobilizzazione di emergenza del collo prima di una valutazione completa è obbligatoria per ridurre al minimo il danno al midollo spinale dovuto a movimenti incongrui dei segmenti cervicali resi instabili dal trauma. La TC è la procedura diagnostica d'elezione per l'individuazione delle fratture in fase acuta. In seguito a traumi gravi del rachide cervicale si verificano frequentemente lesioni delle arterie vertebrali; la maggior parte di queste lesioni è asintomatica e può essere visualizzata mediante RM e angiografia.

Il cosiddetto "colpo di frusta" è un danno legato a traumi (di solito dovuti a incidenti automobilistici) che causano distorsione o stiramento delle strutture muscolo-legamentose del rachide cervicale in seguito a movimenti di iperflessione o iperestensione. Questa diagnosi non dovrebbe essere applicata a pazienti con fratture, ernie del disco, traumi al capo, segni neurologici focali o alterazioni dello stato di coscienza. Gli studi di diagnostica per immagini del rachide cervicale non sono vantaggiosi sotto il profilo del rapporto costi-efficacia nella fase acuta, ma sono utili per rilevare erniazioni discali quando la sintomatologia persiste più di 6 settimane dopo la lesione. La maggiore gravità dei sintomi inniziali si associa a una prognosi peggiore a lungo termine.

DISCOPATIE CERVICALI

L'ernia di uno dei dischi intervertebrali del tratto inferiore del rachide cervicale è una causa comune di dolore o formicolii al collo, alla spalla, al braccio o alla mano. Il dolore al collo, la rigidità e la limitazione dei movimenti dovuta al dolore sono i sintomi più comuni. L'erniazione di un disco cervicale è responsabile di circa il 25% delle radiculopatie cervicali. L'estensione con rotazione laterale del collo restringe il forame intervertebrale ipsilaterale e può riprodurre i sintomi radicolari (segno di Spurling). Nei soggetti giovani la compressione acuta delle radici nervose da rottura di un disco cervicale è spesso dovuta a un trauma. Le ernie cervicali sono di solito posterolaterali, in prossimità del recesso laterale e del forame intervertebrale. I quadri tipici di alterazioni dei riflessi, della sensibilità e della motilità che accompagnano specifiche lesioni delle radici nervose cervicali sono riassunti nella tabella 16-4. Nella valutazione dei pazienti con sospetta radiculopatia cervicale è importante ricordare che: 1) la sovrapposizione funzionale tra radici nervose adiacenti è comune; 2) la distribuzione dei sintomi e dei segni può essere evidente solo nel territorio della radice nervosa colpita; 3) la distribuzione anatomica del dolore è la caratteristica clinica più variabile.

SPONDILOSI CERVICALE

L'osteoartrosi localizzata al rachide cervicale può produrre dolore al collo irradiato alla superficie posteriore del capo, alle spalle o alle braccia, oppure essere causa di cefalee localizzate alla regione occipitale posteriore (innervata dalle radici nervose C2-4). Osteofiti, protrusioni discali e ipertrofia delle faccette articolari e delle articolazioni unco-vertebrali possono comprimere una o più radici nervose a livello dei forami intervertebrali (Fig. 16-7); questa compressione rende conto del 75% delle radicolopatie cervicali. Le radici più frequentemente interessate sono C7 e C6. Il restringimento del canale vertebrale a opera degli osteofiti, l'ossificazione del legamento longitudinale posteriore o un'ampia protrusione centrale di un disco intervertebrale possono comprimere il midollo spinale cervicale. Possono essere presenti, inoltre, associazioni di radiculopatia e mielopatia. L'interessamento del midollo spinale è suggerito dalla presenza del sintomo di Lhermitte, una sensazione di scossa elettrica provocata dalla flessione del collo che si irradia lungo il rachide in direzione caudale a partire dal collo. Quando il dolore al collo è scarso o assente in presenza di compressione del midollo spinale, nella diagnosi differenziale vanno prese in considerazione la sclerosi laterale amiotrofica (vedi Cap. 369), la sclerosi multipla (vedi Cap. 375), le neoplasie del midollo spinale e la siringomielia (vedi Cap. 372). La possibilità di una spondilosi cervicale deve essere considerata anche quando il paziente presenta solo sintomi agli arti inferiori. La RM è l'indagine di scelta per definire le anomalie anatomiche, ma anche la TC è adeguata per valutare gli osteofiti, le stenosi foraminali o l'ossificazione del legamento longitudinale posteriore. L'EMG e gli studi di conduzione nervosa possono permettere di localizzare la lesione della radice nervosa e quantificarne la gravità.

ALTRE CAUSE DI DOLORE AL COLLO

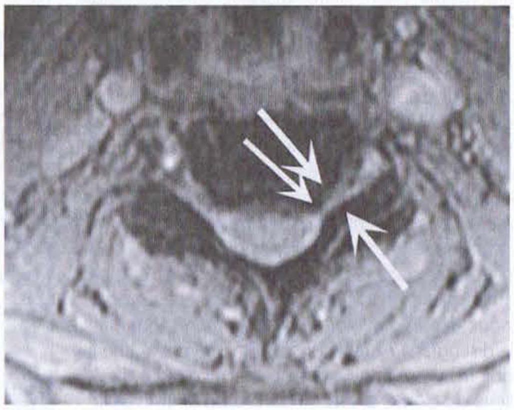
L'*artrite reumatoide* (AR) (vedi Cap. 314) a carico delle articolazioni interapofisarie del rachide cervicale produce tipicamente dolore al collo, rigidità e limitazione dei movimenti. Nelle forme di AR avanzata la sinovite dell'articolazione atlantoassiale (C1-C2; Fig. 16-2) può danneggiare il legamento traverso dell'atlante, conducendo successivamente allo spostamento dell'atlante (sublussazione atlantoassiale). Una sublussazione atlantoassiale si osserva all'esame radiologico nel 30% dei pazienti con AR. Non è sorprendente che il grado di sublussazione sia correlato alla malattia erosiva. In presenza di una sublussazione, diventa importante un'attenta valutazione al fine di identificare i segni di un'iniziale mielopatia. Occasionalmente alcuni pazienti possono sviluppare una compressione midollare alta con tetraparesi e insufficienza respiratoria che porta all'exitus. L'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione in presenza di mielopatia o di instabilità vertebrale.

La *spondilite anchilosante* può provocare dolore cervicale e, meno spesso, sublussazione antlantoassiale; l'intervento chirurgico può rendersi necessario per evitare la compressione del midollo spinale. L'herpes zoster acuto si manifesta con dolore acuto in sede occipitale o cervicale posteriore prima della comparsa delle vescicole. Le *neoplasie* metastatiche a livello del rachide cervicale, le *infezioni* (osteomieliti e ascessi epidurali) e le *malattie ossee metaboliche* possono essere causa di dolore al collo. Il dolore al collo può anche essere un dolore riferito a partenza dal cuore in caso di ischemia coronarica (sindrome dell'angina cervicale).

EGRESSO TORACICO

Lo stretto o egresso toracico è una regione anatomica contenente la prima costa, l'arteria e la vena succlavia, il plesso brachiale, la clavicola e l'apice polmonare. Un danno a queste strutture può provocare un dolore posturale o associato al movimento a livello della spalla e della regione sovraclaveare. La *sindrome dell'egresso toracico neurogena vera* deriva dalla compressione del tronco inferiore del plesso brachiale o di rami ventrali delle radici nervose di C8 o T1 da parte di un fascio anomalo di tessuto che connette un processo traverso di C7 più lungo del normale alla prima costa. I segni presenti in questa condizione includono un deficit di forza a carico dei muscoli intrinseci della mano e una riduzione della sensibilità sulla superficie palmare del quarto e quinto dito. L'EMG e gli studi di conduzione nervosa confermano la diagnosi. Il trattamento definitivo consiste nella resezione chirurgica del fascio anomalo. Il deficit di forza e l'esaurimento dei muscoli intrinseci della mano non migliorano, ma la chirurgia evita la progressione insidiosa del deficit. La *sindrome dell'egresso toracico arteriosa* risulta dalla compressione dell'arteria succlavia da parte di una costa cervicale; la compressione produce una dilatazione post-stenotica dell'arteria e la formazione di trombi. La pressione arteriosa è ridotta nell'arto affetto e segni di embolia possono essere presenti a livello della mano. I segni neurologici sono assenti. Le metodiche ultrasonografiche confermano la diagnosi in maniera non invasiva. Il trattamento prevede la trombolisi o la somministrazione di anticoagulanti (con o senza embolectomia) e, infine, l'escissione chirurgica

A



B

FIGURA 16-7 Spondilosi cervicale; radiculopatia sinistra di C6. ***A.*** RM T_2-pesata fast spin echo in sezione sagittale che mette in evidenza un osteofita ipointenso che protrude a livello di C5-C6 all'interno del canale rachideo, dislocando posteriormente il midollo spinale (*freccia*). ***B.*** Sezione assiale di 2 mm ottenuta da una ricostruzione tridimensionale di sequenze gradient echo del rachide cervicale. Il segnale relativo al forame intervertebrale destro di C5-C6 contrasta con quello di sinistra, ristretto da una protrusione osteofitica (*frecce*).

della costa cervicale che comprime l'arteria o la vena succlavia. Viene considerato affetto da *probabile sindrome dell'egresso toracico* anche un gran numero di pazienti con dolore cronico al braccio e alla spalla da cause non chiare. La mancanza di riscontri sensibili e specifici all'esame obiettivo o agli esami di laboratorio produce assai spesso incertezza diagnostica. Il ruolo della chirurgia in questo sottotipo di sindrome dell'egresso toracico è controverso; gli approcci conservativi includono frequentemente un trattamento multidisciplinare del dolore. Spesso, però, tale trattamento non ha successo.

PLESSO BRACHIALE E NERVI DELL'ARTO SUPERIORE

Il dolore da lesione del plesso brachiale o dei nervi periferici dell'arto superiore può, talora, essere confuso con quello che trae origine dal rachide cervicale. L'infiltrazione neoplastica del tronco inferiore del plesso brachiale può causare dolore alla spalla che si irradia lungo il braccio, parestesie del quarto e quinto dito della mano e deficit di forza a carico dei muscoli intrinseci della mano innervati dai nervi ulnare e mediano. La fibrosi post-terapia radiante (più frequentemente legata alla terapia del carcinoma mammario) può essere associata a reperti clinici simili, sebbene il dolore sia presente meno frequentemente. Il tumore di Pancoast del polmone (vedi Cap. 85) è un'altra causa che va presa in considerazione, specialmente in presenza di una sindrome di Horner. La *neuropatia sovrascapolare* può causare intenso dolore alla spalla, deficit di forza e atrofia dei muscoli sovra- e infraspinato. La *neurite brachiale acuta* viene spesso confusa con una radiculopatia; essa è caratterizzata da un dolore intenso alla spalla o alla scapola a esordio acuto, seguito nel giro di giorni o settimane da deficit motorio dei muscoli prossimali del braccio e dei muscoli del cingolo scapolare innervati dai tronchi superiori. L'esordio è frequentemente preceduto da un'infezione. Sono più spesso coinvolti il nervo soprascapolare e il nervo toracico lungo; in quest'ultimo caso ne risulta una scapola alata. La nevrite brachiale può manifestarsi anche sotto forma di paralisi isolata del diaframma. Si osserva un completo recupero dei deficit neurologici nel 75% dei pazienti dopo 2 anni e nell'89% dopo 3 anni.

Casi sporadici di sindrome del tunnel carpale producono dolore e parestesie che si estendono sulla superficie mediale dell'avambraccio, del braccio e della spalla e che simulano una lesione delle radici nervose C5 o C6. Lesioni del nervo radiale e ulnare possono simulare una radiculopatia rispettivamente di C7 e C8. L'EMG e gli studi di conduzione nervosa possono localizzare accuratamente queste lesioni delle radici nervose, del plesso brachiale o dei nervi periferici. **Per un'ulteriore trattazione delle malattie dei nervi periferici si rimanda al capitolo 379.**

SPALLA

Il dolore alla spalla può talvolta simulare un dolore vertebrale. Se non vi sono sintomi e segni di radiculopatia, la diagnosi differenziale include il dolore alla spalla da cause meccaniche (tendinite, borsite, rottura della cuffia dei rotatori, lussazione, infiammazione adesiva della capsula articolare, urto della cuffia contro l'acromion) e il dolore riferito (irritazione sottodiaframmatica, angina, tumore di Pancoast). Il dolore da cause meccaniche è più intenso di notte, si associa a iperestesia della spalla ed è aggravato dall'adduzione, dalla rotazione interna o dall'estensione dell'arto. Il dolore dovuto a patologie della spalla può talvolta irradiarsi al braccio o alla mano, ma sono caratteristicamente assenti alterazioni sensitive, motorie e dei riflessi.

T DOLORE AL COLLO

Sono pochi gli studi clinici ben progettati che hanno preso in esame la questione del trattamento ottimale del dolore cervicale o della radiculopatia cervicale. Il sollievo dal dolore, la prevenzione delle recidive e il miglioramento della funzione neurologica sono obiettivi ragionevoli. Il trattamento sintomatico comprende l'uso di farmaci analgesici e/o di un collare cervicale morbido. La maggior parte delle raccomandazioni terapeutiche riflette casistiche con esperienze aneddotiche o conclusioni derivate da studi sul rachide lombare. Non sono stati condotti studi controllati sulla terapia con prednisone per via orale o glucocorticoidi per via transforaminale. Ragionevoli indicazioni all'intervento chirurgico sui dischi cervicali comprendono deficit radicolari motori progressivi, dolore che non risponde al trattamento conservativo limitando le attività quotidiane e presenza di compressione del midollo cervicale. Il trattamento chirurgico dell'erniazione dei dischi cervicali di solito consiste in una discectomia anteriore seguita da fusione anteriore dei corpi vertebrali. La laminectomia parziale posteriore semplice con discectomia è un approccio alternativo accettabile. Un altro approccio chirurgico è l'impianto di un disco artificiale; in uno studio prospettico gli esiti dopo 2 anni erano a favore dell'impianto rispetto alla discectomia cervicale tradizionale con fusione. Il disco artificiale non è ancora stato approvato per l'uso generalizzato negli Stati Uniti. Il rischio di una successiva radiculopatia o mielopatia a livello dei segmenti cervicali adiacenti alla fusione è di circa il 3% all'anno e del 26% per decennio. Sebbene questo rischio sia talora considerato come una complicanza tardiva dell'intervento chirurgico, esso può anche riflettere la storia naturale della malattia degenerativa del disco cervicale.

Una radiculopatia cervicale non progressiva causata da un'ernia discale può essere trattata con un'elevata probabilità di successo anche in presenza di un deficit neurologico focale. Peraltro, se la radiculopatia cervicale è causata da compressione ossea dovuta a spondilosi cervicale, la decompressione chirurgica è generalmente indicata per interrompere la progressione dei deficit neurologici associati.

La mielopatia spondilosica cervicale è tipicamente trattata con la decompressione anteriore e sucessiva fusione o con la laminectomia, allo scopo di prevenire la progressione della mielopatia, che si osserva nel 20-30% dei pazienti non sottoposti a trattamento. Tuttavia, uno studio prospettico volto a raffrontare la terapia chirurgica e il trattamento conservativo in pazienti con mielopatia spondilosica cervicale lieve non ha rilevato differenze negli esiti dopo 2 anni di follow-up.

BIBLIOGRAFIA

ATLAS SJ, NARDIN RA: Evaluation and treatment of low back pain: An evidence-based approach to clinical care. Muscle Nerve 27:265, 2003

BAGLEY LJ: Imaging of spinal trauma. Radiol Clin North Am 44:1, 2006

CASSIDY JD et al: Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. N Engl J Med 342:1179, 2000

CAVALIER R et al: Spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescents: Diagnosis, natural history, and non-surgical management. J Am Acad Orthop Surg 14:417, 2006

COWAN JA JR et al: Changes in the utilization of spinal fusion in the United States. Neurosurgery 59:1, 2006

GORBACH C et al: Therapeutic efficacy of facet joint blocks. AJR Am J Roentgenol 186:5, 2006

MUMMANENI PV et al: Clinical and radiographic analysis of cervical disk arthroplasty compared with allograft fusion: A randomized controlled clinical trial. J Neurosurg Spine 6:198, 2007

PEUL WC et al: Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. N Engl J Med 356:2245, 2007

VAN ALFEN N, VAN ENGELEN BG: The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. Brain 129:438, 2006

WEINSTEIN JN et al: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. N Engl J Med 356:2257, 2007

——— et al: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disc herniation. The spine patient outcomes research trial (SPORT): A randomized trial. JAMA 296:2441, 2006

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DELLA TEMPERATURA CORPOREA

17 Febbre e ipertermia

Charles A. Dinarello, Reuven Porat

La temperatura corporea è controllata dall'ipotalamo. I neuroni ipotalamici, sia dell'area preottica anteriore sia di quella posteriore, ricevono due tipi di segnali: uno dai nervi periferici che conducono il segnale dei recettori cutanei al caldo/freddo e l'altro dalla temperatura del sangue che irrora la regione. Questi due tipi di segnali si integrano a livello del centro termoregolatore dell'ipotalamo per mantenere la normale temperatura. In un ambiente neutro sotto il profilo della temperatura, il metabolismo dell'essere umano produce più calore di quanto sia necessario per mantenere la temperatura corporea centrale a 37 °C.

Una normale temperatura corporea è ordinariamente mantenuta, nonostante le variazioni ambientali, perché il centro ipotalamico termoregolatore bilancia l'eccesso di produzione di calore derivante dall'attività metabolica nel muscolo e nel fegato con la dissipazione attraverso la cute e i polmoni. Secondo alcuni studi su individui sani tra 18 e 40 anni d'età, la tempera-

tura media orale è 36,8 °C ± 0,4 °C, con i livelli più bassi alle ore 6 del mattino e quelli più alti tra le 4 e 6 del pomeriggio. La massima temperatura normale orale è 37,2 °C alle 6 del mattino e 37,7 °C alle 4 del pomeriggio; questi valori definiscono il 99° percentile per gli individui sani. Alla luce di questi studi, *si può definire febbre una temperatura orale superiore a 37,2 °C al mattino o una temperatura pomeridiana superiore a 37,7 °C*. La normale escursione circadiana della temperatura è tipicamente 0,5 °C. In ogni modo, in alcuni individui in fase di guarigione da una malattia febbrile, quest'escursione circadiana può giungere fino a 1 °C. Durante una malattia febbrile le variazioni circadiane sono usualmente mantenute, ma a livelli più elevati. La variazione di temperatura giornaliera sembra stabilizzarsi nella prima infanzia; in contrasto, individui anziani possono mostrare una ridotta capacità a sviluppare febbre, che è modesta anche nelle infezioni gravi.

Le temperature rettali sono generalmente più alte di 0,4 °C rispetto a quelle registrate nel cavo orale. I più bassi valori orali sono probabilmente attribuibili alla respirazione attraverso la bocca, che è un fattore importante nei pazienti con infezioni respiratorie e tachipnea. Le temperature dell'esofago inferiore riflettono più strettamente la temperatura centrale. I termometri della membrana timpanica (MT) misurano il calore radiante derivante dalla membrana timpanica e dal vicino canale auricolare e mostrano quei valori assoluti (modalità non tarata) o un valore automaticamente calcolato dai valori assoluti sulla base dei nomogrammi che correlano le misure della temperatura radiante alle temperature reali centrali ottenute mediante studi clinici (modalità tarata). Queste misurazioni, sebbene facili da eseguire, possono risultare più variabili dei valori ottenuti nel cavo orale o rettale. Studi negli adulti dimostrano che i valori dei termometri MT risultano più bassi senza taratura che con taratura; inoltre, i valori MT non tarati sono 0,8 °C più bassi delle temperature rettali.

Nelle donne che hanno le mestruazioni, la temperatura del mattino è generalmente più bassa nelle 2 settimane prima dell'ovulazione; poi essa sale di circa 0,6 °C con l'ovulazione e rimane a quel livello finché arrivano le mestruazioni. La temperatura corporea può essere elevata nella fase postprandiale. Anche la gravidanza e le disfunzioni endocrinologiche influenzano la temperatura corporea.

DIFFERENZE TRA FEBBRE E IPERTERMIA

FEBBRE

La febbre è un rialzo della temperatura corporea che supera le normali variazioni giornaliere e si manifesta *insieme all'aumento del punto di regolazione ipotalamico* (per es., da 37 °C a 39 °C). Questo spostamento del punto di regolazione "normotermico" ai livelli febbrili somiglia molto da vicino alla regolazione del termostato a un livello più elevato per aumentare la temperatura ambientale in una stanza. Una volta che il termostato ipotalamico è regolato in alto, i neuroni nel centro vasomotorio sono attivati e inizia la vasocostrizione. L'individuo per prima cosa nota una vasocostrizione alle mani e ai piedi. La deviazione di sangue dalla periferia agli organi interni essenzialmente diminuisce la dispersione di calore dalla cute, e la persona sente freddo. Nella maggior parte dei casi di febbre, la temperatura corporea aumenta di 1 o 2 °C. I brividi, che aumentano la produzione di calore da parte dei muscoli, possono cominciare in questo momento; in ogni modo, essi non sono necessari se il meccanismo di conservazione del calore innalza a sufficienza la temperatura sanguigna. Anche la produzione di calore da parte del fegato contribuisce all'incremento della temperatura centrale. Quando vengono messi in atto comportamenti adattativi da parte dell'uomo (per es. vestirsi di più o mettersi a letto), la temperatura corporea può salire per ostacolo alla dispersione di calore.

I processi di conservazione del caldo (vasocostrizione) e di produzione del calore (brividi e aumento della termogenesi non correlata ai brividi) continuano finché la temperatura del sangue che irrora i neuroni ipotalamici non coincide con la nuova soglia del termostato. Una volta che questo punto sia stato raggiunto, l'ipotalamo mantiene la temperatura al livello febbrile mediante lo stesso meccanismo di bilanciamento del calore che è operativo in condizioni di apiressia. Quando il termostato ipotalamico è regolato a più basse temperature (in risposta alla riduzione di concentrazione dei pirogeni o all'assunzione di antipiretici), iniziano i processi di dispersione del calore attraverso la vasodilatazione e la sudorazione. La dispersione di calore mediante sudorazione e vasodilatazione continua finché la temperatura sanguigna a livello ipotalamico coincide con la soglia ora ridotta. Modificazioni comportamentali, come per esempio la rimozione degli abiti, favoriscono la perdita di calore.

La febbre superiore a 41,5 °C è chiamata *iperpiressia*. Questa febbre straordinariamente alta può svilupparsi in soggetti con infezioni gravi, ma più comunemente si realizza in pazienti con emorragie del sistema nervoso centrale (SNC). In epoca preantibiotica la febbre dovuta a una varietà di malattie infettive raramente superava i 41 °C e si è ipotizzato che questo naturale "limite massimo termico" sia mediato da neuropeptidi che fungono da antipiretici centrali.

In rari casi la soglia ipotalamica è elevata a causa di un trauma locale, un'emorragia, un tumore o una disfunzione ipotalamica intrinseca. Il termine *febbre ipotalamica* è talvolta usato per descrivere una temperatura elevata causata da una disfunzione ipotalamica. Comunque, la maggior parte dei pazienti con danno ipotalamico presenta temperature corporee *inferiori* alla norma, piuttosto che superiori a essa.

IPERTERMIA

Sebbene la maggior parte dei pazienti con elevata temperatura corporea abbia la febbre, vi sono circostanze nelle quali un'elevata temperatura rappresenta non febbre, ma ipertermia (Tab. 17-1). L'ipertermia è caratterizzata da un incremento incontrollato della temperatura corporea che eccede la capacità corporea di disperdere calore. La regolazione del centro termoregolatore ipotalamico non è alterata. Contrariamente a quanto avviene nella febbre di origine infettiva, l'ipertermia non è legata alla liberazione di pirogeni (vedi oltre, "Pirogeni"). L'esposizione al calore esogeno e la produzione endogena di calore sono due meccanismi mediante i quali l'ipertermia può produrre temperature interne pericolosamente elevate. L'eccessiva produzione di calore può facilmente causare ipertermia nonostante il controllo fisiologico e comportamentale della temperatura corporea. Per esempio, il lavoro o esercizi in ambienti caldi possono produrre calore più velocemente rispetto a quanto i meccanismi periferici lo facciano perdere.

Il *colpo di calore*, in combinazione con un ambiente caldo, può essere distinto in due forme: da attività fisica e non da attività fisica. Il *colpo di calore da attività fisica (da sforzo)* si manifesta tipicamente in soggetti giovani che compiono attività fisica in ambienti con valori di temperatura e/o di umidità più elevata del normale. In un ambiente asciutto e alla sua massima efficienza, la sudorazione può dissipare circa 600 kcal/ora, con produzione di oltre 1 litro di sudore. Perfino nei soggetti normali la disidratazione o l'uso di farmaci comuni (per es., antistaminici da banco con effetti collaterali anticolinergici) può precipitare il colpo di calore da attività fisica. *Il colpo di calore non correlato ad attività fisica* si manifesta tipicamente in soggetti molto giovani o anziani, soprattutto nel corso di periodi estremamente caldi. Secondo i Centers for Disease Control and Prevention (CDC), tra il 1979 e il 1997 si sono registrati 7000 decessi per patologia da calore negli Stati Uniti. I soggetti più suscettibili sono le persone anziane, quelle costrette a letto, quelle che assumono farmaci anticolinergici o antiparkinsoniani, oppure diuretici, nonché gli individui costretti in ambienti scarsamente ventilati e senza aria condizionata.

TABELLA 17-1 CAUSE DELLE SINDROMI DA IPERTERMIA

Colpo di calore
Da esercizio fisico: esercizio fisico in ambienti con valori di temperatura e di umidità troppo elevati
Non da esercizio fisico: anticolinergici, tra cui gli antistaminici; antiparkinsoniani; diuretici; fenotiazine
Ipertermia da farmaci
Amfetamine; cocaina; fenciclidina (PCP), metilendiossimetamfetamina (MAMA, "ecstasy"), dietilamide dell'acido lisergico (LSD), salicilati, litio, anticolinergici, simpaticomimetici
Sindrome maligna da neurolettici
Fenotiazine; butirrofenoni, tra cui l'aloperidolo e il bromoperidolo; fluoxetina; loxapina; dibenzodiazepine tricicliche; metoclopramide; domperidone; tiotixene; molindone; sospensione di agenti dopaminergici
Sindrome serotoninergica
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; inibitori delle monoamino-ossidasi; antidepressivi triciclici
Ipertermia maligna
Anestetici per via inalatoria, succinilcolina
Endocrinopatie
Tireotossicosi Feocromocitoma
Danno del sistema nervoso centrale
Emorragia cerebrale; stato di male epilettico, lesione ipotalamica

Fonte: FJ Curley, RS Irwin, JM Rippe et al. (eds), *Intensive Care Medicine*, 3ª ed., Boston, Little, Brown, 1996.

L'*ipertermia indotta da farmaci* sta divenendo di riscontro sempre più frequente a causa dell'aumentato consumo sia di farmaci psicotropi prescritti dal medico sia di sostanze psicoattive illecite. L'ipertermia da farmaci può essere causata dagli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), dagli antidepressivi triciclici o dalle amfetamine, oppure essere dovuta all'uso illecito di sostanze come la fenciclidina (PCP), la dietilamide dell'acido lisergico (LSD), la metilenediossimetamfetamina (MDMA o "ecstasy") e la cocaina.

L'*ipertermia maligna* è un'anomalia ereditaria del reticolo sarcoplasmatico del muscolo scheletrico che causa un rapido aumento del calcio intracellulare in risposta all'alotano, ad altri anestetici somministrati per via inalatoria e alla succinilcolina; nell'arco di alcuni minuti si sviluppano temperatura elevata, aumento del metabolismo del tessuto muscolare, rigidità, fenomeni di rabdomiolisi, acidosi e alterazioni della funzione cardiovascolare. Questa rara condizione è spesso fatale. La *sindrome maligna da neurolettici* si realizza nel contesto dell'uso di agenti neurolettici (fenotiazine antipsicotiche, aloperidolo, proclorofenazina, metoclopramide) o alla sospensione di farmaci dopaminergici ed è caratterizzata da rigidità muscolare a "tubo di piombo", effetti collaterali extrapiramidali, disregolazione autonomica e ipertermia. Questa patologia sembra essere causata dall'inibizione dei recettori centrali della dopamina nell'ipotalamo, che determina un aumento della generazione di calore e una riduzione della sua dispersione. La *sindrome serotoninergica*, che può svilupparsi in seguito all'assunzione di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, di IMAO e di altri farmaci serotoninergici, ha molti aspetti di sovrapposizione con la sindrome maligna da neurolettici, ma può esserne distinta dalla presenza di diarrea, tremore e mioclono piuttosto che della rigidità a "tubo di piombo". Anche la tireotossicosi e il feocromocitoma possono causare un aumento della termogenesi.

È importante distinguere tra febbre e ipertermia, poiché l'ipertermia può essere rapidamente fatale e, caratteristicamente, non risponde agli antipiretici. In condizioni di emergenza, tuttavia, fare tale distinzione può essere difficile. Per esempio, nella sepsi sistemica la febbre (iperpiressia) può essere di rapida insorgenza e la temperatura può superare i 40,5 °C. L'ipertermia è spesso diagnosticata sulla base degli eventi immediatamente precedenti l'elevazione della temperatura centrale – cioè l'esposizione al caldo o il trattamento con farmaci che interferiscono con la termoregolazione. Nei pazienti con sindromi da colpo di calore, così come in quelli che assumono farmaci che bloccano la sudorazione, la cute è calda ma secca, mentre in soggetti con febbre la cute può essere fredda come conseguenza della vasocostrizione. Inoltre, gli antipiretici non riducono l'elevata temperatura nell'ipertermia, laddove nella febbre – e persino nell'iperpiressia – dosi adeguate di acido acetilsalicilico o paracetamolo (acetaminofene) usualmente producono un certo decremento della temperatura corporea.

PATOGENESI DELLA FEBBRE

PIROGENI

Il termine *pirogeno* è usato per descrivere qualunque sostanza che causi febbre. La maggior parte dei pirogeni *esogeni* è costituita da prodotti microbici, tossine microbiche o interi microrganismi. Un classico esempio di pirogeno esogeno è il lipopolisaccaride (endotossina) prodotto da tutti i batteri Gram negativi. Il pirogeno prodotto dai microrganismi Gram-positivi comprende le enterotossine dello *Staphilococcus aureus* e le tossine degli streptococchi di gruppo A e B, dette anche *superantigeni*. Una tossina stafilococcica di importanza clinica è associata a ceppi di *S. aureus* isolati nei pazienti con sindrome da shock tossico. Le tossine prodotte da stafilococchi e streptococchi, analizzate in studi sperimentali su animali, hanno prodotto febbre se iniettate per via endovenosa a una concentrazione di 1-10 μg/kg. Nell'uomo, l'endotossina è una molecola notevolmente pirogena: se iniettata per via endovenosa in volontari, una dose di 2-3 ng/kg induce febbre, leucocitosi, produzione di proteine di fase acuta e sintomi di malessere generale.

CITOCHINE PIROGENE

Le citochine sono molecole proteiche di piccole dimensioni (massa molecolare 10 000-20 000 Da) che regolano i processi immunitari, infiammatori ed ematopoietici. Per esempio, la leucocitosi elevata osservata in molti processi infettivi, associata a neutrofilia assoluta, è il risultato dell'azione dell'interleuchina (IL) 1 e IL-6. Alcune citochine causano anche febbre: una volta chiamate *pirogeni endogeni*, ora sono dette *citochine pirogene*. Le citochine pirogene comprendono IL-1, IL-6, fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), fattore neurotropico ciliare (*ciliary neurotropic factor*, CNTF) e l'interferone (IFN) α (IL-18, che appartiene al gruppo delle IL-1, non sembra essere una citochina pirogena). Esistono probabilmente altre citochine pirogene. Ogni citochina è codificata da un gene diverso e ogni citochina pirogena ha dimostrato, in studi di laboratorio su animali e nell'uomo, di produrre febbre. Se iniettati nell'uomo, IL-1 e TNF causano febbre a basse dosi (10-100 ng/kg); per contro, nel caso dell'IL-6 è necessaria una dose di 1-10 μg/kg per generare la febbre.

Un'ampia gamma di miceti e batteri, così come virus, induce la sintesi e il rilascio delle citochine pirogene. Peraltro, la febbre può anche essere la manifestazione di una malattia in assenza di infezione microbica. Per esempio, i processi infiammatori, i traumi, la necrosi tissutale o i complessi antigene-anticorpo possono stimolare la produzione di IL-1, TNF e/o IL-6, che, singolarmente o in associazione tra loro, inducono l'ipotalamo a innalzare il punto di regolazione fino al livello febbrile.

ELEVAZIONE DELLA SOGLIA IPOTALAMICA PER AZIONE DELLE CITOCHINE

Durante la febbre i livelli di prostaglandina E_2 (PGE_2) sono elevati nel tessuto ipotalamico e nel terzo ventricolo cerebrale. Le concentrazioni di PGE sono più alte in prossimità degli organi vascolari circumventricolari (*organum vasculosum laminae terminalis*), una rete di capillari dilatati che circonda i centri regolatori ipotalamici. La distruzione di questi organi riduce la capacità dei pirogeni di produrre febbre. La maggior parte degli studi negli animali non è riuscita a dimostrare, comunque, che le citochine pirogene passino dalla circolazione al cervello. Perciò, è chiaro che sia pirogeni endogeni sia pirogeni esogeni interagiscono con l'endotelio di questi capillari e che questa interazione è il primo passo nell'iniziare la febbre, ovvero nell'innalzare la soglia al livello febbrile.

Gli eventi chiave nello sviluppo della febbre sono illustrati nella figura 17-1. Come già detto, diversi tipi cellulari possono produrre citochine pirogene. Citochine pirogene come IL-1, IL-6 e TNF sono rilasciate dalle cellule ed entrano nella circolazione sistemica. Sebbene gli effetti sistemici di queste citochine circolanti conducano alla febbre mediante l'induzione della sintesi di PGE_2, essi inducono anche la produzione di PGE_2 nei tessuti periferici. L'aumento di PGE_2 a livello periferico spiega le mialgie non specifiche, come anche le artralgie che spesso accompagnano la febbre. Si ritiene che alcune PGE_2 sistemiche sfuggano alla distruzione a opera dei polmoni e accedano all'ipotalamo attraverso l'arteria carotide interna. Comunque, è l'induzione di PGE_2 nel cervello che avvia il processo d'innalzamento della soglia ipotalamica per la temperatura centrale.

Vi sono quattro recettori per la PGE_2 e ciascuno di essi è operativo a livello cellulare in differenti condizioni. Di questi quattro recettori, il terzo (EP-3) è essenziale per la febbre; quando nel topo il gene per questo recettore è soppresso, non si sviluppa febbre in seguito all'iniezione di IL-1 o endotossine. La soppressione degli altri geni del recettore per la PGE_2 lascia intatto il meccanismo della febbre. Sebbene la PGE_2 sia essenziale per la febbre, essa non è un neurotrasmettitore. Piuttosto, il rilascio di PGE_2 dal lato cerebrale dell'endotelio ipotalamico stimola il recettore della PGE_2 sulle cellule gliali e questa stimolazione induce il rapido rilascio di adenosin-5′-monofosfato ciclico (AMP ciclico), che è un neurotrasmettitore. Come illustrato nella figura 17-1, il rilascio di AMP ciclico dalle cellule gliali attiva le terminazioni neuronali che si dipartono dal centro termoregolatore. Si pensa che l'elevazione dell'AMP ciclico renda ragione delle alterazioni della soglia ipotalamica, sia direttamente sia indirettamente mediante l'induzione del rilascio di neurotrasmettitori. Re-

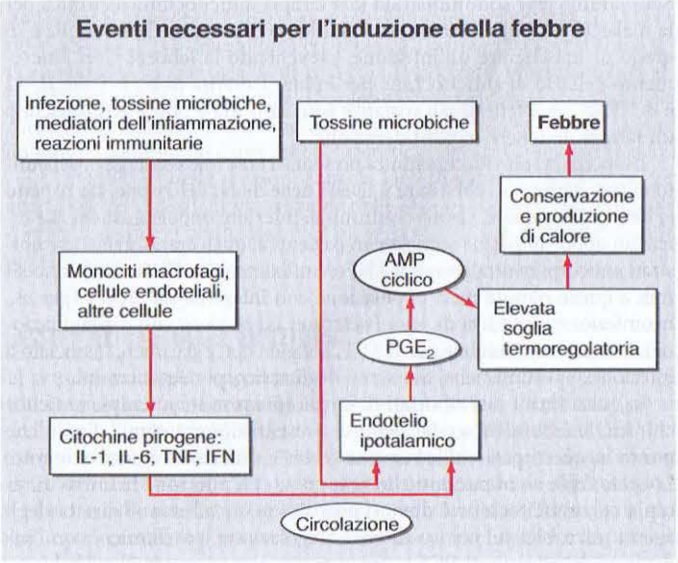


FIGURA 17-1 Cronologia degli eventi necessari per l'induzione della febbre. AMP, adenosin 5′-monofosfato; IFN, interferone; IL, interleuchina; PGE_2, prostaglandina E_2; TNF, fattore di necrosi tumorale.

cettori distinti per i prodotti microbici sono localizzati sull'endotelio ipotalamico. Questi recettori sono chiamati *Toll-like* e sono simili per molti versi ai recettori dell'IL-1. L'attivazione diretta dei recettori Toll-like determina anch'essa la produzione di PGE_2 e la comparsa di febbre.

PRODUZIONE DI CITOCHINE NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE
Diverse malattie virali causano infezioni attive nel cervello. Le cellule della glia, e probabilmente anche i neuroni, sintetizzano IL-1, TNF e IL-6. Anche il CNTF è sintetizzato da cellule neurali e neuronali. Quale ruolo rivestono nello sviluppo della febbre queste citochine prodotte nel cervello? Negli animali da esperimento le concentrazioni di citochine necessarie per produrre la febbre sono di diversi ordini di grandezza più basse in caso di iniezione diretta nel cervello che per iniezione endovena. Perciò, la produzione nel SNC di queste citochine potrebbe elevare la soglia del termostato ipotalamico, anche senza l'intervento degli organi circumventricolari implicati nella febbre scatenata dalle citochine circolanti. L'azione delle citochine del SNC potrebbe spiegare l'iperpiressia che insorge in seguito a emorragie, traumi o infezioni del SNC.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Febbre o ipertermia

ESAME OBIETTIVO Si deve porre attenzione alla cronologia degli eventi e ad altri segni e sintomi che precedono la febbre. La temperatura può essere misurata per via orale o rettale, ma la sede prescelta deve essere sempre la stessa. Notoriamente, la temperatura ascellare non può considerarsi affidabile. Strumenti elettronici per la misurazione timpanica sono affidabili e preferibili alla misurazione orale nei pazienti affetti da pneumopatie, quali infezioni acute o asma.

INDAGINI DI LABORATORIO L'indagine deve includere un esame emocromocitometrico completo con conta differenziale eseguita a mano o attraverso strumenti sensibili per l'identificazione di eosinofili, forme giovanili o a banda, granulazioni tossiche e corpi di Döhle (gli ultimi tre indicativi di un'infezione batterica). Una neutropenia si può osservare nel corso di alcune infezioni virali.

La misurazione delle citochine circolanti, nei pazienti in stato febbrile, è di scarsa utilità in quanto i valori di concentrazione delle citochine pirogene nel sangue sono spesso inferiori al limite di rilevazione del test o, quando rilevabili, non coincidono con la manifestazione febbrile. Sebbene alcuni studi abbiano rilevato correlazioni tra le concentrazioni di IL-6 in circolo e gli innalzamenti febbrili, le misurazioni più affidabili nei pazienti in stato febbrile sono quelle della proteina C reattiva e della velocità di eritrosedimentazione. Questi marcatori di processi patologici si rivelano di particolare utilità nell'identificare condizioni patologiche in tutti i pazienti in cui l'innalzamento della temperatura corporea resta contenuto.

FEBBRE NEI PAZIENTI TRATTATI CON TERAPIA ANTICITOCHINICA Al momento della stesura di questo capitolo, a più di 750 000 pazienti, negli Stati Uniti, viene somministrata una terapia anticitochinica cronica per la malattia di Crohn, l'artrite reumatoide o la psoriasi. Tale terapia è in grado di mascherare un'infezione, prevenendo la febbre? Con l'incremento dell'uso di anticitochine per inibire l'attività di IL-1, IL-6, IL-12 e del TNF, gli effetti di tali sostanze sulla risposta febbrile costituiscono un fattore da tenere in considerazione.

Il blocco dell'attività citochinica presenta il notevole svantaggio, dal punto di vista clinico, di abbassare il livello delle difese dell'ospite, sia rispetto ai batteri più comuni, sia nei confronti di infezioni opportunistiche. Le infezioni opportunistiche segnalate in pazienti ai quali erano stati somministrati anticorpi neutralizzanti il TNFα (infliximab e adalimumab) sono simili a quelle rilevate nella popolazione con infezione da HIV-1 (per es., neoinfezione o recidiva di *Mycobacterium tuberculosis* con disseminazione). Un recettore solubile per il TNF, l'etanercept, è parimenti associato a infezioni opportunistiche, ma meno degli anticorpi neutralizzanti.

In quasi tutti i casi riportati di infezione associata a terapia anticitochinica, la febbre è uno dei segni di presentazione; tuttavia, fino a che punto in questi pazienti la risposta febbrile sia ridotta è ancora ignoto. Lo stato febbrile in pazienti che sviluppano un'infezione in corso di terapia con anticitochine è dovuto probabilmente all'azione diretta degli agenti microbici sul centro di termoregolazione ipotalamico, con l'induzione del rilascio di PGE_2. Per esempio, si è accertato che l'inibizione dell'attività di IL-1 e TNF non influenza la risposta febbrile in volontari con febbre indotta dall'endotossina.

T FEBBRE E IPERTERMIA

QUANDO TRATTARE LA FEBBRE Nella maggior parte dei casi la febbre si associa a infezioni a risoluzione spontanea, come le comuni malattie virali. L'impiego di antipiretici non è controindicato: non vi sono, infatti, prove cliniche significative che gli antipiretici ritardino la risoluzione di infezioni virali o batteriche, né esistono prove che la febbre faciliti la guarigione dalle infezioni o agisca da adiuvante del sistema immunitario. Di fatto, la produzione di PGE_2 periferica esercita un potente effetto immunosoppressivo. In sintesi, il trattamento della febbre e dei suoi sintomi non danneggia né rallenta la risoluzione delle comuni infezioni virali e batteriche.

Tuttavia, nelle infezioni batteriche, evitare la terapia antipiretica può essere utile per valutare l'efficacia di una data terapia antibiotica, in particolare in assenza dell'identificazione in coltura del microrganismo infettante. L'uso abituale di antipiretici può mascherare un'infezione batterica trattata in modo inadeguato. Evitare l'uso di antipiretici può a volte facilitare la diagnosi di uno stato febbrile inusuale. Per esempio, i momenti usuali delle temperature di picco e caduta possono essere invertiti nella febbre tifoide e nella tubercolosi disseminata. Una dissociazione temperatura-polso (bradicardia relativa) si osserva nella febbre tifoide, nella brucellosi, nella leptospirosi, in alcune febbri farmaco-indotte e nelle febbri fittizie. Nei neonati, negli anziani, nei pazienti con insufficienza renale cronica e nei pazienti che assumono glucocorticoidi la febbre può non essere presente nonostante l'infezione, o la temperatura centrale può persino essere nell'ambito dell'ipotermia. Un'ipotermia si osserva spesso nei pazienti con shock settico.

Alcune infezioni presentano quadri piuttosto caratteristici, in cui gli episodi febbrili si alternano a periodi di temperatura normale. Per esempio, il *Plasmodium vivax* causa febbre ogni 3 giorni, mentre la febbre si presenta ogni 4 giorni nel caso di *P. malariae*. Altre febbri intermittenti sono quelle correlate alle infezioni da *Borrelia*, con giornate di febbre seguite da un periodo afebbrile di parecchi giorni, nuovamente seguite da giorni di febbre. Nel caso della febbre di Pel-Ebstein, periodi di febbre di 3-10 giorni sono seguiti da periodi afebbrili di 3-10 giorni. Tale quadro può essere tipico del linfoma di Hodgkin e di altri linfomi. Nella neutropenia ciclica la febbre si manifesta ogni 21 giorni e si accompagna alla neutropenia. Non vi è periodicità nella comparsa della febbre nei pazienti con febbre mediterranea familiare.

La febbre ricorrente è documentata, in qualche fase, nella maggior parte delle malattie autoimmuni e in tutte le malattie autoinfiammatorie. Queste ultime includono la malattia di Still nell'adulto e nell'adolescente, la febbre mediterranea familiare, la sindrome da iperimmunoglobulinemia D, la sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo, la malattia multisistemica neonatale, la sindrome di Blau, la sindrome di Schnitzler, la sindrome di Muckle-Wells e la sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale (TNF). Queste malattie, oltre che dalle febbri ricorrenti, sono caratterizzate anche da neutrofilia e infiammazione delle sierose. Le febbri associate a tali malattie si riducono in modo significativo in seguito al blocco dell'attività dell'IL-1β. Le anticitochine, perciò, riducono la febbre nel corso di malattie autoimmuni e autoinfiammatorie. Sebbene la febbre, nelle malattie autoinfiammatorie, sia mediata dall'attività di IL-1β, i pazienti rispondono anche agli antipiretici.

MECCANISMI D'AZIONE DEI FARMACI ANTIPIRETICI La riduzione della febbre mediante l'abbassamento del livello di regolazione ipotalamico è una funzione diretta della riduzione dei livelli di PGE_2 nel centro termoregolatore. La sintesi della PGE_2 dipende dall'enzima ciclossigenasi, espresso costitutivamente. Il substrato per la ciclossigenasi è l'acido arachidonico rilasciato dalla membrana cellulare e questo rilascio è una tappa *rate-limiting*, cioè condizionante la velocità di sintesi della PGE_2. Gli inibitori della ciclossigenasi sono, pertanto, potenti antipiretici. La potenza antipiretica dei vari farmaci è direttamente correlata all'inibizione della ciclossigenasi cerebrale. Il paracetamolo è un debole inibitore della ciclossigenasi nei tessuti periferici e non ha una significativa attività antinfiammatoria; nel cervello, comunque, il paracetamolo è ossidato dal sistema citocromiale P450 e la forma ossidata inibisce l'attività ciclossigenasica. Nel cervello, inoltre, l'inibizione di un altro enzima (COX-3) da parte del paracetamolo può contribuire a spiegare l'effetto antipiretico di questo farmaco. COX-3 non si ritrova al di fuori fuori del SNC.

L'acido acetilsalicilico orale e il paracetamolo sono egualmente efficaci nel ridurre la febbre nell'essere umano. Sono eccellenti antipiretici anche i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), come l'ibuprofene e gli inibitori specifici della COX-2. La terapia cronica a base di antipiretici (come l'acido acetilsalicilico o i FANS) ad alte dosi non riduce la normale temperatura corporea centrale. Perciò, la PGE_2 non sembra rivestire alcun ruolo nella termoregolazione normale.

Come antipiretici efficaci, i glucocorticoidi agiscono a due livelli. In primo luogo, analogamente agli inibitori della ciclossigenasi, i glucocorticoidi riducono la sintesi di PGE_2 mediante l'inibizione dell'attività della fosfolipasi A_2, che è necessaria per il rilascio dell' acido arachidonico dalla membrana cellulare. In secondo luogo, i glucocorticoidi bloccano la trascrizione dell'mRNA per le citochine pirogene. Alcune limitate evidenze sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene e gli inibitori della COX-2 possano ridurre la produzione di IL-6 indotta da IL-1 e contribuire all'attività antipiretica dei FANS.

REGIMI TERAPEUTICI PER LA TERAPIA DELLA FEBBRE Gli obiettivi nel trattamento della febbre sono: 1) ridurre l'elevata soglia ipotalami-

ca; 2) facilitare la dispersione di calore. La terapia della febbre con antipiretici riduce anche i sintomi sistemici associati, come cefalea, mialgie e artralgie.

L'acido acetilsalicilico e i FANS somministrati per via orale riducono efficacemente la febbre, ma possono influenzare negativamente i livelli di piastrine e la funzione gastrointestinale. Perciò, il paracetamolo è preferito a tutti questi agenti come antipiretico. Nei bambini il paracetamolo può essere usato con sicurezza, mentre l'acido acetilsalicilico accresce il rischio di sindrome di Reye. Se il paziente non può assumere antipiretici orali, possono essere usate preparazioni parenterali di FANS e supposte rettali di vari antipiretici.

In alcuni pazienti, il trattamento della febbre è altamente raccomandato. La febbre aumenta la richiesta di ossigeno (per ogni grado di aumento oltre i 37 °C si verifica un aumento del 13% del consumo di ossigeno) e può dunque aggravare una preesistente insufficienza cardiaca, cerebrovascolare o polmonare. Una temperatura elevata può indurre alterazioni mentali nei pazienti con malattia cerebrale organica. I bambini con anamnesi di convulsioni febbrili e non febbrili dovrebbero essere trattati incisivamente per ridurre la febbre, sebbene non sia chiaro quale fattore stimoli le convulsioni febbrili e non vi sia una correlazione certa tra elevazione assoluta della temperatura e inizio delle convulsioni febbrili nei bambini suscettibili.

Nell'iperpiressia l'uso di coperte di raffreddamento facilita la riduzione della temperatura; comunque, le coperte di raffreddamento non dovrebbero essere usate senza somministrare antipiretici orali. Nei pazienti con iperpiressia e malattie o traumi del SNC, la riduzione della temperatura centrale mitiga gli effetti dannosi delle alte temperature sul cervello.

TRATTAMENTO DELL'IPERTERMIA Un'elevata temperatura centrale in un paziente con anamnesi suggestiva (per es., esposizione al calore ambientale o trattamento con anticolinergici o farmaci neurolettici, antidepressivi triciclici, succinilcolina o alotano) e reperti clinici indicativi (cute secca, allucinazioni, delirium, dilatazione pupillare, rigidità muscolare e/o elevati livelli di creatinfosfochinasi) deve indurre il sospetto di ipertermia. I tentativi di abbassare la soglia ipotalamica, che è normale, risultano di scarsa utilità. Il raffreddamento fisico con spugnature, ventilatori, coperte di raffreddamento e anche bagni freddi dovrebbe essere iniziato immediatamente, in associazione con la somministrazione di liquidi per via endovenosa e appropriati agenti farmacologici (vedi oltre). Se non si ottiene un sufficiente raffreddamento dall'esterno, il raffreddamento interno si può ottenere con lavaggio gastrico o peritoneale mediante soluzione fisiologica fredda. In circostanze estreme si può mettere in atto l'emodialisi o anche la circolazione extracorporea con perfrigerazione sanguigna.

L'ipertermia maligna dovrebbe essere trattata immediatamente con la cessazione dell'anestesia e la somministrazione endovenosa di dantrolene sodico. La dose raccomandata di dantrolene è 1-2,5 mg/kg di peso corporeo per via endovenosa ogni 6 ore per almeno 24-48 ore o, finché si può passare alla somministrazione orale, se necessario. Si dovrebbe anche somministrare procainamide per ridurre la probabilità di fibrillazione ventricolare in questa sindrome. Il dantrolene a dosi analoghe è indicato nella sindrome maligna da neurolettici e nell'ipertermia indotta da farmaci e può essere utile anche nell'ipertermia della sindrome serotoninergica e in quella da tireotossicosi. La sindrome maligna da neurolettici può anche essere trattata con bromocriptina, L-dopa (levodopa), amantadina o nifedipina, oppure mediante l'induzione della paralisi muscolare con curaro e pancuronio. L'intossicazione da antidepressivi triciclici può essere trattata con fisostigmina.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare Jeffrey A. Gelfand per il suo notevole contributo alla stesura di questo capitolo nelle precedenti edizioni del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

De Koning HD et al: Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. Ann Rheum Dis 65:542, 2006

Dinarello CA: Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: Some concepts have changed. J Endotoxin Res 10:202, 2004

Hawkins PN et al: Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis Rheum 50:607, 2004

Hoffman HM et al: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet 364:1779, 2004

Keane J et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-α-neutralizing agent. N Engl J Med 345:1098, 2001

Pascual V et al: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med 201:1479, 2005

Simon A, van der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R86, 2007

——— et al: Beneficial response to interleukin-1 receptor antagonist in TRAPS. Am J Med 117:208, 2004

Wallis RS et al: Differential effects of TNF blockers on TB immunity. Ann Rheum Dis 64(Suppl3):132, 2005

——— et al: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis 38:1261, 2004

18 Febbre ed eruzioni cutanee

Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

Il paziente in gravi condizioni con febbre ed eruzione cutanea spesso rappresenta un caso di difficile diagnosi. L'aspetto caratteristico di un'eruzione nel contesto di una sindrome clinica può facilitare la diagnosi tempestiva e l'istituzione di una terapia salvavita per il paziente o in grado di controllare una grave infezione. **Il capitolo e5 contiene immagini significative di molte delle eruzioni cutanee trattate in questo capitolo.**

APPROCCIO AL PAZIENTE: Febbre ed eruzioni cutanee

Un'approfondita anamnesi dei pazienti con eruzioni cutanee e febbre deve permettere di stabilire le condizioni immunitarie del paziente, i farmaci assunti nel mese precedente, eventuali viaggi effettuati, le precedenti vaccinazioni, l'esposizione ad animali domestici o ad altri animali, eventuali morsi di animali (compresi gli artropodi), l'esistenza di anomalie cardiache, la presenza di protesi, gli eventuali contatti recenti con individui ammalati e, infine, l'esposizione al rischio di malattie a trasmissione sessuale. L'anamnesi dovrà inoltre precisare la sede di inizio dell'eruzione, la direzione e la velocità della sua disseminazione.

Un completo esame obiettivo deve porre estrema attenzione ai caratteri dell'eruzione, valutando e definendo con precisione le sue caratteristiche salienti. In primo luogo, è di importanza fondamentale precisare il *tipo* di lesioni di cui è composta l'eruzione cutanea. Le *macule* sono lesioni piatte definite da un'area di variazione del colore (per es., eritema che sbianca alla pressione). Le *papule* sono lesioni rilevate e di consistenza solida, di diametro inferiore a 5 mm, mentre le *placche* presentano un diametro di oltre 5 mm, con una superficie piatta; i *noduli* sono lesioni di oltre 5 mm di diametro, come le placche, ma con un aspetto più arrotondato. I *pomfi* (orticaria) sono papule o placche di colore rosa pallido che possono assumere una forma anulare a mano a mano che si ingrandiscono. I pomfi classici (non associati a vasculite) sono transitori, persistendo solo per 24-48 ore in qualsiasi area. Le *vescicole* (il cui diametro è inferiore a 5 mm) e le *bolle* (che hanno diametro superiore a 5 mm) sono lesioni circoscritte e rilevate che contengono liquido. Le *pustole* sono lesioni rilevate che contengono essudato purulento; lesioni vescicolari come quelle della varicella o dell'herpes possono trasformarsi in pustole. La *porpora non palpabile* è una lesione piana causata da un'emorragia cutanea: quando il diametro di questa lesione è inferiore a 3 mm essa viene denominata *petecchia*; se è superiore a 3 mm viene denominata *ecchimosi*. La *porpora palpabile* è una lesione rilevata che trae origine da una parete vascolare infiammata (vasculite) con susseguente emorragia. Un'*ulcera* è una perdita di sostanza della cute che si estende almeno fino allo strato superiore del derma, mentre un'*escara* (*tache noire*) è una lesione necrotica coperta da una crosta nera.

Altri caratteri delle eruzioni sono la loro *configurazione* (per es., ad anello o a bersaglio), la *disposizione* delle lesioni e la loro *distribuzione* (per es., centrale o periferica). **Per un'ulteriore trattazione si rimanda ai capitoli 52, 54 e 115.**

CLASSIFICAZIONE DELLE ERUZIONI

Nel presente capitolo vengono prese in esame le eruzioni correlate a malattie sistemiche, ma non quelle rappresentanti lesioni localizzate (per es., la cellulite o l'impetigine), che possono associarsi a febbre (vedi Cap. 119). Le eruzioni vengono classificate in questa sede sulla base della morfologia e della loro distribuzione. Per scopi pratici questo sistema di classificazione è basato sulle presentazioni più tipiche delle malattie. Tuttavia, la morfologia può cambiare a mano a mano che l'eruzione evolve e la presentazione delle malattie esantematiche è soggetta a molte variazioni (vedi Cap. 54). Per esempio, la classica eruzione petecchiale della febbre maculosa delle Montagne Rocciose (vedi Cap. 167) può consistere all'inizio in macule a distribuzione periferica che si schiariscono alla pressione; talora l'esantema

associato a questa condizione può non essere prevalentemente acrale, oppure può mancare del tutto.

Le malattie caratterizzate da febbre ed eruzioni possono essere classificate in base al tipo di queste ultime: maculopapulare a distribuzione centrale, periferico, eritematoso desquamativo confluente, vescicolobolloso, orticarioide, nodulare o purpurico, con formazione di ulcere o con formazione di escare (Tab. 18-1). Per una trattazione più dettagliata di ciascuna malattia associata a esantemi si rimanda al capitolo in cui viene trattata la singola malattia. (I capitoli a cui fare riferimento vengono citati nel testo ed elencati nella tabella 18-1.)

TABELLA 18-1 MALATTIE ASSOCIATE A FEBBRE ED ERUZIONE CUTANEA

Malattia	Eziologia	Descrizione	Gruppi di individui colpiti/fattori epidemiologici	Sindrome clinica	Capitoli di riferimento
Eruzioni maculopapulari a distribuzione centrale					
Meningococcemia acuta[a]	–	–	–	–	136
Morbillo (prima malattia)	Paramyxovirus	Lesioni distinte che confluiscono, con il progredire dell'eruzione, a partire dalla linea di attaccatura dei capelli in direzione caudale, risparmiando le palme delle mani e le piante dei piedi; durata uguale o superiore a 3 giorni; presenza delle macchie di Koplik	Individui non immunizzati	Tosse, congiuntivite, corizza, grave debilitazione	185
Rosolia (terza malattia)	Togavirus	Disseminazione a partire dalla linea di attaccatura dei capelli in direzione caudale; le lesioni si schiariscono a mano a mano che si estendono; presenza delle macchie di Forscheimer	Individui non immunizzati	Adenopatia, artrite	186
Eritema infettivo (quinta malattia)	Parvovirus umano B19	Aspetto rosso vivo dell'eritema, "a faccia schiaffeggiata", seguito da un'eruzione con aspetto reticolare merlettato, che progredisce e svanisce nel corso di 3 settimane; raramente, sindrome papulo-purpurica a "guanti e calze" alle mani e ai piedi	Colpisce per lo più bambini di età compresa fra 3 e 12 anni; si manifesta in inverno e in primavera	Febbre lieve; artrite nell'adulto; l'eruzione fa seguito alla risoluzione della febbre	177
Roseola infantum (exanthema subitum; sesta malattia)	Herpesvirus umano 6	Eruzione maculopapulare diffusa (senza interessamento del viso) che si risolve entro due giorni	Colpisce di solito bambini di età inferiore a 3 anni	L'esantema fa seguito alla scomparsa della febbre: simile all'esantema di Boston (echovirus 16)	175
Infezione primaria da virus dell'immunodeficienza umana	HIV	Eruzione maculopapulare diffusa non specifica, a volte orticarioide; in taluni casi si formano ulcere orali o genitali	Individui recentemente contagiati da HIV	Faringite, adenopatie, artralgie	182
Mononucleosi infettiva	Virus di Epstein-Barr	Eruzione maculopapulare diffusa (10-15% dei casi; 90% dei casi se viene somministrata ampicillina); in alcuni casi l'eruzione è orticarioide; presenza di edema periorbitario (50% dei casi); presenza di petecchie palatali (25% dei casi)	Adolescenti, adulti giovani	Epatosplenomegalia, faringite, linfoadenopatia cervicale, linfocitosi atipica, presenza di anticorpi eterofili	174
Altre malattie virali esantematiche	Echovirus 2, 4, 9, 11, 16, 19 e 25; coxsackievirus A9, B1, B5 ecc.	Reperti cutanei simili a quelli della rosolia o del morbillo	Colpisce i bambini più frequentemente degli adulti	Sindromi virali non specifiche	184
Eruzioni da farmaci	Farmaci (antibiotici, anticonvulsivanti, diuretici ecc.)	Eritema maculopapulare rosso vivo, intensamente pruriginoso, che si presenta simmetricamente al tronco e agli arti; le lesioni possono confluire	Si manifesta 2-3 giorni dopo l'esposizione nei soggetti precedentemente sensibilizzati; altrimenti, dopo 2-3 settimane (ma può manifestarsi in qualsiasi momento, perfino subito dopo la cessazione della somministrazione del farmaco)	Reperti variabili: febbre ed eosinofilia	56
Tifo epidemico	*Rickettsia prowazeckii*	Eruzione maculopapulare che compare alle ascelle e si diffonde prima al tronco e poi agli arti; di solito non interessa il viso, le palme delle mani e le piante dei piedi; evolve a partire da macule che si sbiancano alla pressione fino a lesioni confluenti con formazione di petecchie; l'eruzione è evanescente nelle riacutizzazioni (malattia di Brill-Zinssner)	Esposizione al morso del pidocchio del corpo; possono esservi recidive a distanza di 30-50 anni	Cefalea, mialgie; mortalità del 10-40% in assenza di trattamento; sintomi lievi nelle riacutizzazioni	167
Tifo endemico (murino)	*Rickettsia typhi*	Eruzione maculopapulare che di solito non interessa le palme delle mani e le piante dei piedi	Esposizione alle pulci dei gatti e dei topi	Cefalea, mialgie	167
Tifo da acari	*Orientia tsutsugamushi*	Eruzione maculare diffusa che inizia a partire dal tronco; si forma un'escara nella sede del morso dell'acaro	La malattia è endemica nel Pacifico meridionale, in Australia, in Asia; è trasmessa da acari	Cefalea, mialgie, linfoadenopatia regionale; mortalità fino al 30% in assenza di trattamento	167
Febbri petecchiali da rickettsie	*Rickettsia conorii* (febbre bottonosa) *Rickettsia australis* (tifo da zecche del North Queensland) *Rickettsia sibirica* (tifo da zecche siberiano) e altre	Escara frequente nella sede del morso; eruzione maculopapulare (raramente vescicolosa o petecchiale) sulla cute delle regioni prossimali degli arti, con estensione al tronco e al viso	Esposizione al morso delle zecche (la malattia è dovuta a *R. conorii* nell'area del Mediterraneo, in India e in Africa; a *R. austrais* in Australia; a *R. sibirica* in Siberia e in Mongolia)	Cefalea, mialgie, linfoadenopatia regionale	167

(Segue)

Malattia	Eziologia	Descrizione	Gruppi di individui colpiti/ fattori epidemiologici	Sindrome clinica	Capitoli di riferimento
Ehrlichiosi umana monocitotropica[b]	*Ehrlichia chaffeensis*	Eruzione maculopapulare (40% dei casi) che di solito interessa il tronco e gli arti; l'eruzione può essere petecchiale	Il vettore è rappresentato da zecche; molto frequente negli Stati Uniti (regioni sudorientali, Midwest meridionale e regioni medio-atlantiche)	Cefalea, mialgie, leucopenia	167
Leptospirosi	*Leptospira interrogans*	Eruzione maculopapulare; congiuntivite; talora emorragie sclerali	Esposizione ad acqua contaminata da urine di animali	Mialgie; meningite asettica; *forma fulminante*: febbre itteroemorragica (malattia di Weil)	164
Malattia di Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Papule che si espandono fino a formare una lesione eritematosa ad anello con centro chiaro (erythema chronicum migrans; diametro medio 15 cm); talora si formano anelli concentrici con centro indurito o di aspetto vescicoloso, talvolta molteplici lesioni eritematose ad anello con centro chiaro secondarie	Morso del vettore (zecca)	Cefalea, mialgie, brividi e fotofobia in fase acuta; in alcuni casi interessamento del sistema nervoso centrale e del miocardio; artrite alcune settimane o mesi più tardi	166
Febbre tifoide	*Salmonella typhi*	Macule e papule eritematose transitorie che si sbiancano alla pressione, con dimensioni di 2-4 mm, di solito sul tronco (roseole)	Ingestione di acqua o cibo contaminati (rara negli Stati Uniti)	Dolore addominale e diarrea variabili; cefalea, mialgie, epatosplenomegalia	146
Febbre dengue[c]	Virus dengue (4 sierotipi; flavivirus)	Rash nel 50% dei casi: inizialmente rossore diffuso; nel periodo intermedio della malattia compare un rash maculo-papulare, che inizia al tronco e si diffonde in modo centrifugo alle estremità e al viso; prurito, iperestesia in alcuni casi; dopo la defervescenza petecchie alle estremità in alcuni casi	Si osserva ai tropici e nelle regioni subtropicali; trasmessa da una zanzara	Cefalea, dolore muscoloscheletrico (febbre "spaccaossa"); leucopenia; occasionalmente febbre bifasica	189
Febbre da morso di ratto (sodoku)	*Spirillum minus*	Escara nella sede del morso; quindi un'eruzione centrale a chiazze violacee o di colore marrone-rossiccio al tronco e agli arti	Morso di ratti; la malattia è diffusa soprattutto in Asia; di raro riscontro negli Stati Uniti	Linfoadenopatia regionale, febbre ricorrente in assenza di trattamento	—
Febbre ricorrente	Specie di *Borrelia*	Eruzione centrale durante e al termine dell'episodio febbrile; in alcuni casi compaiono petecchie	Esposizione a zecche o a pidocchi del corpo	Febbre ricorrente, cefalea, mialgie, epatosplenomegalia	165
Eritema marginato (febbre reumatica)	*Streptococcus* di gruppo A	Papule e placche anulari eritematose che si manifestano come lesioni policicliche; compaiono a ondate sul tronco e nelle regioni prossimali degli arti; evolvono e si risolvono nel volgere di alcune ore	Pazienti con febbre reumatica	Faringite che precede la comparsa di poliartrite, cardite, noduli sottocutanei, corea	315
Lupus eritematoso sistemico	Malattia autoimmune	Eritema maculare e papulare, spesso sulle aree esposte alla luce del sole; lesioni discoidi del lupus (atrofia locale, desquamazione, alterazioni pigmentarie); teleangectasie periungueali; eritema malare; talora vasculite con orticaria, porpora palpabile; in alcuni casi erosioni orali	Si manifesta soprattutto nelle ragazze e nelle donne giovani; l'eritema è scatenato dalla luce solare	Artrite, interessamento cardiaco, polmonare, renale, ematologico e vascolare	313
Malattia di Still	Malattia autoimmune	Comparsa transitoria di papule eritematose con dimensioni di 2-5 mm sul tronco e sulle regioni prossimali degli arti in concomitanza del rialzo febbrile; le lesioni sono evanescenti	Bambini e adulti giovani	Febbre con punte elevate; poliartrite, splenomegalia; VES superiore a 100 mm/ora	331
Faringite da arcanobatterio	*Arcanobacterium (Corynebacterium) haemoliticum*	Eruzione eritematosa maculopapulare diffusa che interessa il tronco e la parte prossimale delle estremità; può andare incontro a desquamazione	Bambini e adulti giovani	Faringite essudativa, linfoadenopatia	131
Eruzioni periferiche					
Meningococcemia cronica; infezione gonococcica disseminata[a], infezione da parvovirus umano B19[a]	—	—	—	—	136, 137, 177
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	*Rickettsia rickettsii*	L'eritema ha inizio ai polsi e alle caviglie e si dissemina in senso centripeto; compare sulle palme delle mani e sulle piante dei piedi in una fase avanzata della malattia; le lesioni evolvono da macule che sbiancano alla pressione fino a petecchie	Il vettore è una zecca; la malattia è diffusa dappertutto, ma è più frequente nelle regioni sudorientali e sudoccidentali centrali degli Stati Uniti	Cefalea, mialgie, dolore addominale; in assenza di trattamento la mortalità raggiunge il 40%	167

(Segue)

Malattia	Eziologia	Descrizione	Gruppi di individui colpiti/ fattori epidemiologici	Sindrome clinica	Capitoli di riferimento
Sifilide secondaria	*Treponema pallidum*	Nel 10% dei casi vi è anche un sifiloma primario; l'eruzione è color rame, desquamante, diffusa ma particolarmente intensa sulle palme delle mani e sulle piante dei piedi; nell'adulto l'eritema non è mai vescicolare; in alcuni casi vi sono condilomi lati, placche mucoidi e alopecia	Malattia a trasmissione sessuale	Febbre, sintomi generali	162
Morbillo atipico	Paramyxovirus	Eruzione maculopapulare che inizia alle estremità distali e si dissemina in senso centripeto; le lesioni possono trasformarsi in vescicole e petecchie; presenza di edema delle estremità; assenza delle macchie di Koplik	Individui che hanno contratto il morbillo dopo essere stati vaccinati con un vaccino a base di virus uccisi tra il 1963 e il 1967 negli Stati Uniti e che successivamente non hanno ricevuto il vaccino con virus vivi	Cefalea, polmonite nodulare	185
Malattia mano-piede-bocca	Coxsackievirus A16 (causa più comune)	Vescicole dolenti, erosioni della mucosa orale; papule con diametro di 0,25 cm sulle mani e sui piedi, con orlo dell'eritema che evolve verso la formazione di vescicole dolenti	Estate e autunno; soprattutto bambini di età inferiore a 10 anni; colpiti più membri della stessa famiglia	Febbre transitoria	184
Eritema multiforme	Farmaci, infezioni, cause ignote	Lesioni a bersaglio (eritema centrale circondato da un'area più chiara e da un altro orlo eritematoso) con dimensioni fino a 2 cm; distribuzione simmetrica alle ginocchia, ai gomiti, alle palme delle mani e alle piante dei piedi; l'eritema può diffondersi e può interessare le mucose; la forma più grave (sindrome di Stevens-Johnson) è potenzialmente letale	Assunzione di farmaci (per es., sulfamidici, fenitoina, penicillina); infezione da herpes simplex virus o da *Mycoplasma pneumoniae*	Varia a seconda del fattore predisponente	—[d]
Febbre da morso di ratto	*Streptobacillus moniliformis*	Eritema maculopapulare che interessa le palme delle mani, le piante dei piedi e gli arti; tende a essere più grave a livello delle articolazioni; l'eruzione può divenire generalizzata; possono esservi porpora e desquamazione	Morso di ratto, ingestione di cibo contaminato	Mialgie; artrite (50% dei casi); recidive febbrili in alcuni casi	—
Endocardite batterica	*Streptococcus, Staphylococcus* ecc.	*Forma subacuta*: noduli di Osler (noduli rosa dolenti sui polpastrelli delle dita o dell'alluce); petecchie cutanee e mucose; emorragie a scheggia. *Forma acuta* (*S. aureus*): lesioni di Janeway (macule non dolenti eritematose o emorragiche sulle palme delle mani e sulle piante dei piedi)	Anomalie delle valvole cardiache, uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa	Soffio cardiaco di recente comparsa	118
Eritemi desquamativi confluenti					
Scarlattina (seconda malattia)	*Streptococcus* di gruppo A (esotossine pirogene A, B, C)	Eritema diffuso che si schiarisce alla pressione, comparendo in un primo momento sul viso, per poi diffondersi al tronco e agli arti; pallore periorale, aspetto "a carta vetrata" della trama cutanea; accentuazione dell'eritema lineare nelle pliche cutanee (segno di Pastia); enantema con lingua bianca che diventa poi "a fragola"; desquamazione nel corso della seconda settimana di malattia	Frequente soprattutto nei bambini di età compresa fra 2 e 10 anni; di solito fa seguito a una faringite da streptococchi di gruppo A	Febbre, faringite, cefalea	130
Malattia di Kawasaki	Ignota	Eruzione simile a quella della scarlattina (scarlattiniforme) o eritema multiforme; fissurazione delle labbra; lingua a fragola; congiuntivite; edema delle mani e dei piedi; desquamazione in fase tardiva	Bambini di età inferiore a 8 anni	Linfoadenopatia cervicale, faringite, vasculite delle arterie coronarie	54, 319
Sindrome da shock tossico streptococcico	*Streptococcus* di gruppo A (associato a esotossina pirogena A e/o B o determinati tipi M)	Quando è presente, l'esantema è spesso scarlattiniforme	Può verificarsi nell'ambito di gravi infezioni streptococciche (di gruppo A) come la fascite necrotizzante, la batteriemia, la polmonite	Insufficienza multiorgano, ipotensione; mortalità pari al 30%	130
Sindrome da shock tossico stafilococcico	*Staphylococcus aureus* (tossina 1 della sindrome da shock tossico, enterotossina B o C)	Eritema diffuso che interessa anche le palme delle mani; eritema pronunciato delle superfici mucose; congiuntivite; desquamazione dopo 7-10 giorni dall'inizio della malattia	Colonizzazione da parte di *S. aureus* produttore di tossina	Febbre superiore a 39 °C, ipotensione, alterazioni funzionali di vari organi	129

(Segue)

Malattia	Eziologia	Descrizione	Gruppi di individui colpiti/ fattori epidemiologici	Sindrome clinica	Capitoli di riferimento
Sindrome stafilococcica della cute ustionata	*S. aureus*, batteriofago di gruppo II	Eritema diffuso dolente, spesso con bolle e desquamazione; segno di Nikolsky	Colonizzazione da parte di *S. aureus* produttore di tossine. Si verifica in bambini di età inferiore a 10 anni (viene denominata "malattia di Ritter" nei neonati) o in adulti con alterazioni della funzione renale	Irritabilità; secrezione nasale o congiuntivale	129
Sindrome eritrodermica esfoliativa	Condizioni sottostanti come psoriasi, eczema, eruzione da farmaci, micosi fungoide	Eritema diffuso (spesso desquamativo) insieme con lesioni relative alla condizione sottostante	Di solito si manifesta in adulti di età superiore a 50 anni, soprattutto uomini	Febbre, brividi (ovvero alterazioni della termoregolazione); linfoadenopatia	53, 56
Sindrome si Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET)	Farmaci; altre cause (infezioni, neoplasie, reazione del trapianto contro l'ospite)	Eritema diffuso o lesioni a bersaglio che progrediscono fino alla formazione di bolle, di escare e di aree necrotiche che interessano l'intera epidermide; segno di Nikolsky. *NET*: forma più grave di SSJ. *SSJ*: forma più grave di eritema multiforme	È rara nei bambini; più frequente nei pazienti con infezione da HIV o con reazione del trapianto contro l'ospite	Disidratazione, sepsi talora conseguente ad assenza della normale integrità della cute; la mortalità è pari al 25%	56
Eruzioni vescicolobollose					
Sindrome mano-piede-bocca[e]; sindrome stafilococcica della cute ustionata; necrolisi epidermica tossica[f]	—	—	—	—	—[d]
Varicella	Virus varicella-zoster	Macule (con diametro di 2-3 mm) che evolvono in papule, quindi in vescicole (talora ombelicate) su un fondo eritematoso ("gocce di rugiada su un petalo di rosa"); si formano quindi pustole e croste; le lesioni compaiono a gruppi e possono interessare il cuoio capelluto e la bocca; sono intensamente pruriginose	Di solito colpisce i bambini; il 10% degli adulti è suscettibile; è più frequente nel tardo inverno e in primavera	Malessere, sintomi lievi nei bambini sani; la malattia è più grave nell'adulto e nel bambino immunodepresso, nei quali causa complicanze	173
Follicolite "da bagno caldo" da *Pseudomonas*	*Pseudomonas aeruginosa*	Lesioni pruriginose, eritemato-follicolari, papulose, vescicolari o pustolose, a carico di ascelle, natiche, addome e soprattutto delle aree coperte dal costume da bagno; può manifestarsi anche sotto forma di noduli isolati dolenti alle superfici palmari o plantari (quest'ultima forma è detta "sindrome del piede caldo da *Pseudomonas*")	Bagnanti in acque calde o piscine; si verifica in focolai epidemici improvvisi	Dolore alle orecchie, agli occhi e/o alla gola; in genere autolimitante	145
Vaiolo	Virus principale del vaiolo	Macchie rosse sulla lingua e sul palato che evolvono in papule e vescicole; le macchie cutanee si trasformano in papule, poi in vescicole e pustole entro 1 settimana, con successive lesioni crostose; le lesioni inizialmente compaiono al viso e si diffondono in modo centrifugo dal tronco alle estremità; differisce dalla varicella in quanto: 1) le lesioni cutanee in una data area sono allo stesso stadio di sviluppo; 2) vi è una predominante distribuzione delle lesioni al viso e alle estremità (incluse palme delle mani e piante dei piedi), in contrasto con la predominante eruzione al tronco della varicella	Individui non immuni esposti al virus del vaiolo	Prodromi costituiti da febbre, cefalea, rachialgia e mialgie, vomito nel 50% dei casi	214
Infezione primaria da herpes simplex virus (HSV)	HSV	Eritema rapidamente seguito dalla comparsa delle tipiche vescicole a grappolo che possono evolvere a pustole; le lesioni sono dolorose e possono ulcerarsi, soprattutto sulle mucose; si localizzano in sede di inoculo: solitamente gengivo-stomatite nel caso di HSV-1 e lesioni genitali nel caso di HSV-2; le recidive sono di solito più lievi (per es., l'herpes labiale non coinvolge la mucosa orale)	L'infezione primaria da HSV-1 è più comune nei bambini e nei giovani adulti; quella da HSV-2 nei giovani adulti sessualmente attivi; nelle recidive non vi è febbre	Linfoadenopatia regionale	172

(Segue)

Malattia	Eziologia	Descrizione	Gruppi di individui colpiti/ fattori epidemiologici	Sindrome clinica	Capitoli di riferimento
Infezione disseminata da herpes virus	Virus varicella/zoster o HSV	Vescicole generalizzate che possono evolvere a pustole e ulcerazioni; lesioni singole simili nella varicella-zoster e nell'infezione da HSV; *disseminazione cutanea zosteriana*: più di 25 lesioni che si estendono al di fuori del dermatomero interessato; *HSV*: lesioni mucocutanee ampie e progressive in alcuni casi; le lesioni da HSV talora si diffondono su cute eczematosa (eczema herpeticum); una disseminazione viscerale da HSV può verificarsi anche in presenza di lesioni cutanee limitate	Individui immunosoppressi/ eczema	In alcuni casi interessamento di organi viscerali (specialmente il fegato)	172, 173, 376
Rickettsiosi vescicolare	*Rickettsia akari*	Si ritrova un'escara nella sede del morso dell'acaro; l'eruzione diffusa interessa il volto, il tronco, gli arti; possono essere coinvolte le palme delle mani e le piante dei piedi; meno di 100 papule e placche (2-10 mm); sulla parte superiore delle lesioni si formano vescicole che possono evolvere a pustole	Si osserva in aree urbane; viene trasmessa dal morso degli acari dei topi	Cefalea, mialgie, adenopatia; malattia non grave	167
Infezione disseminata da *Vibrio vulnificus*	*Vibrio vulnificus*	Lesioni eritematose che evolvono a lesioni bollose di tipo emorragico e quindi in ulcere necrotiche	Pazienti con cirrosi, diabete, insufficienza renale; esposizione dovuta all'ingestione di frutti di mare contaminati	Ipotensione; la mortalità è pari al 50%	149
Ectima gangrenoso	*Pseudomonas aeruginosa*, altri bacilli Gram-negativi, miceti	Placca indurita con evoluzione verso una bolla emorragica o una pustola di cui residua un'escara; vi è un alone eritematoso; le regioni più colpite sono l'ascella, l'inguine e la regione perianale	Di solito colpisce i pazienti con neutropenia; si verifica fino nel 28% dei soggetti con batteriemia da *Pseudomonas*	Segni clinici di sepsi	145
Eruzioni orticarioidi					
Vasculite orticarioide	Malattia da siero, spesso dovuta a infezione (per es., virus dell'epatite B, enterovirus, parassiti) o farmaci (per es., penicilline, sulfamidici, salicilati, barbiturici); collagenopatie; cause ignote	Aree di edema eritematose e circoscritte; talora vi è indurimento; vi è prurito e bruciore; le lesioni hanno talora aspetto purpurico; la durata di una singola lesione può essere di 5 giorni	Nella malattia da siero si verifica 8-14 giorni dopo l'esposizione all'antigene nei soggetti non sensibilizzati; può manifestarsi entro 36 ore nei soggetti sensibilizzati	Malessere, linfoadenopatia, mialgie, artralgie	319[d]
Eruzioni nodulari					
Infezione disseminata	Miceti (per es., candidosi, istoplasmosi, criptococcosi, sporotricosi, coccidioidomicosi); micobatteri	Noduli sottocutanei (fino a 3 cm); fluttuazione, fistolizzazione frequente in caso di infezione da micobatteri; noduli necrotici (arti, regione periorbitaria o nasale) spesso presenti nelle infezioni da *Aspergillus* e *Mucor*	Ospite immunodepresso (ovvero pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o a chemioterapia, pazienti con infezione da HIV, alcolisti)	Le caratteristiche variano in rapporto ai microrganismi coinvolti	—[d]
Eritema nodoso (pannicolite settale)	Infezioni (per es., streptococciche, micotiche, da micobatteri, da *Yersinia*); farmaci (per es., sulfamidici, penicilline, contraccettivi orali); sarcoidosi; cause ignote	Noduli sottocutanei di grandi dimensioni, violacei, non ulcerati, estremamente dolenti; di solito compaiono agli arti inferiori in sede distale, ma possono comparire anche alle estremità degli arti superiori	Più frequente nel sesso femminile in età compresa fra 15 e 30 anni	Artralgie (50%); le caratteristiche variano in rapporto alle condizioni patologiche associate	—[d]
Sindrome di Sweet (dermatosi neutrofila acuta febbrile)	Infezioni da *Yersinia*; patologie linfoproliferative; cause idiopatiche	Noduli edematosi dolenti apparentemente simili a vescicole; di solito compaiono al viso, al collo, alle estremità degli arti superiori; se presenti alle estremità degli arti inferiori possono mimare le lesioni dell'eritema nodoso	Più frequente nelle donne e in soggetti di età compresa fra 30 e 60 anni; nel 20% dei casi associata a una neoplasia maligna (senza differenze di incidenza tra maschi e femmine)	Cefalea, artralgie, leucocitosi	54
Angiomatosi bacillare	*Bartonella henselae* o *Bartonella quintana*	Diversi tipi, tra cui una forma eritematosa con noduli vascolari piani, lesioni friabili ed esofitiche, placche eritematose (possono essere secche e crostose), noduli sottocutanei (possono essere eritematosi)	Generalmente in soggetti con infezione da HIV	Peliosi epatica e splenica in alcuni casi; le lesioni possono interessare molti organi; batteriemia	153

(Segue)

Malattia	Eziologia	Descrizione	Gruppi di individui colpiti/ fattori epidemiologici	Sindrome clinica	Capitoli di riferimento
Eruzioni purpuriche					
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose, febbre da morso di topo, endocardite[e]; tifo epidemico[g]; febbre dengue[c]; infezione da parvovirus umano B19[g]	—	—	—	—	—[d]
Meningococcemia acuta	*Neisseria meningitidis*	Inizialmente lesioni maculopapulose di colore rosa che evolvono in petecchie; le petecchie che diventano rapidamente numerose, talora si ingrandiscono e diventano vescicolose; per lo più compaiono sul tronco e sugli arti, ma possono comparire anche al volto, sulle mani e sui piedi; possono coesistere con le lesioni di una porpora fulminante causata da coagulazione intravascolare disseminata (vedi oltre)	Più frequente nei bambini, nei soggetti asplenici o con deficit di fattori terminali del complemento (C5-C8)	Ipotensione, meningite (talora preceduta da un'infezione delle prime vie respiratorie)	136
Porpora fulminante	Coagulazione intravascolare disseminata grave	Grandi ecchimosi di forma molto irregolare che evolvono a bolle emorragiche e quindi in lesioni necrotiche di colore nero	Soggetti con sepsi (per es., da *N. meningitidis*), affetti da neoplasie maligne o gravemente traumatizzati; pazienti asplenici a rischio elevato di sepsi	Ipotensione	136, 265
Meningococcemia cronica	*Neisseria meningitidis*	Il tipo di eruzione ricorrente comprende: aree maculopapulari rosa; noduli (di solito agli arti inferiori); petecchie (in cui talora si sviluppa un centro vescicolato); porpore con centro pallido di colorito blu-grigiastro	Soggetti con deficit di fattori del complemento	Febbre, talora intermittente; artrite, mialgie, cefalea	136
Infezione gonococcica disseminata	*Neisseria gonorrhoeae*	Papule (con diametro di 1-5 mm) che nell'arco di 1-2 giorni evolvono in pustole emorragiche con centri necrotici di colore grigio; le bolle emorragiche si manifestano raramente; le lesioni (il cui numero è di solito inferiore a 40) sono distribuite perifericamente in prossimità delle articolazioni (più spesso alle estremità superiori)	Soggetti sessualmente attivi (più spesso di sesso femminile), in alcuni casi con deficit di fattori del complemento	Febbre modica, tenosinovite, artrite	137
Eruzione petecchiale da enterovirus	Di solito echovirus 9 oppure coxsackievirus A9	Lesioni petecchiali disseminate (possono essere anche maculopapulari, vescicolate od orticarioidi)	Spesso si verifica in forma epidemica	Faringite, cefalea, meningite asettica da echovirus 9	184
Febbre emorragica virale	Arbovirus e arenavirus	Eruzione petecchiale	Residenti in aree endemiche o persone che vi compiono viaggi, oppure esposizione ad altri virus	Triade costituita da febbre, shock, emorragie mucose o digestive	189, 190
Porpora trombotica trombocitopenica, sindrome uremico-emolitica	Idiopatica, *Escherichia coli* O157:H7 (tossina Shiga), farmaci	Petecchie	Individui con gastroenterite da *E. coli* O157:H7 (specialmente bambini) chemioterapia antineoplastica, infezione da HIV, malattie autoimmuni, donne in gravidanza o nel periodo post-partum	Febbre (non sempre presente), anemia emolitica, trombocitopenia, disfunzione renale e disfunzione neurologica; senza alterazione della coagulazione	54, 101, 109, 143, 147
Vasculite dei piccoli vasi cutanei (vasculite leucocitoclastica)	Infezioni (tra cui *Streptococcus* di gruppo A, epatite virale), farmaci, sostanze chimiche, allergeni alimentari, cause idiopatiche	Lesioni purpuriche palpabili che compaiono in gruppi sulle gambe o altre aree declivi; possono essere vescicolari o ulcerative; generalmente regrediscono in 3-4 settimane	Si osserva in un ampio spettro di malattie, tra cui le collagenopatie, le neoplasie maligne, la crioglobulinemia, la porpora di Schönlein-Henoch; più comune tra i bambini	Febbre, malessere, artralgie, mialgie; vasculite sistemica in alcuni casi; interessamento renale, articolare e gastrointestinale comune nella sindrome di Schönlein-Henoch	54

(Segue)

Malattia	Eziologia	Descrizione	Gruppi di individui colpiti/ fattori epidemiologici	Sindrome clinica	Capitoli di riferimento
Eruzioni con ulcere e/o escare					
Tifo epidemico, febbre maculare da rickettsie, febbre da morso di ratto[g]; rickettsiosi vescicolare, ectima gangrenoso[h]	—	—	—	—	—[d]
Tularemia	*Francisella tularensis*	Forma ulceroghiandolare: papule eritematose, dolenti, con evoluzione verso ulcere necrotiche, dolenti, con bordi sollevati; nel 35% dei casi possono comparire eruzioni (maculopapulari, vescicolopapulari, acneiformi, orticarioidi, eritema nodoso o eritema multiforme)	Esposizioni a punture, insetti che pungono, animali infetti	Febbre, cefalea, linfoadenopatia	151
Carbonchio	*Bacillus anthracis*	Papule pruriginose che si ingrandiscono e si trasformano in ulcere indolenti di 1-3 cm, circondate da vescicole; successivamente si sviluppa un'escara centrale con edema; cicatrice residua	Esposizioni ad animali infetti o prodotti animali, oppure altre esposizioni alle spore del carbonchio	Linfoadenopatia, cefalea	214

[a] Vedi "Eruzioni purpuriche"
[b] Nella ehrlichiosi granulocitotropica umana o anaplasmosi (causata da *Anaplasma phagocytophila*); più comune nelle regioni più settentrionali del Midwest e degli stati nordoccidentali degli Stati Uniti; il rash è raro.
[c] Vedi "Febbre emorragica virale" nella sezione "Eruzioni purpuriche" per la febbre emorragica dengue/sindrome da shock dengue.
[d] Vedi i capitoli relativi alle specifiche eziologie.
[e] Vedi "Eruzioni periferiche".
[f] Vedi "Eritemi desquamativi confluenti".
[g] Vedi "Eruzioni maculopapulari a distribuzione centrale".
[h] Vedi "Eruzioni vescicolobollose".

ERUZIONI MACULOPAPULARI A DISTRIBUZIONE CENTRALE

La distribuzione centrale, caratterizzata da lesioni localizzate soprattutto al tronco, è la più frequente. L'esantema del *morbillo* (rubeola) ha inizio a livello della linea di attaccatura dei capelli 2 o 3 giorni dopo che la malattia ha cominciato a manifestarsi e si estende con direzione craniocaudale, risparmiando le palme delle mani e le piante dei piedi (vedi Cap. 185). All'inizio le lesioni eritematose sono distinte, ma confluiscono con l'estendersi dell'eruzione. Le macchie di Koplik (lesioni biancastre o bluastre con diametro di 1-2 mm e anello eritematoso, localizzate all'interno della mucosa orale) sono patognomoniche del morbillo e possono essere generalmente osservate nel corso dei primi 2 giorni successivi alla comparsa dei sintomi. Tali macchie non devono essere confuse con le macchie di Fordyce (ghiandole sebacee ectopiche), che non presentano alone eritematoso e possono trovarsi sulla mucosa orale di individui sani. Le macchie di Koplik scompaiono poco dopo la comparsa delle manifestazioni esantematiche.

Anche la *rosolia* (rubella) dà luogo a un esantema che ha inizio a livello della linea di attaccatura dei capelli; tuttavia, in questo caso il rash presenta una tendenza a scomparire dalle aree originariamente interessate a mano a mano che migra e può essere pruriginoso (vedi Cap. 186). Possono comparire le macchie di Forchheimer (petecchie palatali), ma non sono specifiche, poiché si manifestano anche nella mononucleosi infettiva (vedi Cap. 174) e nella scarlattina (vedi Cap. 130). La presenza di adenopatia retroauricolare e suboccipitale e di artrite è frequente negli adulti con rosolia. L'esposizione di donne gravide al contagio dell'infezione da individui affetti deve essere evitata, poiché la rosolia causa gravi anomalie congenite. Numerosi ceppi di enterovirus (vedi Cap. 184), soprattutto echovirus e coxsackievirus, danno luogo a sindromi non specifiche, con febbre ed esantema che possono imitare i sintomi della rosolia o del morbillo. Sia la mononucleosi infettiva, causata dal virus di Epstein-Barr (vedi Cap. 174), sia l'infezione primaria da HIV (vedi Cap. 182) possono dar luogo, tra l'altro, a faringite, linfoadenopatia e a un esantema maculopapulare non specifico.

L'esantema causato dall'*erithema infectiosum* (quinta malattia), dovuto a infezione da parvovirus umano B19, colpisce soprattutto i bambini dai 3 ai 12 anni di età; l'esantema si manifesta dopo che la febbre è scomparsa e consiste in un eritema sulle guance che si sbianca alla pressione ("guance schiaffeggiate"), con pallore periorale (vedi Cap. 177). Un'eruzione più diffusa (spesso pruriginosa) compare il giorno successivo al tronco e agli arti e si trasforma rapidamente in un'eruzione reticolare con aspetto "merlettato" che può aumentare e diminuire (soprattutto con le variazioni della temperatura) nell'arco di 3 settimane. Gli adulti affetti dalla quinta malattia spesso presentano sintomi artritici; se l'infezione colpisce una donna durante la gravidanza, può manifestarsi idrope fetale.

L'*exanthema subitum* (roseola infantum) è causato dall'herpesvirus umano di tipo 6 ed è frequente soprattutto nei bambini di età inferiore a 3 anni (vedi Cap. 175). Come nella quinta malattia, la comparsa dell'esantema avviene di solito con la cessazione della febbre. Tale esantema consiste in macule e papule di colore rosa con diametro di 2-3 mm, che presentano raramente coalescenza, compaiono inizialmente al tronco e talora agli arti (il viso non è interessato) e scompaiono entro 2 giorni.

Sebbene le reazioni ai farmaci si manifestino in molti modi, tra cui l'orticaria, le *eruzioni da farmaci* (vedi Cap. 56) sono le più comuni e spesso sono difficili da distinguere dagli esantemi di eziologia virale. Le eruzioni scatenate dai farmaci presentano di solito una componente eritematosa e pruriginosa più intensa di quella degli esantemi virali, ma tale distinzione non può costituire il fondamento di una diagnosi differenziale. Il fatto che un paziente abbia assunto nuovi farmaci e non presenti debolezza può aiutare a distinguere un'esantema correlato all'assunzione di farmaci da manifestazioni cutanee di diversa origine. L'eruzione può persistere fino a 2 settimane dopo la sospensione della somministrazione del farmaco che ha scatenato la reazione. Vi sono popolazioni di pazienti che più facilmente di altre vanno incontro a tali reazioni. Tra gli individui con infezione da virus dell'immunodeficienza umana il 50-60% manifesta un'eruzione in risposta alla somministrazione di sulfamidici, mentre il 90% dei pazienti con mononucleosi infettiva manifesta un'eruzione in risposta alla somministrazione di ampicillina.

Le *malattie da rickettsie* (vedi Cap. 167) devono essere prese in considerazione qualora si osservi un'eruzione di tipo maculopapulare con distribuzione centrale. Le aree in cui si manifesta il *tifo epidemico* sono rappresentate da zone di guerra o di disastri naturali, con conseguente esposizione della popolazione ai pidocchi del corpo. Una possibile recrudescenza del tifo deve essere presa in considerazione tra gli immigrati europei negli Stati Uniti. Tuttavia una forma locale di tifo, presumibilmente trasmessa dagli scoiattoli volanti, è stata segnalata nelle regioni sudorientali degli Stati Uniti. Il *tifo endemico* o la *leptospirosi* (causata da una spirocheta; vedi Cap. 164) possono essere osservati in ambienti urbani in cui vi sia proliferazione di roditori. Al di fuori degli Stati Uniti altre malattie da rickettsie causano una sindrome febbrile esantematica che dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti che abbiano compiuto viaggi o siano stati a lungo in aree endemiche. Anche la *febbre tifoide*, una malattia non causata da rickettsie, ma da *Salmonella typhi* (vedi Cap. 146), viene di solito contratta nel corso di viaggi fuori degli Stati Uniti. La *febbre dengue*, causata da un flavivirus trasmesso da zanzare, si osserva in zone tropicali e subtropicali (vedi Cap. 189).

Alcune eruzioni maculopapulari con distribuzione centrale presentano caratteri distintivi. L'*eritema cronico migrante* che caratterizza la malattia di Lyme (vedi Cap. 166) si manifesta tipicamente con placche anulari singole o multiple. Le lesioni non trattate di solito scompaiono nell'arco di un

mese, ma possono persistere per oltre un anno. L'*erithema marginatum*, vale a dire l'eruzione tipica della febbre reumatica (vedi Cap. 315), presenta caratteristicamente lesioni anulari transitorie che si ingrandiscono e cambiano posizione.

Le connettiviti possono dar luogo a febbre e a manifestazioni eritematose cutanee. I pazienti con *lupus eritematoso sistemico* (vedi Cap. 313) manifestano tipicamente un'eruzione eritematosa nettamente delimitata, con distribuzione "a farfalla" sulle guance (rash malare), ma anche altre manifestazioni cutanee. La *malattia di Still* (vedi Cap. 331) si manifesta con un'eruzione evanescente di color salmone sul tronco e alle parti prossimali degli arti in coincidenza con i rialzi febbrili.

ERUZIONI PERIFERICHE

Queste eruzioni hanno in comune il fatto di manifestarsi in modo più accentuato in sedi periferiche (estremità degli arti) prima di espandersi in senso centripeto. Nella febbre delle Montagne Rocciose (vedi Cap. 167) la diagnosi e la terapia precoci sono di importanza fondamentale poiché la prognosi è infausta in assenza di trattamento. Le lesioni evolvono da macule a petecchie, con inizio ai polsi e alle caviglie e susseguente diffusione centripeta; compaiono sulle palme delle mani e sulle piante dei piedi solamente in una fase avanzata della malattia. L'eruzione della *sifilide secondaria* (vedi Cap. 162), che può essere diffusa ma risulta più intensa sulle palme delle mani e sulle piante dei piedi, deve essere considerata nella diagnosi differenziale della pitiriasi rosea, soprattutto nei pazienti sessualmente attivi. Il *morbillo atipico* (vedi Cap. 185) è stato osservato negli Stati Uniti in soggetti che avevano contratto il morbillo dopo essere stati vaccinati con vaccino a base di virus uccisi nel periodo 1963-1967 e che successivamente non avevano ricevuto il vaccino con virus vivo. La *malattia mano-piede-bocca* (vedi Cap. 184), causata più frequentemente da coxackievirus di tipo A16, si distingue per la presenza di vescicole dolenti con distribuzione periferica e in sede orale e si manifesta comunemente con più casi nell'ambito di una medesima famiglia. La classica lesione a bersaglio dell'*eritema multiforme* (EM) compare simmetricamente su gomiti, ginocchia, palme delle mani, piante dei piedi e faccia. Nei casi gravi tali lesioni possono diffondersi e interessare le superfici mucose. La sindrome di Stevens-Johnson è considerata la forma più grave di eritema multiforme e pone a rischio la vita del paziente. Nell'*endocardite* le lesioni possono manifestarsi alle mani e ai piedi (vedi Cap. 118).

ERITEMI DESQUAMATIVI CONFLUENTI

Queste eruzioni consistono in un eritema diffuso, spesso seguito da desquamazione. Le forme causate da *Streptococcus* di gruppo A oppure da *Staphylococcus aureus*, sono mediate dalle rispettive tossine. La *scarlattina* (vedi Cap. 130) di solito segue a una faringite; il paziente presenta arrossamento al volto, lingua "a fragola" e petecchie accentuate a livello delle pliche del corpo (segno di Pastia). La *malattia di Kawasaki* (vedi Capp. 54 e 319) si manifesta in età pediatrica con fissurazioni labiali, lingua a fragola, congiuntivite, adenopatia e, talora, alterazioni cardiache. La *sindrome da shock tossico streptococcico* (vedi Cap. 130) si manifesta con ipotensione, insufficienza funzionale di più organi e, spesso, con una grave infezione da streptococchi di gruppo A (per es., fascite necrotizzante). La *sindrome da shock tossico stafilococcico* (vedi Cap. 129) si presenta anch'essa con ipotensione e insufficienza funzionale di più organi, ma di solito si può dimostrare solo la colonizzazione da parte di *Staphylococcus aureus*, non una grave infezione. La *sindrome stafilococcica della cute ustionata* (vedi Cap. 129) si osserva soprattutto nei bambini e negli adulti con depressione del sistema immunitario. Durante i prodromi (febbre e malessere) è spesso evidente un eritema generalizzato; è caratteristica la marcata dolorabilità della cute. Nella fase esfoliativa la formazione di bolle cutanee può essere indotta mediante una lieve pressione laterale (segno di Nikolsky). Nelle forme lievi vi può essere un'eruzione scarlattiniforme che fa pensare alla scarlattina; tuttavia mancano reperti come la lingua a fragola e il pallore periorale. A differenza di quanto accade nella sindrome stafilococcica della cute ustionata, in cui il piano di clivaggio si trova superficialmente nell'epidermide, nella *necrolisi epidermica tossica* (vedi Cap. 56), la variante più grave della sindrome di Stevens-Johnson, si ha la desquamazione dell'intera epidermide, con gravissime conseguenze. L'*eritrodermia esfoliativa* (vedi Capp. 53 e 56) è una grave reazione associata a fenomeni di tossicità sistemica ed è spasso dovuta a eczemi, psoriasi, micosi fungoide o a gravi reazioni da farmaci.

ERUZIONI VESCICOLOBOLLOSE

La *varicella* (vedi Cap. 173) è una malattia molto contagiosa che si manifesta frequentemente in inverno o in primavera. In qualunque momento, in una stessa regione corporea, le lesioni della varicella si trovano in stadi diversi di sviluppo. Nei pazienti imunodepressi le vescicole della varicella possono risultare prive della caratteristica base eritematosa e possono apparire emorragiche. Anche le lesioni prodotte dalla follicolite da *Pseudomonas* "da bagno caldo" (vedi Cap. 145) sono pruriginose e possono sembrare simili a quelle della varicella. Tuttavia, la follicolite da bagno caldo insorge di solito con modalità epidemica, dopo bagni in acque calde o in piscina e le lesioni compaiono nelle zone coperte dal costume da bagno. Le lesioni del *vaiolo* (vedi Cap. 214) sembrano simili a quella della varicella, ma sono tutte nella stessa fase di sviluppo in una stessa regione corporea. Le lesioni del vaiolo sono predominanti al viso e alle estremità, mentre quelle della varicella sono più abbondanti al tronco. Nell'infezione da virus dell'herpes simplex (vedi Cap. 172) compaiono le caratteristiche vescicole a grappolo su una base eritematosa. L'infezione primaria da herpes è accompagnata da febbre e sintomi generali, mentre la malattia ricorrente è meno grave. La *rickettsiosi vescicolare* (vedi Cap. 167) si osserva spesso in aree urbane ed è caratterizzata dalla comparsa di vescicole e di pustole. Può essere distinta dalla varicella per la presenza di un'escara nella sede del morso dell'acaro del topo e di una papula/placca alla base di ogni vescicola. L'*infezione disseminata da Vibrio vulnificus* (vedi Cap. 149) e l'*ectima gangrenoso* causato da *Pseudomonas aeruginosa* (vedi Cap. 145) devono essere presi in considerazione nei soggetti immunodepressi con sepsi e bolle emorragiche.

ERUZIONI ORTICARIOIDI

I soggetti con orticaria classica presentano di solito una reazione da ipersensibilità senza associazione di febbre. In presenza di febbre le eruzioni orticarioidi sono di solito causate dalla *vasculite orticarioide* (vedi Cap. 319). A differenza delle singole lesioni dell'orticaria classica, che permangono fino a 48 ore, queste lesioni possono persistere fino a 5 giorni. Tra le possibili cause figurano la malattia da siero (spesso causata da farmaci come le penicilline, i sulfamidici, i salicilati o i barbiturici), le malattie del tessuto connettivo (per es., il lupus eritematoso sistemico o la sindrome di Sjögren) e le infezioni (per es., da virus dell'epatite B, da enterovirus o da parassiti). Le neoplasie maligne possono essere accompagnate da febbre e da orticaria cronica (vedi Cap. 54).

ERUZIONI NODULARI

Nell'ospite immunodepresso le lesioni di tipo nodulare spesso sono indicative di un'infezione disseminata. I pazienti con *candidosi* disseminata (spesso dovuta a *Candida tropicalis*) possono presentare una triade costituita da febbre, mialgie e noduli eruttivi (vedi Cap. 196). Le lesioni della *criptococcosi* disseminata (vedi Cap. 195) possono ricordare quelle del mollusco contagioso (vedi Cap. 176). La necrosi dei noduli deve far sospettare un'*aspergillosi* (vedi Cap. 197) o una *mucormicosi* (vedi Cap. 198). L'*eritema nodoso* si presenta con noduli caratteristicamente dolorosi agli arti inferiori. La *sindrome di Sweet* (vedi Cap. 54) deve essere presa in considerazione nei soggetti con molteplici noduli e placche, spesso edematosi a tal punto da assumere l'aspetto di vescicole o di bolle. La sindrome di Sweet può colpire sia individui sani sia soggetti affetti da malattie linfoproliferative.

ERUZIONI PURPURICHE

La *meningococcemia acuta* (vedi Cap. 136) dà luogo classicamente nel bambino a un'eruzione petecchiale, sebbene le lesioni iniziali possano apparire come macule che si sbiancano alla pressione o lesioni orticarioidi. La febbre maculosa delle Montagne Rocciose deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della meningococcemia acuta. L'*infezione da echovirus 9* (vedi Cap. 184) può imitare la meningococcemia acuta: i pazienti devono essere trattati come se fossero affetti da una sepsi batterica poiché la tempestiva distinzione tra le due condizioni morbose può risultare impossibile. Nella *porpora fulminante* (vedi Capp. 136 e 265) le grandi aree di ecchimosi riflettono la grave coagulazione intravascolare disseminata sottostante, che può essere dovuta a cause infettive o non infettive. Le lesioni della *meningococcemia cronica* (vedi Cap. 136) possono presentare aspetti morfologici vari, fra cui anche petecchie. Noduli purpurici possono svilupparsi sulle gambe ed essere simili a quelli dell'eritema nodoso, ma senza la tipica dolorabilità. Le lesioni della *gonococcemia disseminata* (vedi Cap. 137) sono rappresentate da pustole emorragiche distinte, sparse, che possono essere contate, di solito localizzate in prossimità delle articolazioni. Le lesioni della meningococcemia e quelle della gonococcemia possono essere indistinguibili tra loro per aspetto e per distribuzione. La *febbre virale emorragica* (vedi Capp. 189 e 190) deve essere presa in considerazione nei pazienti che abbiano viaggiato in aree a rischio e che presentino un'eruzione petecchiale. La *porpora trombotica trombocitopenica* (vedi Capp. 54, 101 e 109) e la *sindrome uremico-emolitica* (vedi Cap. 109, 143 e 147) sono strettamente correlate e rappresentano malattie non infettive in cui si manifestano febbre e petecchie. La *vasculite dei piccoli vasi cutanei* (*vasculite leucocitoclastica*) si manifesta tipicamente con

porpora palpabile e può essere dovuta a una varietà di cause (vedi Cap. 54).

ERUZIONI CON ULCERE O ESCARE

La presenza di un'ulcera o di un'escara nel contesto di un'eruzione più diffusa può fornire importanti indicazioni diagnostiche. Per esempio, nell'ambito di un quadro clinico compatibile, la presenza di un'escara può suggerire la diagnosi di tifo da acari o rickettsiosi vescicolare (vedi Cap. 167). In altre malattie (per es., il carbonchio; vedi Cap. 214) un'ulcera o un'escara possono rappresentare l'unica manifestazione cutanea.

BIBLIOGRAFIA

CHERRY JD: Contemporary infectious exanthems. Clin Infect Dis 16:199, 1993

———: Cutaneous manifestations of systemic infections, in *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, vol. 1, 4th ed, RD Feigin, JD Cherry (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 713–737

EICHENFIELD LF et al (eds): *Textbook of Neonatal Dermatology*. Philadelphia, Saunders, 2001

FREEDBERG IM et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2003

LEVIN S, GOODMAN LJ: An approach to acute fever and rash (AFR) in the adult. Curr Clin Top Infect Dis 15:19, 1995

PALLER AS, MANCINI AJ (eds): *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3d ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006

SCHLOSSBERG D: Fever and rash. Infect Dis Clin North Am 10:101, 1996

WEBER DJ et al: The acutely ill patient with fever and rash, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol 1, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 729–746

WENNER HA: Virus diseases associated with cutaneous eruptions. Prog Med Virol 16:269, 1973

WOLFF K, JOHNSON RAJ: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

19 Febbre di origine sconosciuta

Jeffrey A. Gelfand, Michael V. Callahan

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il termine *febbre di origine sconosciuta* o *febbre da causa ignota* (*fever of unknown origin*, FUO) fu introdotto da Petersdorf e Beeson nel 1961 per indicare: 1) una febbre con temperatura superiore ai 38,3 °C riscontrata in più occasioni; 2) una durata della febbre superiore a 3 settimane; 3) l'impossibilità di formulare una diagnosi dopo 1 settimana di accertamenti in un paziente ricoverato. Questa definizione è stata utilizzata per più di 30 anni, ma Durack e Street hanno proposto una nuova classificazione della FUO: 1) "classica"; 2) ospedaliera; 3) neutropenica; 4) associata a infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

La febbre di origine sconosciuta *classica* corrisponde strettamente alla precedente definizione di FUO, differenziandosi da questa solo in riferimento alla necessità di 1 settimana di indagini in ospedale, richiedendo invece tre visite ambulatoriali o 3 giorni in ospedale senza che sia riconosciuta l'origine della febbre, oppure 1 settimana di accertamenti ambulatoriali "intelligenti e invasivi". La diagnosi di FUO *ospedaliera* o *nosocomiale* viene posta quando una febbre con temperatura pari o superiore a 38,3 °C si manifesta in più occasioni in un paziente ricoverato sottoposto a terapia acuta e nel quale non vi era alcuna infezione presente o in incubazione al momento del ricovero. Perché si possa porre diagnosi di questa forma, è necessario un periodo minimo di 3 giorni di indagini, compresi 2 giorni di incubazione degli esami colturali. La febbre di origine sconosciuta *neutropenica* è definita come febbre con rialzo termico uguale o superiore a 38,3 °C, riscontrata in ripetute occasioni in un paziente con meno di 500 neutrofili/μl (o in cui si prevede un valore al di sotto di quel limite entro 1-2 giorni). La diagnosi di FUO neutropenica viene posta quando una causa specifica non viene identificata dopo 3 giorni di indagini, includendo 2 giorni di incubazione degli esami colturali. La febbre di origine sconosciuta *associata a HIV* è caratterizzata dalla presenza di febbre con temperatura pari o superiore a 38,3 °C, riscontrata in ripetute occasioni in un paziente con infezione da HIV, per un periodo superiore a 4 settimane nel caso di un paziente ambulatoriale o superiore a 3 giorni nel caso di un paziente ricoverato. La diagnosi viene formulata quando adeguate indagini per 3 giorni, inclusi 2 giorni di incubazione per gli esami colturali, non evidenziano alcuna causa della febbre.

L'impiego su vasta scala nella letteratura medica di queste categorie diagnostiche ha consentito una messa a punto più razionale dei dati riguardanti questi gruppi di condizioni così disparate. In questo capitolo la discussione verterà, se non specificato altrimenti, sulla FUO classica.

CAUSE DI FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA

La tabella 19-1 riassume i risultati ottenuti in un gran numero di studi sulla FUO dall'avvento dell'era antibiotica, incluso uno studio prospettico effettuato in 8 ospedali universitari olandesi su 167 pazienti adulti con FUO, nel quale è stato applicato un protocollo standardizzato in cui il primo Autore ha rivalutato ogni paziente. In concomitanza con la diffusione dell'uso degli antibiotici, sono state perfezionate indagini diagnostiche sempre più utili, sia di tipo invasivo che non invasivo. Gli studi più recenti sono espressione non solo delle modificazioni dell'evoluzione di malattia, ma anche dell'impatto delle indagini diagnostiche che consentono di escludere molti pazienti con malattie specifiche dalla categoria della FUO. L'uso generalizzato di potenti antibiotici ad ampio spettro ha probabilmente ridotto il numero di infezioni che causano la FUO, mentre l'ampia disponibilità dell'ecografia, della tomografia computerizzata (TC) della risonanza magnetica (RM), della scintigrafia e della tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) ha perfezionato l'identificazione di infezioni localizzate, di neoplasie occulte e linfomi nei pazienti che in passato venivano etichettati come affetti da FUO. In maniera analoga, la maggiore disponibilità di test immunologici a elevata specificità e sensibilità ha ridotto il numero dei casi misconosciuti di lupus eritematoso sistemico e di altre malattie autoimmuni.

Le infezioni rimangono la causa principale di FUO, soprattutto la tubercolosi extrapolmonare. Sindromi mononucleosiche prolungate associate al virus di Epstein-Barr, al citomegalovirus o all'HIV sono condizioni la cui diagnosi viene resa difficile da reazioni anticorpali ritardate. Ancora difficili da diagnosticare sono gli ascessi addominali profondi, talora mal localizzati, e quelli a sede renale, retroperitoneale e paravertebrale. La malacoplachia renale con placche sottomucose o noduli coinvolgenti le vie urinarie può causare FUO, spesso fatale se non trattata: è associata a infezione batterica intracellulare, viene riscontrata frequentemente in pazienti con difetti del killing intracellulare batterico e viene trattata con fluorochinoloni o trimetoprim-sulfametoxazolo. In alcuni casi possono essere coinvolti altri organi. Vanno tenute anche in considerazione le osteomieliti, soprattutto nelle sedi in cui sono state applicate protesi, nonché le endocarditi infettive. Benché una vera endocardite infettiva con esame colturale negativo

TABELLA 19-1 FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA CLASSICA NEGLI ADULTI

Autori (anno di pubblicazione)	Anni di studio	Numero di casi	Infezioni (%)	Neoplasie (%)	Malattie infiammatorie non infettive (%)	Altre (%)	Senza diagnosi (%)
Petersdorf e Beeson (1961)	1952-57	100	36	19	19[a]	19[a]	7
Larson e Featherstone (1982)	1970-80	105	30	31	16[a]	11[a]	12
Knockaert e Vanneste (1992)	1980-89	199	22,5	7	23[a]	21,5[a]	25,5
DeKleijn et al. (1997, Parte I)	1992-94	167	26	12,5	24	8	30

[a] I dati grezzi degli Autori sono stati ritabulati in conformità con le categorie diagnostiche modificate.
Fonte: de Kleijn et al., 1997 (Parte I); con modifiche.

PARTE 2 Principali manifestazioni e quadri clinici delle malattie

sia un'evenienza rara, si può essere tratti in inganno da microrganismi a lenta crescita del gruppo HACEK (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*; vedi Cap. 140), *Bartonella* spp. (precedentemente *Rochalimaea*), *Legionella* spp., *Coxiella burnetii*, *Chlamydophila psittaci* e funghi. Altre cause di febbre occulta continuano a essere le prostatiti, gli ascessi dentari, le sinusiti e le colangiti.

Le micosi, in particolare l'istoplasmosi che interessa il sistema reticoloendoteliale, possono essere causa di FUO; una FUO che si accompagna a cefalea costituisce un'indicazione all'esame del liquor alla ricerca del *Cryptococcus neoformans*. La malaria è tuttora causa di FUO, soprattutto quando la forma mostra un andamento sincrono: essa può derivare da trasfusioni, dalla mancata assunzione di farmaci prescritti a scopo profilattico o da resistenza alla terapia. La FUO può essere anche causata da una specie appartenente ai protozoi, la *Babesia*, la cui incidenza e distribuzione geografica stanno aumentando specialmente tra gli anziani e i soggetti immunodepressi.

Nella maggior parte dei primi studi effettuati, le neoplasie rappresentavano, dopo le infezioni, la causa più comune di FUO (Tab. 19-1). Nelle due più recenti casistiche, la percentuale di casi di FUO causata da neoplasia appare ridotta, fenomeno attribuito al miglioramento delle tecniche diagnostiche (in particolare la TC ad alta risoluzione, la RM, la PET e il dosaggio degli antigeni tumorali); questo fatto non sminuisce, tuttavia, l'importanza del sospetto clinico di una neoplasia nella valutazione diagnostica iniziale di un paziente con febbre. Nella popolazione studiata, un certo numero di pazienti presentava patologie quali l'arterite temporale, la malattia di Still dell'adulto, la febbre indotta da farmaci e la febbre factitia. Nelle recenti casistiche, circa il 25-30% dei casi di FUO rimane non diagnosticato. Il termine generico *patologia infiammatoria non infettiva* viene utilizzato per definire connettiviti e vasculiti sistemiche, quali l'artrite reumatoide o la polimialgia reumatica, il lupus, la malattia di Still dell'adulto e anche le malattie granulomatose come la sarcoidosi, nonché la malattia di Crohn e l'epatite granulomatosa.

Nell'anziano una malattia multisistemica è la causa più frequente di FUO, essendo l'arterite a cellule giganti l'entità eziologica principale in questa categoria. Nei pazienti ultracinquantenni questa malattia rende conto del 15-20% dei casi di FUO. La tubercolosi è l'infezione più comune che causa FUO nell'anziano e tra le neoplasie maligne il carcinoma del colon è, in questa fascia d'età, una causa importante di FUO.

Numerose patologie sono state riunite, nel corso di vari studi, nella categoria "altre"; in questo elenco le diagnosi possibili sono rappresentate dalla febbre da farmaci, dall'embolia polmonare, dalla febbre factitia, dalle sindromi febbrili ereditarie periodiche (febbre familiare mediterranea, sindrome da iper-IgD, sindrome periodica associata al recettore per il fattore di necrosi tumorale), orticaria familiare da freddo, sindrome di Muckle-Wells e dalla malattia di Fabry.

In tutti i pazienti con febbre prolungata va tenuta in considerazione la febbre da farmaci: è qui possibile osservare qualsiasi tipo di andamento febbrile. Tutte le classi di composti possono, teoricamente, causare febbre, ma gli agenti antimicrobici (soprattutto gli antibiotici β-lattamici), i farmaci per il sistema cardiovascolare (per es., la chinidina), gli antineoplastici e i farmaci con azione sul sistema nervoso centrale (per es., la fenitoina) sono quelli più frequentemente in causa.

Avviene regolarmente che più lo stato febbrile si protrae, più le probabilità che si tratti di un'eziologia infettiva diminuiscono, anche in caso di infezioni a decorso particolarmente lento (per es. brucellosi, paracoccidioidomicosi, infezione da *Plasmodium malariae*). In una popolazione di 347 pazienti segnalati ai National Institutes of Health dal 1961 al 1977, solo il 6% presentava un processo infettivo (Tab. 19-2). Un numero cospicuo di soggetti (9%) presentava una febbre factitia, legata cioè a un aumento apparente della temperatura, oppure autoindotta, e un notevole numero di questi casi di febbri apparenti era rappresentato da giovani donne che lavoravano nel campo sanitario. È inoltre degno di nota il fatto che l'8% dei pazienti con febbre continua presentava un'epatite granulomatosa, in alcuni casi con indici di funzionalità epatica del tutto normali, e il 6% una malattia di Still dell'adulto. Dopo accurate indagini, nel 19% dei casi non è stato possibile formulare alcuna diagnosi. Una percentuale complessiva del 27% dei pazienti non aveva manifestato febbre durante le settimane di osservazione in regime di ricovero, o presentato un'accentuazione del ritmo circadiano della temperatura senza brividi e senza aumento della frequenza cardiaca o altre anomalie.

Nella diagnosi differenziale della FUO classica dell'adulto possono essere considerate più di 200 condizioni patologiche: le più comuni sono elencate nella tabella 19-3. Questo elenco si applica strettamente al territorio degli Stati Uniti. Le considerazioni di natura geografica sono di estrema importanza. Per esempio, in Giappone occorre tenere in considerazione il virus linfotropico T-cellulare umano di tipo 1; in Cina la componente infettiva riveste un ruolo maggiore e la tubercolosi è ampiamente diffusa, mentre in Spagna una causa ancor più comune di FUO può essere rappresentata dalla leishmaniosi viscerale. L'attuale aumento dei viaggi in tutto il mondo impone di raccogliere un'accurata anamnesi relativa ai viaggi e la continua emergenza di nuove malattie infettive rende questo elenco potenzialmente incompleto. L'attività terroristica nazionale e internazionale, con la possibilità che vengano intenzionalmente liberati agenti infettivi, molti dei quali causano malattie che si presentano con febbre prolungata, rende necessario ottenere un'anamnesi approfondita ambientale, occupazionale e professionale, con rapida notifica alle autorità pubbliche sanitarie in caso di eziologia sospetta (vedi Cap. 214).

TABELLA 19-2 CAUSE DI FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA CON DURATA SUPERIORE A 6 MESI

Cause	Percentuale dei casi
Nessuna causa identificata	19
Cause varie	13
Febbre factitia	9
Epatite granulomatosa	8
Neoplasie	7
Malattia di Still	6
Infezioni	6
Connettiviti e vasculiti	4
Febbre familiare mediterranea	3
Assenza di febbre[a]	27

[a] Nessun episodio febbrile in atto osservato nel corso di 2-3 settimane in ambiente ospedaliero; questa classe comprende pazienti con accentuazione del ritmo circadiano della temperatura.
Fonte: Studio su 347 pazienti inviati ai National Institutes of Health dal 1961 al 1977 con presunta diagnosi di febbre di origine sconosciuta per più di 6 mesi (Aduan R et al., Prolonged fever of unknown origin, *Clin Res* 26:558A, 1978).

ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI SPECIALISTICI

Febbre di origine sconosciuta classica Un diagramma di flusso per la FUO cassica, che descrive la procedura d'indagine diagnostica e il trattamento della FUO, è illustrato nella figura 19-1. In questo diagramma di flusso si fa riferimento agli "indizi potenzialmente diagnostici", come evidenziato da de Kleijn e collaboratori; questi indizi possono essere reperti chiave dell'anamnesi (per es., un viaggio), segni di localizzazione o sintomi chiave. Alcuni esami diagnostici specifici diventano essenziali nella gestione di una febbre prolungata. Se vi è il sospetto di una febbre factitia, dovrebbero essere usati termometri elettronici, dovrebbero essere controllate le operazioni di misurazione della temperatura e dovrebbero essere contemporaneamente rilevate la temperatura corporea e quella delle urine. Gli strisci a goccia spessa dovrebbero essere esaminati alla ricerca del *Plasmodium*; gli strisci sottili di sangue, preparati con tecnica appropriata e coloranti di qualità e sottoposti all'esame di un esperto, dovrebbero essere usati per specificare il tipo di *Plasmodium* e per identificare *Babesia*, *Tripanosoma*, *Leishmania*, *Rickettsia* e *Borrelia*. Qualsiasi campione di tessuto prelevato chirurgicamente in precedenza va nuovamente esaminato; dovrebbero essere richiesti i vetrini istologici e, se necessario, sottoposti a nuova indagine i "blocchi in paraffina" di materiale patologico fissato, utilizzando altre metodiche speciali. Tutte le radiografie pertinenti dovrebbero essere richieste e riesaminate in quanto la semplice rilettura dei referti precedenti può non essere sufficiente. Il siero del paziente deve essere inviato in laboratorio al più presto e conservato per successive analisi alla ricerca di un incremento dei titoli anticorpali.

In molti laboratori, il termine *agglutinine della febbre*, piuttosto vago, viene comunemente impiegato per indicare esami sierologici per la salmonellosi, la brucellosi e le malattie da rickettsie. Queste indagini raramente sono utili, presentando scarsa sensibilità e una specificità piuttosto variabile. Più campioni di sangue (non meno di tre e raramente più di sei, inclusi i campioni per le colture anaerobiche) dovrebbero essere sottoposti a coltura in laboratorio per almeno 2 settimane per assicurare che eventuali microrganismi del gruppo HACEK abbiano il tempo necessario per svilupparsi (vedi Cap. 140). Nei casi in cui si sospetti una precedente terapia antimicrobica, oppure un'infezione da miceti o da micobatteri atipici, è buona norma utilizzare metodi di emocoltura con lisi e centrifugazione. Ai terreni di coltura dovrebbe essere aggiunta L-cisteina o piridossina al fine di favorire l'isolamento delle varianti nutrizionali dello streptococco. Va tenuto presente che quando la febbre è causata da autoinoculazione di sostanze contaminate, possono osservarsi in successione emocolture positive per microrganismi diversi. Sono indicate urinocolture, anche alla ricerca di mico-

TABELLA 19-3 MALATTIE CHE CAUSANO FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA NEGLI ADULTI (NEGLI STATI UNITI)

Infezioni

- Infezioni da piogeni localizzate
  - Appendicite
  - Ascesso epatico
  - Ascesso della retrocavità degli epiploon
  - Ascesso dentario
  - Ascesso pancreatico
  - Ascesso perirenale/intrarenale
  - Ascesso prostatico
  - Ascesso subfrenico
  - Ascesso tubo-ovarico
  - Colangite
  - Colecistite
  - Diverticolite/ascesso
  - Linfoadenite mesenterica
  - Malattia da graffio di gatto
  - Malattia infiammatoria pelvica
  - Malacoplachia renale
  - Osteomielite
  - Sinusite
  - Tromboflebite suppurativa
- Infezioni endovascolari
  - Aortite batterica
  - Endocardite batterica
  - Infezioni di cateteri vascolari
- Infezioni batteriche sistemiche
  - Bartonellosi
  - Brucellosi
  - Febbre da morso di ratto
  - Febbre ricorrente
  - Febbre tifoide
  - Gonococcemia
  - Infezioni da *Campylobacter*
  - Infezioni da *Legionella*
  - Infezioni da *Yersinia*
  - Leptospirosi
  - Listeriosi
  - Malattia da graffio di gatto/angiomatosi bacillare (*B. henselae*)
  - Malattia di Lyme
  - Malattie da vibrioni
  - Melioidosi
  - Meningococcemia
  - Salmonellosi
  - Sifilide
  - Tularemia
- Infezioni da micobatteri
  - Altri micobatteri atipici
  - *Mycobacterium avium M. intracellulare*
  - Tubercolosi
- Altre infezioni batteriche
  - Actinomicosi
  - Angiomatosi bacillare
  - Malattia di Whipple
  - Nocardiosi
- Infezioni da rickettsie
  - Anaplasmosi
  - Ehrlichiosi
  - Febbre maculosa delle Montagne Rocciose
  - Febbre Q
  - Rickettsialpox
  - Tifo murino
- Infezioni da micoplasmi
- Infezioni da clamidie
- Infezione di TWAR (*C. pneumoniae*)
  - Linfogranuloma venereo
  - Psittacosi
- Infezioni virali
  - Coriomeningite linfocitaria
  - Dengue
  - Epatite A, B, C, D, E
  - Febbre da zecche del Colorado
  - Infezioni da coxsackievirus di gruppo B
  - Infezioni da citomegalovirus
  - Infezioni da HHV-6
  - Infezioni da HIV (virus dell'immunodeficienza umana)
  - Infezioni da virus di Epstein-Barr
  - Infezioni da parvovirus B19
- Micosi
  - Aspergillosi
  - Blastomicosi
  - Candidosi
  - Coccidioidomicosi
  - Criptococcosi
  - Infezioni da *Pneumocystis*
  - Istoplasmosi
  - Mucormicosi
  - Paracoccidioidomicosi
  - Sporotricosi
- Parassitosi
  - Amebiasi
  - Babesiosi
  - Infezioni da *Strongyloides*
  - Leishmaniosi
  - Malaria
  - Malattia di Chagas
  - Toxocariosi
  - Toxoplasmosi
  - Trichinosi
- Presunte infezioni con agente non identificato
  - Malattia di Kawasaki (sindrome linfonodale mucocutanea)
  - Linfoadenite necrotizzante di Kikuchi

Neoplasie

- Maligne
  - Carcinoma a cellule renali
  - Carcinoma della colecisti
  - Carcinoma del colon
  - Carcinoma pancreatico
  - Carcinoma della vescica
  - Epatoma
  - Granulomatosi linfomatoide
  - Istiocitosi maligna
  - Leucemia
  - Linfoma immunoblastico a cellule T
  - Linfoma di Hodgkin
  - Linfomi non Hodgkin
  - Sarcomi
- Benigne
  - Angiomiolipoma renale
  - Malattia di Castleman
  - Mixoma atriale

Ipertermia abituale

- Accentuazione del ritmo circadiano della temperatura

Collagenopatie/malattie da ipersensibilità

- Aortite di Takayasu
- Arterite a cellule giganti/polimialgia reumatica
- Artrite reumatoide
- Connettivite mista
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Febbre reumatica
- Granulomatosi di Wegener
- Lupus eritematoso sistemico
- Malattia di Behçet
- Malattia di Still dell'adulto
- Malattia di Weber-Christian
- Poliarterite nodosa
- Policondrite recidivante
- Polmoniti da ipersensibilità
- Sindrome di Schnitzler
- Vasculiti da ipersensibilità

Malattie granulomatose

- Epatite granulomatosa
- Granuloma della linea mediana
- Malattia di Crohn
- Sarcoidosi

Malattie varie

- Cirrosi di Laennec
- Dissezione aortica
- Ematomi
- Embolia polmonare ricorrente
- Emoglobinopatie
- Febbre da farmaci
- Gotta
- Infarto/necrosi tissutale
  - Sindrome PFPA (febbre periodica, adenite, faringite, afta)
- Sindrome postinfartuale
- Tiroidite subacuta (di de Quervain)

Malattie ereditarie e metaboliche

- Febbre mediterranea familiare
- Insufficienza corticosurrenalica
- Iperimmunoglobulinemia D e febbre periodica
- Ipertrigliceridemia tipo V
- Malattia di Fabry
- Neutropenia ciclica
- Orticaria familiare da freddo
- Sindrome di Muckle-Wells
- Sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale
- Sordità, orticaria e amiloidosi

Alterazioni della termoregolazione

- Centrali
  - Disfunzione ipotalamica
  - Encefalite
  - Episodi cerebrovascolari
  - Neoplasia cerebrale
- Periferiche
  - Feocromocitoma
  - Ipertiroidismo

Febbre factitia

Febbre "apiretica" (<38,3 °C)

Fonte: RK Root, RG Petersdorf, in JD Wilson et al (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12ª ed., New York, McGraw-Hill, 1991.

batteri, miceti e citomegalovirus. Nel contesto di una febbre ricorrente con meningite linfocitaria (meningite di Mollaret), il liquor può essere esaminato alla ricerca di herpesvirus utilizzando la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) per amplificare e individuare l'acido nucleico virale (vedi Cap. 172). Uno studio recente ha descritto un microarray oligonucleotidico altamente moltiplicato, che utilizza l'amplificazione con PCR e contiene sonde relative a tutte le specie di virus dei vertebrati noti e di 135 batteri, 73 miceti e 63 specie e generi di parassiti. L'eventuale conferma della validità clinica di questi microarray contribuirà a diminuire ulteriormente la percentuale dei casi di FUO a eziologia infettiva non diagnosticati.

Nell'indagine diagnostica di una FUO, è necessario misurare la velocità di eritrosedimentazione (VES): marcati aumenti della VES e anemia (da malattia cronica) si osservano in associazione con l'arterite a cellule giganti e la polimialgia reumatica, cause comuni di FUO in pazienti oltre i 50 anni di età. La presenza di una malattia di Still è suggerita da VES elevata, leucocitosi e anemia, e la forma si accompagna ad artralgie, polisierosite (pleurite, pericardite), linfoadenopatia, splenomegalia ed eruzione cutanea. Il livello di proteina C-reattiva può essere un utile elemento di riferimento incrociato con la VES; rispetto a quest'ultima è peraltro più sensibile e specifica delle reazioni infiammatorie metaboliche di "fase acuta". Al fine di escludere altre collagenopatie e vasculiti è necessario ricercare nel siero an-

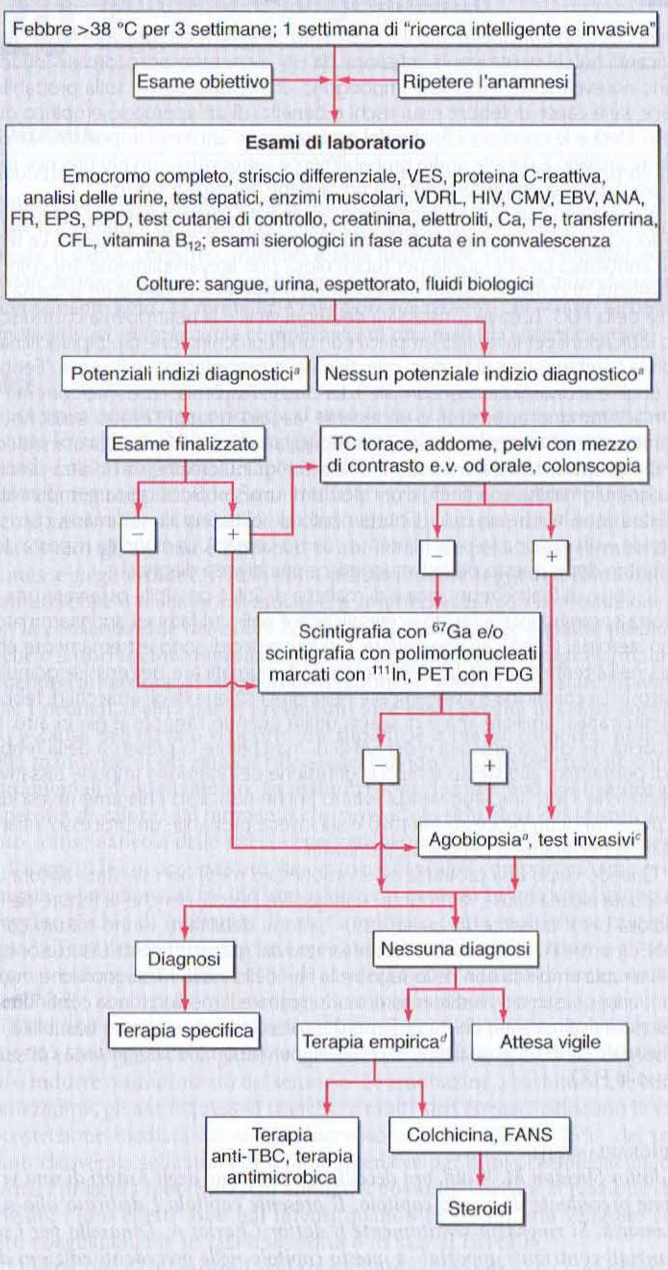


FIGURA 19-1 Approccio al paziente con FUO classica. [a] "Indizi potenzialmente diagnostici", come evidenziato da de Kleijn e collaboratori (1997, parte II) possono essere reperti chiave dell'anamnesi, segni di localizzazione o sintomi chiave. ANA, anticorpi antinucleo; CMV, citomegalovirus; TC, tomografia computerizzata; EBV, virus di Epstein-Barr; VES, velocità di eritrosedimentazione; FDG, fluorodeossiglucosio F18; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; PET, tomografia a emissione di positroni; PPD, derivato proteico purificato di tubercolina; FR, fattore reumatoide, EPS, elettroforesi proteica del siero; TBC, tubercolosi; CFL, capacità ferro-legante; VDRL, test di laboratorio per le malattie veneree. [b] "Agobiopsia del fegato o di qualunque altro organo indicato dai "potenziali indizi diagnostici". [c] "Indagini invasive, compresa la laparoscopia. [d] "Terapia empirica quale ultima risorsa, data la prognosi favorevole della maggior parte dei pazienti con FUO che restano senza diagnosi.

ticorpi antinucleo, anticorpi anticitoplasma dei antineutrofili, fattore reumatoide e crioglobuline. Livelli elevati dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono indicare la presenza di sarcoidosi. Il test cutaneo con derivato proteico purificato di tubercolina (*purified protein derivative*, PPD) a concentrazione intermedia va eseguito, con rare eccezioni, nei pazienti con FUO classica, alla ricerca della tubercolosi, eseguendo contemporaneamente dei test di controllo come il test cutaneo con antigene parotitico (Aventis Pasteur Swiftwater, PA). Occorre tenere ben presente che un test cutaneo con PPD negativo, in presenza di controlli negativi, si può osservare nella tubercolosi miliare, nella sarcoidosi, nella malattia di Hodgkin, negli stati di malnutrizione e nell'AIDS.

Le indagini non invasive dovrebbero comprendere uno studio con mezzo di contrasto del canale digerente superiore, seguito dall'esame dell'intestino tenue e dalla colonscopia per includere la valutazione dell'ileo terminale e del cieco. La colonscopia è particolarmente indicata nell'anziano. In caso di comparsa di nuovi sintomi le radiografie del torace devono essere ripetute. L'escreato, ottenuto con un nebulizzatore a ultrasuoni, va sottoposto a coltura ed esame citologico. Se vi sono segni o sintomi respiratori, deve essere considerata la broncoscopia con lavaggio broncoalveolare; il materiale prelevato va posto in coltura ed esaminato al microscopio. Una TC spirale ad alta risoluzione del torace e dell'addome dovrebbe essere eseguita sia con mezzo di contrasto endovenoso che orale. Se si sospetta una lesione spinale o paraspinale, è preferibile la RM. La RM può dimostrarsi superiore alla TC al fine di rilevare la presenza di ascessi addominali profondi o una dissezione aortica, ma la maggiore utilità della RM rispetto alla TC nella FUO non è ancora ben definita. Al momento sembra che l'impiego della TC addominale, con contrasto orale o endovenoso, possa essere la procedura di routine, a meno che non vi sia una indicazione più specifica per la RM. L'arteriografia può essere utile per i pazienti in cui si sospetta una vasculite sistemica necrotizzante; può rilevare la presenza di un aneurisma sacculare, più frequentemente nei vasi epatici e renali, e permette di porre diagnosi di arterite quando risulta difficile la biopsia. L'ecografia dell'addome è utile nella valutazione del fegato e delle vie biliari, dei reni, della milza e della pelvi, mentre nell'endocardite batterica, nella pericardite, nell'endocardite trombotica di natura non batterica e nei mixomi atriali è di notevole utilità l'ecocardiogramma. L'ecocardiografia transesofagea è particolarmente sensibile per queste lesioni.

Le indagini con radioisotopi, utilizzando il tecnezio (Tc)-99m solfato colloide, il gallio (Ga)-67 citrato e leucociti marcati con l'indio (In)-111, possono essere utili per individuare la presenza e la sede di processi infiammatori. In uno studio, la scintigrafia al gallio ha fornito importanti informazioni diagnostiche in circa un terzo dei casi ed è stato suggerito che questa procedura possa in realtà essere utilizzata prima di altre tecniche di immagine se non vi è un riferimento clinico ad alcun organo. È probabile che la PET, che fornisce risultati più rapidi (ore invece di giorni), si dimostrerà più sensibile e specifica della scintigrafia con ^{67}Ga nei casi di FUO. Scintigrafie ossee con ^{99m}TC vanno eseguite alla ricerca di osteomieliti o metastasi ossee; quelle con ^{67}Ga per identificare la presenza di una sarcoidosi (vedi Cap. 322) o di lesioni da *Pneumocystis* (vedi Cap. 200) a sede polmonare, oppure malattia di Crohn (vedi Cap. 289) a sede intestinale. Indagini scintigrafiche con leucociti marcati con ^{111}In possono consentire la localizzazione di ascessi, sebbene siano comuni casi di falsi positivi e falsi negativi. La PET con fluorodeossiglucosio F18 (FDG) sembra essere superiore alle altre metodiche di imaging con radionuclidi. L'FDG utilizzato nella PET si accumula nei tumori e nelle sedi di infiammazione e ha dimostrato anche di potersi accumulare, con affidabilità, nelle sedi interessate da vasculite. Laddove sia disponibile, dunque, la PET-FDG deve essere la scelta privilegiata, rispetto alla scintigrafia con ^{67}Ga, nella diagnosi di FUO.

La biopsia epatica e del midollo osseo deve essere considerata di routine nella diagnostica della FUO qualora gli esami precedentemente menzionati non offrano reperti di rilievo e la febbre si protragga. Casi di epatite granulomatosa sono stati diagnosticati mediante biopsia epatica anche quando gli enzimi epatici erano normali e nessun altro indizio diagnostico indicava un'epatopatia. Tutti i campioni bioptici dovrebbero essere sottoposti a esame colturale alla ricerca di batteri, micobatteri e funghi. Analogamente, in assenza di indizi che facessero pensare al midollo osseo, l'esame bioptico (non il semplice aspirato), colturale e istologico del midollo osseo è stato in grado di condurre alla diagnosi. Quando possibile, una sezione del campione prelevato deve essere conservata per eventuali ulteriori esami. La PCR rende possibile, in alcuni casi, l'identificazione e la classificazione del DNA dei micobatteri in tessuti inclusi in paraffina e fissati; pertanto, in alcuni casi è possibile diagnosticare retrospettivamente una determinata patologia sulla base di studi su tessuti fissati da lungo tempo. In un paziente di età superiore a 50 anni (di rado più giovane) che presenti sintomi e reperti di laboratorio suggestivi, la biopsia alla cieca di una o di entrambe le arterie temporali può consentire la diagnosi di arterite; se rilevate, la dolorabilità e la riduzione delle pulsazioni possono suggerire la sede del prelievo bioptico. Una biopsia dei linfonodi può essere utile se essi appaiono ingrossati; tuttavia, anche se i linfonodi inguinali sono spesso apprezzabili alla palpazione, essi risultano di rado utili ai fini diagnostici.

La laparotomia esplorativa veniva spesso eseguita quando tutte le altre procedure diagnostiche risultavano infruttuose, ma le moderne tecniche di imaging e di biopsia mirata ne hanno ridotto notevolmente l'impiego. La biopsia laparoscopica, meno invasiva e pertanto associata a una minore

morbilità, è una metodica più adeguata per la raccolta di campioni di linfonodi o di tessuto epatico.

Febbre di origine sconosciuta nosocomiale (Vedi anche Cap. 125) La principale considerazione nella diagnosi di FUO nosocomiale è l'associazione della suscettibilità di base del paziente con le potenziali complicanze dell'ospedalizzazione. In un paziente sottoposto a procedure chirurgiche o invasive, l'area su cui è stato effettuato l'intervento va sottoposta per prima all'esame fisico diretto e strumentale per rilevare eventuali ascessi, ematomi o corpi estranei infetti. Più del 50% dei pazienti con FUO nosocomiale presenta un'infezione; devono essere sospettati cateteri intravascolari, flebiti settiche e protesi. A questo punto, l'approccio migliore è quello di ricercare la sede nella quale l'infezione occulta può essere localizzata, come i seni paranasali nei pazienti intubati oppure un ascesso prostatico in un paziente con catetere urinario. La colite da *Clostridium difficile* si può manifestare con febbre e leucocitosi ancor prima della comparsa della diarrea. In circa il 25% dei pazienti con FUO nosocomiale la febbre ha cause non infettive; tra queste vi sono la colecistite alitiasica, la tromboflebite venosa profonda e l'embolia polmonare. Sono anche da considerare condizioni quali febbre da farmaci, reazioni da trasfusione, astinenza da alcol e/o sostanze stupefacenti, insufficienza surrenalica, tiroidite, pancreatite, gotta e pseudogotta. Come nelle FUO classiche, è imperativo ripetere un esame clinico meticoloso, accompagnato da indagini diagnostiche mirate. Inoltre è doveroso eseguire emocolture ripetute, colture di liquidi biologici e da ferite. La velocità di esecuzione dei test diagnostici è aumentata e procedure quali TC, ecografia, analisi con leucociti marcati con ^{111}In e studi venosi non invasivi vengono richiesti con maggiore frequenza. Nonostante ciò, il 20% dei casi di FUO nosocomiale rimane non diagnosticato.

Come gli accertamenti diagnostici, anche le misure terapeutiche devono essere rapide e decisive, in quanto molti pazienti sono già in condizioni critiche. I cateteri endovenosi devono essere sostituiti (e vanno eseguite le relative colture), i farmaci interrotti per 72 ore e si deve impostare una terapia empirica se la batteriemia persistente è una minaccia per la vita. Attualmente in molti presidi ospedalieri la copertura antibiotica empirica per la FUO nosocomiale prevede vancomicina per lo *Staphyloccoccus aureus* meticillino-resistente e piperacillina/tazobactam, ticarcillina-acido clavulanico, imipenem o meropenem per la copertura ad ampio spettro dei Gram-negativi. Linee guida pratiche che affrontano queste problematiche sono state pubblicate in maniera congiunta dall'Infectious Diseases Society of America (IDSA) e dalla Society for Critical Care Medicine e sono disponibili nel sito web dell'IDSA (www.journals.uchicago.edu/IDSA/guidelines).

Febbre di origine sconosciuta neutropenica (Vedi anche Cap. 82) I pazienti neutropenici sono soggetti a infezioni focali batteriche e fungine, a infezioni setticemiche, a infezioni che coinvolgono i cateteri (incluse le tromboflebiti settiche) e a infezioni perianali. Sono comuni infezioni da *Candida* e *Aspergillus*. In questo gruppo le FUO sono talvolta causate da herpes simplex o da CMV. Anche se la malattia può essere di breve durata in questi pazienti, le conseguenze di un'infezione non trattata possono essere catastrofiche; il 50-60% dei pazienti neutropenici è infetto, il 20% con batteriemia. L'IDSA ha pubblicato linee guida di trattamento dettagliate e pratiche per questi pazienti critici neutropenici, che si possono consultare nel già citato sito web. In tali soggetti le mucositi gravi, la profilassi con chinoloni, la colonizzazione da *S. aureus* meticillino-resistente, l'evidente infezione correlata al catetere o l'ipotensione impongono l'uso di vancomicina più ceftazidime, cefepime o carbapenem, con o senza un aminoglicoside, per fornire una copertura empirica per la sepsi batterica.

Febbre di origine sconosciuta associata a HIV L'infezione da HIV può essere da sola causa di FUO. Altre cause possibili sono: infezioni dovute a *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*, tubercolosi, toxoplasmosi, infezione da CMV e da *Pneumocystis*, salmonellosi, criptococcosi, istoplasmosi, linfoma non Hodgkin e (di particolare importanza) febbre da farmaci. L'infezione micobatterica può essere diagnosticata mediante emocolture e biopsie epatiche, del midollo osseo e dei linfonodi. Una TC del torace è indicata per identificare linfonodi mediastinici aumentati di volume. Studi sierologici possono individuare antigeni criptococcici e indagini con ^{67}Ga possono identificare infezioni polmonari da *Pneumocystis*. LA FUO ha un'eziologia infettiva in più dell'80% dei pazienti affetti da HIV, ma è importante prendere in considerazione anche la febbre da farmaci e il linfoma. Il trattamento della FUO associata a HIV dipende da diversi fattori ed è discusso nel capitolo 182.

T FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA

Verrà discusso principalmente il trattamento della FUO classica. Altri fattori modificanti, tra cui neutropenia, infezione da HIV e contesto nosocomiale influenzano notevolmente il rischio e impongono una terapia basata sulla probabilità delle varie cause di febbre e sui rischi e benefici di un approccio empirico guidato. L'età e le condizioni fisiche del paziente sono anch'essi importanti: un paziente anziano e debole andrà probabilmente sottoposto a un più precoce tentativo di terapia empirica rispetto a un giovane adulto e robusto.

Nei pazienti con FUO classica vanno privilegiate l'osservazione e l'esecuzione di accertamenti continuative, evitando terapie "d'urto" di tipo empirico. La terapia antibiotica (anche quella per tubercolosi) può irreversibilmente impedire la possibilità di coltivare batteri o micobatteri resistenti e di delineare la causa ultima della FUO. Tuttavia, l'instabilità dei segni vitali e la neutropenia costituiscono indicazioni per la terapia empirica con un fluorochinolone più piperacillina o con la combinazione di farmaci menzionata in precedenza (vedi sopra, "Febbre di origine sconosciuta nosocomiale"). La cirrosi, l'asplenia, l'uso intercorrente di farmaci immunosoppressori o un recente viaggio in luoghi esotici possono indurre a istituire una precoce terapia emprica antinfettiva. Se il test cutaneo con PPD è positivo, oppure è presente un'epatite granulomatosa o un'altra patologia granulomatosa con anergia (e l'ipotesi di una sarcoidosi appare improbabile), conviene iniziare un ciclo di trattamento, di solito fino a 6 settimane, con isoniazide e rifampicina (o possibilmente con tre farmaci). La mancata risposta della febbre dopo questo periodo suggerisce una diversa diagnosi.

In corso di febbre reumatica e di malattia di Still è possibile osservare una risposta sorprendente all'acido acetilsalicilico e agli altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); analogamente, i glucocorticoidi sono estremamente efficaci nell'arterite temporale, nella polimialgia reumatica e nell'epatite granulomatosa. La colchicina è assai efficace nella prevenzione degli attacchi di febbre mediterranea familiare, ma è di scarsa utilità quando l'attacco è già in atto. La capacità dei glucocorticoidi e dei FANS di mascherare la presenza della febbre e di permettere allo stesso tempo la diffusione dell'infezione impone tassativamente che il loro impiego venga evitato finché non si sia chiaramente esclusa la presenza di un processo infettivo e sia invece probabile un processo infiammatorio debilitante o pericoloso per la vita.

Quando dopo una protratta osservazione (>6 mesi) non sia stata ancora individuata alcuna causa, la prognosi è in genere buona, benché la febbre sia fastidiosa per il paziente. In questi casi, i sintomi debilitanti vanno trattati con i FANS, mentre l'ultima risorsa è rappresentata dai glucocorticoidi. L'istituzione di una terapia empirica non deve segnare la fine delle indagini diagnostiche ma, al contrario, questo provvedimento deve impegnare il medico a una continua revisione e rivalutazione del caso. Pazienza, partecipazione, calma e flessibilità intellettuale sono tutte qualità indispensabili perché un medico gestisca con successo la FUO.

RINGRAZIAMENTI
Il dottor Sheldon M. Wolff, ora deceduto, è stato uno degli Autori di una versione precedente di questo capitolo. Il presente capitolo è dedicato alla sua memoria. Si ringrazia sentitamente il dottor Charles A. Dinarello per i sostanziali contributi apportati a questo capitolo nelle precedenti edizioni del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

BLEEKER-ROVERS CP et al: A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. Medicine 86:26, 2007

DE KLEIJN EM et al: Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine 76:392, 1997

——— et al: Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. Medicine 76:401, 1997

GOTO M et al: A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. Intern Med 46:17, 2007

HIRSCHMANN JV: Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis 24:291, 1997

HUGHES WT et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34:730, 2002

KNOCKAERT DC et al: Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med 253:263, 2003

MOURAD O et al: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med 163:545, 2003

O'GRADY NP et al: Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Clin Infect Dis 26:1042, 1998

ZENONE T: Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scand J Infect Dis 38:632, 2006

20 Ipotermia e congelamento

Daniel F. Danzl

IPOTERMIA

L'ipotermia accidentale si verifica quando la temperatura corporea centrale diminuisce, per cause non desiderate, fino a raggiungere valori inferiori a 35 °C. A tale temperatura molti dei meccanismi fisiologici compensatori, volti a conservare il calore corporeo, iniziano a non funzionare più. *L'ipotermia accidentale primaria* deriva dall'esposizione diretta al freddo di un individuo precedentemente sano. La mortalità è maggiore nei pazienti che vanno incontro a *ipotermia secondaria* come complicanza di una malattia sistemica grave.

CAUSE

L'ipotermia accidentale primaria si manifesta in tutte le aree geografiche e in tutte le stagioni. Sebbene la maggior parte dei casi si verifichi nei mesi invernali e nei climi più rigidi, l'ipotermia è sorprendentemente frequente anche nelle regioni più calde. Sono molte le variabili che rendono particolarmente vulnerabili all'ipotermia gli individui agli estremi della durata della vita, ovvero gli anziani e i neonati (Tab. 20-1). La percezione termica diminuisce negli anziani, i quali sono più facilmente soggetti a immobilità, malnutrizione o malattie sistemiche che interferiscono con la produzione o con la conservazione del calore corporeo. La demenza, le malattie psichiatriche e fattori socioeconomici rappresentano spesso fattori aggravanti, impedendo l'attuazione di adeguati provvedimenti volti a contrastare l'ipotermia. I neonati, d'altra parte, presentano un'elevata perdita di calore corporeo a causa dell'elevato rapporto fra superficie e massa corporea, nonché della mancanza di un efficace riflesso del brivido e di idonee risposte comportamentali di adattamento. La malnutrizione, inoltre, può contribuire alla perdita di calore, dal momento che provoca la riduzione del tessuto adiposo sottocutaneo e delle riserve energetiche utilizzabili nella termogenesi.

I soggetti le cui occupazioni, lavorative e di svago, comportano una prolungata esposizione al freddo atmosferico si trovano in una condizione di maggior rischio di ipotermia. La storia militare conta moltissime tragedie legate all'assideramento. Anche i cacciatori, i marinai, gli sciatori e gli scalatori presentano un alto rischio di assideramento a causa di ferite, mutamenti delle condizioni meteorologiche o mancanza di preparazione.

L'etanolo provoca vasodilatazione (aumentando la perdita di calore), riduce la termogenesi e la gluconeogenesi, può limitare le capacità di giudizio o indurre ottundimento del sensorio. Le fenotiazine, i barbiturici, le benzodiazepine, gli antidepressivi triciclici e molti altri farmaci riducono la vasocostrizione mediata dal sistema nervoso centrale. Fino al 25% dei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva per intossicazione acuta da farmaci presenta ipotermia. Gli anestetici possono bloccare la reazione del brivido; i loro effetti sono più intensi quando i pazienti non vengono coperti adeguatamente in sala operatoria o in sala di risveglio.

Diversi tipi di alterazioni endocrine possono portare alla comparsa di ipotermia. L'ipotiroidismo, soprattutto se di grado estremo, come avviene nel coma mixedematoso, riduce la velocità del metabolismo e ostacola sia la termogenesi sia le reazioni comportamentali alla perdita di calore. Anche l'insufficienza surrenalica e l'ipopituitarismo aumentano la suscettibilità all'ipotermia. L'ipoglicemia, provocata soprattutto dall'insulina o dagli antidiabetici orali, si accompagna a ipotermia, in parte come risultato degli effetti della carenza di glucosio sulla funzione ipotalamica. L'aumentata osmolalità e gli scompensi metabolici associati all'uremia, alla chetoacidosi diabetica e all'acidosi lattica possono portare ad alterazioni della termoregolazione ipotalamica.

Lesioni neurologiche derivanti da traumi, accidenti cerebrovascolari, emorragie subaracnoidee o lesioni ipotalamiche comportano un aumento della suscettibilità all'ipotermia. L'agenesia del corpo calloso, o sindrome di Shapiro, è una delle cause di ipotermia episodica caratterizzata da diffusa sudorazione e seguita da un rapido calo della temperatura corporea. Le lesioni acute del midollo spinale interessano le vie nervose autonomiche che conducono gli impulsi nervosi relativi al brivido e impediscono la reazione di vasocostrizione riflessa indotta dal freddo.

In un paziente con sepsi l'ipotermia è un segno prognostico negativo. L'insufficienza epatica provoca una diminuzione delle riserve di glicogeno e riduce la gluconeogenesi, come pure la reazione del brivido. Nell'infarto acuto del miocardio con bassa gittata cardiaca l'ipotermia può essere risolta mediante una rianimazione adeguata. Nel caso di ustioni estese, nella psoriasi, nell'eritrodermia e in altre condizioni patologiche che interessano la cute, l'aumento della circolazione periferica può comportare un'eccessiva perdita di calore.

TABELLA 20-1 FATTORI DI RISCHIO PER L'IPOTERMIA

Età estreme	Fattori endocrini
Anziani	Diabete mellito
Neonati	Ipoglicemia
Esposizione ambientale	Ipotiroidismo
Occupazionale	Insufficienza surrenalica
Legata ad attività sportive	Ipopituitarismo
Abbigliamento inadeguato	Fattori neurologici
Immersioni	Accidenti cerebrovascolari
Fattori tossicologici e farmacologici	Disturbi ipotalamici
Etanolo	Malattia di Parkinson
Fenotiazine	Lesioni del midollo spinale
Barbiturici	Fattori multisistemici
Anestetici	Traumi
Bloccanti neuromuscolari	Sepsi
Antidepressivi	Shock
Insufficienza di sostanze energetiche	Insufficienza epatica o renale
Malnutrizione	Ustioni o patologie dermatologiche esfoliative
Marasma	
Kwashiorkor	Immobilità o stati di debilitazione

TERMOREGOLAZIONE

La perdita di calore si verifica attraverso cinque meccanismi: irraggiamento (dal 55% al 65%), conduzione (dal 10% al 15%, molto di più in acqua fredda), convezione (aumentata dal vento), respirazione ed evaporazione (influenzate dalla temperatura ambientale e dall'umidità relativa).

L'ipotalamo anteriore (regione preottica), in condizioni normali, presiede alla termoregolazione (vedi Cap. 17). La difesa immediata della termoneutralità si realizza attraverso il sistema nervoso autonomo, mentre il controllo ritardato è mediato dal sistema endocrino. Fra le risposte del sistema nervoso autonomo figurano la liberazione di noradrenalina e l'aumento del tono muscolare e del brivido, con conseguente termogenesi e incremento del metabolismo basale. La sensazione di freddo a livello cutaneo provoca direttamente una vasocostrizione riflessa per mantenere il calore. La prolungata esposizione al freddo, inoltre, stimola l'asse tiroideo, con conseguente aumento della velocità delle reazioni metaboliche.

QUADRO CLINICO

Nella maggior parte dei casi di ipotermia la precedente esposizione a fattori ambientali, come l'esposizione prolungata all'ambiente esterno senza adeguati indumenti, rende la diagnosi ovvia e facile. Nel contesto urbano, tuttavia, la presentazione clinica è spesso più sfumata e il medico deve prendere in considerazione altri processi morbosi, l'esposizione a tossine o ipotesi diagnostiche di natura psichiatrica.

Dopo la stimolazione iniziale causata dall'ipotermia, vi è una depressione progressiva di tutti gli organi e apparati. La cronologia della comparsa di queste manifestazioni cliniche varia ampiamente (Tab. 20-2). Senza conoscere la temperatura centrale, può essere difficile interpretare gli altri segni vitali. Per esempio, una tachicardia sproporzionata rispetto alla temperatura centrale è indicativa di ipotermia secondaria derivante da ipoglicemia, ipovolemia o avvelenamenti. Poiché la produzione di anidride carbonica decresce progressivamente, la frequenza respiratoria sarà bassa. L'iperventilazione persistente è indicativa di lesioni del sistema nervoso centrale (SNC) o di acidosi organica. Un grave ottundimento del sensorio in un paziente con lieve ipotermia deve far sorgere il sospetto di un'eccessiva assunzione di droghe o farmaci psicoattivi, oppure di una disfunzione del sistema nervoso centrale causata da infezioni o da traumi.

Anche i reperti dell'esame obiettivo possono essere alterati dall'ipotermia. Per esempio, dare per scontato che l'areflessia sia attribuibile solamente all'ipotermia può far trascurare o ritardare la diagnosi di una lesione del midollo spinale. I pazienti con ipotermia possono presentare confusione o aggressività: tali sintomi si attenuano più rapidamente con il riscaldamento che con l'uso di mezzi di contenzione. Nei pazienti con ipotermia un classico esempio di comportamento inadeguato e paradossale consiste nel togliersi gli indumenti in una condizione di stress da freddo. L'ileo indotto dal freddo e lo spasmo del muscolo retto dell'addome possono simulare, o mascherare, il quadro di un addome acuto (vedi Cap. 14).

Non appena si trova un paziente ipotermico con arresto cardiaco, è indicata la rianimazione cardiorespiratoria, tranne che nei seguenti casi: 1) precedente ordine di non rianimare sottoscritto dal paziente; 2) presenza di lesioni evidentemente letali; 3) impossibilità di comprimere la parete toracica congelata. Man mano che le manovre di rianimazione procedono, la prognosi sarà da considerarsi grave in presenza di segni di diffusa lisi cellulare, segnalata da una potassiemia superiore a 10 mEq/l. Altri reperti che posso-

TABELLA 20-2 ALTERAZIONI FISIOLOGICHE ASSOCIATE ALL'IPOTERMIA ACCIDENTALE

Gravità dell'ipotermia	Temperatura corporea	Sistema nervoso centrale	Apparato cardiovascolare	Apparato respiratorio	Reni e apparato endocrino	Apparato neuromuscolare
Lieve	35 °C-32,2 °C	Depressione lineare del metabolismo cerebrale; amnesia; apatia; disartria; alterazioni della capacità di giudizio; comportamento maladattativo	Tachicardia seguita da progressiva bradicardia; allungamento del ciclo cardiaco; vasocostrizione; aumento della gittata cardiaca e della pressione arteriosa	Tachipnea, quindi progressiva diminuzione del volume/minuto respiratorio; diminuzione del consumo di ossigeno; broncorrea; broncospasmo	Diuresi; aumento delle catecolamine, dei corticosteroidi surrenalici, della triiodotironina e della tiroxina; aumento del metabolismo in concomitanza del brivido	Aumento del tono muscolare che precede il brivido, quindi affaticamento
Moderata	32,2 °C-28 °C	Alterazioni elettroencefalografiche; progressiva depressione del livello di coscienza; midriasi; il paziente paradossalmente si spoglia; allucinazioni	Progressiva diminuzione del polso e della gittata cardiaca; aumento delle aritmie atriali e ventricolari; alterazioni elettrocardiografiche suggestive (onda J)	Ipoventilazione; diminuzione del 50% della produzione di anidride carbonica per ogni calo di 8 °C della temperatura; assenza dei riflessi protettivi delle vie respiratorie	Aumento del 50% del flusso ematico renale; autoregolazione renale intatta; diminuzione dell'attività insulinica	Iporeflessia; diminuzione della termogenesi indotta dal brivido; rigidità
Grave	<28 °C	Perdita della capacità di autoregolazione cerebrovascolare; diminuzione del flusso ematico cerebrale; coma; scomparsa dei riflessi oculari; progressiva diminuzione dell'entità del segnale elettroencefalografico registrato	Progressiva diminuzione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca; disritmie da rientro; massimo rischio di fibrillazione ventricolare; asistolia	Congestione ed edema polmonare; diminuzione del 75% del consumo di ossigeno; apnea	Diminuzione della perfusione ematica renale in parallelo alla diminuzione della gittata cardiaca; estrema oliguria; poichilotermia; diminuzione dell'80% del metabolismo basale	Assenza di movimenti; diminuzione della velocità di conduzione nervosa; areflessia periferica; assenza dei riflessi corneali e oculocefalici

Fonte: BB Kempainen, DD Brunette, *Resp Care* 49:192, 2004, con modifiche.

no precludere la prosecuzione delle manovre di rianimazione sono una temperatura centrale inferiore a 12 °C, un pH inferiore a 6,5 oppure segni di trombosi intravascolare con fibrinogenemia inferiore a 50 mg/dl. La decisione di interrompere la rianimazione prima del riscaldamento del paziente a 33 °C deve essere basato sulla valutazione del tipo e della gravità dei fattori alla base dell'ipotermia. Non vi sono indicatori prognostici convalidati per il recupero dell'ipotermia. L'asfissia con raffreddamento secondario è il più importante elemento prognostico negativo relativo alla sopravvivenza.

DIAGNOSI E STABILIZZAZIONE

L'ipotermia è confermata misurando la temperatura centrale, preferibilmente in due sedi. Le sonde rettali devono essere poste alla profondità di 15 centimetri e non in prossimità delle feci fredde. Contemporaneamente una sonda esofagea va inserita fino a 24 cm al di sotto della laringe; la temperatura può risultare falsamente elevata in corso di terapia con inalazioni calde. Non è consigliabile fare affidamento solamente sulla termografia timpanica a infrarossi.

Dopo la diagnosi di ipotermia, deve iniziare il monitoraggio cardiaco, insieme ai tentativi di limitare l'ulteriore perdita di calore. Se il paziente si trova in condizioni di fibrillazione ventricolare, deve essere effettuato un tentativo di defibrillazione (2 J/kg). Se non si ottiene la conversione del ritmo, il paziente deve essere riscaldato fino a 30-32 °C prima di ripetere il tentativo di defibrillazione. È sempre necessaria la somministrazione di ossigeno, poiché l'ossigenazione dei tessuti viene influenzata negativamente dallo spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina. L'ossimetria transcutanea può non essere attendibile nei pazienti con vasocostrizione. Se sono assenti i riflessi protettivi delle vie respiratorie, deve essere effettuata, con delicatezza, l'intubazione endotracheale. L'adeguata preossigenazione impedirà il manifestarsi di aritmie ventricolari. Sebbene il posizionamento di un pacemaker per la bradiaritmia ipotermica sia raramente indicato, la tecnica transtoracica appare preferibile.

L'inserimento di una sonda gastrica impedisce la dilatazione derivante dalla diminuzione della motilità intestinale; quello di cateteri vescicali facilita il monitoraggio della diuresi indotta dal freddo. La disidratazione è un reperto frequente nell'ipotermia protratta. In tale condizione, la maggior parte dei pazienti trae beneficio da un bolo di soluzione elettrolitica. La soluzione fisiologica è preferibile al Ringer lattato, poiché nei pazienti ipotermici il fegato metabolizza il lattato in modo inefficiente. L'inserimento di un catetere nell'arteria polmonare comporta il rischio di perforazione di tale vaso, meno distensibile. L'uso di un catetere venoso centrale all'interno dell'atrio freddo deve essere evitato in quanto può indurre la comparsa di aritmie.

Non deve essere effettuata la correzione dei gas del sangue arterioso in rapporto alla temperatura (vedi Cap. 48). Un pH non corretto pari a 7,42 e una P_{CO_2} pari a 40 mmHg riflettono una ventilazione alveolare e un bilancio acido-base adeguati a qualsiasi temperatura centrale. Gli squilibri acido-base devono essere corretti con gradualità, poiché il sistema tampone bicarbonato è inefficiente. Un comune errore è l'eccessiva iperventilazione nel contesto di una produzione depressa di CO_2. Quando la P_{CO_2} aumenta di 10 mmHg a 28 °C, la diminuzione del pH di 0,08 unità, che si avrebbe normalmente a 37 °C, risulta raddoppiata.

La gravità dell'anemia può essere sottovalutata poiché l'ematocrito aumenta del 2% per ogni diminuzione di un grado della temperatura. Il sequestro dei leucociti e la depressione del midollo osseo sono eventi che si verificano spesso e che possono mascherare un'infezione. Sebbene nell'ipotermia cronica l'ipokaliemia sia più frequente, può anche verificarsi iperkaliemia. Le prevedibili alterazioni elettrocardiografiche possono non essere rilevabili a causa dell'ipotermia. I pazienti con insufficienza renale, con acidosi metabolica o con rabdomiolisi si trovano in condizioni di massimo rischio di disturbi elettrolitici.

Le coagulopatie sono di frequente riscontro, poiché il freddo inibisce le reazioni enzimatiche necessarie per l'attivazione della cascata intrinseca. Oltre a ciò, la produzione di trombossano B_2 da parte delle piastrine dipende dalla temperatura, e a basse temperature si ha una diminuzione della funzione piastrinica. La somministrazione di piastrine e di plasma fresco è, pertanto, inefficace nell'ipotermia. Il tempo di protrombina, oppure il tempo di tromboplastina parziale o l'INR (*international normalized ratio*), riportati dal laboratorio, risultano ingannevolmente normali e in contrasto con la coagulopatia osservata in vivo. Questa contraddizione è dovuta al fatto che tutti i test di coagulazione vengono effettuati, di routine, a 37 °C e gli enzimi vengono, dunque, riportati alla temperatura fisiologica.

STRATEGIE DI RISCALDAMENTO

La prima decisione fondamentale consiste nello scegliere se riscaldare il paziente in modo attivo o passivo. Il *riscaldamento esterno passivo* consiste semplicemente nel coprire e isolare il paziente in un ambiente caldo. Tenendo coperta anche la testa, la velocità di riscaldamento è di circa 0,5-2 °C l'ora. Questa tecnica è la migliore per quei pazienti, precedentemente in buone condizioni di salute, i quali siano andati incontro a ipotermia acuta, lieve, primaria e accidentale. Il paziente deve possedere le riserve di glicogeno necessarie a sostenere la termogenesi endogena.

L'applicazione di calore direttamente alle estremità degli arti in pazienti con ipotermia grave cronica dovrebbe essere evitata poiché potrebbe in-

durre vasodilatazione periferica e precipitare l'effetto "after-drop" della temperatura centrale, una risposta caratterizzata da una continua discesa della temperatura centrale anche dopo la cessazione dall'esposizione al freddo. L'applicazione di calore al tronco può ridurre il rischio di tale effetto.

Il riscaldamento attivo è necessario nelle seguenti circostanze: quando la temperatura centrale è inferiore a 32 °C (poichilotermia), quando vi è instabilità cardiovascolare, nelle età estreme, in presenza di alterazioni funzionali del SNC o di insufficienza endocrina o qualora si sospetti un'ipotermia secondaria. Il *riscaldamento esterno attivo* viene realizzato nel modo migliore mediante coperte termiche ad areazione forzata. Altre possibilità sono le sorgenti di calore radiante e gli impacchi caldi. È estremamente difficile monitorare un paziente ipotermico posto in una vasca con acqua riscaldata. Le coperte elettriche devono essere evitate poiché possono facilmente provocare ustioni nella cute in cui si sia verificata vasocostrizione.

Vi sono molte possibilità ampiamente realizzabili di *riscaldamento centrale attivo*. Il riscaldamento delle vie respiratorie con ossigeno umidificato e riscaldato (a 40-45 °C) rappresenta una possibilità conveniente, da realizzarsi mediante una maschera o un tubo endotracheale. Sebbene il riscaldamento delle vie respiratorie fornisca meno calore rispetto ad altre forme di riscaldamento centrale attivo, esso elimina le perdite respiratorie di calore e incrementa di 1-2 °C la velocità globale di riscaldamento. Le soluzioni elettrolitiche devono essere riscaldate fino a 40-42 °C, ma la quantità di calore fornita è significativa solo se gli interventi di rianimazione prevedono la somministrazione di grandi volumi di liquidi. Il metodo più efficace per riscaldare e somministrare liquidi o sangue è quello che prevede l'uso di uno scambiatore di calore in linea controcorrente. L'irrigazione gastrointestinale o della vescica con liquidi riscaldati comporta un riscaldamento minimo, a causa della limitata superficie disponibile. Questi metodi devono essere limitati ai pazienti con arresto cardiaco e utilizzati in associazione con le altre tecniche di riscaldamento attivo disponibili. Il lavaggio toracico chiuso è di gran lunga più efficace nei pazienti gravemente ipotermici con arresto cardiaco. Gli emitoraci vengono irrigati mediante due tubi per toracostomia, di grande calibro, che vengono inseriti in entrambi gli emitoraci. I tubi per toracostomia non devono essere applicati nell'emitorace sinistro di un paziente con circolazione spontanea, ai fini del riscaldamento. Il lavaggio peritoneale con il dializzato a 40-45 °C trasferisce efficacemente il calore se viene attuato mediante due cateteri per aspirazione. Come la dialisi peritoneale, l'emodialisi standard è particolarmente utile nei pazienti con anomalie del quadro elettrolitico, con rabdomiolisi o che abbiano ingerito tossine.

Le opzioni di riscaldamento extracorporeo del sangue (Tab. 20-3) dovrebbero essere considerate nei pazienti gravemente ipotermici e specialmente in quelli con *ipotermia primaria accidentale*. Il bypass cardiopolmonare deve essere preso in considerazione nei pazienti con arresto circolatorio e senza controindicazioni documentate alla rianimazione. Inoltre, il supporto circolatorio può rappresentare l'unica opzione efficace nei pazienti con arti completamente congelati o in quelli con significativa distruzione di tessuto e concomitante rabdomiolisi. Non vi sono prove del fatto che un riscaldamento estremamente rapido migliori la sopravvivenza nei pazienti con circolazione sanguigna efficiente. La strategia migliore è, di solito, l'associazione di tecniche di riscaldamento passivo, di riscaldamento attivo del tronco e di riscaldamento attivo centrale.

TABELLA 20-3 OPZIONI PER IL RISCALDAMENTO EXTRACORPOREO

Tecnica del riscaldamento extracorporeo	Considerazioni
Venovenoso	Circuito: catetere VC a VC o catetere periferico Nessun supporto per ossigenazione/circolazione Velocità di flusso 150-400 ml/min VR 2-3 °C/ora
Emodialisi	Circuito: incannulazione singola o duplice Stabilizza le anomalie elettriche o tossicologiche Ciclo di scambio con volume di 200-500 ml/min VR 2-3 °C/ora
Riscaldamento continuo arterovenoso	Circuito: con catetere femorale percutaneo da 8,5 F Richiede una pressione arteriosa sistolica di 60 mmHg Non richiede perfusionista/pompa/anticoagulazione Velocità di flusso 225-375 ml/min VR 3-4 °C/ora
Bypass cardiopolmonare	Circuito: supporto circolatorio completo con pompa e ossigenatore Gradiente perfusato-temperatura (5-10 °C) Velocità di flusso 2-7 l/min (in media 3-4) VR fino a 9,5 °C/ora

Nota: VC, venoso centrale; VR, velocità di riscaldamento.

T IPOTERMIA

Quando un paziente è in stato di ipotermia, gli organi bersaglio e il sistema cardiovascolare reagiscono in misura minima alla maggior parte dei farmaci. Inoltre, l'accumulo delle dosi può indurre fenomeni di tossicità nel corso del riscaldamento, a causa dell'aumento del legame tra farmaci e proteine, nonché della diminuzione del metabolismo e dell'escrezione. Per esempio, la somministrazione di dosi ripetute di digossina o di insulina è inefficace quando il paziente è ipotermico e le quote di farmaci che così si accumulano possono risultare tossiche durante il riscaldamento.

Il raggiungimento di una pressione arteriosa media di almeno 60 mmHg deve essere l'obiettivo iniziale. Se l'ipotermia non risponde all'infusione di colloidi/cristalloidi e al riscaldamento, occorrerà prendere in considerazione la somministrazione di basse dosi di dopamina (2-5 μg/kg al minuto). In condizioni di vasocostrizione la perfusione del sistema cardiovascolare può essere incrementata somministrando nitroglicerina a basse dosi per via endovenosa.

All'inizio si dovrà effettuare un monitoraggio delle eventuali aritmie atriali, senza intervento, poiché la reazione ventricolare sarà lenta e la maggior parte delle aritmie scomparirà spontaneamente durante il riscaldamento. Il ruolo della profilassi e del trattamento delle aritmie ventricolari è problematico. Un'ectopia ventricolare preesistente può essere soppressa dall'ipotermia e manifestarsi di nuovo durante il riscaldamento. Nessuno degli agenti di classe I si è dimostrato sicuro ed efficace. Il bretilio tosilato si è rivelato l'antiaritmico ventricolare di classe III da preferire. Non vi sono prove sufficienti a sostegno della sicurezza dell'amiodarone.

L'avvio di una terapia empirica per il trattamento dell'insufficienza surrenalica è, generalmente, obbligatorio solo se i dati anamnestici sono indicativi di una dipendenza da corticosteroidi o di iposurrenalismo, oppure se la terapia standard non riesce a ottenere il riscaldamento. La somministrazione parenterale di levotiroxina a pazienti eutiroidei con ipotermia è potenzialmente pericolosa. Poiché i reperti di laboratorio possono non essere prontamente disponibili e/o essere resi di più difficile interpretazione dall'eventuale presenza della sindrome del malato eutiroideo (vedi Cap. 335), è necessario ricercare indizi anamnestici o reperti obiettivi indicativi di ipotiroidismo. Quando è il mixedema la causa dell'ipotermia, la fase di rilasciamento del riflesso achilleo si prolunga più della fase di contrazione.

L'ipotermia maschera la maggior parte dei sintomi e dei segni di infezione, in particolare la febbre e la leucocitosi. Il brivido febbrile derivante da processi infettivi può essere scambiato con il brivido da freddo. Con l'esclusione dei casi lievi, è indispensabile effettuare ampie indagini microbiologiche colturali e ripetuti esami obiettivi. A meno che non sia stata identificata l'origine dell'infezione, è necessaria la profilassi antibiotica empirica, soprattutto negli anziani, nei neonati e nei pazienti immunodepressi.

Le misure preventive devono essere prese in considerazione nei casi di rischio elevato, come nei soggetti anziani o nelle persone che lavorano esponendosi frequentemente a temperature estremamente fredde. Deve essere sottolineata l'importanza dell'abbigliamento a strati, dei copricapi, di un adeguato riparo, dell'aumento dell'apporto calorico e dell'astensione dalle bevande alcoliche, nonché dell'accesso ai servizi di soccorso.

CONGELAMENTO

Le lesioni periferiche da freddo possono verificarsi con o senza il congelamento dei tessuti. I tessuti vanno incontro a rapido congelamento quando vengono posti a contatto con termoconduttori, come i metalli, o soluzioni volatili. Altri fattori predisponenti sono le calzature o gli indumenti eccessivamente stretti, l'immobilità o l'assunzione di farmaci vasocostrittori. Il congelamento si verifica quando la temperatura dei tessuti scende al di sotto di 0 °C. La susseguente formazione di cristalli di ghiaccio altera e distrugge l'architettura cellulare; una volta verificatosi il danneggiamento dell'endotelio vascolare, la stasi progredisce rapidamente fino alla trombosi microvascolare. Dopo lo scongelamento dei tessuti, vi è una progressiva ischemia del derma. Ha così inizio il collasso microvascolare; vi è aumento della pressione tissutale a causa degli shunt arterovenosi, con progressiva formazione di edema. Alla fine compaiono trombosi, ischemia e necrosi superficiale. La mummificazione e la demarcazione possono impiegare da settimane a mesi per svilupparsi.

QUADRO CLINICO

Il quadro iniziale del congelamento può essere ingannevolmente benigno. I sintomi comprendono sempre un deficit sensitivo riguardante la percezione del tocco leggero, del dolore e della temperatura. Le aree più distali degli arti sono quelle che presentano il maggior grado di perdita della sensibilità. Alcuni pazienti lamentano, nell'arto interessato, l'assenza di sensibilità tattile, oppure avvertono l'arto come un "pezzo di legno".

I tessuti con congelamenti profondi possono presentare un aspetto cereo, chiazzato, giallastro o bianco-violaceo. Segni favorevoli sono un certo grado di calore o di sensibilità con colorito normale. La lesione è spesso su-

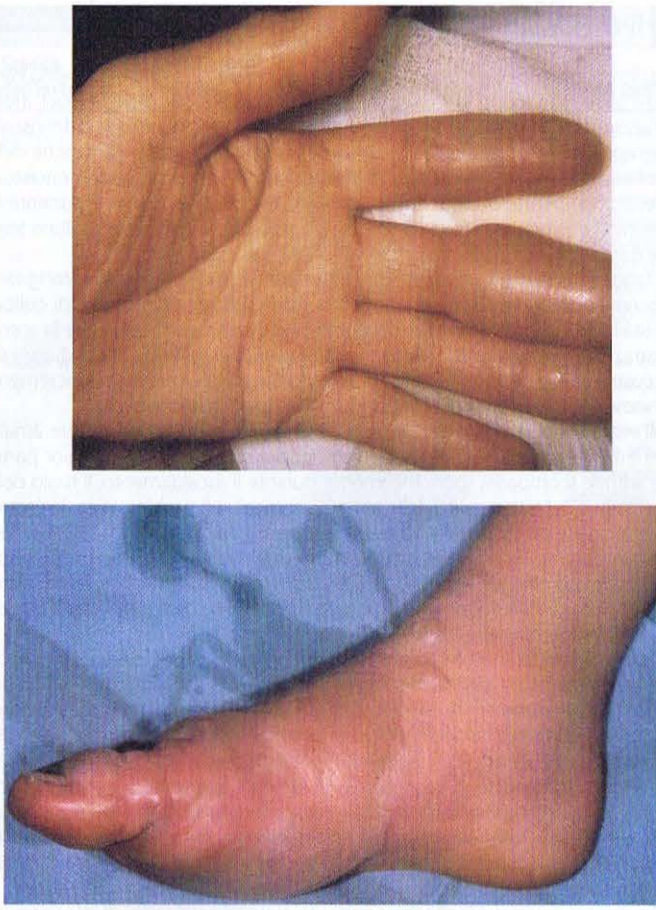


FIGURA 20-1 **Congelamento con vescicolazione,** circondato da edema ed eritema.

perficiale se il tessuto sottocutaneo forma delle pliche, oppure se il derma risulta spostabile, in corrispondenza delle prominenze ossee.

Clinicamente l'approccio più utile consiste nel classificare il congelamento come superficiale o profondo. Nel primo caso non vi è perdita di tessuto. Classicamente, il congelamento viene classificato in retrospettiva come le ustioni. Il congelamento di primo grado provoca solo anestesia ed eritema. Una vescicolazione superficiale circondata da edema ed eritema viene considerata di secondo grado (Fig. 20-1). La presenza di vescicole emorragiche, che riflette una grave lesione microvascolare, è indicativa di lesioni di terzo grado. Il quarto grado si riferisce a lesioni profonde, muscolari e ossee.

Le due più comuni lesioni periferiche da freddo senza congelamento sono i *geloni* (*perniosi*) e il *piede da immersione* (*piede da trincea*). Nel primo caso il fattore eziologico consiste nel danno neuronale ed endoteliale indotto dall'esposizione ripetuta al freddo secco. Le giovani donne, soprattutto quelle con precedenti di fenomeno di Raynaud, si trovano nella condizione di maggior rischio. Il vasospasmo persistente e la vasculite possono provocare eritema, lieve edema e prurito. Alla fine si manifestano placche, noduli bluastri e ulcere. Queste lesioni coinvolgono, tipicamente, il dorso delle mani e dei piedi. Il piede da trincea deriva, invece, dall'esposizione ripetuta al freddo umido al di sopra del punto di gelo. Il piede si presenta all'inizio cianotico, freddo ed edematoso. Lo sviluppo successivo di bolle è spesso indistinguibile dal congelamento. La formazione di vescicole progredisce rapidamente verso l'ulcerazione e la gangrena umida. I pazienti con lesioni più lievi lamentano iperidrosi, sensibilità al freddo e deambulazione dolorosa per molti anni.

T CONGELAMENTO

Il tessuto congelato deve essere rapidamente e completamente scongelato mediante immersione in acqua corrente a 37-40 °C. Spesso il rapido riscaldamento produce un'iperemia iniziale. La formazione precoce di ampie vescicole distali chiare è un segno più favorevole rispetto alla formazione di vescicole più piccole di colorito scuro, con componente emorragica, in sede prossimale. Un errore frequente consiste nell'interruzione prematura dello scongelamento, poiché il ripristino della perfusione provoca dolore intenso. Nel caso di lesioni profonde sarà necessaria la somministrazione di narcotici per via parenterale. Se la cianosi persiste dopo il riscaldamento, devono essere monitorate attentamente le pressioni del compartimento tissutale.

Sono stati valutati numerosi regimi sperimentali di trattamento volti sia a ostacolare la trombosi, sia a favorire la vasodilatazione. Non vi sono prove conclusive del fatto che il destrano, l'eparina, gli steroidi, i calcio-antagonisti l'ossigeno iperbarico o gli inibitori delle prostaglandine siano in grado di preservare i tessuti. Un protocollo di trattamento relativo al congelamento è riportato nella **tabella 20-4**.

A meno che non si sviluppi un processo infettivo, qualsiasi decisione riguardante lo sbrigliamento o l'amputazione deve essere rimandata fino a quando non si rendano chiaramente evidenti la demarcazione, la mummificazione e la formazione di escare. L'angiografia con risonanza magnetica (RM) può individuare la linea di demarcazione in anticipo, rispetto alla valutazione clinica. Le sequele sintomatiche più frequenti riflettono le lesioni neuronali e l'anomala persistenza dell'ipertono simpatico, con parestesie, alterazione della percezione termica e iperidrosi. Fra i reperti tardivi figurano deformità ungueali, carcinomi cutanei e danni epifisari nei bambini.

Il trattamento dei geloni è solitamente basato su misure di supporto. Nel caso di perniosi resistente, le alternative terapeutiche comprendono l'impiego di nifedipina, steroidi o limaprost, un analogo della prostaglandina E_1.

TABELLA 20-4 **TERAPIA DEL CONGELAMENTO**

Prima dello scongelamento	Durante lo scongelamento	Dopo lo scongelamento
Allontanare il paziente dall'ambiente freddo	Prendere in considerazione l'eventuale analgesia parenterale e la somministrazione di ketorolac	Asciugare delicatamente e proteggere la parte interessata; sollevarla; porre dei tamponi fra le dita dei piedi se vi è macerazione
Impedire lo scongelamento parziale e il ricongelamento	Somministrare ibuprofene per via orale alla dose di 400 mg	Se le vescicole ripiene di liquido chiaro sono intatte, aspirare in condizioni di sterilità; se le vescicole sono rotte, occorre procedere al curettage e a medicazioni con antibiotici o con unguento sterile all'aloe vera
Stabilizzare la temperatura centrale e trattare l'ipotermia	Immergere la parte in acqua corrente a 37-40 °C (con monitoraggio termometrico), contenente un sapone antisettico, fino al manifestarsi di arrossamento distale (10-45 minuti)	Lasciare intatte le vescicole emorragiche, allo scopo di prevenire l'essicazione e le infezioni
Proteggere la parte congelata, evitando frizioni o massaggi	Invitare il paziente a muovere delicatamente la parte	Proseguire la terapia con ibuprofene (400 mg per os, ovvero 12 mg/kg/die) in somministrazioni ogni 8-12 ore
Ricercare eventuali condizioni patologiche di interesse medico o chirurgico	Se il dolore non risponde al trattamento, ridurre la temperatura dell'acqua a 35-37 °C e somministrare narcotici per via parenterale	Prendere in considerazione la profilassi antitetanica e antistreptococcica; tenere sollevata la parte Idroterapia a 37 °C Considerare la fenossibenzamina nei casi gravi

BIBLIOGRAFIA

BRIEVA J et al: Severe hypothermia: Challenging normal physiology. Anesth Intensive Care 33:662, 2005

DANZL DF: Accidental hypothermia, in *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, 6th ed, J Marx et al (eds). St. Louis, Mosby, 2006, p 2236

ERVASTI O et al: The occurrence of frostbite and its risk factors in young men. Int J Circumpolar Health 63:71, 2004

GIESBRECHT GG: Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: A review. Aviat Space Environ Med 71:733, 2000

JURKOVICH GJ: Environmental cold-induced injury. Surg Clin North Am 87(1):247, viii, 2007

KEMPAINEN RR, BRUNETTE DD: The evaluation and management of accidental hypothermia. Respir Care 49:192, 2004

VASSAL T et al: Severe accidental hypothermia treated in an ICU: Prognosis and outcome. Chest 120:1998, 2001

SEZIONE 3 DISFUNZIONI DEL SISTEMA NERVOSO

21 Sincope

Mark D. Carlson

La *sincope*, ovvero la momentanea perdita di coscienza e del tono posturale dovuta a una riduzione del flusso ematico cerebrale, è caratterizzata da un recupero spontaneo. Può verificarsi improvvisamente, senza avvisaglie, o può essere preceduta da sintomi di mancamento ("presincope"). Questi sintomi includono una sensazione di stordimento, vertigine, calore, sudorazione profusa, nausea e offuscamento della visione che talvolta può giungere fino alla cecità temporanea. I sintomi presincopali sono di durata variabile e possono diventare man mano più severi fino ad arrivare alla perdita di coscienza, oppure possono risolversi prima della perdita di coscienza se viene prevenuta l'ischemia cerebrale. La diagnosi differenziale tra la sincope e la crisi epilettica rappresenta un problema diagnostico importante, e talora di difficile soluzione.

La sincope può essere benigna quando avviene quale conseguenza degli effetti dei normali riflessi cardiovascolari sulla frequenza cardiaca e il tono vascolare, o più seria quando è legata a una aritmia cardiaca potenzialmente letale. La sincope può verificarsi come evento singolo o può essere ricorrente. Le sincopi ricorrenti e inspiegate, specialmente in un soggetto con una malattia cardiaca strutturale, sono associate a un rischio più alto di morte (mortalità del 40% a 2 anni).

FISIOPATOLOGIA

In circostanze normali la pressione arteriosa sistemica viene regolata da dinamiche complesse con il coinvolgimento della muscolatura, delle valvole venose, del sistema nervoso autonomo e del sistema renina-aldosterone-angiotensina. La conoscenza di tali processi è importante per comprendere la fisiopatologia della sincope. Infatti, circa tre quarti del volume di sangue sistemico è contenuto nel letto venoso e qualsiasi interferenza con il ritorno venoso può portare alla riduzione della gittata cardiaca. Il flusso ematico cerebrale può essere salvaguardato se intervengono la gittata cardiaca e la vasocostrizione arteriosa sistemica, ma quando questi meccanismi di compenso vengono meno, l'ipotensione con la conseguente riduzione della perfusione cerebrale a meno della metà dei livelli normali, si traduce in una sincope. Normalmente, il sequestro di sangue nella parte inferiore del corpo è prevenuto da 1) riflessi pressori che inducono la vasocostrizione delle arteriole e venule periferiche; 2) riflesso di accelerazione cardiaca mediante i riflessi aortico e carotidei; 3) incremento del ritorno venoso al cuore legato all'attività dei muscoli degli arti. Capovolgendo una persona normale sottosopra su un lettino si ottiene che parte del sangue si accumuli a livello degli arti inferiori e che la gittata cardiaca diminuisca lievemente; ciò può portare a una lieve e transitoria riduzione della pressione arteriosa sistemica. Invece, in un paziente con inefficienti riflessi vasomotori, il cambio di posizione può produrre una caduta brusca e sostenuta della pressione arteriosa, precipitando uno svenimento.

CAUSE DI SINCOPE

La riduzione transitoria del flusso ematico cerebrale è di solito legata a uno di questi tre meccanismi generali: disfunzione del tono vascolare o del volume ematico, malattie cardiovascolari includendo lesioni ostruttive e aritmie cardiache, e malattie cerebrovascolari (Tab. 21-1). Non infrequentemente, in ogni caso, la causa della sincope è multifattoriale.

TABELLA 21-1 CAUSE DI SINCOPE

- I. Disfunzione del tono vascolare o del volume ematico
  - A. Sincopi riflesse
    - 1. Neurocardiogena
    - 2. Situazionale
      - Tosse
      - Minzione
      - Defecazione
      - Valsalva
      - Deglutizione
    - 3. Ipersensibilità del seno carotideo
  - B. Ipotensione ortostatica
    - 1. Iatrogena (farmaci antipertensivi o vasodilatatori)
    - 2. Insufficienza autonomica pura (ipotensione ortostatica idiopatica)
    - 3. Atrofie multisistemiche
    - 4. Neuropatia periferica (diabetica, alcolica, nutrizionale, amiloide)
    - 5. Inattività fisica
    - 6. Simpatectomia
    - 7. Diminuzione del volume ematico
- II. Malattie cardiovascolari
  - A. Cause strutturali e ostruttive
    - 1. Embolia polmonare
    - 2. Ipertensione polmonare
    - 3. Mixoma atriale
    - 4. Stenosi valvolare mitralica
    - 5. Malattia miocardica (infarto del miocardio acuto massivo)
    - 6. Restrizione o costrizione del miocardio ventricolare sinistro
    - 7. Costrizione pericardica o tamponamento
    - 8. Ostruzione del flusso aortico in uscita
    - 9. Stenosi valvolare aortica
    - 10. Miocardiopatia ipertrofica ostruttiva
  - B. Aritmie cardiache
    - 1. Bradiaritmie
      - a. Bradicardia sinusale, blocco senoatriale, arresto sinusale, malattia del nodo del seno
      - b. Blocco atrioventricolare
    - 2. Tachiaritmie
      - a. Tachicardia sopraventricolare associata ad anomalie cardiovascolari strutturali
      - b. Fibrillazione atriale con sindrome di Wolff-Parkinson-White
      - c. Flutter atriale con conduzione atrioventricolare 1: 1
      - d. Tachicardia ventricolare
- III. Malattie cerebrovascolari
  - A. Insufficienza vertebrobasilare
  - B. Emicrania dell'arteria basilare
- IV. Altri disturbi che possono mimare la sincope
  - A. Metabolici
    - 1. Ipossia
    - 2. Anemia
    - 3. Riduzione dell'anidride carbonica da iperventilazione
    - 4. Ipoglicemia
  - B. Psicogeni
    - 1. Attacchi d'ansia
    - 2. Svenimenti isterici
  - C. Crisi comiziali

DISFUNZIONE DEL TONO VASCOLARE O DEL VOLUME EMATICO

Tra le alterazioni a carico del tono vascolare o del volume ematico che possono essere causa di sincope vi sono le sincopi riflesse e numerose condizioni che determinano intolleranza ortostatica. Le sincopi riflesse – tra cui la sincope neurocardiogena, la sincope situazionale e l'ipersensibilità del seno carotideo – condividono meccanismi fisiopatologici comuni da coinvolgimento del sistema nervoso autonomo: una componente cardioinibitoria (per es., bradicardia dovuta ad aumentata attività vagale), una componente vasodepressiva (per es., vasodilatazione inappropriata dovuta al venir meno dell'attività ortosimpatica), o entrambe.

Sincope neurocardiogena (vasovagale e vasodepressiva) Il termine *neurocardiogena* viene in genere utilizzato per denominare sia la sincope vasovagale che quella vasodepressiva. Più propriamente, la sincope vasovagale è associata sia alla riduzione dell'attività ortosimpatica (vasodilatazione) che all'incremento dell'attività parasimpatica (bradicardia), mentre la sincope vasodepressiva è associata unicamente alla riduzione dell'attività ortosimpatica.

Queste forme di sincope rappresentano le comuni forme di svenimento che possono coinvolgere anche persone sane; rappresentano circa la metà di tutti gli episodi sincopali. La sincope neurocardiogena è spesso ricorrente ed è comunemente precipitata da un ambiente caldo o affollato, assunzione di alcol, estrema fatica, dolore severo, fame, stazione eretta prolungata e situazioni emotive o stressanti. Gli episodi sono spesso preceduti da prodromi presincopali che durano da secondi a minuti, e raramente avvengono in posizione sdraiata. Il soggetto è in genere seduto o in piedi e accusa debolezza, nausea, sudorazione profusa, stordimento, offuscamento della visione e spesso la percezione di un battito cardiaco vigoroso con tachicardia, seguito da rallentamento del ritmo e riduzione della pressione arteriosa prima della perdita di coscienza. Il paziente appare pallido o livido; nei soggetti dalla pelle scura il pallore può essere apprezzabile solo a livello del-

le congiuntive o delle labbra. I pazienti con una comparsa graduale dei sintomi presincopali hanno il tempo di proteggersi dagli infortuni; in altri, la sincope avviene improvvisamente, senza avvisaglie.

La profondità e la durata dello stato di incoscienza sono variabili. Talvolta il paziente rimane parzialmente conscio dell'ambiente che lo circonda, altre volte no. Il paziente inconscio in genere giace senza muoversi, con i muscoli scheletrici rilassati, ma possono anche verificarsi degli sporadici scatti clonici agli arti o al volto. Il controllo sfinterico è generalmente mantenuto, al contrario di quanto accade nella crisi comiziale. Il polso può essere flebile o apparentemente assente, la pressione arteriosa bassa o non misurabile e la respirazione può essere quasi impercettibile. Lo stato di incoscienza raramente si prolunga per più di pochi minuti se le condizioni predisponenti all'evento vengono rimosse. Una volta che il paziente viene posto in posizione orizzontale la forza del polso migliora, il colore ricomincia a tornare al volto, la respirazione diventa più rapida e profonda e la coscienza viene recuperata. Alcuni pazienti posso riferire un senso di debolezza residua dopo la ripresa di coscienza e l'affrettarsi a riprendere la posizione eretta può far precipitare un'altro svenimento. Lo stato di incoscienza può essere prolungato se un individuo rimane in posizione eretta, così che è essenziale che i pazienti con sincope vasovagale assumano una posizione sdraiata appena possibile. Sebbene sia in genere benigna, la sincope neurocardiogena può essere associata ad asistolia prolungata e ipotensione, generando un danno ipossico-ischemico.

La sincope neurocardiogena spesso avviene nel contesto di un'aumentata attività ortosimpatica periferica e di sequestro venoso. In queste condizioni, si crede che la contrazione miocardica vigorosa di un ventricolo sinistro relativamente vuoto possa attivare i meccanocettori miocardici e le fibre afferenti vagali che inibiscono l'attività ortosimpatica e incrementano l'attività parasimpatica. Le risultanti vasodilatazione e bradicardia inducono ipotensione e sincope. Nonostante il fatto che il riflesso che coinvolge i meccanocettori miocardici sia il meccanismo generalmente accettato come responsabile per la sincope neurocardiogena, anche altri riflessi possono essere operativi. I pazienti con trapianto di cuore (denervato) riportano risposte cardiovascolari identiche a quelle presenti durante la sincope neurocardiogena. Questo non sarebbe possibile se la risposta dipendesse solamente dai meccanismi riflessi descritti precedentemente, a meno che il cuore trapiantato sia andato incontro a una reinnervazione. Inoltre, la sincope neurocardiogena spesso avviene in risposta a stimoli (paura, stress emotivo, dolore) che possono non essere associati al sequestro venoso a livello degli arti inferiori, suggerendo una componente cerebrale nella genesi del riflesso.

Al contrario di quanto accade per i meccanismi periferici, i meccanismi del sistema nervoso centrale (SNC) responsabili per la sincope neurocardiogena sono incerti, ma un incremento improvviso dei livelli centrali di serotonina può contribuire alla caduta dell'attività ortosimpatica. Tra gli altri ipotetici fattori in gioco nella patogenesi vi sono gli oppioidi endogeni (endorfine) e l'adenosina.

Sincope situazionale Varie attività, tra cui la tosse, la deglutizione, la minzione e la defecazione sono associate a sincope in individui suscettibili. Come la sincope neurocardiogena, queste sindromi possono coinvolgere una risposta cardioinibitoria, una risposta vasodepressiva, o entrambe. La tosse, la minzione e la defecazione sono associate a manovre (come quella di Valsalva, sforzandosi e tossendo) che possono contribuire all'ipotensione e alla sincope riducendo il ritorno venoso. L'aumento della pressione endocranica secondaria all'incremento della pressione intratoracica può contribuire anch'esso, diminuendo il flusso ematico cerebrale.

La sincope da tosse tipicamente avviene in pazienti maschi affetti da bronchite cronica o malattia polmonare cronica ostruttiva, o dopo accessi prolungati di tosse. La sincope da minzione coinvolge prevalentemente uomini di mezza età o più anziani, e in particolare quei soggetti affetti da ipertrofia prostatica e ostruzione del collo della vescica; la perdita di coscienza in genere avviene di notte durante o subito dopo la minzione. Le sincopi da deglutizione e da defecazione colpiscono uomini e donne. La sincope da deglutizione può essere associata a disturbi esofagei, e in particolare agli spasmi esofagei. In alcuni individui, cibi particolari e bevande gassate o fredde innescano le sincopi attivando recettori sensitivi esofagei che, a loro volta, inducono bradicardia sinusale riflessa o blocco atrioventricolare (AV). La sincope da defecazione è probabilmente secondaria alla manovra di Valsalva in pazienti anziani affetti da stipsi.

Ipersensibilità del seno carotideo La sincope legata all'ipersensibilità del seno carotideo è precipitata dalla pressione sui barorecettori del seno carotideo, che sono localizzati in posizione immediatamente rostrale rispetto alla biforcazione dell'arteria carotide comune. Ciò avviene tipicamente durante la rasatura, indossando un colletto stretto, o girando la testa da un lato. L'ipersensibilità del seno carotideo avviene in predominanza in uomini di età superiore ai 50 anni. L'attivazione dei barorecettori del seno carotideo genera impulsi inviati attraverso il nervo di Hering, un ramo del nervo glossofaringeo, al bulbo nel tronco encefalico. Questi impulsi afferenti attivano o fibre nervose ortosimpatiche efferenti dirette al cuore e ai vasi sanguigni, o fibre nervose efferenti vagali, o entrambe. Nei pazienti con ipersensibilità del seno carotideo, queste risposte possono causare arresto sinusale o blocco AV (risposta cardioinibitoria), vasodilatazione (risposta vasodepressiva), o entrambe (risposta mista). I meccanismi sottostanti alla ipersensibilità del seno carotideo non sono chiari, e non sono disponibili criteri diagnostici validati.

Ipotensione posturale (ortostatica) L'intolleranza ortostatica può essere il risultato di un'ipovolemia o di un disturbo del controllo vascolare. Quest'ultimo può avvenire in seguito all'esposizione ad agenti che compromettono il sistema vascolare, o in seguito ad alterazioni primarie o secondarie del sistema nervoso autonomo. Circostanze precipitanti sono la rapida assunzione della posizione eretta dalla posizione sdraiata o lo stare in piedi a lungo immobili. *L'ipotensione ortostatica è causa di sincope in una percentuale che va fino al 30% dei pazienti anziani; la politerapia con farmaci antipertensivi o antidepressivi è spesso un fattore che contribuisce all'evento in questi pazienti.*

La sincope posturale può avvenire in soggetti altrimenti sani, con riflessi posturali deficitari. L'insufficienza autonomica pura (precedentemente nota come *ipotensione posturale idiopatica*) è caratterizzato da ipotensione ortostatica, sincopi e presincopi, vescica neurocardiogena, stipsi, intolleranza al caldo, deficit della sudorazione e disfunzione erettile (Cap. 370). La malattia è più comune negli uomini che nelle donne e tipicamente esordisce tra l'età di 50 e 75 anni.

L'ipotensione ortostatica, spesso accompagnata da deficit della sudorazione, impotenza e disturbi sfinterici, è anche una caratteristica fondamentale di vari altri disturbi del sistema nervoso autonomo (Cap. 370). Tra le cause più comuni di ipotensione ortostatica neurogena sono incluse le malattie croniche del sistema nervoso periferico che coinvolgono le fibre amieliniche postgangliari (per es., polineuropatia diabetica, carenziale o amiloide). Molto meno comuni sono le atrofie multisistemiche; queste ultime sono malattie del SNC in cui l'ipotensione ortostatica è associata a: 1) parkinsonismo (sindrome di Shy-Drager); 2) degenerazione cerebellare progressiva; 3) una sindrome variabile parkinsoniana e cerebellare (Cap. 366). Una forma rara e acuta di disautonomia postgangliare può sottendere una variante della sindrome di Guillain-Barré (Cap. 380); un disturbo correlato, la neuropatia autoimmune autonomica, è associata invece con anticorpi contro il recettore gangliare dell'acetilcolina.

Ci sono numerose altre cause di sincope posturale: 1) dopo inattività fisica (come dopo malattie con allettamento prolungato, specialmente in soggetti anziani con tono muscolare ridotto) o dopo situazioni di prolungata mancanza di peso, come nei viaggi spaziali; 2) dopo simpatectomia che ha abolito i riflessi vasopressori; 3) in pazienti in trattamento con farmaci antipertensivi o vasodilatatori, e in pazienti ipovolemici a causa del trattamento con diuretici, sudorazione eccessiva, diarrea, vomito, emorragia o insufficienza surrenalica.

Nevralgia glossofaringea La sincope legata alla nevralgia glossofaringea (Cap. 371) è preceduta da dolore a livello dell'orofaringe, della fossa tonsillare o della lingua. La perdita di coscienza è generalmente associata ad asistolia piuttosto che a vasodilatazione. Si pensa che il meccanismo coinvolga l'attivazione di impulsi afferenti nel nervo glossofaringeo che terminano nel nucleo del tratto solitario nel bulbo e, via collaterali, attivano il nucleo motore dorsale del nervo vago.

MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La sincope cardiaca è generata dall'improvvisa riduzione della gittata cardiaca, causata nella maggior parte dei casi da un'aritmia cardiaca. In soggetti normali, una frequenza cardiaca compresa tra 30 e 180 battiti per minuto (bpm) non riduce il flusso ematico cerebrale, specialmente se la persona è in posizione supina. Con la riduzione della frequenza cardiaca, il tempo di riempimento ventricolare e la gittata sistolica incrementano per mantenere una gittata cardiaca normale. A frequenze inferiori ai 30 bpm il volume pompato non può aumentare ulteriormente per poter compensare adeguatamente la riduzione della frequenza cardiaca. A frequenze superiori a circa 180 bpm, il tempo di riempimento ventricolare è inadeguato per mantenere una gittata sistolica adeguata. In entrambi i casi possono verificarsi ipoperfusione cerebrale e sincope. Fattori che riducono la tolleranza

alle alterazioni della frequenza cardiaca comprendono: posizione ortostatica; malattia cerebrovascolare; anemia; perdita di sincronismo atrioventricolare; malattie coronariche, miocardiche o valvolari.

Le bradiaritmie (Cap. 225) possono avvenire sia come conseguenza di una anomalia nella generazione dell'impulso (per es., arresto senoatriale), che della conduzione dello stesso (per es., blocco AV). Entrambi possono essere causa di sincope se la frequenza dei pacemaker accessori è insufficiente a mantenere la gittata cardiaca. La sincope da bradiaritmia può avvenire improvvisamente, senza sintomi presincopali, e può recidivare diverse volte in un giorno. I pazienti con la *malattia del nodo del seno* (*sick sinus syndrome*) possono avere pause sinusali (>3 s), e quelli con sincope da blocco AV marcato (*sindrome di Stokes-Adams-Morgagni*) possono presentare evidenza di disfunzione del sistema di conduzione (per es., intervallo PR prolungato, blocco di branca). In ogni caso, l'aritmia è spesso transitoria e l'elettrocardiogramma standard o il monitoraggio continuo elettrocardiografico (ECG Holter) registrati successivamente possono anche non rivelare l'anomalia. La *sindrome bradicardia-tachicardia* è una forma comune di disfunzione del nodo del seno in cui la sincope generalmente avviene in seguito a marcate pause sinusali, alcune al termine di parossismi tachiaritmici atriali. I farmaci sono cause comuni di bradiaritmia, specialmente in quei pazienti con malattia cardiaca strutturale sottostante. Digossina, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e molti farmaci antiaritmici possono sopprimere la generazione dell'impulso del nodo senoatriale o rallentare la conduzione nodale AV.

La sincope da *tachiaritmia* (Cap. 226) è in genere preceduta da palpitazioni o sensazione di stordimento ma può avvenire improvvisamente in assenza di sintomi premonitori. Le *tachiaritmie sopraventricolari* raramente sono causa di sincope in soggetti senza anomalie cardiache strutturali ma possono esserlo qualora avvengano in pazienti che presentano 1) malattia cardiaca che compromette anche la gittata cardiaca; 2) malattia cerebrovascolare; 3) alterazioni del tono vascolare o del volume ematico; 4) una frequenza ventricolare rapida. Queste tachicardie sono principalmente il risultato di un flutter atriale parossistico, di una fibrillazione atriale, o di un rientro che coinvolge il nodo AV o le vie accessorie che bypassano parte o tutto il sistema di conduzione AV. I pazienti affetti da *sindrome di Wolff-Parkinson-White* possono andare incontro a sincope quando viene raggiunta una frequenza ventricolare estremamente rapida da rientro attraverso una connessione AV accessoria.

Nei pazienti con anomalie cardiache strutturali, la tachicardia ventricolare è una causa comune di sincope, specialmente in quelli con precedente infarto del miocardio. I pazienti affetti da stenosi valvolare aortica e cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sono anch'essi a rischio di tachicardia ventricolare. I soggetti con anomalie della ripolarizzazione ventricolare (aumento dell'intervallo QT) hanno un rischio aumentato di sviluppare tachicardia ventricolare polimorfa (*torsades des pointes*). I pazienti con la forma ereditaria di questa sindrome spesso hanno una storia familiare di morte improvvisa in individui di giovane età. Specifici marcatori genici possono identificare alcuni pazienti affetti da sindrome familiare del QT lungo, ma l'utilità clinica di questi marcatori rimane ancora da definire. I farmaci (per es., alcuni antiaritmici e l'eritromicina) e i disturbi elettrolitici (per es., ipokaliemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia) possono prolungare l'intervallo QT e predisporre alle *torsades des pointes*. I farmaci antiaritmici possono precipitare la tachicardia ventricolare, in particolare nei pazienti affetti da anomalie cardiache strutturali.

Oltre alle aritmie, la sincope può anche avvenire nel contesto di numerose alterazioni cardiovascolari strutturali. Gli episodi sono in genere precipitati quando la gittata cardiaca non può aumentare in modo da compensare adeguatamente la vasodilatazione periferica. La vasodilatazione periferica può essere appropriata, come in seguito all'esercizio, o può anche avvenire in seguito ad attivazione inappropriata dei riflessi meccanocettori del ventricolo sinistro, come avviene nell'ostruzione del flusso aortico in uscita (stenosi valvolare aortica o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva). L'ostruzione del flusso in uscita è la ragione più comune per il mancato incremento della gittata cardiaca. Il tamponamento pericardico rappresenta una rara causa di sincope. La sincope avviene in una percentuale che arriva fino al 10% dei pazienti con embolia polmonare massiva e può avvenire con lo sforzo nei pazienti affetti da ipertensione polmonare primitiva severa. La causa è da individuarsi nell'incapacità del ventricolo destro di provvedere a una gittata cardiaca appropriata in presenza di un'ostruzione o di un'aumentata resistenza vascolare polmonare. La perdita di coscienza si accompagna in genere ad altri sintomi come dolore toracico e dispnea. Il mixoma atriale, un trombo su una protesi valvolare e, raramente, una stenosi mitralica, possono compromettere il riempimento ventricolare sinistro, diminuire la gittata cardiaca e causare una sincope.

MALATTIE CEREBROVASCOLARI

Una malattia cerebrovascolare isolata raramente è causa di sincope ma può ridurre la soglia per l'evento sincopale in pazienti in cui sono presenti altre cause. Nel caso in cui una malattia cerebrovascolare causi o contribuisca alla sincope, sono generalmente coinvolte le arterie vertebrobasilari, che riforniscono di sangue le strutture del tronco encefalico responsabili del mantenimento della coscienza. Un'eccezione è rappresentata dal paziente affetto da stenosi carotidea bilaterale subocclusiva e sincopi ricorrenti, spesso favorite dalla prolungata stazione eretta o dal cammino. La maggior parte dei pazienti che va incontro alla sensazione di stordimento o a una sincope vera e propria dovuta a una malattia cerebrovascolare, presenta anche sintomi di un'ischemia neurologica focale, come un'ipostenia al braccio o alla gamba, diplopia, atassia, disartria o alterazioni della sensibilità. L'emicrania dell'arteria basilare è una malattia rara che può essere causa di sincope negli adolescenti.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

ATTACCHI D'ANSIA E SINDROME DA IPERVENTILAZIONE

L'ansia, come avviene negli attacchi di panico, è frequentemente interpretata come una sensazione di svenimento o stordimento che assomiglia alla presincope. A ogni modo, tali sintomi non sono accompagnati da pallore facciale e non revertono in seguito all'assunzione della posizione supina. La diagnosi viene formulata sulla base dei sintomi associati come una sensazione di catastrofe imminente, la sensazione di mancanza di aria, palpitazioni e formicolii a livello delle dita e della regione periorale. Gli attacchi possono spesso essere riprodotti dall'iperventilazione che determina ipocapnia, alcalosi, incremento delle resistenze cerebrovascolari e diminuzione del flusso ematico cerebrale. Anche il rilascio di adrenalina contribuisce alla genesi della sintomatologia.

CRISI COMIZIALI

Una crisi può essere preceduta da un'aura, che è causata da un'attivazione epilettica focale e quindi assume un valore localizzatorio (Cap. 363). L'aura è in genere seguita da un rapido ritorno alla normalità o dalla perdita di coscienza. Il trauma da caduta è frequente nella crisi mentre è più raro nella sincope, visto che solo nella crisi generalizzata i riflessi protettivi vengono istantaneamente aboliti. I movimenti tonico-clonici sostenuti sono una caratteristica delle crisi convulsive, ma una breve attività tonica o tonico-clonica simil-epilettica può accompagnare gli episodi di svenimento. Il periodo di incoscienza nella crisi tende a essere più lungo rispetto alla sincope. Il rilascio sfinterico è frequente nella crisi e raro nella sincope. Il ritorno allo stato di coscienza è rapido nella sincope e lento dopo una crisi. Confusione, cefalea e sonnolenza sono sequele comuni di una crisi, mentre lo stato postsincopale è caratterizzato da debolezza fisica con sensorio integro. Episodi di perdita di coscienza ripetuti in una persona giovane con una frequenza di vari eventi al giorno o al mese sono più suggestivi di epilessia che di sincope. Nella tabella 363-7 viene fatto il confronto tra la crisi e la sincope.

IPOGLICEMIA

L'ipoglicemia severa è in genere dovuta a problematiche importanti come un tumore delle isole del Langerhans o malattia surrenalica, ipofisaria o epatica avanzata, o è legata a una somministrazione eccessiva di insulina.

SVENIMENTI SU BASE ISTERICA

L'attacco avviene in genere in assenza di una chiara manifestazione di ansia. La mancanza di cambiamenti del polso e della pressione arteriosa o del colore della pelle e delle mucose, lo distinguono dalla perdita di coscienza dovuta a vasodepressione.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Sincope

La diagnosi di sincope è spesso difficile. La causa può essere apparente solo al momento dell'evento, lasciando pochi indizi, se non nessuno, per quando il paziente giunge successivamente all'attenzione del medico. Il medico dovrebbe pensare prima di tutto a quelle cause che rappresentano un'emergenza terapeutica, tra cui l'emorragia interna massiva o l'infarto del miocardio, che può avvenire in assenza di dolore, e le aritmie cardiache. Negli anziani una perdita di coscienza improvvisa in assenza di cause ovvie dovrebbe sollevare il sospetto di un blocco cardia-

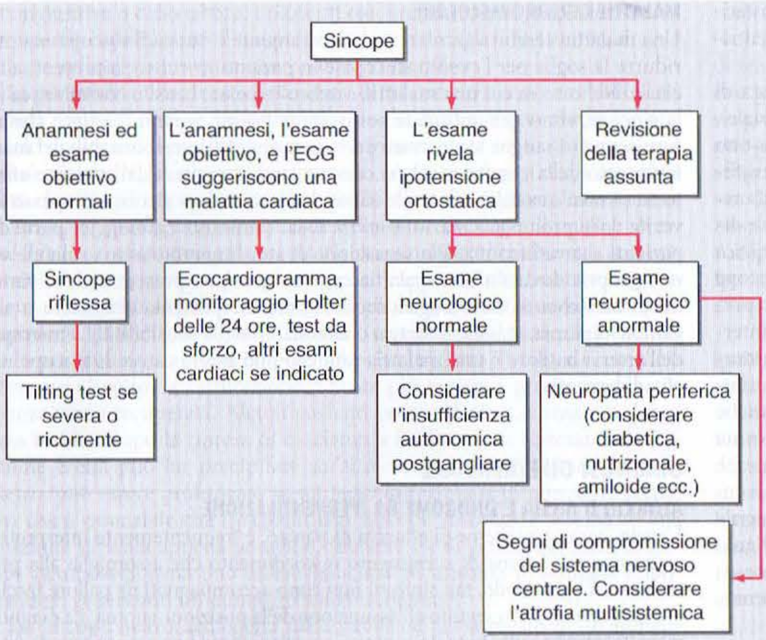


FIGURA 21-1 Approccio al paziente con sincope.

co completo o di una tachiaritmia, anche se tutti i reperti sono negativi quando il paziente giunge all'attenzione medica.

Nella figura 21-1 compare un possibile algoritmo di approccio alla sincope. Un'anamnesi attenta rappresenta lo strumento diagnostico più accurato, sia nel suggerire la causa corretta che per escludere importanti cause potenziali (Tab. 21-1). La natura degli eventi e la loro successione temporale immediatamente prima, durante e dopo un episodio sincopale spesso forniscono validi indizi sull'eziologia di quest'ultimo. La perdita di coscienza in condizioni particolari, come durante un prelievo venoso, la minzione o associata a deplezione di volume, suggerisce una anomalia del tono vascolare. La posizione del paziente al momento dell'episodio sincopale è importante; la sincope che avviene in posizione supina è poco probabile che sia di natura vasovagale e suggerisce un'aritmia o una crisi comiziale. La sincope dovuta a sindrome del seno carotideo può avvenire quando il soggetto indossa una camicia dal colletto stretto, gira la testa (nel guardare durante la guida a marcia indietro) o subisce manipolazioni del collo (come durante la rasatura). Si dovrebbero considerare tutti i farmaci assunti dal paziente, includendo i farmaci da banco o i supplementi nutrizionali, annotando con attenzione gli eventuali cambiamenti recenti.

L'esame obiettivo dovrebbe includere la valutazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa nelle posizioni supina, seduta ed eretta. Nei pazienti che presentano sincopi ricorrenti inspiegate, il tentativo di riprodurre un attacco può agevolare la diagnosi. Gli attacchi d'ansia indotti dall'iperventilazione possono essere rapidamente riprodotti facendo respirare il paziente in maniera profonda e rapidamente per 2-3 minuti. La sincope da tosse può essere riprodotta dall'esecuzione della manovra di Valsalva. Si dovrebbe in genere evitare il massaggio del seno carotideo, a meno che il doppler carotideo non sia negativo per la presenza di placche, perché la sua specificità diagnostica non è chiara, mentre può provocare un attacco ischemico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA) o un ictus negli individui con ateroma carotideo.

TEST DIAGNOSTICI La scelta dei test diagnostici dovrebbe essere guidata dall'anamnesi e dall'esame obiettivo. Il dosaggio degli elettroliti sierici, del glucosio e dell'ematocrito sono in genere indicati. Gli enzimi cardiaci dovrebbero essere richiesti nel sospetto di un'ischemia miocardica. Lo screening tossicologico ematico e urinario può rivelare la presenza di alcol o altre droghe. Nei pazienti con possibile insufficienza corticosurrenalica dovrebbe essere dosati i livelli plasmatici di aldosterone e mineralcorticoidi.

Nonostante sia improbabile che l'elettrocardiogramma di superficie porti alla diagnosi definitiva, esso può fornire indizi sulla causa della sincope *e dovrebbe essere eseguito in quasi tutti i pazienti*. La presenza di anomalie di conduzione (prolungamento dell'intervallo PR e blocco di branca) suggeriscono una bradiaritmia, mentre onde Q patologiche o il prolungamento dell'intervallo QT suggeriscono una tachiaritmia ventricolare. I pazienti ricoverati dovrebbero essere sottoposti al monitoraggio elettrocardiografico continuo; i pazienti ambulatoriali dovrebbero eseguire un monitoraggio Holter per 24-48 ore. Quando è possibile, i sintomi devono essere messi in relazione alla comparsa di aritmie. Il monitoraggio elettrocardiografico continuo aiuta a definire la causa della sincope fin nel 15% dei casi. Il monitoraggio degli eventi cardiaci può essere utile in quei pazienti con sintomi infrequenti, specialmente in quelli che riferiscono presincope. Un dispositivo cardiaco impiantabile può essere necessario per quei pazienti che presentano episodi estremamente infrequenti. La presenza di potenziali tardivi su un elettrocardiogramma *signal averaged* è associata a un rischio aumentato di tachiaritmie ventricolari nei pazienti con un infarto miocardico precedente. Onde T a basso voltaggio (inapparenti visivamente) alternanti sono anch'esse associate allo sviluppo di aritmie ventricolari sostenute.

La *testistica elettrofisiologica cardiaca invasiva* fornisce informazioni diagnostiche e prognostiche relative al funzionamento del nodo sinusale, della conduzione AV, e relative alla presenza di aritmie ventricolari e sopraventricolari (Capp. 225 e 226). Il prolungamento del tempo di recupero del nodo sinusale (>1500 ms) è un reperto specifico (85-100%) per la diagnosi di disfunzione del nodo del seno ma ha una bassa sensibilità; il monitoraggio elettrocardiografico continuo è in genere più efficace per la diagnosi di tale disfunzione. Il prolungamento dell'intervallo HV e un blocco di conduzione al di sotto del fascio di His suggerisce che la malattia di His-Purkinje possa essere responsabile della sincope. La stimolazione programmata per le aritmie ventricolari è utile soprattutto in quei pazienti che hanno avuto un precedente infarto miocardico; la sensibilità e la specificità di questa tecnica sono più basse nei pazienti senza problemi cardiaci o in quelli affetti da malattia cardiaca diversa dalla malattia coronarica.

Il *tilting test* è indicato nell'inquadramento della sincope ricorrente, del singolo evento sincopale che ha causato un trauma, o del singolo episodio sincopale in contesti "ad alto rischio" (piloti, autisti di veicoli commerciali ecc.), in presenza o in assenza di storia di malattia cardiaca o precedenti episodi vasovagali in anamnesi. Nei pazienti suscettibili, l'inclinazione a un angolo compreso tra 60° e 80° per 30-60 minuti induce un episodio vasovagale. Il protocollo può essere abbreviato se all'inclinazione viene associata la somministrazione di farmaci che inducono il sequestro venoso o incrementano la stimolazione adrenergica (isoproterenolo, nitroglicerina, edrofonio o adenosina). La sensibilità e la specificità del tilting test sono difficili da definire a causa della mancanza di criteri validati. Inoltre, i riflessi coinvolti nella sincope vasovagale possono essere elicitati nella maggior parte, se non in tutti, i soggetti, in presenza di una stimolazione appropriata. La specificità del tilting test è vicina al 90%, ma è minore quando si utilizza la stimolazione farmacologica. La sensibilità riportata per tale test va dal 20 al 74%, essendo tale variabilità dovuta alle differenze nella popolazione studiata e nelle tecniche utilizzate, e all'assenza di veri e propri "gold standard" con cui confrontare i risultati del test. La riproducibilità (in un periodo compreso tra parecchie ore fino a settimane) è dell'80-90% per una risposta iniziale positiva, ma può essere minore per una risposta iniziale negativa (variando dal 30 al 90%).

Numerosi altri test possono essere utili per determinare la presenza di un'anomalia cardiaca strutturale che può essere la causa di una sincope. L'ecocardiogramma con l'esame Doppler evidenzia anomalie valvolari, miocardiche e pericardiche. L'ecocardiogramma rappresenta il "gold standard" per la diagnosi della cardiomiopatia ipertrofica e del mixoma atriale. La cine-RM cardiaca provvede una modalità alternativa non invasiva che può essere utile per quei pazienti nei quali non è possibile ottenere immagini ecocardiografiche di qualità diagnostica. Questo test è anche indicato per quei pazienti in cui si sospetti una displasia aritmogena del ventricolo destro o una tachicardia ventricolare del tratto di efflusso ventricolare destro. Entrambe sono associate ad anomalie strutturali ventricolari destre che vengono visualizzate con più precisione all'imaging mediante RM piuttosto che con l'ecocardiogramma. Il test da sforzo può evidenziare ischemia o aritmie indotte dall'esercizio. In alcuni pazienti, la cateterizzazione

cardiaca può essere necessaria per diagnosticare la presenza o la severità di una malattia coronarica o di anomalie valvolari. L'esame TC ultrarapido, l'esame ventilazione-perfusione o l'angiografia polmonare sono indicate nei pazienti in cui la sincope può essere dovuta a un'embolia polmonare.

Nel caso di possibile sincope cerebrovascolare, la testistica per neuroimmagini può avere un'indicazione, includendo la possibilità dell'esame eco-Doppler dell'asse carotideo e vertebrobasilare, la RM, l'angiografia con risonanza magnetica e l'angiografia tradizionale del letto vascolare cerebrale (Cap. 364). Nel sospetto di una crisi comiziale è indicata l'esecuzione di un elettroencefalogramma.

T SINCOPE

Il trattamento della sincope è diretto alla causa sottostante. Questa discussione si focalizzerà sui disturbi del controllo autonomico. **Le aritmie vengono discusse nei capitoli 225 e 226, le malattie valvolari cardiache nel capitolo 230 e le malattie cerebrovascolari nel capitolo 364.**

A prescindere dalla causa della sincope dovrebbero essere prese alcune precauzioni. Al primo segno di sincope i pazienti dovrebbero tentare di evitare tutte quelle situazioni che potrebbero provocare traumi qualora dovessero perdere conoscenza. I pazienti affetti da episodi frequenti, o quelli che sono andati incontro a una sincope in assenza di sintomi premonitori, dovrebbero anch'essi evitare le situazioni nelle quali la perdita di coscienza improvvisa potrebbe esitare in un trauma (per es., salire su una scala, nuotare soli, operare su macchinari pesanti, guidare). I pazienti dovrebbero abbassare la testa il più possibile e preferibilmente sdraiarsi. Si dovrebbe evitare di abbassare la testa piegando il bacino perché tale manovra può compromettere ulteriormente il ritorno venoso al cuore. Se necessario, i familiari o le altre persone vicine dovrebbero essere educati in relazione a tale problematica. Questo assicurerà un trattamento adeguato, prevenendo l'esecuzione di manovre inappropriate (compressioni toraciche da rianimazione cardiopolmonare) che possono essere causa di trauma.

I pazienti che hanno perso coscienza dovrebbero essere posizionati in modo tale che venga massimizzato il flusso ematico cerebrale, e da offrire riparo contro i traumi e proteggere le vie aeree. Quando possibile, il paziente dovrebbe essere sdraiato in posizione supina con la testa girata da un lato per prevenire l'aspirazione e il blocco delle vie aeree da parte della lingua. La valutazione del polso e l'auscultazione cardiaca diretta possono aiutare a definire se l'episodio è associato a una bradiaritmia o a una tachiaritmia. I vestiti che comprimono strettamente il collo o il bacino dovrebbero essere allentati. La stimolazione periferica, come spruzzare acqua fredda sul volto, può essere di aiuto. Ai pazienti non dovrebbe essere somministrato nulla per via orale o essere permesso di alzarsi finché la sensazione di debolezza fisica non sia passata.

I pazienti con sincopi vasovagali dovrebbero essere educati a evitare situazioni o stimoli che li hanno portati alla perdita di coscienza e ad assumere la posizione sdraiata in presenza di sintomi premonitori. Queste modificazioni del comportamento da sole possono essere sufficienti per quei pazienti con episodi infrequenti e relativamente benigni di sincope vasovagale, in particolare quando la perdita di coscienza avviene in risposta a uno stimolo specifico. Il *tilt training* (stare in piedi e appoggiarsi a un muro per periodi progressivamente sempre più lunghi giorno dopo giorno) è stato utilizzato con successo limitato, specialmente per i pazienti con intolleranza ortostatica. Gli episodi associati con la riduzione del volume intravascolare possono essere prevenuti mediante somministrazione di sali e fluidi prima degli eventi scatenanti.

La terapia farmacologica può essere necessaria quando la sincope vasovagale è resistente alle misure descritte, quando gli episodi avvengono frequentemente o quando la sincope è associata con un rischio significativo di trauma. I beta-bloccanti (metoprololo, 25-50 mg bid; atenololo, 25-50 mg/die; o nadololo, 10-20 mg bid; tutte dosi di inizio), i farmaci più frequentemente utilizzati, mitigano l'incremento della contrattilità miocardica che stimola i meccanocettori ventricolari sinistri e inoltre bloccano i recettori centrali della serotonina. Gli inibitori della ricaptazione della serotonina (paroxetina, 20-40 mg/die; o sertralina, 25-50 mg/die) sembrano essere efficaci per alcuni pazienti. Anche il bupropione SR (150 mg/die), un altro antidepressivo, è stato usato con beneficio. I beta-bloccanti e gli inibitori della ricaptazione della serotonina sono ben tollerati e sono spesso utilizzati come agenti di prima linea nei pazienti giovani. L'idrofludrocortisone* (0,1-0,2 mg/die), un mineralcorticoide, promuove la ritenzione sodica, l'espansione di volume e la vasocostrizione periferica, incrementando la sensibilità dei β-recettori alle catecolamine endogene. L'idrofludrocortisone è utile per quei pazienti con deplezione del volume intravascolare e per quelli che hanno anche ipotensione ortostatica. Il proamatine* (2,5-10 mg bid o tid), un α-agonista, è stato utilizzato come agente di prima linea per alcuni pazienti. In uno studio controllato randomizzato, il proamatine è risultato più efficace del placebo nel prevenire le sincopi durante il tilting test. A ogni modo, in alcuni pazienti, il proamatine e l'idrofludrocortisone possono incrementare la pressione arteriosa sistemica in posizione supina a riposo, cosa che può creare problemi a quei soggetti che soffrono di ipertensione.

La disopiramide (150 mg bid), un farmaco antiaritmico vagolitico con proprietà inotrope negative, e la scopolamina transdermica, un altro vagolitico, vengono utilizzate nella sincope vasovagale, così come la teofillina e l'efedrina. Gli effetti collaterali di questi farmaci ne limitano l'utilizzo per questa indicazione. La disopiramide è un farmaco antiaritmico di tipo 1A e dovrebbe venir impiegato con grande cautela, solo se realmente necessario, nei pazienti a rischio di aritmia ventricolare.

Nonostante svariati studi clinici suggeriscano che la terapia farmacologica per la sincope neurocardiogena sia efficace, i pochi studi controllati randomizzati prospettici a lungo termine hanno dato risultati contrastanti. Nel Prevention Of Syncope Trial (POST), il metoprololo è risultato inefficace nei pazienti di età inferiore a 42 anni, ma ha ridotto l'incidenza di sincope nei pazienti con età maggiore di 42 anni, sollevando la possibilità che ci possano essere differenze significative legate all'età nella risposta alla terapia farmacologica.

Gli studi sul pacing permanente per la sincope neurocardiogena forniscono anch'essi risultati contrastanti. Il pacing bicamerale può essere efficace nei pazienti con frequenti episodi di sincope vasovagale, specialmente per quelli con asistolia prolungata associata agli episodi vasovagali. I più efficaci sono i pacemaker che possono essere programmati per stimolare in maniera transitoria a frequenze più elevate (90-100 bpm) dopo importanti cali della frequenza cardiaca intrinseca del paziente.

I pazienti affetti da ipotensione ortostatica dovrebbero essere istruiti sulla necessità di sollevarsi lentamente e sistematicamente (da sdraiati a seduti, da seduti a eretti) dal letto o dalla sedia. I movimenti delle gambe prima di sollevarsi facilitano il ritorno venoso dalle estremità inferiori. Se possibile, i farmaci che peggiorano la problematica (vasodilatatori, diuretici ecc.) dovrebbero essere sospesi. Il sollevamento della testata del letto (di 20-30 cm) e l'uso di calze elastiche possono essere entrambi di aiuto.

Manovre terapeutiche aggiuntive includono l'assunzione di sali e svariati agenti farmacologici, includendo le amine simpaticomimetiche, gli inibitori delle monoaminossidasi, i beta-bloccanti e la levodopa. Il trattamento della ipotensione ortostatica secondaria a disfunzione centrale o periferica del sistema nervoso autonomo è discussa nel capitolo 370.

La nevralgia del glossofaringeo viene trattata con la carbamazepina, che è efficace sia per la sincope che per il dolore. I pazienti con ipersensibilità del seno carotideo dovrebbero essere educati a evitare capi di abbigliamento e situazioni che stimolano i barocettori del seno carotideo. Quando guardano di lato, dovrebbero girare l'intero corpo piuttosto che solo la testa. I soggetti affetti da sincopi intrattabili legate a una risposta cardioinibitoria da stimolazione del seno carotideo dovrebbero essere sottoposti a impianto di pacemaker permanente.

I pazienti affetti da sincope devono venir ricoverati se c'è la possibilità che l'episodio possa essere stato generato da un'anomalia potenzialmente letale, o se è possibile una recidiva con trauma significativo. Questi soggetti dovrebbero essere messi a letto con un monitoraggio elettrocardiografico continuo. I pazienti noti per l'assenza di problematiche cardiache e per i quali l'anamnesi suggerisce fortemente una sincope vasovagale o situazionale, possono essere gestiti ambulatorialmente se gli episodi non sono frequenti o severi.

BIBLIOGRAFIA

GRUBB BP: Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. Circulation 111:2997, 2005

———, OLSHANSKY B (eds): *Syncope: Mechanisms and Management*, 2d ed. Malden, Mass., Blackwell Futura, 2005

KAPOOR WN: Current evaluation in management of syncope. Circulation 106:1606, 2002

KAUFMAN H et al: Midodrine in neurally mediated syncope: A double-blind, randomized, crossover study. Ann Neurol 52:342, 2002

KAUFMANN H, BHATTACHARYA K: Diagnosis and treatment of neurally mediated syncope. Neurologist 8:175, 2002

KERR SRJ et al: Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: Implications for diagnosis of syncope and falls. Arch Intern Med 166:515, 2006

MAISEL W, STEBENSON W: Syncope—getting to the heart of the matter. N Engl J Med 347:931, 2002

SOTERIADES E et al: Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 347:878, 2002

* Non in commercio in Italia. [*N.d.C.*]

STRICKBERGER SA et al: AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: From the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: In collaboration with the Heart Rhythm Society: Endorsed by the American Autonomic Society. Circulation 113(2):316, 2006

VAN DIJK N et al: Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. Am J Cardio 100:672, 2007

22 Capogiri e vertigine

Robert B. Daroff

Il capogiro costituisce un sintomo abbastanza comune e spesso fastidioso. Molti pazienti si servono di questo termine per definire svariate sensazioni; alcune espressioni sembrano essere semanticamente appropriate (per es., sensazione di testa vuota, di incipiente svenimento, di rotazione, di vertigine), mentre altre sono decisamente inappropriate (per es., confusione mentale, oscuramento della vista, cefalea, ronzio). Per di più, altri pazienti con disturbi della deambulazione, dovuti a neuropatie periferiche, mielopatie, spasticità, parkinsonismo o atassia cerebellare, ma senza vertigini o sensazioni anomale a livello cefalico, parlano del loro problema come di "capogiro". In questo contesto il termine capogiro è utilizzato per descrivere un disturbo del movimento. Può essere presente anche una sensazione di leggerezza del capo o stordimento, in particolare in presenza di disturbi sensitivi alle estremità o di un calo visivo; questa forma è conosciuta anche come *capogiro da difetti sensitivi multipli* e compare negli anziani che accusano capogiri solamente quando camminano. La diminuizione del senso di posizione (secondaria a neuropatia o mielopatia) e il calo visivo (conseguente a cataratta o a degenerazione retinica) creano un sovraccarico su una struttura vestibolare invecchiata. Una definizione meno precisa, è quella di "squilibrio benigno dell'anziano". Quindi è indispensabile un'anamnesi accurata per stabilire esattamente che cosa voglia dire un paziente che affermi di avere "sensazioni di capogiro". Escludendo sintomi non pertinenti o disturbi della marcia, "capogiro" di solito significa o *lipotimia* (analogamente alle sensazioni che precedono la sincope) o *vertigine* (sensazione illusoria o allucinatoria di un movimento del corpo o dell'ambiente circostante). Sul piano operativo, dopo avere raccolto l'anamnesi un capogiro può essere classificato in tre categorie: 1) lipotimia; 2) vertigine; 3) varie sensazioni a livello del capo (sensazioni cefaliche miste).

LIPOTIMIA

Prima dello svenimento vero e proprio (sincope) vi sono prodromi (lipotimia) che riflettono la diminuizione del flusso ematico a un livello non ancora sufficiente a provocare la perdita dello stato di coscienza. Tali prodromi includono stordimento, capogiri senza una vera vertigine, un senso di calore, sudorazione, nausea e macchie scure davanti agli occhi che qualche volta precedono l'oscuramento completo della vista. I sintomi presincopali hanno una durata variabile e possono aumentare di gravità fino a quando si verifica la perdita di coscienza, oppure possono risolversi prima della stessa se l'ischemia cerebrale viene a essere corretta. **Gli svenimenti e la sincope sono trattati dettagliatamente nel capitolo 21.**

VERTIGINE

La vertigine è di solito dovuta a un disturbo del sistema vestibolare. Le strutture periferiche di questo sistema, situate nel labirinto osseo dell'orecchio interno, sono costituite da tre canali semicircolari e dall'apparato otolitico (utricolo e sacculo), bilateralmente. I canali semicircolari registrano le accelerazioni angolari, mentre l'apparato otolitico registra le accelerazioni lineari e le forze statiche gravitazionali; queste ultime forniscono la percezione della posizione della testa nello spazio. Gli impulsi nervosi sono convogliati dagli organi recettoriali terminali ai nuclei vestibolari del tronco encefalico attraverso l'VIII paio di nervi cranici. Le proiezioni principali dei nuclei vestibolari si portano ai nuclei del III, IV e VI nervo cranico, al midollo spinale, al cervelletto, alla corteccia cerebrale. Il riflesso vestibolo-oculare (*vestibulo ocular reflex*, VOR) ha la funzione di mantenere la stabilità dello sguardo durante i movimenti del capo e dipende dalle proiezioni dirette che dai nuclei vestibolari si portano ai nuclei del VI nervo cranico (abducente) a livello del ponte e, attraverso il fascicolo longitudinale mediale, a quelli del II nervo cranico (oculomotore comune) e del IV nervo cranico (trocleare) nel mesencefalo. Queste connessioni spiegano il nistagmo (movimenti di va e vieni degli occhi), che accompagna invariabilmente ogni turba vestibolare. I nervi e i nuclei vestibolari proiettano ad aree del cervelletto (soprattutto a livello del flocculo e del nodulo) che modulano il VOR. Le vie vestibolospinali contribuiscono al mantenimento della stabilità posturale. Quelle vestibolocorticali, attraverso il talamo, assicurano la percezione consapevole della posizione della testa e dei suoi spostamenti.

Quello vestibolare è uno dei tre sistemi sensoriali che promuovono l'orientamento spaziale e la postura; gli altri due sono il sistema visivo (dalla retina alla corteccia occipitale) e il sistema somatosensoriale che convoglia informazioni provenienti dai recettori della cute, delle articolazioni e dei muscoli. Questi tre sistemi, sovrapponendosi, cooperano per compensare (parzialmente o completamente) le disfunzioni reciproche. La vertigine può rappresentare la conseguenza di una stimolazione fisiologica o di una disfunzione patologica di ciascuno di questi tre sistemi.

Vertigine fisiologica In soggetti normali, questa si verifica: 1) quando il cervello si trova di fronte a una situazione di squilibrio fra i tre sistemi sensoriali di stabilizzazione; 2) quando il sistema vestibolare viene sottoposto a movimenti insoliti della testa, a cui non si è adattato, come in caso di mal di mare; 3) in concomitanza con l'assunzione di particolari atteggiamenti del capo e del collo, come per esempio l'estensione forzata massima quando si dipinge un soffitto; 4) in seguito a un breve e rapido spostamento. Uno squilibrio intersensoriale spiega il mal d'auto, la vertigine in rapporto all'altezza e la vertigine visiva che si può provare comunemente assistendo a scene di inseguimento al cinema; in quest'ultimo caso la sensazione visiva di spostamento dell'ambiente non viene accompagnata dai relativi stimoli vestibolari e somatosensoriali. Il *mal di spazio*, un effetto transitorio frequente dei movimenti attivi del capo in ambienti con assenza di gravità, costituisce un ulteriore esempio di vertigine fisiologica.

Vertigine patologica È dovuta a lesioni del sistema visivo, somatosensoriale o vestibolare. La vertigine visiva viene provocata dagli occhiali nuovi e inadatti o dall'insorgenza improvvisa di una paresi di un muscolo extraoculare con diplopia; in ogni caso il sistema nervoso centrale interviene rapidamente a compensare la situazione di vertigine. La vertigine somatosensoriale è rara ed è secondaria a una neuropatia periferica o a una mielopatia che riduce l'apporto di informazioni sensitive necessarie perché possa aversi il compenso, da parte del sistema nervoso centrale, di una disfunzione del sistema vestibolare o di quello visivo.

La causa più comune di vertigine patologica è una disfunzione vestibolare che coinvolge l'organo terminale (labirinto) o le connessioni centrali. La vertigine è spesso accompagnata da nausea, nistagmo, instabilità posturale e atassia della marcia. Dal momento che la vertigine aumenta con i rapidi movimenti del capo, il paziente tende a tenere la testa ferma.

DISFUNZIONE LABIRINTICA La disfunzione labirintica provoca una grave vertigine rotatoria e lineare. Nel caso sia rotatoria, l'allucinazione di movimento del proprio corpo o dell'ambiente è in direzione opposta al lato della lesione. La fase rapida del nistagmo batte dal lato opposto a quello della lesione, mentre la tendenza a cadere è verso il lato della lesione, in particolare al buio o con gli occhi chiusi.

In circostanze normali, quando la testa è diritta e immobile i recettori vestibolari producono scariche con frequenza tonica di riposo uguale in ambedue i lati. Durante ogni accelerazione rotatoria le posizioni anatomiche dei canali semicircolari di ciascun lato determinano un aumento della frequenza di scarica da un lato e una relativa e proporzionale diminuizione della frequenza di scarica dall'altro. Questa variazione di attività viene, alla fine, proiettata alla corteccia cerebrale, dove si integra con le afferenze visive e somatosensitive e genera la sensazione cosciente di movimento rotatorio. Con la cessazione del movimento, le frequenze di scarica dei due organi periferici si invertono; nel lato in cui era inizialmente aumentata, la frequenza diminuisce, mentre nel lato opposto aumenta. Si prova in questo modo un senso di rotazione in direzione opposta, ma poiché non vi è un vero e proprio movimento della testa, si ha una sensazione allucinatoria di *vertigine fisiologica post-rotazionale*.

Ogni malattia capace di modificare la frequenza di scarica di un recettore vestibolare, con conseguenti afferenze diseguali al tronco encefalico e alla corteccia cerebrale, provoca vertigine. Teoricamente il sintomo si spiega immaginando che la corteccia interpreti le afferenze abnormi come indicatrici di un movimento del capo. Alterazioni transitorie causano sinto-

mi di breve durata. In presenza di un difetto unilaterale stabile, i meccanismi di compenso centrali tendono a ridurre la vertigine. Poiché il compenso dipende dalla plasticità delle connessioni fra nuclei vestibolari e cervelletto, i pazienti con disturbi del tronco cerebrale o del cervelletto hanno ridotte capacità di adattamento, con sintomi che possono persistere indefinitamente. Il compenso è sempre inadeguato per lesioni bilaterali, gravi e stabili, anche in presenza di normali connessioni cerebellari. Questi pazienti presentano tale disturbo in maniera permanente quando muovono la testa.

Una *disfunzione labirintica acuta unilaterale* è causata da un'infezione, da un trauma o da un'ischemia. Spesso non è possibile riconoscere alcuna specifica eziologia e ci si serve allora di un termine non specifico come *labirintite acuta, vestibolopatia acuta periferica* o *neurite vestibolare* per descrivere l'accaduto. Gli attacchi di vertigine sono brevi e lasciano il paziente per alcuni giorni con una leggera vertigine. È stata implicata un'infezione da herpes simplex di tipo 1. Non è possibile stabile se un paziente, ristabilitosi dal primo episodio vertiginoso, possa avere altri episodi ricorrenti.

L'ischemia labirintica, presumibilmente dovuta all'occlusione della branca labirintica dell'arteria uditiva interna, può essere la sola manifestazione dell'insufficienza vertebrobasilare (Cap. 364); i pazienti con questa sindrome accusano, oltre all'improvvisa comparsa di vertigine severa, nausea e vomito senza tinnito o perdita dell'udito.

La *disfunzione labirintica acuta bilaterale* è causata solitamente dall'azione di sostanze tossiche quali farmaci o alcol; i farmaci più comunemente responsabili sono gli antibiotici aminoglicosidici, che danneggiano le cellule ciliate degli organi vestibolari periferici e possono causare un disturbo permanente dell'equilibrio.

Una *disfunzione labirintica unilaterale ricorrente*, in associazione con segni e sintomi di disfunzione cocleare (progressiva perdita dell'udito e acufeni), è di solito dovuta alla malattia di Ménière (Cap. 30). In assenza di disturbi uditivi, per indicare una vertigine monosintomatica ricorrente si usa il termine *neuronite vestibolare*. Attacchi ischemici transitori del circolo cerebrale posteriore (insufficienza vertebrobasilare) danno raramente luogo a una vertigine ricorrente senza concomitanti segni motori, sensitivi, a carico dei nervi cranici o cerebellari (Cap. 364).

La *vertigine posizionale* viene scatenata dalla posizione supina della testa, sia a destra sia a sinistra. Particolarmente comune è la vertigine parossistica posizionale benigna (VPPB) del canale semicircolare posteriore. Anche se la causa scatenante può essere un trauma cranico, di solito non è possibile identificare fattori favorenti. Essa scompare in genere spontaneamente dopo settimane o mesi. La vertigine e il relativo nistagmo hanno diverse caratteristiche di latenza, esauribilità e adattamento, che distinguono questa forma dalla vertigine posizionale centrale, meno comune, dovuta a lesioni del quarto ventricolo e attorno a esso (Tab. 22-1). Inoltre, il quadro del nistagmo nella VPPB è spesso tipico. Quando il soggetto è in posizione supina con la testa voltata dal lato dell'orecchio colpito (orecchio malato in giù), l'occhio inferiore presenta un nistagmo rotatorio di grande ampiezza e l'occhio superiore ha un grado minore di torsione associato a nistagmo che batte verso l'alto. Se gli occhi sono diretti verso l'orecchio superiore, il nistagmo verticale nell'occhio superiore aumenta di ampiezza. Può essere presente anche un lieve disequilibrio in posizione eretta.

La possibilità di una *fistola perilinfatica* deve essere sospettata quando un episodio di vertigine è scatenato dalla manovra di Valsava o da uno sforzo, in particolare nell'ambito di un'ipoacusia neurosensoriale con progressione a gradini. Questa condizione è generalmente dovuta a trauma cranico o barotrauma, oppure può svilupparsi dopo un intervento chirurgico all'orecchio medio.

VERTIGINE CHE ORIGINA DAL NERVO VESTIBOLARE Questa forma di vertigine può verificarsi in caso di malattie che coinvolgono il nervo nell'osso petroso o nell'angolo pontocerebellare. Tranne che per il fatto che è meno grave e meno frequentemente parossistica, ha molte delle caratteristiche della vertigine labirintica. È generalmente compromessa anche l'adiacente branca uditiva dell'VIII nervo cranico, il che spiega la frequente associazione della vertigine con l'ipoacusia e il tinnito unilaterali. La funzione dell'VIII nervo cranico è più spesso alterata da tumori (specialmente schwannomi o *neuromi acustici*) o meningiomi. Questi tumori a crescita lenta producono una riduzione così graduale dell'output labirintico che i meccanismi di compenso centrali prevengono o riducono al minimo la vertigine; le più comuni manifestazioni sono la perdita dell'udito e gli acufeni.

TABELLA 22-1 VERTIGINE PAROSSISTICA POSIZIONALE BENIGNA (VPPB) E VERTIGINE POSIZIONALE CENTRALE

Caratteristiche	VPPB	Centrale
Latenza[a]	3-40 s	Assente: vertigine e nistagmo immediati
Esauribilità[b]	Sì	No
Adattamento[c]	Sì	No
Intensità della vertigine	Violenta	Lieve
Riproducibilità[d]	Variabile	Buona

[a] Intervallo fra il posizionamento del capo e l'inizio dei sintomi.
[b] Scomparsa dei sintomi mantenendo la posizione patologica.
[c] Riduzione dei sintomi alla ripetizione della manovra.
[d] Probabilità di riprodurre i sintomi a ogni nuovo esame.

VERTIGINE CENTRALE Lesioni del tronco cerebrale e del cervelletto possono provocare vertigine acuta, ma i segni e sintomi associati permettono di formulare la diagnosi differenziale rispetto all'eziologia labirintica (Tab. 22-2). Occasionalmente una lesione acuta vestibolocerebellare può presentarsi con una vertigine monosintomatica indistinguibile da quella legata a una labirintopatia.

La vertigine può costituire una manifestazione dell'aura emicranica (Cap. 15), ma alcuni pazienti affetti da emicrania hanno episodi di vertigine indipendenti dalla cefalea. Una terapia antiemicranica deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano episodi vertiginosi di origine oscura.

L'*epilessia vestibolare*, una vertigine secondaria a crisi epilettica del lobo temporale, è rara e quasi sempre non disgiunta da altre manifestazioni di epilessia.

VERTIGINE PSICOGENA Spesso associata ad attacchi di panico (Cap. 386) o agorafobia (paura dei luoghi aperti, affollati, o anche solo di allontanarsi da casa), deve essere sospettata nei pazienti resi talmente incapaci dai propri sintomi da avere deciso di vivere confinati nel proprio domicilio; per contro, la maggior parte dei pazienti con vertigine organica si sforza di essere attiva nonostante il disturbo. La vertigine organica è associata a nistagmo; un'eziologia psicogena è pressoché certa quando il nistagmo è assente durante un episodio vertiginoso. I sintomi spesso si sviluppano dopo un episodio di disfunzione labirintica acuta.

SENSAZIONI CEFALICHE MISTE

Questo termine viene usato, anzitutto per una classificazione iniziale, al fine di descrivere le sensazioni di capogiro che non sono né lipotimie né vertigini. L'ischemia cefalica o la disfunzione vestibolare possono essere di così bassa intensità che non è possibile identificare chiaramente la sintomatologia. Per

TABELLA 22-2 CARATTERISTICHE DELLA VERTIGINE PERIFERICA E DELLA VERTIGINE CENTRALE

Segno o sintomo	Periferica (labirinto)	Centrale (tronco cerebrale o cervelletto)
Direzione del nistagmo	Unidirezionale; la fase rapida è opposta alla lesione[a]	Bidirezionale o unidirezionale
Nistagmo orizzontale senza componente rotatoria	Non comune	Comune
Nistagmo verticale o solo rotatorio	Mai presente	Possibile
Fissazione	Inibisce nistagmo e vertigine	Assenza di inibizione
Gravità della vertigine	Marcata	Spesso lieve
Direzione della rotazione	Verso la fase rapida	Variabile
Direzione della caduta	Verso la fase lenta	Variabile
Durata dei sintomi	Limitata (minuti, giorni, settimane), ma ricorrente	Può essere cronica
Acufeni e/o sordità	Spesso presenti	Di solito assenti
Alterazioni centrali associate	Nessuna	Molto comuni (per es., diplopia, singhiozzo, neuropatie croniche, disartria)
Cause comuni	VPPB, infezione (labirintite), malattia di Ménière, neuronite, ischemia, trauma, tossine	Malattia vascolare o demielinizzante, neoplasia

[a] Nella malattia di Ménière la direzione della fase rapida è variabile.
Nota: VPPB, vertigine parossistica posizionale benigna.

esempio, una modesta diminuizione della pressione arteriosa o un lieve squilibrio vestibolare possono causare sensazioni diverse da un'evidente lipotimia o da una vertigine, che tuttavia possono essere identificate correttamente con opportune tecniche (vedi oltre). Un'altra causa di capogiro che rientra in questa categoria è la sindrome da iperventilazione. Sintomi vertiginosi possono verificarsi nell'ipoglicemia e figurare tra i sintomi somatici degli episodi depressivi. Tutti questi pazienti hanno di regola esami neurologici e vestibolari normali. I soggetti depressi spesso sostengono insistentemente che la depressione è "secondaria" ai capogiri.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Capogiri e vertigini

Lo strumento diagnostico più importante è un'anamnesi accurata centrata sul significato della parola "capogiro". È una sensazione di svenimento (presincope)? Si tratta di una sensazione di rotazione? Se una delle due domande è affermativa e l'esame neurologico è normale, si potrà procedere agli esami strumentali specifici per indagare le possibili cause (ischemia, presincope [Cap. 21], disfunzione vestibolare).

Quando la causa dei "capogiri" è incerta, possono essere utili i test di induzione tendenti a simulare un'ischemia cefalica o una disfunzione vestibolare. La prima condizione è evidente se il capogiro viene riprodotto durante un episodio di ipotensione ortostatica. Un altro test è la manovra di Valsalva, che riduce il flusso ematico cerebrale e dovrebbe riprodurre i sintomi ischemici.

In molti soggetti ansiosi, la causa del capogiro è l'iperventilazione; possono essere assenti le parestesie delle mani e del volto. L'iperventilazione forzata per un minuto è indicata nei pazienti con capogiro di origine oscura ed esame neurologico normale.

Il test più semplice per evidenziare una disfunzione vestibolare è una rapida rotazione, seguita da un arresto improvviso, su uno sgabello rotante. Questa manovra induce sempre vertigine, che i pazienti possono paragonare con i loro sintomi spontanei. La vertigine intensa può essere diversa dai sintomi spontanei, ma la sensazione di leggerezza al capo che sopraggiunge poco dopo, quando la vertigine è ormai scomparsa, può essere identificata come "il mio capogiro". Quando questa eventualità si verifica, il paziente classificato precedentemente come affetto da "sensazioni cefaliche miste" può essere considerato come affetto da una modesta vertigine secondaria a vestibolopatia.

I pazienti con sospetta vertigine posizionale devono essere valutati opportunamente (Tab. 22-1).Un test diagnostico di stimolazione vestibolare è costituito dallo scuotimento vigoroso del capo sul piano orizzontale, per circa dieci secondi, con l'utilizzo degli occhiali di Frenzel (lenti auto-illuminate convesse che offuscano la vista del paziente, ma permettono all'esaminatore di osservare i suoi occhi a forte ingrandimento). Se compare nistagmo alla fine della manovra, anche in assenza di vertigine, è certa una disfunzione vestibolare. La stessa manovra può essere ripetuta anche sul piano verticale. Se i test di induzione stabiliscono che il capogiro rappresenta un sintomo vestibolare, si procede alla valutazione della vertigine vestibolare.

VALUTAZIONE DEI PAZIENTI CON VERTIGINE VESTIBOLARE PATOLOGICA La metodologia di valutazione dipende dal fatto che si sospetti o meno un'eziologia centrale (Tab. 22-2). Nel primo caso è necessario il ricorso a una RM dell'encefalo. Questo esame è scarsamente utile nei casi di vertigine monosintomatica ricorrente con esame neurologico normale. Una tipica VPPB non richiede esami particolari una volta che la diagnosi è stata posta (Tab. 22-1).

Le prove di funzionalità vestibolare servono ai seguenti scopi: 1) dimostrare eventuali alterazioni quando la diagnosi fra disturbo organico e psicogeno è incerta; 2) stabilire il lato dell'alterazione; 3) distinguere le eziologie periferiche da quelle centrali. La prova standard è l'elettronistagmografia in cui, con una tecnica prestabilita, si porta a contatto delle membrane timpaniche acqua (o aria) calda e fredda, paragonando poi la velocità della fase lenta del conseguente nistagmo dopo irrigazione dell'orecchio destro e di quello sinistro. Una riduzione di velocità da un solo lato è indicativa di un'ipofunzione ("paresi di canale"). L'impossibilità a evocare un nistagmo con acqua fredda indica una "morte del labirinto". È possibile anche determinare quantitativamente i diversi aspetti del riflesso vestibolo-oculare usando seggiole rotanti comandate da un computer ed eseguendo un'oculografia con registrazione dei movimenti oculari.

Le malattie del sistema nervoso centrale possono indurre sensazioni di capogiro di tutti i tipi. Conseguentemente, si deve sempre eseguire un esame neurologico, anche se l'anamnesi o i test d'induzione orientano verso un'origine cardiaca, vestibolare periferica o psicogena. Ogni alterazione riscontrata all'esame neurologico deve indirizzare verso le indagini neurodiagnostiche appropriate.

TABELLA 22-3 TERAPIA DELLE VERTIGINI

Farmaco[a]	Dose[b]
Antistaminici	
Meclizina	25-50 mg tre volte al giorno
Dimenidrinato	50 mg 1-2 volte al giorno
Prometazina[c]	25-50 mg/die (in supposte o per via intramuscolare)
Benzodiazepine	
Diazepam	2,5 mg 1-3 volte al giorno
Clonazepam	0,25 mg 1-3 volte al giorno
Fenotiazine	
Proclorperazina[c]	5 mg per via intramuscolare o 25 mg supposte
Anticolinergici[d]	
Scopolamina per via transdermica	Cerotto
Simpaticomimetici[d]	
Efedrina	25 mg/die
Preparati combinati[d]	
Efedrina e prometazina	25 mg/die di entrambe
Terapia fisica	
Manovre di riposizionamento[e]	
Riabilitazione vestibolare[f]	
Altro	
Diuretici o dieta povera di sale (1 g/die)[g]	
Farmaci antiemicranici[h]	
Chirurgia dell'orecchio interno[i]	
Glucocorticoidi[c]	100 mg/die per 3 giorni, scalato di 20 mg ogni 3 giorni

[a] Tutti i farmaci elencati sono stati approvati dalla FDA, ma molti non hanno ricevuto l'approvazione per il trattamento delle vertigini.
[b] Dose iniziale abituale negli adulti; la dose di mantenimento può essere raggiunta con incrementi graduali.
[c] Solo per la vertigine acuta.
[d] Solo per il mal d'auto.
[e] Solo per la vertigine posizionale parossistica.
[f] Per vertigini diverse da quelle dovute alla sindrome di Ménière e alla forma posizionale.
[g] Per la sindrome di Ménière.
[h] Per le vertigini associate a emicrania (vedi Cap. 15 per un elenco dei farmaci usati per la profilassi dell'emicrania).
[i] Per i casi di fistola perilinfatica e di malattia di Ménière refrattaria.

T VERTIGINI

Il trattamento della vertigine acuta consiste nel riposo a letto (per 1-2 giorni al massimo) e nell'uso di farmaci ad attività depressiva sull'apparato vestibolare, come gli antistaminici (meclizina, dimenidrinato, prometazina), oppure di tranquillanti con effetti GABAergici (diazepam, clorazepam), fenotiazine (proclorperazina) o glucocorticoidi **(Tab. 22-3)**. Se la vertigine perdura più giorni, va consigliato al paziente di camminare per stimolare il compenso centrale, anche se ciò può inizialmente causare fastidio. Per facilitare il compenso vi sono programmi standardizzati di esercizi che vengono utilizzati per trattare la vertigine cronica di origine labirintica.

La VPPB dei canali semicircolari posteriori si risolve spontaneamente; quando persiste, può rispondere molto bene a misure fisioterapiche specifiche finalizzate a rimuovere i detriti dal canale semicircolare posteriore. Una di queste manovre, la procedura di Epley, è illustrata in quattro lingue su un sito web utilizzabile sia dal medico sia per l'autotrattamento *(www.charite.de/ch/neuro/vertigo.html)*.

Le misure profilattiche atte a prevenire la vertigine ricorrente sono variamente efficaci. Vengono spesso utilizzati gli antistaminici, che tuttavia risultano scarsamente utili. I pazienti con malattia di Ménière possono trarre giovamento da una terapia con diuretici o, più spesso, da una dieta povera di sale (1g/die). I soggetti che presentano episodi ricorrenti di vertigine associata a emicrania devono essere sottoposti a terapia antiemicranica (Cap. 15). Svariate sono le tecniche di terapia chirurgica per le forme di sindrome di Ménière refrattaria, ma raramente è necessario ricorrervi.

Le vertigini psicogene ("posturali fobiche") vengono trattate al meglio con la terapia cognitivo-comportamentale.

Tra i siti web che possono essere utili sia al medico che al paziente con vertigini vi sono *www.iVertigo.net* e *www.tchain.com*.

Configurazioni globali Non esistono studi epidemiologici che indicano un incremento della frequenza di specifici tipi di vertigine nelle varie aree geografiche. Tutavia, così come le VPPB del canale semicircolare posteriore rappresentano la causa più comune delle vertigini posizionali nella maggior parte dei Paesi, sembra esserci un numero stranamente elevato di VPPB orizzontali (laterali) in Italia e in Corea.

BIBLIOGRAFIA

Dieterich M: Dizziness. The Neurologist 10:154, 2004

Halmagi GM: Diagnosis and management of vertigo. Clin Med 5:159, 2005

Leigh RJ, Zee DS: *Neurology of Eye Movement*, 4th ed. New York, Oxford, 2006, pp 76–79; 559–597

Strupp M et al: Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. N Engl J Med 351:354, 2004

———, Brandt T: Pharmacological advances in the treatment of neuro-otological and eye movement disorders. Curr Opin Neurol 19:33, 2006

White J et al: Canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. Otol Neurotol 26:704, 2005

Zingler VC et al: Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. Ann Neurol 61:524, 2007

23 Paresi e paralisi

Michael J. Aminoff

Una normale funzione motoria coinvolge l'attività muscolare integrata che viene modulata a sua volta dall'attività della corteccia cerebrale, dei gangli della base, del cervelletto e del midollo spinale. La disfunzione del sistema motorio comporta paralisi o paresi, che sono discusse in questo capitolo, atassia (Cap. 368), o movimenti anomali (Cap. 367). La modalità di insorgenza, la distribuzione e i sintomi di accompagnamento del deficit di forza aiutano a suggerirne la causa.

L'*ipostenia* consiste in una riduzione della forza che può essere esercitata da uno o più muscoli. Un'aumentata esauribilità o una limitazione funzionale dovuta a dolore o rigidità articolare sono spesso confuse con ipostenia dai pazienti. Un'aumentata *esauribilità* consiste nell'incapacità di sostenere una performance motoria che dovrebbe essere normale per una persona della stessa età, sesso e taglia. A volte è necessario più tempo perché possa essere impiegata l'intera forza, e tale *bradicinesia* può venir erroneamente interpretata come ipostenia. Il deficit sensoriale propriocettivo severo può anche portare il paziente a lamentare debolezza a causa della mancanza di un adeguato feedback sulla direzione e la potenza del movimento. Infine, l'*aprassia*, un disturbo della pianificazione e dell'inizio di un movimento fine o appreso, non correlata a un deficit motorio o sensitivo significativo (Cap. 27), è talvolta scambiata per ipostenia dal personale medico inesperto.

La *paralisi* indica un deficit di forza così severo che i muscoli non possono assolutamente contrarsi, mentre il termine *paresi* si riferisce al deficit lieve o moderato. Il prefisso "emi-" fa riferimento al coinvolgimento di metà del corpo, "para" di entrambe le gambe, e "quadri" di tutti e quattro gli arti. Il suffisso "-plegia" indica il deficit di forza severo o paralisi.

La paresi e la paralisi sono tipicamente accompagnate da altri segni neurologici che aiutano a identificare la localizzazione della lesione coinvolta. Questi includono cambiamenti del tono, della massa muscolare, dei riflessi osteotendinei e di quelli cutanei (Tab. 23-1).

Il *tono* è definito come la resistenza di un muscolo allo stiramento passivo. Disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) che sono causa di deficit di forza generalmente producono *spasticità*, un incremento del tono associato a disfunzione del primo motoneurone. La spasticità è dipendente dalla velocità di stiramento e ha un rilascio improvviso dopo aver raggiunto il picco (fenomeno del "coltello a serramanico"), coinvolgendo principalmente i muscoli antigravitari (quali i flessori degli arti superiori e gli estensori degli arti inferiori). La spasticità è distinta dalla rigidità e dalla paratonia, due altre tipologie di ipertono. La *rigidità* consiste nell'incremento del tono che è presente in tutto il movimento (una rigidità a "tubo di piombo" o "plastica") e compromette in misura analoga i flessori e gli estensori; talvolta viene descritta come simile a una ruota dentata, fenomeno che viene intensificato dai movimenti volontari dell'arto controlaterale (rinforzo). La rigidità si osserva nel contesto di alcune malattie extrapiramidali, come la malattia di Parkinson. La *paratonia* (o *gegenhalten*) consiste nell'incremento del tono che varia irregolarmente in maniera tale da sembrare in relazione al grado di rilassamento, è presente in tutto il movimento e coinvolge in misura uguale i flessori e gli estensori; generalmente è associata alla disfunzione dei lobi frontali. Nei disturbi delle *unità motorie* si osservano deficit di forza con *tono ridotto* (*flaccidità*) o normale. Un'unità motoria consiste nell'insieme di un singolo motoneurone periferico e di tutte le fibre muscolari che esso innerva.

TABELLA 23-1 SEGNI CHE DISTINGUONO L'ORIGINE DELL'IPOSTENIA

Segno	Primo motoneurone	Secondo motoneurone	Miopatia
Atrofia	Assente	Severa	Moderata
Fascicolazioni	Assenti	Comuni	Assenti
Tono	Spastico	Diminuito	Normale/ridotto
Distribuzione dell'ipostenia	Piramidale/regionale	Distale/segmentale	Prossimale
Riflessi osteotendinei	Iperattivi	Ipoattivi/assenti	Normali/ipoattivi
Segno di Babinski	Presente	Assente	Assente

La *massa muscolare* non è in genere compromessa nei pazienti con lesioni a carico del primo motoneurone, nonostante possa osservarsi nel tempo una lieve atrofia da disuso. In contrasto, l'atrofia è in genere importante quando la debolezza è dovuta a una lesione del secondo motoneurone e può anche verificarsi in presenza di malattia muscolare avanzata.

I *riflessi osteotendinei* (*da stiramento muscolare*), sono in genere aumentati in presenza di lesioni del primo motoneurone, sebbene possano essere diminuiti o assenti per un periodo variabile subito dopo l'instaurarsi di una lesione acuta. Tale fenomeno è in genere – ma non invariabilmente – accompagnato da anomalie dei *riflessi cutanei* (come quelli addominali superficiali; Cap. 361) e in particolare da una risposta plantare in estensione (Babinski). I riflessi da stiramento muscolotendineo sono ridotti nei pazienti portatori di lesioni a carico del secondo motoneurone a causa della compromissione diretta dello specifico arco riflesso. I riflessi osteotendinei sono in genere preservati nei pazienti con deficit di forza di tipo miopatico, tranne che nelle fasi più avanzate, quando sono talvolta attenuati. Nelle patologie della placca neuromuscolare, l'intensità dei riflessi può essere compromessa dalla precedente attività volontaria dei muscoli coinvolti – tale attività può portare a un incremento di riflessi inizialmente ridotti nella sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton e, al contrario, alla riduzione di riflessi inizialmente normali nella miastenia gravis (Cap. 381).

La distinzione tra deficit di forza di origine *neuropatica* (secondo motoneurone) o *miopatica* è talora difficile clinicamente, sebbene l'ipostenia distale sia più facilmente di tipo neuropatico e la debolezza prossimale simmetrica di tipo miopatico. La *fascicolazione* (contrazioni visibili o palpabili nel contesto di un muscolo dovute alla scarica spontanea di un'unità motoria) e un'atrofia precoce indicano che il deficit di forza è di natura neuropatica.

PATOGENESI

Ipostenia da lesione del primo motoneurone Tale tipologia di deficit di forza è determinato da patologie che interessano i motoneuroni centrali, o i loro assoni, a livello della corteccia cerebrale, della sostanza bianca sub-corticale, della capsula interna, del tronco encefalico, o del midollo spinale (Fig. 23-1). Tali lesioni producono ipostenia attraverso la riduzione dell'attivazione dei motoneuroni periferici. In genere, i gruppi muscolari distali sono colpiti più severamente di quelli prossimali e i movimenti assiali sono risparmiati, a meno che la lesione non sia severa e bilaterale. Con il coinvolgimento corticobulbare, l'ipostenia si osserva in genere solo a carico della porzione inferiore del volto e della lingua; i muscoli oculari estrinseci, facciali superiori, faringei e masticatori sono quasi sempre risparmiati. In presenza di lesioni corticobulbari bilaterali, si assiste alla comparsa di una *paralisi pseudobulbare*: disartria, disfagia, disfonia e labilità emotiva accompagnano un'ipostenia facciale bilaterale e la presen-

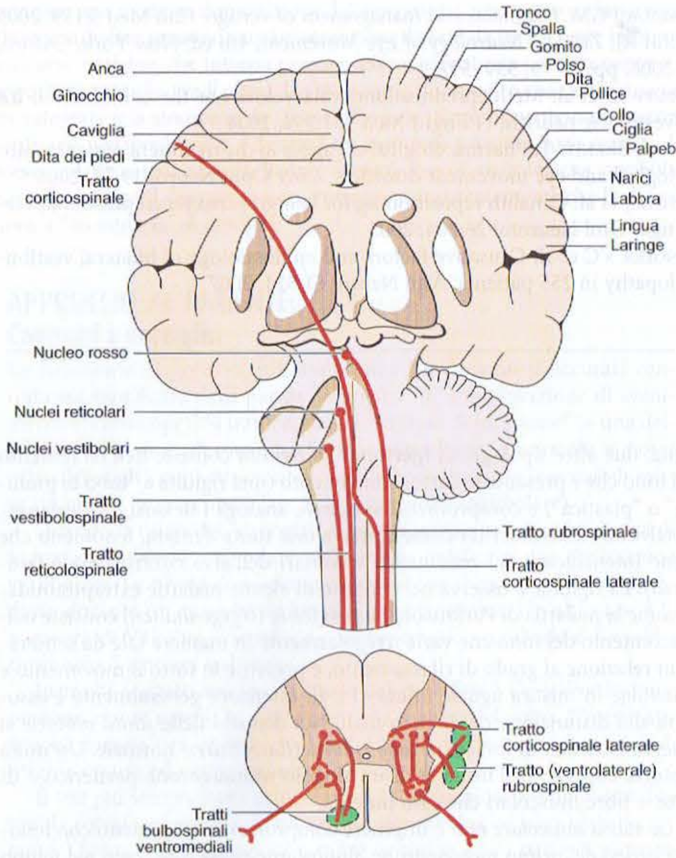


FIGURA 23-1 Decorso dei motoneuroni centrali corticospinali e bulbospinali. I corpi cellulari dei motoneuroni centrali sono localizzati nello strato 5 della corteccia motoria primaria (giro precentrale o area di Brodmann 4) e della corteccia premotoria e supplementare motoria (area 6). I motoneuroni centrali della corteccia motoria primaria sono disposti in maniera somatotopica come indicato nella parte destra della figura.

Gli assoni dei motoneuroni procedono in senso discendente attraverso la sostanza bianca subcorticale e il braccio posteriore della capsula interna. Gli assoni del *sistema piramidale* o *corticospinale* passano attraverso il tronco encefalico nel peduncolo cerebrale del mesencefalo, nel tegmento pontino e nelle piramidi bulbari. A livello della giunzione cervicobulbare la maggior parte degli assoni piramidali decussa nel tratto corticospinale controlaterale che decorre nel cordone laterale del midollo spinale, ma il 10-30% di essi rimane ipsilaterale a livello del midollo spinale anteriore. I neuroni piramidali contraggono giunzioni dirette monosinaptiche con i motoneuroni periferici. Essi innervano più estesamente i motoneuroni periferici destinati ai muscoli della mano e sono coinvolti nell'esecuzione dei movimenti fini appresi. I neuroni corticobulbari sono simili a quelli corticospinali ma innervano i nuclei motori del tronco encefalico.

I *motoneuroni centrali bulbospinali* influenzano la forza e il tono ma non fanno parte del sistema piramidale. Le vie discendenti *bulbospinali ventromediali* originano a livello del tetto del mesencefalo (vie tettospinali), dei nuclei vestibolari (vie vestibolospinali) e della formazione reticolare (vie reticolospinali). Queste vie influenzano i muscoli assiali e prossimali e sono coinvolte nel mantenimento della postura e dei movimenti integrati degli arti e del tronco. Le vie discendenti *bulbospinali ventrolaterali*, che hanno origine principalmente a livello del nucleo rosso (vie rubrospinali) hanno un'azione facilitatoria sui muscoli distali degli arti. Il sistema bulbospinale è talvolta denominato *sistema dei motoneuroni centrali extrapiramidale*. In tutte le figure i corpi cellulari neuronali e i terminali assonici vengono indicati rispettivamente come pallini e forcelle.

za di un riflesso mandibolare vivace. La spasticità accompagna l'ipostenia da lesione del primo motoneurone ma può non essere presente nella fase acuta. Le lesioni del primo motoneurone compromettono anche la capacità di eseguire movimenti rapidi alternati. Tali movimenti sono lenti e irregolari, ma viene mantenuta una normale scansione ritmica. Le prove indice-naso e calcagno-ginocchio vengono svolte lentamente ma in maniera adeguata.

Ipostenia da lesione del secondo motoneurone Tale tipologia di deficit è determinata da patologie che coinvolgono i corpi cellulari dei motoneuroni periferici nei nuclei motori del tronco encefalico e nelle corna ante-

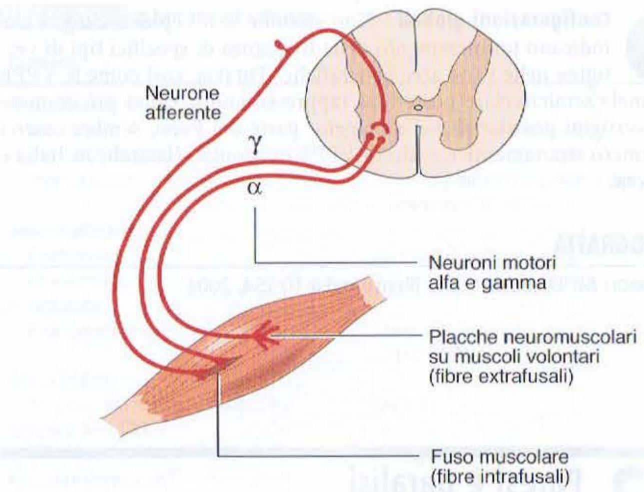


FIGURA 23-2 I motoneuroni periferici sono distinti in neuroni di tipo α e γ. I motoneuroni α sono più grandi e più numerosi e innervano le fibre muscolari extrafusali dell'unità motoria. La perdita di motoneuroni α o la compromissione dei loro assoni produce ipostenia da lesione del secondo motoneurone. I più piccoli e meno numerosi motoneuroni γ innervano le fibre muscolari intrafusali dei fusi neuromuscolari e contribuiscono al mantenimento del tono normale e dei riflessi da stiramento. Il motoneurone α riceve afferenze eccitatorie dirette dai neuroni corticali motori e dalle fibre afferenti primitive dei fusi neuromuscolari. I motoneuroni α e γ ricevono anche input eccitatori da altre vie neuronali discendenti, input sensoriali segmentali e provenienti dagli interneuroni. I motoneuroni α ricevono un'inibizione diretta dagli interneuroni delle cellule di Renshaw, e altri interneuroni inibiscono indirettamente sia i motoneuroni α che γ.

Il riflesso osteotendineo richiede il corretto funzionamento di tutte le strutture descritte. La percussione del tendine stira i fusi neuromuscolari (che sono attivati in maniera tonica dai motoneuroni γ) e attiva i neuroni afferenti primari dei fusi. Questi stimolano a loro volta i motoneuroni α nel midollo spinale, producendo una breve contrazione muscolare, responsabile del familiare riflesso osteotendineo.

riori del midollo spinale, o da una disfunzione degli assoni di tali neuroni nel loro tragitto verso il muscolo scheletrico (Fig. 23-2). L'ipostenia è dovuta alla riduzione del numero di fibre muscolari che possono essere attivate, a causa della perdita di α-motoneuroni o dall'interruzione della loro connessione al muscolo. La perdita di γ-motoneuroni non causa ipostenia ma riduce la tensione dei fusi neuromuscolari, diminuendo il tono muscolare e attenuando i riflessi da stiramento elicitati dall'esaminatore. L'assenza del riflesso da stiramento suggerisce il coinvolgimento delle fibre afferenti dei fusi.

Quando un'unità motoria va incontro a patologia, specialmente nelle malattie dei neuroni delle corna midollari anteriori, può scaricare impulsi spontaneamente, producendo *fascicolazioni* che possono essere viste o percepite clinicamente o registrate mediante elettromiografia (EMG). Quando i motoneuroni α o i loro assoni degenerano, le fibre muscolari denervate possono anch'esse scaricare spontaneamente. Queste scariche di singole fibre muscolari, o *potenziali di fibrillazione*, non possono essere viste o percepite ma possono essere registrate tramite EMG. Se è presente ipostenia da lesione del secondo motoneurone, il reclutamento delle unità motorie è ritardato o ridotto al di sotto del livello di normalità per una data frequenza di scarica. Ciò non si osserva nell'ipostenia da lesione del primo motoneurone, in cui viene attivato un numero normale di unità motorie a una data frequenza, ma con una ridotta frequenza di scarica massimale.

Ipostenia miopatica Il deficit di forza miopatico è il prodotto delle malattie che colpiscono le fibre muscolari. Anche patologie della giunzione neuromuscolare determinano deficit di forza, ma quest'ultimo è variabile per quanto riguarda l'entità e la distribuzione, ed è influenzato dall'attività precedente del muscolo coinvolto. Considerando una fibra muscolare, se il terminale nervoso rilascia un numero normale di molecole di acetilcolina a livello presinaptico ed è disponibile un numero sufficiente di recettori postsinaptici dell'acetilcolina, il potenziale di placca raggiunge una certa soglia per cui viene generato un potenziale di azione che si diffonde attraverso la membrana della fibra muscolare fino all'interno del sistema tubulare trasverso. Tale eccitazione elettrica attiva eventi intracellulari che producono la contrazione energia-dipendente della fibra muscolare (accoppiamento eccitazione-contrazione).

L'ipostenia miopatica deriva dalla riduzione del numero o della forza contrattile delle fibre muscolari attivate nel contesto delle unità motorie. Nelle distrofie muscolari, le miopatie infiammatorie, o le miopatie con necrosi delle fibre muscolari, il numero di fibre muscolari si riduce in numerose unità motorie. All'EMG, l'ampiezza del potenziale d'azione dell'unità motoria è ridotto, e le unità motorie devono essere reclutate più rapidamente del normale per produrre la forza richiesta. Alcune miopatie producono debolezza attraverso perdita della forza contrattile delle fibre muscolari o attraverso il coinvolgimento relativamente selettivo delle fibre di tipo II (rapide). Queste possono non compromettere le dimensioni dei potenziali d'azione delle unità motorie e vengono individuate grazie alla presenza di una discrepanza tra l'attività elettrica e la forza di un muscolo.

Le malattie della giunzione neuromuscolare, come la miastenia gravis, producono debolezza in una maniera simile, ma la perdita delle fibre muscolari è funzionale (da impossibilità di attivarle) piuttosto che da perdita di quest'ultime. Il numero di fibre muscolari che vengono attivate varia nel tempo, dipendendo dallo stato di riposo delle placche neuromuscolari. Così, l'ipostenia con esauribilità è suggestiva di miastenia gravis o di altre patologie della giunzione neuromuscolare.

Emiparesi L'emiparesi deriva da una lesione del primo motoneurone al di sopra del midollo spinale cervicale; la maggior parte di tali lesioni sono al di sopra del foramen magnum. La presenza di altri deficit neurologici aiuta nella localizzazione della lesione. Così, i disturbi del linguaggio, i deficit sensitivi corticali, le anomalie cognitive, le alterazioni della integrazione visuospaziale, l'aprassia, o le crisi comiziali suggeriscono la presenza di una lesione corticale. Difetti visivi campimetrici omonimi riflettono una lesione emisferica corticale o subcorticale. Una emiparesi "pura motoria" della faccia, del braccio o della gamba è spesso dovuta a una piccola lesione delimitata del braccio posteriore della capsula interna, del peduncolo cerebrale o della parte superiore del ponte. Alcune lesioni del tronco encefalico producono "paralisi alterne" che consistono in segni dei nervi cranici ipsilaterali ed emiparesi controlaterale (Cap. 364). L'assenza di segni dei nervi cranici o di ipostenia facciale suggerisce che l'emiparesi è dovuta a una lesione del midollo spinale cervicale alto, specialmente se associata a un deficit propriocettivo ipsilaterale e a un deficit controlaterale della sensibilità dolorifica e termica (sindrome di Brown-Séquard).

Un'*emiparesi acuta o episodica* di solito è dovuta a un ictus ischemico o emorragico, ma può anche essere legata a un'emorragia che avviene nel contesto di un tumore cerebrale, o essere il risultato di un trauma; altre cause includono una lesione strutturale focale o un processo infiammatorio come nella sclerosi multipla, un ascesso o la sarcoidosi. La valutazione incomincia immediatamente con una TC dell'encefalo (Fig. 23-3) e gli esami ematochimici. Se la TC è normale e un ictus ischemico è improbabile, è utile l'esecuzione di una RM del cervello o del midollo cervicale.

L'*emiparesi subacuta* che evolve nell'arco di giorni o settimane comprende numerose diagnosi differenziali. Una causa comune è l'ematoma subdurale, specialmente nel paziente anziano o in trattamento anticoagulante, anche quando non c'è storia di trauma. Le possibilità infettive includono un ascesso cerebrale, un granuloma fungino o una meningite, e un'infezione parassitaria. L'ipostenia da tumori primitivi o metastatici può evolvere nell'arco di giorni o settimane. L'AIDS può presentarsi con un'emiparesi subacuta da toxoplasmosi o un linfoma primitivo del SNC. È importante considerare anche i processi infiammatori non infettivi, come la sclerosi multipla o, meno comunemente, la sarcoidosi. Se la RM cerebrale è normale e non ci sono segni corticali ed emisferici, dovrebbe essere eseguita una RM del midollo cervicale superiore.

L'*emiparesi cronica* che evolve nell'arco di mesi è generalmente dovuta a un tumore o a una malformazione vascolare, un ematoma subdurale cronico o una malattia degenerativa. Se la RM cerebrale è normale si dovrebbe considerare la possibilità di una lesione a livello del foramen magnum o del midollo cervicale alto.

Paraparesi È più frequentemente dovuta a una lesione intraspinale a livello del tratto toracico superiore del midollo o al di sotto di esso, ma una paraparesi può anche essere il risultato di lesioni in altre posizioni che compromettono i motoneuroni centrali (in particolare lesioni intracraniche parasagittali) e i motoneuroni periferici [malattie dei neuroni delle corna midollari anteriori, sindromi della cauda equina da coinvolgimento delle radici nervose originanti dal midollo spinale inferiore (Cap. 372) e neuropatie periferiche].

La *paraparesi acuta* può non essere ricondotta a lesioni del midollo spinale nella fase acuta se le gambe sono flaccide e areflessiche. In genere, comunque, c'è un deficit sensitivo a carico delle gambe con un livello superiore nel tronco; un deficit sensitivo dissociato suggestivo per una sindrome midollare centrale; o la presenza di riflessi osteotendinei aumentati a livello delle gambe con riflessi normali a livello delle braccia. È molto importante ottenere delle immagini del midollo spinale (Fig. 23-3). Tra le possibili cause vi sono le lesioni compressive (in particolare tumori epidurali, ascessi o un ematoma, ma anche il prolasso di un disco intervertebrale e il coinvolgimento di una vertebra da parte di un tumore o di un'infezione), l'infarto del midollo spinale (la propriocezione è in genere risparmiata), una fistola arterovenosa o altre anomalie vascolari, e la mielite trasversa (Cap. 372).

Le malattie degli emisferi cerebrali che producono paraparesi acuta includono l'ischemia dell'arteria cerebrale anteriore (è compromesso anche il sollevamento delle spalle), la trombosi del seno sagittale superiore o delle vene corticali e l'idrocefalo acuto. Se i segni di lesione del primo motoneurone sono associati a sonnolenza, confusione, crisi comiziali o altri segni emisferici, si dovrebbe eseguire una RM cerebrale.

La paraparesi può derivare da una sindrome della cauda equina, per esempio dopo trauma della regione lombare, ernia discale a livello della linea mediana o un tumore intraspinale; sebbene gli sfinteri siano compromessi, la flessione delle anche è spesso risparmiata così come la sensibilità della faccia anterolaterale delle cosce. Raramente, una paraparesi è causata da malattie dei neuroni delle corna anteriori midollari a evoluzione rapida (come un'infezione da poliovirus o da virus West Nile), da polineuropatia periferica (come la sindrome di Guillain-Barré; Cap. 380), o da una miopatia (Cap. 382). In questi casi, gli esami elettrofisiologici sono utili dal punto di vista diagnostico e indirizzano la seguente rivalutazione clinica.

La *paraparesi subacuta o cronica* associata a spasticità è causata da una malattia del primo motoneurone. Quando è associato un deficit sensitivo agli arti inferiori e il coinvolgimento sfinterico, è probabile una malattia cronica del midollo spinale (Cap. 372). Se una RM del midollo spinale è

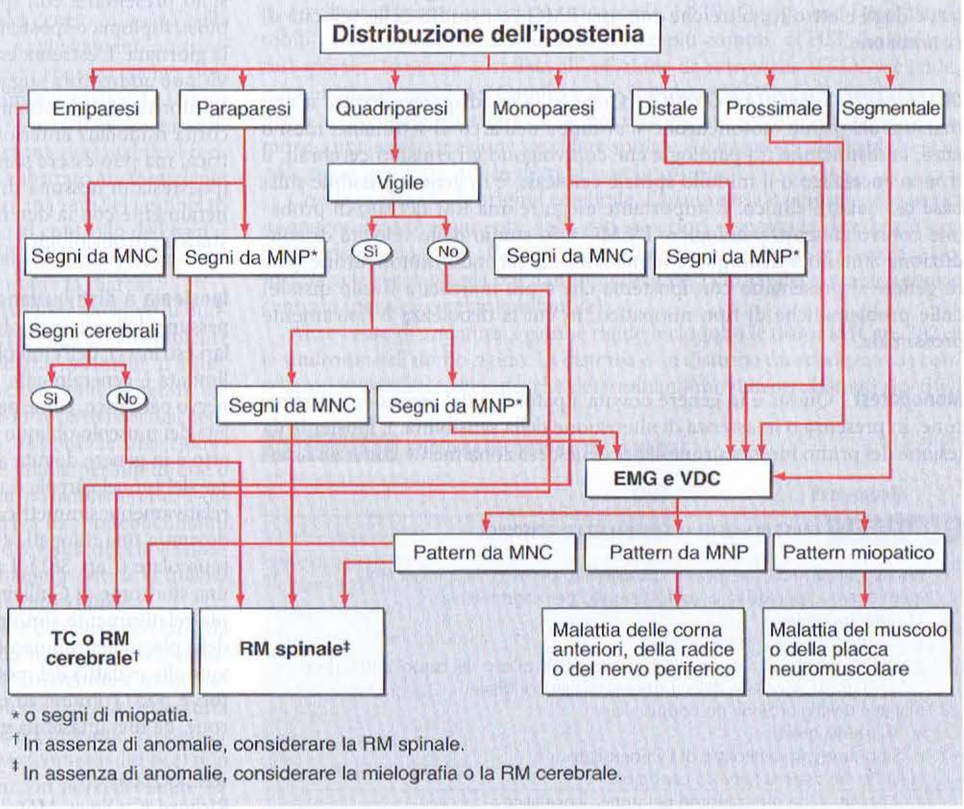


FIGURA 23-3 Algoritmo per l'inquadramento iniziale del paziente affetto da ipostenia. EMG, elettromiografia; MNC, motoneurone centrale; MNP, motoneurone periferico; VDC, studio delle velocità di conduzione.

normale, può essere indicata la RM cerebrale. In presenza di segni emisferici, sono probabili un meningioma parasagittale o un idrocefalo cronico, e la RM cerebrale è il test diagnostico di scelta. Nella rara situazione in cui una paraparesi di vecchia data ha un'eziologia da lesione del secondo motoneurone o miopatica, la localizzazione viene in genere sospettata sulla base del quadro clinico, vista l'assenza di spasticità, e confermata dall'EMG e dallo studio delle velocità di conduzione.

Quadriparesi o ipostenia generalizzata Un'ipostenia generalizzata può essere dovuta a malattie del SNC o delle unità motorie. Sebbene i termini *quadriparesi* e *ipostenia generalizzata* siano spesso usati in maniera intercambiabile, con quadriparesi ci si riferisce in genere a quadri caratterizzati da compromissione del primo motoneurone, mentre il termine ipostenia generalizzata viene utilizzato quando è probabile una malattia delle unità motorie. L'ipostenia risultante da malattie del SNC è in genere associata a cambiamenti cognitivi o dello stato di coscienza, spasticità e riflessi osteotendinei vivaci, e alterazioni della sensibilità. La maggior parte delle cause neuromuscolari di ipostenia generalizzata è associata, invece, a funzioni mentali normali, ipotono e riflessi osteotendinei ipoattivi. Le cause principali di ipostenia intermittente sono elencate nella tabella 23-2. Un paziente con esauribilità muscolare generalizzata, in assenza di ipostenia obiettiva, può essere affetto dalla sindrome da stanchezza cronica (Cap. 384).

QUADRIPARESI ACUTA Una quadriparesi acuta esordita in pochi minuti può derivare da compromissione dei motoneuroni centrali (per es., anossia, ipotensione, ischemia del tronco encefalico o del midollo cervicale, trauma e anomalie metaboliche sistemiche) o dei muscoli (alterazioni elettrolitiche, alcune anomalie congenite del metabolismo energetico muscolare, tossine e le paralisi periodiche). Un esordio nell'arco di ore fino a settimane può essere dovuto, oltre alle cause appena descritte, anche a malattie del secondo motoneurone. La sindrome di Guillain-Barré (Cap. 380) è la causa più comune di ipostenia da lesione del secondo motoneurone che progredisce nell'arco di giorni fino a circa quattro settimane; la diagnosi è agevolata dal ritrovamento di livelli aumentati di proteine nel liquor cefalorachidiano ma può essere assente nelle prime fasi della malattia.

Nei pazienti con alterazioni dello stato di coscienza, la valutazione dovrebbe iniziare con una TC cerebrale. Se sono presenti segni di lesione del primo motoneurone ma il paziente è vigile, il test iniziale è in genere una RM del midollo cervicale. Se l'origine dell'ipostenia è da lesione del secondo motoneurone, miopatica, o incerta, l'approccio clinico inizia con esami ematochimici volti a determinare i livelli degli enzimi muscolari e degli elettroliti, oltre che con una EMG con studio delle velocità di conduzione.

QUADRIPARESI SUBACUTA O CRONICA Quando la quadriparesi dovuta a una malattia del primo motoneurone si sviluppa nell'arco di settimane, mesi o anni, la distinzione tra patologie che coinvolgono gli emisferi cerebrali, il tronco encefalico o il midollo spinale cervicale, è in genere possibile sulla base del quadro clinico. È importante eseguire una RM del sito di probabile coinvolgimento patologico. L'EMG e lo studio delle velocità di conduzione aiutano a distinguere le malattie del secondo motoneurone (che in genere si presentano con ipostenia che è più marcata a livello distale) dalle problematiche di tipo miopatico, in cui la debolezza è tipicamente prossimale.

Monoparesi Questa è in genere dovuta a patologie del secondo motoneurone, in presenza o in assenza di alterazione della sensibilità. L'ipostenia da lesione del primo motoneurone si presenta occasionalmente come una monoparesi di muscoli distali non antigravitari. L'ipostenia miopatica è raramente limitata a un solo arto.

TABELLA 23-2 CAUSE DI IPOSTENIA GENERALIZZATA EPISODICA

1. Alterazioni elettrolitiche, per es., ipokaliemia, iperkaliemia, ipercalcemia, ipernatriemia, iponatriemia, ipofosfatemia, ipermagnesiemia
2. Malattie muscolari
   a. Canalopatie (paralisi periodiche)
   b. Deficit metabolici muscolari (alterazione dell'utilizzo dei carboidrati o degli acidi grassi; anomalie della funzionalità mitocondriale)
3. Malattie della giunzione neuromuscolare
   a. Miastenia gravis
   b. Sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton
4. Malattie del sistema nervoso centrale
   a. Attacchi ischemici transitori del tronco encefalico
   b. Ischemia cerebrale globale transitoria
   c. Sclerosi multipla

MONOPARESI ACUTA Se l'ipostenia è predominante a livello dei muscoli distali e non antigravitari, e non è associata a disfunzione sensitiva o dolore, è probabile un'ischemia corticale focale (Cap. 364); le possibilità diagnostiche sono simili a quelle dell'emiparesi acuta. L'ipostenia acuta da lesione del secondo motoneurone è accompagnata in genere da deficit di sensibilità e da dolore; l'ipostenia è comunemente dovuta al coinvolgimento di una singola radice spinale o di un singolo nervo a livello di un arto, ma occasionalmente riflette il coinvolgimento di un plesso. Se si sospetta un'ipostenia da lesione del secondo motoneurone, o la tipologia dell'ipostenia è incerta, l'approccio clinico inizia con una EMG con studio delle velocità di conduzione.

MONOPARESI SUBACUTA E CRONICA Ipostenia e atrofia che si sviluppano nell'arco di settimane o mesi originano generalmente da una disfunzione del secondo motoneurone. Se sono associate a sintomi sensitivi è probabile una causa periferica (nervo, radice o plesso); in assenza di tali sintomi, si dovrebbe considerare la possibilità di una malattia dei neuroni delle corna anteriori. In entrambi i casi è indicato uno studio elettrodiagnostico. Quando l'ipostenia sembra dovuta a una lesione del primo motoneurone, può essere identificata una lesione corticale selettiva (giro precentrale) o midollare, e bisognerebbe eseguire un esame per immagini del sito anatomico appropriato.

Ipostenia distale Il coinvolgimento distale di uno o più arti suggerisce una malattia del secondo motoneurone o del nervo periferico. L'ipostenia acuta distale degli arti inferiori deriva occasionalmente da una polineuropatia tossica acuta o da una sindrome della cauda equina. Un'ipostenia distale simmetrica che in genere si sviluppa nell'arco di settimane, mesi o anni, specialmente se è associata a ipoestesia, è dovuta a malattie dei nervi periferici su base metabolica, tossica, ereditaria, degenerativa o infiammatoria (Cap. 379). Le malattie delle cellule delle corna midollari anteriori possono esordire a livello distale ma danno un coinvolgimento tipicamente asimmetrico e senza ipoestesia associata (Cap. 369). Raramente, le miopatie si presentano con ipostenia distale (Cap. 382). Gli studi elettrodiagnostici aiutano nella localizzazione del disturbo (Fig. 23-3).

Ipostenia prossimale Una miopatia spesso produce ipostenia simmetrica dei muscoli del cingolo pelvico o delle spalle (Cap. 382). Le malattie della giunzione neuromuscolare [come la miastenia gravis (Cap. 381)] possono presentarsi con ipostenia simmetrica prossimale spesso associata a ptosi, diplopia o ipostenia bulbare e di severità fluttuante lungo l'arco della giornata. L'estrema esauribilità presente in alcuni casi di miastenia gravis può addirittura suggerire un'ipostenia episodica, ma la forza raramente ritorna completamente alla normalità. Nelle malattie delle cellule delle corna midollari anteriori l'ipostenia prossimale è generalmente asimmetrica, ma può essere simmetrica in alcune forme familiari. Non si osserva ipoestesia in nessuna di tali patologie. L'inquadramento clinico inizia generalmente con la determinazione dei livelli serici di creatinchinasi e con studi elettrofisiologici.

Ipostenia a distribuzione limitata L'ipostenia può anche non rientrare in nessuna delle citate tipologie, essendo limitata, per esempio, ai muscoli oculari estrinseci, dell'emivolto, bulbari o respiratori. Se unilaterale, un'ipostenia limitata è generalmente dovuta a malattie del secondo motoneurone o del nervo periferico, come nella paralisi del facciale (Cap. 379) o nella paralisi isolata del muscolo obliquo superiore (Cap. 382). L'ipostenia di una parte di un arto è in genere dovuta a una lesione del nervo periferico come una sindrome del tunnel carpale o un'altra neuropatia da intrappolamento. L'ipostenia relativamente simmetrica dei muscoli oculari estrinseci o bulbari è in genere dovuta a una miopatia (Cap. 382) o a una malattia della giunzione neuromuscolare (Cap. 381). La paralisi facciale bilaterale con areflessia suggerisce una sindrome di Guillain-Barré (Cap. 380). Il peggioramento di una ipostenia relativamente simmetrica con esauribilità è caratteristico delle malattie della placca neuromuscolare. L'ipostenia bulbare asimmetrica è in genere dovuta alla malattia del motoneurone. Un'ipostenia limitata ai muscoli respiratori è poco comune ed è generalmente causata dalla malattia del motoneurone, da una miastenia gravis o una polimiosite/dermatomiosite (Cap. 383).

RINGRAZIAMENTI
Richard K. Olney, MD, è stato l'autore di questo capitolo nelle edizioni passate, e i suoi contributi alle tre edizioni precedenti dell'Harrison sono stati molto importanti.

24 Disturbi della marcia e dell'equilibrio

Lewis Sudarsky

PREVALENZA, MORBILITÀ E MORTALITÀ

I disturbi della marcia e dell'equilibrio sono molto comuni negli anziani e li mettono a rischio di cadute e traumi. Disturbi della marcia vengono descritti in una percentuale del 15% dei soggetti di età superiore ai 65 anni. All'età di 80 anni una persona su quattro usa un ausilio meccanico per agevolare la deambulazione. Tra i soggetti di oltre 85 anni di età la prevalenza di disturbi della marcia è vicina al 40%. Negli studi epidemiologici, i disturbi della marcia vengono identificati in maniera consistente come fattori di rischio maggiori per le cadute e i traumi.

Un numero sostanziale di persone anziane riferisce deficit dell'equilibrio e va incontro a cadute e alla paura di cadere. Studi prospettici indicano che il 20-30% dei soggetti di età superiore ai 65 anni cade ogni anno, e la percentuale è ancora più alta nei soggetti anziani ospedalizzati e in case di cura. Ogni anno l'8% degli individui di età superiore a 75 anni subisce un trauma serio quale conseguenza di una caduta. Le fratture del collo del femore spesso comportano ospedalizzazione o ricovero presso case di cura. Per ciascuna persona fisicamente compromessa, ce ne sono molte altre per le quali l'indipendenza funzionale è limitata dall'ansia e dalla paura di cadere. Circa uno su cinque tra i pazienti anziani limita volontariamente la sua attività a causa della paura di cadere. Con la perdita della deambulazione si riduce la qualità della vita e incrementano la morbilità e la mortalità.

ANATOMIA E FISIOLOGIA

L'andatura bipede in posizione eretta dipende dal successo dell'integrazione del controllo posturale e della locomozione. Queste funzioni sono localizzate in vari regioni del sistema nervoso centrale. La biomeccanica dell'andatura bipede è complessa e la performance è facilmente compromessa da danni a vari livelli. I centri di controllo e comando nel tronco encefalico, cervelletto e telencefalo modificano l'azione dei generatori midollari degli schemi motori in maniera tale da garantire il passo. Sebbene una forma di "locomozione fittizia" possa essere evocata negli animali quadrupedi dopo transezione spinale, questa possibilità è limitata nei primati. La generazione del passo nei primati dipende da centri locomotori situati nel tegmento pontino nel mesencefalo e nella regione subtalamica. Le sinergie locomotorie vengono portate avanti attraverso il contributo della formazione reticolare e di vie discendenti nel midollo spinale ventromediale. Il controllo cerebrale garantisce la finalità e gli obiettivi della locomozione ed è coinvolto nell'evitamento degli ostacoli e nell'adattamento del programma locomotorio al contesto e al terreno.

Il controllo posturale richiede il mantenimento del centro di massa nella base di supporto durante tutto il ciclo del cammino. Aggiustamenti posturali inconsci mantengono l'equilibrio in posizione eretta: risposte a latenza prolungata sono misurabili a livello dei muscoli delle gambe a partire da 110 ms dopo un cambiamento. Il movimento in avanti del centro di massa garantisce la forza propulsiva del passo, ma l'incapacità di mantenere stabile il centro di massa entro certi limiti comporta la caduta. Il substrato anatomico per l'equilibrio dinamico non è stato ancora ben definito, ma i nuclei vestibolari e la porzione mediana del cervelletto contribuiscono al controllo dell'equilibrio nell'animale. Pazienti affetti da danni a carico di tali strutture presentano alterazioni dell'equilibrio in posizione eretta e durante la marcia.

L'equilibrio in posizione eretta dipende da informazioni sensitive di buona qualità, relative alla posizione del centro del corpo rispetto all'ambiente circostante, della superficie di supporto e delle forze gravitazionali. L'informazione sensitiva per il controllo posturale è principalmente generata dal sistema visivo, da quello vestibolare e dai recettori propriocettivi dei fusi neuromuscolari e delle articolazioni. Generalmente è disponibile una ridondanza fisiologica di informazioni afferenti sensitive, ma la perdita di due o tre vie è sufficiente a compromettere l'equilibrio in posizione eretta. I disturbi dell'equilibrio in pazienti anziani talvolta deriva da molteplici danni a carico dei sistemi sensitivi periferici (per es., calo del visus, deficit vestibolare, neuropatia periferica), compromettendo in maniera critica la qualità delle informazioni afferenti necessarie per la stabilità posizionale.

I pazienti anziani con anomalie dello stato mentale e demenza derivanti da malattie neurodegenerative sembrano essere particolarmente proni alle cadute e ai traumi. Fragilità, debolezza muscolare e scarsa attività fisica indubbiamente contribuiscono al rischio. Ci sono sempre più evidenze in letteratura sull'uso delle risorse attenzionali per la gestione della locomozione. La capacità di camminare mentre si svolge un compito cognitivo (compito duplice) può essere particolarmente compromessa in adulti anziani con storia di cadute. La marcia è in genere considerata un'attività inconscia e automatica, ma i pazienti anziani con deficit delle funzioni esecutive possono essere incapaci di gestire l'attenzione necessaria a mantenere un equilibrio dinamico quando distratti.

DISTURBI DELLA MARCIA

L'eterogeneità dei disturbi della marcia osservata nella pratica clinica riflette l'estensione dei circuiti neurali implicati in tale compito. C'è ampio spazio potenziale per lo sviluppo di disturbi e il cammino può risultare compromesso da malattie neurologiche a ogni livello. I disturbi della marcia vengono classificati descrittivamente, basandosi sulle anomalie della fisiologia e della biomeccanica. Un problema che nasce da tale approccio consiste nel fatto che molte andature associate a cadute sembrano fondamentalmente simili. Questa sovrapposizione riflette l'esistenza di modalità comuni di adattamento nei riguardi della minaccia alla stabilità posturale e della riduzione delle performance. *I disturbi della marcia osservati dal punto di vista clinico dovrebbero essere visti come il prodotto di un deficit neurologico e di un adattamento funzionale.* Le caratteristiche salienti di un andatura compromessa vengono spesso mascherate dalla risposta adattativa. Alcune delle tipologie più comuni di anomalie della marcia sono descritte di seguito. I disturbi della marcia possono anche essere classificati secondo l'eziologia, come descritto nella tabella 24-1.

Marcia precauzionale Il termine *marcia precauzionale* viene usato per descrivere il paziente che cammina con un passo abbreviato e un centro di massa abbassato, come se camminasse su una superficie scivolosa. Questo disturbo è comune e aspecifico. Consiste, essenzialmente, in un adattamento a una minaccia posturale percepita. Può essere associato alla paura di cadere. In uno studio, tale disturbo è stato osservato in più di un terzo dei pazienti anziani con alterazioni della marcia di grado elevato. La fisioterapia spesso migliora la marcia fino al punto in cui l'osservazione clinica successiva riesce a rivelare una patologia sottostante più specifica.

Marcia paretica L'andatura spastica è caratterizzata da rigidità delle gambe, squilibrio del tono muscolare e tendenza a girare e strisciare i piedi. Tale disturbo riflette la compromissione delle vie di controllo corticospinali e l'iperattività dei riflessi spinali. Il paziente può camminare sulle punte. In circostanze estreme, le gambe si incrociano a causa dell'aumento del tono a livello degli adduttori. All'esame obiettivo sono presenti segni da compromissione del primo motoneurone. Le scarpe spesso dimostrano un pattern di consumo irregolare lungo il bordo esterno. Il disturbo può essere di origine cerebrale o spinale.

La mielopatia da spondilosi cervicale è una causa comune di andatura spastica o atasso-spastica. Malattie demielinizzanti e traumi rappresentano alcune delle cause principali di mielopatia nei pazienti più giovani. In una mielopatia cronica e progressiva di origine sconosciuta, l'inquadramento con test di laboratorio e per immagini può portare a una diagnosi di sclerosi multipla. Una storia familiare dovrebbe suggerire la paraplegia spastica ereditaria (*hereditary spastic paraplegia*, HSP). Oggigiorno sono disponibili i test genetici per alcune delle forme più comuni di HSP. La paraparesi spastica tropicale correlata all'infezione da retrovirus HTLV-1 è endemica in alcune parti dei Caraibi e del Sud America. Con gli esami appropriati si dovrebbe riuscire a escludere una lesione strutturale, come un tumore o una malformazione vascolare spinale. Le patologie del midollo spinale sono descritte più in dettaglio nel capitolo 372.

Con la spasticità di origine cerebrale, l'asimmetria è comune, si osserva in genere il coinvolgimento degli arti superiori e spesso la disartria è una caratteristica associata. Cause comuni includono le malattie vascolari (ictus), la sclerosi multipla e il danno perinatale a carico del sistema nervoso centrale (paralisi cerebrale infantile).

Altre cause di andatura a gambe rigide includono le distonie (Cap. 382) e la sindrome dell'uomo rigido. La distonia è un disturbo caratterizzato da contrazioni muscolari sostenute, che determinano movimenti alternati ripetitivi

TABELLA 24-1 EZIOLOGIA DEI DISTURBI DELLA MARCIA

	Casi	Percentuale
Deficit sensitivi	22	18,3
Mielopatia	20	16,7
Infarti multipli	18	15
Parkinsonismi	14	11,7
Degenerazione cerebellare	8	6,7
Idrocefalo	8	6,7
Tossica/metabolica	3	2,5
Psicogena	4	3,3
Altre cause	6	5
Causa sconosciuta	17	14,2
Totale	120	100%

Fonte: Riprodotta con autorizzazione da Masdeu et al.

e assunzione di posizioni anomale. Spesso ha basi genetiche. Gli spasmi distonici determinano flessione plantare e inversione del piede, talvolta con torsione del tronco. Nella sindrome dell'uomo rigido su base autoimmune, vi è una lordosi esagerata della colonna lombare e l'iperattivazione dei muscoli antagonisti, con compromissione dei movimenti del tronco e degli arti inferiori, in maniera tale da determinare una postura fissa o legnosa.

Parkinsonismo e freezing La malattia di Parkinson (Cap. 366) è comune, colpendo circa l'1% della popolazione >55 anni. La postura camptocormica e la deambulazione a piccoli passi sono caratteristiche precipue e specifiche. I pazienti talvolta accelerano durante la marcia (*festinatio*) o presentano retropulsione. Ci possono essere difficoltà con l'inizio della marcia (*freezing*) e la tendenza a girare *en bloc*. Con la progressione della malattia negli anni, si possono osservare incapacità di mantenere l'equilibrio e cadute. Anche altre malattie neurodegenerative progressive possono presentare un'andatura con freezing; queste includono la paralisi sopranucleare progressiva, l'atrofia multisistemica, la degenerazione corticobasale e la degenerazione primitiva dei nuclei pallidi. I pazienti affetti da sindromi parkinsoniane atipiche frequentemente presentano rigidità assiale, instabilità posturale e marcia a piccoli passi, mentre tende a non esserci il caratteristico tremore del tipo "contar monete" della malattia di Parkinson. Le cadute entro il primo anno di malattia suggeriscono la possibilità della paralisi sopranucleare progressiva.

Anche i disturbi del movimento ipercinetici producono alterazioni caratteristiche e riconoscibili a carico del movimento. Nella corea di Huntington (Cap. 367), i movimenti coreici che si presentano in maniera imprevedibile conferiscono alla marcia una qualità di tipo danzante. Le discinesie tardive sono la causa di numerose alterazioni della marcia di tipo strano e stereotipato che si osservano nei pazienti psichiatrici cronici.

Alterazioni della marcia di tipo frontale Il disturbo della marcia di tipo frontale, talvolta noto come "aprassia del cammino" è comune nell'anziano ed è dovuto a numerose cause differenti. Le caratteristiche tipiche comprendono una base di appoggio ampia, passo corto, strascicato e difficoltà durante l'inizio e le svolte. Molti pazienti presentano difficoltà durante l'inizio del movimento, caratterizzate descrittivamente come la sindrome "slipping clutch" o "deficit di inizio della marcia". Per descrivere tali pazienti si utilizza anche il termine *parkinsonismo degli arti inferiori*. La forza è in genere preservata e i pazienti sono capaci di fare movimenti di sollevamento delle gambe quando non sono in piedi, mantenendo allo stesso tempo l'equilibrio. Questo disturbo è a carico del controllo motorio a un livello superiore rispetto all'aprassia.

La causa più comune delle alterazioni della marcia di tipo frontale è rappresentata dalla malattia vascolare, e in particolare dalla malattia subcorticale dei piccoli vasi. Spesso si trovano lesioni nella sostanza bianca profonda frontale e del centro ovale. Il disturbo della marcia può essere uno dei dati clinici più importanti nei pazienti ipertesi con lesioni ischemiche della sostanza bianca emisferica profonda (malattia di Binswanger). La sindrome clinica comprende cambiamenti dello stato mentale (di grado variabile), disartria, affetto pseudobulbare (disinibizione emotiva), ipertono e iper-reflessia agli arti inferiori.

Anche l'idrocefalo comunicante nel paziente adulto si presenta con un'alterazione della marcia di questo tipo. Le altre caratteristiche della triade diagnostica (alterazioni mentali e incontinenza) possono anche essere assenti nelle fasi iniziali. La RM evidenzia un ampliamento ventricolare, un incremento del deflusso a livello dell'acquedotto e un grado variabile di alterazioni a carico della sostanza bianca periventricolare. Per confermare la diagnosi di idrocefalo è necessaria la puntura lombare o un test dinamico.

Atassia della marcia cerebellare Le patologie del cervelletto hanno un impatto drammatico sulla marcia e sul mantenimento dell'equilibrio. L'atassia della marcia di tipo cerebellare è caratterizzata da una base di supporto allargata, lateropulsione del tronco, posizionamento erratico del piede, e scompenso dell'equilibrio nel tentativo di eseguire la marcia del funambolo. Spesso la difficoltà nel mantenimento dell'equilibrio durante i cambi di direzione è una caratteristica precoce. I pazienti non riescono a eseguire la marcia del funambolo (tallone-punta) e presentano ampie oscillazioni del tronco quando restringono la base d'appoggio o nella posizione del funambolo. C'è una notevole variabilità nella tendenza a cadere durante le attività della vita quotidiana.

Le cause di atassia cerebellare nei pazienti più anziani includono ictus, traumi, tumori e malattie neurodegenerative, includendo l'atrofia multisistemica (Cap. 366 e 370) e varie forme ereditarie di degenerazione cerebellare (Cap. 368). La RM permette di apprezzare l'estensione e la topografia dell'atrofia cerebellare. Una breve espansione nel locus genico coinvolto nella mutazione dell'X fragile (premutazione dell'X fragile) è stata associata ad atassia della marcia in pazienti maschi anziani. La degenerazione cerebellare su base alcolica può essere considerata sulla base dell'anamnesi e spesso confermata dalla RM.

Atassia sensitiva Come discusso in precedenza, l'equilibrio dipende da informazioni afferenti di buona qualità provenienti dai sistemi visivo, vestibolare e propriocettivo. Quando queste informazioni vengono meno o sono alterate, l'equilibrio durante la marcia è compromesso e ne deriva instabilità. L'atassia sensitiva nella tabe da neurosifilide è un esempio classico. L'equivalente contemporaneo si osserva nel paziente affetto da neuropatia da grosse fibre. La carenza di vitamina B_{12} rappresenta una causa trattabile di deficit della sensibilità da compromissione delle grosse fibre nel midollo spinale e nel sistema nervoso periferico. Il senso di posizione e la capacità di percepire la vibrazione risultano diminuiti a livello degli arti inferiori. La posizione eretta in questi pazienti risulta destabilizzata dalla chiusura degli occhi; spesso tali soggetti guardano in basso quando camminano, verso i piedi, e si muovono male in condizioni di scarsa illuminazione. Sono stati descritti pazienti con alterazioni dell'equilibrio da deficit vestibolare bilaterale, causato da malattie o esposizione a farmaci ototossici. Nella tabella 24-2 l'atassia sensitiva viene confrontata con l'atassia cerebellare e con le alterazioni della marcia di tipo frontale. Alcuni pazienti esibiscono una sindrome caratterizzata da alterazioni dell'equilibrio derivante dagli effetti combinati di deficit sensitivi multipli. Tali pazienti, spesso anziani e diabetici, hanno disturbi sensitivi propriocettivi, visivi e vestibolari che compromettono il supporto posturale.

Malattie neuromuscolari I pazienti affetti da malattie neuromuscolari spesso sviluppano anomalie della marcia, talora addirittura come sintomo di presentazione. Con l'ipostenia distale (neuropatia periferica) l'altezza del passo incrementa per compensare la caduta del piede e la suola del piede può colpire forte il pavimento durante l'acquisizione del peso. La neuropatia può essere associata a squilibrio sensitivo, come descritto precedentemente. I pazienti affetti da miopatia o distrofia muscolare presentano più tipicamente un'ipostenia prossimale. L'ipostenia a livello dell'articolazione dell'anca può determinare un certo grado di oscillazione pelvica durante la locomozione.

Malattie tossiche e metaboliche L'intossicazione da alcol è la causa più comune sottostante a un disturbo della marcia a esordio acuto. La tossicità cronica da farmaci e da alterazioni metaboliche può compromettere la funzionalità motoria e la marcia. Possono essere presenti cambiamenti dello stato mentale e l'esame obiettivo può rivelare la presenza di asterixis o mioclono. L'equilibrio statico è compromesso e tali pazienti perdono facilmente la stabilità a seguito di minime sollecitazioni da parte dell'esaminatore. L'instabilità posturale è particolarmente evidente nei pazienti affetti da malattie croniche renali o da insufficienza epatica, in cui gli asterixis possono compromettere il supporto posturale. I sedativi, specialmente i neurolettici e le benzodiazepine a lunga durata di azione, compromettono il controllo posturale incrementando il rischio di caduta. È importante riconoscere tali quadri perché sono spesso trattabili.

Alterazioni della marcia psicogene I disturbi psicogeni sono comuni nella pratica ambulatoriale e spesso la presentazione clinica comprende delle anomalie della marcia. Alcuni pazienti con ansia elevata o fobie camminano con una precauzione esagerata con l'abduzione delle braccia, come se camminassero sul ghiaccio. Questa marcia eccessivamente cautelativa è diversa dalla marcia del paziente insicuro che compie aggiustamenti volti a compensare la mancanza di equilibrio. I pazienti depressi mettono in evidenza principalmente la lentezza, una manifestazione di rallentamento psicomotorio, e mancanza di finalità nel cammino. Le alterazioni della marcia su base isterica sono tra le

TABELLA 24-2 CARATTERISTICHE DELL'ATASSIA CEREBELLARE, DELL'ATASSIA SENSITIVA E DEI DISTURBI FRONTALI DELLA MARCIA

	Atassia cerebellare	Atassia sensitiva	Marcia da disturbo frontale
Base d'appoggio	Allargata	Ristretta, sguardo verso il basso	Allargata
Velocità	Variabile	Lenta	Molto lenta
Passo	Irregolare, oscillante	Regolare con deviazione della direzione	Corto, strisciante
Romberg	+/-	Instabilità, caduta	+/-
Calcagno-ginocchio	Anormale	+/-	Normale
Inizio	Normale	Normale	Esitante
Cambi di direzione	Instabilità	+/-	Esitante, più passi
Instabilità posturale	+	+ + +	+ + + + Sinergie posturali deficitarie nel rialzarsi da una sedia
Cadute	Tardive	Frequenti	Frequenti

più spettacolari tra quelle che si possono incontrare. Nei pazienti con disturbi somatoformi e da conversione possono essere osservate bizzarre modificazioni della postura con dispendio di energia muscolare (astasia-abasia), movimenti estremamente lenti e fluttuazioni drammatiche nel tempo.

APPROCCIO AL PAZIENTE:
Il disturbo della marcia lentamente progressivo

Raccogliendo l'anamnesi è utile informarsi sulle modalità di esordio e di progressione della disabilità. Spesso la consapevolezza della presenza di un'andatura incerta appare dopo una caduta. Un'evoluzione a gradini o improvvisa suggerisce una malattia cerebrovascolare. I disturbi della marcia possono essere associati a urgenza e incontinenza minzionale, specialmente nei pazienti affetti da problematiche spinali cervicali o idrocefalo. È sempre importante valutare l'eventuale assunzione di alcolici o farmaci che possono compromettere l'equilibrio e la marcia. Le informazioni derivanti dall'esame neurologico sono utili per restringere la lista delle possibili diagnosi.

L'osservazione della marcia conferisce una valutazione immediata del grado di disabilità del paziente. Talvolta si osservano pattern anomali caratteristici, sebbene le tipologie di marcia associate a caduta possano sembrare fondamentalmente simili. La cadenza (passi/min), la velocità e la lunghezza del passo possono essere registrate cronometrando il paziente su una distanza fissa. L'osservare il paziente che si alza da una sedia fornisce una buona valutazione funzionale dell'equilibrio.

Gli studi di imaging cerebrale possono dare informazioni nei pazienti affetti da disturbi della marcia per cui non si è ancora raggiunta una diagnosi. La RM è sensibile per rivelare la presenza di lesioni cerebrali da malattia vascolare o demielinizzante ed è un buon test di screening per un idrocefalo non noto. I pazienti con cadute ricorrenti sono a rischio di ematoma subdurale. Molti pazienti anziani con difficoltà a carico dell'equilibrio e della marcia presentano anomalie della sostanza bianca nella regione periventricolare e del centro semiovale. Nonostante tali lesioni possano rappresentare una scoperta accidentale, si ritiene che un carico sostanziale di alterazioni a carico della sostanza bianca possa, in ultima analisi, compromettere il controllo cerebrale della locomozione.

ALTERAZIONI DELLA STABILITÀ

La stabilità può essere definita come l'abilità di mantenere l'equilibrio: uno stato in cui le forze fisiche opposte si annullano vicendevolmente. In fisiologia, questo concetto viene tradotto nell'abilità dell'organismo di controllare il centro di massa rispetto alla gravità e alla superficie di supporto. In realtà, nessuno è chiaramente consapevole di cosa o dove sia il centro di massa ma tutti, inclusi i ginnasti, gli skaters acrobatici e i tuffatori, si muovono in modo da gestirlo. L'instabilità implica un disturbo dell'equilibrio. Le malattie associate ad alterazioni della stabilità si presentano con difficoltà nel mantenimento della postura in posizione eretta e durante la marcia, con una sensazione soggettiva di instabilità, una forma di vertigine.

Il cervelletto e il sistema vestibolare organizzano le risposte antigravitarie necessarie a mantenere la posizione eretta. Come descritto precedentemente, tali risposte sono fisiologicamente complesse e la rappresentazione anatomica non è ben compresa. Una compromissione di tale sistema, da cui la risultante instabilità, può avvenire a diversi livelli: cerebellare, vestibolare, somatosensitivo, o più elevato. Pazienti affetti da atassia ereditaria o degenerazione alcolica cerebellare non si lamentano in genere della sensazione di stordimento ma la stabilità posturale è visibilmente compromessa. L'esame neurologico rivela numerosi segni cerebellari. Il compenso posturale può prevenire le cadute nelle fasi iniziali, ma quest'ultime si verificano inevitabilmente con la progressione della malattia. La progressione di un'atassia neurodegenerativa viene spesso valutata secondo il numero di anni necessari a perdere la deambulazione autonoma. Le patologie vestibolari presentano sintomi e segni riconducibili a tre gruppi: vertigine, la sensazione soggettiva o illusione di movimento; nistagmo, un segno vestibolo-oculomotore; e scarso equilibrio, quale risultato della disfunzione vestibolo-spinale. Non tutti i pazienti presentano tutte queste manifestazioni. I pazienti affetti da deficit vestibolari correlati all'assunzione di farmaci ototossici possono anche non presentare vertigine o evidente nistagmo ma l'equilibrio è compromesso nella statica e nella dinamica, e il paziente non può spostarsi in condizioni di scarsa illuminazione. Sono disponibili test strumentali per esplorare i deficit vestibolo-oculomotori e vestibolo-spinali.

I deficit somatosensitivi producono anch'essi squilibrio e cadute. C'è spesso una sensazione soggettiva di equilibrio instabile e la paura di cadere. Il controllo posturale viene compromesso dalla chiusura degli occhi (segno di Romberg); questi pazienti presentano anche difficoltà a spostarsi nell'oscurità. Un esempio drammatico è rappresentato dal paziente affetto da neuropatia sensitiva autoimmune subacuta, che può essere talora una manifestazione di tipo paraneoplastico (Cap. 97). Le strategie compensatorie permettono a tali pazienti di camminare pur nella quasi totale assenza di propriocezione, ma tale compito richiede un monitoraggio visivo attivo. I pazienti affetti da disturbi dell'equilibrio di livello superiore presentano difficoltà nel mantenere la stabilità posturale nella vita quotidiana e possono giungere all'osservazione per cadute. Ci può essere una ridotta consapevolezza della disfunzione dell'equilibrio. Esempi classici comprendono i pazienti affetti da paralisi sopranucleare progressiva o idrocefalo normoteso. Anche i pazienti in trattamento con farmaci sedativi rientrano in tale categoria. Negli studi prospettici, la compromissione cognitiva e l'uso di sedativi incrementano sostanzialmente il rischio di cadute.

CADUTE

Le cadute sono un evento comune, specialmente negli anziani. Modesti cambiamenti nella funzione di mantenimento della stabilità posturale sono stati descritti in soggetti anziani sani come risultato dell'invecchiamento fisiologico. Sottili deficit a carico dei sistemi sensitivi, dell'attenzione e del tempo di reazione motoria contribuiscono al rischio, vista l'abbondanza dei fattori ambientali predisponenti. Gli studi epidemiologici hanno identificato numerosi fattori di rischio per le cadute, riassunti nella tabella 24-3. Una caduta non costituisce di per sé un problema neurologico, né una ragione per richiedere una valutazione specialistica, ma ci sono circostanze in cui una valutazione neurologica è invece appropriata. In uno studio ormai classico si evidenziava come il 90% delle cadute avvenisse nel 10% dei soggetti reclutati, un sottogruppo noto per le *cadute ricorrenti.* Alcuni di questi sono pazienti anziani e compromessi, affetti da malattie croniche. Le cadute ricorrenti qualche volta indicano la presenza di seria compromissione della stabilità. Le sincopi, le crisi comiziali o le cadute associate a perdita di coscienza, richiedono una valutazione e un trattamento appropriati (Capp. 21 e 363).

La classificazione descrittiva delle cadute è tanto difficile quanto la classificazione delle anomalie della marcia, per molte delle stesse ragioni. I sistemi di controllo posturale sono distribuiti ampiamente e possono verificarsi numerose anomalie correlate a patologie. Al contrario dei problemi della marcia che sono apparenti all'osservazione, le cadute raramente avvengono nello studio medico. Il paziente e la famiglia possono avere informazioni limitate sui fattori che hanno innescato la caduta. I traumi possono rendere più difficile l'esecuzione dell'esame obiettivo. Nonostante non esista una nosologia standardizzata per le cadute, si possono comunque identificare delle tipologie comuni.

Scivolare, inciampare, e "cadute meccaniche" Lo scivolare su un pavimento liscio, l'inciampare in un ostacolo e le cadute riferibili a ovvi fattori ambientali vengono spesso denominati *cadute meccaniche.* Occasionalmente avvengono anche in individui sani con un buon compenso posturale. Frequenti cadute meccaniche dovrebbero far sospettare la presenza di un deficit neurologico sottostante. I pazienti affetti da spasticità, ipostenia agli arti inferiori o piede cadente vanno incontro più facilmente alle cadute meccaniche.

Debolezza e fragilità I pazienti che presentano deficit di forza nei muscoli antigravitari hanno difficoltà a sollevarsi da una sedia, si stancano facilmente quando camminano e hanno problemi a mantenere l'equilibrio dopo uno sbandamento. Questi pazienti sono spesso incapaci di rialzarsi dopo una caduta e possono restare distesi sul pavimento per ore prima che qualcuno li aiuti. Il deficit stenico di questo tipo è spesso trattabile. L'allenamento volto a incrementare la forza e la resistenza può aumentare la massa muscolare e la forza delle gambe in soggetti di oltre 80 anni di età.

Drop attacks e collasso Con il termine "drop attacks" ci si riferisce alle cadute improvvise da collasso in assenza di perdita di coscienza. I pazienti che collassano a causa della perdita del tono posturale rappresentano una sfida

TABELLA 24-3 FATTORI DI RISCHIO PER LE CADUTE, UNA META-ANALISI: REVISIONE DI SEDICI STUDI CLINICI CONTROLLATI

Fattore di rischio	RR medio (OR)	Intervallo
Ipostenia	4,9	1,9-10,3
Turbe dell'equilibrio	3,2	1,6-5,4
Alterazioni della marcia	3,0	1,7-4,8
Deficit visivi	2,8	1,1-7,4
Limitazione motoria	2,5	1,0-5,3
Deficit cognitivo	2,4	2,0-4,7
Compromissione dello status funzionale	2,0	1,0-3,1
Ipotensione ortostatica	1,9	1,0-3,4

Nota: RR, rischio relativo negli studi prospettici; OR, odds ratios negli studi retrospettivi.
Fonte: Riprodotta con autorizzazione da Masdeu et al.

diagnostica vera e propria. Il paziente può semplicemente riferire che le gambe hanno improvvisamente ceduto; la famiglia può riferire che il paziente "si è afflosciato come un sacco vuoto". L'ipotensione ortostatica può essere un fattore in alcune di tali cadute. Gli asterixis o l'epilessia possono compromettere il supporto posturale. Una cisti colloide del terzo ventricolo può presentarsi clinicamente con l'ostruzione intermittente del forame di Monroe, determinando la comparsa di un drop attack. Nonostante le cadute da collasso siano più comuni nei pazienti anziani con fattori di rischio vascolari, non dovrebbero essere confuse con attacchi ischemici vertebrobasilari.

Cadute da rovesciamento Alcuni pazienti mantengono il tono nei muscoli antigravitari ma cadono rigidi come tronchi, come se le difese posturali fossero venute meno. Ci può essere una ricorrenza consistente nella direzione di tali cadute. Il paziente portatore di patologia cerebellare può inclinarsi e rovesciarsi verso il lato della lesione. I pazienti con lesioni del sistema vestibolare o delle sue vie centrali possono andare incontro a lateropulsione e cadute da rovesciamento. I pazienti affetti da paralisi sopranucleare progressiva spesso cadono all'indietro. Cadute di tale natura avvengono anche in pazienti affetti da malattia di Parkinson avanzata, quando si sviluppa l'instabilità posturale.

Marcia con freezing Un altro pattern di caduta associato alla malattia di Parkinson e alle malattie correlate, è quello legato al *freezing* (congelamento) della marcia. I piedi non si staccano dal pavimento mentre il centro di massa continua a muoversi, determinando una perdita dell'equilibrio di tale entità che il paziente non riesce più a compensarla. Tale situazione spesso determina una caduta in avanti. Il freezing della marcia può anche avvenire nel paziente che tenta di girarsi e cambiare direzione. In maniera analoga, il paziente affetto da malattia di Parkinson e marcia con festinatio può essere incapace di muovere rapidamente i piedi, andando incontro a una caduta in avanti.

Cadute da deficit sensitivi I pazienti affetti da deficit del sistema somatosensitivo, visivo o vestibolare sono proni alle cadute. Questi pazienti hanno difficoltà speciali quando si trovano in condizioni di scarsa illuminazione o camminano su un terreno irregolare. Tali pazienti spesso riportano la sensazione soggettiva di instabilità posturale, apprensione e paura di cadere. All'esame obiettivo appaiono deficit a carico del senso di posizione e vibratorio.

T INTERVENTI MIRATI A RIDURRE IL RISCHIO DI CADUTE E TRAUMI

È importante sforzarsi di definire l'eziologia del disturbo della marcia e del meccanismo sottostante alle cadute. Si dovrebbe inoltre misurare la pressione arteriosa in posizione eretta. Infatti, nel momento in cui si determina la diagnosi può essere possibile un trattamento specifico. Spesso si raccomanda un intervento terapeutico per quei pazienti anziani a rischio sostanziale di cadute, anche quando è impossibile identificare una problematica neurologica. Una visita al domicilio allo scopo di identificare fattori di rischio ambientali può essere utile. Possono essere date numerose indicazioni per aumentare il grado di sicurezza, includendo il miglioramento dell'illuminazione e l'installazione di barre di appoggio e superfici non scivolose.

Gli interventi riabilitativi tentano di migliorare la forza muscolare e la stabilità posturale e di rendere il paziente più resistente ai traumi. L'allenamento intenso della forza e della resistenza con pesi e macchine è utile per aumentare la massa muscolare, anche in pazienti anziani deboli. Miglioramenti vengono ottenuti nella postura e nel cammino, traducendosi potenzialmente in una riduzione del rischio di cadute e traumi. L'obiettivo dell'allenamento dell'equilibrio sensitivo è quello di aumentare la stabilità posturale. Incrementi misurabili possono essere ottenuti in poche settimane di allenamento e i benefici mantenuti per oltre 6 mesi grazie a un semplice programma di esercizio al domicilio delle durata di 10-20 minuti. Tale strategia è particolarmente efficace nei pazienti affetti da alterazioni dell'equilibrio di tipo vestibolare o somatosensitivo. Nello studio sulla salute e l'invecchiamento di Yale (Yale Health and Aging study) è stata utilizzata una strategia di eliminazione selettiva di molteplici fattori di rischio allo scopo di ridurre le cadute nella popolazione anziana. Sulla base di un'iniziale valutazione geriatrica si è proceduto all'aggiustamento della posologia dei farmaci e alla preparazione di programmi di esercizio al domicilio personalizzati secondo le necessità del paziente. Il programma ha realizzato una riduzione del 44% delle cadute, in confronto a un gruppo di controllo di pazienti che venivano valutati periodicamente in assenza di interventi specifici.

BIBLIOGRAFIA

Bronstein A et al: *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. London, Arnold Press, 2003

Ganz DA et al: Will my patient fall? JAMA 297:77, 2007

Masdeu J et al: *Gait Disorders of Aging: With Special Reference to Falls*. Boston, Little Brown, 1995

Snijders AH et al: Neurological gait disorders in elderly people: Clinical approach and classification. Lancet Neurol 6:63, 2007

Springer S et al: Dual-tasking effects on gait variability: The role of aging, falls, and executive function. Mov Disord 21:950, 2006

Sudarsky L: Gait disorders in the elderly. N Engl J Med 322:1441, 1990

Tinetti ME: Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med 348:42, 2003

25 Intorpidimento, formicolii e perdita di sensibilità

Michael J. Aminoff, Arthur K. Asbury

La sensibilità somatica normale è l'espressione di un processo di monitoraggio continuo: in condizioni normali, solo una piccola parte di questa attività raggiunge la consapevolezza del soggetto. Al contrario, una sensazione alterata, in particolare se vissuta come esperienza dolorosa, è allarmante e domina l'attenzione del soggetto sofferente. Le anomalie della sensibilità, specialmente se dolorose, tendono a sollecitare i pazienti a rivolgersi al medico. Quest'ultimo deve essere in grado di riconoscere le sensazioni anomale in base alla loro descrizione, deve conoscerne la natura e la probabile sede d'origine e comprenderne le implicazioni.

FENOMENI POSITIVI E NEGATIVI

I fenomeni sensitivi anomali possono essere suddivisi in due categorie: positivi e negativi. Il prototipo dei fenomeni positivi è il formicolio (una sensazione tipo puntura di spilli); altri fenomeni sensitivi positivi comprendono altre sensazioni alterate che vengono variamente descritte come trafitture, sensazione di fasciatura, fitte folgoranti (lancinanti), dolorose, simili a pugnalate, sensazioni di torsione, di strappo, di stiramento, di costrizione, di bruciore, di infiammazione, di scossa elettrica o di irritazione. Tali sensazioni sono solitamente, ma non necessariamente, vissute come dolorose.

I fenomeni positivi sono di solito il risultato di serie di impulsi generati in una o più sedi, dove la soglia è più bassa o è presente un aumento dell'eccitabilità, lungo il decorso di una via sensitiva periferica o centrale. La natura e la gravità di una sensazione anomala dipendono dal numero, dalla frequenza e dalla distribuzione degli impulsi ectopici, così come dal tipo e dalla funzione del tessuto nervoso nel quale hanno origine. Poiché i fenomeni positivi sono l'espressione di un'eccessiva attività delle vie sensitive, essi non sono necessariamente associati ad alcun deficit sensitivo dimostrabile all'esame obiettivo.

I fenomeni negativi rappresentano una perdita di funzione sensitiva e sono caratterizzati da riduzione o assenza di sensibilità, spesso percepite come intorpidimento. Al contrario dei fenomeni positivi, quelli negativi sono accompagnati da reperti anomali all'esame obiettivo della sensibilità. Nei disturbi che interessano la sensibilità periferica, si stima che almeno la metà degli assoni afferenti che innervano una certa sede debba andare persa o essere inattiva prima che un deficit sensitivo possa essere dimostrato all'esame clinico. Questo valore soglia varia probabilmente in base a quanto rapidamente le fibre nervose sensitive hanno perso la loro funzionalità. Se la perdita è lenta e cronica, un deficit della sensibilità cutanea può passare inosservato ed essere difficile da dimostrare all'esame obiettivo, anche se rimangono attive poche fibre sensitive. Un'anomalia sensitiva a rapida evoluzione di solito provoca fenomeni sia positivi sia negativi prontamente riconosciuti. Disfunzioni sensitive di entità subclinica, non dimostrabili all'esame clinico, possono essere evidenziate da studi sulla conduzione nervosa delle fibre sensitive o attraverso i potenziali evocati somatosensitivi (**Cap. e31**).

I sintomi sensitivi possono essere positivi o negativi, ma i segni sensitivi all'esame obiettivo forniscono sempre una stima dei fenomeni negativi.

TERMINOLOGIA

Le parole utilizzate per caratterizzare le turbe sensitive sono di tipo descrittivo e sono usate soprattutto per una sorta di convenzione. Parestesia e disestesia sono termini generici impiegati per definire sintomi sensitivi (fenomeni positivi). Il termine *parestesie* di solito si riferisce a formicolii o sensazioni di tipo "spilli e aghi", ma può anche comprendere un'ampia varietà di altre sensazioni anomale, a eccezione del dolore. Talvolta la parola "parestesie" implica il fatto che le sensazioni anomale siano percepite in assenza di stimoli apparenti. Il termine *disestesia* è più generico e viene impiega-

to per descrivere tutti i tipi di sensazioni anomale, anche quelle dolorose, in presenza o in assenza di uno stimolo evidente.

Mentre i termini parestesia e disestesia si riferiscono a sensazioni descritte dai pazienti, un'altra serie di espressioni viene utilizzata per definire le anomalie sensitive riscontrate durante l'esame obiettivo. Queste ultime comprendono l'*ipestesia* o *ipoestesia* (riduzione della sensibilità cutanea nei confronti di un tipo specifico di stimolo, come la pressione, il tocco leggero, il caldo e il freddo), l'*anestesia* (assenza completa di sensibilità cutanea agli stimoli sopra citati e anche alla puntura di spillo) e l'*ipoalgesia* o *analgesia* (in riferimento a una ridotta percezione del dolore, cioè di stimoli nocicettivi come la puntura di spillo). Il termine *iperestesia* indica una risposta dolorifica a stimoli lievi come il tocco. Analogamente, la parola *allodinia* descrive la situazione in cui uno stimolo non doloroso, una volta percepito, viene vissuto come doloroso o addirittura atroce. Un esempio è rappresentato dalla sollecitazione di una sensazione dolorosa mediante applicazione di un diapason vibrante. Il termine *iperalgesia* indica un dolore intenso come risposta a un lieve stimolo nocivo, mentre *iperpatia*, una parola dal significato ampio, comprende tutti i fenomeni descritti nell'ambito di iperestesia, allodinia e iperalgesia. Nel caso dell'iperpatia, la soglia di uno stimolo sensitivo è innalzata e la sua percezione è ritardata ma, una volta avvertito, lo stimolo risulta indebitamente doloroso.

I disturbi della sensibilità profonda, che prendono origine dai fusi muscolari, dai tendini e dalle articolazioni, interessano la propriocezione (senso della posizione). Le manifestazioni comprendono la mancanza d'equilibrio (soprattutto a occhi chiusi o al buio), grossolanità dei movimenti di precisione e instabilità della marcia: tutti insieme questi disturbi vengono definiti *atassia sensitiva*. Altri riscontri all'esame obiettivo, abituali ma non costanti, comprendono una ridotta o assente sensibilità di posizione delle articolazioni, una diminuzione della sensibilità vibratoria e l'assenza dei riflessi tendinei profondi negli arti colpiti. Il segno di Romberg è positivo: ciò significa che il paziente oscilla o tende a cadere quando gli viene richiesto di stare in posizione eretta a piedi uniti e con gli occhi chiusi. Negli stati gravi di deafferentazione che coinvolgono la sensibilità profonda, il paziente non è in grado di camminare o stare in piedi senza aiuto, o addirittura di stare seduto senza un sostegno. Si verificano movimenti involontari continui, talvolta vermicolari, detti *pseudoatetosi*, delle mani tese e delle dita, in particolare a occhi chiusi. Questi pazienti sono gravemente invalidi.

ANATOMIA DELLA SENSIBILITÀ

L'innervazione afferente cutanea è sostenuta da una ricca varietà di recettori, rappresentati sia da terminazioni nervose libere (nocicettori e termorecettori), sia da terminazioni incapsulate (meccanocettori). Ciascun tipo di recettore ha un proprio ambito di sensibilità a stimoli specifici e particolari dimensioni, capacità di distinzione dei campi di ricezione e qualità di adattamento. Molte delle informazioni riguardanti questi recettori derivano dallo sviluppo di tecniche atte a studiare singole fibre nervose integre in sede intraneurale, in soggetti umani svegli non anestetizzati. È possibile non solo ottenere registrazioni da singole fibre nervose, di calibro grande o piccolo, ma anche stimolare isolatamente singole fibre. Un impulso individuale, sollecitato da uno stimolo naturale o evocato mediante microstimolazione elettrica, può essere percepito e localizzato nell'ambito di una grande fibra afferente mielinica.

Le fibre afferenti di tutte le dimensioni contenute nei tronchi nervosi periferici attraversano le radici dorsali e penetrano nelle corna dorsali del midollo spinale (Fig. 25-1). Da qui le fibre più piccole prendono una direzione diversa, rispetto alle fibre più ampie, per raggiungere la corteccia parietale. Le proiezioni polisinaptiche delle fibre più piccole (amieliniche e mieliniche di piccolo calibro), che servono principalmente per la sensibilità nocicettiva e termica e per il tatto, si incrociano e ascendono, nelle colonne anteriori e laterali opposte del midollo spinale, attraverso il tronco encefalico, fino al nucleo ventrale posterolaterale del talamo e, infine, inviano proiezioni al giro postcentrale della corteccia parietale (Cap. 12). Questa è definita *via spinotalamica* o *sistema anterolaterale*. Le fibre più grandi, che veicolano la sensibilità tattile e di posizione e la cinestesia, proiettano rostralmente nella colonna posteriore dello stesso lato del midollo spinale e formano la prima sinapsi nei nuclei gracile o cuneato, situati nella parte inferiore del bulbo o midollo allungato. Il neurone di secondo ordine si decussa e ascende nel lemnisco mediale, localizzato medialmente nel bulbo e nel tegmento del ponte e del mesencefalo, formando sinapsi nel nucleo ventrale posterolaterale del talamo. Il neurone di terzo ordine proietta alla corteccia parietale; questo sistema di grandi fibre viene definito *via del lemnisco mediale-colonna posteriore* (lemnisco). È da notare che nonostante le vie lemniscale e anterolaterale proiettino entrambe lungo il midollo spinale al talamo, è la via anterolaterale (crociata) che, per convenzione, viene chiamata *fascio spinotalamico*.

Benché i tipi e le funzioni delle fibre che costituiscono i sistemi spinotalamico e lemniscale siano relativamente ben noti, si è scoperto che molte altre fibre, in particolare quelle associate alle sensazioni del tatto, della pressione e della posizione, ascendono sia ipsilateralmente sia controlateralmente nei quadranti anterolaterali del midollo spinale. Ciò spiega perché un soggetto con una lesione completa delle colonne posteriori del midollo spinale può presentare solo un lieve deficit sensitivo all'esame obiettivo.

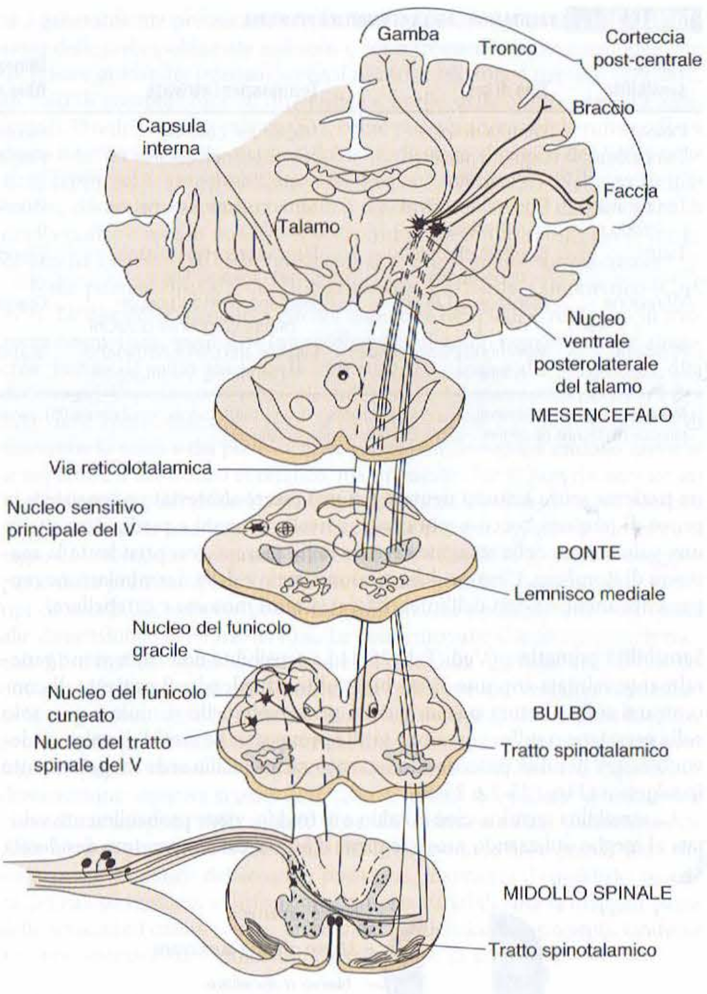


FIGURA 25-1 Le principali vie somatosensitive. Il tratto spinotalamico (*sensibilità dolorifica e termica*) e il sistema lemniscale (*tocco, pressione, senso di posizione*) sono indicati in figura. Sono indicate le proiezioni dal fascicolo anterolaterale ascendente (tratto spinotalamico) ai nuclei del bulbo, ponte e mesencefalo e le terminazioni nucleari. (*Da:* AH Ropper, RH Brown, in *Adams e Victor's Principi di Neurologia*, 8ª ed., McGraw-Hill, 2006.)

ESAME DELLA SENSIBILITÀ

L'esame della sensibilità consiste principalmente nell'esecuzione di prove relative alla sensibilità primaria. Queste comprendono la valutazione della sensibilità al dolore, al tatto, alla vibrazione, alla posizione delle articolazioni e la stima della sensibilità termica, sia al caldo sia al freddo (Tab. 25-1).

Sono importanti alcuni principi generali. L'esaminatore deve basarsi sulla risposta soggettiva del paziente, in particolare quando utilizza stimoli cutanei (puntura, tocco, vibrazione, caldo o freddo). Questo fattore può complicare l'interpretazione dell'esame sensitivo. Inoltre, alcuni pazienti sono valutabili solo parzialmente. In un soggetto stuporoso, l'esame della sensibilità è ridotto all'osservazione della velocità con cui il paziente si ritrae in risposta a un pizzicotto o a un altro stimolo nocivo. È essenziale il confronto fra le reazioni di un lato del corpo e quelle dell'altro lato. Nel paziente vigile ma non collaborante, l'esame della sensibilità cutanea può risultare impossibile. Tuttavia, si riesce di solito ad avere un'idea della funzione propriocettiva osservando l'esecuzione, da parte del paziente, di movimenti che richiedano equilibrio e precisione. Spesso i pazienti accusano sintomi sensitivi che non corrispondono ad alcuna localizzazione anatomica e non sono accompagnati da anomalie all'esame obiettivo; in altri casi l'esame obiettivo evidenzia grossolane incongruenze rispetto a quanto riferito dal paziente. L'esaminatore deve quindi prendere in considerazione la possibilità che i sintomi sensitivi rappresentino in realtà una richiesta d'aiuto per problemi psicologici o legati a particolari situazioni; nel prospettare questa possibilità è necessaria molta discrezione. Infine, l'esame della sensibilità in

TABELLA 25-1 VALUTAZIONE DELLA SENSIBILITÀ PRIMARIA

Tipo di sensibilità	Tipo di test	Terminazioni attivate	Dimensioni delle fibre veicolanti	Via centrale
Dolore	Puntura di spillo	Nocicettori cutanei	Piccole	PST, anche D
Temperatura, calore	Oggetto metallico riscaldato	Termorecettori cutanei per il caldo	Piccole	PST
Temperatura, freddo	Oggetto metallico raffreddato	Termorecettori cutanei per il freddo	Piccole	PST
Tatto	Batuffolo di cotone, pennello fine	Meccanorecettori cutanei, terminazioni libere	Grandi e piccole	Lem, anche D e PST
Vibrazione	Diapason a 128 Hz	Meccanorecettori, specialmente corpuscoli di Pacini	Grandi	Lem, anche D
Posizione articolare	Movimenti passivi di specifiche articolazioni	Capsule articolari e terminazioni tendinee, fusi muscolari	Grandi	Lem, anche D

Nota: D, proiezioni ascendenti diffuse nei fasci anterolaterali ipsilaterale e controlaterale; PST, proiezione spinotalamica (controlaterale); Lem, colonna posteriore e proiezione lemniscale (ipsilaterale).

un paziente senza sintomi neurologici può essere abbreviato e consistere in prove di puntura, tocco e vibrazione a livello di mani e piedi, oltre che in una valutazione della stazione eretta e della marcia, comprendente la manovra di Romberg. L'esame della stazione eretta e della deambulazione rappresenta anche un test dell'integrità dei sistemi motorio e cerebellare.

Sensibilità primaria (Vedi Tab. 25-1) La sensibilità dolorifica viene generalmente valutata con uno spillo ben pulito, chiedendo al paziente di concentrarsi sulla puntura o sulla qualità sgradevole dello stimolo e non solo sulla pressione o sulla sensazione tattile provocata. Le aree di ipoalgesia devono essere definite procedendo in senso radiale dalla sede maggiormente ipoalgesica (Figg. 25-2 e 25-3).

La sensibilità termica, cioè al caldo e al freddo, viene probabilmente valutata al meglio utilizzando provette piene d'acqua alla temperatura desiderata (impiegando un termometro), ma ciò risulta difficilmente praticabile in molte situazioni. Un metodo alternativo per determinare la sensibilità al freddo consiste nell'appoggiare alla cute un oggetto metallico, come un diapason a temperatura ambiente. Per valutare la sensibilità al caldo, il diapason o un altro oggetto metallico possono essere tenuti sotto l'acqua calda, alla temperatura desiderata, e quindi utilizzati. Devono essere valutati sia il caldo sia il freddo, dato che sono diversi i recettori che reagiscono a ciascuno di questi stimoli.

La sensibilità tattile viene abitualmente valutata con un batuffolo di cotone o con un sottile pennello di pelo di cammello. In generale, è meglio evitare di valutare la sensibilità tattile in una zona pelosa della cute, a causa della grande quantità di terminazioni sensitive presenti intorno a ciascun follicolo pilifero.

La determinazione del senso di posizione articolare equivale a una stima della propriocezione, una delle funzioni più importanti del sistema sensitivo. Con il paziente a occhi chiusi, la posizione delle articolazioni viene determinata a livello dell'alluce e delle dita delle mani. Se vengono compiuti errori nel riconoscere la direzione dei movimenti passivi di queste dita, è necessario esaminare articolazioni più prossimali. Un test per la valutazione del senso di posizione articolare, principalmente a livello della spalla, viene eseguito chiedendo al paziente di unire i due indici con le braccia tese e gli occhi chiusi: i soggetti normali sono in grado di eseguire questa prova con grande precisione, compiendo errori al massimo di un centimetro.

La sensibilità vibratoria viene esaminata con un diapason, preferibilmente di tipo grande, che vibra a 128 Hz. La vibrazione viene di solito valutata a livello delle prominenze ossee, iniziando distalmente; a livello dei piedi si testa sulla superficie dorsale della falange distale dell'alluce e sui malleoli delle ca-

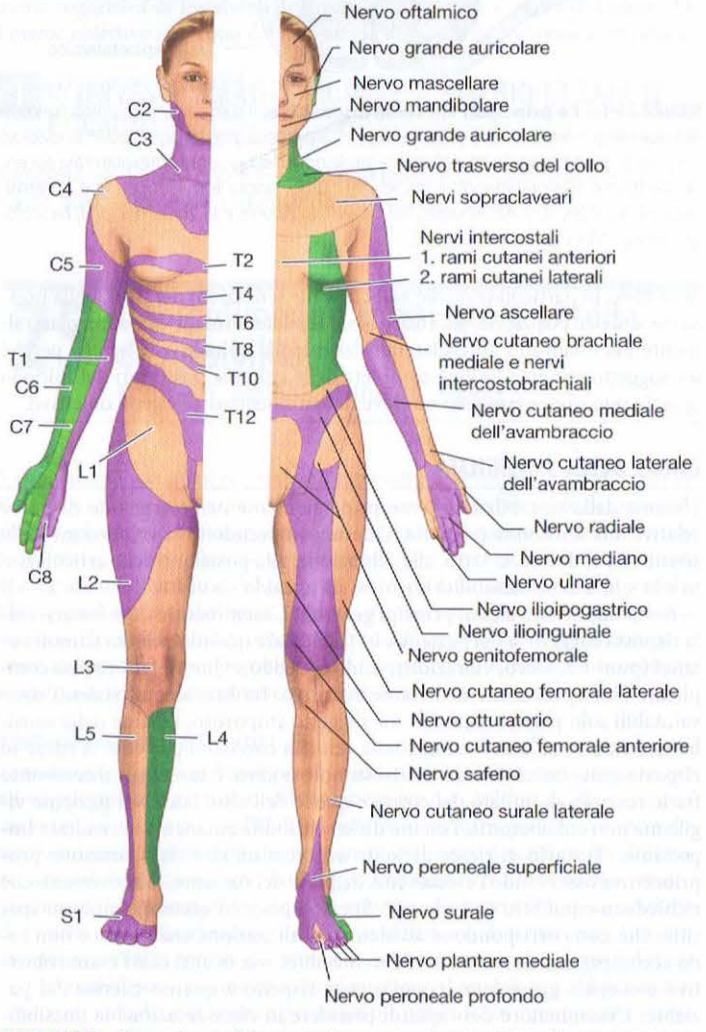


FIGURA 25-2 Dermatomeri in proiezione anteriore (*a sinistra*) e aree cutanee innervate dai singoli nervi periferici (*a destra*). (*Da:* MB Carpenter e J Sutin, in *Human Neuroanatomy*, 8ª ed., Baltimora, Williams & Wilkins, 1983; con modifiche.)

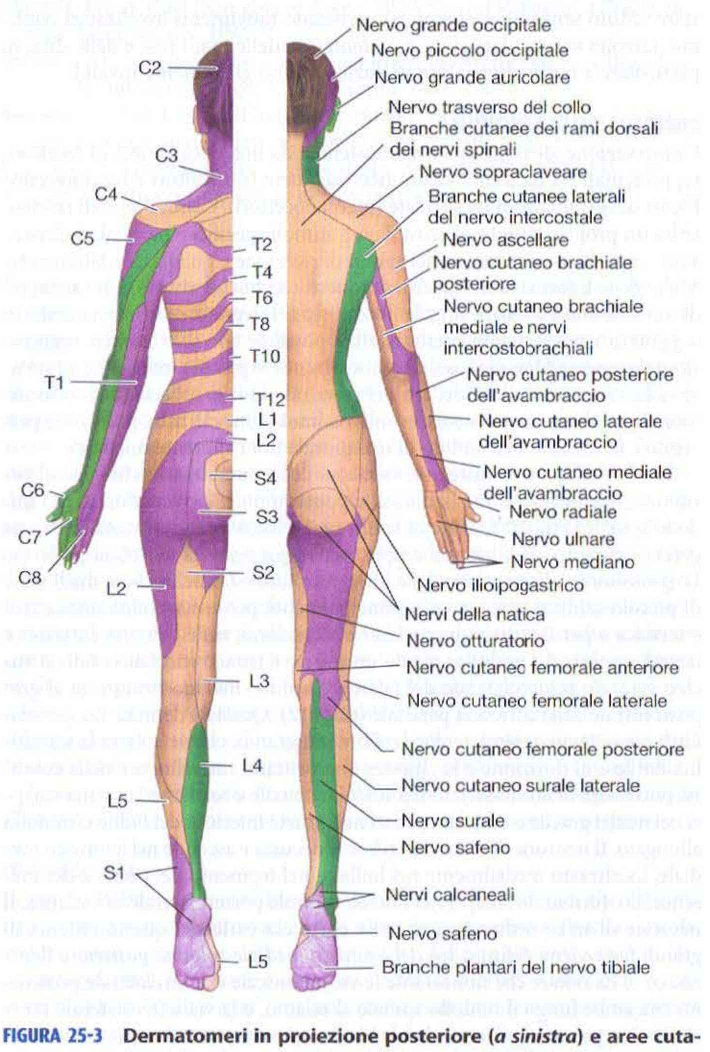


FIGURA 25-3 Dermatomeri in proiezione posteriore (*a sinistra*) e aree cutanee innervate dai singoli nervi periferici (*a destra*). (*Da:* MB Carpenter e J Sutin, in *Human Neuroanatomy*, 8ª ed., Baltimora, Williams & Wilkins, 1983; con modifiche.)

viglie, e a livello delle mani dorsalmente sulla falange distale delle dita. Se vengono riscontrate anomalie, possono essere esaminate sedi più prossimali. Allo scopo di verificare le soglie di percezione vibratoria, è possibile paragonare le sensazioni avvertite nella stessa sede dal paziente e dall'esaminatore.

Esame quantitativo della sensibilità Sono attualmente disponibili in commercio prodotti efficaci per la valutazione della sensibilità. L'esame quantitativo è particolarmente utile per determinazioni seriate della sensibilità cutanea nell'ambito di studi clinici. L'applicazione più ampia è rappresentata dall'esame della soglia tattile, vibratoria e termica.

Sensibilità corticale La valutazione della sensibilità corticale comprende generalmente la discriminazione fra due punti, la localizzazione tattile e la stimolazione simultanea bilaterale, nonché prove per la grafoestesia e la stereognosi, per citare i metodi più comunemente utilizzati. Il riscontro di anomalie nell'esecuzione di questi test sensitivi, in presenza di sensibilità primaria normale in un paziente vigile e collaborante, è indice di una lesione a livello della corteccia parietale o delle proiezioni talamocorticali al lobo parietale. Se la sensibilità primaria è alterata, anche queste funzioni discriminative corticali risultano generalmente compromesse. È sempre necessario un confronto fra sedi analoghe sui due lati del corpo, poiché il deficit che si verifica in presenza di una lesione parietale specifica è presumibilmente unilaterale. Il confronto fra i due lati del corpo ha lo stesso valore per tutte le prove di valutazione della sensibilità corticale.

La *discriminazione fra due punti* viene esaminata utilizzando speciali compassi le cui punte possono essere posizionate a una distanza da 2 mm a parecchi centimetri l'una dall'altra e, quindi, applicate simultaneamente alla sede da valutare. Una delle sedi più comuni è il polpastrello delle dita; un individuo normale è in grado di distinguere due punti separati da circa 3 mm.

La *localizzazione tattile* viene generalmente valutata esercitando una lieve pressione per un istante, con la punta del dito dell'esaminatore o con un batuffolo di cotone e chiedendo al paziente, che ha gli occhi chiusi, di identificare la sede del tocco. La *stimolazione simultanea bilaterale* in sedi analoghe (per es., il dorso delle mani) può essere eseguita per determinare se la percezione tattile sia effettivamente scomparsa da un lato o dall'altro. Il fenomeno viene definito *estinzione*. Il termine *grafoestesia* indica la capacità di riconoscere a occhi chiusi lettere o numeri tracciati dal dito dell'esaminatore sulla palma della mano del paziente. Ancora una volta, il confronto tra i due lati è di primaria importanza. L'incapacità di riconoscere numeri o lettere è definita *agrafestesia*.

Il termine *stereognosia* si riferisce alla capacità di identificare oggetti comuni attraverso la palpazione, riconoscendone la forma, la trama e le dimensioni. Gli oggetti di uso comune sono i migliori per questa prova: possono essere utilizzate una biglia, una graffetta o delle monete. I soggetti con normale stereognosi sono in grado di distinguere le monete di diverso valore senza guardarle. Deve essere consentito al soggetto di tastare l'oggetto con una mano alla volta; se non è in grado di identificarlo con una mano, deve passarlo nell'altra per un raffronto. I pazienti incapaci di identificare oggetti comuni con una mano, che però possono farlo con l'altra, sono affetti da *astereognosia* della mano "anormale".

LOCALIZZAZIONE DELLE ANOMALIE SENSITIVE

Segni e sintomi di tipo sensitivo possono essere la conseguenza di lesioni situate quasi a ogni livello del sistema nervoso: corteccia parietale, sostanza bianca profonda, talamo, tronco encefalico, midollo spinale, radici spinali, nervi periferici e recettori sensitivi. L'esame della distribuzione e della natura dei segni e sintomi sensitivi è il metodo più importante per localizzare la sede d'origine; le osservazioni chiave riguardano l'entità, la configurazione, la simmetria, la qualità e la gravità.

Le disestesie non caratterizzate da riscontri sensitivi all'esame obiettivo possono essere difficili da interpretare. Disestesie a tipo formicolio con distribuzione acrale (mani e piedi), infatti, possono avere un'origine sistemica, per esempio essere secondarie a iperventilazione, o possono essere provocate da farmaci, come il diuretico acetazolamide. Possono anche rappresentare un evento iniziale nell'evoluzione di una polineuropatia, oppure precedere il manifestarsi di una mielopatia, come nel caso del deficit di vitamina B_{12}. Talvolta le disestesie distali non hanno una base identificabile; al contrario, le disestesie che corrispondono al territorio innervato da un particolare nervo periferico denotano una lesione di quel determinato tronco nervoso. Per esempio, le distestesie limitate al mignolo e alla metà adiacente dell'anulare di una mano indirizzano con certezza verso un disturbo del nervo ulnare, più spesso a livello del gomito.

Nervi e radici Nel caso di lesioni focali di tronchi nervosi, abbastanza gravi da causare un deficit, le anomalie sensitive vengono facilmente localizzate e generalmente presentano confini ben definiti (Figg. 25-2 e 25-3). Le lesioni delle radici, chiamate radicolari, sono frequentemente accompagnate da dolore profondo, intenso, lungo il decorso del tronco nervoso correlato. In caso di compressione di una radice a livello della quinta vertebra lombare (L5) o della prima sacrale (S1), come può accadere con la rottura di un disco intervertebrale, la sciatica (dolore radicolare al tronco del nervo sciatico) rappresenta una manifestazione frequente (Cap. 16). Nel caso di una lesione di una singola radice, il deficit sensitivo nell'area di distribuzione di quella radice è spesso minimo o addirittura non dimostrabile; ciò si verifica perché i territori di radici adiacenti si sovrappongono ampiamente.

Nelle polineuropatie il deficit è generalmente distale e simmetrico (Cap. 379). Le disestesie iniziano a partire dalle dita dei piedi e risalgono in maniera simmetrica, seguite da intorpidimento; quando raggiungono le ginocchia, hanno di solito già fatto la loro comparsa anche alle punte delle dita delle mani. Il processo sembra dipendere dalla lunghezza del nervo e il deficit viene spesso descritto come "a calza e a guanto". Il coinvolgimento di entrambe le mani e dei piedi avviene anche con lesioni del midollo cervicale superiore o del tronco encefalico, ma in questo caso si può riscontrare un livello superiore del disturbo sensitivo sul tronco e possono essere presenti altre evidenze di una lesione centrale, come il coinvolgimento sfinterico o segni di una lesione del primo motoneurone (Cap. 23). Benché la maggior parte delle polineuropatie sia di natura pansensitiva e comprometta tutti i tipi di sensibilità, può verificarsi una disfunzione sensitiva selettiva in base alle dimensioni della fibra nervosa. Le polineuropatie che interessano le piccole fibre nervose sono caratterizzate da disestesie dolorose urenti, con ridotta sensibilità termica e alla puntura di spillo, mentre vengono risparmiate la propriocezione e la funzione motoria e permangono i riflessi tendinei profondi. La sensibilità tattile è variabilmente interessata ma, se permane integra, il quadro sensitivo viene definito *dissociazione sensitiva*. Un quadro di dissociazione sensitiva si osserva in caso di lesioni del midollo spinale, oltre che nelle neuropatie delle piccole fibre. Diversamente dalle polineuropatie delle fibre di piccolo calibro, quelle che interessano le fibre grandi sono caratterizzate da deficit del senso di posizione, mancanza d'equilibrio, assenza dei riflessi tendinei e disfunzione motoria variabile, ma la maggior parte delle sensazioni cutanee viene preservata. Le disestesie, se presenti, tendono a essere costituite da formicolii o da sensazione di fasciatura.

Midollo spinale (Vedi anche Cap. 372) Se il midollo spinale viene sezionato trasversalmente, ogni tipo di sensibilità va perduta al di sotto del livello della sezione. Viene persa anche la funzionalità vescicale e intestinale, come pure la funzione motoria. L'emisezione del midollo spinale provoca la sindrome di Brown-Séquard, che implica assenza di sensibilità dolorifica e termica dal lato opposto del corpo al di sotto della lesione e perdita della sensibilità propriocettiva e della funzione motoria dallo stesso lato del corpo al di sotto della lesione (vedi Figg. 25-1 e 372-1). Intorpidimento o parestesie in entrambi i piedi possono derivare da una lesione del midollo spinale, specie quando il livello superiore della perdita sensoriale si estende al tronco. Quando sono colpite tutte le estremità, la lesione è probabilmente localizzata nella regione cervicale o nel tronco encefalico, a meno che sia presente una neuropatia periferica. La presenza di segni del primo motoneurone (Cap. 23) supporta l'idea di una lesione centrale; un'area iperestesica a banda sul torace può suggerire il livello lesionale.

Anche i quadri di deficit sensitivo dissociato sono un segno del coinvolgimento del fascio spinotalamico nel midollo spinale, specialmente se il deficit è unilaterale e ha un livello più elevato in corrispondenza del tronco. Un interessamento bilaterale del fascio spinotalamico si verifica in caso di lesioni che interessano la zona centrale del midollo spinale, come accade in seguito all'espansione del canale centrale nella siringomielia. La dissociazione sensitiva è caratteristica della siringomielia. C'è un deficit sensitivo dissociato con compromissione della capacità di percepire gli stimoli puntori e termici, mentre risulta preservata la capacità di percepire il tocco leggero, il senso di posizione e la vibrazione.

La disfunzione delle colonne posteriori nel midollo spinale o della zona di ingresso delle radici posteriori può generare una sensazione costrittiva a livello del tronco o una sensazione di forte pressione a uno o più arti. Nei pazienti con una lesione cervicale che colpisca le colonne posteriori, come la sclerosi multipla, la spondilosi cervicale o l'irradiazione recente della regione cervicale, la flessione del collo talvolta genera una sensazione tipo scossa elettrica che si irradia verso il basso alla schiena e alle gambe (segno di Lhermitte).

Tronco encefalico Un quadro di disturbo sensitivo ad "Arlecchino", nel quale sono colpiti un lato del volto e il lato opposto del corpo, indica una localizzazione nella parte laterale del bulbo. In questa sede, una piccola lesione può danneggiare sia il fascio trigeminale discendente ipsilaterale, sia le fibre spinotalamiche ascendenti che innervano il braccio, la gamba e l'emitronco

opposti (vedi Fig. 364-10 "Sindrome midollare laterale"). Una lesione nel tegmento del ponte e nel mesencefalo, da cui fuoriescono i fasci lemniscali e spinotalamici, causa perdita pansensitiva nella parte controlaterale del corpo.

Talamo Una turba emisensitiva con formicolii e intorpidimento dalla testa ai piedi è spesso di origine talamica, ma può anche essere dovuta a una lesione parietale anteriore. Se l'insorgenza è improvvisa, è probabile che la lesione sia dovuta a un piccolo ictus (infarto lacunare), particolarmente nel caso sia localizzata al talamo. Occasionalmente, lesioni che interessano il nucleo ventrale posterolaterale o la sostanza bianca adiacente provocano una sindrome da dolore talamico, chiamata anche *sindrome di Déjerine-Roussy*. Questo stato di dolore persistente emilaterale, senza remissioni, viene spesso descritto in termini drammatici.

Corteccia In caso di lesioni del lobo parietale, sia a livello corticale sia della sostanza bianca sottostante, i sintomi più rilevanti consistono in emineglігenza (neglect) controlaterale, emiattenzione e tendenza a non usare la mano e il braccio interessati. All'esame della sensibilità di tipo corticale (discriminazione fra due punti, grafoestesia ecc.) si osservano spesso anomalie, ma la sensibilità primaria è di solito intatta. Un infarto parietale anteriore può manifestarsi sotto forma di una sindrome pseudotalamica, con perdita unilaterale crociata della sensibilità primaria dalla testa alle dita dei piedi. Possono anche verificarsi disestesie, un senso d'intorpidimento e, raramente, uno stato doloroso.

Crisi epilettiche sensitive focali Queste crisi sono generalmente causate da lesioni nell'ambito del giro postcentrale e/o del giro precentrale. I sintomi principali delle crisi sensitive focali sono rappresentati da intorpidimento e/o formicolio, ma frequentemente sono presenti sensazioni aggiuntive più complesse, come una sensazione di prurito, di calore o di movimento in assenza di moto visibile. Le sedi in cui più frequentemente si manifestano i sintomi sono tipicamente unilaterali; comunemente cominciano a livello del braccio o della mano, della faccia o del piede e spesso si diffondono come in una forma jacksoniana. La durata delle crisi è variabile; possono essere transitorie, protraendosi solo per alcuni secondi, oppure persistere per un'ora o più. Possono sopravvenire manifestazioni motorie focali, come scosse cloniche, e le crisi possono diventare generalizzate, con perdita di coscienza e scosse tonico-cloniche.

26 Confusione e delirium

S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

La *confusione*, uno stato mentale e comportamentale caratterizzato dalla riduzione della comprensione, della coerenza e della capacità di ragionamento, rappresenta uno dei problemi più comuni incontrati in ambito medico, essendo la causa di numerosissime visite in pronto soccorso, di ricoveri in ospedale e di consulti specialistici. Il termine *delirium* viene usato per descrivere uno stato confusionale acuto che rappresenta una importantissima causa di morbilità e mortalità, responsabile ogni anno, nei soli USA, di costi sanitari per milioni di dollari. Il delirium spesso non viene riconosciuto, nonostante la chiara evidenza che si tratti in genere della manifestazione cognitiva di una patologia internistica o neurologica seria.

CARATTERISTICHE CLINICHE DEL DELIRIUM

Una moltitudine di termini viene utilizzata per descrivere il delirium, tra cui encefalopatia, disfunzionamento cerebrale acuto, stato confusionale o psicosi postoperatoria o delle unità di cura intensiva (UCI). Il delirium può avere numerose manifestazioni cliniche, ma essenzialmente viene definito come un declino cognitivo relativamente acuto con fluttuazioni nelle ore o nei giorni. La caratteristica fondamentale del delirium consiste in un deficit di attenzione, sebbene tutti i domini cognitivi – includendo la memoria, le funzioni esecutive, visuospaziali, e il linguaggio – siano coinvolti in maniera variabile. I sintomi associati comprendono alterazioni del ciclo sonno-veglia, alterazioni percettive, come allucinazioni o deliri, cambiamenti dell'umore e sintomi autonomici, come un'instabilità della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa.

Quella di delirium rappresenta una diagnosi clinica che può essere formulata solo al letto del malato. Sono state descritte due ampie categorie cliniche di delirium, il sottotipo iperattivo e quello ipoattivo, sulla base delle differenze negli aspetti psicomotori. La sindrome cognitiva associata alla sospensione acuta dell'assunzione importante di alcolici rappresenta il classico esempio del sottotipo iperattivo, presentandosi con imponenti fenomeni allucinatori, agitazione ed estrema eccitabilità, spesso accompagnati da instabilità autonomica potenzialmente fatale. In netto contrasto, nel sottotipo ipoattivo di delirium, esemplificato dall'intossicazione da oppiacei, i pazienti sono ritirati e quieti, con apatia e marcato rallentamento psicomotorio.

Questa dicotomia tra sottotipi di delirium rappresenta una semplificazione utile, ma i pazienti spesso si presentano con quadri riconducibili a posizioni intermedie lungo lo spettro che intercorre tra i due estremi, iperattivo e ipoattivo, talora fluttuando dall'uno all'altro nell'arco di minuti. Dunque il medico dovrebbe riconoscere l'ampio spettro di presentazione del delirium per poter identificare tutti i pazienti affetti da tale disturbo cognitivo potenzialmente reversibile. I pazienti iperattivi, come quelli con il delirium tremens, si riconoscono facilmente grazie alla presenza di agitazione severa, tremore, allucinazioni e instabilità autonomica. I pazienti che sono affetti da delirium tranquillo vengono più spesso sottovalutati sia nelle corsie mediche che nelle UCI, anche se molteplici studi documentano come questa variante ipoattiva, spesso sottovalutata, sia associata a una prognosi severa.

In genere, si enfatizza la reversibilità del delirium poiché numerose cause eziologiche, come un'infezione sistemica e gli effetti dei medicinali, possono essere facilmente trattate. In ogni caso, gli effetti a lungo termine del delirium rimangono largamente sconosciuti e sottostudiati. Alcuni episodi di delirium continuano per settimane, mesi, o addirittura anni. La persistenza di un delirium in alcuni pazienti, e il suo elevato tasso di ricorrenza, possono essere legati a un trattamento inadeguato della causa sottostante a tale sindrome. In alcuni casi, il delirium non regredisce perché c'è un danno neuronale sottostante permanente. Anche dopo che un episodio di delirium si risolve, possono perdurare dei sottili effetti riconducibili a tale disturbo. I ricordi di un paziente dopo un episodio di delirium variano ampiamente, andando da un'amnesia completa al rivivere ripetutamente in maniera disturbante lo spaventoso periodo di confusione, in maniera analoga a quanto accade ai pazienti con disturbo post-traumatico da stress.

FATTORI DI RISCHIO

Una strategia di prevenzione efficace del delirium comincia con l'identificazione dei pazienti a più alto rischio, includendo quelli destinati alla chirurgia elettiva o che sono appena entrati in ospedale. Nonostante non esista alcun sistema di punteggio validato che sia universalmente accettato per lo screening dei pazienti asintomatici, sono stati però definiti numerosi fattori di rischio per la comparsa di delirium.

I due fattori di rischio più consistenti sono l'età avanzata e la presenza previa di un deterioramento cognitivo. Individui di età superiore ai 65 anni o che presentano punteggi ridotti ai test standardizzati del profilo cognitivo, sviluppano delirium a seguito dell'ospedalizzazione con una probabilità del 50% circa. È poco chiaro se effettivamente sia l'età che il deterioramento cognitivo preesistente siano fattori di rischio realmente indipendenti. Altri fattori predisponenti includono la deprivazione sensoriale, come una compromissione visiva o uditiva preesistente, così come la presenza di indici di stato di salute compromessi da determinate condizioni, tra cui immobilità e malnutrizione preesistenti, o patologie internistiche e neurologiche sottostanti.

I fattori di rischio intraospedalieri di delirium includono la cateterizzazione vescicale, la contenzione fisica, la deprivazione di sonno e sensoriale e l'introduzione di tre o più nuovi farmaci. Evitare tali rischi rimane una componente chiave della prevenzione del delirium, così come del suo trattamento. Fattori di rischio chirurgici e anestesiologici per lo sviluppo di delirium postoperatorio includono l'esecuzione di procedure specifiche, come quelle previste per un bypass cardiopolmonare e il trattamento inadeguato o eccessivo del dolore nell'immediato periodo postoperatorio.

La relazione tra delirium e demenza (Cap. 365) è complicata da una significativa sovrapposizione tra queste due condizioni e non è sempre facile distinguere tra le due. La demenza e il preesistente deterioramento cognitivo rappresentano dei fattori di rischio maggiori per il delirium, e almeno due terzi dei casi di delirium si verificano in pazienti affetti da una coesistente demenza. Una forma di demenza associata a parkinsonismo, denominata *demenza a corpi di Lewy*, è caratterizzata da un decorso fluttuante, importanti allucinazioni visive, parkinsonismo e un deficit attentivo che assomiglia dal punto di vista clinico al delirium iperattivo. Il delirium nell'anziano spesso riflette un danno cerebrale a causa di una condizione neurodegenerativa sottostante. Dunque, lo sviluppo di delirium talvolta preannuncia l'esordio di una patologia cerebrale precedentemente non riconosciuta.

EPIDEMIOLOGIA

Il delirium rappresenta un disturbo comune, ma la sua incidenza varia ampiamente sulla base dei criteri utilizzati per definire il quadro clinico. Le stime di delirium nei pazienti ospedalizzati vanno dal 14 al 56%, con percentuali di delirium più elevate nei pazienti più anziani e in quelli che sono de-

stinati alla chirurgia dell'anca. I pazienti anziani nella UCI presentano tassi di delirium particolarmente alti, che vanno dal 70 all'87%. Approssimatamene in un terzo dei pazienti ospedalizzati affetti da delirium, tale condizione non viene riconosciuta e la diagnosi è specialmente problematica soprattutto nell'ambiente dell'UCI, dove è spesso difficile prendere coscienza della disfunzione cognitiva a causa della presenza di serie patologie sistemiche e della sedazione. Il delirium nella UCI dovrebbe essere considerato come una importante manifestazione di disfunzione d'organo non diversamente dalla disfunzione epatica, renale o cardiaca. Al di fuori dell'ambito ospedaliero di gestione dell'acuto, si osserva delirium in quasi due terzi dei pazienti nelle case di riposo e in oltre l'80% di quelli terminali. Queste stime enfatizzano la frequenza estremamente elevata di tale sindrome cognitiva nei pazienti anziani, una popolazione in sicura crescita nei prossimi dieci anni con l'invecchiamento della generazione del "baby boom".

Nei decenni precedenti un episodio di delirium era visto come una condizione transitoria associata a una prognosi benigna. Il delirium è stato oggigiorno chiaramente associato a una sostanziale morbilità e a una mortalità aumentata, ed è sempre più riconosciuto come il segnale di una seria patologia sottostante. Le stime recenti della mortalità intraospedaliera tra i pazienti affetti da delirium vanno dal 25 al 33%, un tasso simile a quello dei pazienti affetti da sepsi. I pazienti che vanno incontro a un episodio di delirium durante l'ospedalizzazione presentano una mortalità più elevata nei mesi e negli anni successivi alla malattia, rispetto ai soggetti di pari età e ospedalizzati senza delirium. I pazienti ospedalizzati con delirium presentano una degenza più lunga, vengono più facilmente inviati a una casa di riposo, e vanno incontro più facilmente a successivi episodi di delirium; come conseguenza, questa condizione presenta enormi implicazioni economiche.

PATOGENESI

La patogenesi e l'anatomia del delirium non sono ancora completamente comprese. Il deficit attenzionale che costituisce la caratteristica neuropsicologica del delirium sembra avere una localizzazione diffusa, nel contesto del tronco encefalico, del talamo, della corteccia prefrontale e dei lobi parietali. Raramente, lesioni focali come un ictus ischemico comportano l'insorgenza di un delirium in soggetti altrimenti normali; lesioni parietali destre e talamiche dorsomediali sono state riportate più frequentemente, sottolineando l'importanza di tali aree nella patogenesi del delirium. Nella maggior parte dei casi, il delirium deriva da una sofferenza diffusa a livello delle regioni corticali e subcorticali, piuttosto che da una lesione neuroanatomica focale. L'elettroencefalogramma (EEG) in pazienti affetti da delirium spesso mostra un rallentamento simmetrico, un dato non specifico che supporta il concetto di disfunzione cerebrale diffusa.

La carenza di acetilcolina spesso gioca un ruolo di primo piano nella patogenesi del delirium. I farmaci dalle proprietà anticolinergiche possono precipitare un delirium nei soggetti suscettibili e le terapie mirate a incrementare il tono colinergico come gli inibitori delle colinesterasi hanno mostrato, in piccoli studi clinici, di ridurre i sintomi associati al delirium. I pazienti affetti da demenza sono più suscettibili allo sviluppo di episodi di delirium, e si sa che nei soggetti affetti da malattia di Alzheimer c'è un deficit colinergico cronico dovuto alla degenerazione dei neuroni produttori di acetilcolina a livello dei nuclei cerebrali profondi. Un'altra forma comune di demenza associata a ridotti livelli di acetilcolina, la demenza a corpi di Lewy, mima dal punto di vista clinico il delirium in alcuni pazienti. Anche altri neurotrasmettitori sono probabilmente coinvolti in queste patologie cerebrali diffuse. Per esempio, anche l'incremento dei livelli di dopamina può portare al delirium. I pazienti affetti da malattia di Parkinson trattati con farmaci dopaminergici possono sviluppare uno stato simile al delirium che si caratterizza per la presenza di allucinazioni visive, fluttuazione del quadro clinico e confusione. All'opposto, è da tempo noto come il ridurre il tono dopaminergico con gli antagonisti della dopamina, come gli antipsicotici tipici e atipici, rappresenti un trattamento sintomatico efficace nei pazienti affetti da delirium.

Non tutti gli individui esposti alle stesse cause predisponenti sviluppano segni di delirium. Una bassa dose di farmaci anticolinergici può non avere alcun effetto cognitivo su giovani adulti sani, ma produrre un delirium florido in pazienti anziani con una demenza sottostante. In ogni caso, una dose estremamente alta dello stesso farmaco anticolinergico può portare al delirium anche giovani adulti sani. Questo concetto del delirium che si sviluppa in seguito alla sovrapposizione di una causa predisponente in individui predisposti rappresenta attualmente l'ipotesi patogenetica più diffusamente accettata. Quindi, se un individuo precedentemente sano con anamnesi negativa per un disturbo cognitivo sviluppa un delirium nell'ambito di una causa scatenante di entità relativamente minore, come la chirurgia elettiva o l'ospedalizzazione, allora si dovrebbe prendere in considerazione la presenza di una malattia neurologica sottostante non precedentemente riconosciuta come una malattia neurodegenerativa, ripetuti ictus o un'altra causa cerebrale diffusa. In tale contesto il delirium può essere visto come il sintomo derivante da "un test di stress per il cervello" indotto dalla causa scatenante. L'esposizione a noti fattori scatenanti, come le infezioni sistemiche o farmaci predisponenti, può smascherare la presenza di una ridotta riserva cognitiva e preannunciare una malattia sottostante seria e potenzialmente trattabile.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Delirium

Considerando che la diagnosi di delirium è una diagnosi clinica fatta al letto del malato, quando si valutano dei pazienti con possibili stati confusionali sono necessari un'anamnesi e un esame obiettivo attenti. Alcuni degli strumenti di screening che possono aiutare i medici e il personale infermieristico a individuare i pazienti con delirium includono il Confusion Assessment Method (CAM) (Tab. 26-1); la Organic Brain Syndrome Scale; la Delirium Rating Scale; e, nell'ambito dell'UCI, il Delirium Detection Score e la versione UCI della CAM. Queste scale si basano sui criteri descritti nel *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM) dell'American Psychiatric Association o sulla Classificazione Internazionale delle Malattie (International Classification of Diseases, ICD) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Sfortunatamente, anche queste scale non identificano l'intero spettro di pazienti affetti da delirium. Tutti i pazienti che si presentano con uno stato confusionale acuto dovrebbero essere considerati come affetti da possibile delirium a prescindere dalle modalità di presentazione, a causa dell'ampia varietà di quadri clinici possibili.

Un decorso variabile nell'arco di ore o giorni, che può peggiorare di notte (definito *sundowning*) è tipico, ma non essenziale per la diagnosi. L'osservazione del paziente rivela di solito un livello di coscienza alterato o un deficit di attenzione. Altre caratteristiche fondamentali che possono essere presenti in un paziente delirante sono le alterazioni del ritmo sonno-veglia, disturbi del pensiero quali allucinazioni e deliri, alterazioni autonomiche e alterazioni affettive.

ANAMNESI Può essere difficile ottenere un'anamnesi accurata in pazienti con delirium che presentano un livello di coscienza alterato o una compromissione dell'attenzione. Sono dunque estremamente preziose le informazioni ottenibili da una fonte vicina come il coniuge o un altro membro della famiglia. Le tre informazioni anamnestiche più importanti comprendono le funzioni cognitive di base del paziente, il decorso temporale della malattia attuale e i farmaci assunti.

Le funzioni cognitive premorbose possono essere valutate attraverso la fonte collaterale o, se necessario, attraverso la revisione dei referti ambulatoriali. Il delirium, per definizione, rappresenta un cambiamento relativamente acuto, che avviene generalmente nell'arco di ore o giorni, rispetto a uno stato cognitivo di base. Senza questa informazione molti pazienti affetti da demenza o depressione potrebbero essere scambiati per deliranti durante la singola valutazione iniziale. I pazienti con una presentazione più

TABELLA 26-1 ALGORITMO DIAGNOSTICO DEL CONFUSION ASSESSMENT METHOD (CAM)

Una diagnosi di delirium richiede la presenza delle caratteristiche 1 e 2 e di o 3 o 4.[a]

Caratteristica 1: Esordio acuto e decorso fluttuante

Questa caratteristica è soddisfatta dalla presenza di una risposta positiva alle seguenti domande: C'è evidenza di un cambiamento acuto dello stato mentale dalla situazione di base del paziente? Il comportamento (anormale) tende a fluttuare durante il giorno – cioè, tende a presentarsi e poi a sparire – o tende ad aumentare e diminuire in severità?

Caratteristica 2: Disattenzione

Questa caratteristica è soddisfatta dalla presenza di una risposta positiva alla seguente domanda: Il paziente presenta difficoltà a concentrarsi – per esempio, è facilmente distraibile – o presenta difficoltà a ricordare quello che si dice?

Caratteristica 3: Pensiero disorganizzato

Questa caratteristica è soddisfatta dalla presenza di una risposta positiva alla seguente domanda: Il pensiero del paziente è disorganizzato o incoerente, dando luogo a una conversazione senza filo logico o irrilevante, un flusso di idee poco chiaro o illogico, o cambiamenti imprevedibili da un argomento all'altro?

Caratteristica 4: Alterazione del livello di coscienza

Questa caratteristica è soddisfatta dalla presenza di qualunque risposta diversa da "attento" alla seguente domanda: Globalmente, come giudichereste il livello di coscienza del paziente: attento (normale), vigile (iperallertato), letargico (assopito, ma facilmente risvegliabile), stato stuporoso (difficilmente risvegliabile), o in coma (non risvegliabile)?

[a]Le informazioni vengono in genere ottenute da una fonte attendibile, come un familiare, un *caregiver* o un'infermiera.

Fonte: Inouye SK et al.: Ann Intern Med 113: 941,1990; con modifiche.

ipoattiva e apatica associata a rallentamento psicomotorio possono essere giudicati come differenti dallo stato di base solo mediante la conversazione con i membri della famiglia. Numerosi strumenti validati sono stati utilizzati per diagnosticare accuratamente una disfunzione cognitiva facendo riferimento a una fonte collaterale di informazioni, tra cui la versione modificata della Blessed Dementia Rating Scale e la Clinical Dementia Rating (CDR). Una compromissione cognitiva di base è comune nei pazienti con delirium. Anche quando non si ottiene evidenza di un'anamnesi in tal senso, dovrebbe comunque esserci il sospetto elevato di una patologia neurologica sottostante precedentemente non riconosciuta.

Stabilire il decorso temporale del cambiamento dello stato cognitivo è importante non solo per porre una diagnosi di delirium ma anche per correlare l'esordio della malattia a delle cause potenzialmente trattabili, come recenti cambi nello schema terapeutico o la presenza di sintomi di un'infezione sistemica.

I farmaci sono una causa comune di delirium, specialmente quei composti con proprietà anticolinergiche o sedative. Si stima che circa un terzo di tutti i casi di delirium sia secondario ai medicinali assunti, in particolare negli anziani. L'anamnesi farmacologica dovrebbe includere tutti i farmaci prescritti, compresi i farmaci da banco e i fitoterapici assunti dal paziente, oltre a qualsiasi cambio recente della posologia o della formulazione, senza dimenticare le sostituzioni dei farmaci generici con quelli specifici.

Altri elementi importanti dell'anamnesi includono domande volte a investigare la presenza di sintomi di un danno d'organo o di un'infezione sistemica, che spesso contribuiscono al delirium nell'anziano. Una storia di uso di sostanze illecite, alcolismo, o esposizione a tossine è comune nei pazienti deliranti più giovani. Infine, chiedere al paziente e alla fonte collaterale riguardo ad altri sintomi che possono accompagnare il delirium, come la depressione o le allucinazioni, può agevolare l'identificazione di potenziali bersagli terapeutici.

ESAME OBIETTIVO L'esame obiettivo generale in un paziente che si presenta con delirium dovrebbe includere un'attenta valutazione volta a identificare i segni di infezione, come febbre, tachipnea, consolidamento polmonare, soffi cardiaci o rigidità nucale. Si dovrebbe valutare anche il bilancio idrico del paziente; sia la disidratazione che il sovraccarico di fluidi con l'ipossia risultante sono stati associati al delirium e in genere entrambi possono essere facilmente risolti. L'aspetto della cute può essere di aiuto, mostrando ittero nell'encefalopatia epatica, cianosi nell'ipossia e tracce di punture nei pazienti che fanno uso di droghe endovenose.

L'esame neurologico prevede la valutazione attenta dello stato mentale. I pazienti con delirium spesso presentano un decorso fluttuante; quindi è possibile che la diagnosi venga sbagliata quando si fa riferimento alla valutazione di un singolo momento nel tempo. Alcuni ma non tutti i pazienti esibiscono la modalità caratteristica del *sundowning*, un peggioramento delle loro condizioni durante la serata. In questi casi, la valutazione solo durante il giro visite mattutino può essere falsamente rassicurante.

Un livello alterato di coscienza che va dall'ipervigilanza, alla letargia, fino al coma, è presente nella maggior parte dei pazienti con delirium e può essere facilmente valutato al letto del malato. Nel paziente con un livello di coscienza relativamente preservato è indicata una valutazione per la presenza di un deficit attenzionale, dato che tale deficit rappresenta la caratteristica distintiva classica del delirium. L'attenzione può essere valutata mentre si raccoglie l'anamnesi dal paziente. Il discorso tangenziale, un flusso frammentario di idee, o l'incapacità di eseguire comandi complessi spesso indicano un problema attentivo. È disponibile una serie di test neuropsicologici formali per valutare i deficit dell'attenzione, ma la semplice valutazione al letto del malato del *digit span* in avanti è rapida e relativamente sensibile. In tale compito viene chiesto al paziente di ripetere sequenze casuali di cifre mano a mano più lunghe, cominciando con due. Una persona adulta può in media ripetere una sequenza che va da cinque a sette cifre prima di esitare; un digit span di quattro o meno in genere indica un deficit attenzionale a meno che non siano presenti barriere uditive o linguistiche.

I test neuropsicologici più formali possono essere straordinariamente utili nella valutazione del paziente delirante, ma sono in genere troppo complessi e dispendiosi nell'ambito del ricovero. Un semplice Mini Mental Status Examination (MMSE) (vedi Tab. 365-5) fornisce alcune informazioni relative all'orientamento, al linguaggio e alle abilità visuospaziali; in ogni caso, le performance in alcuni dei compiti del MMSE, come sillabare la parola "mondo" al contrario o la sottrazione seriale di numeri, saranno comunque compromesse dai deficit attenzionali del paziente delirante e quindi inattendibili.

Il resto dell'esame neurologico iniziale dovrebbe focalizzarsi sull'identificazione di eventuali nuovi deficit focali neurologici. Ictus focali o lesioni occupanti spazio da soli causano raramente delirium, ma i pazienti con una sottostante malattia cerebrovascolare diffusa o una patologia neurodegenerativa possono non essere in grado di tollerare dal punto di vista cognitivo anche nuovi danni di entità relativamente modesta. I pazienti dovrebbero anche essere valutati per ulteriori segni di malattia neurodegenerativa come, per esempio, un parkinsonismo, che si può avere non solo nella malattia di Parkinson idiopatica, ma anche in altre condizioni dementigene come la malattia di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy e la paralisi sopranucleare progressiva. La presenza di un mioclono multifocale o di asterixis all'esame della motilità non è specifica, ma in genere indica un'eziologia metabolica o tossica del delirium.

EZIOLOGIA Alcune cause possono essere facilmente identificate mediante un'anamnesi accurata e l'esame obiettivo, mentre altre richiedono una conferma attraverso studi di laboratorio, di imaging o altri test ancillari. Un gruppo ampio e differenziato di problematiche può portare al delirium e la causa in molti pazienti è spesso multifattoriale. Le più comuni eziologie sono riportate nella tabella 26-2.

Farmaci prescritti, da banco e preparati da erboristeria sono fattori precipitanti frequenti nel delirium. I farmaci dalle proprietà anticolinergiche, i narcotici e le benzodiazepine sono frequentemente responsabili, ma praticamente qualunque composto può far emergere una disfunzione cognitiva in un soggetto predisposto. Mentre un paziente anziano con una demenza sottostante può sviluppare un delirium dopo esposizione a una dose relativamente bassa di farmaco, altri individui meno suscettibili possono sviluppare un delirium solo con dosi molto alte dello stesso farmaco. Questa osservazione enfatizza l'importanza di correlare i recenti cambiamenti dello schema terapeutico, includendo dosi e formulazione, con l'esordio della disfunzione cognitiva.

Droghe e tossine sono cause comuni di delirium sopratutto nei pazienti più giovani. Al di là delle classiche droghe da abuso, il recente in-

TABELLA 26-2 COMUNI EZIOLOGIE DI DELIRIUM

Tossine
Farmaci prescritti: specialmente quelli con proprietà anticolinergiche, i narcotici e le benzodiazepine
Droghe d'abuso: intossicazione o sospensione di alcol, oppiacei, ecstasy, LSD, GHB, PCP, ketamina, cocaina
Veleni: inalanti, monossido di carbonio, etilenglicole, pesticidi
Condizioni metaboliche
Alterazioni elettrolitiche: ipoglicemia, iperglicemia, iponatriemia, ipernatriemia, ipercalcemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia
Ipotermia e ipertermia
Insufficienza respiratoria: ipossia e ipercapnia
Insufficienza epatica/encefalopatia epatica
Insufficienza renale/uremia
Insufficienza cardiaca
Carenza vitaminica: B_{12}, tiamina, folati, niacina
Disidratazione e malnutrizione
Anemia
Infezioni
Infezioni sistemiche: infezioni delle vie urinarie, polmonite, infezioni cutanee e dei tessuti molli, sepsi
Infezioni del SNC: meningite, encefalite, ascessi cerebrali
Condizioni endocrinologiche
Ipertiroidismo, ipotiroidismo
Iperparatiroidismo
Insufficienza surrenalica
Malattie cerebrovascolari
Stati di ipoperfusione globale
Encefalopatia ipertensiva
Ictus ischemici ed emorragie focali: specialmente lesioni parietali e talamiche non dominanti
Malattie autoimmuni
Vasculiti del SNC
Lupus cerebrale
Malattie associate a crisi epilettiche
Stato epilettico non convulsivo
Crisi intermittenti con stato postcritico prolungato
Malattie neoplastiche
Metastasi cerebrali diffuse
Gliomatosis cerebri
Carcinomatosi meningea
Ospedalizzazione
Delirium da stato terminale

Nota: GHB, γ-idrossibutirrato; LSD, dietilamide dell'acido lisergico; PCP, fenciclidina; SNC, sistema nervoso centrale.

cremento nella disponibilità delle cosiddette droghe da discoteca, come la metilen-diossimetamfetamina (MDMA, ecstasy), il γ-idrossibutirrato (GHB), e l'agente simile alla PCP, la ketamina, ha portato all'incremento del numero di pazienti giovani che si presentano in pronto soccorso con delirium. Molti farmaci comunemente prescritti, come i narcotici per via orale e le benzodiazepine, vengono spesso utilizzati oggigiorno come farmaci da abuso e sono facilmente disponibili nelle strade. L'intossicazione da alcol con elevati livelli sierici può causare confusione, ma è più comunemente la sospensione acuta degli alcolici che porta al classico delirium iperattivo. La sospensione di alcol e benzodiazepine dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i casi di delirium, visto che perfino quei pazienti che bevono solo poche razioni di alcol ogni giorno possono andare incontro a sintomi da sospensione relativamente severi nel momento in cui vengono ospedalizzati.

Anomalie metaboliche come alterazioni elettrolitiche dei livelli di sodio, calcio, magnesio o glucosio possono essere causa di delirium, e lievi squilibri a tale livello possono portare a disturbi cognitivi di grado sostanziale negli individui suscettibili. Altre comuni cause metaboliche includono l'insufficienza epatica e renale, l'ipercapnia e l'ipossia, le carenze vitaminiche di tiamina e B_{12}, le patologie autoimmuni tra cui le vasculiti del SNC e le endocrinopatie come le malattie della tiroide o surrenaliche.

Le infezioni sistemiche spesso causano delirium, specialmente negli anziani. Uno scenario comune prevede lo sviluppo di un deterioramento cognitivo acuto nell'ambito di un'infezione delle vie urinarie in un paziente con una demenza sottostante. Anche le polmoniti, le infezioni cutanee come le celluliti e la sepsi conclamata possono scatenare un delirium. La cosiddetta encefalopatia settica, spesso osservata nella UCI, è probabilmente dovuta al rilascio di citochine proinfiammatorie e ai loro effetti cerebrali diffusi. Le infezioni del SNC come le meningiti, le encefaliti e gli ascessi sono cause meno comuni di delirium; in ogni modo, considerando l'alta mortalità associata a tali condizioni, qualora non prontamente trattate, il medico dovrebbe sempre mantenere un livello di allerta elevato in tal senso.

In alcuni individui suscettibili, l'esposizione a un ambiente estraneo come quello dell'ospedale può scatenare il delirium. Questa causa spesso si presenta nell'ambito di un delirium multifattoriale e dovrebbe essere utilizzata come una diagnosi di esclusione dopo che tutte le altre cause sono state accuratamente investigate. Molte strategie primarie di prevenzione e trattamento del delirium prevedono metodi relativamente semplici di gestione di quelle condizioni implicite nell'ospedalizzazione che più facilmente possono essere responsabili dell'insorgenza di delirium.

Le cause cerebrovascolari comprendono generalmente l'ipoperfusione globale nell'ambito di un quadro di ipotensione sistemica conseguente a insufficienza cardiaca, shock settico, disidratazione o anemia. Ictus focali a livello del lobo parietale destro e del talamo dorsomediale possono raramente dar luogo a uno stato delirante. Uno scenario più comune prevede una nuova lesione ischemica o emorragica che causa confusione in un paziente che presenta una riserva cerebrale già ridotta. In questi individui, è talvolta difficile distinguere tra la disfunzione cognitiva derivante dal nuovo insulto cerebrovascolare e un delirium dovuto a complicanze infettive, metaboliche, e farmacologiche che si accompagnano all'ospedalizzazione dopo un ictus.

Dato che nel delirium si osserva spesso un decorso fluttuante, crisi comiziali intermittenti possono essere sottovalutate quando si considerano le potenziali eziologie. Sia lo stato epilettico non convulsivo, sia le crisi ricorrenti focali o generalizzate seguite da uno stato confusionale postcritico possono essere causa di delirium; l'EEG è essenziale per tale diagnosi. L'attività critica che si diffonde da un focus elettrogenetico in una massa o un infarto può spiegare la disfunzione cognitiva globale causata da lesioni relativamente piccole.

È molto comune che i pazienti vadano incontro a delirium al termine della vita, nell'ambito di un setting di cure palliative. Tale condizione, talvolta denominata *agitazione terminale*, deve essere identificata e trattata aggressivamente in quanto costituisce una causa importante di sofferenze al termine della vita sia per il paziente che per i suoi familiari. Si dovrebbe comunque ricordare che questi pazienti potrebbero anche presentare cause molto più comuni di delirium come un'infezione sistemica.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA E DI LABORATORIO Un approccio efficace per quanto riguarda il rapporto costo/benefici volto alla valutazione diagnostica del delirium prevede che l'anamnesi e l'esame obiettivo guidino la scelta dei test diagnostici. Non esiste un algoritmo diagnostico stabilito che possa andar bene per tutti i pazienti deliranti a causa del numero sorprendentemente elevato di possibili eziologie, ma un approccio per passi successivi è descritto nella tabella 26-3. Se un fattore precipitante noto viene identificato precocemente, come per esempio un farmaco specifico, allora non è necessario eseguire ulteriori test. Invece, qualora non venga trovata un'eziologia chiara durante la valutazione iniziale, si dovrebbe iniziare una ricerca aggressiva volta a identificare la causa sottostante.

In tutti i pazienti con delirium dovrebbero essere eseguiti gli esami di laboratorio di base, includendo un esame emocromocitometrico, il quadro elettrolitico e i parametri della funzione epatica e renale. Nei pazienti anziani è importante eseguire uno screening per le infezioni sistemiche, includendo una radiografia del torace, l'esame delle urine e l'urinocoltura, e, se possibile, delle emocolture. Nei soggetti giovani può essere utile uno screening tossicologico precoce sia sierico che urinario. Test di laboratorio aggiuntivi, volti a identificare ulteriori cause eziologiche di tipo autoimmune, endocrinologiche, metaboliche e infettive dovrebbero essere riservati a quei pazienti in cui la diagnosi rimane non chiara dopo gli esami iniziali.

Molteplici studi hanno dimostrato che l'imaging cerebrale nei pazienti con delirium è spesso inutile. In ogni caso, se la valutazione iniziale non fornisce indizi utili, la maggior parte dei medici esegue rapidamente una valutazione cerebrale per immagini allo scopo di escludere cause strutturali. Una tomografia computerizzata (TC) del cranio senza mezzo di contrasto può identificare grandi masse ed emorragie, ma è altrimenti relativamente poco sensibile per scoprire la causa di un delirium. La capacità della risonanza magnetica (RM) di identificare la maggior parte degli ictus ischemici acuti così come di fornire un elevato dettaglio neuroanatomico che può dare indizi relativi a possibili condizioni infettive, infiammatorie, neurodegenerative e neoplastiche, la rende il test diagnostico di scelta. Considerando che le tecniche di RM sono limitate dalla disponibilità, dalla scarsa rapidità di ottenimento delle immagini, dalla cooperazione del paziente e dalle controindicazioni all'esposizione a campi magnetici, la maggior parte dei clinici comincia con una TC per poi proseguire con una RM se l'eziologia del delirium rimane elusiva.

La puntura lombare (PL) deve essere praticata immediatamente, dopo un opportuno esame per neuroimmagini, in tutti quei pazienti per i quali si sospetta un'infezione del SNC. L'esame del liquido cefalorachidiano può essere utile per identificare condizioni infiammatorie e neoplastiche così come per poter porre una diagnosi di encefalopatia epatica mediante il riscontro di elevati livelli liquorali di glutamina. Dunque, la PL dovrebbe essere presa in considerazione per tutti i pazienti deliranti con una valutazione iniziale negativa. L'EEG non ha un ruolo di routine nella valutazione del delirium, ma rimane estremamente valido nel caso in cui sia presente un'eziologia di tipo epilettico.

TABELLA 26-3 VALUTAZIONE PER PASSI SUCCESSIVI DI UN PAZIENTE CON DELIRIUM

Valutazione iniziale
- Anamnesi con particolare attenzione ai farmaci assunti (includendo i farmaci da banco e i preparati da erboristeria)
- Esame obiettivo generale e neurologico
- Esame emocromocitometrico
- Quadro elettrolitico, inclusi calcio, magnesio, fosfati
- Parametri della funzionalità epatica, inclusa l'albumina
- Parametri della funzionalità renale

Prima valutazione aggiuntiva guidata dalla valutazione iniziale
- Screening per le infezioni sistemiche
  - Esame delle urine e urinocoltura
  - Radiografia del torace
  - Emocolture
- Elettrocardiogramma
- Emogasanalisi
- Screening tossicologico sierico e/o urinario (da fare precocemente nei soggetti più giovani)
- Imaging cerebrale mediante la RM con diffusione e gadolinio (preferibilmente) o TC
- Sospetta infezione del SNC: puntura lombare dopo l'imaging cerebrale
- Sospetta causa di tipo epilettico: elettroencefalogramma (se il sospetto è alto andrebbe eseguito immediatamente)

Seconda valutazione aggiuntiva
- Livelli vitaminici: B_{12}, folati, tiamina
- Test endocrinologici: tireotropina (TSH) e T4 libero; cortisolo
- Ammonio sierico
- Velocità di eritrosedimentazione
- Esami dell'autoimmunità: anticorpi antinucleo (ANA), livelli di complemento; p-ANCA, c-ANCA
- Sierologia per agenti infettivi: test rapido per la determinazione qualitativa e quantitativa della sifilide (RPR), sierologia per agenti fungini e virali in caso di sospetto elevato; anticorpi anti-HIV
- Puntura lombare (se non è stata già fatta)
- RM cerebrale con e senza gadolinio (se non è stata già fatta)

Nota: c-ANCA, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili di tipo citoplasmatico; p-ANCA, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili di tipo perinucleare.

DELIRIUM

La gestione del delirium comincia con il trattamento dei fattori scatenanti sottostanti (per es., ai pazienti con infezioni sistemiche dovrebbero essere somministrati gli antibiotici appropriati, e le alterazioni elettrolitiche sottostanti adeguatamente corrette). Questi trattamenti spesso portano alla rapida risoluzione del delirium. La gestione farmacologica "alla cieca" dei sintomi del delirium serve solo a prolungare il tempo in cui il paziente permane in stato confusionale e può mascherare informazioni diagnostiche importanti.

Metodi relativamente semplici di trattamento di supporto possono essere estremamente efficaci nei pazienti affetti da delirium. Il riorientamento da parte dello staff infermieristico e della famiglia insieme all'utilizzo di orologi visibili, calendari e finestre che si affacciano all'esterno può ridurre lo stato confusionale. L'isolamento sensoriale dovrebbe essere prevenuto fornendo occhiali e protesi acustiche a quei pazienti che possono averne bisogno. Il *sundowning* può essere trattato in gran parte assicurandosi che venga mantenuto un appropriato ciclo sonno-veglia. Durante il giorno, bisognerebbe prevenire l'addormentamento mettendo il paziente in una stanza ben illuminata e prevedendo apposite attività o esercizi. Durante la notte, per garantire un appropriato riposo è necessario un ambiente tranquillo e buio, con poche intrusioni da parte dello staff. Questi interventi sul ritmo sonno-veglia sono particolarmente importanti nelle UCI, dato che la tipica attività costante 24 ore su 24 comunemente provoca delirium. Si dimostra che anche il tentativo di riprodurre il più possibile l'ambiente domestico aiuta a trattare e, addirittura, a prevenire il delirium. Le visite degli amici e dei parenti durante il giorno minimizzano l'ansia associata al costante flusso di persone non note al paziente, come lo sono i componenti dello staff infermieristico e i medici. Permettere ai pazienti ospedalizzati di avere accesso alle loro lenzuola, ai loro vestiti e agli oggetti da comodino rende l'ambiente ospedaliero meno estraneo e quindi meno confondente. Semplici manovre infermieristiche standard, come il mantenere una nutrizione e un bilancio idrico adeguati, così come le manovre volte a gestire l'incontinenza e le piaghe da decubito, aiutano anch'esse ad alleviare la sofferenza e il conseguente stato confusionale.

In alcuni casi è richiesta una gestione immediata, quando i pazienti mettono in atto comportamenti per cui si prefigura una minaccia per la loro stessa sicurezza o per quella dei membri dello staff. Campanelli al letto e badanti personali sono estremamente efficaci e molto meno disorientanti della contenzione fisica. Si dovrebbe evitare la contenzione farmacologica ma, se necessario, dosi estremamente basse di farmaci antipsicotici tipici o atipici somministrate al bisogno, sono efficaci. La recente associazione di un'aumentata mortalità all'uso degli antipsicotici atipici negli anziani sottolinea l'importanza di un utilizzo oculato di tali farmaci che dovrebbero essere impiegati solo come ultima possibilità. Le benzodiazepine non sono tanto efficaci quanto gli antipsicotici e spesso peggiorano lo stato confusionale per via delle loro proprietà sedative. Sebbene molti medici usino ancora le benzodiazepine per trattare la confusione acuta, il loro uso dovrebbe essere limitato solo ai casi in cui il delirium è direttamente causato dall'alcol o dalla sospensione di benzodiazepine.

PREVENZIONE

Data l'alta morbilità associata al delirium e il notevole incremento dei costi sanitari che lo accompagnano, lo sviluppo di una strategia efficace per prevenire il delirium nei pazienti ospedalizzati è estremamente importante. L'identificazione accurata dei pazienti ad alto rischio costituisce il primo livello, seguito dall'introduzione di manovre specifiche appropriate. Uno studio clinico ha randomizzato oltre 850 pazienti anziani per dei semplici protocolli standardizzati volti alla gestione dei fattori di rischio del delirium, tra cui il deterioramento cognitivo, l'immobilità, la compromissione del visus, la compromissione dell'udito, la deprivazione di sonno e la disidratazione. Nel gruppo trattato si è osservata una riduzione significativa del numero e della durata degli episodi di delirium, ma sfortunatamente i tassi di ricorrenza del delirium non cambiavano. Tutti gli ospedali e i sistemi sanitari dovrebbero lavorare per lo sviluppo di protocolli standardizzati per la gestione dei fattori di rischio più comuni, con l'obiettivo di ridurre l'incidenza del delirium.

RINGRAZIAMENTI

Nella precedente edizione, Allan H. Ropper ha contribuito a una sezione sugli stati confusionali acuti che è stata incorporata nel presente capitolo.

BIBLIOGRAFIA

ELY EW et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 291:1753, 2004

INOUYE SK: Delirium in older persons. N Engl J Med 354:1157, 2006

——— et al: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med 340:669, 1999

KALISVAART KJ et al: Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: Implementation and validation of a medical risk factor model. J Am Geriatr Soc 54:817, 2006

YOUNG J, INOUYE SK: Delirium in older people. BMJ 334:842, 2007

27 Afasia, amnesia e altri disturbi cerebrali focali

M.-Marsel Mesulam

La corteccia cerebrale del cervello umano contiene circa 20 miliardi di neuroni disseminati su un'area di oltre 2,5 m^2. Le aree *sensitive primarie* rappresentano un portale obbligatorio per l'ingresso delle informazioni sensitive nei circuiti corticali, mentre le *aree motorie primarie* garantiscono una via finale comune per la coordinazione degli atti motori complessi. Le aree primarie sensitive e motorie costituiscono il 10% della corteccia cerebrale. Il resto è costituito da aree unimodali, eteromodali, paralimbiche e limbiche, note globalmente con il termine di *corteccia associativa* (Fig. 27-1). La corteccia associativa media i processi integrativi che sottendono ai fenomeni cognitivi, le emozioni e il comportamento. Per una valutazione clinica efficace delle funzioni della corteccia associativa e delle malattie dovute alla sua disfunzione è necessario testare in maniera sistematica tali funzioni mentali.

Secondo la linea di pensiero attuale, non esistono centri per "udire le parole", "percepire lo spazio" o "conservare le memorie". Le funzioni (domini) cognitive e comportamentali sono coordinate da *reti neurali di grandi dimensioni* che si intersecano tra loro contenendo componenti corticali e subcorticali interconnesse. L'approccio a circuiti alle funzioni cerebrali superiori ha almeno quattro implicazioni rilevanti dal punto di vista clinico: 1) un singolo dominio, come il linguaggio o la memoria, può essere compromesso da un danno a carico di ciascuna di numerose aree, nel momento in cui tali aree appartengono allo stesso circuito; 2) un danno confinato a una singola area può dar luogo a molteplici deficit, coinvolgendo la funzione di tutti i circuiti che si intersecano in quella regione; 3) il danno a carico di un componente del circuito può dar luogo a deficit minimi o transitori se altre parti del circuito vanno incontro a una riorganizzazione compensatoria; 4) regioni anatomiche individuali nel contesto di un circuito presentano una specializzazione relativa (ma non assoluta) per i differenti aspetti comportamentali delle funzioni rilevanti. I circuiti su larga scala anatomicamente definiti e più rilevanti per la pratica clinica sono cinque: un circuito perisilviano per il linguaggio; un circuito parietofrontale per gli aspetti cognitivi spaziali; un circuito occipitotemporale per il riconoscimento delle facce e degli oggetti; un circuito limbico per l'immagazzinamento delle memorie; e un circuito prefrontale per l'attenzione e il comportamento.

IL CIRCUITO PERISILVIANO SINISTRO DEL LINGUAGGIO: AFASIA E DISTURBI CORRELATI

Il linguaggio permette la comunicazione e l'elaborazione di pensieri ed esperienze legandoli a simboli arbitrari noti come parole. Il substrato neurale per il linguaggio è composto di un circuito distribuito centrato nella regione perisilviana dell'emisfero *sinistro*. Il polo posteriore di questo circuito è localizzato a livello della giunzione parietotemporale e include una regione nota come *area di Wernicke*. Una funzione essenziale dell'area di Wernicke consiste nel trasformare gli input sensitivi nelle loro rappresentazioni lessicali così che queste possano mettere in atto le associazioni distribuite che danno alla parola il suo significato. Il polo anteriore del circuito del linguaggio è localizzato nel giro frontale inferiore e include una regione nota come *area di Broca*. Una funzione essenziale di tale area consiste nel trasformare le rappresentazioni lessicali nelle loro sequenze articolatorie così che le parole possano essere pronunciate nella forma del linguaggio parlato. Le funzioni di programmazione dell'area di Broca sembrano anche coinvolgere l'ordinamento delle parole in frasi che contengono una *sintassi* veicolante significato (grammatica). Le aree di Wernicke e Broca sono interconnesse l'una all'altra e con altre regioni perisilviane, temporali, prefrontali e parietali posteriori, costituendo una rete neurale che si occupa dei vari aspetti della funzione linguistica. Il danno a carico di una qualsiasi di queste componenti o delle loro connessioni può

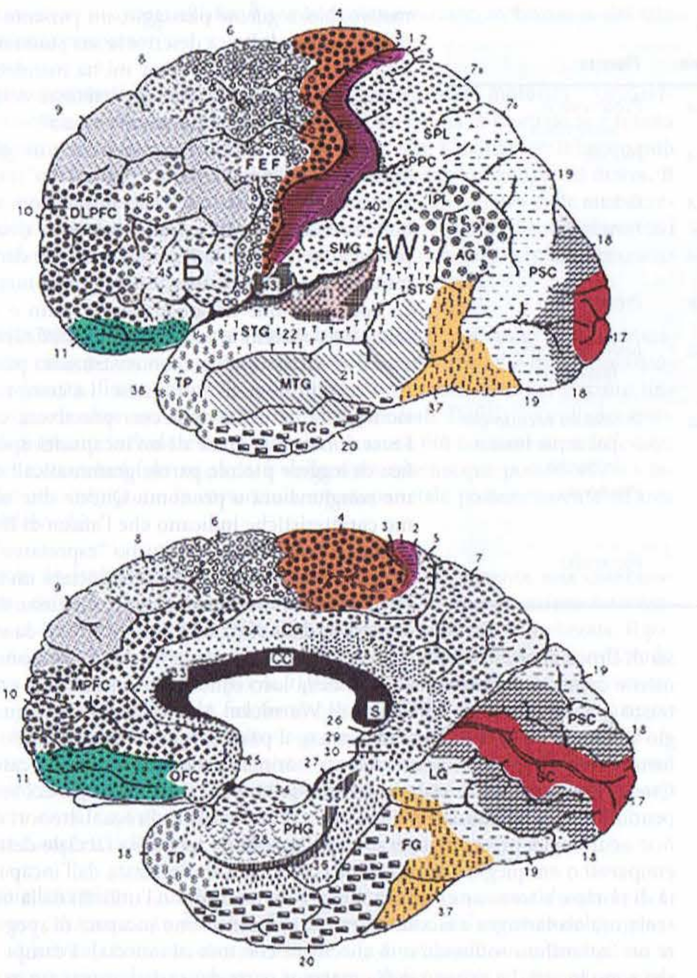


FIGURA 27-1 Rappresentazione laterale (*in alto*) e mediale (*in basso*) degli emisferi cerebrali. Il numero si riferisce alla nomenclatura citoarchitettonica di Brodmann. L'area 17 corrisponde alla corteccia visiva primaria, 41-42 alla corteccia uditiva primaria, 1-3 alla corteccia somatosensitiva primaria e 4 alla corteccia motoria primaria. Il resto della corteccia cerebrale contiene aree associative. AG, giro angolare; B, area di Broca; CC, corpo calloso; CG, giro cingolato; DLPFC, corteccia frontale dorsolaterale; FEF, area oculomotoria frontale (corteccia premotoria); FG, giro fusiforme; IPL, lobulo parietale inferiore; ITG, giro temporale inferiore; LG, giro linguale; MPFC, corteccia mediale prefrontale; MTG, giro temporale mediale; OFC, corteccia orbitofrontale; PHG, giro paraippocampale; PPC, corteccia parietale posteriore; PSC, corteccia peristriata; SC, corteccia striata; SMG, giro sopramarginale; SPL, lobulo parietale superiore; STG, giro temporale superiore; STS, solco temporale superiore; TP, corteccia temporopolare; W, area di Wernicke.

generare disturbi del linguaggio (*afasia*). L'afasia dovrebbe essere diagnosticata solo quando c'è un deficit a carico degli aspetti formali del linguaggio come la denominazione, la scelta delle parole, la comprensione, le sillabe usate e la sintassi. La disartria e il mutismo non permettono da sole di formulare una diagnosi di afasia. Il circuito del linguaggio mostra un pattern di dominanza emisferica sinistra nella gran parte della popolazione. In circa il 90% dei destrimani e nel 60% dei mancini l'afasia si presenta solo dopo lesioni a carico dell'emisfero sinistro. In alcuni individui non è possibile individuare una dominanza emisferica per il linguaggio, e in alcuni altri (includendo una piccola minoranza di destrimani) c'è una dominanza emisferica destra per il linguaggio. Un disturbo del linguaggio che avviene dopo una lesione emisferica destra in un destrimane viene chiamato *afasia crociata*.

ESAME CLINICO

L'esame obiettivo del linguaggio dovrebbe includere la valutazione della denominazione, del linguaggio spontaneo, della comprensione, della ripetizione, della lettura e della scrittura. Un deficit della denominazione (*anomia*) è il reperto isolato più comune in un paziente afasico. Quando si chiede di denominare oggetti comuni (una matita o un orologio da polso) il paziente può non essere capace di emettere la parola appropriata, può costruire una perifrasi per descrivere l'oggetto ("la cosa per scrivere") o può dire la parola sbagliata (*parafasia*). Se il paziente dice una parola incorretta ma di significato simile ("penna" per "matita"), l'errore di denominazione è noto come *parafasia semantica*; se invece la parola si approssima alla parola corretta ma è inaccurata dal punto di vista fonetico ("canita" al posto di "matita"), si parla di *parafasia fonemica*. Chiedere al paziente di denominare parti del corpo, forme geometriche e componenti di oggetti (il colletto del camice, il cappuccio della penna) può elicitare forme lievi di anomia in pazienti che possono altrimenti denominare gli oggetti più comuni. Nella maggior parte delle anomie il paziente non riesce a recuperare il nome appropriato quando gli viene mostrato un oggetto, ma può indicare l'oggetto appropriato quando il nome viene fornito dall'esaminatore. Tale fenomeno è noto come deficit di denominazione unidirezionale (o da recupero). Un deficit di denominazione bidirezionale si configura qualora il paziente non riesca né a fornire né a riconoscere il nome corretto, indicando la presenza di un disturbo della comprensione del linguaggio. Il *linguaggio spontaneo* viene descritto come "fluente" se è caratterizzato dal mantenimento di un opportuno volume di emissione, lunghezza della frase e prosodia, o come "non fluente" se è scarso, con frequenti interruzioni e quando la media di emissione verbale è inferiore alle quattro parole. L'esaminatore deve anche valutare se il linguaggio presenta parafasie o circonlocuzioni; se mostra una relativa scarsezza di sostantivi e verbi rispetto alle parole di significato funzionale (preposizioni, congiunzioni); e se l'ordine delle parole, la coniugazione dei verbi, i suffissi, i prefissi, i plurali e i possessivi sono appropriati. La *comprensione* può essere testata valutando l'abilità del paziente di seguire la conversazione, ponendo domande di tipo sì-no ("I cani volano?", "In estate nevica?") o chiedendo al paziente di indicare gli oggetti appropriati ("Dov'è la fonte di illuminazione di questa stanza?"). Le frasi con indicazioni sottointese e/o costruzioni al passivo ("Se una tigre viene mangiata da un leone, quale animale rimane vivo?") aiutano a valutare la capacità di comprendere strutture sintattiche complesse. Comandi come aprire o chiudere gli occhi, alzarsi in piedi, sedersi o girarsi, non devono essere utilizzati per valutare la comprensione globale, dal momento che le risposte appropriate volte a svolgere tali movimenti basici possono anche essere preservate in pazienti che, per altro, presentano profondi deficit di comprensione.

La *ripetizione* viene testata chiedendo al paziente di ripetere singole parole, frasi brevi o sequenze di parole come "No, se, e, o ma". Valutare la ripetizione con scioglilingua come "ippopotamo" o "contea Irlandese" [in inglese *Irish constabulary*] fornisce dati più attendibili per quanto riguarda la disartria e la palilalia rispetto all'afasia. I pazienti afasici possono avere poche difficoltà con gli scioglilingua ma presentano particolari problemi a ripetere sequenze di parole funzionali. È importante assicurarsi che il numero delle parole non ecceda rispetto allo span attentivo del paziente. Altrimenti, il deficit di ripetizione diventa il riflesso del ridotto span attenzionale piuttosto che un'indicazione di un deficit di tipo afasico. La *lettura* dovrebbe essere testata per deficit di lettura ad alta voce, così come di comprensione. La *scrittura* viene testata per la presenza di errori nello spelling, nell'ordine delle parole e di tipo grammaticale. La *alessia* descrive l'incapacità di leggere ad alta voce o di comprendere parole isolate e semplici frasi; il termine *agrafia* (o disgrafia) si usa invece per descrivere un deficit acquisito a carico dello spelling o della grammatica del linguaggio scritto.

La corrispondenza tra i singoli deficit delle funzioni linguistiche e la localizzazione delle lesioni non mostra una relazione di tipo rigidamente univoco e dovrebbe essere interpretata nel contesto del modello dei circuiti distribuiti. A ogni modo, la classificazione delle afasie a esordio acuto in specifiche sindromi cliniche aiuta a determinare la distribuzione anatomica più probabile della malattia neurologica sottostante e ha implicazioni per l'eziologia e la prognosi (Tab. 27-1). Le sindromi elencate nella tabella 27-1 sono più facilmente applicabili alle afasie causate da eventi cerebrovascolari. Possono essere divise in sindromi "centrali", derivanti da un danno a carico dei due epicentri del circuito del linguaggio (le aree di Broca e Wernicke), e in sindromi da "disconnessione", derivanti da lesioni che interrompono la connettività funzionale di questi centri tra di loro e con le altre componenti del circuito del linguaggio. Le sindromi descritte di seguito sono idealizzate; le sindromi pure si osservano raramente.

Afasia di Wernicke La comprensione è alterata sia per il linguaggio parlato che per quello scritto. La produzione linguistica è fluente ma presenta numerose parafasie e perifrasi. La tendenza agli errori parafasici può essere così pronunciata da portare a sequenze di neologismi, che formano le basi per quella che è nota come "gergoafasia". Il discorso contiene un numero elevato di parole funzionali (per es., preposizioni, congiunzioni) ma pochi sostantivi o verbi che si riferiscono ad azioni specifiche. La produzione è dunque elevata ma non informativa. Per esempio, un paziente tenta di descri-

TABELLA 27-1 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE AFASIE E DELLE CONDIZIONI CORRELATE

	Comprensione	Ripetizione	Denominazione	Fluenza
Afasia di Wernicke	Compromessa	Compromessa	Compromessa	Preservata o aumentata
Afasia di Broca	Preservata (eccetto la grammatica)	Compromessa	Compromessa	Ridotta
Afasia globale	Compromessa	Compromessa	Compromessa	Ridotta
Afasia di conduzione	Preservata	Compromessa	Compromessa	Preservata
Afasia transcorticale non fluente (motoria)	Preservata	Preservata	Compromessa	Compromessa
Afasia transcorticale fluente (sensitiva)	Compromessa	Preservata	Compromessa	Preservata
Sindrome da isolamento delle aree del linguaggio	Compromessa	Ecolalia	Compromessa	Non linguaggio finalizzato
Anomia	Preservata	Preservata	Compromessa	Preservata eccetto per pause per trovare le parole
Sordità pura per le parole	Compromessa solo nel linguaggio parlato	Compromessa	Preservata	Preservata
Alessia pura	Compromessa solo la lettura	Preservata	Preservata	Preservata

vere come sua moglie abbia gettato via per sbaglio qualcosa di importante, forse la sua dentiera: "non ne abbiamo più bisogno, dice lei. E con questa quando quella era giù era il mio colpetto da denti... un... den... dentita... il mio dentista. Ed erano proprio in quella borsa... vede? Come può essere successo? Come può succedere una cosa così... Così dice lei non ne abbiamo più bisogno... Non credevo che l'avessimo usato. E ora se ho dei problemi, chiunque venga tra un mese, 4 mesi, o 6 mesi, io ho un nuovo dentista. Dove i miei due... due piccoli pezzi di dentista che uso... che io... tutti spariti. Se lei butta via l'intera cosa... visita alcuni suoi amici e lei non li può gettare via".

I gesti e la mimica non migliorano la comunicazione. Il paziente non sembra capire che il suo linguaggio è incomprensibile e può arrabbiarsi o apparire impaziente quando l'esaminatore risulta incapace di decifrare il significato di una frase marcatamente parafasica. In alcuni pazienti questo tipo di afasia può essere associato ad agitazione severa e comportamenti di tipo paranoico. Un'area di comprensione che può essere risparmiata è la capacità di eseguire i comandi rivolti alla muscolatura assiale. La dissociazione tra l'impossibilità di comprendere semplici domande ("Come si chiama?") in un paziente che rapidamente chiude gli occhi, si siede o si gira quando gli viene chiesto è caratteristica dell'afasia di Wernicke e aiuta a differenziarla dalla sordità, da malattie psichiatriche o dall'invenzione dei sintomi (*malingering*). I pazienti affetti da afasia di Wernicke non riescono a esprimere i loro pensieri in parole di senso compiuto e non possono decodificare il significato delle parole mediante alcuna modalità di input. Questa afasia presenta dunque sia componenti espressive che recettive. La ripetizione, la denominazione, la lettura e la scrittura sono anch'esse compromesse.

Il sito lesionale più comunemente associato all'afasia di Wernicke è la porzione posteriore del circuito linguistico e tende a coinvolgere almeno parte dell'area di Wernicke. La causa più comune è rappresentata da un embolo nella ramificazione inferiore dell'arteria cerebrale media, in particolare nel ramo temporale posteriore o angolare (Cap. 364). Altre cause possibili sono un'emorragia intraparenchimale, un trauma cranico severo o un tumore. È comune un'emianopsia destra o una quadrantopsia superiore coesistente, e si può trovare un lieve spianamento del solco nasolabiale destro, ma per il resto l'esame obiettivo è spesso negativo. Il discorso parafasico e con neologismi in un paziente agitato con un esame neurologico per altro normale può far sorgere il dubbio di una malattia primariamente psichiatrica come la schizofrenia o la mania, ma le altre componenti caratteristiche dell'afasia acquisita e l'assenza di una precedente malattia psichiatrica in genere sono dirimenti. Alcuni pazienti con afasia di Wernicke dovuta a emorragia intraparenchimale o trauma cranico possono migliorare con il riassorbimento dell'emorragia o con la risoluzione del danno da trauma. Nella maggior parte degli altri pazienti, la prognosi per il recupero è riservata.

Afasia di Broca Il discorso è non fluente, faticoso, interrotto da molte pause alla ricerca delle parole e in genere anche disartrico. È povero di parole funzionali ma ricco di nomi e verbi di significato appropriato. L'ordine anomalo delle parole e l'utilizzo inappropriato di *morfemi legati* (terminali delle parole usati per determinare tempi verbali, possesso o plurali) generano il caratteristico agrammatismo. Il discorso è telegrafico e vigoroso ma alquanto informativo. Nel seguente passaggio, un paziente affetto da afasia di Broca descrive la sua storia medica: "Vedo... il dotore, dotor mi ha mandato... Bosson. Vai a ospedale. Dotore... mi tiene vicino. Due, te giorni, dottore mi manda a casa".

La produzione può essere ridotta a un grugnito o a una singola parola ("sì" o "no"), che vengono emessi con differenti intonazioni nel tentativo di esprimere approvazione o disapprovazione. Oltre alla fluenza, anche la denominazione e la ripetizione sono compromesse. La comprensione del linguaggio parlato è intatta, fatta eccezione per quelle frasi difficili dal punto di vista sintattico con costruzioni passive o con indicazioni sottointese. La comprensione della lettura è anch'essa preservata con l'eccezione occasionale di un'incapacità specifica di leggere piccole parole grammaticali come congiunzioni o pronomi. Queste due ultime caratteristiche indicano che l'afasia di Broca non è solamente un disturbo "espressivo" o "motorio" e che può anche comportare un lieve deficit di comprensione per la funzione delle parole e della sintassi. I pazienti affetti da afasia di Broca possono essere facili al pianto, facilmente frustrati e profondamente depressi. La consapevolezza della loro condizione è intatta, in contrasto a quanto avviene nell'afasia di Wernicke. Anche quando il linguaggio spontaneo è severamente disartrico, il paziente può essere in grado di fornire un'articolazione relativamente normale delle parole quando canta. Questa dissociazione è stata usata per sviluppare specifici approcci terapeutici (terapia di intonazione melodica) per l'afasia di Broca. Ulteriori deficit neurologici presenti generalmente includono ipostenia facciale destra, emiparesi o emiplegia e aprassia buccofacciale caratterizzata dall'incapacità di portare a termine comandi motori che prevedono l'utilizzo della muscolatura orofaringea e facciale (per es., i pazienti sono incapaci di spegnere un fiammifero soffiando o di succhiare con una cannuccia). I campi visivi sono intatti. La causa è, nella maggior parte dei casi, da ricercare in un infarto dell'area di Broca (la circonvoluzione frontale inferiore; "B" nella Fig. 27-1) e della corteccia perisilviana anteriore e insulare che la circonda, dovuto a un'occlusione della ramificazione superiore dell'arteria cerebrale media (Cap. 364). Lesioni occupanti spazio come tumori, emorragie intraparenchimali o ascessi possono anch'esse essere responsabili. Piccole lesioni confinate alla parte posteriore dell'area di Broca possono dare un deficit spesso reversibile dell'articolazione del discorso di tipo non afasico, in genere accompagnato da ipostenia facciale di grado lieve. Quando la causa dell'afasia di Broca è un ictus, il recupero della funzione linguistica in genere ha un picco entro 2-6 mesi, tempo dopo il quale gli ulteriori progressi sono limitati.

Afasia globale La produzione linguistica è non fluente e la comprensione del linguaggio parlato è severamente compromessa. Anche la denominazione, la ripetizione, la lettura e la scrittura risultano compromesse. Questa sindrome rappresenta la disfunzione coniugata delle aree di Broca e di Wernicke e in genere è il risultato di ictus che coinvolgono l'intero territorio dell'arteria cerebrale media nell'emisfero sinistro. La maggior parte dei pazienti sono inizialmente mutacici o dicono poche parole, come "ciao" o "sì". Tra i segni associati vi sono emiplegia destra, deficit sensitivo all'emisoma ed emianopsia omonima. Sporadicamente, un paziente con una lesione nell'area di Wernicke si presenta con un'afasia globale che presto si risolve in un'afasia di Wernicke.

Afasia di conduzione La produzione linguistica è fluente ma parafasica, la comprensione del linguaggio parlato è intatta e la ripetizione è severamente compromessa. Anche la denominazione e la scrittura sono compromesse. La lettura a voce alta è compromessa, ma la comprensione della lettura è preservata. I siti lesionali risparmiano l'area di Broca e di Wernicke ma indurrebbero una disconnessione funzionale tra queste due aree, di modo che le rappresentazioni lessicali formatesi nell'area di Wernicke e nelle regioni adiacenti non possono essere veicolate all'area di Broca per l'assemblaggio nei corrispondenti schemi articolatori. Occasionalmente, una lesione dell'area di Wernicke dà luogo a un'afasia di Wernicke temporanea che rapidamente evolve in un'afasia di conduzione. La produzione parafasica nell'afasia di conduzione interferisce con la capacità di esprimere i significati, ma questo deficit non è nemmeno minimamente grave come quello osservato nei pazienti affetti da afasia di Wernicke. I segni

neurologici associati all'afasia di conduzione variano in funzione del sito lesionale primario.

Afasia transcorticale non fluente (afasia transcorticale motoria) Le caratteristiche sono simili a quelle dell'afasia di Broca ma la ripetizione è intatta e l'agrammatismo può essere meno pronunciato. L'esame neurologico può essere altrimenti normale, ma può anche coesistere un'emiparesi destra. Il sito lesionale disconnette un circuito del linguaggio intatto dalle aree cerebrali prefrontali e in genere comprende la zona spartiacque anteriore tra i territori dell'arteria cerebrale anteriore e media o la corteccia supplementare motoria nel territorio dell'arteria cerebrale anteriore.

Afasia transcorticale fluente (afasia transcorticale sensitiva) Le caratteristiche cliniche sono simili a quelle dell'afasia di Wernicke ma la ripetizione è intatta. Il sito lesionale disconnette il nucleo intatto del circuito linguistico da altre aree associative temporoparietali. Deficit neurologici associati possono includere l'emianopsia. Le cause più comuni sono le lesioni cerebrovascolari (per es., infarti della zona spartiacque posteriore) o i tumori che colpiscono la corteccia temporoparietale posteriormente all'area di Wernicke.

Afasia da isolamento Questa rara sindrome rappresenta una combinazione delle due precedenti afasie transcorticali. La comprensione è severamente compromessa e non c'è una produzione linguistica finalizzata. Il paziente può ripetere frammenti di conversazioni udite (*ecolalia*), indicando che i meccanismi neurali per la ripetizione sono almeno in parte intatti. Questo quadro riflette la funzione patologica del circuito del linguaggio quando risulta isolato dalle altre regioni cerebrali. Le aree di Broca e Wernicke tendono a essere risparmiate, ma c'è un danno a carico della vicina corteccia frontale, parietale e temporale. Le lesioni sono sparse e possono essere dovute ad anossia, avvelenamento da monossido di carbonio o infarti completi delle zone spartiacque.

Afasia anomica Questa forma di afasia può essere considerata la sindrome caratterizzata dalla "disfunzione minima" del circuito del linguaggio. L'articolazione, la comprensione e la ripetizione sono intatte, ma la denominazione per confronto, la ricerca delle parole e lo spelling sono compromessi. Il discorso è ricco di parole funzionali ma povero di sostantivi e verbi che indicano azioni specifiche. La produzione linguistica è fluente ma parafasica, associata a perifrasi e poco informativa. I siti lesionali possono essere localizzati in qualunque punto del circuito del linguaggio dell'emisfero sinistro, includendo i giri temporali medio e inferiore. *L'afasia anomica è il disturbo del linguaggio più comunemente osservato nel trauma cranico, nell'encefalopatia metabolica e nella malattia di Alzheimer.*

Sordità pura per le parole Le cause più comuni sono ictus bilaterali o solo a sinistra del territorio dell'arteria cerebrale media, che colpiscono il giro temporale superiore. L'effetto netto della lesione sottostante consiste nell'interrompere il flusso di informazioni dalla corteccia associativa unimodale uditiva all'area di Wernicke. I pazienti non presentano difficoltà a comprendere il linguaggio scritto e possono esprimersi bene sia usando il linguaggio scritto che quello parlato. Non hanno difficoltà a interpretare e a reagire ai suoni ambientali, visto che la corteccia uditiva primaria e le associazioni subcorticali uditive sono intatte. Dal momento che, comunque, le informazioni uditive non possono essere veicolate al circuito del linguaggio, non possono essere decodificate in rappresentazioni lessicali e il paziente reagisce al linguaggio parlato come se fosse una lingua aliena che non può essere decifrata. I pazienti non riescono a ripetere il linguaggio parlato, ma non hanno difficoltà a denominare gli oggetti. Con il tempo i pazienti con sordità pura per le parole imparano la lettura delle labbra e può sembrare che abbiano migliorato. Possono anche non esserci ulteriori deficit neurologici, ma reazioni agitate di tipo paranoico sono comuni nelle fasi acute. Le lesioni cerebrovascolari sono la causa più frequente.

Alessia pura con agrafia Rappresenta l'equivalente visivo della sordità pura per le parole. Le lesioni (in genere una combinazione di un danno alla corteccia occipitale sinistra e alla sezione posteriore del corpo calloso — lo splenio) interrompono il flusso di informazioni visive al circuito del linguaggio. C'è di solito un'emianopsia destra, ma il centro del circuito del linguaggio rimane integro. Il paziente è in grado di capire e produrre il linguaggio parlato, denominare gli oggetti nell'emicampo visivo sinistro, ripetere e scrivere. Al contrario, il paziente si comporta come se fosse analfabeta quando gli si chiede di leggere anche la più semplice delle frasi poiché l'informazione visiva delle parole scritte (presentate nell'emicampo visivo sinistro intatto) non raggiunge il circuito del linguaggio. Gli oggetti nell'emicampo sinistro vengono denominati accuratamente poiché attivano associazioni non visive nell'emisfero destro, che, a sua volta, può accedere al circuito del linguaggio mediante vie transcallose anteriori allo splenio. I pazienti affetti da questa sindrome possono anche perdere l'abilità di denominare i colori, sebbene possano abbinarli. Questo fenomeno è noto come *anomia per i colori*. L'eziologia più comune dell'alessia pura consiste in una lesione vascolare nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore o in una neoplasia infiltrante nella corteccia occipitale sinistra che coinvolge le radiazioni ottiche così come le fibre dello splenio che decussano. Poiché l'arteria cerebrale posteriore fornisce sangue alle componenti temporali mediali del sistema limbico, i pazienti affetti da alessia pura possono anche andare incontro allo sviluppo di un'amnesia, ma questa è in genere transitoria poiché la lesione limbica è unilaterale.

Afemia È caratterizzata dall'esordio acuto di una compromissione importante della fluenza (spesso fino al mutismo), che non può essere spiegata da una disfunzione corticobulbare, cerebellare o extrapiramidale. In genere si assiste al recupero che prevede uno stadio intermedio di emissione di bisbigli rochi. La scrittura, la lettura e la comprensione sono intatte, così che questa non è una sindrome afasica vera e propria. Possono esserci lesioni parziali dell'area di Broca o lesioni subcorticali che interrompono le connessioni di tale area con altre aree cerebrali. Occasionalmente, il sito lesionale è localizzato negli aspetti mediali dei lobi frontali e può coinvolgere la corteccia supplementare motoria dell'emisfero sinistro.

Aprassia Questo termine generico designa un deficit motorio complesso che non può essere attribuito a una disfunzione piramidale, extrapiramidale, cerebellare o sensitiva e che non deriva dall'incapacità del paziente di comprendere la natura del compito. La forma più comunemente incontrata nella pratica clinica è nota come *aprassia ideomotoria*. I comandi per svolgere uno specifico atto motorio ("tossire", "spegnere un fiammifero soffiando") o per mimare l'uso di uno strumento comune (un pettine, un martello, una cannuccia o uno spazzolino da denti) in assenza dell'oggetto reale non possono essere eseguiti. La capacità del paziente di comprendere il comando viene dimostrata testando molteplici movimenti e stabilendo che il movimento corretto viene riconosciuto. Alcuni pazienti con questo tipo di aprassia possono imitare il movimento appropriato (quando viene mostrato dall'esaminatore) e non mostrano alcun problema quando gli viene dato l'oggetto reale, indicando che i meccanismi sensitivo-motori necessari per eseguire il movimento sono intatti. Alcune forme di aprassia ideomotoria rappresentano una disconnessione del circuito del linguaggio dai sistemi motori piramidali: i comandi per eseguire i movimenti complessi vengono compresi ma non possono essere veicolati alle appropriate aree motorie, anche se i meccanismi motori rilevanti sono intatti. L'*aprassia buccofacciale* è caratterizzata da deficit di tipo aprassico a carico dei movimenti della faccia e della bocca. L'*aprassia degli arti* comprende un quadro caratterizzato da deficit aprassici nei movimenti delle braccia e delle gambe. L'aprassia ideomotoria è quasi sempre causata da lesioni nell'emisfero sinistro ed è comunemente associata a sindromi afasiche, specialmente all'afasia di Broca e all'afasia di conduzione. La sua presenza non può venir valutata nei pazienti con deficit della comprensione del linguaggio. La capacità di eseguire comandi che coinvolgono la muscolatura assiale ("chiudi gli occhi", "alzati in piedi") viene garantita da vie differenti e può essere intatta in pazienti altrimenti severamente afasici e aprassici. I pazienti con lesioni della parte anteriore del corpo calloso possono presentare un tipo speciale di aprassia ideomotoria confinata al lato sinistro del corpo. Visto che l'utilizzo degli oggetti reali non è compromesso, l'aprassia ideomotoria, da sola, non causa alcuna limitazione di grado importante nello svolgimento delle attività della vita quotidiana.

Il termine *aprassia ideativa* si riferisce a un deficit di esecuzione di sequenze di movimenti diretti a uno specifico fine in pazienti che non hanno difficoltà a eseguire le componenti individuali della sequenza. Per esempio, quando gli viene chiesto di prendere una penna e scrivere, possono non essere capaci di eseguire la sequenza di togliere il cappuccio della penna, infilarlo all'estremo opposto, girare la punta verso la superficie di scrittura, e scrivere, e possono tentare di scrivere con l'estremità sbagliata della penna o anche con il cappuccio appena rimosso. Queste problematiche della sequenza degli atti motori sono in genere viste nel contesto di stati confusionali o demenze piuttosto che di quadri di lesioni focali associate a disturbi di tipo afasico. L'*aprassia mielocinetica* consiste in una goffaggine nell'utilizzo degli strumenti che non può essere attribuita a una disfunzione sensitiva, piramidale, extrapiramidale o cerebellare. Questo quadro può

emergere nel contesto di lesioni focali corticali premotorie o della *degenerazione corticobasale.*

Sindrome di Gerstmann La combinazione di *acalculia* (incapacità di eseguire semplici calcoli), *disgrafia* (compromissione della scrittura), *anomia digitale* (l'incapacità di denominare le singole dita come l'indice o il pollice) e *confusione destra-sinistra* (incapacità di dire se la mano, il piede o il braccio del paziente o dell'esaminatore siano sul lato destro o sinistro del corpo) è nota come sindrome di Gerstmann. Nel porre tale diagnosi è importante stabilire che i deficit di denominazione delle dita e di lato destro-sinistro non facciano parte di un'anomia più generalizzata e che il paziente non sia altrimenti afasico. Quando la sindrome di Gerstmann si presenta isolata è comunemente associata a un danno a carico del lobulo parietale inferiore (in particolare del giro angolare) nell'emisfero sinistro.

Aprosodia Le variazioni dell'enfasi melodica e dell'intonazione influenzano il significato e l'impatto del linguaggio parlato. Per esempio, le due frasi "È intelligente" e "È *intelligente*?" prevedono una scelta di parole e sintattica identica ma veicolano dei messaggi fortemente differenti a causa delle differenze nell'intonazione e nell'enfasi con cui le frasi sono state emesse. Questo aspetto del linguaggio è noto come *prosodia*. Un danno a carico delle aree perisilviane nell'emisfero destro può interferire con la prosodia del discorso e può generare sindromi caratterizzate da aprosodia. Un danno a carico delle regioni dell'emisfero destro corrispondenti all'area di Wernicke può compromettere selettivamente la decodificazione della prosodia del linguaggio, mentre il danno alle aree dell'emisfero destro corrispondenti all'area di Broca comporta una compromissione di grado maggiore nella capacità di introdurre una prosodia di adeguato significato nel linguaggio parlato. Quest'ultimo deficit rappresenta il tipo più comune di aprosodia che si può incontrare nella pratica medica — il paziente produce un linguaggio grammaticalmente corretto con una scelta accurata delle parole, ma le frasi vengono pronunciate in una maniera monotona che interferisce con l'abilità di veicolare l'enfasi e le emozioni desiderate. I pazienti affetti da questo tipo di aprosodia danno l'impressione erronea di essere depressi o indifferenti.

Afasia subcorticale Il danno alle componenti subcorticali del circuito del linguaggio (per es., lo striato o il talamo nell'emisfero sinistro) possono anch'esse portare ad afasia. Le sindromi risultanti contengono combinazioni di deficit nei vari aspetti del linguaggio, ma raramente presentano uno dei pattern specifici descritti nella tabella 27-1. In un paziente con un evento cerebrovascolare, un'afasia anomica associata a disartria o un'afasia fluente con emiparesi dovrebbe far sollevare il sospetto di un sito lesionale subcorticale.

Afasie progressive Nella pratica clinica le afasie acquisite vengono osservate più comunemente in uno dei seguenti due contesti: eventi cerebrovascolari e malattie degenerative. Le afasie causate da eventi cerebrovascolari iniziano improvvisamente e mostrano un deficit massimo fin dall'inizio. La lesione sottostante è relativamente circoscritta ed è associata a una perdita completa delle funzioni neurali in corrispondenza del sito lesionale. Queste sono le afasie "classiche" descritte nei paragrafi precedenti nelle quali possono essere identificate delle relazioni relativamente riproducibili tra il sito lesionale e il pattern dell'afasia. Le afasie causate dalle malattie neurodegenerative presentano un esordio insidioso e un andamento ingravescente facendo sì che la sintomatologia cambi nel tempo. Dato che la perdita neuronale nelle aree colpite dal processo neurodegenerativo è parziale e visto che tende a coinvolgere svariate componenti del circuito del linguaggio, le distinzioni tra quadri clinici e le correlazioni anatomo-cliniche risultano meno ovvie.

Il termine *demenza* è un termine generico utilizzato per designare una malattia neurodegenerativa che colpisce l'intelletto e il comportamento con compromissione delle attività della vita quotidiana (Cap. 365). La malattia di Alzheimer è la causa più comune di demenza. La neuropatologia della malattia di Alzheimer causa le perdite neuronali più precoci e profonde nelle aeree cerebrali correlate alla funzione mnesica come la corteccia entorinale e l'ippocampo. Questo è il motivo del perché la caratteristica cardinale della malattia di Alzheimer è rappresentata dalla tendenza a dimenticare sempre più gli eventi e le esperienze recenti. Con il tempo, il processo patologico neuronale della malattia di Alzheimer si diffonde alle aree del linguaggio e un'afasia progressiva, in genere del tipo anomico, si aggiunge all'amnesia progressiva. Tuttavia, ci sono altri quadri di demenza dove la neurodegenerazione colpisce fin dall'inizio il circuito cerebrale del linguaggio piuttosto che quello della memoria, generando un'afasia progressiva che diventa l'aspetto più prevalente del quadro clinico durante le fasi iniziali della malattia. L'afasia primaria progressiva (*primary progressive aphasia*, PPA) è la sindrome che si osserva più facilmente e che si presenta con questo quadro di compromissione selettiva del linguaggio.

PRESENTAZIONE CLINICA E DIAGNOSI DELLA PPA Il paziente affetto da PPA arriva all'attenzione del medico a causa della recente insorgenza di difficoltà nel trovare le parole, della presenza di schemi linguistici anomali e di errori nello spelling. La diagnosi di PPA viene posta quando le altre facoltà mentali, come la memoria per gli eventi del giorno, le abilità visuospaziali (valutate mediante test di disegno e riconoscimento di facce) e il comportamento (valutato raccogliendo l'anamnesi da una terza persona), rimangono relativamente intatti; quando il linguaggio rappresenta l'area più importante di disfunzione per i primissimi anni della malattia; e quando l'imaging cerebrale strutturale non rivela una specifica lesione, a parte l'atrofia, che possa spiegare il deficit del linguaggio. Possono emergere anche dei disturbi a carico di altre funzioni cognitive, ma la disfunzione del linguaggio rimane la caratteristica più saliente e che va incontro a un peggioramento più rapido nel corso della malattia.

IL LINGUAGGIO NELLA PPA La compromissione del linguaggio nella PPA varia da paziente a paziente. Alcuni pazienti non riescono a trovare le parole corrette per spiegarsi; altri non riescono a capire il significato delle parole udite o viste; altri ancora non riescono a denominare oggetti dell'ambiente che li circonda. La compromissione linguistica può essere fluente (cioè con una normale articolazione, flusso e numero di parole emesse) o non fluente. Il segno più comune di un'afasia primaria progressiva è l'anomia, che si manifesta come l'incapacità di trovare la parola adeguata durante la conversazione e/o l'incapacità di denominare gli oggetti proposti dall'esaminatore. Molti pazienti rimangono in una fase anomica per la maggior parte della malattia e vanno incontro a un graduale peggioramento dei deficit nel trovare le parole fino ad arrivare praticamente al mutismo. Altri, invece, peggiorano sviluppando forme distinte di agrammatismo e/o deficit di comprensione delle parole. L'agrammatismo consiste nell'utilizzo di un ordine inappropriato delle parole e nell'uso scorretto delle piccole parole grammaticali. Una paziente, per esempio, mandò la seguente e-mail a sua figlia: "Verrò casa alla tua macchina e guiderò la mia macchina dentro Chicago... Riceverai indietro la tua macchina e la mia macchina parcheggia nella mia stradina. Baci, mamma". I deficit di comprensione, se presenti, cominciano con l'incapacità saltuaria di comprendere parole isolate a bassa frequenza e gradualmente progrediscono fino a coinvolgere la comprensione del linguaggio delle conversazioni.

La compromissione della sintassi, della comprensione, della denominazione o della scrittura nella PPA non sono diverse da quelle osservate nelle afasie dovute a cause cerebrovascolari. A ogni modo, presentano dei pattern lievemente differenti. Secondo una classificazione proposta da Gorno-Tempini e collaboratori, possono essere riconosciute tre varianti di PPA: una variante agrammaticale caratterizzata da scarsa fluenza e sintassi compromessa, una variante semantica caratterizzata da fluenza e sintassi preservate ma scarsa comprensione delle singole parole, e una variante logopenica caratterizzata da sintassi e comprensione preservate a fronte di frequenti pause per trovare le parole durante il discorso spontaneo. La variante agrammaticale è anche nota come *afasia progressiva non fluente* e presenta similitudini con l'afasia di Broca. In genere, comunque, la disartria è assente. La variante semantica della PPA è anche nota come *demenza semantica* e presenta similitudini con l'afasia di Wernicke, anche se il deficit di comprensione tende a essere più lieve. La differenza più ovvia tra le afasie causate da un evento cerebrovascolare e quelle causate da una malattia neurodegenerativa consiste nel fatto che vi è un miglioramento postictale nelle afasie su base cerebrovascolare, che porta alla progressiva cristallizzazione dei sottotipi elencati nella tabella 27-1, rispetto al graduale deterioramento che porta alla perdita di specificità sindromica con la progressione della malattia degenerativa sottostante.

FISIOPATOLOGIA I pazienti affetti da PPA vanno incontro ad atrofia progressiva (indicativa di perdita neuronale), rallentamento elettroencefalografico, riduzione del flusso ematico (misurato mediante la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone, SPECT) e ridotto utilizzo del glucosio (misurato mediante la tomografia a emissione di positroni, PET) che sono più pronunciati a livello delle aree cerebrali del circuito del linguaggio. Le anomalie possono rimanere confinate alla corteccia perisilviana e temporale anteriore dell'emisfero sinistro per molti anni. La focalità clinica dell'afasia primaria progressiva va dunque in parallelo con la selettività anatomica del processo patologico sottostante.

Le tre varianti presentano distribuzioni sovrapposte del pattern di perdita neuronale ma la variante agrammaticale è più strettamente associata con l'atrofia delle porzioni anteriori del circuito del linguaggio (dove è localizzata l'area di Broca), la variante semantica con l'atrofia delle componenti temporali e la variante logopenica con l'atrofia delle componenti temporoparietali del circuito del linguaggio. La relazione tra ridotta comprensione linguistica e danno all'area di Wernicke, che è una caratteristica delle afasie associate a eventi cerebrovascolari, non è presente nella PPA. Al contrario, il deficit di comprensione è più strettamente associato alla perdita neuronale a livello della corteccia temporale laterale e anteriore.

NEUROPATOLOGIA Circa il 30% dei pazienti presenta le alterazioni patologiche microscopiche tipiche della malattia di Alzheimer, presumibilmente con una distribuzione atipica delle lesioni. Nella maggior parte dei casi, il quadro neuropatologico rientra nel gruppo caratteristico delle degenerazioni lobari frontotemporali e mostra varie combinazioni di perdita neuronale focale, gliosi, inclusioni positive per la tau, corpi di Pick, e inclusioni di ubiquitina tau-negative (Cap. 365). Alcune forme familiari di PPA con inclusioni ubiquitinate tau-negative sono state recentemente legate a mutazioni del gene della progranulina sul cromosoma 17. Il genotipo dell'apolipoproteina E e della proteina prionica ha mostrato differenze tra i pazienti con pattern clinici tipici della malattia di Alzheimer e quelli con diagnosi di PPA. È stata sollevata l'ipotesi interessante che una storia personale o familiare di dislessia possa essere un fattore di rischio per la PPA, almeno in alcuni pazienti, suggerendo che tale malattia possa insorgere su un background di vulnerabilità genetica o ambientale che colpisce le aree cerebrali associate al linguaggio.

IL CIRCUITO PARIETOFRONTALE PER L'ORIENTAMENTO SPAZIALE: NEGLECT E CONDIZIONI SIMILI

NEGLECT EMISPAZIALE

L'orientamento adattativo a eventi significativi nel contesto dello spazio extrapersonale è sostenuto da un circuito di grandi dimensioni che contiene tre principali componenti corticali. La *corteccia cingolata* provvede accesso al mappaggio limbico-motivazionale dello spazio extrapersonale, la *corteccia parietale posteriore* a una rappresentazione sensitivo-motoria degli eventi extrapersonali di rilievo, e l'*area oculomotoria frontale* a strategie motorie per i comportamenti attentivi (Fig. 27-2). Le componenti subcorticali di questo network includono lo striato e il talamo. Il neglect emispaziale controlesionale rappresenta il possibile risultato del danno a carico di una qualsiasi delle componenti corticali o sottocorticali di questo circuito. *La visione tradizionale che il neglet emispaziale denoti sempre una lesione del lobo parietale è inaccurata.* Tenendo in mente tale organizzazione anatomica, le manifestazioni del neglect mostrano tre componenti comportamentali: gli eventi sensitivi (o le loro rappresentazioni mentali) all'interno dell'emispazio interessato dal neglect hanno un impatto minore sulla consapevolezza globale; c'è scarsezza di atti esploratori e di orientamento volti all'emispazio coinvolto dal neglect; il paziente si comporta come se l'emispazio colpito dal neglect sia impoverito dal punto di vista motivazionale.

Secondo un modello di cognizione spaziale, l'emisfero destro dirige l'attenzione verso l'*intero* spazio extrapersonale, mentre l'emisfero sinistro dirige l'attenzione principalmente verso l'emisfero destro controlaterale. Conseguentemente, lesioni unilaterali emisferiche sinistre non generano un marcato neglect controlesionale poiché i meccanismi dell'attenzione globale dell'emisfero destro compensano per la perdita delle funzioni attentive dell'emisfero sinistro dirette *controlateralmente*. Le lesioni unilaterali emisferiche destre, invece, danno luogo a un severo neglect emispaziale sinistro controlesionale poiché l'emisfero sinistro intatto non prevede meccanismi attenzionali ipsilaterali. Questo modello è congruo con l'esperienza clinica, che mostra come il neglect controlesionale sia più comune, severo e duraturo dopo un danno a carico dell'emisfero destro rispetto a un danno a carico dell'emisfero sinistro. Il neglect severo per l'emispazio destro è raro, perfino nei mancini con lesioni emisferiche sinistre.

I pazienti affetti da neglect severo possono essere incapaci di vestirsi, rasarsi o pettinarsi sul lato sinistro del corpo; possono essere incapaci di mangiare il cibo posto sul lato sinistro del piatto; e possono non essere capaci di leggere la metà sinistra delle frasi. Quando l'esaminatore disegna un cerchio ampio (12-15 cm di diametro) e chiede al paziente di posizionare i numeri da 1 a 12 come se il cerchio rappresentasse la faccia di un orologio, c'è la tendenza di raggruppare i numeri sul lato destro, lasciando vuoto il lato sinistro. Quando si chiede al paziente di copiare un semplice disegno lineare,

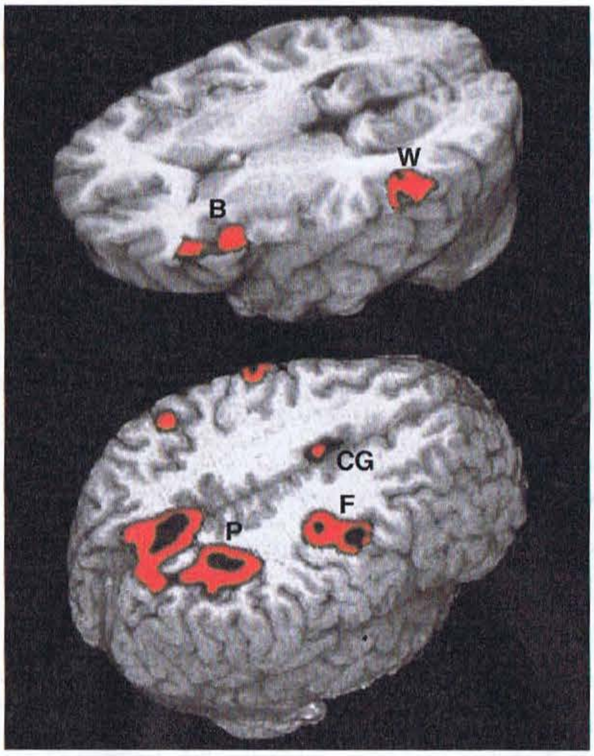


FIGURA 27-2 Immagini di risonanza magnetica funzionale delle aree coinvolte nel linguaggio e nell'attenzione spaziale in soggetti di controllo. Le aree scure mostrano le regioni che presentano un'attività correlata significativamente al compito eseguito. (*In alto*) Ai soggetti era stato chiesto di determinare se due parole erano sinonimi. Questo compito linguistico ha portato all'attivazione simultanea dei due epicentri del circuito del linguaggio, le aree di Broca (B) e di Wernicke (W). L'attivazione avviene esclusivamente nell'emisfero sinistro. (*In basso*) Ai soggetti era stato chiesto di spostare l'attenzione spaziale a un bersaglio periferico. Questo compito ha portato all'attivazione simultanea dei tre epicentri del circuito attenzionale, la corteccia parietale posteriore (P), le aree oculomotorie frontali (F) e il giro del cingolo (CG). L'attivazione avviene prevalentemente nell'emisfero destro. (Per gentile concessione del dottor Darren Gitelman.)

egli non è capace di copiare i dettagli presenti sulla sinistra; e quando gli viene chiesto di scrivere, c'è la tendenza a lasciare un margine troppo ampio sulla sinistra.

Due test da svolgere al letto del malato e utili per valutare il neglect sono la *stimolazione bilaterale simultanea* e il *test di cancellazione dei bersagli visivi*. Nel primo, l'esaminatore fornisce uno stimolo unilaterale oppure bilaterale simultaneo secondo le modalità visiva, acustica e tattile. Dopo un danno a carico dell'emisfero destro, i pazienti che non hanno difficoltà a percepire lo stimolo unilaterale su entrambi i lati possono percepire gli stimoli presentati bilateralmente come provenienti solo dal lato destro. Questo fenomeno è noto come *estinzione* ed è una manifestazione dell'aspetto sensitivo-rappresentativo del neglect emispaziale. Nel test di identificazione dei bersagli, questi ultimi (per es., le lettere A) vengono dispersi in mezzo a elementi mascheranti (per es., altre lettere dell'alfabeto) su un foglio di 21,5 x 28,0 cm e si chiede al paziente di cerchiare tutti i bersagli. Un deficit nell'identificare i bersagli localizzati sulla sinistra è la manifestazione del deficit esplorativo nel neglect emispaziale (Fig. 27-3A). L'emianopsia di per sé non interferisce con le performance in questo compito dato che il paziente è libero di girare la testa e gli occhi sulla sinistra. La tendenza normale nei compiti di identificazione dei bersagli è quella di iniziare dal quadrante superiore sinistro e muoversi sistematicamente secondo linee orizzontali o verticali. Alcuni pazienti mostrano una tendenza a iniziare il processo sulla destra e a procedere secondo una modalità casuale. Ciò rappresenta una manifestazione sottile di neglect sinistro, anche se il paziente alla fine riesce a identificare tutti i bersagli appropriati. Alcuni pazienti affetti da neglect possono anche negare la presenza di un'emiparesi e possono addirittura negare che l'arto paralizzato gli appartenga, condizione nota come *anosognosia*.

Le lesioni cerebrovascolari e i tumori dell'emisfero destro sono le cause più comuni di neglect emispaziale. A seconda del sito lesionato, il paziente con neglect può anche presentare emiparesi, emipoestesia ed emianopsia sinistre, ma questi non sono reperti sempre presenti. La maggior parte

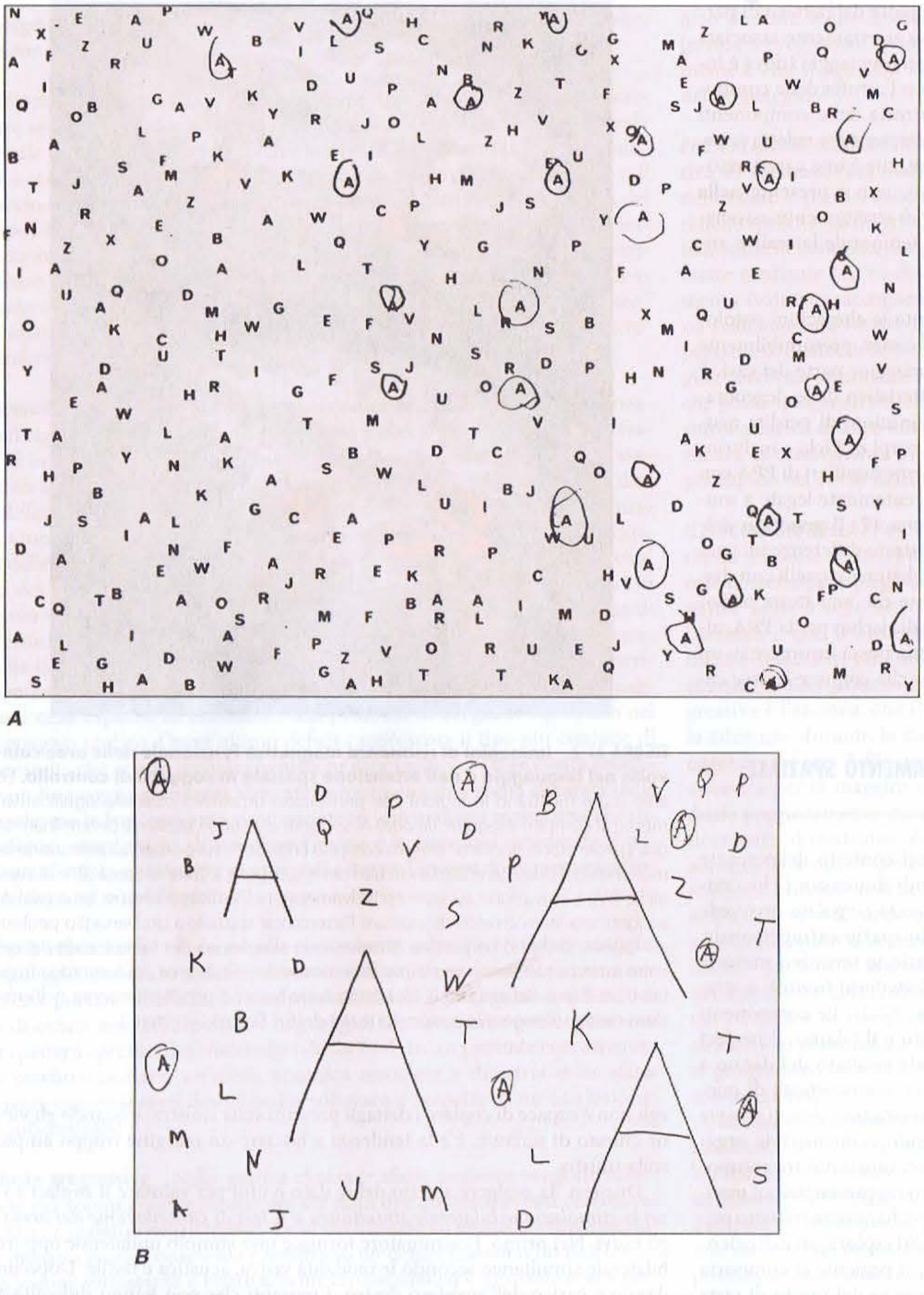


FIGURA 27-3 Neglect dell'emispazio sinistro e simultanagnosia. ***A.*** A un uomo di 47 anni con un'ampia lesione frontoparietale nell'emisfero destro era stato dato il compito di cerchiare tutte le lettere A. Solo i bersagli sulla destra sono stati cerchiati. Questa è una manifestazione di neglect per l'emispazio sinistro. ***B.*** Una donna di 70 anni con una storia di 2 anni di demenza degenerativa è stata capace di cerchiare la maggior parte dei bersagli di piccole dimensioni ignorando quelli di grandi dimensioni. Questa è una manifestazione di simultanagnosia.

dei pazienti mostra un notevole miglioramento del neglect emispaziale, in genere entro le prime settimane.

SINDROME DI BÁLINT, SIMULTANAGNOSIA, APRASSIA DELL'ABBIGLIAMENTO E APRASSIA COSTRUTTIVA

Il coinvolgimento bilaterale del circuito dell'attenzione spaziale, specialmente a livello delle sue componenti parietali, porta a uno stato di severo disorientamento spaziale noto come *sindrome di Bálint*. La sindrome di Bálint comprende deficit nell'esplorazione visuomotoria ordinata dell'ambiente (*aprassia oculomotoria*) e nel raggiungimento manuale accurato di bersagli visivi (*atassia ottica*). Il terzo e più drammatico componente della sindrome di Bálint è noto come *simultanagnosia* e riflette l'incapacità di integrare l'informazione visiva nel centro dello sguardo con le informazioni più periferiche. Il paziente si fissa sui dettagli che cadono nel centro del suo sguardo senza tentare di esplorare l'ambiente visivo per ulteriori informazioni. Il paziente affetto da simultanagnosia "non vede la foresta guardando gli alberi". Scene visive complesse non vengono percepite nella loro interezza, generando limitazioni severe nell'identificazione visiva di oggetti e scene. Per esempio, un paziente a cui viene mostrata una lampada da tavolo e a cui viene chiesto di denominare l'oggetto può guardare la base circolare e chiamarla un portacenere. Alcuni pazienti con simultanagnosia riferiscono che gli oggetti che stanno guardando possono improvvisamente svanire, probabilmente indicando l'incapacità di guardare di nuovo il punto di fissazione dello sguardo originale dopo brevi movimenti saccadici. I movimenti e gli stimoli distraenti esacerbano grandemente le difficoltà della percezione visiva. La simultanagnosia può talora presentarsi in assenza delle altre due componenti della sindrome di Bálint.

Una versione modificata del test di cancellazione delle lettere descritto prima può venir utilizzata per la diagnosi al letto del malato della simultanagnosia. In questa versione, alcuni dei bersagli (per es., le lettere A) vengono disegnati molto più grandi degli altri (7,5-10 cm vs 2,5 cm di altezza) e tutti i bersagli vengono dispersi tra gli elementi mascheranti. I pazienti affetti da simultanagnosia mostrano una tendenza controintuitiva ma caratteristica a trascurare i bersagli più grossi (Fig. 27-3*B*). Questo fenomeno si verifica poiché l'informazione necessaria per l'identificazione dei bersagli più grossi non può essere circoscritta alla linea di sguardo immediata e richiede l'integrazione di informazioni visive attraverso un campo più ampio. La difficoltà più marcata nell'identificazione dei bersagli più grandi indica anche che un deficit di acuità non è responsabile per la compromissione della funzione visiva e che il problema è centrale piuttosto che periferico. La sindrome di Bálint deriva da lesioni parietali dorsali bilaterali; scenari comuni includono infarti a spartiacque tra i territori dell'arteria cerebrale media e posteriore, ipoglicemia, trombosi del seno sagittale o forme atipiche della malattia di Alzheimer. Nei pazienti con sindrome di Bálint dovuta a un ictus, sono comuni i deficit bilaterali del campo visivo (in genere quadrantopsie inferiori).

Un'altra manifestazione delle lesioni dei lobi parietali dorsali bilaterali (o localizzate a destra) è l'*aprassia dell'abbigliamento*. I pazienti affetti da tale quadro non sono in grado di allineare l'asse corporeo con l'asse dei vestiti e possono essere visti mentre tentano disperatamente di infilare un cappotto reggendolo all'incontrario o estendono il braccio in una piega del capo di abbigliamento piuttosto che nella manica. Le lesioni che coinvolgono la corteccia parietale posteriore producono anche difficoltà severe nel copiare disegni costituiti da semplici linee. Questa è nota come *aprassia costruttiva* ed è molto più severa se la lesione è localizzata nell'emisfero destro. In alcuni pazienti con lesioni emisferiche destre le difficoltà a disegnare sono confinate al lato sinistro della figura e rappresentano una manifestazione di neglect emispaziale; in altri, vi è un deficit più universale nel riprodurre le sagome e le prospettive tridimensionali. L'aprassia dell'abbigliamento e l'aprassia costruttiva rappresentano esempi speciali di un disturbo più generico dell'orientamento spaziale.

IL CIRCUITO OCCIPITOTEMPORALE PER IL RICONOSCIMENTO DELLE FACCE E DEGLI OGGETTI: PROSOPOAGNOSIA E AGNOSIA PER GLI OGGETTI

Le informazioni percettive relative alle facce e agli oggetti vengono inizialmente codificate dalla corteccia visiva primaria (striata) e dalle aree associative visive peristriate adiacenti (a monte). Le informazioni vengono dapprima inviate alle aree associative visive a valle a livello della corteccia occipitotemporale e quindi ad altre aree corticali eteromodali e paralimbiche. Le

lesioni bilaterali dei giri fusiforme e linguale della corteccia occipitotemporale compromettono tale processo e interferiscono con la capacità delle informazioni percettive, peraltro intatte, di attivare le associazioni multimodali distribuite che portano al riconoscimento delle facce e degli oggetti. I deficit derivanti del riconoscimento delle facce e degli oggetti sono noti come *prosopoagnosia* e *agnosia visiva per gli oggetti*.

Il paziente affetto da prosopoagnosia non riesce a riconoscere le facce familiari, includendo, talvolta, il riflesso della propria faccia allo specchio. Questo fenomeno non configura un deficit percettivo poiché i pazienti prosopoagnosici riescono facilmente a decidere se due facce sono o non sono identiche. Inoltre, un paziente prosopoagnosico che non riesce a riconoscere le facce familiari usando solo l'ispezione visiva, può utilizzare degli indizi uditivi per giungere al riconoscimento corretto se gli viene permesso di ascoltare la voce della persona. Il deficit della prosopoagnosia è quindi specifico per una modalità e riflette l'esistenza di una lesione che impedisce l'attivazione di schemi multimodali per altro indenni da parte degli input visivi rilevanti. Damasio ha messo in evidenza che il deficit nella prosopoagnosia non è limitato al riconoscimento delle facce, ma può anche estendersi al riconoscimento di membri individuali appartenenti a grandi gruppi di oggetti generici. Per esempio, i pazienti prosopoagnosici tipicamente non presentano difficoltà nell'identificazione generica di una faccia o di una macchina come tali, ma non riescono a riconoscere l'identità di una specifica faccia o la marca di una macchina particolare. Ciò riflette un deficit di riconoscimento visivo per le caratteristiche particolari che distinguono i membri individuali all'interno di una classe di oggetti. Quando le problematiche di riconoscimento diventano più generalizzate e si estendono all'identificazione generica di oggetti comuni, la condizione è nota come agnosia visiva per gli oggetti. Contrariamente a quanto accade per i pazienti prosopoagnosici, quelli affetti da agnosia per gli oggetti non riescono a riconoscere una faccia o una macchina come tali.

È importante distinguere l'agnosia visiva per gli oggetti dall'anomia. Il paziente affetto da anomia non riesce a denominare gli oggetti ma riesce a descriverne l'uso. Al contrario, il paziente affetto da agnosia visiva per gli oggetti è incapace sia di denominare che di descrivere gli oggetti che gli vengono presentati visivamente. Le lesioni caratteristiche nella prosopoagnosia e nell'agnosia visiva per gli oggetti consistono in infarti bilaterali nel territorio delle arterie cerebrali posteriori. Tra i deficit associati si possono annoverare i difetti visivi campimetrici (specialmente quadrantopsie superiori) o un quadro di cecità cromatica centrale nota come *acromatopsia*. Raramente, la lesione responsabile è unilaterale. In questi casi, la prosopoagnosia si associa a lesioni dell'emisfero destro e l'agnosia per gli oggetti a lesioni dell'emisfero sinistro.

IL CIRCUITO LIMBICO DELLA MEMORIA: LE AMNESIE

Le aree limbiche e paralimbiche (come l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia entorinale), i nuclei anteriori e mediali del talamo, le parti mediali e basali dello striato e l'ipotalamo, globalmente costituiscono un circuito distribuito noto come il *sistema limbico*. Le funzioni comportamentali di questo circuito includono la coordinazione delle emozioni, delle motivazioni, del tono autonomico e delle funzioni endocrine. Un'ulteriore area di specializzazione del circuito limbico, una delle più rilevanti per la pratica clinica, è quella della memoria dichiarativa (conscia) per gli episodi e le esperienze recenti. Un'alterazione di tale funzione è nota con il termine di *stato amnesico*. In assenza di deficit di motivazione, attenzione, linguaggio o delle funzioni visuospaziali, la diagnosi clinica di uno stato amnesico globale persistente è sempre associata a danni bilaterali a carico del circuito limbico, in genere a livello del complesso ippocampo-entorinale o del talamo.

Sebbene il circuito limbico rappresenti il sito lesionale negli stati amnesici, quasi certamente non rappresenta il sito di immagazzinamento delle memorie. Le memorie sono immagazzinate secondo modalità altamente distribuite in tutta la corteccia cerebrale. Il ruolo attribuito al circuito limbico consiste nel legare questi frammenti distribuiti in eventi ed esperienze coerenti che possano essere richiamati alla coscienza. Il danno a livello del circuito limbico non necessariamente distrugge le memorie, ma interferisce con il loro richiamo alla coscienza (dichiarativo) in una forma coerente. I frammenti individuali di informazione rimangono preservati nonostante le lesioni limbiche e possono sostenere quella che è nota come *memoria implicita*. Per esempio, i pazienti con stati amnesici possono acquisire nuove abilità motorie o percettive, anche se non hanno coscienza delle esperienze che li hanno condotti all'acquisizione di tali abilità.

Il deficit della memoria dello stato amnesico è multimodale e include componenti retrograde e anterograde. L'*amnesia retrograda* è caratterizzata dall'incapacità di richiamare le esperienze che sono avvenute prima dell'esordio dello stato amnesico. Gli eventi relativamente recenti sono più vulnerabili all'amnesia retrograda rispetto a quelli consolidati più estensivamente. Un paziente che arriva in pronto soccorso lamentandosi di non riuscire a ricordarsi chi è ma che riesce a ricordare gli eventi del giorno prima quasi certamente non è affetto da una causa neurologica che possa spiegare il suo disturbo di memoria. La seconda e più importante componente dello stato amnesico è l'*amnesia anterograda*, termine che indica l'incapacità di immagazzinare, ritenere e richiamare nuove conoscenze. Pazienti colpiti da stati amnesici non riescono a ricordare quello che hanno mangiato appena pochi minuti prima o i dettagli di un evento importante che può essere accaduto loro poche ore prima. Nelle fasi acute, ci può anche essere una tendenza a riempire i buchi della memoria con informazioni inaccurate, costruite e spesso poco plausibili. Questo fenomeno è noto come *confabulazione*. I pazienti affetti da sindrome amnesica dimenticano di dimenticare e tendono a negare l'esistenza di un problema di memoria quando glielo si chiede.

Il paziente con uno stato amnesico è quasi sempre disorientato, specialmente nel tempo. Un orientamento temporale e una conoscenza delle notizie correnti esclude uno stato amnesico importante. La componente anterograda di uno stato amnesico può essere testata con una lista di quattro-cinque parole lette a voce alta dall'esaminatore fino a cinque volte o fino a quando il paziente è in grado di ripetere immediatamente l'intera lista senza far passare alcun intervallo di tempo. Nella seguente fase della valutazione al paziente è permesso concentrarsi sulle parole ripetendole tra sé e sé per 1 minuto prima che gli venga chiesto di ricordarle. Una performance accurata in questa fase indica che il paziente è motivato e sufficientemente attento per tenere le parole a mente per almeno 1 minuto. La fase finale della valutazione prevede un periodo di ritenzione di 5-10 minuti, durante il quale il paziente viene impegnato in altri compiti. Un richiamo adeguato alla fine di questo intervallo richiede immagazzinamento *offline*, ritenzione e recupero. I pazienti amnesici commettono errori in questa fase del compito e possono addirittura dimenticare che gli era stata data una lista di parole da ricordare. Il riconoscimento accurato delle parole mediante domande a scelta multipla in un paziente che non riesce a ricordarle indica un disturbo mnesico meno severo che colpisce prevalentemente la fase di recupero delle memorie. La componente retrograda di un'amnesia può essere valutata mediante domande relative a eventi autobiografici o storici. La componente anterograda dei quadri amnesici è in genere molto più rilevante della componente retrograda. In casi rari, in genere associati a epilessia del lobo temporale o all'assunzione di benzodiazepine, la componente retrograda può essere dominante.

La valutazione della memoria può essere alquanto difficile. La valutazione al letto del malato può mettere in evidenza solo i quadri associati a disfunzione severa. Disturbi meno severi della memoria, come nel caso dei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, trauma cranico lieve o demenza nelle fasi iniziali, richiedono una valutazione quantitativa da parte del neuropsicologo. Gli stati confusionali causati da encefalopatie tossico-metaboliche e alcuni tipi di quadri caratterizzati da danno a carico del lobo frontale interferiscono con le capacità attenzionali e portano a disturbi mnesici secondari, anche in assenza di lesioni limbiche. Questo tipo di disturbo della memoria può essere distinto dagli stati amnesici grazie alla presenza di ulteriori deficit evidenti ai compiti correlati all'attenzione e descritti oltre nella sezione dedicata ai lobi frontali.

Molte malattie neurologiche possono portare a un quadro amnesico. Queste includono tumori (dell'ala dello sfenoide, del corpo calloso posteriore, del talamo o del lobo temporale mediale), infarti (nei territori delle arterie cerebrali anteriori o posteriori), trauma cranico, encefalite da herpes simplex, encefalopatia di Wernicke-Korsakoff, encefalite limbica paraneoplastica e demenze neurodegenerative come la malattia di Alzheimer o di Pick. Il denominatore comune a tutte queste malattie è che sono caratterizzate da lesioni bilaterali a carico di uno o più componenti del circuito limbico, più frequentemente dell'ippocampo, della corteccia entorinale, dei corpi mammillari dell'ipotalamo e del talamo limbico. Occasionalmente, lesioni unilaterali sinistre possono generare un quadro amnesico, ma il disturbo di memoria tende a essere transitorio. A seconda della natura e della distribuzione della malattia neurologica sottostante, il paziente può anche presentare difetti visivi campimetrici, limitazioni dei movimenti oculari o segni cerebellari.

L'*amnesia globale transitoria* è una sindrome particolare che si osserva spesso nei pazienti di età medio-avanzata. I pazienti si presentano con un esordio acuto di disorientamento e chiedono ripetutamente chi sono, dove sono e cosa stanno facendo. Il quadro è caratterizzato da amnesia anterograda (incapacità di ritenere nuove informazioni) e retrograda per gli

eventi relativamente recenti avvenuti prima dell'esordio. La sindrome si risolve in genere entro 24-48 ore ed è seguita dal recupero del periodo colpito dall'amnesia retrograda, sebbene permanga la perdita di memoria per gli eventi occorsi durante l'acuzie. Si registrano recidive in circa il 20% dei pazienti. Emicrania, crisi temporali ed eventi ischemici transitori nel territorio dell'arteria cerebrale posteriore sono stati tutti chiamati in causa come possibili fattori ipoteticamente in grado di spiegare la patogenesi dell'amnesia globale transitoria. L'assenza di segni neurologici associati può talora portare a una diagnosi erronea di disturbo psichiatrico.

IL CIRCUITO PREFRONTALE PER L'ATTENZIONE E IL COMPORTAMENTO

Circa un terzo di tutta la corteccia cerebrale nel cervello umano è localizzata nei lobi frontali. I lobi frontali possono essere suddivisi nelle componenti motoria-premotoria, prefrontale dorsolaterale, prefrontale mediale e orbitofrontale. I termini *sindrome del lobo frontale* e *corteccia prefrontale* si riferiscono solo alle ultime tre di queste quattro componenti. Queste aree della corteccia cerebrale mostrano la maggior espansione filogenetica nei primati e in particolare nell'uomo. Le aree prefrontali dorsolaterali, prefrontali mediali e orbitofrontali e le strutture subcorticali a cui sono connesse (per es., la testa del caudato e il nucleo dorsomediale del talamo), globalmente costituiscono un circuito su larga scala che coordina aspetti estremamente complessi della cognizione e del comportamento umano.

Il circuito prefrontale gioca un ruolo di primo piano in tutti quei comportamenti che richiedono l'integrazione del pensiero con le emozioni e le motivazioni. Non esiste una formula semplice per riassumere le differenti associazioni funzionali del circuito frontale. La sua integrità appare importante perché si abbia simultaneamente coscienza del contesto, delle opzioni, delle conseguenze, della rilevanza e dell'impatto emozionale, così da permettere di formulare inferenze e decisioni e di intraprendere azioni di tipo adattativo. Il danno a carico di tali regioni cerebrali compromette la flessibilità mentale, il ragionamento, la formazione di ipotesi, il pensiero astratto, la capacità di previsione e giudizio, il mantenimento continuo (attentivo) delle informazioni e la capacità di inibire le risposte inappropriate. I comportamenti compromessi dalle lesioni della corteccia prefrontale, specialmente quelli correlati alla manipolazione dei contenuti mentali, vengono spesso denominati "funzioni esecutive".

Lesioni prefrontali bilaterali anche di grandi dimensioni possono lasciare le funzioni sensitive, motorie e cognitive di base intatte pur portando ad alterazioni isolate ma drammatiche della personalità e del comportamento. Le manifestazioni cliniche più comuni a seguito di un danno del circuito prefrontale si presentano secondo due sindromi relativamente distinte. Nella *sindrome frontale abulica*, il paziente dimostra una perdita dell'iniziativa, della creatività e della curiosità e mostra un appiattimento emotivo e un'apatia pervasivi. Nella *sindrome da disinibizione frontale*, il paziente diventa socialmente disinibito e mostra una compromissione severa nelle sue capacità di giudizio, consapevolezza e previsione. Colpisce molto la dissociazione tra la presenza di funzioni cognitive intatte a fronte di una mancanza totale di qualunque rudimento di senso comune. Nonostante le funzioni mnesiche essenziali siano preservate, il paziente non riesce ad apprendere dall'esperienza e continua a mostrare comportamenti inappropriati senza apparentemente sentire dolore emotivo, senso di colpa o dispiacere quando tali comportamenti portano ripetutamente a conseguenze disastrose. I deficit possono essere evidenti solo nelle situazioni della vita comune quando il comportamento è monitorato esternamente in maniera minima e possono non essere apparenti all'interno dell'ambiente strutturato dell'ambulatorio. Valutare le capacità di giudizio chiedendo ai pazienti cosa farebbero se scoprissero un incendio in un cinema o se trovassero una busta chiusa e affrancata per strada non è realmente informativo poiché i pazienti che rispondono in maniera appropriata a queste domande in ambulatorio possono ancora comportarsi in maniera estremamente avventata nelle situazioni molto più complesse della vita reale. Il medico deve dunque essere preparato a porre una diagnosi di malattia del lobo frontale sulla base delle sole informazioni anamnestiche anche quando l'esame dello stato mentale in ambulatorio si rivela relativamente conservato.

La sindrome abulica tende a essere associata al danno della corteccia prefrontale dorsolaterale, mentre la sindrome da disinibizione al danno a carico della corteccia prefrontale mediale od orbitofrontale. Queste sindromi tendono a emergere quasi esclusivamente dopo lesioni bilaterali, più frequentemente associate a trauma cranico, ictus, rottura di aneurismi, idrocefalo, tumori (includendo metastasi, glioblastoma e meningiomi della falce o del solco olfattorio) o malattie degenerative focali. Lesioni unilaterali confinate alla corteccia prefrontale possono rimanere silenti fino a quando la patologia non si diffonde all'altro lato. La comparsa di riflessi primitivi dal punto di visto ontogenetico, noti anche come segni di liberazione frontale, come il *grasping* (elicitato sfregando il palmo della mano) e la suzione (elicitata strofinando le labbra), vengono visti principalmente in pazienti con vaste lesioni strutturali che si estendono alle componenti premotorie dei lobi frontali o nel contesto di encefalopatie metaboliche. La maggior parte dei pazienti con lesioni prefrontali e sindromi comportamentali del lobo frontale non presentano questi riflessi.

Il danno a carico dei lobi frontali compromette numerosi funzioni correlate all'attenzione tra cui la memoria di lavoro (*working memory*, transitoria gestione conscia delle informazioni), la capacità di concentrazione, l'esplorazione e il recupero di informazioni immagazzinate, l'inibizione di risposte immediate ma inappropriate e la flessibilità mentale. La capacità di concentrarsi su un flusso di pensieri e l'abilità di spostare volontariamente il focus attenzionale da uno stimolo, o un pensiero, a un altro può essere compromessa. Lo *span* digitale (che dovrebbe essere sette in avanti e cinque all'indietro) è ridotto; la capacità di denominare i mesi dell'anno in ordine inverso (per cui si dovrebbe impiegare meno di 15 s) è rallentata; e la fluenza nella produzione delle parole che iniziano con una A, una F o una S e che possono essere generate nell'arco di 1 min (normalmente ≥12 per lettera) è diminuita, persino nei pazienti non afasici. Caratteristicamente c'è una progressiva riduzione della performance con il procedere del compito; per esempio, il paziente a cui viene chiesto di contare all'indietro di 3 in 3 potrebbe dire "100, 97, 94, ... 91, ... 88" ecc. e può non completare il compito assegnato. Nei compiti "go-no-go" (in cui le istruzioni consistono in alzare un dito dopo aver udito un battito ma di tenerlo fermo se i battiti sono due), il paziente mostra la caratteristica incapacità di mantenere l'immobilità in risposta allo stimolo "no-go"; la flessibilità mentale (valutata come l'abilità di spostarsi da un criterio all'altro in compiti di suddivisione o abbinamento) risulta impoverita; la probabilità di essere distratto da parte di stimoli irrilevanti è aumentata; e c'è una tendenza pronunciata alla perseverazione.

Questi deficit attenzionali compromettono la registrazione e il recupero ordinato delle nuove informazioni e portano a deficit *secondari* di memoria. Tali problemi mnesici possono essere differenziati rispetto alle problematiche *primarie* dei quadri amnesici mostrando che migliorano quando il carico attenzionale del compito viene diminuito. La memoria di lavoro (nota anche come memoria immediata) è una funzione attenzionale basata sul mantenimento conscio temporaneo delle informazioni. È strettamente associata all'integrità del circuito prefrontale e del sistema attivante reticolare ascendente. La memoria di ritenzione, invece, dipende dall'immagazzinamento stabile fuori dal campo di coscienza delle informazioni ed è associata all'integrità del circuito limbico. La distinzione dei meccanismi neurali sottostanti è chiarita dall'osservazione che i pazienti severamente amnesici non riescono a ricordare gli eventi occorsi pochi minuti prima ma possono presentare una capacità della memoria di lavoro intatta, se non superiore, come mostrato dai test di span digitale.

Lesioni del nucleo caudato o del nucleo dorsomediale del talamo (componenti subcorticali del circuito prefrontale) possono anch'esse produrre una sindrome del lobo frontale. Questa è una delle ragioni per cui i cambiamenti dello stato mentale associati alle malattie degenerative dei gangli della base, come la malattia di Parkinson o la corea di Huntington, possono presentarsi nella forma di una sindrome del lobo frontale. A causa delle sue connessioni diffuse con le altre regioni della corteccia associativa, il circuito prefrontale presenta un ruolo essenziale, funzionando come un integratore o "orchestratore" per gli altri circuiti. Le lesioni bilaterali multifocali degli emisferi cerebrali, nessuna delle quali individualmente grande abbastanza da causare deficit cognitivi specifici come afasia o neglect, possono interferire collettivamente con le funzioni di connettività e integrazione della corteccia prefrontale. Una sindrome del lobo frontale rappresenta il profilo comportamentale isolato più comunemente associato a un'ampia varietà di malattie cerebrali multifocali bilaterali che comprende tra gli altri encefalopatie metaboliche, sclerosi multipla e deficit di vitamina B_{12}. Infatti la maggior parte dei pazienti con una diagnosi clinica di sindrome del lobo frontale tende a presentare lesioni che non coinvolgono la corteccia prefrontale, ma coinvolgono o le componenti subcorticali del circuito prefrontale o le sue connessioni con altre parti del cervello. Per evitare di porre una diagnosi di "sindrome del lobo frontale" in un paziente che non presenta evidenza di malattia della corteccia frontale, è raccomandabile l'utilizzo del termine diagnostico *sindrome del circuito frontale*, implicando che le lesioni responsabili possano essere localizzate in qualunque punto nel contesto di tale network distribuito.

Il paziente con malattia del lobo frontale solleva potenziali dilemmi nella diagnosi differenziale: l'abulia e l'appiattimento possono essere erroneamente interpretati come depressione, e la disinibizione come mania idiopatica o come azioni impulsive. Le appropriate modalità di intervento possono essere ritardate mentre un tumore trattabile continua a espandersi. Un approccio informato alla malattia del lobo frontale con le sue manifestazioni comportamentali può essere di aiuto per evitare tali errori.

LA CURA DEL PAZIENTE CON DEFICIT DELLE FUNZIONI CEREBRALI SUPERIORI

Alcuni dei deficit descritti in questo capitolo sono così complessi che possono disorientare non solo il paziente e la sua famiglia ma anche il medico. È importantissimo eseguire una valutazione clinica sistematica allo scopo di caratterizzare la natura di tali deficit e poi spiegarli in termini comprensibili per il paziente e i familiari. Tali spiegazioni possono placare parte dell'ansia, chiarire l'impressione erronea che i deficit (per es., la disinibizione sociale o l'incapacità di riconoscere i familiari) abbiano delle cause psicologiche, e portare a suggerimenti di tipo pratico per la gestione delle attività della vita quotidiana. Il consulto con un neuropsicologo esperto può agevolare la formulazione della diagnosi e la successiva gestione. I pazienti affetti da simultanagnosia, per esempio, possono trarre beneficio dall'istruzione controintuitiva di tirarsi indietro quando non riescono a trovare un oggetto così che un'area di ricerca più ampia cada all'interno del campo visivo. Alcuni pazienti affetti da malattia del lobo frontale possono essere estremamente irritabili e prepotenti con il coniuge pur mostrando di dominare tutte le modalità di interazione sociale appropriate durante la visita ambulatoriale. In tali casi l'anamnesi può essere più importante dell'esame obiettivo durante la decisione di una modalità di intervento.

La depressione reattiva è comune nei pazienti con disfunzione delle funzioni cerebrali superiori e dovrebbe essere trattata. Questi pazienti possono essere molto sensibili alle dosi canoniche di antidepressivi e ansiolitici ed è importante che il dosaggio venga raggiunto in maniera molto attenta. Il danno cerebrale può causare la dissociazione tra i sentimenti realmente vissuti e la loro espressione, così che un paziente che appare superficialmente scherzoso potrebbe ancora soffrire di una depressione sottostante che merita di essere trattata. In molti casi l'agitazione può essere controllata con le semplici riassicurazioni. In altri casi diventa necessario il trattamento con antidepressivi sedativi. L'uso dei neurolettici per il controllo dell'agitazione dovrebbe essere riservato ai casi refrattari dato che gli effetti collaterali extrapiramidali sono frequenti nei pazienti con un danno cerebrale coesistente.

Il miglioramento spontaneo dei deficit cognitivi dovuti a lesioni neurologiche a esordio acuto è comune. È più rapido nelle prime settimane ma può continuare fino a due anni, specialmente negli individui giovani con lesioni cerebrali singole. I meccanismi responsabili per tale recupero non sono ancora completamente chiari. Parte dei deficit iniziali sembra derivare dalla disfunzione di aree lontane (diaschisi) del cervello che sono connesse con il sito lesionale iniziale. Il miglioramento in questi pazienti può dunque riflettere, almeno in parte, una normalizzazione della disfunzione remota. Altri meccanismi prevedono la riorganizzazione funzionale dei neuroni adiacenti alla regione del danno che sono sopravvissuti o l'uso compensatorio di strutture omologhe, per esempio il giro temporale superiore destro nel recupero di un'afasia di Wernicke. In alcuni pazienti con ampie lesioni che coinvolgono le aree di Broca e di Wernicke, solo l'area di Wernicke può andare incontro a riorganizzazione compensatoria controlaterale (o funzionalità bilaterale), creando una situazione in cui una lesione che avrebbe dovuto causare una afasia globale diventa associata a un'afasia di Broca. La prognosi per il recupero da un'afasia è migliore quando l'area di Wernicke viene risparmiata. Nel trattamento dei deficit delle funzioni cerebrali superiori vengono usate procedure di riabilitazione cognitiva. Ci sono pochi studi controllati ma alcuni mostrano un beneficio con le procedure di riabilitazione nel recupero dal neglect emispaziale e dall'afasia. Alcuni tipi di deficit possono essere maggiormente recuperabili rispetto ad altri. Per esempio, i pazienti con afasia non fluente hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dalla logopedia rispetto ai pazienti con afasia fluente e deficit di comprensione.

In generale, le lesioni che portano alla negazione della malattia (per es., anosognosia) sono associate a deficit cognitivi che sono più resistenti alla riabilitazione. Il recupero da disfunzioni delle funzioni cerebrali superiori è raramente completo. La rivalutazione neuropsicologica periodica è necessaria per quantificare il tasso di miglioramento e per poter fornire raccomandazioni specifiche per la riabilitazione cognitiva, modificazioni dell'ambiente domestico e i tempi necessari prima del ritorno a scuola o al lavoro.

Nella pratica clinica generale la maggior parte dei pazienti con deficit delle funzioni cognitive superiori soffre di demenza. Vi è la credenza erronea che le demenze siano dei processi diffusi dal punto di vista anatomico e che causino deficit cognitivi globali. Questo è vero solo nelle fasi terminali. Durante la maggior parte del decorso clinico le demenze sono processi tipicamente selettivi riguardo all'anatomia e al pattern cognitivo. La malattia di Alzheimer, per esempio, causa una distruzione estremamente ampia nelle aree temporali mediali che appartengono al circuito della memoria ed è caratterizzata clinicamente da un'amnesia severa corrispondente. Ci sono altre demenze in cui la memoria è intatta. La demenza del lobo frontale deriva dalla degenerazione selettiva di quest'ultimo e porta alla compromissione graduale del comportamento e dell'attenzione complessa. L'afasia progressiva primaria è caratterizzata dall'atrofia graduale del circuito linguistico perisilviano sinistro e porta alla progressiva compromissione del linguaggio che può rimanere isolata per un periodo che può arrivare fino a 10 anni. Un approccio intelligente alla diagnosi differenziale e al trattamento di questi pazienti richiede la comprensione dei principi che legano i circuiti neurali alle funzioni cerebrali superiori.

BIBLIOGRAFIA

CATANI M, FFYCHTE H: The rises and falls of disconnection syndromes. Brain 128:2224, 2005

CRUTS M et al: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. Nature 442:916, 2006

GITELMAN DR et al: A large-scale distributed network for covert spatial attention. Further anatomical delineation based on stringent behavioral and cognitive controls. Brain 122:1093, 1999

HEISS W-D et al: Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. Ann Neurol 45:430, 1999

HILLIS AE: Aphasia: Progress in the last quarter of a century. Neurology 69:200, 2007

KNIBB JA et al: Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. Ann Neurol 59:156, 2006

LEIGUARDA RC, MARSDEN CD: Limb apraxias: Higher-order disorders of sensorimotor integration. Brain 123:860, 2000

LI X et al: Prion protein codon 129 genotype is altered in primary progressive aphasia. Ann Neurol 58:858, 2005

MESULAM M-M: Behavioral neuroanatomy: Large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system and hemispheric specializations, in *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2d ed, M-M Mesulam (ed). New York, Oxford University Press, 2000, pp 1-120

——: Current concepts: Primary progressive aphasia—a language-based dementia. New Engl J Med 348:1535, 2003

——: The human frontal lobes: Transcending the default mode through contingent encoding, in *Principles of Frontal Lobe Function*, DT Stuss, RT Knight (eds). New York, Oxford University Press, 2002, pp 8-30

SUMMERFIELD JJ et al: Orienting attention based on long-term memory experience. Neuron 49:905, 2006

28 Disturbi del sonno

Charles A. Czeisler, John W. Winkelman, Gary S. Richardson

Il sonno irregolare è una condizione assai frequente. I disturbi del sonno sono fra i disturbi accusati più spesso dalle persone che si rivolgono al medico. Oltre la metà degli adulti, negli Stati Uniti, è soggetto almeno a turbe intermittenti del sonno. Per la maggioranza si tratta di una notte di sonno scarso e/o di sonnolenza diurna, occasionalmente. Tuttavia, l'Institute of Medicine stima che 50-70 milioni di cittadini statunitensi soffrono di un disturbo cronico del sonno o di un disallineamento del ritmo circadiano, che può causare una seria compromissione delle attività diurne. Inoltre, tali problemi possono contribuire a scatenare o a esacerbare patologie mediche o psichiatriche. Trent'anni fa molti di questi disturbi venivano trattati con farmaci ipnotici senza ulteriori valutazioni diagnostiche. Da allora è stata identificata una categoria distinta di turbe del sonno e del risveglio.

FISIOLOGIA DEL SONNO E DELLA VEGLIA

La maggior parte degli adulti dorme dalle 7 alle 8 ore per notte, sebbene la collocazione temporale, la durata e la struttura interna del sonno vari fra individui apparentemente sani e in funzione dell'età. Agli estremi del ciclo vitale, i neonati e gli anziani hanno frequenti interruzioni del sonno. Negli Stati Uniti i soggetti di età media tendono ad avere un unico episodio fisso di sonno per giorno, sebbene in alcune culture il sonno possa essere di-

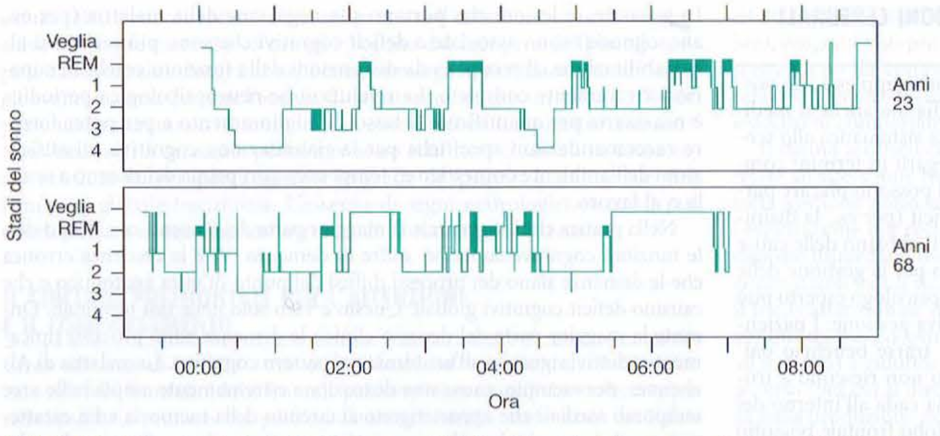


FIGURA 28-1 **Diagrammi degli stadi del sonno REM (*tratti scuri*),** dei quattro stadi di sonno NREM e di veglia nel corso di un'intera notte in un giovane e in un anziano. La registrazione nel soggetto anziano rileva gli aspetti caratteristici di questa fascia d'età: riduzione del sonno a onde lente, frequenti risvegli spontanei, precoce insorgenza del sonno e risveglio precoce al mattino. (*Da: Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital.*)

viso in un sonnellino pomeridiano e un sonno notturno abbreviato. Due sistemi neurobiologici principali sovrintendono al ciclo sonno-veglia: uno che genera attivamente il sonno e i processi a esso correlati, e un altro che regola la durata del sonno nell'ambito delle 24 ore. Anomalie intrinseche di questi sistemi o turbe estrinseche (ambientali, correlate a farmaci o a patologie) sono in grado di causare disturbi del sonno o del ritmo circadiano.

STATI E STADI DEL SONNO

Gli stati e gli stadi del sonno umano vengono definiti sulla base di quadri caratteristici dell'elettroencefalogramma (EEG), dell'elettrooculogramma (EOG, una misura dell'attività dei movimenti oculari) e dell'elettromiogramma (EMG) di superficie, misurato sulla guancia e sul collo. Il rilievo continuo di questo set di parametri elettrofisiologici atti a definire il sonno e la veglia è detto *polisonnografia*.

I profili polisonnografici definiscono due stati del sonno: 1) sonno con movimenti rapidi degli occhi (*rapid-eye-movement*, REM); 2) sonno senza movimenti rapidi degli occhi (non REM o NREM). Il sonno NREM è a sua volta suddiviso in quattro stadi, caratterizzati da una soglia crescente di risveglio e da un rallentamento dell'EEG corticale. Il sonno REM è caratterizzato da un EEG di ampiezza ridotta e frequenza mista, simile a quello dello stadio 1 del sonno NREM. L'EOG evidenzia scariche durante il sonno REM simili a quelle che si notano durante lo stato di veglia a occhi aperti. L'attività EMG è assente, riflettendo così l'atonia muscolare mediata dal tronco encefalico caratteristica di questo stato.

ORGANIZZAZIONE DEL SONNO UMANO

Il normale sonno notturno negli adulti mostra un'organizzazione costante da notte a notte (Fig. 28-1). Dopo il suo inizio, il sonno si sviluppa generalmente attraverso i cicli 1-4 NREM in un tempo compreso fra 45 e 60 minuti. Il sonno a onde lente (stadi 3 e 4 del sonno NREM) è predominante nel primo terzo della notte e comprende dal 15 al 25% del tempo totale di sonno notturno negli adulti giovani. La percentuale di sonno a onde lente è influenzata da vari fattori, in particolare dall'età (vedi oltre). Inoltre, la privazione precedente di sonno causa un aumento sia della rapidità con cui inizia il sonno a onde lente sia dell'intensità e dell'entità del sonno complessivo.

Il primo episodio di sonno REM si presenta generalmente nella seconda ora di sonno. Un più rapido presentarsi del sonno REM (in particolare se prima di 30 minuti) indica una patologia come la depressione endogena, la narcolessia, i disturbi del ritmo circadiano o l'astinenza da uso cronico di farmaci. I sonni NREM e REM si alternano durante la notte con un ciclo medio compreso fra i 90 e i 110 minuti (ciclo "ultradiano"). Complessivamente il sonno REM occupa una percentuale compresa fra il 20 e il 25% del sonno totale. Gli stadi NREM (1 e 2) vanno dal 50 al 60% (aumentando nei soggetti più anziani).

L'età ha un'influenza notevole sull'organizzazione del sonno (Fig. 28-1). Il sonno a onde lente è soprattutto intenso e prevalente durante l'infanzia, diminuendo nettamente alla pubertà e nel corso della seconda e della terza decade di vita. Dopo i 30 anni d'età vi è un declino progressivo della quantità di sonno a onde lente e l'ampiezza dell'attività EEG δ comprendente il sonno a onde lente è notevolmente ridotta. Anche la profondità del sonno a onde lente, valutata in base alla soglia di risveglio in seguito a stimolazione uditiva, diminuisce con l'avanzare dell'età. In una persona più anziana, peraltro in buona salute, il sonno a onde lente può essere completamente assente, particolarmente nei soggetti di sesso maschile.

Un diverso profilo correlato all'età esiste per il sonno REM rispetto al sonno a onde lente. Durante l'infanzia il sonno REM può comprendere il 50% del tempo totale dedicato al sonno e questa percentuale è inversamente proporzionale al crescere dell'età. La quantità di sonno REM decresce in modo brusco durante il primo anno dopo la nascita, non appena si sviluppa un ciclo maturo di sonno REM-NREM. Durante il resto della vita, fino alla tarda età, il sonno REM occupa una percentuale relativamente costante del tempo dedicato al sonno rispetto al sonno a onde lente.

NEUROANATOMIA DEL SONNO

Studi sperimentali negli animali hanno indicato in vari modi la formazione reticolare bulbare, il talamo e il proencefalo basale come responsabili della generazione del sonno, mentre la formazione reticolare del tronco, il mesencefalo, il subtalamo, il talamo e il proencefalo basale sembrano avere un ruolo nella genesi della veglia o del risveglio elettroencefalografico.

Le ipotesi correnti fanno ritenere che la capacità di generare il sonno e il risveglio sia distribuita lungo una parte centrale assiale di neuroni che si estende dal tronco cerebrale rostralmente al proencefalo basale. Un gruppo di neuroni GABA-ergici (cioè stimolati dall'acido γ-aminobutirrico) e galaninergici situato nell'ipotalamo preottico ventrolaterale (*ventrolateral preoptic*, VLPO) viene selettivamente attivato in coincidenza con l'esordio del sonno. Questi neuroni inviano proiezioni al nucleo tuberomammillare e inibiscono in questa sede gruppi cellulari istaminergici che sono importanti per il sistema ascendente della veglia; ciò indica che i neuroni dell'ipotalamo preottico ventrolaterale possono rivestire un ruolo esecutivo cruciale per la regolazione del sonno.

Specifiche regioni del ponte sono associate ai correlati neurofisiologici del sonno REM. Piccole lesioni nella porzione dorsale del ponte danno come conseguenza una perdita dell'inibizione muscolare discendente normalmente associata al sonno REM; sembra che microiniezioni dell'agonista colinergico carbacolo a livello della formazione reticolare pontina provochino una condizione che presenta tutte le caratteristiche del sonno REM. Queste manipolazioni sperimentali riproducono condizioni patologiche presenti in esseri umani e animali. Nella narcolessia, per esempio, una paralisi improvvisa, completa o parziale (cataplessia) si presenta in risposta a un notevole numero di stimoli. Nei cani in tali condizioni la fisostigmina, un inibitore della colinesterasi centrale, aumenta la frequenza degli attacchi cataplettici, mentre l'atropina ne diminuisce la frequenza. Al contrario, nel disturbo comportamentale da sonno REM (vedi oltre) i pazienti sono soggetti a un'incompleta inibizione motoria durante il sonno REM che sfocia in movimenti involontari e occasionalmente violenti durante questa fase del sonno.

NEUROCHIMICA DEL SONNO

I primi studi sperimentali sui nuclei del rafe del tronco cerebrale sembravano indicare la serotonina come il principale neurotrasmettitore generante il sonno, mentre le catecolamine erano considerate responsabili della veglia. Semplici modelli neurochimici hanno generato paradigmi sempre più complessi che coinvolgono molteplici sistemi in parallelo responsabili dello stato di veglia. Gli studi farmacologici suggeriscono che l'istamina, l'acetilcolina, la dopamina, la serotonina e la noradrenalina siano tutte implicate nel mantenimento dello stato di veglia. È noto che la trasmissione colinergica pontina interviene nella generazione del sonno REM. L'effetto di allerta della caffeina coinvolge l'adenosina, mentre l'effetto ipnotico delle benzodiazepine e dei barbiturici indica un ruolo dei ligandi endogeni del complesso del recettore GÀBA$_A$. Si ritiene che il neuropeptide ipocretina (orexina), recentemente caratterizzato, sia coinvolto nella fisiopatologia della narcolessia (vedi oltre), ma resta ancora da definire il suo ruolo nella normale regolazione del sonno.

È stata identificata un'ampia varietà di sostanze favorenti il sonno, benché non sia noto se esse siano o meno coinvolte nel processo di regolazione sonno-veglia endogeno. Tra queste sostanze vi sono la prostaglandina D_2, il peptide δ inducente il sonno, il muramil-dipeptide, l'interleuchina 1, le amidi primarie degli acidi grassi e la melanotonina. L'effetto ipnotico è

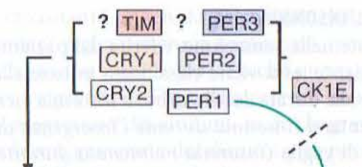


FIGURA 28-2 Modello del ciclo a feedback al centro del segnapassi circadiano dei mammiferi. L'elemento positivo del ciclo a feedback (+) è l'attivazione trascrizionale del gene *Per1* (e probabilmente di altri geni "segnapassi") da parte di un eterodimero dei fattori di trascrizione CLOCK e BMAL1 (chiamato anche MOP3), legati a un elemento regolatore E-box del DNA. Il trascritto di *Per1* e il suo prodotto, la proteina PER1, componente del segnapassi, si accumulano nel citoplasma cellulare. Mentre si accumula, la proteina PER1 viene integrata in un complesso multiproteico che si ritiene contenga altre componenti del segnapassi circadiano, come criptocromi (CRY), proteine periodiche (PER) ecc. Questo complesso viene quindi trasportato all'interno del nucleo cellulare (attraverso la linea tratteggiata), dove funge da elemento negativo del ciclo di feedback (–), inibendo l'attività dell'eterodimero del fattore di trascrizione CLOCK-BMAL1. Come conseguenza di questa azione, diminuisce la concentrazione di PER1 e di altre proteine segnapassi nel complesso inibitorio, facendo sì che CLOCK-BMAL1 possa attivare la trascrizione di *Per1* e di altri geni, dando così inizio a un altro ciclo. Le dinamiche del ciclo molecolare di 24 ore sono controllate a vari livelli, compresa la regolazione della velocità di degradazione delle proteine PER da parte della caseinchinasi-1 epsilon (CK_1E). Si ritiene che altre diramazioni di questa rete regolatrice genetica, non riportate per semplificazione, contribuiscano a stabilizzare il sistema. I punti interrogativi indicano ipotetiche proteine segnapassi, come per esempio *Timeless* (TIM), per le quali attualmente non vi è la prova genetica di un ruolo nel meccanismo del segnapassi dei mammiferi. (*Copyright © Charles J. Weitz, Ph.D., Department of Neurobiology, Harvard Medical School.*)

generalmente limitato al sonno NREM o al sonno a onde lente, sebbene siano stati riscontrati anche peptidi che favoriscono il sonno REM. Molti di questi "fattori del sonno", fra i quali l'interleuchina 1 e la prostaglandina D_2, sono immunologicamente altrettanto attivi, suggerendo un collegamento fra funzione immunitaria e stati di sonno-veglia.

FISIOLOGIA DELLA RITMICITÀ CIRCADIANA

Il ciclo sonno-veglia è il più evidente fra i molti ritmi di 24 ore presenti nell'uomo. Durante il giorno si presentano nette variazioni anche nelle funzioni endocrina, termoregolatrice, cardiaca, polmonare, renale, gastrointestinale e neurocomportamentale. A livello molecolare, la ritmicità endogena circadiana è governata da cicli a feedback trascrizionale/traduzionale autosostenuti (Fig. 28-2). Nella valutazione di una variazione giornaliera è importante distinguere fra le componenti ritmiche evocate passivamente da modificazioni periodiche ambientali o comportamentali (per es., l'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca in seguito all'assunzione della posizione eretta) e le componenti indotte attivamente da un processo oscillatorio endogeno (per es. la variazione circadiana dei livelli di cortisolo plasmatico, che persiste in una vasta gamma di situazioni ambientali e comportamentali).

Benché sia oggi noto che molti tessuti periferici dei mammiferi possiedono "orologi" circadiani che regolano i vari processi fisiologici, queste oscillazioni indipendenti tessuto-specifiche sono coordinate da un pacemaker nervoso centrale situato nei nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo. La distruzione bilaterale di tali nuclei provoca una perdita del ritmo circadiano endogeno dell'attività locomotoria, che può essere ripristinato solo trapiantando la medesima struttura da un animale donatore. Il periodo geneticamente determinato di questo sistema neurale endogeno di oscillazione, che nell'uomo è in media di 24,2 ore, è normalmente sincronizzato con il periodo di 24 ore del ciclo ambientale luce-buio. Piccole differenze del periodo circadiano sono alla base delle variazioni della preferenza diurna: esso è più breve nei soggetti che in genere si alzano presto e più lungo in quelli che di solito vanno a letto tardi. L'avvio dei ritmi circadiani dei mammiferi da parte del ciclo luce-buio è mediato dal tratto retino-ipotalamico, una via monosinaptica che collega direttamente le cellule gangliari retiniche fotorecettive specializzate ai nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo. Gli esseri umani sono specificamente sensibili agli effetti di riprogrammazione della luce, in particolare all'estremità blu dello spettro visibile (intorno ai 460-480 nm).

L'organizzazione temporale e l'architettura interna del sonno sono direttamente associate all'attività efferente del segnatempo endogeno. Paradossalmente, i ritmi endogeni circadiani della tendenza al sonno, della sonnolenza e della propensione al sonno REM presentano tutti un picco vicino al tempo abituale di risveglio, subito dopo il nadir del ciclo circadiano endogeno della temperatura, mentre il ritmo circadiano di propensione alla veglia ha un picco da 1 a 3 ore prima dell'ora in cui il soggetto abitualmente va a dormire. Questi ritmi sono quindi regolati temporalmente per opporsi al declino omeostatico della tendenza al sonno durante il periodo di sonno abituale e, rispettivamente, all'aumento della tendenza al sonno per tutta la durata della veglia diurna. Il disallineamento dell'attività efferente del segnatempo circadiano endogeno con il ciclo sonno-veglia desiderato è pertanto in grado di provocare insonnia, come pure diminuzione della vigilanza e delle prestazioni nei lavoratori del turno di notte e in coloro che compiono lunghi viaggi in aereo.

CORRELATI COMPORTAMENTALI DEGLI STATI E DEGLI STADI DEL SONNO

La suddivisione polisonnografica degli stadi del sonno è correlata a modificazioni comportamentali durante stati e stadi specifici. Nel corso dello stato di transizione fra veglia e sonno (stadio 1 del sonno), i soggetti possono rispondere a tenui segnali uditivi o visivi senza "svegliarsi". Inoltre, all'inizio dello stadio 1 NREM del sonno la memoria d'incorporazione è inibita e le persone svegliate da questo stadio di transizione del sonno spesso negano di avere dormito. Tali transizioni possono verificarsi in seguito a privazione del sonno, nonostante i tentativi di rimanere svegli continuativamente, alterando la vigilanza comportamentale (vedi oltre, "Disturbi del sonno da turnazione dell'orario di lavoro").

I risvegli dal sonno REM sono associati al richiamo di vivide immagini oniriche in più dell'80% dei casi. L'attendibilità del ricordo dei sogni aumenta nei periodi REM che si presentano più tardi nel corso della notte. Le immagini possono essere riferite anche dopo le interruzioni dal sonno NREM, sebbene queste siano tipicamente prive dei dettagli e della lucidità dei sogni del sonno REM. L'incidenza del ricordo dei sogni NREM può essere aumentata da una privazione selettiva del sonno REM, indicando quindi che il sonno REM e l'attività onirica di per sé non sono inesorabilmente collegati.

CORRELATI FISIOLOGICI DEGLI STATI E DEGLI STADI DEL SONNO

Tutti i maggiori sistemi fisiologici sono influenzati dal sonno. Le modificazioni della funzione cardiovascolare comprendono una diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante gli stati NREM e in particolare durante il sonno a onde lente. Durante il sonno REM l'attività ciclica (gruppi di movimenti oculari) è associata a una variabilità sia della pressione arteriosa sia della frequenza cardiaca mediata principalmente dal nervo vago. Aritmie cardiache possono presentarsi selettivamente durante il sonno REM. Anche la funzione respiratoria presenta modificazioni. Rispetto a uno stato di veglia rilassato, la frequenza respiratoria diventa più regolare durante il sonno NREM (specialmente nel sonno a onde lente) e durante il sonno tonico REM, diventando invece molto irregolare durante il sonno fasico REM. La ventilazione minima diminuisce nel sonno NREM proporzionalmente alla diminuzione del metabolismo che si accompagna all'insorgenza del sonno, dando luogo a un aumento della P_{CO_2}.

Anche la funzione endocrina varia con il sonno. Il sonno a onde lente è associato alla secrezione dell'ormone della crescita negli esseri umani, mentre in generale il sonno è associato a un aumento della secrezione di prolattina. Il sonno ha un effetto complesso sulla secrezione dell'ormone luteinizzante (*luteinizing hormone*, LH); durante la pubertà il sonno è associato a un incremento della secrezione di LH, mentre il sonno nelle donne mature inibisce la secrezione di LH all'inizio della fase follicolare del ciclo mestruale. L'insorgere del sonno (e probabilmente del sonno a onde lente) è associato all'inibizione della tireotropina od ormone tireostimolante (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) e dell'asse corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH)-cortisolo, effetto che è indipendente dai ritmi circadiani nei due sistemi.

L'ormone melatonina, prodotto dalla ghiandola pineale (epifisi), è secreto soprattutto di notte, sia nelle specie animali attive durante la notte sia in quelle attive di giorno; ciò riflette la modulazione diretta dell'attività pineale da parte del segnatempo circadiano, attraverso una via neurale che costituisce un circuito fra SNC e ghiandola pineale. La secrezione della melatonina non dipende dall'evenienza del sonno, persistendo anche nei soggetti tenuti svegli durante la notte. Inoltre, la melatonina endogena aumenta la sonnolenza e può potenziare il sonno, quando viene somministrata ad adulti sani che tentano di dormire durante le ore diurne, nelle quali i livel-

li di melatonina sono bassi. Tuttavia, non è ancora nota l'efficacia dell'impiego della melatonina nella terapia dei pazienti con insonnia.

Il sonno è associato anche ad alterazioni della funzione termoregolatrice. Il sonno NREM è associato a un'attenuazione delle risposte termoregolatrici sia al caldo che al freddo e studi effettuati negli animali riguardo ai neuroni termosensitivi dell'ipotalamo documentano una riduzione NREM-dipendente del livello di soglia della termoregolazione. Il sonno REM è associato a una completa assenza di risposta termoregolatrice, che determina un'effettiva poichilotermia. Tuttavia, il potenziale effetto negativo di questa mancanza di termoregolazione è attenuato dall'inibizione del sonno REM in presenza di temperature ambientali estreme.

DISTURBI DEL SONNO E DELLA VEGLIA

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disturbi del sonno

I pazienti possono chiedere aiuto al medico per la presenza di uno dei seguenti sintomi: 1) incapacità acuta o cronica di dormire adeguatamente durante la notte (insonnia); 2) affaticamento cronico, sonnolenza e spossatezza durante il giorno; 3) manifestazioni comportamentali associate con il sonno stesso. Sia l'insonnia sia l'eccessiva sonnolenza diurna devono essere considerate come sintomi (analogamente alla febbre o al dolore) di disturbi sottostanti. La conoscenza della diagnosi differenziale di queste manifestazioni iniziali è essenziale per identificare il disturbo medico di base. Solo dopo la diagnosi è possibile instaurare un trattamento adeguato senza ricorrere ad approcci non specifici (per es., alcuni farmaci da banco). Le diagnosi per esclusione, come quella d'insonnia primitiva, devono essere formulate solo dopo avere escluso le altre possibilità diagnostiche. La tabella 28-1 illustra l'approccio diagnostico e terapeutico al paziente che lamenta un'eccessiva sonnolenza diurna.

La raccolta di un'anamnesi accurata è fondamentale. In particolare, rivestono notevole importanza la durata, la gravità e la riproducibilità delle manifestazioni, così come la valutazione da parte dello stesso paziente delle conseguenze dell'assenza di sonno sulle sue attività diurne. Le informazioni ottenute da un amico o da un familiare possono costituire un validissimo aiuto, dato che alcuni pazienti possono minimizzare o non essere consapevoli di alcuni sintomi imbarazzanti, come il russare pesantemente o l'addormentarsi durante la guida. Ai pazienti con eccessiva sonnolenza bisognerebbe consigliare di astenersi dalla guida almeno finché non venga raggiunto un buon controllo terapeutico.

La compilazione, da parte del paziente, di un diario del ritmo sonno-lavoro-farmaci in ordine cronologico inverso, per almeno due settimane, può aiutare il medico a capire meglio la natura del problema. Ogni giorno devono essere annotati i periodi di lavoro e di sonno (compresi brevi riposi diurni e i risvegli notturni), come pure l'assunzione di farmaci e alcol, di caffeina e di ipnotici.

La polisonnografia è necessaria per la diagnosi di disturbi specifici come la narcolessia e l'apnea durante il sonno e può essere utile anche in altri contesti. In aggiunta alle tre variabili elettrofisiologiche usate per definire gli stati e gli stadi del sonno (vedi sopra), la polisonnografia clinica convenzionale include le misurazioni della respirazione (sforzo respiratorio, deflusso dell'aria e saturazione di ossigeno), l'EMG tibiale anteriore e l'elettrocardiogramma (ECG).

VALUTAZIONE DELL'INSONNIA

L'insonnia consiste nella sensazione, riferita dal paziente, che il riposo notturno sia insufficiente; essa viene classificata in base alla natura dell'alterazione del sonno e alla durata del disturbo. L'insonnia viene suddivisa in difficoltà di addormentarsi (*insonnia durante l'insorgenza del sonno*), frequente o duraturo stato di veglia (*insonnia mantenuta durante il sonno*), risveglio al mattino presto (*insonnia da risveglio precoce*) e persistente sonnolenza nonostante una durata adeguata del sonno (*sonno non riposante*). Allo stesso modo, la durata del sintomo influenza le considerazioni diagnostiche e terapeutiche. L'insonnia che dura da una a più notti (all'interno di un singolo episodio) è definita *insonnia transitoria* e rappresenta una tipica conseguenza di uno stress situazionale, di una variazione dei ritmi di lavoro o di un cambiamento ambientale (per es., variazione del fuso orario). *L'insonnia di breve durata* o *passeggera* persiste da pochi giorni a tre settimane; una durata maggiore di solito è legata a situazioni di stress protratto, come per esempio nella convalescenza da un intervento chirurgico o da una malattia acuta di breve durata. *L'insonnia a lungo termine*, o *insonnia cronica*, dura mesi o anni e, diversamente dall'insonnia a breve termine, richiede un'accurata valutazione delle cause di base (vedi oltre). L'insonnia cronica può avere natura recidivante, con esacerbazioni spontanee o indotte da stress.

Mentre un'occasionale notte insonne, tipicamente nel contesto di una situazione di stress o di eccitamento per eventi esterni, è un'evenienza comune e priva di conseguenze nel tempo, l'insonnia persistente può comportare serie conseguenze, sotto forma di ridotte prestazioni durante il giorno, disturbi dell'umore e aumento del rischio di incidenti e sviluppo di una depressione maggiore. Inoltre, risulta sempre più evidente che i soggetti affetti da insonnia cronica utilizzano maggiormente le risorse sanitarie pubbliche, perfino dopo avere ottenuto il controllo dei disturbi medici e psichiatrici concomitanti.

Tutte le forme di insonnia sono esacerbate e protratte da comportamenti non adatti a iniziare o mantenere il sonno. Una *inadeguata igiene del sonno* è caratterizzata da un tipo di comportamento prima del sonno e/o da un ambiente che non favoriscono il sonno stesso. Rumori e/o luci possono interferire con il sonno, come può farlo un compagno di stanza che compia periodici movimenti degli arti durante il sonno o che russi. La presenza di orologi può accrescere l'ansia circa il tempo che il paziente sta impiegando per prendere sonno. Allo stesso modo, farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale, pasti abbondanti, esercizio fisico intenso e docce calde poco prima di andare a letto possono interferire con l'addormentamento. Molti soggetti partecipano ad attività lavorative stressanti nel corso della serata, che danno origine a uno stato incompatibile con la comparsa del sonno. Preferibilmente, al posto dei farmaci ipnotici, occorre consigliare ai pazienti di evitare le attività stressanti prima di andare a dormire, di sviluppare una sorta di rituale che favorisca il sonno al momento di andare a letto e di preparare e preservare per il sonno l'ambiente della camera. È bene mantenere quotidianamente, anche nel fine settimana, gli stessi orari di risveglio.

INSONNIA PRIMARIA

In molti pazienti affetti da insonnia cronica non si riconosce una causa chiara e identificabile alla base del disturbo. Piuttosto, l'insonnia di questi soggetti, che può svilupparsi nel corso degli anni, ha spesso un'eziologia multipla. L'insonnia primaria viene quindi diagnosticata per esclusione. Inoltre, il disturbo principale del sonno può cambiare nel tempo: in un certo momento può prevalere l'insonnia iniziale, in un altro i risvegli multipli o la mancanza di sonno ristoratore. Possono essere presenti disturbi psichiatrici subsindromici (per es., ansia e turbe dell'umore), condizionamento ne-

TABELLA 28-1 VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CHE LAMENTA UN ECCESSIVO STATO DI SONNOLENZA NELLE ORE DIURNE

Dati rilevanti all'anamnesi e all'esame obiettivo	Valutazione diagnostica	Diagnosi	Terapia
Obesità, russamento, ipertensione	Polisonnografia con monitoraggio respiratorio	Apnea ostruttiva durante il sonno	Pressione positiva continua nelle vie aeree; chirurgia otorinolaringoiatrica (per es., uvulopalatofaringoplastica); protesi dentale; terapia farmacologica (per es., protriptilina); perdita di peso
Cataplessia, allucinazioni ipnagogiche, paralisi nel sonno, anamnesi familiare	Polisonnografia con test di latenza multipla del sonno	Sindrome da narcolessia-cataplessia	Stimolanti (per es., modafinil, metilfenidato); antidepressivi soppressori del sonno REM (per es., protriptilina); consulenza genetica
Sindrome delle gambe senza riposo, sonno disturbato, condizioni mediche predisponenti (per es., anemia o insufficienza renale)	Valutazione delle condizioni mediche predisponenti	Movimenti periodici degli arti durante il sonno	Trattamento della condizione predisponente, se possibile; agonisti della dopamina (per es., pramipexolo, ropinirolo)
Sonno disturbato, condizioni mediche predisponenti (per es., asma) e/o terapie mediche predisponenti (per es., teofillina)	Diario di sonno-veglia	Insonnia (vedi testo)	Trattamento della condizione predisponente e/o cambiamento della terapia, se possibile; terapia comportamentale; agonisti per i recettori delle benzodiazepine a breve durata d'azione (per es., zolpidem)

Nota: REM, movimenti rapidi degli occhi.

gativo all'ambiente circostante (insonnia psicofisiologica, vedi oltre), amplificazione dei periodi di veglia (insonnia paradossa), ipervigilanza fisiologica e scarsa igiene del sonno (vedi sopra). Poiché questi processi possono essere sia cause sia conseguenze dell'insonnia cronica, molti individui presentano un decorso progressivo dei sintomi, in cui la gravità è proporzionale alla cronicità, e la maggior parte dei disturbi può persistere anche dopo una terapia efficace della causa iniziale. Il trattamento dell'insonnia primaria è spesso indirizzato a ciascuno degli ipotetici fattori contribuenti: terapie comportamentali per l'ansia e il condizionamento negativo (vedi oltre), farmacoterapia e/o psicoterapia per disturbi dell'umore e ansia ed esortazione al mantenimento di una buona igiene del sonno.

Se l'insonnia persiste dopo il trattamento di questi fattori contribuenti, si fa spesso ricorso a una terapia farmacologica empirica, su base quotidiana o intermittente; a tale scopo esiste una vasta gamma di composti sedativi. Alcol e antistaminici sono gli adiuvanti più comunemente assunti senza prescrizione medica. Il primo può favorire l'insorgenza del sonno, ma ne provoca l'interruzione durante la notte e può dare origine ad abuso, dipendenza e sindrome da astinenza nei soggetti predisposti. Gli antistaminici possono essere utili se usati in maniera saltuaria, ma inducono rapidamente tolleranza e presentano molteplici effetti collaterali (specialmente anticolinergici), che ne limitano l'uso, specie negli anziani. Gli agonisti dei recettori delle benzodiazepine costituiscono la categoria di farmaci per l'insonnia più efficaci e meglio tollerati. L'ampio intervallo nell'emivita dei diversi composti permette una notevole flessibilità per quanto concerne la durata dell'azione sedativa. Gli agenti di questa famiglia di farmaci più frequentemente prescritti sono: zaleplon (5-20 mg), emivita 1-2 ore; zolpidem (5-10 mg) e triazolam (0,125-0,25 mg), emivita 2-3 ore; eszopiclone (1-3 mg), emivita 5,5-8 ore; temazepam (15-30 mg) e lorazepam (0,5-2 mg), emivita 6-12 ore. Generalmente gli effetti collaterali sono trascurabili se la dose è mantenuta bassa e la concentrazione sierica è ridotta al minimo durante le ore di veglia (usando l'agente ad azione più breve). Dati recenti suggeriscono che almeno un agonista dei recettori delle benzodiazepine (eszopiclone) continua a essere efficace nonostante venga usato tutte le notti per 6 mesi. A ogni modo, non sono stati valutati trattamenti più lunghi ed è poco chiaro se questo dato possa valere anche per altri agenti appartenenti a tale classe. Tuttavia, anche dopo un impiego continuato di breve durata, la sospensione può indurre insonnia di rimbalzo. I dati a sostegno di un'efficacia prolungata degli agonisti dei recettori delle benzodiazepine sono scarsi; è pertanto necessaria cautela per l'impiego a lungo termine. È possibile ridurre al minimo la probabilità di insonnia di rimbalzo e di fenomeni di tolleranza ricorrendo a terapie di breve durata, somministrazioni intermittenti o diminuzione graduale del dosaggio. Per l'insonnia acuta è consigliabile l'uso quotidiano di un agonista dei recettori delle benzodiazepine per un periodo massimo di 2-4 settimane. Per l'insonnia cronica è raccomandato l'uso intermittente, a meno che le conseguenze della mancanza di sonno siano più importanti dei problemi relativi all'utilizzo cronico. Questi farmaci devono essere evitati, o usati con estrema cautela, nei pazienti con anamnesi positiva per tossicodipendenza. Gli antidepressivi eterociclici (trazodone, amitriptilina e doxepina) sono i farmaci alternativi più comunemente prescritti al posto degli agonisti dei recettori delle benzodiazepine, grazie all'assenza di potenzialità di abuso e al basso costo. Il trazodone (25-100 mg) è impiegato più frequentemente rispetto agli antidepressivi triciclici, poiché ha un'emivita molto più breve (5-9 ore), possiede un'attività anticolinergica notevolmente inferiore (evitando così ai pazienti, in particolare agli anziani, stipsi, ritenzione urinaria e tachicardia), causa un minore aumento di peso ed è molto più sicuro in caso di sovradosaggio. Il rischio di priapismo è basso (circa 1/10 000).

Insonnia psicofisiologica L'*insonnia psicofisiologica* persistente è un disturbo comportamentale nel quale i pazienti sono preoccupati di una percepibile incapacità di dormire di notte. Questo disturbo del sonno comincia come qualsiasi altra insonnia acuta; tuttavia le cattive abitudini e l'ansia correlate al sonno ("fobia del sonno") persistono per lungo tempo dopo l'evento iniziale. Tali pazienti divengono ipervigili a causa dei loro stessi tentativi di dormire o a causa dell'ambiente circostante e l'insonnia è una risposta condizionata o appresa. Essi possono riuscire ad addormentarsi più facilmente in momenti non programmati (quando non stanno cercando di dormire), o fuori dall'ambiente domestico. Nei pazienti con insonnia psicofisiologica, la registrazione polisonnografica evidenzia una turba oggettiva del sonno, spesso con una latenza del sonno eccessivamente lunga, frequenti risvegli notturni e allungamento dello stadio 1 di transizione del sonno. È molto importante una rigorosa attenzione all'igiene del sonno e alla correzione dei comportamenti controproducenti, che tendono a mantenere la veglia, prima dell'ora di dormire, ma vanno anche minimizzate le errate convinzioni circa le esagerate conseguenze negative dell'insonnia. Le terapie comportamentali rappresentano il trattamento d'elezione per l'insonnia psicofisiologica, con impiego solo intermittente dei farmaci. Quando i pazienti restano svegli più a lungo di 20 minuti, dovrebbero leggere o svolgere altre attività rilassanti allo scopo di distrarsi dall'ansia correlata all'insonnia. Inoltre, l'orario del sonno e l'orario del risveglio dovrebbero essere programmati in modo tale da ridurre il tempo trascorso a letto fino alla durata effettiva del periodo totale di sonno. Ciò causerà in genere privazione del sonno, maggiore motivazione al sonno e, infine, un sonno migliore. Il tempo trascorso a letto può quindi essere aumentato gradualmente. Inoltre, vengono incoraggiati i metodi volti a produrre rilassamento nel contesto del setting del sonno (per es., meditazione e rilassamento muscolare).

Insonnia da adattamento (insonnia acuta) Questa forma di insonnia si presenta tipicamente dopo un cambiamento dell'ambiente in cui si dorme (per es., in un albergo o in un letto d'ospedale) o prima o dopo un evento significativo della vita, come l'inizio di un nuovo lavoro, l'abbandono della persona amata, una malattia, un esame. Si riscontra un'accresciuta latenza del sonno insieme a frequenti risvegli dal sonno e risveglio al mattino molto presto. In genere la guarigione si verifica rapidamente, di solito nel giro di qualche settimana. Il trattamento è abitualmente sintomatico, con uso intermittente di ipnotici e risoluzione dello stress di base. L'*insonnia da altitudine* è un disturbo che si sviluppa spesso in seguito alla permanenza ad alte quote. In tali circostanze la respirazione periodica di Cheyne-Stokes si presenta durante il sonno NREM in circa la metà dei casi, con ripresa di una normale respirazione durante il sonno REM. Si ritiene che sia l'ipossia sia l'ipocapnia siano implicate nello sviluppo di una respirazione periodica. L'insonnia da altitudine è caratterizzata da frequenti risvegli e da una scarsa qualità del sonno; tale insonnia è generalmente più marcata nei primi giorni di permanenza ad alta quota, anche se può perdurare nel tempo. Il trattamento con acetazolamide può diminuire la durata della respirazione periodica e può ridurre in modo sostanziale l'ipossia durante il sonno.

INSONNIA COME COMORBILITÀ

Insonnia associata a disturbi mentali Approssimativamente l'80% dei pazienti affetti da malattie psichiatriche riferisce disturbi del sonno. Vi è una notevole eterogeneità, tuttavia, per quanto riguarda la natura delle turbe del sonno nelle diverse patologie e fra i diversi pazienti affetti dalla medesima patologia. La *depressione* può essere associata a insonnia durante l'insorgenza del sonno, a insonnia da mantenimento del sonno e/o a risveglio precoce al mattino. Tuttavia, in alcuni pazienti depressi si osserva ipersonnia, specialmente negli adolescenti e in coloro che presentano depressione bipolare o stagionale (autunnale/invernale) (Cap. 386). In effetti, l'alterazione del sonno è un importante segno vegetativo di depressione e può esordire prima che il paziente percepisca qualsiasi cambiamento dell'umore. I reperti polisonnografici di rilievo in corso di depressione comprendono riduzione della latenza del sonno REM, allungamento del primo episodio di sonno REM e accorciamento del primo episodio di sonno NREM; tuttavia, questi segni non sono specifici della depressione e l'entità di queste alterazioni varia con l'età e con la sintomatologia. I pazienti depressi mostrano anche riduzione del sonno a onde lente e della continuità del sonno.

Nella *mania* e nell'*ipomania* la latenza del sonno è aumentata e la durata totale del sonno può essere ridotta. I pazienti affetti da *disturbi d'ansia* tendono a non presentare le alterazioni del sonno REM e del sonno a onde lente che si osservano nei pazienti con depressione endogena. Infine, gli *alcolisti cronici* non presentano sonno a onde lente, mostrano quantità inferiori di sonno REM (come risposta acuta all'alcol) e si svegliano frequentemente nel corso della notte; ciò si associa a compromissione della vigilanza diurna. Il sonno degli alcolisti cronici può rimanere disturbato per anni dopo la sospensione dell'assunzione di alcol. L'architettura e la fisiologia del sonno sono disturbate nella *schizofrenia*, con riduzione dello stadio 4 del sonno e assenza di aumento del sonno REM in seguito a privazione dello stesso; gli schizofrenici cronici spesso presentano inversione del ritmo giorno-notte, frammentazione del sonno e insonnia.

Insonnia associata a disturbi neurologici Una varietà di malattie neurologiche dà origine ad alterazioni del sonno attraverso meccanismi indiretti, non specifici (per es., il dolore in caso di spondilosi cervicale o il dolore lombosacrale), oppure mediante compromissione delle strutture nervose centrali coinvolte nella generazione e nel controllo del sonno. Per esempio, la *demenza* dovuta a qualsiasi causa è stata a lungo associata a turbe nella regolazione temporale del ciclo sonno-veglia, spesso caratterizzate da vagabondaggio notturno e da esacerbazione della sintomatologia nel corso della notte (cosiddetto fenomeno del sole calante o *sundowning*).

L'*epilessia* può raramente manifestarsi con disturbi del sonno (Cap. 363). Spesso l'anamnesi evidenzia un comportamento anomalo, talvolta con movimenti convulsivi, durante il sonno; la diagnosi differenziale comprende

disturbi comportamentali del sonno REM, sindrome di apnea durante il sonno e movimenti periodici del sonno (vedi sopra). La diagnosi necessita di una polisonnografia notturna con un monitoraggio EEG completo. Anche altre malattie neurologiche associate a movimenti anomali, come la *malattia di Parkinson*, l'*emiballismo*, la *corea di Huntington* e la *sindrome di Gilles de la Tourette* (Cap. 366), si accompagnano a turbe del sonno, presumibilmente attraverso meccanismi secondari. Comunque, durante il sonno gli stessi movimenti anomali sono decisamente ridotti. Le sindromi cefalalgiche possono mostrare esacerbazioni associate al sonno (*emicrania* o *cefalea a grappolo*; Cap. 15), i cui meccanismi patogenetici sono sconosciuti.

L'*insonnia fatale familiare* è una rara patologia ereditaria causata da degenerazione bilaterale dei nuclei anteriori e dorsomediali del talamo. L'insonnia rappresenta un sintomo precoce e preponderante. La sindrome si manifesta progressivamente con disfunzioni del sistema autonomo, disartria, mioclono, coma e morte. La patogenesi consiste in una mutazione del gene prionico (Cap. 378).

Insonnia associata ad altri disturbi medici Un certo numero di condizioni morbose si associa a inibizione del sonno. L'associazione è frequentemente aspecifica, come accade in caso d'insonnia dovuta a dolore cronico da disturbi reumatologici. È importante porre attenzione a questo tipo di associazione, in quanto i sintomi correlati al sonno costituiscono spesso le problematiche di esordio o quelle più preoccupanti per il paziente. Il trattamento del disturbo medico o dei sintomi di base rappresenta l'approccio terapeutico più vantaggioso. La mancanza di sonno può anche essere la conseguenza dell'impiego terapeutico di farmaci come i glucocorticoidi (vedi oltre).

Fra le correlazioni più importanti vi è quella fra interruzione del sonno e *asma*. In molti asmatici esiste una rilevante variazione giornaliera nella resistenza delle vie aeree, che dà luogo a marcati incrementi dei sintomi asmatici nel corso della notte, specialmente durante il sonno. Inoltre, il trattamento dell'asma con composti a base di teofillina, agonisti adrenergici o glucocorticoidi può ostacolare il sonno. Quando questo diventa un effetto collaterale rilevante, un'utile alternativa può essere rappresentata da steroidi per via inalatoria (per es., beclometasone), che non disturbano il sonno.

Anche l'*ischemia cardiaca* può essere associata a turbe del sonno. L'ischemia stessa può essere la conseguenza di incrementi del tono simpatico dovuti ad apnea durante il sonno. I pazienti possono riferire incubi o sogni vividi, disturbanti, con o senza consapevolezza dei più classici sintomi di angina o di alterazioni respiratorie nel sonno. Il trattamento dell'apnea durante il sonno può migliorare in modo sostanziale la sintomatologia anginosa e la qualità del sonno notturno. Una *dispnea parossistica notturna* può anche verificarsi come conseguenza di un'ischemia cardiaca associata al sonno, che causa una congestione polmonare aggravata dalla postura coricata.

Anche la *broncopneumopatia cronica ostruttiva* si associa a interruzione del sonno, come pure la *fibrosi cistica*, la *menopausa*, l'*ipertiroidismo*, il *reflusso gastroesofageo*, l'*insufficienza renale cronica* e l'*insufficienza epatica*.

Insonnia dipendente dall'assunzione di farmaci, droghe o alcol Un sonno disturbato può essere dovuto all'ingestione di una grande varietà di sostanze. La causa farmacologica di insonnia più comune, in pazienti sensibili, è la caffeina. Essa causa un ritardo nel presentarsi del sonno, risvegli più numerosi nel corso del sonno e una riduzione del tempo totale di sonno fino a 8-14 ore dopo l'ingestione. In alcuni pazienti sono sufficienti anche modeste quantità di caffè per disturbare significativamente il sonno; perciò, con pazienti che mostrino tali sintomi, si può tentare una sospensione di 1-2 mesi dell'assunzione di caffeina. Allo stesso modo l'alcol e la nicotina possono interferire con il sonno, sebbene molti pazienti ne facciano uso per rilassarsi e per favorire il sonno stesso. Sebbene l'alcol possa accrescere la sonnolenza e abbreviare la latenza del sonno, quote anche moderate di alcol aumentano il numero dei risvegli dopo il presentarsi del sonno, interferendo con la capacità del cervello di mantenere il sonno. Oltre a ciò, l'ingestione di alcol prima del sonno è controindicata nei pazienti con apnea durante il sonno a causa degli effetti inibitori che l'alcol ha sulla respirazione. Le amfetamine e la cocaina sopprimono acutamente sia il sonno REM sia il periodo totale di sonno, ma entrambi ritornano nella norma se l'assunzione di queste sostanze diviene cronica. La sospensione porta a un fenomeno di "rimbalzo" del sonno REM. Un certo numero di farmaci soggetti a prescrizione può dare luogo a insonnia: cause comuni di questo disturbo sono gli antidepressivi, i simpaticomimetici e i glucocorticoidi. Inoltre, una grave insonnia di rimbalzo può essere la conseguenza della sospensione acuta di ipnotici, specialmente in seguito all'impiego di dosi elevate di benzodiazepine a breve emivita. Per tale ragione, i dosaggi degli ipnotici devono essere bassi o moderati, la durata totale della terapia ipnotica deve essere generalmente limitata a 2-3 settimane ed è consigliata una riduzione lenta e graduale del farmaco.

SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

I pazienti affetti da questo disturbo sensitivo-motorio riferiscono una necessità irresistibile di muovere le gambe, o talora gli arti superiori, spesso associata a disestesie lentamente striscianti o dolorose percepite profondamente a livello degli arti coinvolti. Per la maggior parte dei pazienti affetti da questa sindrome, le disestesie e la mancanza di riposo sono notevolmente peggiori nel corso della serata o della notte, rispetto a quanto accade durante il giorno, e frequentemente interferiscono con la possibilità di addormentarsi. Il disturbo è esacerbato dall'inattività e temporaneamente attenuato dal movimento. Al contrario, la parestesia secondaria a neuropatia periferica persiste anche durante l'attività. La gravità di questo disturbo cronico può essere fluttuante nel tempo e può essere intensificata dalla privazione del sonno, dalla caffeina, dall'alcol, dall'assunzione di antidepressivi serotoninergici e dalla gravidanza. La prevalenza è dell'1-5% nei giovani adulti e nei soggetti di mezza età e aumenta fino al 10-20% oltre i 60 anni. Sembrano esistere importanti differenze nei diversi gruppi etnici, con prevalenza più elevata della sindrome nelle persone di origine nordeuropea. Approssimativamente, in un terzo dei pazienti (in particolare quelli con esordio in età precoce) si osserva una marcata familiarità. Sebbene siano stati identificati almeno tre loci cromosomici distinti nella sindrome delle gambe senza riposo familiare, non è stato ancora scoperto alcun gene specifico. Un deficit di ferro e l'insufficienza renale possono effettivamente causare la sindrome delle gambe senza riposo, che viene in questi casi ritenuta una forma secondaria. I sintomi della sindrome delle gambe senza riposo sono assai sensibili ai farmaci dopaminergici (per es., pramipexolo 0,25-0,5 mg/die o ropinirolo 0,5-4,0 mg/die, entrambi da assumersi la sera), che rappresentano il trattamento di scelta. Possono essere utili come terapia anche gli oppiacei, le benzodiazepine e la gabapentina. La maggior parte dei pazienti con questa sindrome va incontro a movimenti periodici disordinati degli arti durante il sonno, mentre non è vero il contrario.

DISTURBO CON MOVIMENTO PERIODICO DEGLI ARTI

I *movimenti periodici degli arti nel sonno*, precedentemente noti come *mioclono notturno*, consistono in estensioni stereotipate dell'alluce e dorsiflessione dei piedi della durata di 0,5-5,0 secondi che avvengono ogni 20-40 secondi durante il sonno NREM, in episodi che durano da minuti a ore come documentato dalle registrazioni elettromiografiche di superficie bilaterali del tibiale anteriore durante la polisonnografia. Essi rappresentano il principale riscontro polisonnografico oggettivo nel 17% dei pazienti con insonnia e nell'11% di quelli con eccessiva sonnolenza diurna (Fig. 28-3). Tuttavia non è stato dimostrato che questi disturbi del sonno portino all'insonnia. Il disturbo si presenta in un'ampia varietà di alterazioni del sonno (comprese narcolessia, apnea durante il sonno, alterazioni del sonno REM e varie forme di insonnia) ed è associato a frequenti risvegli e ad aumento del numero di transizioni degli stadi del sonno. La fisiopatologia non è stata ben chiarita, benché individui con transezioni spinali alte siano in grado di compiere movimenti periodici delle gambe durante il sonno, il che indicherebbe l'esistenza di un generatore a livello spinale. Le opzioni terapeutiche comprendono farmaci dopaminergici o benzodiazepine.

VALUTAZIONE DELLA SONNOLENZA DIURNA

Per molte ragioni può essere problematico quantificare le difficoltà diurne causate dalla perdita del sonno. In primo luogo, la sonnolenza non è necessariamente proporzionale alla privazione del sonno determinata soggettivamente. Nell'apnea ostruttiva durante il sonno, per esempio, le brevi interruzioni ripetute del sonno associate al ripristino della respirazione al termine degli episodi apneici causano sonnolenza diurna nonostante il fatto che il paziente possa non rendersi conto della frammentazione del sonno. In secondo luogo, le descrizioni soggettive delle difficoltà della veglia variano da soggetto a soggetto. Alcuni pazienti possono autodefinirsi "addormentati", "affaticati" o "stanchi" e possono avere ben chiaro il significato di questi termini, mentre altri possono impiegare le stesse parole per descrivere una condizione completamente differente. In terzo luogo, la sonnolenza, in particolare se intensa, può avere effetti analoghi all'etanolo sulla capacità di giudizio, cosicché la consapevolezza soggettiva della condizione e dei conseguenti deficit cognitivi e motori è ridotta. Infine, i pazienti possono essere riluttanti ad ammettere che la sonnolenza rappresenta un problema, sia perché generalmente non sanno in cosa consista uno stato normale di veglia, sia perché la sonnolenza è di solito considerata in senso negativo, imputata più spesso a un deficit di motivazione piuttosto che a una necessità fisiologica di sonno non adeguatamente soddisfatta.

Per la valutazione della sonnolenza nel contesto clinico, un questionario specifico sull'evenienza di episodi di sonno, intenzionali e non, nel corso delle normali ore di veglia può ovviare alle incoerenze dei racconti sogget-

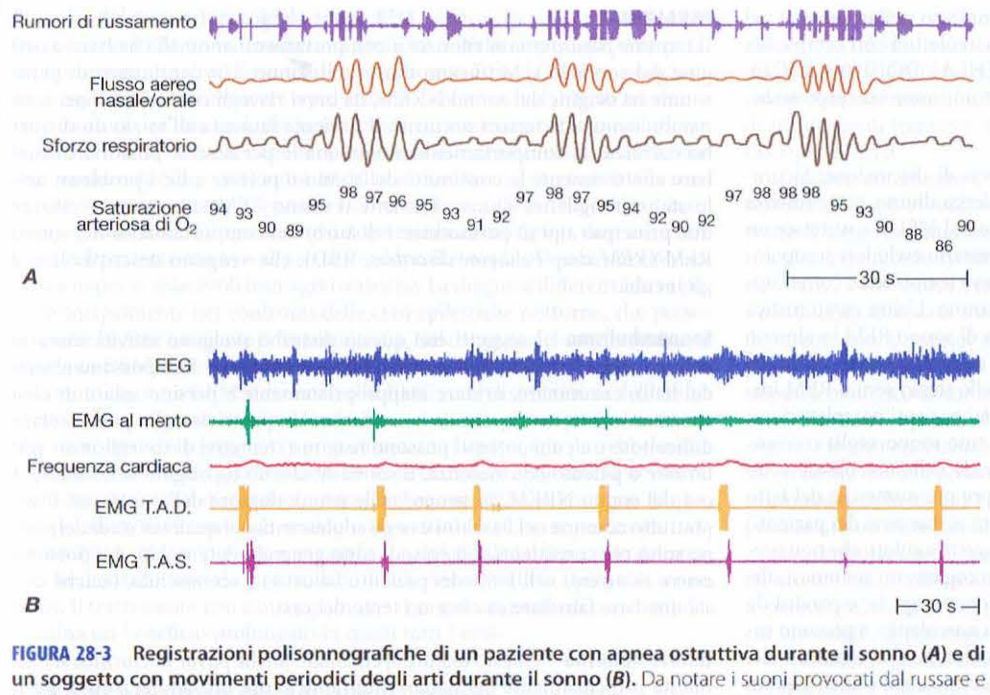


FIGURA 28-3 Registrazioni polisonnografiche di un paziente con apnea ostruttiva durante il sonno (*A*) e di un soggetto con movimenti periodici degli arti durante il sonno (*B*). Da notare i suoni provocati dal russare e la riduzione del flusso aereo in presenza di uno sforzo respiratorio continuo, con conseguente desaturazione di ossigeno (*in alto*). I movimenti periodici si verificano a intervalli relativamente costanti e sono associati a modificazioni elettroencefalografiche e ad aumenti della frequenza cardiaca (*in basso*). T.A.D., tibiale anteriore destra; T.A.S., tibiale anteriore sinistra. (*Da: Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital.*)

tivi, oltre a essere d'aiuto per interpretare l'impatto negativo della sonnolenza sulle attività diurne. Aree specifiche da indagare comprendono il verificarsi di episodi di sonno inattesi durante la guida o in altre situazioni correlate alla sicurezza, la sonnolenza sul lavoro o a scuola (e la relazione fra sonnolenza e rendimento lavorativo e scolastico), nonché gli effetti della sonnolenza sulla vita sociale e familiare. La guida dei veicoli a motore è particolarmente pericolosa per coloro che guidano in stato di sonnolenza. Ventiquattro ore di perdita di sonno e un livello ematico di alcol di 0,10 g/dl compromettono il tempo di reazione in maniera simile. Più della metà dei cittadini statunitensi si mette comunque alla guida quando ha sonno. All'incirca 250 000 incidenti di veicoli a motore ogni anno sono dovuti alla guida in stato di sonnolenza, determinando così il 20% di tutti i danni importanti derivanti da incidenti. Una legislazione che intervenga su questo problema, volta a migliorare l'educazione di tutti i guidatori relativamente ai rischi del guidare quando si ha sonno e a stabilire sanzioni confrontabili a quelle esistenti per la guida sotto l'influsso dell'alcol, è allo studio in diversi Stati. Per ridurre il rischio di incidenti tra mezzi di trasporto dovuti a questo problema sono necessari uno screening per i disturbi del sonno, l'approntamento di un numero adeguato di aree di riposo in sicurezza lungo le autostrade, il mantenimento di bande sonore a lato delle carreggiate e l'entrata in vigore di norme più severe che considerino anche il numero di ore di servizio per i guidatori professionisti. L'evidenza di una difficoltà diurna significativa, in associazione con la diagnosi di un disturbo primitivo del sonno, come narcolessia o apnea durante il sonno, o con ritmi sonno-veglia imposti o auto-programmati (vedi oltre, "Disturbi del sonno da turnazione dell'orario di lavoro"), solleva il problema della responsabilità del medico nel segnalare alle autorità preposte al rilascio della patente l'aumento del rischio di incidenti stradali correlato alla sonnolenza del paziente. Come nel caso dell'epilessia, negli Stati Uniti le norme legislative variano da stato a stato e i precedenti legali non forniscono un'interpretazione univoca dell'equilibrio fra responsabilità del medico e diritto del paziente alla privacy. Come minimo, i medici dovrebbero documentare le discussioni con il paziente riguardo all'accresciuto rischio nella guida di un veicolo, come pure le raccomandazioni a sospendere la guida fino a che possa essere istituito un trattamento efficace.

La distinzione fra affaticamento e sonnolenza può essere utile per discriminare i pazienti che lamentano affaticamento o stanchezza nel quadro di patologie come fibromialgia (Cap. 329), sindrome da affaticamento cronico (Cap. 384) o deficit endocrini quali l'ipotiroidismo (Cap. 335) o la malattia di Addison (Cap. 336). Benché i soggetti affetti da questi disturbi siano tipicamente in grado di distinguere i loro sintomi diurni dalla sonnolenza che si verifica in caso di privazione di sonno, è possibile una cospicua sovrapposizione fra i due fenomeni. Ciò è particolarmente vero quando la patologia primaria dà anche luogo a disturbi cronici del sonno (per es., apnea durante il sonno nell'ipotiroidismo) o ad anomalie del sonno (per es., nella fibromialgia).

La valutazione clinica del disturbo arrecato da un'eccessiva sonnolenza è abitualmente adeguata; tuttavia, talvolta è necessaria una quantificazione obiettiva a fini diagnostici o per una definizione della risposta al trattamento. Una determinazione della funzionalità diurna, come indice dell'adeguatezza del sonno, può essere ottenuta con il test di latenza multipla del sonno (*multiple sleep latency test*, MSLT), che comporta misurazioni ripetute della latenza del sonno (tempo necessario per l'addormentamento) in condizioni standardizzate, durante il giorno successivo a un sonno notturno quantificato. La latenza media, in 4-6 prove eseguite ogni 2 ore nella giornata, viene considerata una misura obiettiva della tendenza diurna al sonno. Con il MSLT, i disturbi del sonno che causano una sonnolenza diurna patologica possono essere individuati in maniera affidabile. Inoltre, le misurazioni multiple dell'insorgenza del sonno possono identificare le transizioni dirette dalla veglia al sonno REM, indicative di condizioni patologiche specifiche (per es., narcolessia).

NARCOLESSIA

La narcolessia consiste sia in un disturbo della capacità di mantenere volontariamente lo stato di veglia, sia in un'alterazione della regolazione del sonno REM (Tab. 28-2). La classica "tetrade della narcolessia" è caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna associata a tre sintomi specifici correlati a un'intrusione delle particolarità del sonno REM (per es., atonia muscolare, vivide immagini oniriche) nel periodo di transizione fra veglia e sonno: 1) improvvisa debolezza o perdita del tono muscolare senza perdita di conoscenza, fenomeno spesso suscitato da un'emozione (cataplessia); 2) allucinazioni al momento dell'addormentamento (allucinazioni ipnagogiche) o del risveglio (allucinazioni ipnopompiche); 3) paralisi muscolare al risveglio (paralisi da sonno). La gravità della cataplessia è assai variabile: i pazienti possono, infatti, avere due o tre attacchi al giorno oppure due o tre attacchi in 10 anni. È possibile che alcuni pazienti affetti da narcolessia oggettivamente confermata (vedi oltre) non mostrino alcun segno di cataplessia. Anche in coloro che presentano cataplessia, l'entità e la durata di un attacco possono variare da un abbassamento transitorio della mandibola della durata di qualche secondo a rari casi di paralisi flaccida di tutta la muscolatura volontaria per 20-30 minuti. I sintomi della narcolessia esordiscono tipicamente nella seconda decade di vita, benché l'età d'insorgenza possa variare dai 5 ai 50 anni. La malattia è cronica e non presenta remissioni. Sono state descritte forme secondarie di narcolessia (per es., in seguito a trauma cranico).

Negli Stati Uniti la narcolessia colpisce circa una persona su 4000 e sembra avere una base genetica. Recentemente i risultati di diverse ricerche hanno evidenziato che il neuropeptide ipotalamico ipocretina (orexina) svolge un ruolo importante nella regolazione del sonno e della veglia: 1) una mutazione nel gene del recettore 2 dell'ipocretina è stata associata alla narcolessia canina; 2) topi "knockout" per l'ipocretina, geneticamente incapaci di produrre questo neuropeptide, mostrano un fenotipo, determinato mediante criteri comportamentali ed elettrofisiologici, simile a quello della narcolessia umana; 3) i livelli di ipocretina nel liquor sono ridotti nella maggior parte dei pazienti che presentano narcolessia con cataplessia. Il

TABELLA 28-2 PREVALENZA DEI SINTOMI NELLA NARCOLESSIA

Sintomo	Prevalenza (%)
Eccessiva sonnolenza diurna	100
Sonno disturbato	87
Cataplessia	76
Allucinazioni ipnagogiche	68
Paralisi nel sonno	64
Disturbi di memoria	50

Fonte: TA Roth, L Merlotti, in SA Burton et al. (eds), *Narcolepsy, 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings*, Chicago, Matrix Communications, 1989; con modifiche.

quadro di ereditarietà della narcolessia è più complesso nell'uomo che nel modello canino. Tuttavia, quasi tutti i pazienti narcolettici con cataplessia sono positivi all'antigene leucocitario umano (HLA) DQB1*0602 (Cap. 309): ciò indica la possibilità che un processo autoimmune sia responsabile del disturbo.

Diagnosi I criteri diagnostici sono tuttora oggetto di discussione. Sicuramente, il riscontro obiettivo di un'eccessiva sonnolenza diurna, con presenza tipica di latenze medie del sonno inferiori a 8 minuti al MSLT, costituisce un dato diagnostico essenziale, se non specifico. È necessario escludere scrupolosamente altre patologie che possono causare eccessiva sonnolenza, come l'apnea durante il sonno o la restrizione cronica del sonno. L'altra caratteristica diagnostica obiettiva della narcolessia è la presenza di sonno REM in almeno due degli attacchi di sonno nel corso del MSLT. La regolazione anomala del sonno REM si manifesta anche con la comparsa dello stesso sonno REM immediatamente dopo l'esordio del sonno nel 50% dei pazienti narcolettici, un evento raro nei soggetti sani che mantengono un ritmo sonno-veglia convenzionale. I sintomi REM-correlati della classica tetrade della narcolessia sono presenti in maniera variabile. Esistono prove sempre più numerose del fatto che i soggetti narcolettici con cataplessia (dalla metà ai due terzi dei pazienti) possono rappresentare un gruppo più omogeneo rispetto a coloro che non presentano tale sintomo. Tuttavia, può essere difficile raccogliere un'anamnesi affidabile di cataplessia. Allucinazioni ipnagogiche e ipnopompiche e paralisi da sonno vengono spesso riscontrate in individui non narcolettici e possono essere presenti solo nella metà dei soggetti con narcolessia. L'interruzione del sonno notturno si osserva comunemente nella narcolessia, ma è anch'essa un sintomo non specifico. Analogamente, un'anamnesi di "comportamento automatico" durante la veglia (uno stato simile a trance durante il quale persistono semplici comportamenti motori) non è specifica della narcolessia ed è utile essenzialmente per confermare la presenza di sonnolenza diurna.

T NARCOLESSIA

La terapia della narcolessia è sintomatica. La sonnolenza viene trattata con agenti che favoriscono lo stato di veglia. Il modafinil è oggi il farmaco di prima scelta, principalmente perché ha effetti collaterali minori rispetto agli altri stimolanti e presenta una lunga emivita: la dose singole giornaliera è di 200-400 mg. Farmaci utilizzati da più tempo, come il metilfenilidato (10 mg due volte al giorno, fino a 20 mg quattro volte al giorno) o la destroamfetamina (10 mg due volte al giorno), sono ancora usati in alternativa al modafinil, soprattutto nei pazienti refrattari. Questi ultimi farmaci sono oggigiorno disponibili in formulazioni a lento rilascio, che in virtù della loro durata d'azione consentono un'unica somministrazione giornaliera.

Il trattamento dei fenomeni REM-correlati, cioè cataplessia, allucinazioni ipnagogiche e paralisi da sonno, richiede una potente soppressione del sonno REM ottenibile con farmaci antidepressivi. A questo scopo, negli Stati Uniti vengono utilizzati antidepressivi triciclici come la protriptilina (10-40 mg/die) e la clomipramina (25-50 mg/die), nonché gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ISRS) come la fluoxetina (10-20 mg/die). L'efficacia degli antidepressivi è ampiamente limitata dagli effetti collaterali anticolinergici (triciclici) e dai disturbi del sonno e della funzione sessuale (ISRS). Alternativamente, il gamma idrossibutirrato, somministrato al momento di coricarsi, e 4 ore dopo, è efficace nel ridurre gli episodi catalettici durante la giornata. Un adeguato periodo di sonno notturno e la pianificazione di sonnellini diurni, quando possibile, rappresentano importanti misure preventive per la narcolessia.

SINDROMI DI APNEA DURANTE IL SONNO

La disfunzione respiratoria durante il sonno è una comune e grave causa di eccessiva sonnolenza diurna, come pure di disturbi del sonno notturno. Si stima che 2-5 milioni di persone, negli Stati Uniti, presentino durante il sonno una riduzione o la cessazione del respiro per 10-150 secondi, da trenta a diverse centinaia di volte per notte. Questi episodi possono essere dovuti a un'occlusione delle vie respiratorie (*apnea ostruttiva durante il sonno*), ad assenza del lavoro respiratorio (*apnea centrale durante il sonno*), oppure a una combinazione di questi due fattori (*apnea mista durante il sonno*) (Fig. 28-3). Se queste condizioni non vengono riconosciute e opportunamente trattate, possono condurre a un alterato stato di vigilanza durante il giorno, a un incremento del rischio di incidenti con i veicoli a motore dovuti alla sonnolenza, a ipertensione e ad altre serie complicanze cardiovascolari, nonché a un incremento della mortalità. L'apnea durante il sonno si osserva soprattutto negli uomini in sovrappeso e nelle persone anziane, ma si ritiene che rimanga non diagnosticata nell'80-90% degli individui affetti. Ciò è un peccato, dato che è disponibile un trattamento efficace. **Per un'ampia trattazione della diagnosi e del trattamento di queste patologie si rimanda al capitolo 259.**

PARASONNIE

Il termine *parasonnia* si riferisce a comportamenti anomali che hanno origine dal sonno o si verificano durante il sonno. Un continuum di parasonnie ha origine dal sonno NREM, da brevi risvegli confusionali nel sonnambulismo e da terrori notturni. Il paziente lamenta all'inizio un disturbo correlato al comportamento stesso, ma le parasonnie possono disturbare effettivamente la continuità del sonno o portare a lievi problemi nello stato di vigilanza diurna. Durante il sonno REM si possono verificare due principali tipi di parasonnie: i disturbi del comportamento nel sonno REM (*REM sleep behavior disorders*, RBD), che vengono descritti oltre, e gli incubi.

Sonnambulismo I soggetti con questo disturbo svolgono attività motorie automatiche che possono essere semplici o complesse. Essi possono alzarsi dal letto, camminare, urinare inappropriatamente e persino uscire di casa rimanendo in stato di parziale incoscienza. Un pieno risveglio può risultare difficoltoso e alcuni pazienti possono reagire ai tentativi di risveglio con agitazione o persino con violenza. Il sonnambulismo ha origine nello stadio 3 o 4 del sonno NREM, in genere nelle prime due ore della notte, ed è soprattutto comune nei bambini e negli adolescenti, nei quali tali stadi del sonno sono più consistenti. Gli episodi sono generalmente isolati, ma possono essere ricorrenti nell'1-6% dei pazienti. La causa è sconosciuta, benché esista una base familiare in circa un terzo dei casi.

Terrore notturno Questo disturbo, chiamato anche *pavor nocturnus*, si manifesta principalmente nei bambini durante le ore iniziali del sonno, negli stadi 3 e 4 del sonno NREM. Il bambino improvvisamente piange, mostrando un'attivazione del sistema vegetativo con sudorazione, tachicardia e iperventilazione; può essere difficile svegliarlo e raramente ricorda l'episodio al risveglio mattutino. Attacchi ricorrenti sono rari. I pazienti possono generalmente essere rassicurati spiegando loro che il disturbo è benigno e a risoluzione spontanea e che non è indicata alcuna terapia specifica. Sia il terrore notturno sia il sonnambulismo rappresentano anomalie del risveglio. Per contro, gli *incubi* (attacchi d'ansia da sogno) intervengono durante il sonno REM e causano un completo risveglio, con il ricordo dell'episodio spiacevole.

Bruxismo nel sonno Il bruxismo è un involontario e vigoroso digrignamento dei denti durante il sonno che si riscontra nel 10-20% della popolazione. Il paziente è normalmente inconsapevole del problema. La tipica età di insorgenza è fra i 17 e i 20 anni e la remissione spontanea interviene intorno ai 40 anni. La distribuzione fra i sessi appare equilibrata. In molti casi la diagnosi è posta nel corso di un esame odontoiatrico e se il danno è lieve non è indicato alcun trattamento. Nei casi più gravi si ricorre a una protezione di gomma per prevenire lesioni gravi. La gestione dello stress e, in alcuni casi, il biofeedback possono risultare utili quando il bruxismo costituisce una manifestazione di stress psicologico. Esistono segnalazioni episodiche di benefici ottenuti con l'uso di benzodiazepine.

Enuresi notturna L'enuresi notturna, come il sonnambulismo e i terrori notturni, è un'altra parasonnia che si manifesta nei giovani durante il sonno. Prima dell'età di 5 o 6 anni l'enuresi notturna può essere considerata come un fenomeno normale dello sviluppo. La condizione generalmente migliora spontaneamente nella pubertà, ha una distribuzione nella tarda adolescenza dall'1 al 3% ed è rara negli adulti. Nei pazienti di età superiore si deve operare una distinzione fra enuresi primitiva e secondaria, quest'ultima definita come enuresi notturna in pazienti che siano stati completamente continenti per un periodo di 6-12 mesi. Il trattamento dell'enuresi primitiva è riservato a pazienti di età superiore a 5 o 6 anni e consiste in esercizi di allenamento della vescica e terapie comportamentali. Le anomalie delle vie genitourinarie sono più frequenti nell'enuresi primitiva e devono essere ricercate con un esame urologico. Le cause più importanti di enuresi secondaria comprendono turbe emotive, infezioni o malformazioni delle vie urinarie, lesioni della cauda equina, epilessia, apnea durante il sonno e gli effetti di alcuni farmaci. Per la terapia sintomatica si utilizzano generalmente desmopressina (0,2 mg), oppure cloruro di ossibutinina (5-10 mg) o imipramina (10-50 mg); questi farmaci vanno assunti al momento di coricarsi.

Altre parasonnie Altre entità cliniche soddisfano la definizione di parasonnia o di un disturbo del movimento associato al sonno, poiché si verificano selettivamente durante il sonno e si associano a un certo grado d'interruzione dello stesso. Esempi di queste patologie comprendono la *jactatio capitis nocturna* (cioè il battere il capo durante la notte), i risvegli in stato confusionale, i disturbi dell'alimentazione correlati al sonno e i crampi notturni alle gambe.

Disturbo del comportamento da sonno REM Il disturbo del comportamento da sonno REM è una condizione rara che si differenzia dalle altre parasonnie in quanto si verifica nel corso del sonno REM. Colpisce principalmente gli uomini di mezza età o più anziani, molti dei quali hanno un'anamnesi positiva per una malattia neurologica riconosciuta o che in via di sviluppo. In effetti, circa la metà dei pazienti va incontro a malattia di Parkinson conclamata (Cap. 366) entro 10-20 anni. I sintomi di presentazione consistono in comportamento agitato o violento durante il sonno, riferito da un compagno di letto. Diversamente dal sonnambulismo tipico, non sono rare lesioni al paziente stesso o al partner e, dopo il risveglio, il paziente riferisce vivide e spesso spiacevoli immagini oniriche. La diagnosi differenziale va posta principalmente nei confronti delle crisi epilettiche notturne, che possono essere escluse mediante polisonnografia. Nel disturbo del comportamento da sonno REM, l'attività convulsiva è assente a livello elettroencefalografico e durante il sonno REM si osserva, alla EMG, una disinibizione dell'atonia motoria abituale; a volte tale disinibizione si associa a comportamenti motori complessi. La patogenesi non è chiara, ma la patologia potrebbe essere attribuita a un danneggiamento delle aree troncoencefaliche che mediano l'inibizione motoria discendente durante il sonno REM. A sostegno di questa ipotesi esistono notevoli analogie fra i disturbi del comportamento da sonno REM e il sonno di animali con lesioni bilaterali del tegmento del ponte a livello delle aree che controllano l'inibizione motoria tipica del sonno REM. Il trattamento con clonazepam (0,5-1 mg al momento di coricarsi) determina un beneficio prolungato in quasi tutti i casi.

DISTURBI DEL RITMO CIRCADIANO DEL SONNO

Un sottogruppo di pazienti con insonnia o con ipersonnia può presentare disturbi nella *seriazione temporale* del sonno piuttosto che nella sua *generazione*. Questi disturbi possono essere sia organici (ossia dovuti a difetto intrinseco del pacemaker circadiano o alla sua sensibilità agli stimoli scatenanti), sia ambientali (cioè dovuti a interruzione dell'esposizione agli stimoli scatenanti ambientali). Indipendentemente dall'eziologia, i sintomi riflettono l'influenza del segnatempo circadiano che regola la funzione sonno-veglia. Approcci terapeutici efficaci, quindi, devono essere rivolti a ristabilire la fase normale del meccanismo di oscillazione.

Sindrome da rapido cambiamento del fuso orario (*Jet-lag syndrome*) Più di 60 milioni di persone ogni anno hanno esperienza di viaggi aerei transmeridiani, spesso associata a elevata sonnolenza diurna, insonnia durante l'insorgenza del sonno e frequenti risvegli dal sonno, particolarmente nell'ultima parte della notte. Sono frequenti i disturbi gastrointestinali. Questa *jet-lag syndrome* è passeggera e normalmente dura da 2 a 14 giorni, a seconda del numero di fusi orari attraversati, della direzione del viaggio, dell'età del viaggiatore e della capacità di slittamento della fase circadiana. I viaggiatori che trascorrono più tempo all'aperto si adattano più velocemente di quelli che rimangono in camere d'albergo, presumibilmente a causa dell'esposizione a una luce più intensa. L'evitare perdite di sonno antecedenti e il concedersi un breve sonno nel pomeriggio che precede il viaggio notturno riducono notevolmente la difficoltà di una veglia prolungata. Alcune indagini di laboratorio indicano che dosi inferiori al milligrammo dell'ormone epifisario melatonina sono in grado di aumentare l'efficienza del sonno, ma solo se assunte quando la concentrazione di melatonina endogena è bassa (cioè durante il giorno biologico); inoltre, la melatonina può causare spostamenti fasici dei ritmi umani. È necessario che venga effettuato un trial clinico su vasta scala per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia della melatonina come terapia della *jet-lag syndrome* e di altri disturbi del ritmo circadiano.

Disturbi del sonno da turnazione dell'orario di lavoro Oltre 7 milioni di persone, negli Stati Uniti, lavorano durante la notte secondo turni permanenti o a rotazione. Inoltre, ogni settimana milioni di persone scelgono di rimanere svegli di notte per adempiere a scadenze, guidare su lunghe distanze o partecipare ad attività ricreative, con conseguente perdita di sonno e disallineamento del ritmo circadiano per quanto riguarda il ciclo sonno-veglia. I lavoratori soggetti cronicamente a turni presentano frequenze più elevate di disturbi cardiaci, gastrointestinali e riproduttivi.

Studi condotti su lavoratori notturni regolari indicano che il sistema temporale circadiano di solito non riesce ad adattarsi efficacemente a tali schemi invertiti. Ciò conduce a un disallineamento fra il ritmo desiderato di lavoro-riposo e l'attività efferente del segnatempo e a un sonno disturbato durante la giornata. La privazione di sonno, l'aumentato periodo di veglia prima del lavoro e il disallineamento della fase circadiana provocano riduzione della vigilanza e delle prestazioni, aumento del tempo di reazione e del rischio di scadimento della performance, con conseguenti maggiori rischi per la sicurezza di coloro che lavorano di notte e degli altri soggetti privati del sonno. I disturbi del sonno sono associati a un raddoppiamento del rischio di un incidenti mortali sul lavoro. Ulteriori problemi nei lavoratori che fanno il turno notturno in maniera continuativa includono tassi più elevati di incidenza di tumori e di malattie cardiache, gastrointestinali e del sistema riproduttivo.

L'addormentamento è associato a una marcata attenuazione della percezione sia degli stimoli uditivi sia di quelli visivi, nonché a cali di attenzione. Il soggetto addormentato può quindi tentare di eseguire compiti motori abituali e familiari durante il periodo di transizione fra la veglia e il sonno (stadio 1 del sonno), in assenza di adeguati stimoli sensitivi ambientali. I conducenti di veicoli a motore sono particolarmente vulnerabili agli incidenti correlati al sonno, poiché il guidatore privato del sonno spesso non presta attenzione ai segni della fatica. Tali tentativi di superare il potente impulso biologico al sonno con la pura forza di volontà possono portare a esiti catastrofici, quando i processi del sonno si introducono involontariamente a livello encefalico: tali interferenze durano tipicamente solo pochi secondi, ma talvolta possono durare più a lungo. Queste frequenti brevi intromissioni dello stadio 1 del sonno nella vigilanza comportamentale rappresentano un elemento importante della compromissione delle prestazioni psicomotorie che si osserva nella sonnolenza. Si osserva un marcato aumento del rischio di incidenti mortali correlati al sonno in autostrada, nelle prime ore del mattino e nel tardo pomeriggio, in coincidenza con i picchi bimodali del ritmo giornaliero di propensione al sonno.

Il personale medico delle strutture ospedaliere costituisce un altro gruppo di lavoratori a rischio di incidenti e di altre conseguenze avverse dovute alla mancanza di sonno e allo sfasamento del ritmo circadiano. Studi recenti hanno dimostrato che la pratica di mettere di guardia personale medico per turni di 30 ore consecutive raddoppia il rischio di errori causati dalla disattenzione tra gli addetti alle unità di cure intensive che lavorano di notte e incrementa in maniera significativa i rischi di seri errori medici in tali unità. Inoltre, lavorare per oltre 24 ore consecutivamente aumenta il rischio di punture da ago e più che raddoppia il rischio di incidenti con veicoli a motore nel viaggio di ritorno verso casa. Circa il 20% dei lavoratori ospedalieri riferisce di aver commesso un errore correlabile alla fatica che ha danneggiato un paziente, e il 5% ammette di aver fatto un errore che ha causato la morte del paziente.

Dal 5 al 10% dei soggetti messi di turno al lavoro di notte o nelle prime ore del giorno presenta difficoltà superiori alla media per rimanere sveglio durante il lavoro notturno, così come poi a dormire durante il giorno; a questi individui viene diagnosticato un disturbo cronico e severo correlato ai turni di lavoro notturni (il cosiddetto *shift-work disorder*, SWD). I pazienti affetti da tale disturbo presentano un quadro di sonnolenza eccessiva durante il turno di lavoro notturno e di insonnia diurno (quando dovrebbero dormire) che viene giudicato di entità clinicamente significativa; tale condizione è associata a un incremento del rischio di incidenti correlati al sonno e di alcune delle malattie associate al lavoro con turni di notte. I pazienti con forme croniche e gravi di SWD sono profondamente assonnati durante la notte. Infatti, la loro latenza del sonno durante il lavoro notturno è mediamente di appena 2 minuti, simile, cioè, alla durata media della latenza del sonno dei pazienti narcolettici o dei soggetti con apnea del sonno grave durante le ore del giorno.

T DISTURBI CORRELATI AL LAVORO A TURNI

La caffeina viene usata comunemente per rimanere vigili; tuttavia, essa non può allontanare il sonno indefinitamente e non mette al riparo chi la usa dal declino delle performance correlate alla carenza di sonno. I cambiamenti posturali, l'esercizio fisico e la possibilità di usufruire di momenti di riposo possono talvolta ridurre temporaneamente il rischio di cadute di performance.

Nonostante molte tecniche (quali, per esempio, il trattamento con la luce) utilizzate per facilitare l'adattamento ai turni di lavoro notturni possano aiutare i pazienti affetti da tale disturbo, il modafinil rappresenta l'unica modalità di intervento terapeutico a essere stata valutata per questa specifica popolazione di pazienti. Esso, alla dose di 200 mg, assunti 30-60 minuti prima dell'inizio di ciascun turno notturno, è approvato dalla Food and Drug Administration come trattamento per contrastare l'eccessiva sonnolenza durante il lavoro notturno nei pazienti affetti da SWD. Sebbene il trattamento con il modafinil incrementi significativamente la latenza di sonno e riduca il rischio della caduta di attenzione durante il lavoro notturno, i pazienti affetti da SWD rimangono comunque assonnati durante la notte, anche quando ricevono questo trattamento.

I programmi per la sicurezza devono favorire un'educazione al sonno e un aumento dell'attenzione nei confronti dei rischi associati al lavoro notturno e inoltre devono tendere a minimizzare lo sfasamento del ritmo circadiano. I turni di lavoro dovrebbero essere disegnati per minimizzare: 1) l'esposizione al lavoro notturno; 2) la frequenza di rotazione dei turni cosicché questi non cambino più spesso di una volta ogni 2-3 settimane; 3) il numero dei turni di notte; 4)

la durata dei turni di notte. I turni di durata superiore alle 16 ore dovrebbero essere universalmente riconosciuti come fattori di incremento del rischio di errori correlati al sonno e di declino delle performance fino a un livello inaccettabile in circostanze di non emergenza.

Sindrome della fase di sonno ritardata La sindrome della fase di sonno ritardata è caratterizzata da: 1) ora di insorgenza del sonno e ora di risveglio considerate troppo ritardate rispetto alle aspettative; 2) orari di sonno all'incirca sempre alle stesse ore del giorno; 3) polisonnografia essenzialmente normale per tutta la notte, fatta eccezione per la ritardata insorgenza del sonno. I pazienti mostrano una fase circadiana endogena abnormemente ritardata, con il minimo della temperatura che, durante la routine costante, si presenta più tardi del normale. Questa fase ritardata potrebbe essere dovuta a: 1) un periodo intrinseco, geneticamente determinato, eccessivamente lungo del segnatempo circadiano endogeno; 2) una capacità anormalmente ridotta di avanzamento di fase del regolatore; 3) un irregolare orario precedente di sonno-veglia, caratterizzato da frequenti notti in cui il paziente sceglie di rimanere sveglio molto dopo la mezzanotte (per ragioni sociali, scolastiche, lavorative). Nella maggioranza dei casi è molto difficile distinguere fra questi fattori poiché i pazienti con periodo intrinseco anormalmente lungo preferiscono "scegliere" queste attività nelle tarde ore serali o notturne in quanto non riescono a dormire in quelle ore. I pazienti sono per lo più adulti giovani. Questa condizione autoperpetuantesi può persistere per anni e generalmente non risponde a tentativi di ristabilire orari normali di riposo a letto. In questi soggetti sembrano promettenti i metodi di trattamento che comportano fototerapia a luce viva nelle ore del mattino o somministrazione di melatonina alla sera, benché il tasso di recidive sia elevato.

Sindrome della fase di sonno anticipata La sindrome dell'anticipo della fase di sonno è il contrario della sindrome della fase di sonno ritardata. Questa sindrome si osserva più frequentemente nelle persone anziane, il 15% delle quali riferisce di non riuscire a dormire oltre le cinque del mattino, mentre il 30% lamenta risvegli troppo precoci diverse volte alla settimana. I pazienti lamentano eccessiva sonnolenza di giorno e durante le ore serali, quando hanno grande difficoltà a rimanere svegli anche in situazioni sociali. Tipicamente si svegliano ogni giorno fra le 3 e le 5 del mattino, spesso molte ore in anticipo rispetto all'orario di sveglia desiderato. Oltre alla sindrome della fase di sonno anticipata correlata all'età, è stata descritta anche una variante familiare a esordio precoce. In uno dei gruppi familiari studiati, una forma autosomica dominante era causata da una mutazione *missense* di una componente del segnatempo circadiano (PER2, come mostrato nella Fig. 28-2) che alterava il periodo circadiano. I pazienti affetti da sindrome della fase di sonno anticipata possono trarre beneficio dalla fototerapia a luce chiara durante le ore della sera, allo scopo di riprogrammare il segnatempo circadiano a un'ora più tarda.

Disturbo del ciclo sonno-veglia non di 24 ore Questa condizione si verifica quando la capacità massima di avanzamento di fase del segnatempo circadiano non è adeguata a colmare la differenza fra il giorno geofisico di 24 ore e il periodo intrinseco del regolatore del paziente. I pazienti non sono in grado di mantenere una stabile relazione di fase fra l'attività efferente del segnatempo e il giorno di 24 ore. Tali pazienti presentano tipicamente un modello incrementale di successivi ritardi negli orari di insorgenza del sonno e di risveglio che progredisce o in fase o fuori fase con l'ora locale. Quando i ritmi endogeni del paziente sono fuori fase con l'ambiente locale, l'insonnia coesiste con l'eccessiva sonnolenza diurna. Al contrario, quando i ritmi endogeni sono in fase con l'ambiente locale i sintomi recedono. Gli intervalli fra i periodi sintomatici possono durare da alcune settimane a parecchi mesi. I soggetti ciechi, incapaci di percepire la luce, sono particolarmente suscettibili a questo disturbo. È stato segnalato che la somministrazione serale di melatonina (0,5 mg) è in grado di migliorare il sonno e, in alcuni casi, di indurre la sincronizzazione del segnatempo circadiano.

IMPLICAZIONI MEDICHE DELLA RITMICITÀ CIRCADIANA

Importanti variazioni circadiane sono state rilevate nell'incidenza di infarto miocardico acuto, morte cardiaca improvvisa e ictus, cause principali di morte negli Stati Uniti. La tendenza all'aggregazione piastrinica aumenta dopo il risveglio nelle prime ore del mattino e coincide con il picco di incidenza di questi eventi cardiovascolari. Una migliore comprensione del possibile ruolo della ritmicità circadiana nel peggioramento acuto di una condizione cronica come la malattia aterosclerotica potrebbe migliorare la comprensione della fisiopatologia.

Le procedure diagnostiche e terapeutiche possono anche essere influenzate dall'ora del giorno in cui i dati sono raccolti. Ne sono esempi la pressione arteriosa, la temperatura corporea, il test di soppressione con desametasone, i livelli plasmatici di cortisolo. È stato segnalato che i tempi di somministrazione dei chemioterapici influenzano l'efficacia del trattamento. Pochi medici si rendono conto di quanto le misurazioni di routine siano influenzate dall'ora (o dallo stato di sonno-veglia) in cui la misurazione viene svolta.

Inoltre, sia la tossicità sia l'efficacia dei farmaci possono variare nel corso della giornata. Per esempio, sono stati osservati tassi di mortalità fino a cinque volte superiori dopo la somministrazione di agenti tossici ad animali da esperimento in differenti periodi del giorno. Gli agenti anestetici sono particolarmente sensibili agli effetti del periodo del giorno. Infine, il medico deve prendere coscienza dei rischi per l'incolumità pubblica associati alle sempre maggiori esigenze di turnazione dell'orario di lavoro in una società, come quella attuale, caratterizzata spesso da ritmi quasi insostenibili.

BIBLIOGRAFIA

Flemons WW: Clinical practice. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 347:498, 2002

Pack AI et al: Risk factors for excessive sleepiness in older adults. Ann Neurol 59:893, 2006

Scammell TE: The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. Ann Neurol 53:154, 2003

Silber MH: Clinical practice. Chronic insomnia. N Engl J Med 353:803, 2005

SEZIONE 4 ALTERAZIONI DELLA VISIONE, DELL'UDITO, DELL'ODORATO E DELLA FARINGE

29 Malattie dell'occhio

Jonathan C. Horton

SISTEMA VISIVO UMANO

Il sistema visivo umano fornisce mezzi estremamente efficienti per un'assimilazione rapida dell'informazione proveniente dall'ambiente circostante in grado di agevolare la condotta comportamentale. L'azione visiva inizia con la cattura delle immagini, focalizzate dalla cornea e dal cristallino su una membrana fotosensibile che si trova nella parte posteriore dell'occhio, denominata *retina*. La retina fa effettivamente parte del cervello e, confinata alla periferia, serve come trasduttore per la conversione di quadri di energia luminosa in segnali neuronali. La luce viene assorbita dal fotopigmento contenuto in due classi di recettori: i bastoncelli e i coni. Nella retina umana sono presenti 100 milioni di bastoncelli e 5 milioni di coni. I primi funzionano in condizioni di illuminazione scarsa (visione scotopica), i secondi in condizioni di illuminazione forte (visione fotopica). Il sistema dei coni è specializzato nella percezione dei colori e permette un'elevata risoluzione spaziale. La maggior parte dei coni è situata all'interno della macula, la porzione della retina deputata ai 10 gradi centrali della visione. Al centro della macula una piccola concavità denominata *fovea*, costituita esclusivamente da coni, fornisce il grado maggiore di acuità visiva.

I fotorecettori si iperpolarizzano alla luce e attivano così le cellule bipolari, quelle amacrine e le cellule orizzontali che fanno parte dello strato nucleare interno. Dopo che l'informazione ricevuta dai fotorecettori è stata elaborata da questo circuito complesso che fa parte della retina, il flusso di informazione sensoriale converge in ultima istanza in una via finale comune: le cellule gangliari. Queste cellule traducono l'immagine visiva che si è andata a imprimere sulla retina in una scarica continua e variabile di potenziali d'azione che si propagano lungo le vie ottiche primarie fino ad arrivare ai centri cerebrali. Vi sono circa 1 milione di cellule gangliari in ciascuna retina e quindi 1 milione di fibre in ciascun nervo ottico.

Gli assoni delle cellule gangliari decorrono in modo curvilineo lungo la superficie interna della retina andando a costituire lo strato delle fibre otti-

che, escono dall'occhio a livello della papilla ottica e decorrono attraverso il nervo ottico, il chiasma ottico e il tratto ottico fino a raggiungere le proprie destinazioni all'interno dell'encefalo. La maggior parte delle fibre contrae sinapsi con le cellule del corpo genicolato laterale, una stazione di collegamento talamica. Le cellule del corpo genicolato laterale proiettano a loro volta alla corteccia visiva primaria. Questo consistente circuito di afferenze retinogenicolocorticali sensoriali fornisce il substrato neuronale per la percezione visiva. Anche se il corpo genicolato laterale è il principale destinatario delle fibre provenienti dalla retina, altre classi di cellule gangliari proiettano ad altri nuclei visivi sottocorticali coinvolti in diverse funzioni. Le cellule gangliari che mediano la costrizione pupillare e i ritmi circadiani sono sensibili alla luce grazie a un pigmento visivo di recente individuazione, la melanopsina. Le reazioni pupillari sono mediate da stimoli che giungono ai nuclei olivari pretettali nel mesencefalo. I nuclei pretettali inviano i loro stimoli efferenti ai nuclei di Edinger-Westphal, che a loro volta forniscono l'innervazione parasimpatica al muscolo sfintere dell'iride attraverso un interneurone situato nel ganglio ciliare. I ritmi circadiani sono regolati da una proiezione retinica al nucleo soprachiasmatico. L'orientamento visivo e i movimenti oculari sono sostenuti da stimoli retinici che trasmettono l'informazione visiva al collicolo superiore. La stabilizzazione dello sguardo e i riflessi optocinetici sono governati da un gruppo di piccoli bersagli della retina noti complessivamente come *sistema ottico accessorio del tronco encefalico.*

Gli occhi devono essere continuamente ruotati all'interno delle loro orbite al fine di fissare e di mantenere gli oggetti visivi sulla fovea. Questa attività, denominata *foveazione* e definita come *guardare*, è controllata da un elaborato sistema motorio efferente. Ciascun occhio è mosso da sei muscoli extraoculari, a loro volta innervati da nervi cranici, esattamente dai nuclei dell'oculomotore (terzo), del trocleare (quarto) e dell'abducente (sesto). L'attività all'interno di questi nuclei motori oculari è coordinata da meccanismi pontini e mesencefalici per ciò che concerne i movimenti fluidi di inseguimento, i movimenti saccadici e la stabilizzazione dello sguardo durante l'esecuzione dei movimenti della testa e del corpo. Ampie regioni della corteccia frontale e parieto-occipitale controllano questi centri situati a livello del tronco encefalico che governano i movimenti oculari, provvedendo a fornire loro stimoli discendenti di provenienza sopranucleare.

VALUTAZIONE CLINICA DELLE FUNZIONI VISIVE

DETERMINAZIONE DELLO STATO RIFRATTIVO

Nell'approccio a un paziente affetto da problemi di visione ridotta, la prima cosa da considerare è la possibile esistenza di un errore di rifrazione. Nell'*emmetropia* i raggi paralleli provenienti dall'infinito sono focalizzati perfettamente sulla retina. Purtroppo, questa condizione è appannaggio soltanto di una minoranza della popolazione. Nella *miopia* il globo oculare è troppo lungo e i raggi che provengono dall'infinito vengono focalizzati su un punto posto anteriormente alla retina. Oggetti vicini possono essere visti in modo nitido, ma la visione chiara di oggetti lontani necessita di lenti divergenti poste di fronte all'occhio. Nell'*ipermetropia* il globo oculare è troppo corto e quindi vengono utilizzate lenti convergenti per sopperire al deficit del potere di rifrazione dell'occhio. Nell'*astigmatismo* la superficie corneale non è perfettamente sferica, rendendosi così necessaria una lente correttiva cilindrica. Negli anni recenti è divenuto possibile correggere l'errore di rifrazione con laser a eccimeri, mediante LASIK (cheratomileusi in situ effettuata con laser), per modificare la curvatura della cornea.

Facendo la propria comparsa durante l'età media, la *presbiopia* si sviluppa perché il cristallino all'interno dell'occhio non è più capace di aumentare il proprio potere di rifrazione al fine di produrre un'accomodazione per la percezione di oggetti vicini. Per compensare la presbiopia i pazienti emmetropi devono utilizzare occhiali per la lettura, mentre coloro che portano già gli occhiali per una correzione della visione a distanza solitamente ne sostituiscono le lenti con lenti bifocali. L'unica eccezione è rappresentata dal soggetto miope, che può arrivare ad avere una visione nitida da vicino semplicemente togliendosi gli occhiali e producendo così la correzione necessaria.

Gli errori di rifrazione solitamente si sviluppano con lentezza e si stabilizzano dopo l'adolescenza, fatta eccezione per alcune circostanze poco comuni. Per esempio, l'insorgenza acuta di diabete mellito può provocare una miopia improvvisa a causa dell'edema del cristallino provocati dall'iperglicemia. Un test visivo condotto attraverso una piccolissima apertura è molto utile per attuare uno screening rapido degli errori di rifrazione. Se l'acuità visiva è migliore attraverso un foro stenopeico, piuttosto che senza ausilio, il paziente necessita di una correzione di rifrazione per migliorare l'acuità visiva.

ACUITÀ VISIVA

La tavola di Snellen è utilizzata come test dell'acuità visiva a una distanza di 6 metri. Per convenzione, una versione in scala della tavola di Snellen, detta tavola di Rosenbaum, viene tenuta a 36 cm di distanza dal paziente (Fig. 29-1). Tutti i soggetti dovrebbero essere in grado di leggere la riga 6/6 m (20/20 piedi) con ciascun occhio utilizzando la correzione appropriata. I pazienti presbiti che hanno bisogno di specifici occhiali per leggere, devono portarli mentre viene effettuato un test accurato con la tavola di Rosenbaum. Se un'acuità di 6/6 non è presente in ciascun occhio, il deficit della visione deve essere spiegato e quindi approfondito. In presenza di un'acuità peggiore di 6/240 (20/800) bisogna accertare la capacità del soggetto esaminato di contare le dita, di osservare il movimento delle mani o di percepire una luce intensa. Negli Stati Uniti la cecità legalmente riconosciuta è definita dall'Internal Revenue Service come acuità visiva di 6/60 (20/200) al meglio di ogni correzione o anche come acuità inferiore testata nell'occhio migliore o come campo visivo binoculare sotteso di 20 gradi o meno. Per idoneità alla guida le leggi variano da stato a stato, ma nella maggior parte degli stati, come in Italia, si richiede un'acuità visiva corretta di 6/12 in almeno uno dei due occhi. Il paziente con un'emianopsia omonima non deve guidare.

FIGURA 29-1 La tavola di Rosenbaum è una versione in miniatura e in scala della tavola di Snellen utilizzata per valutare l'acuità visiva da vicino. Quando viene registrata l'acuità visiva, la distanza equivalente di Snellen dovrebbe riportare un'annotazione che evidenzi che la vista è stata misurata da vicino e non a 6 metri di distanza. Diversamente si deve ricorrere al sistema dei numeri di Jaeger per registrare l'acuità visiva.

PUPILLE

Le pupille devono essere osservate separatamente in condizioni di luce debole mentre il paziente fissa un obiettivo lontano. Se le pupille rispondono in modo vivace alla luce non è necessario effettuare accertamenti sul riflesso da vicino (near-reflex), poiché una perdita isolata di contrazione (miosi) durante l'accomodazione non si verifica mai. Per questa ragione l'acronimo ubiquitario PERRLA (pupille isocoriche [*pupils equal*], cicliche [*round*] e reattive alla luce [*reactive to light*] e all'accomodazione [*accomodation*]) viene a richiedere, con l'ultimo termine, di sforzarsi a fare un accertamento che

è del tutto inutile. È invece importante testare la risposta da vicino quando la risposta alla luce è scarsa o assente. Una dissociazione tra risposta alla luce e risposta da vicino si verifica nella neurosifilide (pupilla di Argyll Robertson), nelle lesioni del mesencefalo dorsale (idrocefalo ostruttivo, tumori della regione pineale) e dopo rigenerazione aberrante (paralisi del nervo oculomotore, pupilla tonica di Adie).

Un occhio che non risponde alla luce non presenta una risposta pupillare alla stimolazione luminosa diretta. In presenza di lesioni parziali della retina o del nervo ottico, la risposta pupillare diretta sarà minore rispetto alla risposta pupillare consensuale evocata dalla proiezione di una luce nell'altro occhio. Questo *difetto relativo di afferenza pupillare* (pupilla di Marcus Gunn) può essere elicitato con il test di illuminazione alternante (Fig. 29-2). Si tratta di un segno estremamente utile per riconoscere la neurite ottica retrobulbare e altri disturbi del nervo ottico, in cui può costituire l'unico reperto obiettivo rilevabile.

Una lieve differenza nel diametro pupillare, fino a 0,5 mm, è un reperto decisamente comune fra i soggetti normali. La diagnosi di anisocoria essenziale o fisiologica è sicura fintanto che la simmetria pupillare relativa resta costante con il variare della luce ambientale. L'anisocoria che aumenta in condizioni di luce debole è indice di una paresi del simpatico che innerva il muscolo dilatatore dell'iride. La triade costituita da miosi, ptosi ipsilaterale e anidrosi costituisce la sindrome di Horner, anche se l'anidrosi è una caratteristica incostante. Un ictus del tronco endefalico, una dissezione della carotide o una neoplasia che invade la catena del simpatico sono causa

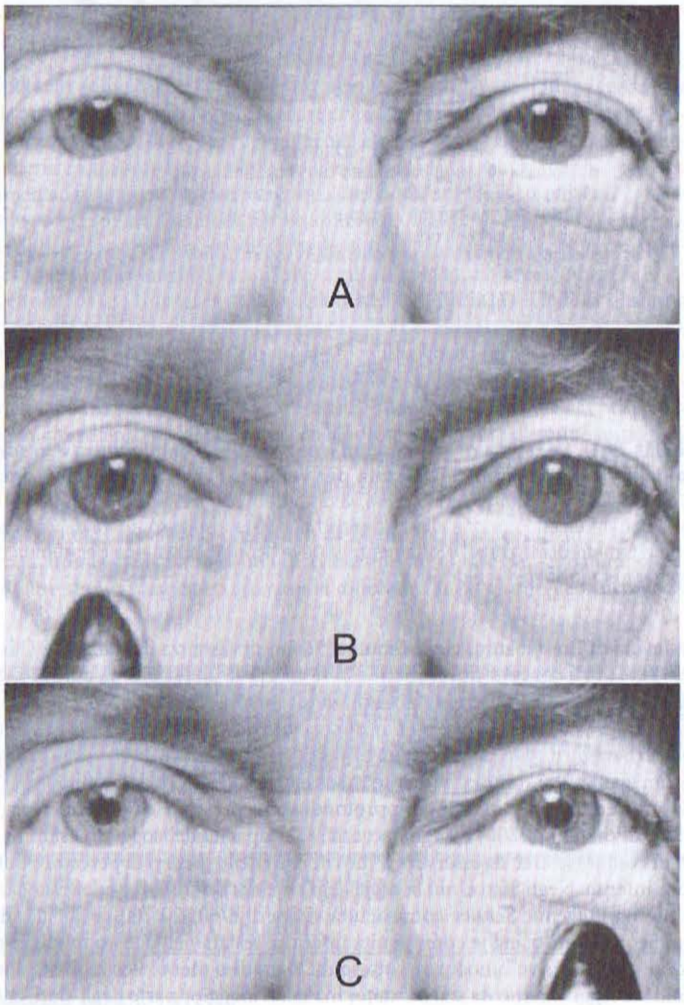


FIGURA 29-2 Dimostrazione di un difetto pupillare afferente relativo (pupilla di Marcus Gunn) a livello dell'occhio sinistro, manovra eseguita mentre il paziente fissa un bersaglio distante. ***A.*** Con un'illuminazione ambientale leggera le pupille sono di pari dimensioni e relativamente larghe. ***B.*** Illuminando l'occhio destro si evoca una costrizione forte e uguale per entrambe le pupille. ***C.*** Spostando la luce sull'occhio sinistro danneggiato si osserva la dilatazione di entrambe le pupille, nonostante esse rimangano più piccole rispetto a quanto visto in ***A.*** Spostando nuovamente la luce sull'occhio destro sano si osserverebbe la costrizione simmetrica per tornare alla situazione osservata in ***B.*** È importante notare che le pupille rimangono sempre simmetriche; il danno a carico del nervo ottico/retina di sinistra viene rivelato dalla costrizione pupillare più debole all'illuminazione nell'occhio sinistro confrontandolo con l'occhio destro. *(Da:* P Levatin, *Arch Ophthalmol* 62:768,1959.)

talvolta della *sindrome di Horner*, ma nella maggior parte dei casi si tratta di un disturbo idiopatico.

L'anisocoria che aumenta in presenza di luce intensa indica una paralisi parasimpatica. Una prima ipotesi riguarda la paresi di un nervo oculomotore. Questa possibilità viene esclusa se i movimenti oculari sono completi e il paziente non presenta ptosi o diplopia. La dilatazione acuta delle pupille (midriasi) può avvenire per un danno al ganglio ciliare nell'orbita. Cause comuni sono infezioni (herpes zoster, influenza), traumi (una contusione, la penetrazione di un oggetto, interventi chirurgici) o ischemia (diabete, arterite temporale). Dopo denervazione del muscolo sfintere dell'iride la pupilla non risponde bene alla luce, ma la risposta da vicino è spesso relativamente conservata. Quando lo stimolo da vicino viene rimosso, la pupilla si dilata di nuovo, ma molto lentamente rispetto a una pupilla normale; è per questo motivo che si utilizza il termine di *pupilla tonica*. Nella *sindrome di Adie* si ha una pupilla tonica in concomitanza con riflessi tendinei deboli o assenti alle estremità inferiori. Si ritiene che questo disturbo a carattere benigno, che si verifica prevalentemente in donne giovani per altri aspetti sane, rappresenti una leggera disautonomia. Le pupille toniche si associano anche alla sindrome di Shy-Drager, a ipoidrosi segmentaria, a diabete e ad amiloidosi. Talvolta la presenza di una pupilla tonica viene rilevata incidentalmente, nel corso di un esame per altri aspetti del tutto normale, in un individuo asintomatico. La diagnosi viene confermata instillando in ogni occhio una goccia di pilocarpina diluita (allo 0,125%). L'ipersensibilità da denervazione produce restrizione pupillare in una pupilla tonica, mentre la pupilla normale non mostra alcuna risposta. La dilatazione indotta farmacologicamente tramite instillazione accidentale o intenzionale di agenti anticolinergici (gocce di atropina o di scopolamina) nell'occhio può anche produrre midriasi pupillare. In questa situazione la pilocarpina a concentrazione normale (1%) non provoca costrizione.

I farmaci ad azione sistemica agiscono in modo uguale su entrambe le pupille. Le pupille si presentano piccole dopo l'utilizzo di narcotici (morfina, eroina) e si presentano allargate quando si fa uso di antocolinergici (scopolamina). Gli agenti parasimpatici (pilocarpina, bromide di demecario) utilizzati nel trattamento del glaucoma provocano miosi. In qualsiasi paziente affetto da un'anomalia pupillare di natura indeterminata l'esame con la lampada a fessura è utile per escludere un trauma chirurgico dell'iride, la presenza di un corpo estraneo occulto o di un danno che abbia provocato perforazione, un'infiammazione intraoculare, adesioni (sinechie), un glaucoma ad angolo chiuso e la rottura dello sfintere dell'iride causata da un trauma contusivo.

MOVIMENTI DEGLI OCCHI E ALLINEAMENTO OCULARE

I movimenti degli occhi vengono testati chiedendo al paziente, che deve mantenerli entrambi aperti, di seguire un piccolo oggetto, come una lampadina posta in cima a una penna, nelle direzioni cardinali dello sguardo. I movimenti normali degli occhi si presentano fluidi, simmetrici, completi e mantenuti in tutte le posizioni senza nistagmo. Movimenti saccadici o movimenti veloci di rifissazione degli occhi vengono testati mettendo il paziente nella condizione di guardare avanti e indietro due oggetti che restano fermi. Gli occhi dovrebbero muoversi rapidamente e in modo corretto in un colpo singolo verso il loro obiettivo. L'allineamento oculare può essere giudicato tenendo una penna direttamente di fronte al paziente a una distanza di circa 1 metro. Se gli occhi sono allineati, il riflesso corneale alla luce sarà centrato nel mezzo di ciascuna pupilla. Per testare l'allineamento degli occhi in modo ancora più preciso, può essere utilizzato il test di copertura (*cover test*). Al paziente viene detto di fissare un piccolo oggetto in lontananza. Un occhio viene coperto improvvisamente consentendo al paziente di osservare l'oggetto con l'occhio scoperto: se l'occhio scoperto si sposta per fissare l'oggetto in lontananza, significa che era precedentemente male allineato. Se resta immobile, l'altro occhio viene scoperto e il test viene ripetuto con il secondo occhio. Se nessuno dei due occhi si muove, gli occhi sono allineati in direzione perpendicolare. Se gli occhi risultano orientati perpendicolarmente nello sguardo primario ma il paziente riferisce diplopia, il test di copertura deve essere eseguito con la testa piegata o girata nella direzione che permette di elicitare la diplopia. Con l'acquisizione di maggiore esperienza, utilizzando il test di copertura l'esaminatore diventa capace di evidenziare una deviazione oculare (eterotropia) molto piccola, di 1 o 2 gradi. Le deviazioni possono essere misurate ponendo prismi di fronte all'occhio disallineato al fine di determinare il potere richiesto per neutralizzare lo spostamento dello sguardo evocato coprendo l'altro occhio.

STEREOPSI

La stereoacuità è determinata presentando oggetti con disparità retinica separatamente a ciascun occhio attraverso immagini polarizzate. I test più utilizzati misurano un intervallo di soglia che va dagli 800 ai 40 secondi di arco. Una stereoacuità normale è pari a 40 secondi di arco. Se un paziente raggiunge questo livello di stereoacuità, si è sicuri che gli occhi sono allineati in maniera perpendicolare e che la visione è intatta in ciascun occhio.

Gli stereogrammi con puntini distribuiti in modo casuale non rappresentano un test di percezione della profondità monoculare ma forniscono un test di screening molto efficace per lo strabismo e l'ambliopia nei bambini.

VISIONE DEI COLORI

Nella retina vi sono tre classi di coni che contengono pigmenti visivi con diversa sensibilità ai picchi spettrali rosso (560 nm), verde (530 nm) e blu (430 nm). I pigmenti dei coni che percepiscono il rosso e il verde sono codificati sul cromosoma X; il pigmento dei coni che percepiscono il blu sul cromosoma 7. Mutazioni del pigmento dei coni che percepiscono il blu costituiscono rare eccezioni. Mutazioni dei pigmenti che percepiscono il rosso e il verde causano la cecità congenita per il colore legata al cromosoma X nell'8% dei maschi. Gli individui affetti da tale patologia non sono realmente ciechi per i colori, piuttosto differiscono dai soggetti normali nel modo di percepire i colori e nel modo di combinare le luci monocromatiche primarie al fine di identificare un colore definito. I tricromatici anomali possiedono tre tipi di coni, ma sono affetti da una mutazione del pigmento di un cono (solitamente il rosso o il verde) che causa uno spostamento del picco di sensibilità spettrale, alterando la proporzione di colori primari richiesti per riuscire a raggiungere l'identificazione di un colore. I dicromatici hanno soltanto due tipi di coni e quindi riescono a identificare un colore basandosi soltanto su due colori primari. I tricromatici anomali e i dicomatrici hanno un'acuità visiva di 6/6 (20/20), ma la loro discriminazione del colore è deficitaria. Le tavole a colori di Ishihara possono essere utilizzate per definire la cecità nei confronti del rosso e del verde. Esse contengono un numero nascosto che riescono a vedere soltanto i soggetti con visione confusa dei colori causata da cecità per il rosso e il verde. Poiché la cecità nei confronti dei colori è quasi esclusivamente legata al cromosoma X, lo screening va effettuato solo nei bambini maschi.

Le tavole di Ishihara vengono spesso utilizzate per rilevare i difetti acquisiti della visione dei colori, sebbene il loro impiego sia considerato come test di screening per la cecità congenita ai colori. Difetti acquisiti nella visione dei colori sono frequentemente il risultato di un disturbo della macula o del nervo ottico. Per esempio, i pazienti con anamnesi di neurite ottica spesso si lamentano di aver perso parzialmente la percezione del colore molto tempo dopo che l'acuità visiva è tornata alla norma. La cecità nei confronti dei colori può anche verificarsi per effetto di ictus bilaterali che coinvolgono la porzione ventrale del lobo occipitale (acromatopsia cerebrale). Tali pazienti riescono a percepire soltanto ombre di grigio e possono anche avere difficoltà nel riconoscere le facce (prosopagnosia). Infarti nel lobo occipitale dominante talvolta sono responsabili di anomia dei colori. I pazienti affetti sono capaci di discriminare i colori, ma non sono in grado di attribuire loro un nome.

CAMPI VISIVI

La visione può essere deficitaria per effetto di un danno al sistema visivo in qualsiasi punto compreso tra gli occhi e i lobi occipitali. Il medico può localizzare il sito della lesione con accuratezza considerevole mappando i deficit del campo visivo tramite un confronto effettuato con le dita delle mani, correlando poi il deficit emerso con l'anatomia topografica dei circuiti visivi (Fig. 29-3). Dati quantitativi possono essere ottenuti mediante la perimetria guidata dal computer (Humphrey, Octopus), che presenta un oggetto da seguire di variabile intensità luminosa in posizioni fisse nel campo visivo (Fig. 29-3*A*). Dando origine a un stampato automatico di soglie di luce, questi perimetri statici forniscono mezzi sensibili per riuscire a evidenziare la presenza di scotomi nel campo visivo. Essi sono anche estremamente utili per un accertamento ripetitivo delle funzioni visive in disturbi cronici come il glaucoma o lo pseudotumor cerebri.

Il punto chiave dell'analisi del campo visivo è accertare se una lesione sia localizzata prima, in corrispondenza o dietro il chiasma ottico. Se uno scotoma è confinato a un occhio, è senza dubbio dovuto a una lesione posta anteriormente al chiasma, che coinvolge o il nervo ottico o la retina. Lesioni della retina provocano scotomi che corrispondono a livello ottico alla loro localizzazione nel fondo dell'occhio. Per esempio, un distacco di retina nasale superiore ha come risultato un taglio del campo inferiore temporale. Un danno alla macula provoca uno scotoma centrale (Fig. 29-3*B*).

Le malattie del nervo ottico producono quadri caratteristici di perdita del campo visivo. Il glaucoma distrugge selettivamente gli assoni che entrano nei poli superotemporale e inferotemporale della papilla ottica, producendo come risultato scotomi arcuati con forma simile a quella di una scimitarra turca, che si estendono dalla macchia cieca e curvano attorno al punto di fissazione per andare a terminare piatti contro il meridiano orizzontale (Fig. 29-3*C*). Questo tipo di difetto del campo visivo riflette l'organizzazione dello strato di fibre nervose all'interno della retina temporale. Scotomi dello strato arcuato o delle fibre ottiche possono verificarsi anche a causa di una neurite ottica, di una neuropatia ottica ischemica, di un disturbo della papilla ottica o per l'occlusione di un ramo dell'arteria retinica.

Un danno all'intero polo superiore o inferiore della papilla ottica provoca un taglio in altezza del campo visivo lungo il meridiano orizzontale (Fig. 29-3*D*). Questo quadro di perdita del campo visivo è tipico della neuropatia ottica ischemica, ma può anche verificarsi per occlusione vascolare retinica, glaucoma in stato avanzato o neurite ottica.

Circa la metà delle fibre del nervo ottico ha origine dalle cellule gangliari che innervano la macule. Un danno alle fibre papillomaculari provoca uno scotoma ciecocentrale circondando la macchia cieca e la macula (Fig. 29-3*E*). Se il danno è irreversibile, appare talvolta un pallore nella porzione temporale della papilla ottica. Un pallore temporale dovuto a scotoma ciecocentrale può svilupparsi nella neurite ottica, nella neuropatia ottica nutrizionale, nella neuropatia ottica tossica, nella neuropatia ottica ereditaria di Leber e nella neuropatia ottica compressiva. Vale la pena menzionare che il lato temporale della papilla ottica è leggermente più pallido rispetto al lato nasale nella maggior parte dei pazienti. Quindi, talvolta, può essere difficile decidere se il pallore temporale che si osserva nel fondo dell'occhio durante l'esame oculare rappresenti un cambiamento patologico. Il pallore sul bordo nasale della papilla ottica è un segno meno equivoco di atrofia ottica.

A livello del chiasma ottico le fibre dalle cellule gangliari nasali si incrociano (decussazione) nel tratto ottico controlaterale. Le fibre che incrociano la linea mediana vengono danneggiate dalla compressione più di quelle che non si incrociano. Come risultato, lesioni occupanti spazio della regione sellare provocano un'emianopsia temporale in ciascun occhio. I tumori che si sviluppano anteriormente al chiasma ottico, come i meningiomi del tubercolo della sella, producono uno scotoma giunzionale caratterizzato da neuropatia ottica in un occhio e taglio del campo visivo temporale superiore nell'altro occhio (Fig. 29-3*G*). Una compressione più simmetrica del chiasma ottico da parte di un adenoma dell'ipofisi (Fig. 333-4), di un meningioma, di un craniofaringioma, di un glioma o di aneurisma danno come risultato una emianopsia bitemporale (Fig. 29-3*H*). Lo sviluppo insidioso di un'emianopsia bitemporale spesso non viene notato dal paziente e sfugge alla diagnosi del medico a meno che ciascun occhio non venga testato separatamente.

È difficile localizzare in modo accurato una lesione postchiasmatica, poiché il danno in qualsiasi punto del tratto ottico, nel corpo genicolato laterale, nelle radiazioni ottiche o nella corteccia visiva può produrre un'emianopsia omonima, cioè un difetto nell'emicampo temporale nell'occhio controlaterale e un difetto di accoppiamento nell'emicampo nasale dell'occhio ipsilaterale (Fig. 29-3*I*). Una lesione postchiasmatica unilaterale lascia invariata l'acuità visiva di ciascun occhio, anche se il paziente può essere in grado di leggere le lettere soltanto nella metà sinistra o destra della tavola. Le lesioni alle radiazioni ottiche tendono a causare in ciascun occhio difetti incongruenti dei campi visivi caratterizzati da scarsa correlazione. Un danno alle radiazioni ottiche del lobo temporale (ansa di Meyer) produce un'emianopsia omonima del quadrante superiore (Fig. 29-3*J*), mentre un danno alle radiazioni ottiche del lobo parietale dà luogo a un'emianopsia omonima del quadrante inferiore (vedi Fig. 29-3*K*). Lesioni della corteccia visiva primaria danno luogo a difetti del campo visivo rappresentati da una marcata emianopsia incongruente. Le occlusioni dell'arteria cerebrale posteriore che irrora il lobo occipitale rappresentano una causa frequente di emianopsia omonima. Alcuni pazienti affetti da emianopsia in seguito a ictus occipitale presentano un risparmio della macula, poiché la rappresentazione della macula all'apice del lobo occipitale riceve un apporto ematico da parte di collaterali dell'arteria cerebrale media (Fig. 29-3*L*). Distruzioni di entrambi i lobi occipitali producono cecità corticale. Questa condizione può essere distinta dalla perdita bilaterale prechiasmatica per la normalità delle risposte pupillari e del fondo dell'occhio.

MALATTIE

OCCHIO ROSSO O DOLORANTE

Abrasioni della cornea Le abrasioni della cornea si distinguono meglio iniettando gocce di fluoresceina negli occhi e utilizzando durante la visione con la lampada a fessura una luce blu cobalto. Una torcia con un filtro blu risulterà sufficiente se non è disponibile la lampada a fessura. Un danno all'epitelio corneale è indicato da una fluorescenza gialla che si evidenzia nella membrana basale esposta sottostante l'epitelio. È importante eseguire un controllo anche per accertare la presenza di corpi estranei. Nella ricerca nei fornici congiuntivali la palpebra inferiore dovrebbe essere spinta in basso e quella superiore dovrebbe essere rovesciata. Un corpo estraneo può essere rimosso con un bastoncino di cotone inumidito dopo avere instillato nell'occhio gocce di un anestetico topico come la proparacaina. Alternativamente, può essere possibile espellere il corpo estraneo dall'occhio irrigando copiosamente con lacrime saline o artificiali. Se l'epite-

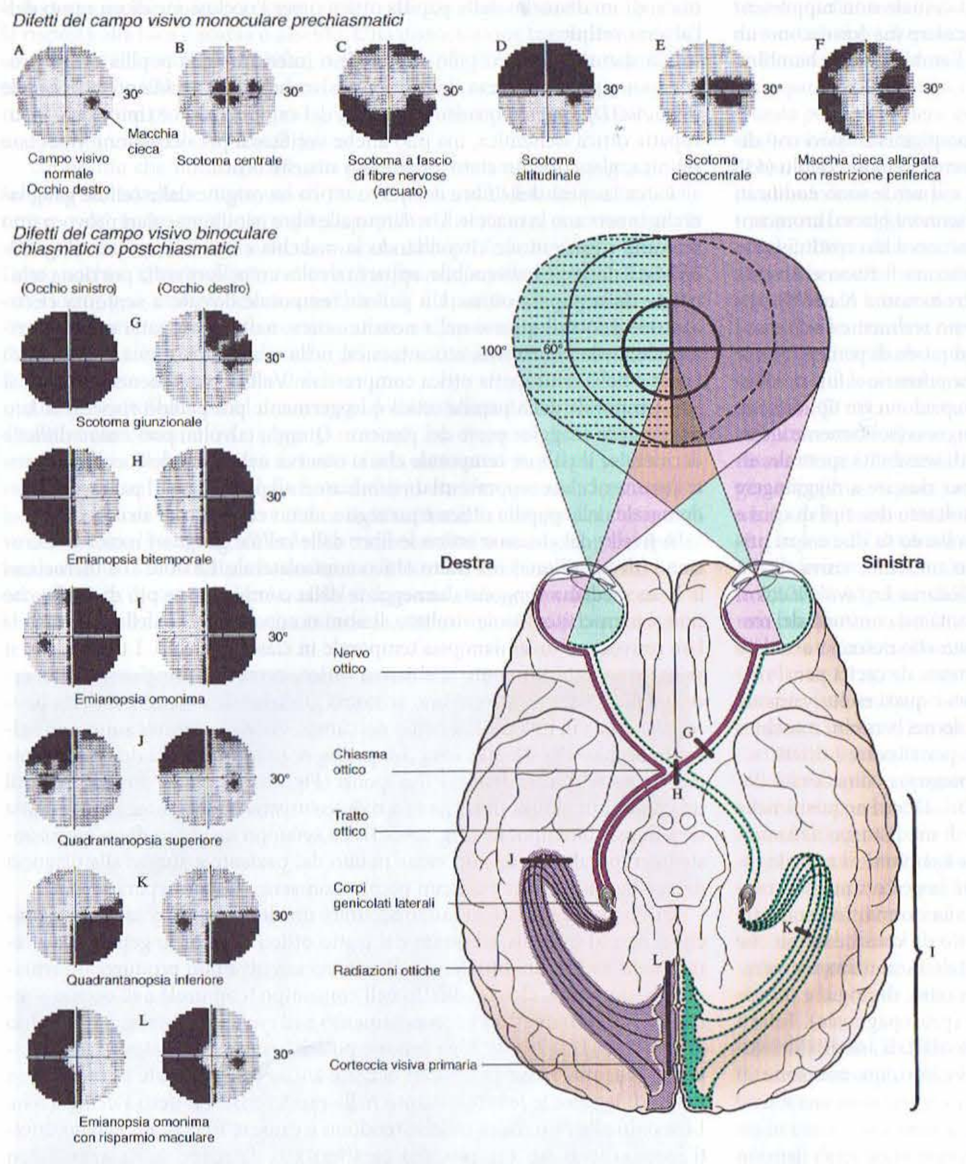


FIGURA 29-3 **Proiezione ventrale dell'encefalo in cui vengono posti in correlazione i quadri di perdita del campo visivo con i siti di lesione nelle vie ottiche.** I campi visivi si sovrappongono in parte, creando 120 gradi di campo centrale binoculare affiancato da 40 gradi di campo monoculare crescente da entrambi i lati. Le mappe del campo visivo di questa figura sono state tracciate mediante perimetria guidata dal computer. (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc.). È stata registrata la sensibilità retinica alla luce nei 30 gradi centrali utilizzando una scala di grigi. Le zone di perdita del campo visivo appaiono in nero. Gli esempi di difetti del campo comune monoculare prechiasmatici sono tutti in relazione all'occhio destro. Per convenzione, i campi visivi vengono sempre registrati con il campo visivo dell'occhio sinistro a sinistra e il campo visivo dell'occhio destro a destra, proprio come il paziente vede ciò che lo circonda.

lio corneale ha subito una abrasione, si deve applicare un antibiotico in pomata e l'occhio deve essere bendato. Una goccia di un cicloplegico ad azione intermedia come l'idrocloride ciclopentolato all'1%, aiuta a ridurre il dolore rilassando il corpo ciliare. L'occhio deve essere riesaminato nei giorni seguenti. Abrasioni minori possono non richiedere l'applicazione della benda e del cicloplegico.

Emorragie sottocongiuntivali Le emorragie sottocongiuntivali conseguono alla rottura di piccoli vasi che fanno da ponte fra lo spazio potenziale esistente fra l'episclera e la congiuntiva. Lo stravaso di sangue all'interno di questo spazio può provocare un considerevole arrossamento dell'occhio, ma la visione non è alterata e l'emorragia si risolve senza trattamento. L'emorragia sottocongiuntivale solitamente è spontanea, ma può anche avvenire in seguito a un trauma contusivo, allo sfregamento di un occhio o a un energico colpo di tosse. Occasionalmente è il risultato di una malattia emorragica.

Pinguecola La pinguecola è un piccolo nodulo congiuntivale rilevato, localizzato al limbo temporale o nasale. Negli adulti tale tipo di lesione è estremamente comune e ha un significato irrilevante, anche se questi noduli possono infiammarsi (pingueculite). Lo *pterigio* assomiglia a una pinguecola ma ha attraversato il limbo corneale fino ad arrivare a incrociare la superficie della cornea. La sua rimozione è giustificata quando si sviluppano sintomi di irritazione o dovuti all'ingrandimento della lesione, ma la recidiva è un evento frequente.

Blefarite Per blefarite si intende un'infiammazione delle palpebre. La forma più comune si verifica in associazione con l'acne rosacea o la dermatite seborroica. I margini della palpebra sono in genere fortemente contaminati da stafilococchi. Durante un'ispezione accurata essi appaiono unti, ulcerati e crostosi con detriti a scaglie che si attaccano alle ciglia. Il trattamento consiste in applicazioni calde, in un'igiene molto accurata delle palpebre e nell'applicazione topica di antibiotici come l'*eritromicina*. L'*orzaiolo* è causato da un'infezione stafilococcica della superficie delle ghiandole accessorie di Zeis o Moll localizzate ai margini delle palpebre. Un orzaiolo interno si verifica dopo un'infezione suppurativa delle ghiandole meibomiane secernenti una sostanza oleosa all'interno del piatto tarsale della palpebra. Antibiotici sistemici, solitamente tetracicline, sono talvolta necessari per il trattamento dell'infiammazione delle ghiandole meibomiane (meibomiti) o delle blefariti croniche o gravi. Il *calazio* è un'infiammazione non dolorosa, granulomatosa, di una ghiandola meibomiana che produce un nodulo simile a una pallina all'interno della palpebra. Può essere inciso e drenato o possono essere iniettati glucocorticoidi. Un carcinoma a cellule squamose basocellulare o un carcinoma di una ghiandola meibomiana deve essere sospettato in presenza di qualsiasi lesione delle palpebre che non guarisce o si ulcera.

Dacriocistite La dacriocistite, o infiammazione del sistema di drenaggio lacrimale, può provocare un'epifora (lacrimazione) e un'iniezione congiuntivale. Una lieve pressione sul sacco lacrimale evoca dolore e il reflusso di muco o pus dai punti lacrimali. La dacriocistite si verifica solitamente dopo un'ostruzione del sistema lacrimale. Viene trattata con antibiotici per uso topico e sistemico e successivo utilizzo di una sonda o intervento chirurgico per ristabilire la pervietà. Anche l'*entropion* (inversione della palpebra) e l'*ectropion* (incurvamento o eversione della palpebra) possono portare all'epifora e all'irritazione oculare.

Congiuntivite La congiuntivite è la causa più comune di occhio rosso o dolorante. Il dolore è minimo e l'acuità visiva è solo lievemente ridotta. La più comune eziologia virale è l'infezione da adenovirus, che provoca lacrimazione, lieve sensazione di presenza di corpo estraneo e fotofobia. L'infezione batterica tende a produrre un essudato più mucopurulento. I casi di lieve congiuntivite vengono solitamente trattati empiricamente con antibiotici topici oculari a largo spettro, come la sulfacetamide al 10%, l'associazione polimixina-bacitracina-neomicina o la combinazione trimetoprim-polimixina. Gli strisci e le colture sono solitamente effettuati nei casi di congiuntivite grave, resistente agli antibiotici o recidivante. Per prevenire il contagio deve essere raccomandato ai pazienti di lavarsi le mani frequentemente, di non toccarsi gli occhi e di evitare il contatto diretto con altre persone.

Congiuntivite allergica La congiuntivite allergica è estremamente comune e spesso viene confusa con le congiuntiviti infettive. Prurito, arrossamento ed fotofobia, epifora sono le caratteristiche tipiche. La congiuntiva palpebrale può diventare ipertrofica con formazione di escrescenze giganti (ipertrofia papillare "a selciato"). Anche l'irritazione prodotta dalle lenti a contatto o da qualsiasi altro corpo estraneo può indurre ipertrofia con-

giuntivale. La *congiuntivite atopica* si verifica in soggetti affetti da dermatite atopica o da asma. I sintomi causati dalla congiuntivite allergica possono essere alleviati con l'utilizzo di applicazioni fredde, di vasocostrittori locali, di antistaminici e di stabilizzatori dei mastociti come il sodio cromolino. I glucocorticoidi in soluzione per uso topico forniscono un sollievo di entità rilevante nelle forme immuno-mediate di congiuntivite, ma il loro utilizzo a lungo termine è sconsigliato a causa delle complicanze rappresentate da glaucoma, cataratta e infezioni secondarie. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per uso topico come la trometamina chetorolac sono un'alternativa migliore.

Cheratocongiuntivite secca La cheratocongiuntivite secca, o sindrome dell'occhio secco, produce bruciore, sensazione di corpo estraneo, iniezione congiuntivale e fotofobia. Nei casi più lievi l'occhio appare sorprendentemente normale, ma la misurazione della produzione di lacrime tramite l'imbibizione di un filtro di carta (striscia di Schirmer) è deficitaria. Diversi farmaci sistemici, inclusi gli antistaminici, gli anticolinergici e gli psicotropi sono responsabili della sindrome dell'occhio secco attraverso una riduzione della secrezione lacrimale. Anche i disturbi che coinvolgono direttamente le ghiandole lacrimali, come la sarcoidosi o la sindrome di Sjögren, causano la sindrome dell'occhio secco. Si può sviluppare la sindrome dell'occhio secco dopo terapia radiante se il campo di trattamento ha incluso le orbite. Problemi di xeroftalmia possono anche svilupparsi dopo lesioni che coinvolgono il quinto o il settimo nervo cranico. L'anestesia corneale è particolarmente pericolosa, poiché l'assenza di un normale riflesso di ammiccamento espone la cornea a un danno senza che la presenza di dolore permetta al paziente di accorgersene. La secchezza oculare viene trattata con applicazioni frequenti e senza restrizioni di lacrime artificiali e di lubrificanti oculari. Nei casi gravi i punti lacrimali possono essere tappati o cauterizzati per ridurre l'emissione di lacrime.

Cheratite La cheratite è una minaccia per la vista poiché è associata al rischio di offuscamento corneale, formazione di cicatrici e perforazione. Su scala mondiale le due cause principali di cecità da cheratite sono il tracoma conseguente all'infezione da *Chlamydia* e il deficit di vitamina A correlato alla malnutrizione. Negli Stati Uniti la causa principale di infezione e ulcerazione corneale consiste nell'utilizzo di lenti a contatto. Queste dovrebbero essere usate in presenza di infezioni oculari attive. Nella valutazione della cornea è importante differenziare un'infezione superficiale (*cheratocongiuntivite*) da un'infezione più profonda o da processo ulcerativo più grave. Quest'ultimo si accompagna a una maggiore perdita della vista, a dolore, a fotofobia, a rossore e a secrezioni. L'esame con la lampada a fessura mostra una rottura dell'epitelio corneale, un infiltrato opalescente o un ascesso nello stroma e una reazione cellulare infiammatoria nella camera anteriore. Nei casi gravi ammassi di pus in fondo alla camera anteriore provocano l'ipopion. Una terapia antibiotica immediata su base empirica dovrebbe essere iniziata dopo che siano state eseguite raschiature della cornea per effettuare le colorazioni di Gram e Giemsa e l'esame colturale. Antibiotici per uso topico resi più potenti sono molto efficaci, specialmente se a essi si aggiungono, in caso di necessità, antibiotici sottocongiuntivali. L'infezione fungina è comune nei climi caldo-umidi, specialmente dopo penetrazione nella cornea di materiale proveniente da piante o vegetali.

Herpes simplex Gli *herpesvirus* sono la causa principale di cecità da cheratite. La maggior parte degli adulti americani presenta anticorpi sierici contro l'herpes simplex; ciò sta a indicare una precedente infezione virale (Cap. 172). La primitiva infezione oculare generalmente è causata da herpes simplex di tipo 1, piuttosto che di tipo 2. Si manifesta come una blefarocongiuntivite follicolare unilaterale, facilmente confusa con la congiuntivite da adenovirus, anche se vescicole significative appaiono nel derma perioculare o nella congiuntiva. Una forma dendritica di ulcerazione dell'epitelio corneale, evidenziata dalla colorazione con fluoresceina, è patognomica di un'infezione da herpesvirus ma si osserva soltanto in una minoranza delle infezioni primitive. Una recidiva di infezione oculare si verifica per riattivazione di virus latenti. L'eruzione virale nell'epitelio della cornea può provocare la tipica forma dendritica da herpes. Il coinvolgimento dello stroma corneale provoca edema, vascolarizzazione e iridociclite. La cheratite da herpes è trattata con agenti antivirali topici, cicloplegici e aciclovir per via orale. I glucocorticodi per uso topico sono efficienti nell'attenuare la formazione di cicatrici a livello corneale, ma devono essere utilizzati con estrema cautela poiché esiste il rischio di liquefazione della cornea e di perforazione. I glucocorticodi per uso topico comportano anche il rischio di prolungare l'infezione e di provocare il glaucoma.

Herpes zoster L'herpes zoster da riattivazione del virus della varicella latente provoca un quadro dermatomerico di dermatite vescicolare dolorosa. I sintomi oculari possono verificarsi dopo l'eruzione da zoster in qualsiasi branca del nervo trigemino, ma sono particolarmente comuni quando le vescicole si formano sul naso, riflettendo il coinvolgimento del nervo nasociliare (VI paio) (segno di Hutchinson). L'herpes zoster oftalmico provoca una forma dendritica corneale che può essere difficile da distinguere da quella dovuta a herpes simplex. La cheratite stromale, l'uveite anteriore, l'aumentata pressione intraoculare, le paralisi dei nervi motori oculari, la necrosi acuta della retina, la formazione di cicatrici posterpetiche e la nevralgia sono altre comuni sequele. L'herpes zoster oftalmico viene trattato con agenti antivirali e cicloplegici. Nei casi gravi possono essere utilizzati anche gli steroidi per prevenire la perdita permanente della vista a causa della cicatrizzazione corneale.

Episclerite L'episclerite è un'infiammazione dell'episclera, uno strato sottile di tessuto connettivo fra la congiuntiva e la sclera. L'episclerite è simile alla congiuntivite ma è un processo più localizzato e non si hanno secrezioni. La maggior parte dei casi di episclerite è di tipo idiopatico, ma alcune forme si verificano nel contesto di disturbi autoimmunitari. La *sclerite* si riferisce a un processo infiammatorio più profondo e grave, frequentemente associato a malattie del tessuto connettivo come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso, la poliarterite nodosa, la granulomatosi di Wegener, la policondrite recidivante. L'infiammazione e l'ispessimento della sclera possono essere diffusi o nodulari. Nelle forme di sclerite anteriore il globo assume un colore violaceo e il paziente lamenta un'accentuata tensione oculare e dolore. Il dolore da sclerite posteriore e il rossore associato possono essere meno marcati, ma si osservano spesso proptosi, versamento coroideo, ridotta motilità e perdita della vista. L'episclerite e la sclerite devono essere trattate con antinfiammatori non steroidei. Se questi agenti non sono sufficientemente efficaci, può rendersi necessaria una terapia topica o anche sistemica con glucocorticoidi, specialmente se è presente un processo autoimmunitario sottostante.

Uveite L'uveite che coinvolge le strutture anteriori dell'occhio viene denominata *irite* o *iridociclite*. La diagnosi richiede l'esame con lampada a fessura per identificare le cellule infiammatorie che si trovano immerse nell'umore acqueo o depositate sull'endotelio corneale (precipitati cheratici). L'uveite anteriore si sviluppa nella sarcoidosi, nella spondilite anchilosante, nell'artrite reumatoide giovanile, nella malattia infiammatoria intestinale, nella psoriasi, nella sindrome di Reiter e nella malattia di Behçet. Si associa anche a infezione da herpesvirus, sifilide, malattia di Lyme, oncocercosi, tubercolosi e lebbra. Anche se l'uveite anteriore può riscontrarsi in associazione con numerose patologie, nessuna causa effettiva è in grado di spiegare la maggior parte dei casi. Per questo motivo la valutazione tramite esami di laboratorio è solitamente riservata ai pazienti che hanno un'uveite anteriore recidivante o importante. Il trattamento è volto a ridurre l'infiammazione e la cicatrizzazione tramite un utilizzo intelligente dei glucocorticoidi topici. La dilatazione della pupilla riduce il dolore e previene la formazione di sinechie.

Uveite posteriore L'uveite posteriore viene diagnosticata osservando l'infiammazione del vitreo, della retina o della coroide durante l'esame del fondo dell'occhio. È più probabile che l'uveite anteriore si associ a un disturbo sistemico identificabile. Alcuni pazienti sono affetti da panuveite o da infiammazione di entrambi i segmenti anteriore e posteriore dell'occhio. L'uveite posteriore è la manifestazione di una malattia autoimmunitaria come la sarcoidosi, la malattia di Behçet o la sindrome di Vogt-Kojanagi-Harada, oppure di una malattia infiammatoria intestinale (Fig. 29-4). Si accompagna anche a disturbi come la toxoplasmosi, l'oncocercosi, la cisticercosi, la coccidioidomicosi, la toxocariasi e l'istoplasmosi; le infezioni causate da microrganismi come *Candida, Pneumocystis carinii, Cryptococcus, Aspergillus*, herpesvirus, citomegalovirus (vedi Fig. 175-1) e altre malattie come la sifilide, la malattia di Lyme, la tubercolosi, la malattia da graffio di gatto, la malattia di Whipple, la brucellosi. Nella sclerosi multipla alterazioni infiammatorie croniche possono svilupparsi all'estrema periferia della retina (pars planitis o uveite intermedia).

Glaucoma ad angolo acuto Il glaucoma ad angolo acuto è una causa rara e frequentemente non riconosciuta di occhio rosso e dolente. Occhi suscettibili hanno una camera anteriore poco profonda, o perché l'occhio ha una lunghezza assiale breve (iperopia) o perché il cristallino si è allargato per il graduale sviluppo di cataratta. Quando la pupilla diventa mediamente dilatata, l'iride periferica blocca il deflusso dell'umore acqueo attraverso l'angolo della camera anteriore e la pressione intraoculare aumenta in mo-

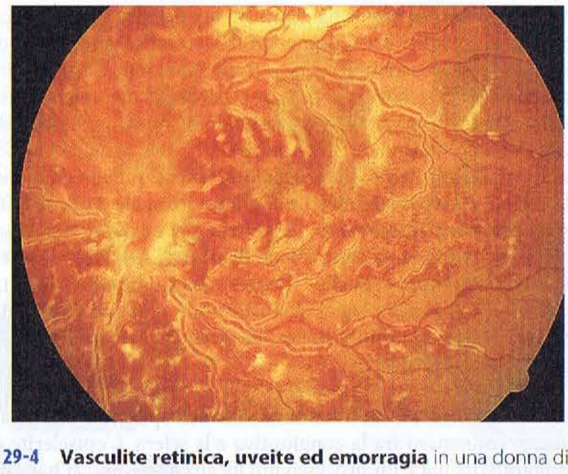


FIGURA 29-4 Vasculite retinica, uveite ed emorragia in una donna di 32 anni affetta da malattia di Crohn. Da notare che le vene sono incrostate da un essudato biancastro. L'acuità migliorò da 20/400 a 20/20 in seguito a trattamento con metilprednisolone per via endovenosa.

do brusco, causando dolore, iniezione congiuntivale, edema corneale, oscuramenti del campo visivo e visione a macchie. In alcuni pazienti i sintomi oculari sono mascherati dalla presenza di nausea, vomito o cefalea, spingendo così a una ricerca infruttuosa di malattie addominali o neurologiche. La diagnosi è posta misurando la pressione intraoculare durante un attacco acuto oppure misurando il restringimento dell'angolo della camera mediante speciali lenti a contatto con uno specchio. La chiusura acuta dell'angolo viene trattata con acetazolamide per via orale o endovenosa, con β-bloccanti per uso topico, analoghi delle prostaglandine, agonisti α_2-adrenergici e pilocarpina per indurre miosi. Se queste misure falliscono, può essere utilizzato il laser per creare un pertugio nell'iride periferica al fine di alleviare il blocco pupillare. Molti medici sono riluttanti a dilatare di routine le pupille dei pazienti per eseguire l'esame del fondo dell'occhio, poiché temono che ciò possa scatenare un glaucoma ad angolo chiuso. Il rischio in realtà è veramente limitato ed è più che mai compensato dai potenziali benefici che il paziente può trarre dalla scoperta di una lesione occulta del fondo dell'occhio, visibile soltanto attraverso una dilatazione completa della pupilla. Inoltre, un singolo attacco di chiusura dell'angolo dopo dilatazione farmacologica raramente causa qualsiasi tipo di danno permanente all'occhio e serve come test di stimolazione per identificare i pazienti affetti da restringimento dell'angolo che trarrebbero beneficio da un'iridectomia profilattica con il laser.

Endoftalmite L'endoftalmite si verifica in seguito a infezioni batteriche, virali, fungine o parassitarie delle strutture interne dell'occhio. Solitamente si acquisisce per passaggio ematogeno da un sito remoto. I pazienti con una malattia cronica o affetti da diabete, così come i soggetti immunodepressi, specialmente quelli con anamnesi di posizionamento di catetere endovenosi o di colture ematiche positive, hanno un rischio maggiore di contrarre un'endoftalmite endogena. Anche se la maggior parte dei pazienti ha dolore oculare e iniezione congiuntivale, la perdita della vista è talvolta l'unico sintomo. Emboli settici, da una valvulopatia o da un ascesso dentale, che raggiungono la circolazione retinica, possono dar luogo a un'endoftalmite. Emorragie retiniche bianche che si ritrovano al centro della retina (macchie di Roth) sono considerate patognomoniche di endocardite batterica subacuta, ma possono anche comparire nella leucemia, nel diabete e in molte altre condizioni. L'endoftalmite si verifica anche come complicanza di un intervento chirurgico oculare e, occasionalmente, mesi o persino anni dopo l'operazione. Una penetrazione occulta di un corpo estraneo e un trauma misconosciuto al globo oculare devono essere presi in considerazione in qualsiasi paziente con un'infezione o un'infiammazione intraoculare altrimenti inspiegabile.

PERDITA TRANSITORIA O IMPROVVISA DELLA VISTA

Amaurosi fugace Un attacco ischemico transitorio della retina viene chiamato amaurosi fugace (Cap. 364). Poiché il tessuto nervoso ha un metabolismo elevato, l'interruzione del flusso di sangue alla retina per più di pochi secondi dà come risultato una *cecità monoculare transitoria*, un termine utilizzato in modo interscambiabile con quello di amaurosi fugace. I pazienti descrivono un rapido calo della vista, come se scendesse una tenda, e talvolta tale situazione coinvolge solo una parte del campo visivo. L'amaurosi fugace solitamente si verifica per un embolo che si arresta all'interno di un'arteriola retinica (Fig. 29-5). Se l'embolo si rompe o riesce a passare, il flusso è riattivato e la visione torna molto velocemente a

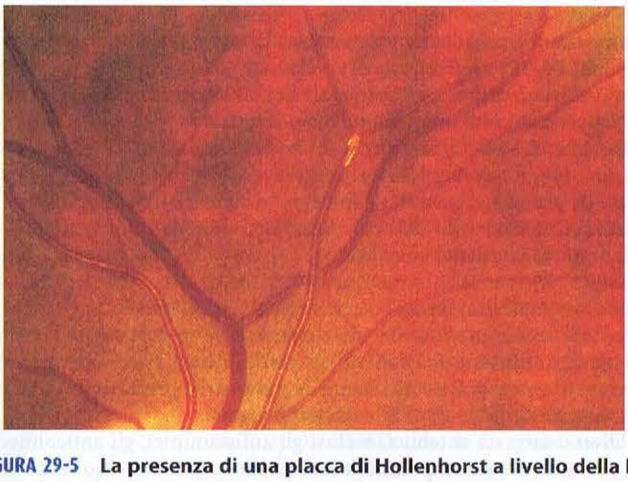


FIGURA 29-5 La presenza di una placca di Hollenhorst a livello della biforcazione di una arteriola retinica è indicativa di un processo di embolizzazione in atto, che origina verosimilmente dall'arteria carotide, dai grossi vasi arteriosi o dal cuore.

uno stato normale senza danni permanenti. Un'interruzione prolungata del flusso sanguigno provoca un infarto della parte più interna della retina. L'oftalmoscopio evidenzia zone biancastre ed edematose all'interno della retina che seguono la distribuzione dei rami delle arterie retiniche. La completa occlusione dell'arteria centrale della retina provoca un arresto del flusso di sangue, con aspetto lattiginoso della retina e fovea di colore rosso-ciliegia (Fig. 29-6). Gli emboli sono composti di colesterolo (placca di Hollenhorst), calcio o detriti di fibrina e piastrine. La più comune sorgente è una placca aterosclerotica nell'arteria carotide o nell'aorta, anche se gli emboli possono originare dal cuore, specialmente in pazienti affetti da disturbi valvolari, da fibrillazione atriale o da anormalità della cinetica ventricolare.

In rari casi l'amaurosi fugace si verifica per una bassa pressione di perfusione dell'arteria centrale della retina in un paziente con una stenosi critica dell'arteria carotide ipsilaterale e per un flusso collaterale scarso attraverso il circolo di Willis. In questa situazione l'amaurosi fugace si sviluppa quando si verifica un calo modesto nella pressione sistemica o un lieve peggioramento della stenosi carotidea. Talvolta si osserva una perdita motoria o sensitiva controlaterale che indica una concomitante ischemia cerebrale emisferica.

La compromissione, per occlusione, dell'irrorazione arteriosa retinica si riscontra raramente in associazione con emicrania retinica, lupus eritematoso, presenza di anticorpi anticardiolipina (Fig. 29-6), condizioni di deficit di anticoagulanti (proteina S, proteina C e antitrombina III), gravidanza, abuso di stupefacenti per via endovenosa, discrasie ematiche, disprotidemie e arterite temporale.

Una marcata *ipertensione sistemica* causa sclerosi delle arteriole retiniche, emorragie a scheggia, infarti focali dello strato di fibre ottiche (essudati cotonosi) e perdita di lipidi e liquidi (essudato duro) all'interno della macula (Fig. 29-7). Nella crisi ipertensiva una perdita improvvisa della vista può risultare da un vasospamo delle arteriole retiniche con conseguen-

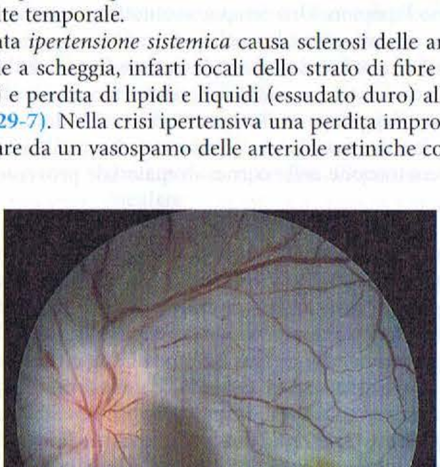


FIGURA 29-6 Occlusione dell'arteria retinica centrale associata a neuropatia ottica ischemica in una donna di 19 anni che presentava un titolo elevato di anticorpi anticardiolipina. Da notare la macchia arancione (invece che rosso-ciliegia) corrispondente alla fovea e la placca retinica in sede temporale rispetto alla papilla.

FIGURA 29-7 Retinopatia ipertensiva con caratteristiche emorragie "a fiamma" ("a scheggia") diffuse ed essudati cotonosi (infarti nello strato delle fibre nervose) in un paziente con cefalea e pressione arteriosa di 234/120.

te ischemia retinica. Inoltre, l'ipertensione acuta può provocare una perdita della vista per il rigonfiamento ischemico della papilla ottica. I pazienti affetti da retinopatia ipertensiva acuta dovrebbero essere trattati diminuendo la pressione arteriosa. Comunque, la pressione arteriosa non dovrebbe essere ridotta precipitosamente, a causa del rischio di infarto della papilla ottica da ipoperfusione improvvisa.

L'occlusione della vena retinica centrale o di un suo ramo può provocare oscuramenti visivi prolungati che assomigliano a quelli descritti dai pazienti affetti da amaurosi fugace. Le vene sembrano rigonfie perché congeste di sangue e flebitiche, con numerose emorragie retiniche (Fig. 29-8). In alcuni pazienti il flusso venoso viene recuperato spontaneamente, mentre in altri evolve in una franca ostruzione con estensione dell'emorragia retinica, infarto e perdita della vista. L'occlusione venosa della retina è spesso idiopatica, ma l'ipertensione, il diabete e il glaucoma sono fattori di rischio importanti. La policitemia, la trombocitemia o altri fattori che portano a uno stato di ipercoagulabilità sottostante devono essere corretti. La terapia con acido acetilsalicilico può essere di beneficio.

Neuropatia ottica ischemica anteriore La neuropatia ottica ischemica anteriore è causata da un flusso di sangue insufficiente attraverso le arterie ciliari posteriori che irrorano la papilla ottica. Produce una perdita di vista spesso improvvisa, senza dolore, monoculare, anche se i pazienti talvolta riferiscono un peggioramento improvviso. La papilla ottica appare rigonfia e circondata da emorragie a scheggia dello strato di fibre nervose (Fig. 29-9). La neuropatia ottica ischemica anteriore viene suddivisa in due forme, arteriosa e non arteriosa. La forma non arteriosa è la più comune. Non è stata identificata una causa specifica, anche se il diabete e l'ipertensione sono fattori di rischio frequenti. Non è disponibile alcun trattamento. Circa il 5% dei pazienti, specialmente al di sopra dei 60 anni, sviluppa la forma arteriosa in associazione con l'arterite a cellule giganti (arterite temporale; Cap. 319). È necessario identificare al più presto i pazienti affetti da neuropatia ottica ischemica anteriore arteriosa affinché possa essere iniziata una terapia immediata con glucocorticoidi per prevenire la cecità nel secondo occhio. Sintomi di polimialgia reu-

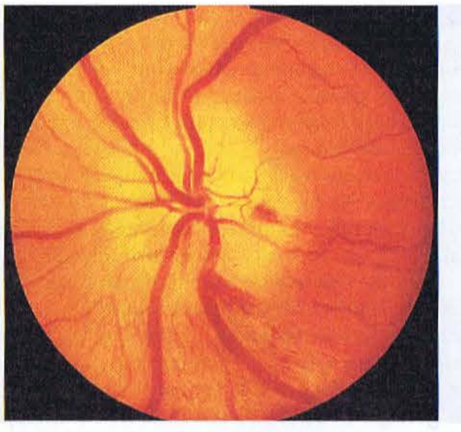


FIGURA 29-9 Neuropatia ottica ischemica anteriore causata da arterite temporale in una donna di 78 anni con edema e pallore della papilla, emorragia, deficit visivo, mialgia e velocità di eritrosedimentazione di 86 mm/ora.

matica possono essere presenti e solitamente sono elevate sia la velocità di eritrosedimentazione (VES) sia la proteina C-reattiva.In un paziente affetto da perdita visiva da sospetta neuropatia ottica ischemica anteriore arteriosa, la biopsia dell'arteria temporale è assolutamente necessaria per confermare la diagnosi, ma il trattamento con glucocorticoidi deve essere iniziato senza aspettare l'esito della biopsia. La diagnosi di neuropatia ottica ischemica anteriore arteriosa è difficile da sostenere in presenza di una biopsia dell'arteria temporale negativa, ma tali casi possono verificarsi.

Neuropatia ottica posteriore Si tratta di una causa infrequente di perdita acuta della visione. È causata dalla combinazione di una grave anemia e ipotensione, che causa un infarto del nervo ottico retrobulbare. Sono stati riferiti casi di neuropatia ottica ischemica posteriore in seguito a una massiva perdita di sangue durante un intervento chirurgico, un trauma che aveva quasi dissanguato il paziente, emorragie gastrointestinali e dialisi renale. Il fondo dell'occhio appare normale; ciò nonostante si sviluppa rigonfiamento della papilla ottica se il processo si estende abbastanza anteriormente. La visione può essere salvata in alcuni pazienti tramite un'immediata trasfusione di sangue e la correzione della situazione ipotensiva.

Neurite ottica La neurite ottica è un comune disturbo infiammatorio del nervo ottico. In uno studio relativo al trattamento della neurite ottica (Optic Neuritis Treatment Trial, ONTT), l'età media dei pazienti era di 32 anni, il 77% di questi era composto da donne, il 92% riferiva dolore oculare (specialmente associato ai movimenti oculari) e il 35% presentava un rigonfiamento della papilla ottica. Nella maggior parte dei pazienti l'evento demielinizzante si collocava nella zona retrobulbare e il fondo oculare appariva normale a un primo esame (Fig. 29-10), anche se il pallore della papilla ottica si sviluppava poi lentamente nei mesi seguenti.

Praticamente tutti i pazienti vanno incontro a un recupero graduale della visione dopo un episodio singolo di neurite ottica, anche senza trattamento. Questa caratteristica è così tipica di questo disturbo che se non si verifica un marcato miglioramento della visione dopo il primo attacco di

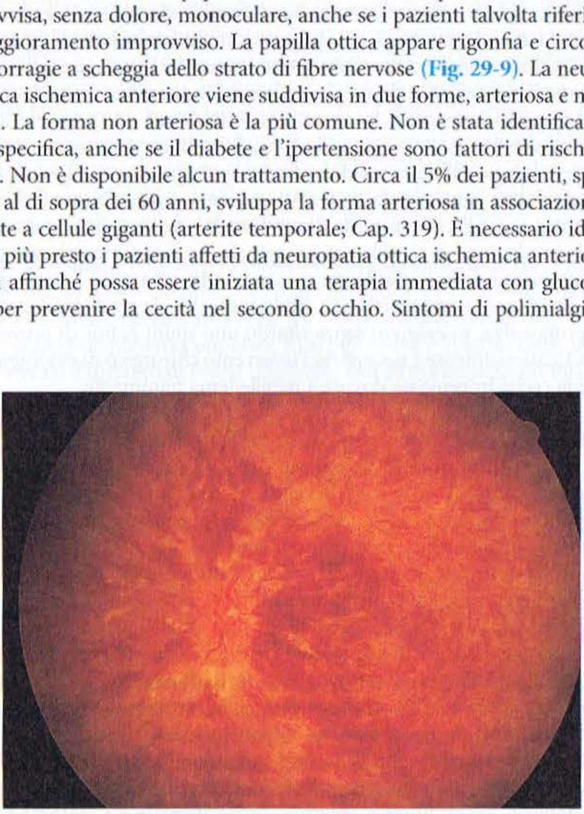


FIGURA 29-8 L'occlusione della vena centrale può provocare una massiva emorragia retinica ("sangue e tuono"), ischemia e perdita del visus.

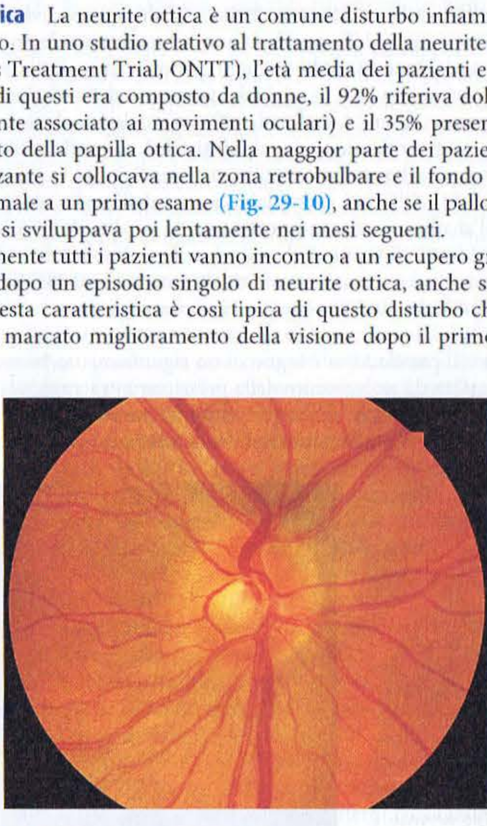


FIGURA 29-10 Neurite ottica retrobulbare caratterizzata inizialmente da normalità del reperto oftalmoscopico (da cui il detto: "il dottore non vede nulla e il paziente neppure"). L'atrofia ottica si sviluppa dopo attacchi gravi o ripetuti.

neurite ottica, tale assenza porta a dubitare della diagnosi originaria. Somministrazioni di metilprednisolone per via endovenosa ad alte dosi (250 mg ogni 6 ore per 3 giorni), seguite da prednisone per os (1 mg/die per kg di peso corporeo per 11 giorni), conducono a un recupero della funzione visiva più veloce, sebbene l'acuità visiva raggiunta alla fine del trattamento (6 mesi più tardi) non sia diversa.

In alcuni casi la neurite ottica resta un evento isolato. Tuttavia lo studio ONTT ha dimostrato che nei successivi 10 anni la probabilità cumulativa che si sviluppi una sclerosi multipla clinicamente definita è pari al 38%. Nei pazienti in cui l'imaging cerebrale con risonanza magnetica (RM) evidenzia due o più placche di demielinizzazione, il trattamento con interferone β-1a è in grado di ritardare lo sviluppo di ulteriori lesioni. Riassumendo, per tutti i pazienti colpiti da un primo attacco di neurite ottica è consigliabile eseguire la RM. Quando la perdita visiva è grave (superiore a 20/100), la terapia con glucocorticoidi, prima per via endovenosa e poi per via orale, accelera la guarigione. Se la RM evidenzia lesioni multiple deve essere proposto al paziente un trattamento con interferone β-1a.

Neuropatia ottica ereditaria di Leber La neuropatia ottica ereditaria di Leber è una malattia che colpisce gli adulti giovani, caratterizzata dall'insorgenza graduale di una grave perdita della vista in un occhio nell'arco di poche settimane, non accompagnata da dolore. La malattia evolve poi nelle settimane e nei mesi seguenti, coinvolgendo con analoghe modalità l'altro occhio. In fase acuta la papilla ottica appare leggermente pletorica con una superfiicie capillare caratterizzata da teleangectasie, ma non si riscontra una positività vascolare all'angiografia con fluoresceina. Alla fine si sviluppa atrofia ottica. La neuropatia ottica di Leber è causata da una mutazione puntiforme del codone 11778 del gene mitocondriale che codifica la subunità 4 della nicotinamide adenin-dinucleotide deidrogenesi (NADH). Successivamente sono state identificate ulteriori mutazioni responsabili della malattia, soprattutto geni mitocondriali codificanti proteine coinvolte nel trasporto degli elettroni. Le mutazioni mitocondriali responsabili della neuropatia di Leber vengono ereditate per via materna da tutti i figli, ma solitamente soltanto i figli maschi sviluppano i sintomi. Non esiste alcun trattamento.

Neuropatia ottica tossica La neuropatia ottica tossica si può manifestare con una perdita acuta della visione associata a rigonfiamento bilaterale della papilla ottica e presenza di scotomi ciecocentrali. Casi clinici simili sono stati causati da etambutolo, alcol metilico, glicole etilenico (antigelo) e monossido di carbonio. Nella neuropatia ottica tossica la perdita visiva può anche svilupparsi gradualmente e provocare un'atrofia ottica senza una fase di edema della papilla ottica (Fig. 29-11). Molti agenti diversi sono stati considerati come causa della neuropatia ottica tossica, ma le prove che confermano l'associazione di molti di questi fattori alla malattia sono scarse. Quella che segue è una lista parziale dei farmaci o delle tossine che potenzialmente possono essere dannosi: disulfiram, eticlorvinol, cloramfenicolo, amiodarone, anticorpi monoclonali anti-CD3, ciprofloxacina, digitale, streptomicina, piombo, arsenico, tallio, D-penicillamina, isoniazide, emetina e sulfonamidi. Gli stati carenziali, causati dall'inedia, dal malassorbimento o dall'alcolismo, possono portare a una perdita della vista a carattere insidioso. I livelli di tiamina, di vitamina B_{12} e di folati dovrebbero essere controllati in qualsiasi paziente affetto da scotomi centrali bilaterali e pallore della papilla che eludono ogni spiegazione.

Papilledema Il papilledema è segno di un rigonfiamento bilaterale del disco ottico causato da un aumento della pressione intracranica (Fig. 29-12). La cefalea è un segno di accompagnamento frequentemente presente. Tutte le altre forme di rigonfiamento del disco ottico, caratterizzanti affezioni

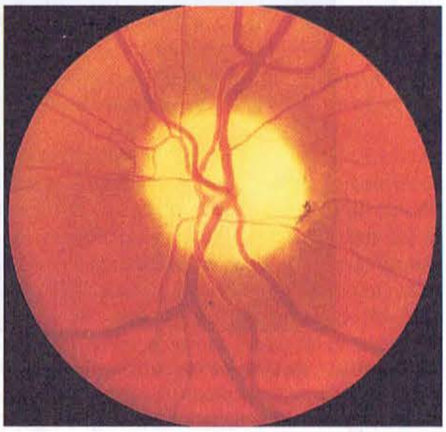


FIGURA 29-11 L'atrofia ottica non è una diagnosi specifica; con questo termine si intende la presenza contemporanea di pallore della papilla, restringimento arteriolare e distruzione dello strato delle fibre nervose. È causata da diverse patologie oculari, in particolare le neuropatie ottiche.

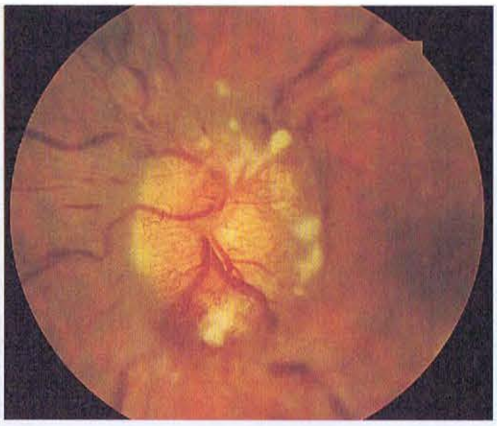


FIGURA 29-12 Papilledema. Con questo termine si intende la presenza di edema della papilla ottica conseguente a ipertensione intracranica. Il paziente era una giovane donna obesa con pseudotumor cerebri erroneamente interpretato come emicrania fino a che non fu eseguito un esame oftalmoscopico, che dimostrò la presenza di elevazione della papilla, emorragie e macchie cotonose.

che vanno, per esempio, dalla neurite ottica alla neuropatia ottica ischemica, dovrebbero essere definite "edema della papilla ottica". Questa distinzione è arbitraria ma serve a evitare confusione. Spesso è difficile differenziare il papilledema da altre forme di edema della papilla valutando semplicemente il fondo dell'occhio. La presenza di oscuramenti visivi transitori è un sintomo classico di papilledema. Tali fenomeni si possono verificare soltanto in un occhio o contemporaneamente in entrambi gli occhi. Generalmente durano alcuni secondi, ma possono persistere più a lungo se il papilledema è fulminante. Gli oscuramenti si verificano dopo bruschi cambiamenti di postura o spontaneamente. Quando gli oscuramenti sono prolungati o spontanei, il papilledema è generalmente più grave. L'acuità visiva non risulta compromessa, anche se il papilledema è importante, di lunga durata o accompagnato da edema ed emorragia maculari. Il test del campo visivo dimostra macchie cieche allargate e restrizione periferica (Fig. 29-3*F*). Nel caso di un papilledema che non recede nel tempo, la perdita del campo visivo periferico progredisce fino a sfociare in un quadro insidioso, mentre si sviluppa un'atrofia del nervo ottico. In questo quadro la riduzione del rigonfiamento della papilla ottica è un segno infausto in quanto indica che il nervo sta morendo e non che il papilledema è in via di regressione.

La valutazione del papilledema richiede l'esecuzione di esami di neuroimaging per escludere la presenza di una lesione endocranica. L'angio-RM è appropriata in casi selezionati, per diagnosticare un'occlusione di un seno venoso della dura madre o uno shunt arterovenoso. Se le indagini neuroradiologiche risultano negative, deve essere misurata la pressione di apertura subaracnoidea mediante puntura lombare. Il reperto di una pressione elevata con liquor normale è indicativo, per esclusione, della diagnosi di *pseudotumor cerebri* (ipertensione endocranica idiopatica). La maggior parte dei pazienti è costituita da donne giovani e obese. Il trattamento con un inibitore dell'anidrasi carbonica come l'acetazolamide diminuisce la pressione intracranica riducendo la produzione di liquido cerebrospinale. La riduzione del peso corporeo è estremamente importante ma spesso non ha effetto. Se l'acetazolamide e la perdita di peso non forniscono i risultati sperati e la perdita del campo visivo è progressiva, va eseguito senza ritardo uno shunt al fine di prevenire la cecità. Occasionalmente è necessario l'intervento chirurgico di emergenza per trattare la cecità improvvisa dovuta a papilledema fulminante.

Drusen della papilla Per drusen della papilla (escrescenze ialine della coroide) si intende un insieme di depositi densi all'interno della testa del nervo ottico (Fig. 29-13). Non sono in relazione con i depositi che si osservano nella retina in presenza di una degenerazione maculare correlata all'età. Le drusen della papilla ottica sono più comuni fra i discendenti delle popolazioni nordiche europee. La diagnosi è facile quando si evidenziano come particelle scintillanti sulla superficie della papilla ottica. Comunque, in molti pazienti questi depositi si nascondono al di sotto della superficie, provocando uno pseudo-papilledema. È importante riconoscere la presenza di drusen all'interno della papilla ottica per evitare esami non necessari relativi al papilledema. L'ecografia e la TC sono sensibili nella rilevazione di drusen nascoste nella papilla ottica poiché esse contengono calcio. Nella maggior parte dei pazienti la scoperta di drusen all'interno della papilla ottica è incidentale ed è anche un reperto innocuo, ma può essere causa di oscuramenti della vista. Questi depositi danno luogo a macchie cieche allargate e a scotomi a forma arcuata per danneggiamento della papilla ottica presenti sul perimetro periferico. Con l'aumentare dell'età questi cristalli tendono a diventare più su-

FIGURA 29-13 **Le escrescenze ialine della coroide** sono depositi di calcio di origine sconosciuta localizzati all'interno della papilla ottica. A volte vengono confusi con il papilledema.

perficiali, mentre si sviluppa un'atrofia della papilla ottica. È facile che si verifichino emorragie, che si sviluppino membrane neovascolari coroidee e che si abbia una neuropatia ottica ischemica anteriore in pazienti con drusen della papilla. Attualmente non esiste alcun trattamento per questa patologia.

Degenerazione del corpo vitreo La degenerazione del corpo vitreo si verifica in tutti gli individui con l'avanzare degli anni e porta a sintomi visivi. Opacità si sviluppano all'interno del vitreo, proiettando ombre fastidiose sulla retina. Mentre l'occhio si muove, si muovono anche questi corpi fluttuanti fastidiosi, con un leggero ritardo causato dall'inerzia del gel del vitreo. Queste trazioni del vitreo sulla retina provocano stimolazioni meccaniche che danno luogo alla percezione di lampi di luce. Questa fotopsia è di breve durata e confinata a un occhio, diversamente da quella bilaterale, con scintille prolungate, causata dall'emicrania corticale. La trazione del vitreo può causare una separazione improvvisa dalla retina, che comporta il manifestarsi di corpi fluttuanti e di fotopsia allarmante. Questo processo, noto come *distacco del vitreo*, è un evento involutivo frequente nelle persone anziane. Non si tratta di un processo pericoloso, anche se danneggia la retina; un esame obiettivo accurato del fondo dell'occhio dilatato è importante in qualsiasi paziente che lamenti la presenza di corpi fluttuanti o di fotopsia, al fine di evidenziare lacerazioni periferiche o perforazioni. Se vengono riscontrate queste lesioni, il laser può prevenire il distacco della retina. Talvolta una lacerazione porta alla rottura di un vaso sanguigno della retina, provocando emorragia del vitreo e una perdita della vista improvvisa. A un esame oftalmoscopico accurato il fondo dell'occhio appare nascosto da una macchia scura rosso-sangue. L'ecografia è indispensabile per esaminare la parte interna dell'occhio e per evidenziare la presenza di una lacerazione o di un distacco retinico. Se l'emorragia non si risolve spontaneamente, il vitreo può essere rimosso chirurgicamente. L'emorragia del vitreo si verifica anche per la presenza di fragili vasi neoformati che proliferano sulla superficie della retina nei diabetici, nei pazienti con anemia a cellule falciformi e in altri disturbi ischemici oculari.

Distacco di retina Il distacco di retina produce sintomi come corpi fluttuanti, lampi di luce o uno scotoma nella parte periferica del campo visivo che corrisponde al distacco della retina (Fig. 29-14). Se il distacco coinvolge la fovea, vi è un difetto di afferenza pupillare e l'acuità visiva è ridotta. Nella maggior parte dei casi il distacco di retina inizia con una perforazione, con una fluttazione o con uno squarcio nella retina periferica (distacco retinico regmatogeno). I pazienti con assottigliamento della retina periferica (degenerazione lattica) sono particolarmente vulnerabili a questo processo. Una volta che si è sviluppata una rottura all'interno della retina, il vitreo essendo liquido può liberamente occupare lo spazio sottostante la retina, separando quest'ultima dell'epitelio pigmentato. La combinazione di trazione del vitreo sulla superficie della retina e passaggio liquido al di sotto della retina porta a un distacco inarrestabile. I pazienti con una storia di miopia, di trauma o di estrazione pregressa di cataratta sono i soggetti a un maggior rischio di distacco di retina. La diagnosi viene confermata da un esame oftalmoscopico con occhio dilatato.

Emicrania classica o neurologica (Vedi anche Cap. 15) L'emicrania classica solitamente si verifica con la comparsa di un'aurea visiva che dura circa 20 minuti. In un attacco tipico, un piccolo disturbo centrale nel campo visivo si diffonde verso la periferia, lasciando uno scotoma transitorio sulla sua scia. Il margine in espansione dello scotoma dell'emicrania ha un profilo scintillante, "danzante" o a zig-zag, che evoca i "bastioni di una città fortificata" e che quindi viene denominato "spettro di fortificazione". Le descrizioni di questo "spettro di fortificazione" fatte dai pazienti variano notevolmente e possono essere confuse con un'amaurosi fugace. I fenomeni caratteristici dell'emicrania solitamente durano più a lungo e vengono percepiti da entrambi gli occhi, mentre l'amaurosi fugace è più breve e si verifica soltanto in un occhio. I fenomeni emicranici, inoltre, si presentano e persistono anche al buio o a occhi chiusi. Generalmente essi restano confinati all'emicampo visivo di destra o a quello di sinistra, ma talvolta entrambi i campi visivi sono coinvolti contemporaneamente. I pazienti spesso riferiscono una lunga storia di attacchi simili. Dopo la scomparsa dei sintomi visivi si sviluppa cefalea nella maggior parte dei pazienti.

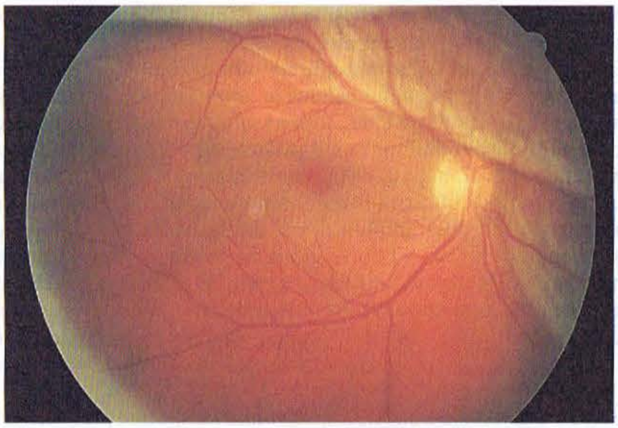


FIGURA 29-14 **Il distacco di retina** assume l'aspetto di un foglio sollevato di tessuto retinico con la presenza di pieghe. In questo paziente la fovea era risparmiata e l'acuità visiva era normale, anche se il distacco superiore aveva provocato uno scotoma inferiore.

Attacchi ischemici transitori L'insufficienza dell'arteria vertebrobasilare può dar luogo a sintomi visivi acuti omonimi. Molti pazienti descrivono erroneamente i loro sintomi come se si verificassero nell'occhio sinistro o nell'occhio destro, quando in realtà coinvolgono l'emicampo sinistro o destro di entrambi gli occhi. L'interruzione dell'apporto di sangue alla corteccia visiva provoca un improvviso offuscamento od oscuramento della visione, talvolta accompagnato da lampi di luce o da altri fenomeni positivi che mimano quelli associati all'emicrania. Gli attacchi ischemici corticali sono di durata inferiore rispetto all'emicrania, si verificano per la prima volta in pazienti più anziani e non sono seguiti da cefalea. Possono essere associati a segni di ischemia del tronco cerebrale come diplopia, vertigini, parestesie, debolezza o disartria.

Ictus L'ictus si verifica quando vi è un'interruzione dell'apporto di sangue alla corteccia visiva da parte dell'arteria cerebrale posteriore per un periodo prolungato di tempo. L'unico reperto all'esame obiettivo consiste in un difetto omonimo del campo visivo che scompare bruscamente al meridiano verticale. Un infarto del lobo occipitale è solitamente causato da un'occlusione di natura trombotica del sistema vertebrobasilare, da un embolo o da una dissezione. Un'emorragia lobare, un tumore, un ascesso o una malformazione artero-venosa sono altre cause comuni di perdita visiva corticale emianoptica.

Perdita visiva fittizia La perdita visiva fittizia (funzionale, non organica) si verifica in pazienti isterici o che simulano una malattia. Quest'ultima categoria comprende in gran parte soggetti che traggono soddisfazione dal simulare la malattia, desiderano uno speciale trattamento o fingono la perdita della vista per ricavarne un beneficio economico. Una diagnosi di questo genere va sospettata quando l'anamnesi è atipica, i reperti all'esame obiettivo sono inconsistenti e contraddittori e altre incongruenze emergono a una valutazione più approfondita o può essere identificato come causa della malattia un vantaggio secondario. In una società conflittuale come quella attuale, il fine fraudolento volto a ottenere un risarcimento può condurre a una perdita epidemica della vista di natura artificiosa.

PERDITA DELLA VISTA CRONICA

Cataratta La cataratta rappresenta un offuscamento del cristallino sufficiente a ridurre la vista. La maggior parte delle cataratte si sviluppa lentamente come risultato dell'invecchiamento, portando a un graduale deficit della visione. La formazione della cataratta si verifica più rapidamente nei pazienti con una storia di trauma oculare, di uveite o di diabete mellito. Le cataratte sono acquisite in una serie di malattie genetiche, come la distrofia miotonica, la neurofibromatosi di tipo 2 e la galattosemia. La radioterapia e il trattamento con glucocorticoidi possono provocare come effetto collaterale la cataratta. Le cataratte che si associano a terapia radiante e glucocorticoidi hanno una localizzazione subcapsulare posteriore che è tipica. Si può mettere in evidenza l'esistenza della cataratta notando un riflesso rosso deficitario quando si

guarda attraverso un oftalmoscopio la luce riflessa dal fondo oculare o tramite l'esame dell'occhio dilatato eseguito con la lampada a fessura.

L'unico trattamento esistente per la cataratta è l'estrazione chirurgica del cristallino opacizzato. Più di un milione di interventi per cataratta vengono eseguiti ogni anno negli Stati Uniti. L'intervento generalmente viene eseguito in anestesia locale retrobulbare con il paziente sveglio. Una lente di plastica o di silicone viene quindi posta all'interno della capsula lenticolare vuota nella camera posteriore, sostituendo così la lente naturale e permettendo un rapido recupero della vista. In più del 95% dei pazienti che si sottopongono all'estrazione di cataratta si può verificare un miglioramento della visione. In molti pazienti la capsula lenticolare rimasta all'interno dell'occhio dopo l'estrazione della cataratta può offuscarsi, causando un deficit visivo secondario. Si procede allora a effettuare, utilizzando il laser, una piccola apertura all'interno della capsula lenticolare per consentire una visione nitida.

Glaucoma Il glaucoma è una neuropatia ottica lentamente progressiva, insidiosa, che si associa generalmente a un aumento cronico della pressione intraoculare. Fra gli afroamericani è la causa principale di cecità. Il meccanismo attraverso il quale un aumento della pressione oculare comporta una lesione del nervo ottico non è stato ancora compreso. Gli assoni che entrano nelle regioni inferotemporale e superotemporale del nervo ottico sono i primi a essere danneggiati, provocando la tipica comparsa di uno scotoma arcuato al test perimetrico. A mano a mano che le fibre vengono distrutte, il contorno nervoso della papilla ottica si riduce e l'infossamento fisiologico all'interno della papilla si allarga (Fig. 29-15). Questo processo viene definito genericamente "infossamento patologico". Il diametro tra infossamento e papilla è espresso come rapporto, per esempio 0,2/1. Questo rapporto varia notevolmente nei soggetti normali, rendendo difficile la diagnosi di glaucoma che si basi semplicemente sull'osservazione di un infossamento ottico insolitamente largo e profondo. Una documentazione accurata di esami ripetuti prospettici è utile. Nel paziente con infossamento fisiologico questo resta stabile, mentre nel paziente affetto da glaucoma si allarga progressivamente con gli anni. Anche l'evidenza della perdita del campo visivo alla perimetria computerizzata contribuisce alla diagnosi di glaucoma. In ultimo, la maggior parte dei pazienti affetti da glaucoma ha una pressione intraoculare elevata. Comunque, molti pazienti con infossamento glaucomatoso tipico e perdita del campo visivo ha una pressione intraoculare che apparentemente non supera mai il limite normale di 20 mmHg (questa forma viene definita glaucoma a bassa tensione).

Nel glaucoma ad angolo acuto l'occhio è rosso e dolente a causa dell'improvviso e grave aumento della pressione intraoculare. I casi di questo genere, tuttavia, rappresentano soltanto una minoranza di pazienti affetti da glaucoma. La maggior parte dei pazienti affetti da glaucoma ha gli angoli della camera anteriore aperti. La causa dell'aumento della pressione intraoculare nel glaucoma ad angolo aperto è sconosciuta, ma nelle forme ereditarie è associata a mutazioni genetiche.

Il glaucoma è generalmente indolore (eccezion fatta per quello ad angolo acuto). L'acuità della fovea è risparmiata fino agli stadi terminali della malattia. Per queste ragioni, danni gravi e irreversibili possono verificarsi prima che il paziente o il medico abbiano riconosciuto il glaucoma stesso. Lo screening dei pazienti affetti da glaucoma, che comprende la valutazione del rapporto fra infossamento e papilla ottica all'oftalmoscopio e la misurazione della pressione intraoculare, è di vitale importanza. Il glaucoma viene trattato mediante somministrazione topica di agonisti adrenergici, agonisti colinergici, β-bloccanti e analoghi delle prostaglandine. Talvolta

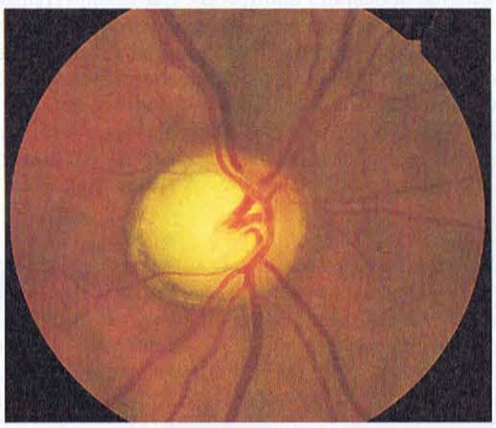


FIGURA 29-15 **Il glaucoma provoca un infossamento "a coppa"** della papilla ottica perché la rima neurale viene distrutta provocando un allargamento e un'escavazione a forma di coppa della zona centrale. In questo paziente il rapporto fra coppa e papilla è di circa 0,7/1.

FIGURA 29-16 **La degenerazione maculare senile** inizia con l'accumulo di drusen nella macula. Questi accumuli appaiono come depositi giallastri diffusi localizzati in sede subretinica.

l'assorbimento sistemico dei β-bloccanti instillati in gocce nell'occhio può essere sufficiente per provocare effetti collaterali come bradicardia, ipotensione, blocco cardiaco, broncospasmo o depressione. Gli inibitori dell'anidrasi carbonica a uso topico o per somministrazione orale vengono utilizzati per ridurre la pressione intraoculare diminuendo la produzione di umore acqueo. Il trattamento con laser dell'ammasso trabecolare all'interno dell'angolo della camera anteriore migliora il deflusso dell'umore dall'occhio. Se i trattamenti medici o con laser non riescono ad arrestare il danno al nervo ottico causato dal glaucoma, deve essere realizzato chirurgicamente un filtro (trabecolectomia), oppure si posiziona una valvola, per permettere la liberazione di umore acqueo dall'occhio in modo controllato.

Degenerazione maculare La degenerazione maculare è la causa più frequente di perdita visiva bilaterale centrale graduale e non dolorosa fra le persone anziane. Il vecchio termine di "degenerazione maculare senile" è inteso da molti pazienti in termini poco lusinghieri e quindi viene spesso sostituito con "degenerazione maculare correlata all'età". Può verificarsi in una forma non essudativa (secca) o in una forma essudativa (umida). L'infiammazione può essere importante in entrambe le forme di degenerazione maculare; recenti dati genetici indicano che la suscettibilità è associata alle varianti del gene per il fattore H del complemento, un inibitore della via alternativa del complemento. Il processo non essudativo inizia con l'accumulo di depositi extracellulari (drusen) al di sotto dell'epitelio pigmentato retinico. All'esame con l'oftalmoscopio questi depositi sono pleomorfi ma generalmente appaiono come piccole lesioni distinte di colore giallo che si raggruppano all'interno della macula (Fig. 29-16). Col tempo queste lesioni si ingrandiscono, diventano più numerose e confluenti. L'epitelio pigmentato della retina si stacca in modo focale e diventa atrofico, provocando perdita della vista per interferenza con la funzione dei fotorecettori. Il trattamento con vitamine C ed E, β-carotene e zinco può ritardare la degenerazione maculare non essudativa o secca.

La degenerazione maculare di tipo essudativo, che si sviluppa soltanto in una minoranza di pazienti, si verifica quando una neovascolarizzazione sviluppatasi dalla coroide attraverso difetti presenti nella membrana di Bruch si estende nello spazio virtuale al di sotto dell'epitelio pigmentato della retina. L'infiltrazione di questi piccoli vasi provoca un sollevamento della retina e dell'epitelio pigmentato, con la distorsione della vista (metamorfopsia) e l'instaurarsi di una visione sfocata. Anche se l'insorgenza di questi sintomi è lentamente graduale, l'emorragia proveniente dalle membrane neovascolari coroidee sottostanti la retina provoca talvolta una perdita acuta della visione. Le membrane neovascolari difficilmente possono essere scorte all'esame del fondo dell'occhio poiché si trovano al di sotto della retina. L'angiografia con fluoresceina è estremamente utile per riuscire a rilevarle. Le membrane neovascolari vengono trattate con la terapia fotodinamica o con iniezioni intraoculari di antagonisti del fattore di crescita endoteliale vascolare. I tentativi chirurgici di rimuovere le membrane al di sotto della retina nel caso della degenerazione maculare correlata all'età non hanno procurato un miglioramento della visione nella maggior parte dei pazienti. Comunque, i risultati sono stati più incoraggianti per quanto riguarda i pazienti con membrane neovascolari coroidee affetti da sindrome oculare da istoplasmosi.

Emorragie maggiori o ripetute della retina causate dalle membrane neovascolari danno luogo a fibrosi, a sviluppo di una cicatrice maculare rotondeggiante (disciforme) e a perdita permanente della visione centrale.

Corioretinopatia sierosa centrale La corioretinopatia sierosa centrale colpisce prevalentemente i maschi fra i 20 e i 50 anni. L'infiltrazione di liqui-

do sieroso proveniente dalla coroide provoca un piccolo distacco localizzato dell'epitelio pigmentato della retina e della retina neurosensoriale. Questi distacchi provocano sintomi acuti o cronici di metamorfopsia e causano una visione sfocata quando viene coinvolta la macula. Sono difficili da visualizzare con un oftalmoscopio diretto poiché la retina che si distacca è trasparente ed è solo lievemente sollevata. La diagnosi di corioretinopatia sierosa centrale viene posta facilmente ricorrendo all'angiografia con fluoresceina, che dimostra tratti simili a ruscelletti colorati all'interno dello spazio sottoretinico. La causa della corioretinopatia sierosa centrale è sconosciuta. I sintomi possono risolversi spontaneamente con riattacco della retina, ma un distacco ricorrente è comune. Alcuni pazienti affetti da questo disturbo hanno tratto beneficio dalla fotocoagulazione mediante laser.

Retinopatia diabetica La retinopatia diabetica era un disturbo raro fino al 1921, quando la scoperta dell'insulina migliorò in modo drastico l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da diabete mellito. Attualmente è una delle cause principali di cecità negli Stati Uniti. La retinopatia che si accompagna al diabete impiega anni per svilupparsi ma compare in quasi tutti i casi. L'esame regolare del fondo dell'occhio dilatato è assolutamente indispensabile in qualsiasi paziente affetto da diabete. Nella retinopatia diabetica avanzata la proliferazione della neovascolarizzazione porta a cecità per emorragia del vitreo, distacco di retina e glaucoma (vedi Fig. 338-9). Si possono evitare queste complicanze nella maggior parte dei pazienti ricorrendo alla fotocoagulazione panretinica tramite laser, che deve essere eseguita in un momento opportuno di evoluzione del disturbo. **Le manifestazioni e il trattamento della retinopatia diabetica sono ulteriormente discussi nel capitolo 338.**

Retinite pigmentosa Il termine "retinite pigmentosa" è un termine generico che viene utilizzato per diverse distrofie che coinvolgono i coni e i bastoncelli, caratterizzate da una progressiva cecità notturna (nictalopia), da una riduzione del campo visivo accompagnata da scotoma ad anello, da una perdita dell'acuità visiva e da un elettroretinogramma (ERG) patologico. Si verifica sporadicamente o in quadri di ereditarietà autosomica recessiva, dominante o legata al sesso. Depositi irregolari neri di pigmento ammassato nella periferia della retina, denominati *spicole ossee* poiché assomigliano vagamente alle spicole delle ossa spugnose, conferiscono il nome alla malattia (Fig. 29-17). In effetti si tratta di una denominazione impropria poiché la retinite pigmentosa non è un processo infiammatorio. Nella maggior parte dei casi il disturbo è causato da una mutazione del gene della rodopsina, il fotopigmento dei bastoncelli, oppure del gene della periferina, una glicoproteina localizzata negli strati più esterni dei fotorecettori. La vitamina A (15 000 UI/die) ritarda leggermente il peggioramento osservabile all'ERG nei pazienti con retinite pigmentosa, ma non arreca benefici per quanto concerne l'acuità visiva o i campi visivi. Alcune forme di retinite pigmentosa si verificano in associazione con patologie rare, sistemiche ed ereditarie (degenerazione olivopontocerebellare, malattia di Bassen-Kornzweig, sindrome di Kearns-Sayre, malattia di Refsum). Il trattamento cronico con clorochina, idrossiclorochina e fenotiazine (specialmente tioridazina) può causare la perdita visiva per effetto di una retinopatia tossica che assomiglia alla retinite pigmentosa.

Membrana epiretinica Con il termine "membrana epiretinica" ci si riferisce a un tessuto fibrocellulare che cresce attraverso la superficie più interna della retina, provocando metamorfopsia e riducendo l'acuità visiva per distorsione della macula. All'esame retinico con l'oftalmoscopio si può osservare una membrana grinzosa e simile a cellophane sulla retina. Si riscontra una membrana epiretinica, solitamente unilaterale, nella maggior parte dei pazienti al di sopra dei 50 anni. Il più delle volte si tratta di un fenomeno idiopatico, ma in alcuni casi è il risultato di una retinopatia ipertensiva, di diabete, di distacco di retina o di trauma. Quando l'acuità visiva è ridotta a un livello di circa 6/24 (20/80), sono consigliate la vitreoctomia e una pulizia chirurgica della membrana al fine di eliminare la grinzosità della macula. La trazione di una membrana epiretinica talvolta dà luogo a una *perforazione maculare*. La maggior parte delle perforazioni maculari è comunque causata da una trazione locale del vitreo all'interno della fovea. In casi selezionati, la vitreoctomia può migliorare l'acuità visiva.

FIGURA 29-17 Retinite pigmentosa con accumuli di pigmento scuro nella zona periferica della retina, noti come "spicole ossee". È presente anche atrofia dell'epitelio pigmentoso della retina, tale da rendere ben visibile la vascolarizzazione della coroide.

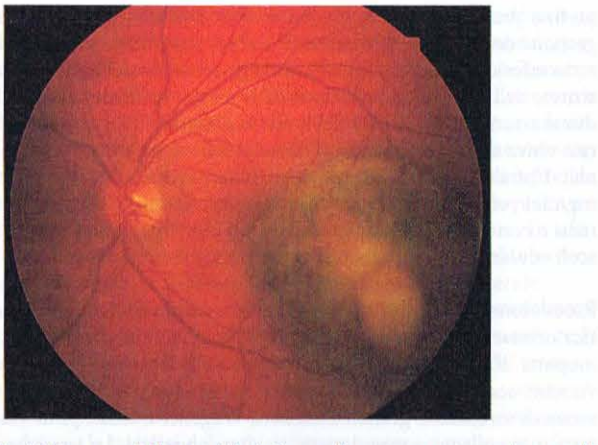


FIGURA 29-18 Melanoma della coroide in forma di massa scura sopraelevata a livello della parte inferotemporale del fondo, che risulta infiltrato proprio sopra la fovea.

Melanoma e altri tumori Il melanoma è il tumore primitivo più comune dell'occhio (Fig. 29-18). Provoca fotopsia, uno scotoma che si allarga nel tempo e perdita della vista. È spesso difficile differenziare un piccolo melanoma da un nevo coroideo benigno. È necessario compiere una serie di esami accurati per documentare la presenza di un quadro di crescita maligna. Vi sono varie opinioni relative al trattamento del melanoma. Le varie opzioni includono l'enucleazione, la resezione locale e l'irradiazione. Le *metastasi* all'occhio sono più frequenti dei tumori primitivi. I carcinomi della mammella e del polmone hanno una particolare tendenza a diffondersi alla coroide e all'iride, mentre la leucemia e il linfoma comunemente invadono i tessuti oculari. Talvolta il loro unico segno all'esame oculare è costituito da un deposito cellulare nel vitreo, che può mascherare un'uveite posteriore cronica. Un *tumore retrobulbare del nervo ottico* (meningioma, glioma) o un *tumore del chiasma* (adenoma ipofisario, meningioma) provoca una graduale perdita della vista con pochi reperti obiettivi, fatta eccezione per il pallore del disco ottico. Raramente, un'espansione improvvisa di un adenoma ipofisario per infarto o sanguinamento (*apoplessia ipofisaria*) causa una perdita visiva retrobulbare acuta con cefalea, nausea e paralisi del nervo oculomotore. È consigliabile ricorrere alla TC o alla RM in qualsiasi paziente affetto da perdita del campo visivo o da atrofia ottica se la causa resta sconosciuta dopo avere svolto un'accurata revisione anamnestica ed eseguito un completo esame dell'occhio.

PROPTOSI

Quando i bulbi oculari si presentano asimmetrici, il medico deve stabilire, in primo luogo, quale sia l'occhio anormale, ovvero se un occhio è retratto nell'orbita (*enoftalmo*) o se è l'altro che è sporgente (*esoftalmo* o *proptosi*). Un globo oculare piccolo o la sindrome di Horner possono presentarsi come un enoftalmo. Il vero enoftalmo si manifesta comunemente a seguito di traumi, di atrofia del tessuto adiposo retrobulbare o di fratture del pavimento dell'orbita. La posizione degli occhi all'interno dell'orbita viene misurata utilizzando un esoftalmomtetro di Hertel, uno strumento manuale che registra la posizione della superficie corneale anteriore in rapporto al margine orbitario laterale. Se questo strumento non è disponibile, la relativa posizione dell'occhio può essere misurata facendo curvare la testa del paziente in avanti e guardando poi le orbite. Una proptosi di soli 2 mm in un occhio è evidenziabile da questa prospettiva. Lo sviluppo di una proptosi implica una lesione occupante spazio presente all'interno dell'orbita e richiede l'esecuzione di una TC o una RM.

Oftalmopatia di Graves L'oftalmopatia di Graves è la causa più importante di esoftalmo negli adulti (Cap. 335). La proptosi è spesso asimmetrica e può

perfino presentarsi come monolaterale. L'infiammazione orbitaria e la congestione dei muscoli estrinseci dell'occhio, soprattutto del retto mediale e del retto inferiore, rendono ragione della protrusione del bulbo oculare. L'esposizione della cornea, la retrazione della palpebra, l'iniezione congiuntivale, la diminuzione della mobilità del bulbo oculare, la diplopia e la perdita di capacità visiva derivanti dalla compressione del nervo ottico sono sintomi cardinali. L'oftalmopatia di Graves viene trattata con prednisone per via orale (60 mg/die) per un mese, con la stessa terapia a dosaggio decrescente per diversi mesi e con lubrificanti topici, intervento chirurgico sulla palpebra e sui muscoli oculari o decompressione orbitaria. La terapia radiante non è efficace.

Pseudotumor orbitario Lo pseudotumor orbitario è una sindrome idiopatica orbitaria di natura infiammatoria, frequentemente confusa con l'oftalmopatia di Graves. I sintomi sono costituiti da dolore, limitazione dei movimenti oculari, proptosi e congestione. Gli esami volti ad accertare la presenza di sarcoidosi, granulomatosi di Wegener e altri tipi di vasculite orbitaria o di collageno-vasculopatie risultano negativi. Le tecniche di diagnosi per immagine spesso mostrano gonfiore dei muscoli oculari (miosite orbitaria) con tendini ingrossati. Al contrario, nell'oftalmopatia di Graves i tendini dei muscoli oculari sono generalmente risparmiati. La sindrome di Tolosa-Hunt potrebbe essere considerata come un'estensione dello pseudotumor orbitario attraverso la fessura orbitaria superiore all'interno del seno cavernoso. La diagnosi di psudotumor orbitario è difficile. La biopsia dell'orbita frequentemente evidenzia segni non specifici di infiltrazione del tessuto adiposo da parte dei linfociti, delle plasmacellule e degli eosinofili. Una risposta immediata a un tentativo terapeutico con glucocorticoidi somministrati per via sistemica fornisce indirettamente la migliore conferma della diagnosi.

Cellulite orbitaria La cellulite orbitaria provoca dolore, eritema della palpebra, proptosi, chemosi congiuntivale, motilità ridotta, acuità diminuita, difetto pupillare afferente, febbre e leucocitosi. Spesso origina dai seni paranasali, specialmente tramite diffusione per contiguità di un'infezione dal seno etmoidale attraverso la lamina papiracea dell'orbita mediale. Una storia di infezione recente delle vie aeree superiori, di sinusite cronica, di secrezioni ispessite o di disturbi dentali è significativa in qualsiasi paziente in cui si sospetti una cellulite orbitaria. Dovrebbero essere allestite colture ematiche, ma generalmente sono negative. La maggior parte dei pazienti risponde a una terapia empirica basata sulla somministrazione endovenosa di antibiotici ad ampio spettro. Talvolta la cellulite orbitaria ha un decorso gravissimo, con proptosi massiva, cecità, trombosi settica del seno cavernoso e meningite. Per evitare questa evoluzione disastrosa, la cellulite orbitaria deve essere trattata in modo aggressivo fin dai primi stadi, ricorrendo a una terapia antibiotica che include la copertura contro lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina e a tecniche di diagnosi per immagine delle orbite. Un drenaggio chirurgico immediato di un ascesso orbitario o di un ascesso da sinusite paranasale è senz'altro indicato se le funzioni del nervo ottico si deteriorano nonostante la terapia antibiotica.

Tumori I tumori dell'orbita provocano una proptosi progressiva senza dolore. I tumori primitivi più comuni sono l'emangioma, il linfangioma, il neurofibroma, la ciste dermoide, il glioma del nervo ottico, il meningioma del nervo ottico e il tumore misto benigno delle ghiandole lacrimali. Metastasi all'orbita si verificano frequentemente nel caso di carcinoma della mammella, carcinoma polmonare e linfoma. La diagnosi viene posta con agoaspirato e una radioterapia eseguita immediatamente può talvolta preservare la visione.

Fistole cavernose carotidee Le fistole cavernose carotidee con drenaggio anteriore attraverso l'orbita provocano proptosi, diplopia, glaucoma e la presenza di vasi congiuntivali arterializzati e tortuosi. Le fistole dirette sono solitamente conseguenti a trauma. Esse vengono facilmente diagnosticate grazie ai drammatici segni prodotti dallo shunt ad alto flusso e ad alta pressione. Le fistole indirette, o malformazioni durali arterovenose, si verificano più facilmente in modo spontaneo, specialmente nelle donne anziane. I segni sono più subdoli e la diagnosi sfugge frequentemente. La combinazione di una lieve proptosi, di diplopia, di aumento di volume dei muscoli e di iniezione congiuntivale viene spesso interpretata erroneamente come oftalmopatia tiroidea. Un soffio diffuso, percepito all'auscultazione della testa o riferito dal paziente, è un segno diagnostico importante da valutare. Gli esami di diagnosi per immagine evidenziano una vena oftalmica superiore allargata all'interno dell'orbita. Shunt carotidei cavernosi possono essere eliminati grazie a un'embolizzazione intravascolare.

PTOSI

Blefaroptosi La blefaroptosi consiste in un abbassamento anomalo della rima palpebrale. Una ptosi unilaterale o bilaterale può essere congenita, causata da una disgenesia del muscolo elevatore della palpebra superiore o provocata da un'inserzione anormale della sua aponeurosi all'interno della palpebra. Una ptosi acquisita può svilupparsi in modo così graduale che il paziente neanche se ne accorge. La visione di vecchie foto del paziente è d'aiuto nel datare l'insorgenza di questa manifestazione. Una storia di trauma pregresso, di chirurgia dell'occhio, di utilizzo di lenti a contatto, di diplopia e di sintomi sistemici (per es., disfagia o debolezza della muscolatura periferica) nonché un'anamnesi familiare positiva per ptosi devono essere tenute nella dovuta considerazione. Una ptosi fluttuante che peggiora verso la fine della giornata è tipica della miastenia gravis. L'esame obiettivo dovrebbe focalizzarsi sui segni evidenti di proptosi, di masse all'interno delle palpebre o deformità, di infiammazione, di non eguaglianza fra le pupille o di motilità limitata. L'ampiezza delle rime palpebrali viene misurata nello sguardo primario per quantificare il grado della ptosi. La ptosi verrà sottostimata se il paziente cerca di compensarla sollevando il sopracciglio con la contrazione del muscolo frontale.

Ptosi meccanica La ptosi meccanica si verifica in molti pazienti anziani per l'allungamento e la ridondanza della pelle delle palpebre e per la presenza di grasso sottocutaneo (dermatocalasia). Il peso eccessivo di questi tessuti che tendono a cedere provoca la caduta della palpebra. Anche l'allargamento o la deformazione della palpebra per infezione, tumore, trauma o infiammazione può dar luogo a ptosi su base puramente meccanica.

Ptosi aponeurotica La ptosi aponeurotica è una deiscenza acquisita oppure dovuta ad allungamento dei tendini aponeurotici che uniscono il muscolo elevatore al piatto tarsale della palpebra. Si verifica comunemente nei pazienti più anziani, probabilmente per la perdita di elasticà del tessuto connettivo. La ptosi aponeurotica è anche una sequela frequente del rigonfiamento della palpebra per infezione o trauma contusivo dell'orbita, chirurgia della cataratta o utilizzo di lenti a contatto rigide.

Ptosi miogena La *ptosi miogena* può essere causata da miastenia gravis (Cap. 381) e da un certo numero di miopatie gravi che si manifestano con ptosi. Il termine *oftalmoplegia esterna cronica progressiva* si riferisce a uno spettro di disturbi sistemici causati da mutazioni del DNA mitocondriale. Come implica il nome stesso, i reperti più frequenti sono una ptosi simmetrica lentamente progressiva e la limitazione dei movimenti oculari. In genere, la diplopia rappresenta un sintomo tardivo poiché tutti i movimenti oculari si riducono in modo equivalente. Nella variante di *Kearns-Sayre* si verificano alterazioni simili a quelle osservate nella retinite pigmentosa e anormalità della conduzione cardiaca. La biopsia muscolare periferica mostra caratteristiche fibre rosse frastagliate ("ragged-red fibers"). La *distrofia oculofaringea* rappresenta una particolare malattia autosomica dominante con insorgenza in età media, caratterizzata da ptosi, limitazione dei movimenti oculari e disturbi della deglutizione. La *distrofia miotonica*, un altro disturbo autosomico dominante, causa ptosi, oftalmoparesi, cataratta e retinite pigmentosa. I pazienti presentano atrofia muscolare, miotonia, calvizie frontale e anomalie cardiache.

Ptosi neurogena La ptosi neurogena è causata da una lesione che coinvolge l'innervazione di uno dei due muscoli deputati all'apertura delle palpebre: il muscolo di Müller o il muscolo elevatore della palpebra superiore. L'esame obiettivo della pupilla aiuta a decidere fra queste due possibili origini. Nella sindrome di Horner l'occhio affetto da ptosi presenta una pupilla più piccola e i movimenti oculari sono completi. Nella paralisi del nervo oculomotore l'occhio affetto da ptosi presenta una pupilla più grande o una pupilla normale. Se la pupilla è normale ma si rileva una limitazione nell'adduzione, nell'elevazione e nell'abbassamento, è probabile che si tratti di una paralisi del nervo oculomotore che risparmia la pupilla (vedi oltre). Raramente, una lesione che coinvolge il piccolo subnucleo centrale del complesso dell'oculomotore causa una ptosi bilaterale con movimenti oculari normali e pupille normali.

VISIONE DOPPIA (DIPLOPIA)

La prima cosa da verificare è se la diplopia persiste anche dopo che uno dei due occhi è stato coperto: in tal caso la diagnosi è di diplopia monoculare. La causa è solitamente intrinseca all'occhio e quindi non ha implicazioni gravi per il paziente. Anomalie corneali (per es., cheratocono, pterigio), errori di rifrazione non corretti, cataratta o trazioni della fovea possono dare origine a diplopia monoculare. Occasionalmente rappresenta un disturbo di simulazione o un disturbo psichiatrico. La diplopia che diminuisce coprendo uno dei due occhi è una diploplia a carattere binoculare ed è causata da un'alterazione dell'allineamento degli occhi. In questi casi occorre eseguire un accertamento relativo alla natura della visione doppia (se si tratta di una visione pura da lato a lato oppure di un disposizione parziale verticale delle immagini), alle modalità di insorgenza, alla durata, all'intermittenza, alle variazioni diurne e ai sintomi neurologici o sistemici associati. Se il paziente è affetto da diplopia mentre viene esaminato, il test della motilità metterà in evidenza un deficit che corrisponde ai sintomi accusati dal paziente. Comun-

que, limitazioni subdole delle escursioni oculari sono spesso difficili da evidenziare. Per esempio, un paziente con una lieve paresi del nervo abducente sinistro può compiere apparentemente tutti i movimenti oculari, anche se lamenta una diplopia orizzontale nello sguardo verso sinistra. In questa situazione il test di copertura rappresenta un metodo più sensibile per dimostrare il disallineamento oculare. Tale test dovrebbe essere svolto con lo sguardo in posizione primaria e poi con la testa girata e inclinata in ciascuna direzione. Nell'esempio sopra riportato il test di copertura con la testa ruotata a destra dovrebbe massimizzare lo spostamento di fissazione evocato dal test.

Talvolta un test di copertura eseguito in un paziente asintomatico durante un esame di routine mette in evidenza una deviazione oculare. Se i movimenti oculari sono completi e il disallineamento oculare è uguale in tutte le direzioni dello sguardo (deviazione concomitante), la diagnosi è quella di strabismo. In questa condizione, che affligge circa l'1% della popolazione, la fusione delle immagini provenienti da entrambi gli occhi è inesistente già nell'infanzia o nella prima adolescenza. Per evitare la diplopia viene soppressa la visione da parte dell'occhio non dominante. In alcuni bambini questo meccanismo porta a una visione deficitaria (ambliopia od occhio "pigro") nell'occhio deviato.

La diplopia binoculare è causata da un ampio gruppo di processi: infettivi, neoplastici, metabolici, degenerativi, infiammatori e vascolari. Si deve stabilire se la diplopia è all'origine di carattere neurogeno o se è dovuta a una limitazione della rotazione dei globi oculari per un disturbo localizzato all'orbita. Uno pseudotumor orbitale, una miosite, un'infezione, un tumore, una malattia tiroidea e un intrappolamento muscolare (per es., per una frattura esplosiva) possono causare una diplopia restrittiva. La diagnosi viene confermata eseguendo un test di adduzione forzata in sede ambulatoriale. Dopo avere applicato un anestetico topico, il medico afferra l'occhio del paziente con un piccolo forcipe e lo tira nella direzione del deficit motorio. Se la rotazione del globo è impedita da una sorta di legamento, significa che è presente un processo restrittivo. La diagnosi di limitazione della rotazione dei globi oculari viene posta riconoscendo altri segni associati e altri sintomi di alterazione orbitaria locale, in associazione con i reperti ottenibili con le tecniche di imaging.

Miastenia gravis (Vedi anche Cap. 381) La miastenia gravis è una delle cause principali di diplopia. La diplopia è spesso intermittente, variabile e non è confinata a nessuna distribuzione nervosa specifica oculomotoria. Le pupille sono sempre normali, mentre in genere coesiste ptosi fluttuante. Molti pazienti presentano una forma puramente oculare del disturbo, senza evidenze di debolezza muscolare sistemica. La diagnosi può essere confermata da un'iniezione endovenosa di edrofonio o attraverso un test di ricerca di anticorpi antirecettore nicotinico per l'acetilcolina. Risultati negativi di questi test non escludono la diagnosi di miastenia gravis. Il *botulismo* per avvelenamento da cibo o attraverso una ferita può simulare la miastenia oculare.

Dopo che sono state escluse una malattia restrittiva dell'orbita e la miastenia gravis, la causa più probabile di diplopia binoculare è rappresentata dalla lesione di uno dei nervi cranici che innervano i muscoli extraoculari.

Nervo oculomotore Il nervo oculomotore (III paio dei nervi cranici) innerva i muscoli retti mediale, inferiore e superiore, l'obliquo inferiore, l'elevatore superiore della palpebra e lo sfintere dell'iride. Una lesione che causa una paralisi totale del nervo oculomotore provoca ptosi, dà origine a dilatazione della pupilla e lascia l'occhio in una posizione "abbassata e verso l'esterno", dovuta all'azione incontrastata del retto laterale e dell'obliquo superiore. Questa combinazione di segni è molto evidente. Più difficile è la diagnosi di una paralisi del nervo oculomotore agli stadi iniziali o di una paralisi parziale. In questi casi può verificarsi ogni combinazione di ptosi, dilatazione della pupilla e debolezza dei muscoli oculari causata dalla compromissione del nervo oculomotore. Esami ripetuti durante la fase di evoluzione della paralisi e un elevato indice di sospetto consentono di evitare che la diagnosi sfugga. Il presentarsi di una paralisi del nervo oculomotore associata a un qualsiasi grado di coinvolgimento pupillare, specialmente se accompagnata da dolore, fa sorgere il sospetto di una lesione compressiva, come un tumore o un aneurisma del circolo di Willis. Si dovrebbe eseguire un esame neuroradiologico, insieme a un'angiografia mediante TC o RM. Occasionalmente, per escludere un aneurisma, è necessario eseguire un'angiografia convenzionale.

Una lesione del nucleo dell'oculomotore nella parte rostrale del mesencefalo produce segni che differiscono da quelli causati da una lesione del nervo. Si ha in tal caso una ptosi bilaterale perché il muscolo elevatore è innervato da un singolo subnucleo centrale. Si ha inoltre una debolezza del retto superiore controlaterale in quanto questo muscolo è innervato dal nucleo dell'oculomotore situato dalla parte opposta. Talvolta entrambi i retti superiori sono deboli. Paralisi nucleari isolate dell'oculomotore sono rare. Solitamente l'esame neurologico mette in evidenza segni ulteriori che indicano un danno troncoencefalico da infarto, emorragia, tumore o infezione.

Il danno alle strutture che circondano i fascicoli del nervo oculomotore che discendono attraverso il mesencefalo è conosciuto con una serie di eponimi classici. La *sindrome di Nothnagel* consiste in un danno al peduncolo cerebellare superiore che causa una paralisi ipsilaterale dell'oculomotore e un'atassia cerebellare controlaterale. Nella *sindrome di Benedikt* una lesione del nucleo rosso provoca una paralisi dell'oculomotore ipsilaterale con tremore, corea e atetosi controlaterali. La *sindrome di Claude* comprende caratteristiche di entrambe le sindromi sopra menzionate ed è dovuta a un danno sia del nucleo rosso sia del peduncolo cerebrale superiore. In ultimo, nella *sindrome di Weber* si ha un danno al peduncolo cerebrale che causa paralisi dell'oculomotore ipsilaterale con emiparesi controlaterale.

Nello spazio subaracnoideo il nervo oculomotore è vulnerabile a processi patologici quali aneurismi, meningite, tumori, infarti e compressione. Nell'erniazione cerebrale il nervo viene intrappolato fra il margine del tentorio e l'uncus del lobo temporale. La paralisi oculomotoria può anche verificarsi per una torsione del mesencefalo o un'emorragia durante l'erniazione. Nel seno cavernoso la paralisi dell'oculomotore insorge per un aneurisma carotideo, per una fistola cavernosa carotidea, per una trombosi del seno cavernoso, per un tumore (adenoma ipofisario, meningioma, metastasi), per un'infezione da herpes zoster o nel contesto della sindrome di Tolosa-Hunt.

L'eziologia di una paralisi isolata dell'oculomotore che risparmia la pupilla spesso resta sconosciuta anche dopo avere svolto indagini di diagnostica per immagine dell'encefalo ed esami di laboratorio molto dettagliati. Si pensa che la maggior parte dei casi sia conseguente a un infarto microvascolare del nervo, in qualche punto lungo il suo decorso dal mesencefalo all'orbita. Solitamente il paziente si lamenta per la presenza di dolore. Il diabete, l'ipertensione e i disturbi vascolari sono i principali fattori di rischio. Di regola si ha un recupero spontaneo in un periodo di tempo di alcuni mesi. Se questo non accade o compaiono nuovi segni o sintomi, la diagnosi di paralisi del nervo oculomotore di carattere microvascolare deve essere riconsiderata. Una rigenerazione aberrante si verifica comunemente quando il nervo oculomotore è danneggiato da un trauma o da una compressione (dovuta a tumore o aneurisma). Il collegamento alterato con il muscolo elevatore e con il muscolo retto che si verifica nella rigenerazione delle fibre dà luogo a un'elevazione della palpebra durante lo sguardo verso il basso o in fase di adduzione. Si ha inoltre costrizione della pupilla durante i tentativi di adduzione, elevazione o abbassamento del globo oculare. La rigenerazione aberrante non si verifica dopo paralisi dell'oculomotore per infarto microvascolare e ciò può comportare errori diagnostici.

Nervo trocleare Il IV nervo cranico ha origine nel mesencefalo, appena caudalmente al complesso del nervo oculomotore. Le sue fibre fuoriescono dorsalmente e si incrociano per andare a innervare l'obliquo superiore controlaterale. Le azioni principali di questo muscolo sono quelle di abbassare e di far ruotare verso l'interno il globo oculare. Una paralisi di questo muscolo, quindi, dà un quadro di ipertropia ed exciclotorsione. La ciclotorsione viene notata raramente dai pazienti. Invece, generalmente, essi si lamentano di una diplopia verticale, specialmente durante la lettura o quanto guardano verso il basso. La diplopia verticale è anche accentuata dall'inclinazione della testa verso il lato della paralisi e alleviata quando si inclina la testa nella direzione opposta. Questo "test di testa inclinata" è un aspetto diagnostico cardinale.

La paralisi isolata del nervo trocleare può essere dovuta a tutte le cause elencate precedentemente per la paralisi del nervo oculomotore, fatta eccezione per l'aneurisma. Il nervo trocleare è particolarmente suscettibile a danni conseguenti a trauma cranico senza fratture esposte. Si ritiene che il margine libero del tentorio si spinga contro il nervo durante l'urto concussivo. La maggior parte delle paralisi isolate del nervo trocleare più isolate sono di origine idiopatica e quindi vengono diagnosticate per esclusione come "microvascolari". Un miglioramento spontaneo si verifica in un periodo di tempo di mesi nella maggior parte dei pazienti. Un prisma a base inferiore accuratamente applicato agli occhiali del paziente (come le lenti di apposizione di Fresnel) può costituire una misura temporanea per alleviare la diplopia. Se la paralisi non si risolve, gli occhi possono essere riallineati mediante indebolimento del muscolo obliquo inferiore.

Nervo abducente Il nervo abducente (VI paio dei nervi cranici) innerva il muscolo retto laterale. Una paralisi di questo nervo provoca diplopia orizzontale che peggiora quando il paziente guarda verso il lato della lesione. Una lesione nucleare ha conseguenze diverse poiché il nucleo dell'abducente contiene interneuroni che proiettano, attraverso il fascicolo longitudinale mediale, al subnucleo del retto mediale del complesso oculomotore controlaterale. Di conseguenza, una lesione del nucleo dell'abducente produce una paralisi completa dello sguardo laterale, per debolezza sia del retto laterale ipsilaterale sia del retto mediale controlaterale. La *sindrome di Foville*, conseguente a un danno pontino dorsale, comprende una paralisi dello

sguardo laterale, una paralisi facciale ipsilaterale e un'emiparesi controlaterale provocata da un danno delle fibre corticospinali discendenti. La *sindrome di Millard-Gubler* è causata da un danno alla regione pontina ventrale e ha caratteristiche simili, fatta eccezione per i reperti oculari. Vi è soltanto una debolezza del retto laterale, al posto di una paralisi dello sguardo, poiché è leso il fascicolo dell'abducente più che il nucleo del nervo. Un infarto, un tumore, un'emorragia, una malformazione vascolare e la sclerosi multipla sono le cause più comuni di paralisi troncoencefalica dell'abducente.

Dopo avere lasciato la regione ventrale del ponte, il nervo abducente decorre in avanti lungo il clivus per passare attraverso la dura all'apice petroso, dove entra nel seno cavernoso. Lungo il suo decorso subaracnoideo il nervo è suscettibile di interessamento da meningite, tumore (meningioma, cordoma, meningite carcinomatosa), emorragia subaracnoidea, trauma e compressione da aneurisma o da parte di vasi dolicoectasici. All'apice petroso le mastoiditi possono provocare sordità, dolore e una paralisi dell'abducente ipsilaterale (*sindrome di Gradenigo*). All'interno del seno cavernoso il nervo può essere coinvolto da un aneurisma carotideo, da una fistola cavernosa carotidea, da un tumore (adenoma ipofisario, meningioma, carcinoma nasofaringeo), da un'infezione da herpes o dalla sindrome di Tolosa-Hunt.

Una paralisi dell'abducente unilaterale o bilaterale è un segno classico di aumento della pressione intracranica. La diagnosi può essere confermata se si osserva papilledema all'esame del fondo dell'occhio. Il meccanismo alla base di questo fenomeno è ancora dibattuto, ma è probabilmente correlato a una dislocazione del tronco cerebrale in senso rostro-caudale. Lo stesso fenomeno causa una paralisi dell'abducente per diminuzione della pressione intracranica (per es., dopo rachicentesi, anestesia spinale o fuoriuscita spontanea durale di liquido cerebrospinale.

La terapia della paralisi dell'abducente richiede una correzione immediata della causa sottostante. Comunque, l'eziologia resta oscura in molte circostanze, nonostante una valutazione accurata. Come già detto per quanto riguarda la paralisi isolata del trocleare o dell'oculomotore, nella maggior parte dei casi si tratta probabilmente di infarti microvascolari che si verificano di frequente nel contesto della patologia diabetica o di altri fattori di rischio vascolari. Alcuni pazienti possono sviluppare una mononeurite post-infettiva (per es., in seguito a influenza virale). L'occlusione di un occhio tramite applicazione di una benda o l'applicazione di un prisma per un periodo di tempo limitato riduce la diplopia fintanto che la paralisi non si risolve. Se il recupero è incompleto, un intervento chirurgico sui muscoli oculari è in grado quasi sempre di riallineare gli occhi, almeno nella posizione primaria. Un paziente con paralisi dell'abducente che non va incontro a un miglioramento deve essere rivalutato per la probabile esistenza di un'eziologia occulta (per es., cordoma, meningite carcinomatosa, fistola cavernosa carotidea, miastenia gravis).

Paralisi multiple dei nervi oculomotori Le paralisi multiple dei nervi oculomotori non dovrebbero essere attribuite automaticamente a eventi microvascolari spontanei che colpiscono più di un nervo cranico alla volta. In realtà questa coincidenza importante si verifica, specialmente nei pazienti diabetici, ma la diagnosi viene stabilita soltanto retrospettivamente dopo aver considerato in modo esaustivo tutte le altre alternative diagnostiche. La diagnostica per immagini cerebrale deve essere indirizzata sul seno cavernoso, sulla fessura orbitaria superiore e sull'apice orbitario, dove tutti e tre i nervi oculomotori sono in stretta vicinanza. Nel diabetico o in un ospite compromesso le infezioni fungine (da *Aspergillus*, Mucorales, *Cryptococcus*) sono una causa frequente di paralisi multiple dei nervi oculomotori. Nei pazienti affetti da un tumore maligno la meningite carcinomatosa è una diagnosi molto probabile. L'esame citologico può essere negativo nonostante la raccolta ripetuta di campioni di liquor. Anche la sindrome miastenica di Lambert-Eaton associata al cancro può provocare oftalmoplegia. L'arterite a cellule giganti (temporale) si manifesta occasionalmente con diplopia per paralisi di origine ischemica dei muscoli extraoculari. La sindrome di Fisher, una variante oculare della sindrome di Guillain-Barré, può provocare oftalmoplegia con areflessia e atassia. Spesso l'atassia è lieve e i riflessi sono normali. Nel 50% dei casi è possibile individuare anticorpi antigangliosidi (GQ1b).

Disturbi dello sguardo di origine sopranucleare I disturbi dello sguardo di origine sopranucleare sono spesso interpretati erroneamente come paralisi multiple dei nervi oculomotori. Per esempio, l'encefalopatia di Wernicke può provocare un nistagmo e un deficit parziale nello sguardo orizzontale e in quello verticale che mima una paralisi combinata del nervo abducente e dell'oculomotore. Questo disturbo si verifica in pazienti malnutriti o negli alcolisti e può essere reversibile grazie alla somministrazione di tiamina. Un infarto, un'emorragia, un tumore, la sclerosi multipla, un'encefalite, una vasculite e la malattia di Whipple sono altre cause importanti di paralisi sopranucleare dello sguardo. I disturbi dello sguardo verticale, specialmente i movimenti saccadici dello sguardo verso il basso, sono manifestazioni precoci di una paralisi sopranucleare progressiva. I movimenti fluidi di inseguimento vengono coinvolti più tardi nel corso della malattia. Anche la malattia di Parkinson, la corea di Huntington e la degenerazione olivopontocerebellare possono coinvolgere lo sguardo verticale.

L'*area frontale oculare* della corteccia cerebrale è coinvolta nella generazione dei movimenti saccadici in direzione controlaterale. Dopo un infarto emisferico gli occhi solitamente sono deviati verso il lato della lesione poiché si ha un'azione incontrastata dell'area frontale oculare nell'emisfero illeso. Col tempo questo deficit si risolve. Le crisi comiziali generalmente hanno un effetto opposto: gli occhi si allontanano in modo coniugato dal focolaio irritativo. Le *lesioni parietali* compromettono i movimenti fluidi di inseguimento (smooth pursit) di bersagli che si muovono verso il lato della lesione. Lesioni parietali bilaterali provocano la *sindrome di Bálint*, caratterizzata da deficit della coordinazione occhio-mano (atassia ottica), difficoltà nell'iniziare i movimenti oculari volontari (aprassia oculare) e disorientamento spaziale (simultaneoagnosia).

Movimenti orizzontali dello sguardo Gli stimoli corticali discendenti che mediano lo sguardo orizzontale convergono in ultima istanza a livello del ponte. I neuroni della formazione reticolare pontina paramediana sono responsabili del controllo dello sguardo coniugato nello stesso lato. Essi proiettano direttamente al nucleo abducente ipsilaterale. Una lesione della formazione reticolare pontina paramediana o del nucleo abducente provoca una paralisi dello sguardo coniugato ipsilaterale. Lesioni in entrambe queste sedi producono sindromi cliniche pressoché identiche, con l'eccezione rappresentata dalla stimolazione vestibolare (manovra oculocefalica o irrigazione calorica) che evoca un movimento coniugato laterale degli occhi nei pazienti con lesioni della formazione reticolare pontina paramediana, ma non nei pazienti con lesione del nucleo abducente.

OFTALMOPLEGIA INTERNUCLEARE L'oftalmoplegia internucleare è il risultato di un danno al fascicolo longitudinale mediale ascendente che dal nucleo abducente del ponte si porta al nucleo oculomotore del mesencefalo (di qui il termine "internucleare"). Un danno alle fibre che trasportano il segnale coniugato dagli interneuroni dell'abducente ai motoneuroni del retto mediale controlaterale dà luogo a un deficit dell'adduzione nel tentativo di sguardo laterale. Per esempio, un paziente con oftalmoplegia internucleare sinistra presenterà movimenti di abduzione dell'occhio sinistro rallentati o assenti (Fig. 29-19). Un paziente affetto da un danno bilaterale al fascicolo longitudinale mediale presenterà un'oftalmoplegia internucleare bilaterale. La sclerosi multipla è la causa più comune, anche se un tumore, un ictus, un trauma e ogni altro processo che coinvolge il tronco encefalico possono essere responsabili di queste situazioni. La *sindrome uno e mezzo* è causata da una lesione combinata del fascicolo longitudinale mediale e del nucleo abducente ipsilaterale. L'unico movimento oculare del paziente in direzione orizzontale è l'abduzione dell'occhio dal lato opposto.

Movimenti verticali dello sguardo Lo sguardo verticale è controllato a livello del mesencefalo. I circuiti neuronali coinvolti nei disturbi dello sguardo verticale non sono del tutto noti, ma lesioni del nucleo rostrale interstiziale del fascicolo longitudinale mediale e del nucleo interstiziale di Cajal provocano una paresi sopranucleare dello sguardo verso l'alto, verso il basso, o di tutti i movimenti verticali degli occhi. Un'ischemia distale dell'arteria basilare è l'eziologia più comune. La *deviazione obliqua* si manifesta con un disallineamento verticale degli occhi, solitamente costante in tutte le posizioni dello sguardo. Questo reperto ha un valore localizzatorio poco rilevante poiché la deviazione obliqua si verifica in seguito a lesioni in regioni molto sparse del tronco cerebrale e del cervelletto.

SINDROME DI PARINAUD La sindrome di Parinaud (sindrome dorsale del mesencefalo) è costituita da un disturbo dello sguardo verticale di origine sopranucleare dovuto a un danno della commissura posteriore. È un segno classico di idrocefalo da stenosi dell'acquedotto. Anche i tumori della regione pineale, la cisticercosi e un ictus possono essere causa della sindrome di Parinaud. Le caratteristiche di tale sindrome comprendono perdita dello sguardo verso l'alto (e talvolta verso il basso), nistagmo da convergenza-retrazione quando il paziente tenta di indirizzare lo sguardo verso l'alto, deviazione oculare verso il basso (segno del "sole calante"), retrazione delle palpebre (segno di Collier), deviazione obliqua, pseudoparalisi dell'abducente e dissociazione tra reazione pupillare alla luce e *near-reflex*.

Nistagmo Il nistagmo è un'oscillazione ritmica degli occhi che si verifica normalmente per una stimolazione vestibolare e optocinetica o in circostanze patologiche in una grande varietà di malattie (Cap. 22). Ano-

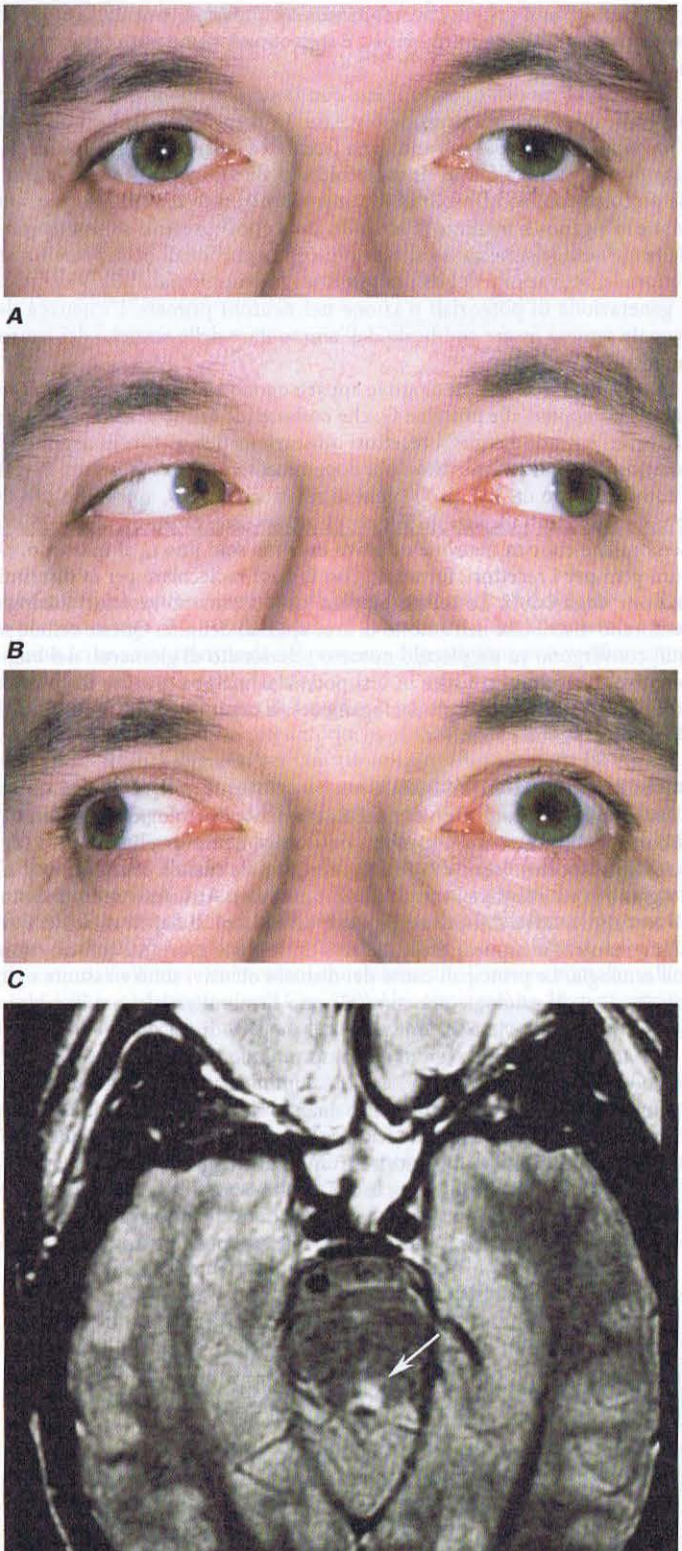


FIGURA 29-19 **Oftalmoplegia internucleare sinistra.** ***A.*** Nella posizione primitiva dello sguardo gli occhi appaiono normali. ***B.*** Lo sguardo orizzontale verso sinistra è intatto. ***C.*** A seguito del tentativo di spostare lo sguardo orizzontalmente verso destra, l'occhio sinistro non riesce a compiere l'adduzione. Nei pazienti con compromissione lieve l'occhio può parzialmente addurre, o più lentamente del normale. Nell'occhio abdotto è in genere presente nistagmo. ***D.*** Immagine RM assiale pesata in T2 a livello del ponte che mostra una placca di demielinizzazione nel fascicolo longitudinale mediale sinistro (*freccia*).

malie degli occhi o dei nervi ottici, presenti alla nascita o acquisite nella fanciullezza, possono produrre un nistagmo complesso, con caratteri di pendolarismo irregolare (sinusoidale) e presenza di scosse. Questo nistagmo viene generalmente denominato *nistagmo sensoriale congenito*. Si tratta di un termine inadeguato, poiché perfino nei bambini con lesioni congenite il nistagmo non compare fino a diversi mesi di età. Il *nistagmo motorio congenito*, che si presenta simile al precedente, si sviluppa in assenza di qualsiasi anomalia sensoriale del sistema visivo. Anche nel nistagmo motorio congenito vi è riduzione dell'acutezza visiva, forse a causa del nistagmo in sé; tuttavia, raramente si rilevano valori inferiori a 20/200.

NISTAGMO CON SCATTO Il nistagmo con scatto (*jerk nystagmus*) è caratterizzato dallo sguardo che lentamente si sposta in una direzione diversa da quella che dovrebbe avere per fissare l'oggetto, seguito da un movimento saccadico di correzione molto rapido. Per convenzione, il nistagmo viene indicato in base alla fase rapida. Il nistagmo con scatto può avvenire verso il basso, verso l'alto, in direzione orizzontale (da sinistra a destra) e in senso torsionale. Il quadro del nistagmo può variare con la posizione dello sguardo. Alcuni pazienti possono addirittura ignorare il nistagmo. Altri lamentano una percezione soggettiva di movimento dell'ambiente in avanti e indietro (oscillopsia), corrispondente al loro nistagmo. Un nistagmo fine può essere difficile da rilevare durante un esame grossolano degli occhi. L'osservazione di movimenti nistagmoidi della papilla ottica all'oftalmoscopio è un modo sensibile per riuscire a identificare gradi lievi di nistagmo.

NISTAGMO EVOCATO DALLO SGUARDO Il nistagmo evocato dallo sguardo è la più comune forma di nistagmo con scatto. Quando si tengono gli occhi in posizione eccentrica rispetto alle orbite, essi mostrano una naturale tendenza a tornare nella posizione primaria. Il soggetto opera un compenso attraverso un movimento saccadico di correzione per mantenere la posizione deviata degli occhi. Molti pazienti normali hanno un leggero nistagmo evocato dallo sguardo. Un nistagmo eccessivo evocato dallo sguardo può essere indotto da alcuni farmaci (sedativi, anticonvulsivanti, alcol), da paresi muscolare o miastenia, da un disturbo demielinizzante o da lesioni dell'angolo pontocerebellare, del tronco cerebrale e del cervelletto.

NISTAGMO VESTIBOLARE Il *nistagmo vestibolare* è causato da una disfunzione del labirinto (malattia di Ménière), del nervo vestibolare o del nucleo del nervo vestibolare all'interno del tronco cerebrale. Il nistagmo vestibolare periferico spesso si manifesta con attacchi distinti, accompagnati da sintomi di nausea e vertigini. Si possono associare acufeni e perdita dell'udito. Spostamenti improvvisi della posizione della testa possono provocare o aggravare i sintomi.

NISTAGMO CHE BATTE VERSO IL BASSO Un *nistagmo che batte verso il basso* si verifica in seguito a lesioni in prossimità della giunzione craniocervicale (malformazione di Chiari, invaginazione basilare). Si osserva anche nell'ictus del tronco encefalico o del cervelletto, nell'intossicazione da litio o da anticonvulsivanti e nella sclerosi multipla. Un *nistagmo che batte verso l'alto* si associa a un danno del segmento pontino provocato da ictus, demielinizzazione o da un tumore.

Opsoclono L'opsoclono è un raro e grave disturbo dei movimenti oculari che consiste in scariche di movimenti saccadici consecutivi (saccadomania). Quando i movimenti saccadici riguardano solo il piano orizzontale si preferisce utilizzare il termine *flutter oculare*. Ciò può verificarsi in seguito a encefaliti virali o traumi, oppure può rappresentare un effetto paraneoplastico di un neuroblastoma, di carcinomi mammari e di altre neoplasie maligne. È stato anche osservato come fenomeno benigno e transitorio in pazienti per altri versi in condizioni di buona salute.

BIBLIOGRAFIA

ALBERT DM et al (eds): *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2007

BALCER LJ et al: Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. Neurology 68:1299, 2007

GARIANO RF, GARDNER TW: Retinal angiogenesis in development and disease. Nature 438:960, 2005

ROSENFELD PJ et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 355:1419, 2006

RUTAR T et al: Ophthalmic manifestations of infections caused by the USA300 clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ophthalmology 113:1455, 2006

30 Disturbi dell'odorato, del gusto e dell'udito

Anil K. Lalwani

ODORATO

Il senso dell'odorato determina l'aroma e l'appetibilità di cibo e bevande. Opera, insieme con il sistema trigeminale, come un monitor per le sostanze chimiche inalate, compresi i composti pericolosi come il gas naturale, il fumo e gli inquinanti presenti nell'aria. Una disfunzione olfattiva colpisce circa l'1% delle persone di età inferiore ai 60 anni e oltre la metà dei soggetti di età superiore.

DEFINIZIONI

L'*odorato* è la percezione degli odori attraverso il naso. Il *gusto* è la percezione di salato, dolce, acido o amaro attraverso la lingua. Le sensazioni correlate che si provano mangiando, come la percezione di freddo, caldo e irritazione, sono mediate dalle afferenze trigeminali, glossofaringee e vagali a livello di naso, cavità orale, lingua, faringe e laringe. L'*aroma* è la complessa interazione fra sensazione somatica, del gusto e dell'odorato. I termini che definiscono i disturbi dell'odorato comprendono l'*anosmia*, cioè l'assenza della capacità di odorare, l'*iposmia*, una ridotta capacità di odorare, l'*iperosmia*, un aumento della sensibilità a un certo odore, la *disosmia*, vale a dire la distorsione della percezione di un odore, la *fantosmia*, sensazione di un odore inesistente, e l'*agnosia*, cioè l'incapacità di classificare, differenziare o identificare verbalmente le sensazioni olfattive, anche qualora la capacità di distinguere fra i vari odori o di riconoscerli sia normale. Uno stimolo olfattivo viene definito come *odorante*, mentre il termine *odore* implica la percezione di tale stimolo. Ciascuna categoria di disfunzione dell'odorato può essere ulteriormente suddivisa in totale (che si applica a tutti gli odoranti) o parziale (disfunzione riguardante solo alcuni odoranti selezionati).

FISIOLOGIA DELL'ODORATO

L'*epitelio olfattivo* è localizzato nella parte superiore delle cavità nasali e la sua distribuzione è altamente variabile tra un individuo e l'altro. Con il tempo l'epitelio olfattivo perde la sua omogeneità, con piccole aree che vanno incontro a metaplasia producendo isole di di epitelio simile a quello delle vie aeree. Si pensa che questo processo sia secondario a danni causati da tossine ambientali, batteri e virus. I neuroni sensitivi primari a livello dell'epitelio olfattivo sono le cellule bipolari. Il processo dendritico della cellula bipolare presenta una vescicola a forma di bulbo che si protende nello strato mucoso e possiede da sei a otto ciglia contenenti i recettori olfattori. In media, ciascuna cellula bipolare elabora gli stimoli olfattori provenienti da un'area di superficie pari a 56 cm^2. Questi neuroni sensitivi primari sono unici nel sistema sensitivo poiché hanno breve durata di vita, vengono rimpiazzati regolarmente, si rigenerano e stabiliscono nuove connessioni centrali dopo un danno. Le cellule staminali basali, localizzate sulla superficie basale dell'epitelio olfattivo, rappresentano i progenitori che si differenziano in nuove cellule bipolari (Fig. 30-1).

Un numero compreso tra 50 e 200 assoni non mielinizzati delle cellule recettrici forma i filamenti del nervo olfattorio; essi passano attraverso la lamina cribrosa per terminare all'interno di masse sferiche di neuropilo nel bulbo olfattivo, denominate *glomeruli*. Le cellule olfattive di rivestimento, che presentano caratteristiche che le rendono simili alle cellule gliali sia del sistema nervoso centrale che periferico, circondano gli assoni durante il loro decorso. I glomeruli rappresentano il punto focale di un elevato grado di convergenza di informazioni, poiché in essi entrano molte più fibre di quante ne escano. I principali neuroni di secondo ordine sono le cellule mitrali. Il dendrite primario di ciascuna cellula mitrale si estende verso un singolo glomerulo. Gli assoni delle cellule mitrali proiettano, insieme agli assoni delle cellule glomerulari adiacenti, al sistema limbico, comprendente il nucleo olfattivo anteriore e l'amigdala. La consapevolezza cognitiva dell'odorato richiede la stimolazione della corteccia prepiriforme o dei nuclei amigdaloidei.

Una sede secondaria di chemiosensibilità olfattiva è situata nell'epitelio dell'organo vomeronasale, una struttura tubulare che si apre sulla parte ventrale del setto nasale. I neuroni sensitivi situati nell'organo vomeronasale identificano i feromoni, segnali chimici non volatili che nei mammiferi inferiori innescano comportamenti sociali e riproduttivi innati e stereotipati, come pure cambiamenti neuroendocrini.

La sensazione dell'odorato inizia con la presentazione di una sostanza odorante alle ciglia del neurone bipolare. La maggior parte degli odoranti è idrofoba; quando si spostano dalla fase aerea della cavità nasale alla fase acquosa del muco olfattivo, le molecole vengono trasportate verso le ciglia da piccole proteine idrosolubili chiamate *proteine leganti le sostanze odorose* e si legano in maniera reversibile ai recettori presenti sulla superficie delle ciglia. Il legame causa alterazioni conformazionali nella proteina recettoriale, attivazione del secondo messaggero accoppiato alla proteina G e generazione di potenziali d'azione nei neuroni primari. L'intensità del segnale sembra essere codificata dall'ammontare delle scariche dei neuroni afferenti.

Le proteine recettoriali olfattive appartengono alla vasta famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G, che comprende anche le rodopsine, i recettori α- e β-adrenergici, i recettori muscarinici dell'acetilcolina, nonché i recettori dei neurotrasmettitori per dopamina, serotonina e sostanza P. Nell'uomo esistono da 300 a 1000 geni di recettori olfattivi, appartenenti a 20 famiglie differenti localizzate in gruppi su vari cromosomi in più di 25 siti. Sembra che ciascun neurone olfattivo esprima solo uno o, al massimo, alcuni geni per i recettori, fornendo così la base molecolare per la discriminazione degli odori. Le cellule bipolari che esprimono recettori analoghi sembrano distribuite nell'ambito di aree spaziali definite. Queste cellule simili convergono su un piccolo numero selezionato di glomeruli nel bulbo olfattivo. Il risultato consiste in una potenziale mappa spaziale di come riceviamo lo stimolo odoroso, analogamente all'organizzazione tonotopica di come percepiamo i suoni.

DISTURBI DEL SENSO DELL'ODORATO

I disturbi dell'odorato sono causati da condizioni patologiche che interferiscono con l'accesso della sostanza odorosa al neuroepitelio olfattivo (deficit del trasporto), ledono la regione recettoriale (deficit sensitivo) o danneggiano le vie olfattive centrali (deficit neurale). Attualmente non esistono test clinici atti a differenziare questi diversi tipi di deficit olfattivi. Fortunatamente, l'anamnesi della malattia fornisce importanti informazioni sull'eziologia. Le principali cause dei disturbi olfattivi sono riassunte nella tabella 30-1; le eziologie più comuni sono i traumi cranici nei bambini e nei giovani adulti e le infezioni virali nei soggetti di età superiore.

Un trauma cranico è seguito da compromissione unilaterale o bilaterale dell'odorato fino nel 15% dei casi; è più comune l'anosmia dell'iposmia. La disfunzione olfattiva è più frequente quando il trauma si associa a perdita di coscienza, lesione cranica moderatamente grave (dal grado II al grado IV) e frattura cranica. Lesioni e fratture frontali distruggono la lamina cribrosa e gli assoni olfattivi che la perforano. Talvolta è presente anche rinorrea liquorale, conseguente a una lacerazione della dura che sovrasta la lamina cribrosa e i seni paranasali. L'anosmia può anche dipendere da colpi a livello

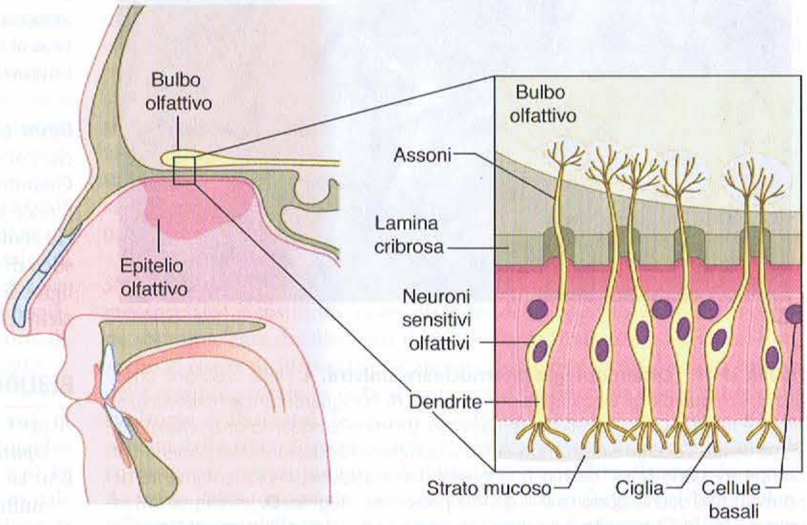


FIGURA 30-1 Olfatto. I neuroni sensitivi olfattivi (cellule bipolari) sono inseriti in una piccola area di epitelio specializzato in un recesso dorsale posteriore delle cavità nasali. Questi neuroni proiettano i loro assoni al bulbo olfattivo nel cervello, una piccola struttura ovoidale che poggia sulla lamina cribrosa dell'etmoide. Le sostanze odorose si legano a recettori specifici sulle ciglia olfattive e innescano una cascata di eventi che porta alla produzione di potenziali d'azione negli assoni sensitivi.

TABELLA 30-1 CAUSE DI DISFUNZIONE OLFATTIVA

Deficit del trasporto	Deficit nervosi
Anomalie congenite	AIDS
Deviazione del setto nasale	Alcolismo
Infezioni virali	Corea di Huntington
Interventi chirurgici nasali	Deficit di vitamina B_{12}
Neoplasie nasali	Deficit di zinco
Polipi nasali	Depressione
Rinite allergica	Diabete mellito
Rinite e sinusite batteriche	Farmaci
Deficit sensitivi	Fumo di sigaretta
Esposizione a sostanze chimiche tossiche	Interventi neurochirurgici
Farmaci	Ipotiroidismo
Infezioni virali	Malattia di Alzheimer
Neoplasie	Malattia di Parkinson
Radioterapia	Malnutrizione
	Neoplasie
	Psicosi di Korsakoff
	Sindrome di Kallmann
	Tossine chimiche
	Traumi

occipitale. Una volta sviluppatasi, l'anosmia traumatica ha di solito carattere permanente; solo il 10% dei pazienti va incontro a miglioramento o guarigione. In una fase transitoria del processo di guarigione può verificarsi una distorsione del senso dell'odorato.

Le infezioni virali possono distruggere il neuroepitelio olfattivo, che viene quindi sostituito da epitelio respiratorio; in particolare, il virus parainfluenzale di tipo 3 sembra dannoso per l'olfatto umano. L'infezione da HIV è associata a una distorsione soggettiva del gusto e dell'odorato, che può diventare più grave con l'evoluzione della malattia. La perdita del gusto e dell'odorato può rivestire un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione dell'astenia associata all'infezione da HIV. Le forme congenite di anosmia sono rare ma importanti. La sindrome di Kallmann è una patologia legata al cromosoma X caratterizzata da anosmia congenita e ipogonadismo ipogonadotropo conseguenti a un deficit di migrazione dalla placca olfattiva dei neuroni recettoriali olfattivi e dei neuroni che sintetizzano l'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (vedi Cap. 340). L'anosmia può anche verificarsi nei soggetti albini. Le cellule recettoriali sono presenti ma ipoplasiche, sono prive di ciglia e non proiettano al di sopra delle cellule di sostegno circostanti.

Il meningioma della regione frontale inferiore è la più frequente causa neoplastica di anosmia; la perdita dell'odorato può costituire l'unica anomalia neurologica. Raramente, può manifestarsi anosmia in caso di glioma del lobo frontale. Occasionalmente adenomi ipofisari, craniofaringiomi, meningiomi soprasellari e aneurismi della parte anteriore del circolo di Willis si estendono in avanti e danneggiano le strutture olfattive. Questi tumori e amartomi possono anche provocare crisi epilettiche con allucinazioni olfattive, che indicano interessamento dell'uncus del lobo temporale.

Il deficit dell'olfatto è comune in numerose malattie neurologiche, tra cui le malattie di Alzheimer e di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica e la sclerosi multipla. Nelle malattie di Alzheimer e di Parkinson la perdita della sensibilità olfattiva può essere il primo segno clinico della malattia. Nella malattia di Parkinson un deficit olfattivo bilaterale si osserva più comunemente rispetto ad altri segni caratteristici della malattia, come per esempio il tremore. Nella sclerosi multipla il deficit dell'olfatto è correlato a lesioni visibili alla risonanza magnetica (RM), localizzate nelle aree di elaborazione dell'input olfattivo dei lobi frontali e temporali.

La disosmia, consistente in distorsioni soggettive della percezione olfattiva, può comparire in caso di malattie intranasali che compromettono parzialmente l'odorato, oppure durante la guarigione da una forma di anosmia neurogena. La maggior parte dei disturbi disosmici consiste nella percezione di odori sgradevoli, talvolta accompagnata da alterazioni del gusto. La disosmia può anche essere associata alla depressione.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disturbi del senso dell'odorato

Raramente il paziente lamenta un'anosmia unilaterale, che viene riconosciuta unicamente mediante un esame separato dell'odorato in ciascuna cavità nasale. Un'anosmia bilaterale, d'altro canto, induce il paziente a rivolgersi al medico. I soggetti anosmici di solito lamentano una perdita del gusto, anche se la loro soglia per il gusto rimane nei limiti della norma. In effetti, essi si rendono conto di un deficit nell'individuazione degli aromi, che è principalmente una funzione olfattiva. L'esame obiettivo deve comprendere un esame completo degli orecchi, delle vie respiratorie superiori, della testa e del collo. È essenziale un esame neurologico focalizzato sui nervi cranici e sulle funzioni cerebellari e sensitivo-motorie. Deve essere posta la massima attenzione a qualsiasi segno di depressione.

Per la valutazione della sensibilità olfattiva esistono diversi metodi. Il test Odor Stix utilizza una "penna magica" simile a un evidenziatore, disponibile in commercio, che produce diversi odori; la penna va tenuta a circa 8-15 cm dal naso del paziente. Un altro test di percezione olfattiva macroscopica, il test alcolico dei 30 cm, consiste nel far annusare una confezione appena aperta di alcol isopropilico, tenendola a circa 30 cm dal naso del paziente. Esiste in commercio una cartina "gratta e annusa", contenente tre odori per un esame approssimativo dell'olfatto. Un test più raffinato è l'esame di identificazione degli odori elaborato dall'Università della Pennsylvania, ovvero l'University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). Questo è costituito da uno schema a scelta obbligata di 40 tipi di odore, con modalità "gratta e annusa". Per esempio, una delle voci è: "Questo odore assomiglia di più a: a) cioccolato; b) banana; c) cipolla; d) punch alla frutta". Al paziente viene chiesto di scegliere una delle alternative. Il test ha un elevato grado di affidabilità, è sensibile alle differenze di sesso e di età e fornisce un'accurata determinazione quantitativa del deficit olfattivo. L'UPSIT, che è un test a scelta obbligata, può anche essere utilizzato per identificare i soggetti che fingono di avere perduto il senso dell'odorato, che tipicamente riferiscono meno risposte corrette rispetto a quanto ci si aspetterebbe sulla base del caso. Il punteggio medio per un soggetto affetto da anosmia totale è lievemente più alto di quanto atteso sulla base del caso a causa dell'inclusione di alcune sostanze che agiscono mediante stimolazione trigeminale.

Il test della soglia olfattiva è un altro metodo per stimare la funzione sensoriale olfattiva. Dopo la valutazione della funzionalità sensitiva olfattiva, si determina, per entrambe le narici, la soglia di identificazione di una sostanza come il metil etil carbinolo utilizzando concentrazioni graduate. Si può anche misurare la resistenza nasale mediante rinometria anteriore bilaterale.

Per escludere una sinusite paranasale, neoplasie della fossa cranica anteriore, della cavità nasale o dei seni paranasali, nonché fratture occulte della fossa cranica anteriore, è necessaria la tomografia computerizzata (TC) o la RM. Le anomalie ossee sono meglio visibili con la TC. La RM è la metodica più sensibile per visualizzare i bulbi olfattivi, i ventricoli e gli altri tessuti molli cerebrali. La TC coronale è l'esame ottimale per la valutazione della lamina cribrosa, della fossa cranica anteriore e dell'anatomia dei seni.

È possibile eseguire una biopsia del neuroepitelio olfattivo, ma va usata cautela nell'interpretazione dei reperti microscopici, in quanto una degenerazione diffusa del neuroepitelio olfattivo e la sostituzione intercalata di epitelio respiratorio nell'area olfattiva si riscontrano anche in adulti senza disfunzione olfattiva evidente.

T DISTURBI DEL SENSO DELL'ODORATO

Nei pazienti affetti da deficit olfattivi di trasporto dovuti a rinite allergica, rinite e sinusite batterica, polipi, neoplasie e anomalie strutturali delle cavità nasali, può essere intrapresa una terapia razionale con alte probabilità di miglioramento. Il trattamento delle allergie, la terapia antibiotica e con glucocorticoidi topici e sistemici, oltre agli interventi chirurgici per i polipi nasali, la deviazione del setto nasale e la sinusite cronica iperplastica, risultano frequentemente efficaci per il ripristino dell'odorato.

Non esiste alcun trattamento di provata efficacia per i deficit olfattivi neurosensitivi. Fortunatamente, spesso la guarigione avviene spontaneamente. Alcuni ritengono valida una terapia a base di zinco e vitamine (specialmente vitamina A). Un grave deficit può provocare perdita e distorsione dell'odorato, ma non costituisce un problema clinicamente importante, tranne che in aree geografiche limitate (vedi Cap. 71). La degenerazione epiteliale che si associa alla carenza di vitamina A può provocare anosmia, ma nelle società occidentali la prevalenza di questa patologia è bassa. L'esposizione a fumo di sigaretta e ad altre sostanze chimiche tossiche volatili può indurre metaplasia dell'epitelio olfattivo; se il danneggiamento cessa, si può verificare una guarigione spontanea. È pertanto utile, in questi casi, consigliare opportunamente i pazienti.

Oltre la metà delle persone di età superiore a 60 anni soffre di disfunzioni olfattive. Non esistono trattamenti efficaci per la presbiosmia, ma i pazienti si sentono spesso rassicurati venendo a conoscenza del fatto che questo problema è comune nella loro fascia d'età. Inoltre, l'individuazione precoce del disturbo e i

consigli degli esperti possono aiutare i pazienti a compensare il deficit olfattivo. La frequenza di incidenti correlati a fughe di gas è sproporzionatamente elevata fra gli anziani e ciò è forse in parte dovuto alla graduale perdita dell'odorato. Molti anziani con disfunzioni olfattive sperimentano una diminuzione della sensibilità agli aromi e ritengono necessario aromatizzare esageratamente i cibi, di solito aumentando la quantità di sale nella dieta.

GUSTO

Rispetto ai disturbi dell'odorato, quelli del gusto sono poco comuni. Molti pazienti affetti da perdita di sensibilità olfattiva lamentano anche una diminuzione del senso del gusto. Se sottoposta a test, la maggior parte di questi soggetti presenta soglie di individuazione normali per il gusto.

DEFINIZIONI

I disturbi del gusto possono essere classificati come *ageusia totale,* cioè assenza completa della funzione gustativa o incapacità di identificare le caratteristiche dei sapori dolce, salato, amaro o acido; *ageusia parziale,* cioè incapacità di identificare alcune, ma non tutte, le sensazioni qualitative gustative; *ageusia specifica,* cioè incapacità di identificare le qualità gustative di alcune sostanze; *ipogeusia totale,* ovvero ridotta sensibilità gustativa a tutte le sostanze; *ipogeusia parziale,* cioè ridotta sensibilità gustativa ad alcune sostanze e, infine, *disgeusia* o *fantogeusia,* caratterizzata da distorsioni nella percezione gustativa di una sostanza (per es., una sensazione gustativa errata, o la percezione di un certo gusto quando non è stata ingerita alcuna sostanza). È comune la confusione fra acido e amaro e, talvolta, tra salato e amaro; vi possono essere incomprensioni semantiche, ma in alcuni casi la confusione ha una base fisiopatologica. Può essere possibile accertare perdita del riconoscimento degli aromi, nei pazienti con deficit olfattivi che lamentano una riduzione del gusto oltre a quella dell'odorato, chiedendo loro se sono in grado di percepire il gusto dolce della gassosa, il salato delle patatine fritte ecc.

FISIOLOGIA DEL GUSTO

Le cellule recettoriali per il gusto sono situate nei calici gustativi, ammassi sferici di cellule organizzate secondo un modello che assomiglia a un agrume (Fig. 30-2). Sulla superficie, il calice gustativo ha un poro in cui proiettano i villi delle cellule recettoriali. Diversamente dal sistema olfattivo, la cellula recettoriale non è il neurone primario; invece, le fibre nervose gustative afferenti prendono contatto individualmente con le cellule recettoriali. Il sistema gustativo è costituito da almeno cinque popolazioni di recettori. I calici gustativi sono localizzati nelle papille lungo il margine laterale e il dorso della lingua, alla giunzione fra il dorso e la base della lingua e a livello di palato, epiglottide, laringe ed esofago.

I sapori accedono ai recettori tramite i pori gustativi. Tradizionalmente si riconoscono quattro gusti: dolce, salato, acido e amaro. Più recentemente, a questi si è aggiunto il gusto "umami" (glutammato monosodico, guanilato disodico, iosinato disodico). Le sostanze entrano nei pori gustativi in soluzione e innescano la trasduzione sia attivando i recettori accoppiati alle proteine G, sia attivando direttamente i canali ionici sui microvilli all'interno della papilla gustativa. Le singole fibre gustative afferenti rispondono quasi sempre a numerose sostanze chimiche diverse. Come si osserva anche nel caso dell'olfatto e di altri sistemi sensitivi, l'intensità sembra essere codificata dalla quantità di attività nervosa.

Il senso del gusto è mediato dai nervi facciale, glossofaringeo e vago. La corda del timpano, un ramo del nervo facciale, è preposta alla sensibilità gustativa dei due terzi anteriori della lingua. Il terzo posteriore della lingua è innervato dal ramo linguale del nervo glossofaringeo. Le fibre nervose provenienti dal palato decorrono con il nervo grande petroso superficiale verso il ganglio genicolato e quindi, attraverso il nervo facciale, si portano verso il tronco cerebrale. Il ramo interno del nervo laringeo superiore del vago contiene le fibre gustative provenienti dalla laringe (compresa l'epiglottide) e dall'esofago.

Le connessioni centrali dei nervi terminano a livello troncoencefalico, nel nucleo del tratto solitario. La via centrale proveniente dal nucleo del tratto solitario proietta ai nuclei parabrachiali ipsilaterali del ponte. Da questi ultimi proiettano due vie divergenti: una ascende verso il relè gustativo situato nel talamo dorsale, forma sinapsi in questa sede e prosegue fino alla corteccia dell'insula. Vi sono anche prove dell'esistenza di una via diretta dai nuclei parabrachiali alla corteccia. (L'odorato e il gusto sembrano unici, fra i sistemi sensitivi, in quanto almeno alcune delle fibre non attraversano il talamo). L'altra via proveniente dai nuclei parabrachiali si dirige al prosencefalo ventrale, raggiungendo l'ipotalamo laterale, la sostanza innominata, il nucleo centrale dell'amigdala e la stria terminale.

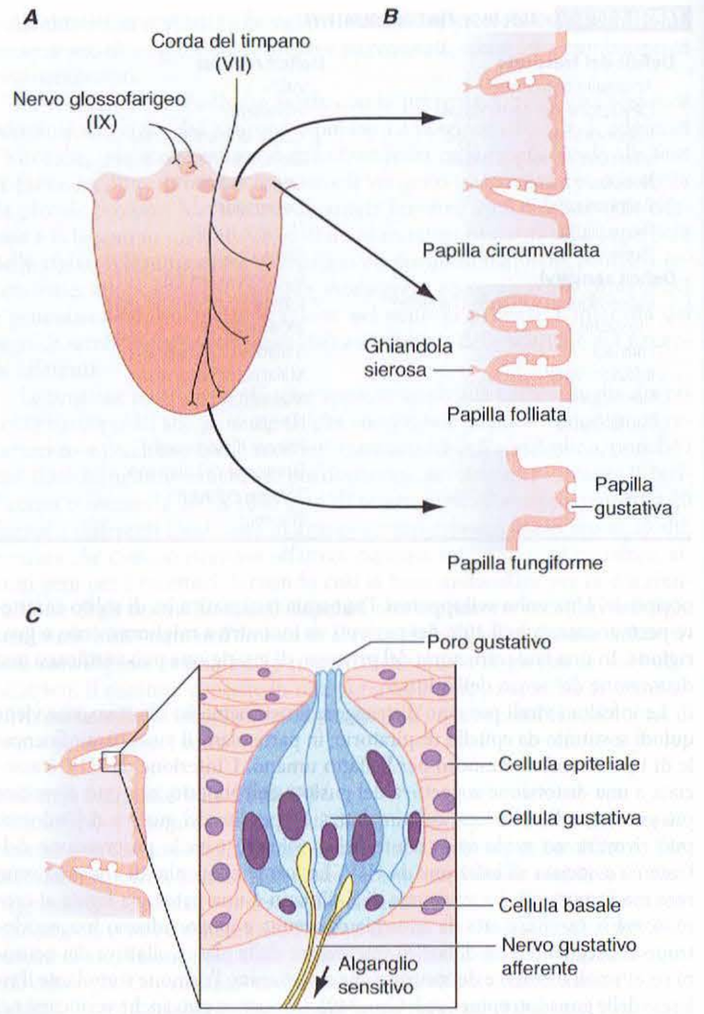


FIGURA 30-2 Gusto. *A.* Le papille gustative dei due terzi anteriori della lingua sono innervate dalle fibre gustative che decorrono in un ramo del nervo facciale (VII), noto come corda del timpano. Le papille gustative del terzo posteriore della lingua sono innervate dalle fibre gustative del ramo linguale del nervo glossofaringeo (IX). *[Da: ER Kandel et al. (ed.), Principles of Neural Science,* 4ª ed., New York, McGraw-Hill, 2000; riproduzione autorizzata.] ***B.*** I principali tipi di papille gustative sono illustrati schematicamente in sezione. Ciascun tipo predomina in specifiche aree della lingua, come indicato dalle frecce. ***C.*** Ciascuna papilla gustativa contiene 50-150 cellule gustative che si estendono dalla base della papilla gustativa fino al poro gustativo, dove i microvilli apicali delle cellule gustative prendono contatto con le sostanze stimolanti dissolte nella saliva e nel muco dei pori gustativi. L'accesso delle sostanze alle regioni basolaterali di queste cellule viene generalmente impedito per la presenza di giunzioni serrate tra le cellule olfattive. Le cellule gustative sono cellule a breve vita che vengono rimpiazzate grazie alle cellule staminali presenti alla base della papilla gustativa. I tre tipi di cellule gustative presenti in ogni papilla (cellule chiare, scure e intermedie) potrebbero rappresentare i diversi stadi di differenziazione o diverse linee cellulari. Gli stimoli gustativi, percepiti all'estremità apicale delle cellule gustative, innescano potenziali d'azione che causano la liberazione del neurotrasmettitore a livello delle sinapsi, localizzate alla base delle cellule gustative, con le fibre che trasmettono il segnale al cervello.

DISTURBI DEL SENSO DEL GUSTO

I disturbi del gusto sono causati da condizioni patologiche che interferiscono con l'accesso della sostanza chimica alle cellule recettoriali situate nel calice gustativo (deficit di trasporto), ledono le cellule recettoriali (deficit sensitivo) o danneggiano i nervi afferenti gustativi e le vie centrali gustative (deficit nervoso) (Tab. 30-2). I *deficit gustativi del trasporto* sono la conseguenza di una xerostomia dovuta a varie cause, fra cui la sindrome di Sjögren, la radioterapia, l'intossicazione da metalli pesanti e la colonizzazione batterica del poro gustativo. I *deficit gustativi sensitivi* sono causati da malattie infiammatorie e degenerative della cavità orale, da un vasto numero di farmaci, in particolare quelli che interferiscono con il turnover cellulare (come gli agenti antitiroidei e antineoplastici), dalla terapia radiante a livello di cavità orale e faringe, da infezioni virali, da disturbi endocrini, da neoplasie e dall'invecchiamento. I *deficit gustativi nervosi* si verificano in caso di neoplasie, traumi e procedure chirurgiche in cui vengono lese le afferenze gustative. I calici gustativi vanno

TABELLA 30-2 CAUSE DI DISFUNZIONE DEL GUSTO

Deficit del trasporto	**Deficit nervosi**
Farmaci	Diabete mellito
Intossicazione da metalli pesanti	Ictus e altri disturbi del sistema nervoso centrale
Radioterapia	Infezioni delle vie respiratorie superiori
Sindrome di Sjögren	Interventi chirurgici orali
Xerostomia	Ipotiroidismo
Deficit sensitivi	Malattie renali
Candidosi	Neoplasie orali
Disturbi endocrini	Radioterapia
Farmaci (antitiroidei e antineoplastici)	Traumi
Infezioni virali (specialmente herpes)	
Invecchiamento	
Neoplasie orali	
Pemfigo	
Radioterapia	

incontro a degenerazione quando le loro afferenze gustative vengono sezionate, ma rimangono integri quando vengono interrotte le afferenze somatosensitive. I pazienti affetti da patologie renali presentano un innalzamento della soglia per i gusti dolci e acidi, che si risolve con la dialisi.

La causa più comune di disfunzione del gusto nella pratica clinica è costituita da un effetto collaterale dei farmaci. La xerostomia, indipendentemente dall'eziologia, può essere associata a una disfunzione del gusto; è correlata a inadeguata clearance orale e a scarsa igiene dentale e può influire negativamente sulla mucosa orale. Tutti questi fattori contribuiscono alla disgeusia. Tuttavia, una grave insufficienza delle ghiandole salivari non provoca necessariamente disturbi gustativi. La xerostomia, l'impiego di antibiotici o glucocorticoidi e la compromissione della funzione immunitaria possono favorire un'eccessiva colonizzazione da parte della *Candida*; di per sé questa, anche in assenza di stomatite o di segni evidenti d'infezione, può essere associata a gusto sgradevole o a ipogeusia. Quando si verifica un disturbo del gusto in un paziente a rischio di iperproliferazione fungina, si impone un tentativo terapeutico con un farmaco antifungino.

Le infezioni respiratorie superiori e i traumi cranici possono causare disfunzioni sia dell'odorato sia del gusto; un miglioramento di quest'ultimo è più probabile rispetto a un miglioramento dell'odorato. Il meccanismo patogenetico della turba gustativa in queste situazioni non è ancora ben chiaro. Un trauma a livello della corda del timpano, ramo del nervo facciale, durante un intervento chirurgico sull'orecchio medio o l'estrazione del terzo molare, è relativamente comune e può causare disgeusia. Le lesioni bilaterali della corda del timpano sono abitualmente associate a ipogeusia, mentre le lesioni unilaterali provocano solo sintomi limitati.

Infine, come già detto, l'invecchiamento di per sé può essere associato a una ridotta sensibilità gustativa. La disfunzione può essere limitata a un singolo composto chimico e può essere lieve.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disturbi del senso del gusto

I pazienti che accusano una riduzione del gusto dovrebbero essere sottoposti a esami per la valutazione sia della funzione gustativa, sia della funzione olfattiva. La determinazione clinica del gusto non è ben sviluppata o standardizzata quanto quella dell'odorato. Il primo passo consiste nell'eseguire test sulla capacità gustativa di tutta la cavità orale oltre la soglia, per quanto riguarda la qualità, l'intensità e il piacere dei quattro gusti: dolce, salato, acido e amaro. I reagenti più comunemente usati a questo scopo sono il saccarosio, l'acido citrico o idrocloridrico, la caffeina o il chinino (solfato o idrocloruro) e il cloruro di sodio. Gli stimoli gustativi devono essere stati appena preparati e presentare una viscosità simile. Per la quantificazione, le soglie d'individuazione vengono ottenute applicando diluizioni graduate ai quadranti linguali oppure a tutta la cavità orale. Un test elettrico del gusto (*elettrogustometria*) viene utilizzato in clinica per identificare i deficit del gusto in quadranti specifici della lingua. Allo scopo di valutare la possibilità di una riduzione gustativa localizzata a uno o più campi recettoriali, come conseguenza di una lesione centrale o periferica, possono anche essere eseguiti test gustativi regionali. L'anamnesi della malattia e le indagini volte a stabilire la sede del deficit spesso forniscono informazioni importanti riguardo alla causa del disturbo del gusto. Per esempio, un'assenza di gusto nei due terzi anteriori della lingua, associata a paralisi facciale, indica che la lesione è prossimale alla giunzione del ramo della corda del timpano con il nervo facciale nella mastoide.

T DISTURBI DEL SENSO DEL GUSTO

Le possibilità terapeutiche per i disturbi del gusto sono limitate. Non esistono strategie terapeutiche valide per i disturbi neurosensitivi. Un'alterazione del gusto dovuta a lesione da stiramento chirurgico del nervo della corda del timpano migliora solitamente nell'arco di 3 o 4 mesi, mentre in caso di sezione del nervo la disfunzione è in genere permanente. Le disfunzioni del gusto conseguenti a traumi possono risolversi spontaneamente senza alcun intervento ed è più probabile che ciò accada rispetto ai casi di disfunzione post-traumatica dell'odorato. Nella maggior parte dei pazienti con forme idiopatiche di alterata sensibilità gustativa, il disturbo rimane stabile o peggiora. Alcuni consigliano, per la riduzione del gusto, una terapia a base di zinco e vitamine, la cui efficacia, tuttavia, non è ancora stata dimostrata. Un trattamento mirato ai fattori che compromettono la percezione del gusto può essere utile per migliorare la funzione gustativa. La xerostomia può essere trattata con saliva artificiale, che apporta un certo beneficio ai pazienti che presentano un'alterazione del compartimento salivare. La pilocarpina, somministrata per via orale, può avere un'azione positiva su un'ampia varietà di forme di xerostomia. Le turbe del gusto correlate a farmaci possono frequentemente essere risolte modificando la prescrizione medica.

UDITO

La perdita dell'udito è uno dei più comuni disturbi sensitivi degli esseri umani e può verificarsi a qualsiasi età. Circa il 10% della popolazione adulta presenta una certa diminuzione dell'udito e il 30% degli individui di età superiore ai 65 anni presenta una riduzione dell'udito tale da richiedere un ausilio uditivo.

FISIOLOGIA DELL'UDITO

(Fig. 30-3) La funzione dell'orecchio esterno e medio consiste nell'amplificare il suono, per facilitarne la trasmissione meccanica da parte delle cellule capellute situate nell'orecchio interno. Le onde sonore entrano nel canale uditivo esterno e mettono in movimento la membrana timpanica, che a sua volta aziona il martello, l'incudine e la staffa nell'orecchio medio. Il movimento del piede della staffa causa modificazioni pressorie nel liquido presente nell'orecchio interno, suscitando un'onda viaggiante nella membrana basilare della coclea. La membrana timpanica e la catena degli ossicini dell'orecchio medio funzionano come un meccanismo a impedenza, migliorando l'efficienza del trasferimento di energia dall'aria all'orecchio interno, ripieno di liquido.

Le stereociglia delle cellule capellute dell'organo del Corti, che si trova sulla membrana basilare, sono in contatto con la membrana tectoria e vengono deformate dall'onda viaggiante. La frequenza del tono di stimolazione determina un punto di massima oscillazione della membrana basilare. I toni ad alta frequenza provocano dislocazione massima della membrana basilare, vicino alla base della coclea. A mano a mano che la frequenza del tono di stimolazione diminuisce, il punto di massima oscillazione si sposta verso l'apice della coclea.

Le cellule capellute interne ed esterne dell'organo del Corti hanno modalità di innervazione differenti, ma sono in entrambi i casi meccanocettori. L'innervazione afferente giunge principalmente alle cellule capellute interne, mentre quella efferente deriva dalle cellule capellute esterne. La motilità delle cellule capellute esterne altera la micromeccanica delle cellule capellute interne, creando un amplificatore cocleare, il che fornisce una spiegazione della raffinata sensibilità e selettività della frequenza della coclea.

A partire dalla coclea, la specificità della frequenza viene mantenuta in ogni punto della via uditiva centrale: nuclei cocleari dorsale e ventrale, corpo trapezoideo, complesso olivare superiore, lemnisco laterale, collicolo inferiore, corpo genicolato mediale e corteccia uditiva. A basse frequenze, le singole fibre nervose uditive possono rispondere in maniera quasi sincrona al tono di stimolazione. A frequenze più elevate si verifica un blocco di fase, cosicché i neuroni si alternano, nella risposta, in particolari fasi del ciclo dell'onda sonora. L'intensità della stimolazione viene codificata dall'entità dell'attività neurale dei singoli neuroni, dal numero di neuroni attivi e dal tipo specifico di neurone attivato.

CAUSE GENETICHE DI RIDUZIONE DELL'UDITO

Si ritiene che oltre la metà dei problemi uditivi dell'infanzia sia di natura ereditaria: i deficit ereditari possono manifestarsi anche in età più avanzata. Questo tipo di patologia può essere classificato come non sindromico, quando la riduzione dell'udito è l'unico problema clinico, oppure sindromico, quando si associa ad anomalie in altri sistemi organici. Circa due terzi dei disturbi uditivi ereditari sono non sindromici, mentre il terzo rimanente fa parte di forme sindromiche. Fra il 70 e l'80% dei disturbi non sindromici viene trasmesso come carattere autosomico recessivo e definito DFNB; il 15-20% è autosomico dominante (DFNA). Meno del 5% dei disturbi uditivi viene ereditato con modalità X-linked o per via materna, attraverso i mitocondri.

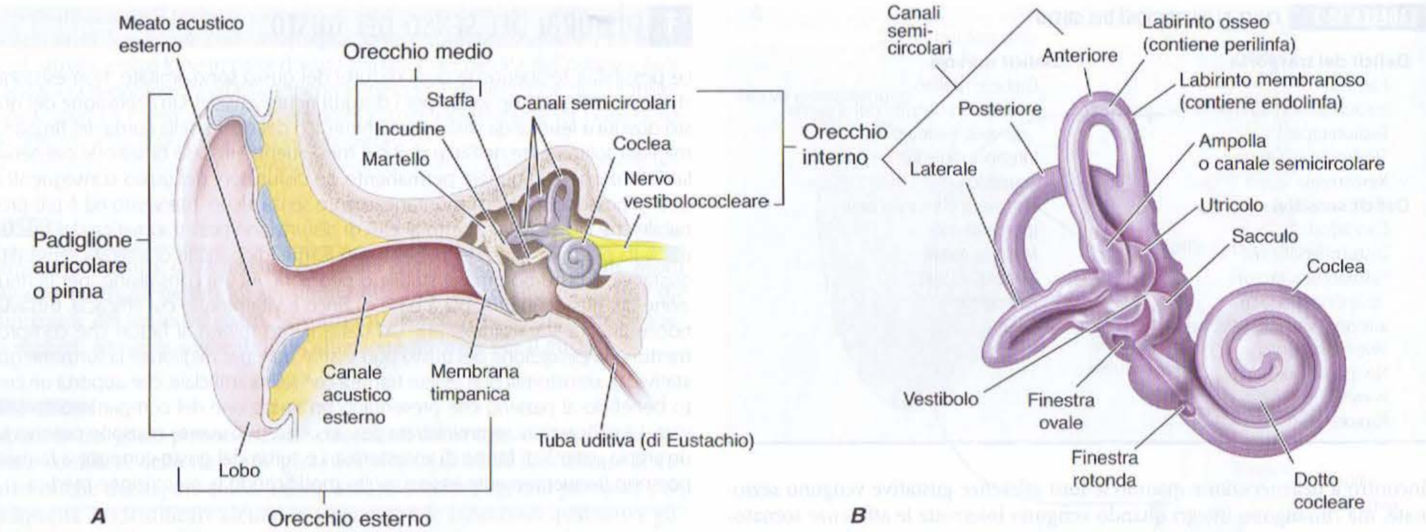


FIGURA 30-3 Anatomia dell'orecchio. ***A.*** Sezione coronale attraverso l'orecchio esterno e l'osso temporale, con esposizione delle strutture dell'orecchio medio e interno. ***B.*** Illustrazione schematica ad alta risoluzione dell'orecchio interno.

Sono stati mappati quasi 100 loci che ospitano geni responsabili delle forme non sindromiche dei disturbi uditivi ereditari, con percentuali analoghe di ereditarietà dominante e recessiva; sono stati clonati numerosi geni differenti (Tab. 30-3). I geni che regolano l'udito rientrano nelle categorie delle proteine strutturali (MYO7A, MYO15, TECTA, DIAPH1), dei fattori di trascrizione (POU3F4, POU4F3), dei canali ionici (KCNQ4, SLC26A4) e delle proteine delle giunzioni serrate (*gap junctions*) (GJB2, GJB3, GJB6). Parecchi di questi geni, compresi quello della connessina 26 (GJB2), TECTA e TMC1, causano sia forme dominanti sia forme recessive di disturbi uditivi ereditari non sindromici. In generale, una riduzione dell'udito associata a geni dominanti esordisce durante l'adolescenza o l'età adulta e presenta gravità variabile, mentre le forme trasmesse con modalità recessiva sono congenite e gravi. La connessina 26 è particolarmente importante, essendo associata a circa il 20% dei casi di sordità infantile. Due mutazioni di tipo *frame-shift*, 35delG e 167delT, sono responsabili di oltre il 50% dei casi; tuttavia, lo screening per queste sole due mutazioni è insufficiente per diagnosticare una sordità recessiva correlata a GJB2. La mutazione 167delT ha un'elevata prevalenza negli ebrei ashkenazi; circa 1 ogni 1765 individui appartenenti a questo gruppo etnico è omozigote e affetto. La riduzione dell'udito può anche presentare diversi gradi di variabilità fra i membri di una stessa famiglia; ciò indica che, probabilmente, altri geni o fattori sono in grado di influenzare il fenotipo uditivo.

Anche il contributo della genetica alla presbiacusia (vedi oltre) viene sempre meglio compreso. In aggiunta a GJB2, numerosi altri geni non sindromici sono associati a una riduzione dell'udito che evolve con l'avanzare dell'età. La sensibilità all'ototossicità da aminoglicosidi potrebbe essere trasmessa per via materna attraverso una mutazione mitocondriale. Anche la suscettibilità alla perdita dell'udito indotta dal rumore potrebbe essere determinata geneticamente.

Oltre 400 sindromi sono associate a perdita dell'udito. Tra queste vi sono la sindrome di Usher (retinite pigmentosa e perdita dell'udito), la sindrome di Waardenburg (anomalie pigmentarie e perdita dell'udito), la sindrome di Pendred (deficit di organificazione della tiroide e perdita dell'udito), la sindrome di Alport (nefropatia e perdita dell'udito), la sindrome di Jervell e Lange-Nielsen (prolungamento dell'intervallo QT e perdita dell'udito), la neurofibromatosi di tipo 2 (schwannoma acustico bilaterale) e, infine, i disturbi mitocondriali, costituiti dall'encefalopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi simili all'ictus (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*, MELAS), dall'epilessia mioclonica con fibre "ragged red" (*myoclonic epilepsy and ragged red fibers*, MERRF) e dall'oftalmoplegia esterna progressiva (*progressive external ophthalmoplegia*, PEO) (Tab. 30-4).

DISTURBI DEL SENSO DELL'UDITO

Una riduzione dell'udito può essere la conseguenza di disturbi del padiglione auricolare, del canale uditivo esterno, dell'orecchio medio, dell'orecchio interno o delle vie uditive centrali (Fig. 30-4). *In generale, le lesioni del padiglione auricolare, del canale uditivo esterno o dell'orecchio medio causano deficit uditivi di tipo trasmissivo (di conduzione), mentre le lesioni a livello dell'orecchio interno o dell'VIII nervo cranico provocano perdite uditive neurosensoriali.*

TABELLA 30-3 GENI COINVOLTI NELL'IPOACUSIA EREDITARIA

Designazione	Gene	Funzione
Autosomici dominanti		
	CRYM	Proteina legante l'ormone tiroideo
DFNA1	*DIAPH1*	Proteina del citoscheletro
DFNA2	*GJB3 (Cx31)*	Gap junction
DFNA2	*KCNQ4*	Canale del potassio
DFNA3	*GJB2 (Cx26)*	Gap junction
DFNA3	*GJB6 (Cx30)*	Gap junction
DFNA4	*MYH14*	Miosina non muscolare di classe II
DFNA5	*DFNA5*	Sconosciuta
DFNA6/14/38	*WFS*	Proteina transmembrana
DFNA8/12	*TECTA*	Proteina della membrana tectoria
DFNA9	*COCH*	Sconosciuta
DFNA10	*EYA4*	Gene coinvolto nello sviluppo
DFNA11	*MYO7A*	Proteina del citoscheletro
DFNA13	*COL11A2*	Proteina del citoscheletro
DFNA15	*POU4F3*	Fattore di trascrizione
DFNA17	*MYH9*	Proteina del citoscheletro
DFNA20/26	*ACTG1*	Proteina del citoscheletro
DFNA22	*MYO6*	Miosina non convenzionale
DFNA28	*TFCP2L3*	Fattore di trascrizione
DFNA36	*TMC1*	Proteina transmembrana
DFNA48	*MYO1A*	Miosina non convenzionale
Autosomici recessivi		
	SLC26A5 (Prestin)	Proteina motoria
DFNB1	*GJB2 (CX26)*	Gap junction
	GJB6(CX30)	Gap junction
DFNB2	*MYO7A*	Proteina del citoscheletro
DFNB3	*MYO15*	Proteina del citoscheletro
DFNB4	*PDS(SLC26A4)*	Trasportatore del cloro/iodio
DFNB6	*TMIE*	Proteina transmembrana
DFNB7/B11	*TMC1*	Proteina transmembrana
DFNB9	*OTOF*	"Trafficking" delle vescicole di membrana
DFNB8/10	*TMPRSS3*	Serinproteasi transmembranaria
DFNB12	*CDH23*	Proteina di adesione intercellulare
DFNB16	*STRC*	Proteina delle stereociglia
DFNB18	*USH1C*	Sconosciuta
DFNB21	*TECTA*	Proteina della membrana tectoria
DFNB22	*OTOA*	Legame del gel alle cellule non sensitive
DFNB23	*PCDH15*	Morfogenesi e coesione
DFNB28	*TRIOBP*	Proteina di organizzazione del citoscheletro
DFNB29	*CLDN14*	Giunzione serrata
DFNB30	*MYO3A*	Miosina ibrida motoria-signaling
DFNB31	*WHRN*	Proteina contenente un dominio PDZ
DFNB36	*ESPN*	Proteina di raggruppamento dell'actina insensibile al Ca
DFNB37	*MYO6*	Miosina non convenzionale
DFNB67	*TMHS*	Funzione sconosciuta; proteina con quattro domini di membrana

TABELLA 30-4 GENI COINVOLTI NELLE IPOACUSIE EREDITARIE SINDROMICHE

Sindrome	Gene	Funzione
Sindrome di Alport	*COL4A3-5*	Proteina del citoscheletro
Sindrome BOR	*EYA1*	Gene coinvolto nello sviluppo
	SIX1	Gene coinvolto nello sviluppo
Sindromi di Jervell e Lange-Nielsen	*KVLQT1*	Canale del K^+ "delayed rectifier"
	KCNE1	Canale del K^+ "delayed rectifier"
Malattia di Norrie	*Norrin*	Interazioni cellulari
Sindrome di Pendred	*SLC26A4*	Trasportatore del cloro/iodio
Sindrome di Treacher Collins	*TCOF1*	Trasporto nucleolare-citoplasmatico
Sindrome di Usher	*MYO7A*	Proteine del citoscheletro
	USH1C	Sconosciuta
	CDH23	Proteina di adesione intercellulare
	PCDH15	Molecola di adesione cellulare
	SANS	Proteina associata all'armonina
	USH2A	Molecola di adesione cellulare
	VLGR1	Recettore accoppiato a proteina G
	USH3	Sconosciuta
WS di tipo I, III	*PAX3*	Fattore di trascrizione
WS di tipo II	*MITF*	Fattore di trascrizione
	SLUG	Fattore di trascrizione
WS di tipo IV	*EDNRB*	Recettore dell'endotelina B
	EDN3	Ligando del recettore dell'endotelina B
	SOX10	Fattore di trascrizione

Nota: BOR, sindrome brachio-oto-renale; WS, sindrome di Waardenburg.

Deficit uditivi di tipo trasmissivo Questi deficit possono essere causati da: ostruzione del canale uditivo esterno da parte di cerume, detriti e corpi estranei; rigonfiamento delle pareti del canale; atresia o neoplasie del canale; perforazioni della membrana timpanica; distruzione della catena degli ossicini, come si verifica in caso di necrosi del processo lungo dell'incudine in seguito a traumi o a infezioni; otosclerosi; presenza di liquido, cicatrici o neoplasie a livello dell'orecchio medio. Raramente, malformazioni dell'orecchio interno possono manifestarsi sotto forma di un'ipoacusia di conduzione a esordio nell'età adulta.

Il *colesteatoma*, cioè la presenza di epitelio squamoso stratificato nell'orecchio medio o nella mastoide, si osserva frequentemente negli adulti. Un colesteatoma è una lesione benigna, a lenta evoluzione, che distrugge l'osso e il normale tessuto dell'orecchio. Le principali teorie patogenetiche comprendono impianto e invasione di origine traumatica, ingresso e invasione attraverso una perforazione e metaplasia in seguito a un'infezione o a un'irritazione cronica. All'ispezione, si nota spesso una perforazione della membrana timpatica piena di materiale squamoso biancastro e caseoso. Un orecchio che spurga cronicamente e non risponde a un'appropriata terapia antibiotica dovrebbe far sorgere il sospetto clinico di colesteatoma. È comune un deficit uditivo di conduzione, secondario a erosione degli ossicini. Allo scopo di rimuovere questo processo patologico distruttivo è necessario l'intervento chirurgico.

Un deficit uditivo di tipo trasmissivo in presenza di un canale uditivo normale e di una membrana timpanica integra suggerisce una patologia degli ossicini. La fissazione della staffa, a causa di un'*otosclerosi*, è una comune eziologia di perdita di tipo trasmissivo dell'udito a bassa frequenza. Ha la stessa incidenza nei due sessi ed è trasmessa con modalità autosomica dominante semplice, con penetranza incompleta. La compromissione dell'udito si manifesta abitualmente da poco prima dei 20 anni ai 40 anni. Nelle donne la riduzione dell'udito diventa spesso apprezzabile nel corso della gravidanza, dato che il processo otosclerotico viene accelerato in questo periodo. Un apparecchio acustico o una semplice procedura chirurgica ambulatoriale (stapedectomia) sono in grado di fornire un'adeguata riabilitazione uditiva. L'estensione dell'otosclerosi oltre il piede della staffa, fino a coinvolgere la coclea (otosclerosi cocleare) può condurre a una riduzione dell'udito mista o neurosensoriale. Rimane controversa l'efficacia di una terapia a base di fluoruro per prevenire la perdita dell'udito dovuta a otosclerosi cocleare.

La disfunzione della tuba di Eustachio è estremamente comune negli adulti e può predisporre all'otite media acuta o sierosa. Traumi, otite media acuta o cronica sono i fattori abitualmente responsabili della perforazione della membrana timpanica. Mentre le piccole perforazioni spesso vanno incontro spontaneamente a cicatrizzazione, i difetti più ampi necessitano generalmente di un intervento chirurgico. La timpanoplastica è decisamente efficace (>90%) nella riparazione delle perforazioni timpaniche. L'esame otoscopico è di solito sufficiente per la diagnosi di otite media acuta, otite media sierosa, otite media cronica, tappo di cerume, perforazione della membrana timpanica e disfunzione della tuba di Eustachio.

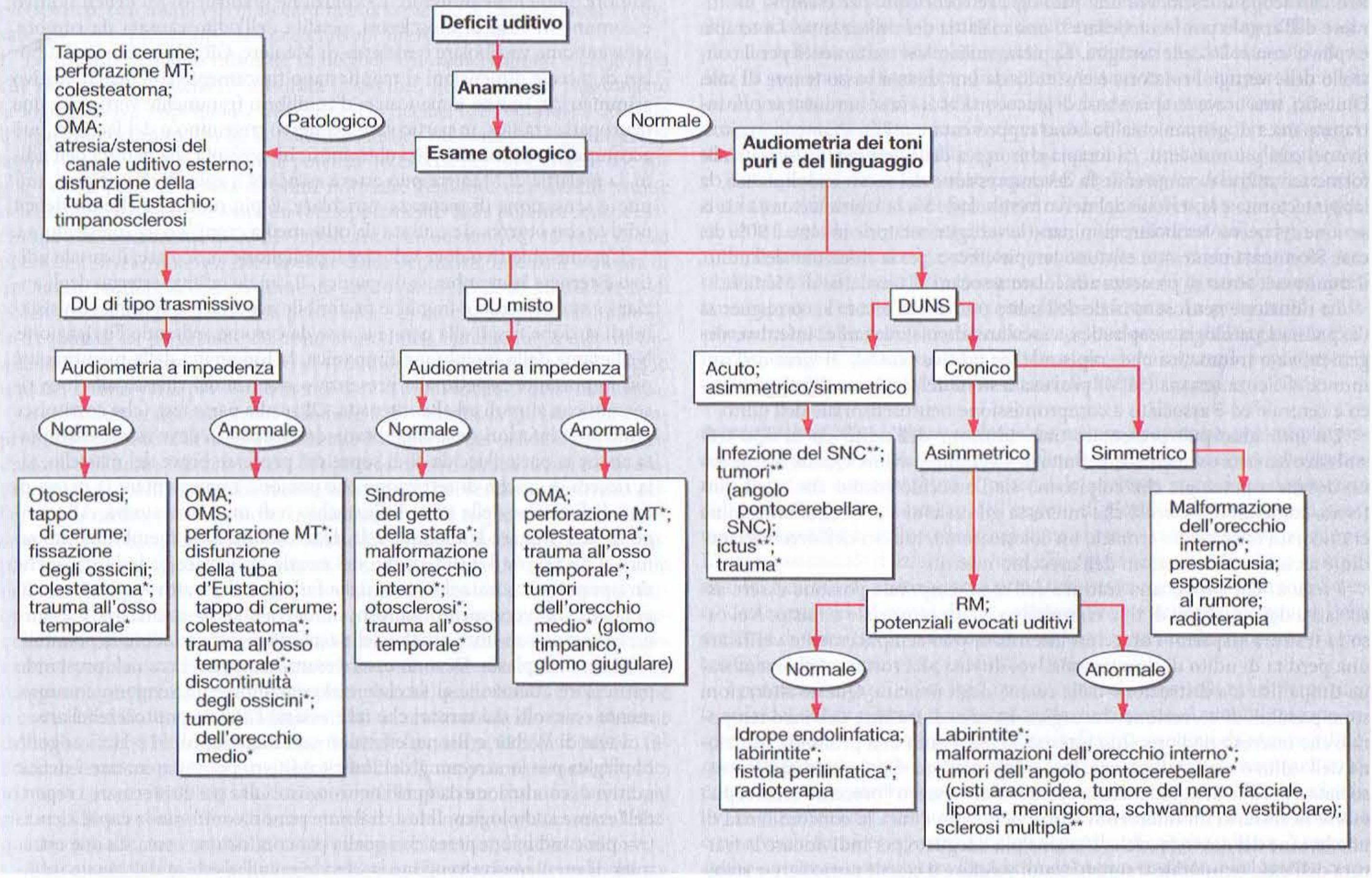


FIGURA 30-4 Algoritmo per l'approccio ai pazienti con deficit uditivo. DU, deficit uditivo; DUNS, deficit uditivo neurosensoriale; MT, membrana timpanica; OMS, otite media sierosa; OMA, otite media acuta; *, TC dell'osso temporale; **, RM.

Deficit uditivi neurosensoriali Un danneggiamento delle cellule capellute dell'organo di Corti può essere causato da rumore intenso, infezioni virali, farmaci ototossici (per es., salicilati, chinino e suoi analoghi sintetici, antibiotici aminoglicosidici, diuretici dell'ansa come furosemide e acido etacrinico, chemioterapici antitumorali come il cisplatino), fratture dell'osso temporale, meningite, otosclerosi cocleare (vedi sopra), malattia di Ménière e invecchiamento. In alcuni adulti la causa della riduzione dell'udito può essere rappresentata da malformazioni congenite dell'orecchio interno. Anche una predisposizione genetica, da sola o insieme all'esposizione a fattori ambientali, può essere responsabile dei disturbi uditivi.

La *presbiacusia* (riduzione dell'udito associata all'avanzare dell'età) è la più comune causa di deficit uditivo neurosensoriale negli adulti. Negli stadi precoci è caratterizzata da riduzione dell'udito a bassa frequenza, che evolve lentamente o bruscamente. Con il progredire del disturbo, il deficit interessa tutte le frequenze; è importante notare che la compromissione dell'udito si associa a una significativa perdita della chiarezza dei suoni percepiti. Vi è una perdita della capacità discriminativa dei fonemi, un fenomeno di rafforzamento (*recruitment*, aumento anomalo del volume della voce) e una particolare difficoltà nel riconoscere le parole in ambienti rumorosi. Gli apparecchi acustici possono fornire un aiuto limitato, una volta che la percentuale di riconoscimento delle parole scende al di sotto del 50%. Gli impianti cocleari rappresentano il trattamento d'elezione qualora gli apparecchi acustici si dimostrino inadeguati, anche in caso di deficit uditivo incompleto.

La *malattia di Ménière* è caratterizzata da episodi di vertigini, riduzione neurosensoriale fluttuante dell'udito, tinnito e sensazione di pienezza auricolare. Il tinnito e/o la sordità possono essere assenti durante gli attacchi iniziali di vertigini, ma compaiono invariabilmente con l'evoluzione della malattia e la loro gravità aumenta nel corso di un attacco acuto. L'incidenza annuale della malattia di Ménière è dello 0,5-7,5 per 1000; esordisce più frequentemente nella quinta decade di vita, ma può anche colpire giovani adulti o anziani. Istologicamente vi è una distensione del sistema endolinfatico (idrope endolinfatica) che porta a degenerazione delle cellule capellute vestibolari e cocleari. Ciò può conseguire a una disfunzione del sacco endolinfatico secondaria a infezioni, traumi, malattie autoimmuni, cause infiammatorie o tumori; la categoria più ampia è costituita da forme a eziologia idiopatica e viene più precisamente definita come malattia di Ménière. Benché si possa osservare qualsiasi tipo di riduzione dell'udito, è tipicamente presente una compromissione uditiva a bassa frequenza, neurosensoriale unilaterale. Deve essere eseguita una RM allo scopo di escludere una patologia retrococleare, per esempio un tumore dell'angolo pontocerebellare o una malattia demielinizzante. La terapia è volta al controllo delle vertigini. La pietra miliare del trattamento per il controllo delle vertigini rotatorie è costituita da una dieta a basso tenore di sale. Diuretici, una breve terapia a base di glucocorticoidi e la somministrazione intratimpanica di gentamicina possono rappresentare utili trattamenti aggiuntivi nei casi più resistenti. La terapia chirurgica delle vertigini è riservata alle forme refrattarie e comprende la decompressione del sacco endolinfatico, la labirintectomia e la sezione del nervo vestibolare. Sia la labirintectomia sia la sezione del nervo vestibolare eliminano le vertigini rotatorie in oltre il 90% dei casi. Sfortunatamente non esistono terapie efficaci per la riduzione dell'udito, il tinnito o il senso di pienezza auricolare associati alla malattia di Ménière.

La riduzione neurosensoriale dell'udito può anche essere la conseguenza di qualsiasi patologia neoplastica, vascolare, demielinizzante, infettiva, degenerativa o traumatica che colpisca le vie uditive centrali. Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) provoca lesioni del sistema uditivo periferico e centrale ed è associato a compromissione neurosensoriale dell'udito.

Un individuo può presentare una riduzione dell'udito sia di tipo trasmissivo sia neurosensoriale, definita *deficit uditivo misto*. Queste forme sono dovute a patologie che colpiscono sia l'orecchio medio che quello interno, come un'otosclerosi che interessa gli ossicini e la coclea, un trauma cranico, un'otite media cronica, un colesteatoma, tumori dell'orecchio medio e alcune malformazioni dell'orecchio interno.

I *traumi* che provocano fratture dell'osso temporale possono essere associati a deficit uditivi di tipo trasmissivo, neurosensoriale o misto. Nel caso la frattura risparmi l'orecchio interno, si può semplicemente verificare una perdita di udito di tipo trasmissivo, dovuta alla rottura della membrana timpanica o a distruzione della catena degli ossicini. Queste alterazioni sono passibili di correzione chirurgica. In caso di fratture dell'osso temporale che interessano l'orecchio interno, si osservano una profonda riduzione dell'udito e vertigini intense. Può verificarsi una fistola perilinfatica, associata a perdita di liquido dall'orecchio interno verso l'orecchio medio; può essere necessario un intervento chirurgico. Non è rara la concomitanza di una lesione del nervo facciale. L'esame più adeguato per individuare la frattura dell'osso temporale traumatizzato, valutare il canale auricolare e stabilire l'integrità della catena degli ossicini e il coinvolgimento dell'orecchio interno è rappresentato dalla TC. Le perdite liquorali che accompagnano le fratture dell'osso temporale sono generalmente a risoluzione spontanea; l'efficacia della somministrazione di antibiotici a scopo profilattico è incerta.

Il *tinnito* viene definito come la percezione di un suono quando nell'ambiente non è presente alcun suono. Può avere le caratteristiche di un ronzio, di uno scroscio o di un tintinnio e può essere pulsatile (sincrono con il battito cardiaco). Il tinnito si associa frequentemente a un deficit uditivo di tipo trasmissivo o neurosensoriale. La fisiopatologia del tinnito non è ben chiara. L'eziologia del disturbo può generalmente essere stabilita mediante il riconoscimento della causa della riduzione associata dell'udito. Il tinnito può rappresentare il primo sintomo di una patologia grave, come uno schwannoma vestibolare. Il tinnito pulsatile necessita di una valutazione del sistema vascolare della testa, allo scopo di escludere tumori vascolari, come quelli del glomo giugulare, aneurismi e lesioni stenotiche arteriose; può anche verificarsi in corso di otite media sierosa.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disturbi del senso dell'udito

Nella valutazione di un paziente che lamenta un deficit uditivo, gli obiettivi consistono in: 1) determinare la natura della compromissione uditiva (trasmissiva o neurosensoriale); 2) definire la gravità del deficit (lieve, moderato, grave, profondo); 3) stabilire l'anatomia del deficit (orecchio esterno, medio, interno o patologia delle vie uditive centrali; 4) scoprire l'eziologia. L'anamnesi dovrebbe riconoscere le caratteristiche della perdita dell'udito, con particolare riferimento alla durata del deficit uditivo, al tipo d'insorgenza (improvvisa o insidiosa), alla velocità di evoluzione (rapida o lenta) e all'interessamento auricolare (unilaterale o bilaterale). Deve essere accertata l'eventuale presenza di tinnito, vertigini, mancanza d'equilibrio, senso di pienezza auricolare, otorrea, cefalea, disfunzione del nervo facciale e parestesie a livello del capo e del collo. Possono anche risultare importanti le informazioni riguardanti traumi cranici, esposizione a ototossine, esposizione professionale o ricreativa a fonti di rumore e la presenza di un'anamnesi familiare positiva per deficit uditivi. L'esordio improvviso di una perdita d'udito unilaterale, con o senza tinnito, può riflettere la presenza di un'infezione virale dell'orecchio interno o un ictus. I pazienti affetti da una perdita unilaterale dell'udito (sensoriale o trasmissiva), di solito lamentano una ridotta capacità uditiva, una scarsa localizzazione del suono e difficoltà nell'udire chiaramente in presenza di rumore ambientale di fondo. L'evoluzione graduale di un deficit uditivo è comune in caso di otosclerosi, perdita dell'udito causata da rumore, schwannoma vestibolare o malattia di Ménière. Gli schwannomi vestibolari di piccole dimensioni si manifestano tipicamente con deficit uditivo asimmetrico, tinnito e mancanza d'equilibrio (raramente vertigini); una neuropatia cranica, in particolare del nervo trigemino o del facciale, può accompagnare i tumori più voluminosi. In aggiunta alla perdita dell'udito, la malattia di Ménière può essere associata a episodi di vertigine, tinnito e sensazione di pienezza auricolare. È più probabile che un deficit uditivo con otorrea sia causato da otite media cronica o da colesteatoma.

L'esame obiettivo deve valutare il padiglione auricolare, il canale uditivo esterno e la membrana timpanica. Il canale uditivo esterno degli anziani è spesso secco e fragile; è preferibile asportare il cerume con sistemi di suzione fissati alla parete e anse da cerume, evitando l'irrigazione. Nell'esame della membrana timpanica, la topografia della membrana è più importante rispetto alla presenza o assenza del riflesso alla luce ricercato con stimoli ad alta intensità. Oltre alla parte tesa (che costituisce i due terzi inferiori della membrana del timpano), deve essere esaminata anche la parte flaccida al di sopra del processo breve del martello, alla ricerca di tasche di retrazione che possono rappresentare la prova di una disfunzione della tuba di Eustachio o di un colesteatoma. Allo scopo di determinare la mobilità e la distensibilità della membrana timpanica è necessaria l'insufflazione del canale auricolare. È indicata anche un'ispezione accurata del naso, della faringe e del tratto respiratorio superiore. Un versamento sieroso unilaterale deve indurre a eseguire un'ispezione con fibre ottiche del nasofaringe per escludere la possibilità di una neoplasia. Devono essere esaminati i nervi cranici, prestando particolare attenzione al facciale e al trigemino, che vengono comunemente coinvolti dai tumori che interessano l'angolo pontocerebellare.

I test di Weber e Rinne, effettuati con diapason di 512 Hz, vengono impiegati per lo screening del deficit uditivo, per differenziare i deficit uditivi di conduzione da quelli neurosensoriali e per confermare i reperti dell'esame audiologico. Il test di Rinne pone a confronto la capacità uditiva per conduzione aerea con quella per conduzione ossea. Le due estremità di un diapason vengono poste vicino all'apertura del canale uditivo esterno e, quindi, la base viene appoggiata sul processo mastoideo; per

un contatto diretto, può essere posizionata anche sui denti o su protesi dentarie. Si chiede poi al paziente di indicare se è più intenso il suono che percepisce per conduzione aerea o per conduzione ossea. In condizioni normali, così come in presenza di un deficit uditivo neurosensoriale, viene avvertito meglio un suono trasmesso per conduzione aerea che per conduzione ossea; tuttavia, nel caso di un deficit di conduzione superiore o uguale a 30 dB (vedi oltre, "Esame audiologico"), lo stimolo di conduzione ossea viene percepito come più intenso rispetto allo stimolo di conduzione aerea. Nel test di Weber la base di un diapason viene posta sul capo, a livello della linea mediana, e viene chiesto al paziente se percepisce il suono in entrambi gli orecchi allo stesso modo, o meglio in uno che nell'altro. Nei pazienti con deficit di conduzione monolaterale il suono viene percepito nell'orecchio interessato. In caso di perdita neurosensoriale monolaterale dell'udito, invece, il suono viene percepito nell'orecchio sano. Come regola generale, per la lateralizzazione è necessaria una differenza di 5 dB di sensibilità uditiva fra i due orecchi.

VALUTAZIONE STRUMENTALE DELL'UDITO

Esame audiologico La valutazione audiologica minima dei deficit uditivi deve comprendere la misurazione dei suoni puri trasmessi per conduzione aerea e le soglie di conduzione per via ossea, la soglia di percezione delle parole, il punteggio di discriminazione, la timpanometria, i riflessi acustici e la diminuzione del riflesso acustico. Questa batteria di esami fornisce uno screening completo dell'intero sistema uditivo e permette di stabilire se sia indicata un'ulteriore differenziazione dell'eventuale deficit in direzione sensoriale (cocleare) o neurale (retrococleare).

L'*audiometria dei suoni puri* determina l'acuità uditiva per questo tipo di suoni. Il test viene somministrato da un audiologo e viene eseguito in una camera isolata dai suoni. Lo stimolo-suono puro viene prodotto da un audiometro, uno strumento elettronico che permette la generazione di suoni con frequenze specifiche (generalmente fra 250 e 8000 Hz) a intensità particolari. Vengono definite, per ciascun orecchio, le soglie di conduzione ossea e aerea. Le soglie di conduzione aerea vengono determinate presentando lo stimolo aereo mediante l'uso di cuffie. La misurazione delle soglie di conduzione ossea si ottiene posizionando la base di un diapason o l'oscillatore di un audiometro a contatto con la testa. In presenza di un deficit uditivo, all'orecchio non sotto esame viene presentato un rumore ad ampio spettro, con finalità di *mascheramento*, cosicché le risposte saranno basate solo sulla percezione dell'orecchio sottoposto al test.

Le risposte vengono misurate in decibel. Un *audiogramma* è un grafico che rappresenta l'intensità, misurata in decibel, necessaria per raggiungere la soglia uditiva, rispetto alla frequenza. Un decibel (dB) equivale a 20 volte il logaritmo del rapporto fra la potenza acustica richiesta per raggiungere la soglia percettiva nel paziente e la potenza necessaria per raggiungere tale soglia in una persona dotata di udito normale. Pertanto, una modificazione dell'entità di 6 dB rappresenta un raddoppiamento della potenza acustica richiesta e un'alterazione di 20 dB rappresenta un aumento di 10 volte di tale potenza. Il livello sonoro, che dipende dalla frequenza, intensità e durata di un suono, raddoppia con un aumento approssimativo di 10 dB del livello di potenza acustica. Il tono, d'altra parte, non è direttamente proporzionale alla frequenza. La percezione del tono si modifica lentamente in caso di frequenza basse ed elevate. Nel caso di toni medi, importanti per il linguaggio umano, il tono varia più rapidamente con le modificazioni della frequenza.

L'audiometria dei suoni puri stabilisce la presenza e la gravità della compromissione uditiva, la natura unilaterale o bilaterale del deficit e il tipo di riduzione dell'udito. I deficit uditivi di tipo trasmissivo caratterizzati da un'ampia componente di massa, che si osservano spesso nei versamenti a livello dell'orecchio medio, producono un innalzamento delle soglie più accentuato in caso di frequenze più elevate. I deficit uditivi di tipo trasmissivo con un'ampia componente rigida, come accade in caso di fissazione del piede della staffa nell'otosclerosi precoce, provocano un innalzamento delle soglie per le frequenze più basse. Spesso, il deficit uditivo di conduzione interessa tutte le frequenze, indicando un coinvolgimento sia di tipo rigido sia di massa. In generale i problemi uditivi neurosensoriali, come la presbiacusia, riguardano maggiormente le frequenze elevate piuttosto che quelle basse. Un'eccezione è costituita dalla malattia di Ménière, che è caratterizzata da una riduzione dell'udito di tipo neurosensoriale per le basse frequenze. Il deficit uditivo indotto dal rumore presenta un quadro insolito di compromissione dell'udito: in questo caso, a 4000 Hz la riduzione è più importante che a frequenze più elevate. Gli schwannomi vestibolari colpiscono in modo caratteristico le frequenze più alte, ma è possibile riscontrare qualsiasi tipo di deficit uditivo.

Il riconoscimento del linguaggio richiede un'eccitazione neurale sincrona più ampia rispetto a quella necessaria per l'apprezzamento dei toni puri. L'*audiometria del linguaggio* definisce la chiarezza della percezione uditiva. La *soglia di ricezione del linguaggio* (*soglia di spondeo*) è definita come l'intensità alla quale il linguaggio viene riconosciuto come simbolo dotato di significato; si valuta presentando al paziente parole formate da due sillabe con uguale accento su ciascuna sillaba. L'intensità alla quale il paziente è in grado di ripetere correttamente il 50% delle parole è la soglia di ricezione del linguaggio. Una volta che questa è stata determinata, viene valutata la capacità di discriminazione nel riconoscimento delle parole, presentando parole formate da una sola sillaba in un range fra 25 e 40 dB al di sopra della soglia di ricezione del linguaggio. Le parole sono bilanciate dal punto di vista fonetico, in quanto i fonemi (suoni vocali) ricorrono nella lista delle parole con la stessa frequenza con cui si verificano in una normale conversazione in lingua inglese. Un individuo dotato di udito normale o con deficit uditivo di tipo trasmissivo è in grado di ripetere correttamente dall'88 al 100% delle parole bilanciate dal punto di vista fonetico. I pazienti con riduzione neurosensoriale dell'udito presentano una perdita variabile della capacità discriminativa. Inoltre, come regola generale, le lesioni neurali causano un deterioramento più grave della capacità discriminativa rispetto alle lesioni dell'orecchio interno. Per esempio, in un paziente con lieve deficit uditivo neurosensoriale asimmetrico, un elemento diagnostico utile per l'identificazione di uno schwannoma vestibolare consiste nella presenza di un deterioramento sostanziale della capacità discriminativa. Un'alterazione di questo tipo, a intensità più elevate al di sopra della soglia di ricezione del linguaggio, può anche indicare una lesione dell'VIII nervo o delle vie uditive centrali.

La *timpanometria* misura l'impedenza dell'orecchio medio al suono e risulta utile nella diagnosi dei versamenti nell'orecchio medio. Il *timpanogramma* è la rappresentazione grafica di una modificazione dell'impedenza o della distensibilità, quando cambia la pressione nel canale uditivo. Normalmente l'orecchio medio si adatta molto bene alla pressione atmosferica e la sua distensibilità diminuisce con l'aumento e la diminuzione della pressione; questo quadro si osserva in caso di capacità uditiva normale o in presenza di deficit neurosensoriale. Se la distensibilità non si modifica con i cambiamenti di pressione significa che è presente un versamento nell'orecchio medio. In caso di pressione negativa nell'orecchio medio, come si verifica nell'ostruzione della tuba di Eustachio, il punto di massima distensibilità si raggiunge con una pressione negativa nel canale uditivo esterno. Si osserva comunemente un timpanogramma nel quale non è possibile ottenere alcun punto di massima distensibilità quando è presente una discontinuità nella catena degli ossicini. In caso di otosclerosi si verifica un abbassamento del picco di massima distensibilità.

Nel corso della timpanometria, un tono intenso evoca una contrazione del muscolo stapedio. È possibile identificare la modificazione della compliance dell'orecchio medio in seguito alla contrazione del muscolo stapedio. La presenza, o l'assenza, di questo *riflesso acustico* è importante nella localizzazione anatomica della paralisi del nervo facciale, come pure del deficit uditivo. Soglie normali o elevate del riflesso acustico, in un soggetto con compromissione uditiva neurosensoriale, indicano un deficit uditivo di origine cocleare. La valutazione del *decadimento del riflesso acustico* è utile per differenziare i deficit sensoriali da quelli di tipo nervoso: in questi ultimi, il riflesso presenta adattamenti o decadimenti nel tempo.

È possibile misurare le *emissioni otoacustiche* attraverso microfoni sensibili inseriti nel canale uditivo esterno. Tali emissioni possono essere spontanee oppure evocate mediante stimolazione sonora. La presenza di emissioni otoacustiche indica che le cellule capellute esterne dell'organo di Corti sono integre e possono essere utilizzate per determinare le soglie uditive e per distinguere i deficit uditivi sensoriali da quelli nervosi.

Potenziali evocati L'*elettrococleografia* misura i potenziali evocati più precoci generati a livello della coclea e del nervo acustico. I potenziali recettoriali registrati comprendono il potenziale cocleare microfonico, generato dalle cellule capellute esterne dell'organo di Corti, e il potenziale di sommazione generato dalle cellule capellute interne come risposta al suono. L'intero potenziale d'azione nervoso, che rappresenta l'eccitazione composita dei neuroni di primo grado, può anche essere registrato durante l'elettrococleografia. Dal punto di vista clinico il test è utile nella diagnosi della malattia di Ménière, in cui si osserva un innalzamento del rapporto fra potenziale di sommazione e potenziale d'azione.

I *potenziali evocati uditivi del tronco cerebrale* sono utili nel differenziare la sede del deficit uditivo neurosensoriale. In risposta al suono, possono essere identificati cinque potenziali elettrici distinti, generati da stazioni differenti lungo le vie uditive periferiche e centrali, mediante *averaging* al computer, attraverso elettrodi posti sul cuoio capelluto. I potenziali evocati uditivi troncoencefalici risultano utili nelle situazioni in cui il paziente non può o non vuole fornire risposte affidabili riguardo alle soglie uditive. Vengono anche impiegati per valutare l'integrità del nervo acustico e del tronco cerebrale in varie condizioni cliniche, come nel monitoraggio intraoperatorio e nella determinazione della morte cerebrale.

I *potenziali evocati vestibolari miogenici* (*vestibular-evoked myogenic potentials*, VEMP) elicitano un riflesso vestibolo-collicolare il cui braccio afferente origina da cellule sensibili agli stimoli acustici localizzate nel sacculo e i cui segnali sono condotti attraverso il nervo vestibolare inferiore. I VEMP sono caratterizzati da una risposta bifasica a breve latenza registrata dal muscolo sternocleidomastoideo contratto tonicamente in risposta a toni o click acustici ad alto volume. I VEMP possono essere diminuiti o assenti nei pazienti affetti da malattia di Ménière in fase precoce o tardiva, neurite vestibolare, vertigini parossistiche posizionali benigne e schwannoma vestibolare. Al contrario, la soglia per i VEMP può essere ridotta in caso di deiscenza del canale superiore e fistola perilinfatica.

Diagnostica per immagini La scelta degli esami radiologici è determinata in gran parte dall'obiettivo: valutare l'anatomia ossea dell'orecchio esterno, medio e interno od ottenere un'immagine del nervo acustico e del cervello. La TC assiale e coronale dell'osso temporale, con sezioni fini di 1 mm, è ideale per determinare il calibro del canale uditivo esterno, l'integrità della catena degli ossicini e la presenza di patologie dell'orecchio medio o mastoidee; è anche in grado di identificare malformazioni dell'orecchio interno. La TC è anche l'esame ideale per individuare l'erosione ossea in presenza di otite media cronica e colesteatoma. La RM è superiore alla TC per quanto riguarda l'imaging della patologia retrococleare: schwannomi vestibolari, meningiomi, altre lesioni dell'angolo pontocerebellare, lesioni demielinizzanti del tronco cerebrale e tumori cerebrali. La TC e la RM sono egualmente in grado di identificare le malformazioni dell'orecchio interno e di stimare la pervietà della coclea, durante la valutazione preoperatoria dei candidati all'impianto cocleare.

T DISTURBI DEL SENSO DELL'UDITO

In generale, i deficit uditivi di tipo trasmissivo sono passibili di correzione chirurgica, mentre quelli neurosensoriali sono più difficili da trattare. L'atresia del canale auricolare può essere corretta chirurgicamente, spesso con miglioramento significativo della capacità uditiva. Le perforazioni della membrana timpanica causate da otite media cronica o da traumi possono essere riparate mediante procedure ambulatoriali di timpanoplastica. Analogamente, è possibile trattare un deficit uditivo conduttivo associato a otosclerosi con la stapedectomia, che ha successo nel 90-95% dei casi. Le sonde da timpanostomia permettono un rapido ritorno alla normalità nei soggetti affetti da versamenti a livello dell'orecchio medio. Le protesi uditive sono efficaci e ben tollerate dai pazienti con deficit uditivi di tipo trasmissivo.

I pazienti affetti da deficit uditivi neurosensoriali di grado lieve, medio e grave vengono costantemente ricondotti a una normale capacità uditiva mediante l'uso di protesi uditive di varia configurazione e potenza. Tali protesi sono state perfezionate (allo scopo di assicurare una maggiore affidabilità) e miniaturizzate. Le protesi uditive attualmente utilizzate possono essere completamente inserite all'interno del canale uditivo, riducendo così il disagio associato al loro impiego. In generale, più grave è la compromissione uditiva, più grande è la protesi necessaria per la riabilitazione. Le protesi digitali si prestano a una programmazione personalizzata, e microfoni multipli e direzionali a livello dell'orecchio possono essere utili in caso di ambienti rumorosi. Poiché tutte le protesi amplificano allo stesso modo le parole e il rumore, l'unica soluzione finora concepita per il problema del rumore consiste nel posizionare il microfono più vicino a chi parla piuttosto che alla fonte del rumore stesso. Questa collocazione, tuttavia, non è possibile con un dispositivo di dimensioni ridotte, esteticamente accettabile; la protesi è ingombrante e può essere utilizzata solo in un ambiente familiare.

In numerose situazioni, come in caso di conferenze o a teatro, le persone affette da deficit uditivi traggono beneficio da dispositivi di assistenza basati sul principio che la persona che parla sia più vicina al microfono rispetto a qualsiasi altra fonte di rumore. Tali dispositivi comprendono la trasmissione a infrarossi e in modulazione di frequenza (FM), oltre alla creazione di un campo elettromagnetico intorno all'ambiente, per favorire la trasmissione ai sussidi uditivi individuali. Analogamente, possono anche essere utilizzate protesi con telebobine, da collegare a telefoni opportunamente equipaggiati.

Nell'eventualità che le protesi uditive non garantiscano una riabilitazione adeguata, possono essere indicati gli impianti cocleari. I criteri per il loro utilizzo prevedono un deficit uditivo da grave a profondo, con punteggio di riconoscimento delle parole inferiore o uguale al 30% nelle situazioni migliori. In tutto il mondo, questo intervento è stato eseguito su oltre 20 000 soggetti sordi, fra cui 4000 bambini. Gli impianti cocleari sono protesi neurali che convertono l'energia sonora in energia elettrica e possono essere impiegati per stimolare direttamente la porzione acustica dell'VIII nervo. Nella maggior parte dei casi di grave deficit uditivo, le cellule capellute uditive vanno perdute, ma le cellule gangliari della porzione acustica dell'VIII nervo sono conservate. Gli impianti cocleari sono costituiti da elettrodi che vengono inseriti all'interno della coclea attraverso la finestra rotonda, elaboratori di parole che estrapolano gli elementi acustici del linguaggio per convertirli in impulsi elettrici e da un sistema per la trasmissione dell'energia elettrica attraverso la cute. I pazienti muniti di impianto cocleare sono in grado di percepire suoni che sono utili per la comprensione del linguaggio, permettono il riconoscimento delle parole e aiutano il paziente a modulare la propria voce. Generalmente, entro 3 mesi dall'impianto i pazienti adulti sono in grado di comprendere il linguaggio senza ausili visivi. Con l'attuale generazione di impianti cocleari multicanale, quasi il 75% dei pazienti è capace di conversare al telefono. Per i soggetti in cui entrambi i nervi acustici sono stati distrutti da un trauma o da schwannomi vestibolari bilaterali (per es., in caso di neurofibromatosi di tipo 2), gli impianti uditivi troncoencefalici, posizionati vicino al nucleo cocleare, possono fornire un'adeguata riabilitazione uditiva.

Il deficit uditivo è spesso accompagnato da tinnito. Come il rumore di sottofondo, il tinnito può ridurre la comprensione del linguaggio nei soggetti con deficit uditivo. La terapia di questo disturbo è generalmente volta a ridurre al minimo la percezione del tinnito, e un certo sollievo può essere ottenuto mascherandolo con una musica di sottofondo. Anche le protesi uditive sono utili per la soppressione del tinnito, come pure gli apparecchi per il mascheramento del tinnito, vale a dire dispositivi che presentano all'orecchio colpito un suono più gradevole rispetto al tinnito. L'impiego di un apparecchio per il mascheramento del tinnito è spesso seguito da parecchie ore di inibizione di questo disturbo. Gli antidepressivi hanno dimostrato di esercitare un effetto positivo nei pazienti affetti da tinnito.

Gli individui con riduzione dell'udito traggono spesso beneficio da una riduzione dei suoni superflui (per es., quelli della radio o della televisione), allo scopo di aumentare il rapporto segnale-rumore. La comprensione del linguaggio viene facilitata dalla lettura delle labbra; pertanto, il paziente dovrebbe essere seduto in modo tale che il volto di colui che parla sia ben illuminato e possa essere visto in ogni caso. Anche se le parole vengono pronunciate con voce alta e chiara, occorre tenere presente che nei deficit uditivi neurosensoriali in generale, e nelle persone anziane con riduzione dell'udito in particolare, il reclutamento (*recruitment*, cioè la percezione anormale dei suoni intensi) può causare problemi. Fondamentalmente, una comunicazione ottimale non può avere luogo se entrambe le parti non prestano la loro piena e totale attenzione.

PREVENZIONE

I deficit uditivi di tipo trasmissivo possono essere prevenuti mediante una tempestiva terapia antibiotica, di durata adeguata, in caso di otite media acuta, nonché mediante ventilazione dell'orecchio medio con sonde da timpanostomia in caso di versamenti nell'orecchio medio di durata superiore a 12 settimane. La perdita delle funzioni vestibolari e la sordità da antibiotici aminoglicosidi possono essere ampiamente evitate attraverso un attento monitoraggio dei livelli sierici di picco e minimi.

Circa 10 milioni di americani soffrono di deficit uditivi indotti dal rumore e 20 milioni sono esposti a rumori nocivi nell'ambiente di lavoro. Il deficit uditivo indotto dal rumore può essere prevenuto evitando l'esposizione a forti rumori o mediante l'uso regolare di cuffie o protezioni auricolari piene di liquido, allo scopo di attenuare i suoni troppo intensi. Le attività ad alto rischio comprendono la lavorazione del legno e del metallo con attrezzature elettriche, nonché il tiro a segno e la caccia con armi da fuoco di piccolo calibro. Tutti i motori a combustione interna e gli apparecchi elettrici, compresi spalaneve e falciatrici, slitte a motore, motoscafi fuoribordo e seghe elettriche, richiedono dispositivi di protezione per l'udito di chi ne fa uso. In teoria, tutti i deficit uditivi indotti dal rumore possono essere prevenuti mediante programmi di educazione che dovrebbero iniziare prima dell'adolescenza. Quando l'esposizione per un periodo di 8 ore raggiunge una media di 85 dB, sono necessari programmi di protezione industriale dell'udito. Coloro che lavorano in un ambiente così rumoroso possono proteggersi effettuando un esame audiologico prima dell'assunzione, impiegando obbligatoriamente sistemi di protezione dell'udito e sottoponendosi a visite audiologiche annuali.

RINGRAZIAMENTI
L'Autore desidera ringraziare il dottor James B. Snow Jr. per il suo contributo alla stesura di questo capitolo.

BIBLIOGRAFIA

BENTON R: On the origin of smell: Odorant receptors in insects. Cell Mol Life Sci 63:1579, 2006

BREER H et al: The sense of smell: Multiple olfactory subsystems. Cell Mol Life Sci 63:1465, 2004

BRESLIN PA, HUANG L: Human taste: Peripheral anatomy, taste transduction, and coding. Adv Otorhinolaryngol 63:152, 2006

DULAC C: Sparse encoding of natural scents. Neuron 50:816, 2006

GATES GA, MILLS JH: Presbycusis. Lancet 366:1111, 2005

GUDZIOL V et al: Clinical significance of results from olfactory testing. Laryngoscope 116:1858, 2006

HECKMANN JG, LANG CJ: Neurological causes of taste disorders. Adv Otorhinolaryngol 63:255, 2006

LALWANI AK (ed): *Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, 2d ed. New York, McGraw-Hill, 2007

RENNELS M, PICKERING LK: Sensorineural hearing loss in children. Lancet 365:2085, 2005

31 Faringite, sinusite, otite e altre infezioni delle vie respiratorie superiori

Michael A. Rubin, Ralph Gonzales, Merle A. Sande

Le infezioni delle vie respiratorie superiori hanno un'enorme ripercussione sulla salute pubblica. Esse figurano tra le motivazioni più comuni che portano all'esigenza di sottoporsi a visita medica e, sebbene le malattie che ne derivano siano solitamente lievi, l'alta incidenza e l'elevata percentuale di trasmissione le colloca tra le principali cause di assenteismo dal posto di lavoro o dalla scuola. Anche se soltanto una minoranza di casi (circa il 25%) è causata da batteri, negli Stati Uniti le infezioni delle vie respiratorie superiori rappresentano la diagnosi principale per la quale vengono prescritti antibiotici su base ambulatoriale. L'eccessivo consumo di antibiotici per la cura di tali malattie ha contribuito a far aumentare la resistenza agli antibiotici da parte dei comuni patogeni acquisiti in comunità, come per esempio lo *Streptococcus pneumoniae* – tendenza che ha avuto tremende ripercussioni sulla salute pubblica.

Sebbene la maggior parte delle infezioni delle vie respiratorie superiori sia causata da virus, è difficile distinguere i pazienti affetti da infezioni virali primarie da quelli con infezioni batteriche primarie. Di fatto, i segni e i sintomi delle infezioni batteriche e virali delle vie respiratorie superiori sono indistinguibili. Poiché per la maggior parte delle sindromi non esistono test prontamente disponibili e di facile esecuzione, le infezioni acute vengono diagnosticate in gran parte su base clinica. Tale situazione rappresenta una sfida affinché si faccia un uso prudente e oculato degli antibiotici.

INFEZIONI ASPECIFICHE DELLE VIE RESPIRATORIE SUPERIORI

Le infezioni aspecifiche delle vie respiratorie superiori rappresentano il gruppo di malattie per le quali si effettuano più visite ambulatoriali negli Stati Uniti. Le infezioni aspecifiche delle vie respiratorie superiori, per definizione, non hanno particolari caratteristiche di localizzazione. Vengono identificate da una varietà di termini descrittivi che includono *rinite acuta infettiva, rinofaringite/nasofaringite acuta, corizza acuta,secrezione nasale acuta,* così come la definizione generale di *raffreddore comune.*

Eziologia La vasta gamma di classificazioni delle infezioni delle vie respiratorie superiori riflette l'ampia varietà degli agenti infettivi che ne sono la causa e le differenti manifestazioni dei patogeni comuni. Quasi tutte le infezioni aspecifiche delle vie respiratorie superiori sono causate da virus che discendono da numerose famiglie di virus e da un gran numero di tipi antigenici. Per esempio, i rinovirus (Cap. 179), che sono gli agenti causali più comuni (dal 30% al 40% dei casi), comprendono almeno 100 immunotipi; altre cause includono il virus influenzale (3 immunotipi; Cap. 180) e il virus parainfluenzale (4 immunotipi), il coronavirus (almeno 3 immunotipi) e l'adenovirus (47 immunotipi; Cap. 179). Anche il virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV) è causa di una piccola percentuale di casi ogni anno, così come alcuni virus che non vengono solitamente associati alle infezioni delle vie respiratorie superiori (per es., gli enterovirus, il virus della rosolia e il virus della varicella zoster). Pur facendo ricorso a tecniche di coltura e diagnosi sofisticate, per una notevole percentuale (dal 25% al 30%) di casi non si è in grado di individuare l'agente patogeno.

Manifestazioni cliniche I segni e i sintomi delle infezioni aspecifiche sono simili a quelli delle altre infezioni delle vie respiratorie superiori ma mancano di una localizzazione specifica in una determinata parte anatomica, come i seni paranasali, la faringe o le basse vie aeree. Le infezioni aspecifiche delle vie respiratorie superiori sono solitamente definite come una sindrome catarrale acuta, lieve, a risoluzione spontanea, con durata media di una settimana circa. Segni e sintomi sono differenti e variano frequentemente da un paziente all'altro. I principali segni e sintomi delle infezioni aspecifiche includono rinorrea (con o senza secrezione purulenta), congestione nasale, tosse e mal di gola; altre manifestazioni come febbre, malessere generale, starnuti e raucedine sono maggiormente variabili, con casi di febbre più comuni tra neonati e bambini piccoli. Occasionalmente le caratteristiche cliniche riflettono la malattia virale sottostante; mialgia e affaticamento, per esempio, sono talvolta associate alle infezioni influenzali e parainfluenzali, mentre la congiuntivite può far pensare a un'infezione da adenovirus o enterovirus. Frequentemente i risultati dell'esame obiettivo sono poco specifici e rilevanti. I raffreddori, in una percentuale compresa tra lo 0,5 e il 2%, sono complicati da infezioni batteriche secondarie (per es., rinosinusite, otite media e polmonite); ciò si verifica soprattutto nelle fasce di popolazione ad alto rischio come bambini, anziani e pazienti affetti da malattie croniche. Le infezioni batteriche secondarie sono solitamente associate a malattia a decorso prolungato, ad aggravamento della malattia e alla localizzazione di segni e sintomi. Secrezioni purulente dal naso o dalla gola sono spesso considerate un elemento suggestivo di sinusite o faringite. Tuttavia tali secrezioni sono presenti anche nelle infezioni respiratorie aspecifiche e, in assenza di altre caratteristiche cliniche, rappresentano elementi scarsamente indicativi di un'infezione batterica.

T INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE SUPERIORI

Gli antibiotici non svolgono alcuna funzione nel trattamento delle infezioni aspecifiche non complicate delle vie respiratorie superiori. In mancanza di prove cliniche della presenza di un'infezione batterica, il trattamento rimane interamente sintomatico, con il ricorso a decongestionanti e farmaci antinfiammatori non steroidei. Altre terapie per sintomi specifici vengono spesso considerate utili; tra queste vi sono il destrometorfano per la tosse* e pastiglie contenenti un anestetico locale per il mal di gola. Alcuni studi clinici condotti al fine di valutare l'efficacia di zinco, vitamina C, echinacea e altri rimedi alternativi hanno dimostrato che non si ottiene da essi un contributo importante per la cura delle infezioni aspecifiche delle vie respiratorie superiori.

INFEZIONI DEI SENI PARANASALI

Il termine *sinusite* fa riferimento alla condizione infiammatoria delle quattro strutture appaiate che circondano le fosse nasali. Benché la maggior parte dei casi di sinusite presenti un coinvolgimento di più di un seno paranasale, il seno mascellare è quello maggiormente coinvolto, seguito per frequenza dai seni etmoidale, frontale e sfenoidale. Ogni seno è rivestito da un epitelio respiratorio che produce muco, che tramite l'attività ciliare viene trasportato dall'ostio del seno paranasale alla cavità nasale. Solitamente il muco non si accumula nei seni paranasali, che rimangono sterili nonostante la loro vicinanza ai passaggi nasali ricchi di batteri. Tuttavia, quando l'ostio dei seni è ostruito o nel caso in cui il movimento ciliare sia ostacolato o nullo, le secrezioni vengono trattenute producendo di conseguenza segni e sintomi tipici della sinusite. Le secrezioni ristagnanti possono infettarsi con una varietà di elementi patogeni, inclusi virus, batteri e funghi. La sinusite colpisce un'altissima percentuale della popolazione; è causa di milioni di visite mediche ogni anno e rappresenta la quinta diagnosi per la quale vengono prescritti antibiotici. Solitamente i criteri tramite i quali viene classificata sono: durata della malattia (acuta o cronica), eziologia (infettiva o non infettiva), tipo di agente patogeno (virus, batteri o funghi).

SINUSITE ACUTA

La sinusite acuta – che per definizione è una sinusite di durata inferiore alle 4 settimane – rappresenta la forma più frequente. La maggior parte dei casi viene diagnosticata in ambiente ambulatoriale e si presenta principalmente come conseguenza di una precedente infezione virale delle vie respiratorie superiori. È difficile differenziare su basi cliniche la sinusite acuta batterica da quella virale. Alla luce di ciò, non sorprende il fatto che in questa circostanza vengano frequentemente prescritti antibiotici (dall'85% fino al 98% di tutti i casi).

Eziologia Una serie di fattori infettivi e non infettivi può contribuire all'ostruzione acuta degli osti dei seni paranasali o all'impedimento del movimento ciliare con conseguente sinusite. Le cause non infettive includono la rinite allergica (con edema mucoso od ostruzione poliposa), il barotrauma (causato per esempio da tuffi in profondità o da viaggi in aereo) e gli irritanti chimici. Anche malattie quali tumori nasali e del seno paranasale (carcinoma squamoso) o malattie granulomatose (granulomatosi di Wegener o rinoscleroma) possono condurre all'ostruzione degli osti dei seni paranasali, mentre le condizioni che inducono alterazioni del muco (per es., la fibrosi cistica) possono essere causa di sinusite perché non consentono il regolare trasporto mucociliare. In ambiente ospedaliero, e in particolare presso i centri di rianimazione, l'intubazione nasotracheale rappresenta il principale fattore di rischio per la sinusite nosocomiale.

La sinusite infettiva acuta può essere causata da vari microrganismi, come virus, batteri e funghi. La rinosinusite virale è molto più comune della sinusite batterica, anche se soltanto pochi studi hanno raccolto campioni di aspirati del seno paranasale per verificare la presenza dei diversi virus. Negli studi in cui ciò è stato effettuato, i virus più comunemente isolati – sia da soli che insieme a batteri – sono stati i rinovirus, il virus parainfluenzale e il vi-

* Può essere utilizzata anche la levodropropizina. [*N.d.C.*]

rus influenzale. Le cause batteriche della sinusite sono state meglio caratterizzate. Tra i casi acquisiti in comunità, *S. pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* non tipizzabile rappresentano gli agenti patogeni più comuni, con una percentuale che varia dal 50% al 60% dei casi. *Moraxella catarrhalis* è causa di malattia in un'alta percentuale di bambini (20%), mentre è meno frequente negli adulti. Altre specie di streptococco e *Staphylococcus aureus* causano una percentuale ridotta di casi, sebbene vi sia una preoccupazione crescente sui ceppi di comunità meticillino-resistenti di *S. aureus* (MRSA) quale causa emergente. Talvolta vengono rinvenuti anaerobi in associazione con infezioni delle radici dei denti premolari che si diffondono ai seni mascellari adiacenti. Ancora non è chiaro il ruolo svolto da *Chlamydophila pneumoniae* e da *Mycoplasma pneumoniae* nella patogenesi della sinusite acuta. I casi di infezione nosocomiale sono solitamente associati ai batteri che si trovano in ambiente ospedaliero, come *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae* e le specie di *Enterobacter*. Spesso tali infezioni sono polimicrobiche e coinvolgono microrganismi altamente resistenti a parecchi antibiotici. Anche i funghi rappresentano una causa nota di sinusite, sebbene la maggior parte dei casi acuti si manifesti in pazienti immunocompromessi e dia quindi luogo a infezioni invasive e rischiose per la vita. L'esempio più noto è la mucormicosi rinocerebrale causata da miceti dell'ordine Mucorales, che include *Rhizopus, Rhizomucor, Mucor, Absidia* e *Cunninghamella*. Tali infezioni solitamente insorgono nei pazienti diabetici con chetoacidosi, ma si sviluppano anche nei soggetti sottoposti a trapianto, nei pazienti con tumori ematologici e in quelli sottoposti a terapie di lunga durata con glucocorticoidi o deferoxamina. Anche altri funghi ialini, come le specie *Aspergillus e Fusarium*, sono cause occasionali di sinusite acuta.

Manifestazioni cliniche La maggior parte dei casi di sinusite acuta si presenta dopo un'infezione virale delle vie respiratorie superiori o in concomitanza di questa e, di conseguenza, può essere difficile distinguere le caratteristiche cliniche dell'una e dell'altra. Gran parte dei pazienti affetti da raffreddore presenta infiammazione del seno paranasale, ma una sinusite di origine batterica si sviluppa solo nello 0,2-2% di questi soggetti. Tra i sintomi più comuni della sinusite sono da citare la rinorrea e la congestione nasale, il dolore o il senso di pressione facciale e la cefalea. La presenza di secrezioni dense, purulente o giallastre è spesso considerata come un elemento indicatore di sinusite batterica, ma si può riscontrare anche nelle fasi precoci di infezioni virali come il comune raffreddore e non rappresenta quindi un elemento specifico. Altri sintomi non specifici includono tosse, starnuti e febbre. Il mal di denti, il più delle volte relativo ai molari superiori, e l'alitosi sono associati a sinusite batterica.

Nella sinusite acuta la sensazione di dolore o di pressione paranasale spesso è localizzata in corrispondenza del seno coinvolto (soprattutto il seno mascellare) e può peggiorare quando il paziente si curva o assume la posizione supina. Anche se rari, i sintomi di infezione avanzata del seno sfenoidale o etmoidale possono essere profondi, come un intenso dolore frontale o retro-orbitale che si irradia fino all'osso occipitale, una trombosi del seno cavernoso e segni di cellulite orbitale. La sinusite focale acuta è rara, ma la sua insorgenza dovrebbe essere considerata possibile nei pazienti che presentano febbre e gravi sintomi a livello del seno mascellare, a prescindere dalla durata della malattia. Allo stesso modo, la sinusite frontale avanzata può presentarsi in una condizione nota come *tumore di Pott*, con rigonfiamento dei tessuti molli ed edema in corrispondenza dell'osso frontale causato da un ascesso subperiostale comunicante. Tra le complicanze che pongono a rischio la vita vi sono la meningite, l'ascesso epidurale e l'ascesso cerebrale.

I pazienti affetti da sinusite micotica acuta (come la mucormicosi) spesso presentano sintomi correlati a sensazioni di pressione, soprattutto quando l'infezione si è diffusa alle orbite e al seno cavernoso. Segni comuni sono gonfiore e cellulite orbitale, proptosi, ptosi, riduzione dei movimenti extraoculari, così come dolore retroorbitale e periorbitale. Sono frequenti anche ulcerazioni nasofaringee, epistassi e cefalea e, nei casi più avanzati, il coinvolgimento dei nervi cranici V e VII. L'erosione ossea può essere evidente. Spesso il paziente non sembra essere gravemente ammalato nonostante la tendenza di queste infezioni a svilupparsi rapidamente.

Frequentemente i pazienti affetti da sinusite nosocomiale versano in condizioni critiche e quindi non manifestano le caratteristiche cliniche tipiche della malattia del seno paranasale. Questa diagnosi dovrebbe comunque essere considerata nei pazienti ricoverati con adeguati fattori di rischio (per es., intubazione nasotracheale) che sviluppano febbre di origine indeterminata.

Diagnosi Solitamente in ambiente ambulatoriale risulta difficile distinguere la sinusite virale da quella batterica a causa della bassa sensibilità e specificità delle caratteristiche cliniche comuni. Una caratteristica clinica utilizzata per effettuare la diagnosi e per stabilire il trattamento è la durata della malattia. Poiché la sinusite batterica acuta non è comune nei pazienti i cui sintomi si siano manifestati per meno di 7 giorni, molti esperti raccomandano di riservare questa diagnosi ai casi caratterizzati da sintomi "persistenti", accompagnati da secrezioni nasali purulente, di durata superiore ai 7 giorni negli adulti o ai 10-14 giorni nei bambini (Tab. 31-1). Ciò nonostante, soltanto una percentuale compresa tra il 40 e il 50% dei pazienti che soddisfano tali criteri è realmente affetta da sinusite batterica. Si sconsiglia il ricorso di routine alla tomografia computerizzata (TC) o alla radiografia del seno paranasale, soprattutto nei primi stadi della malattia (durata inferiore ai 7 giorni), data l'alta prevalenza di anomalie analoghe tra i casi di rinosinusite virale acuta. Per la valutazione dei casi di sinusite persistente, ricorrente o cronica, lo studio radiografico preferito è la TC dei seni paranasali.

L'anamnesi e/o il quadro clinico consentono spesso di identificare i casi di sinusite batterica anaerobica, sinusite micotica acuta o sinusite da cause non infettive, così come la rinosinusite allergica. Nel caso di un paziente immunocompromesso affetto da infezione micotica acuta del seno paranasale, è richiesta una visita immediata da parte di un otorinolaringoiatra. Le biopsie delle zone coinvolte dovrebbero essere esaminate da un anatomopatologo per individuare l'eventuale presenza di ife e l'invasione dei tessuti. I casi sospetti di sinusite nosocomiale acuta dovrebbero essere confermati da una TC del seno paranasale. Poiché la terapia dovrebbe essere mirata esclusivamente all'eliminazione del microrganismo responsabile, si deve eseguire, quando possibile, un aspirato del seno paranasale per l'esame colturale e per la determinazione della sensibilità agli antibiotici.

T SINUSITE ACUTA

La maggior parte dei pazienti a cui è stata diagnosticata una rinosinusite acuta su base clinica migliora senza fare ricorso ad alcuna terapia antibiotica. L'approccio iniziale maggiormente condiviso per i pazienti adulti che manifestano sintomi da lievi a moderati di durata inferiore ai 7 giorni si basa su terapie finalizzate a facilitare il drenaggio del seno paranasale; si somministrano quindi decongestionanti topici, si prescrive il lavaggio salino nasale e – nei pazienti con storia di sinusite o allergie croniche – si ricorre ai glucocorticoidi per via nasale. I pazienti adulti che non migliorano dopo 7 giorni, i bambini che non migliorano dopo 10-14 giorni, così come quelli che presentano sintomi più gravi (indipendentemente dalla durata), vanno trattati con gli antibiotici (Tab. 31-1). La terapia empirica dovrebbe consistere nel ricorso agli agenti a spettro più ristretto attivi contro i più comuni agenti patogeni, inclusi *S. pneumoniae* e *H. influenzae* – come per esempio l'amoxicillina. Nessuno studio clinico è a favore dell'uso di routine di agenti ad ampio spettro nei casi di sinusite batterica, persino nell'era attuale di diffusione dello *S. pneumoniae* resistente ai farmaci. Fino al 10% dei pazienti non risponde alla terapia antimicrobica iniziale; per tali pazienti dovrebbe essere presa in considerazione l'aspirazione e/o il lavaggio delle fosse nasali effettuato da un otorinolaringoiatra. È sconsigliato l'uso di antibiotici a scopo preventivo per prevenire episodi di sinusite batterica acuta ricorrente.

Il ricorso all'intervento chirurgico e agli antibiotici per via endovenosa viene solitamente riservato ai pazienti con malattia grave o a quelli che presentano complicanze intracraniche, come un ascesso o coinvolgimento orbitale. I pazienti immunocompromessi con sinusite micotica acuta solitamente necessitano di una estesa rimozione chirurgica e di una terapia a base di agenti antimicotici attivi contro le ife, come l'amfotericina B. La terapia specifica dovrebbe essere condotta in base alla specie fungina e alle caratteristiche del paziente.

Il trattamento della sinusite nosocomiale dovrebbe essere intrapreso con antibiotici ad ampio spettro in modo da eliminare i patogeni comuni come *S. aureus* e i bacilli Gram-negativi. Successivamente la terapia va modificata in base ai risultati degli esami colturali e del test di sensibilità eseguito sugli aspirati del seno paranasale.

SINUSITE CRONICA

La sinusite cronica è caratterizzata da sintomi di infiammazione dei seni paranasali di durata superiore alle 12 settimane. Tale malattia il più delle volte è causata da batteri o funghi e nella maggior parte dei casi è molto difficile prestare cure cliniche. Molti pazienti si sono sottoposti a terapie a base di cicli ripetuti di agenti antibatterici e a interventi multipli al seno paranasale, con il risultato di un aumento del rischio di colonizzazione con patogeni resistenti agli antibiotici e di complicanze chirurgiche. Questi pazienti spesso presentano una morbilità significativa che a volte dura parecchi anni.

Nella *sinusite cronica batterica* si ritiene che l'infezione sia causata dall'alterazione della clearance mucociliare dovuta a infezioni ripetute piuttosto che da un'infezione batterica persistente. Tuttavia la patogenesi è difficile da comprendere. Anche se alcune condizioni patologiche (per es., la fibrosi cistica) possono predisporre i pazienti alla sinusite batterica cronica, la maggior parte dei soggetti affetti da questo tipo di infezione non presenta malattie evidenti che conducono all'ostruzione delle vie di drenaggio del seno paranasa-

TABELLA 31-1 LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLA SINUSITE ACUTA

Fascia d'età	Criteri diagnostici	Terapia consigliata[a]
Adulti	Sintomi moderati (per es., secrezione nasale purulenta/congestione nasale o tosse) per più di 7 giorni *oppure* Sintomi gravi (qualsiasi durata), che includono gonfiore facciale unilaterale/focale o mal di denti	*Terapia iniziale*: Amoxicillina, 500 mg per os tre volte al giorno *oppure* 875 mg per os due volte al giorno *oppure* TMP-SMX, 1 compressa forte per os due volte al giorno per 10-14 giorni *Assunzione di antibiotici nei precedenti 30 giorni o prevalenza di S. pneumoniae penicillino-resistente >30%*: Amoxicillina, 1000 mg per os tre volte al giorno *oppure* Amoxicillina/acido clavulanico, a rilascio prolungato, 2000 mg per os due volte al giorno *oppure* Fluorochinolone antipneumococcico (per es., levofloxacina, 500 mg per os al giorno) *Fallimento recente del trattamento*: Amoxicillina/acido clavulanico, a rilascio prolungato, 2000 mg per os due volte al giorno *oppure* Amoxicillina, 1500 mg due volte al giorno, più clindamicina, 300 mg per os quattro volte al giorno *oppure* Fluorochinolone antipneumococcico (per es., levofloxacina, 500 mg per os al giorno)
Bambini	Sintomi moderati (per es., secrezione nasale purulenta/congestione nasale o tosse) per più di 10-14 giorni o più *oppure* Sintomi gravi (qualsiasi durata), inclusa la febbre (>39 °C), gonfiore o dolore facciale unilaterale/focale	*Terapia iniziale*: Amoxicillina, 45-90 mg/kg al giorno (fino a 2 g) per os in dosi suddivise (due-tre volte al giorno) Cefuroxime axetil, 30 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (due volte al giorno) *oppure* Cefdinir, 14 mg/kg al giorno per os *Esposizione ad antibiotici entro 30 giorni, recente insuccesso terapeutico, prevalenza di S. pneumoniae penicillino-resistente >30%*: Amoxicillina, 90 mg/kg al giorno (fino a 2 g) per os in dosi suddivise (due-tre volte al giorno) più acido clavulanico, 6,4 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (due volte al giorno) (sospensione extraforte) *oppure* Cefuroxime axetil, 30 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (due volte al giorno) *oppure* Cefdinir 14 mg/kg per os al giorno

[a] Se non specificato altrimenti, la durata della terapia è generalmente di 10 giorni, con controlli appropriati.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazolo.
Fonte: American Academy o Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement, 2001; Hickner et al., 2001, Piccirillo, 2004; and Sinus and Allergy Health Partnership, 2004.

le, alla compromissione del movimento ciliare o a una disfunzione immunitaria. I pazienti presentano congestione nasale costante e sensazione di pressione al seno paranasale coinvolto, con periodi intermittenti di maggiore intensità, che possono persistere per anni. La TC può aiutare a definire l'estensione della malattia e la risposta al trattamento. Il trattamento dovrebbe essere supervisionato da un otorinolaringoiatra che esegua gli esami endoscopici e prelevi campioni di tessuto per la coltura e l'esame istologico.

La *sinusite cronica micotica* è una malattia dell'ospite immunocompetente e, sebbene solitamente non sia di natura invasiva, si osservano casi di malattia invasiva a decorso lentamente progressivo. La malattia non invasiva, solitamente associata a funghi ialini come le specie di *Aspergillus* e a funghi dematiacei come le specie di *Curvularia* o *Bipolaris*, può manifestarsi in svariati modi. Nei casi di malattia lieve, che solitamente si verificano in seguito a ripetuti fallimenti di terapie antibatteriche, alla TC del seno paranasale si possono osservare soltanto alterazioni mucose aspecifiche. Tali pazienti vengono solitamente trattati con un intervento endoscopico, senza necessità di una terapia antimicotica. Un'altra forma della malattia spesso si manifesta con sintomi monolaterali di lunga durata e opacizzazione di un singolo seno agli studi radiologici, conseguenza questa di un micetoma all'interno del seno paranasale. Anche tale condizione viene trattata chirurgicamente, ma nel caso in cui si verifichi erosione va effettuata una terapia antimicotica sistemica. Una terza forma della malattia, nota come *sinusite micotica allergica*, si manifesta in pazienti con storia di poliposi nasale e asma che spesso sono stati sottoposti a diversi interventi al seno paranasale. Essi producono un muco eosinofilo e denso, con la consistenza del burro di arachidi, che contiene ife micotiche visibili al microscopio. I pazienti affetti da questa malattia spesso presentano una pansinusite.

T SINUSITE CRONICA

Il trattamento della sinusite batterica cronica può essere difficile e consiste innanzitutto in cicli di antibiotici prescritti sulla base dei risultati dell'esame colturale, talvolta della durata di 3-4 settimane per ciclo, associati a somministrazione di glucorticoidi per via intranasale e irrigazione del seno paranasale con soluzione salina sterile. Quando tale approccio è inefficace, può essere indicato l'intervento chirurgico, con risultati talvolta significativi, sebbene di breve durata, in termini di riduzione dei sintomi. Il trattamento della sinusite cronica micotica consiste nella rimozione chirurgica del muco responsabile dell'occlusione. Sfortunatamente i casi di recidiva sono frequenti.

INFEZIONI DELL'ORECCHIO E DELLA MASTOIDE

Le infezioni dell'orecchio e delle strutture associate possono coinvolgere sia l'orecchio medio sia quello esterno, comprendendo la cute, la cartilagine, il periostio, il canale uditivo e le cavità del timpano e della mastoide. Sia i virus sia i batteri sono cause note di tali infezioni, alcune delle quali, se non trattate un modo adeguato, possono avere come conseguenza una morbilità significativa.

INFEZIONI DELLE STRUTTURE DELL'ORECCHIO ESTERNO

Le infezioni che coinvolgono le strutture dell'orecchio esterno sono spesso difficili da distinguere dalle condizioni flogistiche non infettive con caratteristiche cliniche simili. Il medico dovrebbe considerare un'alterazione infiammatoria quale possibile causa di irritazione dell'orecchio esterno, particolarmente in assenza di adenopatia locale o regionale. A prescindere dalle più importanti cause di infiammazione quali traumi, punture di insetti, ed eccessiva esposizione ai raggi solari o al freddo estremo, la diagnosi differenziale dovrebbe comprendere condizioni meno comuni quali patologie autoimmuni (per es., il lupus o la policondrite ricorrente) e le vasculiti (per es., la granulomatosi di Wegener).

Cellulite auricolare La cellulite auricolare è un'infezione della cute che riveste l'orecchio esterno e solitamente è la conseguenza di un trauma locale minore. Si presenta con i segni e i sintomi tipici di un'infezione della cute o dei tessuti molli, quali dolorabilità, eritema, gonfiore e sensazione di calore all'orecchio esterno (in particolare al padiglione auricolare), ma senza apparente coinvolgimento del canale auricolare o delle strutture superiori. Il trattamento consiste in impacchi caldi e antibiotici orali come la dicloxacillina, che sono attivi contro i patogeni tipici della cute e dei tessuti molli (soprattutto *S. aureus* e streptococchi). Nei casi più gravi sono necessari antibiotici endovenosi, come una cefalosporina di prima generazione (per es., cefazolina) o una penicillina penicillinasi-resistente (per es., nafcillina).

Pericondrite La pericondrite, un'infezione del pericondrio della cartilagine auricolare, solitamente è la conseguenza di un trauma locale (per es., piercing all'orecchio, bruciature o lacerazioni). Quando l'infezione si diffonde alla cartilagine inferiore del lobo può svilupparsi una condrite. L'infezione può somigliare notevolmente alla cellulite auricolare, con sintomi quali eritema, gonfiore, eccessiva dolorabilità del padiglione auricolare, sebbene nei casi di pericondrite il lobulo sia coinvolto meno spesso. I patogeni più comuni sono *P. aeruginosa* e *S. aureus*, ma talvolta vengono isolati altri microrganismi Gram-negativi e Gram-positivi. Il trattamento consiste nel ricorso ad antibiotici sistemici attivi sia contro *P. aeruginosa* che contro *S. aureus*. Solitamente vengono utilizzati una penicillina anti-*Pseudomonas* (per es., piperacillina) o una penicillina penicillinasi-resistente in associazione con un chinolone anti-*Pseudomonas* (per es., nafcillina associata alla ciprofloxacina). L'incisione e il drenaggio possono essere d'ausilio per l'esame colturale e per la risoluzione dell'infezione, che spesso dura alcune settimane. Quando la pericondrite non risponde a un'adeguata terapia antibiotica, il medico dovrebbe sospettare un'eziologia infiammatoria non infettiva: per esempio, la policondrite ricorrente è spesso confusa per pericondrite infettiva.

Otite esterna Il termine *otite esterna* fa riferimento a un insieme di malattie che coinvolgono innanzitutto il meato uditivo. Solitamente l'otite esterna causa sintomi come stato febbrile, desquamazione e macerazione dell'epitelio del canale esterno. La malattia si presenta sotto diverse forme

che possono essere identificate come localizzate, diffuse, croniche o invasive. Sono solitamente di origine batterica e tra i patogeni più comuni figurano *P. aeruginosa* e *S. aureus*.

L'otite esterna acuta localizzata (*foruncolosi*) può svilupparsi nel terzo esterno del canale auricolare, dove la cute riveste la cartilagine e i follicoli piliferi sono numerosi. Come accade per la foruncolosi che si sviluppa in qualsiasi altra parte del corpo, lo *S. aureus* rappresenta l'agente patogeno più comune il trattamento consiste nella somministrazione di una penicillina antistafilococco per via orale (per es., dicloxacillina), con incisione e drenaggio nei casi in cui si forma un ascesso.

L'otite esterna acuta diffusa è anche conosciuta come "orecchio del nuotatore", ma può svilupparsi anche se il nuoto non viene praticato. Calore, umidità e perdita del cerume protettivo portano a eccessiva umidità e aumento del pH nel canale uditivo, che a loro volta conducono alla macerazione e all'irritazione della cute. Di conseguenza possono verificarsi infezioni; l'agente patogeno predominante è *P. aeruginosa*, anche se altri microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi sono stati rinvenuti in alcuni casi. La malattia spesso esordisce con prurito e può successivamente causare un dolore intenso, solitamente provocato dalla manipolazione del padiglione auricolare o del trago. La comparsa del dolore è solitamente accompagnata dallo sviluppo di eritema e gonfiore del canale uditivo auricolare, spesso seguiti dalla fuoriuscita di una secrezione biancastra. Il trattamento consiste nel detergere il canale al fine di rimuovere i detriti e di favorire l'attività delle terapie topiche – solitamente rappresentate da soluzione salina ipertonica o miscele di alcol e acido acetico. Si può diminuire il grado di infiammazione anche tramite l'aggiunta di glucocorticoidi al regime terapeutico o facendo ricorso alla soluzione di Burow (acetato di alluminio sciolto in acqua). Gli antibiotici risultano più efficaci se somministrati localmente. Esistono alcune creme otologiche che forniscono un'adeguata copertura verso i patogeni; tali preparati solitamente associano neomicina e polimicina, con o senza glucocorticoidi.

L'otite esterna cronica è causata innanzitutto dal ripetersi di un'irritazione locale, che solitamente trae origine da un drenaggio persistente legato a un'infezione cronica dell'orecchio medio. Altre cause che portano al ripetersi dell'irritazione, come i tamponi di cotone o altri corpi estranei inseriti nel canale uditivo, possono determinare tale condizione, così come infezioni croniche rare come la sifilide, la tubercolosi o la lebbra. L'otite cronica esterna solitamente si presenta come una dermatite eritemato-squamosa, il cui sintomo principale è il prurito piuttosto che il dolore; è d'obbligo fare una distinzione tra questa condizione e molte altre che presentano un quadro clinico simile, come la dermatite atopica, la dermatite seborroica, la psoriasi e la dermatomicosi. La terapia consiste nell'identificare e rimuovere la causa, anche se spesso risulta difficile trovare una soluzione efficace.

L'otite esterna invasiva, nota anche come otite esterna "maligna" o "necrotizzante", è una malattia aggressiva e potenzialmente mortale che solitamente si manifesta nei pazienti diabetici anziani e in altri soggetti immunocompromessi. La malattia ha inizio nel canale esterno, progredisce lentamente per settimane a mesi e spesso è difficile distinguerla dall'otite esterna cronica a causa della presenza di otorrea purulenta e di gonfiore eritematoso del canale uditivo e dell'orecchio esterno. Spesso si può osservare un'otalgia severa e localizzata profondamente e ciò può aiutare a differenziare l'otite esterna invasiva da quella cronica. Il reperto caratteristico è la presenza di tessuto granulomatoso nella parete posteroinferiore del canale esterno, vicino al punto di congiunzione tra l'osso e la cartilagine. Se non curata, l'infezione può migrare alla base del cranio (portando come conseguenza all'osteomielite della base del cranio), alle meningi e al cervello, con un'alta percentuale di mortalità. Si può verificare a volte il coinvolgimento di un nervo cranico; solitamente il nervo facciale viene colpito per primo e con maggiore frequenza. La trombosi del seno sigmoideo può verificarsi nel caso in cui l'infezione si estenda verso tale sede. La TC, che può evidenziare la presenza di un'erosione ossea dell'osso temporale e della base del cranio, può aiutare a determinare l'estensione della malattia, così come la scintigrafia con gallio e con tecnezio-99. *P. aeruginosa* è di gran lunga l'agente patogeno più comunemente coinvolto, sebbene anche *S. aureus, Staphylococcus epidermidis, Aspergillus, Actinomyces* e alcuni batteri Gram-negativi siano stati associati a tale malattia. In ogni caso, al fine di isolare tramite coltura il microrganismo coinvolto, occorre effettuare la detersione del canale esterno e la biopsia del tessuto granulomatoso all'interno del canale (o dei tessuti più profondi). La terapia antibiotica per via endovenosa è diretta specificatamente all'agente patogeno individuato. Per *P. aeruginosa* la terapia solitamente prevede una penicillina anti-*Pseudomonas* o una cefalosporina (per es., piperacillina o ceftazidima) associata a un aminoglicoside. Un fluorochinolone viene spesso utilizzato al posto dell'aminoglicoside e può essere persino somministrato oralmente, grazie alla sua eccellente biodisponibilità. Vengono anche prescritti antibiotici in gocce contenenti un agente attivo contro *Pseudomonas* (per es. ciprofloxacina); tali antibiotici vengono associati ai glucocorticoidi per ridurre l'infiammazione. I casi di otite esterna invasiva da *Pseudomonas*, se riconosciuti precocemente, possono a volte essere trattati con un fluorochinolone orale e topico, anche se è sempre necessario un follow-up molto ravvicinato. La rimozione chirurgica estesa, che un tempo rappresentava una componente importante del trattamento, è oggi raramente indicata.

INFEZIONI DELLE STRUTTURE DELL'ORECCHIO MEDIO

L'*otite media* è una condizione infiammatoria dell'orecchio medio, conseguenza di una disfunzione della tromba di Eustachio correlata a una serie di malattie che includono le infezioni delle vie respiratorie superiori e la rinosinusite cronica. La risposta infiammatoria a tali condizioni porta allo sviluppo di un trasudato sterile all'interno dell'orecchio medio e delle cavità mastoidee. Può insorgere un'infezione se batteri o virus provenienti dal nasofaringe contaminano questo fluido producendo una malattia acuta (o talvolta cronica).

Otite media acuta L'otite media acuta è il risultato dell'introduzione degli agenti patogeni provenienti dal nasofaringe nel liquido infiammatorio che si raccoglie nell'orecchio medio – per esempio quando ci si soffia il naso nel periodo in cui si è affetti da un'infezione delle vie respiratorie superiori. La proliferazione di tali agenti patogeni in questa zona porta allo sviluppo dei segni e dei sintomi tipici dell'infezione acuta dell'orecchio medio. Per diagnosticare un'otite media acuta occorre dimostrare la presenza di fluido nell'orecchio medio (con immobilità della membrana timpanica) e la presenza dei tradizionali segni e sintomi di malattia sistemica o locale (Tab. 31-2).

EZIOLOGIA L'otite media acuta segue caratteristicamente un'infezione virale delle vie respiratorie superiori. I virus responsabili (tra i più comuni vi sono l'RSV, il virus influenzale, il rinovirus e l'enterovirus) possono causare una otite media acuta, ma il più delle volte predispongono il paziente all'otite media batterica. Alcuni studi che hanno fatto ricorso alla timpanocentesi hanno dimostrato che la più importante causa batterica è *S. pneumoniae*, isolato fino al 35% dei casi. Anche *H. influenzae* (ceppi non tipizzabili) e *M. catarrhalis* sono cause batteriche comuni dell'otite media acuta e vi sono crescenti preoccupazioni sui ceppi di comunità di MRSA quale agente eziologico emergente. Virus, tra cui quelli precedentemente menzionati, sono stati rinvenuti sia soli che in associazione con batteri nel 17-40% dei casi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE La presenza di liquido nell'orecchio medio viene solitamente dimostrata o confermata tramite otoscopia pneumatica. In assenza di liquido, con l'applicazione di pressioni positive e negative la membrana timpanica si muove visibilmente, mentre tale movimento si riduce in presenza di liquido. Nel caso di un'infezione di origine batterica, la membrana timpanica può anche essere eritematosa, gonfia, ritratta e talvolta può perforarsi spontaneamente. I segni e i sintomi che accompagnano l'infezione possono essere locali o sistemici e includono otalgia, otorrea, riduzione della capacità uditiva, febbre e irritabilità. Si può spesso notare un eritema della membrana timpanica, ma si tratta di un segno aspecifico, dal momento che frequentemente viene osservato in concomitanza con un'infiammazione della mucosa delle vie respiratorie superiori (per es., nei bambini piccoli). Tra gli altri segni e sintomi che si possono osservare saltuariamente vanno ricordati le vertigini, il nistagmo e il tinnito auricolare.

T OTITE MEDIA ACUTA

Molto si dibatte circa l'utilità degli antibiotici nel trattamento dell'otite media acuta. Anche se la maggior parte dei casi si risolve clinicamente una settimana dopo l'insorgenza della malattia, sembra che si possa trarre qualche beneficio dal ricorso agli antibiotici; è stata infatti rilevata una percentuale maggiore di guarigione nei pazienti trattati piuttosto che in quelli non trattati in un intervallo di tempo compreso dai 3 ai 5 giorni dopo la diagnosi. La difficoltà di fare previsioni su quali pazienti potranno trarre beneficio dalla terapia a base di antibiotici spinge a ricorrere a diversi approcci. In Olanda, per esempio, i medici solitamente affrontano l'otite media acuta iniziando con un periodo di osservazione e facendo ricorso a una terapia antinfiammatoria nel caso di forti dolori, riservando il ricorso agli antibiotici ai pazienti ad alto rischio, a quelli che presentano complicanze e a coloro che non mostrano alcun miglioramento dopo 48-72 ore. Al contrario, molti medici negli Stati Uniti continuano a raccomandare la terapia antibiotica per i bambini di età inferiore ai 6 mesi alla luce del fatto che, in questa fascia di popolazione giovane e funzionalmente immunocompromessa, i casi di complicanze secondarie sono maggiormente frequenti. Tuttavia, l'osservazione senza terapia antibiotica è oggi generalmente considerata un'opzione ragionevole negli Stati Uniti per le forme di malattia lieve o moderata nei bambini dai 6 mesi ai 2 anni con diagnosi dubbia e per i bambini di età superiore ai 2 anni (Tab. 31-2)

TABELLA 31-2 LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELL'OTITE MEDIA ACUTA

Gravità della malattia	Criteri diagnostici	Terapia consigliata
Da lieve a moderata	Liquido nell'orecchio medio, evidenziato da riduzione della motilità della membrana timpanica, livello idroaereo posteriormente alla membrana timpanica, membrana timpanica rigida, otorrea purulenta *e* Esordio acuto dei segni e sintomi di infiammazione dell'orecchio medio, compresi febbre, otalgia, ipoacusia, tinnito, vertigine, membrana timpanica edematosa	*Terapia iniziale*[a] Sola osservazione (soltanto farmaci sintomatici)[b] *oppure* Amoxicillina, 80-90 mg/kg al giorno (fino a 2 g) per os in dosi suddivise (due o tre volte al giorno) *oppure* Cefdinir, 14 mg/kg al giorno per os in singola dose o in dosi suddivise (due volte al giorno) *oppure* Cefuroxime, 30 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (due volte al giorno) *oppure* Azitromicina, 10 mg/kg al giorno per os il primo giorno seguita da 5 mg/kg al giorno per os per 4 giorni *Assunzione di antibiotici nei precedenti 30 giorni, o recente insuccesso terapeutico*[a, c] Amoxicillina, 90 mg/kg al giorno (fino a 2 g) per os in dosi suddivise (due volte al giorno) più acido clavulanico, 6,4 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (due volte al giorno) *oppure* Ceftriaxone, 50 mg/kg e.v./i.m. al giorno per 3 giorni *oppure* Clindamicina, 30-40 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (tre volte al giorno)
Grave	Come sopra, con temperatura ≥39 °C *oppure* Otalgia da moderata a grave	*Terapia iniziale*[a] Amoxicillina, 90 mg/kg al giorno (fino a 2 g) per os in dosi suddivise (due volte al giorno), più acido clavulanico, 6,4 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (due volte al giorno) *oppure* Ceftriaxone, 50 mg/kg e. v/i.m. al giorno per 3 giorni *Assunzione di antibiotici nei precedenti 30 giorni, o recente insuccesso terapeutico*[a, c] Ceftriaxone, 50 mg/kg e.v./i.m. al giorno per 3 giorni *oppure* Clindamicina, 30-40 mg/kg al giorno per os in dosi suddivise (tre volte al giorno) *oppure* Considerare la timpanocentesi con coltura

[a]Se non specificato altrimenti, la durata della terapia è di 10 giorni per i pazienti di età <6 anni e per quelli con malattia grave; 5-7 giorni (considerando l'osservazione solo nei soggetti precedentemente sani con malattia lieve) per i pazienti di età ≥6 anni.

[b]L'osservazione (posticipando il trattamento antibiotico per 48-72 ore e limitandosi al sollievo sintomatologico) costituisce un'opzione nelle forme di malattia da lieve a moderata nei bambini da 6 mesi a 2 anni con diagnosi non certa e per i bambini di età ≥2 anni.

[c]Assenza di miglioramento o peggioramento clinico dopo 48-72 ore di osservazione o terapia.

Fonte: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004; Dowell et al., 1998.

Poiché la maggior parte degli studi sugli agenti eziologici dell'otite media acuta documenta profili simili, solitamente la terapia è empirica, a eccezione di quei pochi casi in cui la timpanocentesi è indicata – per esempio nei neonati, nei soggetti refrattari alla terapia o nei pazienti gravemente malati o con immunodeficienza. Nonostante venga registrata una resistenza alla penicillina e all'amoxicillina in circa un quarto dei casi dovuti a *S. pneumoniae*, in un terzo di quelli causati da *H. influenzae* e in quasi tutti quelli causati da *M. catarrhalis*, i risultati degli studi condotti indicano che l'amoxicillina è efficace quanto gli altri agenti e, di conseguenza, questo antibiotico rimane il farmaco di prima scelta secondo le raccomandazioni di numerosi centri (Tab. 31-2). La terapia per i pazienti di età ≥6 anni ha solitamente una durata di 5-7 giorni nei casi di otite media acuta non complicata; la prescrizione di cicli più lunghi (per es., 10 giorni), dovrebbe essere riservata ai bambini di età inferiore ai 6 anni, e ai pazienti con malattia grave, per i quali una terapia breve potrebbe essere inadeguata.

Viene raccomandato un cambiamento di regime terapeutico nel caso in cui al terzo giorno di terapia non sia stato ancora registrato alcun miglioramento, in considerazione della possibilità di infezione con un ceppo di *H. influenzae* o di *M. catarrhalis* produttore di β-lattamasi o con un ceppo di *S. pneumoniae* penicillino-resistente. Decongestionanti e antistaminici vengono frequentemente utilizzati come terapia aggiuntiva per diminuire la congestione e ridurre l'ostruzione delle trombe di Eustachio, ma studi clinici hanno dimostrato che entrambe queste classi di agenti non sono in grado di garantire benefici significativi.

Otite media acuta ricorrente L'otite media ricorrente (più di 3 episodi nell'arco di 6 mesi o 4 episodi nell'arco di 12 mesi) solitamente è dovuta a una recidiva o reinfezione, sebbene alcuni dati dimostrino che la maggior parte delle prime recidive siano nuove infezioni. Solitamente gli stessi agenti patogeni che causano l'otite media acuta sono anche responsabili della malattia ricorrente; anche in questo caso, il trattamento raccomandato consiste nel ricorso ad antibiotici attivi contro i microrganismi produttori di β-lattamasi. La profilassi antibiotica per i pazienti con otite acuta media ricorrente (per es., trimetoprim-sulfametoxazolo [TMP-SMX] o amoxicillina) può ridurre le recidive (in media di un episodio all'anno), ma tale beneficio è minimo se paragonato al costo del farmaco e all'alta probabilità di colonizzazione da parte di patogeni resistenti agli antibiotici. Altri approcci, inclusi l'inserimento di sonde di drenaggio, l'adenoidectomia e la tonsillectomia in associazione con l'adenoidectomia, sono di valore dubbio dato lo sfavorevole rapporto tra i vantaggi relativamente scarsi e le potenziali complicanze.

Otite media sierosa Si può parlare di otite media sierosa, od otite media con versamento, quando si riscontra per un periodo prolungato la presenza di liquido nell'orecchio medio in assenza di segni e sintomi di infezione. Solitamente i versamenti acuti si risolvono spontaneamente in un arco di tempo compreso tra 2 e 4 settimane. In alcuni casi, comunque (in particolare dopo un episodio di otite media acuta), la presenza di liquido può persistere per mesi. Tali versamenti cronici sono spesso associati a una significativa perdita dell'udito dell'orecchio colpito. Nei bambini più piccoli i versamenti persistenti e la diminuzione della capacità uditiva possono compromettere la capacità di acquisizione del linguaggio. La maggior parte dei casi di otite media con versamento si risolve spontaneamente nell'arco di 3 mesi senza alcun ricorso alla terapia antibiotica. La terapia antibiotica e la miringotomia con inserimento di tubicini di drenaggio vengono solitamente riservate ai pazienti in cui un versamento bilaterale è durato almeno 3 mesi e risulta associato a una significativa perdita bilaterale dell'udito. Seguendo tale approccio conservativo e ricorrendo all'applicazione di stretti criteri diagnostici per l'otite media acuta e l'otite media con versamento, è stato stimato che ogni anno, negli Stati Uniti, potrebbero essere evitati dai 6 agli 8 milioni di cicli di antibiotici.

Otite media cronica L'otite media cronica suppurativa è caratterizzata da otorrea purulenta persistente o ricorrente nel contesto della perforazione della membrana timpanica. Solitamente si sviluppa anche un certo grado di ipoacusia di tipo trasmissivo. Tale condizione talvolta viene suddivisa in due categorie: attiva e inattiva. La malattia inattiva è caratterizzata da una perforazione centrale della membrana timpanica, che consente il drenaggio di liquido purulento proveniente dall'orecchio medio. Quando la perforazione è più periferica, l'epitelio squamoso del canale uditivo può invadere l'orecchio medio attraverso la perforazione, formando una massa di detriti cheratinacei (*colesteatoma*) nel sito dell'invasione. Tale massa può ingrandirsi, erodere l'osso e promuovere un'ulteriore infezione che può portare alla meningite, a un ascesso cerebrale o alla paralisi del VII nervo cranico. Il trattamento dell'otite media cronica attiva è chirurgico; mastoidectomia, miringoplastica e timpanostomia possono essere effettuate come procedimenti chirurgici ambulatoriali, con una percentuale totale di successo pari circa all'80%. L'otite media cronica inattiva è più difficile da trattare; solitamente, infatti, richiede cicli ripetuti di antibiotici topici durante i periodi di drenaggio. Gli antibiotici sistemici potrebbero portare a percentuali di cura superiori, ma il loro ruolo nel trattamento di questa condizione patologica rimane poco chiaro.

Mastoidite La mastoidite era relativamente comune nei bambini prima dell'introduzione degli antibiotici. Poiché le celle aeree mastoidee sono collegate all'orecchio medio, il processo di raccolta di liquido e lo sviluppo di infezione sono solitamente uguali a quelli che si osservano nell'orecchio medio. Il ricorso al trattamento precoce e frequente dell'otite media acuta è probabilmente la spiegazione del fatto che l'incidenza della mastoidite acuta è diminuita fino a soli 1,2-2 casi per 100 000 persone ogni anno nei pae-

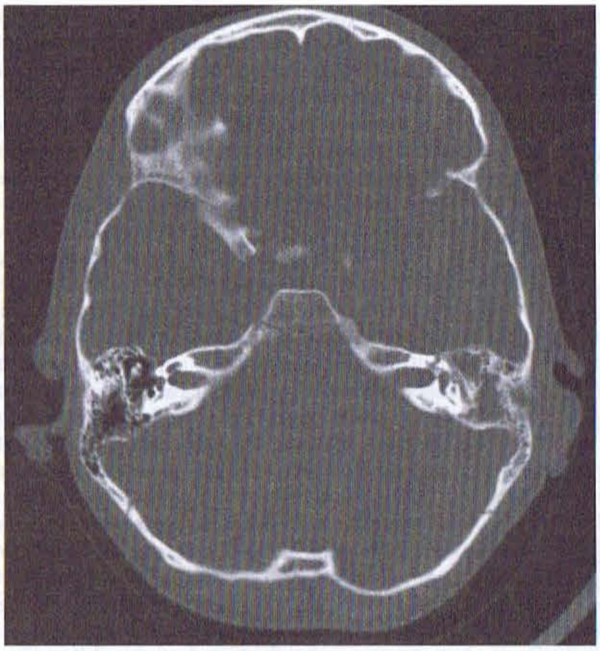


FIGURA 31-1 Mastoidite acuta. Immagine TC assiale che mostra una raccolta di liquido all'interno delle cellule aeree della mastoide di sinistra.

si con elevate percentuali di prescrizione per l'otite media acuta. In paesi come l'Olanda, dove si fa scarso ricorso agli antibiotici per curare l'otite media acuta, la percentuale di incidenza della mastoidite acuta è approssimativamente il doppio rispetto a quella osservata negli Stati Uniti. Tuttavia, nella vicina Danimarca l'incidenza della mastoidite acuta è simile a quella dell'Olanda a fronte di una percentuale di prescrizione di antibiotici per l'otite media che si avvicina a quella degli Stati Uniti.

Nei casi classici di mastoidite acuta, un essudato purulento si raccoglie nelle celle aeree mastoidee (Fig. 31-1) esercitando una pressione in grado di causare l'erosione dell'osso circostante e la formazione di cavità simili ad ascessi, solitamente evidenti alla TC. I pazienti generalmente si presentano con dolore, arrossamento e gonfiore della mastoide e spostamento del padiglione auricolare, solitamente in associazione con segni e sintomi tipici dell'infezione acuta dell'orecchio medio. Anche se di rado, i pazienti possono sviluppare gravi complicanze qualora l'infezione si estenda sotto il periostio dell'osso temporale causando un'ascesso subperiostale, eroda l'estremità della mastoide provocando un ascesso profondo al collo o si diffonda posteriormente causando una trombosi settica del seno laterale.

Ogniqualvolta sia possibile, si dovrebbero effettuare colture del liquido purulento per indirizzare la scelta della terapia. La terapia empirica iniziale è solitamente diretta contro i microrganismi tipicamente associati all'otite media acuta, come *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis.* Alcuni pazienti che presentano un decorso della malattia più grave o prolungato dovrebbero essere sottoposti alla terapia adottata per le infezioni da *S. aureus* e da bacilli Gram-negativi (*Pseudomonas* incluso). L'iniziale terapia empirica ad ampio spettro viene solitamente modificata quando giungono i risultati dell'esame colturale. La maggior parte dei pazienti può essere trattata in maniera conservativa con antibiotici per via endovenosa; l'intervento chirurgico (mastoidectomia corticale) viene riservato ai casi in cui si manifestano complicanze e a quelli refrattari alla terapia conservativa.

INFEZIONI DELLA FARINGE E DELLA CAVITÀ ORALE

Le infezioni orofaringee spaziano da forme virali di lieve entità e a risoluzione spontanea a infezioni batteriche gravi e pericolose per la vita. Il sintomo più comune è il mal di gola – una delle ragioni più frequenti per cui adulti e bambini si sottopongono a una visita ambulatoriale. Sebbene il mal di gola sia anche sintomo di molte malattie non infettive, la stragrande maggioranza dei pazienti che accusano dolore alla gola hanno una faringite acuta di origine virale o batterica.

FARINGITE ACUTA

Ogni anno milioni di persone si sottopongono a visita medica a causa del mal di gola; la maggior parte dei casi di faringite acuta è determinata dai tipici virus respiratori. La principale fonte di preoccupazione è rappresentata dall'infezione da *Streptococco* β-emolitico (*S. pyogenes*) di gruppo A, che è associata a febbre reumatica acuta e glomerulonefrite acuta; il rischio di insorgenza di queste malattie può essere ridotto con una terapia tempestiva a base di penicillina.

Eziologia Una vasta gamma di microrganismi causa faringite acuta. L'importanza relativa dei singoli agenti patogeni può soltanto essere ipotizzata, dal momento che in una percentuale significativa di casi (circa il 30%) non viene identificata una causa. I virus respiratori rappresentano la causa di faringite acuta più facilmente identificabile, con rinovirus (circa il 20% dei casi) e coronavirus (almeno il 5%) che rendono conto di una notevole percentuale di casi. Anche il virus influenzale, il virus parainfluenzale e l'adenovirus sono responsabili di una percentuale significativa di casi e, in particolare, l'adenovirus causa una sindrome clinicamente più grave nota come febbre faringocongiuntivale. Tra le altre cause virali importanti, ma meno comuni, occorre includere l'herpes simplex virus (HSV) di tipo 1 e 2, il coxsackievirus A, il citomegalovirus (CMV) e il virus Epstein-Barr (EBV). L'infezione acuta da HIV può presentarsi sotto forma di una faringite acuta e dovrebbe essere presa in considerazione nei gruppi ad alto rischio.

La faringite batterica acuta è solitamente causata dallo *S. pyogenes*, che rende ragione di una percentuale compresa tra il 5 e il 15% di tutti i casi di faringite acuta negli adulti. Le percentuali variano in base alla stagione e all'utilizzo del sistema di sanità pubblica. La faringite da streptococco di gruppo A è una malattia che colpisce principalmente i bambini di età compresa tra i 5 e i 15 anni; non è invece comune tra i bambini di età inferiore ai 3 anni, come anche la febbre reumatica. Gli streptococchi gruppo C e G rendono conto di una minoranza di casi, anche se questi sierogruppi non sono reumatogeni. Le restanti cause batteriche di faringite acuta si osservano con frequenza minore (meno dell'1% ciascuna), ma dovrebbero essere prese in considerazione nei gruppi soggetti a un'esposizione appropriata, a causa della gravità che la malattia può avere se non trattata; tra questi agenti eziologici vi sono *Neisseria gonorrhoeae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Yersinia enterocolitica e Treponema pallidum* (nella sifilide secondaria). Anche i batteri anaerobi possono causare faringite (*angina di Vincent*) e possono contribuire a infezioni polimicrobiche più gravi, come l'ascesso peritonsillare o retrofaringeo (vedi oltre). Microrganismi atipici come *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* sono stati isolati in pazienti affetti da faringite acuta; se tali batteri siano commensali o agenti causali è ancora oggetto di dibattito.

Manifestazioni cliniche Anche se i segni e i sintomi che accompagnano la faringite acuta non sono in grado di fornire indicazioni del tutto affidabili circa l'agente eziologico, la presentazione clinica suggerisce talvolta la causa più probabile. La faringite acuta dovuta a virus respiratori, quali rinovirus o coronavirus, solitamente non è grave ed è associata a una costellazione di sintomi da raffreddamento meglio definiti come infezioni aspecifiche del tratto respiratorio superiore. All'esame obiettivo è raro individuare segni di rilievo. La febbre è rara, l'adenopatia cervicale è lieve e non sono osservabili essudati faringei. Al contrario, la faringite acuta da virus influenzale può essere grave ed è molto più probabile che si presenti con febbre, mialgia, emicrania e tosse. La febbre faringocongiuntivale causata da adenovirus esordisce con caratteristiche simili. Dal momento che un essudato faringeo può essere osservabile all'esame obiettivo, non è facile differenziare tale condizione dalla faringite da streptococco. Tuttavia, la faringite adenovirale può essere distinta grazie alla presenza di congiuntivite in una percentuale compresa tra il 30 e il 50% dei pazienti. In alcuni casi la faringite acuta che compare nell'ambito di un'infezione da HSV primaria può simulare la faringite da streptococco, con infiammazione faringea ed essudato, ma la presenza di vescicole e ulcere superficiali al palato può aiutare a distinguere le due malattie. La sindrome da HSV va a sua volta distinta dalla faringite causata da coxsackievirus (*herpangina*), che è associata a piccole vescicole che si sviluppano sul palato molle e l'ugola; queste vescicole successivamente si rompono, dando origine a ulcere biancastre superficiali. La faringite essudativa acuta associata a febbre, astenia, linfoadenopatia generalizzata e talvolta splenomegalia è caratteristica della mononucleosi infettiva causata da EBV o CMV. L'infezione primaria acuta da HIV è frequentemente caratterizzata da febbre, faringite acuta, mialgia, artralgia, malessere fisico e talvolta rash maculopapulare non pruriginoso, che più tardivamente può essere seguito dalla comparsa di linfoadenopatie e ulcerazioni della mucosa senza essudato.

Le caratteristiche cliniche della faringite acuta causata da streptococchi di gruppo A, C e G si somigliano. La malattia può essere relativamente lieve senza molti sintomi, o clinicamente grave con intenso dolore faringeo, feb-

bre, brividi e dolori addominali. Solitamente è visibile una membrana faringea iperemica con ipertrofia tonsillare ed essudato, insieme a un'adenopatia cervicale anteriore. Le manifestazioni simil-corizza, inclusa la tosse, sono solitamente assenti e, quando presenti, suggeriscono un'eziologia virale. Ceppi di *S. pyogenes* che generano tossine eritrogeniche possono anche causare la scarlattina, caratterizzata da un rash eritematoso e dalla "lingua a fragola". Gli altri tipi di faringite batterica acuta (per es., gonococcica, difterica e da *Yersinia*) spesso sono associati a faringite essudativa con o senza altre caratteristiche cliniche. L'eziologia spesso è suggerita soltanto dall'anamnesi.

Diagnosi L'obiettivo principale dell'iter diagnostico è quello di operare una distinzione tra faringite acuta da streptococco e faringite di altre cause (soprattutto virale), in modo che i pazienti possano beneficiare nel modo più efficace degli antibiotici prescritti. Comunque, lo standard più appropriato per la diagnosi di faringite da streptococco non è stato ancora stabilito. Solitamente tale funzione è assolta dalla coltura del tampone faringeo. Con questa metodica non è tuttavia possibile fare una distinzione tra infezione e colonizzazione; inoltre, la coltura necessita di 24-48 ore e i risultati variano a seconda della tecnica e delle condizioni di coltura. I test per la rilevazione degli antigeni offrono una buona specificità (>90%), ma una bassa sensibilità che varia in base allo spettro clinico della malattia (dal 65 al 90%). Diversi sistemi di previsione clinica (Tab. 31-3) possono aumentare la sensibilità dei test rapidi di rilevazione degli antigeni fino a più del 90% in condizioni controllate. Dal momento che la sensibilità raggiunta nella pratica clinica di routine è spesso bassa, diverse associazioni mediche e professionali continuano a raccomandare che tutti i test rapidi di rilevazione degli antigeni condotti su bambini, se negativi, siano confermati da una coltura del tampone faringeo per limitare la trasmissione e le complicanze delle forme causate da streptococchi di gruppo A. I Centers for Disease Control and Prevention, l'Infection Diseases Society of America, l'American College of Physicians e l'American Academy of Family Physicians, comunque, non raccomandano una coltura di conferma quando un test rapido di rilevazione degli antigeni risulta negativo negli adulti, in considerazione della minore prevalenza e dei ridotti benefici che può trarre il gruppo appartenente a questa fascia di età.

I test diagnostici rapidi e l'esame colturale per le altre cause di faringite acuta, come virus influenzale, adenovirus, HSV, EBV, CMV e *M. pneumoniae*, sono disponibili in alcuni centri e vi si può fare ricorso in caso di sospetto di tali infezioni. La diagnosi di infezione acuta da EBV dipende in primo luogo dal riconoscimento di anticorpi nei confronti del virus mediante il test di agglutinazione eterofila (*monospot slide test*) o il test di immunoassorbimento legato a enzima. Il test per l'RNA dell'HIV o per l'antigene (p24) dovrebbe essere eseguito quando si sospetta un'infezione primitiva acuta da HIV. Se vengono sospettate altre cause batteriche (in particolare *N. gonorrhoeae*, *C. diphteriae* o *Y. enterocolitica*) dovrebbero essere richieste colture specifiche, dal momento che tali microrganismi potrebbero non essere riconosciuti nella coltura di tampone faringeo di routine.

T FARINGITE

Il trattamento antibiotico della faringite causata da *S. pyogenes* offre numerosi benefici, inclusa la diminuzione di rischio di febbre reumatica. L'entità reale di tali benefici, comunque, è abbastanza ridotta in quanto anche nei pazienti che non vengono trattati la febbre reumatica rappresenta oggi una malattia rara. Tuttavia, quando la terapia viene iniziata entro 48 ore dall'insorgenza della malattia, anche la durata dei sintomi diminuisce. Un ulteriore beneficio apportato dalla terapia è rappresentato dalla sua potenziale capacità di ridurre la diffusione della faringite da streptococco, in particolar modo nelle zone di sovraffollamento o in caso di stretto contatto. La terapia antibiotica per la faringite acuta viene quindi raccomandata nei casi in cui *S. pyogenes* è riconosciuto come agente eziologico tramite un test rapido di rilevazione degli antigeni o l'esame colturale del tampone faringeo. Diversamente, gli antibiotici dovrebbero essere somministrati di routine solo quando un'altra causa batterica è stata identificata. Una terapia efficace per la faringite da streptococco consiste o in una singola dose di penicillina benzatina per via intramuscolare, oppure in un ciclo completo di 10 giorni di penicillina orale (Tab. 31-3). L'eritromicina può essere usata al posto della penicillina, anche se la resistenza all'eritromicina tra i ceppi *S. pyogenes* in alcune parti del mondo (soprattutto in Europa) può precludere l'uso di tale farmaco. Anche alcuni nuovi antibiotici (più costosi) sono attivi contro gli streptococchi, ma non sono molto più efficaci degli agenti di cui si è precedentemente discusso. Un test per verificare l'efficacia dell'antibiotico non è necessario in quanto può evidenziare soltanto una colonizzazione cronica. Non vi è alcuna prova a sostegno del trattamento antibiotico della faringite da streptococco di gruppo C o G o della faringite da *Mycoplasma* o *Chlamydophila*. La profilassi con penicillina (penicillina G benzatina, 1,2 milioni di unità per via intramuscolare ogni 3-4 settimane) è indicata per i pazienti a rischio di febbre reumatica periodica.

TABELLA 31-3 LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLA FARINGITE ACUTA

Gruppo di età	Criteri diagnostici	Terapia consigliata[a]
Adulti	*Sospetto clinico di faringite streptococcica* (per es., febbre, tonsille aumentate di volume, essudato, linfonodi cervicali anteriori tesi e di volume aumentato, assenza di tosse o corizza)[b] *con* Storia di febbre reumatica *oppure* Esposizione documentata in ambiente domestico *oppure* Positività al test rapido per lo streptococco	Penicillina V, 500 mg per os tre volte al giorno *oppure* Amoxicillina, 500 mg per os due volte al giorno *oppure* Eritromicina, 250 mg per os quattro volte al giorno *oppure* Penicillina G benzatina, dose singola di 1,2 milioni di unità i.m.
Bambini	*Sospetto clinico di faringite streptococcica* (per es., febbre, tonsille aumentate di volume, essudato, linfonodi cervicali anteriori tesi e di volume aumentato, assenza di corizza) *con* Storia di febbre reumatica *oppure* Esposizione documentata in ambiente domestico *oppure* Positività al test rapido per lo streptococco *oppure* Positività all'esame colturale del tampone faringeo (per i pazienti con negatività al test rapido per lo streptococco)	Amoxicillina, 45 mg/kg ogni giorno per os in dosi suddivise (due o tre volte al giorno) *oppure* Penicillina VK, 50 mg/kg ogni giorno per os in dosi suddivise (due volte al giorno) *oppure* Cefalexina, 50 mg/kg ogni giorno per os in dosi suddivise (quattro volte al giorno) *oppure* Penicillina G benzatina, dose singola di 25 000 unità/kg i.m.

[a] Se non specificato altrimenti, la durata della terapia è generalmente di 10 giorni, con controlli appropriati.
[b] Alcune organizzazioni supportano il trattamento degli adulti che hanno questi sintomi e segni senza ricorrere al test rapido per l'antigene streptococcico.
Fonte: Cooper et al, 2001 ; Schwartz et al., 1998.

Il trattamento della faringite virale è interamente sintomatico a eccezione dei casi dovuti a virus influenzale e HSV. Per l'influenza esistono numerosi agenti terapeutici come l'amantadina, la rimantadina e i due farmaci di recente introduzione, l'oseltamivir e lo zanamivir. È necessario che si faccia ricorso a tutti questi agenti in un arco di tempo compreso tra le 36 e le 48 ore dall'esordio dei sintomi per ridurre in modo significativo la durata della malattia. Tra questi agenti soltanto l'oseltaminivir e lo zanamivir sono attivi sia contro l'influenza A che contro l'influenza B e quindi possono essere utilizzati quando il quadro locale dell'infezione è ignoto. L'infezione orofaringea da HSV talvolta risponde al trattamento a base di agenti antivirali come l'aciclovir, anche se tali farmaci spesso vengono riservati ai pazienti immunodepressi.

Complicanze Anche se la febbre reumatica rappresenta la complicanza più nota della faringite da streptococco, il rischio che consegue a un'infezione acuta rimane piuttosto basso. Le altre complicanze sono la glomerulonefrite e numerose condizioni suppurative, come l'ascesso peritonsillare, l'otite media, la mastoidite, la sinusite, la batteremia e la polmonite. Tutte si verificano in percentuali estremamente basse. Anche se il trattamento antibiotico della faringite da streptococco è in grado di prevenire lo sviluppo della febbre reumatica, non vi è alcuna prova del fatto che possa prevenire la glomerulonefrite. Vi sono invece alcune evidenze a favore del ricorso agli antibiotici per prevenire le complicanze suppurative della faringite da streptococco, soprattutto l'ascesso peritonsillare, che può essere anche causato da anaerobi orali come *Furobacterium*. Gli ascessi solitamente sono accompagnati da intenso dolore faringeo, disidratazione e febbre, spesso con spostamento mediale della tonsilla e laterale dell'ugola. Sebbene l'uso precoce di antibiotici per via endovenosa (per es., la clindamicina o la penicillina G con il metronidazolo) possa ovviare alla necessità del drenaggio chirurgico, in alcuni casi il trattamento comprende tipicamente l'aspirazione mediante ago o l'incisione e il drenaggio.

INFEZIONI ORALI

Fatta eccezione per le parodontopatie come la gengivite, le infezioni del cavo orale il più delle volte coinvolgono l'HSV o specie di *Candida*. Oltre a causare ulcere dolenti alle labbra, l'HSV può infettare la lingua e la mucosa buccale, causando la formazione di vescicole irritanti. Anche se gli agen-

ti antivirali topici (come aciclovir o penciclovir) possono essere utilizzati per le ulcere, l'aciclovir orale o endovenoso è spesso necessario per le infezioni primarie, per le infezioni estese e nei pazienti immunocompromessi.
La candidosi orofaringea (*mughetto*) è causata da una varietà di specie di *Candida*, tra le quali la più comune è *C. albicans*. La candidosi colpisce soprattutto i neonati, i pazienti immunocompromessi (soprattutto i malati di AIDS) e i soggetti che hanno assunto antibiotici per lungo tempo o sono stati sottoposti a terapia a base di glucocorticoidi. Oltre al mal di gola, i pazienti spesso lamentano bruciore alla lingua e all'esame obiettivo si osservano placche friabili bianche o grigiastre sulla gengiva, la lingua e la mucosa orale. Il trattamento che di norma consiste nella somministrazione di una sospensione antimicotica orale (nistatina o clotrimazolo) o fluconazolo per os porta di solito a guarigione. Nei rari casi di candidosi refrattaria al fluconazolo, rilevati saltuariamente in pazienti affetti da AIDS, altre opzioni terapeutiche includono sospensioni orali di itraconazolo, l'amfotericina B o il voriconazolo, così come le echinocandine per via endovenosa (caspofungina, micafungina e anidulafungina).

L'angina di Vincent, nota anche come *gengivite ulcerativa necrotizzante acuta*, è una grave forma di gengivite caratterizzata da dolore e infiammazione con ulcere delle papille interdentali che sanguinano facilmente. Poiché la causa è rappresentata da anaerobi orali, solitamente i pazienti soffrono di alitosi e si presentano con febbre, malessere generale e linfoadenopatia. Il trattamento consiste nello sbrigliamento con rimozione dei detriti e nella somministrazione orale di penicillina in associazione con metronidazolo o, come alternativa, clindamicina in monoterapia.

L'angina di Ludwing è una cellulite progressiva potenzialmente fulminante che coinvolge gli spazi sublinguali e sottomandibolari e che solitamente trae origine da un dente infetto o dall'estrazione recente di un dente, generalmente il secondo inferiore e il terzo molare. Una maggiore cura dentaria ha sostanzialmente ridotto l'incidenza di questa malattia. Un'infezione localizzata di queste aree anatomiche porta a disfagia, odinofagia ed edema "legnoso" nella regione sublinguale, che forza la lingua verso l'alto e indietro creando la possibilità di un'ostruzione delle vie aeree. Possono essere evidenti anche altri segni (come febbre e disartria) e i pazienti parlano come se avessero una "patata bollente" in bocca. Può essere necessaria l'intubazione o la tracheostomia per assicurare la respirazione, dal momento che il soffocamento rappresenta la causa di morte più comune. I pazienti dovrebbero essere strettamente monitorati e trattati immediatamente con antibiotici per via endovenosa diretti contro gli streptococchi e gli anaerobi orali. Tra gli agenti raccomandati vi sono l'ampicillina/sulbactam e alte dosi di penicillina in associazione con metronidazolo.

La setticemia post-anginosa (*malattia di Lemierre*) è una rara infezione orofaringea anaerobica causata soprattutto da *Fusobacterium necrophorum*. La malattia solitamente inizia con mal di gola e colpisce soprattutto gli adolescenti e i giovani adulti, che possono presentare una tonsillite essudativa o un ascesso peritonsillare. L'infezione del tessuto faringeo profondo permette ai tessuti di drenare nello spazio faringeo laterale, in cui passano la carotide e la vena giugulare interna. Ne può risultare una tromboflebite settica della vena giugulare associata a dolore, disfagia, gonfiore e indolenzimento del collo. La sepsi solitamente subentra dai 3 ai 10 giorni dopo l'insorgenza del mal di gola ed è spesso accompagnata da un'infezione disseminata al polmone e ad altri siti distanti. A volte l'infezione può estendersi al rivestimento della carotide e al mediastino posteriore, causando di conseguenza una mediastinite o l'erosione della carotide, i cui primi segni sono rappresentati da frequenti sanguinamenti orali di lieve entità. Il tasso di mortalità associato a tali infezioni invasive può raggiungere il 50%. Il trattamento consiste in antibiotici per via endovenosa (penicillina G o clindamicina) e nel drenaggio chirurgico delle raccolte purulente. L'uso concomitante di anticoagulanti per prevenire l'embolizzazione rimane controverso, ma è spesso consigliato.

INFEZIONI DELLA LARINGE E DELL'EPIGLOTTIDE

LARINGITE

Si definisce *laringite* qualsiasi processo infiammatorio che coinvolge la laringe; questa condizione può essere causata da una varietà di processi infettivi e non infettivi. La stragrande maggioranza dei casi di laringite osservati nella pratica clinica nei Paesi sviluppati è acuta. La laringite acuta è una sindrome comune, causata principalmente dagli stessi virus responsabili di molte altre infezioni delle vie respiratorie superiori. Infatti, molti casi di laringite acuta si verificano nell'ambito di un'infezione virale del tratto respiratorio superiore.

Eziologia Quasi tutti i virus respiratori più conosciuti sono stati implicati nella genesi della laringite virale acuta, inclusi il rinovirus, il virus parainfluenzale, l'adenovirus, il coxsackievirus, il coronavirus e l'RSV. La laringite acuta può anche essere associata a infezioni respiratorie batteriche acute, come quelle causate dallo streptococco di gruppo A o da *C. diphtheriae* (anche se la difterite è stata debellata quasi del tutto negli Stati Uniti). Un altro patogeno batterico che si pensa svolga un ruolo (quantunque poco chiaro) nella patogenesi della laringite acuta è *M. catarrhalis*, che è stato rinvenuto tramite coltura nasofaringea in una significativa percentuale di soggetti affetti da laringite acuta. La laringite cronica a eziologia infettiva è molto meno comune nei Paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. La laringite dovuta a *Mycobacterium tuberculosis* è spesso difficile da distinguere dal cancro laringeo, in parte a causa della frequente assenza di segni, sintomi e reperti radiografici tipici della malattia polmonare. *Histoplasma* e *Blastomyces* possono causare laringite, spesso come complicanza di un'infezione sistemica. Anche specie di *Candida* possono causare laringite, spesso in associazione con candidosi o esofagite, in particolare nei pazienti immunodepressi. Rari casi di laringite cronica sono dovuti a *Coccidioides* e *Cryptococcus*.

Manifestazioni cliniche La laringite è caratterizzata da raucedine e può anche essere associata a una riduzione del tono di voce o ad afonia. Poiché la laringite acuta è causata principalmente dai virus respiratori, tali sintomi solitamente si verificano in associazione con altri sintomi e segni di infezione del tratto respiratorio superiore, inclusi rinorrea, congestione nasale, tosse e mal di gola. Alla laringoscopia diretta spesso è possibile evidenziare eritema e un edema laringeo diffuso, insieme a congestione vascolare delle pliche vocali. Nelle forme croniche (per es., laringite tubercolare) sono spesso visibili noduli e ulcerazioni della mucosa; tali lesioni vengono talvolta confuse con segni di cancro della laringe.

T LARINGITE

La laringite acuta viene solitamente trattata solo con umidificazione e riposo vocale. Non è raccomandato l'uso di antibiotici se non quando viene isolato lo streptococco di gruppo A, caso in cui la penicillina rappresenta il farmaco di scelta. La scelta della terapia per la laringite cronica dipende dall'agente patogeno, la cui identificazione solitamente richiede una biopsia con coltura. I pazienti affetti da tubercolosi laringea sono altamente contagiosi a causa del gran numero di microrganismi aerosolizzati. Tali pazienti vanno sottoposti allo stesso trattamento utilizzato per i soggetti con malattia polmonare attiva.

LARINGITE DIFTERICA/CROUP

Il termine *croup* in realtà indica un gruppo di malattie, alle quali si fa riferimento collettivamente come "sindrome del croup", di tipo acuto e caratterizzate da notevole gonfiore della regione sublinguale della laringe. Il croup colpisce principalmente i bambini di età inferiore ai 6 anni. Per una discussione dettagliata di questa affezione si rimanda a un testo di pediatria.

EPIGLOTTITE

L'*epiglottite acuta* (sopraglottite) è una cellulite acuta rapidamente progressiva dell'epiglottide e delle strutture adiacenti che può determinare un'ostruzione – potenzialmente mortale – delle vie respiratorie sia nei bambini sia negli adulti. Prima che si diffondesse l'impiego del vaccino contro *H. influenzae* di tipo b (Hib), questa malattia era molto più comune nei bambini, con un picco di incidenza a circa 3 anni e mezzo. In alcuni Paesi la vaccinazione di massa contro l'Hib ha ridotto l'incidenza annuale di epiglottite acuta nei bambini di una percentuale superiore al 90%; nello stesso periodo l'incidenza annuale negli adulti è rimasta pressoché uguale. L'epiglottite acuta costituisce, soprattutto nei bambini, un'emergenza medica a causa del pericolo di ostruzione delle vie respiratorie; per questo motivo una rapida diagnosi e la protezione delle vie respiratorie sono di importanza vitale.

Eziologia Dopo l'introduzione del vaccino anti-Hib negli anni Ottanta, l'incidenza della malattia nei bambini è calata notevolmente negli Stati Uniti. Ciò nonostante, molti casi pediatrici esaminati oggi sono tuttora causati dall'Hib a causa della mancata vaccinazione o dell'inefficacia dei vaccini. Negli adulti, e più recentemente anche nei bambini, numerosi altri patogeni batterici sono stati associati all'epiglottite, essendo il più comune lo streptococco di gruppo A. Altri patogeni riscontrati meno frequentemente sono *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *S. aureus*. Finora i virus non sono stati riconosciuti come causa dell'epiglottite acuta.

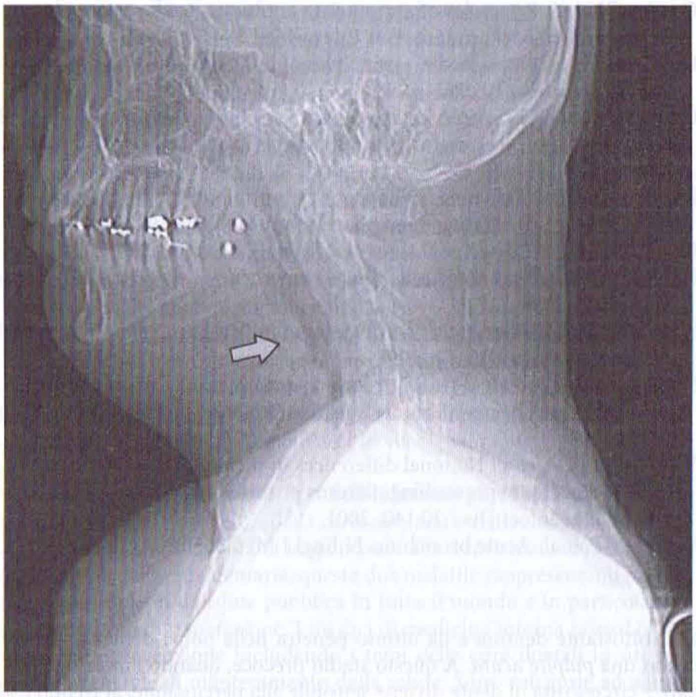


FIGURA 31-2 Epiglottite acuta. In questo radiogramma laterale dei tessuti molli del collo la freccia indica l'epiglottide edematosa aumentata di volume ("segno dell'impronta del pollice").

Manifestazioni cliniche e diagnosi L'epiglottite solitamente si manifesta in modo più acuto nei bambini piccoli rispetto agli adolescenti o agli adulti. Alla prima osservazione, i bambini hanno generalmente presentato sintomi per meno di 24 ore; questi includono febbre alta, forte mal di gola, tachicardia, tossicità sistemica e (in molti casi) perdita di saliva dalla bocca in posizione seduta e piegati in avanti. Possono anche essere presenti, e progredire rapidamente, i segni e i sintomi dell'ostruzione respiratoria. La forma più lieve di malattia che colpisce adolescenti e adulti spesso segue 1 o 2 giorni di intenso mal di gola ed è comunemente accompagnata da dispnea, ipersalivazione e stridore respiratorio. L'esame obiettivo condotto sui pazienti affetti da epiglottide acuta può rivelare un'intensa sofferenza respiratoria con stridore respiratorio e retrazione della parete toracica. Tali segni *si attenuano* man mano che la malattia progredisce e il paziente si affatica. Al contrario, l'esame orofaringeo evidenzia un'infiammazione che è assai meno grave di quanto si potrebbe ipotizzare in base ai sintomi – il che dovrebbe allertare il medico a proposito della possibile causa dei sintomi e della sede dell'ostruzione, localizzata oltre le tonsille. La diagnosi è spesso effettuata su base clinica, anche se frequentemente viene eseguita una fibrolaringoscopia diretta in un ambiente controllato (per es., sala operatoria) per visualizzare l'epiglottide "rosso-ciliegia" tipicamente edematosa ed effettuare l'esame colturale, oltre che per facilitare l'inserimento della sonda tracheale. La visualizzazione diretta in sala visite (per es., con un abbassalingua e laringoscopia indiretta) non è consigliata a causa del rischio immediato di laringospasmo e di ostruzione completa delle vie respiratorie. Le radiografie laterali del collo e gli esami di laboratorio possono essere utili per la diagnosi, ma anche ritardare la messa in sicurezza delle vie respiratorie e comportare un eccessivo movimento o riposizionamento del paziente, con relativo rischio di ulteriore compromissione delle vie respiratorie. Le radiografie del collo solitamente mostrano un'epiglottide edematosa e ingrossata ("segno dell'impronta del pollice", Fig. 31-2), generalmente con dilatazione dell'ipofaringe e strutture sottolinguali normali. I test di laboratorio evidenziano generalmente una leucocitosi da lieve a moderata con predominanza di neutrofili. Le emocolture sono positive in una notevole percentuale di casi.

T EPIGLOTTITE

La pervietà delle vie respiratorie è sempre un problema prioritario nell'epiglottite acuta, anche se la diagnosi è solamente sospettata. Solitamente non viene consigliata la semplice osservazione dei segni di possibile ostruzione delle vie respiratorie, in particolare nei bambini. Molti adulti sono stati trattati in questo modo, dal momento che la malattia è generalmente più lieve in questa fascia di età, ma alcuni dati hanno dimostrato che tale approccio può essere rischioso e probabilmente dovrebbe essere riservato solo ai pazienti adulti che non hanno ancora presentato dispnea o stridore. Una volta che le vie aeree possono essere considerate pervie e sono stati prelevati campioni di sangue e dall'epiglottide per l'esame colturale, dovrebbe essere istituito un trattamento a base di antibiotici per via endovenosa al fine di ottenere una copertura per i microrganismi più probabili, in particolare *H. influenzae*. Poiché negli ultimi anni la resistenza all'ampicillina di questo microrganismo è aumentata notevolmente, viene raccomandata una terapia con una combinazione di β-lattamico/inibitore della β-lattamasi o una cefalosporina di seconda o terza generazione. Solitamente vengono somministrati ampicillina/sulbactam, cefuroxime o ceftriaxone, mentre la clindamicina e il TMP-SMX vengono riservati ai pazienti allergici ai β-lattamici. La terapia antibiotica dovrebbe essere continuata per un periodo compreso tra 7 e 10 giorni, modificandola in base ai microrganismi identificati con l'esame colturale. Se i contatti familiari del paziente affetto da epiglottide da *H. influenzae* includono un bambino non vaccinato di età inferiore ai 4 anni, tutti i membri della famiglia (incluso il paziente) dovrebbero assumere rifampicina per 4 giorni al fine di eradicare *H. influenzae*.

INFEZIONI DELLE STRUTTURE PROFONDE DEL COLLO

Le infezioni profonde del collo sono solitamente estensioni di un'infezione in altre sedi primarie, il più delle volte della faringe o della cavità orale. La maggior parte di tali infezioni è pericolosa per la vita, ma esse sono difficili da individuare durante i primi stadi, quando potrebbero essere trattate più facilmente. Tre degli spazi clinicamente più rilevanti nel collo sono lo spazio sottomandibolare (e sublinguale), lo spazio faringeo laterale (o parafaringeo) e lo spazio retrofaringeo. Tali spazi comunicano tra loro e con altre strutture importanti della testa, del collo e del torace, agevolando il passaggio delle infezioni al mediastino, alla carotide, alla base del cranio e alle meningi. Quando l'infezione raggiunge queste aree sensibili, il tasso di mortalità può raggiungere il 20-50%.

L'infezione dello spazio sottomandibolare e/o sublinguale solitamente è generata da un'infezione dentale o dall'estrazione di un dente inferiore. Il risultato è un'infezione grave e letale nota come angina di Ludwig (vedi sopra "Infezioni orali"). L'infezione dello spazio faringeo laterale (o parafaringeo) è il più delle volte una complicanza delle comuni infezioni della cavità orale e del tratto respiratorio superiore, tra cui tonsillite, ascesso peritonsillare, faringite, mastoidite o infezione parodontale. Questo spazio, collocato in profondità nella parete laterale della faringe, contiene numerose strutture sensibili, incluse la carotide, la vena giugulare interna, la catena simpatica cervicale e porzioni dei nervi cranici IX e XII; alla sua estremità distale esso si apre nel mediastino posteriore. Il coinvolgimento di tale spazio da parte di un'infezione può essere rapidamente fatale. All'esame obiettivo si può notare spostamento delle tonsille, trisma e rigidità del collo, ma può facilmente sfuggire il gonfiore della parete faringea laterale. La diagnosi può essere confermata dalla TC. Il trattamento consiste nel controllo delle vie aeree, nel drenaggio operativo degli accumuli di liquido e in un ciclo di almeno 10 giorni di terapia endovenosa con un antibiotico attivo contro gli streptococchi e gli anaerobi orali (per es., ampicillina/sulbactam). Una forma particolarmente grave di questa infezione che coinvolge i componenti della guaina della carotide, chiamata setticemia post-anginosa (o malattia di Lemierre) è stata descritta precedentemente; vedi "Infezioni orali"). Anche l'infezione dello spazio retrofaringeo può essere estremamente pericolosa, poiché si propaga dietro la faringe dalla base del cranio fino al mediastino superiore. Le infezioni in questo spazio sono più comuni nei bambini con meno di 5 anni a causa della presenza di tanti piccoli linfonodi faringei che solitamente si atrofizzano a partire dall'età di 4 anni. Solitamente rappresenta la conseguenza dell'estensione di un'infezione in un'altra sede; la più comune è la faringite acuta. Altre fonti includono l'otite media, la tonsillite, le infezioni dentarie, l'angina di Ludwig e l'estensione anteriore di un'osteomielite vertebrale. L'infezione allo spazio retrofaringeo può anche seguire un trauma penetrante nella faringe posteriore (per es., dovuto a un procedimento endoscopico). Le infezioni sono comunemente polimicrobiche con aerobi e anaerobi; i patogeni più comuni sono gli streptococchi β-emolitici di gruppo A e *S. aureus*. *M. tuberculosis* rappresentava in passato una causa frequente, ma oggigiorno è rara negli Stati Uniti.

I pazienti con ascesso retrofaringeo solitamente si presentano con mal di gola, febbre, disfagia, dolore al collo e spesso ipersalivazione a causa della difficoltà e del dolore che avvertono nel deglutire. L'esame può mettere in luce una lieve adenopatia cervicale, gonfiore al collo, eritemi diffusi e la presenza di edema della faringe posteriore e di una protuberanza nella parete faringea posteriore, anche se quest'ultima può non essere visibile all'ispezione di routine. Una massa di tessuto molle è solitamente dimostrabile tramite radiografia o TC laterale del collo. A causa del rischio di ostru-

zione, va innanzitutto assicurata la pervietà delle vie respiratorie, procedendo poi al drenaggio chirurgico e alla somministrazione di antibiotici per via endovenosa. La terapia empirica iniziale dovrebbe coprire streptococchi, anaerobi orali e *S. aureus*; solitamente sono efficaci l'ampicillina/sulbactam, la clindamicina da sola o in combinazione con il ceftriaxone. Le complicanze si verificano innanzitutto come risultato dell'estensione ad altre aree e comprendono la rottura nella faringe posteriore, che può condurre alla polmonite da aspirazione e all'empiema. L'infezione può anche estendersi allo spazio faringeo laterale e al mediastino, causando mediastinite e pericardite, o nei principali vasi sanguigni limitrofi. Tutti questi eventi sono associati a elevati tassi di mortalità.

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 113:1451, 2004

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Clinical practice guideline: Management of sinusitis. Pediatrics 108:798, 2001

Cooper RJ et al: Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. Ann Intern Med 134:509, 2001

Dowell SF et al: Otitis media—principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 101:165, 1998

Gonzales R et al: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. Ann Intern Med 134:490, 2001

Hickner JM et al: Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: Background. Ann Intern Med 134:498, 2001

Piccirillo JF: Acute bacterial sinusitis. N Engl J Med 351:902, 2004

Rafei K et al: Airway infectious disease emergencies. Pediatr Clin North Am 53:215, 2006

Schwartz B et al: Pharyngitis—principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 101:171, 1998

Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 130:1, 2004

Van Zuijlen DA et al: National differences in incidence of acute mastoiditis: Relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? Pediatr Infect Dis J 20:140, 2001

Wenzel RP et al: Acute bronchitis. N Engl J Med 355:2125, 2006

32 Manifestazioni orali delle malattie sistemiche

Samuel C. Durso

In qualità di medici curanti o in sede di consulto, i medici di medicina interna sono spesso chiamati a esprimere valutazioni su pazienti con malattie dei tessuti molli orali, dei denti e della faringe. Una conoscenza dell'ambiente orale e delle sue peculiari strutture è necessaria per guidare l'opera di prevenzione e la diagnosi delle manifestazioni orali di patologia locale o sistemica (Cap. e7). Inoltre gli internisti spesso collaborano con i dentisti nella cura di pazienti con varie condizioni di interesse internistico che hanno ripercussioni sulla salute orale o di pazienti che si sottopongono a cure dentali che aumentano i rischi di complicanze mediche.

MALATTIE DEI DENTI E DEI TESSUTI PARODONTALI

Denti e struttura parodontale

La formazione del dente inizia durante la sesta settimana di vita embrionale e continua per tutti i primi 17 anni di vita. Lo sviluppo del dente inizia nell'utero e continua fino all'avvenuta eruzione. Normalmente tutti e 20 i denti decidui sono presenti all'età di 3 anni e sono stati cambiati a 13 anni. I denti permanenti, alla fine in numero di 32, iniziano a erompere a 6 anni e hanno completato l'eruzione a 14, quantunque il terzo molare (dente del giudizio) possa fare la sua comparsa più tardivamente.

I denti sono costituiti da una corona visibile ricoperta da smalto e da una radice localizzata al di sotto del margine gengivale e rivestita da cemento radicolare. La *dentina*, un tessuto che è più denso dell'osso ed estremamente sensibile al dolore, forma la massima parte della sostanza dentale. La dentina circonda un nucleo mixomatoso, la *polpa*, che contiene le afferenze vascolari e nervose. Il dente è fermamente ancorato al processo alveolare dal *parodonto*, insieme di strutture di supporto che comprendono gengiva, osso alveolare e legamento parodontale. Il legamento parodontale collega tenacemente il cemento radicolare all'osso alveolare. Al di sopra di questo legamento vi è un colletto di gengiva aderente, immediatamente sotto la corona dentaria. Pochi millimetri di gengiva libera (da 1 a 3 mm) sono sovrapposti sulla base della corona, formando un solco poco profondo lungo il margine tra dente e gengiva.

Carie dentaria, malattia pulpare e periapicale e relative complicanze La carie dentaria esordisce asintomaticamente come processo distruttivo della superficie dura del dente. Lo *Streptococcus mutans*, principalmente, colonizza con altri batteri la patina di materiale organico sulla superficie dei denti e produce la *placca*. Se questa non viene rimossa dallo spazzolamento oppure dalla naturale azione di pulizia della saliva e dei tessuti molli, gli acidi di origine batterica sono in grado di demineralizzare lo smalto. I siti più frequenti di carie sono i solchi e le fosse dentarie sulla superficie occlusale. Le superfici adiacenti i restauri dentali e le superfici radicolari esposte, in particolare nei denti residui degli anziani, sono anch'essi vulnerabili. Col tempo la carie, proseguendo la cavitazione dello smalto, si diffonde alla sottostante dentina e da ultimo penetra nella polpa dentaria, provocando una *pulpite acuta*. A questo stadio precoce, quando l'infezione pulpare è circoscritta, il dente diviene sensibile alla percussione, al freddo e al caldo, ma il dolore si risolve immediatamente quando lo stimolo irritativo viene rimosso. Qualora l'infezione si espanda attraverso la polpa, si verifica una *pulpite irreversibile* seguita dalla necrosi pulpare. In questo stadio avanzato il dolore è intenso ed è di tipo trafittivo o viscerale pulsante e può esacerbarsi quando il paziente passa al clinostatismo. Una volta che la necrosi pulpare diviene completa, il dolore può divenire costante o intermittente, ma la sensibilità al freddo scompare.

Il trattamento della carie consiste nella rimozione dei tessuti duri decalcificati e infetti, nella sigillatura della dentina esposta e nel restauro della struttura dentale con amalgama d'argento, resina composita, oro o porcellana. Se si è verificata una pulpite irreversibile, è necessaria una terapia canalare, che consiste nella rimozione del contenuto della camera pulpare e dei canali radicolari, seguita da pulizia, antisepsi e otturazione con materiale inerte. In alternativa si può prospettare l'avulsione del dente.

L'infezione pulpare, se non trova sbocco attraverso lo smalto cariato, prosegue verso la formazione di un *ascesso periapicale*, che provoca dolore alla masticazione. Se l'infezione è lieve e cronica, si forma un *granuloma periapicale* o eventualmente una *cisti periapicale*, ed entrambe queste patologie producono una radiotrasparenza all'apice radicolare. Quando viene misconosciuto, un ascesso periapicale può erodere dall'interno l'osso alveolare provocando una osteomielite, penetrare e drenare attraverso la gengiva (*parulide* o *ascesso gengivale*), o farsi largo lungo i piani fasciali profondi, producendo una cellulite virulenta (*angina di Ludwig*) che coinvolge lo spazio sottomandibolare e il pavimento della bocca (Cap. 157). I pazienti in età avanzata, quelli affetti da diabete mellito e quelli in trattamento con glucocorticoidi possono manifestare, nonostante la presenza di questo tipo di complicanze, solo febbre e dolore moderato o addirittura non avvertire alcun dolore.

Malattia parodontale La malattia parodontale è causa di perdita dentaria ancor più della carie, particolarmente in età avanzata. Come per la carie dentaria, l'infezione cronica della gengiva e delle strutture di sostegno del dente inizia con la formazione della placca dentaria. Il processo esordisce in modo invisibile immediatamente al di sopra del margine gengivale e nel solco. La formazione della placca, compresa la placca mineralizzata (tartaro), può essere prevenuta da un'adeguata igiene orale che preveda anche pulizie professionali periodiche. Se non viene asportata, ne consegue una infiammazione cronica e si produce un'iperemia non dolorosa della gengiva libera e di quella aderente (*gengivite*), che ha come tipico segno il sanguinamento durante lo spazzolamento. Se anche questa viene ignorata, si determina una grave *parodontite* che si sviluppa con un approfondimento del solco fisiologico e con la distruzione del legamento parodontale. Si formano tasche attorno al dente che presto si riempiono di pus e detriti. Allorquando il legamento è distrutto, i denti si mobilizzano e vanno perduti. Alla fine può esservi il riassorbimento dell'osso alveolare. È stato suggerito che l'infiammazione cronica derivante dalla malattia parodontale cronica possa avere un ruolo nel favorire l'insorgenza delle coronaropatie e dell'ictus. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato un legame modesto ma significativo tra l'infiammazione parodontale cronica e l'aterogenesi, anche se un nesso causale resta ancora da dimostrare.

Forme acute e aggressive di malattia parodontale sono di norma osservabili meno spesso della forma cronica descritta sopra. Tuttavia, se l'ospite è sottoposto a stress o esposto a nuovi patogeni, si può sviluppare una malattia dei tessuti parodontali rapidamente progressiva e distruttiva. Un esempio di forma virulenta è dato dalla *gengivite acuta ulcero-necrotizzante* o *infezione* o *angina di Vincent*, la cosiddetta "bocca da trincea" descritta durante la Prima Guerra Mondiale. Gli stress, la scarsa igiene orale, l'uso di tabacco e alcol sono fattori di rischio. Si presenta con repentina infiammazione gengivale, ulcerazione, sanguinamento, necrosi della gengiva interdentale e alitosi fetida. La *parodontite giovanile localizzata*, osservabile negli adolescenti, è particolarmente distruttiva e sembra essere associata a un deficit chemiotattico dei granulociti neutrofili. Le *parodontiti correlate all'AIDS* assomigliano in alcuni pazienti alla gengivite acuta ulcero-necrotizzante o in altri casi alle più distruttive forme di parodontite cronica dell'adulto. Si può anche produrre un processo distruttivo simil-gangrenoso dei tessuti molli e dell'osso che ricorda la *noma* (*cancrum oris*), patologia caratteristica dei bambini con grave malnutrizione nei Paesi in via di sviluppo.

Prevenzione della carie dentaria e dell'infezione parodontale Malgrado la riduzione della prevalenza della carie dentaria e della malattia parodontale negli Stati Uniti, dovuta in larga misura alla fluorizzazione dell'acqua e allo sviluppo delle cure dentarie, queste due malattie rappresentano uno dei maggiori problemi di salute pubblica in tutto il mondo e in particolare in specifici gruppi di popolazione. I medici di medicina interna possono promuovere la prevenzione includendo i temi delle cure dentali in un programma generale di mantenimento della salute. Sono categorie ad alto rischio per la malattia parodontale i soggetti con xerostomia (da sindrome di Sjögren, indotta da droghe o da irradiazione della testa e del collo), i diabetici, gli alcolisti, i tabagisti, i soggetti affetti da sindrome di Down e quelli con iperplasia gengivale. Inoltre, sono particolarmente a rischio i pazienti privi della possibilità di accedere alle cure dentarie (per il basso livello socioeconomico) e quelli con ridotta autosufficienza (per es., residenti in case di cura, affetti da demenza o disabilità agli arti superiori). È importante fare opera di convincimento ad attuare una regolare igiene orale e sottoporsi a regolari pulizie professionali; vanno incoraggiati l'uso di dentifrici contenenti fluoro, i trattamenti di fluorizzazione professionali e l'utilizzo di spazzolini elettrici da parte dei soggetti con limitata manualità, fornendo istruzioni al personale di assistenza per i soggetti incapaci di prendersi cura di sé. I medici internisti che prendono in cura giovani provenienti dall'estero, che vengono negli Stati Uniti a studiare, devono essere consapevoli dell'elevata prevalenza di decadimento dentale presente in questa popolazione. I costi economici, la paura delle cure odontoiatriche nonché differenze culturali e linguistiche possono creare barriere che inducono alcuni a non rivolgersi ai servizi di prevenzione dentale.

Anomalie di sviluppo e malattie sistemiche che colpiscono denti e parodonto La malocclusione è la più comune problematica inerente lo sviluppo e può interferire, oltre che con l'aspetto estetico, anche con la masticazione a meno che non venga corretta con opportune tecniche ortodontiche. La ritenzione del terzo molare è molto comune e occasionalmente questi denti possono infettarsi. Anche un prognatismo acquisito, dovuto ad *acromegalia*, può portare alla malocclusione, come pure le deformità della mandibola e dei mascellari dovute alla *malattia di Paget dell'osso*. Ritardo nell'eruzione dentaria, mento retruso e lingua protrudente sono occasionalmente caratteristiche del *cretinismo* e dell'*ipopitituarismo*. La sifilide congenita provoca la comparsa di incisivi conoidi e striati (denti di Hutchinson) e corone di molari con piccoli noduli (a "mora").

L'*ipoplasia dello smalto* produce difetti coronali che vanno da piccole depressioni a profonde fessure dei denti decidui o permanenti. Altre possibili cause di anomalia sono le infezioni intrauterine (sifilide, rosolia), le carenze vitaminiche (A, C o D), le alterazioni del metabolismo del calcio (malassorbimento, rachitismo resistente alla vitamina D, ipoparatiroidismo), la prematurità, la febbre alta e rari difetti ereditari (*amelogenesi imperfetta*). Le tetracicline somministrate ad alte dosi nei primi 8 anni di vita possono provocare ipoplasia dello smalto e pigmentazioni. L'esposizione a pigmenti endogeni durante lo sviluppo può causare discromie ai denti. Ne sono esempi l'*eritroblastosi fetale* (macchie verdi o blu-nerastre), le malattie congenite del fegato (macchie verdi o giallo-marroncine) e la porfiria (macchie rosse o marroni, fluorescenti alla luce ultravioletta). Uno *smalto chiazzato* si osserva se viene ingerito fluoro in quantità eccessiva durante lo sviluppo. Uno smalto usurato è visibile in età avanzata, nel bruxismo o in caso di eccessiva esposizione agli acidi (per es., reflusso gastrico cronico, bulimia).

Nella neutropenia ciclica, nella sindrome di Papillon-Lefèvre, nella sindrome di Chédiak-Higashi e nella leucopenia è descritta una precoce perdita di denti dovuta a parodontite. Una rapida e localizzata perdita di denti è molto spesso dovuta a infezione, ma cause più rare possono essere l'istiocitosi X, il sarcoma di Ewing, l'osteosarcoma o il linfoma di Burkitt. In conseguenza dell'*ipofosfatasia*, un raro errore congenito del metabolismo, si può pure verificare una edentulia precoce.

La gravidanza può provocare gravi gengiviti e *granulomi piogenici* localizzati. Una grave malattia parodontale accompagna la sindrome di Down e il diabete mellito. Un'*iperplasia gengivale* può essere causata dalla fenitoina (difenilidantoina), dai calcio-antagonisti (per es., nifedipina) e dalla ciclosporina. La *fibromatosi gengivale idiopatica familiare* e molte malattie correlate hanno aspetti analoghi. La sospensione della terapia di solito porta a risoluzione le forme dipendenti da farmaci, ma in entrambi i casi può essere necessario ricorrere alla chirurgia. Un *eritema del margine gengivale* è visibile in alcuni pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato e probabilmente è il risultato dell'immunodeficienza e della diminuita attività dei polimorfonucleati. Tumefazioni gengivali diffuse o localizzate possono essere caratteristiche della leucemia mielomonocitica acuta sia in fase precoce che tardiva, così come di altre malattie linfoproliferative. Un sintomo raro ma patognomonico della granulomatosi di Wegener è una gengivite granulare color rosso porpora (*gengive a fragola*).

MALATTIE DELLA MUCOSA ORALE

Infezioni In molte malattie della mucosa orale sono coinvolti microrganismi (Tab. 32-1).

Lesioni pigmentate Vedi Tab. 32-2.

Malattie dermatologiche Vedi Tabb. 32-1, 32-2 e 32-3; vedi anche Capp. 52-56.

Malattie della lingua Vedi Tab. 32-4.

HIV e AIDS Vedi Tabb. 32-.1, 32-2, 32-3 e 32-5; Cap. 182; e Figg. 174-1 e 196-1.

Ulcere L'ulcerazione è la più comune lesione della mucosa orale. Benché vi siano molte possibili cause, la diagnosi differenziale può essere circoscritta in base alle caratteristiche dell'ospite e delle lesioni, tra cui la presenza di manifestazioni sistemiche (Tab. 32-1). Molte ulcere acute sono dolenti e a risoluzione spontanea. Le *ulcere aftosiche* ricorrenti e quelle dovute a infezione da herpes simplex ne costituiscono la maggior parte. Ulcere aftosiche profonde e persistenti possono essere idiopatiche oppure correlate all'HIV/AIDS. Le ulcere aftosiche sono spesso il sintomo d'esordio della *malattia di Behçet* (Cap. 320). Lesioni apparentemente simili ma meno dolorose si osservano nella sindrome di Reiter e occasionalmente sono presenti ulcere aftosiche durante alcune fasi del *lupus eritematoso sistemico* o discoide (Cap. 316). Ulcere simil-aftosiche si osservano anche nella malattia di Crohn (Cap. 289) ma, diversamente dalle varietà più comuni, possono mostrare all'esame istologico una reazione infiammatoria granulomatosa. Afte ricorrenti sono state descritte in alcuni pazienti affetti da *celiachia* (sprue celiaca) e si è rilevato che queste lesioni scompaiono con l'eliminazione del glutine dalla dieta.

Di maggiore interesse sono le ulcere croniche, relativamente non dolorose e associate a chiazze rosso-biancastre, che durano più di 2 settimane (eritroplachia e leucoplachia). Devono essere presi subito in considerazione il carcinoma spinocellulare e la displasia precancerosa e va eseguita una biopsia. Ciò è molto importante poiché la malattia allo stadio precoce può essere trattata molto più facilmente che in fase avanzata. Le sedi ad alto rischio comprendono il labbro inferiore, il pavimento della bocca, la porzione ventrale e laterale della lingua, nonché il complesso formato da palato molle e pilastri tonsillari. Importanti fattori di rischio per il cancro della bocca nei Paesi occidentali comprendono l'esposizione al sole (labbro inferiore) e l'uso di tabacco e alcol. In India e in altri Paesi asiatici il tabacco mescolato con noci di betel, la calce spenta e le spezie sono cause comuni di cancro orale. Tra le cause più rare vi sono la sifilide e la sindrome di Plummer-Vinson (sideropenia).

Malattie meno frequenti come la tubercolosi, le infezioni micotiche, la granulomatosi di Wegener e il granuloma della linea mediana possono causare ulcere che sembrano identiche a quelle del carcinoma. Una corretta diagnosi dipende dal riconoscimento delle altre evidenze cliniche e dalla biopsia della lesione. Il sifiloma primario è tipicamente non dolente e quindi facilmente ignorato. Una linfoadenopatia regionale è immancabilmente presente. La certezza diagnostica si può ottenere eseguendo le opportune indagini sierologiche e batteriologiche.

TABELLA 32-1 LESIONI VESCICOLARI, BOLLOSE O ULCERATIVE DELLA MUCOSA ORALE

Condizione	Sede usuale	Manifestazioni cliniche	Decorso
Malattie virali			
Gengivostomatite acuta erpetica primaria (virus herpes simplex [HSV] di tipo 1, raramente di tipo 2)	Labbra e mucosa orale (mucosa buccale, gengivale e linguale)	Vescicole labiali che si erodono e formano croste, vescicole intraorali che rapidamente si ulcerano; estremamente dolorosa; gengivite acuta, febbre, malessere, alitosi, linfoadenopatia cervicale; si verifica principalmente nei neonati, bambini e giovani	Guarisce spontaneamente in 10-14 giorni; eccetto le forme con sovrainfezione, lesioni che durano più di 3 settimane non sono dovute a infezione primaria da HSV
Herpes labiale ricorrente	Giunzione mucocutanea del labbro e cute periorale	Eruzione a grappolo di vescicole che possono confluire, poi si erodono e formano croste; dolore alla pressione o con cibo speziato	Perdura 1 settimana circa, ma può sovrainfettarsi e durare più a lungo. Se è grave gli antivirali orali o locali possono accelerare la guarigione
Herpes simplex endorale ricorrente	Palato e gengiva	Piccole vescicole sull'epitelio cheratinizzato che si erodono e confluiscono; doloroso	Guarisce spontaneamente in 1 settimana circa. Se grave, gli antivirali topici o per os possono accelerare la guarigione
Varicella (virus varicella-zoster)	Gengiva e mucosa orale	Le lesioni cutaneee possono essere accompagnate da piccole vescicole sulla mucosa orale che si rompono e formano ulcere poco profonde; possono convergere a formare grosse lesioni bollose che si ulcerano; si può osservare un eritema generalizzato della mucosa	Le lesioni guariscono spontaneamente entro 2 settimane
Herpes zoster (fuoco di S. Antonio, riattivazione del virus della varicella)	Guancia, lingua, gengiva o palato	Eruzione lineare e unilaterale e ulcerazione che segue il territorio di distribuzione del nervo trigemino o di una sua branca	Guarisce gradualmente senza cicatrici; una nevralgia post-erpetica è comune. Aciclovir, famciclovir o valaciclovir per os riducono la durata e attenuano la nevralgia
Mononucleosi infettiva (virus di Epstein-Barr)	Mucosa orale	Astenia, faringodinia, malessere, febbre e linfoadenopatia cervicale; numerose piccole ulcere di solito compaiono alcuni giorni prima della linfoadenopatia; sanguinamento gengivale e numerose petecchie alla giunzione tra palato duro e molle	Le lesioni della bocca scompaiono durante la convalescenza; nessuna terapia, ma i glucocorticoidi sono indicati se l'ingrossamento tonsillare compromette la respirazione
Herpangina (virus coxsackie A; possibili coxsackie B ed echovirus)	Mucosa orale, faringe lingua	Febbre improvvisa, mal di gola e vescicole orofaringee, di solito in bambini sotto i 4 anni, durante i mesi estivi; diffusa congestione faringea e vescicole (1-2 mm) bianco-grigiastre circondate da un'aureola rossa; le vescicole si ingrandiscono e si ulcerano	Periodo di incubazione 2-9 giorni; febbre per 1-4 giorni; guarigione senza conseguenze
Malattia di mani, piedi e bocca (più spesso da virus coxackie A16)	Mucosa orale, faringe, palme delle mani e piante dei piedi	Febbre, malessere, cefalea con vescicole orofaringee che diventano dolorose, ulcere nette; altamente infettiva; predilige i bambini sotto i 10 anni	Periodo di incubazione di 2-18 giorni; le lesioni guariscono spontaneamente in 2-4 settimane
Infezione primitiva da HIV	Gengiva, palato e faringe	Gengivite acuta e ulcere orofaringee; associata a malattia febbrile simile alla mononucleosi infettiva, inclusa la linfoadenopatia	Seguita da sieroconversione da HIV, da infezione HIV asintomatica e, di solito, da malattia conclamata da HIV
Malattie fungine e batteriche			
Gengivite acuta ulcerativo-necrotizzante ("bocca da trincea", infezione di Vincent)	Gengive	Dolore e sanguinamento gengivale con necrosi e ulcerazione delle papille e del margine libero delle gengive, a cui si associano linfoadenopatia e odore fetido	Sbrigliamento e lavaggi con perossido diluito (1:3) procurano un miglioramento entro 24 ore; gli antibiotici possono essere necessari nelle forme acute; possono verificarsi recidive
Sifilide prenatale (congenita)	Palato, mascelle, lingua e denti	Formazione di gomme su palato, mandibola e ossa facciali; incisivi di Hutchinson, molari moriformi, glossite, placche mucose e fissurazioni agli angoli della bocca	Deformità irreversibili dei denti permanenti
Sifilide primaria (sifiloma)	La lesione compare laddove il microrganismo penetra: labbra, lingua o area tonsillare	Piccole papule che evolvono rapidamente a formare una grande ulcerazione non dolente con margini induriti; linfoadenopatia monolaterale; sifiloma e linfonodi contenenti spirochete; test sierologici positivi a partire dalla terza-quarta settimana dopo il contagio	Guarigione del sifiloma primario in 1-2 mesi, seguito da sifilide secondaria che si sviluppa in 6-8 settimane
Sifilide secondaria	Mucosa orale frequentemente interessata da placche mucose, per lo più sul palato, ma anche sulle commissure labiali	Lesioni maculo-papulari di 5-10 mm di diametro con ulcerazione centrale ricoperta da una membrana grigiastra (condilomi piani); eruzioni che avvengono in sedi variabili su mucose e cute, accompagnate da febbre, malessere e mal di gola	Le lesioni possono persistere da diverse settimane a 1 anno
Sifilide terziaria	Palato e lingua	Presenza di noduli di consistenza molle ("gomme") al palato o alla lingua seguite da ulcerazione e fibrosi; atrofia delle papille linguali che porta alla caratteristica lingua "calva" e a glossite	Le gomme possono distruggere il palato, causando perforazione completa
Gonorrea	Le lesioni possono svilupparsi in bocca nella sede di inoculazione o per diffusione ematogena secondaria da un focolaio primitivo distante	Per lo più l'infezione faringea è asintomatica; può provocare bruciore o prurito; l'orofaringe e le tonsille possono essere ulcerate ed eritematose; saliva viscosa e fetida	Più difficile da eradicare rispetto alla forma urogenitale; tuttavia la faringite si risolve, di solito, con un'appropriata terapia antimicrobica

(Segue)

TABELLA 32-1 LESIONI VESCICOLARI, BOLLOSE O ULCERATIVE DELLA MUCOSA ORALE (CONTINUA)

Condizione	Sede usuale	Manifestazioni cliniche	Decorso
Tubercolosi	Lingua, area tonsillare, palato molle, commissura labiale	Ulcera solitaria, indolente, di 1-5 cm, ricoperta da un essudato persistente; l'ulcera ha un margine duro e sottominato	È frequente l'autoinoculazione da un'infezione polmonare; le lesioni guariscono con un'appropriata terapia antibiotica
Actinomicosi cervicofacciale	Rigonfiamento della regione facciale, del collo e del pavimento della bocca	L'infezione può associarsi a un'estrazione dentale, a una frattura mandibolare o all'eruzione di un molare; nelle forme acute assomiglia a un ascesso piogenico, ma contiene "granuli sulfurei" gialli (miceti Gram-positivi e loro ife)	Tipicamente la tumefazione è dura e aumenta di dimensioni senza dolore; ascessi multipli con sviluppo di tramiti fistolosi; la penicillina è l'antibiotico di prima scelta; di solito è necessario ricorrere alla chirurgia
Istoplasmosi	Ogni zona della bocca, in particolare lingua, gengiva e palato	Lesioni nodulari, verrucose o granulomatose; le ulcere sono dure e dolorose; di solito di origine ematogena o polmonare, ma può essere primitiva	Per il trattamento è necessaria una terapia antimicotica sistemica
Candidosi (Tab. 32-3)			
Malattie dermatologiche			
Pemfigoide cicatriziale	Provoca tipicamente un marcato eritema della mucosa ed erosioni; possono essere colpite varie zone della cavità orale, dell'esofago e della vagina	Vescicole o bolle collassate, dolenti, bianco-grigiastre con un'area periferica eritematosa; le lesioni gengivali desquamano lasciando aree erose	Caratterizzato da esacerbazioni e remissioni, lentamente coinvolge altre sedi; i glucocorticoidi possono attenuare i sintomi ma non controllano la malattia; provoca di regola grave disfagia
Eritema multiforme minore o maggiore (sindrome di Stevens-Johnson)	Principalmente mucosa orale e cute di mani e piedi	Bolle intraorali rotte circondate da un'area infiammatoria; le labbra possono mostrare croste emorragiche, è patognomonica la presenza di lesioni cutanee a "iride" o "bersaglio"; i pazienti possono presentare gravi sintomi di tossicità	Esordio repentino; di solito idiopatica, ma può essere associata a eventi scatenanti come l'assunzione di farmaci, può durare 3-6 settimane, se non è trattata la mortalità dell'EM maggiore è del 5-15%
Pemfigo volgare	Mucosa orale e cute, zone di trauma meccanico (palato duro e molle, frenulo, labbra, mucosa vestibolare)	Di solito (>70%) si presenta con lesioni orali, bolle fragili e rotte e aree erose che non tendono a riepitelizzare	Con il ripetersi delle eruzioni bollose la tossicità può condurre a cachessia, infezione e morte entro 2 anni. Spesso controllabile con glucocorticoidi per via orale o altri immunodepressori
Lichen planus	Mucosa orale e cute	Strie e papule biancastre in bocca, papule rosa-violetto sulla cute sottoposta a sfregamento, occasionalmente ulcere sulla mucosa orale e gengivite erosiva	Le strie biancastre da sole sono asintomatiche; le lesioni erosive sono difficili da trattare, ma possono rispondere ai glucocorticoidi
Altre malattie			
Ulcere aftose ricorrenti	Di solito sulla mucosa orale non cheratinizzata (zone buccale e labiale, pavimento della bocca, palato molle, lingua ventrale e laterale)	Ulcere dolenti singole o a gruppi con margini eritematosi; le lesioni possono avere un diametro di 1-2 mm ed essere a gruppi (forma erpetiforme), oppure di 1-5 mm (forma minore) o di 5-15 mm (forma maggiore)	Le lesioni guariscono in 1-2 settimane ma possono recidivare ogni mese o diverse volte l'anno; gli steroidi topici possono apportare un sollievo sintomatico; nei casi gravi è indispensabile la somministrazione sistemica
Sindrome di Behçet	Mucosa orale, occhi, genitali, intestino e sistema nervoso centrale	Ulcere aftosiche multiple nella bocca; alterazioni oculari infiammatorie, malattia flogistica intestinale e del SNC	Le lesioni orali sono spesso il primo sintomo; perdurano diverse settimane e guariscono senza cicatrici
Ulcere traumatiche	Ovunque sulla mucosa orale, spesso sono le protesi mobili a causare ulcere nel vestibolo	Lesioni ulcerative ben definite e localizzate, a margini arrossati; prodotte da morsi accidentali, penetrazione di corpi estranei o irritazione cronica da parte di dentiere	Le lesioni di norma guariscono in 7-10 giorni quando sono rimossi i fattori irritanti, a meno che non vi sia sovrainfezione
Carcinoma a cellule squamose (spinocellulare)	Ogni area del cavo orale, più frequentemente al labbro inferiore, alla lingua e al pavimento della bocca	Ulcere con bordi rilevati e induriti; non guariscono, il dolore non è importante; le lesioni tendono a formarsi sulle aree di eritro/leucoplachia o sulla lingua atrofica	Invade e distrugge i tessuti sottostanti; metastatizza frequentemente ai linfonodi regionali
Leucemia mieloide acuta (di norma monocitica)	Gengiva	Desquamazione gengivale e ulcerazione superficiale seguita da iperplasia della gengiva con necrosi massiva ed emorragia; ovunque sulla mucosa possono formarsi profonde ulcere che possono complicarsi con sovrainfezione	Di solito risponde al trattamento generale della leucemia; occasionalmente richiede una terapia radiante locale
Linfoma	Gengiva, lingua, palato e area tonsillare	Area ulcerata e rilevata che può ingrandirsi rapidamente, assumendo l'aspetto di un'infiammazione traumatica	Mortale senza terapia; può essere sintomatico di una subdola infezione da HIV
Lesioni termiche e chimiche	Ogni area della bocca	Escara biancastra dovuta al contatto con l'agente nocivo (per es., acido acetilsalicilico, formaggio fuso); la rimozione dell'escara lascia una superficie rugosa e dolente	La lesione guarisce in alcune settimane se non vi è sovrainfezione secondaria

TABELLA 32-2 LESIONI PIGMENTATE DELLA MUCOSA ORALE

Condizione	Sede usuale	Manifestazioni cliniche	Decorso
Macula melanotica orale	Ogni zona della bocca	Macula a limiti netti o diffusa, da nerastra a marrone	Permane indefinitamente senza espandersi
Pigmentazione melanica diffusa	Ogni zona della bocca	Pigmentazione diffusa da pallida a marrone scuro; può essere fisiologica ("razziale") o dovuta al fumo	Permane indefinitamente
Nevo melanocitico	Ogni zona della bocca	Pigmentazione a limiti netti e localizzata, da nera a marrone	Permane indefinitamente
Melanoma	Ogni zona della bocca	Può essere piano e diffuso, non dolente, da nero a marrone, oppure rilevato e nodulare	Si sviluppa precocemente in modo invasivo; le metastasi conducono all'exitus
Malattia di Addison	Ogni zona della bocca, ma più spesso mucosa buccale	Chiazze o macchie puntiformi di colore da nero-bluastro a marrone scuro a comparsa precoce, accompagnate da una diffusa pigmentazione cutanea; altri sintomi da insufficienza surrenale	Può essere controllata mediante terapia sostitutiva con steroidi surrenalici
Sindrome di Peutz-Jeghers	Ogni zona della bocca	Macule di 1-3 mm marrone scuro su labbra e mucosa buccale, con caratteristica distribuzione del pigmento intorno a labbra, naso e occhi e sulle mani; concomitante poliposi intestinale	Le lesioni pigmentate orali permangono indefinitamente; i polipi gastrointestinali possono divenire maligni
Assunzione di farmaci (neurolettici, contraccettivi orali, minociclina, zidovudina, antimalarici)	Ogni zona della bocca	Aree di pigmentazione marroni, nere o grigie	Le lesioni scompaiono gradualmente dopo la sospensione del farmaco
Tatuaggi da amalgama	Gengiva e mucosa alveolare	Piccole aree di pigmentazione blu-nerastre associate a particelle di amalgama nei tessuti molli; talvolta queste sono evidenziate alla radiografia come particelle radiopache	Permangono indefinitamente
Pigmentazioni da metalli pesanti (bismuto, mercurio, piombo)	Margine gengivale	Linea sottile pigmentata blu-nerastra lungo il margine gengivale; di raro riscontro, eccezion fatta per i bambini esposti a coloranti a base di piombo	Indicative di un assorbimento sistemico, nessuna rilevanza per la salute orale
Lingua nera villosa	Dorso della lingua	Allungamento delle papille filiformi della lingua, le quali vengono colorate da tabacco, caffè, thè o batteri pigmentati	Regredisce in 1-2 settimane con un delicato spazzolamento della lingua o con la sospensione dell'antibioticoterapia se dovuta a sovrapposizione batterica
Macchie di Fordyce	Mucosa buccale e labiale	Numerose piccole macule giallastre subito sotto la superficie della mucosa; asintomatiche; dovute a iperplasia delle ghiandole sebacee eterotipiche	Benigne; persistono senza apparenti cambiamenti
Sarcoma di Kaposi	Più comunemente sul palato, ma può svilupparsi in ogni altra zona	Placche rosse o blu di forma e dimensioni variabili; spesso si ingrandiscono, divengono nodose e si ulcerano	Di norma è indicativo di infezione da HIV in stato avanzato
Cisti muco-ritentiva	Mucosa buccale e labiale	Cisti contenente un liquido azzurrino, dovuta alla raccolta di muco proveniente da ghiandole salivari minori traumatizzate	Benigna; non dolente se non viene traumatizzata; può essere asportata chirurgicamente

TABELLA 32-3 LESIONI BIANCHE DELLA MUCOSA ORALE

Condizione	Sede usuale	Manifestazioni cliniche	Decorso
Lichen planus	Mucosa buccale, lingua, gengiva e labbra; cute	Striature, placche bianche, aree arrossate, ulcere orali; papule violacee sulla pelle; può essere asintomatico, infiammato o francamente dolente: aspetto simile hanno le reazione da farmaci di tipo lichenoide	Prolungato; risponde agli steroidi per via topica
Nevo bianco spugnoso	Mucosa orale, vagina, mucosa anale	Ispessimento biancastro non dolente dell'epitelio; compare negli adolescenti/giovani adulti; familiarità	Benigno ma permanente
Leucoplachia dei fumatori e lesioni da tabacco masticato	Ogni zona della mucosa orale, talvolta correlata alla posizione	Placca bianca che può divenire dura e rugosa, o rossastra, fissurata e ulcerata; di solito è non dolente ma può divenire infiammata o francamente dolorosa	Può guarire o meno dopo la cessazione del fumo; nel 2% dei casi evolve in carcinoma spinocellulare; è essenziale una biopsia precoce
Eritroplachia con o senza placche bianche	Di solito pavimento della bocca nei maschi; lingua e mucosa buccale nelle femmine	Placche rossastre vellutate; occasionalmente commiste a placche bianche o aree piane rosse	Alto rischio di carcinoma spinocellulare; è essenziale un biopsia precoce
Candidosi	Ogni zona della bocca	*Forma pseudomembranosa* (mughetto): placche cremose simili alla cagliata che, se asportate, lasciano una superficie ruvida e sanguinante; di più frequente riscontro nei neonati malati, nei pazienti anziani debilitati dopo alte dosi di glucocorticoidi o antibiotici ad ampio spetrro e nei pazienti con AIDS	Risponde favorevolmente alla terapia antimicotica e alla correzione, laddove possibile, delle cause predisponenti
		Forma eritematosa: chiazze arrossate piane nello stesso gruppo di pazienti	Evoluzione come per la forma pseudomembranosa
		Leucoplachia da Candida: ispessimento biancastro non asportabile dell'epitelio dovuto alla *Candida*	Risponde alla terapia antimicotica prolungata
		Cheilite angolare ragadi dolorose agli angoli della bocca	Risponde agli antimicotici locali
Leucoplachia villosa	Di solito sulla faccia laterale della lingua, raramente altrove sulla mucosa	Aree bianche da piccole e piatte a grandi e rilevate con disposizione lineare; è un segno patognomonico di AIDS	Dovuta a EBV; risponde ad alte dosi di aciclovir ma recidiva; raramente causa fastidi eccetto in caso di sovrainfezione da *Candida*
Verruca (papillomavirus)	Ovunque su cute e mucosa orale	Lesioni vegetanti singole o multiple, con una sottile superficie bianca cheratinizzata contenente molte estroflessioni puntiformi; lesioni a cavolfiore ricoperte da mucosa di colorito normale o con multiple protuberanze rosa o pallide (iperplasia epiteliale focale)	Le lesioni si espandono rapidamente e si diffondono; va sospettato un carcinoma spinocellulare che può essere escluso con la biopsia; asportazione o laserterapia; nei pazienti con infezione da HIV può regredire con la terapia antiretrovirale

TABELLA 32-4 ALTERAZIONI DELLA LINGUA

Tipo di alterazione	Caratteristiche cliniche
Alterazioni di dimensioni o morfologiche	
Macroglossia	Lingua ingrandita, che può far parte di una sindrome, riscontrata in condizioni di alterato sviluppo come la sindrome di Down, la sindrome di Simpson-Golabi-Behmel o la sindrome di Beckwith-Wiedemann; può essere dovuta a un tumore (emangioma o linfangioma), a una malattia metabolica (come l'amiloidosi primitiva) o a un disturbo endocrino (come l'acromegalia o il cretinismo)
Lingua fissurata ("scrotale")	Superficie dorsale e lati della lingua ricoperti da fissurazioni nette, non dolorose, o fessure profonde che raccolgono residui di cibo e si irritano
Glossite romboidale mediana	Anomalia congenita della lingua con un'area ovoidale denudata nella porzione mediana posteriore; può essere associata a candidosi e rispondere agli antimicotici
Alterazioni cromatiche	
Lingua "a carta geografica" (glossite marginata esfoliativa)	Condizione infiammatoria asintomatica della lingua, con rapida perdita e ricrescita delle papille filiformi, che produce un aspetto a placche rosse denudate "migranti" sulla superficie linguale
Lingua "pelosa"	Allungamento delle papille filiformi della superficie dorsale mediale, dovuta all'incapacità dello strato cheratinico papillare di desquamare normalmente; la colorazione bruno-nerastra può essere dovuta a colorazioni da tabacco, cibo o microrganismi cromogeni
Lingua "a fragola" o "a lampone"	Aspetto della lingua in corso di scarlattina dovuto a ipertrofia delle papille fungiformi associata ad alterazioni delle papille filiformi
Lingua "calva"	L'atrofia può essere associata a xerostomia, anemia perniciosa, anemia ferropriva, pellagra o sifilide; può essere accompagnata da sensazione dolorosa urente; può essere espressione di candidosi eritematosa e risponde agli antimicotici

I disturbi associati a mucose particolarmente fragili spesso producono ulcere orali dolorose che volgono a guarigione entro due settimane. Il *pemfigoide delle mucose* e il *pemfigo volgare* sono le principali malattie acquisite. Benché le caratteristiche cliniche siano spesso distintive, è opportuno un esame immunoistochimico per effettuare la diagnosi differenziale con il *lichen planus* e le reazioni ai farmaci.

Malattie ematologiche e nutrizionali Verosimilmente gli internisti osservano più frequentemente pazienti con malattie emorragiche acquisite, piuttosto che congenite. Dopo un lieve trauma, il sanguinamento dovrebbe cessare entro 15 minuti ed entro 1 ora da un'estrazione dentaria, quando viene applicata una pressione locale. Una emorragia più protratta, se non è dovuta al ripetersi di un trauma o a una lesione di un grosso vaso, dovrebbe indurre a ricercare un'eventuale alterazione della coagulazione. I pazienti con disfunzione delle piastrine o trombocitopenia, in aggiunta alle emorragie, sono soggetti alla formazione di petecchie ed ecchimosi che si sviluppano in corrispondenza della linea di confine tra palato duro e molle.

Tutte le forme di leucemia, ma particolarmente la leucemia mielomonocitica acuta, possono provocare emorragie gengivali, ulcere e ipertrofia delle gengive. Le ulcere orali sono una caratteristica dell'agranulocitosi, mentre ulcere e mucositi sono spesso gravi complicanze della chemioterapia e della radioterapia per forme tumorali ematologiche o di altro tipo. La sindrome di Plummer-Vinson (carenza di ferro, stomatite angolare, glossite e disfagia) incrementa il rischio di carcinoma spinocellulare della bocca e di cancro esofageo del tessuto connettivo diverticolare postcricoideo. Atrofia delle papille e lingua rossa e urente possono essere osservate in corso di anemia perniciosa. Le carenze di vitamine del gruppo B causano gli stessi sintomi, oltre che ulcerazioni e cheiliti. La cheilite può manifestarsi anche nella sideropenia. Gengive tumefatte e sanguinanti, ulcere e perdita dei denti sono conseguenze dello *scorbuto.*

TABELLA 32-5 LESIONI ORALI ASSOCIATE A INFEZIONE DA HIV

Morfologia delle lesioni	Eziologia
Papule, noduli e placche	Candidosi (iperplastica e pseudomembranosa)[a]
	Condiloma acuminato (infezione da papillomavirus)
	Carcinoma spinocellulare (invasivo e preinvasivo)
	Linfoma non Hodgkin[a]
	Leucoplachia villosa[a]
Ulcere	Ulcere aftosiche ricorrenti[a]
	Cheilite angolare
	Carcinoma spinocellulare
	Gengivite ulcerosa acuta necrotizzante[a]
	Periodontite ulcero-necrotizzante[a]
	Stomatite ulcero-necrotizzante
	Linfoma non Hodgkin[a]
	Infezioni virali (herpes simplex, herpes zoster, citomegalovirus)
	Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium intracellulare
	Infezioni micotiche (istoplasmosi, criptococcosi, candidosi, geotricosi, aspergillosi)
	Infezioni batteriche (*Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*)
	Reazioni da farmaci (ulcere singole o multiple)
Lesioni pigmentate	Sarcoma di Kaposi[a]
	Angiomatosi bacillare (lesioni cutanee o viscerali più frequenti di quelle orali)
	Pigmentazioni da zidovudina (cute, naso e occasionalmente mucosa orale)
	Malattia di Addison
Forme miste	Eritema lineare marginale[a]

[a] Strettamente associati all'infezione da HIV.

CAUSE NON ODONTOGENE DI DOLORE ORALE

Poiché la maggior parte delle lesioni dolorose della bocca è causata da flogosi o affezioni della polpa dentaria o dei tessuti parodontali, i medici tendono a sottovalutare le cause non odontogene. L'odontalgia è quasi sempre prevedibile, proporzionata allo stimolo applicato e associata a una condizione patologica identificabile. Una anestesia locale elimina il dolore di provenienza dentale o parodontale, ma non il dolore riferito. La più comune forma di dolore non odontogeno è il dolore miofasciale, che ha origine dai muscoli della masticazione. I muscoli masticatori sono sensibili e dolgono se sovraffaticati. Molti pazienti presentano bruxismo (digrignamento dei denti che avviene spesso durante il sonno) secondario allo stress e all'ansia. Strettamente correlato a questa affezione è il *disturbo temporomandibolare.* Ne sono prevalentemente affette le donne tra i 15 e 45 anni. Le principali caratteristiche sono dolore, limitazione dei movimenti mandibolari e rumori in corrispondenza dell'"articolazione temporomandibolare. L'eziologia è complessa e la malocclusione non svolge il ruolo primario che un tempo le era attribuito. L'*osteoartrite* è una comune causa di dolore alla masticazione. Farmaci antinfiammatori, riposo mandibolare, cibi teneri e applicazione di calore apportano sollievo. In seguito al trattamento si ha di regola la completa remissione del dolore. Un coinvolgimento dell'articolazione temporomandibolare è presente nel 50% dei pazienti affetti da *artrite reumatoide* ed è solitamente una manifestazione tardiva di malattia grave. È presente dolore preauricolare bilaterale, particolarmente al mattino, associato a limitazione funzionale.

La *nevralgia emicranica* può essere localizzata alla bocca. Sono importanti indizi gli episodi di dolore e remissione senza una causa identificabile e la mancata scomparsa del dolore dopo anestesia locale. La *nevralgia trigeminale* (*tic douloureaux*) può coinvolgere una parte o tutta la branca mandibolare o mascellare del V nervo cranico e produrre dolore in corrispondenza di uno o più denti. Il dolore può insorgere spontaneamente oppure essere scatenato dalla palpazione del labbro o della gengiva, dallo spazzolamento dei denti o dalla masticazione. La *nevralgia glossofaringea* provoca sintomi neurologici acuti simili, ma nel territorio di distribuzione del IX nervo cranico. Deglutire, starnutire e tossire, oltre alla pressione sul trago dell'orecchio, scatenano il dolore che viene percepito alla base della lingua, alla faringe e al palato molle, ma può essere riferito all'articolazione temporomandibolare. Le *nevriti* che coinvolgono il territorio di distribuzione delle branche mandibolare e mascellare del nervo trigemino (per es., sinusite mascellare, neuroma, invasione leucemica) vengono normalmente distinte dal comune mal di denti per la qualità neuropatica del dolore. Occasionalmente un *dolore fantasma* permane dopo estrazioni dentarie. Spesso dolore e iperalgesia attorno all'orecchio e alla faccia sono un sintomo premonitore della paralisi di Bell, comparendo circa un giorno prima che si sviluppi la paresi facciale. Allo stesso modo, sintomi simili possono precedere la comparsa delle lesioni dovute a infezione da herpes zoster del VII nervo cranico (sindrome di Ramsey-Hunt) o del nervo trigemino. Entrambe queste patologie possono avere come sequela una *nevralgia post-erpetica.* L'*ischemia coronarica* può provocare dolore esclusivamente alla faccia e alla mandi-

bola. Come nell'angina pectoris tipica, il dolore è di solito riproducibile e legato all'aumentata richiesta miocardica. Il dolore in corrispondenza di diversi molari e premolari superiori, che non viene lenito dall'anestesia del dente, può indicare una *sinusite mascellare*.

L'arterite a cellule giganti è una causa nota di cefalea, ma può anche determinare dolore facciale oppure faringodinia. È relativamente comune una claudicatio della lingua o della mandibola dopo masticazione prolungata o dopo che il soggetto ha parlato a lungo. L'infarto linguale è raro. I pazienti con *tiroidite subacuta* spesso avvertono dolore riferito alla mandibola o alla faccia. Si possono sospettare cause orali o faringee prima che la dolorabilità della ghiandola tiroidea e il transitorio ipertiroidismo siano evidenziabili.

La sindrome della bocca urente (glossodinia e stomatodinia) è diagnosticabile in assenza di cause identificabili (per es., deficit di vitamina B_{12}, sideropenia, sindrome di Plummer-Vinson, diabete mellito, infezione da *Candida* di grado lieve, sensibilizzazione ad alimenti o una forma lieve di xerostomia) e si manifesta prevalentemente nelle donne in età postmenopausale. L'eziologia potrebbe essere di natura neuropatica. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla terapia con clonazepam, acido alfa-lipoico e da terapie cognitivo-comportamentali.

MALATTIE DELLE GHIANDOLE SALIVARI

La saliva è essenziale per la salute della bocca. I suoi componenti principali, acqua e mucina, fungono da detergenti e da lubrificanti. Inoltre, la saliva contiene fattori antimicrobici (per es., lisozima, lattoperossidasi, IgA secretorie), fattori di crescita epiteliali, sali minerali e sistemi enzimatici. Le ghiandole salivari maggiori secernono saliva in modo intermittente in risposta a stimoli autonomi che sono molto intensi durante i pasti ma poco attivi in altre altre situazioni. La secrezione della parotide è sierosa o acquosa, quella della ghiandola sublinguale è notevolmente ricca di muco e quella della ghiandola sottomandibolare ha caratteristiche intermedie. Centinaia di ghiandole minori nelle labbra e nelle guance secernono in continuazione muco. È facile comprendere come la funzione orale divenga inadeguata quando la salivazione è ridotta. La sensazione di "bocca asciutta" (*xerostomia*) viene percepita soggettivamente quando il flusso salivare è ridotto del 50%. L'eziologia più comune è iatrogena, specialmente farmaci ad azione anticolinergica, ma anche α- e β-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici. Altre cause di secchezza orale sono la sindrome di Sjögren, la parotite cronica, le ostruzioni dei dotti salivari, il diabete mellito, l'HIV/AIDS e la radioterapia per tumori della testa e del collo. Il trattamento prevede farmaci per limitare o eliminare la secchezza, cure dentali preventive e la somministrazione di liquidi per os. L'utilizzo di gomme da masticare alla menta senza zucchero può stimolare la salivazione se la disfunzione è lieve. In presenza di una sufficiente quantità di tessuto esocrino residuo, la pilocarpina e la cevimelina si sono dimostrate in grado di incrementare la secrezione e ridurre i sintomi. I sostituti della saliva e i gel in commercio alleviano la secchezza ma devono essere associati ad applicazioni di fluoro per prevenire la carie.

La *scialolitiasi* si manifesta con tumefazione e dolore, ma in alcuni casi solo con tumefazione o solo con dolore. Il calcolo ostruttivo provoca uno spasmo durante i pasti. La terapia conservativa comprende applicazioni di calore localmente, massaggi e idratazione. La stimolazione della secrezione salivare con gocce di menta o limone può far espellere piccoli calcoli. È necessaria una terapia antibiotica ogni qualvolta si sospetti un'infezione batterica. Nell'adulto la *parotite acuta batterica* è caratteristicamente monolaterale e molto frequentemente colpisce i pazienti nel periodo post-operatorio, ovvero entro le prime 2 settimane che seguono un intervento chirurgico. Il più comune agente infettivo è lo *Staphylococcus aureus*. La disidratazione è un importante fattore di rischio per la parotite, così come l'età avanzata e le malattie croniche debilitanti. La scialoadenite cronica batterica è una conseguenza dell'iposecrezione salivare e di infezioni batteriche ricorrenti. Quando una sospetta infezione batterica non risponde alla terapia, la diagnosi differenziale deve essere ampliata e comprendere le neoplasie maligne allo stadio iniziale, le malattie linfoproliferative, la sindrome di Sjögren, la sarcoidosi, la tubercolosi, una linfoadenite, l'actinomicosi e la granulomatosi di Wegener. Un ingrossamento bilaterale delle parotidi, in assenza di dolorabilità, si osserva nel diabete mellito, nella cirrosi, nella bulimia, nell'HIV/AIDS e in seguito alla somministrazione di alcuni farmaci (iodio, propiltiouracile).

L'*adenoma pleomorfo* rappresenta i due terzi di tutte le neoplasie salivari. La parotide è la ghiandola salivare principalmente colpita e il tumore si presenta come una massa sessile a lento sviluppo. Anche in fase iniziale, una recidiva è frequente quando l'exeresi non è stata radicale. Tumori maligni quali il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma adenoide cistico e l'adenocarcinoma hanno la tendenza a crescere in modo relativamente rapido, a seconda del grado. Essi possono produrre ulcerazioni e invadere nervi, generando disestesie e paralisi del facciale. La terapia radiante con neutroni costituisce un trattamento efficace. Per i tumori maligni delle ghiandole salivari la sopravvivenza a 5 anni è circa del 68%.

CURE DENTARIE NEI PAZIENTI CON MALATTIE DI NATURA MEDICA

I procedimenti eseguiti nel corso di cure dentarie di routine (per es., estrazione, otturazione e terapie canalari) sono notevolmente sicuri. Le più comuni fonti di preoccupazione riguardo ai pazienti con patologie di natura medica sono rappresentate dalle possibili emorragie nei soggetti in terapia con anticoagulanti, dalle infezioni delle valvole cardiache o di protesi valvolari per disseminazione ematica della flora orale e dalle complicanze cardiovascolari risultanti dall'utilizzo di vasocostrittori in associazione con gli anestetici locali usati durante le terapie odontoiatriche. L'esperienza dimostra che il rischio di ognuna di queste complicanze è molto basso.

I pazienti che si sottopongono ad avulsioni o a chirurgia alveolare o gengivale raramente presentano emorragie non controllabili quando l'anticoagulazione con warfarin è mantenuta all'interno dei limiti terapeutici raccomandati comunemente per prevenire la trombosi venosa, la fibrillazione atriale e le complicanze correlate alle valvole cardiache artificiali. Mentre il rischio di emorragia è basso, sono state descritte complicanze emboliche fatali in presenza di livelli subterapeutici di anticoagulanti. La terapia anticoagulante dovrebbe essere proseguita prima e durante il trattamento odontoiatrico. Parimenti, una terapia con basse dosi di acido acetilsalicilico (da 81 a 325 mg) può essere continuata con tutta sicurezza.

I pazienti che presentano un rischio medio o elevato di endocardite batterica (Cap. 118) dovrebbero mantenere un'eccellente igiene orale, utilizzando anche il filo interdentale, e sottoporsi regolarmente alla pulizia professionale. Sono raccomandabili profilassi antibiotiche per tutti i pazienti a rischio che si sottopongono a cure orali e odontoiatriche che comportano un'elevata probabilità di sanguinamento e quindi batteriemia. Qualora si dovesse verificare un sanguinamento imprevisto, la somministrazione di antibiotici entro 2 ore dall'intervento costituisce un'efficace prevenzione.

La diffusione per via ematogena di un'infezione orale può indubbiamente provocare una successiva infezione delle protesi articolari e quindi richiede la rimozione dei tessuti infetti (per es., drenaggio, estrazione, devitalizzazione) e un'adeguata terapia antibiotica. Comunque, mancano evidenze scientifiche del fatto che infezioni delle protesi articolari facciano seguito a procedimenti dentali di routine. Per questa ragione la profilassi antibiotica non è raccomandata prima di un intervento di chirurgia odontoiatrica in pazienti portatori di perni, viti o placche ortopediche. Essa è comunque consigliabile nei primi 2 anni dopo la sostituzione dell'articolazione e nei pazienti con protesi articolari che presentano gravi artropatie infiammatorie, immunodepressione, diabete di tipo 1, precedenti di infezione di protesi articolari, emofilia o malnutrizione.

Sorgono spesso controversie riguardo all'utilizzo dei vasocostrittori nei pazienti ipertesi o cardiopatici. I vasocostrittori incrementano la durata e la profondità dell'anestesia, riducendo così la dose di anestetico necessaria e la potenziale tossicità. Se si usa cautela nell'evitare l'iniezione intravasale, la lidocaina al 2% con adrenalina 1:100000 (limitata a una dose totale di 0,036 mg di lidocaina) può essere usata con sicurezza nei soggetti con ipertensione controllata, malattia coronarica stabile, aritmie o insufficienza cardiaca congestizia. Sono necessarie particolari precauzioni per i pazienti in terapia con antidepressivi triciclici e β-bloccanti non selettivi, poiché questi farmaci possono potenziare gli effetti dell'adrenalina.

Le terapie odontoiatriche elettive dovrebbero essere rimandate di almeno 1 mese dopo un infarto miocardico. Dopo questo periodo di tempo il rischio di recidiva infartuale è basso, sempre che il paziente sia stabile sotto il profilo medico (ritmo stabile, angina assente o stabile e assenza di insufficienza cardiaca). I pazienti reduci da ictus dovrebbero posticipare le cure odontoiatriche elettive di almeno 6 mesi. In entrambe le situazioni è indispensabile un buon controllo del dolore per ridurre efficacemente lo stress. Questo richiede l'utilizzo di una minima quantità di vasocostrittore, necessario per ottenere buona emostasi e un'efficace anestesia locale.

La terapia con bifosfonati può essere associata a *osteonecrosi* mandibolare. Molti dei pazienti colpiti si erano sottoposti a estrazione o chirurgia dentale dopo aver ricevuto una terapia ad alte dosi di aminobifosfonati a seguito di mieloma multiplo o carcinoma mammario metastatizzato. Le lesioni endorali appaiono come esposizione ossea di colore giallo-bianco a livello mandibolare o mascellare. Nei due terzi dei casi le lesioni sono dolorose. I pazienti che si apprestano a ricevere una terapia con aminobifosfonati dovrebbero sottoporsi a cure dentali preventive che possano ridurre il rischio di infezioni e la necessità, nel futuro, di ricorrere alla chirurgia dentoalveolare.

ALITOSI

L'"alito cattivo" emana tipicamente dalla cavità orale e dalle aperture nasali. Responsabili del cattivo odore sono i composti volatili solforosi derivanti dal-

la decomposizione batterica degli alimenti e dei detriti cellulari. Le cause più frequenti sono la malattia parodontale, la carie, forme acute di gengivite, le protesi incongrue, gli ascessi della bocca e la patina linguale. La terapia consiste nella correzione della scarsa igiene orale, nel trattamento delle infezioni e nello spazzolamento della lingua. Ogni causa di xerostomia può provocare ed esacerbare l'alitosi. In alcuni casi si riscontrano aree di fermentazione in corrispondenza di cripte tonsillari o diverticoli esofagei, nella stasi esofagea (acalasia e restringimenti), nelle sinusiti e in caso di ascessi di lunga durata. Poche malattie sistemiche sono correlate a un caratteristico odore dell'alito: l'insufficienza renale (amoniacale, urinario), l'insufficienza epatica (di pesce) e la chetoacidosi (dolce, fruttato). La gastrite da *Helicobacter pylori* può essere associata a un alito di odore ammoniacale. Se non viene obiettivamente evidenziato alcun odore, va presa in considerazione una pseudoalitosi o un'alitofobia. Queste condizioni rappresentano quadri di interesse psichiatrico.

INVECCHIAMENTO E SALUTE ORALE

Sebbene la perdita dei denti e le malattie dentarie non siano normali conseguenze dell'invecchiamento, con l'avanzare dell'età avviene un complesso di cambiamenti strutturali e funzionali che hanno ripercussioni sulla salute orale. Subdole alterazioni della struttura dentale (per es., diminuzione dello spazio e del volume pulpare, sclerosi dei tubuli dentinali, sproporzione tra il nervo e il contenuto vascolare della polpa) conducono a un'alterazione o a una riduzione della sensibilità al dolore, a una ridotta capacità riparativa e a un aumento della fragilità dei denti. Inoltre, la progressiva degenerazione adiposa degli acini delle ghiandole salivari, dovuta all'avanzare dell'età, può ridurre le riserve fisiologiche di saliva e quindi aumentare il rischio di xerostomia.

Una scarsa igiene orale è spesso dovuta a riduzione del visus o a perdita dell'abilità manuale e della flessibilità degli arti superiori. Ciò è particolarmente evidente nei soggetti che risiedono in case di riposo e deve essere enfatizzato in quanto è stato dimostrato che una regolare igiene orale e adeguate cure dentarie riducono l'incidenza della polmonite. Altri fattori di rischio per le malattie dentarie sono il ridotto uso di prodotti contenenti fluoro e la predilezione da parte di alcuni soggetti anziani per i cibi fortemente zuccherini allorquando il senso del gusto e dell'olfatto si riducono. Questi fattori di rischio si manifestano con frequenza crescente nei soggetti di età superiore a 75 anni che presentano esiti di precedenti trattamenti odontoiatrici e radici esposte. Senza un'assidua cura personale e professionale la carie può diventare molto grave, pur rimanendo ancora asintomatica. Il risultato è che buona parte di un dente o interi denti possono essere distrutti prima che il processo venga diagnosticato.

La malattia parodontale, una causa importante di perdita dentaria, si manifesta con una riduzione di altezza dell'osso alveolare. Più del 90% degli americani presenta qualche disturbo legato alla malattia parodontale a partire dai 50 anni. Gli adulti sani che non hanno manifestato una significativa perdita di osso alveolare prima della sesta decade, di norma non sviluppano significativi peggioramenti con l'avanzare dell'età.

L'edentulia completa è oggi meno comune che nei decenni precedenti. Nondimeno, si osserva in circa il 50% degli americani con 85 anni o più. L'eloquio, la masticazione e il profilo facciale sono significativamente alterati. L'edentulia può anche peggiorare l'apnea ostruttiva notturna, in particolar modo in quei soggetti che, d'altra parte, non mostrano sintomi mentre indossano la protesi dentaria. Le protesi dentarie mobili possono migliorare l'articolazione della parola e ripristinare il profilo facciale. La capacità masticatoria è ripristinabile in modo molto meno prevedibile e le dentiere sulle quali si riversano forti aspettative riguardo all'incremento della capacità masticatoria finiscono spesso per essere deludenti. Le protesi dentarie richiedono periodici aggiustamenti per fronteggiare l'inevitabile rimodellamento che porta a una riduzione del volume della cresta alveolare. L'attrito e lesioni traumatiche prodotti da dentiere instabili possono causare dolore. Una scarsa aderenza della protesi e/o una scarsa igiene possono creare un ambiente favorevole allo sviluppo della candidosi. Questa può essere sia asintomatica sia dolorosa ed è contraddistinta da un tessuto eritematoso piano o granuloso che circonda l'area di appoggio dell'apparecchio.

RINGRAZIAMENTI

L'autore desidera ringraziare, per il suo contributo a questo capitolo nelle precedenti edizioni, il dottor John S. Greenspan.

BIBLIOGRAFIA

DURSO SC: Interaction with other health team members in caring for elderly patients. Dent Clin N Am 49:377, 2005

LITTLE JW et al (eds): *Dental Management of the Medically Compromised Patient*, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2002

REGEZI JA, SCIUBBA JJ: *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2002

SPAHR A et al: Periodontal infection and coronary heart disease. Role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the coronary event and periodontal disease (CORODONT) study. Arch Intern Med 166:554, 2006

WOO SB et al: Systematic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 144:753, 2006

SEZIONE 5 ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI RESPIRATORIA E CIRCOLATORIA

33 Dispnea ed edema polmonare

Richard M. Schwartzstein

DISPNEA

L'American Thoracic Society definisce la *dispnea* come "un'esperienza soggettiva di difficoltà respiratoria che consiste in sensazioni qualitativamente distinte che variano in intensità. Tale esperienza deriva da interazioni tra multipli fattori fisiologici, psicologici, sociali e ambientali, che possono indurre risposte secondarie di tipo fisiologico e comportamentale." La dispnea, in quanto sintomo, deve essere distinta dai segni di aumentato lavoro respiratorio.

PATOGENESI DELLA DISPNEA

Le sensazioni respiratorie sono la conseguenza di interazioni tra impulsi motori *efferenti*, o in uscita, dall'encefalo ai muscoli della ventilazione (impulsi in avanti), e impulsi sensoriali *afferenti*, o in ingresso, dai recettori distribuiti nell'organismo (impulsi di ritorno), così come i processi di integrazione di queste informazioni che si ritiene avvengano a livello cerebrale (Fig. 33-1). Una specifica condizione patologica può condurre a dispnea mediante uno o più meccanismi, alcuni dei quali possono essere operativi in alcune circostanze ma non in altre.

Impulsi motori efferenti Le alterazioni della pompa ventilatoria si associano ad aumentato lavoro respiratorio o alla sensazione di aumentato sforzo respiratorio. Quando i muscoli sono deboli o in condizioni di fatica, è richiesto un maggiore sforzo nonostante la meccanica del sistema sia efficiente. L'aumentato impulso neuronale dalla corteccia motoria si ritiene venga percepito a causa di una scarica aggiuntiva che è inviata alla corteccia sensoriale contemporaneamente all'invio dei segnali ai muscoli della ventilazione.

Impulsi sensoriali afferenti I chemorecettori dei corpi carotidei e della componente bulbare sono attivati dall'ipossiemia, dall'ipercapnia acuta e dall'acidemia. La stimolazione di questi recettori, così come di altri che conducono a un aumento della ventilazione, produce una sensazione di fame d'aria. I meccanorecettori polmonari, quando stimolati dal broncospasmo, inducono una sensazione di costrizione toracica. I recettori J, sensibili all'edema interstiziale, e i recettori vascolari polmonari, attivati dalle variazioni acute della pressione arteriosa polmonare, sembrano contribuire alla sensazione di fame d'aria. L'iperinsufflazione si associa alla sensazione di incapacità a compiere un'inspirazione profonda o al respiro non soddisfacente. Non è chiaro se questa sensazione origini dai recettori nel polmone o della parete toracica, o se sia una variante della sensazione di fame d'aria. I metaborecettori, localizzati nei muscoli scheletrici, si ritiene siano attivati dalle variazioni del substrato biochimico locale del tessuto che è attivo in corso di esercizio e, quando stimolato, contribuisce alla difficoltà del respiro.

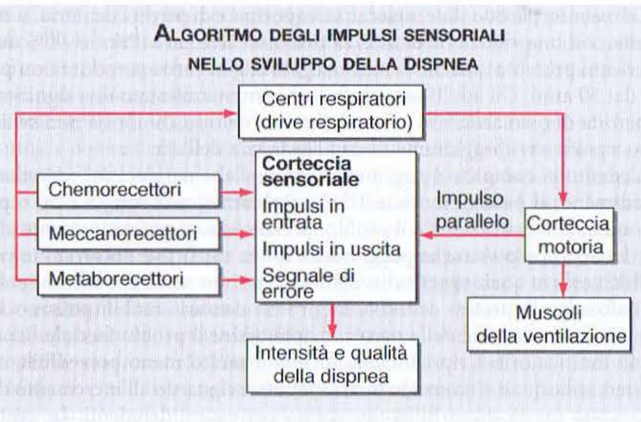


FIGURA 33-1 **Modello ipotetico dell'integrazione degli impulsi sensoriali nella comparsa di dispnea.** Le informazioni afferenti dai recettori del sistema respiratorio vengono inviate direttamente alla corteccia sensoriale per contribuire alla prima valutazione sensoriale qualitativa e fornire un impulso per l'attivazione della pompa ventilatoria. Gli impulsi afferenti, inoltre, si indirizzano alle aree cerebrali responsabili del controllo della respirazione. La corteccia motoria, rispondendo agli impulsi del centro di controllo, invia messaggi neuronali ai muscoli della ventilazione e impulsi paralleli alla corteccia sensoriale (impulsi di rinforzo rispetto alle istruzioni inviate ai muscoli). Se i messaggi in entrata e in uscita non si equilibrano, viene generato un segnale di errore e aumenta l'intensità della dispnea. (*Da:* Gillette e Schwartzstein; con modifiche.)

Integrazione: alterazione dell'equilibrio tra impulsi efferenti e riafferenti

Una discrepanza o un disequilibrio tra il messaggio in uscita ai muscoli della ventilazione e l'impulso di ritorno dai recettori che monitorizzano la risposta della pompa ventilatoria aumenta l'intensità della dispnea. Ciò è particolarmente importante quando vi è una alterazione meccanica della pompa ventilatoria, come nell'asma o nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

Ansia L'attacco acuto di ansia può aumentare la gravità della dispnea sia per alterazione dell'interpretazione delle informazioni sensoriali sia inducendo condizioni del respiro che intensificano le alterazioni fisiologiche del sistema respiratorio. Nei pazienti con limitazione al flusso aereo espiratorio, per esempio, l'aumentata frequenza respiratoria che accompagna l'attacco acuto di ansia conduce a iperinsufflazione, aumentato carico respiratorio, a una sensazione di aumentato sforzo per respirare e alla sensazione di respiro non soddisfacente.

VALUTAZIONE DELLA DISPNEA

Qualità della sensazione Come per il dolore, la valutazione della dispnea comincia con la determinazione della qualità del disturbo (Tab. 33-1). I questionari sulla dispnea, o l'elenco di frasi comunemente utilizzate dai pazienti, aiutano coloro che hanno difficoltà a descrivere le sensazioni respiratorie.

Intensità sensoriale La scala di Borg modificata o la scala analogica visiva possono essere utilizzate per misurare la dispnea a riposo, immediatamente dopo esercizio, o ricordando specifici sforzi fisici riproducibili, come per esempio salire una rampa di scale a casa. Un approccio alternativo consiste nell'indagare circa le attività che un paziente può eseguire, per

TABELLA 33-1 **ASSOCIAZIONE TRA DESCRITTORI QUALITATIVI E MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DELLA DIFFICOLTÀ RESPIRATORIA**

Descrittori	Fisiopatologia
Senso di costrizione toracica	Broncocostrizione, edema interstiziale, (asma, ischemia del miocardio)
Aumentato lavoro o sforzo della respirazione	Ostruzione bronchiale, malattia neuromuscolare (BPCO, asma da moderata a grave, miopatia, cifoscoliosi)
Fame d'aria, necessità di respirare, urgenza di respirare	Aumentato drive respiratorio (CHF, embolia polmonare, ostruzione bronchiale da moderata a grave)
Impossilità di compiere un respiro profondo, respiro non soddisfacente	Iperinsufflazione (asma, BPCO) e restrizione del volume corrente (fibrosi polmonare, restrizione della parete toracica)
Respiro pesante, respiro rapido, aumento del respiro	Decondizionamento

Nota: CHF, insufficienza cardiaca congestizia; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.
Fonte: Schwartzstein e Feller-Kopman.

esempio, per ottenere una stima della condizione di disabilità del paziente. Il Baseline Dyspnea Index e il Chronic Respiratory Disease Questionnaire sono strumenti comunemente impiegati per questo scopo.

Componente affettiva Perché una sensazione venga riferita come sintomo, deve essere percepita come fastidiosa e interpretata come anormale. Si è tuttora nelle fasi iniziali di apprendimento delle modalità più idonee per valutare la componente affettiva della dispnea. Alcune terapie per la dispnea, come la riabilitazione polmonare, possono ridurre la difficoltà respiratoria, in parte modificando tale dimensione.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La dispnea è la conseguenza di deviazioni dalla funzione normale del sistema cardiopolmonare. Le alterazioni del sistema respiratorio possono essere considerate nell'ambito dei seguenti contesti: controllo (stimolo del respiro); pompa ventilatoria (le ossa e i muscoli della parete toracica, le vie aeree e la pleura); sistemi di scambio gassoso (gli alveoli, la vascolarizzazione polmonare e il parenchima polmonare circostante). In maniera simile, le alterazioni del sistema cardiovascolare possono essere raggruppate in tre categorie: condizioni associate ad alta, normale o bassa gittata cardiaca (Fig. 33-2).

Dispnea da alterazioni dell'apparato respiratorio • ***FATTORI DI CONTROLLO*** L'ipossiemia acuta e l'ipercapnia sono associate all'aumentata attività dei fattori di controllo. La stimolazione dei recettori polmonari, che si manifesta nel broncospasmo acuto, nell'edema interstiziale e nell'embolia polmonare, induce inoltre iperventilazione e fame d'aria, così come un senso di costrizione toracica in caso di asma. Le elevate altitudini, alti livelli di progesterone come in gravidanza, e farmaci quali l'acido acetilsalicilico stimolano i fattori di controllo e possono causare dispnea anche quando il sistema respiratorio sia normale.

POMPA VENTILATORIA le alterazioni a carico delle vie aeree (per es., l'asma, l'enfisema, la bronchite cronica, bronchiectasie) inducono un aumento

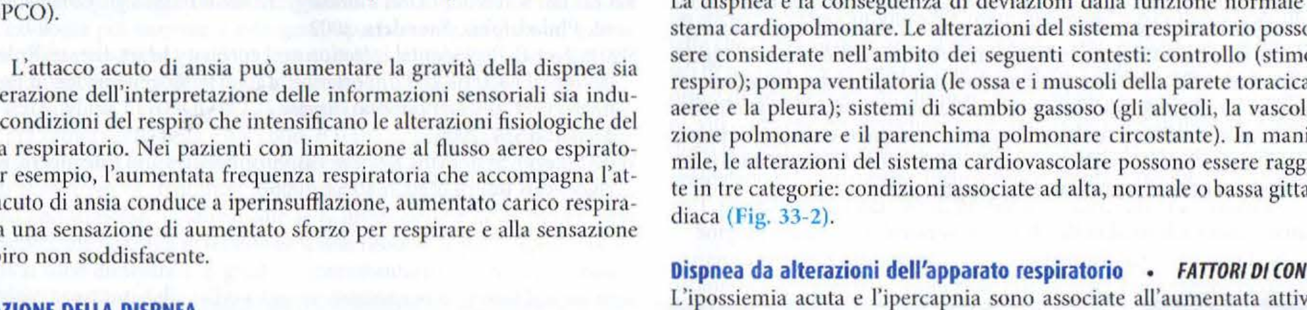


FIGURA 33-2 **Fisiopatologia della dispnea.** Di fronte a un paziente con difficoltà respiratoria da cause non chiare, è utile iniziare la valutazione considerando l'ampio spettro di cause fisiopatologiche che possono spiegare la maggioranza dei casi. BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva. (*Da:* Schwartzstein e Feller-Kopman; con modifiche.)

delle resistenze delle vie aeree e del lavoro respiratorio. L'iperinsufflazione aumenta ulteriormente il lavoro respiratorio e può produrre una sensazione di incapacità a compiere un respiro profondo. Le condizioni che irrigidiscono la parete toracica, quali la cifoscoliosi, o che indeboliscono i muscoli respiratori, come la miastenia gravis o la sindrome di Guillan-Barré, si associano anch'esse a un aumentato sforzo per respirare. I versamenti pleurici massivi possono contribuire alla dispnea, sia per un aumento del lavoro respiratorio che per lo stimolo dei recettori polmonari se vi è atelettasia associata.

FATTORI DI SCAMBIO GASSOSO La polmonite, l'edema polmonare e l'aspirazione interferiscono con gli scambi gassosi. Le malattie polmonari vascolari e interstiziali e la congestione vascolare polmonare possono indurre dispnea per stimolazione diretta dei recettori polmonari. In questi casi, il trattamento dell'ipossiemia ha solo un modesto impatto sull'intensità della dispnea.

Dispnea da alterazioni dell'apparato cardiovascolare • ***ALTA GITTATA CARDIACA*** L'anemia da lieve a moderata si associa ad alterazioni del respiro durante l'esercizio. Gli shunt intracardiaci sinistra-destra possono condurre a elevata gittata cardiaca e dispnea, sebbene nelle fasi terminali queste condizioni possano essere complicate dallo sviluppo di ipertensione polmonare, che contribuisce alla dispnea. La mancanza di respiro associata all'obesità è probabilmente dovuta a meccanismi multipli, compresa l'alta gittata cardiaca e le alterazioni della funzione della pompa ventilatoria.

NORMALE GITTATA CARDIACA Il decondizionamento cardiovascolare è caratterizzato dal precoce sviluppo del metabolismo anaerobico e dalla stimolazione dei chemorecettori e metaborecettori. La disfunzione diastolica – dovuta a ipertensione, stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica – è una causa sempre più frequentemente riconosciuta di difficoltà di respiro indotta dall'esercizio. Le malattie del pericardio, per esempio la pericardite costrittiva, sono una causa di dispnea cronica relativamente rara.

BASSA GITTATA CARDIACA Le malattie del miocardio, che risultano da alterazioni delle arterie coronarie e da miocardiopatie non ischemiche, esitano in un maggiore volume ventricolare telediastolico sinistro e in un aumento sia della pressione ventricolare telediastolica sinistra che dei capillari polmonari. I recettori polmonari sono stimolati dalle pressioni vascolari elevate e dal risultante edema interstiziale, che causano dispnea.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Dispnea

(Fig. 33-3) Nel raccogliere l'*anamnesi*, al paziente andrebbe chiesto di descrivere con proprie parole come percepisce il disturbo, così come gli effetti della posizione, delle infezioni e degli stimoli ambientali sulla dispnea. L'ortopnea è un indicatore comune di insufficienza cardiaca congestizia, di alterazione meccanica del diaframma associata a obesità o di asma associata a reflusso esofageo. La dispnea notturna suggerisce insufficienza cardiaca congestizia o asma. Gli episodi acuti, intermittenti di dispnea riflettono più probabilmente episodi di ischemia miocardica, broncospasmo o embolia polmonare, mentre la dispnea persistente cronica è tipica della BPCO e delle malattie polmonari interstiziali. I fattori di rischio delle malattie polmonari occupazionali e delle malattie delle arterie coronarie dovrebbero essere indagati. Il mixoma atriale sinistro o la sindrome epatopolmonare dovrebbero essere considerati quando il paziente si lamenta di *platipnea*, definita come dispnea in posizione sollevata e sollievo in posizione supina.

L'*esame obiettivo* dovrebbe iniziare già durante il colloquio con il paziente. L'incapacità del paziente di conversare senza fermarsi per compiere un respiro profondo suggerisce una condizione che conduce a stimolo dei fattori di controllo o un peggioramento della pompa ventilatoria con ridotta capacità vitale. Il riscontro di un aumentato carico di lavoro della respirazione (retrazioni sopraclavicolari, uso dei muscoli accessori della ventilazione, e la posizione del tripode, caratterizzata dalla posizione seduta con le mani appoggiate alle ginocchia) è indicativo di alterazioni della pompa ventilatoria, più comunemente dell'aumento delle resistenze delle vie aeree o di polmoni e parete toracica rigidi. Quando si misurano i segni vitali, andrebbe ottenuta una valutazione accurata della frequenza respiratoria e condotto un esame per la ricerca del polso paradosso (vedi Cap. 232); se è maggiore di 10 mmHg, si deve considerare la presenza di BPCO. Nel corso dell'esame obiettivo generale andrebbero indagati eventuali segni di anemia (pallore congiuntivale), cianosi e cirrosi (angiomi, ginecomastia). L'esame del torace dovrebbe focalizzarsi sui seguenti elementi: simmetria dei movimenti; percussione (ottusità indicativa di versamenti pleurici, ipertimpanismo segno di enfisema); ascultazione (fischi, rantoli, ronchi, prolungamento della fase espiratoria, diminuzione dei rumori respiratori, che sono indicativi di alterazioni delle vie aeree, di edema interstiziale o di fibrosi). L'esame obiettivo cardiologico dovrebbe focalizzarsi sui segni di elevate pressioni del cuore destro (distensione delle vene giugulari, edema, accentuata componente polmonare del secondo battito cardiaco), sulla disfunzione ventricolare sinistra (ritmo di galoppo T3 e T4) e sulle malattie valvolari (soffi). Quando si esamina l'addome, con il paziente in posizione supina, andrebbero notati eventuali movimenti paradossi dell'addome (rientramenti durante l'inspirazione), un segno di debolezza diaframmatica. L'ippocratismo digitale può essere un indice di fibrosi polmonare interstiziale e la presenza di gonfiore o deformazioni delle articolazioni, così come alterazioni suggestive della presenza della malattia di Raynaud, possono essere indicativi di una collagenopatia che può associarsi a malattia polmonare.

I pazienti con dispnea da sforzo dovrebbero essere invitati a camminare per osservare la ricomparsa dei sintomi. Devono essere ricercati nuovi segni non presenti a riposo e va misurata la saturazione di ossigeno. Un "quadro" del paziente sintomatico può valere migliaia di dollari in test di laboratorio.

Dopo la raccolta anamnestica e l'esame obiettivo, andrebbe effettuata una *radiografia del torace*. Vanno valutati i volumi polmonari (l'iperinsufflazione indica una malattia polmonare ostruttiva, bassi volumi polmonari suggeriscono edema interstiziale o fibrosi, disfunzione diaframmatica o alterazioni motorie della parete toracica). Il parenchima polmonare dovrebbe essere esaminato per la ricerca di malattia interstiziale e di enfisema. L'accentuazione della trama vascolare polmonare nelle zone superiori indica ipertensione venosa polmonare, mentre l'ingrandimento delle arterie polmonari centrali suggerisce ipertensione arteriosa polmonare. Un ingrandimento del profilo cardiaco suggerisce una miocardiopatia dilatativa o una malattia valvolare. I versamenti pleurici bilaterali sono tipici dell'insufficienza cardiaca congestizia e di alcune forme di malattie vascolari del collagene. I versamenti unilaterali inducono il sospetto di carcinoma e di embolia polmonare, ma possono anche manifestrasi in corso di insufficienza cardiaca. La *tomografia computerizzata* (TC) *del torace* è in genere utilizzata per ulteriori approfondimenti sul parenchima polmonare (malattia polmonare interstiziale) e per individuare una possibile embolia polmonare.

Gli esami di laboratorio dovrebbero includere un elettrocardiogramma per verificare la possibilità di ipertrofia ventricolare e pregresso infarto miocardico. L'ecocardiografia è indicata nei pazienti in cui si sospetta disfunzione sistolica, ipertensione polmonare o valvulopatia cardiaca.

Distinzione della dispnea da cause cardiovascolari o respiratorie Se un paziente ha evidenza sia di malattia cardiaca che respiratoria, un test da sforzo cardiopolmonare andrebbe eseguito per determinare quale apparato sia responsabile della limitazione dell'attività fisica. Se, al picco dell'esercizio, il paziente, al raggiungimento della ventilazione massima predetta, mostra un aumento dello spazio morto o ipossiemia (saturazione ossiemoglobinica <90%), o sviluppa broncospasmo, l'apparato respiratorio risulta probabilmente coinvolto. In alternativa, se la frequenza cardiaca è superiore all'85% del massimo predetto, se la soglia anaerobica si raggiunge precocemente, se la pressione arteriosa diventa eccessivamente elevata o decresce rapidamente durante l'esercizio, se il polso di O_2 (consumo di O_2/frequenza cardiaca, un indice della gittata cardiaca) decresce o se si verificano alterazioni ischemiche all'elettrocardiogramma, un'alterazione dell'apparato cardiaco è verosimilmente la causa della dispnea.

T DISPNEA

Il primo obiettivo è la correzione del problema responsabile dei sintomi. Se ciò non è possibile, bisogna mirare a ridurre l'intensità del sintomo e il suo impatto sulla qualità di vita del paziente. La somministrazione di O_2 va eseguita se la saturazione di O_2 a riposo è inferiore al 90% o se la saturazione scende a tali livelli durante l'esercizio. Per i pazienti con BPCO, i programmi di riabilitazione respiratoria hanno dimostrato effetti positivi sulla dispnea, sulla capacità di esercizio

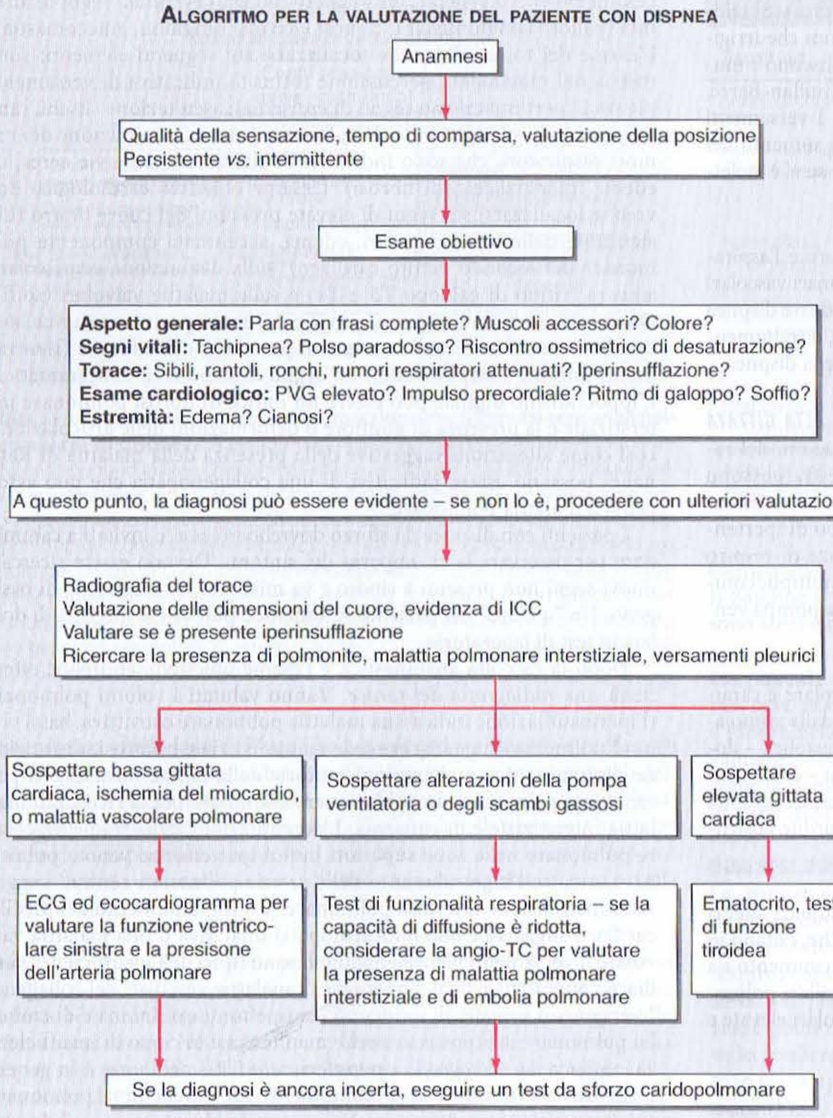


FIGURA 33-3 **Algoritmo per la valutazione del paziente con dispnea.** PVG, polso venoso giugulare; ICC, insufficienza cardiaca congestizia; ECG, elettrocardiogramma; TC, tomografia computerizzata. (*Da:* Schwartzstein e Feller-Kopman; con modifiche.)

e sulla frequenza di ospedalizzazione. Gli studi su ansiolitici e antidepressivi non hanno mostrato benefici rilevanti. Interventi sperimentali – per es., l'aria fredda sul viso, la vibrazione della gabbia toracica e la furosemide per inalazione – allo scopo di modulare le informazioni afferenti dai recettori lungo l'albero bronchiale sono in fase di studio.

EDEMA POLMONARE

MECCANISMI DI ACCUMULO DI LIQUIDO

L'entità con cui il liquido si accumula nell'interstizio polmonare dipende dal bilancio di forze idrostatiche e oncotiche nel contesto dei capillari polmonari e del tessuto circostante. La pressione idrostatica promuove il passaggio di liquido dal capillare verso l'interstizio. La pressione oncotica, che è determinata dalla concentrazione proteica nel sangue, favorisce il passaggio di liquido nei vasi. L'albumina, principale proteina plasmatica, può essere bassa in condizioni quali la cirrosi e la sindrome nefrosica. Sebbene l'ipoalbuminemia favorisca il passaggio di liquido nei tessuti per un dato valore di pressione idrostatica nel capillare, ciò non è in genere sufficiente a causare l'edema interstiziale. In un individuo sano, le giunzioni dell'endotelio capillare sono impermeabili alle proteine, e i vasi linfatici tissutali rimuovono le piccole quantità di proteine che possono attraversarle; insieme, questi fattori risultano in una forza oncotica che mantiene il liquido nel capillare. La lesione della barriera endoteliale, tuttavia, consente alle proteine di lasciare il letto capillare e accentua il passaggio di liquido nel tessuto polmonare.

Edema polmonare cardiogeno (Vedi anche Cap. 266) Le alterazioni cardiache che conducono a un aumento della pressione venosa polmonare alterano il bilancio di forze tra i capillari e l'interstizio. La pressione idrostatica è aumentata e il liquido abbandona il capillare a una velocità maggiore, causando edema interstiziale e, nei casi più gravi, alveolare. La comparsa di versamento pleurico può ulteriormente complicare la funzionalità del sistema respiratorio e contribuire alle difficoltà del respiro.

I segni precoci di edema polmonare includono la dispnea da sforzo e l'ortopnea. La radiografia del torace evidenzia ispessimento peribronchiale, accentuazione della trama vascolare nelle zone polmonari superiori e strie B di Kerley. Con l'aggravarsi dell'edema polmonare, gli alveoli si riempiono di liquido; la radiografia del torace mostra il riempimento alveolare a chiazze, con distribuzione tipicamente peri-ilare, che progredisce verso gli infiltrati alveolari diffusi. Il progressivo edema bronchiale si accompagna alla presenza di ronchi e sibili.

Edema polmonare non cardiogeno Per definizione, nell'edema polmonare non cardiogeno le pressioni idrostatiche sono normali. Il liquido polmonare aumenta a causa del danno a carico della superficie capillare polmonare con fuoriuscita di proteine e altre macromolecole nel tessuto; il liquido segue le proteine poiché le forze oncotiche sono spostate dal vaso al tessuto polmonare circostante. Questo processo si associa ad alterazioni del surfattante a livello alveolare, aumento delle forze di tensione superficiale e tendenza degli alveoli a collassare ai bassi volumi polmonari. Fisiologicamente, l'edema polmonare non cardiogeno è caratterizzato da shunt intrapolmonari con ipossiemia e diminuita compliance polmonare. Dal punto di vista anatomo-patologico, le membrane ialine sono evidenti negli alveoli e si può osservare infiammazione che conduce a fibrosi polmonare. Clinicamente, il quadro varia dalla modesta dispnea all'insufficienza respiratoria. L'ascultazione del polmone può essere relativamente normale nonostante la radiografia del torace mostri infiltrati alveolari diffusi. La TC dimostra che la distribuzione dell'edema alveolare è più eterogenea di quanto ritenuto in passato.

È utile classificare le cause di edema polmonare non cardiogeno sulla base del fatto che il danno polmonare risulti da cause dirette, indirette o della vascolarizzazione polmonare (Tab. 33-2). Le lesioni dirette sono mediate dalle vie aeree (per es.,

TABELLA 33-2 **CAUSE COMUNI DI EDEMA POLMONARE NON CARDIOGENO**

Lesioni polmonari dirette
Trauma toracico, contusione polmonare
Aspirazione
Inalazione di fumo
Polmonite
Tossicità da ossigeno
Embolia polmonare, riperfusione
Lesioni ematologiche per il polmone
Sepsi
Pancreatite
Trauma non toracico
Reazione di leucoagglutinazione
Trasfusioni multiple
Uso di sostanze per via endovenosa (per es., eroina)
Bypass cardiopolmonare
Possibili lesioni polmonari associate a elevata pressione idrostatica
Edema polmonare da altitudine elevata
Edema polmonare neurogeno
Edema polmonare riespansivo

aspirazione) o conseguono a un trauma toracico. La lesione indiretta è la conseguenza di mediatori che raggiungono il polmone dal torrente circolatorio. La terza categoria comprende le condizioni che conseguono a variazioni acute della pressione vascolare polmonare, verosimilmente come risultato di un'improvvisa alterazione autonomica in caso di edema polmonare neurogeno e da elevate altitudini, o di improvvise variazioni della pressione pleurica, così come di una lesione transitoria dei capillari polmonari, in caso di edema polmonare da riespansione.

Distinzione tra edema polmonare cardiogeno e non cardiogeno *L'anamnesi* è essenziale per valutare la possibilità di una malattia cardiaca sottostante, così come per l'identificazione di una delle condizioni associate all'edema polmonare non cardiogeno. *L'esame obiettivo* nell'edema polmonare cardiogeno si caratterizza per il riscontro di elevate pressioni intracardiache (ritmo di galoppo T3, polso venoso giugulare elevato, edema periferico) e la presenza di rantoli e/o sibili all'ascultazione del torace. Per contro, l'esame obiettivo nell'edema polmonare non cardiogeno è dominato dalla presenza della condizione precipitante; i segni polmonari possono essere relativamente nella norma nelle fasi precoci. La *radiografia del torace* nell'edema polmonare cardiogeno mostra tipicamente un'ombra cardiaca aumentata, ridistribuzione vascolare, ispessimento interstiziale e infiltrati alveolari perilari; i versamenti pleurici sono comuni. Nell'edema polmonare non cardiogeno, le dimensioni del cuore sono normali, gli infiltrati alveolari sono distribuiti più uniformemente nei polmoni e i versamenti pleurici non sono comuni. Infine, l'*ipossiemia* dell'edema polmonare cardiogeno è dovuta in gran parte alle alterazioni del rapporto ventilazione-perfusione e risponde alla somministrazione di ossigeno. Di contro, l'ipossiemia dell'edema polmonare non cardiogeno è dovuta principalmente allo shunt intrapolmonare e persiste tipicamente nonostante la somministrazione di O_2 ad alte concentrazioni.

BIBLIOGRAFIA

ABIDOV A et al: Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. N Engl J Med 353:1889, 2005

Dyspnea mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. Am Rev Resp Crit Care Med 159:321, 1999

GILLETTE MA, SCHWARTZSTEIN RM: Mechanisms of dyspnea, in *Supportive Care in Respiratory Disease*, SH Ahmedzai and MF Muer (eds). Oxford, U.K., Oxford University Press, 2005

MAHLER DA et al. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. Am J Respir Crit Care Med 154:1357, 1996

———, O'DONNELL DE (eds): *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*. New York, Marcel Dekker, 2005

SCHWARTZSTEIN RM. The language of dyspnea, in *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*, DA Mahler and DE O'Donnell (eds). New York, Marcel Dekker, 2005

———, FELLER-KOPMAN D. Shortness of breath, in *Primary Care Cardiology*, 2d ed, E Braunwald and L Goldman (eds). Philadelphia: WB Saunders, 2003

34 Tosse ed emottisi

Steven E. Weinberger, David A. Lipson

TOSSE

La tosse è un'espirazione "esplosiva" che consente il drenaggio all'esterno di eventuali secrezioni e corpi estranei presenti nell'albero tracheobronchiale. Si tratta di uno dei più frequenti sintomi cardiorespiratori e di una delle più comuni cause per le quali si interpella il medico, in ragione del disagio provocato dalla tosse stessa, dell'interferenza con lo stile di vita e della volontà di definirne le cause, soprattutto per il timore di cancro.

PATOGENESI

La tosse può essere un atto volontario o riflesso. Come riflesso di difesa, presuppone una via afferente e una efferente. La *via afferente* comprende recettori specifici a livello delle terminazioni sensitive dei nervi trigemino, glossofaringeo, laringeo superiore e vago; la *via efferente* segue invece il decorso del nervo laringeo ricorrente e dei nervi spinali. La tosse inizia con un atto inspiratorio profondo al quale fanno seguito la chiusura della glottide, il rilasciamento del diaframma e infine la contrazione dei muscoli, che avviene a glottide chiusa e determina una positivizzazione marcata della pressione intrapleurica e all'interno delle vie aeree. Ne consegue una diminuzione del calibro della trachea. Alla riapertura della glottide, si genera un rapido flusso di aria lungo la trachea a causa del restringimento della trachea stessa, unitamente all'elevato gradiente pressorio creatosi fra vie aeree e ambiente esterno. Le forze di attrito che si sviluppano contribuiscono all'eliminazione di muco e particelle estranee.

EZIOLOGIA

La tosse può essere causata da svariati agenti irritanti sia esogeni (fumo di sigaretta, polveri, fumi, corpi estranei) sia endogeni (secrezioni delle alte vie respiratorie, contenuto gastrico). Questi stimoli possono coinvolgere i recettori delle alte vie respiratorie (specialmente la faringe e la laringe) o delle basse vie respiratorie, in seguito all'accesso di tali agenti all'albero tracheobronchiale per inalazione o per aspirazione. Nei casi in cui la tosse sia prodotta dall'irritazione causata da secrezioni delle vie aeree superiori (come in caso di scolo nasale posteriore) o dal contenuto gastrico (come nel reflusso gastroesofageo), il meccanismo causale può non essere riconosciuto e la tosse può divenire persistente. L'esposizione prolungata a questo genere di irritanti può causare, inoltre, uno stato di infiammazione delle vie aeree in grado di scatenare la tosse e di sensibilizzare le vie aeree stesse all'azione di altri irritanti. La tosse associata al reflusso gastroesofageo è dovuta solo in parte all'irritazione dei recettori delle alte vie respiratorie o all'aspirazione del contenuto gastrico, in quanto può contribuirvi un meccanismo riflesso mediato dal nervo vago che si attua in seguito alla presenza di acido nella parte distale dell'esofago.

Tutti i disturbi che causano infiammazione, costrizione, infiltrazione o compressione delle vie aeree possono essere associati alla tosse. Uno stato infiammatorio di solito è causato da un'infezione delle vie aeree (dalle bronchiti batteriche e virali alle bronchiectasie). Nelle bronchiti virali l'infiammazione delle vie aeree a volte persiste a lungo dopo la risoluzione dei sintomi tipici della fase acuta, producendo una tosse che può durare alcune settimane. Anche la pertosse può essere una possibile causa di tosse persistente nell'adulto; la diagnosi è generalmente clinica (Cap. 142). L'asma bronchiale è una causa comune di tosse; benché l'evidenza clinica di solito suggerisca che la tosse è secondaria a tale condizione, in alcuni pazienti questa è presente senza dispnea o sibili espiratori, rendendo la diagnosi più difficile ("tosse asmatica"). Una neoplasia infiltrante l'albero tracheobronchiale, come un carcinoma bronchiale o un carcinoide, è comunemente associata alla presenza di tosse. Anche l'infiltrazione granulomatosa delle vie aeree, che si osserva nella sarcoidosi bronchiale e nella tubercolosi, è in grado di scatenare il meccanismo della tosse. La compressione estrinseca delle vie aeree è in genere causata da masse come linfonodi, tumori mediastinici e, raramente, aneurismi aortici.

Tra le patologie parenchimali polmonari in grado di produrre tosse sono da ricordare le patologie interstiziali del polmone, le polmoniti e gli ascessi. Anche l'insufficienza cardiaca congestizia può associarsi a tosse, probabilmente come conseguenza dell'edema interstiziale e peribronchiale. L'uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) è complicato da tosse nel 5-20% dei pazienti che fanno uso di tali farmaci; di solito la tosse si sviluppa una settimana dopo l'inizio del trattamento ma può insorgere anche a distanza di 6 mesi. Sebbene il meccanismo patogenetico non sia stato chiarito con certezza, potrebbe essere in relazione con l'accumulo di bradichinina o di sostanza P, normalmente degradate dall'enzima di conversione dell'angiotensina. Al contrario, gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II non sembrano aumentare la tosse, probabilmente perché questi farmaci non aumentano significativamente i livelli di bradichinine.

Le cause più comuni di tosse possono essere raggruppate in base alla durata della tosse. La tosse acuta (da meno di 3 settimane) è più spesso dovuta a infezioni dell'apparato respiratorio (soprattutto il raffreddore comune, la sinusite batterica acuta e la pertosse), ma anche malattie più gravi, come polmonite, embolia polmonare e insufficienza cardiaca congestizia possono far parte di questo gruppo. La tosse subacuta (tra 3 e 8 settimane) è generalmente postinfettiva, risultando da infiammazione persistente delle vie aeree e/o da scolo retronasale che segue un'infezione virale, la pertosse, o un'infezione da *Mycoplasma* o *Chlamydia*. Nei pazien-

ti con tosse subacuta che non sia chiaramente di origine postinfettiva, andrebbero considerate le diverse cause di tosse cronica. La tosse cronica (da più di 8 settimane) in un fumatore suggerisce la possibilità di una broncopneumopatia cronica ostruttiva o di un carcinoma broncogeno. In un non fumatore con radiografia toracica normale, che non assume ACE-inibitori, le cause più comuni di tosse cronica sono l'asma, il reflusso gastroesofageo e lo scolo cronico di secrezioni attraverso le coane (talvolta definito *sindrome della tosse delle vie aeree superiori*). Anche la bronchite eosinofila in assenza di asma è stata riconosciuta come potenziale causa di tosse cronica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Tosse

Un'*anamnesi* dettagliata di solito fornisce le informazioni migliori quando si indaga sull'eziologia della tosse. Domande particolarmente importanti includono le seguenti:

1. La tosse è acuta, subacuta o cronica?
2. All'esordio vi erano sintomi che suggerivano l'esistenza di un'infezione respiratoria?
3. È stagionale? È associata a sibili?
4. È associata a sintomi suggestivi di scolo posteriore di secrezioni nasali (ipersecrezione nasale, frequente raschiamento della gola, sensazione di "solletico alla gola") o di reflusso gastroesofageo (bruciore retrosternale o sensazione di rigurgito)? (L'assenza di tali sintomi non esclude queste malattie).
5. È presente febbre o espettorato? Quali sono i caratteri dell'espettorato?
6. Il paziente soffre di qualche patologia associata o sono presenti fattori di rischio (fumo di sigaretta, fattori di rischio associati all'infezione da HIV, esposizione a tossici ambientali)?
7. Il paziente è in terapia con ACE-inibitori?

L'*esame obiettivo* può mettere in evidenza segni di cause extrapolmonari o sistemiche della tosse come insufficienza cardiaca, tumore primitivo extrapolmonare. L'osservazione dell'orofaringe può fornire reperti indicativi della presenza di scolo retronasale, quali muco o eritema orofaringei, o un aspetto "ad acciottolato" della mucosa. All'auscultazione del torace si possono udire stridore inspiratorio (caratteristico delle patologie delle vie aeree superiori), ronchi o sibili espiratori (presenti nei disturbi delle vie aeree inferiori) o rantoli crepitanti inspiratori, che indicano la presenza di un processo a carico del parenchima polmonare, come una patologia interstiziale, una polmonite o un edema polmonare.

La *radiografia del torace* può essere particolarmente utile nel suggerire o nel confermare la causa della tosse: è possibile reperire la presenza di masse intratoraciche, di un infiltrato parenchimale localizzato o di processi interstiziali o alveolari. Un'area reticolare "a nido d'ape" o formazioni cistiche sono indicative della probabile presenza di bronchiectasie, mentre un'adenopatia mediastinica simmetrica e bilaterale può indicare una sarcoidosi.

Le *prove di funzionalità respiratoria* (Cap. 246) sono importanti nello studio di anomalie funzionali associate ad alcune malattie che causano la tosse. La misurazione dei flussi espiratori forzati può mettere in evidenza un'ostruzione reversibile, caratteristica dell'asma. Quando la diagnosi di asma è presa in considerazione ma i flussi sono normali, i test di stimolazione bronchiale che utilizzano la metacolina o l'inalazione di aria fredda possono mettere in evidenza un'iperreattività delle vie aeree agli stimoli broncocostrittori. La misurazione dei volumi polmonari e della capacità di diffusione è utile nella diagnosi di condizioni restrittive, spesso riscontrate nelle patologie interstiziali diffuse del polmone.

Se è presente *espettorato*, il suo esame, macro- e microscopico, fornisce utili informazioni. La presenza di un espettorato purulento indirizza verso la presenza di bronchite cronica, bronchiectasie, polmonite o ascesso polmonare. Anche il rilievo di sangue può essere caratteristico di queste condizioni, ma deve far nascere il sospetto della presenza di un tumore endobronchiale. Il riscontro di una conta di eosinofili superiore al 3% dopo colorazione di un campione di espettorato indotto in un paziente senza asma suggerisce la possibilità di una bronchite eosinofila. La colorazione per i batteri acido-resistenti, quella di Gram e gli esami colturali possono identificare agenti patogeni specifici, mentre l'esame citologico può essere diagnostico per una neoplasia polmonare.

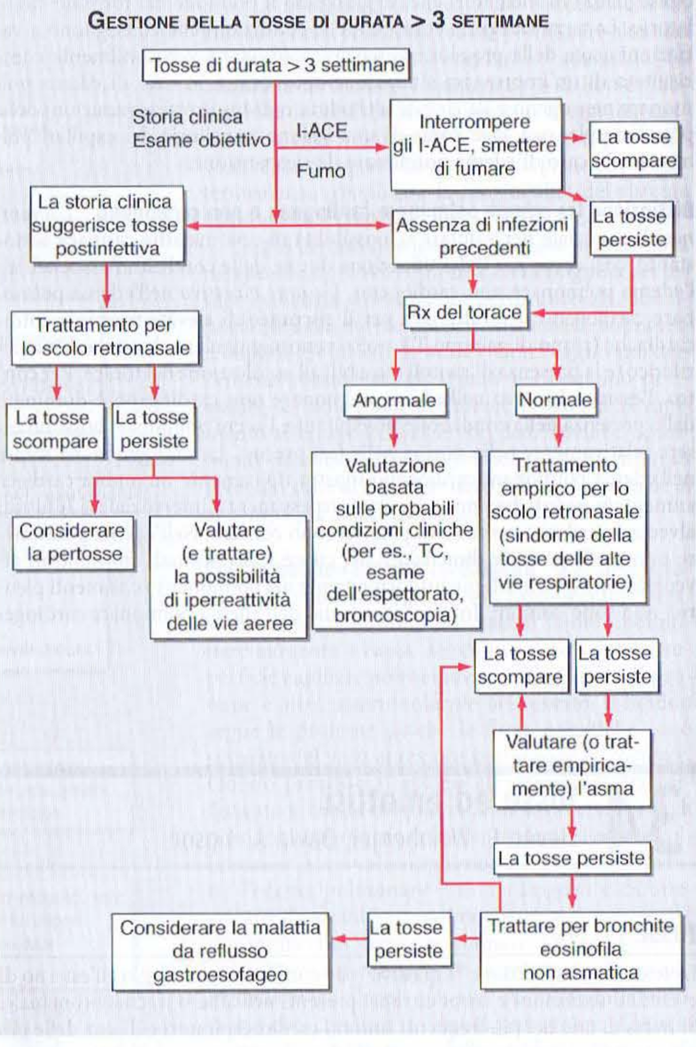


FIGURA 34-1 Algoritmo per la gestione della tosse di durata >3 settimane. La tosse di durata tra 3 e 8 settimane è considerata subacuta; la tosse di durata >8 settimane è considerate cronica. I-ACE, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Alcuni esami più specifici forniscono importanti informazioni in alcune condizioni particolari. La *broncoscopia a fibre ottiche* è la tecnica di scelta per visualizzare le neoplasie endobronchiali e ottenere campioni per esami citologici e istologici; l'ispezione della mucosa tracheobronchiale può mettere in evidenza la presenza di granulomi, come spesso accade nella sarcoidosi, mentre la biopsia endobronchiale di tali lesioni o la biopsia transbronchiale dell'interstizio polmonare può confermare la diagnosi. La broncoscopia può anche mettere in luce le tipiche lesioni endobronchiali del sarcoma di Kaposi nei pazienti affetti da AIDS. La *tomografia computerizzata ad alta risoluzione* può spesso confermare la presenza di una patologia interstiziale e a volte indicarne l'eziologia sulla base dei rilievi radiologici. Rappresenta la procedura di scelta per dimostrare la presenza di dilatazioni delle vie aeree e confermare la diagnosi di bronchiectasie.

La figura 34-1 presenta un algoritmo diagnostico per la valutazione della tosse cronica.

COMPLICANZE

Le complicanze più comuni della tosse includono l'indolenzimento della parete toracica e addominale, l'incontinenza urinaria e l'esaurimento fisico. Talvolta accessi parossistici di tosse possono indurre una sincope (sincope da tosse; Cap. 21) come conseguenza delle pressioni intratoraciche e alveolari altamente positive, del diminuito ritorno venoso e della ridotta gittata cardiaca. Fratture costali conseguenti a tosse, pur essendo possibili in pazienti perfettamente sani, devono far nascere il sospetto che ci si trovi di fronte a fratture patologiche, favorite da malattie come il mieloma multiplo, l'osteoporosi e le metastasi osteolitiche.

T TOSSE

La risoluzione della tosse dipende dall'identificazione della causa che la provoca e quindi dall'instaurazione di una terapia specifica. La rimozione di un agente irritante esogeno (il fumo di sigaretta, gli ACE-inibitori) o di una causa endogena (lo scolo retrovasale, il reflusso gastroesofageo) è solitamente efficace quando si giunga all'identificazione di tali cause precipitanti. Altre importanti considerazioni terapeutiche includono il trattamento delle infezioni respiratorie, l'uso di broncodilatatori per ostruzioni respiratorie potenzialmente reversibili, l'impiego di glucocorticoidi per via inalatoria in caso di bronchite eosinofila, la fisioterapia toracica e altre tecniche volte a favorire l'espettorazione delle secrezioni nei portatori di bronchiectasie e il trattamento dei tumori endobronchiali e delle patologie interstiziali del polmone nei casi in cui tali terapie siano disponibili e praticabili. Nei pazienti con tosse cronica da causa non nota viene spesso intrapreso un approccio empirico sia a scopo diagnostico che terapeutico, iniziando con una combinazione di antistaminico e decongestionante, glucocorticoidi per via nasale o ipratropio bromuro per via nasale per trattare lo scolo retronasale non riconosciuto. Se tale terapia si dimostra inefficace, può essere seguita, in sequenza, dal trattamento per l'asma, della bronchite eosinofila non asmatica e da quello per il reflusso gastroesofageo.

La terapia sintomatica o aspecifica della tosse dovrebbe essere limitata ai casi in cui: 1) non sia nota l'eziologia della tosse o non sia possibile effettuare un trattamento specifico; 2) la tosse non svolga una funzione di eliminazione di sostanze presenti nelle vie aeree o sia di disturbo (anche per il sonno) per il paziente. Una tosse irritativa, non produttiva, può essere soppressa mediante farmaci antitussigeni che innalzino la latenza o soglia del centro della tosse; tali agenti comprendono la codeina (15 mg 4 volte al giorno) o agenti non oppiacei come il destrometorfano (15 mg 4 volte al giorno). Questi agenti sono particolarmente efficaci nell'interrompere gli accessi di tosse che si protraggono e non tendono a recedere. Al contrario, non si deve abolire la tosse molto produttiva, poiché la ritenzione di secrezioni nell'albero tracheobronchiale può comportare una alterata distribuzione della ventilazione alveolare e una riduzione delle capacità di difesa polmonari agli agenti infettivi.

EMOTTISI

Emottisi è l'espettorazione di sangue dalle vie aeree, definizione che va dall'espettorato striato di sangue all'emissione di grandi quantità di sangue. L'*emottisi massiva* è variamente definita come espettorazione di più di 100 o più di 600 ml di sangue nelle 24 ore, sebbene la stima da parte del paziente della quantità di sangue emessa sia notoriamente non affidabile. L'espettorazione di quantità anche minime di sangue è un sintomo grave e può essere espressione di una patologia potenzialmente pericolosa, come il carcinoma broncogeno. L'emottisi massiva, d'altro canto, può rappresentare un evento acuto potenzialmente rischioso per la vita del paziente. Grandi quantità di sangue possono inondare le vie aeree e gli spazi alveolari, non solo causando una marcata alterazione degli scambi gassosi, ma talvolta anche il soffocamento del paziente.

EZIOLOGIA

Dato che il sangue che proviene dal nasofaringe o dall'apparato gastrointestinale può essere confuso con quello proveniente dalle vie aeree inferiori, è importante in prima istanza determinarne l'origine; indizi di un sanguinamento gastrico includono un aspetto rosso scuro e un pH acido, in contrasto con il colore rosso brillante e il pH alcalino dell'emottisi vera e propria.

Una possibile classificazione eziologica dell'emottisi si basa sul sito di origine (Tab. 34-1). La sede più comune di sanguinamento sono le vie aeree (l'albero tracheobronchiale), che possono essere affette da processi infiammatori (bronchiti acute o croniche, bronchiectasie) o neoplastici (carcinoma bronchiale, tumori metastatici endobronchiali, carcinoidi bronchiali). Le arterie bronchiali, che hanno origine dall'aorta o dalle arterie intercostali e fanno parte della circolazione sistemica, sono all'origine del sanguinamento nelle bronchiti, nelle bronchiectasie e nei tumori endobronchiali. Il sangue che deriva dal parenchima polmonare può originare da una singola fonte, come un focolaio infetto (polmonite, ascesso polmonare, tubercolosi) o da una patologia che colpisce diffusamente il polmone, per esempio nelle coagulopatie o nelle malattie autoimmunitarie come la sindrome di Goodpasture. I disturbi primitivi dei vasi polmonari comprendono l'embolia polmonare e quelle condizioni in cui aumentano la pressione venosa e la pressione capillare polmonari, come la stenosi mitralica e l'insufficienza ventricolare sinistra.

Sebbene in differenti casistiche la frequenza relativa delle diverse eziologie dell'emottisi risulti variabile, molti studi recenti dimostrano che le bronchiti e il carcinoma polmonare sono le due cause più frequenti. Nonostante la minore frequenza della tubercolosi e delle bronchiectasie nelle casistiche più recenti, queste ultime due patologie rappresentano la causa più frequente di emottisi massiva. In una considerevole percentuale di pazienti, fino al 30%, anche dopo indagini approfondite non è possibile pervenire alla diagnosi, se non a quella di emottisi idiopatica o criptogenetica; alla base del sanguinamento vi può essere una patologia parenchimale o delle vie aeree misconosciuta.

TABELLA 34-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'EMOTTISI

Sedi diverse dalle vie aeree inferiori
Sanguinamento dalle vie aeree superiori (nasofaringeo)
Sanguinamento gastrointestinale
Origine tracheobronchiale
Neoplasie (carcinomi bronchiali, tumori metastatici endobronchiali, sarcoma di Kaposi, carcinoide bronchiale)
Bronchite (acuta e cronica)
Bronchiectasie
Broncolitiasi
Traumi delle vie aeree
Corpi estranei
Origine dal parenchima polmonare
Ascesso polmonare
Polmonite
Tubercolosi
Micetoma ("massa fungina")
Sindrome di Goodpasture
Emosiderosi polmonare idiopatica
Granulomatosi di Wegener
Polmonite lupica
Contusioni polmonari
Patologie vascolari primitive
Malformazioni arterovenose
Embolia polmonare
Incremento della pressione venosa polmonare (in particolare stenosi mitralica)
Rottura dell'arteria polmonare secondaria a manipolazione del catetere arterioso polmonare con palloncino gonfiabile
Altre cause o cause rare
Endometriosi polmonare (emottisi catameniale)
Coagulopatie sistemiche o uso di anticoagulanti o agenti trombolitici

Fonte: SE Weinberger, *Principles of Pulmonary Medicine*, 4ª ed., Philadelphia, Saunders, 2004; con modifiche.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Emottisi

La *raccolta dell'anamnesi* è estremamente importante. La descrizione di un escreato purulento o mucopurulento striato di sangue spesso fa ipotizzare la presenza di un processo bronchitico. In un paziente con espettorazione cronica, un cambiamento recente della quantità o dell'aspetto dell'escreato depone a favore di una esacerbazione della bronchite cronica. La febbre o i brividi che si associano all'emissione di un espettorato striato di sangue fanno pensare a una polmonite, mentre un odore putrido indirizza verso la diagnosi di ascesso polmonare. Se la produzione dell'espettorato è abbondante e cronica, bisogna considerare la presenza di bronchiectasie. L'emottisi che fa seguito all'instaurarsi di un dolore toracico acuto di tipo pleuritico e di dispnea è indicativa di embolia polmonare.

È importante indagare circa la presenza di malattie pregresse o coesistenti, come una malattia renale (riscontrabile nella sindrome di Goodpasture o nella granulomatosi di Wegener), il lupus eritematoso (associato all'emorragia polmonare da polmonite lupica) o una neoplasia preesistente (recidiva di un tumore polmonare o metastasi bronchiali di un tumore primitivo non polmonare) o il trattamento della neoplasia (con recente chemioterapia o trapianto di midollo osseo). In un paziente con AIDS dovrebbe essere presa in considerazione la presenza di un sarcoma di Kaposi endobronchiale o polmonare. I pazienti devono essere interrogati per quanto concerne la presenza di fattori di rischio associati a neoplasie polmonari, in particolare il fumo di sigaretta e l'esposizione all'amianto, preesistenti disturbi emorragici, terapie con anticoagulanti o utilizzo di farmaci che possono causare trombocitopenia.

L'*esame obiettivo* può fornire importanti informazioni per giungere alla diagnosi. Per esempio, l'auscultazione dei polmoni può mettere in evidenza la presenza di sfregamenti pleurici (embolia polmonare), di rantoli

crepitanti localizzati o diffusi (sanguinamento parenchimale o una patologia parenchimale sottostante responsabile di sanguinamento), di un'ostruzione al flusso aereo (bronchite cronica) o di importanti ronchi, con o senza sibili o rantoli crepitanti (bronchiectasie). L'esame cardiaco può mettere in luce segni di ipertensione arteriosa polmonare, stenosi della valvola mitrale o insufficienza cardiaca. L'osservazione della pelle può consentire di rilevare un sarcoma di Kaposi, malformazioni arteriose tipiche della malattia di Rendu-Osler-Weber o lesioni caratteristiche del lupus eritematoso sistemico.

La *valutazione diagnostica* dell'emottisi inizia con una radiografia del torace (spesso seguita dalla tomografia computerizzata) per escludere la presenza di masse e di reperti indicativi della presenza di bronchiectasie (Cap. 252), nonché di patologie focali o diffuse del parenchima polmonare (rappresentate da sanguinamenti localizzati o diffusi o da focolai di polmonite). Altre indagini spesso comprendono un esame emocromocitometrico completo, i test di coagulazione e di funzione renale (esame delle urine, dosaggio dell'urea e della creatinina sieriche). Quando è presente espettorato, è indicato un esame colturale e microscopico con le colorazioni per i batteri acido-resistenti e di Gram.

La *broncoscopia a fibre ottiche* è particolarmente utile nell'individuare la sede del sanguinamento e visualizzare le lesioni bronchiali. Quando si è di fronte a un sanguinamento massivo, la broncoscopia con endoscopio rigido è spesso preferita per il migliore controllo delle vie aeree e la maggiore capacità di aspirazione. Nei pazienti in cui si sospetta la presenza di bronchiectasie, l'esecuzione di una tomografia computerizzata ad alta risoluzione è attualmente la procedura di scelta, avendo sostituito la broncografia.

La figura 34-2 presenta un algoritmo per la diagnosi di un'emottisi non massiva.

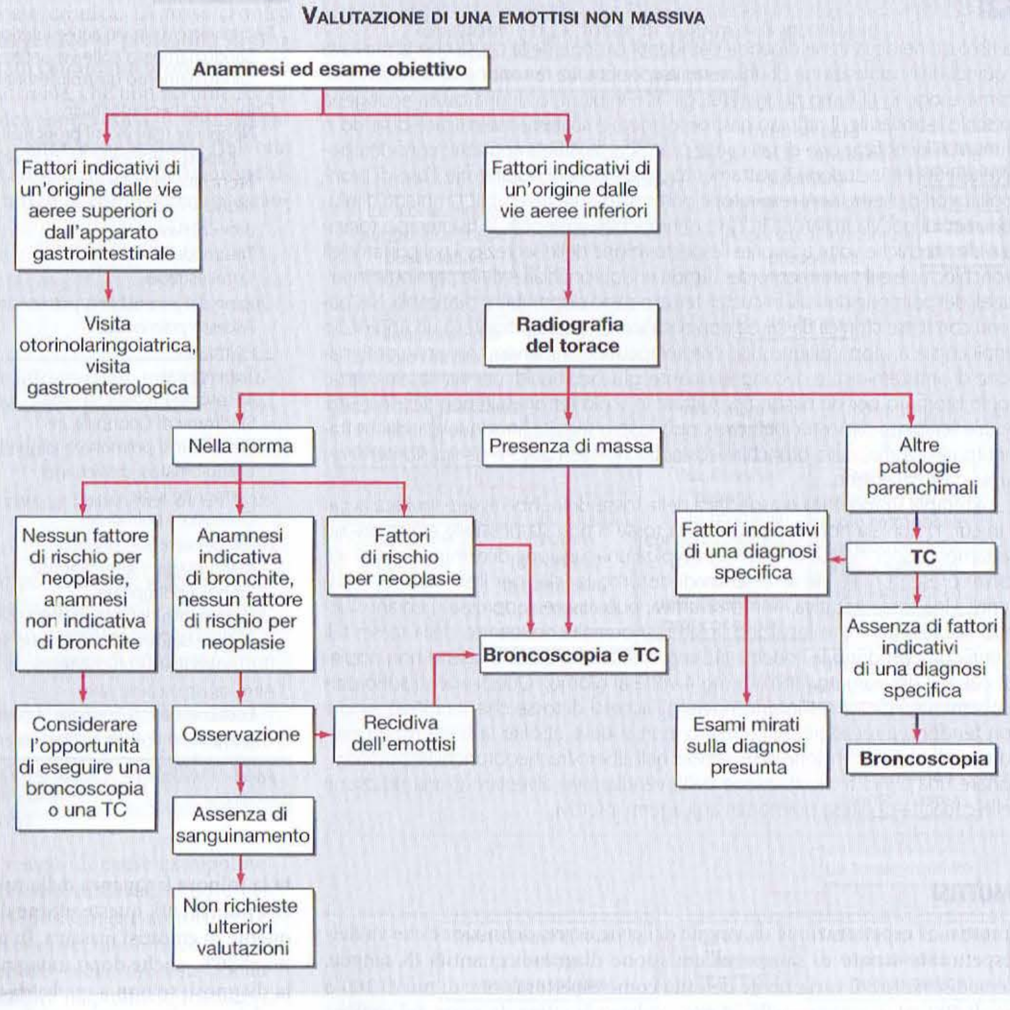


FIGURA 34-2 Algoritmo per la valutazione di un'emottisi non massiva. TC, tomografia computerizzata.

EMOTTISI

La velocità del sanguinamento e i suoi effetti sugli scambi gassosi condizionano il grado di urgenza nell'instaurazione della terapia. Quando il sanguinamento consiste unicamente nell'emissione di un espettorato striato di sangue o di piccole quantità di sangue, gli scambi gassosi di solito sono conservati; la priorità in tal caso è quella di pervenire rapidamente alla diagnosi. Di fronte a un'emottisi massiva, il mantenimento di scambi gassosi adeguati, la prevenzione dello stravaso di sangue in aree polmonari sane e la prevenzione dell'asfissia sono le priorità fondamentali. Tenere il paziente a riposo e sopprimere parzialmente la tosse possono aiutare a fermare l'emorragia. Se l'origine del sanguinamento è nota e confinata a un solo polmone, il polmone affetto dovrebbe essere messo in posizione declive per evitare che il sangue sia aspirato dal polmone indenne.

Nelle emorragie massive può essere necessario ricorrere all'intubazione endotracheale e alla ventilazione meccanica. Nei pazienti con rischio di stravaso di sangue nel polmone controlaterale alla sede del sanguinamento (malgrado un corretto posizionamento), l'isolamento dei bronchi principali destro e sinistro può essere ottenuto mediante intubazione selettiva del polmone non sanguinante (spesso sotto guida broncoscopica) o con appositi tubi endotracheali a doppio lume specificamente realizzati. Un'altra possibilità consiste nell'inserire un catetere a palloncino attraverso un broncoscopio e quindi insufflare in modo da ostruire il bronco che conduce alla sede del sanguinamento; questa tecnica non solo previene l'aspirazione del sangue in sedi non colpite, ma aiuta anche a tamponare la lesione e a fermare l'emorragia.

Altre tecniche disponibili per controllare emorragie importanti comprendono la fototerapia con il laser, l'elettrocauterizzazione, l'embolizzazione dell'arteria bronchiale e la resezione chirurgica dell'area polmonare coinvolta. Nei sanguinamenti da neoplasie endobronchiali, la coagulazione con plasma argon o il laser al neodimio (ittrio-alluminio-granata), coagulando la sede di emorragia, permette di ottenere spesso un'emostasi almeno temporanea. L'elettrocauterizzazione, che utilizza la corrente elettrica per la distruzione termica dei tessuti, può essere impiegata in maniera simile per il trattamento dei sanguinamenti da tumore endobronchiale. L'embolizzazione dell'arteria bronchiale è una procedura arteriografica in cui un vaso in prossimità della sede di emorragia viene incannulato e, successivamente, per occludere il vaso che sanguina, viene iniettata una sostanza come il Gelfoam. La resezione chirurgica può essere un'opzione terapeutica sia nei casi in cui sia richiesto un intervento d'emergenza in una emottisi che non risponde ad altri approcci terapeutici o che mette a rischio la vita del paziente, sia nel caso in cui sia necessaria una terapia risolutiva di una patologia localizzata responsabile di emorragie recidivanti.

BIBLIOGRAFIA

American College of Chest Physicians: Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129:1S, 2006

Gibson PG et al: Eosinophilic bronchitis: Clinical manifestations and implications for treatment. Thorax 57:178, 2002

Haque RA et al: Chronic idiopathic cough. A discrete clinical entity? Chest 127:1710, 2005

Irwin RS, Madison JM: The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med 343:1715, 2000

———, ———: The persistently troublesome cough. Am J Respir Crit Care Med 165:1469, 2002

Jean-Baptiste E: Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Crit Care Med 28:1642, 2000

Khalil A et al: Role of MDCT in identification of the bleeding site and the vessels causing hemoptysis. AJR Am J Roentgenol 188:W117, 2007

35 Ipossia e cianosi

Eugene Braunwald

IPOSSIA

La funzione fondamentale dell'apparato cardiorespiratorio è la cessione di ossigeno (e substrati) alle cellule e la contemporanea rimozione da esse di anidride carbonica (e di altri prodotti del metabolismo). Affinché questa funzione venga svolta in modo efficiente, sono necessari l'integrità dei sistemi cardiocircolatorio e respiratorio, un adeguato numero di eritrociti e di emoglobina, e un apporto adeguato di ossigeno nei gas inspirati.

EFFETTI

La ridotta disponibilità di O_2 alle cellule risulta in una inibizione della catena respiratoria e in un'aumentata glicolisi anaerobia. Questo passaggio dal metabolismo aerobico a quello anaerobico, effetto Pasteur, mantiene una certa produzione, anche se marcatamente ridotta, di adenosina trifosfato (ATP). Nell'ipossia grave, quando la produzione di ATP è inadeguata rispetto alle richieste energetiche dell'equilibrio ionico e osmotico, la depolarizzazione della membrana cellulare conduce a un incontrollato afflusso di Ca^{2+} e all'attivazione delle fosfolipasi e proteasi Ca^{2+} -dipendenti. Questi eventi, a loro volta, causano rigonfiamento cellulare e alla fine necrosi cellulare.

Gli adattamenti all'ipossia sono mediati, in parte, dalla regolazione di geni che codificano per diverse proteine, compresi enzimi glicolitici come la fosfoglicerato chinasi e la fosfofruttochinasi, così come i trasportatori del glucosio Glut-1 e Glut-2; e dai fattori di crescita, come il fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) e l'eritropoietina, che potenzia la produzione di eritrociti.

Durante l'ipossia le arteriole sistemiche si dilatano, almeno in parte, per l'apertura dei canali del K_{ATP} nelle cellule muscolari lisce vascolari dovuta alla riduzione della concentrazione di ATP indotta dall'ipossia. Al contrario, nelle cellule muscolari lisce vascolari polmonari, l'inibizione dei canali del K^+ causa depolarizzazione, che a sua volta attiva i canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti aumentando la concentrazione di $[Ca^{2+}]$ citosolica e determinando la contrazione della cellula muscolare liscia. La costrizione arteriosa polmonare indotta dall'ipossia sposta il sangue dalle zone polmonari poco ventilate a quelle meglio ventilate; tuttavia, aumentano anche le resistenze vascolari polmonari e il postcarico ventricolare destro.

Effetti sul sistema nervoso centrale Le modificazioni del sistema nervoso centrale, particolarmente nei centri più alti, sono conseguenze importanti dell'ipossia. L'ipossia acuta causa alterazione della capacità di giudizio, incoordinazione motoria, e un quadro clinico che richiama quello dell'alcolismo acuto. La malattia d'alta quota è caratterizzata da cefalea secondaria a vasodilatazione cerebrale, e da sintomi gastrointestinali, vertigini, insonnia, astenia e sonnolenza. La costrizione arteriosa, e talvolta venosa, polmonare causa lesione capillare ed edema polmonare da alta quota (Cap. 33), che intensifica l'ipossia e può dare inizio a un circolo vizioso. Raramente si sviluppa l'edema cerebrale da alta quota. Questo si presenta con cefalea grave e papilledema e può causare coma. Quando l'ipossia peggiora, sono coinvolti i centri del sistema nervoso centrale e il decesso sopravviene in genere per insufficienza respiratoria.

CAUSE DI IPOSSIA

Ipossia respiratoria Quando l'ipossia è una conseguenza dell'insufficienza respiratoria, la Pa_{O_2} diminuisce, e quando l'insufficienza respiratoria persiste la curva di dissociazione emoglobina-ossigeno (Hb-O_2) (vedi Fig. 93-2) si sposta a destra, con conseguente aumento della quantità di O_2 rilasciata per ogni livello di P_{O_2}. L'ipossiemia arteriosa, cioè la riduzione della saturazione di ossigeno del sangue arterioso (Sa_{O_2}), e la cianosi che ne consegue sono più marcate quando tale riduzione della Pa_{O_2} deriva da patologie polmonari che quando si verifica quale risultato del declino della frazione (tensione) di ossigeno nell'aria inspirata (FI_{O_2}). In tale situazione la Pa_{CO_2} diminuisce secondariamente all'iperventilazione indotta dall'anossia e la curva di dissociazione della Hb-O_2 è spostata a sinistra, limitando la caduta della Sa_{O_2} per ogni livello di Pa_{O_2}.

La causa più frequente di ipossia respiratoria è la *discordanza tra ventilazione e perfusione* che deriva dalla perfusione di alveoli poco ventilati; essa può anche avere origine dall'*ipoventilazione*, come discusso nel capitolo 246, ed è quindi associata a un aumento della Pa_{CO_2}. Queste due forme di ipossia respiratoria sono generalmente correggibili con l'inspirazione di O_2 al 100% per diversi minuti. Una terza causa è lo *shunt destro-sinistro a livello polmonare* da perfusione di zone polmonari non ventilate, come avviene nelle atelettasie polmonari o attraverso connessioni arterovenose nel polmone. La bassa Pa_{O_2} in tale situazione è correggibile solo in parte da una FI_{O_2} al 100%.

Ipossia secondaria ad alte altitudini Quando un soggetto raggiunge rapidamente i 3000 metri la riduzione del contenuto di O_2 nell'aria inspirata (FI_{O_2}) conduce a una diminuzione della P_{O_2} alveolare che scende a circa 60 mmHg e si sviluppa una condizione denominata *malattia da alta quota* (vedi oltre). Ad altitudini più elevate la saturazione arteriosa si abbassa rapidamente e i sintomi diventano più eclatanti: a 5000 metri i soggetti non acclimatati perdono il normale controllo delle funzioni.

Ipossia secondaria a shunt destro-sinistro extrapolmonare Dal punto di vista fisiologico questa causa di ipossia richiama lo shunt destro-sinistro intrapolmonare, ma è causato da malformazioni cardiache congenite quali la tetralogia di Fallot, la trasposizione delle grandi arterie e la sindrome di Eisenmenger (Cap. 229). Come negli shunt polmonari destro-sinistro, la Pa_{O_2} non può essere riportata alla normalità con l'inspirazione di O_2 al 100%.

Ipossia anemica Qualsiasi riduzione della concentrazione emoglobinica nel sangue corrisponde a una riduzione della capacità di trasporto dell'O_2 nel sangue. Nell'ipossia anemica la Pa_{O_2} è normale; tuttavia, come conseguenza della riduzione della concentrazione emoglobinica, la quantità assoluta di ossigeno trasportato per unità di volume di sangue è diminuita. Dopo che il sangue di un soggetto anemico ha attraversato i capillari e ha ceduto la quota di ossigeno fisiologica, nel sangue venoso refluo la P_{O_2} è inferiore al normale.

Intossicazione da monossido di carbonio (vedi anche **Cap. e34**) L'emoglobina che si lega al monossido di carbonio (carbossiemoglobina, COHb) non è in grado di trasportare ossigeno. Inoltre, la presenza di carbossiemoglobina sposta la curva di dissociazione dell'emoglobina verso sinistra (vedi Fig. 99-2): ciò significa che l'ossigeno può essere ceduto solo a valori di tensione più bassi, contribuendo ulteriormente all'ipossia tissutale.

Ipossia da alterata circolazione Come per l'ipossia da anemia, anche in questo caso la Pa_{O_2} è solitamente normale, ma la P_{O_2} venosa e quella tissutale sono diminuite, come conseguenza della ridotta perfusione tissutale e della maggiore estrazione di O_2 da parte dei tessuti. Questo meccanismo fisiopatologico conduce a un aumento della differenza di O_2 arterioso e venoso misto o del gradiente ($a - \bar{v}$). L'ipossia circolatoria generalizzata si manifesta nell'insufficienza cardiaca (Cap. 227) e nelle principali forme di shock (Cap. 264).

Ipossia selettiva di un organo L'ipossia circolatoria localizzata si può manifestare come conseguenza di una diminuita perfusione secondaria a un'ostruzione arteriosa organica, come nell'aterosclerosi localizzata in qualsiasi distretto vascolare, o per un fenomeno di vasocostrizione (Cap. 243), come si osserva nel fenomeno di Raynaud. L'ipossia localizzata può inoltre essere il risultato di un'ostruzione venosa con conseguente accumulo di liquido interstiziale che causa compressione arteriosa, e quindi riduzione dell'afflusso arterioso. Anche l'edema, che aumenta la distanza attraverso cui l'O_2 deve diffondere prima di raggiungere le cellule, può essere responsabile di ipossia localizzata. Nel tentativo di mantenere un'adeguata perfusione agli organi vitali nei pazienti con ridotta gittata cardiaca secondaria a insufficienza cardiaca o a shock ipovolemico, la vasocostrizione può causare riduzione della perfusione agli arti e alla cute, determinando ipossia di tali regioni.

Aumentato fabbisogno di ossigeno Se il consumo di O_2 nei tessuti è elevato senza un corrispondente aumento della perfusione, l'ipossia tissutale aumenta e la P_{O_2} nel sangue venoso si riduce. In genere il quadro clinico dei pazienti che presentano un aumento del metabolismo basale, come nella febbre o nella tireotossicosi, è completamente diverso da quello delle altre forme di ipossia; la cute è calda e arrossata per l'aumento della perfusione cutanea (che tende a disperdere il calore prodotto in eccesso) e normalmente non si manifesta cianosi.

L'esercizio fisico è un classico esempio di aumento del fabbisogno tissutale di ossigeno. Numerosi sono i meccanismi normalmente attivati per soddisfare le aumentate esigenze tissutali: 1) l'aumento della gittata cardiaca e della ventilazione e, quindi, dell'apporto di ossigeno ai tessuti; 2) la sottrazione di sangue dai muscoli a riposo, dalla cute e dagli organi interni con

apporto preferenziale ai muscoli in attività (ciò avviene mediante modificazioni, in via diretta e/o riflessa, delle resistenze vascolari nei vari distretti circolatori); 3) l'aumento dell'estrazione di ossigeno e quindi della differenza arterovenosa di ossigeno; 4) la riduzione del pH a livello tissutale e capillare, che fa spostare a destra la curva di dissociazione dell'emoglobina (vedi Fig. 99-2) e consente una maggiore cessione di ossigeno dall'emoglobina. Se i meccanismi di compenso non sono sufficienti, compare ipossia, specie nei muscoli in attività.

Inadeguata utilizzazione dell'ossigeno Il cianuro (Cap. e35) e altri agenti tossici con meccanismo d'azione simile causano ipossia cellulare. I tessuti non sono in grado di utilizzare l'ossigeno e, di conseguenza, il sangue venoso refluo tende ad avere una tensione di ossigeno elevata. Questo tipo di alterazione è noto come *ipossia istotossica*.

ADATTAMENTO ALL'IPOSSIA

Una componente importante della risposta respiratoria è costituita da specifiche cellule chemosensibili localizzate nel glomo carotido e nei corpi aortici, nonché nel centro respiratorio del tronco cerebrale. La stimolazione ipossica di tali cellule aumenta la ventilazione, con perdita di CO_2, e conduce ad alcalosi respiratoria. Quando ciò si verifica in associazione con un'acidosi metabolica risultante dalla produzione di acido lattico, i livelli sierici di bicarbonato diminuiscono (Cap. 48).

Con la riduzione della Pa_{O_2}, le resistenze cerebrovascolari diminuiscono e il flusso ematico cerebrale aumenta nel tentativo di mantenere il rilascio di O_2 al cervello. Tuttavia, quando la riduzione della Pa_{O_2} si accompagna a iperventilazione e a una riduzione della Pa_{CO_2}, le resistenze cerebrovascolari aumentano, il flusso ematico cerebrale diminuisce e l'ipossia si intensifica.

La diminuzione della P_{O_2} nei tessuti determina vasodilatazione locale e la diffusa vasodilatazione che fa seguito all'ipossia generalizzata aumenta la gittata cardiaca. Nei pazienti con malattia cardiaca sottostante, le richieste dei tessuti periferici di un aumento della gittata cardiaca in presenza di ipossia possono far precipitare un'insufficienza cardiaca congestizia. Nei pazienti con malattia cardiaca ischemica una ridotta Pa_{O_2} può intensificare l'ischemia miocardica e peggiorare ulteriormente la funzionalità ventricolare sinistra.

Uno dei più importanti meccanismi di compenso in presenza di ipossia cronica è l'aumento della concentrazione di emoglobina e del numero di eritrociti nel sangue circolante, con sviluppo di policitemia secondaria e produzione di eritropoietina (Cap. 103). Negli individui con ipossiemia cronica secondaria a prolungato soggiorno ad alte quote (oltre i 4200 m) si sviluppa una condizione denominata *malattia cronica da montagne*. Essa si caratterizza per un ridotto ritmo respiratorio, eritrocitosi, cianosi, astenia, ingrandimento ventricolare destro secondario a ipertensione polmonare e infine insorgenza di uno stato stuporoso.

CIANOSI

Con il termine *cianosi* si definisce il colorito bluastro della cute e delle mucose che consegue a un aumento dell'emoglobina ridotta o di derivati emoglobinici nei capillari dei distretti coinvolti. Essa è in genere più marcata a livello delle labbra, del letto ungueale, delle orecchie e degli zigomi. La cianosi, soprattutto se di recente insorgenza, è più frequentemente notata da un familiare che dal paziente. Il colorito acceso della cute, caratteristico della policitemia vera (Cap. 103), va distinto dalla cianosi vera, discussa in questo paragrafo. Un colorito rosso ciliegia, anziché riconducibile a cianosi, è dovuto alla carbossiemoglobina (Cap. e35).

Il grado di cianosi è influenzato dalla qualità del pigmento cutaneo, dal colore della cute, dallo spessore della cute e dallo stato dei capillari cutanei. Individuare e definire il grado di cianosi richiede una valutazione clinica accurata ed è comunque difficile, come risulta dagli studi di ossimetria. Talvolta è possibile riconoscere la cianosi di tipo centrale quando la saturazione arteriosa cala a livelli dell'85%; altre volte non si evidenzia finché la Sa_{O_2} non sia scesa sino al 75%, in particolare nei soggetti di pelle scura. In quest'ultimo caso l'esame della mucosa della cavità orale e delle congiuntive, piuttosto che l'esame della cute, è più utile nella ricerca della cianosi.

Due possono essere le cause di aumento dell'emoglobina ridotta con conseguente cianosi: 1) un aumento quantitativo di sangue venoso nella cute, per dilatazione delle venule o delle terminazioni venose dei capillari; 2) una ridotta saturazione di ossigeno a livello dei capillari. Solitamente, la cianosi si rende evidente quando la concentrazione media di emoglobina ridotta a livello dei capillari supera i 4 g/dl (40 g/l).

Il fattore critico nello sviluppo della cianosi è la concentrazione *assoluta* di emoglobina ridotta e non quella *relativa*. In un paziente gravemente anemico, la concentrazione relativa di emoglobina ridotta nel sangue venoso può essere molto alta se considerata in rapporto alla quantità totale di emoglobina presente nel sangue, ma poiché quest'ultima è notevolmente diminuita, la concentrazione *assoluta* di emoglobina ridotta può essere ancora bassa; ne consegue che nell'anemia grave, anche quando vi sia una *marcata* desaturazione arteriosa, la cianosi non si manifesta. Al contrario, tanto più elevata è la quantità di emoglobina totale, tanto maggiore è la tendenza a sviluppare cianosi; pertanto, pazienti con policitemia di grado marcato divengono cianotici a livelli di saturazione arteriosa di ossigeno superiori rispetto ai pazienti con valori normali di ematocrito. Analogamente, una condizione distrettuale di stasi, che provochi localmente un aumento della quantità totale di emoglobina ridotta, determina la comparsa di cianosi. Infine, la cianosi può anche comparire quando sia presente in circolo una forma di emoglobina funzionalmente non attiva, come la metaemoglobina o la solfoemoglobina (Cap. 99).

La cianosi si suddivide in due tipi: centrale e periferica. Nel tipo *centrale* la Sa_{O_2} è ridotta o è presente un derivato anomalo dell'emoglobina e sono coinvolte sia le mucose sia la cute. Nel tipo *periferico*, invece, la saturazione arteriosa è normale e la cianosi è causata da un rallentamento della circolazione distrettuale e da un'eccessiva cessione di ossigeno. Questi fenomeni si verificano per vasocostrizione e riduzione del flusso ematico periferico, come nell'esposizione al freddo, nello shock, nell'insufficienza cardiaca congestizia e nelle vasculopatie periferiche. Spesso, in questi casi, la mucosa del cavo orale o quella sublinguale è risparmiata. La distinzione clinica fra cianosi centrale e periferica non è sempre facile e in alcune situazioni, come lo shock cardiogeno con edema polmonare, possono essere presenti entrambi i tipi di cianosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Cianosi centrale (Tab. 35-1) La diminuzione della saturazione arteriosa di ossigeno deriva da una marcata riduzione della tensione di ossigeno nel sangue arterioso. Ciò può accadere per una riduzione della tensione di ossigeno nell'aria inspirata senza che si verifichi un'iperventilazione alveolare compensatoria in grado di mantenere invariata la tensione alveolare di ossigeno. La cianosi diventa in genere manifesta per ascese ad altitudini di 4000m.

Anche una marcata *compromissione della funzione polmonare* da ipoventilazione alveolare o da perfusione di zone polmonari ipoventilate o non ventilate è causa frequente di cianosi di tipo centrale (Cap. 246). Il fenomeno può manifestarsi acutamente, come nella polmonite massiva o nell'edema polmonare, oppure può avere un carattere di cronicità, come avviene per le malattie polmonari croniche (per es., l'enfisema). In quest'ultimo caso è presente, in genere, anche policitemia e talvolta può comparire ippocratismo digitale (vedi oltre). Un'altra causa di ridotta saturazione arteriosa dell'ossigeno è lo *shunt di sangue venoso sistemico nella circolazione arteriosa*. In alcuni tipi di cardiopatie congenite è infatti presente cianosi (vedi sopra e Cap. 229).

TABELLA 35-1 CAUSE DI CIANOSI

Cianosi centrale
Ridotta saturazione arteriosa di ossigeno
Pressione atmosferica diminuita (elevate altitudini)
Alterazioni della funzione polmonare
Ipoventilazione alveolare
Alterato rapporto ventilazione/perfusione (perfusione di alveoli ipoventilati)
Alterata diffusione dell'ossigeno
Shunt anatomici
Alcuni tipi di cardiopatie congenite
Fistole polmonari arterovenose
Piccoli shunt intrapolmonari multipli
Emoglobina a bassa affinità per l'ossigeno
Emoglobine anomale
Metaemoglobinemia (ereditaria, acquisita)
Solfoemoglobinemia (acquisita)
Carbossiemoglobinemia (cianosi non vera)
Cianosi periferica
Riduzione della gittata cardiaca
Esposizione al freddo
Ridistribuzione del flusso sanguigno dalle estremità
Ostruzione arteriosa
Ostruzione venosa

Le *fistole polmonari arterovenose* possono essere congenite o acquisite, solitarie o multiple, microscopiche o massive: il grado di cianosi che ne consegue è in funzione del numero e dell'ampiezza delle fistole. Esse sono presenti, con una certa frequenza, nella teleangectasia emorragica ereditaria. Anche in alcuni pazienti cirrotici si osservano desaturazione arteriosa di ossigeno e cianosi, verosimilmente per la presenza di fistole arterovenose polmonari o di anastomosi tra le vene del sistema portale e quelle polmonari.

Nei pazienti con shunt cardiaci o polmonari di tipo destra-sinistra, la presenza e la gravità della cianosi dipendono sia dall'entità relativa dello shunt rispetto al flusso sistemico sia dalla percentuale di saturazione dell'ossiemoglobina nel sangue venoso. L'estrazione di ossigeno nei muscoli in condizioni di iperattività è aumentata e pertanto il sangue venoso refluo al cuore destro è più desaturato che non in condizioni di riposo. Lo shunt di sangue maggiormente desaturato o l'incapacità dei polmoni di ossigenarlo normalmente intensificano la cianosi. La policitemia secondaria, che spesso si instaura nei pazienti con desaturazione arteriosa, contribuisce alla cianosi.

Altre cause di cianosi possono dipendere dalla presenza di modeste quantità di metaemoglobina circolante e di ancor più esigui quantitativi di solfoemoglobina (Cap. 99). Sono, queste, eventualità rare che devono essere prese in considerazione e valutate mediante spettroscopia quando l'origine della cianosi non sia chiaramente ascrivibile ad alterazioni del sistema circolatorio o respiratorio. Solitamente in queste forme non compare ippocratismo digitale.

Cianosi periferica Probabilmente la causa più frequente di cianosi periferica è la vasocostrizione generalizzata che si produce per esposizione al freddo (aria o acqua). Quando la gittata cardiaca si abbassa, come avviene nell'insufficienza cardiaca congestizia e nei gravi stati di shock, la vasocostrizione cutanea consente, come meccanismo compensatorio, la deviazione del sangue verso i distretti più vitali come il sistema nervoso centrale e il cuore; le estremità possono quindi diventare cianotiche anche in presenza di una normale saturazione del sangue arterioso.

Nella trombosi arteriosa di un arto, che si può verificare per fenomeni embolici, così come nella vasocostrizione arteriolare conseguente a un vasospasmo indotto dal freddo (fenomeno di Raynaud; Cap. 243), in genere la cute si presenta localmente pallida e fredda, ma può anche essere lievemente cianotica. Una ostruzione venosa nella tromboflebite) determina la dilatazione dei plessi venosi subpapillari, intensificando la cianosi.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Cianosi

Nella corretta definizione eziologica della cianosi sono importanti alcuni aspetti:

1. L'anamnesi accurata, con particolare riferimento al periodo di comparsa della cianosi. Una cianosi presente sin dalla nascita è generalmente espressione di una cardiopatia congenita.
2. La differenziazione clinica fra cianosi centrale e periferica. La dimostrazione della presenza di disturbi dell'apparato respiratorio o cardiovascolare può essere d'aiuto. Un massaggio o un blando riscaldamento di un'estremità cianotica sono in grado di far regredire la cianosi di tipo periferico, ma non hanno effetto su quella di tipo centrale.
3. La presenza o l'assenza di ippocratismo digitale (vedi oltre). La presenza associata dei due fenomeni, cianosi e ippocratismo digitale, è un reperto frequente in alcuni tipi di cardiopatie congenite e in presenza di shunt destro-sinistro e, occasionalmente, si osserva in pazienti con malattie polmonari come l'ascesso polmonare o gli shunt polmonari arterovenosi. L'ippocratismo digitale, al contrario, non è *mai* presente nella cianosi di tipo periferico né in quella acuta di tipo centrale.
4. La determinazione della tensione di ossigeno nel sangue arterioso e della saturazione arteriosa dell'ossigeno e, nei pazienti con cianosi il cui meccanismo è oscuro, l'analisi spettroscopica per l'identificazione di emoglobine anomale (esami fondamentali nella diagnosi differenziale della cianosi).

IPPOCRATISMO DIGITALE

L'espressione *ippocratismo digitale* o dita "a bacchetta di tamburo" indica l'espansione selettiva a lente convessa (o a vetrino di orologio) delle falangi distali delle dita delle mani e dei piedi, soprattutto sulla loro superficie dorsale, dovuta all'ipertrofia del tessuto connettivo. Si associa un aumento della lassità dei tessuti molli alla base delle unghie, che divengono più "spugnosi". L'ippocratismo digitale può essere ereditario, idiopatico o acquisito e associato a molte malattie, comprese le cardiopatie cianogene (vedi oltre), l'endocardite batterica e numerose patologie polmonari (per es., il carcinoma polmonare primitivo o metastatico, le bronchiectasie, l'ascesso polmonare, la fibrosi cistica e il mesotelioma), come pure ad alcune patologie dell'apparato gastroenterico (per es., le malattie infiammatorie intestinali e la cirrosi epatica). In alcuni casi è di natura occupazionale, come nei lavoratori che fanno uso di martelli pneumatici.

Nei pazienti con carcinoma polmonare primitivo o metastatico, mesotelioma, bronchiectasie o cirrosi epatica l'ippocratismo digitale può associarsi a *osteoartropatia ipertrofica*: in questa condizione l'apposizione subperiostale a livello distale delle diafisi delle ossa lunghe degli arti provoca dolore e modificazioni simmetriche simil-artritiche a livello delle spalle, delle ginocchia, delle caviglie, dei polsi e dei gomiti. La diagnosi di osteoartropatia ipertrofica può essere confermata dall'indagine radiografica. Sebbene il meccanismo dell'ippocratismo digitale non sia stato chiarito, sembra essere correlato a una sostanza umorale in grado di causare vasodilatazione a livello dei segmenti più distali delle dita.

BIBLIOGRAFIA

Fawcett RS et al: Nail abnormalities: Clues to systemic disease. Am Fam Physician 69:1417, 2004

Giordano FJ: Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. J Clin Invest 115:500, 2005

Griffey RT et al: Cyanosis. J Emerg Med 18:369, 2000

Hackett PH, Roach RC: Current concepts: High altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001

Levy MM: Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. Chest 128(Suppl 2):547S, 2005

Michiels C: Physiological and pathological responses to hypoxia. Am J Pathol 164:1875, 2004

Tsai BM et al: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in cardiothoracic surgery: Basic mechanisms to potential therapies. Ann Thorac Surg 78:360, 2004

36 Edema

Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

Con il termine *edema* si definisce un aumento di volume dei liquidi interstiziali che può raggiungere parecchi litri prima di dar luogo ad alterazioni clinicamente evidenti; la comparsa di edema manifesto è quindi generalmente preceduta da una fase di aumento del peso corporeo di parecchi chilogrammi; in un paziente leggermente edematoso, d'altro canto, è necessario un analogo calo ponderale, ottenuto mediante diuresi, prima che si raggiunga il cosiddetto "peso secco". Con il termine *anasarca* si intende una condizione di edema massivo generalizzato. L'*ascite* (Cap. 44) e l'*idrotorace* sono considerati forme particolari di edema, dovute all'accumulo di liquidi, rispettivamente nei cavi peritoneale e pleurico.

In base all'eziopatogenesi, l'edema può essere distrettuale o diffuso; nella forma generalizzata lo si riconosce per la comparsa di gonfiore al volto, più evidente nelle regioni periorbitali, nonché per la persistenza dell'impronta lasciata sulla cute dalla pressione digitale (edema con fovea). Quando è di modesta entità l'edema può essere riconosciuto per l'impronta che il bordo dello stetoscopio, dopo che è stato rimosso, lascia per qualche minuto sulla cute del torace. Quando un paziente riferisce che un anello gli si adatta al dito meno facilmente che in passato e che ha difficoltà a calzare le scarpe, specialmente di sera, può essere presente edema.

PATOGENESI
Circa un terzo dell'acqua totale corporea è contenuta nello spazio extracellulare; circa il 75% di quest'ultimo è liquido interstiziale e il rimanente è plasma.

Forze di Starling Le forze che regolano la distribuzione dei liquidi nell'ambito delle due componenti del compartimento extracellulare sono spesso definite come *forze di Starling*. La pressione idrostatica all'interno dei vasi e quella colloido-osmotica nel liquido interstiziale tendono a promuovere lo spostamento dei liquidi dai vasi verso lo spazio extravascolare; al contrario, la pressione colloido-osmotica delle proteine plasmatiche e la pressione idrostatica del liquido interstiziale, nota come *tensione tissutale*, spingono i liquidi nel compartimento vascolare.

Di conseguenza l'effetto finale delle forze in gioco è quello di rimuovere acqua e soluti diffusibili, in corrispondenza del tratto arteriolare dei capillari, dal letto vascolare. I liquidi vengono poi riconvogliati nel sistema vascolare, dallo spazio interstiziale, a livello dell'estremità venosa dei capillari e attraverso i linfatici. A meno che non vi siano ostruzioni linfatiche, il flusso linfatico aumenta se si verifica un passaggio effettivo di liquidi dal compartimento vascolare all'interstizio. In genere esiste un equilibrio tra le forze tale da mantenere invariata l'ampiezza dei compartimenti intravascolare e interstiziale, pur essendo consentiti ampi scambi fra i due. Se, tuttavia, il gradiente della pressione idrostatica o della pressione oncotica risulta alterato in modo significativo, si verifica uno spostamento effettivo di liquidi da un compartimento all'altro dello spazio extracellulare. Lo sviluppo dell'edema dipende quindi da una o più alterazioni delle forze di Starling, la cui sommatoria causa un movimento effettivo di liquidi dal sistema vascolare all'interstizio oppure in una cavità corporea.

Un aumento della pressione capillare responsabile di edema può verificarsi per aumento della pressione venosa dovuto a un'ostruzione locale del drenaggio venoso. Tale aumento può essere generalizzato, come in caso di insufficienza cardiaca congestizia (vedi oltre). Le forze di Starling risultano sbilanciate quando la pressione colloido-osmotica del plasma si abbassa per l'intervento di qualsiasi fattore in grado di causare una grave ipoalbuminemia, come avviene in caso di eccesso di sali, negli stati di malnutrizione, nell'insufficienza epatica, nelle condizioni di aumentato catabolismo e nei casi in cui vi è una perdita di proteine attraverso le urine o il tratto gastroenterico. L'edema può essere localizzato a una estremità quando la pressione venosa è elevata per una tromboflebite unilaterale (vedi oltre).

Alterazioni dei capillari L'edema può anche comparire per alterazioni dell'endotelio dei capillari che aumentino la loro permeabilità e consentano in tal modo il passaggio di proteine nel compartimento interstiziale. Il danneggiamento della parete dei capillari può essere provocato da agenti chimici e batterici, così come da traumi termici o meccanici. L'aumento della permeabilità capillare può anche essere conseguenza di una reazione di ipersensibilità, come avviene tipicamente nelle lesioni su base immunitaria. La lesione dell'endotelio dei capillari è presumibilmente la causa dell'edema di tipo infiammatorio, che non mantiene l'impronta, è generalmente localizzato e si associa ad altri segni tipici dell'infiammazione: rossore, calore e gonfiore.

Riduzione del volume arterioso effettivo In molte forme di edema, l'effettivo volume di sangue arterioso, un parametro che rappresenta il riempimento dell'albero arterioso, è ridotto. Un ridotto riempimento dell'albero arterioso può essere causato da una riduzione della gittata cardiaca e/o delle resistenze vascolari sistemiche. Come conseguenza dello scarso riempimento, viene attivata una serie di risposte fisiologiche mirate a ristabilire l'effettivo volume arterioso. Un elemento chiave di tali risposte è la ritenzione di sali e quindi di liquidi, che alla fine conduce all'edema.

Fattori renali e sistema renina-angiotensina-aldosterone (Vedi anche Cap. 336). Nell'analisi finale, la ritenzione renale di Na^+ è centrale nello sviluppo di edema generalizzato. Il diminuito flusso sanguigno renale, caratteristico degli stati in cui l'effettivo volume ematico arterioso è ridotto, è tradotto dalle cellule iuxtaglomerulari renali (cellule mioepiteliali specializzate che circondano le arteriole afferenti) in un segnale per un aumentato rilascio di renina (Cap. 336). La renina è un enzima con una massa molecolare di circa 40 000 Da che agisce sul suo substrato, l'angiotensinogeno, un'α_2-globulina sintetizzata dal fegato, per rilasciare l'angiotensina I, un decapeptide, che viene poi scisso in angiotensina II (AII), un octapeptide. L'AII ha proprietà vasocostrittive generalizzate; è soprattutto attiva sulle arteriole efferenti. Questa costrizione arteriolare efferente riduce la pressione idrostatica nei capillari peritubulari, mentre l'aumentata frazione di filtrazione aumenta la pressione colloido-osmotica in tali vasi, potenziando pertanto il riassorbimento di sali e di liquidi nel tubulo prossimale, così come nel tratto ascendente dell'ansa di Henle.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) è da lungo tempo riconosciuto come un sistema ormonale; tuttavia, esso opera anche localmente. L'AII prodotta all'interno del rene contribuisce alla costrizione arteriolare glomerulare efferente, e questo segnale di ritorno tubuloglomerulare causa ritenzione di sali e di liquidi. Questi effetti renali dell'AII sono mediati dall'attivazione dei recettori AII di tipo I, che possono essere bloccati da specifici antagonisti (i bloccanti dei recettori dell'angiotensina [*angiotensin receptor blockers*, ARB]).

I meccanismi responsabili dell'aumentato rilascio di renina quando il flusso ematico renale è ridotto comprendono: 1) una risposta del barocettore in cui la perfusione renale ridotta risulta in un incompleto riempimento delle arteriole renali e in un diminuito stiramento delle cellule iuxtaglomerulari, un segnale che aumenta la produzione e/o il rilascio di renina; 2) la ridotta filtrazione glomerulare, che abbassa il carico di NaCl che raggiunge i tubuli renali distali e la macula densa. Queste sono cellule dei tubuli contorti distali che agiscono come chemorecettori e che stimolano le vicine cellule iuxtaglomerulari a secernere renina; 3) attivazione dei recettori beta-adrenergici nelle cellule iuxtaglomerulari da parte del sistema nervoso simpatico e dalle catecolamine circolanti, che stimola anche il rilascio di renina. Questi tre meccanismi generalmente agiscono in sinergia per potenziare la ritenzione di Na^+ e quindi contribuire alla formazione di edema.

L'AII che entra nella circolazione sistemica stimola la produzione di aldosterone dalla zona glomerulare della corteccia surrenale. L'aldosterone a sua volta potenzia il riassorbimento di Na^+ (e l'escrezione di K^+) dai tubuli collettori. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, non solo la produzione di aldosterone è elevata, ma è prolungata la sua emivita biologica, che aumenta ulteriormente i livelli plasmatici dell'ormone. Una riduzione del flusso ematico epatico, soprattutto durante esercizio, è responsabile del ridotto catabolismo epatico di aldosterone. L'attivazione del sistema RAA è più evidente nelle fasi precoci di insufficienza cardiaca acuta grave, ed è meno intensa nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, stabile e compensata.

Sebbene nell'insufficienza cardiaca e in altri stati edematosi siano secrete maggiori quantità di aldosterone e nonostante il blocco dell'azione dell'aldosterone da parte dello spironolattone (un antagonista dell'aldosterone) o dell'amiloride (un bloccante i canali epiteliali di Na^+) spesso provochi una diuresi moderata negli stati edematosi, livelli stabilmente elevati di aldosterone (o di altri mineralcorticoidi) non sempre producono uno stato di edema, come dimostrato dalla mancanza di un'effettiva ritenzione di liquidi in molti casi di iperaldosteronismo primitivo (Cap. 336). Inoltre, è stato dimostrato che i soggetti sani, anche quando vengono sottoposti a terapie prolungate con un potente mineralcorticoide come il desossicorticosterone acetato o il fluoroidrocortisone, manifestano una ritenzione idrosalina che tende a risolversi col tempo, nonostante l'esposizione continua allo steroide (fenomeno di "fuga dei mineralcorticoidi").

L'incapacità di soggetti normali che ricevono alte dosi di mineralcorticoidi di accumulare grandi quantità di liquidi e di sviluppare edema si attua probabilmente tramite un aumento della quota di filtrato glomerulare (natriuresi pressoria) e attraverso l'azione di una o più sostanze natriuretiche (vedi oltre). Nei pazienti edematosi la secrezione continua di aldosterone può assumere maggiore importanza nella ritenzione di liquidi, perché questi pazienti non sono generalmente in grado di compensare la riduzione del volume ematico arterioso effettivo e, di conseguenza, non sviluppano natriuresi pressoria.

Arginina vasopressina (Vedi anche Cap. 334) L'arginina vasopressina (AVP) è secreta in risposta all'aumento della concentrazione osmolare intracellulare; essa, stimolando i recettori V_2, aumenta il riassorbimento di acqua libera da parte del tubulo renale distale e del dotto collettore, incrementando così il contenuto idrico corporeo totale. L'AVP circolante è aumentata in molti pazienti con insufficienza cardiaca, in risposta a uno stimolo non osmotico associato a una riduzione del volume ematico arterioso effettivo; in questi pazienti non si osserva il normale decremento della AVP con la riduzione dell'osmolalità, il che contribuisce all'iponatriemia e alla formazione degli edemi.

Endotelina L'endotelina è un peptide dotato di potente attività vasocostrittrice, la cui concentrazione risulta elevata nell'insufficienza cardiaca, il che contribuisce alla vasocostrizione renale, alla ritenzione di Na^+ e all'edema che si osservano in tale condizione.

Peptidi natriuretici La distensione dell'atrio e/o un sovraccarico di sodio provocano il rilascio in circolo del peptide natriuretico atriale (*atrial natriuretic peptide*, ANP), un polipeptide il cui precursore, a elevato peso molecolare, è contenuto nei granuli secretori delle miocellule atriali. Il rilascio di ANP causa: 1) escrezione di sodio e acqua mediante aumento della velocità di filtrazione glomerulare, inibizione del riassorbimento di sodio nei dotti collettori delle papille e inibizione del rilascio di renina e aldosterone; 2) vasodilatazione arteriolare e venosa, antagonizzando l'azione vasocostrittrice di AII, AVP e della stimolazione simpatica. Pertanto, l'ANP è in grado di antagonizzare la ritenzione di sodio e il rialzo pressorio in condizioni di ipervolemia.

Il peptide natriuretico cerebrale (*brain natriuretic peptide*, BNP), simile al precedente anche nel meccanismo d'azione, è immagazzinato principalmente nel miocardio ventricolare ed è liberato in seguito all'aumento della pressione ventricolare diastolica. Nell'insufficienza cardiaca congestizia e nella cirrosi con ascite i livelli sierici di ANP e BNP sono elevati, ma non tanto da prevenire la formazione degli edemi. Inoltre negli stati edematosi, in particolare nell'insufficienza cardiaca, è stata dimostrata una resistenza anormale all'azione dei peptidi natriuretici.

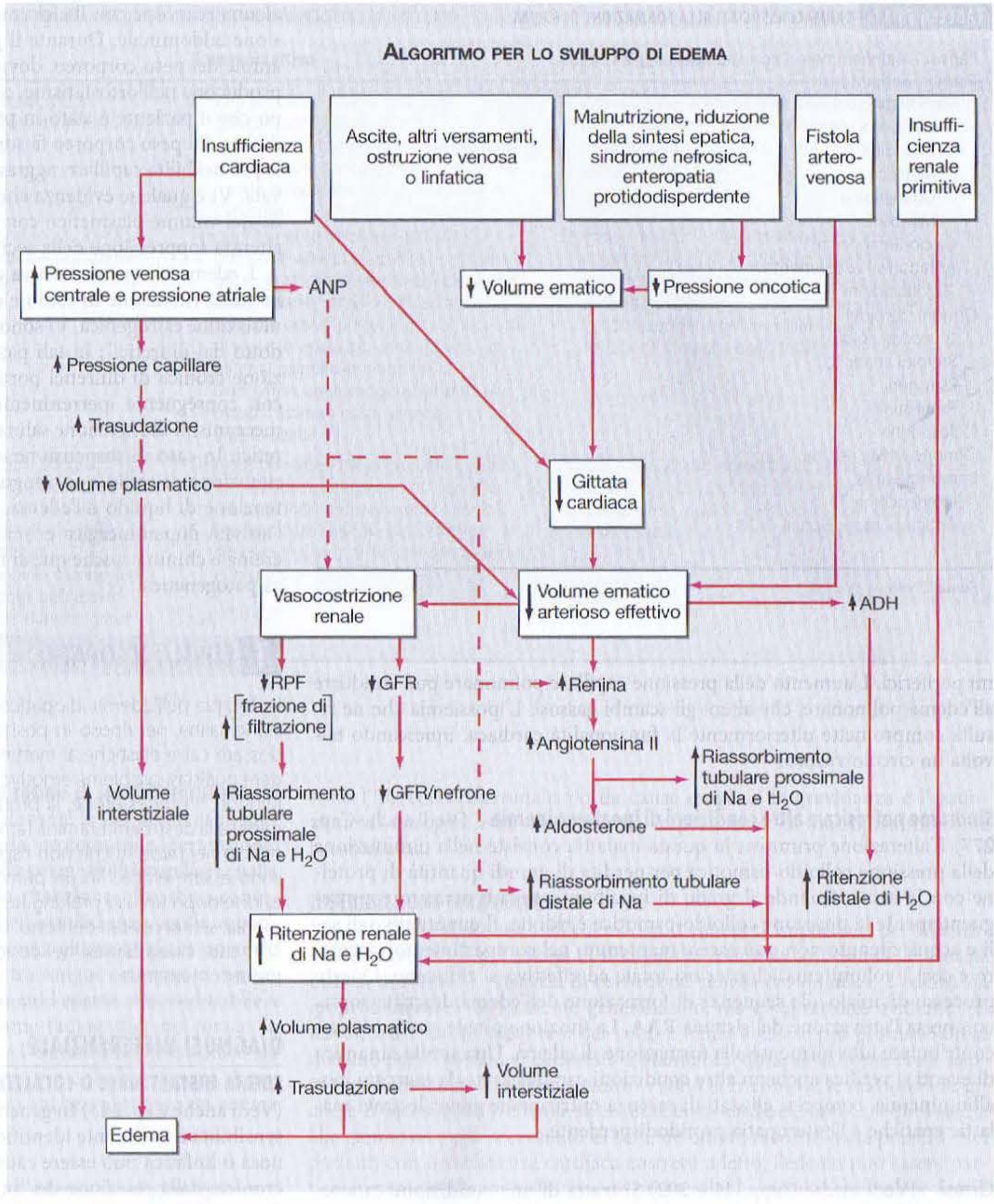


FIGURA 36-1 Sequenza di eventi che porta alla ritenzione idrosalina e alla formazione dell'edema. ANP, peptide natriuretico atriale; RPF, flusso plasmatico renale; GFR, tasso di filtrazione glomerulare; ADH, ormone antidiuretico. Le linee tratteggiate indicano le influenze inibitorie.

CAUSE CLINICHE DI EDEMA

Ostacolo al drenaggio venoso (e linfatico) di un arto In questa condizione la pressione idrostatica nel distretto capillare a monte dell'ostruzione aumenta e determina quindi un passaggio maggiore, rispetto alla norma, di liquidi dallo spazio vascolare a quello interstiziale; poiché anche la via di drenaggio alternativa (cioè quella dei vasi linfatici) può essere ostruita, ne consegue un aumento del volume dei liquidi interstiziali nell'arto compromesso. Nell'arto colpito la tensione tissutale aumenta fino ad arrivare a bilanciare l'alterazione primitiva delle forze di Starling, interrompendo così l'accumulo di liquidi: il risultato di questi processi è un aumento distrettuale del volume dei fluidi interstiziali che causa edema locale. Lo spostamento di liquido a un arto può avvenire a spese del volume ematico nel resto dell'organismo, riducendo pertanto l'effettivo volume ematico arterioso e conducendo a una ritenzione di NaCl e di acqua finché il deficit del volume plasmatico non viene corretto. Questa stessa successione di eventi si verifica nell'ascite e nell'idrotorace, circostanze nelle quali i liquidi vengono sequestrati o si accumulano negli spazi cavitari, portando a una deplezione del volume intravascolare e a una conseguente ritenzione idrosalina, come già descritto.

Insufficienza cardiaca congestizia (Vedi anche Cap. 227) In questa malattia l'incompleto svuotamento sistolico dei ventricoli e/o l'alterazione del rilassamento ventricolare (diastole) determinano un accumulo di sangue nel circolo venoso a spese del volume arterioso, innescando così la sequenza di eventi già esposti (Fig. 36-1). Nell'insufficienza cardiaca di grado lieve basta che aumenti di poco la quantità di liquidi ritenuti per compensare il deficit di volume arterioso; a questo punto si può stabilire una nuova condizione di equilibrio poiché, secondo la legge di Starling relativa al cuore, entro certi limiti un aumento del volume ventricolare diastolico determina una contrazione più valida e ripristina la gittata cardiaca. Tuttavia, se la cardiopatia è più grave la ritenzione di liquidi continua e si crea una situazione di stasi nel circolo venoso. In seguito alla diminuzione della gittata cardiaca si ha una riduzione dell'inibizione del centro vasomotore mediata dai barocettori: le fibre nervose vasocostrittrici renali e il sistema RAA vengono attivati, causando ritenzione di acqua e sodio.

Lo svuotamento ventricolare parziale (insufficienza cardiaca sistolica) e/o il rilassamento ventricolare incompleto (insufficienza ventricolare diastolica) possono entrambi portare a un aumento della pressione ventricolare diastolica. Se la compromissione funzionale cardiaca coinvolge primariamente il ventricolo destro, si può produrre un incremento pressorio nel letto venoso e capillare sistemico, aumentando di conseguenza la trasudazione di liquido nello spazio interstiziale e favorendo la formazione di edemi periferici. L'innalzamento della pressione venosa sistemica si trasmette al dotto toracico con conseguente riduzione del drenaggio linfatico e aggravamento degli edemi.

Se invece la compromissione funzionale cardiaca (svuotamento ventricolare parziale e/o inadeguato rilasciamento) coinvolge primitivamente il ventricolo sinistro, allora aumentano le pressioni venosa e capillare polmonare e si innalza anche la pressione dell'arteria polmonare. Ciò, a sua volta, si traduce in un difficoltoso svuotamento sistolico ventricolare destro con aumento della pressione diastolica ventricolare destra e delle pressioni venosa centrale e sistemica: aumenta così la probabilità che si sviluppino ede-

TABELLA 36-1 FARMACI ASSOCIATI ALLA FORMAZIONE DI EDEMA

Farmaci antinfiammatori non steroidei
Farmaci antipertensivi
Vasodilatatori diretti delle arterie e delle arteriole
Idralazina
Clonidina
Metildopa
Guanetidina
Minoxidil
Calcio-antagonisti
Antagonisti α-adrenergici
Tiazolidindioni
Ormoni steroidei
Glucocorticoidi
Steroidi anabolici
Estrogeni
Progestinici
Ciclosporina
Ormone della crescita
Immunoterapici
Interleuchina 2
Anticorpi monoclonali OKT3

Fonte: Chertow.

mi periferici. L'aumento della pressione capillare polmonare può condurre all'edema polmonare, che altera gli scambi gassosi. L'ipossiemia che ne risulta compromette ulteriormente la funzionalità cardiaca, innescando talvolta un circolo vizioso.

Sindrome nefrosica e altre condizioni di ipoalbuminemia (Vedi anche Cap. 277) L'alterazione primitiva in questa malattia consiste nella diminuzione della pressione colloido-osmotica per perdita di grandi quantità di proteine con le urine. Quando il grado di ipoalbuminemia è marcato e conseguentemente la pressione colloido-osmotica è ridotta, il quantitativo di sali e acqua ritenuto non può essere mantenuto nel compartimento vascolare e così i volumi ematici arteriosi totale ed effettivo si riducono. Questo processo dà inizio alla sequenza di formazione dell'edema descritta sopra, compresa l'attivazione del sistema RAA. La funzione renale compromessa contribuisce ulteriormente alla formazione di edema. Una simile dinamica di eventi si verifica anche in altre condizioni caratterizzate da *marcata* ipoalbuminemia, compresi gli stati di carenza nutrizionale grave, le gravi malattie epatiche e l'enteropatia protidodisperdente.

Cirrosi (Vedi anche Capp. 44 e 302) Si tratta di una condizione caratterizzata da un blocco del flusso venoso epatico, che a sua volta causa un'espansione del volume ematico splancnico e l'incremento della formazione di linfa epatica; l'ipertensione intraepatica è un potente stimolo alla ritenzione renale di Na^+ e alla diminuzione del volume arterioso effettivo. Queste alterazioni sono spesso complicate dall'ipoalbuminemia secondaria alla riduzione della sintesi epatica di albumina, così come da vasodilatazione sistemica che riduce ulteriormente il volume ematico arterioso effettivo, inducendo l'attivazione del sistema RAA, delle fibre simpatiche renali e di altri meccanismi di ritenzione idrosalina. L'insufficiente metabolizzazione epatica dell'aldosterone provoca un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tale ormone. Inizialmente l'eccesso di liquido interstiziale è localizzato a monte del sistema venoso portale congesto e dei linfatici epatici ostruiti e si accumula, quindi, nella cavità peritoneale (ascite; Cap. 44); negli stadi più avanzati della malattia, specie se è presente ipoalbuminemia marcata, possono comparire anche edemi periferici. Nella cirrosi l'eccessiva produzione di prostaglandine (PGE_2 e PGI_2) comporta una riduzione della ritenzione di Na^+: quando la sintesi di tali sostanze è inibita dai farmaci antinfiammatori non steroidei, la funzione renale peggiora e aumenta la ritenzione di sodio.

Edema indotto da farmaci Un gran numero di farmaci ampiamente utilizzati può causare edema (Tab. 36-1) attraverso diversi i meccanismi: vasocostrizione renale (farmaci antinfiammatori non steroidei e ciclosporina); dilatazione arteriolare (vasodilatatori); aumentato riassorbimento renale di sodio (ormoni steroidei); danno capillare (interleuchina 2).

Edema idiopatico Questa sindrome, che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile, è caratterizzata dalla comparsa periodica di edema, senza alcuna relazione con il ciclo mestruale, frequentemente associato a distensione addominale. Durante il giorno si registrano oscillazioni abbastanza ampie del peso corporeo, dovute alla ritenzione di sodio e di acqua che si producono nell'ortostatismo, con incrementi nell'ordine di kilogrammi, dopo che il paziente è stato in piedi per molte ore. Questa estesa variabilità diurna del peso corporeo fa supporre che vi sia un aumento fluttuante della permeabilità capillare, aggravato anche dalla temperatura ambientale elevata. Vi è qualche evidenza che in questa condizione vi sia una diminuzione del volume plasmatico con conseguente attivazione del sistema RAA e alterata soppressione della secrezione di AVP.

L'edema idiopatico non va confuso con l'edema ciclico o premestruale, in cui la ritenzione di sodio e di acqua può essere dovuta all'eccessiva stimolazione estrogenica. Vi sono anche casi in cui l'edema sembra essere "indotto dai diuretici"; in tali pazienti è stato postulato che la somministrazione cronica di diuretici porti a una lieve riduzione del volume ematico con conseguente iperreninemia cronica e iperplasia iuxtaglomerulare. I meccanismi di ritenzione salina sembrano superare gli effetti diretti dei diuretici. In caso di sospensione *acuta* dei diuretici, i fattori che inducono la ritenzione di sodio non vengono più antagonizzati, inducendo così la ritenzione di liquido e l'edema. Sono state osservate una diminuzione dell'attività dopaminergica e una riduzione dell'escrezione urinaria di callicreina e chinina: anche questi fenomeni possono avere una loro importanza patogenetica.

T EDEMA IDIOPATICO

La terapia dell'edema idiopatico ciclico consiste in una restrizione dell'assunzione salina, nel riposo in posizione supina per diverse ore al giorno, nell'indossare calze elastiche al mattino prima di alzarsi e nel tentativo di comprendere qualsiasi problema emotivo sottostante. Numerosi farmaci, tra cui gli ACE-inibitori, il progesterone, la bromocriptina (inibitore dei recettori per la dopamina) e la destroamfetamina (amina simpaticomimetica), sono utilizzati con beneficio nei pazienti che non rispondono ai rimedi più semplici. I diuretici possono essere efficaci in un primo momento, ma solitamente perdono la loro azione dopo un uso prolungato: dovrebbero essere quindi utilizzati con parsimonia, se non evitati del tutto. La sospensione della terapia diuretica paradossalmente causa diuresi nel cosiddetto edema "indotto dai diuretici" descritto precedentemente.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

EDEMA DISTRETTUALE O LOCALIZZATO

(Vedi anche Cap. 243) In genere l'edema di natura infiammatoria o da ipersensibilità è facilmente identificabile. L'edema localizzato da ostruzione venosa o linfatica può essere causato da una tromboflebite, da una linfangite cronica, dalla resezione dei linfonodi regionali, dalla filariosi ecc. Il linfedema è difficilmente trattabile, poiché la riduzione del drenaggio linfatico determina un aumento della concentrazione proteica nel liquido interstiziale, circostanza che aggrava la ritenzione dei liquidi.

EDEMA GENERALIZZATO

Le differenze tra le tre cause principali di edema generalizzato sono riportate nella tabella 36-2.

La grande maggioranza dei pazienti con edema generalizzato è affetta da forme avanzate di patologia cardiaca, renale o epatica o da malnutrizione. La diagnosi differenziale dell'edema generalizzato deve pertanto mirare a individuare o a escludere queste differenti condizioni patologiche.

Edema da insufficienza cardiaca (Vedi anche Cap. 227) Il riscontro di una cardiopatia, resa evidente dalla presenza di cardiomegalia e ritmo di galoppo, nonché di segni di insufficienza cardiaca quali la dispnea, la presenza di rantoli basali polmonari, il turgore venoso e l'epatomegalia, fornisce di solito, all'esame clinico, un'indicazione dell'origine cardiaca dell'edema. A scopo diagnostico possono risultare utili tecniche non invasive come l'ecocardiografia. L'edema dell'insufficienza cardiaca si manifesta tipicamente nelle porzioni declivi del corpo.

Edema della sindrome nefrosica (Vedi anche Cap. 277) In questa forma sono documentabili proteinuria massiva (>3,5 g/die), grave ipoalbuminemia (<35 g/l) e talvolta ipercolesterolemia. Questa sindrome può comparire nel decorso di numerose malattie renali, comprese la glomerulonefrite, la glomerulosclerosi diabetica e le reazioni di ipersensibilità. Il riferimento anamnestico di patologia renale pregressa può essere presente o mancare.

TABELLA 36-2 CAUSE PRINCIPALI DI EDEMA GENERALIZZATO: ANAMNESI, ESAME OBIETTIVO E REPERTI DI LABORATORIO

Origine	Anamnesi	Esame obiettivo	Reperti di laboratorio
Cardiaca	Dispnea da sforzo – spesso associata a ortopnea – o dispnea parossistica notturna	Elevata pressione venosa giugulare, galoppo ventricolare (T_3); occasionalmente polso apicale spostato o discinetico; cianosi periferica, estremità fredde, bassa pressione differenziale nei casi gravi	Spesso il rapporto azotemia/creatinimenia è elevato; uricemia elevata; sodiemia spesso diminuita; enzimi epatici occasionalmente elevati con congestione epatica
Epatica	Dispnea non frequente, tranne se associata a un grado significativo di ascite; più spesso storia di abuso di etanolo	Frequentemente associato ad ascite; pressione venosa giugulare normale o bassa; pressione arteriosa più bassa che nelle malattie renali o cardiache; possono essere presenti uno o più segni di malattia epatica cronica (ittero, eritema palmare, contrattura di Dupuytren, angiomi, ginecomastia nei maschi; asterixis e altri segni di encefalopatia	Se grave, riduzione dell'albumina sierica, del colesterolo e di altre proteine epatiche (transferrina, fibrinogeno); enzimi epatici elevati a seconda dell'eziologia e dell'acuzie dell'insulto epatico; tendenza all'ipokaliemia, alcalosi respiratoria; macrocitosi da deficit di folati
Renale	In genere cronico: può associarsi a segni e sintomi di uremia, tra cui mancanza di appetito, alterazioni del gusto (sapore metallico o "di pesce"), alterazione della struttura del sonno, difficoltà di concentrazione, sindrome delle gambe senza riposo o mioclono: la dispnea può essere presente, ma generalmente è meno grave che nell'insufficienza cardiaca	La pressione arteriosa può essere elevata; retinopatia ipertensiva o diabetica in casi specifici; fetore azotemico; può predominare l'edema periorbitale; sfregamenti pericardici nei casi avanzati con uremia	Albuminuria, ipoalbuminemia; talvolta aumento della creatinina sierica e dell'azotemia; iperkaliemia, acidosi metabolica, iperfosfatemia, ipocalcemia, anemia (in genere normocitica)

Nota: T_3, terzo tono cardiaco.
Fonte: Chertow.

Edema da glomerulonefrite acuta e da altre forme di insufficienza renale (Vedi anche Cap. 277) L'edema che insorge durante le fasi acute della glomerulonefrite si associa tipicamente a ematuria, proteinuria e ipertensione. Anche se è stato dimostrato un aumento della permeabilità capillare, nella maggior parte dei casi l'edema è dovuto alla ritenzione idrosalina conseguente all'insufficienza renale. A differenza dell'insufficienza cardiaca congestizia, questa condizione è caratterizzata da una gittata cardiaca normale o aumentata e da una differenza di ossigeno tra sangue arterioso e venoso misto che risulta nella norma. Nei pazienti in cui l'edema è riconducibile a insufficienza renale si dimostra spesso, all'esame radiografico del torace, la presenza di congestione polmonare prima che l'ingrandimento cardiaco sia significativo; è possibile, tuttavia, che essi non presentino ortopnea. I pazienti con insufficienza renale *cronica* possono anche sviluppare un edema da ritenzione idrosalina renale primitiva.

Edema della cirrosi (Vedi anche Cap. 302) L'edema di origine epatica è caratterizzato dalla presenza di ascite, dai parametri clinici e biochimici di epatopatia e dai segni della malattia epatica (circoli venosi collaterali, ittero e nevi a stella). L'ascite (Cap. 44) è spesso refrattaria al trattamento in quanto si genera per l'effetto globale dell'ostacolo al drenaggio linfatico epatico, dell'ipertensione portale e dell'ipoalbuminemia. In questi pazienti l'edema può comparire anche in altre sedi a causa dell'ipoalbuminemia. Inoltre l'accumulo di liquido ascitico, aumentando la pressione intraaddominale, può ostacolare il ritorno venoso dagli arti inferiori e indurre la comparsa di edema in queste regioni.

Edema da malnutrizione Un apporto dietetico inadeguato per un lungo periodo può causare ipoproteinemia e edema. Quest'ultimo può essere aggravato se coesiste una cardiopatia da beri-beri, anch'essa a base nutrizionale, nella quale la presenza di fistole arterovenose multiple periferiche determina una diminuzione della perfusione sistemica reale e del volume ematico arterioso effettivo, aumentando la formazione dell'edema (Cap. 71). Quando questi soggetti cronicamente denutriti iniziano ad alimentarsi regolarmente, l'edema diviene ancora più intenso. Con l'ingestione di una maggiore quantità di cibo può infatti aumentare la quantità di NaCl introdotto, che viene quindi ritenuto insieme all'acqua. L'edema cosiddetto "da rialimentazione" può anche essere legato a un aumento del rilascio di insulina, che incrementa direttamente il riassorbimento tubulare di sodio. Nell'edema da denutrizione è possibile che, oltre all'ipoalbuminemia, siano coinvolti anche l'ipokaliemia e deficit calorici.

Altre cause di edema Fra queste vi è l'ipotiroidismo, nel quale l'edema (mixedema) è tipicamente localizzato alle regioni pretibiali e può essere associato a edema periorbitale. Altre condizioni potenzialmente edemigene sono l'ipercorticosurrenalismo da cause esogene, la gravidanza e l'assunzione di estrogeni e di vasodilatatori, in particolare di diidropiridine come la nifedipina.

DISTRIBUZIONE DELL'EDEMA

Le sedi di distribuzione dell'edema sono elementi importanti per identificarne la causa. Così, l'edema di una gamba o di una o entrambe le braccia indica, di solito, la presenza di ostruzione venosa e/o linfatica. L'edema da ipoproteinemia è tipicamente generalizzato, ma è soprattutto evidente nei tessuti molli delle palpebre e del volto e tende a essere più pronunciato al mattino per la posizione clinostatica mantenuta durante la notte. Fra le cause meno frequenti di edema al volto vi sono la trichinosi, le reazioni allergiche e il mixedema. L'edema da insufficienza cardiaca, invece, è prevalente alle gambe ed è più accentuato di sera, un effetto favorito dalla postura. Nei pazienti con insufficienza cardiaca costretti a letto, l'edema può essere particolarmente evidente nella regione presacrale. La paralisi muscolare determina una riduzione del drenaggio linfatico e venoso nel lato leso e può essere responsabile di edema monolaterale.

ALTRI ELEMENTI DIAGNOSTICI UTILI

Il colore, lo spessore e la sensibilità della cute sono elementi significativi. Il riscontro di un'iperestesia e di un aumento della temperatura cutanea localizzati depone per la presenza di un processo infiammatorio. Una cianosi distrettuale può essere espressione di un'ostruzione venosa. Negli individui che hanno presentato ripetuti episodi di edema prolungato, la cute sovrastante la zona interessata può essere ispessita, dura e spesso anche arrossata.

Nella valutazione dell'edema è importante la misurazione della pressione venosa. L'aumento della pressione venosa in un distretto è indicativa di ostruzione venosa localizzata. L'aumento generalizzato della pressione venosa sistemica suggerisce, in genere, la presenza di insufficienza cardiaca congestizia. Solitamente si può riconoscere un aumento significativo della pressione venosa dal grado di inclinazione necessario per far collabire le vene del collo (Cap. 220). Nei pazienti con ostruzione della vena cava superiore l'edema è limitato al volto, al collo e agli arti superiori, cioè dove la pressione venosa è elevata in rapporto a quella degli arti inferiori. Nei pazienti che presentano edemi imponenti agli arti inferiori e ascite, la misurazione della pressione venosa agli arti superiori permette una diagnosi differenziale, essendo questa elevata se l'edema è di origine cardiaca (per es., nell'insufficienza cardiaca in stadio avanzato, nella pericardite costrittiva e nella stenosi della tricuspide) e normale nell'edema secondario a cirrosi. Una grave insufficienza cardiaca può causare ascite, che può essere distinta dall'ascite secondaria a cirrosi epatica in base alla pressione delle vene giugulari, elevata nell'insufficienza cardiaca e bassa o normale nella cirrosi.

La determinazione dell'albuminemia contribuisce notevolmente al riconoscimento di quelle condizioni di edema dovute, almeno in parte, alla diminuzione della pressione colloidoosmotica intravascolare. La presenza di proteinuria è un indizio utile. L'assenza di proteinuria esclude una sindrome nefrosica, ma non può escludere altre cause di insufficienza renale. Nei pazienti cardiopatici una proteinuria in tracce o modesta è un reperto consueto.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Edema

La prima domanda che ci si deve porre è se l'edema è circoscritto o generalizzato. Se è localizzato, bisogna focalizzare l'attenzione sui fenomeni che possono averlo causato. Se l'edema è generalizzato, occorre prima di tutto verificare se il paziente presenta un'ipoalbuminemia di una marcata entità (per es., <25 g/l). In tal caso l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'analisi delle urine e altri dati di laboratorio possono essere utili nella diagnosi differenziale fra cirrosi, grave stato di malnutrizione, gastroenteropatia protidodisperdente o sindrome nefrosica. Se non è presente ipoalbuminemia, si deve valutare se esistono segni di insufficienza cardiaca congestizia tali da giustificare l'edema generalizzato. Infine, si deve accertare se la diuresi del paziente sia quantitativamente adeguata o se vi sia oliguria o addirittura anuria. **Queste alterazioni sono trattate nei capitoli 45, 273 e 274.**

BIBLIOGRAFIA

Abassi ZA et al: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation, in *The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 777–856

Chertow GM: Approach to the patient with edema, in *Cardiology for the Primary Care Physician*, 2d ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp 117–128

Diskin CJ et al: Edema, oncotic pressure, and free entropy: Novel considerations for treatment of edema through attention to thermodynamics. Nephron 78:131, 1998

McCullough JC: Renal disorders and heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

O'Brien JG et al: Treatment of edema. Am Fam Physician 71:2111, 2005

Streeten DH: Idiopathic edema. Pathogenesis, clinical features, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 24:531, 1995

37 Palpitazioni

Joseph Loscalzo

Le palpitazioni sono estremamente comuni tra i pazienti che si presentano ai loro curanti e possono essere definite come una sensazione intermittente di "battito", "percussione" e "vibrazione" del torace. Questa sensazione può essere intermittente o persistente, e sia regolare che irregolare. La maggior parte dei pazienti interpreta le palpitazioni come una non comune consapevolezza del battito cardiaco e si preoccupa soprattutto quando percepisce che il battito cardiaco è "saltato" o "mancato". Le palpitazioni vengono spesso notate quando il paziente è a riposo, durante il quale gli altri stimoli sono minimi. La palpitazioni associate alla posizione possono riflettere un'anomalia strutturale cardiaca (per es., mixoma atriale) o adiacente (per es., massa mediastinica) al cuore.

Le palpitazioni – in base a un'ampia casistica – sono scatenate da cause cardiache (43%), psichiatriche (31%), miste (10%) o sconosciute (16%). Le cause cardiache includono le contrazioni atriali e ventricolari premature, le aritmie sopraventricolari e ventricolari, il prolasso della valvola mitrale, il rigurgito aortico e il mixoma atriale. Le palpitazioni intermittenti sono comunemente causate da contrazioni atriali o ventricolari premature: il battito postextrasistolico è percepito dal paziente per un aumento della dimensione di fine diastole ventricolare che segue la pausa compensatoria del ciclo cardiaco e l'aumentata forza di contrazione (*potenziamento postextrasistolico*) di tale battito. Le palpitazioni regolari e persistenti possono essere causate da tachicardia regolare sopraventricolare e ventricolare (Cap. 226). Le palpitazioni irregolari e persistenti possono essere causate da fibrillazione atriale.

È importante notare che la maggior parte delle aritmie non sono associate a palpitazioni. Nei casi in cui lo sono, è spesso utile sia chiedere al paziente di "riconoscere" il ritmo delle palpitazioni sia rilevare il polso del paziente durante le palpitazioni. In genere, gli stati cardiovascolari iperdinamici causati da stimolazione catecolaminica da esercizio, stress, o feocromocitoma possono indurre palpitazioni. Inoltre, l'allargamento ventricolare da rigurgito aortico e il precordio iperdinamico che ne consegue inducono frequentemente la sensazione di palpitazioni. Altri fattori che potenziano la forza di contrazione miocardica, tra cui il tabacco, la caffeina, l'aminofillina, l'atropina, la tiroxina, la cocaina, e le amfetamine possono causare palpitazioni.

Le cause psichiatriche di palpitazioni comprendono gli attacchi di panico, gli stati ansiosi e la somatizzazione, da soli o in combinazione. I pazienti con cause psichiatriche delle palpitazioni riportano più comunemente una maggiore durata della sensazione (>15 min), mentre pazienti le cui palpitazioni sono dovute ad altre cause riferiscono più comunemente altri sintomi di accompagnamento. Altre cause di palpitazioni possono essere la tireotossicosi, assunzione di farmaci (vedi sopra) ed etanolo, contrazioni spontanee dei muscoli scheletrici della gabbia toracica, il feocromocitoma e la mastocitosi sistemica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Palpitazioni

L'obiettivo principale nella valutazione del paziente con palpitazioni è quello di determinare se il sintomo è causato da un'aritmia che pone il paziente a rischio di morte. I pazienti con malattia coronarica preesistente o con fattori di rischio per malattia coronarica sono a maggiore rischio di aritmie ventricolari quali cause di palpitazioni. In aggiunta, l'associazione di palpitazioni con altri sintomi che depongono per una compromissione emodinamica, compresa la sincope, o una sensazione di leggerezza, supportano la diagnosi. Le palpitazioni causate da tachiaritmie persistenti nei pazienti con malattia coronarica possono essere accompagnate da angina pectoris o dispnea. Nei pazienti con disfunzione ventricolare (sistolica o diastolica), stenosi aortica, miocardiopatia ipertrofica o stenosi mitralica, con o senza malattia coronarica, le palpitazioni possono essere accompagnate da dispnea da aumentata pressione atriale sinistra o dei capillari polmonari.

Le caratteristiche chiave dell'esame obiettivo che aiuteranno a confermare o smentire la presenza di aritmia come causa di palpitazioni e le sue conseguenze emodinamiche comprendono la rilevazione dei segni vitali, la valutazione del polso e della pressione venosa giugulare, e l'auscultazione del torace e del precordio. Un elettrocardiogramma a riposo può essere usato per porre la diagnosi. Se è l'esercizio fisico a indurre l'aritmia e le palpitazioni, l'elettrocardiogramma sotto sforzo può essere utile ai fini diagnostici. Se l'aritmia è abbastanza infrequente, dovrebbero essere impiegati altri metodi, tra cui il monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma (Holter); il monitoraggio telefonico, attraverso cui il paziente può trasmettere una registrazione elettrocardiografica durante la percezione di un'aritmia; la registrazione con *loop recorder* esterni o impiantabili, che possono registrare l'evento, permette un'analisi del tracciato in un secondo tempo.

La maggior parte dei pazienti con palpitazioni non presenta aritmie gravi o malattie cardiologiche organiche sottostanti. Le contrazioni premature atriali o ventricolari benigne occasionali possono spesso essere trattate con una terapia con beta-bloccanti, sempre qualora esse rechino una sensazione di malessere al paziente. Le palpitazioni scatenate da alcol, tabacco o da consumo di droghe vanno trattate con l'astensione da tali sostanze, mentre quelle causate da agenti farmacologici andrebbero gestite valutando eventuali terapie alternative. La cause psichiatriche di palpitazioni possono trarre beneficio da terapie cognitive o farmacologiche. Il medico dovrebbe riconoscere che le palpitazioni sono quantomeno fastidiose per il paziente, e talvolta allarmanti. Una volta escluse le cause serie dei sintomi, il paziente andrebbe rassicurato sul fatto che le palpitazioni non influenzano negativamente la sua prognosi.

Ringraziamenti

Il Dr. Thomas Lee è stato l'autore di questo capitolo nella precedente edizione, e i suoi contributi alla 16th edizione dell'Harrison sono stati molto importanti.

BIBLIOGRAFIA

Abbott AV: Diagnostic approach to palpitations. Am Fam Physician 71:743, 2005

Pickett CC, Zimetbaum PJ: Palpitations: A proper evaluation and approach to effective medical therapy. Curr Cardiol Rep 7:362, 2005

Weber BE, Kapoor WN: Evaluation and outcomes of patients with palpitations. Am J Med 100:138, 1996

SEZIONE 6 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE GASTROINTESTINALE

38 Disfagia

Raj K. Goyal

La *disfagia* è definita come una sensazione di "blocco" o di ostruzione al passaggio del cibo attraverso la bocca, la faringe o l'esofago. Tuttavia, è spesso utilizzato come termine generico per indicare altri sintomi correlati alla difficoltà di deglutizione. Il termine *afagia* indica una completa ostruzione dell'esofago, che è di solito dovuta al blocco del bolo e rappresenta un'emergenza medica. Una *difficoltà nell'iniziare la deglutizione* si osserva nei disturbi della fase volontaria della deglutizione; tuttavia, una volta iniziata, la deglutizione viene portata a termine normalmente. Con il termine *odinofagia* si intende una deglutizione accompagnata da dolore. Frequentemente, l'odinofagia e la disfagia si manifestano insieme. Il *globo faringeo* è la sensazione di avere un "nodo in gola"; non si incontra, tuttavia, alcuna difficoltà quando si deglutisce. Un *errato tragitto del cibo*, che determina rigurgito nasale e aspirazione di cibo nella laringe e nei polmoni durante la deglutizione, è caratteristico della disfagia orofaringea. La *fagofobia* (ossia la paura di deglutire) e il *rifiuto di deglutire* possono essere presenti nell'isteria, nell'idrofobia, nel tetano e nella paralisi faringea causata dalla paura di aspirazione. Anche stati infiammatori dolorosi che determinano odinofagia possono causare il rifiuto di deglutire. Alcuni pazienti riferiscono di "sentire" il bolo alimentare mentre scende lungo l'esofago. Tale sensibilità esofagea, tuttavia, non è associata a blocco del cibo né a ostruzione.

FISIOLOGIA DELLA DEGLUTIZIONE

Il processo di deglutizione inizia con una fase volontaria (orale) che comprende una fase preparatoria, durante la quale viene preparato un bolo di cibo adeguato per la deglutizione, e una fase di trasferimento durante la quale il bolo alimentare viene spinto nella faringe grazie alla contrazione della lingua. Il bolo quindi attiva i recettori sensitivi orofaringei che danno inizio al riflesso della deglutizione. Il riflesso della deglutizione è mediato per via centrale e comprende una complessa serie di eventi che servono sia a spingere il cibo attraverso la faringe e l'esofago sia a impedire il suo ingresso nelle vie aeree. Nel momento in cui il bolo viene spinto all'indietro dalla lingua, la laringe si sposta in avanti e lo sfintere esofageo superiore si apre. Appena il bolo arriva nella faringe, la contrazione del costrittore faringeo superiore verso il palato molle già contratto innesca una contrazione peristaltica che progredisce rapidamente verso il basso, spostando il bolo lungo la faringe e l'esofago. Nel momento in cui il cibo arriva nell'esofago, lo sfintere esofageo inferiore si apre e rimane aperto finché la contrazione peristaltica non spinge il bolo nello stomaco. La contrazione peristaltica in risposta alla deglutizione è chiamata *peristalsi primaria* e comprende l'inibizione seguita dalla contrazione sequenziale dei muscoli durante l'intero processo della deglutizione. L'inibizione che precede la contrazione peristaltica è chiamata *inibizione deglutitiva*. La distensione dell'esofago a livello locale da parte del cibo residuo attiva la *peristalsi secondaria*.

La muscolatura della cavità orale, della faringe, dello sfintere esofageo superiore e dell'esofago cervicale è di tipo striato ed è direttamente innervata dai neuroni motori inferiori dei nervi cranici. In particolare, la muscolatura della cavità orale è innervata dai nervi cranici V e VII, quella della lingua dal XII nervo cranico. La muscolatura della faringe è innervata dai nervi cranici IX e X.

Lo sfintere esofageo superiore consiste di muscoli costrittori e dilatatori. I muscoli costrittori comprendono il cricofaringeo e i muscoli costrittori faringei inferiori. I muscoli dilatatori includono vari muscoli sovraioidei, tra cui il muscolo genioioideo. I muscoli costrittori sono innervati dal X nervo cranico, mentre i muscoli dilatatori sono innervati dal XII nervo cranico, nonché dai nervi cranici V e VII. Lo sfintere esofageo superiore è mantenuto chiuso grazie alle proprietà elastiche della parete e alla contrazione tonica neurogena del muscolo cricofaringeo. L'inibizione dell'attività eccitatoria vagale a livello del sistema nervoso centrale produce il rilasciamento del cricofaringeo e la contrazione dei muscoli dilatatori apre lo sfintere esofageo superiore attraverso lo spostamento in avanti e verso l'alto della laringe.

L'apparato neuromuscolare responsabile dell'attività peristaltica è differente nelle porzioni cervicale e toracica dell'esofago. L'esofago cervicale, come i muscoli faringei, è composto da muscolatura striata ed è innervato dai neuroni motori inferiori del nervo vago (X nervo cranico). La peristalsi nell'esofago cervicale è dovuta all'attivazione sequenziale dei neuroni motori vagali nel *nucleus ambiguus*.

Al contrario, l'esofago toracico e lo sfintere esofageo inferiore sono composti da muscolatura liscia e sono innervati da neuroni eccitatori e inibitori del plesso mioenterico esofageo. I neurotrasmettitori dei nervi eccitatori sono l'acetilcolina e la sostanza P, quelli dei neuroni inibitori il peptide intestinale vasoattivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) e l'ossido nitrico. Gruppi separati di fibre nervose parasimpatiche pregangliari del X nervo cranico, che originano dal nucleo motore dorsale, si proiettano verso i neuroni postgangliari mioenterici inibitori ed eccitatori. L'attivazione coordinata di attività vagale eccitatoria e inibitoria è responsabile della peristalsi, che consiste in una sequenza di rilasciamento (inibizione deglutitiva) seguita dalla contrazione. Lo sfintere esofageo inferiore si rilascia, con l'inibizione deglutitiva, alla comparsa della peristalsi esofagea.

Lo sfintere esofageo inferiore rimane chiuso a riposo grazie al tono intrinseco miogeno, influenzato dai nervi eccitatori e inibitori. La funzione dello sfintere esofageo inferiore è adiuvata dalla muscolatura striata dei pilastri diaframmatici che lo circondano e agiscono come uno sfintere esofageo inferiore esterno.

FISIOPATOLOGIA DELLA DISFAGIA

In relazione alla sede anatomica interessata, la disfagia può essere classificata come orale, faringea ed esofagea. Il normale trasporto di un bolo ingerito mediante il processo della deglutizione dipende dalle dimensioni del bolo e dal calibro del lume, dalla forza della contrazione peristaltica e dall'inibizione deglutitiva, compresi il normale rilasciamento dello sfintere esofageo superiore e inferiore durante la deglutizione. Si definisce *meccanica* la disfagia causata da un bolo voluminoso o da un lume ristretto, al contrario si definisce *disfagia motoria* quella dovuta a deboli contrazioni peristaltiche o alla mancata inibizione deglutitiva, che induce contrazioni non peristaltiche e inadeguato rilasciamento degli sfinteri.

Disfagia orale e faringea (orofaringea) La disfagia orale è associata a inadeguata formazione e controllo del bolo, per cui il cibo può fuoriuscire dalla bocca o permanervi troppo a lungo o il paziente può incontrare difficoltà nell'iniziare il riflesso della deglutizione. Lo scarso controllo del bolo può inoltre causare la precoce caduta di frammenti di cibo nella faringe e conseguente aspirazione nella laringe non protetta e/o nella cavità nasale. La disfagia faringea è associata alla stasi di cibo nella faringe dovuta a scarsa propulsione faringea e ostruzione a livello dello sfintere esofageo superiore. La stasi a livello faringeo produce rigurgito nasale e aspirazione laringea durante o dopo la deglutizione. Il rigurgito nasale e l'aspirazione laringea durante la deglutizione sono caratteristiche della disfagia orofaringea.

La disfagia orofaringea può essere dovuta a cause meccaniche, che comprendono tra le altre varie anomalie di sviluppo, tumori della testa e del collo, terapie radianti e processi infiammatori (Tab. 38-1).

La disfagia orofaringea motoria deriva da un'alterazione del meccanismo volontario di preparazione del bolo o da alterazioni neuromuscolari che

TABELLA 38-1 DISFAGIA OROFARINGEA

Disfagia orofaringea meccanica

- I. Alterazioni di parete
  - A. Congenite
    - 1. Schisi labiale e palatina
    - 2. Schisi laringea
  - B. Post-chirurgiche
- II. Stenosi intrinseche
  - A. Infiammatorie
    - 1. Virali (herpes simplex, varicella-zoster, citomegalovirus)
    - 2. Batteriche (ascessi peritonsillari)
    - 3. Micotiche (*Candida*)
    - 4. Patologie bollose mucocutanee
    - 5. Lesioni da caustici, chimiche, termiche
  - B. Diaframma
    - 1. Sindrome di Plummer-Vinson
  - C. Stenosi
    - 1. Micrognatia congenita
    - 2. Da ingestione di caustici
    - 3. Da radiazioni
  - D. Neoplasie
    - 1. Benigne
    - 2. Maligne
- III. Compressione estrinseca
  - A. Raccolta ascessuale, massa retrofaringea
  - B. Diverticolo di Zenker
  - C. Patologia tiroidea
  - D. Osteofiti vertebrali

Disfagia orofaringea motoria

- I. Patologie della corteccia cerebrale e del tronco encefalico
  - A. Con alterazioni dello stato di coscienza o demenza
    - 1. Demenze, compresa la malattia di Alzheimer
    - 2. Alterazioni dello stato di coscienza, encefalopatie metaboliche, encefaliti, meningiti, eventi cerebrovascolari, lesioni cerebrali
  - B. Con funzioni cognitive normali
    - 1. Lesioni cerebrali
    - 2. Paralisi cerebrale
    - 3. Rabbia, tetano, neurosifilide
    - 4. Patologie cerebrovascolari
    - 5. Morbo di Parkinson e altre lesioni extrapiramidali
    - 6. Sclerosi multipla (paralisi bulbare e pseudobulbare)
    - 7. Sclerosi laterale amiotrofica (malattia del motoneurone)
    - 8. Poliomielite e sindrome post-poliomielitica
- II. Patologie dei nervi cranici (V, VII, IX, X, XII)
  - A. Meningite basilare (infiammatoria cronica, neoplastica)
  - B. Lesione dei nervi
  - C. Neuropatie (sindrome di Guillain-Barré, disautonomia familiare, da sarcoidosi, diabetica o da altre cause)
- III. Neuromuscolare
  - A. Miastenia gravis
  - B. Sindrome di Eaton-Lambert
  - C. Tossina botulinica
  - D. Aminoglicosidi e altri farmaci
- IV. Patologie muscolari
  - A. Miositi (polimiosite, dermatomiosite, sarcoidosi)
  - B. Miopatie metaboliche (miopatia mitocondriale, miopatia tiroidea)
  - C. Miopatie primitive (distrofia miotonica, miopatia oculofaringea)

compromettono la preparazione del bolo, l'attivazione del riflesso della deglutizione, il passaggio a tempo debito del cibo attraverso la faringe, e l'impedimento del passaggio del cibo nelle cavità nasali e/orale. La paralisi dei muscoli sopraioidei causa mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore e severa disfagia. Dal momento che ciascun lato della faringe è innervato da nervi omolaterali, una lesione unilaterale a carico dei neuroni motori causa paralisi faringea monolaterale.

Le patologie neuromuscolari che causano disfagia sono elencate nella tabella 38-1. Esse comprendono diverse alterazioni corticali e sovrabulbari, lesioni a carico dei nuclei dei nervi cranici del tronco encefalico o lungo il loro decorso ai muscoli, difetti di neurotrasmissione a livello della placca motoria e malattie muscolari. Alcune di queste alterazioni coinvolgono inoltre la muscolatura faringea e le corde vocali causando raucedine.

Dal momento che la fase orofaringea della deglutizione dura non più di un secondo, è necessaria la videofluoroscopia in rapida sequenza per permettere l'individuazione e l'analisi di anomalie della funzionalità orale e faringea. Tuttavia, queste indagini possono essere eseguite solo in pazienti coscienti e collaboranti. Uno studio della deglutizione mediante videofluoroscopia con bario a differente consistenza può rivelare alterazioni nella fase orale della deglutizione. La faringe viene esaminata per ricercare stasi di bario nelle vallecole e nei seni piriformi e rigurgito di bario nel naso e nell'albero tracheobronchiale. Vengono inoltre monitorati attentamente le onde di contrazione faringea e il rilasciamento dello sfintere esofageo superiore dopo la deglutizione. Studi manometrici possono documentare un'ampiezza ridotta delle contrazioni nella faringe e una ridotta pressione dello sfintere esofageo superiore senza ulteriore caduta di pressione con la deglutizione (vedi Fig. 286-3). In genere, la terapia consiste nell'istruire il paziente, con le indicazioni di un terapista della deglutizione, a manovre che riducano la stasi faringea e aumentino la protezione delle vie aeree. La nutrizione mediante sondino nasogastrico o il posizionamento endoscopico di una gastrostomia possono essere necessari per un supporto nutrizionale; tuttavia, queste manovre non preservano dall'aspirazione di secrezioni salivari. La nutrizione mediante gastrostomia può infatti aumentare il reflusso gastroesofageo e causare maggior rischio di aspirazione. La digiunostomia può invece ridurre il reflusso.

La disfagia conseguente a un danno cerebrovascolare generalmente migliora nel tempo, anche se spesso non completamente. Pazienti con miastenia gravis (Cap. 381) e polimiosite (Cap. 383) possono rispondere dopo trattamento della malattia di base. La miotomia cricofaringea non è generalmente efficace. Tecniche invasive per prevenire l'aspirazione sono raramente necessarie. La morte sopraggiunge per complicanze polmonari.

Un'ostruzione cricofaringea può conseguire a un mancato rilasciamento del muscolo cricofaringeo in presenza di normale attività dei muscoli sovraioidei durante la deglutizione. L'esofagogramma baritato mostra una proiezione prominente della parete posteriore della faringe a livello della parte inferiore della cartilagine cricoidea (vedi Fig. 286-1). Un'ostruzione transitoria cricofaringea si osserva in circa il 5% dei soggetti senza disfagia che si sottopongono a indagini del tratto gastroenterico superiore; essa può essere prodotta in soggetti sani durante la manovra di Valsalva. Un'ostruzione cricofaringea persistente può conseguire a fibrosi del muscolo cricofaringeo. La miotomia cricofaringea può essere utile nei casi con sintomatologia severa con evidenza di ostruzione funzionale del muscolo cricofaringeo, ma è controindicata in presenza di reflusso gastroesofageo in quanto può predisporre all'aspirazione faringea e polmonare. Il globo faringeo si verifica principalmente in soggetti con disturbi di carattere emotivo, soprattutto nelle donne; le indagini radiologiche con bario e la manometria sono normali e il trattamento consiste principalmente nella rassicurazione. Alcuni pazienti con globo faringeo presentano esofagite da reflusso e possono beneficiare della terapia per l'esofagite.

Disfagia esofagea Nel soggetto adulto il lume esofageo può aumentare fino a un diametro di 4 cm. Quando l'esofago non è in grado di dilatarsi oltre i 2,5 cm, può insorgere disfagia per i comuni cibi solidi; essa è sempre presente quando il diametro del lume non può distendersi oltre gli 1,3 cm. Le lesioni circonferenziali provocano disfagia più frequentemente rispetto alle lesioni che interessano solo una porzione della circonferenza della parete esofagea, dal momento che i tratti non interessati conservano la loro distensibilità. Le cause esofagee di disfagia meccanica sono elencate nella tabella 38-2. Le cause più comuni comprendono il carcinoma, le stenosi benigne peptiche e di altra natura, l'anello esofageo inferiore. La disfagia motoria esofagea può derivare da alterazioni della peristalsi e dell'inibizione deglutitiva dovute a patologie della muscolatura esofagea liscia o striata.

Le patologie della muscolatura striata coinvolgono la parte cervicale dell'esofago oltre alla muscolatura orofaringea. Le manifestazioni cliniche correlate al coinvolgimento dell'esofago cervicale sono in genere mascherate da quelle della disfagia orofaringea.

Le patologie della muscolatura liscia interessano la porzione toracica dell'esofago e lo sfintere esofageo inferiore. La disfagia compare quando le contrazioni peristaltiche sono deboli o assenti, oppure quando le contrazioni sono non peristaltiche. La perdita della peristalsi può associarsi al mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore. Perdita della forza contrattile si verifica come conseguenza della debolezza muscolare nella sclerodermia o nelle condizioni associate ad alterata trasmissione colinergica. Contrazioni non peristaltiche e mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore sono dovute ad alterazioni a carico dell'innervazione inibitoria. Nello spasmo esofageo diffuso solo l'innervazione inibitoria del corpo esofageo è alterata, mentre nell'acalasia è alterata anche a livello dello sfintere esofageo inferiore. La disfagia dovuta a debolezza della muscolatura esofagea è spesso associata a sintomi da malattia da reflusso gastroesofageo. La disfagia dovuta a perdita dell'innervazione inibitoria è invece tipicamente non associata a sintomi tipo malattia da reflusso gastroesofageo, ma può associarsi a dolore toracico.

TABELLA 38-2 DISFAGIA ESOFAGEA

Disfagia esofagea meccanica

I. Alterazioni di parete
  A. Congenite
  B. Fistola tracheoesofagea
II. Stenosi intrinseche
  A. Esofagiti infiammatorie
    1. Virali (herpes simplex, varicella-zoster, citomegalovirus)
    2. Batteriche
    3. Micotiche (*Candida*)
    4. Patologie bollose mucocutanee
    5. Lesioni da caustici, chimiche, termiche
    6. Esofagite eosinofila
  B. Diaframmi e anelli
    1. Diaframma esofageo (congenita, infiammatoria)
    2. Anello mucosale esofageo inferiore (anello di Schatzki)
    3. Esofagite eosinofila
    4. Host-versus-graft disease, affezioni mucocutanee
  C. Stenosi benigne
    1. Peptiche
    2. Da caustici
    3. Da farmaci
    4. Infiammatorie (malattia di Crohn, *Candida*, lesioni mucocutanee)
    5. Ischemiche
    6. Postoperatorie
    7. Da radiazioni
    8. Congenite
  D. Neoplasie
    1. Benigne
    2. Maligne
III. Compressioni estrinseche
  A. Compressioni vascolari (disfagia lusoria, arteria succlavia destra aberrante, aorta destroposta, dilatazione dell'atrio destro, aneurisma aortico)
  B. Massa mediastinica posteriore
  C. Fibrosi ed ematoma post-vagotomia

Disfagia motoria esofagea

I. Malattie dell'esofago cervicale (vedi patologie motorie orofaringee, Tab. 38-1)
II. Malattie dell'esofago toracico
  A. Patologie della muscolatura liscia o dei nervi eccitatori
    1. Contrazioni muscolari deboli o riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore
      a. Idiopatiche
      b. Sclerodermia e collageno-vasculopatie associate
      c. Miopatia dei visceri cavi
      d. Distrofia miotonica
      e. Neuromiopatia metabolica (amiloidosi, alcol?, diabete?)
      f. Farmaci: anticolinergici, rilassanti della muscolatura liscia
    2. Incremento della contrazione muscolare
      a. Peristalsi ipertensiva ("esofago a schiaccianoci")
      b. Sfintere esofageo inferiore iperteso, sfintere esofageo inferiore ipercontrattile
  B. Patologie da alterata inibizione nervosa
    1. Spasmo esofageo diffuso
    2. Acalasia
      a. Primitiva
      b. Secondaria (malattia di Chagas, carcinoma, linfoma, sindrome da pseudo-ostruzione intestinale neuropatica)
    3. Anello contrattile (muscolare) esofageo inferiore

Le cause di disfagia motoria esofagea sono elencate nella tabella 38-2; esse includono sclerodermia dell'esofago, acalasia, spasmo esofageo diffuso e altre alterazioni motorie.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disfagia

Nella figura 38-1 è mostrato un algoritmo per l'approccio al paziente con disfagia.

ANAMNESI L'anamnesi consente di formulare una diagnosi presuntiva corretta in più dell'80% dei pazienti. La localizzazione da parte del paziente del punto in cui avverte la disfagia è utile per determinare il sito di ostruzione esofagea; la lesione si trova, infatti, a livello del punto in cui viene percepito il blocco o al di sotto di esso.

I sintomi che accompagnano la disfagia possono fornire importanti elementi diagnostici. Il rigurgito nasale e l'aspirazione di cibo nell'albero tracheobronchiale in concomitanza con la deglutizione sono segni di paralisi faringea o di fistola tracheoesofagea. L'aspirazione non correlata alla deglutizione può essere secondaria ad acalasia, a diverticolo di Zenker o a reflusso gastroesofageo.

L'associazione di sintomi laringei e disfagia è frequente anche in vari disturbi neuromuscolari. La presenza di raucedine può essere un importante criterio diagnostico. Quando la disfagia è preceduta da raucedine, la lesione primitiva è di solito localizzata nella laringe, mentre una raucedine successiva all'insorgenza di disfagia può indicare il coinvolgimento del nervo laringeo ricorrente per sconfinamento di un carcinoma esofageo. Talvolta, comunque, la raucedine può essere dovuta a una laringite, a sua volta causata da reflusso gastroesofageo. La presenza di singhiozzo può indicare l'esistenza di una lesione nel segmento distale dell'esofago, mentre la comparsa di una dispnea monolaterale associata a disfagia può segnalare la presenza di una massa mediastinica che interessa l'esofago e un grosso bronco.

L'individuazione del tipo di cibo che provoca disfagia fornisce utili informazioni. Una difficoltà solo nei confronti dei cibi solidi è indicativa di disfagia meccanica con lume esofageo non gravemente ristretto. Nei casi di ostruzione avanzata, si manifesta disfagia anche per i liquidi. Al contrario, la disfagia motoria secondaria ad acalasia e a spasmo esofageo diffuso riguarda sia i solidi sia i liquidi già all'esordio della malattia. I pazienti affetti da sclerodermia presentano una disfagia per i solidi non correlata al decubito e una disfagia per i liquidi in posizione supina, ma non nella stazione eretta. In questi pazienti la disfagia diviene più persistente non appena si sviluppa stenosi peptica.

Anche la durata e il decorso della disfagia sono elementi utili ai fini diagnostici. Una disfagia transitoria di breve durata può essere dovuta a un processo infiammatorio, mentre una disfagia progressiva che dura per periodi di settimane o mesi è indicativa di carcinoma dell'esofago. Una disfagia episodica per i cibi solidi che persiste da diversi anni ha natura benigna ed è indicativa della presenza di un anello esofageo inferiore.

Un importante calo ponderale, sproporzionato rispetto al grado di disfagia, è fortemente indicativo di carcinoma.

Il dolore toracico si associa a disfagia nello spasmo esofageo diffuso e nei disturbi motori correlati. Dolore toracico simile a quello dello spasmo esofageo diffuso si può manifestare anche nell'ostruzione esofagea causata dall'ingestione di un bolo voluminoso. Una lunga storia di pirosi e di reflusso precedente la comparsa di disfagia indica la presenza di una stenosi peptica; allo stesso modo, una storia di intubazione nasogastrica prolungata, di ingestione di agenti caustici o di pillole senza acqua, di pregressa terapia radiante o di malattie mucocutanee può far sospettare la presenza di una stenosi esofagea. Se è presente odinofagia, deve essere sospettata un'esofagite da *Candida*, da virus erpetici o da farmaci.

Nei pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita o da altri stati di immunodeficienza vanno sospettate esofagiti sostenute da agenti opportunistici, come *Candida*, virus herpes simplex e citomegalovirus, oppure di tumori come il sarcoma di Kaposi e il linfoma.

ESAME OBIETTIVO L'esame obiettivo riveste particolare importanza nel caso di disfagia motoria e faringea. Devono essere attentamente ricercati segni di paralisi bulbare o pseudobulbare, comprese la disartria, la disfonia, la ptosi, l'atrofia della lingua e un esagerato riflesso mandibolare in associazione a segni sintomatici di patologia neuromuscolare. Il collo va esaminato per scoprire un eventuale aumento di volume della tiroide o un'anomalia della colonna vertebrale. Un'accurata ispezione della bocca e della faringe può rivelare lesioni che interferiscono col passaggio di cibo. Possono essere presenti complicanze polmonari come la polmonite da aspirazione acuta o cronica.

L'esame obiettivo è spesso rivelatore nella disfagia esofagea. Il riconoscimento di alterazioni della pelle e a livello delle estremità può far sospettare una diagnosi di sclerodermia o di altre collagenopatie vascolari o, ancora, di patologie mucocutanee come il pemfigoide e l'epidermolisi bollosa, che possono interessare l'esofago. Infine, possono essere evidenziate metastasi linfonodali ed epatiche.

INDAGINI DIAGNOSTICHE La disfagia è quasi sempre il sintomo di una malattia organica piuttosto che di un disturbo funzionale. Se si sospetta una disfagia faringea, la videofluoroscopia con consulto di un radiologo e di un terapista della deglutizione è la procedura di scelta. La videoendoscopia è eseguita attualmente solo in centri specializzati. Sono anche richieste una valutazione neurologica e una otorinolaringoscopia.

Nel caso in cui l'anamnesi sia orientata verso una disfagia meccanica, le procedure diagnostiche di scelta sono lo studio con pasto barita-

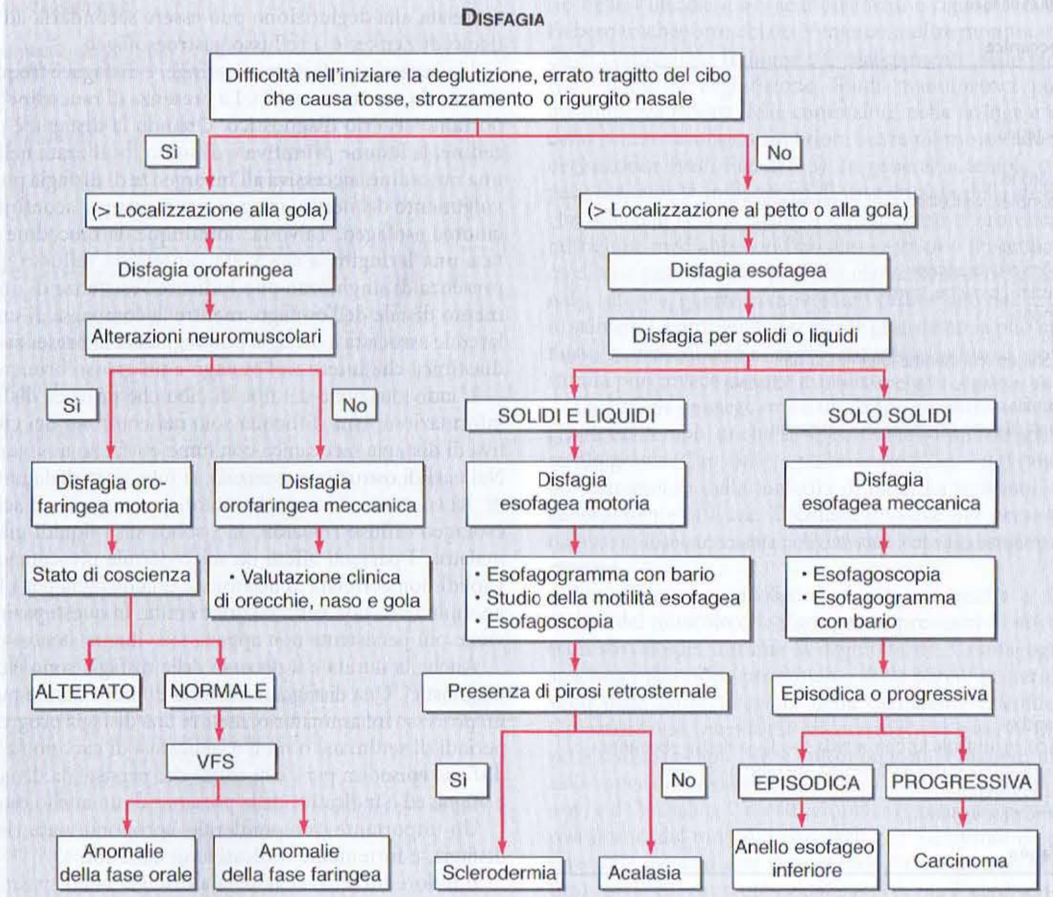


FIGURA 38-1 Approccio al paziente con disfagia. VFS, studio della deglutizione mediante videofluoroscopia.

to dell'esofago e l'esofagogastroscopia con o senza prelievi bioptici. In alcuni casi può essere richiesta la tomografia computerizzata e l'ecografia. Per la disfagia esofagea motoria sono utili test diagnostici quali la monometria esofagea, il pasto baritato, la pHmetria e l'impedenziometria, in questo caso può essere necessaria anche un'esofagogastroscopia per escludere un'anomalia strutturale associata (Cap. 286).

BIBLIOGRAFIA

MASSEY B, SHAKER R: Oral pharyngeal and upper esophageal sphincter motility disorders. *www.GImotilityonline.com; doi:10.1038/gimo19*, 2006

MCCULLOUGH TM, JAFFE D: Head and neck disorders causing dysphagia. *www.GI motilityonline.com; doi:10.1038/gimo36*, 2006

PATERSON WG et al: Esophageal motility disorders. *www.GImotility online.com; doi:10.1038/gimo20*, 2006

39 Nausea, vomito e indigestione

William L. Hasler

La *nausea* è la sensazione soggettiva della necessità di vomitare. Il *vomito* (emesi) è l'espulsione orale del contenuto del tratto gastrointestinale superiore causata dalle contrazioni dell'intestino e della muscolatura della parete toraco-addominale. Il vomito si differenzia dal *rigurgito*, che è il passaggio, senza sforzo, del contenuto gastrico nella bocca. La *ruminazione* è il ripetuto rigurgito di contenuto gastrico, spesso rimasticato e poi reingoiato. Diversamente dal vomito, questi fenomeni spesso possono avere un controllo volontario. L'*indigestione* è un termine aspecifico che comprende una varietà di disturbi riferibili alla parte superiore dell'addome tra cui nausea, vomito, pirosi, rigurgito e dispepsia (la presenza di sintomi che si ritiene originino nella regione gastroduodenale). Alcuni soggetti con dispepsia riferiscono in prevalenza bruciore, fastidio o dolore epigastrico. Altri sperimentano una varietà di sintomi che comprendono senso di ripienezza postprandiale, sazietà precoce (definita come l'incapacità di terminare il pasto per comparsa di senso di sazietà), gonfiore, eruttazioni e anoressia.

NAUSEA E VOMITO

PATOGENESI

Il vomito è controllato dal tronco cerebrale e si realizza attraverso una risposta neuromuscolare a livello dell'intestino, del faringe e della parete toraco-addominale. I meccanismi responsabili della nausea sono ancora poco noti; tuttavia, è verosimile che essi coinvolgano anche la corteccia cerebrale, in quanto questo sintomo richiede una percezione cosciente. Ciò è supportato da studi elettroencefalografici che dimostrano l'attivazione di regioni corticali temporo-frontali durante la nausea.

Coordinazione dell'emesi Diversi nuclei del tronco encefalico – tra cui il nucleo del tratto solitario, i nuclei dorsale del vago e frenico, i nuclei midollari che regolano la respirazione e i nuclei che controllano i movimenti faringei, facciali e della lingua – coordinano l'inizio dell'emesi. I neurotrasmettitori coinvolti non sono noti; tuttavia, è stato ipotizzato un ruolo delle vie della neurochinina K, della serotonina 5-HT_3 e della vasopressina.

I muscoli somatici e viscerali mostrano risposte stereotipate durante l'emesi. I muscoli inspiratori toracici e quelli della parete addominale si contraggono generando elevate pressioni intratoraciche e intraddominali che facilitano l'espulsione del contenuto gastrico. Il cardias gastrico ernia attraverso il diaframma e il laringe si muove verso l'alto per facilitare la propulsione del vomito verso la bocca. In condizioni normali, le contrazioni del tratto gastrointestinale superiore, in direzione distale, sono regolate da un fenomeno elettrico, la cosiddetta onda lenta, che si ripete a 3 cicli per minuto nello stomaco e a 11 cicli per minuto nel duodeno. Con l'emesi le onde lente vengono sostituite da picchi di attività che si propagano verso la bocca e inducono contrazioni retrograde con conseguente espulsione orale del contenuto dell'intestino.

Attivatori dell'emesi Gli stimoli emetici agiscono a livello di numerosi siti anatomici. L'emesi provocata da pensieri o odori sgradevoli ha origine

nella corteccia cerebrale, mentre il vomito che si realizza in seguito all'attivazione del riflesso faringeo è mediato dai nervi cranici. La cinetosi e le patologie dell'orecchio interno agiscono sull'apparato labirintico, mentre gli irritanti gastrici e i farmaci citotossici, come il cisplatino, stimolano le terminazioni gastroduodenali vagali afferenti. Le vie afferenti viscerali non gastriche sono attivate dall'ostruzione del piccolo intestino e del colon, così come dall'ischemia mesenterica. L'area postrema, un nucleo bulbare che risponde agli stimoli emetici ematogeni, è chiamata *zona trigger chemiorecettoriale*. Molte sostanze che inducono emesi agiscono sull'area postrema, come fanno alcune tossine batteriche e fattori metabolici prodotti durante l'uremia, l'ipossia e la chetoacidosi.

I neurotrasmettitori che mediano l'induzione del vomito sono selettivi per questi siti anatomici. I disordini labirintici stimolano i recettori vestibolari colinergici muscarinici M_1 e quelli istaminergici H_1, mentre gli stimoli vagali gastroduodenali afferenti attivano i recettori 5-HT_3 della serotonina. L'area postrema è riccamente servita da fibre che agiscono su diversi sottotipi recettoriali, inclusi i 5-HT_3, gli M_1, gli H_1 e i D_2 per la dopamina. I mediatori coinvolti nella corteccia cerebrale sono poco conosciuti, tuttavia sono state individuate vie dei cannabinoidi corticali CB_1. Per un trattamento farmacologico ottimale del vomito sarebbe necessaria la piena comprensione di queste vie di trasmissione.

TABELLA 39-1 CAUSE DI NAUSEA E VOMITO

Intraperitoneali	Extraperitoneali	Farmaci/disturbi metabolici
Malattie ostruttive	Malattie cardiopolmonari	Farmaci
Ostruzione pilorica	Cardiomiopatie	Chemioterapia antineoplastica
Ostruzione dell'intestino tenue	Infarto del miocardio	Antibiotici
Ostruzione del colon	Malattie del labirinto	Antiaritmici cardiaci
Sindrome dell'arteria mesenterica superiore	Cinetosi	Digossina
Infezioni enteriche	Labirintite	Ipoglicemizzanti orali
Virali	Neoplasie maligne	Contraccettivi orali
Batteriche	Malattie intracerebrali	Alterazioni endocrino-metaboliche
Malattie infiammatorie	Neoplasie maligne	Gravidanza
Colecistite	Emorragie	Uremia
Pancreatite	Ascesso	Chetoacidosi
Appendicite	Idrocefalo	Malattie della tiroide e delle paratiroidi
Epatiti	Malattie psichiatriche	Insufficienza surrenale
Alterazioni della funzione motoria	Anoressia e bulimia nervosa	Tossine
Gastroparesi	Depressione	Insufficienza epatica
Pseudo-ostruzione intestinale	Vomito postoperatorio	Etanolo
Dispepsia funzionale		
Reflusso gastroesofageo		
Nausea cronica idiopatica		
Vomito funzionale		
Sindrome del vomito ciclico		
Colica biliare		
Irradiazione addominale		

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La nausea e il vomito sono causati da condizioni intra- ed extraintestinali, così come da farmaci e da tossine circolanti (Tab. 39-1).

Malattie intraperitoneali L'ostruzione viscerale e l'infiammazione di visceri cavi e solidi può causare vomito come sintomo principale. L'ostruzione gastrica può essere secondaria a neoplasie o ulcera peptica, mentre le ostruzioni del piccolo intestino e del colon si realizzano come conseguenza di aderenze, tumori benigni e maligni, volvolo, intussuscezione o malattie infiammatorie come la malattia di Crohn. La sindrome dell'arteria mesenterica superiore, che si manifesta in seguito a perdita di peso o prolungato riposo a letto, si realizza quando il duodeno viene compresso dall'alto verso il basso dall'arteria mesenterica superiore. La terapia radiante eseguita in sede addominale inibisce la contrattilità intestinale e facilita la formazione di stenosi. Le coliche biliari causano nausea agendo sui nervi viscerali afferenti. Il vomito in corso di pancreatite e di colecistite è dovuto a irritazione viscerale localizzata e all'ileo associato. Le infezioni da virus o da batteri come *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus* sono tra le più comuni cause di vomito acuto, soprattutto nei bambini. Le infezioni opportunistiche, come quelle da citomegalovirus e da herpesvirus, inducono emesi nei soggetti immunodepressi.

Anche un'alterazione delle funzioni sensitivo-motorie dell'apparato digerente può frequentemente causare nausea e vomito. La *gastroparesi* è definita come un ritardo nello svuotamento gastrico e può essere causata da vagotomia, adenocarcinoma pancreatico, insufficienza vascolare mesenterica, o associarsi a malattie sistemiche come diabete, sclerodermia e amiloidosi. La gastroparesi idiopatica, che si verifica in assenza di malattia sistemica, può conseguire a prodromi virali suggerendo un'eziologia infettiva. La pseudostruzione intestinale è caratterizzata da un'alterata attività motoria intestinale e causa ritenzione di cibo e secrezioni, sovraccrescita batterica, malassorbimento e sintomi quali nausea, vomito, gonfiore, dolore e alterazioni dell'alvo. La *pseudostruzione intestinale* può essere idiopatica o ereditaria come la neuropatia o miopatia viscerale familiare, oppure può conseguire a malattia sistemica o ancora presentarsi come complicanza paraneoplastica di neoplasia quale per esempio il carcinoma polmonare a piccole cellule. Pazienti con reflusso gastroesofageo possono riferire nausea e vomito, così come alcuni soggetti con dispepsia funzionale e sindrome dell'intestino irritabile.

Altri tre disturbi funzionali senza anomalie organiche sono stati descritti nell'adulto. La *nausea cronica idiopatica* è definita come nausea senza vomito che si presenta più volte nel corso della settimana, mentre il *vomito funzionale* è definito dalla presenza di uno o più episodi di vomito settimanali in assenza di un disturbo dell'alimentazione o malattia psichiatrica. La *sindrome del vomito ciclico* è un disordine raro, a eziologia sconosciuta, caratterizzato da episodi di nausea persistente e vomito. La sindrome mostra una forte associazione con l'emicrania, suggerendo che alcuni casi potrebbero essere varianti emicraniche. Il vomito ciclico è più comune nei bambini, sebbene siano stati descritti casi nell'adulto in associazione a rapido svuotamento gastrico e consumo cronico di cannabis.

Malattie extraperitoneali L'infarto miocardico e lo scompenso cardiaco congestizio possono indurre nausea e vomito. L'emesi postoperatoria si verifica nel 25% degli interventi chirurgici, più comunemente in quelli laparotomici e nella chirurgia ortopedica, ed è più frequente nelle donne. L'incremento della pressione intracranica dovuto a tumori, sanguinamenti, ascessi o ostruzione al flusso del liquido cerebrospinale induce vomito con o senza nausea. La cinetosi, la labirintite e la sindrome di Ménière causano sintomi per interessamento del sistema labirintico. I pazienti con malattie psichiatriche incluse l'anoressia nervosa, la bulimia nervosa, l'ansia e la depressione possono riferire nausea, che può essere associata a un ritardato svuotamento gastrico.

Farmaci e disturbi metabolici I farmaci possono indurre il vomito agendo sullo stomaco (analgesici, eritromicina) o sull'area postrema (digossina, oppiacei e farmaci anti-Parkinson). I farmaci che possono indurre emesi comprendono antibiotici, antiaritmici, antipertensivi, ipoglicemizzanti orali e contraccettivi. I chemioterapici possono causare vomito acuto (entro ore dalla somministrazione), ritardato (dopo uno o più giorni), o anticipatorio. L'emesi acuta da farmaci altamente emetigeni come il cisplatino è mediata da vie serotoninergiche 5-HT_3, mentre l'emesi ritardata è 5-HT_3 indipendente. La nausea anticipatoria spesso risponde meglio alla terapia ansiolitica che agli antiemetici.

Vari disordini metabolici inducono nausea e vomito. La gravidanza è la causa endocrinologica di nausea più frequente e si verifica nel 70% delle donne nel primo trimestre. L'iperemesi gravidica è una forma grave di nausea della gravidanza che può provocare una significativa perdita di liquidi e squilibri elettrolitici. L'uremia, la chetoacidosi e l'insufficienza surrenalica, così come le malattie della tiroide e delle paratiroidi, sono altre cause metaboliche di emesi.

Le tossine circolanti provocano nausea e vomito per il loro effetto sull'area postrema. Tossine endogene sono generate nell'insufficienza epatica fulminante, mentre enterotossine esogene possono essere prodotte in corso di infezioni batteriche intestinali. L'intossicazione da etanolo è una causa comune di nausea e vomito.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Nausea e vomito

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO L'anamnesi è un valido aiuto per comprendere l'origine della nausea e del vomito. I farmaci, gli agenti tossici e le infezioni gastrointestinali sono spesso causa di sintomi acuti, mentre particolari patologie danno origine a sintomi di carattere cronico. Il vomito indotto dalla stenosi del piloro e dalla gastroparesi si verifica entro un'ora dalla fine del pasto, mentre quello causato dall'ostruzione intestinale compare più tardivamente. Nei casi di gastroparesi severa il vomito può contenere residui di cibo ingerito nelle ore o addirittura nei giorni precedenti. L'ematemesi pone il sospetto della presenza di un'ulcera sanguinante o di una lacerazione tipo Mallory-Weiss, mentre il vomito fecaloide si può verificare nei casi di ostruzione dell'intestino tenue distale o del colon. Il vomito biliare esclude l'ostruzione gastrica, mentre l'emesi di cibi non digeriti si verifica con diverticolo di Zenker o acalasia. Una sensazione di sollievo dal dolore addominale dopo l'emesi è caratteristica dell'ostruzione del piccolo intestino, mentre il vomito non ha effetto sul dolore dovuto a pancreatite o colecistite. Una marcata perdita di peso è suggestiva della presenza di un tumore o di un'ostruzione; la febbre suggerisce un'infiammazione, mentre si deve prendere in considerazione una causa intracranica se si associano cefalea o alterazioni del campo visivo. Le vertigini o il tinnito sono indicativi di malattie del labirinto.

L'esame obiettivo fornisce informazioni complementari a quelle ottenute con l'anamnesi. La presenza di ipotensione ortostatica e la disidratazione cutanea indicano perdita di fluidi intravascolari. Anomalie dell'obiettività polmonare inducono il sospetto di aspirazione del vomito. L'auscultazione addominale può evidenziare l'assenza di rumori intestinali tipica dell'ileo. Un aumento della peristalsi suggerisce un'ostruzione intestinale, mentre il rilievo di rumori di "guazzamento", indotti da repentini movimenti laterali del paziente, si riscontra nella gastroparesi o nell'ostruzione pilorica. Una sensazione di tensione o una contrattura involontaria deve far sospettare un'infiammazione, mentre la presenza di sangue nelle feci suggerisce un danno mucoso causato da un'ulcera, da ischemia o da un tumore. Le cause neurologiche di nausea e vomito si associano a papilledema, alterazioni del campo visivo o alterazioni neurologiche focali. La presenza di masse palpabili o adenopatie suggerisce una neoplasia.

ESAMI DIAGNOSTICI Nei casi in cui i sintomi siano intrattabili o una diagnosi precisa non sia stata posta, alcuni test diagnostici possono orientare la gestione clinica. Se si riscontra la presenza di ipokaliemia o alcalosi metabolica è indicata la reintegrazione di elettroliti. Il riscontro di anemia sideropenica rende mandatoria la ricerca di una lesione mucosa. Alterazioni degli enzimi pancreatici o dei test di funzionalità epatica sono suggestive per patologie pancreaticobiliari, mentre un'eziologia endocrinologica, reumatologica o paraneoplastica è suggerita da specifici ormoni o test sierologici. In caso di sospetta ostruzione luminale, una radiografia addominale, in decubito supino e in ortostatismo, può evidenziare livelli idroaerei intestinali con riduzione dell'aria nel colon. L'ileo è caratterizzato dalla presenza di anse intestinali diffusamente dilatate e ripiene di aria.

Se i test iniziali non risultano dirimenti, può essere indicata l'esecuzione di ulteriori studi anatomici. L'endoscopia superiore individua ulcere o neoplasie maligne, mentre la radiografia con bario del piccolo intestino può diagnosticare cause di ostruzione dello stesso. La colonscopia o il clisma con doppio contrasto possono individuare un'ostruzione del colon. L'ecografia o la tomografia computerizzata (TC) dell'addome consentono lo studio di processi infiammatori intraperitoneali, mentre la TC o la risonanza magnetica (RM) del cranio possono documentare la presenza di cause intracraniche di nausea e vomito. L'angiografia mesenterica (o l'angio-RM) è utile in caso di sospetta ischemia.

Quando la ricerca di alterazioni anatomiche è negativa, i test di motilità gastrointestinale possono evidenziare l'alterazione funzionale che è alla base dei sintomi. La gastroparesi viene comunemente diagnosticata utilizzando la scintigrafia gastrica, per mezzo della quale viene misurato lo svuotamento gastrico di un pasto radiomarcato. Sono stati inoltre validati anche i *breath test* con isotopi e le indagini con la capsula telemetrica. L'elettrogastrografia, un test non invasivo per registrare l'attività gastrica a onde lente utilizzando elettrodi cutanei posti sopra lo stomaco, è stata proposta come metodo alternativo per la diagnosi di gastroparesi. La diagnosi di pseudostruzione intestinale è spesso suggerita da anomalie del transito del bario e dilatazione del lume alla radiografia con contrasto del piccolo intestino. La manometria del piccolo intestino può confermare la diagnosi e caratterizzare l'anomalia motoria sulla base dei pattern di contrazione come miopatica o neuropatica. Questa metodica può evitare il ricorso alla biopsia a cielo aperto per valutare la degenerazione muscolare liscia o neuronale.

T NAUSEA E VOMITO

PRINCIPI GENERALI La terapia del vomito è volta, quando possibile, alla correzione delle sottostanti alterazioni mediche o chirurgiche. Il ricovero va preso in considerazione se vi è una grave disidratazione, in particolare se non può essere effettuata una reintegrazione orale di liquidi. Non appena l'assunzione orale può essere tollerata, i nutrienti vanno somministrati sotto forma di liquidi, con basso contenuto di grassi, poiché i lipidi prolungano la ritenzione gastrica.

FARMACI ANTIEMETICI Gli antiemetici più utilizzati agiscono all'interno del sistema nervoso centrale **(Tab. 39-2)**. Gli antistaminici come meclizina e dimenidrinato e i farmaci anticolinergici come la scopolamina agiscono sulle vie labirintiche attivate e sono utili nel trattamento delle cinetosi e nei disturbi dell'orecchio interno. Gli antagonisti della dopamina D_2 sono usati per trattare l'emesi provocata da stimoli che agiscono sull'area postrema e sono efficaci in numerose condizioni causate da farmaci, tossine e alterazioni metaboliche. Gli antagonisti della dopamina attraversano liberamente la barriera ematoencefalica e possono causare ansia, reazioni distoniche, iperprolattinemia (galattorrea e disfunzione sessuale) e discinesia tardiva irreversibile.

Altre classi di farmaci mostrano proprietà antiemetiche. Gli antagonisti 5-HT_3 della serotonina, come ondansetron e granisetron, hanno utilità nel vomito postoperatorio dopo terapia radiante e nella prevenzione dell'emesi indotta da chemioterapia antineoplastica. L'utilità dei 5-HT_3 antagonisti per altre cause di emesi è meno consolidata. Basse dosi di agenti antidepressivi triciclici forniscono beneficio sintomatico in pazienti con nausea cronica idiopatica e vomito funzionale, così come in pazienti affetti da diabete di lunga data con nausea e vomito.

STIMOLANTI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE Farmaci che stimolano lo svuotamento gastrico sono indicati nella gastroparesi. La metoclopramide, con attività combinata di agonista 5-HT_4 e antagonista D_2, mostra efficacia nella gastroparesi, ma gli effetti collaterali antidopaminergici limitano il suo impiego nel 25% dei pazienti. L'eritromicina, un antibiotico della famiglia dei macrolidi, aumenta la motilità gastroduodenale mediante attivazione dei recettori per la motilina, uno stimolante endogeno dell'attività motoria durante il digiuno. L'eritromicina endovena è utile nei pazienti con gastroparesi refrattaria, ma anche la somministrazione per via orale può essere efficace. Il domperidone, un antagonista D_2 non disponibile negli Stati Uniti, ha effetti procinetici e antiemetici, ma non passa la barriera ematoencefalica nella maggior parte delle altre regioni encefaliche; perciò ansia e reazioni distoniche sono rare. I principali effetti collaterali del domperidone sono legati all'induzione di iperprolattinemia attraverso l'effetto su regioni ipofisarie in cui è presente una barriera ematoencefalica porosa. L'agonista 5-HT_4 serotoninergico tegaserod stimola potentemente lo svuotamento gastrico nei pazienti con gastroparesi; tuttavia, i suoi effetti sui sintomi della gastroritenzione non sono stati dimostrati.

I pazienti con disturbi motori refrattari del tratto intestinale superiore pongono difficoltà terapeutiche. Poiché lo svuotamento gastrico dei liquidi è più rapido, le sospensioni liquide di farmaci procinetici possono essere utili. Metoclopramide può essere somministrata per via sottocutanea ai pazienti che non rispondono al farmaco per via orale. La pseudo-ostruzione intestinale può rispondere all'octreotide, analogo della somatostatina, che induce complessi motori che si propagano nell'intestino tenue. Alcuni studi non controllati indicano che l'iniezione intrapilorica di tossina botulinica potrebbe produrre un beneficio nei pazienti con gastroparesi. Il posizionamento di una digiunostomia per l'alimentazione enterale riduce l'ospedalizzazione e può essere utile in alcuni pazienti con gastroparesi che non rispondono alla terapia farmacologica. Le opzioni chirurgiche sono limitate ai casi refrattari, anche se la gastroparesi postvagotomia può migliorare con la resezione subtotale dello stomaco. Stimolatori elettrici gastrici impiantati possono ridurre i sintomi, migliorare la nutrizione e la qualità di vita e diminuire la spesa per le cure sanitarie nei pazienti con gastroparesi refrattaria alla terapia medica.

PROBLEMI CLINICI PARTICOLARI Gli agenti chemioterapici antineoplastici come il cisplatino sono intensamente emetigeni (Cap. 77). Somministrati in maniera profilattica, gli antagonisti 5-HT_3 prevengono il vomito acuto da chemioterapia nella maggior parte dei casi (Tab. 39-2). Un effetto antiemetico ottimale è spesso ottenuto con la combinazione di un antagonista 5-HT_3 con un glucocorticoide. Anche metoclopramide ad alte dosi è efficace nell'emesi da chemioterapia, mentre le benzodiazepine come lorazepam sono utili nel ridurre la nausea e il vomito anticipatori. La terapia dell'emesi ritardata, che insorge da uno

TABELLA 39-2 TERAPIA DELLA NAUSEA E DEL VOMITO

Trattamento	Meccanismo	Esempi	Indicazioni cliniche
Antiemetici	Antistaminici	Dimenidrinato, meclizina	Cinetosi, malattie dell'orecchio interno
	Anticolinergici	Scopolamina	Cinetosi, malattie dell'orecchio interno
	Antidopaminergici	Proclorperazina, tietilperazina	Emesi indotta da farmaci, tossine, malattie metaboliche
	5-HT_3-antagonisti	Ondansetron, granisetron	Emesi indotta da chemio- e radioterapia, emesi postchirurgica
	Antagonisti NK_1	Aprepitant	Nausea e vomito indotti da chemioterapia
	Antidepressivi triciclici	Amitriptilina, nortriptilina	Nausea cronica idiopatica, vomito funzionale, sindrome del vomito ciclico
Procinetici	5-HT_4-agonisti e antidopaminergici	Metoclopramide	Gastroparesi
	Agonisti della motilina	Eritromicina	Gastroparesi, pseudo-ostruzione intestinale?
	Antidopaminergici periferici	Domperidone	Gastroparesi
	5-HT_4 agonisti	Tegaserod	Gastroparesi?, psudo-ostruzione intestinale?
	Analoghi della somatostatina	Octreotide	Pseudo-ostruzione intestinale
Condizioni particolari	Benzodiazepine	Lorazepam	Nausea e vomito prima della chemioterapia
	Glucocorticoidi	Metilprednisolone, desametasone	Emesi indotta dalla chemioterapia
	Cannabinoidi	Tetraidrocannabinolo	Emesi indotta dalla chemioterapia?

a cinque giorni dopo la chemioterapia, è meno efficace. Gli antagonisti della neurochinina NK_1 (per es., aprepitant) mostrano efficacia antiemetica nel contesto dell'emesi acuta e ritardata dopo chemioterapia. Cannabinoidi come il tetraidrocannabinolo, a lungo considerato per l'emesi associata al cancro, producono significativi effetti collaterali e non sono più efficaci degli agenti antidopaminergici. La maggior parte dei regimi farmacologici attuali produce una maggiore riduzione sia del vomito sia della nausea.

Il medico dovrebbe prestare attenzione nel trattare la paziente gravida che presenta nausea. Studi sugli effetti teratogeni dei farmaci antiemetici disponibili hanno fornito risultati contrastanti. Pochi studi controllati sono stati condotti per la nausea gravidica, benché alcuni antistaminici come meclizina e antidopaminergici come proclorperazina hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo. Alcuni ginecologi suggeriscono terapie alternative come piridossina, digitopressione o zenzero.

Il controllo dell'emesi nella sindrome del vomito ciclico è particolarmente difficile. Nella maggior parte dei soggetti, il trattamento profilattico con antidepressivi triciclici, ciproeptadina o antagonisti dei recettori β-adrenergici può ridurre la frequenza degli attacchi. Gli antagonisti 5-HT_3 per via endovenosa combinati con gli effetti sedativi di una benzodiazepina come lorazepam sono un caposaldo del trattamento degli attacchi acuti di malattia. Alcuni piccoli studi riportano benefici con terapie antiemicraniche, incluso l'agonista 5-HT_1 sumatriptan, così come alcuni nuovi farmaci anticonvulsivanti.

INDIGESTIONE

PATOGENESI

Le cause più frequenti di indigestione sono il reflusso acido gastroesofageo e la dispepsia funzionale. Altri casi sono la conseguenza di malattie organiche più gravi.

Reflusso acido gastroesofageo Il reflusso acido può essere la conseguenza di diverse alterazioni. Un ridotto tono dello sfintere esofageo inferiore (SEI) è un'importante causa di reflusso nella sclerodermia e in gravidanza; potrebbe essere un fattore rilevante in pazienti senza patologie sistemiche. In molti soggetti si rilevano frequenti rilasciamenti transitori del SEI durante i quali l'acido raggiunge l'esofago. L'eccessiva assunzione di cibo e l'aerofagia possono causare il malfunzionamento della barriera costituita dal SEI, mentre un'alterata motilità del corpo esofageo e una ridotta secrezione salivare prolungano il tempo di esposizione all'acido. Il ruolo dell'ernia iatale è controverso: sebbene molti pazienti con reflusso abbiano un'ernia iatale, molti soggetti con ernia iatale non accusano pirosi.

Disfunzione motoria gastrica Un'alterata motilità gastrica può causare reflusso acido in alcuni pazienti con indigestione. Uno svuotamento gastrico rallentato si può riscontrare nel 25-50% dei soggetti con dispepsia funzionale. La relazione tra queste alterazioni e l'induzione dei sintomi è incerta, dal momento che molti studi hanno evidenziato una scarsa correlazione tra gravità dei sintomi e grado di disfunzione motoria. Un inadeguato rilassamento del fondo gastrico dopo il pasto può essere alla base di alcuni sintomi dispeptici quali gonfiore, nausea e sazietà precoce.

Ipersensibilità afferente viscerale Un'alterazione della funzione sensitiva gastrica è stata proposta come fattore patogenetico nella dispepsia funzionale. L'ipersensibilità viscerale è stata inizialmente dimostrata in pazienti con sindrome dell'intestino irritabile, che mostrano un'aumentata percezione della distensione di un palloncino rettale senza modificazioni della compliance rettale. Analogamente, i pazienti dispeptici riferiscono fastidio con la distensione del fondo per valori pressori minori rispetto ai controlli sani. Alcuni pazienti con pirosi retrosternale mostrano una normale esposizione esofagea all'acido. Si ritiene che questi pazienti con pirosi funzionale abbiano un'aumentata percezione di un normale pH esofageo.

Altri fattori *Helicobacter pylori* ha un chiaro ruolo eziologico nell'ulcera peptica, tuttavia le ulcere sono responsabili di una minoranza dei casi di dispepsia. L'infezione da *H. pylori* è considerata un fattore minore nella genesi della dispepsia funzionale. Al contrario, essendo la dispepsia funzionale associata a una sensazione di ridotto benessere fisico e mentale e venendo esacerbata dallo stress, appare chiaro il ruolo primario di fattori di carattere psicologico. Gli analgesici causano dispepsia, mentre i nitrati, i calcio-antagonisti, la teofillina e il progesterone promuovono il reflusso acido. Altre sostanze come l'etanolo, il tabacco e la caffeina inducono reflusso acido attraverso il rilasciamento del SEI. Allo sviluppo del riflusso acido potrebbero contribuire anche fattori genetici.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Malattia da reflusso gastroesofageo La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) ha una maggiore prevalenza nella società occidentale. Il 40% degli americani riferisce di avvertire pirosi almeno una volta al mese, mentre il 7-10% ne soffre quotidianamente. La maggior parte dei casi di pirosi retrosternale è dovuta a un eccesso di reflusso acido; tuttavia, circa il 10% dei pazienti con pirosi funzionale ha una normale esposizione esofagea all'acido.

Dispepsia funzionale Circa il 25% della popolazione ha sintomi dispeptici almeno 6 volte l'anno, ma soltanto il 10-20% di questi soggetti si rivolge al medico. La dispepsia funzionale rappresenta il 60% dei casi di dispepsia ed è definita come persistenza per più di tre mesi di ripienezza postprandiale, sazietà precoce, dolore epigastrico o bruciore epigastrico con esordio almeno 6 mesi prima della diagnosi e in assenza di una causa organica. La maggior parte dei pazienti ha un decorso della patologia favorevole, mentre in un numero esiguo di soggetti con infezione da *H. pylori* o in terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) si sviluppa ulcera peptica. Come per la gastroparesi idiopatica, alcuni casi di dispepsia funzionale sembrano essere la conseguenza di una pregressa infezione gastrointestinale.

Malattia ulcerosa In molti casi di MRGE l'esofago non è danneggiato. Tuttavia, il 5% dei pazienti sviluppa ulcere esofagee e in alcuni casi si formano stenosi esofagee. I sintomi non rappresentano un indice attendibile nella distinzione tra esofagite non erosiva ed erosiva o ulcerativa. Nel 15-25% dei casi la dispepsia deriva dalla presenza di ulcere gastriche e duodenali. Le più comuni cause di malattia ulcerosa sono l'infezione gastrica da *H. pylori* e l'impiego dei FANS. Altre rare cause di ulcera gastroduodenale includono la malattia di Crohn (Cap. 289) e la sindrome di Zollinger-Ellison (Cap 287), una condizione che deriva dall'eccessiva produzione di gastrina da parte di un tumore endocrino.

Neoplasie maligne Spesso i pazienti con dispepsia si rivolgono al medico in quanto temono di essere affetti da una neoplasia. Comunque, le neoplasie maligne gastroesofagee si riscontrano in meno del 2% dei casi. Il carci-

noma a cellule squamose dell'esofago si osserva più spesso in pazienti con storia di consumo di tabacco o di etanolo. Altri fattori di rischio includono la pregressa ingestione di agenti caustici, l'acalasia e la tilosi. Generalmente l'adenocarcinoma esofageo si osserva come complicanza di un reflusso acido di lunga durata. L'8-20% dei pazienti con MRGE presenta metaplasia intestinale dell'esofago definita metaplasia di Barrett. Questa condizione predispone all'adenocarcinoma esofageo (Cap. 87). Le neoplasie maligne gastriche includono l'adenocarcinoma, che ha maggiore prevalenza in alcune comunità asiatiche, e il linfoma.

Altre cause L'esofagite da reflusso alcalino produce sintomi simili a quelli della MRGE e si riscontra in pazienti che hanno subìto interventi chirurgici per ulcera peptica. Infezioni opportunistiche esofagee, fungine o virali, possono causare pirosi o vaghi dolori toracici, anche se più frequentemente causano odinofagia. Altre cause di esofagite sono l'esofagite eosinofila e l'esofagite da farmaci. Sebbene la colica biliare debba essere considerata nella diagnosi differenziale nei pazienti con dispepsia, molti pazienti con colica biliare vera riferiscono episodi di dolore al quadrante addominale superiore destro o all'epigastrio piuttosto che pirosi cronica, nausea e senso di gonfiore. Il deficit intestinale di lattasi provoca meteorismo, senso di gonfiore e diarrea dopo ingestione di lattosio; si osserva nel 15-25% dei caucasici dell'Europa settentrionale, ma è più comune negli afroamericani e negli asiatici. L'intolleranza ad altri carboidrati (per es., fruttosio e sorbitolo) produce sintomi simili. La sovraccrescita batterica del piccolo intestino può indurre dispepsia, spesso associata ad alterazioni dell'alvo, distensione e malassorbimento. Malattie pancreatiche (pancreatite cronica e tumori), carcinoma epatocellulare, malattia celiaca, malattia di Ménétrier, malattie infiltranti (sarcoidosi e gastroenterite eosinofila), ischemia mesenterica, malattie della tiroide e delle paratiroidi e sforzi della parete addominale possono causare dispepsia. Cause extraperitoneali di indigestione includono l'insufficienza cardiaca congestizia e la tubercolosi.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Indigestione

ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO La valutazione del paziente con indigestione richiede un'accurata anamnesi. La MRGE produce pirosi retrosternale, una sensazione di calore che dall'epigastrio si propaga verso il collo. La pirosi è spesso esacerbata dai pasti e può risvegliare il paziente durante il sonno. I sintomi associati includono il rigurgito di acido e la scialorrea, cioè il rilascio riflesso di una secrezione salina nella bocca. Sintomi atipici comprendono faringite, asma, tosse, bronchite, raucedine e dolore toracico simile all'angina. Alcuni pazienti con reflusso acido pHmetria esofagea non riferiscono pirosi, mentre lamentano dolore addominale o altri sintomi.

Alcuni pazienti con dispepsia riferiscono una predominanza di dolore o bruciore epigastrico intermittente e non generalizzato o localizzato ad altre regioni. Altri sperimentano disturbi postprandiali quali ripienezza postprandiale, che si manifesta dopo pasti di normale entità, e sazietà precoce, che impedisce di concludere il pasto più volte nel corso di una settimana, associati a gonfiore, eruttazione o nausea. Esiste sovrapposizione tra la dispepsia funzionale e altri disturbi intestinali funzionali come la sindrome dell'intestino irritabile. L'esame obiettivo in pazienti con MRGE e dispepsia funzionale è generalmente normale. Nelle forme di MRGE atipiche possono essere presenti eritema faringeo e sibili respiratori. Alterazioni dello smalto dentario possono essere osservate in caso di rigurgito acido prolungato. I dispeptici funzionali possono riferire tensione epigastrica o distensione addominale.

La possibilità di distinguere tra cause funzionali e organiche è legata all'accurata identificazione di precisi dati anamnestici e obiettivi. L'odinofagia suggerisce la presenza di un'esofagite infettiva, mentre la disfagia è suggestiva per un'ostruzione esofagea di natura benigna o maligna. Altre condizioni d'allarme includono: perdita di peso non spiegata, vomito ricorrente, sanguinamento gastrointestinale occulto o manifesto, ittero, presenza di massa o adenopatia palpabile e una storia familiare di neoplasia maligna gastrointestinale.

ESAMI DIAGNOSTICI Dal momento che l'indigestione è una condizione frequente e poiché in molti casi è la conseguenza della MRGE o di malattie funzionali, il principio generale è quello di sottoporre ai test di approfondimento diagnostico solo un numero limitato di soggetti selezionati.

TABELLA 39-3 SINTOMI D'ALLARME NELLA MRGE

Odinofagia
Calo ponderale non spiegato
Vomito ricorrente
Sanguinamento gastrointestinale occulto o manifesto
Ittero
Masse o adenopatia palpabili
Storia familiare di neoplasie maligne del tratto gastroenterico

Una volta escluse le neoplasie o altre gravi malattie (Tab. 39-3), i pazienti con tipica MRGE non necessitano di ulteriore valutazione e possono essere trattati empiricamente. L'endoscopia superiore è indicata per escludere danno di mucosa in casi con sintomi atipici, sintomi non responsivi a farmaci antiacidi o sintomi di allarme. Nel caso di pirosi retrosternale che dura da più di 5 anni, soprattutto in pazienti di età superiore ai 50 anni, l'endoscopia è raccomandata per lo screening della metaplasia di Barrett. Ciononostante, i benefici clinici e il rapporto costo-efficacia di questo approccio non sono stati dimostrati in studi controllati. La pH-metria ambulatoriale, mediante catetere o dispositivo a capsula posizionato nell'esofago, è indicata in caso di sintomi refrattari alla terapia e sintomi atipici come dolore toracico non spiegato. La manometria esofagea viene eseguita più comunemente in previsione di un trattamento chirurgico per la MRGE. Il riscontro di una bassa pressione del SEI può indicare un fallimento della terapia farmacologica e identificare i pazienti che possono beneficiare di un approccio chirurgico. La dimostrazione di un'alterata peristalsi del corpo esofageo può incidere sulla decisione di operare o sulla scelta del tipo di intervento da eseguire. La manometria con test di stimolazione può chiarire la diagnosi nei pazienti con sintomi atipici. La perfusione, in cieco, di soluzione fisiologica e successivamente di acido nell'esofago, conosciuta come *test di Bernstein*, può chiarire se il disturbo toracico inspiegato si verifica a causa di un reflusso acido.

L'endoscopia superiore viene eseguita come iniziale test diagnostico in pazienti con dispepsia non spiegata di età superiore ai 55 anni o che presentano sintomi di allarme, a causa dell'elevato rischio di neoplasia e ulcera in questi gruppi di pazienti. La gestione dei pazienti di età inferiore ai 55 anni senza sintomi di allarme dipende dalla prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* nella popolazione locale. Nei soggetti che risiedono in aree a bassa prevalenza di *H. pylori* (<10%) è raccomandato un ciclo di terapia con inibitori della pompa protonica per 4 settimane. Se questo fallisce, si applica in genere un approccio del tipo *test and treat*. La presenza di *H. pylori* è dimostrata mediante *breath test* all'urea, ricerca dell'antigene fecale o test sierologici. I pazienti *H. pylori*-positivi vengono sottoposti a terapia eradicante. Se i sintomi si risolvono con le suddette strategie terapeutiche non sono necessarie ulteriori indagini. Nei pazienti che vivono in zone ad alta prevalenza di *H. pylori* (>10%), è auspicabile un iniziale approccio del tipo *test and treat* con successivo tentativo terapeutico con antiacidi per coloro in cui la terapia eradicante fallisce o per coloro che sono *H. pilory*-negativi. In entrambi i gruppi di pazienti, l'endoscopia superiore è riservata a coloro che non rispondono alla terapia.

Ulteriori indagini sono indicate se sono presenti altre condizioni. In caso di sanguinamento, un emocromo è necessario per escludere anemia. Funzionalità tiroidea o calcemia orientano per un'eventuale malattia metabolica, mentre test sierologici specifici individuano la malattia celiaca. Test di funzionalità pancreatica ed epatica sono richiesti nel sospetto di cause pancreatico-biliari. In caso di anomalie, ecografia o TC addominale possono fornire ulteriori importanti informazioni. La scintigrafia dello svuotamento gastrico viene eventualmente considerata per escludere gastroparesi in pazienti con sintomatologia dispeptica non responsiva alla terapia farmacologia. Viene inoltre considerata per escludere la gastroparesi in pazienti con MRGE, specie se candidati all'intervento chirurgico. Il *breath test* dopo assunzione di carboidrati può identificare il deficit di lattasi, l'intolleranza ad altri carboidrati alimentari o la sindrome da sovraccrescita batterica.

T INDIGESTIONE

PRINCIPI GENERALI Nella indigestione lieve può essere sufficiente rassicurare il paziente sul fatto che un'accurata valutazione non ha evidenziato alcuna malattia organica grave. Se possibile, dovrebbero essere sospesi i farmaci che causano reflusso acido o dispepsia. I pazienti con MRGE dovrebbero limitare l'assunzione di etanolo, caffeina, cioccolato, menta e tabacco, dato il loro effetto sul SEI. Una dieta

a basso contenuto di grassi, l'evitare spuntini prima di coricarsi e il dormire con il letto rialzato dalla parte della testa sono altre misure applicabili nei pazienti con MRGE.

Quando possibile, è opportuno istituire terapie specifiche per le diverse patologie organiche. La chirurgia rappresenta il trattamento ideale nelle coliche biliari, mentre un cambiamento delle abitudini alimentari appare indicato nel deficit di lattasi e nella celiachia. Alcune patologie come, per esempio, la malattia peptica necessitano di regimi terapeutici specifici. Tuttavia, dal momento che la maggior parte dei casi di alterata digestione è causata dalla MRGE o dalla dispepsia funzionale, è consigliato il trattamento con farmaci che riducano la secrezione acida, che stimolino la motilità o che diminuiscano la sensibilità gastrica.

ACIDO-SOPPRESSORI O ACIDO-NEUTRALIZZANTI I farmaci che riducono o neutralizzano l'acidità gastrica sono quelli maggiormente prescritti per la MRGE. Gli antagonisti dei recettori H_2 dell'istamina, come cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina, sono utili nel trattamento della MRGE di entità da lieve a moderata. Gli inibitori della pompa protonica, come omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo o esomeprazolo, sono invece indicati nei casi di gravi sintomi o di esofagite erosiva o ulcerativa. Questi farmaci, che inibiscono la H^+, K^+-ATPasi gastrica, sono più potenti degli antagonisti dei recettori H_2. I farmaci acido-soppressori possono essere assunti in maniera continuativa oppure al bisogno, secondo la gravità dei sintomi. Molti pazienti possono passare da un'iniziale terapia con inibitori della pompa protonica a un trattamento con H_2-antagonisti. La terapia combinata con un inibitore della pompa protonica e un H_2 antagonista è stata proposta in alcuni casi refrattari.

Farmaci per la soppressione acida sono inoltre efficaci in pazienti con dispepsia funzionale appropriatamente selezionati. Una metanalisi di 8 studi controllati ha evidenziato un rapporto di rischio pari a 0,86 con un intervallo di confidenza al 95% di 0,78-0,95 a favore della terapia con inibitori della pompa protonica rispetto al placebo. I benefici di terapie con inibitori dell'acidità gastrica meno potenti come gli H_2-antagonisti non sono provati.

Antiacidi liquidi sono utili nel controllo a breve termine della MRGE moderata, ma sono meno efficaci nella forma severa, a meno che vengano somministrati ad alte dosi, che tuttavia producono effetti collaterali (diarrea e stipsi rispettivamente con agenti contenenti magnesio e alluminio). L'acido alginico in combinazione con antiacidi può formare una barriera flottante verso il reflusso acido nei soggetti che avvertono sintomi durante la stazione eretta. Il sucralfato è un sale di idrossido di alluminio e saccarosio octasolfato che tampona l'acido e lega la pepsina e i sali biliari; la sua efficacia nella MRGE è comparabile a quella degli H_2-antagonisti.

ERADICAZIONE DI *HELICOBACTER PYLORI* La terapia eradicante di *H. pylori* è indicata solo per l'ulcera peptica e il MALToma (*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*) gastrico. L'utilità della terapia eradicante nella dispepsia funzionale è meno chiara: meno del 15% dei casi è correlato all'infezione da *H. pylori*. Una metanalisi di 13 studi controllati ha calcolato un rischio relativo pari a 0,91 con un intervallo di confidenza al 95% di 0,87-0,96 a favore della terapia eradicante rispetto al placebo. Diverse combinazioni di farmaci mostrano efficacia nell'eliminare l'infezione (Cap. 287): la maggior parte prevede dieci-quattordici giorni di un inibitore della pompa protonica o il bismuto subsalicilato in associazione con due antibiotici. L'infezione da *H. pylori* si associa a una ridotta prevalenza di MRGE specie negli anziani. Tuttavia, l'eradicazione dell'infezione non peggiora i sintomi da MRGE. A oggi l'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con MRGE non è raccomandata.

STIMOLANTI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE Stimolanti motori (anche noti come procinetici), come metoclopramide, eritromicina, domperidone e tegaserod, hanno utilità limitata nella MRGE. Baclofen, agonista del recettore B dell'acido gamma-ammino-butirrico, riduce l'esposizione all'acido della mucosa esofagea mediante inibizione dei rilasciamenti transitori del SEI; i benefici clinici di questo farmaco devono essere ancora definiti in ampi studi. Molti studi hanno valutato l'efficacia dei farmaci stimolanti la motilità nella dispepsia funzionale, tuttavia mancano evidenze convincenti della loro efficacia. Alcuni clinici suggeriscono che i pazienti con sintomi di tipo prevalentemente motorio possono rispondere preferenzialmente a farmaci procinetici.

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE La chirurgia antireflusso (fundoplicatio) viene proposta a pazienti con MRGE che siano giovani, che necessitino di una terapia cronica, che abbiano sintomi tipici e che siano responsivi alla terapia con inibitori della pompa protonica. I pazienti che rispondono meno alla terapia chirurgica comprendono quelli con sintomi atipici, quelli con scarsa risposta alla terapia con inibitori della pompa protonica e quelli con disturbi motori esofagei. La chirurgia antireflusso viene eseguita per via laparoscopica, ove possibile. Esistono due tipi di interventi di fundoplicatio, quello secondo Nissen e quello secondo Toupet, nei quali lo stomaco prossimale viene avvolto parzialmente o completamente attorno all'esofago distale per aumentare la pressione del SEI. La disfagia, il gonfiore e la gastroparesi possono rappresentare possibili complicanze a lungo termine di queste procedure. Terapie endoscopiche per aumentare la funzione di barriera della giunzione gastroesofagea, tra cui la somministrazione di energia a radiofrequenza, la sutura, l'impianto di biopolimeri e la gastroplicatio, sono state praticate in pazienti con MRGE refrattaria con risultati variabili e alcuni eventi avversi.

Alcuni pazienti con pirosi e dispepsia funzionali refrattarie alle terapie standard possono rispondere a basse dosi di antidepressivi triciclici. Il meccanismo d'azione di questi agenti nella dispepsia funzionale è sconosciuto, ma è possibile che attenuino la percezione del dolore viscerale a livello cerebrale. In alcuni pazienti con indigestione, il meteorismo può rappresentare il sintomo principale e il trattamento può essere difficile. L'esclusione dalla dieta di substrati fermentabili, come i legumi, e l'impiego di simeticone o di carbone attivato offrono un beneficio sui sintomi in alcuni pazienti. Terapie che modificano la flora intestinale compresi antibiotici e agenti probiotici contenenti colture batteriche attive sono utili in casi di sindrome da sovraccrescita batterica e disturbi funzionali del tratto gastroenterico inferiore, ma la loro utilità nella dispepsia funzionale non è provata. Per la dispepsia funzionale sono stati anche proposti trattamenti psicologici; tuttavia, mancano dati convincenti sulla loro efficacia.

BIBLIOGRAFIA

ABELL TL et al: Treatment of gastroparesis: A multidisciplinary clinical review. Neurogastroenterol Motil 18:263, 2006

DEVAULT KR, CASTELL DO: American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 100:190, 2005

GALMICHE JP et al: Functional esophageal disorders. Gastroenterology 130:1459, 2006

HASLER WL, CHEY WD: Nausea and vomiting. Gastroenterology 125:1860, 2003

KAHRILAS PJ, LEE TJ: Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Thor Surg Clin 15:323, 2005

PARKMAN HP et al: American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 127:1592, 2004

SCHWARTZBERG LS: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Clinician and patient perspectives. J Support Oncol 5(suppl 1):5, 2007

TACK J et al: Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 130:1466, 2006

TALLEY NJ et al: American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 129:1756, 2005

TALLEY NJ et al: Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol 100:2324, 2005

40 Diarrea e stipsi

Michael Camilleri, Joseph A. Murray

La diarrea e la stipsi sono estremamente comuni e insieme hanno un elevato costo in termini di mortalità, morbilità, impatto sociale, perdita di produttività lavorativa e utilizzo di risorse mediche. Nel mondo, più di un miliardo di persone soffre di uno o più episodi di diarrea ogni anno. Tra i 100 milioni di soggetti affetti annualmente da diarrea acuta negli Stati Uniti, quasi la metà deve ridurre le proprie attività, il 10% consulta il medico, 250 000 richiedono l'ospedalizzazione e approssimativamente 5000 muoiono (principalmente anziani). Il carico economico per la società è stimato in più di 20 miliardi di dollari l'anno. Nei Paesi in via di sviluppo, la diarrea infettiva acuta rimane una delle più frequenti cause di mortalità, particolarmente tra i bambini, rendendo conto di 2-3 milioni di morti per anno. La stipsi, al contrario, è raramente associata a mortalità ed è estremamente comune nei Paesi sviluppati; induce frequentemente i pazienti all'automedicazione e in un terzo dei casi alla richiesta di consulto medico. Le statistiche riguardanti la diarrea e la stipsi croniche sono più incerte, forse per la variabilità delle definizioni e dei censimenti; tuttavia, la frequenza di queste patologie è sempre elevata. Dati di sorveglianza di popolazione negli Stati Uniti stimano tassi di prevalenza del 2-7% per la diarrea cronica e del 12-19% per la stipsi cronica, con una

prevalenza doppia nelle donne rispetto agli uomini. La diarrea e la stipsi sono tra i disturbi più comuni che portano il paziente a rivolgersi all'internista e al medico di base e costituiscono quasi il 50% dei motivi per cui viene consultato il gastroenterologo.

Sebbene la diarrea e la stipsi possano presentarsi come meri sintomi fastidiosi da un lato, dall'altro possono anche essere eventi gravi o rappresentare una minaccia per la vita. Anche sintomi lievi possono essere espressione di una lesione intestinale importante, come un cancro del colon-retto, o di patologie sistemiche come le malattie della tiroide. Per il medico, date le cause eterogenee e la potenziale severità di questi comuni disturbi, è imperativo conoscere la fisiopatologia, la classificazione eziologica, le strategie diagnostiche e i principi terapeutici della diarrea e della stipsi in modo da poter fornire cure razionali con buon rapporto costo-beneficio.

FISIOLOGIA NORMALE

Se da un lato la digestione e l'assorbimento dei nutrienti rappresentano la funzione principale del piccolo intestino, dall'altro il piccolo e il grosso intestino svolgono, insieme, altre importanti funzioni, tra cui la regolazione della secrezione e dell'assorbimento di acqua ed elettroliti, l'accumulo e il trasporto aborale del contenuto intraluminale e il recupero di alcuni nutrienti dopo il metabolismo batterico di carboidrati non assorbiti dal piccolo intestino. Le principali funzioni motorie sono riassunte nella tabella 40-1. Alterazioni dell'omeostasi dei liquidi e degli elettroliti contribuiscono in maniera significativa alla genesi della diarrea. Alterazioni delle funzioni motorie e sensitive del colon causano sindromi con elevata prevalenza, come la sindrome dell'intestino irritabile, la diarrea cronica e la stipsi cronica.

CONTROLLO NERVOSO

L'intestino tenue e il colon presentano un'innervazione intrinseca ed estrinseca. L'*innervazione intrinseca*, chiamata anche sistema nervoso enterico, comprende gli strati neuronali mioenterico, sottomucoso e mucoso. La funzione di questi strati è modulata da interneuroni attraverso l'azione di amine o peptidi con funzione di neurotrasmettitori, come l'acetilcolina, il peptide intestinale vasoattivo, gli oppioidi, la noradrenalina, la serotonina, l'ATP e l'ossido nitrico. Il plesso mioenterico regola la funzione della muscolatura liscia, mentre il plesso sottomucoso influenza la secrezione, l'assorbimento e il flusso sanguigno mucosale.

Le *innervazioni estrinseche* del piccolo intestino e del colon sono parte del sistema nervoso autonomo e modulano anche le funzioni motorie e secretorie. Il parasimpatico fornisce fibre sia a vie sensitive viscerali sia a vie eccitatorie per componenti motorie del colon. Le fibre parasimpatiche, attraverso il nervo vago, raggiungono il piccolo intestino e il colon prossimale lungo le branche dell'arteria mesenterica superiore. Il colon distale è innervato dai nervi parasimpatici sacrali (S_{2-4}) attraverso il plesso pelvico; queste fibre decorrono attraverso la parete del colon come fibre ascendenti intracoliche fino a raggiungere il colon prossimale. I principali neurotrasmettitori eccitatori che controllano la funzione motoria sono l'acetilcolina e le tachichinine come la sostanza P. Il simpatico modula le funzioni motorie e le fibre raggiungono l'intestino tenue e il colon lungo i loro vasi arteriosi. Nell'intestino le vie del simpatico sono generalmente eccitatorie a livello sfinterico, mentre sono inibitorie a livello dei muscoli non sfinterici. Le afferenze viscerali veicolano la sensibilità dall'intestino al sistema nervoso centrale; inizialmente decorrono lungo le fibre simpatiche, ma in prossimità del midollo spinale si separano, hanno corpi cellulari nei gangli delle radici dorsali ed entrano nel corno dorsale del midollo spinale. I segnali afferenti sono condotti al cervello attraverso il tratto spinotalamico laterale e la via della colonna dorsale nocicettiva e vengono quindi proiettati oltre il talamo e il tronco encefalico all'insula e alla corteccia cerebrale. Altre fibre afferenti formano sinapsi a livello dei gangli paravertebrali e modulano indirettamente la motilità intestinale.

TABELLA 40-1 MOTILITÀ GASTROINTESTINALE NORMALE: FUNZIONI DEI DIVERSI DISTRETTI ANATOMICI

Stomaco e intestino tenue
- CMM sincronizzati durante il digiuno
- Ingresso, triturazione, mescolamento, transito
  - Stomaco: circa 3 ore
  - Intestino tenue: circa 3 ore
- Serbatoio ileale che si svuota del bolo

Colon: mescolamento irregolare, fermentazione, assorbimento, transito
- Trasverso e ascendente: serbatoio
- Discendente: condotto
- Sigma/retto: serbatoio volontario

CMM, complessi motori migranti.

ASSORBIMENTO E SECREZIONE DEI LIQUIDI INTESTINALI

In media, durante una giornata nel tratto gastrointestinale entrano 9 litri di liquidi; di questi, approssimativamente 1 litro raggiunge il colon, mentre l'eliminazione di liquidi con le feci è di circa 0,2 l/die. Il colon ha una grande capacità e una notevole riserva funzionale e può recuperare fino a 4 volte il suo abituale volume di 0,8 l/die, a condizione che l'entità del flusso permetta che il riassorbimento si realizzi. In questo modo, il colon può parzialmente compensare l'eccessivo input di fluidi al colon dovuto da alterazioni intestinali dell'assorbimento o della secrezione.

Nel colon l'assorbimento del sodio è prevalentemente elettrogenico e la captazione si realizza a livello della membrana apicale; è compensato dall'espulsione da parte della pompa basolaterale del sodio. Numerosi mediatori neuronali e non neuronali regolano l'equilibrio dei liquidi e degli elettroliti a livello del colon, inclusi mediatori colinergici, adrenergici e serotoninergici. Anche l'angiotensina e l'aldosterone influenzano l'assorbimento colico, il che riflette il comune sviluppo embriologico dell'epitelio colico distale e dei tubuli renali.

MOTILITÀ DELL'INTESTINO TENUE

Durante il digiuno la motilità del piccolo intestino è caratterizzata da un evento peristaltico ciclico chiamato complesso motorio migrante (CMM), che svolge la funzione di ripulire l'intestino tenue dai residui non digeribili ("housekeeper" intestinale). Questa serie di contrazioni organizzate che si propagano dura mediamente 4 minuti, si verifica ogni 60-90 minuti e generalmente coinvolge l'intero intestino tenue. In seguito all'ingestione di cibo il piccolo intestino va incontro a contrazioni irregolari e intermittenti di rimescolamento con ampiezza relativamente bassa, eccetto che nell'ileo distale dove si verificano contrazioni di maggiore potenza che svuotano l'ileo dal bolo.

IMMAGAZZINAMENTO E RIASSORBIMENTO A LIVELLO DELL'ILEO E DEL COLON

L'ileo distale agisce come un serbatoio che si svuota a intermittenza. Questa azione consente di avere il tempo per il recupero dei fluidi, degli elettroliti e dei nutrienti. La segmentazione prodotta dalle austre compartimentalizza il colon e favorisce il mescolamento, la ritenzione dei residui e la formazione di feci solide. Vi è un interesse crescente per la comprensione dell'intima interazione tra la funzione del colon e l'ecologia endoluminale. I batteri presenti nel colon sono necessari per la digestione dei carboidrati non assorbiti che raggiungono il colon anche nel soggetto sano, fornendo in questo modo una risorsa vitale di nutrienti per la mucosa. La normale flora del colon tiene sotto controllo i patogeni mediante vari meccanismi. Nel soggetto sano il colon ascendente e il colon trasverso funzionano come un serbatoio (transito medio: 15 ore), mentre il colon discendente agisce come un condotto (transito medio: 3 ore). Il colon è capace di ritenere sodio e acqua, funzione particolarmente importante nei pazienti con deplezione di sodio nei quali il piccolo intestino da solo non è in grado di mantenere il bilancio di questo ione. Quindi la diarrea o la stipsi possono realizzarsi in seguito ad alterazioni della funzione di serbatoio del colon prossimale o della funzione propulsiva del colon sinistro. La stipsi può anche verificarsi in occasione di disturbi del serbatoio rettale o del sigma, come si osserva tipicamente in caso di disfunzione del pavimento pelvico o della coordinazione della defecazione.

MOTILITÀ E TONO DEL COLON

Solo raramente i CMM dell'intestino tenue continuano nel colon. Tuttavia, contrazioni di breve durata o fasiche mescolano il contenuto del colon e contrazioni propagate di ampiezza elevata (CPAE) (>75 mmHg) sono talvolta associate a movimenti di massa lungo tutto il colon e normalmente si verificano circa cinque volte al giorno, in genere al risveglio al mattino e dopo il pranzo. Nella diarrea o nell'urgenza si può verificare un aumento di frequenza delle CPAE. Le contrazioni fasiche che predominano nel colon sono irregolari, non propagate e hanno una funzione di rimescolamento.

Per tono del colon si intende la contrattilità di fondo sulla quale si sovrappone un'attività contrattile fasica (tipicamente contrazioni che durano meno di 15 secondi). Il tono rappresenta un importante cofattore nei mec-

canismi di capacitanza (adattamento di volume) e sensibilità del colon.

MOTILITÀ DEL COLON DOPO INGESTIONE DI CIBO

Dopo un pasto, sia la contrattilità fasica sia quella tonica del colon aumentano per un periodo di circa 2 ore. La fase iniziale (circa 10 minuti) è mediata dal nervo vago in risposta alla distensione meccanica dello stomaco. La successiva risposta del colon richiede una stimolazione calorica ed è mediata, almeno in parte, da ormoni, come per esempio la gastrina e la serotonina.

DEFECAZIONE

La contrazione tonica del muscolo puborettale, che forma una fascia attorno alla giunzione retto-anale, è importante per mantenere la continenza; durante la defecazione i nervi sacrali parasimpatici rilasciano il muscolo puborettale, favorendo l'ampliamento dell'angolo retto-anale (Fig. 40-1). La distensione del retto, attraverso l'innervazione simpatica intrinseca e quella riflessa, provoca un transitorio rilasciamento dello sfintere anale interno. Le contrazioni del sigma e del retto aumentano la pressione rettale e l'angolo retto-sigma si apre oltre i 15°. Il rilasciamento volontario dello sfintere anale esterno (muscolo striato innervato dal nervo pudendo) in risposta alla sensazione indotta dalla distensione consente l'evacuazione delle feci; questo processo di evacuazione può essere incrementato da un aumento della pressione addominale prodotto dalla manovra di Valsalva. La defecazione può essere inoltre volontariamente ritardata mediante la contrazione dello sfintere anale esterno.

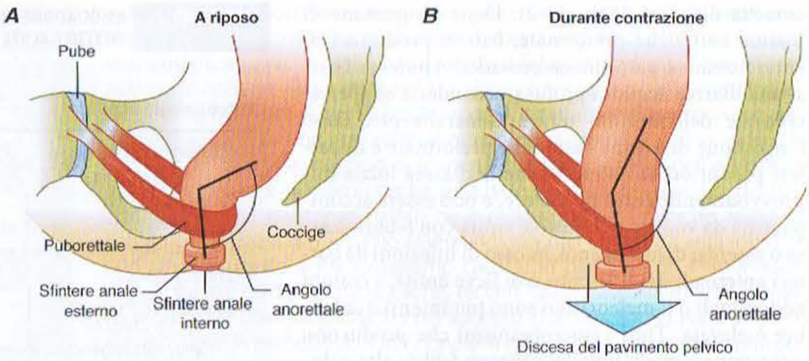


FIGURA 40-1 Proiezione sagittale dell'anoretto (*A*) a riposo e (*B*) durante contrazione. La continenza è mantenuta grazie alla normale sensibilità rettale e alla contrazione tonica dello sfintere anale interno e del muscolo puborettale che circonda l'anoretto, mantenendo un angolo anorettale tra 80° e 110°. Durante la defecazione i muscoli del pavimento pelvico (compreso il puborettale) si rilasciano, così che l'angolo anorettale si raddrizzi di almeno 15° e il perineo discenda di 1-3,5 cm. Anche lo sfintere anale esterno si rilascia e riduce la pressione sul canale anale. *Fonte: riprodotta con autorizzazione da Lembo e Camilleri.*

DIARREA

DEFINIZIONE

La diarrea è definita generalmente come l'emissione di feci particolarmente liquide o non formate, con aumentata frequenza. Negli adulti che consumano una tipica dieta occidentale, si può parlare di diarrea se il peso fecale supera i 200 g/die. La diarrea viene inoltre classificata come *acuta* se di durata inferiore alle 2 settimane, *persistente* se di durata compresa tra 2 e 4 settimane e *cronica* se di durata superiore alle 4 settimane.

È necessario distinguere dalla diarrea due frequenti condizioni, generalmente associate all'emissione di una quantità di feci inferiore a 200 g/die, dal momento che gli algoritmi diagnostici e terapeutici sono differenti. La *pseudodiarrea* è caratterizzata da frequenti scariche di piccoli volumi di feci, spesso è associata a sensazione di defecazione impellente e accompagna la sindrome dell'intestino irritabile o le proctiti. L'*incontinenza fecale* è caratterizzata dall'emissione involontaria del contenuto fecale ed è molto spesso causata da disturbi neuromuscolari o da problemi strutturali anorettali. La diarrea e l'urgenza alla defecazione, specialmente se severe, possono aggravare o causare l'incontinenza. La pseudodiarrea e l'incontinenza fecale dovrebbero essere sempre prese in considerazione nei pazienti che accusano diarrea, dal momento che i tassi di prevalenza sono comparabili o più alti di quelli della diarrea cronica. Una diarrea da "overflow" può verificarsi in caso di fecaloma e tale condizione è facilmente diagnosticabile con l'esplorazione rettale. Generalmente un'accurata anamnesi e un attento esame obiettivo permettono di distinguere queste condizioni dalla vera diarrea.

DIARREA ACUTA

Più del 90% dei casi di diarrea acuta ha un'eziologia infettiva; questi sono spesso accompagnati da vomito, febbre e dolore addominale. Il rimanente 10% è provocato da farmaci, da ingestione di sostanze tossiche, da ischemia e altre cause.

Agenti infettivi Molte diarree infettive sono acquisite per trasmissione orofecale o, più comunemente, attraverso l'ingestione di cibo o acqua contaminati da patogeni provenienti da feci umane o animali. Nel soggetto immunocompetente la flora batterica intestinale, che contiene più di 500 specie tassonomicamente distinte, è raramente causa di diarrea; al contrario, può contribuire a sopprimere la crescita di patogeni acquisiti per via orale. L'alterazione della flora microbica indotta dagli antibiotici può produrre diarrea riducendone la funzione digestiva o favorendo la sovraccrescita di patogeni come *Clostridium difficile* (Cap. 123). Le infezioni acute si verificano quando l'agente ingerito supera le difese immunitarie e non immunitarie (acidità gastrica, enzimi digestivi, secrezione di muco, peristalsi e flora residente) della mucosa dell'ospite. Precise associazioni cliniche con specifici enteropatogeni possono offrire indizi diagnostici.

Negli Stati Uniti, cinque gruppi di soggetti sono riconosciuti ad alto rischio di diarrea acuta:

1. *Viaggiatori.* Circa il 40% dei turisti in regioni endemiche dell'America Latina, dell'Africa e dell'Asia sviluppa la cosiddetta diarrea del viaggiatore, in genere dovuta a ceppi enterotossigeni o enteroaggreganti di *Escherichia coli*, così come a *Campylobacter*, *Shigella*, *Aeromonas*, norovirus, *Coronavirus* e *Salmonella*. I soggetti che soggiornano in Russia (specialmente a San Pietroburgo) possono avere un aumentato rischio di diarrea dovuta a *Giardia*. I viaggiatori che soggiornano in Nepal possono contrarre *Cyclospora*. Anche i campeggiatori, gli escursionisti e i nuotatori in aree selvatiche sono a rischio di giardiasi. Infine, viaggi in crociera espongono al rischio di epidemie di gastroenteriti causate da agenti come il virus di Norwalk.
2. *Consumatori di particolari cibi.* La diarrea immediatamente successiva al consumo di cibo durante picnic, banchetti o in ristoranti suggerisce la presenza di un'infezione da *Salmonella*, *Campylobacter* o *Shigella* provenienti dalle cucine. *E. coli* enteroemorragico (O157:H7) può essere presente in hamburger poco cotti, *Bacillus cereus* nel riso fritto, *Staphylococcus aureus* o *Salmonella* nella maionese o nelle creme, *Salmonella* nelle uova e *Vibrio* spp., *Salmonella* o virus dell'epatite A nei frutti di mare, specialmente se crudi.
3. *Soggetti immunodeficienti.* Tra i soggetti a rischio di diarrea vengono inclusi quelli con immunodeficienza primaria (per es., deficit di IgA, ipogammaglobulinemia comune variabile, malattia granulomatosa cronica) e, in maggior numero, quelli con stati di immunodeficienza secondaria (per es., AIDS, vecchiaia, immunosoppressione farmacologica). I più comuni microrganismi enteropatogeni causano spesso una malattia diarroica severa e protratta e, particolarmente nei soggetti con AIDS, infezioni opportunistiche, come *Mycobacterium* spp., alcuni tipi di virus (citomegalovirus, adenovirus ed herpes virus) e protozoi (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidia* e *Blastocystis hominis*) possono svolgere un ruolo (Cap. 182). Nei pazienti con AIDS gli agenti trasmessi per via venerea attraverso il retto (per es., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia*) possono contribuire all'instaurarsi di una proctocolite. I soggetti affetti da emocromatosi sono particolarmente suscettibili a infezioni enteriche invasive e anche fatali da *Vibrio* spp. e *Yersinia* e dovrebbero pertanto evitare il pesce crudo.
4. *Bambini che frequentano comunità diurne e loro familiari.* Le infezioni da *Shigella*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, rotavirus e altri agenti sono molto comuni e dovrebbero essere prese in considerazione.
5. *Soggetti ricoverati.* La diarrea infettiva costituisce una delle più frequenti infezioni nosocomiali che si osservano in molte strutture ospedaliere e di lungodegenza. Gli agenti causali sono diversi, ma il più comune è *C. difficile*.

I meccanismi fisiopatologici alla base della diarrea acuta infettiva sono responsabili di specifiche manifestazioni cliniche che possono favorire la

corretta diagnosi (Tab. 40-2). Dopo l'ingestione di tossine batteriche preformate, batteri produttori di enterotossine e patogeni entero-adesivi può verificarsi una diarrea acquosa profusa, secondaria all'ipersecrezione dell'intestino tenue. Generalmente, dopo l'ingestione di tossine batteriche preformate e di batteri produttori di enterotossine la diarrea inizia improvvisamente, entro poche ore, e può essere accompagnata da vomito di notevole entità con febbre scarsa o assente; diversamente, in caso di infezioni da batteri enteroadesivi il vomito è di lieve entità, i crampi addominali o il meteorismo sono più intensi e la febbre è elevata. Tutti i microrganismi che producono citotossine e quelli invasivi causano febbre alta e dolore addominale. I batteri invasivi ed *Entamoeba histolytica* causano spesso una diarrea ematica (definita *dissenteria*). *Yersinia* invade la mucosa dell'ileo terminale e del colon prossimale e può causare un intenso dolore addominale con dolorabilità che mima l'appendicite acuta.

Infine, la diarrea infettiva può essere associata a manifestazioni sistemiche. La sindrome di Reiter (artrite, uretrite e congiuntivite) può accompagnare o seguire infezioni da *Salmonella, Campylobacter, Shigella* e *Yersinia*. La yersiniosi può inoltre causare tiroidite autoimmune, pericardite e glomerulonefrite. Entrambi gli enteroemorragici *E. coli* (O157: H7) e *Shigella* possono causare la sindrome emolitico-uremica con elevato tasso di mortalità. La sindrome dell'intestino irritabile è stata riconosciuta come possibile complicanza di diarrea infettiva (sindrome dell'intestino irritabile postinfettiva). La diarrea acuta può anche essere un sintomo in corso di severe infezioni sistemiche, comprese l'epatite virale, la listeriosi, la legionellosi e la sindrome dello shock tossico.

TABELLA 40-2 ASSOCIAZIONE TRA BIOPATOLOGIA DEGLI AGENTI CAUSALI E CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA DIARREA INFETTIVA ACUTA

Patofisiologia/agenti	Periodo di incubazione	Vomito	Dolore addominale	Febbre	Diarrea
Produttori di tossine					
Tossine preformate					
Bacillus cereus, Staphylococcus aureus	1-8 ore	3-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acquosa
Clostridium perfringens	8-24 ore				
Enterotossine					
Vibrio cholerae, Escherichia coli enterotossigeno, *Klebsiella pneumoniae, Aeromonas* spp.	8-72 ore	2-4+	1-2+	0-1+	3-4+, acquosa
Enteroadesivi					
E. coli enteropatogeno ed enteroadesivo, *Giardia*, criptosporidi, elminti	1-8 giorni	0-1+	1-3+	0-2+	1-2+, acquosa, molle
Produttori di citotossine					
Clostridium difficile	1-3 giorni	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, generalmente acquosa, occasionalmente ematica
E. coli emorragico	12-72 ore	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, inizialmente acquosa, rapidamente ematica
Microrganismi invasivi					
Infiammazione minima					
Rotavirus e virus *di Norwalk*	1-3 giorni	1-3+	2-3+	3-4+	1-3+, acquosa
Infiammazione variabile					
Salmonella, Campylobacter e *Aeromonas* spp., *Vibrio* paraemolitico, *Yersinia*	12 ore-11 giorni	0-3+	2-4+	3-4+	1-4+, acquosa o ematica
Infiammazione severa					
Shigella spp., *E. coli* enteroinvasivo, *Entamoeba histolytica*	12 ore-8 giorni	0-1+	3-4+	3-4+	1-2+, ematica

Fonte: adattata con autorizzazione da DW Powell, in T Yamada (ed.), *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4ª ed., Philadelphia, Lippincott, Williams & Williams, 2003; DR Syndman, SL Gorbach (ed.), *Infectious Diarrhea*, London, Blackwell, 1986.

Altre cause Probabilmente gli effetti collaterali dei farmaci sono la più comune causa non infettiva di diarrea acuta e l'eziologia può essere suggerita da un'associazione temporale tra uso del farmaco ed esordio del sintomo. Sebbene innumerevoli farmaci possano indurre diarrea, quelli più frequentemente incriminati sono gli antibiotici, gli antiaritmici cardiaci, gli antipertensivi, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), alcuni antidepressivi, i chemioterapici, i broncodilatatori, gli antiacidi e i lassativi. La colite ischemica, occlusiva e non, si verifica tipicamente in soggetti di età superiore ai 50 anni; spesso si presenta come un dolore acuto ai quadranti addominali inferiori che precede una diarrea inizialmente acquosa e successivamente ematica; in genere provoca modificazioni infiammatorie acute del sigma o del colon sinistro risparmiando il retto. La diarrea acuta può accompagnare la *diverticolite* del colon e la *graft-versus-host disease* (malattia del trapianto contro l'ospite). La diarrea acuta, spesso associata a uno stato di compromissione sistemica, può verificarsi dopo l'ingestione di tossine presenti in insetticidi organofosforici, amanita e altri funghi, arsenico e tossine ambientali preformate in frutti di mare come la ciguatera e lo scombroide. Condizioni che causano diarrea cronica possono, nelle fasi precoci del decorso, essere confuse con una diarrea acuta. Ciò può verificarsi in caso di sindrome dell'intestino irritabile e di altri tipi di diarrea infiammatoria cronica che mimano la diarrea infettiva per il loro esordio improvviso piuttosto che insidioso.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Diarrea acuta

La decisione di approfondire lo studio della diarrea acuta dipende dalla gravità, dalla durata e da vari fattori relativi all'ospite (Fig. 40-2). La maggior parte degli episodi di diarrea acuta si risolve spontaneamente e non giustifica il costo e la potenziale morbilità di procedure diagnostiche e trattamenti farmacologici. Le indicazioni all'esecuzione di test diagnostici includono diarrea profusa con disidratazione, feci con sangue macroscopico, febbre >38 °C, durata >48 ore senza miglioramento, recente impiego di antibiotici, epidemie di nuova insorgenza in comunità, presenza di severo dolore addominale in soggetti di età superiore ai 50 anni, età >70 anni o soggetti immunocompromessi. In alcuni pazienti con diarrea febbrile moderatamente grave, in presenza di leucociti nelle feci (o aumentati livelli fecali di proteine leucocitarie) e dissenteria, può essere più opportuno procedere a un trattamento antibiotico empirico che a una valutazione diagnostica ulteriore (vedi oltre).

L'aspetto centrale per la diagnosi, nei casi in cui si sospetti una grave diarrea acuta infettiva, è l'esame microbiologico delle feci. La valutazione comprende esami colturali per patogeni batterici e virali, ispezione diretta per la ricerca di uova e parassiti e valutazione immunologica per alcune tossine (*C. difficile*), antigeni virali (rotavirus) e antigeni protozoari (*Giardia, E. histolytica*). Le associazioni cliniche ed epidemiologiche prima menzionate possono aiutare a indirizzare le ricerche. Se, per esempio, è implicato un particolare patogeno o un insieme di possibili patogeni, può non essere necessario eseguire la totalità degli studi di routine; in determinate circostanze invece possono essere utili alcune colture speciali, come nel caso di *E. coli* enteroemorragico o di altro tipo, delle specie di *Vibrio* e *Yersinia*. L'accertamento della presenza di patogeni nelle feci può anche essere eseguito attraverso l'identificazione di sequenze di DNA e in futuro l'evolversi di queste tecnologie potrebbe portare a un approccio diagnostico più rapido, sensibile e specifico, con rapporto costo-beneficio più vantaggioso.

La diarrea persistente è frequentemente causata da *Giardia* (Cap. 202), anche se dovrebbero essere considerati altri microrganismi quali *C. difficile* (specialmente se sono stati somministrati antibiotici), *E. histolytica, Cryptosporidium, Campylobacter* e altri. Se l'esame delle feci non è diagnostico, può essere indicata l'esecuzione di una sigmoido-

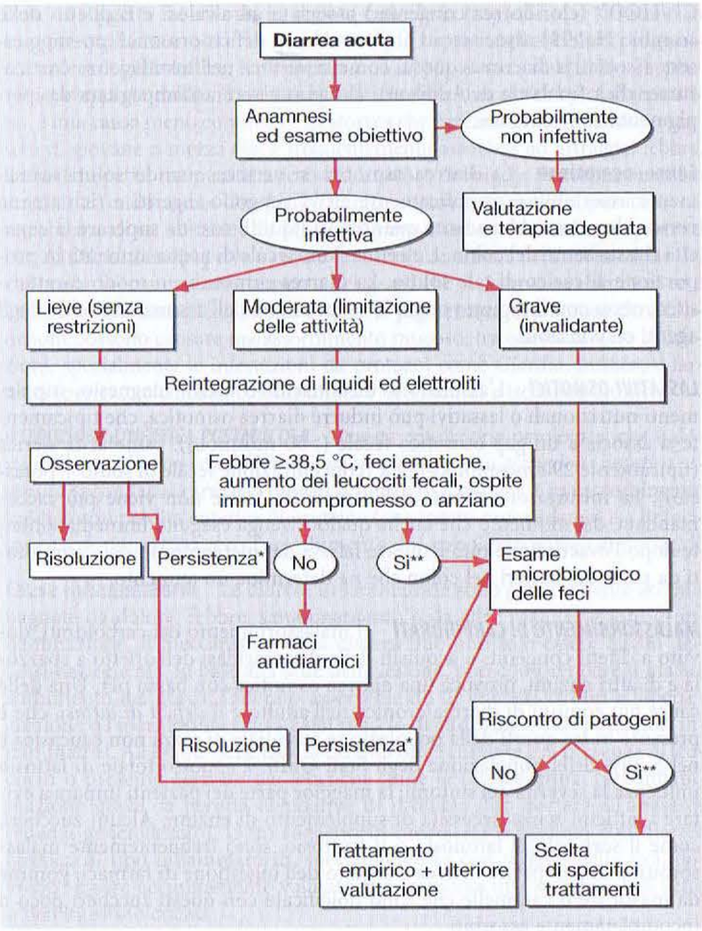


FIGURA 40-2 Algoritmo per il trattamento della diarrea acuta. Considerare una terapia empirica, prima dell'ulteriore valutazione, con metronidazolo (*) o con un chinolonico (**).

scopia con biopsie e di una gastroduodenoscopia con aspirato duodenale e biopsie. La diarrea di Brainerd è un'entità di sempre più frequente riscontro caratterizzata da una diarrea a esordio improvviso che dura almeno 4 settimane, ma può durare fino a 1-3 anni, e si ritiene abbia origine infettiva. Può essere associata a minima flogosi dell'ileo distale o del colon prossimale.

Lo studio strutturale effettuato per mezzo della sigmoidoscopia, della colonscopia o della tomografia computerizzata addominale (o di altre tecniche di diagnostica per immagini) può essere indicato nei pazienti con diarrea persistente di natura non definita al fine di escludere malattie infiammatorie croniche idiopatiche, oppure come approccio iniziale nei pazienti con sospetta diarrea acuta non infettiva come avviene nella colite ischemica, nella diverticolite o nella subocclusione intestinale.

T DIARREA ACUTA

La reintegrazione di liquidi ed elettroliti è di fondamentale importanza in tutte le forme di diarrea acuta. Nei casi di lieve entità può essere sufficiente il solo ripristino del volume idrico. In caso di diarrea severa si dovrebbero somministrare prontamente soluzioni orali di zuccheri ed elettroliti (bevande di cui fanno uso gli sportivi o specifiche formulazioni) per limitare la disidratazione, che rappresenta la principale causa di morte. Pazienti profondamente disidratati, specialmente bambini e anziani, richiedono una reidratazione per via endovenosa.

Nella diarrea moderatamente grave, non febbrile e non ematica, per il controllo dei sintomi possono essere efficacemente somministrati farmaci che riducono la motilità e la secrezione come loperamide. Tali sostanze dovrebbero essere evitate nella dissenteria non febbrile, perché potrebbero esacerbarla o prolungarla. Il bismuto subsalicilato può ridurre il vomito e la diarrea, ma non dovrebbe essere utilizzato per trattare pazienti immunocompromessi o pazienti con danno renale a causa del rischio di encefalopatia da bismuto.

In specifici casi di diarrea acuta può essere utile un uso oculato degli antibiotici, che possono ridurne la gravità e la durata (Fig. 40-2). Molti medici trattano empiricamente i pazienti con dissenteria febbrile moderata o severa senza una valutazione diagnostica, utilizzando un chinolonico come ciprofloxacina (500 mg due volte al giorno per 3-5 giorni). Il trattamento empirico con metronidazolo (250 mg quattro volte al giorno per 7 giorni) si può prendere in considerazione anche nel caso di sospetta giardiasi. La scelta dell'antibiotico e della posologia è altrimenti decisa sulla base dei patogeni specifici, del pattern locale delle resistenze batteriche e delle condizioni cliniche associate (Capp. 122, 143 e 146-152). Può essere indicata una copertura antibiotica se non viene scoperto il microrganismo causale in pazienti con immunodeficienza, valvole cardiache meccaniche, recenti "graft" vascolari e negli anziani. La profilassi antibiotica è indicata nei soggetti che si recano in Paesi a rischio elevato, dove la probabilità di infezione e la gravità della diarrea acquisita potrebbero essere particolarmente alte, tra cui i pazienti immunocompromessi, quelli con malattie infiammatorie croniche intestinali, emocromatosi o acloridria gastrica. L'impiego di trimetoprim-sulfametossazolo, ciprofloxacina o rifaximina può ridurre la diarrea del viaggiatore di origine batterica del 90%, tuttavia rifaximina non è indicata in caso di malattia invasiva. Infine, i clinici dovrebbero essere attenti nell'identificare il verificarsi di eventuali epidemie in comunità e allertare prontamente le autorità sanitarie; ciò può consentire di limitare l'entità dell'epidemia.

DIARREA CRONICA

Una diarrea che dura da più di 4 settimane impone un approfondimento al fine di escludere una grave patologia sottostante. Diversamente dalla diarrea acuta, le principali cause di diarrea cronica non sono infettive. La classificazione della diarrea cronica secondo il meccanismo fisiopatologico facilita l'approccio razionale alla gestione del paziente, sebbene molte patologie possano causare diarrea attraverso più di un meccanismo (Tab. 40-3).

Cause secretorie Le diarree secretorie sono dovute alle alterazioni del trasporto di elettroliti e liquidi attraverso la mucosa enterocolica. Sono caratterizzate clinicamente dall'emissione di feci acquose, di volume no-

TABELLA 40-3 CAUSE DI DIARREA CRONICA IN RELAZIONE AI PRINCIPALI MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

Cause secretorie	**Cause infiammatorie**
Lassativi esogeni stimolanti	Malattie infiammatorie idiopatiche dell'intestino (malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa)
Ingestione cronica di etanolo	Colite linfocitica e collagenosica
Altri farmaci e tossine	Malattie mucosali immunocorrelate (immunodeficienze primitive o secondarie, allergie alimentari, gastroenterite eosinofila, *graft-versus-host*)
Lassativi endogeni (acidi biliari deidrossilati)	Infezioni (batteri invasivi, virus e parassiti, diarrea di Brainerd)
Diarrea secretoria idiopatica	Danni da radiazioni
Alcune infezioni batteriche	Neoplasie maligne gastrointestinali
Resezione, malattie o fistole intestinali (con ridotto assorbimento)	**Alterazioni della motilità**
Subocclusione intestinale o fecaloma	Sindrome dell'intestino irritabile (inclusa la variante postinfettiva)
Tumori endocrini (carcinode, VIPoma, carcinoma midollare della tiroide, mastocitosi, gastrinoma, adenoma villoso del colon-retto)	Neuromiopatia viscerale
Malattia di Addison	Ipertiroidismo
Difetti congeniti dell'assorbimento degli elettroliti	Farmaci (procinetici)
Cause osmotiche	Postvagotomia
Lassativi osmotici (Mg^{2+}, PO_4^{3-}, SO_4^{2-})	**Diarrea fittizia**
Deficit di lattasi o di altre disaccaridasi	Munchausen
Carboidrati non assorbibili (sorbitolo, lattulosio, polietilenglicole)	Disturbi del comportamento alimentare
Da steatorrea	**Cause iatrogene**
Maldigestione intraluminale (insufficienza pancreatica esocrina, sovraccrescita batterica, chirurgia bariatrica, malattia epatica)	Colecistectomia
Malassorbimento mucoso (sprue celiaca, malattia di Whipple, infezioni, abetalipoproteinemia, ischemia)	Resezione ileale
Ostruzione postmucosa (ostruzione linfatica primitiva o secondaria)	Chirurgia bariatrica
	Vagotomia, fundoplicatio

tevole, tipicamente senza dolore, che continua nonostante il digiuno. Poiché non vi è malassorbimento di soluti, l'osmolalità delle feci è dovuta alla presenza di elettroliti endogeni normali e non si riscontra un gap osmotico fecale.

FARMACI Gli effetti collaterali prodotti dalla regolare ingestione di farmaci e tossine rappresentano le cause più comuni di diarrea cronica secretoria. Centinaia di farmaci che richiedono la prescrizione o da banco (vedi sopra, "Altre cause di diarrea acuta") possono causare una diarrea indesiderata. Bisogna considerare anche l'occasionale o abituale uso di lassativi stimolanti (per es., senna, cascara, bisacodil, acido ricinoleico [olio di ricino]). Il consumo cronico di etanolo può causare una diarrea di tipo secretorio dovuta al danno procurato agli enterociti, con conseguente alterato assorbimento di sodio e acqua, a un aumento della velocità di transito e ad altre alterazioni. L'inavvertita ingestione di alcune tossine ambientali (per es., l'arsenico) può causare forme croniche, più che acute, di diarrea. Alcune infezioni batteriche possono occasionalmente persistere ed essere associate a una diarrea di tipo secretorio.

RESEZIONE INTESTINALE, MALATTIA MUCOSA E FISTOLA ENTEROCOLICA Queste condizioni possono provocare una diarrea di tipo secretorio in quanto vi è un'inadeguata superficie per il riassorbimento delle secrezioni liquide e degli elettroliti. Diversamente dagli alti tipi di diarrea secretoria, questi tendono a peggiorare con l'assunzione di cibo. In presenza di una malattia (per es., ileite di Crohn) o dopo la resezione di meno di 100 cm di ileo terminale, si può realizzare un malassorbimento di acidi biliari deidrossilati che stimolano la secrezione del colon. Questo meccanismo può contribuire alla cosiddetta *diarrea secretoria idiopatica*, nella quale gli acidi biliari sono funzionalmente malassorbiti da un ileo terminale apparentemente normale. Paradossalmente, una subocclusione intestinale, una stenosi o un fecaloma possono causare un'aumentata emissione fecale da ipersecrezione.

ORMONI Sebbene non siano frequenti, i più classici esempi di diarrea secretoria sono quelli mediati da ormoni. I tumori *carcinoidi gastrointestinali metastatici* o, raramente, i *carcinoidi primitivi bronchiali* possono provocare diarrea acquosa isolata o come parte di una sindrome da carcinoide che comprende flushing episodico, broncospasmo, dispnea e cardiopatia valvolare destra. La diarrea è legata al rilascio nella circolazione sistemica di potenti secretagoghi intestinali tra cui la serotonina, l'istamina, le prostaglandine e varie chinine. Raramente possono riscontrarsi lesioni cutanee simil-pellagroidi come conseguenza dell'iperproduzione di serotonina e della deplezione di niacina. Il *gastrinoma*, uno dei più comuni tumori neuroendocrini, si presenta più tipicamente con ulcere peptiche refrattarie, ma la diarrea si verifica in più di un terzo dei casi e nel 10% di questi può essere la sola manifestazione clinica. Benché i vari secretagoghi rilasciati insieme alla gastrina possano rivestire un certo ruolo, la diarrea molto spesso è la conseguenza della maldigestione dei grassi a causa dell'inattivazione degli enzimi pancreatici per il basso pH duodenale. La sindrome da diarrea acquosa con ipokaliemia e acloridria, chiamata anche *colera pancreatico*, è dovuta alla presenza di un adenoma pancreatico a cellule non β, il *VIPoma*, che secerne il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e una varietà di altri peptidi ormonali tra cui il polipeptide pancreatico, la secretina, la gastrina, il polipeptide gastrina-inibitore, la neurotensina, la calcitonina e le prostaglandine. Spesso la diarrea secretoria è massiva, con volume di feci superiore ai 3 l/die, anche se sono stati osservati volumi giornalieri fino a 20 litri. Il VIPoma può essere associato a grave disidratazione che mette in pericolo la vita, disfunzione neuromuscolare legata a ipokaliemia, ipomagnesemia o ipocalcemia, flushing e iperglicemia. Il *carcinoma midollare della tiroide* può presentarsi con diarrea acquosa causata dalla calcitonina, da altri peptidi secretori o dalle prostaglandine. Tale tumore si sviluppa in forma isolata oppure, nel 25-50% dei casi, nell'ambito di una neoplasia endocrina multipla di tipo IIa in associazione con feocromocitoma e iperparatiroidismo. Una diarrea importante spesso è associata a una malattia metastatica con prognosi negativa. La *mastocitosi sistemica* associata all'orticaria pigmentosa può provocare una diarrea secretoria, mediata dall'istamina, oppure infiammatoria, dovuta all'infiltrazione intestinale di mastociti. Raramente, un grande *adenoma villoso del colon-retto* si può associare a una diarrea secretoria con conseguente ipokaliemia, probabilmente mediata dalle prostaglandine e che può essere inibita dai FANS.

DIFETTI CONGENITI DELL'ASSORBIMENTO DEGLI IONI Raramente, difetti congeniti di specifici carrier responsabili del riassorbimento di ioni causano diarrea acquosa dalla nascita. Tra questi vi sono l'alterazione dello scambio Cl^-/HCO^{3-} (cloridorrea congenita) associata ad alcalosi e il difetto dello scambio Na^+/H^+ associato ad acidosi. Alcuni deficit ormonali possono essere associati a diarrea acquosa, come si verifica nell'insufficienza corticosurrenalica (malattia di Addison), che può essere accompagnata da iperpigmentazione cutanea.

Cause osmotiche La diarrea osmotica si verifica quando soluti scarsamente assorbibili e osmoticamente attivi vengono ingeriti e richiamano verso il lume un'abbondante quantità di liquidi, così da superare la capacità riassorbente del colon. L'eliminazione fecale di acqua aumenta in proporzione al carico di tale soluto. La diarrea osmotica, in modo caratteristico, cessa con il digiuno o con la sospensione dell'assunzione orale degli agenti responsabili.

LASSATIVI OSMOTICI L'assunzione di antiacidi contenti magnesio, supplementi nutrizionali o lassativi può indurre diarrea osmotica, che tipicamente si associa a un gap osmotico fecale (>50 mosmol/l): osmolarità sierica (tipicamente 290 mosmol/kg) [2 x (concentrazione fecale di sodio + potassio)]. La misurazione diretta dell'osmolarità fecale non viene più raccomandata, dal momento che anche qualora venga eseguita immediatamente dopo l'evacuazione può risultare falsata dal metabolismo dei carboidrati da parte dei batteri nel colon che ne determina un aumento.

MALASSORBIMENTO DI CARBOIDRATI Il malassorbimento dei carboidrati, dovuto a difetti congeniti o acquisiti delle disaccaridasi dell'orletto a spazzola e di altri enzimi, provoca una diarrea osmotica con basso pH. Una delle cause più comuni di diarrea cronica nell'adulto è il *deficit di lattasi*, che è presente in tre quarti della popolazione mondiale di razza non caucasica e nel 5-30% della popolazione degli Stati Uniti. L'apporto totale di lattosio influenza la severità dei sintomi; la maggior parte dei pazienti impara a evitare i latticini senza necessità di supplemento di enzimi. Alcuni zuccheri, come il sorbitolo, il lattulosio o il fruttosio, sono frequentemente malassorbiti; può comparire diarrea a seguito dell'ingestione di farmaci, gomme da masticare o caramelle che sono dolcificate con questi zuccheri poco o incompletamente assorbiti.

Cause legate a steatorrea Il malassorbimento dei grassi può portare a diarrea con feci untuose, maleodoranti, difficili da lavare via dal water, spesso associata a perdita di peso e deficit nutrizionali dovuti al concomitante malassorbimento di aminoacidi e vitamine. L'aumentata quantità di feci emesse è legata agli effetti osmotici degli acidi grassi, specialmente dopo idrossilazione batterica e, in misura minore, al carico di grassi neutri. Quantitativamente la steatorrea è definita come presenza di grasso fecale che eccede i normali 7 g/die; La diarrea associata a rapido transito può produrre un incremento del contenuto di grassi fecale fino a 14 g/die; il contenuto di grassi fecale è in media 15-25 g nel caso di malattie del piccolo intestino e spesso supera i 32 grammi nell'insufficienza pancreatica esocrina. La maldigestione intraluminale, il malassorbimento mucosale o l'ostruzione linfatica possono provocare steatorrea.

MALDIGESTIONE INTRALUMINALE Questa condizione può frequentemente verificarsi come conseguenza di un'insufficienza pancreatica esocrina, che si instaura quando più del 90% della funzione secretoria pancreatica è persa. La *pancreatite cronica*, in genere conseguenza di un abuso alcolico, è la causa più frequente di insufficienza pancreatica. Altre cause includono la *fibrosi cistica*, l'*ostruzione dei dotti pancreatici* e, raramente, il *somatostatinoma*. Nei casi di sovraccrescita batterica dell'intestino tenue si può realizzare una deconiugazione degli acidi biliari con alterazione della formazione di micelle che riduce la digestione dei grassi; tale sovraccrescita è favorita dalla stasi da ansa cieca, da diverticoli dell'intestino tenue o da alterazioni della motilità, ed è frequente nell'anziano. Infine, la cirrosi o l'ostruzione biliare possono provocare una lieve steatorrea dovuta a scarsa concentrazione intraluminale di acidi biliari.

MALASSORBIMENTO MUCOSALE Un malassorbimento da patologia della mucosa può derivare da varie enteropatie, in genere la causa più frequente è la *malattia celiaca*. Questa enteropatia glutine-sensibile può interessare qualsiasi fascia di età, è caratterizzata da atrofia dei villi e iperplasia delle cripte del piccolo intestino prossimale e può presentarsi con diarrea e steatorrea associata a deficit nutrizionali multipli di varia entità. La malattia celiaca è molto più frequente di quanto un tempo si ritenesse, ne è affetto circa l'1% della popolazione, si presenta frequentemente senza steatorrea, può mimare la sindrome dell'intestino irritabile ed è accompagnata da una serie di altri sintomi gastrointestinali e manifestazioni extraintestinali. La *sprue tropicale* può provocare una sindrome con caratteristiche cliniche e istologiche simili, ma si rea-

lizza in soggetti che vivono in regioni con clima tropicale o vi si recano in viaggio; spesso ha un esordio improvviso e la risposta agli antibiotici suggerisce un'eziologia infettiva. La *malattia di Whipple*, causata dal bacillo *Tropheryma whipplei* e dall'infiltrazione istiocitaria della mucosa del piccolo intestino, è una causa meno comune di steatorrea che tipicamente si presenta in maschi di giovane o mezza età; è frequentemente associata ad artralgie, febbre, linfoadenopatia, marcata affaticabilità e può coinvolgere il sistema nervoso centrale e l'endocardio. Un quadro clinico e istologico simile si può osservare nel corso di un'infezione da *Mycobacterium avium intracellulare* in pazienti con AIDS. L'*abetalipoproteinemia* è una rara alterazione della formazione dei chilomicroni con malassorbimento dei grassi che si osserva nei bambini ed è associata ad acantocitosi, atassia e retinite pigmentosa. Numerose altre condizioni possono causare malassorbimento mucoso; tra queste vi sono le infezioni, specialmente le infestazioni da protozoi come *Giardia*, numerosi farmaci (per es., colchicina, colestiramina e neomicina) e ischemia cronica.

OSTRUZIONE LINFATICA POSTMUCOSA Questa condizione patologica, che è dovuta alla rara *linfangectasia intestinale congenita* o a un'*ostruzione linfatica acquisita* secondaria a traumi, tumori o infezioni, conduce a malassorbimento lipidico con perdita enterica di proteine (che spesso causa edema) e a linfocitopenia. È preservato però l'assorbimento dei carboidrati e degli aminoacidi.

Cause infiammatorie Le diarree infiammatorie sono generalmente accompagnate da dolore, febbre, sanguinamento o da altre manifestazioni di infiammazione. Il meccanismo della diarrea può non solo essere quello dell'essudazione ma, in base alla sede della lesione, può comprendere il malassorbimento dei grassi, l'alterato assorbimento di fluidi/elettroliti e l'ipersecrezione o l'ipermotilità causate dal rilascio di citochine e altri mediatori infiammatori. All'esame delle feci, la caratteristica comune è la presenza di leucociti o proteine derivate dai leucociti come la calprotectina. Nell'infiammazione grave, la perdita essudativa di proteine può portare all'anasarca (edema generalizzato). Ogni soggetto di mezza età o anziano con diarrea cronica di tipo infiammatorio, specialmente se con sangue nelle feci, dovrebbe essere accuratamente valutato per escludere una neoplasia del retto o dell'intestino crasso.

MALATTIA INFIAMMATORIA IDIOPATICA DELL'INTESTINO Questa entità, che include la *malattia di Crohn* e la *colite ulcerosa*, è tra le più comuni cause organiche di diarrea cronica dell'adulto; può avere diversi gradi di severità, dalla forma lieve a quella fulminante con conseguente pericolo di vita. La malattia infiammatoria idiopatica dell'intestino può essere associata a uveiti, poliartralgie, malattia epatica colestatica (colangite sclerosante primitiva) e a varie lesioni cutanee (eritema nodoso, pioderma gangrenoso). La *colite microscopica*, che comprende la *colite linfocitaria* e la *colite collagenosica*, rappresenta una causa di diarrea cronica di sempre più frequente riscontro, specialmente nelle donne di mezza età e in quelle in terapia con FANS; per la diagnosi è necessario l'esame istologico di prelievi bioptici del colon, che è macroscopicamente sano. Può coesistere con sintomi che ricordano la sindrome dell'intestino irritabile o la malattia celiaca. La diarrea risponde tipicamente a farmaci antinfiammatori (per es., bismuto), all'antagonista degli oppioidi loperamide e a budesonide.

FORME DI IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA O SECONDARIA L'immunodeficienza può condurre a una diarrea prolungata di tipo infettivo. La diarrea ha un'elevata prevalenza particolarmente nell'*ipogammaglobulinemia comune variabile* e spesso è dovuta a giardiasi.

GASTROENTERITE EOSINOFILA L'infiltrazione eosinofila della tonaca mucosa, della muscolare o della sierosa, a ogni livello del tratto gastrointestinale, può causare diarrea, dolore, vomito o ascite. I pazienti affetti hanno spesso una storia di atopia e all'esame microscopico delle feci si rinvengono cristalli di Charcot-Leyden costituiti dal materiale rilasciato dagli eosinofili. Nel 50-75% dei casi è presente anche un'eosinofilia periferica. Negli adulti si può verificare una diarrea da ipersensibilità per alcuni cibi, mentre è rara una vera allergia.

ALTRE CAUSE Una diarrea infiammatoria cronica può essere causata, tra l'altro, dall'*enterocolite da radiazioni*, dalla *malattia del trapianto contro l'ospite* (*graft-versus-host disease*), nonché far parte della *sindrome di Behçet* e della *sindrome di Cronkite-Canada*.

Cause legate ad alterata motilità Un transito rapido può accompagnare molti tipi di diarrea sia come fenomeno secondario sia come fattore favorente, ma le alterazioni primitive della motilità non sono generalmente causa di vera diarrea. Le caratteristiche delle feci suggeriscono spesso una diarrea di tipo secretorio, anche se una lieve steatorrea con quantità giornaliera di grassi fecali non superiore a 14 grammi può verificarsi come conseguenza della maldigestione causata dal solo transito rapido. L'*ipertiroidismo*, la *sindrome da carcinoide* e alcuni farmaci (per es., prostaglandine, agenti procinetici) possono causare ipermotilità con conseguente diarrea. Le neuromiopatie viscerali primitive o la pseudostruzione intestinale acquisita idiopatica possono portare a stasi, con secondaria sovraccrescita batterica dell'intestino tenue, a cui può seguire diarrea. La *diarrea diabetica*, spesso accompagnata da neuropatia autonomica periferica e generalizzata, può essere in parte dovuta ad alterazioni della motilità intestinale.

La *sindrome dell'intestino irritabile*, condizione estremamente frequente (prevalenza del 10%, incidenza dell'1-2%/anno), è caratterizzata da un'alterata risposta, sia motoria sia sensitiva, dell'intestino e del colon a diversi tipi di stimolo. La sintomatologia è caratterizzata da un aumento della frequenza delle evacuazioni, cessa tipicamente durante la notte, si alterna a periodi di stipsi, è accompagnata da dolore addominale che si riduce dopo la defecazione e, raramente, può condurre a una perdita di peso o a vera diarrea.

CAUSE FITTIZIE La diarrea fittizia rende conto del 15% dei casi di diarrea di natura non determinata che afferiscono ai centri specializzati. Alcuni pazienti con *sindrome di Munchausen* (inganno o autolesionismo per ottenere un vantaggio secondario) o *disturbi del comportamento alimentare* assumono lassativi, talvolta in combinazione con altri farmaci (per es., diuretici) o, di nascosto, aggiungono acqua o urine alle feci da sottoporre ad analisi. Tali pazienti sono tipicamente donne, spesso con anamnesi positiva per malattie psichiatriche e, paradossalmente, impiegate in ambiente sanitario. L'ipotensione e l'ipokaliemia costituiscono caratteristiche comuni che si presentano insieme alla diarrea. La valutazione di questi pazienti può risultare difficoltosa: la contaminazione delle feci con acqua o urine è suggerita da un'osmolarità particolarmente bassa o alta, rispettivamente. Tali pazienti negano la loro responsabilità quando interrogati, ma traggono beneficio da colloqui di supporto psichiatrici nel momento in cui riconoscono il loro comportamento.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Diarrea cronica

Sono numerosi gli esami di laboratorio e strumentali utilizzabili per studiare il frequente problema della diarrea cronica, benché molti siano costosi e invasivi. Pertanto, l'iter diagnostico deve essere diretto razionalmente attraverso un'attenta anamnesi e l'esame obiettivo (Fig. 40-3*A*). Qualora questo approccio risultasse poco informativo, semplici test di screening possono indirizzare nella scelta di indagini più complesse (Fig. 40-3*B*). L'anamnesi, l'esame obiettivo (Tab. 40-4) e gli esami ematochimici di routine dovrebbero mirare a caratterizzare il meccanismo della diarrea, identificare le associazioni che possono essere utili per la diagnosi e valutare l'equilibrio idro-elettrolitico e lo stato nutrizionale del paziente. I pazienti dovrebbero essere interrogati circa l'esordio, la durata, i fattori che accentuano (specialmente la dieta) e che alleviano la sintomatologia e le caratteristiche delle feci diarroiche; inoltre, si deve accertare anche la presenza o l'assenza di incontinenza fecale, febbre, perdita di peso, dolore, alcuni tipi di esposizione (viaggi, farmaci, contatti con soggetti con diarrea) e di frequenti manifestazioni extraintestinali (alterazioni cutanee, artralgie, afte orali). Andrà inoltre tenuta in considerazione l'eventuale familiarità positiva per malattia infiammatoria cronica idiopatica dell'intestino o celiachia. Reperti obiettivi come masse tiroidee, dispnea, soffi cardiaci, edema, epatomegalia, masse addominali, linfoadenopatie, alterazioni mucocutanee, fistole perianali o ipotono degli sfinteri anali possono fornire utili indizi. Leucocitosi periferica, velocità di eritrosedimentazione (VES) o proteina C reattiva aumentate suggeriscono uno stato infiammatorio; l'anemia può essere correlata a sanguinamento o deficit nutrizionale; un'eosinofilia può verificarsi in caso di parassitosi, neoplasie, collagenopatie, vasculiti, allergie o gastroenterite eosinofila. Gli esami ematochimici, infine, possono evidenziare squilibri elettrolitici, alterazione degli indici di funzionalità epatica o altri disturbi metabolici. La determinazione degli anticorpi antitransglutaminasi tissutale può essere d'aiuto per la diagnosi di malattia celiaca.

Spesso, quando fin dalla prima visita viene formulata un'ipotesi diagnostica precisa, può essere opportuno un tentativo terapeutico, che può dimostrarsi curativo e associato a un rapporto costo-beneficio favorevole. Per esempio, una diarrea cronica acquosa che cessa con il digiuno in un giovane adulto altrimenti sano può giustificare un tentativo terapeutico con una dieta povera di lattosio; la persistenza di meteorismo e diarrea insorti dopo una scampagnata in montagna può autorizzare un trattamento con metronidazolo nel sospetto di una

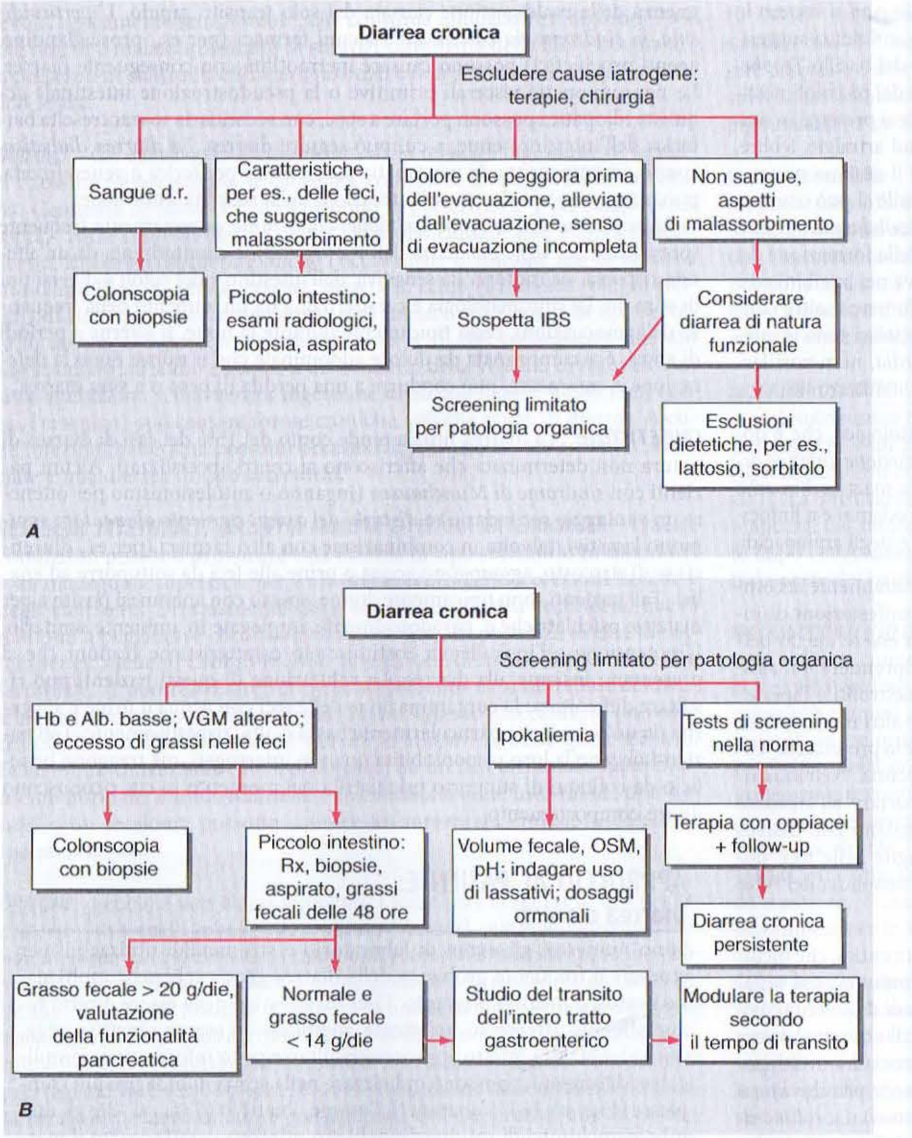


FIGURA 40-3 **Diarrea cronica.** ***A.*** Trattamento iniziale basato sulla valutazione di sintomi o manifestazioni d'accompagnamento. ***B.*** Valutazione basata su reperti che derivano da uno screening per patologia organica appropriato per età. alb, albumina; ECM, emoglobina corpuscolare media; Hb, emoglobina; IBS, sindrome dell'intestino irritabile; OSM, osmolalità; VGM, volume globulare medio. (*Da:* M. Camilleri, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:198, 2004; riproduzione autorizzata.)

giardiasi; una diarrea postprandiale persistente insorta a seguito di una resezione ileale può essere dovuta a malassorbimento di acidi biliari e trattata con colestiramina prima di procedere ad altri accertamenti. In ogni caso, la persistenza dei sintomi richiede ulteriori approfondimenti.

Già alla prima visita possono emergere gli elementi per suggerire alcune diagnosi, come accade per la malattia infiammatoria cronica idiopatica dell'intestino; comunque, possono essere necessarie ulteriori valutazioni volte a confermare la diagnosi e definire la gravità e l'estensione della malattia, in modo da orientare meglio il trattamento. I pazienti con sospetta sindrome dell'intestino irritabile dovrebbero essere inizialmente valutati mediante rettosigmoidoscopia con biopsie colonrettali; quelli in cui l'esito dell'esame è normale potranno in questo modo essere rassicurati e, se indicato, trattati empiricamente con antispastici, antidiarroici, farmaci con effetto massa, ansiolitici o antidepressivi. Ogni paziente che presenti diarrea cronica ed ematochezia dovrebbe essere sottoposto a un esame microbiologico delle feci e a una coloscopia.

In circa due terzi dei casi, dopo la visita iniziale la causa della diarrea non viene chiarita ed è necessario richiedere ulteriori accertamenti. La raccolta e l'analisi quantitativa delle feci possono fornire dati obiettivi importanti in base ai quali stabilire la diagnosi o caratterizzare il tipo di diarrea e orientare ulteriori approfondimenti (Fig. 40-3*B*). Se il peso fecale supera i 200 g/die l'approfondimento successivo dovrebbe essere rappresentato dalla ricerca dei leucociti (o delle proteine leucocitarie), dalla misurazione dei grassi e dalla valutazione dell'assunzione di lassativi.

In caso di diarree secretorie (acquosa, gap osmotico normale) dovrebbero essere riconsiderati i possibili effetti collaterali farmaco-correlati o l'uso surrettizio di lassativi. Inoltre, dovrebbero essere eseguiti approfondimenti microbiologici che comprendono le colture batteriche fecali (anche con opportuni mezzi di coltura per *Aeromonas* e *Pleisiomonas*), la ricerca diretta di uova e parassiti e la ricerca antigenica per *Giardia* (il test più sensibile per la giardiasi). La sindrome da sovraccrescita batterica del tenue può essere esclusa mediante la coltura degli aspirati endoluminali o con breath test al glucosio o lattulosio, che misurano idrogeno, metano o altri metaboliti (per es., $^{14}CO_2$) nell'aria espirata. Tuttavia, l'interpretazione di questi test del respiro può essere resa difficile in presenza di alterazioni del transito intestinale. In base ai dati anamnestici o ad altri riscontri può emergere la necessità di valutare i peptidi ormonali (per es., la gastrina sierica, il VIP, la calcitonina, gli ormoni tiroidei e l'ormone tireostimolante, l'acido 5-idrossi-indoloacetico urinario e l'istamina). Per escludere la presenza di malattie infiammatorie strutturali o occulte può essere utile l'esecuzione di un'endoscopia del tratto intestinale superiore, di una coloscopia con biopsie e di una radiografia del tenue con bario.

In caso di diarrea osmotica si dovrebbero escludere l'intolleranza al lattosio e una possibile ingestione di magnesio, che rappresentano le due più comuni cause di questo tipo di diarrea. Un basso pH fecale suggerisce un malassorbimento di carboidrati; il malassorbimento di lattosio può essere confermato da un breath test al lattosio oppure da una dieta di eliminazione con successiva osservazione dell'effetto alla reintroduzione del lattosio (per es., un litro di latte). Solo in pochi centri viene eseguita la determinazione della lattasi sulle biopsie del piccolo intestino. Se si riscontrano elevati livelli fecali di magnesio o di lassativi, si dovrebbe considerare anche la possibilità di un'ingestione inconsapevole o volontaria a scopo di simulazione e, in quest'ultimo caso, offrire un supporto psichiatrico.

Nei casi di steatorrea dimostrata dovrebbe essere eseguita un'endoscopia con biopsie del piccolo intestino, che comprenda anche un aspirato digiunale per la ricerca di *Giardia* e per le colture quantitative; se questa procedura non risulta diagnostica, il passo successivo più appropriato può essere una radiografia del piccolo intestino. Nel caso in cui gli studi del piccolo intestino fossero negativi o se si sospettasse una malattia pancreatica, si dovrebbe escludere l'insufficienza pancreatica esocrina mediante test diretti, come il test di stimolazione con secretina-colecistochinina, oppure con test alternativo che può essere eseguito endoscopicamente.

In generale, test indiretti quali la determinazione dell'attività della chimotripsina fecale o il test alla bentiromide sono ormai in disuso per le loro basse sensibilità e specificità.

TABELLA 40-4 **ESAME OBIETTIVO IN PAZIENTI CON DIARREA CRONICA**

1. Ci sono manifestazioni cliniche che suggeriscono malassorbimento o malattia infiammatoria cronica idiopatica come anemia, dermatite erpetiforme, edema o ippocratismo digitale?
2. Ci sono manifestazioni cliniche che suggeriscono una sottostante neuropatia autonomica o una malattia del collagene o vasculitica a livello di pupille, cute, mani e articolazioni?
3. È presente dolore o resistenza addominale?
4. Ci sono anomalie della mucosa rettale, alterazioni del retto o alterata funzione dello sfintere anale?
5. Sono presenti alterazioni mucocutanee suggestive di malattia sistemica come dermatite erpetiforme (malattia celiaca), eritema nodoso (colite ulcerosa), flushing (carcinoide), o afte orali da malattia infiammatoria cronica idiopatica o celiaca?

Il riscontro di sangue o di leucociti nelle feci dovrebbe far sospettare la presenza di una diarrea cronica di tipo infiammatorio. Tale riscontro impone l'esecuzione di esami colturali delle feci, di un esame microscopico diretto per uova e parassiti, la ricerca della tossina di *C. difficile*, una coloscopia con biopsie e, se indicati, studi radiologici del piccolo intestino con mezzo di contrasto.

T DIARREA CRONICA

Il trattamento della diarrea cronica dipende dalla specifica eziologia e può essere curativo, sintomatico o empirico. Se è possibile eliminare la causa, il trattamento risulterà curativo, come si verifica in caso di resezione di un cancro colorettale, dopo somministrazione di antibiotici nella malattia di Whipple o dopo sospensione dell'assunzione di un farmaco. In numerose condizioni croniche è possibile controllare la diarrea agendo sui meccanismi sottostanti. Alcuni esempi sono rappresentati dall'eliminazione del lattosio dalla dieta in caso di deficit di lattasi o del glutine nella sprue celiaca, dall'impiego di glucocorticoidi o di altri antinfiammatori in caso di malattia infiammatoria cronica idiopatica e dalla somministrazione di farmaci adsorbenti come colestiramina nel malassorbimento ileale di acidi biliari, di inibitori della pompa protonica come omeprazolo nell'ipersecrezione gastrica da gastrinoma, di analoghi della somatostatina come octreotide per il carcinoide maligno, di inibitori delle prostaglandine come indometacina per il carcinoma midollare della tiroide e di enzimi pancreatici per l'insufficienza pancreatica. Quando non è possibile evidenziare la causa specifica o i meccanismi alla base della diarrea cronica, può essere utile una terapia empirica. In caso di diarrea acquosa lieve-moderata spesso sono di aiuto blandi oppiacei come difenoxilato o loperamide. Se la diarrea è più grave possono essere utili codeina o tintura di oppio. Questi farmaci che riducono la motilità intestinale dovrebbero essere evitati nelle malattie infiammatorie croniche idiopatiche, in quanto possono favorire la comparsa di megacolon tossico. La clonidina, un α_2-agonista adrenergico, permette di controllare la diarrea diabetica. Nella gestione di tutti i pazienti con diarrea cronica un intervento importante è costituito dalla reintegrazione di liquidi ed elettroliti (vedi sopra, "Diarrea acuta"). Anche un'integrazione di vitamine liposolubili può essere necessaria nei pazienti con steatorrea cronica.

STIPSI

DEFINIZIONE

La stipsi è un'affezione di comune riscontro nella pratica clinica caratterizzata da defecazione difficoltosa, poco frequente o che sembra incompleta. Data l'ampia variabilità delle normali abitudini intestinali, è difficile definire precisamente la stipsi. La maggior parte dei soggetti riferiscono una frequenza dell'alvo di almeno tre scariche a settimana; in ogni caso una ridotta frequenza dell'alvo isolata non è l'unico criterio per la diagnosi di stipsi. Molti soggetti stitici hanno una normale frequenza dell'alvo, ma lamentano un eccessivo sforzo defecatorio, feci dure, gonfiore all'addome inferiore o senso di evacuazione incompleta. I sintomi di ogni singolo paziente devono essere analizzati nel dettaglio per accertare se si tratti di "stipsi" o di "difficoltà" nella defecazione.

La forma e la consistenza delle feci sono ben correlate con il tempo trascorso dalla defecazione precedente. Feci dure, caprine, si riscontrano quando vi è un transito rallentato, mentre feci acquose, molli, sono associate a un transito rapido. Feci caprine o particolarmente voluminose sono più difficili da espellere rispetto a feci normali.

La presenza di feci dure o di sforzo eccessivo è più difficile da valutare obiettivamente. In questi casi, un metodo clinico utile per avvalorare la sensazione soggettiva del paziente può essere quello di valutare la necessità e l'efficacia di un clistere o di una disostruzione digitale.

Anche i fattori psicosociali o culturali possono essere importanti. Una persona i cui genitori danno molta importanza alla defecazione quotidiana generalmente si preoccupa molto se, anche per un solo giorno, non evacua. Alcuni bambini trattengono le feci per attirare l'attenzione o per la paura di avvertire dolore conseguente all'irritazione anale; alcuni adulti abitualmente ignorano o posticipano lo stimolo all'evacuazione.

CAUSE

Dal punto di vista fisiopatologico, in genere la stipsi cronica può verificarsi per un'inadeguata assunzione di fibre o liquidi oppure per alterazioni del transito del colon o della funzione anorettale. Tutto ciò può conseguire ad alterazioni neurogastroenterologiche, all'assunzione di alcuni farmaci, all'età avanzata o alla presenza di varie malattie sistemiche che interessano il tratto gastrointestinale (Tab. 40-5). La stipsi di recente insorgenza può essere il sintomo di un'importante malattia organica come un tumore o una stenosi. In un sottogruppo di pazienti con *stipsi idiopatica* si possono osservare un

TABELLA 40-5 CAUSE DI STIPSI NELL'ADULTO

Tipi e cause di stipsi	Esempi
Esordio recente	
Ostruzione del colon	Neoplasie, stenosi ischemica, diverticolare, infiammatoria
Spasmo dello sfintere anale	Ragadi anali, emorroidi dolorose
Farmaci	
Cronica	
Sindrome dell'intestino irritabile	Con predominanza di stipsi, alternante
Farmaci	Calcio-antagonisti, antidepressivi
Pseudo-ostruzione del colon	Stipsi da rallentato transito, megacolon (raramente Hirschsprung, Chagas)
Disturbi dell'evacuazione rettale	Disfunzioni del pavimento pelvico, anismo, sindrome del perineo discendente, prolasso mucoso rettale, rettocele
Endocrinopatie	Ipotiroidismo, ipercalcemia, gravidanza
Disturbi psichiatrici	Depressione, disturbi del comportamento alimentare, farmaci
Malattie neurologiche	Parkinsonismo, sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale
Malattie muscolari generalizzate	Sclerosi sistemica progressiva

rallentato svuotamento del colon ascendente e del colon trasverso con prolungamento del tempo di transito (spesso nel colon prossimale) e una ridotta frequenza delle contrazioni propulsive del colon. Un'*ostruzione funzionale della defecazione* può causare un rallentato transito del colon, che generalmente viene corretto mediante rieducazione con biofeedback. La stipsi può essere esacerbata da ospedalizzazione o da malattie croniche che provocano danni fisici o mentali e che conducono a inattività o immobilità fisica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Stipsi

Un'anamnesi accurata dovrebbe valutare i sintomi del paziente e confermare se è veramente stitico in base alla frequenza (per es., meno di 3 evacuazioni a settimana), alla consistenza (feci caprine/dure), all'eccessivo sforzo, al tempo prolungato della defecazione oppure alla necessità di sostenere il perineo o stimolare digitalmente l'evacuazione. Nella maggioranza dei casi (probabilmente >90%) non si rileva una causa sottostante (per es., cancro, depressione o ipotiroidismo) e la stipsi risponde a un'abbondante idratazione, all'esercizio fisico e all'integrazione della dieta con fibre (da 15 a 25 g/die). Una buona dieta, un'accurata anamnesi farmacologica e l'attenzione a problemi psicosociali sono elementi chiave. L'esame obiettivo e, in particolare, un'esplorazione rettale dovrebbero essere in grado di escludere fecalomi e la maggior parte delle più importanti malattie che si manifestano con stipsi e possono suggerire la presenza di disturbi funzionali dell'evacuazione (per es., tono elevato dello sfintere anale).

Se insieme alla stipsi sono presenti calo ponderale, sanguinamento rettale e/o anemia, soprattutto se si tratta di pazienti con età >40 anni, si rende indispensabile l'esecuzione di una sigmoidoscopia e di un clisma opaco o di una colonscopia per escludere malattie organiche come un tumore o una stenosi. La scelta di eseguire solo la colonscopia ha un rapporto costo-beneficio più favorevole, in quanto rende possibile l'esecuzione di biopsie di lesioni mucose, polipectomie o dilatazioni di stenosi. Nel paziente con stipsi isolata il clisma opaco, rispetto alla colonscopia, ha il vantaggio di essere meno costoso e di identificare le dilatazioni del colon e tutte le maggiori lesioni mucose o le stenosi che possono essere associate a stipsi. La *melanosi coli*, o pigmentazione della mucosa del colon, suggerisce l'uso di lassativi antrachinonici come la cascara o la senna; questo elemento, comunque può emergere anche all'anamnesi. Condizioni inattese come il megacolon o il colon da catartici possono essere diagnosticati con la radiografia del colon. I rari pazienti affetti da disturbi metabolici possono essere identificati con il dosaggio dei livelli sierici di calcio, di potassio e di ormone tireostimolante.

I pazienti con stipsi più ostinata possono non rispondere alla sola dieta con integrazione di fibre e trarre invece beneficio da un regime di rieducazione intestinale: essi devono assumere un lassativo osmotico (lattulosio, sorbitolo, polietilenglicole) e, se necessario, favorire l'evacuazione con un clistere o con supposte di glicerina. Dopo la colazione può essere utile un rilassamento di 15-20 minuti sul water, senza ponzamento. Lo sforzo eccessivo può favorire lo sviluppo di emorroidi e, se è

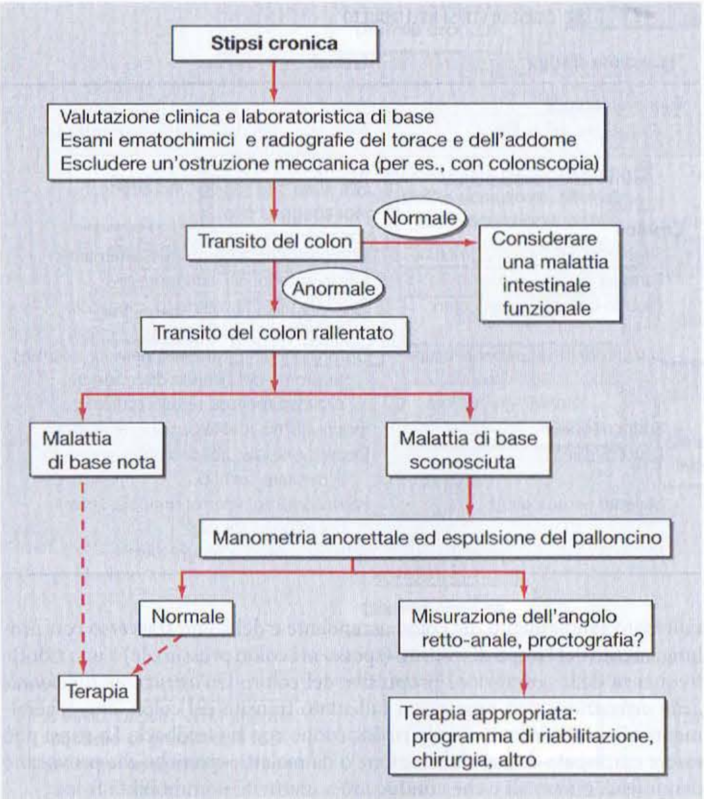


FIGURA 40-4 Algoritmo per il trattamento della stipsi.

presente una debolezza del pavimento pelvico o un danno del nervo pudendo, dopo molti anni si possono verificare disturbi della defecazione per una sindrome del perineo discendente. Quei pochi pazienti che non traggono beneficio dalle semplici misure indicate in precedenza o che richiedono trattamenti a lungo termine con lassativi stimolanti, con conseguente rischio di sviluppare una sindrome da abuso di lassativi, vanno considerati affetti da una stipsi grave o intrattabile e dovrebbero essere sottoposti a ulteriori indagini (Fig. 40-4). Sono inoltre disponibili nuovi agenti che stimolano la secrezione (per es., lubiprostone, un attivatore del canale del cloro).

STUDIO DELLA STIPSI GRAVE

In una piccola minoranza (probabilmente <5%) di tutti i pazienti, la stipsi può essere considerata "intrattabile"; tali pazienti vengono in genere riferiti a centri specializzati. Un'ulteriore valutazione del paziente può talvolta evidenziare una causa precedentemente non riconosciuta, come per esempio disturbo dell'evacuazione, abuso di lassativi, simulazione di malattia o disturbi psichiatrici. In questi pazienti la valutazione della funzione fisiologica del colon, del pavimento pelvico e dello stato psicologico sono d'aiuto nella scelta razionale del trattamento. Anche in questi pazienti con stipsi ostinata altamente selezionati, una causa può essere identificata soltanto nei due terzi dei casi (vedi oltre).

Misurazione del transito del colon I test per valutare il transito mediante marker radiopachi sono semplici, ripetibili, generalmente sicuri, non costosi, affidabili e facilmente applicabili nella pratica clinica per la valutazione dei pazienti stitici. Diversi metodi validati sono molto semplici. Per esempio, lo studio del transito intestinale prevede l'ingestione di marcatori radiopachi e l'esecuzione di una radiografia dell'addome 5 giorni dopo, che dovrebbe documentare l'espulsione dell'80% di tali marcatori senza l'impiego di lassativi o clisteri. Questo test, però, non fornisce informazioni utili sul transito gastrico e del piccolo intestino.

La radioscintigrafia con capsule contenenti particelle radiomarcate a rilascio ritardato è stata utilizzata per accertare in maniera non invasiva, per 24-48 ore e con bassa esposizione a radiazioni, una funzione normale, accelerata o rallentata del colon. Questo approccio indaga simultaneamente il transito gastrico, ileale (che potrebbe essere rilevante in circa il 20% dei pazienti con transito colico rallentato, riflettendo un disordine di motilità gastroenterica generalizzato) e del colon. Gli svantaggi sono rappresentati dal costo più elevato e dalla necessità di disporre di specifici materiali preparati in un laboratorio di medicina nucleare.

Test anorettali e del pavimento pelvico La disfunzione del pavimento pelvico è suggerita dalla presenza di una serie di sintomi quali l'incapacità di svuotare il retto, una sensazione di persistente ripienezza rettale, dolore rettale, necessità di estrarre le feci dal retto con l'aiuto delle dita o con l'applicazione di una pressione sulla parete posteriore della vagina, bisogno di sostenere il perineo durante lo sforzo o sforzo eccessivo durante la defecazione. Questi sintomi devono essere distinti dalla sensazione di evacuazione incompleta che è comune nella sindrome dell'intestino irritabile.

Una valutazione psicologica può identificare disturbi del comportamento alimentare, disturbi d'ansia, depressione, disturbo post-traumatico da stress, condizioni che potrebbero rispondere alla terapia cognitiva o a interventi di altra natura. Tale approccio può essere efficace nel migliorare la qualità di vita di pazienti che presentano stipsi cronica.

Un test clinico semplice per documentare un mancato rilasciamento del muscolo puborettale consiste nel chiedere al paziente di spingere come per defecare per espellere il dito indice dell'esaminatore durante l'esplorazione rettale. Il movimento del muscolo puborettale diretto posteriormente durante lo sforzo indica un'appropriata coordinazione dei muscoli del pavimento pelvico.

È relativamente facile misurare clinicamente, con esattezza, la discesa perineale ponendo il paziente in decubito laterale sinistro e osservando il perineo per valutarne durante lo sforzo, in relazione a un punto di riferimento osseo, la scarsa o mancata discesa (<1,5 cm: segno di disfunzione del pavimento pelvico) o il rigonfiamento (>4 cm: suggestivo di eccessiva discesa perineale).

Un test utile per studiare l'evacuazione è il test di espulsione di un palloncino. Un catetere urinario viene inserito nel retto e il palloncino viene gonfiato con 50 ml d'acqua; normalmente il paziente è in grado di espellerlo mentre è seduto sul water o si trova in decubito laterale sinistro. Nella posizione laterale vengono determinati il peso e il volume necessari per facilitare l'espulsione del pallone (normalmente l'espulsione si verifica per un'aggiunta inferiore ai 200 grammi).

Quando utilizzata per la valutazione di pazienti con stipsi severa, la manometria anorettale può evidenziare un tono sfinterico elevato sia basale (>80 mmHg) sia dopo contrazione volontaria, suggerendo la presenza di anismo (spasmo dello sfintere anale). Questo test identifica anche rare sindromi come la malattia di Hirschsprung dell'adulto, in base all'assenza del riflesso rettoanale inibitorio.

La defecografia (un clisma dinamico con bario che consente di eseguire radiografie in proiezione laterale durante l'espulsione del mezzo di contrasto) in molti pazienti rileva "lievi anomalie"; i dati più rilevanti sono rappresentati dalla misurazione delle modificazioni dell'angolo rettoanale e dei difetti anatomici del retto come prolasso della mucosa anale ed enterocele o rettocele. Soltanto una minoranza dei pazienti presenta condizioni passibili di terapia chirurgica. Questi difetti includono l'intussuscezione grave con completa ostruzione dell'orifizio dovuta a una formazione ostruttiva a forma di imbuto a livello del canale anale o a un rettocele estremamente ampio; all'interno di quest'ultimo, durante il tentativo di defecare, si raccoglie il bario che dovrebbe, invece, essere espulso attraverso l'ano. La defecografia richiede la presenza di un radiologo esperto e le anomalie riscontrate non sono patognomoniche di disfunzioni del pavimento pelvico. La causa più comune di defecazione ostruita è il mancato rilasciamento del muscolo puborettale, che non può essere diagnosticato con la defecografia, ma richiede uno studio dinamico come la proctografia. La RM si sta affermando come indagine alternativa e fornisce più informazioni riguardo a strutture e funzione del pavimento pelvico, del colonretto distale e degli sfinteri anali.

Studi dinamici di diagnostica per immagini, come la proctografia durante la defecazione o la scintigrafia durante l'espulsione di feci artificiali, stimano la discesa perineale e l'angolo rettoanale a riposo e valutano la contrazione, lo sforzo e la quantità dell'espulsione scintigrafica di "feci artificiali". L'impossibilità di ottenere un aumento significativo (di circa 15°) dell'angolo rettoanale durante lo sforzo conferma la disfunzione del pavimento pelvico.

I test neurologici (elettromiografia) sono più utili nella valutazione del paziente con incontinenza rispetto a quello con sintomi suggestivi di disturbi dell'evacuazione. L'assenza di segni neurologici alle estremità inferiori suggerisce che l'eventuale denervazione riscontrata a livello del muscolo puborettale sia dovuta a danni del pavimento pelvico (per es., ostetrici) o a uno stiramento del nervo pudendo dovuto a sforzi cronici e di lunga durata. La stipsi è frequente in pazienti con lesioni del midollo spinale, patologie neurologiche quali il Parkinson, la sclerosi multipla e la neuropatia diabetica.

Le risposte midollari evocate durante la stimolazione elettrica rettale oppure la contrazione dello sfintere anale esterno indotta dall'applicazione di una stimolazione magnetica sul midollo lombosacrale sono utili per identificare i pazienti con neuropatia sacrale di entità limitata e conduzione nervosa residua sufficiente a rendere possibile un tentativo di rieducazione con biofeedback.

Riassumendo, il test di espulsione del palloncino è un importante test di screening per la disfunzione anorettale. Se positivo, le metodiche per valutare pazienti nei quali si sospettano disturbi dell'evacuazione sono costituite da una valutazione anatomica del retto o dello sfintere anale e da uno studio del rilasciamento del pavimento pelvico.

T STIPSI

Dopo avere identificato la causa della stipsi, può essere instaurato un regime terapeutico. La stipsi da rallentato transito richiede un trattamento aggressivo medico o chirurgico; l'anismo o la disfunzione del pavimento pelvico generalmente risponde alla terapia mediante biofeedback (Fig. 40-4). Tuttavia, soltanto il 60% circa dei pazienti con stipsi severa presenta questi disordini funzionali (una metà con transito colico ritardato e l'altra con disturbi della defecazione). I pazienti con lesioni del midollo spinale o altre patologie neurologiche richiedono un regime terapeutico mirato che spesso include la stimolazione rettale con clisteri e la terapia lassativa attentamente cadenzata.

I pazienti con stipsi a lento transito vengono trattati con lassativi che aumentano il volume fecale, lassativi osmotici, procinetici, secretori e stimolanti tra cui fibre, psyllium, latte di magnesia, lattulosio, polietilenglicole (soluzione per la toilette intestinale), lubiprostone e bisacodile. Nuovi trattamenti volti a incrementare motilità e secrezione potrebbero avere applicazione in condizioni quali la sindrome dell'intestino irritabile variante stitica nella donne o la stipsi severa. Se un tentativo di terapia medica di 3-6 mesi fallisce e il paziente continua a presentare una stipsi a lento transito documentata e senza sintomi da defecazione ostruita dovrebbe essere presa in considerazione la colectomia laparoscopica con ileo-retto anastomosi, tuttavia tale procedura non è indicata se vi è evidenza di disturbi della defecazione o di dismotilità generalizzata del tratto gastroenterico. È raccomandato l'invio a centri specializzati per l'esecuzione di ulteriori test di studio della funzione motoria del colon. In presenza di megacolon o megaretto la decisione di ricorrere alla chirurgia è più facile. Le complicanze postchirurgiche includono l'ostruzione del piccolo intestino (11%) e l'incontinenza fecale, particolarmente notturna, nel primo anno dopo l'intervento. La frequenza di defecazione è pari a 3-8 scariche/die durante il primo anno, che si riduce a 1-3/die a partire dal secondo anno dopo la chirurgia.

I pazienti che presentano un disturbo combinato (di evacuazione e transito/motilità) dovrebbero seguire un programma di rieducazione del pavimento pelvico (biofeedback e rilasciamento muscolare) associato a una terapia dietetica e a un trattamento di supporto psicologico; se il transito del colon non si normalizza e i sintomi sono intrattabili nonostante il biofeedback e la terapia medica, può essere indicata la colectomia con ileoretto anastomosi. Nei pazienti in cui è presente solo una disfunzione del pavimento pelvico, il biofeedback ha un tasso di successo che varia dal 70 all'80%, valutato in base al raggiungimento di buone abitudini intestinali. I tentativi di trattare le disfunzioni del pavimento pelvico con la chirurgia (incisione dello sfintere anale interno o del muscolo puborettale) hanno ottenuto scarsi successi e sono stati ampiamente abbandonati.

BIBLIOGRAFIA

BARTLETT JG: Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. Ann Intern Med 145:758, 2006

CAMILLERI M: Chronic diarrhea: A review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol 2:198, 2004

FARRELL RJ, KELLY CP: Celiac sprue. N Engl J Med 346:180, 2002

GADEWAR S, FASANO A: Current concepts in the evaluation, diagnosis and management of acute infectious diarrhea. Curr Opin Pharmacol 5:559, 2005

LEMBO A, CAMILLERI M: Chronic constipation. N Engl J Med 349:1360, 2003

MUSHER DM, MUSHER BL: Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med 351:2417, 2004

WALD A: Constipation in the primary care setting: Current concepts and misconceptions. Am J Med 119:736, 2006

WALD A: Clinical practice. Fecal incontinence in adults. N Engl J Med 356:1648, 2007

41 Calo ponderale

Carol M. Reife

Un calo ponderale involontario e di una certa entità che si verifichi in un soggetto fino a quel momento sano è spesso la spia di una malattia sottostante. Al momento dell'anamnesi, quindi, dovrebbero sempre essere poste domande specifiche in merito alle variazioni del peso corporeo; un calo del 5% del peso corporeo nell'arco di 6-12 mesi richiede infatti un'ulteriore valutazione.

FISIOLOGIA DELLA REGOLAZIONE DEL PESO CORPOREO

In un individuo normale il peso è mantenuto intorno a un determinato valore che risulta essere piuttosto stabile, data l'ampia variazione dell'introito calorico e dell'attività fisica giornalieri. Raggiungere e mantenere volontariamente una riduzione di peso risulta pertanto difficile proprio perché il mantenimento di adeguate riserve energetiche è importante dal punto di vista fisiologico.

Il senso della fame e il metabolismo sono regolati da una complessa rete di fattori neuroendocrini. Il ruolo chiave in questi processi è svolto dai centri ipotalamici della fame e della sazietà (Cap. 74). L'azione di neuropeptidi quali l'ormone stimolante la secrezione di corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), l'ormone stimolante gli α-melanociti (*α-melanocytic stimulating hormone*, α-MSH) e il *cocaine and amphetamine-related transcript* (CART), è infatti quella di indurre anoressia agendo a livello centrale sui centri della sazietà. I peptidi gastrointestinali glucagone, somatostatina e colecistochinina inducono la riduzione dell'assunzione di cibo intervenendo sui segnali di sazietà. L'ipoglicemia abbassa i livelli di insulina, riducendo in tal modo l'utilizzazione del glucosio e inibendo l'attività del centro della sazietà.

La leptina, prodotta dal tessuto adiposo, svolge un ruolo chiave nel mantenimento a lungo termine dell'omeostasi ponderale. Essa agisce sull'ipotalamo, inducendo una diminuzione dell'assunzione di cibo e un aumento del consumo energetico (Cap. 74); sopprime l'espressione del neuropeptide Y ipotalamico, potente stimolatore del senso della fame e aumenta l'espressione dell'α-MSH, che riduce l'appetito agendo sul recettore per la melanocortina MC4R. Quindi, la leptina attiva una serie di segnali neurali a cascata in grado di modificare il comportamento nei confronti del cibo e il metabolismo. Nei casi di deficit di leptina, che si verificano in concomitanza della perdita di tessuto adiposo, si realizza un aumento dell'appetito e si instaurano risposte adattative, compresa l'inibizione dell'ormone ipotalamico stimolante la secrezione di tireotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) e dell'ormone stimolante la secrezione di gonadotropine (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

Un gran numero di citochine, tra cui il fattore α di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor α*, TNFα), le interleuchine 1 e 6 (IL-1 e IL-6), l'interferone γ (IFNγ), il fattore neurotrofico ciliare (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF) e il fattore di inibizione della leucemia (*leukemia inhibitory factor*, LIF) possono contribuire allo stato di cachessia (Cap. 17). Oltre a causare anoressia, infatti, tali fattori possono indurre febbre, depressione della funzionalità miocardica, modulazione del sistema immunitario e delle risposte infiammatorie, nonché indurre un'ampia gamma di alterazioni metaboliche specifiche. Il TNFα, per esempio, mobilizza di preferenza i grassi, risparmiando la muscolatura scheletrica. I livelli di una o più di queste citochine possono essere aumentati nei pazienti affetti da tumori, sepsi, patologie infiammatorie croniche, AIDS e insufficienza cardiaca congestizia.

Un calo ponderale si realizza quando il consumo energetico è maggiore delle calorie disponibili a tale scopo (Cap. 72). Nella maggior parte degli individui, circa la metà dell'energia fornita dagli alimenti è utilizzata per processi basali come il mantenimento della temperatura corporea. In un soggetto di 70 kg l'attività basale richiede il consumo di circa 1800 kcal giornaliere. Circa il 40% dell'apporto calorico è invece destinato all'attività fisica, sebbene gli atleti possano arrivare a consumarne anche più del 50% in occasione di un intenso esercizio fisico. Circa il 10%, infine, è utilizzato per la termogenesi alimentare, vale a dire per fornire l'energia necessaria ai processi di digestione, assorbimento e metabolismo del cibo.

Tra i meccanismi che provocano calo poderale vi sono la ridotta assunzione di cibo, il malassorbimento, la perdita di calorie e l'aumento del fabbisogno energetico (Fig. 41-1). Le variazioni di peso possono coinvolgere, inoltre, sia modificazioni della massa corporea sia cambiamenti del contenuto idrico. Un deficit di 3500 kcal di solito è correlato alla perdita di 0,45 kg di massa grassa, ma si dovrebbe anche considerare il peso dei liquidi (1 kg/l) guadagnati o persi. Un calo ponderale che persista in un periodo di settimane o mesi è praticamente sempre dovuto alla perdita di massa corporea.

L'assunzione degli alimenti può essere influenzata da un'ampia gamma di stimoli visivi, olfattivi, gustativi, così come da fattori genetici, psicologici e sociali. L'assorbimento può essere alterato a causa della presenza di insufficienza pancreatica, colestasi, malattia celiaca, tumori intestinali, danni da radia-

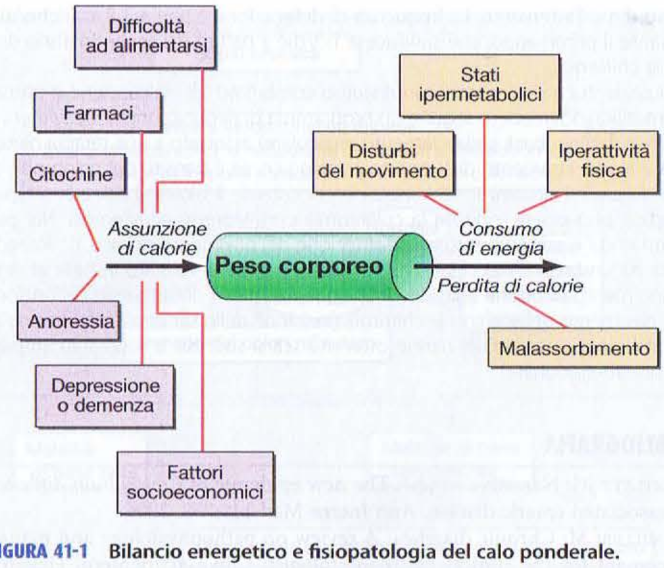


FIGURA 41-1 **Bilancio energetico e fisiopatologia del calo ponderale.**

zioni, malattia infiammatoria intestinale o infezioni, oppure per cause iatrogene. Un elemento che può far sospettare l'esistenza di una di queste condizioni è una variazione dell'alvo, sia riguardo alla frequenza sia per quanto concerne la consistenza delle feci. Una perdita di calorie può inoltre verificarsi in seguito a vomito o diarrea, glicosuria nel diabete mellito o presenza di fistole. Il consumo energetico basale decresce con l'avanzare dell'età e può essere influenzato dallo stato tiroideo. A partire dai 60 anni di età si osserva una riduzione di peso pari a circa lo 0,5% l'anno. Anche la composizione corporea subisce alcune modificazioni: l'invecchiamento si accompagna infatti all'incremento del tessuto adiposo e alla riduzione della massa magra muscolare.

SIGNIFICATO DEL CALO PONDERALE

Il calo ponderale involontario, specie in età avanzata, non è un evento raro e si associa a un aumento dei tassi di mortalità e morbilità, anche qualora siano tenute in debita considerazione le eventuali patologie concomitanti. Da alcuni studi prospettici è infatti emerso che un calo ponderale involontario di entità significativa si associa a una mortalità del 25% nei successivi 18 mesi. Altri studi, di tipo retrospettivo, hanno dimostrato che la stessa condizione in età avanzata è correlata a percentuali di mortalità che variano dal 9 al 38% nell'arco di 2-3 anni.

Nei pazienti oncologici con perdita di peso si osservano un *performance status* peggiore, un'alterata risposta alla chemioterapia, nonché una ridotta sopravvivenza media (Cap. 77). Un calo ponderale di notevole entità predispone inoltre alle infezioni. Nei pazienti in attesa di essere sottoposti a intervento chirurgico d'elezione è stato rilevato che una perdita di peso superiore a 4,5 kg nei 6 mesi precedenti è associata a tassi di mortalità chirurgica più elevati. Le perdite di peso di una certa entità si associano, inoltre, a deficit di vitamine e di altri fattori nutritivi (Cap. 71).

CAUSE DI CALO PONDERALE

L'elenco delle possibili cause di calo ponderale è lungo (Tab. 41-1). In età avanzata le cause più comuni sono la depressione, i tumori e le affezioni benigne dell'apparato gastroenterico. Tra i tumori, quelli del polmone e dell'apparato gastroenterico si associano più frequentemente alla perdita di peso corporeo. Nei pazienti più giovani dovrebbe essere tenuta in considerazione l'eventualità di diabete, ipertiroidismo, disturbi psichiatrici (compresi i disordini alimentari) e infezioni, soprattutto quella da HIV.

La causa di un calo ponderale involontario può restare sconosciuta. Un'anamnesi e un esame obiettivo condotti con cura e in associazione con specifici esami diagnostici consentono di porre la diagnosi nel 75% dei casi; nonostante un'accurata ricerca, tuttavia, l'eziologia può restare ignota nel restante 25%. Nei pazienti in cui tutti gli esami risultano negativi, comunque, il tasso di mortalità tende a essere più basso rispetto a quello dei soggetti con malattie organiche.

Quando il calo ponderale è riconducibile a una causa di natura medica, di solito il paziente presenta segni o sintomi che indicano il coinvolgimento di un determinato organo o sistema. I tumori dell'apparato gastrointestinale, per esempio, compresi quelli del pancreas e del fegato, possono portare a una riduzione dell'assunzione del cibo in una fase precoce della malattia, causando pertanto un dimagrimento prima ancora che si manifestino altri sintomi. Le neoplasie polmonari possono rendersi manifeste con polmonite postostruttiva, dispnea o tosse con emottisi; tuttavia, possono anche restare silenti e vanno prese in considerazione nella diagnosi anche nei soggetti non fumatori e persino in quelli che non hanno mai fumato. La depressione e l'isolamento, specie nell'anziano, possono essere causa di importanti cali ponderali. Le malattie polmonari croniche e l'insufficienza cardiaca congestizia possono causare anoressia, oltre a provocare un aumento del dispendio energetico a riposo. Un dimagrimento può anche essere la manifestazione d'esordio di una malattia infettiva, come l'infezione da HIV, la tubercolosi, un'endocardite, una micosi o una parassitosi. L'ipertiroidismo e il feocromocitoma inducono un aumento del metabolismo. Un anziano affetto da ipertiroidismo inapparente può presentare soltanto perdita di peso e debolezza, con poche altre manifestazioni di tireotossicosi. Anche il diabete, al suo esordio, è spesso accompagnato da calo ponderale dovuto alla glicosuria e alla perdita delle azioni anaboliche proprie dell'insulina. Un'insufficienza surrenalica può invece essere sospettata in caso di iperpigmentazione cutanea, iponatriemia e iperkaliemia.

TABELLA 41-1 **CAUSE DI CALO PONDERALE**

Neoplasie maligne	Farmaci
Alterazioni metaboliche ed endocrine	Antibiotici
Ipertiroidismo	Antinfiammatori non steroidei
Diabete mellito	Inibitori della ricaptazione della serotonina
Feocromocitoma	Metformina
Insufficienza surrenale	Levodopa
Affezioni dell'apparato gastrointestinale	ACE-inibitori
Malassorbimento	Altri farmaci
Occlusione	Patologie del cavo orale e dei denti
Anemia perniciosa	Fattori legati all'età
Cardiopatie	Variazioni fisiologiche
Ischemia cronica	Diminuzione del senso del gusto e dell'olfatto
Insufficienza cardiaca congestizia cronica	Disabilità funzionali
Pneumopatie	Alterazioni neurologiche
Enfisema	Ictus
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	Malattia di Parkinson
Insufficienza renale	Patologie neuromuscolari
Malattie reumatologiche	Demenza
Infezioni	Fattori sociali
HIV	Isolamento
Tubercolosi	Precarie condizioni economiche
Infestazione da parassiti	Fattori psichiatrici e comportamentali
Endocardite batterica subacuta	Depressione
	Ansia
	Lutti
	Alcolismo
	Disturbi dell'alimentazione
	Iperattività fisica
	Fattori sconosciuti

APPROCCIO AL PAZIENTE: Calo ponderale

Prima di dare inizio a una valutazione diagnostica approfondita è importante verificare che il calo ponderale sia effettivo (dal momento che in circa la metà dei pazienti che riferiscono un dimagrimento in realtà non è dimostrabile alcuna variazione del peso corporeo quando questo è misurato oggettivamente) e determinare l'intervallo di tempo entro il quale è avvenuto. In assenza di una documentazione, può aiutare a confermare la reale diminuzione di peso il fatto che il paziente abbia dovuto indossare un abito di taglia inferiore o ristretto le cinture in vita. Non di rado, comunque, i pazienti possono non accorgersi del dimagrimento, anche di significativa entità, motivo per cui è importante che la registrazione del peso corporeo venga eseguita di routine nel corso della visita medica.

L'iter diagnostico deve focalizzarsi sulla presenza dei segni o sintomi delle malattie che più frequentemente sono causa di calo ponderale: febbre, dolore, dispnea o tosse, palpitazioni ed evidenze di una malattia neurologica. Devono essere ricercati eventuali disturbi gastrointestinali, tra cui difficoltà ad alimentarsi, disfagia, anoressia, nausea, alterazioni dell'alvo. Vanno parimenti indagati fattori come consumo di alcol, viaggi effettuati, fumo di sigaretta, assunzione di farmaci, fattori di rischio per l'infezione da HIV. Non vanno tralasciati i segni di una depressione o di una demenza, oltre ai fattori sociali (e soprattutto economici) che possono direttamente influire sulla dieta.

L'esame obiettivo va iniziato con la misurazione del peso corporeo e la rilevazione dei segni vitali. Per quanto concerne la cute, è da ricercare la presenza di pallore, ittero, turgore e cicatrici di pregressi interven-

ti chirurgici, oltre ai segni patognomonici di malattie sistemiche. Possono fornire indizi per un'ulteriore valutazione la ricerca di candidosi orale o malattie dentarie, gozzo, adenopatie, anomalie respiratorie o cardiache, oltre a un dettagliato esame obiettivo addominale. Negli uomini non vanno tralasciati l'esplorazione rettale con esame della prostata e la ricerca di sangue occulto nelle feci, mentre tutte le donne devono essere sottoposte a una valutazione della pelvi, anche se precedentemente isterectomizzate. L'esame neurologico deve comprendere la valutazione dello stato mentale e uno screening per la depressione.

Gli esami di laboratorio vanno eseguiti per confermare o escludere una possibile diagnosi posta su base clinica (Tab. 41-2). Nella fase iniziale si dovrebbe procedere con un emocromo completo con formula leucocitaria, esami biochimici come glicemia, elettroliti, indici di funzionalità epatica e renale, calcemia, ormone tireostimolante (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), un esame delle urine e la radiografia del torace. Nei pazienti con fattori di rischio per l'infezione da HIV va inoltre eseguito il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV, mentre tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti agli esami di screening tumorale raccomandati secondo l'età e il sesso, come la mammografia e la colonscopia (Cap. 78). In presenza di segni o sintomi gastrointestinali trovano ampia indicazione gli esami endoscopici del tratto gastroenterico inferiore e uno studio radiologico dell'addome mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM), che conducono alla diagnosi in una percentuale di casi relativamente elevata. In tutti i casi in cui l'eziologia del calo ponderale resta ignota è consigliabile un attento follow-up clinico piuttosto che la prescrizione di continui esami senza un'indicazione precisa.

TABELLA 41-2 ESAMI DI SCREENING PER LA VALUTAZIONE DEL CALO PONDERALE NON VOLUTO

Esami di base	Esami aggiuntivi
Emocromo	Test per l'HIV
Elettroliti, calcio, glucosio	Endoscopia dei tratti superiore e/o inferiore dell'apparato gastroenterico
Esami di funzionalità epatica e renale	TC o RM dell'addome
Esame delle urine	TC del torace
TSH	
Radiografia del torace	
Specifici test di screening tumorale	

BIBLIOGRAFIA

ALIBHAI S: An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. CMAJ 172:773, 2005

BOURAS EP, LANGE SM: Rational approach to patients with unintentional weight loss. Mayo Clinic Proc 76:923, 2001

HERNANDEZ JL, MATORRAS JA: Involuntary weight loss without specific symptoms: A clinical prediction score for malignant neoplasm. Q J Med 96: 649, 2003

INUI A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management. Cancer J Clinicians 52:72, 2002

NORA E, RAMAN A: Hypermetabolism, cachexia and wasting. Curr Opin Endocrinol Diabetes 12: 326, 2005

SCHWARTZ MW: Brain pathways controlling food intake and body weight. Exp Biol Med 226:978, 2001

STRASSER F, BRUERA ED: Update on anorexia and cachexia. Hematol Oncol Clin North Am 16:589, 2002

WALLACE JI: Involuntary weight loss in elderly outpatients: Recognition, etiologies, and treatment. Clin Geriatr Med 13:717, 1997

42 Sanguinamento gastrointestinale

Loren Laine

Il sanguinamento dall'apparato gastroenterico può presentarsi in cinque differenti modi. L'*ematemesi* è il vomito di sangue rosso o di materiale "color fondo di caffè". La *melena* è l'emissione di feci nere, di aspetto piceo e maleodoranti. L'*ematochezia* è, invece, il passaggio dal retto di sangue rosso vivo o rossiccio-marrone. Un *sanguinamento occulto dall'apparato gastroenterico* può essere svelato dal test del sangue occulto fecale o dalla presenza di sideropenia. Alcuni pazienti, infine, possono manifestare solamente *i sintomi di una perdita ematica o di un'anemia*, come vuoto alla testa, sincope, angina o dispnea.

SEDI DI SANGUINAMENTO GASTROENTERICO

Sedi di sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico

(Tab. 42-1) L'incidenza annua di ricoveri ospedalieri negli Stati Uniti e in Europa per sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico si attesta intorno allo 0,1%, con un tasso di mortalità di circa il 5-10%. Il decesso avviene di solito per scompenso di malattie concomitanti, mentre è più raro che si verifichi a causa della sola emorragia. Il tasso di mortalità per pazienti di età inferiore ai 60 anni in assenza di significative comorbilità è minore dell'1%. Fattori predittivi indipendenti di risanguinamento e morte in pazienti ospedalizzati con sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico sono l'età avanzata, la presenza di comorbilità e la presenza di compromissione emodinamica (tachicardia o ipotensione).

TABELLA 42-1 FONTI DI SANGUINAMENTO IN PAZIENTI OSPEDALIZZATI PER SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE NEGLI ANNI 2000-2002

Fonti di sanguinamento	Proporzione di pazienti, %
Ulcere	31-58
Varici	7-20
Lacerazioni di Mallory-Weiss	4-8
Erosioni gastroduodenali	2-7
Esofagite erosiva	1-13
Neoplasie	2-7
Ectasie vascolari	0-6
Nessuna identificata	8-14

Fonte: *riprodotta con autorizzazione da M Van Leerdam et al: Am J Gastroenterol 98: 1494,2003; DM Jensen et al: Gastrointest Endosc 57: AB147,2003; KC Thomopoulos et al: Eur J Gastroenterol Hepatol 16: 177,2004; F Di Fiore et al: Eur J Gastroenterol Hepatol 17: 641,2005.*

L'ulcera peptica è la causa più comune di sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico rappresentando fino al 50% dei casi; di esse una percentuale sempre maggiore è dovuta all'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), mentre la prevalenza di *Helicobacter pylori* è in diminuzione. Le lacerazioni tipo Mallory-Weiss rappresentano circa il 5-10% o il 15% dei casi. La percentuale di pazienti con sanguinamento da varici varia ampiamente, da circa il 5 al 30%, a seconda della popolazione presa in esame. La gastropatia emorragica o erosiva (per es., secondaria all'assunzione di FANS o alcol) e l'esofagite erosiva costituiscono spesso una causa di lieve sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico, essendo rara l'emorragia massiva.

MALATTIA ULCEROSA PEPTICA Oltre agli aspetti clinici, anche le caratteristiche endoscopiche delle ulcere forniscono informazioni importanti in senso prognostico. Un terzo dei pazienti con sanguinamento attivo o con un vaso visibile non sanguinante, se trattati in maniera conservativa, va incontro a ulteriori emorragie che richiederanno un intervento chirurgico d'urgenza. Tali pazienti traggono invece netto beneficio dalla terapia per via endoscopica con elettrocoagulazione bipolare, sonda termica o terapia iniettiva (per es., alcol assoluto, adrenalina 1:10000) e/o il posizionamento di clip con riduzione del sanguinamento, della degenza ospedaliera, del tasso di mortalità e dei costi. Al contrario, i pazienti con ulcere a fondo deterso presentano percentuali di recidiva di sanguinamento vicine allo zero, motivo per cui, in assenza di altre indicazioni alla permanenza in ospedale, essi possono essere dimessi dall'ospedale già nel primo giorno dopo la stabilizzazione. I pazienti che invece presentano ulcere a fondo non deterso dovrebbero rimanere in ospedale per tre giorni, dal momento che la maggior parte delle recidive di sanguinamento si verifica proprio in tale intervallo di tempo.

Studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la terapia con un inibitore della pompa protonica (*proton pump inhibitor*, PPI) ad alta dose in infusione endovenosa continua (per es., omeprazolo 80 mg in bolo e successiva infusione a 8 mg/ora), in modo da mantenere un pH intragastrico >6 e aumentare la stabilità del coagulo, diminuisce il rischio di ulteriore sanguinamento (ma non la mortalità) in pazienti con ulcere ad alto rischio (sanguinamento attivo, vaso visibile non sanguinante, coagulo aderente) anche dopo adeguata terapia endoscopica. La precoce introduzione della terapia in tutti i pazienti con sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico non migliora significativamente gli outcome quali ulteriore sanguinamento, necessità di trasfusioni o mortalità rispetto all'introduzione della terapia soltanto quando un'ulcera ad alto rischio venga individuata all'endoscopia.

Un terzo dei pazienti con ulcera sanguinante risanguinerà nei successivi 1-2 anni. La prevenzione delle recidive si basa sui tre fattori principali riguardanti la patogenesi dell'ulcera, cioè *Helicobacter pylori*, FANS e aci-

dità gastrica. L'eradicazione di *H. pylori* nei pazienti con sanguinamento da ulcera riduce la percentuale di recidiva a meno del 5%. In caso di sanguinamento in corso di terapia con FANS, si dovrebbe procedere alla loro sospensione, se possibile. Se la terapia con FANS non può essere sospesa, il trattamento iniziale dovrebbe essere con un PPI. Strategie preventive a lungo termine per diminuire la probabilità di ulcere associate a FANS includono l'utilizzo di inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COX-2) o coxib, oppure di un FANS tradizionale associato a un gastroprotettore. Sia i PPI sia misoprostolo sono efficaci, tuttavia i PPI sono in genere preferiti per la possibilità di monosomministrazione e la minore frequenza di effetti collaterali (per es., diarrea). Ciononostante, sia l'associazione con un PPI sia la monoterapia con un coxib sono gravate da un tasso annuale di risanguinamento del 10% circa in pazienti ad alto rischio (per es., pazienti con recente sanguinamento da ulcera). La combinazione di un coxib con un PPI garantisce un'ulteriore significativa riduzione della frequenza di ulcere e del rischio di sanguinamento e sarebbe da preferire in pazienti a rischio molto elevato. I pazienti con ulcere sanguinanti non correlate a *H. pylori* né all'assunzione di FANS dovrebbero rimanere in terapia antisecretoria a pieno dosaggio indefinitamente. **L'ulcera peptica è trattata nel capitolo 287.**

LACERAZIONI DI MALLORY-WEISS L'anamnesi è classicamente caratterizzata da vomito, eruttazioni o tosse che precedono un episodio di ematemesi, soprattutto in pazienti forti consumatori di alcol. Il sanguinamento da tale lesione, di solito localizzata sul versante gastrico della giunzione gastroesofagea, si arresta spontaneamente nell'80-90% dei casi e recidiva solo in una percentuale compresa tra lo 0 e il 7%. La terapia per via endoscopica è indicata per sanguinamenti in fase attiva. La terapia angiografica con embolizzazione e la sutura chirurgica della lacerazione sono raramente necessarie. **La lacerazione di Mallory-Weiss è trattata nel capitolo 286.**

VARICI ESOFAGEE Il sanguinamento da varici ha una prognosi peggiore rispetto a quello derivante da altre cause di sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico. La terapia per via endoscopica praticata in tale momento e l'attuazione di più sedute successive, con lo scopo di eliminare le varici, riducono in maniera significativa le recidive emorragiche e la mortalità. La legatura rappresenta la terapia endoscopica di scelta per le varici esofagee; se confrontata alla scleroterapia, infatti, presenta un minor tasso di recidive, una più bassa percentuale di mortalità e minori complicanze locali; inoltre, è richiesto un minor numero di sedute per ottenere l'eliminazione delle varici stesse rispetto alla scleroterapia.

Octreotide (50 μg in bolo più infusione endovenosa a 50 μg/ora per 2-5 giorni), in combinazione alla terapia endoscopica, contribuisce ulteriormente al controllo del sanguinamento acuto. Sono efficaci anche altri agenti vasoattivi come la somatostatina e la terlipressina, disponibili al di fuori degli Stati Uniti. È inoltre raccomandata l'introduzione di una terapia antibiotica (per es., con chinolonici) nei pazienti cirrotici con sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico; questo provvedimento diminuisce il tasso di infezione batterica e la mortalità in tale gruppo di pazienti. Nel lungo termine, il trattamento con beta-bloccanti non selettivi diminuisce il rischio di risanguinamento da varici esofagee. La terapia cronica con beta-bloccanti associata alla legatura endoscopica è raccomandata per la prevenzione della ricorrenza del sanguinamento da varici esofagee.

Nei casi in cui si osservi la persistenza o il recidivare dell'emorragia, nonostante l'attuazione di terapia medica ed endoscopica, è raccomandata una terapia più invasiva. Il posizionamento di uno shunt portosistemico intraepatico per via transgiugulare (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS) riduce la frequenza di recidive in misura maggiore rispetto alla terapia endoscopica, tuttavia l'encefalopatia epatica è più frequente e presenta tassi di mortalità paragonabili. La maggior parte dei pazienti con TIPS presenta stenosi dello shunt entro 1-2 anni e necessita di un reintervento per garantirne la pervietà; tuttavia, l'utilizzo di shunt ricoperti sembra ridurre il rischio di malfunzionamento dello stesso almeno durante il primo anno. Il confronto randomizzato di TIPS e shunt spleno-renale distale in pazienti cirrotici in classe A o B di Child-Pugh con sanguinamento da varici refrattario non ha dimostrato alcuna differenza significativa in termini di risanguinamento, encefalopatia o sopravvivenza, tuttavia ha evidenziato un tasso di reintervento significativamente maggiore per la TIPS (82% *vs* 11%). Pertanto la TIPS risulta più appropriata in pazienti con epatopatia più severa e in quelli in cui si prospetta il trapianto di fegato. I pazienti con cirrosi di grado meno avanzato e ben compensata dovrebbero avere minore necessità di reintervento con la chirurgia decompressiva, sebbene vada anche preso in considerazione il rischio iniziale più elevato della chirurgia.

L'ipertensione portale è inoltre causa di emorragia da varici gastriche, da varici ectopiche a livello del piccolo e grosso intestino (intestino tenue e crasso), nonché di gastropatia e di enterocolopatia ipertensiva portale.

GASTROPATIA EMORRAGICA ED EROSIVA ("GASTRITE") La gastropatia emorragica e quella erosiva, o "gastrite", si riferisce alla visualizzazione endoscopica di erosioni ed emorragie subepiteliali; trattandosi di lesioni mucose, non sono causa di sanguinamenti massivi. Si sviluppano in diverse condizioni cliniche, tra cui le più importanti sono rappresentate dall'assunzione di FANS o di alcol e dallo stress. Si osservano erosioni nella metà dei pazienti che assumono cronicamente FANS (e nel 15 -30% sono presenti ulcere), mentre nei pazienti abituali consumatori di alcol con sintomi indicativi di sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico sono presenti erosioni ed emorragie subepiteliali fino nel 20% dei casi.

Un danno della mucosa gastrica provocato dallo stress si osserva solo in pazienti molto compromessi, per esempio in quelli con gravi traumi, sottoposti a intervento di chirurgia maggiore, con ustioni che coinvolgano più di un terzo della superficie corporea, gravi malattie intracraniche e patologie internistiche associate a grave compromissione (per es., pazienti dipendenti da un respiratore o con grave coagulopatia). Quando, tuttavia, non si ha la formazione di un'ulcera, è probabile che non si verifichi un sanguinamento significativo e il tasso piuttosto alto di mortalità sia invece dovuto alla gravità della patologia sottostante.

L'incidenza di emorragia da ulcera o da lesioni della mucosa gastrica indotte da stress è drasticamente calata negli ultimi anni, molto probabilmente per il miglioramento delle cure fornite ai pazienti più gravi, per i quali andrebbe considerata una profilassi farmacologica dell'emorragia. Vari studi hanno documentato l'efficacia della terapia endovenosa con H_2 antagonisti, che risulta più efficace del sucralfato ma non superiore alla sospensione di PPI a rilascio immediato somministrato attraverso sondino nasogastrico. Tale terapia profilattica, anche se in grado di ridurre l'incidenza di sanguinamento, non riduce tuttavia il tasso di mortalità.

ALTRE CAUSE Altre cause meno frequenti di sanguinamento dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico comprendono la duodenite erosiva, i tumori, le fistole enteroaortiche, le alterazioni vascolari (comprese la teleangectasia emorragica ereditaria [Osler-Weber-Rendu] e l'ectasia vascolare antrale gastrica ["stomaco ad anguria"]), la lesione di Dieulafoy (in cui un vaso aberrante della mucosa sanguina da una lesione puntiforme della mucosa stessa), la gastropatia da prolasso (prolasso della porzione prossimale dello stomaco nell'esofago a causa di conati di vomito, specie negli alcolisti), nonché l'emobilia e l'emosuccus pancreaticus (rispettivamente sanguinamento dai dotti biliari o dal dotto pancreatico).

Sedi di sanguinamento dall'intestino tenue Le sedi di sanguinamento dell'intestino tenue o piccolo intestino (sanguinamento da porzioni poste distalmente all'ultimo punto raggiungibile da un esofagogastroduodenoscopio standard) sono difficili da diagnosticare e responsabili della maggior parte dei casi di sanguinamento occulto dell'apparato gastroenterico. Le cause più frequenti sono le ectasie vascolari e i tumori (per es., adenocarcinomi, leiomiomi, linfomi, polipi benigni, carcinoidi, metastasi e lipomi). Altre cause meno comuni comprendono malattia di Crohn, infezioni, ischemia, vasculiti, varici del piccolo intestino, diverticoli, diverticolo di Meckel, cisti da duplicazione, intussuscezione. I FANS inducono piccole ulcere ed erosioni del piccolo intestino e possono essere causa di sanguinamento gastroenterico cronico di origine sconosciuta; i coxib inducono meno lesioni a livello del piccolo intestino dei FANS tradizionali.

Il diverticolo di Meckel costituisce la più comune causa di sanguinamento significativo dal tratto inferiore del tubo gastroenterico nei bambini, con un'incidenza di sanguinamento che si riduce con l'età. Negli adulti di età <40-50 anni sono spesso i tumori del piccolo intestino a essere responsabili di sanguinamento occulto, mentre al di sopra dei 50-60 anni la causa è di solito un'ectasia vascolare.

Se possibile le ectasie vascolari vanno trattate per via endoscopica, mentre l'approccio chirurgico può essere preso in considerazione per le lesioni isolate a un segmento del piccolo intestino, quando la terapia per via endoscopica non abbia avuto successo. Sebbene un'associazione di estrogeni e progesterone sia stata utilizzata in passato nel trattamento delle ectasie vascolari, uno studio in doppio cieco non ha documentato alcun beneficio sul sanguinamento ricorrente. Sono invece generalmente trattate con terapia chirurgica le lesioni isolate come tumori, diverticoli o duplicazione.

Sedi di sanguinamento dal colon L'incidenza di ricoveri ospedalieri per sanguinamento dal tratto inferiore dell'apparato gastroenterico è circa un quinto rispetto a quella per sanguinamento dal tratto superiore. Le emorroidi rappresentano probabilmente la causa più comune di sanguinamento dal tratto inferiore e anche le ragadi anali causano sanguinamento di piccola entità associato a dolore. Una volta escluse tali patologie locali, che raramente richiedono l'ospedalizzazione, le più frequenti cause di sanguinamento dal tratto inferiore negli adulti sono rappresentate da diverticoli, ectasie vascolari (so-

prattutto nel colon prossimale nei pazienti di età >70 anni), tumori (principalmente adenocarcinomi) e coliti, più frequentemente malattia infiammatoria intestinale idiopatica o infettiva, ma occasionalmente anche su base attinica o ischemica. Tra le cause non comuni si ricordano il sanguinamento successivo a una polipectomia, la sindrome dell'ulcera solitaria del retto, le ulcere e la colite da FANS, altri tumori, traumi, varici ectopiche (più comuni in sede rettale), iperplasia nodulare linfatica, vasculiti e fistole aortocoliche. Nei bambini e negli adolescenti le cause più frequenti di sanguinamento dal colon sono la malattia infiammatoria intestinale e i polipi giovanili.

Il sanguinamento dai diverticoli è caratterizzato da esordio acuto, di solito senza dolore, talvolta con perdita ematica massiva e spesso a partenza dal colon destro, mentre non è caratteristica una perdita ematica di minima entità. Report clinici suggeriscono che il sanguinamento da diverticoli del colon si arresta spontaneamente nell'80% circa dei pazienti, tuttavia un ulteriore episodio di sanguinamento si verifica nel 20-25% dei casi. L'iniezione intrarteriosa di vasopressina o l'embolizzazione con tecnica superselettiva sono efficaci nella maggioranza dei pazienti. Se il sanguinamento persiste o recidiva vi è indicazione alla resezione chirurgica segmentaria.

Il sanguinamento dalle ectasie vascolari del colon destro nel soggetto anziano può essere macroscopico o occulto, ma tende comunque a essere cronico e solo occasionalmente significativo da un punto di vista emodinamico. In questi casi la terapia emostatica per via endoscopica può essere utile, così come nel sanguinamento discontinuo di un'ulcera o in quello post-polipectomia. Quando possibile, in caso di polipi colici sanguinanti va praticata la polipectomia per via endoscopica. L'approccio chirurgico è invece generalmente richiesto in caso di sanguinamenti maggiori, persistenti o recidivanti a partenza da tutte le possibili sedi coliche e che non possono essere affrontati con approccio medico, angiografia o endoscopia.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Sanguinamento gastrointestinale

La misurazione di frequenza cardiaca e pressione arteriosa rappresenta il modo migliore per valutare un paziente con sanguinamento gastroenterico. Un'emorragia clinicamente significativa porta a variazioni posturali della pressione o della frequenza cardiaca, a tachicardia e, infine, a ipotensione anche in posizione clinostatica. Di contro, in caso di sanguinamento acuto non si osserva un immediato calo dell'emoglobina, dal momento che inizialmente si verifica una riduzione proporzionale sia del plasma sia della massa eritrocitaria ("si perde sangue intero"). I valori di emoglobina possono perciò essere normali o quasi nella norma all'esordio di una grave emorragia, mentre la caduta si verifica quando i liquidi extracellulari passano in circolo per ripristinare la volemia, processo che può richiedere anche 72 ore. Nel paziente con sanguinamento cronico di piccola entità i valori di emoglobina possono essere molto bassi e associati a valori normali della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Parallelamente all'instaurarsi di un'anemia sideropenica, si osserveranno riduzione del volume corpuscolare medio e aumento dell'ampiezza di distribuzione degli eritrociti.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA SANGUINAMENTO DAL TRATTO SUPERIORE E INFERIORE DELL'APPARATO GASTROENTERICO L'ematemesi ha sempre origine da una sede di sanguinamento nel tratto prossimale dell'apparato gastroenterico (al di sopra del legamento del Treitz). La comparsa di melena indica invece che il sangue è transitato nell'apparato gastroenterico per un periodo di almeno 14 ore; inoltre, tanto più prossimale sarà la sede di emorragia, tanto più probabile sarà la presenza di melena. L'ematochezia di solito è indicativa di un sanguinamento a partenza dal tratto inferiore dell'apparato gastroenterico, sebbene sia possibile che una lesione prossimale sanguini in maniera così veloce da non consentire al sangue di restare nell'intestino abbastanza a lungo da causare melena. Quando l'ematochezia rappresenta il sintomo di un sanguinamento dal tratto superiore, si associano instabilità emodinamica e calo dell'emoglobina. Le lesioni emorragiche del piccolo intestino possono invece manifestarsi sia con melena sia con ematochezia. Ulteriori indizi di sanguinamento gastrointestinale acuto superiore sono l'incremento della peristalsi intestinale e l'aumento dei livelli di azoto ureico ematico (legato alla deplezione di volume circolante e alla presenza di proteine ematiche assorbite dal piccolo intestino).

Un aspirato nasogastrico non ematico può essere osservato nel 18% dei casi di sanguinamento dal tratto superiore, di solito a partenza duodenale. La presenza di un aspirato biliare non esclude la presenza di una lesione sanguinante postpilorica dal momento che il riscontro di un aspetto biliare dell'aspirato può essere fallace nel 50% circa dei casi. Un test per sangue occulto su un aspirato che non sia macroscopicamente ematico non ha utilità clinica.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DI UN PAZIENTE CON SANGUINAMENTO DALL'APPARATO GASTROENTERICO **Sanguinamento dal tratto superiore** (Fig. 42-1). L'anamnesi e l'esame obiettivo non sono solitamente utili per diagnosticare la fonte di un sanguinamento. L'endoscopia del tratto superiore dell'apparato gastroenterico rappresenta la procedura di scelta in questi pazienti e dovrebbe essere eseguita d'urgenza qualora il paziente presenti instabilità emodinamica (ipotensione, tachicardia o variazioni posturali della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca). L'esecuzione di un esame endoscopico in fase precoce è inoltre utile anche nei casi di sanguinamento lieve al fine di stabilire il successivo iter terapeutico. I pazienti con sanguinamento massivo e riscontro endoscopico di lesioni ad alto rischio (varici, ulcere sanguinanti e vasi visibili) devono essere sottoposti a terapia emostatica per via endoscopica, mentre quelli con lesioni a basso rischio (per es., ulcere a fondo deterso, lacerazioni di Mallory-Weiss non sanguinanti, gastropatia emorragica o erosiva), con stabilità dei segni vitali e dei valori di emoglobina e senza ulteriori problemi medici possono essere dimessi dall'ospedale.

Sanguinamento dal tratto inferiore (Fig. 42-2) I pazienti con ematochezia che presentano condizioni emodinamiche instabili devono essere sottoposti a un'endoscopia superiore per escludere una causa di sanguinamento alto prima della valutazione del tratto inferiore dell'apparato gastroenterico. I pazienti con sospetto sanguinamento del tratto inferiore possono essere sottoposti a una sigmoidoscopia in fase precoce

FIGURA 42-1 Approccio ai pazienti con sanguinamento acuto dal tratto superiore dell'apparato gastroenterico. Le indicazioni circa il livello di terapia e i tempi di dimissione valgono per pazienti stabilizzati senza ulteriori episodi di sanguinamento o altre malattie concomitanti di natura medica.

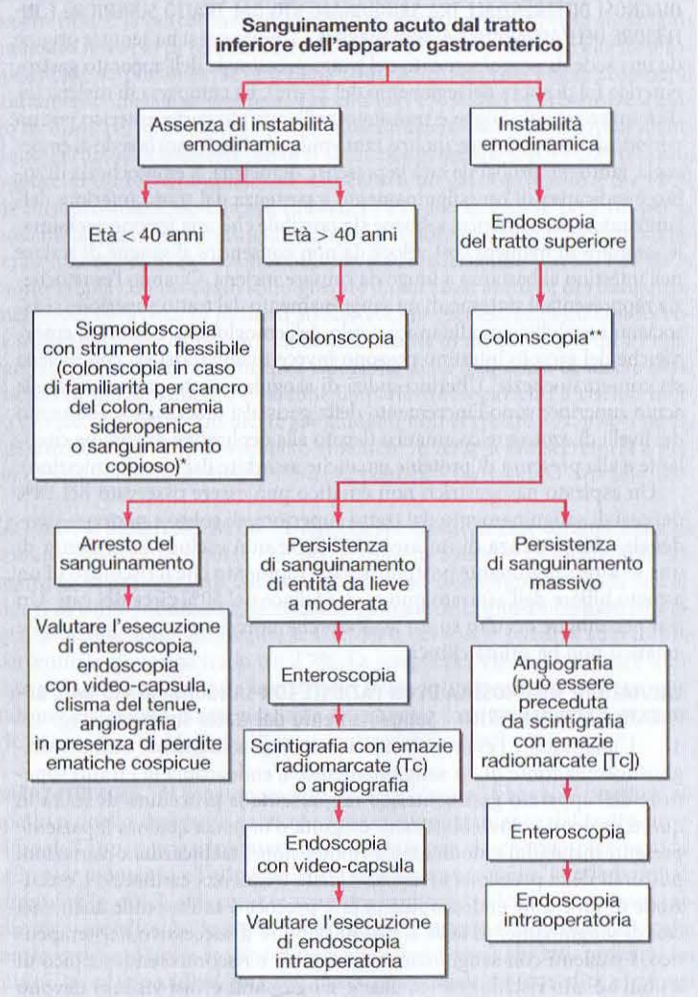


FIGURA 42-2 Algoritmo diagnostico per pazienti con sanguinamento acuto del tratto gastrointestinale inferiore. La sequenza delle raccomandazioni sotto la sezione "Instabilità emodinamica" presuppone che il test precedente risulti non diagnostico prima che il successivo venga intrapreso. * Alcuni Autori suggeriscono la colonscopia completa per qualsiasi entità di sanguinamento rettale anche in pazienti di età inferiore ai 40 anni. ** Se la presenza di sanguinamento massivo non permette di eseguire la preparazione intestinale, procedere con l'angiografia.

per la ricerca di lesioni distali evidenti. Tuttavia, la procedura può risultare difficoltosa in presenza di un sanguinamento particolarmente importante e non è in genere possibile identificare la fonte del sanguinamento. La rettosigmoidoscopia è utile in prima istanza nei pazienti di età inferiore ai 40 anni con sanguinamento di lieve entità.

La colonscopia dopo assunzione per os di una soluzione di lavaggio è la procedura di scelta nei soggetti ricoverati per sospetto sanguinamento dal tratto inferiore dell'apparato gastroenterico, tranne che in caso di emorragia massiva o quando una sigmoidoscopia abbia già evidenziato una lesione sanguinante in fase attiva. La scintigrafia con emazie marcate con ^{99m}Tc, permettendo di ottenere immagini per un periodo di 24 ore, può essere in grado di identificare la sede di emorragia, sebbene la sua interpretazione richieda una certa dose di cautela data l'elevata variabilità dei risultati da essa forniti, specialmente per quanto concerne le immagini tardive. In caso di sanguinamento attivo, l'esecuzione di un'angiografia può consentire di individuare la sede dell'emorragia (fuoriuscita del mezzo di contrasto dal lume vasale) e permette al tempo stesso di effettuare a scopo terapeutico l'infusione intrarteriosa di vasopressina o un'embolizzazione. In caso di sanguinamento non più in fase attiva, l'angiografia potrà identificare la presenza di lesioni caratterizzate da un'anomala vascolarizzazione, come per esempio ectasie vascolari o tumori.

Sanguinamenti di origine sconosciuta Il sanguinamento gastrointestinale di origine sconosciuta è definito come un sanguinamento persistente o ricorrente per il quale non sia stata identificata alcuna fonte con le indagini endoscopiche e radiologiche con contrasto di routine; può essere manifesto (per es., melena, ematochezia) oppure occulto. L'enteroscopia "push" ("a spinta") rappresenta il successivo passo diagnostico: con uno strumento specificamente studiato o con un colonscopio pediatrico vengono ispezionati il duodeno nella sua completezza, nonché parte del digiuno; la probabile sede di perdita ematica viene così identificata nel 20-40% dei casi di sanguinamenti di origine sconosciuta. La videocapsula endoscopica, che consente l'esplorazione endoscopica di tutto il piccolo intestino, aumenta il guadagno diagnostico nel sanguinamento gastrointestinale di origine sconosciuta: una revisione sistematica di 14 studi che hanno confrontato l'enteroscopia con tecnica classica e la videocapsula dimostra una frequenza di "reperti clinicamente significativi" nel 26% e 56% dei pazienti rispettivamente. Tuttavia, l'impossibilità di controllare la capsula non permette la sua manipolazione e la piena visualizzazione dell'intestino; inoltre, non possono essere effettuate biopsie tissutali e non è possibile alcun intervento terapeutico. Una nuova tecnica endoscopica, l'enteroscopia a doppio pallone, consente all'endoscopista di esplorare e trattare eventuali lesioni potenzialmente lungo tutto o quasi il piccolo intestino. Se l'enteroscopia o l'endoscopia con videocapsula sono negative o non disponibili, vi è indicazione a eseguire uno studio radiologico mirato del piccolo intestino (per es., clisma del tenue). Nuove tecniche attualmente in studio sono l'enterografia mediante TC o RM.

I pazienti con sanguinamento gastrointestinale di origine sconosciuta persistente che richiedono trasfusioni od ospedalizzazioni ripetute devono essere ulteriormente indagati. In tali casi dovrebbe essere eseguita una scintigrafia con globuli rossi marcati con ^{99m}Tc. L'angiografia è utile anche quando l'emorragia si sia già arrestata, dal momento che può evidenziare anomalie vascolari o un complesso vascolare tumorale. Per la diagnosi del diverticolo di Meckel, specialmente nei pazienti più giovani, dovrebbe essere effettuata una scintigrafia con ^{99m}Tc-pertecnetato. In presenza di emorragie gravi ricorrenti o sanguinamento persistente che richieda una terapia trasfusionale, qualora tutti gli esami effettuati abbiano dato esito negativo è indicata l'endoscopia intraoperatoria.

Sanguinamento occulto Si evidenzia mediante positività alla ricerca di sangue occulto nelle feci o con il riscontro di anemia sideropenica. Le indagini a seguito di un riscontro di positività del sangue occulto fecale dovrebbero generalmente cominciare da una colonscopia, specie nei pazienti di età >40 anni. Se la valutazione del colon risulta negativa, alcuni Autori indicano l'esecuzione di un'endoscopia superiore soltanto in presenza di anemia sideropenica o sintomi riferibili al tratto superiore dell'apparato gastroenterico; al contrario, altri Autori raccomandano di eseguire comunque un'endoscopia superiore, dal momento che fino al 25-40% di questi pazienti possono presentare reperti patologici del tratto superiore dell'apparato gastroenterico. Nei soggetti con anemia sideropenica, inoltre, in caso di mancata diagnosi con le procedure endoscopiche standard devono essere presi in considerazione l'enteroscopia, l'endoscopia con video-capsula e/o il clisma del tenue.

BIBLIOGRAFIA

CHAN FK et al: Proton pump inhibitor plus a COX-2 inhibitor for the prevention of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis: A double blinded, randomized trial. Gastroenterology 130:A-105, 2006

CIPOLLETTA L et al: Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: A randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 55:1, 2002

CONRAD SA et al: Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med 33:760, 2005

D'AMICO G et al: Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. Semin Liver Dis 19:475, 1999

HENDERSON JM et al: Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: A randomized trial. Gastroenterology 130:1643, 2006

LAINE L, COOK D: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Ann Intern Med 123:280, 1995

LAU JYW et al: Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med 343:310, 2000

MARMO R et al: Dual therapy versus monotherapy in endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: A meta-analysis of controlled trials. Am J Gastroenterol 102:279, 2007

ROCKALL TA et al: Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut 38:316, 1996

TRIESTER SL et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 100:2407, 2005

43 Ittero

Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

Con il termine ittero o itterizia si intende una colorazione giallastra dei tessuti dovuta alla deposizione di bilirubina. La deposizione tissutale di bilirubina si verifica solo in presenza di iperbilirubinemia sierica ed è espressione di malattia epatica o, meno spesso, di un disordine emolitico. L'entità dell'aumento della bilirubina sierica può essere grossolanamente stimata all'esame obiettivo. Un'iperbilirubinemia lieve può essere identificata solo osservando le sclere, che hanno una particolare affinità per la bilirubina in ragione del loro elevato contenuto di elastina. La presenza di ittero sclerale indica valori di bilirubina sierica pari almeno a 51 μmol/l (3 mg/dl). La possibilità di individuare un ittero sclerale è minore se l'ambiente in cui viene condotto l'esame obiettivo è illuminato da una luce fluorescente. Nel caso si sospetti un ittero sclerale, un'altra sede da esaminare è la superficie inferiore della lingua. Quando la bilirubina sierica aumenta ulteriormente, nei pazienti con carnagione chiara anche la cute diventa gialla o addirittura verde se l'accumulo di bilirubina dura da molto tempo; il colore verde è dovuto all'ossidazione della bilirubina a biliverdina.

La diagnosi differenziale in presenza di una colorazione giallastra della cute è limitata. Oltre all'ittero, essa include la carotenodermia, l'uso della quinacrina e un'eccessiva esposizione ai fenoli. La carotenodermia è un colorito giallastro della cute dovuto alla presenza di carotene; si osserva in soggetti sani che ingeriscono eccessive quantità di vegetali e frutta contenenti carotene, come per esempio carote, verdura a foglie, zucche, pesche e arance. A differenza dell'ittero, in cui la colorazione giallastra della cute è uniformemente distribuita a tutto il corpo, nella carotenodermia il pigmento è concentrato a livello delle palme delle mani, delle piante dei piedi, della fronte e delle pieghe naso-labiali. La carotenodermia si distingue dall'ittero in quanto risparmia le sclere. La quinacrina causa una colorazione giallastra della cute nel 4-37% dei pazienti trattati. Diversamente dal carotene, la quinacrina può colorare le sclere.

Un altro sensibile indicatore dell'aumento della bilirubina sierica è l'emissione di urine scure, dovuta all'escrezione renale di bilirubina coniugata. I pazienti spesso riferiscono che le loro urine hanno un colore simile a quello del tè o della coca-cola. La bilirubinuria indica un aumento della frazione diretta della bilirubina sierica e, quindi, una malattia epatica.

Un aumento dei livelli sierici di bilirubina si riscontra in presenza di uno squilibrio tra produzione ed eliminazione di bilirubina. La valutazione di un paziente itterico non può prescindere dalla conoscenza di processi quali la produzione e il metabolismo della bilirubina.

PRODUZIONE E METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

(Vedi anche Cap. 297) La bilirubina è un pigmento tetrapirrolico derivato dal catabolismo dell'eme (ferroprotoporfirina IX). Circa il 70-80% dei 250-300 mg di bilirubina prodotti ogni giorno deriva dal catabolismo dell'emoglobina di globuli rossi giunti al termine del loro ciclo vitale. Il resto proviene dal ricambio delle altre emoproteine, quali la mioglobina e i citocromi presenti nei diversi tessuti.

La sintesi della bilirubina avviene nelle cellule reticoloendoteliali, soprattutto della milza e del fegato. La prima reazione, catalizzata dall'enzima microsomiale eme-ossigenasi, è un'ossidazione che spezza il legame α del gruppo porfirinico e apre l'anello dell'eme. I prodotti finali di questa reazione sono la biliverdina, il monossido di carbonio e il ferro. La seconda reazione, catalizzata dall'enzima citosolico biliverdina riduttasi, riduce il ponte metilenico centrale della biliverdina, trasformandola in bilirubina. La bilirubina così sintetizzata all'interno delle cellule reticoloendoteliali è virtualmente insolubile in acqua. Ciò è dovuto agli stretti legami idrogeno interni tra i radicali idrosolubili della bilirubina, i gruppi carbossilici dell'acido propionico di una metà dipirrolica della molecola, con i gruppi imino-lattamici della metà opposta. Tale configurazione inibisce l'accesso dei solventi ai residui polari della bilirubina e sposta i residui idrofobici all'esterno. Per essere trasportata nel circolo sanguigno, la bilirubina deve essere solubilizzata e ciò avviene mediante un legame reversibile non covalente con l'albumina. La bilirubina non coniugata legata all'albumina viene trasportata nel fegato dove essa, ma non l'albumina, viene inglobata negli epatociti attraverso un processo che coinvolge, almeno in parte, un meccanismo di membrana mediato da carrier. Al momento, tuttavia, non sono ancora stati identificati carrier specifici per il trasporto della bilirubina (vedi Cap. 297, Fig. 297-1).

Dopo essere stata captata dall'epatocita, la bilirubina non coniugata viene legata alla proteina citosolica ligandina o glutatione S-transferasi B. Sebbene inizialmente si pensasse che la lingandina fosse una proteina deputata a favorire il trasporto della bilirubina non coniugata dalla membrana plasmatica al reticolo endoplasmatico, attualmente si ritiene che il suo ruolo sia quello di ridurre il reflusso della bilirubina nel plasma. Alcuni studi suggeriscono che la bilirubina possa diffondere da sé attraverso il citosol a livello delle membrane. Nel reticolo endoplasmatico la bilirubina viene solubilizzata mediante la coniugazione con l'acido glucuronico, un processo che distrugge i legami idrogeno e porta alla formazione di bilirubina monoglucuronide e diglucuronide. La coniugazione dell'acido glucuronico con la bilirubina è catalizzata dalla bilirubina-uridin-difosfo (UDP) glucuronsiltrasferasi. I derivati idrofili della bilirubina così formati diffondono dal reticolo endoplasmico alla membrana canalicolare, dove la bilirubina mono- e diglucuronide è attivamente trasportata all'interno dei canalicoli biliari mediante un meccanismo energia-dipendente che coinvolge la proteina 2 della multiresistenza farmacologica (*multiple drug resistance protein 2*).

La bilirubina coniugata escreta nella bile raggiunge il duodeno e passa inalterata attraverso il tratto prossimale dell'intestino tenue. La bilirubina coniugata non viene assorbita dalla mucosa intestinale. Quando poi raggiunge l'ileo distale e il colon viene deconiugata dalle β-glucuronidasi batteriche. La bilirubina non coniugata viene ridotta dai microrganismi della normale flora batterica intestinale con formazione di un gruppo di tetrapirroli incolori, denominati urobilinogeni. L'80-90% circa di questi prodotti è escreto nelle feci, o inalterato o ossidato a derivati color arancio, chiamati urobiline. Il rimanente 10-20% degli urobilinogeni viene assorbito passivamente, entra nel circolo portale ed è escreto nuovamente dal fegato. Una piccola frazione (generalmente inferiore a 3 mg/dl) sfugge alla captazione epatica, viene filtrata dal glomerulo ed escreta con le urine.

DOSAGGIO DELLA BILIRUBINA SIERICA

I termini bilirubina diretta e indiretta derivano dalla reazione originaria di van den Bergh per la misurazione della bilirubina sierica. Questa reazione, o una sua variante, è usata ancora oggi nella maggioranza dei laboratori di chimica clinica per determinare i livelli sierici di bilirubina. In questa reazione la bilirubina esposta all'acido diazosulfanilico si scinde in due azopigmenti relativamente stabili con picco di assorbimento a 540 nm che, pertanto, vengono identificati fotometricamente. La frazione diretta è quella che reagisce con l'acido diazosulfanilico direttamente, vale a dire senza l'aggiunta di un acceleratore del processo come, per esempio, l'alcol. La frazione diretta fornisce una stima approssimativa della bilirubina coniugata presente nel siero. La bilirubina sierica totale è la quota che reagisce dopo l'aggiunta di alcol. La frazione indiretta si ottiene sottraendo la bilirubina diretta dalla bilirubina totale e fornisce una stima della bilirubina non coniugata presente nel siero.

Con il metodo di van den Bergh la concentrazione normale di bilirubina sierica è generalmente inferiore a 17 μmol/l (<1 mg/dl). La bilirubina che reagisce direttamente (coniugata) può giungere a costituire fino al 30% (5,1 μmol/l o 3 mg/dl) della bilirubina totale. Le concentrazioni di bilirubina totale nel siero sono comprese tra 3,4 e 15,4 μmol/l (0,2 e 0,9 mg/dl) nel 95% della popolazione sana.

Numerosi nuovi metodi, sebbene meno convenienti, hanno contribuito a migliorare considerevolmente le nostre conoscenze sul metabolismo della bilirubina. Innanzitutto, essi hanno dimostrato che nella popolazione sana o negli individui con sindrome di Gilbert quasi il 100% della bilirubina sierica è non coniugata; meno del 3% è bilirubina monoconiugata. Secondo, nei pazienti itterici per patologie epatobiliari, la concentrazione sierica di bilirubina totale misurata con i nuovi e più accurati metodi è minore rispetto al valore che si ottiene misurandola con il metodo dell'acido diazoico. Questo suggerisce che nel siero dei pazienti affetti da malattie epatobiliari vi sono composti reagenti con l'acido diazoico diversi dalla bilirubina. Terzo, questi studi hanno dimostrato che nei pazienti itterici a causa di malattie epatobiliari i monoglucuronidi della bilirubina sono più abbondanti dei diglicuronidi. Quarto, una parte della frazione che reagisce direttamente è rappresentata dalla bilirubina coniugata legata covalentemente all'albumina. La frazione di bilirubina legata all'albumina (*frazione delta* o *biliproteina*) rappresenta una frazione importante della bilirubina sierica nei pazienti con colestasi o altri disordini epatobiliari. La bilirubina coniugata legata all'albumina si forma nel siero in presenza di un'alterazione nell'escrezione epatica dei glucuronidi presenti nel siero in concentrazione crescente. In forza del suo stretto legame all'albumina, il tasso di eliminazione dal siero della bilirubina legata all'albumina è simile al-

l'emivita dell'albumina (12-14 giorni) e superiore alla breve emivita della bilirubina (4 ore circa).

Il prolungamento dell'emivita della bilirubina legata all'albumina spiega due enigmi rimasti precedentemente irrisolti nei pazienti con ittero dovuto a una malattia epatica: (1) alcuni pazienti con iperbilirubinemia coniugata non mostrano bilirubinuria durante la fase di recupero della loro malattia perché la bilirubina è legata all'albumina e pertanto non viene filtrata dai glomeruli renali; (2) l'iperbilirubinemia sierica si riduce più lentamente rispetto a quanto atteso in certi pazienti che per altri versi sembrano presentare un recupero rapido e soddisfacente. Infine, nella fase di recupero da un disordine epatobiliare, tutta la bilirubina coniugata può essere nella forma legata all'albumina. I valori sierici, pertanto, scendono lentamente a causa della lunga emivita dell'albumina.

DOSAGGIO DELLA BILIRUBINA URINARIA

La bilirubina non coniugata è sempre legata all'albumina nel siero; pertanto, non viene filtrata dal rene e non si ritrova nelle urine. La bilirubina coniugata, invece, viene filtrata dal glomerulo e la maggior parte è riassorbita dal tubulo prossimale; solo una piccola frazione viene escreta con le urine e tutta la bilirubina che si ritrova nelle urine è bilirubina coniugata. La bilirubinuria, quindi, presuppone la presenza di una malattia epatica. Il test rapido sulle urine, eseguito mediante immersione di una striscia reattiva (ictotest) fornisce le medesime informazioni della misurazione mediante frazionamento della bilirubina sierica. È un test molto accurato. Tuttavia, esso può risultare falsamente negativo in pazienti con colestasi prolungata, a causa della prevalenza della quota di bilirubina coniugata legata covalentemente all'albumina.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Bilirubina

La bilirubina presente nel siero rappresenta la differenza tra produzione di bilirubina ed escrezione epatobiliare della stessa. L'iperbilirubinemia può essere il risultato di: (1) un'eccessiva produzione di bilirubina; (2) un'alterazione della captazione, della coniugazione o dell'escrezione della bilirubina; (3) un reflusso nel siero della bilirubina non coniugata o coniugata da epatociti danneggiati o dai dotti biliari. Un aumento della bilirubina non coniugata nel siero deriva da un'eccessiva produzione o da un'alterata captazione o coniugazione della stessa. Un aumento della bilirubina coniugata è dovuto a una sua ridotta escrezione all'interno dei duttuli biliari o a un rallentato deflusso del pigmento. Il primo passo nella valutazione di un paziente con ittero è volto a determinare i seguenti fattori: (1) presenza di iperbilirubinemia prevalentemente coniugata o non coniugata; (2) alterazione di altri parametri biochimici epatici. L'interpretazione attenta di tali dati limitati consentirà una valutazione efficace del paziente (Fig. 43-1). La trattazione che segue è focalizzata unicamente sulla valutazione del paziente adulto con ittero.

AUMENTO ISOLATO DELLA BILIRUBINA SIERICA Iperbilirubinemia non coniugata La diagnosi differenziale di un aumento isolato della bilirubina non coniugata è limitata (Tab. 43-1). Il punto critico è se il paziente soffre di un disturbo emolitico che porta a un'eccessiva produzione di bilirubina (malattia emolitica o eritropoiesi inefficace) oppure presenta un'alterazione della captazione/coniugazione della bilirubina (effetto farmacologico o malattia genetica).

I processi emolitici che causano un'eccessiva produzione di eme possono essere ereditari o acquisiti. I disordini ereditari includono la sferocitosi, l'anemia falciforme, la talessamia e il deficit di enzimi come la piruvicochinasi e la glucosio-6-fosfato deidrogenasi. In queste condizioni patologiche la bilirubina sierica raramente supera gli 86 μmol/l (5 mg/dl). Livelli più alti si possono riscontrare quando coesiste una disfunzione renale o epatocellulare o in caso di emolisi acuta, come nelle crisi emolitiche dell'anemia falciforme. Nella valutazione dei pazienti con ittero da emolisi cronica, è importante ricordare l'alta incidenza di litiasi biliare da bilirubinato di calcio, che aumenta la probabilità di una coledocolitiasi come causa alternativa dell'iperbilirubinemia.

Le malattie emolitiche acquisite comprendono l'anemia emolitica microangiopatica (per es., la sindrome uremico-emolitica), l'emoglobinuria parossistica notturna, l'anemia da acantociti e l'emolisi su base immunologica. L'eritropoiesi inefficace si verifica in caso di carenza di cobalamina, folati e/o ferro.

In assenza di emolisi, il medico dovrebbe prendere in considerazione un problema di captazione o coniugazione epatica della bilirubina. Certi farmaci, fra i quali rifampicina e probenecid, possono causare iperbilirubinemia non coniugata da ridotta captazione epatica della bilirubina. Un'alterazione della coniugazione della bilirubina si verifica in tre condizioni genetiche: la sindrome di Crigler-Najjar di tipo I e II e la sindrome di Gilbert. La *sindrome di Crigler-Najjar di tipo I* è una condizione particolarmente rara che si riscontra nei neonati ed è caratterizzata da ittero grave (bilirubinemia > 342 μmol/l [> 20 mg/dl]) e alterazioni neurologiche dovute al kernittero, che frequentemente conduce a morte nell'infanzia o nella pubertà. Questi pazienti presentano un'assenza completa dell'attività della bilirubina-UDP-glucuroniltrasferasi, di solito dovuta a mutazioni nel dominio critico situato all'estremità 3' del gene della bilirubina-UDP-glucuroniltrasferasi e sono totalmente incapaci di coniugare la bilirubina e, quindi, di eliminarla. Il solo trattamento efficace è il trapianto ortotopico di fegato. La terapia genica e l'infusione di epatociti allogenici sono promettenti approcci sperimentali per il trattamento di questa gravissima patologia.

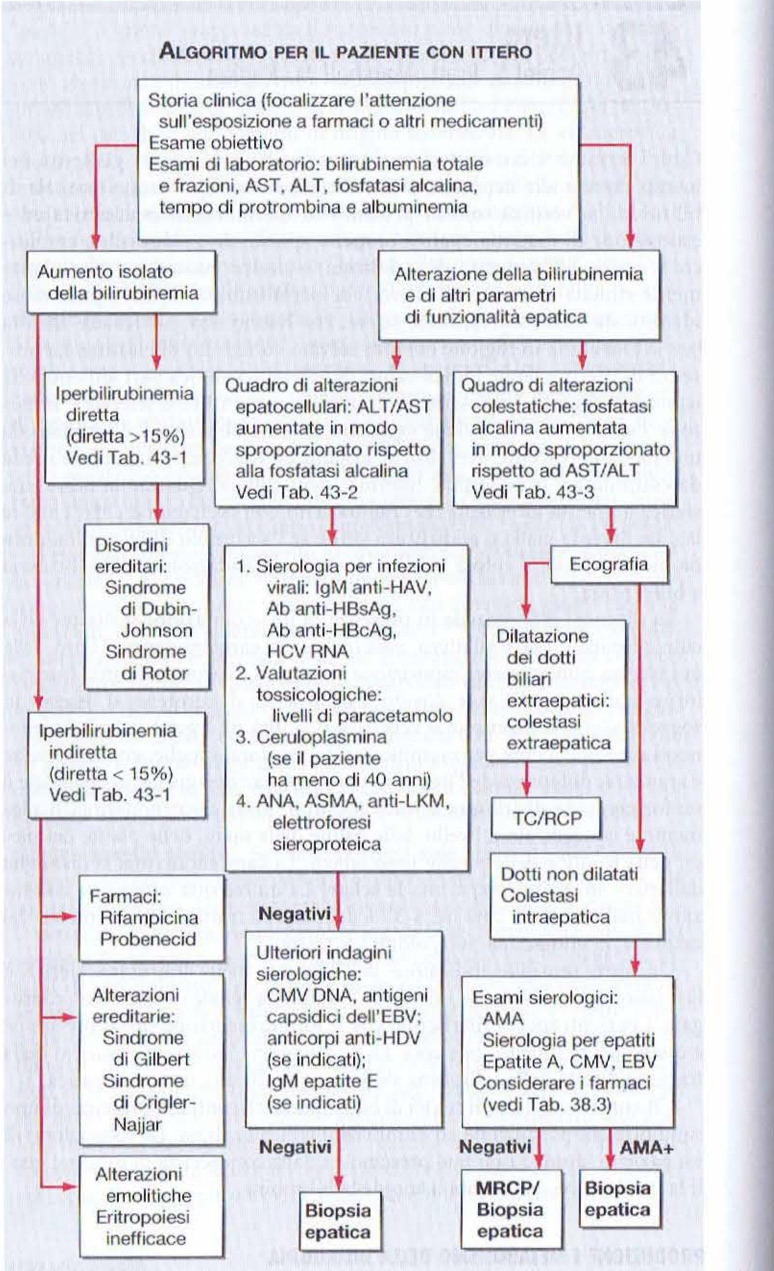


FIGURA 43-1 Valutazione del paziente con ittero. ALT, alanina aminotrasferasi; AMA, anticorpi anti-mitocondrio; ANA, anticorpi anti-nucleo; AST, aspartato aminotrasferasi; CMV, citomegalovirus; EBV, virus di Epstein-Barr; MRCP, colangiopancreatografia endoscopica retrograda; anti-LKM, anticorpi anti-microsomi epatici e renali; SMA, anticorpi anti-muscolo liscio; TC, tomografia computerizzata.

TABELLA 43-1 CAUSE DI IPERBILIRUBINEMIA ISOLATA

I. Iperbilirubinemia indiretta
  A. Malattie emolitiche
    1. Ereditarie
      a. Sferocitosi, ellissocitosi
         Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e deficit di piruvico chinasi
      b. Anemia falciforme
    2. Acquisite
      a. Anemia emolitica microangiopatica
      b. Emoglobinuria parossistica notturna
      c. Anemia da acantociti
      d. Emolisi su base immunologica
  B. Eritropoiesi inefficace
    1. Deficit di cobalamina, folati e/o ferro
  C. Farmaci
    1. Rifampicina, probenecid, ribavirina
  D. Condizioni ereditarie
    1. Crigler-Najjar tipo I e II
    2. Sindrome di Gilbert
II. Iperbilirubinemia diretta
  A. Condizioni ereditarie
    1. Sindrome di Dubin-Johnson
    2. Sindrome di Rotor

La *sindrome di Crigler-Najjar di tipo II* è più comune di quella di tipo I. I pazienti sopravvivono fino all'età adulta con livelli sierici di bilirubina che variano tra 103 e 428 μmol/l (6 e 25 mg/dl). In questi pazienti le mutazioni del gene della bilirubina-UDP-glucuroniltrasferasi causano una riduzione, ma non l'assenza completa di attività enzimatica. L'attività della bilirubina-UDP-glucuroniltransferasi può essere indotta dalla somministrazione di fenobarbital che, pertanto, è in grado di ridurre i livelli sierici di bilirubina in questi pazienti. Nonostante il colorito itterico marcato, questi pazienti solitamente sopravvivono fino all'età adulta, sebbene siano a rischio di sviluppare kernittero in caso di stress dovuto a malattie intercorrenti o interventi chirurgici.

Anche la *sindrome di Gilbert* è caratterizzata da un'alterazione del processo di coniugazione della bilirubina dovuto a ridotta attività dell'enzima bilirubina-UDP-glucuroniltrasferasi. I pazienti affetti dalla sindrome di Gilbert presentano un lieve rialzo della bilirubinemia non coniugata, con valori spesso inferiori a 103 μmol/l (6 mg/dl). I livelli sierici sono soggetti a fluttuazioni e l'ittero si evidenzia spesso unicamente in condizioni di digiuno. Uno dei difetti molecolari identificati nei pazienti con sindrome di Gilbert si trova nell'elemento TATAA, nella regione 5′ promoter del gene della bilirubina UDP glucuronosiltrasferasi a monte dell'esone 1. Tale singolo difetto non è sufficiente, tuttavia, a produrre una sindrome clinica di Gilbert, dal momento che vi sono pazienti omozigoti per questo difetto che non mostrano le alterazioni plasmatiche tipiche della sindrome stessa. Un polimorfismo che riduce l'attività trascrizionale è stato recentemente identificato. La ridotta trascrizione causata da entrambe le mutazioni può indurre all'insorgenza della sindrome. Diversamente da entrambe le sindromi di Crigler-Najjar, l'ittero di Gilbert è molto comune. Colpisce il 3-7% della popolazione, con maggiore incidenza nel sesso maschile (rapporto 2-7:1).

Iperbilirubinemia coniugata Una marcata iperbilirubinemia coniugata si riscontra in due rare condizioni ereditarie: la *sindrome di Dubin-Johnson* e la *sindrome di Rotor* (Tab. 43-1). I pazienti con una di queste due condizioni patologiche presentano un ittero asintomatico che compare tipicamente nella seconda parte della vita. Il difetto presente nella *sindrome di Dubin-Johnson* è dovuto a mutazioni del gene che codifica per la proteina 2 della multiresistenza farmacologica. In questi pazienti vi è un'alterata escrezione della bilirubina all'interno dei dotti biliari. La *sindrome di Rotor*, invece, sembra essere dovuta a un'alterazione del processo di deposito epatico della bilirubina. La diagnosi differenziale tra queste due sindromi è possibile, ma non è clinicamente necessaria, data la loro natura benigna.

AUMENTO DELLA BILIRUBINA SIERICA ASSOCIATO AD ALTERAZIONE DI ALTRI TEST DI FUNZIONALITÀ EPATICA La restante parte di questo capitolo sarà incentrata sulla valutazione del paziente con iperbilirubinemia coniugata associata ad alterazione di altri test di funzionalità epatica. Questo gruppo di pazienti può essere ulteriormente suddiviso: da un lato quelli con un processo patologico epatocellulare primario, dall'altro quelli con colestasi intra- o extraepatica. La capacità di distinguere questi due gruppi di pazienti rende possibile la valutazione clinica successiva (Fig. 43-1). Tale distinzione deve essere fatta sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo, come pure sulla base del pattern di alterazione dei vari test di funzionalità epatica.

Anamnesi Una storia clinica completa e accurata è verosimilmente lo strumento singolo più importante nella valutazione di un paziente con ittero non altrimenti spiegato. Considerazioni importanti da tenere presente comprendono l'impiego di o l'esposizione a certi composti chimici o farmaci, prescritti da medici o da banco, integratori, medicine alternative come preparazioni a base di erbe o vitaminiche o altre sostanze come steroidi anabolizzanti. Il paziente dovrebbe essere attentamente interrogato circa possibili esposizioni parenterali, comprese trasfusioni, uso endovenoso o endonasale di droghe, tatuaggi e attività sessuale. Altre domande indispensabili riguardano i viaggi recenti, i contatti con persone con ittero, l'esposizione a eventuali cibi contaminati, l'esposizione occasionale a epatotossine, l'assunzione di alcolici, la durata dell'ittero e la presenza di sintomi di accompagnamento come artralgie, mialgie, rash cutanei, anoressia, perdita di peso, dolore addominale, febbre, prurito ed eventuali variazioni dell'alvo o della diuresi. Sebbene nessuno di questi ultimi sintomi sia specifico di una particolare condizione patologica, variamente combinati fra loro possono far pensare a una determinata diagnosi. Una storia di artralgie e mialgie precedenti la comparsa dell'ittero suggerisce un'epatite virale o da farmaci. Un ittero associato alla comparsa improvvisa di dolore intenso all'ipocondrio destro e di brividi scuotenti deve far pensare a una coledocolitiasi con colangite ascendente.

Esame obiettivo La valutazione generale dovrebbe includere una stima dello stato nutrizionale del paziente. L'ipotrofia muscolare è suggestiva di una malattia di lunga durata come il cancro del pancreas o la cirrosi. Segni di malattia epatica cronica, come gli spider nevi, l'eritema palmare, la ginecomastia, il caput medusae, le contratture di Dupuytren, l'ingrossamento della parotide e l'atrofia testicolare, si riscontrano comunemente nella cirrosi alcolica avanzata (sindrome di Laennec) e, occasionalmente, in altri tipi di cirrosi. L'ingrandimento di un linfonodo sovraclaveare sinistro (linfonodo di Virchow) o la presenza di un nodulo periombelicale devono far pensare alla presenza di una malattia neoplastica. Il turgore delle giugulari, segno di insufficienza cardiaca destra, suggerisce una congestione epatica. Una falda pleurica destra, in assenza di versamento ascitico clinicamente evidenziabile, può essere espressione di malattia cirrotica avanzata.

L'esame obiettivo dell'addome dovrebbe essere focalizzato sulle dimensioni e sulla consistenza del fegato; si dovrebbe inoltre verificare se la milza è palpabile, in quanto ingrandita e se è presente ascite. Nei pazienti con cirrosi si possono osservare un ingrandimento del lobo sinistro del fegato che si apprezza al di sotto del processo xifoideo dello sterno e un ingrandimento in toto della milza. Un fegato grossolanamente aumentato di volume e nodulare o la chiara presenza di una massa addominale devono far pensare a una neoplasia maligna. Un'epatomegalia con fegato di consistenza molle, invece, potrebbe essere dovuta a un'epatite virale o alcolica o, meno spesso, a una congestione epatica acuta secondaria a insufficienza cardiaca destra. Un'intensa dolorabilità a livello del quadrante superiore di destra dell'addome che interrompe l'inspirazione (segno di Murphy) è suggestiva di colecistite o, sporadicamente, di colangite ascendente. L'ascite, in presenza di ittero, deve far pensare alla cirrosi o a una neoplasia con disseminazione peritoneale.

Esami di laboratorio Quando un medico si imbatte in un paziente con ittero di natura ignota, può ricorrere a una serie di esami che possono essere utili nella valutazione iniziale. Essi comprendono: il dosaggio della bilirubina totale e diretta mediante frazionamento, il dosaggio delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e dell'albumina e la misurazione del tempo di protrombina. I dosaggi enzimatici (alanina aminotrasferasi [*alanine aminotransferase*, ALT], aspartato aminotrasferasi [*aspartate aminotransferase*, AST] e fosfatasi alcalina) sono utili per distinguere tra un processo patologico epatocellulare e un processo colestatico (Tab. 296-1 e Fig. 43-1), tappa essenziale per stabilire quali ulteriori indagini trovano indicazione. I pazienti con un processo patologico epatocellulare presentano generalmente un aumento sproporzionato delle transaminasi rispetto alla fosfatasi alcalina. Nei pazienti con un processo colestatico si rileva, invece, un aumento sproporzionato

della fosfatasi alcalina rispetto alle transaminasi. La bilirubina può essere notevolmente aumentata sia nelle patologie epatocellulari sia nei disturbi a impronta colestatica e, pertanto, non è utile nel differenziare queste due condizioni.

In aggiunta ai dosaggi enzimatici, tutti i pazienti itterici dovrebbero eseguire ulteriori esami ematochimici, soprattutto il dosaggio dell'albuminemia e il tempo di protrombina, al fine di valutare la funzione epatica complessiva. Valori di albuminemia inferiori alla norma suggeriscono la presenza di un processo patologico cronico come la cirrosi o il cancro. Valori di albuminemia normali indicano un processo più acuto, come un'epatite virale o una coledocolitiasi. Un allungamento del tempo di protrombina indica un deficit di vitamina K dovuto a un ittero prolungato e a un malassorbimento di vitamina K o una grave alterazione della funzione epatocellulare. La mancata correzione del tempo di protrombina mediante l'infusione parenterale di vitamina K è indice di danno epatocellulare di grave entità.

I valori di bilirubina, dosaggi enzimatici, albumina e tempo di protrombina generalmente distinguono se un paziente itterico abbia una malattia epatocellulare o colestatica, così come forniscono informazioni su durata e severità della malattia. Le cause e le indagini da eseguire nel sospetto di malattia epatocellulare o colestatica sono infatti differenti.

Malattie epatocellulari Le malattie epatocellulari che possono causare ittero comprendono le epatiti virali, la tossicità da farmaci o agenti ambientali, l'alcol, lo stadio terminale della cirrosi da qualunque eziologia (Tab. 43-2). La malattia di Wilson, che una volta si riteneva interessasse esclusivamente il giovane adulto, dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti adulti in assenza di altre cause di ittero. L'epatite autoimmune viene tipicamente diagnosticata in donne giovani e di mezza età, ma può insorgere anche negli uomini e in donne di qualsiasi età. L'epatite alcolica può essere distinta da quella virale o tossica in base al quadro di alterazione delle transaminasi. I pazienti con epatite alcolica hanno tipicamente un rapporto AST:ALT di almeno 2:1. La AST raramente supera le 300 UI/l. I pazienti con epatite acuta virale o gravi lesioni da agenti tossici, sufficienti a produrre ittero, hanno tipicamente livelli di transaminasi superiori a 500 UI/l con la ALT maggiore o uguale alla AST. L'entità dell'aumento può talora aiutare a distinguere tra un processo patologico epatocellulare e un disturbo colestatico. Mentre valori di ALT e AST inferiori a 8 volte la norma si possono osservare sia nelle malattie epatocellulari sia in quelle colestatiche, valori 25 volte superiori al normale o anche maggiori si osservano quasi esclusivamente nelle malattie epatocellulari acute. Pazienti con ittero dovuto a cirrosi possono avere livelli di transaminasi normali o solo lievemente aumentati.

Una volta stabilito che il paziente ha una malattia epatocellulare, vanno richiesti esami appropriati per la diagnosi delle epatiti virali acute, come la ricerca degli anticorpi IgM per l'epatite A, degli anticorpi IgM contro gli antigeni di superficie e del core del virus epatitico B e HCV RNA. Possono essere necessarie molte settimane prima che gli anticorpi anti-HCV siano evidenti nel siero; per tale motivo la ricerca degli anticorpi specifici non è raccomandabile se si sospetta un'epatite C acuta. A seconda dei casi, trovano indicazione anche gli esami sierologici per l'epatite D, E, da virus di Epstein Barr (EBV) o da citomegalovirus (CMV). Il dosaggio della ceruloplasmina è l'esame di prima scelta nel sospetto di malattia di Wilson. Gli esami per l'epatite autoimmune includono solitamente gli anticorpi anti-nucleo e il dosaggio delle immunoglobuline specifiche.

Il danno epatocellulare indotto da farmaci può essere classificato come prevedibile o imprevedibile. Le reazioni a farmaci prevedibili sono dose-dipendenti e colpiscono tutti i pazienti che assumono una dose tossica del farmaco in questione. L'esempio classico è l'epatotossicità da paracetamolo. Le reazioni a farmaci imprevedibili o idiosincrasiche non sono dose-dipendenti e si verificano in una minoranza di pazienti. Un elevato numero di farmaci può causare danni epatici idiosincrasici. Le sostanze tossiche presenti nell'ambiente sono un'altra causa importante di danno epatocellulare. Ne sono esempi i composti chimici industriali come il cloruro di vinile, le preparazioni a base di erbe contenenti alcaloidi della pirrolizidina (*Jamaica bush tea*) e Kava Kava, l'*Amanita phalloides* o l'*Amanita verna*, contenenti tossine altamente epatotossiche (amatossine).

Malattie colestatiche Quando il quadro di alterazione degli esami di funzionalità epatica è suggestivo di un disturbo colestatico, il passo successivo è determinare se si tratta di una colestasi intra- o extraepatica (Fig. 43-1). Distinguere tra una colestasi intra- ed extraepatica può essere difficile. La storia clinica, l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio spesso non sono utili. L'esame che trova indicazione in questi casi è l'ecografia. L'ecografia non è costosa, non espone il paziente al rischio di radiazioni ionizzanti e può evidenziare una dilatazione delle vie biliari intra- o extraepatiche con specificità e sensibilità elevate. L'assenza di dilatazione delle vie biliari deve far pensare a una colestasi intraepatica. Risultati falsamente negativi si possono ottenere in pazienti con cirrosi o colangite sclerosante primitiva (CSP) in cui la fibrosi impedisce la dilatazione dei dotti intra-epatici.

Sebbene l'ecografia sia in grado di evidenziare una colestasi extraepatica, essa raramente identifica la sede o la causa dell'ostruzione. Il tratto distale del dotto biliare comune è una zona particolarmente difficile da visualizzare ecograficamente a causa della sovrapposizione dei gas intestinali. Gli esami di seconda scelta che trovano indicazione in questo caso sono la tomografia computerizzata (TC), la colangiopancreatografia in RM (*magnetic resonance cholangiography*, MRCP), la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP). Le scansioni TC e la MRCP hanno un potere di risoluzione superiore a quello dell'ecografia nella valutazione della testa del pancreas e nell'identificazione di una calcolosi del tratto distale del dotto biliare comune, soprattutto quando i dotti non sono dilatati. L'ERCP è l'esame migliore per l'identificazione della coledocolitiasi. Essa viene eseguita introducendo per os un'endoscopio a visione laterale che viene fatto avanzare fino al duodeno. Quindi si visualizza l'ampolla di Vater e si introduce un catetere al suo interno. L'iniezione di mezzo di contrasto consente la visualizzazione del dotto biliare comune e del dotto pancreatico. Il tasso di successo nell'incannulazione del dotto biliare comune varia dall'80 al 95%, secondo l'esperienza dell'operatore. Oltre alle sue possibilità diagnostiche, l'ERCP consente anche interventi terapeutici, come la rimozione di calcoli dal dotto biliare comune e il posizionamento di stent. Nei pazienti in cui l'ERCP non ha successo e vi è un'elevata probabilità che necessitino di un intervento terapeutico; la colangiopancreatografia transepatica fornisce le stesse informazioni e consente tale intervento. La colangiopancreatografia-RM è oggi una tecnica non invasiva ampiamente utilizzata per lo studio del tratto biliare e pancreatico; può sostituire l'ERCP come esame iniziale nei casi in cui non si ritenga probabile la necessità di un intervento terapeutico.

Nei pazienti con *colestasi apparentemente intraepatica* la diagnosi viene spesso posta in base agli esami sierologici e mediante biopsia epatica percutanea. L'elenco delle possibili cause di colestasi intraepatica è lungo (Tab. 43-3). Un gran numero di condizioni che tipicamente causano un danno epatocellulare possono anche presentare una variante colestatica. Sia l'epatite B sia l'epatite C possono causare un'epatite colestatica (epatite colestatica fibrosante). Questa variante di malattia è stata descritta in pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi. Anche l'epatite A, l'epatite alcolica, le infezioni da EBV e CMV possono manifestarsi come malattie epatiche colestatiche.

Alcuni farmaci possono causare colestasi intraepatica; si tratta di una variante dell'epatite indotta da farmaci. La colestasi indotta da farmaci è di solito reversibile dopo la sospensione del farmaco in questione, sebbene possano essere necessari molti mesi perché il quadro si risolva del tutto. Farmaci assai frequentemente associati a colestasi sono gli steroidi anabolizzanti e i contraccettivi. Sono stati riportati casi di epatite colestatica dopo assunzione di clorpromazina, imipramina, tolbu-

TABELLA 43-2 MALATTIE EPATOCELLULARI CHE POSSONO CAUSARE ITTERO

Epatiti virali
Epatite A, B, C, D ed E
Virus di Epstein-Barr
Citomegalovirus
Herpes simplex
Alcol
Tossicità da farmaci
Prevedibile, dose-dipendente, per esempio da paracetamolo
Imprevedibile, idiosincrasica, per esempio da isoniazide
Sostanze tossiche ambientali
Cloruro di vinile
Jamaica bush tea – alcaloidi della pirrolizidina
Kava Kava
Funghi – Amanita phalloides o *A. verna*
Malattia di Wilson
Epatite autoimmune

TABELLA 43-3 CONDIZIONI COLESTATICHE CHE POSSONO CAUSARE ITTERO

I. Intraepatiche
  A. Epatiti virali
    1. Epatite colestatica fibrosante – epatite B e C
    2. Epatite A, epatite da EBV, CMV
  B. Epatiti alcoliche
  C. Tossicità da farmaci
    1. Colestasi pura – steroidi anabolizzanti e contraccettivi
    2. Epatite colestatica – clorpromazina, eritromicina
    3. Colestasi cronica – clorpromazina, proclorperazina
  D. Cirrosi biliare primitiva
  E. Colangite sclerosante primitiva
  F. Sindrome da scomparsa dei dotti biliari (*vanishing bile duct syndrome*)
    1. Rigetto cronico di trapianto di fegato
    2. Sarcoidosi
    3. Farmaci
  G. Ereditarie
    1. Colestasi intraepatica progressiva familiare
    2. Colestasi benigna ricorrente
  H. Colestasi gravidica
  I. Nutrizione parenterale totale
  J. Sepsi non epatobiliare
  K. Colestasi benigna postoperatoria
  L. Sindrome paraneoplastica
  M. Malattia veno-occlusiva
  N. Malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host*)
  O. Malattie infiltrative
    1. TBC
    2. Linfoma
    3. Amiloidosi
II. Extraepatiche
  A. Maligne
    1. Colangiocarcinoma
    2. Carcinoma del pancreas
    3. Carcinoma della colecisti
    4. Carcinoma dell'ampolla
    5. Coinvolgimento metastatico dei linfonodi della porta hepatis
  B. Benigne
    1. Coledocolitiasi
    2. Stenosi biliare postoperatoria
    3. Colangite sclerosante primitiva
    4. Pancreatite cronica
    5. Colangiopatia associata all'AIDS
    6. Sindrome di Mirizzi
    7. Malattia da parassiti (ascaridiasi)

tamide, sulindac, cimetidina ed eritromicina. Essa può verificarsi anche in pazienti in terapia con trimetoprim, sulfametossazolo e antibiotici della classe delle penicilline come l'ampicillina, la dicloxacillina e l'acido clavulanico. Raramente la colestasi può assumere un andamento cronico e associarsi a una deposizione progressiva di tessuto fibrotico, nonostante la precoce sospensione del farmaco che l'ha indotta. Casi di colestasi cronica sono stati descritti con l'uso di clorpromazina e proclorperazina.

La *cirrosi biliare primitiva* è una malattia autoimmune che colpisce prevalentemente le donne di età media, caratterizzata da una progressiva distruzione dei dotti biliari interlobulari. La diagnosi si basa sulla positività degli anticorpi antimitocondrio, che si riscontrano nel 95% dei pazienti. La *colangite sclerosante primitiva* è caratterizzata, invece, dalla distruzione e sostituzione fibrosa dei dotti biliari di calibro maggiore. La malattia può coinvolgere solo i dotti intraepatici e presentarsi con una colestasi intraepatica. Tuttavia, nel 95% dei pazienti affetti da CSP sono coinvolti sia i dotti biliari intraepatici sia quelli extraepatici. La diagnosi di CSP viene posta mediante studio radiologico dell'albero biliare. Reperti patognomonici sono stenosi multiple dei dotti biliari associate a dilatazioni prossimali. Circa il 75% dei pazienti con CSP ha anche una malattia infiammatoria intestinale.

La *sindrome da scomparsa dei dotti biliari* e la *duttopenia biliare dell'adulto* sono condizioni rare in cui, nei campioni di fegato prelevati mediante biopsia, si osserva un numero assai ridotto di dotti biliari. Il quadro istologico è simile a quello che si riscontra nella cirrosi biliare primitiva. Lo stesso quadro si osserva anche in pazienti sottoposti a trapianto di fegato che sviluppano rigetto cronico e in quelli che sviluppano la malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*) dopo trapianto di midollo osseo. La sindrome da scomparsa dei dotti biliari si verifica anche in rari casi di sarcoidosi, in pazienti che assumono farmaci come clorpromazina e, inoltre, può essere idiopatica.

Esistono anche forme familiari di colestasi intraepatica: comprendono la *colestasi intraepatica familiare progressiva* (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFCI) *di tipo 1-3* e la colestasi benigna ricorrente (CBR). PFCI1 e CBR sono malattie autosomiche recessive che conseguono a mutazioni a carico del gene *ATP8B1* che codifica per una proteina che appartiene alla sottofamiglia delle ATP-asi tipo P: l'esatta funzione di questa proteina è poco nota. Mentre la PFCI1 è una malattia progressiva che si manifesta nell'adolescenza, la CBR insorge più tardivamente e si caratterizza per episodi ricorrenti di ittero e prurito; gli attacchi si risolvono spontaneamente, ma possono essere invalidanti. PFCI2 è causata da una mutazione del gene *ABCB11* che codifica per una pompa di trasporto dei sali biliari e la PFCI3 è causata da mutazioni della glicoproteina P tipo 3. La *colestasi gravidica* si verifica nel secondo e/o terzo trimestre di gravidanza e si risolve dopo il parto. La causa non è nota, ma probabilmente si tratta di una condizione ereditaria; in queste pazienti la colestasi può essere scatenata dalla somministrazione di estrogeni.

Altre cause di colestasi intraepatica sono la nutrizione parenterale totale (NPT), la sepsi non epatobiliare, la colestasi benigna post-operatoria e una sindrome paraneoplastica associata a un gran numero di neoplasie, come la malattia di Hodgkin, il carcinoma midollare della tiroide, il tumore renale, il sarcoma del rene, il linfoma a cellule T, il carcinoma della prostata e molte neoplasie maligne dell'apparato gastrointestinale. Il termine *sindrome di Stauffer* è utilizzato per descrivere una forma di colestasi intraepatica specificatamente associata a neoplasia renale. Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva che sviluppano una colestasi, si dovrebbe prendere in considerazione soprattutto la possibilità che si tratti di una sepsi, di uno shock epatico o di un ittero da NPT. L'ittero che compare dopo trapianto di midollo osseo è assai spesso dovuto a una malattia veno-occlusiva o alla malattia del trapianto contro l'ospite.

Le cause di *colestasi extraepatica* possono essere distinte in maligne e benigne (Tab. 43-.3). Le cause maligne includono il carcinoma del pancreas, della colecisti, il carcinoma ampollare e il colangiocarcinoma. Quest'ultimo complica frequentemente la CSP ed è particolarmente difficile da diagnosticare, dal momento che le sue manifestazioni cliniche sono spesso identiche a quelle della CSP. I tumori del pancreas e della colecisti, come pure il colangiocarcinoma, sono raramente resecabili al momento della diagnosi e si associano a una prognosi infausta. Il carcinoma dell'ampolla ha il più alto tasso di guarigione chirurgica fra tutti i tumori che si manifestano con ittero in assenza di dolore. Infine, anche le linfoadenopatie ilari dovute a metastasi di tumori in altre sedi possono causare ostruzione delle vie biliari extraepatiche.

La *coledocolitiasi* è la causa più comune di colestasi extraepatica. Il quadro clinico a essa associato può variare da un lieve senso di fastidio all'ipocondrio destro con lieve aumento dei parametri di colestasi alla colangite ascendente con ittero, febbre di tipo settico e shock. La CSP può manifestarsi con stenosi clinicamente importanti a carico delle vie biliari extraepatiche. Nei casi in cui prevale la stenosi, i pazienti possono essere trattati efficacemente mediante dilatazioni endoscopiche ripetute. La pancreatite cronica è una causa rara di stenosi del tratto distale del dotto biliare comune, nel punto in cui esso attraversa la testa del pancreas. La colangiopatia associata all'AIDS è generalmente dovuta a un'infezione da CMV o da *Cryptosporidium* dell'epitelio dei dotti biliari e ha un aspetto colangiografico simile a quello della CSP. I pazienti di solito presentano un marcato aumento dei livelli di fosfatasi alcalina (in media 800 UI/l), mentre i valori di bilirubina sono spesso vicini alla norma. Questi pazienti tipicamente non presentano ittero.

RIASSUNTO

L'obiettivo di questo capitolo non è quello di fornire informazioni precise su tutte le condizioni patologiche che causano ittero, quanto piuttosto di indicare alcune linee guida che possano aiutare il medico nella valutazione del paziente con ittero (Fig. 43-1).

In pratica, il passo iniziale è eseguire esami ematochimici appropriati per stabilire se il paziente ha un aumento isolato dei livelli sierici di bilirubina o meno. Successivamente si deve verificare se l'aumento dei livelli sierici di bilirubina è dovuto a un aumento della frazione coniugata o non coniugata, se l'iperbilirubinemia si accompagna ad alterazione degli altri parametri di funzionalità epatica e, quindi, se si tratta di un'alterazione epatocellulare o colestatica. In caso di ittero colestatico bisogna stabilire se il di-

sturbo è intra- o extraepatico. Ciò può essere ottenuto con un'accurata raccolta della storia clinica, un attento esame obiettivo e una corretta interpretazione degli esami di laboratorio e strumentali.

BIBLIOGRAFIA

Bosma PJ: Inherited disorders of bilirubin metabolism. J Hepatol 38:107, 2003

Ferenci P: Wilson's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 3:726, 2005

Fox IJ et al: Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. N Engl J Med 338:1422, 1998

Glasova H, Beuers U: Extrahepatic manifestations of cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 9:938, 2002

Pratt DS, Kaplan MM: Laboratory tests, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 9th ed, ER Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Trauner M et al: Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 339:1217, 1998

44 Distensione addominale e ascite

Robert M. Glickman, Roshini Rajapaksa

DISTENSIONE ADDOMINALE

Di comune riscontro clinico è il gonfiore o distensione addominale, che può essere la manifestazione iniziale di una malattia sistemica o di una patologia addominale altrimenti non sospettata. La *sensazione* di distensione addominale, frequentemente descritta come sensazione di pienezza o gonfiore, quando non associata al reperto obiettivo di un aumento della circonferenza addominale o di un gonfiore localizzato, è solitamente un disturbo transitorio, spesso indice di disturbi funzionali dell'apparato digerente. Inoltre, condizioni come l'*obesità* e la lordosi lombare, che possono associarsi a prominenza dell'addome, devono, mediante l'anamnesi e un attento esame obiettivo, essere distinte dalle cause vere di aumento di volume della cavità peritoneale.

ANAMNESI

Un aumento di volume dell'addome può essere notato, innanzitutto, dallo stesso paziente per la crescente necessità di allargare la cintura o gli abiti, per la comparsa di ernia addominale o inguinale o per lo sviluppo di un gonfiore localizzato. Spesso, però, un notevole aumento di volume dell'addome può sfuggire all'attenzione anche per settimane o mesi se il paziente è obeso o se un'eventuale ascite si è sviluppata insidiosamente, senza sintomatologia dolorosa o sintomi locali. Una progressiva distensione dell'addome può associarsi a sensazione di "stiramento" o di "tensione", avvertita ai fianchi o all'inguine, nonché a un vago dolore nella regione lombare. Un dolore localizzato indica di solito l'interessamento di un organo addominale (per es., fegato da stasi, splenomegalia o neoplasia del colon). Nella cirrosi con ascite, invece, il dolore è un sintomo poco frequente e, se presente, devono essere sospettati una pancreatite, un epatocarcinoma o una peritonite. Versamenti ascitici di notevole entità o tumori addominali possono provocare un aumento della pressione intraddominale, responsabile a sua volta di dispepsia e pirosi da reflusso gastroesofageo, di dispnea, erniazioni della parete addominale (inguinali e ombelicali), ortopnea e tachipnea per innalzamento del diaframma. Anche lo sviluppo di idrotorace, più frequente a destra, presumibilmente dovuto a stravaso di liquido ascitico attraverso i vasi linfatici nel diaframma, può causare dispnea. Un versamento pleurico massivo, che ricopre la maggior parte del polmone, è definito *idrotorace epatico*. In tutti i pazienti con aumento diffuso del volume addominale è necessaria una raccolta anamnestica quanto più possibile accurata, allo scopo di accertare un eventuale abuso di alcol, pregressi episodi di ittero o ematuria, alterazioni dell'alvo. I dati così raccolti possono orientare verso la diagnosi di cirrosi, neoplasia del colon con metastasi peritoneali, insufficienza cardiaca o nefrosi.

ESAME OBIETTIVO

L'esecuzione di un accurato esame obiettivo generale è di fondamentale importanza nella ricerca delle cause di aumento di volume dell'addome. Così, il riscontro di eritema palmare e di angiomi a ragno (spider nevi) è suggestivo di cirrosi epatica, mentre la presenza di linfoadenopatia sopraclaveare (linfonodo di Virchow) pone il sospetto di una neoplasia maligna del tratto gastrointestinale.

L'*ispezione* dell'addome riveste speciale importanza. L'osservazione dei contorni dell'addome può consentire di stabilire se l'aumento di volume è diffuso o circoscritto. Il riscontro di un addome teso con cute stirata, fianchi debordanti e cicatrice ombelicale estroflessa è caratteristico di ascite. Un reticolo venoso con flusso che si allontana dall'ombelico è indicativo di ipertensione portale; se il flusso è diretto dal basso verso l'ombelico, è verosimile un'ostruzione della vena cava inferiore; se la direzione è dall'alto verso l'ombelico, si deve pensare a un'ostruzione della vena cava superiore. La presenza di un addome "a cupola", con superficie sollevata in pieghe dalle sottostanti anse, è di solito segno di ostruzione o dilatazione intestinale. Una massa epigastrica con movimenti peristaltici diretti da sinistra verso destra è indicativa di ostruzione pilorica. Infine, un fegato con metastasi tumorali può essere apprezzabile nell'ipocondrio destro come massa nodulare mobile con gli atti del respiro.

Mediante l'*auscultazione* dell'addome è possibile apprezzare i tipici borborigmi ad alta tonalità e in rapida successione delle fasi iniziali dell'ostruzione intestinale o un suono di succussione causato dalla presenza di una maggiore quantità di liquidi e gas nel lume di un viscere cavo dilatato. Un'attenta auscultazione di un fegato aumentato di volume può rendere apprezzabile un soffio aspro indicativo di tumore vascolarizzato (in particolare epatocarcinoma) o di epatite alcolica o lo sfregamento ruvido di una superficie epatica nodulare. Il reperto di un "soffio" venoso in sede periombelicale è espressione di ipertensione portale e di un ricco circolo collaterale periepatico. Il segno del fiotto e il reperto di ottusità ai fianchi che varia al cambio di posizione del paziente indicano la presenza di liquido libero nella cavità peritoneale; tali reperti obiettivi si apprezzano in presenza di almeno 1500 ml di liquido. Nei pazienti obesi la presenza di piccole quantità di liquido ascitico può essere talvolta rilevata soltanto mediante l'ecografia dell'addome, che è in grado di individuare anche solo 100 ml di liquido. Con la percussione è possibile differenziare un aumento diffuso del volume dell'addome da uno circoscritto, che si può avere in caso di ingrandimento dell'utero, cisti ovariche o globo vescicale. La percussione può inoltre delimitare i contorni di un fegato con volume eccessivamente aumentato o ridotto. Così, la scomparsa della normale area di ottusità epatica può conseguire a necrosi epatica massiva o segnalare la presenza di aria libera nel peritoneo, secondaria a perforazione di visceri cavi.

Particolarmente difficile può risultare la *palpazione* dell'addome in caso di ascite massiva, condizione in cui è possibile palpare il fegato o la milza solo mediante ballottamento del liquido soprastante. In tale condizione, l'unico segno di cirrosi può essere il reperto di una modesta splenomegalia associata ad ascite. In presenza di ipertensione portale, un fegato di consistenza molle suggerisce che l'ostruzione è a livello extraepatico, mentre il riscontro di un fegato di consistenza dura orienta verso la diagnosi di cirrosi. Il reperto di un fegato di consistenza estremamente dura o con superficie nodulare può essere indicativo di infiltrazione neoplastica e, quando associato ad ascite, indica che quest'ultima è secondaria a disseminazione peritoneale. La presenza di un linfonodo periombelicale di consistenza molto dura (linfonodo di suor Mary Joseph) è indicativa di metastasi di un tumore primitivo in sede pelvica o nel canale gastroenterico. La contemporanea presenza di pulsazione sistolica del fegato e di ascite è un reperto indicativo di insufficienza tricuspidale.

Una volta dimostrata obiettivamente la presenza di una massa addominale, è importante stabilire se questa sia solida o cistica, con superficie liscia o irregolare, mobile o meno con gli atti del respiro. Il fegato, la milza e la colecisti sono mobili con il respiro, a meno che non siano fissati da aderenze o da estensioni di un tumore oltre l'organo stesso, mentre una massa immobile con gli atti del respiro è retroperitoneale. Un'iperalgesia, specie se localizzata, può indicare la presenza di un processo infiammatorio come un ascesso; essa può anche essere dovuta a stiramento del peritoneo viscerale o a necrosi tumorale. Manovre estremamente importanti dell'esame obiettivo, infine, sono l'esplorazione rettale e quella dello scavo pelvico, che permettono la dimostrazione di masse tumorali o infiammatorie altrimenti non rilevabili.

Gli *esami strumentali* sono utili per confermare o, comunque, per rafforzare le ipotesi diagnostiche avanzate sulla base dall'esame obiettivo. Uno studio radiologico dell'addome senza mezzo di contrasto effettuato in ortostatismo e in posizione supina può mettere in evidenza anse intestinali dilatate con i caratteristici livelli idroaerei dell'occlusione intestinale, oppure fornire un'immagine diffusamente opaca dell'addome, con profili degli psoas difficilmente individuabili, come nel caso di ascite. L'ecografia ha notevole valore diagnostico nel valutare le dimensioni del fegato e della milza,

come pure nell'accertamento della presenza di masse o di ascite. Informazioni simili, inoltre, possono ottenersi mediante la tomografia computerizzata (TC), che spesso è necessaria per visualizzare il retroperitoneo, il pancreas e i linfonodi addominali. L'esame radiografico senza mezzo di contrasto può evidenziare un colon dilatato per la presenza di una colite ulcerosa altrimenti non sospettata e, ancora, fornire utili informazioni circa le dimensioni del fegato e della milza. Sempre mediante questo semplice esame radiologico si possono riscontrare un innalzamento e un'irregolarità dell'emidiaframma destro, come possibile conseguenza di ascesso epatico o di epatocarcinoma. Infine, nella ricerca di un tumore primitivo sono di solito necessari ulteriori studi radiologici dell'apparato gastroenterico, con bario o altri mezzi di contrasto.

Alterazioni degli esami di laboratorio altamente suggestive di cirrosi, quale causa di ascite, comprendono trombocitopenia non altrimenti spiegata, ridotte concentrazioni di albumina e tempo di protrombina allungato.

ASCITE

Per una corretta valutazione del paziente ascitico è innanzitutto necessario stabilire le cause dell'ascite stessa. Questa, nella maggior parte dei casi, è la manifestazione clinica di una malattia già nota, come una cirrosi epatica, un'insufficienza cardiaca congestizia, una nefrosi o una carcinomatosi peritoneale disseminata; compito del medico, pertanto, è accertare con esattezza se l'ascite sia sintomo della malattia di base o non sia, piuttosto, espressione di un'affezione diversa o correlata. Tale distinzione è necessaria anche quando la causa dell'ascite sembra ovvia. Per esempio, in un paziente cirrotico con modesto versamento ascitico il progressivo aumento di quest'ultimo, associato a una sempre maggiore refrattarietà alla restrizione del sodio e ai diuretici, viene generalmente considerato come aggravamento della malattia epatica. Tuttavia, responsabili di tale scompenso possono essere altre affezioni come un carcinoma epatocellulare, una trombosi della vena porta, una peritonite batterica spontanea, un'epatite alcolica, un'infezione virale o anche la tubercolosi. La diagnosi di peritonite tubercolare o di carcinoma epatocellulare in questi pazienti risulta di solito assai difficile proprio perché raramente il medico pensa a queste possibilità. Allo stesso modo, in un paziente con insufficienza cardiaca congestizia l'ascite può essere secondaria a carcinomatosi peritoneale disseminata. Nonostante le condizioni associate ad ascite siano molteplici, negli Stati Uniti più dell'80% dei soggetti ascitici è cirrotico. Fattori di rischio per lo sviluppo di cirrosi comprendono l'abuso alcolico, le epatiti virali, la steatoepatite non alcolica e una familiarità per malattie epatiche.

La paracentesi diagnostica (50-100 ml) dovrebbe far parte degli esami di routine a cui deve essere sottoposto un paziente ascitico e non richiede la presomministrazione di piastrine o di plasma fresco congelato, eccetto che nel sospetto di coagulazione intravascolare disseminata. Il liquido aspirato deve essere valutato per il suo aspetto macroscopico; devono essere determinati contenuto proteico, albumina, numero di cellule e tipizzazione cellulare e devono essere effettuate la colorazione di Gram e quella per i batteri alcol/acido-resistenti, accompagnate da colture batteriche. L'esame citologico e quello del sedimento possono consentire la diagnosi di un carcinoma non sospettato. Il gradiente tra albumina sierica e del liquido ascitico (*serum ascites-albumin gradient*, SAAG) deve essere calcolato per stabilire se il liquido sia essudato o trasudato. Il gradiente correla direttamente con la pressione portale: un gradiente >1,1 g/dl (gradiente elevato) è caratteristico dell'ascite cirrotica non complicata e, in più del 97% dei casi, differenzia l'ascite da ipertensione portale da quella non dovuta a ipertensione portale. Altre cause di ascite a gradiente elevato comprendono l'epatite alcolica, l'insufficienza cardiaca congestizia, le metastasi epatiche, la pericardite costrittiva e la sindrome di Budd-Chiari. Un gradiente <1,1 g/dl (gradiente basso) suggerisce che l'ascite non sia dovuta a ipertensione portale con un'accuratezza >97% e obbliga alla ricerca di altre cause, come carcinomatosi peritoneale e sindrome nefrosica (Tab. 44-1). Nella tabella 44-1 sono elencate alcune condizioni patologiche associate a elevato o basso gradiente albuminico siero-ascitico (SAAG). Sebbene esista un'estrema variabilità di composizione del liquido ascitico nell'ambito di una stessa malattia, alcuni elementi sono tuttavia sufficientemente caratteristici per orientare con certezza verso alcune possibilità diagnostiche. Per esempio, un liquido tipicamente ematico con concentrazione proteica superiore a 25 g/l è infrequente nella cirrosi non complicata, mentre è caratteristico della peritonite tubercolare o di una malattia neoplastica. Un liquido torbido con prevalenza di polimorfonucleati (>250/μl) e batteri Gram-positivi è caratteristico della peritonite batterica, che richiede una terapia antibiotica; se invece la popolazione cellulare è rappresentata prevalentemente da linfociti deve essere sospettata una tubercolosi. L'analisi completa del liquido ascitico è di notevole importanza, in quanto occasionalmente è possibile che risulti alterato un solo reperto. Per esempio, il riscontro di un liquido ascitico con caratteristiche di trasudato ma con oltre 250 leucociti/μl è atipico nella cirrosi epatica e giustifica la ricerca di un tumore o di un'infezione. Ciò è specialmente vero nel caso di ascite da cirrosi epatica, dove un'infezione peritoneale occulta può essere segnalata solo da un modesto aumento dei globuli bianchi (300-500/μl) nel liquido peritoneale. In simili situazioni, considerato che la colorazione di Gram risulta negativa nella maggior parte dei casi, è necessario procedere a un'accurata coltura del liquido peritoneale. Nel caso di infezione batterica, l'inoculazione del liquido ascitico in colture di sangue e agar effettuata al letto del paziente aumenta notevolmente la sensibilità dell'esame (90% di positività rispetto al 40% riscontrato negli esami colturali convenzionali eseguiti in laboratorio). Utili elementi diagnostici possono essere forniti dall'osservazione diretta del peritoneo mediante laparoscopia, che può dimostrare la presenza di infiltrazioni tumorali del peritoneo, di tubercolosi o di metastasi epatiche e permettere, aumentandone l'accuratezza diagnostica, l'esecuzione di biopsie a cielo aperto.

TABELLA 44-1 CARATTERISTICHE DEL LIQUIDO ASCITICO IN VARIE SITUAZIONI PATOLOGICHE

Malattia	Aspetto macroscopico	Proteine, g/dl	Gradiente albumina siero-ascite, g/dl	Conta cellulare: Eritrociti >10 000/μl	Conta cellulare: Leucociti/μl	Altri test
Cirrosi	Colore paglierino o biliare	<25 (95%)	>1,1	1%	<250 (90%)*; prevalentemente mesoteliali	
Tumori	Colore paglierino, emorragico, mucinoso o chiloso	>25 (75%)	<1,1	20%	>1000 (50%); vari tipi cellulari	Citologia, esame istologico, biopsia peritoneale
Peritonite tubercolare	Chiaro, torbido, emorragico, chiloso	>25 (50%)	<1,1	7%	>1000 (70%); di solito linfociti >70%	Biopsia peritoneale, colorazione e coltura per batteri alcol/acido-resistenti
Peritonite da piogeni	Torbido o purulento	Se purulento, >25	<1,1	Raramente	Prevalentemente leucociti polimorfonucleati	Positività alla colorazione di Gram, coltura
Insufficienza cardiaca congestizia	Colore paglierino	Variabile, 15-53	>1,1	10%	<1000 (90%); di solito elementi mesoteliali, mononucleati	
Sindrome nefrosica	Colore paglierino o chiloso	<25 (100%)	>1,1	Raramente	<250; elementi mesoteliali, mononucleati	Se chiloso, estrazione con etere, colorazione con Sudan
Ascite pancreatica (pancreatite, pseudocisti)	Torbido, emorragico o chiloso	Variabile, spesso >25	<1,1	Variabile	Variabile	Aumento dell'amilasi nel liquido ascitico e nel siero

* Poiché le condizioni in cui è stato effettuato l'esame del liquido ascitico e in cui sono stati selezionati i pazienti non sono le medesime nei diversi studi, i valori percentuali indicati tra parentesi devono essere considerati come ordine di grandezza, piuttosto che come incidenza esatta di ciascun reperto anomalo.

L'ascite chilosa è caratterizzata dalla presenza di un liquido peritoneale torbido, lattescente o cremoso per la presenza di linfa toracica o intestinale. All'esame microscopico esso rivela la presenza di globuli di grasso che assumono la colorazione con Sudan. All'analisi chimica si riscontra un aumento del contenuto di trigliceridi, la cui concentrazione può essere superiore a 11,3 mmol/l (>1000 mg/dl), ma una concentrazione di trigliceridi >2,3 mmol/l (>200 mg/dl) è sufficiente per la diagnosi. Un liquido ascitico torbido perché ricco di leucociti o di cellule tumorali può essere confuso con un'ascite chilosa (ascite pseudochilosa). In tale situazione è utile procedere all'alcalinizzazione o all'estrazione con etere del campione prelevato. L'alcalinizzazione riduce la torbidità dissolvendo le proteine cellulari; l'estrazione con etere porta allo stesso risultato se la torbidità è dovuta ai lipidi. L'ascite chilosa consegue in genere a un blocco del drenaggio linfatico dovuto a cirrosi, neoplasie, traumi, tubercolosi, filariasi o anomalie congenite (Cap. 211). Un'ascite di questo tipo può essere osservata anche nella sindrome nefrosica.

Di rado il liquido ascitico assume un carattere *mucinoso*, indicando la presenza di uno pseudomixoma peritoneale (Cap. 291) o, raramente, di un carcinoma colloide dello stomaco o del colon con metastasi peritoneali.

Occasionalmente l'ascite può svilupparsi come sintomo, apparentemente isolato, in assenza di manifestazioni cliniche evidenti di una malattia sottostante. In questo caso le indicazioni per una corretta diagnosi possono provenire solamente da un accurato esame del liquido ascitico, che deve stabilire innanzitutto se si tratti di un trasudato (gradiente elevato) o di un essudato (gradiente basso). Un'*ascite a gradiente elevato* (*trasudativa*) di natura indeterminata è più frequentemente causata da cirrosi epatica occulta, ipertensione del distretto venoso destro con aumento della pressione a livello dei sinusoidi epatici, sindrome di Budd-Chiari o metastasi epatiche massive. Lo sviluppo di ascite in un paziente cirrotico con funzione epatica conservata (albuminemia della norma) è indicativo di ipertensione portale significativa (Cap. 301). La valutazione dovrebbe prevedere la determinazione dei parametri di funzionalità epatica (sierici) e lo studio del fegato con tecniche radiologiche (per es., TC o ecografia) per evidenziare un'eventuale evoluzione nodulare del parenchima epatico suggestiva di ipertensione portale. L'ipertensione portale può eventualmente essere dimostrata anche mediante misurazione della pressione nel circolo venoso intraepatico. Infine, se clinicamente indicata, va effettuata una biopsia epatica che confermerà la diagnosi di cirrosi ed eventualmente ne suggerirà l'eziologia. Esistono altre condizioni patologiche che, determinando una stasi venosa epatica, danno luogo allo sviluppo di ascite. Valvulopatie cardiache destre e soprattutto pericardite costrittiva devono essere tenute presenti nella valutazione diagnostica di un'ascite: al fine di ottenere una diagnosi definitiva, è talora necessario ricorrere a tecniche di imaging del cuore o al cateterismo cardiaco. La trombosi delle vene sovraepatiche viene studiata mediante tecniche che permettono la loro visualizzazione (eco-Doppler, angiografia, TC, risonanza magnetica [RM]), con l'obiettivo di dimostrare l'eventuale presenza di obliterazioni, trombosi o ostruzioni neoplastiche. Di riscontro poco comune, infine, è l'ascite trasudativa associata a tumori ovarici benigni, soprattutto fibromi (sindrome di Meigs), associata a idrotorace.

Il riscontro di *ascite a gradiente basso* (*essudativa*) deve orientare l'indagine diagnostica verso la ricerca di un processo peritoneale primitivo, soprattutto verso un'infezione e un tumore. La peritonite tubercolare (Tab. 44-1) è meglio diagnosticata con la biopsia peritoneale, percutanea o in corso di laparoscopia, che dimostra invariabilmente la presenza di granulomi contenenti bacilli alcol/acido-resistenti. Infatti, considerato che lo sviluppo di colture di liquido peritoneale o di materiale bioptico può richiedere sei settimane, un reperto istologico caratteristico associato a specifiche colorazioni permette di dare inizio prontamente alla terapia antitubercolare. Allo stesso modo, la diagnosi di disseminazione peritoneale di un tumore può essere spesso posta mediante l'esame citologico del liquido peritoneale o, se quest'ultimo risulta negativo, di un campione bioptico peritoneale. Ovviamente devono poi essere effettuate tutte le indagini utili a determinare la natura e la sede del tumore primitivo. L'ascite pancreatica (Tab. 44-1) è invariabilmente associata a stravaso di secreto pancreatico dai dotti pancreatici, in genere da rottura di una pseudocisti. È necessario quindi individuarne esattamente la sede mediante ecografia o TC seguita da incannulamento diretto dei dotti (colangiopancreatografia retrograda endoscopica) e procedere quindi alla resezione chirurgica.

Un'analisi dei fattori fisiologici e metabolici coinvolti nella patogenesi dell'ascite (vedi Cap. 301 per ulteriori dettagli), associata a uno studio esauriente delle sue caratteristiche, ne renderà chiara l'eziologia e permetterà di intraprendere le misure terapeutiche più idonee.

RINGRAZIAMENTI
L'Autore desidera ringraziare il dottor Kurt J. Isselbacher, coautore di questo capitolo in edizioni precedenti.

BIBLIOGRAFIA

LIPSKY MS, STERNBACH MR: Evaluation and initial management of patients with ascites. Am Fam Physician 54:1327, 1996

MCHUTCHISON JG: Differential diagnosis of ascites. Semin Liver Dis 17:191, 1997

PARSONS SL et al: Malignant ascites. Br J Surg 83:6, 1996

PINTO PC et al: Large volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: Its effect on intravascular volume. Hepatology 8:207, 1988

RUNYON BA: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 39:841, 2004

SEZIONE 7 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE RENALE E DELLE VIE URINARIE

45 Iperazotemia e alterazioni urinarie

Bradley M. Denker, Barry M. Brenner

L'omeostasi dell'organismo è mantenuta da processi cellulari che insieme assicurano la normale funzione renale. Disturbi di alcune di queste funzioni possono portare ad alterazioni che potrebbero risultare dannose per la sopravvivenza. Le alterazioni cliniche legate a tali patologie dipendono dalla fisiopatologia dell'insulto renale e sono spesso identificate come un complesso di sintomi, alterazioni fisiche e alterazioni di laboratorio che insieme consentono l'identificazione di sindromi specifiche. Queste sindromi renali (Tab. 45-1) possono svilupparsi in conseguenza di patologie sistemiche o come malattie renali primitive. Di solito le sindromi nefrologiche comprendono parecchi elementi che riflettono i processi patologici fondamentali. La durata e la gravità della malattia influiranno su tali manifestazioni e tipicamente includono una o più delle seguenti caratteristiche: 1) alterazioni del volume urinario (oliguria, anuria, poliuria); 2) alterazioni del sedimento urinario (globuli rossi [GR], globuli bianchi [GB], cilindri e cristalli); 3) alterazione dell'escrezione urinaria di proteine sieriche (proteinuria); 4) riduzione del tasso (velocità) di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) con iperazotemia; 5) presenza di ipertensione e/o espansione del volume totale dei liquidi corporei (edema); 6) alterazioni elettrolitiche; 7) febbre/dolore (in alcune sindromi). La combinazione di queste caratteristiche consente l'identificazione delle principali sindromi nefrologiche (Tab. 45-1) e permette un'accurata diagnosi differenziale e un corretto approccio diagnostico e terapeutico. Ognuna di queste sindromi e le patologie associate sono discusse in dettaglio nei capitoli che seguono. Questo capitolo sarà focalizzato su parecchi aspetti delle anomalie renali importanti per il riconoscimento di questi processi patologici: 1) riduzione del GFR che porta all'iperazotemia; 2) alterazioni del sedimento urinario e/o dell'escrezione proteica; 3) anomalie del volume urinario.

TABELLA 45-1 RACCOLTA PRELIMINARE DI DATI CLINICI E DI LABORATORIO PER L'IDENTIFICAZIONE DELLE PRINCIPALI SINDROMI NEFROLOGICHE

Sindromi	Aspetti importanti per la diagnosi	Reperti frequenti ma non diagnostici	Capitolo/i in cui sono trattate le sindromi responsabili di malattie
Insufficienza renale acuta o rapidamente progressiva	Anuria Oliguria Recente riduzione documentata del GFR	Ipertensione, ematuria Proteinuria, piuria Cilindri, edema	Capp. 273, 277, 279, 283
Sindrome nefritica acuta	Ematuria, cilindri di GR Iperazotemia, oliguria Edema, ipertensione	Proteinuria Piuria Congestione circolatoria	Cap. 277
Insufficienza renale cronica	Iperazotemia per più di 3 mesi Segni e sintomi persistenti di uremia Segni e sintomi di osteodistrofia renale Entrambi i reni di dimensioni ridotte Cilindri grossolani nel sedimento urinario	Proteinuria Cilindri Poliuria, nicturia Edema, ipertensione Squilibri elettrolitici	Capp. 272, 274
Sindrome nefrosica	Proteinuria > 3,5 g/1,73 m^2 nelle 24 ore Ipoalbuminemia Edema Iperlipidemia	Cilindri Lipiduria	Cap. 277
Alterazioni urinarie asintomatiche	Ematuria Proteinuria (inferiore al livello nefrosico) Piuria sterile, cilindri		Cap. 277
Infezioni delle vie urinarie/pielonefriti	Batteriuria > 10^5 colonie per ml Altri agenti infettivi riscontrati nell'urina Piuria, cilindri di GB Pollachiuria, urgenza minzionale Dolorabilità vescicale, dolorabilità al fianco	Ematuria Lieve iperazotemia Modesta proteinuria Febbre	Cap. 282
Difetti tubulari renali	Squilibri elettrolitici Poliuria, nicturia Calcificazioni renali Nefromegalia Alterazioni del trasporto tubulare	Ematuria Proteinuria "tubulare" (<1 g/24 h) Enuresi	Capp. 278, 279
Ipertensione	Ipertensione sistolica/diastolica	Proteinuria Cilindri Iperazotemia	Capp. 241, 280
Nefrolitiasi	Storia di eliminazione o di rimozione di calcoli Storia di calcoli all'indagine radiografica Colica renale	Ematuria Piuria Pollachiuria, urgenza minzionale	Cap. 281
Ostruzione delle vie urinarie	Iperazotemia, oliguria, anuria Poliuria, nicturia, ritenzione urinaria Rallentamento del mitto urinario Ipertrofia prostatica, nefromegalia Dolorabilità al fianco, ristagno vescicale	Ematuria Piuria Enuresi, disuria	Cap. 283

GB, globuli bianchi; GFR, tasso di filtrazione glomerulare; GR, globuli rossi.

IPERAZOTEMIA

MISURA DELLA FILTRAZIONE GLOMERULARE

Il monitoraggio del GFR è importante sia nei pazienti ospedalizzati sia in quelli ambulatoriali e diverse metodologie sono attualmente disponibili (vedi oltre). Poiché nella maggior parte delle situazioni cliniche acute la misurazione diretta del GFR non è disponibile, esso viene stimato sulla base della creatinina sierica, al fine di calcolare le dosi adeguate per i farmaci a escrezione renale, oltre che per monitorare le variazioni a breve termine del GFR stesso. La creatinina sierica è il marker più utilizzato per calcolare il GFR, dal momento che questo risulta essere direttamente proporzionale alla creatinina escreta con le urine e inversamente proporzionale alla creatinina sierica (U_{Cr}/P_{Cr}). La clearance della creatinina è calcolata sulla base di tali determinazioni per un periodo di tempo definito (di solito 24 ore) ed è espressa in ml/min. In base a tale relazione e tenendo presenti alcuni elementi importanti (vedi oltre), il GFR si abbassa in proporzione all'incremento della P_{Cr}. La riduzione del GFR va considerata nel calcolare la dose di farmaci che potrebbero portare a significativa mortalità o morbilità (per es., digossina, aminoglicosidi). Nei pazienti ambulatoriali la creatininemia, sebbene sia molto meno accurata (vedi oltre), è spesso utilizzata come sostituto del GFR. Nei pazienti con insufficienza renale cronica progressiva vi è un'approssimativa relazione lineare fra $1/P_{Cr}$ e durata della malattia. La pendenza di questa linea rimane costante nel singolo paziente, tanto che, quando i valori ottenuti non cadono all'interno di questa linea, andrebbe sospettata la sovrapposizione di un processo acuto (per es., deplezione di volume, reazione a farmaci). Va sottolineato che segni e sintomi di uremia possono svilupparsi a livelli significativamente diversi di creatininemia, poiché dipendono dalle caratteristiche del paziente (dimensioni corporee, età e sesso), dalla patologia renale di base, dall'esistenza di malattie concomitanti e dal GFR. In generale, i pazienti non sviluppano un'uremia sintomatica finché l'insufficienza renale non diventi grave (GFR <15 ml/min).

Una riduzione del GFR porta a ritenzione di prodotti azotati (iperazotemia) come l'urea e la creatinina. L'iperazotemia può derivare da ridotta perfusione renale, malattie del parenchima renale o patologie postrenali (ostruzione ureterale; vedi oltre e Fig. 45-1). La determinazione esatta del GFR è difficoltosa, poiché entrambi i parametri più comunemente utilizzati (urea e creatinina) hanno caratteristiche che ne influenzano la precisione come indicatori di filtrazione. La clearance dell'urea può sottostimare significativamente il GFR perché l'urea è riassorbita dal tubulo. La produzione di creatinina, molecola derivata dal metabolismo muscolare della creatina, presenta limitate variazioni intergiornaliere. Essa è utile nella stima del GFR essendo un soluto di piccole dimensioni, liberamente filtrato. I livelli di creatinina sierica, tuttavia, possono aumentare improvvisamente in seguito all'assunzione con la dieta di carne cotta, mentre essa può essere secreta a livello del tubulo prossimale attraverso una via dei cationi organici, con conseguente sovrastima del GFR. In molte situazioni cliniche la clearance della creatinina non è disponibile e la decisione sul dosaggio dei farmaci deve essere presa sulla base dei valori di creatinina serica. Le formule diffusamente utilizzate per stimare il GFR sono due: 1) Cockroft-Gault, che tiene conto dell'età e della massa muscolare (tale valore dovrebbe essere moltiplicato per 0,85 nelle donne, dal momento che una minore frazione del peso corporeo è riferibile a una muscolatura),

$$\text{Clearance della creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo (kg)}}{\text{creatininemia (mg/dl)} \times 72}$$

2) MDRD (dalle iniziali dello studio "Modification of Diet in Renal Disease", modifiche della dieta nelle nefropatie):

$$\text{GFR (ml/min} \times 1{,}73\ \text{m}^2) = 186{,}3 \times P_{Cr}\ (e^{-1{,}154}) \times \text{età}\ (e^{-0{,}203}) \times (0{,}742 \text{ per le donne}) \times (1{,}21 \text{ per i soggetti di etnia nera}).$$

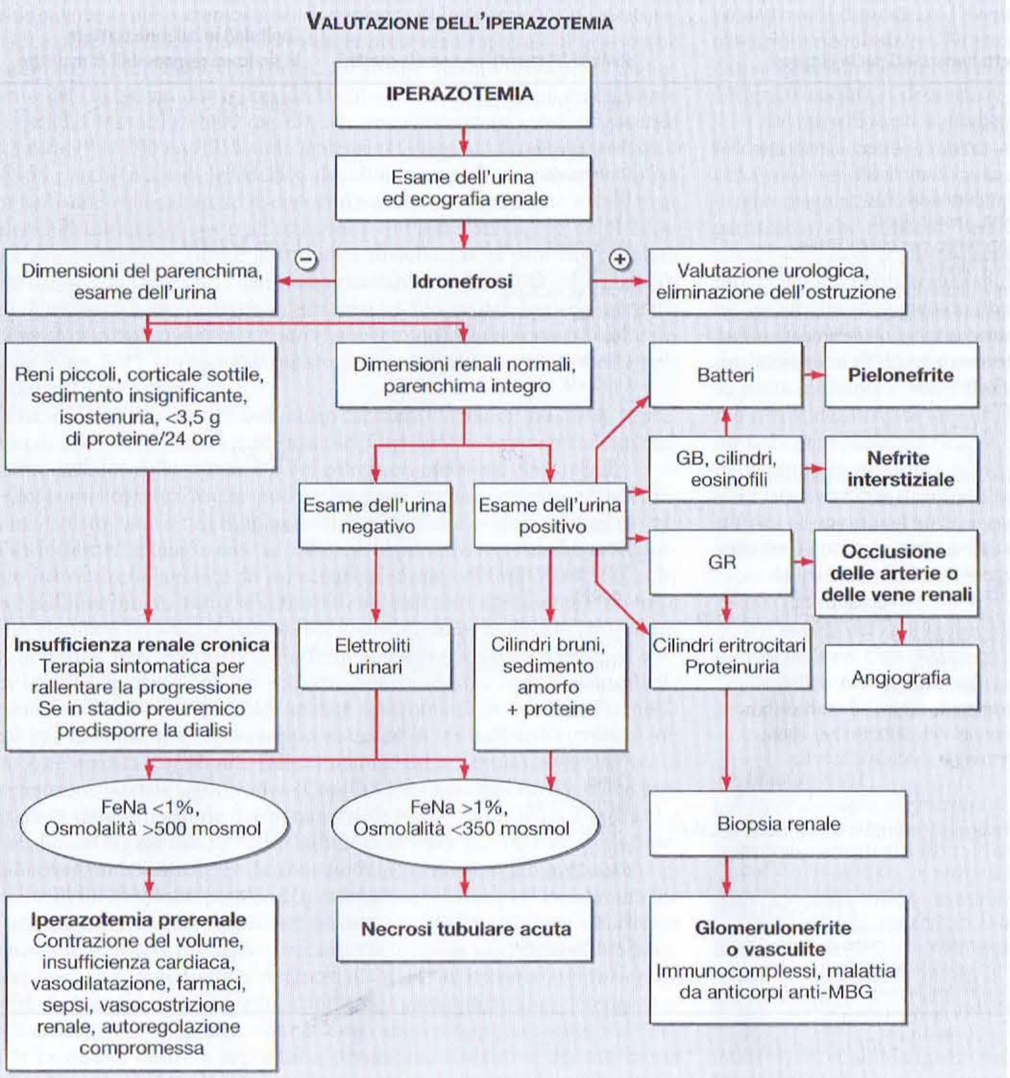


FIGURA 45-1 **Approccio al paziente con iperazotemia.** GB, globuli bianchi; GR, globuli rossi; MBG, membrana basale glomerulare.

Sebbene più indaginosa rispetto a quella di Cockroft-Gault, l'equazione MDRD è ritenuta più accurata e in numerosi siti Web è disponibile un calcolatore (www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm).

La perdita graduale di tessuto muscolare in corso di malattie croniche, terapia di lunga durata con glucocorticoidi o malnutrizione può mascherare variazioni significative del GFR, contenendo o annullando le variazioni della creatininemia. Determinazioni più accurate del GFR sono possibili con l'uso della clearance dell'inulina o di sostanze radiomarcate come ^{125}I-iotalamato o EDTA. Questi metodi sono molto precisi in virtù dell'accurata quantificazione e dell'assenza di riassorbimento/secrezione e dovrebbero essere utilizzati per monitorare il GFR in pazienti in cui la creatininemia non sembra essere un indicatore attendibile (pazienti con ridotta massa muscolare secondaria all'età, a malnutrizione, a malattie concomitanti; vedi anche Tab. 274-2). La cistatina C è membro della superfamiglia cistatina di inibitori della cisteina proteasi ed è prodotta a velocità relativamente costante da parte di tutte le cellule nucleate. Poiché la sua produzione non è influenzata dalla dieta o dallo stato nutrizionale, la cistatina C può costituire un indicatore del GFR più sensibile rispetto alla concentrazione della creatinina plasmatica. Resta comunque da validare il suo impiego in molti ambiti clinici.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Iperazotemia

Una volta confermata la riduzione del GFR, il medico deve capire se questo è il risultato di un'insufficienza renale acuta o cronica. Il quadro clinico, l'anamnesi e i dati di laboratorio consentono il più delle volte di distinguere facilmente queste due situazioni. Comunque, le caratteristiche alterazioni di laboratorio dell'insufficienza renale cronica, come l'anemia, l'ipocalcemia e l'iperfosforemia, sono spesso presenti anche in pazienti che presentano un quadro di insufficienza renale acuta. L'evidenza radiografica di osteodistrofia renale (Cap. 274) dovrebbe essere tipica solo nell'insufficienza renale cronica, ma si tratta di un riscontro tardivo e i pazienti che presentano tale quadro sono, di solito, già in dialisi. L'esame delle urine e l'ecografia renale possono occasionalmente facilitare la distinzione fra insufficienza renale acuta e cronica. Un approccio alla valutazione del paziente con iperazotemia è mostrato nella figura 45-1.I pazienti con insufficienza renale cronica in stadio avanzato manifestano spesso proteinuria, urine non concentrate (isostenuria: isoosmosi rispetto al plasma) e reni piccoli all'esame ecografico, caratterizzati da iperecogenicità e assottigliamento della corticale. La terapia deve essere indirizzata a rallentare la progressione della malattia renale e a risolvere l'edema, l'acidosi, l'anemia e l'iperfosfatemia, come discusso nel capitolo 274. L'insufficienza renale acuta (Cap. 273) può essere conseguenza di processi patologici che interferiscono con il flusso ematico renale (iperazotemia prerenale), di malattie renali intrinseche (che possono interessare i piccoli vasi, i glomeruli o i tubuli) o di processi patologici postrenali (ostruzione delle vie urinarie a livello ureterale, vescicale o uretrale) (Cap. 283).

Insufficienza renale di tipo prerenale

Una riduzione della perfusione renale rende conto del 40-80% dei casi di insufficienza renale acuta e, se trattata appropriatamente, è rapidamente reversibile. Le cause di iperazotemia prerenale comprendono tutte le condizioni caratterizzate da ridotto volume ematico circolante, come la perdita di volume (emorragia gastrointestinale, ustioni, diarrea, diuretici), il sequestro di volume (pancreatite, peritonite, rabdomiolisi) o il ridotto volume arterioso effettivo (shock cardiogeno, sepsi). La perfusione renale può anche essere compromessa da una riduzione della portata cardiaca dovuta a vasodilatazione periferica (sepsi, farmaci) o da marcata vasocostrizione renale (insufficienza cardiaca grave, sindrome epatorenale, farmaci, per esempio antinfiammatori non steroidei [FANS]). L'ipovolemia vera o "effettiva" provoca una riduzione della pressione arteriosa media che innesca una serie di meccanismi nervosi e umorali che comprendono l'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone e la liberazione di ormone antidiuretico. Il GFR viene preservato dalla vasodilatazione delle arteriole afferenti mediata dalle prostaglandine e dalla vasocostrizione delle arteriole efferenti mediata dall'angiotensina II. Quando la pressione arteriosa media scende al di sotto di 80 mmHg, si verifica un rapido declino del GFR.

Se la produzione di prostaglandine viene bloccata dai FANS si possono verificare vasocostrizione grave e insufficienza renale acuta. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) vasodilatano l'arteriola efferente e possono quindi ridurre la pressione di perfusione dei capillari glomerulari. I pazienti in terapia con FANS e/o con ACE-inibitori sono particolarmente suscettibili allo sviluppo di insufficienza renale acuta da causa emodinamica in presenza di un volume ematico ridotto. Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale (o stenosi in monorene), la pressione di filtrazione glomerulare è preservata grazie alla vasocostrizione dell'arteriola efferente. Essi sono particolarmente suscettibili a repentine riduzioni del GFR se vengono trattati con ACE-inibitori.

TABELLA 45-2 PARAMETRI DI LABORATORIO NELL'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

Indice	Azotemia prerenale	Insufficienza renale acuta oligurica
Rapporto BUN/P_{Cr}	>20:1	10-15:1
Sodio urinario (U_{Na}), mEq/l	<20	>40
Osmolalità urinaria, mosmol/l H_2O	>500	<350
Frazione percentuale di escrezione del sodio filtrato $FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$	<1%	>2%
Rapporto creatinina urinaria/creatinina plasmatica (U_{Cr}/P_{Cr})	>40	<20

BUN, azoto ureico ematico; P_{Cr}, creatinina plasmatica; P_{Na}, concentrazione plasmatica di sodio; U_{Cr}, concentrazione urinaria di creatinina; U_{Na}, concentrazione urinaria di sodio.

L'ipoperfusione renale prolungata può provocare necrosi tubulare acuta, una malattia renale intrinseca che verrà trattata oltre in questo capitolo. L'esame dell'urina e il dosaggio degli elettroliti urinari possono essere utili per distinguere l'insufficienza renale prerenale dalla necrosi tubulare acuta **(Tab. 45-2)**. Le urine dei pazienti con iperazotemia di tipo prerenale subiscono l'azione di stimolo di noradrenalina, angiotensina II, ADH e basso flusso tubulare di fluidi durante il riassorbimento di acqua e sali. Nell'insufficienza prerenale l'integrità dei tubuli porta alla formazione di urine concentrate (>500 mosm), avida ritenzione di sodio (concentrazione urinaria di sodio <20 mmol/l; frazione di escrezione di sodio <1%) e rapporto tra creatinina urinaria e plasmatica >40 (Tab. 45-2). Il sedimento urinario nell'insufficienza renale di tipo prerenale è di solito normale oppure presenta saltuariamente cilindri ialini e granulosi, mentre il sedimento che si osserva nella necrosi tubulare acuta è di solito ricco di detriti cellulari e di cilindri granulosi con pigmentazione marrone.

Iperazotemia postrenale L'ostruzione delle vie urinarie rende conto di meno del 5% dei casi di insufficienza renale acuta, ma è di solito reversibile e quindi se ne deve escludere la presenza nelle prime fasi diagnostiche (Fig. 45-1). Dal momento che un solo rene è sufficiente a mantenere un'adeguata clearance, perché si verifichi insufficienza renale acuta ostruttiva è necessario che l'ostruzione sia a livello uretrale o vescicale, oppure che interessi entrambi gli ureteri, o anche uno solo in presenza di un singolo rene funzionante. La diagnosi di ostruzione si pone dimostrando all'ecografia renale la presenza di dilatazione ureterale e pelvica renale. Tuttavia, nelle fasi precoci dell'ostruzione o quando gli ureteri non possono dilatarsi (come in caso di tumori pelvici o periureterali) l'esame ecografico può essere negativo. **Le specifiche malattie urologiche responsabili di ostruzione sono trattate nel capitolo 283.**

Malattia renale intrinseca Una volta escluse cause prerenali o postrenali di iperazotemia, si pone la diagnosi di malattia renale intrinseca. La malattia renale intrinseca può originare da malattie che interessano i grandi vasi renali, la microvascolarizzazione intrarenale e i glomeruli o la componente tubulo-interstiziale. Circa il 90% dei casi di insufficienza renale acuta intrinseca è dovuto a necrosi tubulare acuta tossica e ischemica. Come evidenziato nella figura 45-1, il quadro clinico e l'esame dell'urina aiutano a distinguere le possibili eziologie dell'insufficienza renale acuta intrinseca. L'iperazotemia prerenale e la necrosi tubulare acuta rappresentano gradi diversi di ipoperfusione renale: nella necrosi tubulare acuta è presente un danno strutturale del tubulo, mentre nell'iperazotemia prerenale, una volta ristabilita una perfusione renale adeguata, la funzione renale ritorna rapidamente alla normalità. Quindi, la necrosi tubulare acuta può essere spesso distinta dall'iperazotemia prerenale attraverso l'esame dell'urina e la composizione elettrolitica urinaria (Tab. 45-2 e Fig. 45-1). La necrosi tubulare acuta ischemica si osserva il più delle volte nei pazienti sottoposti di recente a interventi chirurgici importanti, in seguito a trauma, a ipovolemia grave, gravi sepsi o ustioni estese. Si può sviluppare necrosi tubulare acuta da tossicità in seguito a somministrazione di molti farmaci di uso comune, spesso per la concomitanza di vasocostrizione intrarenale, di tossicità diretta tubulare e/o di ostruzione tubulare. Il rene è vulnerabile al danno tossico a causa della sua ricca vascolarizzazione (25% della portata cardiaca) e della sua capacità di concentrare e metabolizzare le tossine. Un'indagine accurata indirizzata alla ricerca di ipotensione e di sostanze nefrotossiche di solito consente di diagnosticare la specifica eziologia della necrosi tubulare acuta. La sospensione dell'esposizione a nefrotossine e la stabilizzazione della pressione arteriosa sono spesso sufficienti per la terapia, senza bisogno di ricorrere alla dialisi, mentre i tubuli si rigenerano. **Un elenco esauriente di tossine e farmaci potenzialmente implicati nello sviluppo della necrosi tubulare acuta è riportato nel capitolo 273.**

I processi patologici che interessano i tubuli e l'interstizio possono causare insufficienza renale acuta. Questi comprendono la nefrite interstiziale da farmaci (soprattutto antibiotici, FANS e diuretici), infezioni gravi (sia batteriche sia virali), malattie sistemiche (come il lupus eritematoso sistemico) o malattie infiltrative (sarcoidosi, linfoma, leucemia). Un elenco di farmaci associati a nefrite interstiziale allergica è riportato nel capitolo 279. L'esame delle urine di solito mostra una proteinuria lieve o moderata, ematuria e piuria (approssimativamente nel 75% dei casi) e occasionalmente cilindri di GB. Il riscontro di cilindri di GR nelle nefriti interstiziali è possibile, ma è maggiormente suggestivo di patologia glomerulare (Fig. 45-1). Occasionalmente è necessaria una biopsia renale per distinguere fra queste possibilità. La presenza di eosinofili nelle urine è suggestiva di nefrite interstiziale allergica o di una nefropatia ateroembolica e può essere rilevata al meglio con l'utilizzo del colorimetro di Hansel. L'assenza di eosinofiluria, comunque, non esclude tali possibili eziologie.

Una causa piuttosto rara di insufficienza renale acuta è l'occlusione dei rami principali delle arterie e vene renali. Se attraverso questo meccanismo si verifica una significativa riduzione del GFR, si deve pensare a un interessamento bilaterale, oppure unilaterale in pazienti con un solo rene funzionante. Le arterie renali si possono occludere per emboli trombotici, emboli di colesterolo, trombosi *in situ*, dissezione aortica o vasculite. L'insufficienza renale ateroembolica può svilupparsi spontaneamente, ma il più delle volte è preceduta da un intervento di tipo strumentale sull'aorta. Gli emboli sono ricchi di colesterolo e si incuneano nelle arterie renali di medio e piccolo calibro, provocando una reazione infiammatoria che, istologicamente, mostra una notevole componente eosinofila. Nei pazienti con insufficienza renale acuta ateroembolica l'esame dell'urina è spesso normale, ma possono essere presenti eosinofili e cilindri. La diagnosi può essere confermata con la biopsia renale, anche se spesso questa è inutile quando sono presenti altri segni caratteristici di embolia da colesterolo (marezzatura cutanea, lesioni necrotiche alle estremità inferiori, eosinofilia). La trombosi arteriosa renale può dare luogo a lieve proteinuria ed ematuria, mentre la trombosi venosa renale di solito provoca proteinuria marcata ed ematuria. **Queste complicanze vascolari spesso richiedono una conferma angiografica e verranno trattate nel capitolo 280.**

Le malattie glomerulari (glomerulonefrite e vasculite) o della microcircolazione renale (sindrome uremico-emolitica, porpora trombotica trombocitopenica, ipertensione maligna) si presentano di solito con una varietà di manifestazioni glomerulari: proteinuria, ematuria, riduzione del GFR e alterazioni dell'escrezione di sodio, che provocano ipertensione, edema e congestione circolatoria (sindrome nefritica acuta), sono i segni clinici correlati a tali lesioni. Questi reperti possono presentarsi come malattie renali primitive oppure come manifestazioni renali di malattie sistemiche; la differenziazione tra queste due possibilità è basata sulle caratteristiche cliniche e sui dati di laboratorio. La presenza di cilindri di GR nel sedimento urinario pone l'indicazione a eseguire senza indugio la biopsia renale (vedi Fig. 45-1), dal momento che il quadro istopatologico ha importanti implicazioni diagnostiche, prognostiche e terapeutiche. Anche l'ematuria in assenza di cilindri di GR può essere indice di malattia glomerulare **(Fig. 45-2). Per una descrizione dettagliata delle glomerulonefriti e delle malattie della microcircolazione renale si rimanda al capitolo 277.**

Oliguria e anuria Il termine *oliguria* indica l'eliminazione di un volume di urina inferiore a 500 ml nelle 24 ore, il termine *anuria* la completa assenza di formazione delle urine (<50 ml). L'anuria può essere dovuta a ostruzione completa delle vie urinarie, a occlusione completa dell'arteria o della vena renale e a shock (con ipotensione e marcata vasocostrizione renale). Talora la necrosi corticale, la necrosi tubulare acuta e la glomerulonefrite rapidamente progressiva possono essere cause di anuria. L'oliguria può presentarsi nel corso di qualsiasi forma di insufficienza renale acuta e rappresenta un indice prognostico sfavorevole per il recupero funzionale renale, tranne nel caso di genesi prerenale. Nei pazienti con insufficienza renale acuta o cronica il termine *non oliguria* indica un'escrezione urinaria superiore a 500 ml/die. In caso di necrosi tubulare acuta non oliguria, le alterazioni del bilancio del potassio e dell'idrogeno sono meno gravi di quelle osservate nei pazienti oliguri e il recupero di una funzione renale normale è di solito più rapido.

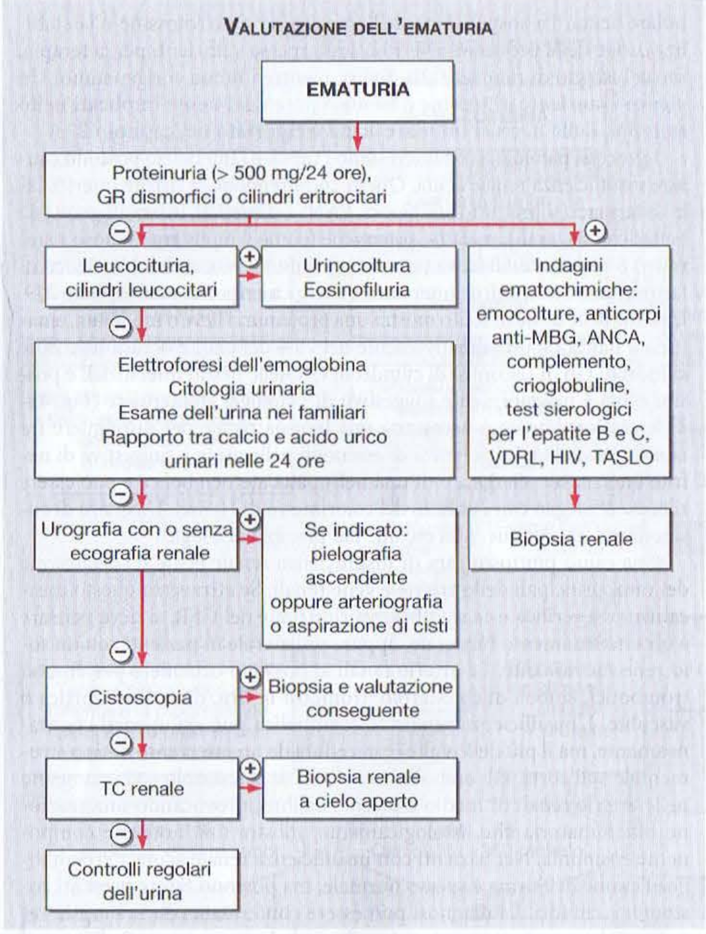


FIGURA 45-2 Approccio al paziente con ematuria. ANCA, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili; GR, globuli rossi; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; MBG, membrana basale glomerulare; TASLO, titolo antistreptolisina O; TC, tomografia computerizzata; VDRL, *venereal disease research laboratories* (test sierologico per la sifilide).

ALTERAZIONI URINARIE

PROTEINURIA

La valutazione della proteinuria è schematizzata nella figura 45-3 e tipicamente inizia dopo il riscontro di proteinuria mediante l'esame con stick urinario (striscia reattiva). La misura mediante stick rileva soprattutto la presenza di albumina e fornisce risultati falsi positivi quando il pH urinario è >7 e quando le urine sono molto concentrate o contaminate da sangue. Urine molto diluite possono mascherare proteinurie significative all'esame con stick e le proteinurie in cui l'albumina non rappresenta la componente principale non vengono riconosciute. Ciò è particolarmente importante per il rilievo di proteine di Bence-Jones nelle urine di pazienti con mieloma multiplo. I test per misurare la concentrazione proteica totale nelle urine si basano sulla precipitazione con acido sulfosalicilico o tricloroacetico. Generalmente, stick ultrasensibili sono in grado di rilevare una microalbuminuria (da 30 a 300 mg/die), che rappresenta un indice precoce di danno glomerulare nello stadio iniziale della nefropatia diabetica (Fig. 45-3).

L'entità della proteinuria e la concentrazione dei vari tipi di proteine nelle urine dipendono dal meccanismo del danno renale che porta alla perdita proteica. La selettività per dimensioni e carica elettrica impedisce pressoché del tutto il passaggio attraverso le pareti glomerulari di albumina, globuline e altre proteine plasmatiche ad alto peso molecolare. Se questa barriera viene a essere alterata, può verificarsi la perdita di proteine plasmatiche nelle urine (proteinuria glomerulare; vedi Fig. 45-3). Le proteine di minori dimensioni (<20 kDa) sono liberamente filtrate, ma prontamente riassorbite dal tubulo prossimale. Gli individui normali perdono meno di 150 mg/die di proteine totali e meno di 30 mg/die di albumina. La restante parte di proteine nelle urine è secreta dai tubuli (proteina di Tamm-Horsfall, IgA e urochinasi) o è costituita da piccole quantità filtrate di β_2-microglobulina, apoproteine, enzimi e ormoni peptidici. Un altro meccanismo che porta alla comparsa di proteinuria è legato alla produzione di proteine anomale che superano la capacità di riassorbimento del tubulo. Questo si manifesta più frequentemente in corso di discrasie plasmacellulari, come il mieloma multiplo, l'amiloidosi e i linfomi, che sono associate a produzione monoclonale di catene leggere delle immunoglobuline.

Il normale endotelio glomerulare forma una barriera caratterizzata da pori di circa 100 nm in grado di trattenere le cellule del sangue, ma che oppone soltanto una scarsa resistenza al passaggio della maggior parte delle proteine. La membrana basale glomerulare intrappola le proteine di maggiori dimensioni (>100 kDa), mentre i pedicelli delle cellule epiteliali (podociti) rivestono il versante urinario della membrana basale glomerulare, creando una serie di stretti canali (diaframmi fissurati, "slit diaphragms") per consentire, in condizioni normali, il passaggio di piccoli soluti e dell'acqua, ma non di proteine. Alcune malattie glomerulari, come la nefropatia da lesioni minime, che causa la fusione dei pedicelli dell'epitelio glomerulare, determinano una perdita "selettiva" di albumina (Fig. 45-3). Altre glomerulopatie (per es., da depositi di immunocomplessi) possono presentarsi con sovvertimento della membrana basale e degli slit diaphragm, con conseguente perdita di elevate quantità di proteine, tra cui albumina e altre proteine plasmatiche. La fusione dei pedicelli causa un aumento di pressione all'interno della membrana basale capillare con conseguente ingrandimento dei pori. L'aumento della pressione e delle dimensioni dei pori determina una proteinuria significativa ("non selettiva"; Fig. 45-3).

Quando l'escrezione totale quotidiana di proteine supera i 3,5 g, si associano spesso ipoalbumunemia, iperlipidemia ed edema (sindrome nefrosica; Fig. 45-3). Comunque, una proteinuria delle 24 ore superiore a 3,5 g può comparire senza le altre caratteristiche della sindrome nefrosica in una serie di malattie renali (Fig. 45-3). Una discrasia plasmacellulare (mieloma multiplo) può essere associata ad aumentata escrezione di catene leggere nelle urine, che non può essere rilevata dalle strisce reattive o stick (che individuano soprattutto albumina). Queste catene leggere vengono filtrate dai glomeruli e superano la capacità riassorbitiva del tubulo prossimale. La formazione di un precipitato, dopo avere aggiunto acido sulfosalicilico all'urina, di entità sproporzionatamente maggiore rispetto a quanto ci si attenderebbe dalla positività dello stick fa sospettare la presenza di catene leggere (proteina di Bence-Jones), che tipicamente si dissolvono riscaldando il precipitato. L'insufficienza renale dovuta a queste malattie si sviluppa attraverso una serie di meccanismi, incluse l'ostruzione tubulare (nefropatia da cilindri) e la deposizione di catene leggere.

Nella sindrome nefrosica si sviluppa ipoalbuminemia per eccessiva perdita urinaria e per aumentato catabolismo, a livello del tubulo prossimale, dell'albumina filtrata. La velocità di sintesi dell'albumina da parte del fegato è aumentata, anche se non a livelli tali da prevenire l'ipoalbuminemia. L'edema si sviluppa a causa della primitiva ritenzione di sodio a livello renale e della riduzione della pressione oncotica del plasma, che contribuisce allo spostamento di liquidi dai capillari verso l'interstizio. Si attivano così i meccanismi omeostatici deputati a correggere la riduzione del volume effettivo circolante, che contribuiscono a loro volta alla formazione dell'edema. Questi meccanismi (attivazione del sistema renina-angiotensina, ormone antidiuretico e sistema nervoso simpatico) contribuiscono all'eccessivo riassorbimento renale di sodio e acqua.

La gravità dell'edema è legata all'entità dell'ipoalbuminemia ed è influenzata da altri fattori come la presenza di cardiopatia o vasculopatia periferica. La riduzione della pressione oncotica plasmatica e la perdita con l'urina di proteine con funzione regolatrice sembrano stimolare la sintesi epatica di lipoproteine. L'iperlipidemia che ne risulta comporta il riscontro nell'urina di formazioni lipidiche (cilindri lipidici, corpi ovali grassi). La perdita di altre proteine con l'urina comporta una serie di alterazioni metaboliche; queste proteine includono la globulina di trasporto della tiroxina, la proteina di trasporto del colecalciferolo, la transferrina e le proteine leganti i metalli. Uno stato di ipercoagulazione accompagna di solito la sindrome nefrosica grave per la perdita con l'urina di antitrombina III, i bassi livelli sierici di proteina S e proteina C, l'aumento del fibrinogeno e la maggiore aggregabilità piastrinica. Alcuni pazienti sviluppano un deficit di immunoglobulina G così marcato da comportare una ridotta difesa immunitaria. Come riportato in dettaglio nel capitolo 277, molte malattie (alcune delle quali elencate nella Fig. 45-3) e farmaci possono causare sindrome nefrosica.

EMATURIA, PIURIA E CILINDRURIA

L'ematuria isolata senza proteinuria, senza altre cellule e senza cilindri è spesso indicativa di sanguinamento dalle vie urinarie. Circa 2 milioni di GR vengono normalmente escreti ogni giorno. Si definisce ematuria la presenza di 2-5 GR per campo microscopico esaminato a elevato ingrandimento. L'ematuria è riconoscibile al test con dipsick. Cause comuni di ematuria isolata sono rappresentate da calcoli, neoplasie, tubercolosi, traumi e prostatite. L'ematuria macroscopica o macroematuria, con presenza di coaguli, non è quasi mai indicativa di sanguinamento glomerulare, ma di

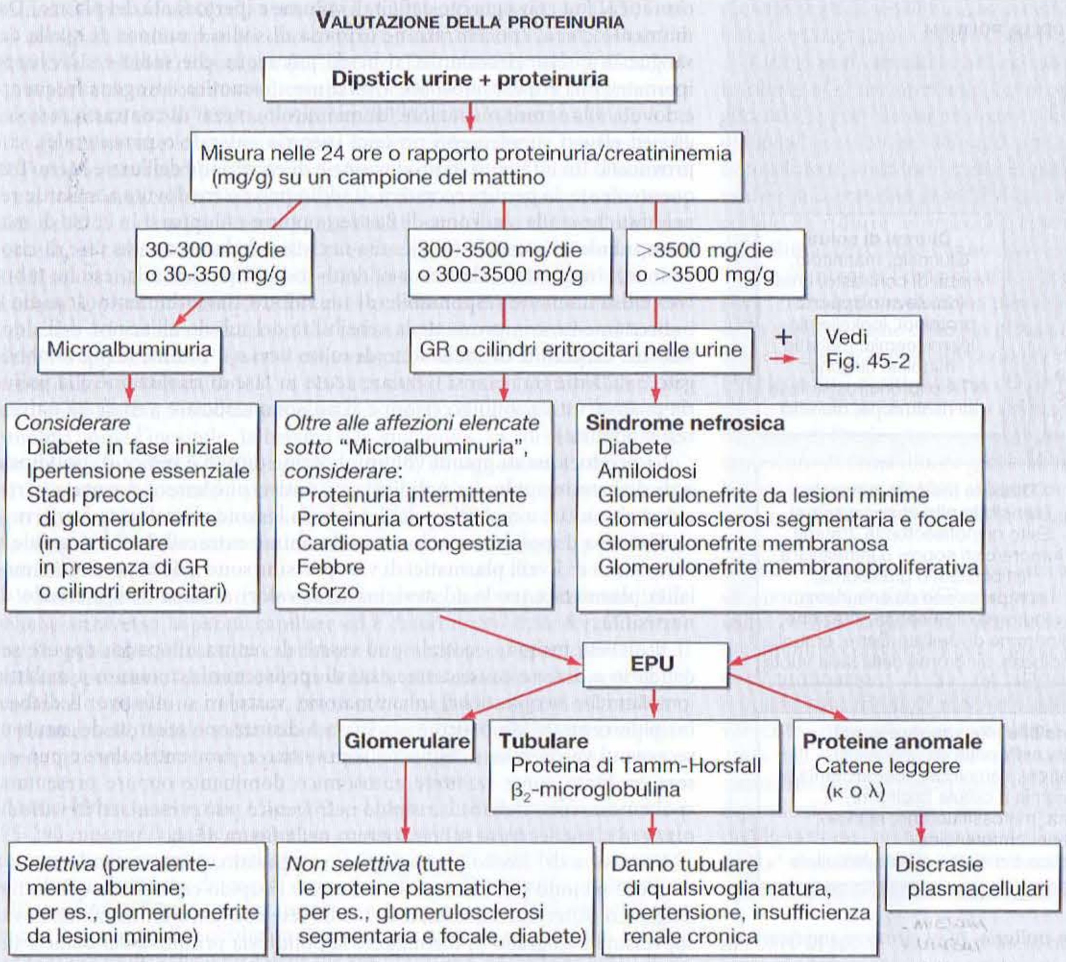


FIGURA 45-3 Approccio al paziente con proteinuria. La valutazione della proteinuria solitamente inizia dopo il riscontro di positività per proteine all'esame standard delle urine. L'esame delle urine convenzionale rileva prevalentemente la presenza di albumina e non può dosare livelli di albuminuria tra i 30 e i 300 mg/die. In ogni caso, una più attenta valutazione della proteinuria deve prevedere la raccolta delle urine delle 24 ore o la determinazione del rapporto proteine/creatinina nelle urine del mattino in milligrammi per grammo (mg/g). La tipologia della proteinuria all'elettroforesi delle urine può essere classificata come "glomerulare", "tubulare" o "patologica" in base all'origine delle proteine urinarie. La proteinuria glomerulare si deve ad anomalie della permeabilità glomerulare. Le proteine "tubulari", come quella di Tamm-Horsfall, sono solitamente prodotte dal tubulo renale e trasportate nelle urine. La presenza di proteine anomale circolanti, quali le catene leggere κ o λ, ne determina un rapido filtraggio glomerulare in considerazione delle loro ridotte dimensioni. EPU, elettroforesi delle proteine urinarie; GR, globuli rossi.

emorragia di origine postrenale, a livello delle vie urinarie. Uno schema di valutazione del paziente con microematuria è illustrato nella figura 45-2. È comune riscontrare in un esame delle urine isolato la presenza di ematuria, che può essere dovuta in tal caso a mestruazioni, malattia virale, allergia, esercizio fisico o lieve trauma. L'esame annuale delle urine di un gruppo di soldati, ripetuto per 10 anni, ha rilevato un'incidenza di ematuria del 38%. Tuttavia, un'ematuria persistente o marcata (più di 3 GR per campo ad alto ingrandimento in tre analisi dell'urina, oppure più di 100 GR in un'unica occasione o macroematuria) è risultata essere associata a significative lesioni renali o delle vie urinarie nel 9,1% dei casi. Anche i pazienti sottoposti a terapia anticoagulante cronica dovrebbero essere sottoposti a indagini adeguate, come indicato nella figura 45-2. L'incidenza di neoplasie urogenitali nei pazienti con ematuria isolata indolore (GR non dismorfici) aumenta con l'età. Le neoplasie sono rare nella popolazione pediatrica e in questi casi è più probabile che un'ematuria isolata sia "idiopatica" o associata ad anomalie congenite. L'ematuria accompagnata da leucocituria e batteriuria configura il quadro tipico di un'infezione, che deve essere trattata con antibiotici dopo le opportune colture. La cistite acuta e l'uretrite possono causare macroematuria nelle femmine. Anche l'ipercalciuria e l'iperuricosuria sono fattori di rischio per ematuria isolata altrimenti inspiegabile, sia nei bambini sia negli adulti. In alcuni di questi pazienti (50-60%) si può eliminare la microematuria riducendo l'escrezione di calcio e di acido urico con una dieta opportuna.

La *microematuria isolata* può essere una manifestazione di malattia glomerulare. I GR di origine glomerulare appaiono spesso dismorfici all'esame con il microscopio a contrasto di fase. Morfologie irregolari dei GR possono anche essere causate da variazioni del pH e dell'osmolarità che si realizzano lungo la porzione distale del nefrone. Esiste tuttavia una considerevole variabilità soggettiva nella classificazione dei GR dismorfici. Le cause più comuni di ematuria glomerulare isolata sono la nefropatia da depositi mesangiali di IgA, la nefrite ereditaria e la malattia delle membrane basali sottili. La nefropatia da depositi mesangiali di IgA e la nefrite ereditaria possono dar luogo a macroematuria episodica. Nei pazienti con nefrite ereditaria è spesso presente una familiarità per insufficienza renale cronica e i pazienti affetti da malattia da membrane sottili hanno spesso familiari con microematuria. Per una diagnosi di certezza di queste malattie, che sono trattate più in dettaglio nel capitolo 277, è necessaria la biopsia renale.

La presenza di ematuria con GR dismorfici, cilindri eritrocitari ed escrezione proteica superiore a 500 mg/die consente di porre diagnosi di glomerulonefrite. I cilindri dei GR si formano per l'ingresso di GR nella preurina tubulare e il loro intrappolamento in uno stampo cilindrico costituito da proteina di Tamm-Horsfall allo stato colloidale. Anche in assenza di iperzotemia, questi pazienti devono essere sottoposti a indagini ematochimiche e a biopsia renale, come indicato nella figura 45-2.

La *leucocituria isolata* è poco frequente perché le reazioni infiammatorie delle vie urinarie o del rene si associano anche a ematuria. La presenza di batteri è indicativa di infezione; la presenza di cilindri di GB e batteri è indicativa di pielonefrite. Si possono osservare GB e/o cilindri di GB nelle nefropatie tubulointerstiziali, come la nefrite interstiziale, il lupus eritematoso sistemico e il rigetto cronico del trapianto. Nel corso di malattie renali croniche si possono osservare nel sedimento urinario cilindri cellulari degenerati, chiamati *cilindri cerei*. Si ritiene che i *cilindri grossolani* abbiano origine all'interno del lume dei tubuli ingranditi appartenenti a nefroni che sono andati incontro a ipertrofia compensatoria per una riduzione della massa renale (cioè per insufficienza renale cronica). In malattie subdole come la glomerulonefrite cronica con glomerulite attiva persistente, si può osservare un quadro misto di cilindri grossolani (tipico dell'insufficienza renale cronica), cilindri cellulari e GR.

ALTERAZIONI DEL VOLUME DELLE URINE

Il volume urinario varia a seconda dell'introito di liquidi, della funzione renale e delle richieste fisiologiche dell'organismo. Le cause di una escrezione urinaria ridotta (oliguria) o assente (anuria) sono state trattate precedentemente in questo capitolo (vedi "Iperazotemia"). **I meccanismi fisiologici di produzione di acqua libera e di conservazione renale dell'acqua sono trattati nel capitolo 272.**

POLIURIA

È spesso difficile, sulla base della sola anamnesi, distinguere la pollachiuria (minzioni frequenti di piccoli volumi di urina) dalla poliuria (>3 l/die); per tale valutazione è necessaria la raccolta delle urine totali giornaliere (Fig. 45-4). La poliuria è il risultato di due potenziali meccanismi: 1) escrezione

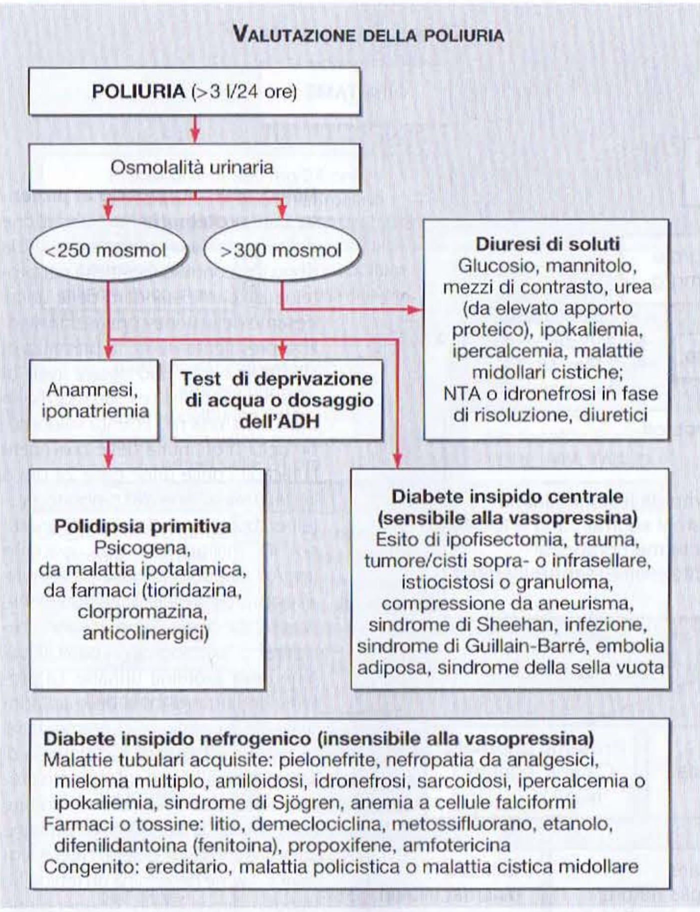


FIGURA 45-4 Approccio al paziente con poliuria. ADH, ormone antidiuretico; NTA, necrosi tubulare acuta.

di soluti non riassorbibili (come glucosio); 2) escrezione di acqua (di solito a causa di un difetto di produzione di ADH o di risposta renale). Per differenziare una diuresi da soluti dalla diuresi acquosa e al fine di determinare se la diuresi sia appropriata alle condizioni cliniche, deve essere determinata l'osmolalità urinaria. Il soggetto sano elimina mediamente 600-800 mosmol/die di soluti, principalmente come urea ed elettroliti. Se la diuresi è maggiore di 3 l/die e l'urina è diluita (<250 mOsmol/l), allora l'escrezione totale di soluti è normale ed è presente diuresi acquosa. Questo quadro può svilupparsi per polidipsia, inappropriata secrezione di vasopressina (diabete insipido centrale) o mancata risposta dei recettori renali alla vasopressina (diabete insipido nefrogenico). Se il volume urinario è >3 l/die e l'osmolalità urinaria è >300 mOsmol/l, allora è chiaramente presente una diuresi osmotica e non si può prescindere dalla ricerca del soluto o dei soluti responsabili.

La filtrazione eccessiva di un soluto scarsamente riassorbito a livello tubulare, come il glucosio, il mannitolo o l'urea, può ridurre il riassorbimento di cloruro di sodio e acqua nel tubulo prossimale e provocarne un'aumentata escrezione con l'urina. Il diabete mellito con glicosuria in condizioni di scarso controllo metabolico è la causa più frequente di diuresi osmotica, con conseguente deficit di volume e ipertonicità del plasma. Dal momento che la concentrazione urinaria di sodio è minore di quella del sangue in queste circostanze, si perde più acqua che sodio e si sviluppa ipernatriemia e iperosmolarità. Una diuresi osmotica iatrogena frequente è dovuta alla somministrazione di mannitolo, mezzi di contrasto radiologici ed elevati supplementi proteici (per via enterale o parenterale), che provocano un aumento di produzione e di escrezione dell'urea. Meno frequentemente, la perdita eccessiva di sodio può essere dovuta a malattie renali cistiche o alla sindrome di Bartter, oppure svilupparsi in corso di malattia tubulointerstiziale (come una necrosi tubulare acuta in fase di risoluzione). In queste malattie, cosiddette sodiodisperdenti, la lesione tubulare è direttamente responsabile di un ridotto riassorbimento di sodio e indirettamente compromette la sensibilità del tubulo all'azione dell'aldosterone. Le perdite di sodio sono di solito lievi e il volume urinario obbligato è <2 l/die (la necrosi tubulare acuta in fase di risoluzione e la poliuria postostruttiva sono eccezioni e si possono associare a marcata natriuresi e poliuria).

La produzione di grandi volumi di urine diluite è indice di polidipsia o di diabete insipido. La polidipsia primitiva può essere dovuta a particolari abitudini, a malattie psichiatriche, a lesione neurologica o a farmaci. In corso di polidipsia volontaria il volume extracellulare è normale o aumentato e i livelli plasmatici di vasopressina sono ridotti perché l'osmolalità plasmatica tende ad avvicinarsi ai valori minimi dell'intervallo di normalità.

Il diabete insipido centrale può essere di natura idiopatica oppure secondario a diverse cause, come esiti di ipofisectomia, traumi o a malattie ipotalamiche neoplastiche, infiammatorie, vascolari o infettive. Il diabete insipido centrale idiopatico è associato a distruzione selettiva dei neuroni secernenti vasopressina dei nuclei sopraottico e paraventricolare e può essere ereditato come carattere autosomico dominante oppure presentarsi spontaneamente. Il diabete insipido nefrogenico può presentarsi in varie situazioni cliniche, come schematizzato nella figura 45-4.

La misura del livello plasmatico di vasopressina è raccomandata come migliore metodo per distinguere il diabete insipido centrale da quello nefrogenico. Alternativamente, il test della sete con somministrazione di vasopressina è in grado di distinguere la polidipsia primitiva dal diabete insipido centrale e nefrogenico. **Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 334.**

BIBLIOGRAFIA

ANDERSON S et al: Renal and systemic manifestations of glomerular disease, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1927–1954

BERL T, VERBALIS J: Pathophysiology of water metabolism, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 857–920

KASISKE BL, KEANE WF: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1107–1150

KHADRA MH et al: A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 163:524, 2000

RODRIGO E et al: Measurement of renal function in pre-ESRD patients. Kidney Int Suppl 80:11, 2002

SASAKI S: Nephrogenic diabetes insipidus: Update of genetic and clinical aspects. Nephrol Dial Transplant 19:1351, 2004

SHRIER RW et al: Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. J Clin Invest 114:5, 2004

46 Alterazioni dei liquidi e degli elettroliti

Gary G. Singer, Barry M. Brenner

SODIO E ACQUA

Composizione dei liquidi corporei L'acqua è il componente principale dell'organismo, rappresentando circa il 60% del peso corporeo nei maschi e il 50% nelle femmine. Questa differenza è attribuibile alle rispettive proporzioni di tessuto adiposo del maschio e della femmina. L'acqua totale corporea è distribuita in due compartimenti principali: il 55-75% è intracellulare (*intracellular fluid*, ICF), mentre il 25-45% è extracellulare (*extracellular fluid*, ECF). L'ECF è ulteriormente suddiviso in compartimento intravascolare (acqua plasmatica) ed extravascolare (interstiziale), in rapporto di 1:3.

La concentrazione di soluti in un liquido è indicata come *osmolalità* del liquido e viene espressa in milliosmoli per chilogrammo di acqua (mosmol/kg). L'acqua attraversa le membrane cellulari per mantenere l'equilibrio osmotico (osmolalità dell'ECF = osmolalità dell'ICF). I soluti od osmoliti extracellulari e intracellulari sono notevolmente diversi per differenze di permeabilità e per presenza di trasportatori e di pompe attive nella membrana cellulare. I principali soluti dell'ECF sono il sodio (Na^+) e gli anioni (Cl^- e HCO_3^-) che lo accompagnano, mentre il potassio (K^+) e gli esteri del fosforo organici (ATP,

creatina fosfato e fosfolipidi) sono gli osmoliti predominanti nell'ICF. I soluti confinati in ciascuno dei due compartimenti determinano l'*osmolalità effettiva* (o *tonicità*) di quel compartimento. Dal momento che lo ione Na^+ è prevalentemente confinato al compartimento extracellulare, il contenuto corporeo totale di Na^+ riflette il volume dell'ECF. Allo stesso modo, lo ione K^+ e gli anioni che lo accompagnano sono prevalentemente confinati nell'ICF e sono necessari per la normale funzione cellulare. Quindi il numero di particelle intracellulari è relativamente stabile e una variazione di osmolalità dell'ICF è di solito dovuta a una variazione del suo contenuto idrico. Tuttavia, in certe situazioni le cellule cerebrali possono modificare la quantità di soluti intracellulari al fine di difendersi da un eccessivo spostamento di acqua. Questo processo di *adattamento osmotico* è importante nella salvaguardia del volume cellulare e si verifica nelle forme croniche di iponatriemia e ipernatriemia. Questo meccanismo adattativo è mediato inizialmente dallo spostamento di K^+ e Na^+ attraverso le membrane cellulari, seguito dalla sintesi, introduzione o estrusione di soluti organici (cosiddetti osmoliti) come l'inositolo, la betaina e la glutamina. In corso di iponatriemia cronica le cellule cerebrali perdono soluti, salvaguardando così il volume cellulare e riducendo i sintomi neurologici. L'opposto avviene durante l'ipernatriemia cronica. Alcuni soluti, come l'urea, non contribuiscono allo spostamento di acqua attraverso le membrane cellulari e vengono perciò chiamati *osmoliti inefficaci*.

Il passaggio di liquido tra lo spazio intravascolare e quello interstiziale avviene attraverso la parete capillare ed è determinato dalle forze di Starling (la pressione idrostatica capillare e la pressione colloido-osmotica). Il gradiente pressorio idrostatico attraverso la parete capillare è maggiore del gradiente di pressione oncotica, favorendo così il passaggio di ultrafiltrato di plasma nello spazio extravascolare. Il rientro di liquido nel compartimento intravascolare avviene attraverso la via linfatica.

Bilancio idrico (vedi anche Cap. 272) L'osmolalità plasmatica normale è 275-290 mosmol/kg ed è mantenuta in un ristretto intervallo da meccanismi capaci di avvertire variazioni di tonicità dell'1-2%. Per mantenere l'omeostasi l'apporto di acqua deve uguagliarne l'escrezione. Alterazioni dell'omeostasi idrica comportano ipo- o ipernatriemia. Nei soggetti normali si ha una perdita obbligata di acqua per via urinaria, per via fecale e per evaporazione dalla cute e dalle vie respiratorie. L'escrezione gastrointestinale è di solito una componente minoritaria dell'eliminazione totale di acqua, a eccezione dei pazienti con vomito o diarrea e dei casi di elevata eliminazione da enterostomia. La perdita di acqua per evaporazione, o perspiratio insensibilis, è importante per la regolazione della temperatura interna corporea. Una perdita renale obbligata di acqua è necessaria per l'escrezione di soluti richiesta dal mantenimento dell'omeostasi. Normalmente devono essere eliminati giornalmente circa 600 mosmol; dal momento che la massima osmolalità urinaria è di 1200 mosmol/kg, è necessario un volume urinario minimo di 500 ml/die per mantenere in pareggio il bilancio dei soluti.

APPORTO IDRICO Lo stimolo principale all'introduzione di acqua è la sete, mediata sia da un aumento dell'osmolalità effettiva sia da una diminuzione del volume dell'ECF o della pressione arteriosa. Gli *osmorecettori*, situati nella regione anterolaterale dell'ipotalamo, sono stimolati da un aumento della osmolalità. Osmoliti inefficaci come l'urea e il glucosio non hanno alcun ruolo nello stimolo della sete. Il livello medio di soglia osmotica per la sete è di circa 295 mosmol/kg e varia tra gli individui. In condizioni normali l'apporto giornaliero di acqua eccede il fabbisogno fisiologico.

ESCREZIONE DI ACQUA L'escrezione di acqua, contrariamente all'apporto, è strettamente regolata da fattori fisiologici. Il regolatore principale dell'escrezione renale di acqua è l'*arginina vasopressina* (AVP, precedentemente chiamata ormone antidiuretico, ADH), un polipeptide sintetizzato a livello dei nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo e secreto dall'ipofisi posteriore. Il legame dell'AVP con i recettori V_2 presenti sulla membrana basolaterale delle cellule principali del tubulo collettore attiva l'adenilciclasi e innesca una sequenza di eventi che porta alla formazione di canali per l'acqua nella membrana luminale. Questi canali per l'acqua, che vengono attivati specificamente dall'AVP, vengono codificati dal gene *acquaporina-2* (Cap. 334). L'effetto risultante è il riassorbimento passivo di acqua secondo un gradiente osmotico dal lume del tubulo collettore all'interstizio midollare ipertonico. Lo stimolo principale alla secrezione di AVP è l'iperosmolalità. Dal momento che i soluti prevalenti nell'ECF sono i sali di Na^+, l'osmolalità effettiva è principalmente determinata dalla concentrazione plasmatica di Na^+. Un suo aumento o diminuzione vengono interpretati dagli osmorecettori ipotalamici come diminuzione o aumento del volume cellulare, da cui consegue, rispettivamente, stimolo o inibizione della secrezione di AVP. La soglia osmotica per la secrezione di AVP è di 280-290 mosmol/kg e la sensibilità del sistema è tale che l'osmolalità plasmatica subisce variazioni non superiori all'1-2%.

Fattori non osmotici che regolano la secrezione di AVP comprendono il *volume effettivo circolante* (*arterioso*), la nausea, il dolore, lo stress, l'ipoglicemia, la gravidanza e numerosi farmaci. La risposta emodinamica è mediata da barorecettori del seno carotideo. La sensibilità di questi recettori è notevolmente minore rispetto a quella degli osmorecettori. Infatti, per stimolare la secrezione di AVP è necessaria una riduzione del volume ematico tale da ridurre la pressione arteriosa media, mentre piccole variazioni del volume circolante hanno scarsi effetti.

Per mantenere l'omeostasi e una normale concentrazione plasmatica di Na^+, l'introduzione di acqua priva di soluti deve comportare l'eliminazione dello stesso volume di acqua priva di elettroliti. Sono necessari tre passaggi affinché il rene elimini un carico di acqua: 1) filtrazione e apporto di acqua (ed elettroliti) ai siti diluenti del nefrone; 2) riassorbimento attivo di Na^+ e Cl^-, e non di acqua, a livello del segmento spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle e, in misura minore, del tratto distale del nefrone; 3) mantenimento di urina diluita grazie all'impermeabilità all'acqua del tubulo collettore in assenza di AVP. Alterazioni di ciascuno di questi passaggi possono compromettere l'escrezione di acqua libera e causare iponatriemia.

Bilancio del sodio Il sodio è attivamente espulso dalle cellule mediante una pompa Na^+-K^+-ATPasi dipendente. Ne risulta che l'85-90% di tutto il sodio è extracellulare e il volume del compartimento extracellulare riflette il contenuto corporeo di Na^+. Meccanismi regolatori fisiologici assicurano che l'eliminazione di Na^+ ne bilanci l'apporto. Se ciò non avviene, si sviluppano condizioni di eccesso o deficit di Na^+ che si manifestano rispettivamente come edemi o ipovolemia. È importante distinguere tra alterazioni dell'osmoregolazione e alterazioni della regolazione del volume, dal momento che il bilancio idrico e quello di Na^+ hanno una regolazione indipendente. Variazioni della concentrazione di Na^+ riflettono di solito un'alterazione dell'omeostasi dell'acqua, mentre alterazioni del contenuto di Na^+ si manifestano come contrazione o espansione del compartimento extracellulare e implicano un'alterazione del bilancio di sodio.

APPORTO DI SODIO La tipica dieta occidentale fornisce giornalmente circa 150 mmol di NaCl, che superano il normale fabbisogno giornaliero. Come è stato detto precedentemente, lo ione Na^+ è il principale catione del compartimento extracellulare. Quindi, l'apporto alimentare di Na^+ comporta un'espansione del volume dell'ECF che, di conseguenza, favorisce un aumento dell'escrezione renale di Na^+ per mantenerne costante il bilancio.

ESCREZIONE DI SODIO (Vedi anche Cap. 272) La regolazione dell'escrezione di Na^+ è multifattoriale e rappresenta il fattore principale per il bilancio di tale ione. Un suo deficit o un suo eccesso si manifestano rispettivamente con una riduzione o un aumento del volume circolante effettivo. Variazioni del volume circolante effettivo tendono a provocare alterazioni parallele del tasso (velocità) di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate, GFR). Il principale meccanismo regolatore che controlla l'escrezione di Na^+ è tuttavia il riassorbimento tubulare di Na^+ e non il GFR. Il sodio filtrato è per circa 2/3 riassorbito nel tubulo contorto prossimale mediante un processo elettroneutrale e isosmotico. Un ulteriore riassorbimento (25-30%) ha luogo nel tratto ascendente dell'ansa di Henle, mediante il *cotrasportatore* Na^+-K^+-$2Cl^-$ apicale, processo attivo e anch'esso elettroneutrale. Il riassorbimento di Na^+ a livello del tubulo contorto distale (5%) è mediato dal *cotrasportatore* Na^+-Cl^--*tiazido-sensibile*. Il riassorbimento finale di Na^+ avviene nei tubuli collettori corticali e midollari e la quantità escreta giornalmente è quasi equivalente alla quantità introdotta.

IPOVOLEMIA

Eziologia La deplezione di volume vera, o ipovolemia, definisce generalmente una condizione caratterizzata da perdita di sale e acqua in eccesso rispetto alla quantità introdotta, il che provoca contrazione del volume dell'ECF. La perdita di Na^+ può essere renale o extrarenale (Tab. 46-1).

PERDITA RENALE Molte situazioni cliniche, compresa la terapia diuretica, possono associarsi a perdite renali eccessive di NaCl e acqua. I diuretici inibiscono meccanismi specifici di riassorbimento del Na^+ a vari livelli del nefrone, con conseguente aumento dell'escrezione urinaria di Na^+. Anche l'aumentata filtrazione di soluti non riassorbiti, come glucosio e urea, può compromettere il riassorbimento tubulare di Na^+ e acqua, provocando diuresi osmotica o diuresi di soluti. Ciò si verifica spesso nel diabete mellito mal controllato sotto il profilo metabolico e nei pazienti che assumono integratori dietetici a elevato tenore proteico. Il mannitolo è un diuretico che provoca diuresi osmotica grazie alla sua impermeabilità attraverso la parete del

TABELLA 46-1 CAUSE DI IPOVOLEMIA

I. Contrazione di volume del compartimento extracellulare
  A. Perdita extrarenale di Na^+
    1. Gastrointestinale (vomito, aspirazione naso gastrica, drenaggi, fistole, diarrea)
    2. Cute/vie respiratorie (perdite insensibili, sudore, ustioni)
    3. Emorragia
  B. Perdita renale di Na^+ e acqua
    1. Diuretici
    2. Diuresi osmotica
    3. Ipoaldosteronismo
    4. Nefropatie sodio disperdenti
  C. Perdita renale di acqua
    1. Diabete insipido (centrale o nefrogenico)
II. Normalità o espansione di volume del compartimento extracellulare
  A. Ridotta gittata cardiaca
    1. Malattie miocardiche, valvolari o pericardiche
  B. Ridistribuzione
    1. Ipoalbuminemia (cirrosi epatica, sindrome nefrosica)
    2. Aumentata permeabilità capillare (pancreatite acuta, ischemia intestinale, rabdomiolisi)
  C. Aumentata capacitanza venosa
    1. Sepsi

tubulo renale. Molte nefropatie tubulari e interstiziali si associano a perdita di Na^+. Perdite renali eccessive di Na^+ e acqua possono verificarsi anche nella fase poliurica della necrosi tubulare acuta (Cap. 273) e in seguito alla rimozione di un'ostruzione bilaterale delle vie urinarie. Infine, il deficit di mineralcorticoidi (ipoaldosteronismo) provoca perdita di sale pur in presenza di una funzione renale intrinseca normale.

Anche un'escrezione renale massiva di acqua può provocare ipovolemia. La contrazione dell'ECF è di solito meno grave, dal momento che due terzi della perdita riguardano il volume intracellulare. Tra le malattie associate a un'eccessiva perdita urinaria di acqua sono compresi il *diabete insipido centrale* e il *diabete insipido nefrogenico*. Queste due patologie sono causate, rispettivamente, da una ridotta secrezione di AVP e da una ridotta sensibilità renale all'AVP e verranno trattate oltre.

PERDITA EXTRARENALE Le cause non renali di ipovolemia comprendono le perdite di liquidi dal canale gastrointestinale, dalla cute e dalle vie respiratorie e quelle dovute ad accumulo in un terzo spazio (ustioni, pancreatite, peritonite). Ogni giorno vengono immessi circa 9 litri di liquidi nel canale gastrointestinale, di cui 2 ingeriti e 7 secreti. Circa il 98% di questo volume viene riassorbito, così che la perdita fecale di liquidi è solo di 100-200 ml/die. Un riassorbimento gastrointestinale compromesso o un'aumentata secrezione provoca deplezione di volume. Dal momento che le secrezioni gastriche hanno un pH basso (elevata concentrazione di H^+) e quelle biliari, pancreatiche e intestinali sono alcaline (elevata concentrazione di HCO_3^-), il vomito e la diarrea sono spesso accompagnati, rispettivamente, da alcalosi metabolica e da acidosi metabolica.

L'evaporazione di acqua dalla cute e dalle vie respiratorie contribuisce alla termoregolazione. Questa *perspiratio insensibilis* ammonta a 500 ml/die. In corso di stati febbrili, esposizione prolungata al calore o attività fisica, l'aumentata perdita di acqua e sale dalla cute sotto forma di sudore può risultare importante e provocare deplezione di volume. La normale concentrazione di Na^+ nel sudore è di 20-50 mmol/l e si riduce, per azione dell'aldosterone, durante sudorazione profusa. Dal momento che il sudore è un secreto ipotonico, la perdita di acqua supera la perdita di Na^+. Il deficit di acqua viene limitato dall'aumento della sete, ma il protrarsi della perdita di Na^+ si manifesta come ipovolemia. L'aumento della perdita di acqua per evaporazione dalle vie respiratorie può essere secondario a iperventilazione, soprattutto nei pazienti febbrili in ventilazione assistita.

Alcuni quadri patologici comportano sequestro di liquido in un *terzo spazio*. Con questo termine si definisce un compartimento extracellulare non in equilibrio con l'ECF e neppure con l'ICF. Il liquido appare effettivamente svincolato dall'ECF, come se fosse stato perso, e può provocare ipovolemia. Esempi di terzo spazio comprendono il lume intestinale in presenza di occlusione intestinale, il tessuto sottocutaneo nelle ustioni gravi, lo spazio retroperitoneale nella pancreatite acuta e la cavità peritoneale nella peritonite. Infine, si può sviluppare deplezione di volume in corso di emorragia grave di qualsiasi origine.

Fisiopatologia La contrazione del volume dell'ECF si presenta con un ridotto volume plasmatico e con ipotensione. L'ipotensione è dovuta a ridotto ritorno venoso (precarico) e diminuita portata cardiaca; questa innesca una risposta da parte dei barorecettori del seno carotideo e dell'arco aortico e porta all'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina. L'effetto finale è di mantenere costante la pressione arteriosa media e le perfusioni cerebrale e coronarica. La risposta renale, invece, differisce da quella vascolare in quanto tende a ripristinare il volume dell'ECF riducendo il GFR e il carico di Na^+ filtrato e soprattutto tende a promuovere il riassorbimento tubulare di Na^+. L'aumento del tono simpatico, causando vasocostrizione preferenziale dell'arteriola afferente, aumenta il riassorbimento prossimale di Na^+ e riduce il GFR. Il sodio è riassorbito anche dal tubulo contorto prossimale in risposta a un aumento dell'angiotensina II e all'alterata emodinamica nei capillari peritubulari (ridotta pressione idrostatica e aumentata pressione oncotica). L'aumentato riassorbimento di Na^+ da parte del tubulo collettore è una componente importante della risposta renale alla contrazione del volume dell'ECF. Ciò si verifica in risposta all'aumentata secrezione di *aldosterone* e AVP e alla ridotta secrezione di *peptide natriuretico atriale*.

Caratteristiche cliniche Un'anamnesi accurata è spesso utile per determinare l'eziologia della contrazione di volume del compartimento extracellulare (per es., vomito, diarrea, poliuria, sudorazione profusa). I sintomi sono per lo più non specifici e secondari alle alterazioni elettrolitiche e all'ipoperfusione tissutale e comprendono astenia, affaticabilità, crampi muscolari, sete e instabilità pressoria ortostatica. Livelli più gravi di contrazione del volume possono comportare ischemia degli organi, che può manifestarsi come oliguria, cianosi, dolore addominale o toracico e confusione o obnubilamento del sensorio. Un ridotto turgore della cute e la secchezza della mucosa orale sono indici non molto affidabili di riduzione dei liquidi interstiziali. Segni di contrazione del volume intravascolare comprendono ridotta pressione venosa giugulare, ipotensione ortostatica e tachicardia ortostatica. Perdite più rilevanti di liquidi o sviluppatesi acutamente provocano shock ipovolemico, che si presenta con ipotensione, tachicardia, vasocostrizione periferica e ipoperfusione (cianosi, estremità umide e fredde, oliguria e alterazione dello stato mentale).

Diagnosi L'anamnesi e l'esame obiettivo approfonditi sono in genere sufficienti per diagnosticare la causa dell'ipovolemia. I dati di laboratorio confermano e sostengono la diagnosi clinica. Le concentrazioni plasmatiche di azoto ureico ematico (*blood urea nitrogen*, BUN) e di creatinina tendono a essere elevate, indicando un ridotto GFR. Normalmente il rapporto BUN/creatinina è di circa 10:1. Tuttavia, nell'*iperazotemia prerenale* l'ipovolemia provoca un aumento del riassorbimento dell'urea e un aumento proporzionalmente maggiore dell'urea rispetto alla creatinina plasmatica e, quindi, un rapporto BUN/creatinina di 20:1 o maggiore. Un aumento del BUN (rispetto alla creatinina) può essere dovuto anche a una sua aumentata produzione, come si verifica nell'iperalimentazione (ad alto contenuto proteico), nella terapia con glucocorticoidi e nei sanguinamenti gastrointestinali.

La risposta adeguata all'ipovolemia è rappresentata da un aumento del riassorbimento renale di Na^+ e acqua che si riflette sulla composizione urinaria. Quindi, la concentrazione urinaria di Na^+ dovrebbe scendere di solito al di sotto di 20 mmol/l, tranne che in situazioni di compromesso riassorbimento di Na^+, come nella necrosi tubulare acuta (Cap. 273). Un'altra eccezione è l'ipovolemia secondaria a vomito, poiché l'alcalosi metabolica a esso associata e l'aumento dello ione HCO_3^- filtrato compromettono il riassorbimento prossimale di Na^+. In questo caso il Cl^- urinario è basso (inferiore a 20 mmol/l). Nei pazienti ipovolemici l'osmolalità e il peso specifico dell'urina sono generalmente superiori, rispettivamente, a 450 mosmol/kg e 1.015, indicando un'aumentata secrezione di AVP. Tuttavia, nei casi di ipovolemia secondaria a diabete insipido l'osmolalità urinaria e il peso specifico sono indicativi di un'inappropriata diluizione urinaria.

T IPOVOLEMIA

Gli obiettivi della terapia sono ristabilire il volume normale con liquidi dalla composizione simile a quelli persi e rimpiazzare le perdite in corso. Segni e sintomi, compresa la perdita di peso, possono aiutare a determinare il grado di perdita di volume e devono essere controllati nel tempo per valutare la risposta alla terapia. Una riduzione di volume lieve può essere corretta per via orale. Ipovolemie più gravi necessitano di terapia endovenosa. Una soluzione fisiologica isotonica o normale (NaCl allo 0,9% o 154 mmol/l di Na^+) rappresenta la terapia di scelta nei pazienti normonatriemici e nella maggior parte di quelli lievemente iponatriemici e dovrebbe essere inizialmente somministrata a pazienti con ipotensione o shock. L'ipernatriemia indica che è stata persa proporzionalmente più acqua che Na^+, quindi la sua correzione richiederà una soluzione ipotonica, ovvero di concentrazione pari a metà di quella normale (NaCl allo 0,45% o 77 mmol/l di Na^+), oppure glucosio al 5% in acqua. Pazienti con importanti emorragie, anemia o deplezione del volume intravascolare possono aver bisogno di emotrasfusioni o di soluzioni contenenti colloidi (albumi-

na, destrano). L'ipokaliemia può essere presente fin dall'inizio o può svilupparsi in seguito ad aumentata escrezione urinaria di K^+; questa deve essere corretta aggiungendo appropriate quantità di cloruro di potassio (KCl) alle soluzioni per infusione.

IPONATRIEMIA

Eziologia Una concentrazione plasmatica di Na^+ <135 mmol/l è di solito indice di uno stato di bassa tonicità. Tuttavia, l'osmolalità plasmatica può essere normale o elevata in alcuni casi di iponatriemia. Un'iponatriemia isotonica o lievemente ipotonica può svilupparsi come complicanza della resezione transuretrale della prostata o di lesioni vescicali, poiché in seguito a irrigazione vescicale possono venire assorbiti consistenti volumi di soluzioni isoosmotiche (mannitolo) o ipoosmotiche (sorbitolo o glicina), provocando iponatriemia da diluizione. Il metabolismo del sorbitolo e della glicina a CO_2 e acqua può portare a ipotonicità se i liquidi e i soluti accumulati non vengono escreti rapidamente. Un'iponatriemia ipertonica è dovuta di solito a iperglicemia o talvolta alla somministrazione endovenosa di mannitolo. Un deficit relativo di insulina provoca un'impermeabilizzazione al glucosio dei miociti. Quindi, in corso di diabete mellito con scarso controllo metabolico, il glucosio diviene un osmolita efficace e trascina l'acqua all'esterno delle cellule muscolari, con conseguente iponatriemia. La concentrazione plasmatica di Na^+ si riduce di 1,4 mmol/l per ogni aumento di 100 mg/dl della concentrazione plasmatica di glucosio.

La maggior parte delle cause di iponatriemia è associata a bassa osmolalità plasmatica (Tab. 46-2). In generale l'iponatriemia ipoosmolare è dovuta a un primitivo aumento di acqua (e secondaria perdita di Na^+) oppure a una primitiva perdita di Na^+ (e secondario aumento di acqua). L'iponatriemia non accompagnata da ritenzione idrica e non dovuta a infusione di liquidi ipotonici è di solito associata a shock ipovolemico causato da grave deficit di sodio e fuoriuscita di acqua dalle cellule. La contrazione del volume dell'ECF stimola la sete e la secrezione di AVP. L'aumentato apporto idrico e la ridotta escrezione renale provocano iponatriemia. È importante notare che l'*iponatriemia indotta da diuretici* è quasi sempre dovuta ai tiazidici. I diuretici dell'ansa riducono la tonicità dell'interstizio midollare e riducono la capacità di concentrazione massimale urinaria. Ciò limita la possibilità dell'AVP di stimolare la ritenzione di acqua. I tiazidici, invece, provocano allo stesso tempo deplezione di Na^+ e K^+ e ritenzione idrica mediata dall'AVP. L'iponatriemia può anche verificarsi per un processo di *desalinizzazione*. Ciò si verifica allorquando la tonicità delle urine (somma delle concentrazioni di Na^+ e K^+) eccede quella dei liquidi somministrati per via endovenosa (compresa la soluzione fisiologica isotonica). Questo meccanismo rende ragione di alcuni casi di iponatriemia postoperatoria acuta e di perdita cerebrale di sodio dopo interventi neurochirurghici.

L'iponatriemia con espansione del volume dell'ECF è di solito associata alla presenza di edemi, per esempio in corso di insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi epatica e sindrome nefrosica. Queste malattie hanno in comune una riduzione del volume arterioso circolante effettivo che provoca

TABELLA 46-2 CAUSE DI IPONATRIEMIA

I. Pseudoiponatriemia
  A. Osmolalità plasmatica normale
    1. Iperlipidemia
    2. Iperproteinemia
    3. Resezione transuretrale di tumore prostatico/vescicale
  B. Aumento dell'osmolalità plasmatica
    1. Iperglicemia
    2. Mannitolo
II. Iponatriemia ipo-osmolare
  A. Perdita primitiva di Na^+ (aumento secondario di acqua)
    1. Perdite tegumentarie: sudorazione, ustioni
    2. Perdite gastrointestinali: vomito, drenaggio, fistole, ostruzione, diarrea
    3. Perdite renali: diuretici, diuresi osmotica, ipoaldosteronismo, nefropatia sodiodisperdente, diuresi postostruttiva, necrosi tubulare acuta non oligurica
  B. Aumento primitivo di acqua (perdita secondaria di Na^+)
    1. Polidipsia primitiva
    2. Apporto ridotto di soluti (per es., potomania di birra)
    3. Secrezione di AVP dovuta a dolore, nausea, farmaci
    4. Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico
    5. Deficit di glucocorticoidi
    6. Ipotiroidismo
    7. Insufficienza renale cronica
  C. Aumento primitivo di Na^+ (minore dell'aumento secondario dell'acqua)
    1. Insufficienza cardiaca
    2. Cirrosi epatica
    3. Sindrome nefrosica

aumento della sete e dei livelli di AVP. Fattori aggiuntivi che compromettono l'escrezione di acqua indipendentemente dai soluti comprendono un ridotto GFR, un ridotto apporto di ultrafiltrato ai siti diluenti (a causa di un aumento del riassorbimento prossimale di Na^+ e acqua) e la terapia diuretica. Spesso il grado di iponatriemia è correlato alla gravità della malattia sottostante e rappresenta un importante fattore prognostico. L'insufficienza renale acuta e cronica con oliguria può essere associata a iponatriemia se l'apporto idrico ne eccede la capacità di eliminazione.

L'iponatriemia in assenza di contrazione del volume dell'ECF e del volume circolante effettivo o da insufficienza renale è di solito causata da un aumento della secrezione di AVP e da una conseguente ridotta escrezione di acqua. Dal momento che il solo aumento dell'AVP non è di solito sufficiente perché si sviluppi iponatriemia, è necessario che vi sia assunzione o somministrazione di acqua. Questa malattia, chiamata comunemente *sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico* (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH), è la causa più comune di iponatriemia normovolemica ed è dovuta alla secrezione eccessiva di AVP dall'ipofisi posteriore o da una sede di produzione ectopica (Cap. 334). L'escrezione renale di acqua libera è compromessa, mentre la regolazione del bilancio dello ione Na^+ rimane inalterata. Le cause più comuni di SIADH comprendono malattie neuropsichiatriche e malattie polmonari, tumori maligni, interventi chirurgici importanti (dolore postoperatorio) e farmaci. Il dolore intenso e la nausea sono stimoli fisiologici per la secrezione di AVP; essi risultano inappropriati in assenza di ipovolemia o di iperosmolalità. In base all'andamento della secrezione di AVP è possibile classificare la SIADH in quattro sottotipi: 1) secrezione autonoma e incostante di AVP (produzione ectopica); 2) normale regolazione della secrezione di AVP, ma con soglia osmotica ridotta, da *riposizionamento dell'osmostato* (cachessia, denutrizione); 3) normale risposta secretiva di AVP all'iperosmolalità, ma mancata soppressione completa in corrispondenza di bassi livelli di osmolalità (sezione incompleta del peduncolo ipofisario); 4) secrezione normale di AVP, ma con aumentata sensibilità alla sua azione, oppure secrezione di altri fattori antidiuretici (evenienze rare). Nei pazienti affetti da una sindrome nefrogenica di inappropriata antidiuresi sono presenti reperti clinici e di laboratorio consensuali a una SIADH, ma con livelli indosabili di AVP. È stato ipotizzato che tale alterazione sia dovuta a mutazioni con guadagno di funzione a carico del recettore V2.

L'iponatriemia può essere causata da iperincrezioni o deficit ormonali. L'insufficienza surrenale (Cap. 336) e l'ipotiroidismo (Cap. 335) possono presentarsi con iponatriemia e non devono essere confusi con la SIADH. Sebbene il deficit di mineralocorticoidi possa contribuire all'iponatriemia dell'insufficienza surrenale, è il deficit di cortisolo che provoca ipersecrezione di AVP sia indirettamente (in seguito alla deplezione di volume) sia direttamente (per cosecrezione con il CFR, l'ormone stimolante la secrezione di corticotropina). I meccanismi attraverso i quali l'ipotiroidismo provoca iponatriemia comprendono una riduzione della portata cardiaca e del GFR e un aumento della secrezione di AVP in risposta a stimoli emodinamici.

Infine, l'iponatriemia può presentarsi in assenza di AVP o di insufficienza renale se il rene è incapace di eliminare il carico idrico alimentare. Nella polidipsia primitiva o psicogena l'introduzione compulsiva di acqua può superare la pur elevata capacità escretoria renale, che normalmente raggiunge livelli di 12 l/die (Cap. 334). Questi pazienti sono affetti spesso da malattie psichiatriche e sono sottoposti a terapia farmacologica, per esempio con fenotiazine, che aumentano la percezione della sete causando secchezza delle fauci. L'escrezione massimale di urina è funzione dell'osmolalità urinaria minima ottenibile e dell'eliminazione obbligata di soluti. Il metabolismo di un'alimentazione normale genera circa 600 mosmol/die, mentre nell'uomo l'osmolalità urinaria minima è di 50 mosmol/kg. Ne consegue che la massima escrezione giornaliera di urina sarà di circa 12 litri (600 : 50 = 12). Un'escrezione di soluti maggiore di 750 mosmol/die è per definizione una *diuresi osmotica*. Una dieta a basso contenuto proteico può comportare una riduzione dei soluti da eliminare fino a 250 mosmol/die, che si traduce in un'eliminazione urinaria massimale di 5 litri/die per livelli di osmolalità minima urinaria di 50 mosmol/kg. I bevitori di birra hanno tipicamente una dieta povera di proteine e di elettroliti, mentre introducono elevati volumi di liquido (birra) che possono superare la capacità escretoria renale e provocare iponatriemia. Questo fenomeno è chiamato *potomania da birra*.

Caratteristiche cliniche Le manifestazioni cliniche dell'iponatriemia sono legate allo spostamento osmotico dell'acqua che provoca aumento del volume dell'ICF, specialmente rigonfiamento delle cellule cerebrali, cioè edema cerebrale. Pertanto, i sintomi sono principalmente neurologici e la loro gravità dipende dalla riduzione assoluta della concentrazione plasmatica di Na^+ e dalla rapidità con cui si è sviluppata. I pazienti possono essere asintomatici o lamentare nausea e malessere. Riducendosi la concentrazione plasmatica di

Na^+, i sintomi peggiorano e compaiono cefalea, sonnolenza, confusione e obnubilamento del sensorio. Di solito non si verificano stato stuporoso, convulsioni e coma, a meno che la concentrazione plasmatica di Na^+ scenda acutamente al di sotto di 120 mmol/l oppure diminuisca rapidamente. Come precedentemente detto, nell'iponatriemia cronica si stabiliscono meccanismi compensatori che proteggono il volume cellulare. La perdita di Na^+ e K^+ dalle cellule cerebrali, seguita da quella degli osmoliti organici, riduce il rigonfiamento cerebrale grazie allo spostamento di acqua (dall'ICF all'ECF). L'effetto finale è la riduzione dell'edema cerebrale e dei sintomi relativi.

Diagnosi (Fig. 46-1) L'iponatriemia non è una malattia, bensì la manifestazione di molte malattie. La malattia di base può essere spesso diagnosticata con un'anamnesi accurata e un esame obiettivo che includa una valutazione dello stato dell'ECF e del volume circolante effettivo. La diagnosi differenziale di un quadro caratterizzato da iponatriemia, volume dell'ECF aumentato e volume circolante effettivo ridotto deve comprendere l'insufficienza cardiaca congestizia, la cirrosi epatica e la sindrome nefrosica. L'ipotiroidismo e l'insufficienza surrenale si presentano con un volume del compartimento extracellulare pressoché normale e una riduzione del volume arterioso circolante effettivo. Tutte queste malattie hanno segni e sintomi caratteristici. I pazienti con SIADH presentano di solito un volume normale.

Quattro indagini di laboratorio forniscono spesso informazioni utili e restringono il campo della diagnosi differenziale dell'iponatriemia: 1) l'osmolalità plasmatica; 2) l'osmolalità urinaria; 3) la concentrazione urinaria di Na^+; 4) la concentrazione urinaria di K^+. Dal momento che l'osmolalità del compartimento extracellulare è determinata principalmente dalla concentrazione di Na^+, molti pazienti con iponatriemia hanno una ridotta osmolalità plasmatica. Un'appropriata risposta renale all'ipo-osmolalità è l'escrezione di un volume massimale di urine diluite, cioè con osmolalità urinaria e peso specifico inferiori, rispettivamente, a 100 mosmol/kg e 1,003. Questo si verifica nei pazienti con polidipsia primitiva. L'assenza di urina diluita indica una compromissione della capacità di eliminare acqua libera (priva di soluti) dovuta all'azione dell'AVP sul rene. La secrezione di AVP può rappresentare una risposta fisiologica a stimoli emodinamici oppure risultare inappropriata in presenza di iponatriemia e volemia normale. Dal momento che il Na^+ è il principale catione dell'ECF ed è pressoché totalmente confinato in questo compartimento, la contrazione del volume dell'ECF rappresenta un deficit del contenuto totale di Na^+ dell'organismo. Quindi la deplezione di volume in pazienti con funzione renale normale provoca un aumento del riassorbimento tubulare di Na^+ e una concentrazione urinaria di Na^+ <20 mmol/l. Il riscontro di una concentrazione urinaria di Na^+ >20 mmol/l, in pazienti con iponatriemia e ipovolemia, indica la presenza di nefropatia sodiodisperdente o di terapia diuretica, di ipoaldosteronismo o, talvolta, di vomito. Durante la valutazione della risposta alla terapia, sia l'osmolalità urinaria sia la concentrazione urinaria di Na^+ devono essere controllate ripetutamente.

La SIADH è caratterizzata da iponatriemia ipoosmotica in presenza di urina inappropriatamente concentrata (osmolalità urinaria >100 mosmol/kg). I pazienti sono tipicamente normovolemici e hanno un normale bilancio di Na^+. Essi tendono a presentare una lieve espansione del volume a causa della ritenzione idrica e hanno un tasso di escrezione urinaria di Na^+ che corrisponde al suo apporto alimentare (concentrazione urinaria di Na^+ >40 mmol/l). Per definizione, questi pazienti hanno una funzione renale, surrenale e tiroidea normale e, di solito, anche un equilibrio acido-base e un bilancio di K^+ normale. La SIADH è spesso associata a ipouricemia per l'elevata eliminazione urinaria di acido urico provocata dall'espansione del volume. Al contrario, i pazienti ipovolemici tendono a essere iperuricemici a causa dell'elevato riassorbimento prossimale di acido urico.

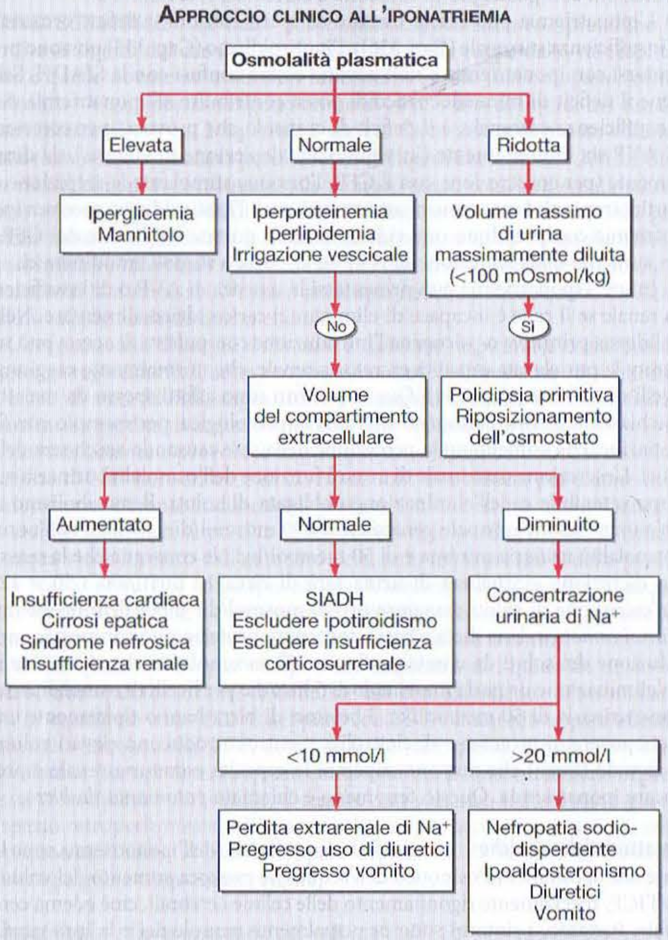


FIGURA 46-1 Approccio clinico al paziente con iponatriemia. SIADH, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico.

T IPONATRIEMIA

L'obiettivo della terapia è duplice: 1) elevare la concentrazione plasmatica di Na^+ riducendo l'apporto idrico e stimolando l'eliminazione di acqua; 2) risolvere la malattia primitiva responsabile dell'alterazione della concentrazione sodica. L'iponatriemia lieve asintomatica solitamente è di scarsa importanza dal punto di vista clinico e non richiede alcun trattamento. La gestione dell'iponatriemia asintomatica associata a contrazione del volume dell'ECF prevede la somministrazione di NA^+, in genere sotto forma di soluzione fisiologica isotonica. L'effetto diretto della somministrazione di NaCl sulla concentrazione plasmatica del NA^+ è scarso. Tuttavia, il ripristino dell'euvolemia annulla lo stimolo emodinamico al rilascio di AVP e permette l'escrezione dell'acqua presente in eccesso rispetto ai soluti. L'iponatriemia associata agli stati edematosi riflette la gravità della patologia sottostante ed è solitamente asintomatica. Tali pazienti presentano un aumento dell'acqua totale corporea che è superiore all'aumento del contenuto corporeo totale di NA^+. La terapia prevede la restrizione sodica e dell'apporto idrico, la correzione dell'ipopotassiemia e misure utili a facilitare la perdita di acqua in eccesso rispetto al NA^+. Quest'ultima misura può richiedere l'utilizzo di diuretici dell'ansa e la restituzione (reinfusione) al paziente di una parte della perdita urinaria di NA^+ per assicurare un'escrezione netta di acqua libera, ovvero priva di soluti. L'apporto idrico con la dieta deve essere inferiore all'escrezione urinaria. La correzione del deficit di K^+ può causare un aumento della concentrazione di Na^+, favorendo lo spostamento del sodio dal compartimento intracellulare a quello extracellulare in concomitanza con l'ingresso del potassio nelle cellule. La restrizione idrica rappresenta anch'essa una componente dell'approccio terapeutico all'iponatriemia associata a polidipsia, insufficienza renale e SIADH (Cap. 334). Il recente sviluppo di antagonisti non peptidici della vasopressina ha permesso un nuovo trattamento selettivo per l'iponatriemia in condizioni sia di euvolemia sia di ipervolemia.

La velocità con cui va corretta l'iponatriemia dipende dall'assenza o dalla presenza di anomalie neurologiche. Queste sono, a loro volta, correlate alla rapidità di sviluppo e all'entità della riduzione della concentrazione plasmatica di NA^+. Nei pazienti asintomatici la concentrazione plasmatica di NA^+ deve essere aumentata di non più di 0,5-1 mmol/l/ora e di non meno di 10-12 mmol/l/24 ore. L'iponatriemia acuta o grave (concentrazione sodica plasmatica <110-115 mmol/l) solitamente si manifesta con alterazioni mentali e/o convulsioni e richiede una correzione più rapida. L'iponatriemia grave sintomatica va trattata con soluzione salina ipertonica e la concentrazione plasmatica di NA^+ può essere aumentata di 1-2 mmol/l/ora per le prime 3-4 ore o fino a quando non si arrestino le convulsioni. La concentrazione plasmatica di sodio, anche in questi casi, non dovrebbe aumentare di più di 12 mmol/l nelle prime 24 ore. La quantità di NA^+ necessaria per aumentarne la concentrazione plasmatica a un livello predeterminato può essere calcolata moltiplicando il deficit della concentrazione plasmatica di NA^+ per l'acqua totale corporea.

In condizioni normali, l'acqua totale corporea rappresenta il 50% del peso corporeo nella donna e il 60% del peso corporeo nell'uomo. Pertanto, al fine di aumentare la concentrazione plasmatica di NA^+ da 105 a 115 mmol/l in un uomo di 70 kg di peso occorre somministrare 420 mmol $(115 - 105) \times 70 \times 0{,}6)$ di NA^+. Il rischio legato a una correzione troppo rapida dell'iponatriemia è rappresentato dallo sviluppo di una *sindrome da demielinizzazione osmotica* (*osmotic demyelination syndrome*, ODS). Si tratta di un'anomalia neurologica caratterizzata da paralisi flaccida, disartria e disfagia. La diagnosi solitamente viene sospettata clinicamente e può essere confermata con un'idonea valutazione neuroradiologica. Non esiste alcun trattamento specifico per questo disturbo, che peraltro è associato a morbilità

e mortalità significative. I pazienti con iponatriemia cronica sono i più suscettibili allo sviluppo di ODS, dal momento che in questi casi il volume cellulare cerebrale è tornato a livelli pressoché normali come risultato dei meccanismi compensatori osmotici precedentemente descritti. Pertanto, la somministrazione di soluzione salina ipertonica a tali soggetti può determinare un repentino shock osmotico con disidratazione delle cellule cerebrali. Oltre alla correzione eccessiva o eccessivamente rapida dell'iponatriemia, altri fattori di rischio per la ODS sono la presenza di un precedente danno cerebrale tossico, l'ipopotassiemia e la malnutrizione (specialmente le forme secondarie ad alcolismo). Anche la restrizione idrica nei soggetti con polidipsia primaria e la terapia endovenosa con soluzione salina nei pazienti con contrazione del volume extracellulare possono portare a una correzione eccessivamente rapida dell'iponatriemia come risultato della soppressione del rilascio di AVP e della rapida perdita di acqua con le urine. Tale effetto può essere evitato somministrando acqua o utilizzando un analogo dell'AVP per rallentare il tasso di escrezione di acqua libera. **Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 334.**

IPERNATRIEMIA

Eziologia Si definisce ipernatriemia una concentrazione plasmatica di Na^+ superiore a 145 mmol/l. Dal momento che il Na^+ e gli anioni a esso legati sono i principali osmoliti efficaci dell'ECF, l'ipernatriemia è una condizione di iperosmolalità. Dal momento che il numero di particelle dell'ICF è fisso, il mantenimento dell'equilibrio osmotico in corso di ipernatriemia causa una contrazione del volume dei liquidi intracellulari. L'ipernatriemia può essere dovuta a un aumento primitivo di Na^+ o a un deficit primitivo di acqua. Le due componenti indicative di una risposta appropriata all'ipernatriemia sono rappresentate da un aumentato apporto idrico stimolato dalla sete e dall'escrezione di un volume minimo di urina massimamente concentrata, come riflesso della secrezione di AVP in risposta allo stimolo osmotico.

In pratica, la maggioranza dei casi di ipernatriemia è il risultato di una perdita di acqua. Dal momento che l'acqua è distribuita tra l'ICF e l'ECF in rapporto di 2:1, una certa quantità di acqua libera da soluti che viene perduta comporterà una riduzione due volte maggiore dell'ICF rispetto all'ECF. Si considerino, per esempio, tre situazioni: la perdita di 1 litro di acqua, la perdita di 1 litro di soluzione isotonica e la perdita di 1 litro di soluzione salina emitonica. Se viene perso un litro di acqua, il volume dell'ICF si riduce di 667 ml, mentre quello dell'ECF di solo 333 ml. Dal momento che lo ione Na^+ è ampiamente limitato all'ECF, questo si ridurrà di 1 litro se il liquido perso è isoosmotico. Un litro in soluzione metà-isotonica equivale a 500 ml di acqua (un terzo nell'ECF e due terzi nell'ICF) più 500 ml di soluzione fisiologica isotonica (interamente nell'ECF). Quindi la perdita di 1 litro di soluzione fisiologica emitonica (con osmolalità pari a metà di quella della soluzione fisiologica) riduce il volume dei due compartimenti di 667 e 333 ml rispettivamente.

Il grado di iperosmolalità è tipicamente lieve, a meno che non sia alterato il meccanismo della sete o limitato l'accesso all'acqua. Quest'ultimo caso si presenta nei bambini, nei portatori di handicap e in pazienti con disturbi mentali nel periodo postoperatorio e nei pazienti intubati nelle unità di terapia intensiva. In rare occasioni la mancanza di sete può essere dovuta a *ipodipsia primitiva*. Ciò si verifica come conseguenza di lesioni che coinvolgono gli osmocettori ipotalamici che controllano la sete e tende ad associarsi ad alterata regolazione osmotica della secrezione di AVP. L'ipodipsia primitiva può essere dovuta a malattie granulomatose, occlusioni vascolari e tumori. Un sottotipo di ipernatriemia ipodipsica, indicato come *ipernatriemia essenziale*, non risponde all'apporto forzato di acqua. Ciò sembra derivare da un'alterazione degli osmocettori, con il risultato che la secrezione di AVP è regolata indipendentemente dall'osmolalità. Quindi, l'effetto emodinamico del carico idrico provoca inibizione della secrezione di AVP ed escrezione di urine diluite.

L'origine della perdita di acqua può essere renale o extrarenale. La perdita di acqua di origine non renale può essere dovuta a evaporazione dalla cute e dalle vie respiratorie (perspiratio insensibilis) o dal canale gastrointestinale. La perspiratio insensibilis aumenta in presenza di febbre, lavoro fisico, esposizione al calore e ustioni gravi, nonché nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica. Inoltre, la concentrazione di Na^+ nel sudore diminuisce in corso di sudorazione profusa, aumentando così la perdita di acqua priva di soluti. La diarrea è la causa più comune di ipernatriemia da perdita gastrointestinale. In particolare, la diarrea osmotica (indotta da lattulosio, sorbitolo o malassorbimento di carboidrati) e le gastroenteriti virali provocano perdita di acqua in eccesso rispetto a quella di Na^+ e K^+. Al contrario, le diarree secretorie (per es., associate a colera, sindrome da carcinoide o VIPomi) sono caratterizzate da osmolalità fecale (due volte la somma delle concentrazioni di Na^+ e K^+) simile a quella plasmatica e si manifestano con contrazione del volume dei liquidi extracellulari e iponatriemia.

La perdita renale è la causa più comune di ipernatriemia ed è dovuta a diuresi osmotica o indotta da farmaci, oppure a diabete insipido (Cap. 334). I diuretici dell'ansa interferiscono con il meccanismo di concentrazione controcorrente e provocano una diuresi iso-osmotica. Di conseguenza, si riduce la tonicità dell'interstizio midollare, limitando così la capacità renale di concentrare le urine. La presenza nel lume tubulare di soluti organici non riassorbibili limita il riassorbimento osmotico di acqua provocando una perdita di acqua in eccesso rispetto a quella di Na^+ e K^+, che viene definita diuresi osmotica. La causa più frequente di diuresi osmotica è l'iperglicemia associata a glicosuria nel diabete mellito con insufficiente controllo glicemico. Anche la somministrazione endovenosa di mannitolo e l'aumentata produzione endogena di urea (dieta a elevato tenore proteico) possono provocare diuresi osmotica.

L'ipernatriemia da perdita urinaria non osmotica di acqua è dovuta di solito a una delle seguenti condizioni: 1) diabete insipido ipotalamico (centrale, neurogeno), caratterizzato da compromessa secrezione di AVP; 2) diabete insipido nefrogenico dovuto a resistenza dell'organo bersaglio (rene) all'azione dell'AVP. La causa più frequente di diabete insipido ipotalamico è la distruzione della neuroipofisi, che si può verificare in seguito a trauma, intervento neurochirurgico, malattie granulomatose, tumori, accidenti vascolari o infezioni. In molti casi il diabete insipido ipotalamico è idiopatico e in alcuni può essere ereditario. La forma familiare della malattia riconosce un'ereditarietà autosomica dominante ed è stata attribuita a una mutazione del gene della propressofisina (precursore dell'AVP). Il diabete insipido nefrogenico può essere sia ereditario sia acquisito. La forma ereditaria è trasmessa come carattere recessivo legato al cromosoma X ed è dovuta a una mutazione del gene del recettore V_2. Anche una mutazione del gene autosomico dell'*aquaporina-2* può causare diabete insipido nefrogenico. Il gene dell'aquaporina-2 codifica per la sintesi delle proteine dei canali dell'acqua che vengono inseriti nella membrana per effetto dello stimolo dell'AVP. Tra le numerose cause di diabete insipido nefrogenico sporadico vi sono farmaci (soprattutto il litio), ipercalcemia, ipopotassiemia e condizioni di ridotta ipertonicità della midollare (per es., nella necrosi papillare o nella diuresi osmotica). Le gravide, durante il secondo o terzo trimestre, possono sviluppare un diabete insipido nefrogenico per eccessiva produzione placentare di vasopressinasi.

Infine, molto raramente, un aumento primitivo di Na^+ può causare ipernatriemia. Questa complicanza può essere dovuta, per esempio, alla somministrazione di soluzioni ipertoniche di NaCl o $NaHCO_3$ per errore, oppure alla sostituzione di zuccheri con sali nelle formule di alimentazione liquide somministrate a pazienti in età pediatrica.

Caratteristiche cliniche Come conseguenza dell'iperosmolalità, l'acqua si sposta all'esterno delle cellule, provocando contrazione del volume dell'ICF. Una riduzione del volume delle cellule cerebrali si associa a un maggior rischio di emorragia subaracnoidea o intracerebrale. I sintomi principali dell'ipernatriemia, quindi, sono di tipo neurologico e comprendono alterazione dello stato mentale, astenia, irritabilità neuromuscolare, deficit neurologici focali e talora coma e convulsioni. I pazienti possono anche lamentare poliuria e sete. Per ragioni ignote, i pazienti con polidipsia da diabete insipido ipotalamico tendono a preferire acqua ghiacciata. Segni e sintomi di deplezione di volume sono spesso presenti in pazienti con anamnesi di sudorazioni profuse, diarrea o diuresi osmotica. Come per l'iponatriemia, la gravità delle manifestazioni cliniche è in relazione con la rapidità e con l'entità dell'elevazione della concentrazione di Na^+ nel plasma. L'ipernatriemia cronica generalmente provoca una sintomatologia meno grave per la presenza di meccanismi compensatori che tendono a salvaguardare il volume delle cellule. Le cellule cerebrali inizialmente acquisiscono sali di Na^+ e K^+ e successivamente accumulano osmoliti organici come l'inositolo. In tal modo il volume del compartimento intracellulare cerebrale viene riportato verso valori normali.

Diagnosi (Fig. 46-2) Un'anamnesi completa e l'esame obiettivo consentono spesso di diagnosticare la causa dell'ipernatriemia. Sintomi e segni rilevanti comprendono la presenza o assenza di sete, la sudorazione profusa, la diarrea, la poliuria e manifestazioni cliniche secondarie alla contrazione del volume dell'ECF. La raccolta dei dati anamnestici deve includere l'elenco di farmaci assunti precedentemente e in concomitanza della visita; l'esame obiettivo non può essere definito completo senza una valutazione dello stato mentale e neurologico. La misura del volume e dell'osmolalità dell'urina è essenziale per valutare l'iperosmolalità. Una risposta renale appropriata all'ipernatriemia è rappresentata dall'eliminazione del volume minimo (500 ml/die) di urina massimamente concentrata (osmolalità urinaria maggiore di 800 mosmol/kg). Questi dati indicano perdite di acqua extrarenali o perdite renali pregresse, oppure somministrazione di soluzioni ipertoniche di sali di Na^+. La presenza di un eccesso primitivo di Na^+ può essere confermata dal riscontro di espansione del volume extracellulare e di natriuresi (concentrazione urinaria di Na^+ superiore a 100 mmol/l).

Molte cause di ipernatriemia si associano a poliuria e a livelli submassimali di osmolalità urinaria. Il prodotto di volume e osmolalità urinari, cioè

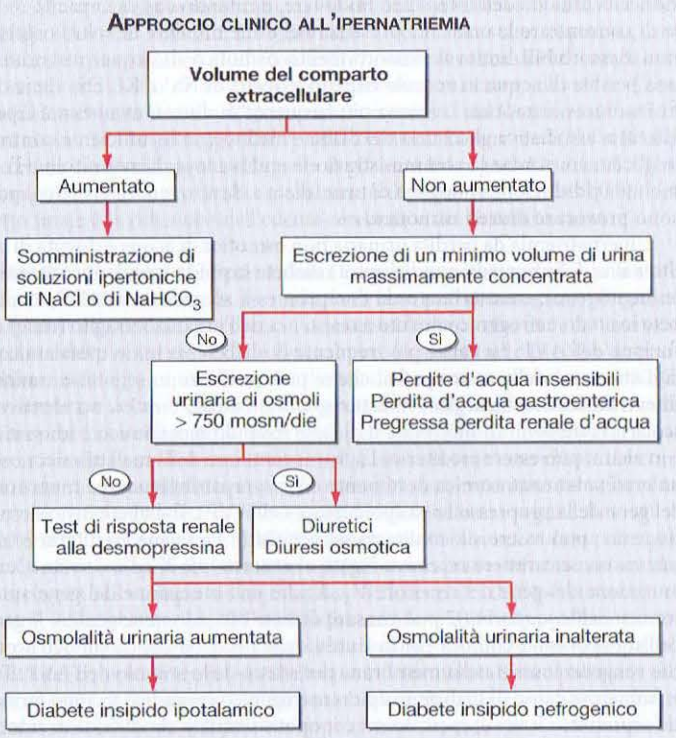


FIGURA 46-2 Approccio clinico al paziente con ipernatriemia.

la quantità di soluti escreta, è utile per determinare la natura della poliuria (vedi sopra). Per mantenere l'omeostasi, l'escrezione totale di soluti deve equivalere alla loro produzione. Come precedentemente detto, individui che seguono un'alimentazione normale producono (e/o introducono) circa 600 mosmol/die. Quindi un'escrezione giornaliera di soluti superiore a 750 mosmol è definita diuresi osmotica. La sua presenza può essere confermata misurando il glucosio e l'urea nell'urina. In generale, sia il diabete insipido ipotalamico sia quello nefrogenico si manifestano con poliuria e urine ipotoniche (osmolalità urinaria inferiore a 250 mosmol/kg). Il grado di ipernatriemia è di solito modesto, a meno che non vi siano alterazioni della sete associate. La storia clinica, l'esame obiettivo e appropriati esami di laboratorio consentono nella maggioranza dei casi di escludere la presenza di cause di un diabete insipido nefrogenico acquisito. È di solito possibile distinguere tra diabete insipido ipotalamico e nefrogenico facendo inalare in una narice 10 μg dell'analogo dell'AVP desmopressina durante attenta restrizione idrica. L'osmolalità urinaria dovrebbe aumentare del 50% nel diabete insipido ipotalamico e rimanere inalterata nel diabete insipido nefrogenico. Sfortunatamente, la diagnosi può risultare talvolta difficile a causa di alterazioni parziali della secrezione e dell'azione dell'AVP.

TERAPIA IPERNATRIEMIA

La terapia è indirizzata ad arrestare la perdita di acqua trattando la malattia di base e a correggere il deficit di acqua. Nei pazienti ipovolemici deve essere ristabilito il volume dell'ECF. La quantità di acqua necessaria per correggere il deficit può essere calcolata con la seguente formula:

$$\text{Deficit di } H_2O = \frac{[Na^+]\text{ plasmatica} - 140}{140} \times H_2O \text{ corporea totale}$$

Nell'ipernatriemia dovuta a perdita di acqua l'acqua corporea totale è pari a circa il 50 e 40% del peso corporeo ideale, rispettivamente nell'uomo e nella donna. Per esempio, una donna di 50 kg con una concentrazione plasmatica di Na^+ di 160 mmol/l ha un deficit di acqua libera stimato in 2,9 litri [(160 − 140) ÷ 140 × (0,4 × 50)]. Come per l'iponatriemia, la correzione rapida dell'ipernatriemia è potenzialmente pericolosa. In questo caso, una diminuzione improvvisa dell'osmolalità può causare un rapido spostamento di acqua verso l'interno delle cellule che hanno già subito un adattamento osmotico. Come conseguenza si può avere un rigonfiamento delle cellule cerebrali con aumentato rischio di convulsioni o di lesioni neurologiche permanenti. Quindi, il deficit di acqua deve essere corretto lentamente nell'arco di non meno di 48-72 ore. Quando si calcola la velocità di replezione si devono considerare le perdite in corso e che la concentrazione plasmatica di Na^+ deve essere ridotta di 0,5 mmol/l ogni ora e di non più di 12 mmol/l nelle prime 24 ore.

La via più sicura per somministrare acqua è la via orale o il sondino nasogastrico (oppure altri sondini per alimentazione). In alternativa, può essere somministrata per via endovenosa una soluzione acquosa di destrosio al 5% o una soluzione fisiologica emitonica. La terapia appropriata del diabete insipido centrale consiste nella somministrazione endonasale di desmopressina (Cap. 334). Altre opportunità terapeutiche per ridurre il volume urinario comprendono una dieta iposodica associata a terapia con un diuretico tiazidico a bassa dose. Nei pazienti con diabete insipido centrale parziale sono risultati efficaci sia i farmaci che stimolano la secrezione di AVP, sia quelli che potenziano la sua azione a livello renale. Questi comprendono clorpropamide, clofibrato, carbamazepina e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Il difetto di concentrazione urinaria presente nel diabete insipido nefrogenico può essere corretto trattando la malattia di base o eliminando il farmaco responsabile. La poliuria sintomatica di cui è responsabile il diabete insipido nefrogenico, come già detto, può essere trattata con una dieta iposodica e con i diuretici tiazidici. Si produce così una lieve deplezione di volume che stimola il riassorbimento prossimale di sale e acqua e ne riduce l'influsso al tubulo collettore, sede d'azione dell'AVP. Attraverso l'inibizione della sintesi prostaglandinica renale, i FANS potenziano l'effetto dell'AVP e quindi aumentano l'osmolalità urinaria e riducono il volume urinario. Amiloride può essere utile nei pazienti con diabete insipido nefrogenico che necessitano di una terapia con litio. Per la nefrotossicità del litio è necessario che il farmaco venga captato dalle cellule del tubulo collettore attraverso i canali del Na^+ sensibili ad amiloride.

POTASSIO

Bilancio del potassio Il potassio è il principale catione intracellulare. La concentrazione plasmatica normale di K^+ è pari a 3,5-5 mmol/l, mentre all'interno delle cellule è di circa 150 mmol/l. Quindi, la quantità di K^+ dell'ECF (30-70 mmol) costituisce meno del 2% del contenuto totale di K^+ dell'organismo (2500-4500 mmol). Il rapporto tra la concentrazione di K^+ dei liquidi intracellulari e quella dei liquidi extracellulari (normalmente pari a 38:1) è il principale fattore determinante del potenziale di membrana a riposo ed è cruciale per la funzionalità neuromuscolare. La pompa Na^+/K^+-ATPasi basolaterale trasporta attivamente il K^+ verso l'interno della cellula e il Na^+ verso l'esterno in rapporto di 2:3. La diffusione passiva di K^+ dall'interno all'esterno della cellula è, quantitativamente, il principale fattore che genera il potenziale di membrana a riposo. L'attività della pompa Na^+/K^+-ATPasi può essere stimolata dall'aumento della concentrazione intracellulare di Na^+ e inibita in corso di tossicità da digossina, oppure a causa di malattie croniche come l'insufficienza cardiaca o renale.

L'apporto di K^+ con la dieta occidentale usuale è pari a 40-120 mmol/die, circa 1 mmol/die per kg di peso corporeo, di cui il 90% viene assorbito dal tratto gastroenterico. Per il mantenimento dell'omeostasi è necessario che l'escrezione uguagli l'apporto di K^+. Dapprima meccanismi regolatori extrarenali e successivamente l'escrezione urinaria di K^+ prevengono il raddoppio della concentrazione plasmatica di K^+ che si verificherebbe se il carico alimentare di K^+ restasse nel compartimento extracellulare. Subito dopo il pasto, la maggior parte degli ioni K^+ assorbiti penetra nelle cellule come risultato dell'aumento iniziale della concentrazione plasmatica di K^+ della secrezione di insulina e dei livelli basali di catecolamine. Se necessario, tuttavia, l'eccesso di K^+ viene escreto con l'urina (vedi oltre). La regolazione del riassorbimento intestinale di K^+ non è stata completamente chiarita. La quantità di K^+ persa con le feci può aumentare dal 10 fino al 50 o 60% (dell'apporto alimentare) nell'insufficienza renale cronica. Inoltre, la secrezione di K^+ da parte del colon è stimolata nei pazienti con diarrea intensa, con conseguente possibilità di grave deplezione di K^+.

Escrezione del potassio (vedi anche Cap. 272) L'escrezione renale rappresenta la via principale di eliminazione dell'eccesso di potassio di origine alimentare o di altra provenienza. Il carico di K^+ filtrato (GFR x concentrazione plasmatica di K^+ = 180 l/die x 4 mmol/l = 720 mmol/die) è 10-20 volte maggiore del contenuto di potassio del compartimento extracellulare. Circa il 90% dello ione K^+ è filtrato e riassorbito a livello del tubulo contorto prossimale e dell'ansa di Henle. A livello prossimale, lo ione K^+ è riassorbito passivamente insieme a sodio e acqua, mentre a livello del segmento spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle il riassorbimento è mediato dal cotrasportatore Na^+-K^+-$2Cl^-$ luminale. Pertanto, l'apporto di K^+ al nefrone distale (tubulo contorto distale e tubulo collettore) corrisponde all'apporto alimentare di K^+. In condizioni di eccesso o carenza di K^+ si verificano, rispettivamente, secrezione o riassorbimento netto distale. Le cellule responsabili della secrezione di K^+ nell'ultimo segmento del tubulo contorto distale (o tubulo connettore) e nella porzione intracorticale del tubulo collettore sono le cellule principali. La regolazione dell'escrezione renale e del bilancio corporeo dello ione K^+ avviene pressoché per intero a livello del nefrone distale. La secrezione di potassio è regolata da due stimoli fisiologici, l'aldosterone e l'iperkaliemia. L'aldosterone è secreto dal-

le cellule della zona glomerulare della corticale surrenale in risposta a quantità elevate di renina e angiotensina II o a iperkaliemia. La concentrazione plasmatica di K^+, indipendentemente dall'aldosterone, può influire direttamente sulla sua secrezione. Oltre che dalla concentrazione di K^+ nel lume del segmento corticale del tubulo collettore, la perdita renale di K^+ dipende dal volume urinario, che è in relazione con l'escrezione giornaliera di soluti (vedi in precedenza). Dal momento che l'escrezione è il prodotto tra concentrazione e volume, l'aumento del flusso distale può favorire significativamente l'eliminazione urinaria di K^+. Nel caso di grave deplezione dello ione K^+, infine, la sua secrezione viene ridotta ed è favorito il riassorbimento attraverso i segmenti corticale e midollare del tubulo collettore.

IPOKALIEMIA

Eziologia (Tab. 46-3) L'ipokaliemia, definita come concentrazione plasmatica di K^+ inferiore a 3,5 mmol/l, può riconoscere una (o più) delle seguenti cause: ridotto apporto netto, redistribuzione all'interno delle cellule o aumentata perdita netta. Un ridotto apporto solo raramente rappresenta l'unica causa di deplezione di K^+, dal momento che l'escrezione urinaria può venire efficacemente ridotta a meno di 15 mmol/die grazie al riassorbimento di K^+ a livello del nefrone distale. Con l'eccezione degli indigenti che vivono nelle aree urbane e di alcuni gruppi con particolari abitudini alimentari, l'apporto alimentare di K^+ supera, quasi sempre, la quantità escreta con l'urina. Tuttavia, una limitazione dell'apporto alimentare può esacerbare l'ipokaliemia secondaria ad aumentata perdita gastroenterica o renale. Una causa rara di ridotto apporto di K^+ è dovuta all'ingestione di argilla che lega il K^+ e il ferro contenuti negli alimenti (geofagia). Questa abitudine era frequente in passato tra gli afroamericani del Sud degli Stati Uniti.

RIDISTRIBUZIONE NELLE CELLULE Lo spostamento di K^+ all'interno delle cellule può ridurre transitoriamente la concentrazione plasmatica di K+ senza modificarne il contenuto totale nell'organismo. Indipendentemente dalla causa, l'entità della variazione è relativamente piccola, spesso inferiore a 1 mmol/l. Tuttavia, una combinazione di fattori può comportare un significativo calo della concentrazione di K^+ nel plasma e amplificare l'ipokaliemia dovuta a perdita di K^+. L'alcalosi metabolica è spesso associata a ipokaliemia. Ciò è dovuto sia a una ridistribuzione di K^+ sia a un'eccessiva perdita renale o gastrointestinale di K^+. La terapia insulinica della chetoacidosi diabetica può provocare ipokaliemia per stimolazione dell'antiporto Na^+-H^+ e (secondariamente) della pompa Na^+/K^+-ATPasi. Inoltre, l'iperglicemia da scarso controllo glicemico induce spesso ipokaliemia da diuresi osmotica (vedi oltre). La secrezione di catecolamine indotta dallo stress e la somministrazione di agonisti β-2 adrenergici stimolano direttamente la captazione cellulare di K^+ e la secrezione insulinica da parte delle cellule β pancreatiche. La paralisi periodica ipokaliemica è una malattia rara, caratterizzata da episodi ricorrenti di astenia e paralisi (Cap. 382). Dal momento che lo ione K^+ è il principale catione dei liquidi intracellulari, gli stati anabolici possono causare ipokaliemia per spostamento di K^+ nelle cellule. Ciò si può verificare in seguito alla tumultuosa proliferazione cellulare osservata nei pazienti con anemia perniciosa trattati con vitamina B_{12} o nei pazienti con neutropenia dopo trattamento con fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi. Trasfusioni massive di globuli rossi (GR) scongelati possono causare ipokaliemia poiché i GR congelati perdono circa metà del contenuto di K^+ durante la conservazione.

TABELLA 46-3 CAUSE DI IPOKALIEMIA

I. Ridotto apporto
  - A. Denutrizione
  - B. Ingestione di argilla

II. Ridistribuzione all'interno delle cellule
  - A. Alterazione dell'equilibrio acido-base
    - 1. Alcalosi metabolica
  - B. Cause ormonali
    - 1. Insulina
    - 2. Agonisti β_2-adrenergici (endogeni o esogeni)
    - 3. Antagonisti α-adrenergici
  - C. Condizioni anaboliche
    - 1. Vitamina B_{12} o acido folico (eritropoiesi)
    - 2. Fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (leucopoiesi)
    - 3. Nutrizione parenterale totale
  - D. Altre cause
    - 1. Pseudoipokaliemia
    - 2. Ipotermia
    - 3. Paralisi periodica ipokaliemica
    - 4. Tossicità da bario

III. Aumentata perdita
  - A. Non renale
    - 1. Perdita gastroenterica (diarrea)
    - 2. Perdita attraverso i tegumenti (sudore)
  - B. Renale
    - 1. Aumentato influsso di preurina nel nefrone distale: diuretici, diuresi osmotica, nefropatie sodiodisperdenti
    - 2. Aumentata secrezione di K^+
      - a. Eccesso di mineralcorticoidi: iperaldosteronismo primitivo, iperaldosteronismo secondario (ipertensione maligna, tumori secernenti renina, stenosi dell'arteria renale, ipovolemia), eccesso apparente di mineralcorticoidi (liquirizia, tabacco da masticare, carbenoxolone), iperplasia surrenale congenita, sindrome di Cushing, sindrome di Bartter
      - b. Apporto distale di soluti non riassorbibili: vomito, aspirazione nasogastrica, acidosi tubulare renale prossimale (di tipo 2), aspirazione nasale di collanti (abuso di toluene), derivati penicillinici
      - c. Altre cause: amfotericina B, sindrome di Liddle, ipomagnesiemia

PERDITA NON RENALE DI POTASSIO La sudorazione profusa può causare ipokaliemia per perdita renale e tegumentaria di K^+. L'iperaldosteronismo secondario a contrazione del volume dei liquidi extracellulari favorisce la secrezione di K^+ nell'urina (Cap. 336), mentre normalmente la quantità di K^+ persa con le feci è di 5-10 mmol/die in un volume di 100-200 ml. Si può sviluppare ipokaliemia da aumentata perdita gastroenterica nei pazienti con diarrea profusa (di solito secretoria), adenomi villosi, VIPomi o nei pazienti che abusano di lassativi. Tuttavia, la secrezione gastrica non è responsabile della deplezione, moderata o grave, di K^+ spesso associata a vomito o aspirazione nasogastrica. Essendo la concentrazione di K^+ del succo gastrico pari a 5-10 mmol/l, sarebbero necessari 30-80 litri di vomito per causare il deficit di K^+ di 300-400 mmol che tipicamente si osserva in questi pazienti. Infatti, l'ipokaliemia è principalmente sostenuta da un'aumentata escrezione renale di K^+. La perdita di succo gastrico provoca deplezione di volume e alcalosi metabolica, che stimolano entrambe la kaliuresi. L'ipovolemia stimola la secrezione di aldosterone, che aumenta la secrezione di K^+ dalle cellule principali del dotto collettore. Inoltre, il carico filtrato di HCO_3^- supera la capacità riassorbitiva del tubulo contorto prossimale, aumentando così l'apporto distale di $NaHCO_3$, che aumenta quel gradiente elettrochimico che costituisce uno dei principali fattori che favoriscono la perdita di K^+ nell'urina.

PERDITA RENALE DI POTASSIO (vedi anche Cap. 336) In generale la maggioranza dei casi di ipokaliemia cronica è dovuta a perdita renale di K^+. Ciò può essere causato da fattori che aumentano la concentrazione di K^+ nel tratto corticale del tubulo collettore o aumentano il flusso distale. L'eccesso di mineralcorticoidi spesso provoca ipokaliemia. L'*iperaldosteronismo primitivo* è dovuto a un'alterata secrezione di aldosterone da parte di adenomi o carcinomi surrenali (sindrome di Conn), oppure per iperplasia corticosurrenale. In rari casi la malattia è ereditaria (trasmessa come carattere autosomico dominante). In questi casi i livelli di aldosterone possono essere ridotti somministrando piccole dosi di glucocorticoidi esogeni. L'alterazione molecolare responsabile dell'*iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi* (o cortisone-sensibile) è un riarrangiamento (per crossover cromosomico) genico che contiene la regione regolatrice 5′ del gene della 11β-idrossilasi e la sequenza codificatrice del gene dell'aldosterone sintetasi. Come conseguenza, il mineralcorticoide viene sintetizzato nella zona fascicolata e regolato dalla corticotropina. Alcune malattie che si associano a iperreninemia causano iperaldosteronismo secondario e perdita renale di K^+. Livelli elevati di renina si osservano comunemente sia nell'ipertensione renovascolare sia nell'ipertensione maligna. I tumori dell'apparato iuxtaglomerulare secernenti renina rappresentano una causa rara di ipokaliemia. Altri tumori di cui è nota la capacità di produrre renina comprendono il carcinoma a cellule renali, il carcinoma ovarico e il tumore di Wilms. Si può anche sviluppare iperreninemia in seguito a contrazione del volume arterioso circolante effettivo.

In assenza di elevazione della renina o dell'aldosterone, l'aumento della secrezione di K^+ nel nefrone distale può essere dovuta a una maggiore produzione di mineralcorticoidi diversi dall'aldosterone in presenza di *iperplasia surrenale congenita*. Non si verifica, di norma, kaliuresi da glucocorticoidi, a causa della conversione del cortisolo in cortisone a opera della 11β-idrossisteroidodeidrogenasi. Quindi, il deficit o l'inibizione della 11β-idrossisteroidodeidrogenasi consente al cortisolo di legarsi al recettore per l'aldosterone e di causare la *sindrome da apparente eccesso di mineralcorticoidi*. Sostanze che inibiscono l'attività della 11β-idrossisteroidodeidrogenasi comprendono l'acido glicirretinico, presente nella liquerizia, il tabacco da masticare e il carbenoxolone. La presentazione della sindrome di Cushing può comprendere l'ipokaliemia se la capacità della 11β-idrossisteroidodeidrogenasi di inattivare il cortisolo viene sopraffatta dai livelli persistentemente elevati di glucocorticoidi.

La *sindrome di Liddle* è una rara malattia familiare (trasmessa come carattere autosomico dominante), caratterizzata da ipertensione, alcalosi metabolica ipokaliemica, perdita renale di K^+ e ridotta secrezione di renina e

aldosterone. L'aumentato apporto distale di Na^+ abbinato a un anione non riassorbibile (che non è lo ione Cl^-) aumenta la secrezione di K^+. Ciò si osserva classicamente nell'*acidosi tubulare renale prossimale* (*di tipo 2*) e nel vomito e risulta associato a bicarbonaturia. La chetoacidosi diabetica e l'abuso di toluene (da aspirazione nasale di sostanze collanti a scopo eccitatorio) possono aumentare, rispettivamente, l'apporto di β-idrossibutirrato e ippurato al segmento corticale del tubulo collettore e causare perdita renale di K^+. Elevate dosi di derivati della penicillina somministrate a pazienti ipovolemici possono facilmente favorire la secrezione renale di K^+ e una diuresi osmotica. L'*acidosi tubulare renale distale classica* (*di tipo 1*) si associa a ipokaliemia per aumentata perdita renale di K^+ il cui meccanismo non è stato ancora chiarito. L'amfotericina B causa iperkaliemia per aumentata permeabilità del nefrone distale a Na^+ e K^+ e per perdita renale di K^+.

La *sindrome di Bartter* è caratterizzata da ipokaliemia, alcalosi metabolica, iperaldosteronismo iperreninemico secondario a contrazione del volume del compartimento extracellulare e iperplasia dell'apparato iuxtaglomerulare. Infine, l'uso e l'abuso di diuretici sono cause frequenti di deplezione di K^+. Gli inibitori dell'anidrasi carbonica, i diuretici dell'ansa e i tiazidici sono tutti kaliuretici. Il grado di ipokaliemia tende a essere più grave con i farmaci a lunga durata d'azione ed è dose-dipendente. L'aumentata escrezione renale di K^+ è dovuta al maggiore influsso distale di soluti e, secondariamente, all'iperaldosteronismo (indotto dalla deplezione di volume). Vedi anche capitolo 278.

Caratteristiche cliniche Le manifestazioni cliniche della deplezione di K^+ variano notevolmente da un paziente all'altro e la loro gravità dipende da quella dell'ipokaliemia. Raramente compaiono sintomi, a meno che la concentrazione plasmatica di K^+ non risulti inferiore a 3 mmol/l. Affaticabilità, mialgia e debolezza muscolare sono i sintomi frequentemente riportati, dovuti a un minore (più negativo) potenziale di membrana a riposo. Ipokaliemie più marcate possono provocare astenia ingravescente, ipoventilazione (per interessamento dei muscoli respiratori) e alla fine paralisi completa. L'alterato metabolismo muscolare e la soppressione della risposta iperemica all'esercizio che si associano a marcata deplezione di K^+ aumentano il rischio di rabdomiolisi. Anche la funzione della muscolatura liscia può essere alterata e manifestarsi con ileo paralitico.

Le alterazioni elettrocardiografiche dell'ipokaliemia (vedi Fig. 221-16) sono dovute al rallentamento della ripolarizzazione ventricolare e non sono in stretta correlazione con la concentrazione plasmatica di K^+. Le alterazioni iniziali comprendono appiattimento o inversione dell'onda T, prominenza dell'onda U, sottoslivellamento del tratto ST e prolungamento dell'intervallo QU. La deplezione grave di K^+ può causare prolungamento dell'intervallo PR, ridotto voltaggio e allargamento del complesso QRS, con aumentato rischio di aritmie ventricolari, specialmente nei pazienti con miocardiopatia ischemica o ipertrofia ventricolare. L'ipokaliemia può anche predisporre alla tossicità da digitale. L'ipokaliemia è spesso associata ad alterazioni dell'equilibrio acido-base legate alla malattia di base. Inoltre, la deplezione di K^+ provoca acidificazione intracellulare e aumento dell'escrezione netta di acidi o della rigenerazione di HCO_3^-. Ciò è dovuto al maggiore riassorbimento prossimale di HCO_3^-, alla maggiore ammoniogenesi renale e alla più elevata secrezione distale di H^+. Ciò contribuisce allo sviluppo dell'alcalosi metabolica che spesso è presente nei pazienti ipokaliemici. In pazienti con ipokaliemia si osserva, non di rado, diabete insipido nefrogenico (vedi sopra) che si manifesta con poliuria e polidipsia. Con l'ipokaliemia si può sviluppare anche una ridotta tolleranza al glucosio, che è stata attribuita sia a ridotta secrezione insulinica sia a resistenza periferica all'insulina.

Diagnosi (Fig. 46-3) Nella maggioranza dei casi l'eziologia della deplezione di K^+ può essere determinata con un'anamnesi accurata. L'abuso di diuretici o di lassativi e così pure il vomito provocato possono essere accertabili con difficoltà, ma devono comunque essere esclusi. In rari casi, nei pazienti con leucocitosi marcata (per es., nella leucemia mieloide acuta) e normokaliemia la concentrazione plasmatica di K^+ può essere spuriamente ridotta perché i leucociti captano lo ione K^+ a temperatura ambiente. Questa *pseudoipokaliemia* può essere evitata refrigerando il campione di sangue, oppure separando rapidamente il plasma (o siero) dalle cellule.

Dopo avere escluso un ridotto apporto o uno spostamento di K^+ all'interno delle cellule come potenziali cause di ipokaliemia, lo studio della risposta renale può aiutare a chiarire l'origine della perdita di K^+. La risposta appropriata alla deplezione di K^+ è un'escrezione urinaria di K^+ inferiore a 15 mmol/die, dovuta ad aumento del riassorbimento e diminuzione della secrezione distale. Un'ipokaliemia in presenza di minima escrezione renale di K^+ fa ritenere che lo ione K^+ sia stato perso attraverso la cute o il canale gastroenterico o che esista una precedente storia di vomito o di uso di diuretici. Come descritto in precedenza, la perdita renale di K^+ può essere

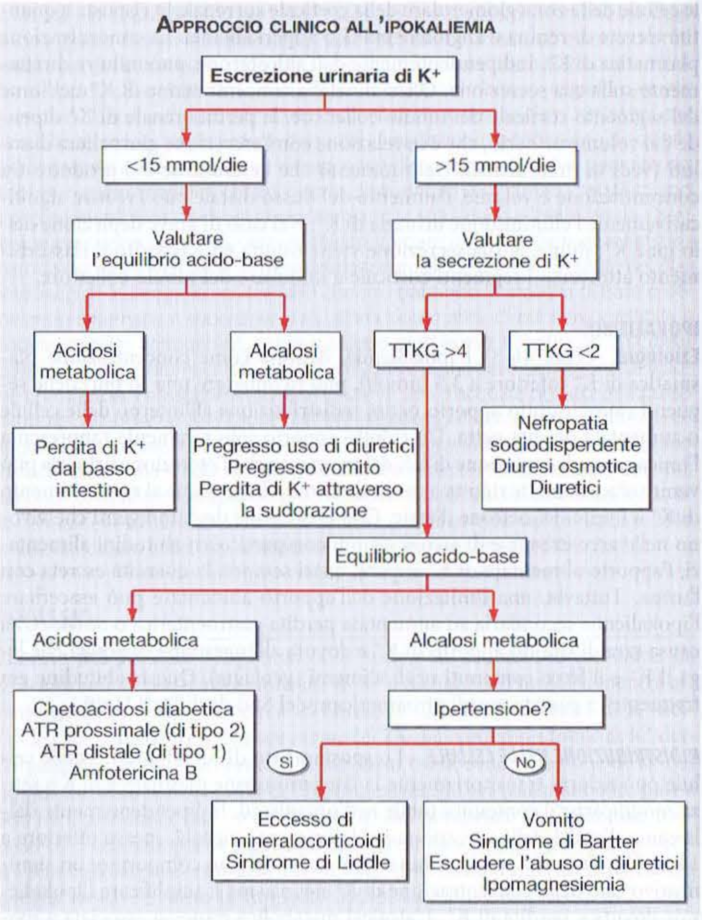


FIGURA 46-3 Algoritmo di approccio clinico al paziente con ipokaliemia. ATR, acidosi tubulare renale. TTKG, gradiente di concentrazione transtubulare di K^+.

dovuta a fattori che aumentano la concentrazione di K^+ nel segmento corticale del tubulo collettore e/o fattori che aumentano il flusso della preurina lungo il tubulo distale. Lo stato del volume dell'ECF, la pressione arteriosa e le alterazioni dell'equilibrio acido-base associate possono aiutare a distinguere la causa dell'eccessiva perdita renale di K^+. Un esame di rapida e semplice esecuzione, concepito per valutare l'intensità dello stimolo alla secrezione di K^+, è rappresentato dal calcolo del *gradiente di concentrazione transtubulare di K^+* (*transtubular K^+ concentration gradient*, TTKG). Il TTKG è il rapporto tra la concentrazione di K^+ nel lume del segmento corticale del dotto collettore (*cortical collecting duct*, CCD) ($[K^+]_{CCD}$) e quella nei capillari peritubulari o nel plasma ($[K^+]_P$). La validità di questo calcolo dipende da tre presupposti: 1) pochi soluti sono riassorbiti dalla porzione midollare del dotto collettore (*medullary collecting duct*, MCD); 2) lo ione K^+ non è né secreto e né riassorbito nel MCD; 3) è nota l'osmolalità della preurina contenuta nella parte terminale del CCD. Riassorbimento o secrezione di sostanziali quantità di K^+ a livello del MCD si verificano raramente, eccetto in caso di gravi deplezioni o eccessi di K^+. Sotto l'azione dell'AVP ($OSM_U \geq OSM_P$) l'osmolalità nella parte terminale del CCD è uguale a quella del plasma e la concentrazione di K^+ nel lume del nefrone distale può essere stimata dividendo la concentrazione di K^+ urinaria ($[K^+]_U$) per il rapporto tra osmolalità urinaria e osmolalità plasmatica (OSM_U/OSM_P):

$$[K^+]_{CCD} = [K^+]_U \div (OSM_U \,/\, OSM_P)$$

$$TTKG = \frac{[K^+]_{CCD}}{[K^+]_P} = \frac{[K^+]_U \div (OSM_U \,/\, OSM_P)}{[K^+]_P}$$

La presenza di ipokaliemia con TTKG maggiore di 4 indica una perdita renale di K^+ dovuta a un'aumentata secrezione distale di K^+. I livelli plasmatici di renina e aldosterone sono spesso utili per distinguere le varie cause di iperaldosteronismo. La perdita urinaria di bicarbonati o di altri anioni non riassorbibili aumenta il TTKG e provoca perdita renale di K^+.

T IPOKALIEMIA

La terapia deve essere volta a rimpiazzare la carenza di K^+ e a minimizzare le perdite in corso. A eccezione della paralisi periodica, l'ipokaliemia da ridistribuzione

di K^+ all'interno delle cellule raramente richiede una somministrazione endovenosa di K^+, che può provocare iperkaliemia di rimbalzo. È in genere più prudente correggere l'ipokaliemia per via orale. L'entità del deficit di K^+ non è in stretta relazione con la concentrazione plasmatica di K^+. Una riduzione pari a 1 mmol/l della concentrazione plasmatica di K^+ (da 4 a 3 mmol/l) può rappresentare un deficit totale corporeo di 200-400 mmol e pazienti con concentrazioni plasmatiche inferiori a 3 mmol/l spesso hanno bisogno di più di 600 mmol di K^+ per rimpiazzarne il deficit. Inoltre, fattori che favoriscono l'uscita di K^+ dalle cellule (per es., la carenza insulinica nella chetoacidosi diabetica) possono condurre a sottostimare il deficit di K^+. Per questo motivo, al fine di valutare la risposta alla terapia è necessario misurare frequentemente la concentrazione plasmatica di K^+. La somministrazione di KCl è di solito la terapia di scelta in quanto favorisce una più rapida correzione dell'ipokaliemia e dell'alcalosi metabolica. Il bicarbonato di potassio e il citrato di potassio (metabolizzato a HCO_3^-) tendono a produrre alcalinizzazione e, quindi, sarebbero più indicati per l'ipokaliemia associata a diarrea cronica o ad acidosi tubulare renale.

I pazienti con ipokaliemia grave o quelli che non sono in grado di introdurre nulla per bocca necessitano di una terapia endovenosa con KCl. La massima concentrazione di K^+ da somministrare non dovrebbe superare i 40 mmol/l in una vena periferica e i 60 mmol/l in una vena centrale. La velocità di infusione non deve superare i 20 mmol/ora, a meno che non sia presente paralisi o un'aritmia ventricolare maligna. Teoricamente, il KCl dovrebbe essere disciolto in soluzione fisiologica, dal momento che soluzioni glucosate possono inizialmente aggravare l'ipokaliemia a causa della redistribuzione di K^+ all'interno delle cellule indotto dall'insulina. La somministrazione endovenosa rapida di K^+ deve essere utilizzata con cautela e richiede la stretta osservazione delle manifestazioni cliniche dell'ipokaliemia (elettrocardiogramma ed esame neuromuscolare).

IPERKALIEMIA

Eziologia L'iperkaliemia, definita come concentrazione plasmatica di K^+ superiore a 5 mmol/l, è causata dalla fuoriuscita di K^+ dalle cellule o da ridotta eliminazione renale di K^+. L'aumentato apporto di K^+ è raramente la sola causa di iperkaliemia, poiché il meccanismo di *adattamento del potassio* ne assicura una rapida escrezione in risposta a un aumento dell'apporto alimentare. Si può sviluppare iperkaliemia iatrogena per eccessiva somministrazione parenterale di K^+ o per la presenza di insufficienza renale. La *pseudoiperkaliemia* rappresenta un'elevazione artificiosa della concentrazione plasmatica di K^+, dovuta a fuoriuscita di K^+ dalle cellule nel momento in cui viene effettuato il prelievo venoso. Fattori favorenti sono rappresentati dal mantenere stretto troppo a lungo il laccio emostatico, dall'azione di stringere e rilasciare ripetutamente il pugno, dall'emolisi e dalla presenza di leucocitosi o trombocitosi marcate. Queste ultime provocano un'elevazione della concentrazione di K^+ nel siero per la fuoriuscita di K^+ intracellulare dopo formazione del coagulo. Si deve sospettare la presenza di pseudoiperkaliemia nei pazienti asintomatici che non presentino cause sottostanti evidenti. Se viene eseguito il prelievo con una tecnica corretta e viene misurata la concentrazione di K^+ nel plasma (e non nel siero), questa dovrebbe risultare normale. L'emolisi intravascolare, la sindrome da lisi tumorale e la rabdomiolisi sono tutte cause di dismissione di potassio dalle cellule per distruzione tissutale.

Le acidosi metaboliche, a eccezione di quelle secondarie ad accumulo di anioni organici, possono essere associate a lieve iperkaliemia, dovuta al tamponamento intracellulare di H^+ (vedi sopra). La carenza insulinica e l'iperosmolalità (per es., l'iperglicemia) favoriscono lo spostamento di K^+ dall'ICF all'ECF. La gravità dell'iperkaliemia prodotta dall'esercizio fisico è in relazione all'intensità dello sforzo. Essa è dovuta a liberazione di K^+ dalle cellule muscolari ed è di solito rapidamente reversibile e spesso associata a ipokaliemia di rimbalzo. La terapia con beta-bloccanti causa raramente iperkaliemia, ma può contribuire all'elevazione della concentrazione plasmatica di K^+ dovuta ad altre cause. La *paralisi periodica iperkaliemica* (Cap. 382) è una rara malattia trasmessa come carattere autosomico dominante, caratterizzata da astenia o paralisi periodiche precipitate da stimoli che normalmente provocano iperkaliemia lieve (per es., l'esercizio fisico). L'alterazione genetica sembra essere la sostituzione di un unico aminoacido dovuta a una mutazione del gene che codifica per i canali dello ione Na^+ nel muscolo scheletrico. Si può sviluppare iperkaliemia in caso di grave tossicità digitalica, per inibizione della pompa Na^+/K^+-ATPasi. Miorilassanti depolarizzanti come la succinilcolina possono aumentare la concentrazione plasmatica di K^+, soprattutto nei pazienti con gravi traumi, ustioni o malattie neuromuscolari.

L'iperkaliemia cronica è quasi sempre associata a ridotta escrezione renale di K^+, dovuta sia a ridotta secrezione sia a minore influsso distale di soluti (Tab. 46-4). Quest'ultimo è raramente la sola causa di ridotta escrezione renale di K^+, ma può contribuire sostanzialmente all'iperkaliemia nei pazienti con insufficiente apporto alimentare di proteine (bassa escrezione di urea) e contrazione del volume dell'ECF (ridotto influsso distale di NaCl). La ridotta secrezione di K^+ da parte delle cellule principali è dovuta a minore riassorbimento di Na^+ o a maggiore riassorbimento di Cl^-.

TABELLA 46-4 CAUSE DI IPERKALIEMIA

I. Insufficienza renale
II. Ridotto influsso distale (ovvero ridotto volume arterioso circolante effettivo)
III. Ridotta secrezione di K^+
   A. Ridotto riassorbimento di Na^+
      1. Ipoaldosteronismo primitivo: insufficienza surrenale, deficit di enzimi surrenali (21-idrossilasi, 3β-idrossisteroidodeidrogenasi, corticosterone metilossidasi)
      2. Ipoaldosteronismo secondario: iporeninemia, ACE-inibitori, FANS, eparina
      3. Resistenza all'aldosterone: pseudoipoaldosteronismo, malattie tubulointerstiziali (diuretici risparmiatori di K^+, trimetoprim, pentamidina)
   B. Aumentato riassorbimento di Cl^- (shunt di Cl^-)
      1. Sindrome di Gordon
      2. Ciclosporina

Nota: ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

L'*ipoaldosteronismo iporeninemico* è una sindrome caratterizzata da volemia normale o espansione del volume di liquidi extracellulari e ridotti livelli di renina e aldosterone (Capp. 336 e 338). Questa sindrome è frequentemente riscontrabile nell'insufficienza renale lieve, nella nefropatia diabetica o nella malattia tubulointerstiziale cronica. I pazienti presentano spesso una ridotta risposta kaliuretica alla somministrazione di mineralcorticoidi esogeni, indicando che un aumentato riassorbimento distale di Cl^- (riassorbimento elettroneutrale di Na^+) può essere responsabile di molti dei casi di ipoaldosteronismo iporeninemico. I farmaci antinfiammatori non steroidei inibiscono la secrezione di renina e la sintesi di prostaglandine renali vasodilatatrici. La riduzione del GFR e la diminuzione della secrezione di K^+ che ne risulta si manifestano spesso con iperkaliemia. Di regola, l'iperkaliemia dovuta a ipoaldosteronismo è di grado lieve in assenza di un aumentato apporto alimentare di K^+ o di disfunzione renale.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) bloccano la conversione di angiotensina I in angiotensina II, causando una ridotta secrezione di aldosterone. I pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale, riduzione del volume arterioso circolante effettivo, stenosi bilaterale dell'arteria renale, oppure in terapia con diuretici risparmiatori di K^+ o FANS, hanno maggiore probabilità di sviluppare l'iperkaliemia indotta dagli ACE-inibitori o dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina.

Una ridotta sintesi di aldosterone può essere causata da *insufficienza surrenale primitiva* (malattia di Addison) o da carenza congenita di enzimi surrenali (Cap. 336). L'eparina (anche a basso peso molecolare) inibisce la produzione di aldosterone delle cellule della zona glomerulosa e può provocare grave iperkaliemia in quei sottogruppi di pazienti portatori di una qualche patologia renale di base, con diabete mellito o sottoposti a concomitante terapia con diuretici risparmiatori di K^+, ACE-inibitori o FANS. Lo *pseudoipoaldosteronismo* è una rara malattia familiare caratterizzata da iperkaliemia, acidosi metabolica, perdita renale di Na^+, ipotensione, elevati livelli di renina e aldosterone e resistenza dell'organo bersaglio (il tubulo distale) all'azione dell'aldosterone. In questi pazienti il gene che codifica per il recettore dei mineralcorticoidi è normale e le alterazioni elettrolitiche possono essere corrette con dosi farmacologiche di un mineralcorticoide esogeno (per es., 9α-fludrocortisone) o di un inibitore della 11β-idrossisteroidodeidrogenasi (per es., carbenoxolone). La risposta kaliuretica all'aldosterone è ridotta dai diuretici risparmiatori di potassio. Lo spironolattone è un antagonista competitivo dei mineralcorticoidi, mentre amiloride e triamterene bloccano i canali apicali dello ione Na^+ nelle cellule principali dei dotti collettori. Altri due farmaci che riducono la secrezione di K^+ bloccando il riassorbimento di Na^+ nel nefrone distale sono trimetoprim e pentamidina. Questi farmaci antimicrobici possono contribuire all'iperkaliemia riscontrata frequentemente in pazienti affetti da infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita durante il trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii*.

L'iperkaliemia complica spesso l'insufficienza renale acuta oligurica a causa di un'aumentata dismissione cellulare di K^+ (acidosi, stato catabolico) e di una ridotta escrezione. Un aumento del flusso e della secrezione di K^+ per singolo nefrone compensa la riduzione della massa nefronica globale nell'insufficienza renale cronica. Tuttavia, questo meccanismo compensatorio non è più in grado di mantenere il bilancio di K^+ qualora il GFR scenda al di sotto di 10-15 ml/min o si sviluppi oliguria. L'ostruzione delle

vie urinarie in assenza di altri sintomi è una causa, spesso trascurata, di iperkaliemia. Altre nefropatie associate a ridotta escrezione di K^+ comprendono la nefrite interstiziale da farmaci, la nefrite lupica, l'anemia a cellule falciformi e la nefropatia diabetica.

La *sindrome di Gordon* è una rara condizione patologica caratterizzata da iperkaliemia, acidosi metabolica e normale GFR. Di solito i pazienti presentano un'espansione del volume extracellulare con soppressione dei livelli di renina e aldosterone; inoltre, non si osserva una risposta kaliuretica alla somministrazione di mineralcorticoidi esogeni. È stato proposto che queste alterazioni siano tutte dovute a un aumentato riassorbimento distale di Cl^- (riassorbimento elettroneutrale di Na^+), chiamato anche shunt del Cl^-. Un meccanismo analogo può essere parzialmente responsabile dell'iperkaliemia associata a nefrotossicità da ciclosporina. *L'acidosi tubulare renale distale iperkaliemica (di tipo 4)* può essere dovuta sia a ipoaldosteronismo sia a shunt del Cl^- (resistente all'aldosterone).

Caratteristiche cliniche Dal momento che il potenziale di membrana a riposo dipende dalla differenza di concentrazione del K^+ tra liquidi intra- ed extracellulari, l'iperkaliemia depolarizza parzialmente le membrane. Una depolarizzazione prolungata riduce l'eccitabilità della membrana e si manifesta con astenia, che può progredire verso la paralisi flaccida e l'ipoventilazione se vengono interessati i muscoli respiratori. L'iperkaliemia inibisce anche l'ammoniogenesi renale e il riassorbimento di NH_4^+ nel segmento spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle. Pertanto, l'escrezione netta di acidi si riduce e si sviluppa acidosi metabolica, che può ulteriormente aggravare l'iperkaliemia per fuoriuscita di K^+ dalle cellule.

L'effetto più pericoloso dell'iperkaliemia è la tossicità cardiaca, che non è in stretta relazione con la concentrazione plasmatica di K^+. Le prime alterazioni elettrocardiografiche comprendono onde T slargate o onde T appuntite. Livelli più gravi di iperkaliemia provocano prolungamento dell'intervallo PR e della durata del QRS, ritardo di conduzione atrioventricolare e scomparsa dell'onda P. Il progressivo allargamento del complesso QRS e la fusione con l'onda T generano un quadro di onda simil-sinusoidale. L'evento finale è di solito rappresentato dalla fibrillazione ventricolare o dall'asistolia.

Diagnosi (Fig. 46-4) Tranne rare eccezioni, l'iperkaliemia cronica è sempre dovuta a una ridotta escrezione di K^+. Se l'eziologia non è evidente fin dall'inizio e il paziente è asintomatico, si deve escludere la presenza di pseudoiperkaliemia (vedi in precedenza). Devono anche essere escluse l'insufficienza renale acuta oligurica e l'insufficienza renale cronica avanzata. L'anamnesi deve essere focalizzata sull'eventuale assunzione di farmaci che alterino la regolazione dello ione K^+ e su potenziali fonti di apporto di K^+. La valutazione del volume dell'ECF, del volume circolante effettivo e del volume urinario è una componente essenziale dell'esame obiettivo. La gravità dell'iperkaliemia è determinata dai sintomi, dalla concentrazione plasmatica di K^+ e dalle alterazioni elettrocardiografiche.

Una risposta renale adeguata all'iperkaliemia consiste nell'escrezione di almeno 200 mmol/die di K^+. Nella maggior parte dei casi, la ridotta perdita renale di K^+ è dovuta a una sua insufficiente secrezione, che può essere valutata misurando il TTKG. Un valore di TTKG <10 indica una compromissione delle forze agenti sulla secrezione di K^+ dovuta a ipoaldosteronismo o a resistenza agli effetti renali dei mineralcorticoidi. Ciò può essere chiarito valutando la risposta kaliuretica alla somministrazione di mineralcorticoidi esogeni (per es., 9α-fludrocortisone). L'insufficienza surrenale primitiva può essere distinta dall'ipoaldosteronismo iporeninemico esaminando l'asse renina-aldosterone. I livelli di renina e aldosterone devono essere misurati in clinostatismo e in ortostatismo, dopo tre giorni di ridotto apporto alimentare di Na^+ (inferiore a 10 mmol/die) associato a un diuretico dell'ansa per indurre una modesta deplezione di volume. L'iperkaliemia aldosterone-resistente può essere dovuta a varie cause di ridotto riassorbimento distale di Na^+ o a shunt del Cl^-. Il primo provoca perdita di sale, contrazione del volume dell'ECF ed elevati livelli di renina e aldosterone. L'elevato riassorbimento distale di Cl^-, invece, si associa a espansione del volume e bassi livelli di renina e aldosterone. Come precedentemente detto, solo raramente l'ipoaldosteronismo causa iperkaliemia grave in assenza di aumentato apporto alimentare di K^+, insufficienza renale, rilascio di K^+ dalle cellule o assunzione di farmaci antikaliuretici.

T IPERKALIEMIA

L'approccio terapeutico dipende dal grado di iperkaliemia, determinato dalla concentrazione plasmatica di K^+, dai segni muscolari e dalle alterazioni elettrocardiografiche. Iperkaliemie potenzialmente fatali si manifestano raramente se

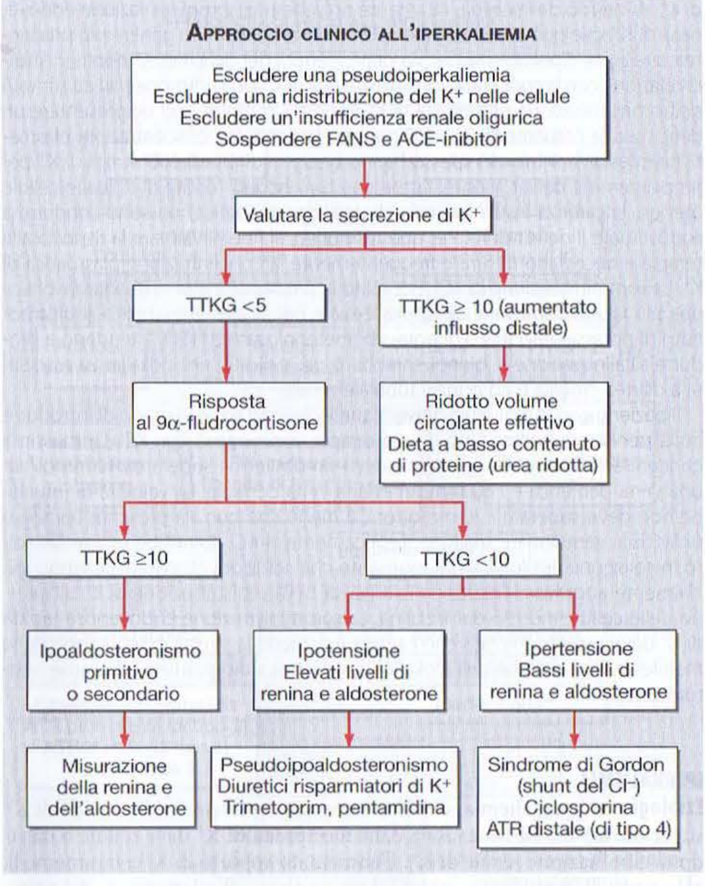


FIGURA 46-4 Algoritmo di approccio clinico al paziente con iperkaliemia. FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ATR, acidosi tubulare renale; TTKG, gradiente di concentrazione transtubulare di K^+.

la concentrazione plasmatica di K^+ non eccede i valori di 7,5 mmol/l e sono di solito associate a marcata astenia e a segni elettrocardiografici come assenza dell'onda P, allargamento del QRS e aritmia ventricolare.

L'iperkaliemia grave richiede una terapia d'urgenza volta a minimizzare la depolarizzazione di membrana, a provocare uno spostamento di K^+ all'interno delle cellule e a favorire la sua eliminazione. Inoltre, devono essere interrotti apporti esogeni di K^+ o farmaci antikaliuretici. La somministrazione di calcio gluconato riduce l'eccitabilità della membrana. La dose usuale è 10 ml di soluzione al 10% iniettata in 2-3 minuti. L'effetto inizia in pochi minuti, ma è di solito di breve durata (30-60 minuti). La dose può essere ripetuta se non si ottengono variazioni elettrocardiografiche dopo 5-10 minuti. L'insulina provoca un ingresso dello ione K^+ all'interno delle cellule attraverso i meccanismi precedentemente descritti e ne riduce temporaneamente la concentrazione plasmatica. Anche se il glucosio è in grado da solo di stimolare la secrezione di insulina dalle cellule β del pancreas, una risposta più rapida si ottiene con la somministrazione di insulina esogena (associata a glucosio per evitare ipoglicemia). Una formulazione comunemente raccomandata prevede 10-20 unità di insulina pronta e 25-50 g di glucosio. Ovviamente non si deve somministrare glucosio a pazienti iperglicemici. In caso di risposta, la concentrazione plasmatica di K^+ si ridurrà di 0,5-1,5 mmol/l in 15-30 minuti e l'effetto durerà alcune ore. Anche la terapia alcalinizzante, con somministrazione endovenosa di $NaHCO_3$, può favorire lo spostamento dello ione K^+ all'interno delle cellule; si esegue con maggiore sicurezza utilizzando una soluzione isotonica contenente 134 mmol/l di $NaHCO_3$ e dovrebbe essere teoricamente riservata a pazienti con iperkaliemia grave associata ad acidosi metabolica. I pazienti con insufficienza renale terminale non sempre rispondono a questa terapia e potrebbero non sopportare il carico di Na^+ somministrato e la conseguente espansione del volume. Se somministrati per via parenterale o sotto forma di spray, gli agonisti β_2-adrenergici favoriscono la captazione di K^+ da parte delle cellule (vedi sopra). L'effetto ha inizio entro 30 minuti (con riduzione di 0,5-1,5 mmol/l) e dura 2-4 ore.

L'eliminazione di K^+ si ottiene con i diuretici, le resine a scambio ionico o la dialisi. I diuretici dell'ansa e i tiazidici, spesso in associazione, possono aumentare l'escrezione di K^+ se la funzione renale è conservata. Il sulfonato sodico di polistirene è una resina a scambio ionico che favorisce lo scambio tra Na^+ e K^+ nel tubo gastroenterico. Ogni grammo lega 1 mmol di K^+ e libera 2-3 mmol di Na^+. La dose usuale per os è di 25-50 g miscelati con 100 ml di sorbitolo al 20% per prevenire l'insorgenza di stipsi. Questa terapia di solito riduce la concentrazione

plasmatica di K^+ di 0,5-1 mmol/l nell'arco di 1-2 ore e l'effetto dura 4-6 ore. Il sulfonato sodico di polistirene può anche essere somministrato per clisma enterico composto di 50 g di resina e 50 ml di soluzione di sorbitolo al 70% miscelati in 150 ml di acqua. Il sorbitolo deve essere evitato nel periodo postoperatorio a causa della maggiore incidenza di necrosi del colon indotta da sorbitolo, specialmente dopo trapianto di rene. La metodica più rapida ed efficace nel ridurre la concentrazione plasmatica di K^+ è l'emodialisi. Questa metodica deve essere riservata ai pazienti con insufficienza renale e ai pazienti con iperkaliemia grave, potenzialmente fatale, che non rispondono a misure terapeutiche più conservative. Anche la dialisi peritoneale rimuove lo ione K^+, ma la sua efficacia è solo il 15-20% di quella dell'emodialisi. Infine, deve essere trattata la malattia responsabile dell'iperkaliemia. Ciò può comportare modificazioni dietetiche, correzione dell'acidosi metabolica, cauta espansione del volume e somministrazione di mineralcorticoidi esogeni.

BIBLIOGRAFIA

ADROGUE HJ, MADIAS NE: Hypernatremia. N Engl J Med 342:1493, 2000
———: Hyponatremia. N Engl J Med 342:1581, 2000
BERL T, VERBALIS J: Pathophysiology of water metabolism, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004
COHN JN et al: New guidelines for potassium replacement in clinical practice: A contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med 160:2429, 2000
GOLDSZMIDT MA, ILIESCU EA: DDAVP to prevent rapid correction in hyponatremia. Clin Nephrol 53:226, 2000
GREENBERG A, VERBALIS JG: Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int 69:2124, 2006
GROSS P: Treatment of severe hyponatremia. Kidney Int 60:2417, 2001
HARRIGAN MR: Cerebral salt wasting syndrome. Crit Care Clin 17:125, 2001
MOUNT DB: Disorders of potassium balance, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004
NIELSEN S et al: Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002
WARNOCK DG: Genetic forms of renal potassium and magnesium wasting. Am J Med 112:235, 2002

47 Ipercalcemia e ipocalcemia

Sundeep Khosla

Lo ione calcio svolge un ruolo cruciale nelle normali funzioni cellulari e in quelle di segnale, regolando diversi processi fisiologici come la trasmissione neuromuscolare, la contrattilità cardiaca, la secrezione ormonale e la coagulazione del sangue. Le concentrazioni di calcio extracellulare sono pertanto mantenute in un intervallo molto ristretto mediante una serie di meccanismi di feedback che coinvolgono il paratormone (*parathyroid hormone*, PTH) e il metabolita attivo della vitamina D 1,25-diidrossivitamina D [$1,25(OH)_2D$]. Tali meccanismi di feedback sono regolati da segnali integrati esistenti tra le ghiandole paratiroidi, il rene, l'intestino e l'osso (Fig. 47-1) (Cap. 346).

Le alterazioni della concentrazione plasmatica del calcio sono relativamente comuni e spesso sono la spia di una malattia sottostante. In questo capitolo sarà proposto un breve riassunto riguardo all'approccio al paziente con alterazioni della calcemia. **Si rimanda al capitolo 347 per una trattazione dettagliata.**

IPERCALCEMIA

EZIOLOGIA

Le cause di ipercalcemia possono essere comprese e classificate sulla base degli squilibri a carico dei normali meccanismi di feedback preposti alla regolazione della calcemia (Tab. 47-1). Una produzione eccessiva di PTH che non sia adeguatamente soppressa dagli aumentati valori di calcemia si osserva nelle neoplasie primitive delle paratiroidi (adenomi, iperplasia o raramente carcinoma) che si associano a un aumento della massa cellulare paratiroidea e a un alterato meccanismo inibitorio di feedback da parte del calcio. Un'inappropriata secrezione di PTH per determinati valori di calcemia può verificarsi anche in presenza di stato eterozigote per mutazioni inattivanti i recettori/sensori del calcio (*calcium sensor receptor*, CaSR), che alterano la sensibilità delle paratiroidi e del rene nei confronti del calcio extracellulare, con il risultato di ipercalcemia ipocalciurica familiare (*familial hypocalciuric hypercalcemia*, FHH). Sebbene la secrezione di PTH da parte di tumori sia estremamente rara, molti tumori solidi producono un peptide PTH correlato (*PTH-related peptide*, PTHrP), che presenta un'omologia con il PTH per i primi 13 aminoacidi e che si lega al suo recettore mimandone gli effetti, a livello sia osseo sia renale. Nell'ipercalcemia neoplastica da PTHrP, i livelli di PTH sono soppressi dalla calcemia elevata. L'ipercalcemia che si associa alle malattie granulomatose (per es., sarcoidosi) o ai linfomi è causata dall'aumentata conversione di 25(OH)D nella forma più potente $1,25(OH)_2D$. In tali alterazioni, l'$1,25(OH)_2D$ aumenta l'assorbimento intestinale del calcio, con conseguente ipercalcemia e soppressione di PTH. Le alterazioni che aumentano direttamente la mobilizzazione del calcio dall'osso, come l'ipertiroidismo o le metastasi osteolitiche, sono pure causa di ipercalcemia con soppressione della secrezione di PTH, così come nel sovraccarico di calcio esogeno, presente nella sindrome milk-alkali, o in corso di nutrizione parenterale totale con eccessivo supplemento di calcio.

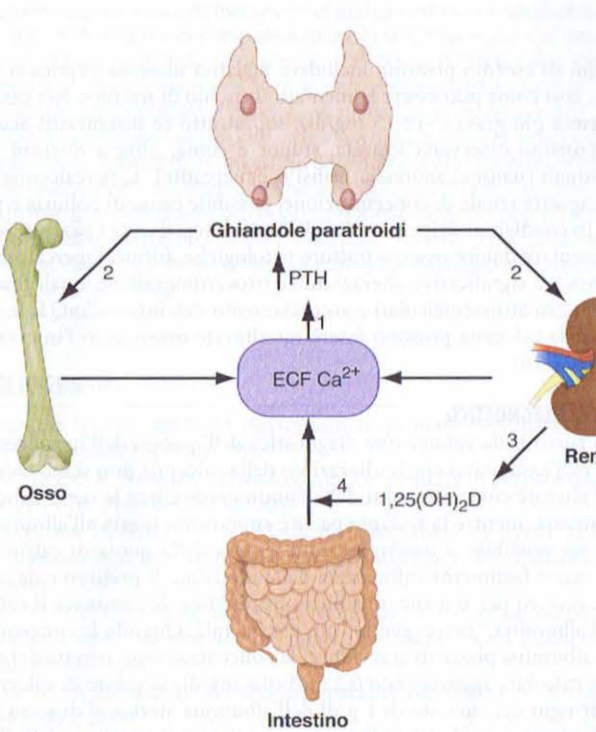


FIGURA 47-1 Meccanismi di feedback che mantengono le concentrazioni di calcio extracellulare entro un ristretto intervallo fisiologico [8,9-10,1 mg/dl (2,2-2,5 mM)]. La riduzione del calcio extracellulare (ECF Ca^{2+}) innesca un aumento della secrezione (1) di ormone paratiroideo (PTH) attraverso l'attivazione dei recettori sensori del calcio presenti sulle cellule paratiroidee. Il PTH, a sua volta, causa l'aumentato riassorbimento tubulare del calcio da parte del rene (2), il riassorbimento di calcio dall'osso (3), oltre a stimolare la produzione renale di $1,25(OH)_2D$ (3). A sua volta, la $1,25(OH)_2D$ agisce principalmente a livello intestinale aumentando l'assorbimento del calcio (4). Nel loro insieme, tali meccanismi omeostatici agiscono riportando i livelli di calcemia a valori di normalità.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'ipercalcemia di grado lieve (fino a 11-11,5 mg/dl) è di solito asintomatica e viene riscontrata soltanto in occasione di esami di routine. Alcuni pazienti possono riferire vaghi sintomi di natura neuropsichiatrica, come difficoltà di concentrazione, alterazioni della personalità o depressione. Al-

TABELLA 47-1 CAUSE DI IPERCALCEMIA

Eccessiva produzione di PTH
Iperparatiroidismo primitivo (adenoma, iperplasia, raramente carcinoma)
Iperparatiroidismo terziario (stimolazione a lungo termine della secrezione di PTH in caso di insufficienza renale)
Secrezione ectopica di PTH (molto rara)
Mutazioni ad azione inattivante dei CaSR (FHH)
Alterazioni della funzione dei CaSR (terapia con litio)
Ipercalcemia neoplastica
Iperproduzione di PTHrP (molti tumori solidi)
Metastasi ossee litiche (mammella, mieloma)
Eccessiva produzione di $1,25(OH)_2D$
Malattie granulomatose (sarcoidosi, tubercolosi, silicosi)
Linfomi
Intossicazione da vitamina D
Aumento primitivo del riassorbimento osseo
Ipertiroidismo
Immobilizzazione
Eccessivo apporto di calcio
Sindrome milk-alkali
Nutrizione parenterale totale
Altre cause
Malattie endocrine (insufficienza surrenalica, feocromocitoma, VIPoma)
Iatrogene (tiazidici, vitamina A, antiestrogeni)

Nota: CaSR, recettore sensore del calcio; FHH, ipercalcemia ipocalciurica familiare; PTH, paratormone; PTHrP, peptide PTH-correlato.

tri sintomi di esordio possono includere malattia ulcerosa peptica o nefrolitiasi, così come può essere aumentato il rischio di fratture. Nei casi di ipercalcemia più gravi (>12-13 mg/dl), soprattutto se instauratisi acutamente, possono osservarsi letargia, stupor e coma, oltre a disturbi gastrointestinali (nausea, anoressia, stipsi o pancreatite). L'ipercalcemia riduce la capacità renale di concentrazione, possibile causa di poliuria e polidipsia. In condizioni di iperparatiroidismo di lunga durata i pazienti possono presentare dolore osseo o fratture patologiche. Infine, l'ipercalcemia può provocare significative alterazioni elettrocardiografiche, quali bradicardia, blocchi atrioventricolari e accorciamento dell'intervallo QT; le variazioni della calcemia possono essere monitorate osservando l'intervallo QT (Fig. 221-16).

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Il primo passo nella valutazione diagnostica dell'iper- o dell'ipocalcemia consiste nell'assicurarsi che le alterazioni della calcemia non siano secondarie ad alterate concentrazioni dell'albuminemia. Circa la metà del calcio è ionizzata, mentre la restante parte è soprattutto legata all'albumina. Sebbene sia possibile la determinazione diretta della quota di calcio ionizzato, essa è facilmente influenzata dalle modalità di prelievo e da altri artefatti, motivo per il quale, di solito, si preferisce determinare il calcio totale e l'albumina, "correggendo" poi la calcemia. Quando la concentrazione di albumina plasmatica si riduce, la concentrazione corretta del calcio viene calcolata aggiungendo 0,2 mM (0,8 mg/dl) al valore di calcemia totale per ogni decremento di 1 g/dl dell'albumina sierica al di sotto del valore di riferimento di 4,1 g/dl; viceversa nei casi di aumento dell'albumina plasmatica.

La raccolta dettagliata dell'anamnesi può fornire importanti indizi riguardo all'eziologia dell'ipercalcemia (Tab. 47-1). L'ipercalcemia cronica è più frequentemente causata dall'iperparatiroidismo primitivo, mentre la seconda eziologia più comune è una neoplasia maligna sottostante. L'anamnesi dovrebbe comprendere notizie sulla terapia, pregressi interventi chirurgici a livello del collo e la ricerca di sintomi indicativi di sarcoidosi o linfoma.

Una volta diagnosticata un'ipercalcemia vera, il secondo test di laboratorio più importante nella valutazione diagnostica è il dosaggio del PTH, utilizzando un test sandwich per l'ormone intatto. Aumentati valori di PTH sono spesso accompagnati da ipofosfatemia. Dovrebbe inoltre essere valutata la creatininemia come indice di funzione renale, dal momento che l'ipercalcemia può deteriorarla e che la clearance renale di PTH può essere alterata secondo i frammenti riconosciuti da tale test. In caso di aumentati livelli di PTH (o di valori "inappropriatamente normali") in presenza di ipercalcemia e ipofosforemia, la diagnosi è quasi sempre rappresentata da un iperparatiroidismo primitivo. Poiché i soggetti affetti da FHH possono analogamente manifestare valori di PTH modestamente elevati e ipercalcemia, tale diagnosi andrebbe considerata ed esclusa, dal momento che l'intervento chirurgico sulle paratiroidi sarebbe in tal caso inefficace. Un rapporto tra clearance del calcio e della creatinina (calcolato come calciuria/calcemia diviso per creatinina urinaria/creatinina plasmatica) <0,01 è indicativo di FHH, soprattutto in presenza di un dato anamnestico familiare di lieve e asintomatica ipercalcemia. La secrezione ectopica di PTH è estremamente rara.

Valori di PTH soppressi in presenza di ipercalcemia depongono per un'ipercalcemia non mediata dalle paratiroidi, più spesso secondaria a una neoplasia sottostante. Sebbene un tumore che causi ipercalcemia sia in genere già manifesto, può essere necessaria la determinazione dei livelli di PTHrP per stabilire la diagnosi di ipercalcemia neoplastica. I valori plasmatici di $1,25(OH)_2D$ sono aumentati nelle malattie granulomatose, casi in cui la valutazione clinica associata alle indagini di laboratorio porterà in genere alla diagnosi delle varie patologie, elencate nella tabella 47-1.

T IPERCALCEMIA

Un'ipercalcemia lieve e asintomatica non necessita di terapia immediata e il suo trattamento dovrebbe essere dettato dalla diagnosi specifica. Al contrario, un'ipercalcemia significativa, sintomatica, richiede di solito un intervento terapeutico indipendentemente dalla sua eziologia. La terapia iniziale di un'ipercalcemia significativa parte dall'espansione di volume, dal momento che l'ipercalcemia conduce invariabilmente a disidratazione; nell'arco delle prime 24 ore può essere richiesta l'infusione di 4-6 litri di soluzione fisiologica per via endovenosa, considerando che eventuali comorbilità sottostanti (per es., insufficienza cardiaca congestizia) possono richiedere la somministarzione di diuretici dell'ansa per aumentare l'escrezione di sodio e calcio. L'impiego di tali diuretici, tuttavia, non dovrebbe avere inizio fino al ripristino di una normale volemia. In presenza di aumentata mobilizzazione del calcio dall'osso (come nei tumori o nell'iperparatiroidismo grave) dovrebbero essere considerati farmaci inibenti il riassorbimento osseo. Acido zoledronico (4 mg ev in circa 30 min), pamidronato (60-90 mg ev in 2-4 ore) ed etidronato (7,5 mg/kg/die per 3-7 giorni consecutivi) sono approvati dalla Food and Drug Administration statunitense per il trattamento dell'ipercalcemia neoplastica dell'adulto. L'inizio dell'azione di osserva entro 1-3 giorni, con normalizzazione della calcemia nel 60-90% dei pazienti. Può essere necessario ripetere l'infusione di bisfosfonati nei casi di recidiva di ipercalcemia. Grazie alla loro efficacia i bisfosfonati hanno sostituito la calcitonina o la plicamicina, attualmente utilizzate raramente nel trattamento dell'ipercalcemia. In rari casi può essere necessaria la dialisi. Infine, anche se il fosfato ev chela il calcio e riduce la calcemia, tale terapia può essere tossica, dal momento che i complessi calcio-fosfato possono depositarsi a livello tissutale e provocare estesi danni d'organo.

Nei pazienti con ipercalcemia mediata dalla $1,25(OH)_2D$, la terapia di scelta è quella con glucocorticoidi, in grado di ridurre la sua produzione. L'idrocortisone ev (100-300 mg/die) o il prednisone per via orale (40-60 mg/die) per 3-7 giorni sono i farmaci più spesso utilizzati. Potendo ridurre la produzione di $1,25(OH)_2D$, sono occasionalmente utilizzate anche altre molecole, come chetoconazolo, clorochina e idrossiclorochina.

IPOCALCEMIA

EZIOLOGIA

Le cause di ipocalcemia possono essere differenziate secondo i livelli di PTH plasmatico, che possono essere bassi (ipoparatiroidismo) o alti (iperparatiroidismo secondario). Sebbene vi siano molte cause potenziali di ipocalcemia, quelle più comuni sono un'insufficiente produzione di PTH o di vitamina D (Tab. 47-2) (Cap. 347). Poiché il PTH rappresenta la principale difesa nei confronti dell'ipocalcemia, le malattie associate a una sua deficitaria produzione o secrezione possono manifestarsi con ipocalcemia grave e potenzialmente fatale. Negli adulti l'ipoparatiroidismo è più spesso causato da un danno involontario a carico di tutte le 4 ghiandole nel corso di interventi chirurgici sulla tiroide o sulle paratiroidi. L'ipoparatiroidismo è la manifestazione principale delle endocrinopatie autoimmuni (Cap. 345); raramente essa può associarsi a malattie infiltrative come la sarcoidosi. L'alterata secrezione di PTH può essere secondaria a un deficit di magnesio o a mutazioni ad azione attivante a livello del CaSR, che sopprimono il PTH producendo effetti opposti a quelli presenti nella FHH.

Il deficit di vitamina D, l'alterata produzione di $1,25(OH)_2D$ (primitiva o secondaria a insufficienza renale) o, raramente, la resistenza alla vitamina D sono parimenti cause di ipocalcemia. In tali condizioni, tuttavia, il grado di ipocalcemia non è generalmente grave come si osserva nell'ipoparatiroidismo, poiché le paratiroidi sono in grado di produrre un aumento compensatorio della secrezione di PTH. L'ipocalcemia può inoltre verificarsi in condizioni associate a un grave danno tissutale, come in caso di ustioni, rabdomiolisi, lisi tumorale o pancreatite. La causa di ipocalcemia

TABELLA 47-2 CAUSE DI IPOCALCEMIA

Bassi livelli di paratormone (ipoparatiroidismo)

- Agenesia delle paratiroidi
  - Isolata
  - Sindrome di DiGeorge
- Distruzione delle paratiroidi
  - Chirurgica
  - Radiazioni
  - Infiltrazione da metastasi o malattie sistemiche
  - Autoimmuni
- Ridotta funzione delle paratiroidi
  - Ipomagnesiemia
  - Mutazioni attivanti i CaSR

Alti livelli di paratormone (iperparatiroidismo secondario)

- Deficit di vitamina D o alterata produzione/azione di $1,25(OH)_2D$
  - Deficit di vitamina D su base nutrizionale (scarso apporto o ridotto assorbimento)
  - Insufficienza renale con alterata produzione di $1,25(OH)_2D$
  - Resistenza alla vitamina D, inclusi i difetti recettoriali
- Sindromi da resistenza al paratormone
  - Mutazioni del recettore del PTH
  - Pseudoipoparatiroidismo (mutazioni proteina G)
- Farmaci
  - Chelanti del calcio
  - Inibitori del riassorbimento osseo (bifosfonati, plicamicina)
  - Alterato metabolismo della vitamina D (fenitoina, chetoconazolo)
- Miscellanea
  - Pancreatite acuta
  - Rabdomiolisi acuta
  - Sindrome dell'"osso affamato" dopo paratiroidectomia
  - Metastasi osteoblastiche con marcata stimolazione della formazione ossea (tumore prostatico)

Nota: CaSR, recettore sensore del calcio; PTH, paratormone.

in tali situazioni può essere dovuta anche a una combinazione di ipoalbuminemia, iperfosfatemia, deposito tissutale di calcio e alterata secrezione di PTH.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I pazienti con ipocalcemia possono essere asintomatici se la riduzione del calcio plasmatico è relativamente modesta e cronica, oppure possono manifestare complicanze potenzialmente fatali. L'ipocalcemia moderata-grave si associa a parestesie, di solito alle dita delle mani e dei piedi e della regione periorale, ed è causata da un'aumentata irritabilità neuromuscolare. All'esame obiettivo può essere evocato il segno di Chvostek (spasmo dei muscoli periorali in risposta a lieve percussione del nervo facciale in sede preauricolare), sebbene esso sia presente anche in circa il 10% dei soggetti normali. Uno spasmo carpale può essere indotto gonfiando per tre minuti il bracciale dello sfigmomanometro a 20 mmHg al di sopra del valore di pressione sistolica del paziente (segno di Trousseau). Una grave ipocalcemia può provocare convulsioni, spasmo carpopedale, broncospasmo, laringospasmo e prolungamento dell'intervallo QT.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Oltre alla determinazione della calcemia è utile quella di albumina, fosforo e magnesio. Come per la valutazione dell'ipercalcemia, la misurazione dei livelli di PTH è cruciale nella valutazione dell'ipocalcemia. In tale condizione, livelli di PTH soppressi (o "inappropriatamente bassi") sono indicativi di assenza o ridotta secrezione di PTH (ipoparatiroidismo) quale causa dell'ipocalcemia stessa. Ulteriori dati anamnestici potranno spesso condurre all'identificazione di una causa sottostante (per es., agenesia delle paratiroidi *vs* distruzione). Al contrario, valori elevati di PTH (iperparatiroidismo secondario) dovrebbero far porre l'attenzione all'asse della vitamina D come causa dell'ipocalcemia. Il deficit nutrizionale di vitamina D è meglio valutato determinando i livelli di 25 idrossivitamina D, indicativi dei depositi della vitamina. In caso d'insufficienza renale o di sospetta resistenza alla vitamina D è invece utile la determinazione dei livelli plasmatici di $1,25(OH)_2D$.

T IPOCALCEMIA

L'approccio terapeutico dipende dalla gravità dell'ipocalcemia, dalla rapidità con cui essa si è instaurata, nonché dalle eventuali complicazioni (per es., convulsioni, laringospasmo). L'ipocalcemia acuta e sintomatica va trattata inizialmente con calcio gluconato ev, 10 ml 10% wt/vol (90 mg o 2,2 mmol), diluito in 50 ml di soluzione glucosata al 5% o di soluzione fisiologica, infuso in 5 minuti. La persistenza di ipocalcemia richiede spesso infusione costante ev (tipicamente 10 fiale di calcio gluconato o 900 mg di calcio in 1 litro di glucosata al 5% o di fisiologica nell'arco delle 24 ore). La concomitante presenza di ipomagnesiemia dovrebbe essere trattata con adeguati supplementi.

L'ipocalcemia cronica da ipoparatiroidismo va trattata con supplementi di calcio (1000-1500 mg/die di calcio elementare in dosi frazionate) e di vitamina D_2, o D_3 (25 000-100 000 UI/die) o calcitriolo [$1,25(OH)_2D$, 0,25-2 μg/die], mentre oggi sono meno frequentemente utilizzati altri metaboliti della vitamina D (diidrotachisterolo, alfacalcidiolo). Il deficit di vitamina D è comunque meglio trattato mediante supplementi, la cui dose dipenderà dalla gravità del deficit e dalla causa sottostante. Il deficit di vitamina D su base nutrizionale risponde generalmente a dosi relativamente basse di vitamina D (50 000 UI, 2-3 volte/settimana per parecchi mesi), mentre quello secondario a malassorbimento può richiedere dosi molto più elevate (100 000 UI/die o maggiori). L'obiettivo del trattamento è riportare la calcemia ai livelli inferiori di normalità, evitando l'ipercalciuria, possibile causa di nefrolitiasi.

BIBLIOGRAFIA

Bilezikian JP, Silverberg SJ: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 350:1746, 2004

Farford B et al: Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 82(3):351, 2007

Finkelstein JS, Potts JT Jr: Medical management of hypercalcemia, in *Endocrinology*, 5th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Elsevier, 2006

Kifor O et al: Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 89:548, 2004

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 343:1863, 2000

Stewart AF: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005

Thakker RV: Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid. Rev Endocr Metab Disord 5:37, 2004

48 Acidosi e alcalosi

Thomas D. DuBose, Jr.

OMEOSTASI ACIDO-BASE NORMALE

Il pH arterioso sistemico viene mantenuto tra 7,35 e 7,45 da tamponi chimici extracellulari e intracellulari insieme a meccanismi regolatori respiratori e renali. La regolazione della tensione arteriosa di CO_2 (Pa_{CO_2}) da parte del sistema nervoso centrale e dell'apparato respiratorio e il controllo del bicarbonato plasmatico da parte dei reni mantengono stabile il pH arterioso attraverso l'eliminazione o la conservazione di acidi o alcali. I componenti metabolici e respiratori che regolano il pH sistemico sono descritti dall'equazione di Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{Pa_{CO_2} \times 0{,}0301}$$

Nella maggioranza dei casi la produzione e l'escrezione di CO_2 sono bilanciate e la Pa_{CO_2} usuale in condizioni stazionarie è mantenuta su valori di 40 mmHg. La ridotta escrezione di CO_2 provoca ipercapnia e l'aumentata escrezione ipocapnia. Tuttavia, produzione ed escrezione si bilanciano su

un nuovo valore di Pa_{CO_2} stabile. Quindi la Pa_{CO_2} è regolata principalmente da meccanismi respiratori controllati dal sistema nervoso (vedi Cap. 258) e non è soggetta a una regolazione dipendente dalla produzione di CO_2. L'ipercapnia è di solito il risultato di un'ipoventilazione piuttosto che di un'aumentata produzione di CO_2. Aumenti o riduzioni della Pa_{CO_2} riflettono alterazioni del controllo nervoso della respirazione oppure sono dovuti a meccanismi compensatori in risposta a primitive variazioni della concentrazione di $[HCO_3^-]$ nel plasma.

I reni regolano la $[HCO_3^-]$ plasmatica attraverso tre meccanismi principali: 1) il "riassorbimento" di HCO_3^- filtrato; 2) la produzione di acidi titolabili; 3) l'escrezione urinaria di NH_4^+. Il rene filtra circa 4000 mmol/die di HCO_3^-. Per riassorbire il carico filtrato di HCO_3^-, i tubuli renali devono secernere circa 4000 mmol di ioni idrogeno. Una quota pari all'80-90% di HCO_3^- è riassorbita dal tubulo prossimale. Il nefrone distale riassorbe la restante parte e secerne protoni, generati dal metabolismo, per salvaguardare il pH sistemico. Sebbene piccola, questa quantità di protoni, pari a 40-60 mmol/die, deve essere secreta per evitare un bilancio positivo cronico di H^+ e la conseguente acidosi metabolica. Questa frazione di protoni secreti è rappresentata nell'urina dall'acidità titolabile e da NH_4^+. In presenza di una funzione renale normale, l'acidosi metabolica aumenta la produzione e l'escrezione di NH_4^+. La produzione e l'escrezione di NH_4^+ sono diminuite in presenza di insufficienza renale cronica, iperkaliemia e acidosi tubulare renale.

L'insieme di questi meccanismi regolatori, che comprendono i tamponi chimici, la regolazione della Pa_{CO_2} da parte del sistema respiratorio e della $[HCO_3^-]$ da parte dei reni, agisce sinergisticamente per mantenere il pH arterioso sistemico tra 7,35 e 7,45.

DIAGNOSI DELLE ANOMALIE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

I quadri clinici più comuni sono caratterizzati da alterazioni semplici dell'equilibrio acido-base, cioè da acidosi o alcalosi metabolica oppure da acidosi o alcalosi respiratoria. Dato che nelle alterazioni semplici il compenso non è completo, il pH viene a essere alterato. Situazioni cliniche più complesse possono dare luogo ad alterazioni dell'equilibrio acido-base di tipo misto.

ALTERAZIONI SEMPLICI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Disturbi primitivi respiratori (alterazione primitiva della Pa_{CO_2}) provocano risposte metaboliche secondarie, cioè compensatorie (alterazioni secondarie della $[HCO_3^-]$), mentre alterazioni metaboliche primitive provocano risposte respiratorie di compenso prevedibili. Il compenso fisiologico risulta determinato dalle equazioni riportate nella tabella 48-1. L'acidosi metabolica dovuta ad aumento di acidi endogeni (per es., chetoacidosi) riduce la $[HCO_3^-]$ del liquido extracellulare e il pH extracellulare. Ciò stimola i chemorecettori midollari ad aumentare la ventilazione e a riportare il rapporto tra $[HCO_3^-]$ e Pa_{CO_2}, e di conseguenza il pH, verso valori normali. In una forma semplice di acidosi metabolica l'entità del compenso respiratorio può essere descritto quantitativamente dall'equazione $Pa_{CO_2} = (1{,}5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$, che prevede come la Pa_{CO_2} diminuisca di 1,25 mmHg per ogni riduzione della $[HCO_3^-]$ di 1 mmol/l. Quindi si può prevedere che un paziente con acidosi metabolica e $[HCO_3^-]$ di 12 mmol/l debba avere una Pa_{CO_2} compresa tra 24 e 28 mmHg. Valori di Pa_{CO_2} inferiori a 24 o superiori a 28 mmHg indicano un'alterazione di tipo misto (rispettivamente, acidosi metabolica e alcalosi respiratoria o acidosi metabolica e acidosi respiratoria). Un altro metodo per giudicare l'adeguatezza della risposta della $[HCO_3^-]$ o della Pa_{CO_2} è il nomogramma acido-base (Fig. 48-1). Le aree ombreggiate mostrano i limiti di confidenza al 95% per il compenso normale delle alterazioni di tipo semplice; tuttavia, coppie di valori acido-base che ricadano all'interno di queste aree non escludono alterazioni di tipo misto. Il prevalere di un'alterazione su un'altra può essere causa di valori che si collocano all'interno dell'area di una terza. Quindi il nomogramma, per quanto utile, non sostituisce le equazioni riportate nella tabella 48-1.

ALTERAZIONI MISTE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Le alterazioni miste dell'equilibrio acido-base, definite come alterazioni che risultino indipendentemente (non mere espressioni di meccanismi di compenso), sono spesso presenti nei pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva e possono portare a valori estremi e pericolosi del pH (Tab. 48-2). Un paziente con chetoacidosi diabetica (acidosi metabolica) può sviluppare un'affezione respiratoria indipendente con conseguente acidosi o alcalosi respiratoria. Pazienti affetti da malattie polmonari possono essere incapaci di rispondere a uno stato di acidosi metabolica con un'appropriata risposta ventilatoria a causa dell'insufficiente riserva respiratoria. Questa sovrapposizione di acidosi respiratoria su una preesistente acidosi metabolica può provocare una grave acidosi ed essere caratterizzata da una prognosi sfavorevole. Quando, nello stesso paziente, coesistono acidosi metabolica e alcalosi metabolica, il pH può restare normale o quasi normale. Quando il pH è normale, la presenza di un elevato gap anionico (GA; vedi oltre) indica una condizione di acidosi metabolica. Una discrepanza nel gradiente di gap anionico e nel gradiente di HCO_3^- indica la presenza di un'alterazione mista acidosi a elevato gap-alcalosi metabolica (vedi l'esempio riportato più avanti). Un paziente diabetico con chetoacidosi può essere affetto da insufficienza renale e conseguente acidosi metabolica sovrapposta. L'overdose con più farmaci, come sedativi e

TABELLA 48-1 RISPOSTE COMPENSATORIE ATTESE NEI DISTURBI NON COMPLICATI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

		Intervallo di valori		
Alterazione	**Variazione compensatoria attesa**	**pH**	**HCO_3^-**	**Pa_{CO_2}**
Acidosi metabolica	$Pa_{CO_2} = (1{,}5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$ *oppure* ↓ della Pa_{CO_2} di 1,25 mmHg per ogni mmol/l di ↓ di $[HCO_3^-]$ *oppure* $Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] + 15$	Basso	Basso	Bassa
Alcalosi metabolica	↑ della Pa_{CO_2} di 0,75 mmHg per ogni mmol/l di ↑ di $[HCO_3^-]$ *oppure* ↑ della Pa_{CO_2} di 6 mmHg per ogni 10 mmol/l di ↑ di $[HCO_3^-]$ *oppure* $Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] + 15$	Alto	Alto	Alta
Alcalosi respiratoria		Alto	Basso	Bassa
Acuta	↓ di $[HCO_3^-]$ di 2 mmol/l per ogni 10 mmHg di ↓ della Pa_{CO_2}			
Cronica	↓ di $[HCO_3^-]$ di 4 mmol/l per ogni 10 mmHg di ↓ della Pa_{CO_2}			
Acidosi respiratoria		Basso	Alto	Alta
Acuta	↑ di $[HCO_3^-]$ di 1 mmol/l per ogni 10 mmHg di ↑ della Pa_{CO_2}			
Cronica	↑ di $[HCO_3^-]$ di 4 mmol/l per ogni 10 mmHg di ↑ della Pa_{CO_2}			

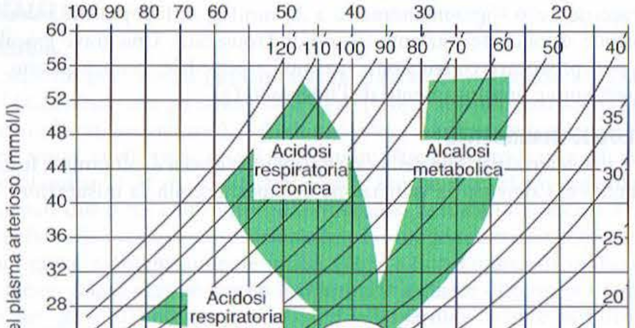


FIGURA 48-1 Nomogramma acido-base. Sono mostrati i limiti di confidenza al 95% delle normali risposte di compenso ad alterazioni primarie dell'equilibrio acido-base. (*Da*: DuBose; riproduzione autorizzata).

TABELLA 48-2 ESEMPI DI ALTERAZIONI MISTE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Disturbi misti metabolici e respiratori
Acidosi metabolica-alcalosi respiratoria Identificata da: acidosi metabolica con GA normale o aumentato; Pa_{CO_2} corrente *inferiore* rispetto al valore atteso (vedi Tab. 48-1) Esempio: Na^+, 140; K^+, 4; Cl^-, 106; HCO_3^-, 14; GA, 20; Pa_{CO_2}, 24; pH, 7,39 (acidosi lattica, sepsi in unità di terapia intensiva)
Acidosi metabolica-acidosi respiratoria Identificata da: acidosi metabolica con GA normale o aumentato; Pa_{CO_2} corrente *superiore* rispetto al valore atteso (vedi Tab. 48-1) Esempio: Na^+, 140; K^+, 4; Cl^-, 102; HCO_3^-, 18; GA, 20; Pa_{CO_2}, 38; pH, 7,3 (polmonite grave, edema polmonare)
Alcalosi metabolica-alcalosi respiratoria Identificata da: Pa_{CO_2} non aumenta come atteso; pH più elevato rispetto al valore atteso Esempio: Na^+, 140; K^+, 4; Cl^-, 91; HCO_3^-, 33; GA, 16; Pa_{CO_2}, 38; pH, 7,55 (epatopatia e uso di diuretici)
Alcalosi metabolica-acidosi respiratoria Identificata da: Pa_{CO_2} più elevata rispetto al valore atteso; pH normale Esempio: Na^+, 140; K^+, 3,5; Cl^-, 88; HCO_3^-, 42; GA, 10; Pa_{CO_2}, 67; pH, 7,42 (BPCO in terapia diuretica)
Alterazioni metaboliche miste
Acidosi metabolica-alcalosi metabolica Identificata da: solo in presenza di acidosi con elevato GA; $\Delta GA >> \Delta HCO3^-$ Esempio: Na^+, 140; K^+, 3; Cl^-, 95; HCO_3^-, 25; GA, 20; Pa_{CO_2}, 40; pH, 7,42 (uremia con vomito)
Acidosi metabolica-acidosi metabolica Identificata da: acidosi mista con GA elevato/GA normale; $\Delta HCO3^-$ rappresenta il risultato delle alterazioni associate di ΔGA e ΔCl^- Esempio: Na^+, 135; K^+, 3; Cl^-, 110; HCO_3^-, 10; GA, 15; Pa_{CO_2}, 25; pH, 7,2 (diarrea e acidosi lattica, tossicità da toluene, trattamento della chetoacidosi diabetica)

Nota: GA, gap anionico; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva

salicilati, può provocare alterazioni miste come risultato della risposta acido-base ai singoli farmaci (rispettivamente, acidosi metabolica più acidosi respiratoria, oppure più alcalosi respiratoria). Ancora più complesse sono le alterazioni acido-base triplici. Per esempio, nei pazienti con acidosi metabolica dovuta a chetoacidosi alcolica possono svilupparsi anche alcalosi metabolica conseguente al vomito e una sovrapposta alcalosi respiratoria dovuta a iperventilazione da disfunzione epatica, oppure da soppressione alcolica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Alterazioni dell'equilibrio acido-base

Un approccio sequenziale alla diagnosi delle alterazioni dell'equilibrio acido-base è descritto di seguito e riassunto nella **tabella 48-3**. Quando si misurano i gas ematici si deve prestare attenzione a prelevare il campione di sangue arterioso senza utilizzare una quantità eccessiva di eparina. I campioni di sangue per il dosaggio degli elettroliti e dei gas arteriosi dovrebbero essere prelevati simultaneamente prima dell'inizio della terapia, dal momento che un aumento della $[HCO_3^-]$ si osserva in corso di alcalosi metabolica e acidosi respiratoria. Viceversa, la riduzione di $[HCO_3^-]$ si verifica nei casi di acidosi metabolica e alcalosi respiratoria. Nella gasanalisi arteriosa effettuata nei laboratori clinici, vengono misurati sia il pH che la Pa_{CO_2}, mentre la $[HCO_3^-]$ è calcolata mediante l'equazione di Henderson-Hasselbach. Questo dato calcolato deve essere confrontato con quello della $[HCO_3^-]$ misurata (CO_2 totale) nell'ambito delle determinazioni degli elettroliti. Questi dati devono concordare, con uno scarto massimo di 2 mmol/l. Se ciò non si verifica, i dati possono derivare da prelievi non simultanei, può essersi verificato un errore di laboratorio, oppure la $[HCO_3^-]$ può non essere stata calcolata correttamente. Dopo avere verificato i valori acido-base del sangue, diviene possibile identificare la specifica alterazione dell'equilibrio acido-base.

TABELLA 48-3 APPROCCIO SEQUENZIALE ALLA DIAGNOSI DELLE ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

1. Misurare gas ed elettroliti nel sangue arterioso
2. Valutare il dato del HCO_3^- con i due metodi descritti nel testo per verificarne l'attendibilità
3. Calcolare il gap anionico (GA)
4. Ricordare le quattro cause di acidosi con aumento del gap anionico (chetoacidosi, acidosi lattica, insufficienza renale, presenza di tossine)
5. Ricordare le due cause di acidosi ipercloremica con gap anionico normale: perdita di bicarbonato nel tubo gastroenterico e acidosi tubulare renale
6. Stimare il compenso respiratorio (vedi Tab. 48-1)
7. Paragonare il ΔAG al ΔHCO_3^-
8. Paragonare le variazioni di $[Cl^-]$ con quelle di $[Na^+]$

CALCOLO DEL GAP ANIONICO La valutazione delle alterazioni dell'equilibrio acido-base deve sempre comprendere un semplice calcolo del GA, che rappresenta la quota di anioni non misurati nel plasma (normalmente pari a 10-12 mmol/l), che viene così calcolato: $GA = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Gli anioni non misurati comprendono proteine anioniche, fosfati, solfati e anioni organici. Quando si accumulano anioni acidi, come l'acetoacetato o il lattato, nel liquido extracellulare, il GA aumenta, causando acidosi da elevato GA. Un aumento del GA è più spesso dovuto ad aumento degli anioni non misurati di routine e, meno frequentemente, a riduzione dei cationi non misurati (calcio, magnesio, potassio). Inoltre, il GA può aumentare secondariamente a un aumento dell'albumina anionica, sia per aumento della concentrazione di albumina sia per alcalosi, che altera la carica dell'albumina. Una riduzione del GA può essere dovuta a: 1) aumento di cationi non misurati; 2) presenza di cationi esogeni come il litio (intossicazione da litio) o di immunoglobuline cationiche (discrasie plasmacellulari); 3) riduzione della concentrazione di albumina, principale anione plasmatico (sindrome nefrosica); 4) riduzione della carica anionica effettiva dell'albumina per acidosi; 5) iperviscosità e iperlipidemia marcate, che possono provocare una sottostima delle concentrazioni di sodio e cloro. Una diminuzione della concentrazione dell'albumina sierica di 1 g/dl rispetto al valore normale (4,5 g/dl) determina una riduzione del gap anionico di 2,5 mEq/l. Nella tabella 48-3 vengono ricordate le cause più comuni di acidosi con GA elevato.

In presenza di normali livelli di albumina, un GA elevato è di solito dovuto ad acidi non contenenti cloro composti da anioni inorganici (fosfato, solfato), organici (chetoacidi, lattato, anioni organici uremici), esogeni (salicilati o tossine ingerite che comportano la produzione di acidi organici) o da anioni non identificati. L'elevato GA è significativo persino qualora si sovrapponesse un'ulteriore alterazione dell'equilibrio acido-base in grado di modificare indipendentemente la $[HCO_3^-]$. La presenza simultanea di acidosi metabolica con elevato GA e acidosi respiratoria cronica o alcalosi metabolica rappresenta una situazione in cui la $[HCO_3^-]$ può risultare normale o anche elevata. Si confronti la variazione di $[HCO_3^-]$ (ΔHCO_3^-) e quella del GA (ΔGA).

Analogamente, la presenza di normali valori di $[HCO_3^-]$, Pa_{CO_2} e pH non esclude la presenza di un'alterazione dell'equilibrio acido-base. Un alcolista che, per esempio, abbia avuto episodi di vomito, può sviluppare un'alcalosi metabolica con pH di 7,55, Pa_{CO_2} di 48 mmHg, $[HCO_3^-]$ di 40 mmol/l, $[Na^+]$ di 135 mmol/l, [Cl–] di 80 e $[K^+]$ di 2,8. Se lo stesso paziente dovesse poi sviluppare una chetoacidosi alcolica sovrapposta con una concentrazione di β-idrossibutirrato di 15 mMol, il pH arterioso cadrebbe a 7,4, la $[HCO_3^-]$ a 25 mmol/l e la Pa_{CO_2} a 40 mmHg. Nonostante i gas ematici siano normali, la presenza di un GA elevato, pari a 30 mmol/l, indica un'alterazione mista caratterizzata da alcalosi metabolica e acidosi metabolica. Un disturbo misto, caratterizzato da acidosi a elevato gap e alcalosi metabolica può essere facilmente riconosciuto confrontando le differenze (valori Δ) tra i valori normali e quelli del paziente. In questo esempio, il ΔHCO_3^- è 0 (25 – 25 mmol/l), ma il ΔGA è 20 (30 –10 mmol/l). Il dato di 20 mmol/l non è quindi spiegato dal rapporto dei valori Δ ($\Delta GA/\Delta HCO_3^-$).

ACIDOSI METABOLICA

L'acidosi metabolica può svilupparsi per aumento della produzione endogena di acidi (come lattato o chetoacidi), perdita di bicarbonati (diarrea) o accumulo di acidi endogeni (insufficienza renale), provocando effetti importanti sugli apparati respiratorio e cardiovascolare e sul sistema nervoso. La caduta del pH ematico è accompagnata da un caratteristico aumento della ventilazione, soprattutto del volume corrente (respiro di Kussmaul). La contrattilità intrinseca cardiaca può essere ridotta, ma la funzione inotropa può essere normale in seguito alla liberazione di catecolamine. Possono essere presenti sia vasodilatazione arteriosa periferica sia venocostrizione centrale; la riduzione della distensibilità vascolare centrale e polmonare pre-

TABELLA 48-4 CAUSE DI ACIDOSI METABOLICA DA ELEVATO GAP ANIONICO

Acidosi lattica	Tossine
Chetoacidosi	Glicole etilenico
Diabetica	Metanolo
Alcolica	Salicilati
Da denutrizione	Glicole propilenico
	Acido piroglutamico
	Insufficienza renale (acuta e cronica)

dispone all'edema polmonare anche in presenza di un minimo sovraccarico di volume. La funzione del sistema nervoso centrale è compromessa, con cefalea, letargia, stupor e in alcuni casi anche coma. Si può anche sviluppare un'intolleranza al glucosio.

Vi sono due categorie fondamentali di acidosi metabolica clinicamente evidente: 1) da elevato gap anionico; 2) con gap anionico normale, o acidosi ipercloremica (Tab. 48-4; vedi anche Tab. 48-3).

T ACIDOSI METABOLICA

Il trattamento dell'acidosi metabolica con alcali deve essere riservato ai casi di acidosi grave, a meno che il paziente non sia privo di "HCO_3^- potenziale" (sostanze potenzialmente in grado di trasformarsi in bicarbonati) nel plasma. La concentrazione plasmatica di HCO_3^- potenziale può essere stimata dall'incremento (Δ) del gap anionico (ΔGA = GA del paziente – 10). Si deve determinare se gli anioni acidi del plasma sono metabolizzabili (β-idrossibutirrato, acetoacetato, lattato) oppure non metabolizzabili (anioni accumulati nell'uremia o tossine ingerite). In quest'ultimo caso è necessario che la funzione renale ritorni normale per recuperare il deficit di [HCO_3^-], un processo lento e spesso non prevedibile. Quindi i pazienti con GA nullo (acidosi ipercloremica), con GA solo leggermente elevato (acidosi mista ipercloremica più acidosi da elevato GA), oppure con GA attribuibile ad anioni non metabolizzabili in presenza di insufficienza renale, dovrebbero essere trattati con alcali per via orale (($NaHCO_3$ o soluzione di Shohl) o endovenosa ($NaHCO_3$) in quantità sufficiente ad aumentare lentamente la concentrazione plasmatica di HCO_3^- fino a valori compresi tra 20 e 22 mmol/l.

È tuttavia controverso l'uso degli alcali nei pazienti con acidosi con GA pura da accumulo di anioni di acidi organici metabolizzabili (chetoacidosi o acidosi lattica). In generale, la presenza di un'acidosi marcata (pH <7,2) indica la necessità di somministrare 50-100 mEq di $NaHCO_3$ per via endovenosa in 30-45 minuti durante le prime 1-2 ore di terapia. In tali situazioni l'apporto di queste piccole quantità di alcali conferisce un ulteriore margine di sicurezza, ma è essenziale controllare gli elettroliti plasmatici nel corso della terapia, dato che la concentrazione di K^+ può calare col crescere del pH. L'obiettivo non è raggiungere valori normali di concentrazione di HCO_3^-, ma di aumentare la [HCO_3^-] fino a 10 mEq/l e il pH fino a 7,15.

ACIDOSI CON ELEVATO GAP ANIONICO

APPROCCIO AL PAZIENTE: Acidosi con elevato gap anionico

Vi sono quattro cause principali di acidosi con elevato GA: 1) acidosi lattica; 2) chetoacidosi; 3) ingestione di tossine; 4) insufficienza renale acuta o cronica (Tab. 48-4). Le indagini iniziali che consentono di differenziare le acidosi da elevato GA dovrebbero comprendere: 1) l'anamnesi farmacologica o di eventuali tossine ingerite e l'emogasanalisi arteriosa per svelare la coesistenza di alcalosi respiratoria (da salicilati); 2) la valutazione dell'eventuale presenza di diabete (chetoacidosi diabetica); 3) la ricerca di segni di etilismo e di elevati livelli di β-idrossibutirrato (chetoacidosi alcolica); 4) la ricerca di segni clinici di uremia e la determinazione dei livelli di urea e di creatinina (acidosi uremica); 5) l'esame del sedimento urinario per la ricerca di cristalli di ossalato (glicole etilenico); 6) l'accertamento di quadri clinici nei quali i livelli di lattato possano aumentare (ipotensione, shock, insufficienza cardiaca, leucemia, cancro e ingestione di farmaci o di tossine).

Acidosi lattica L'aumento dei livelli plasmatici di L-lattato può essere secondario a scarsa perfusione tissutale (tipo A) da insufficienza cardiocircolatoria (shock, insufficienza cardiaca), grave anemia, deficit enzimatici mitocondriali, esposizione a inibitori (monossido di carbonio, cianuro), oppure a disturbi aerobici (tipo B) come nel caso di neoplasie, terapia con analoghi nucleosidici o inibitori della transcrittasi inversa nell'infezione da HIV, diabete mellito, insufficienza renale o epatica, deficit di tiamina, gravi infezioni (colera, malaria), convulsioni, farmaci/sostanze tossiche (biguanidi, etanolo, metanolo, glicole propilenico, isoniazide e fruttosio). Il glicole propilenico può essere utilizzato per veicolare alcuni farmaci nelle formulazioni per via endovenosa, tra i quali il lorazepam, e casi di tossicità sono stati riportati in diversi ambiti. Una causa comune di acidosi lattica è rappresentata da un'ischemia o un infarto intestinale misconosciuti in un paziente affetto da grave aterosclerosi o scompenso cardiaco in trattamento con agenti vasoattivi. L'acidemia piroglutamica è stata riportata in pazienti che versavano in condizioni critiche trattati con paracetamolo, che si associa alla deplezione di glutatione. L'acidosi da acido D-lattico, che può associarsi a bypass digiuno-ileale, sindrome dell'intestino corto od occlusione intestinale, è dovuta alla produzione di acido D-lattico da parte della flora batterica intestinale.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Acidosi da acido lattico

Si deve curare in primo luogo la malattia di base che compromette il metabolismo del lattato, mentre deve essere ristabilita la perfusione tissutale, se inadeguata. Si devono evitare, se possibile, farmaci vasocostrittori, poiché possono peggiorare la perfusione dei tessuti. È in genere consigliata la terapia con alcali nell'acidosi acuta grave (pH <7,15) per favorire la funzione cardiaca e l'utilizzazione del lattato. Tuttavia la terapia con $NaHCO_3$ può paradossalmente deprimere la funzionalità cardiaca e aggravare l'acidosi, favorendo la produzione di lattato (HCO_3^- stimola la fosfofruttochinasi). Mentre è controverso l'uso di alcali in presenza di acidosi lattica moderata, esiste un consenso generale sul fatto che sia deleterio tentare di riportare il pH o la [HCO_3^-] a valori normali somministrando $NaHCO_3$ esogeno. Un approccio ragionevole consiste nell'infondere una quantità sufficiente di $NaHCO_3$ per elevare il pH arterioso a non più di 7,2 in 30-40 minuti.

La terapia con $NaHCO_3$ può causare sovraccarico di liquidi e ipertensione, dato che la quantità di $NaHCO_3$ da somministrarsi risulta molto elevata quando l'accumulo di acido lattico persiste. La somministrazione di liquidi è mal tollerata a causa della venocostrizione centrale, soprattutto nei pazienti oligurici. Quando la causa dell'acidosi lattica viene rimossa, il lattato ematico viene convertito in HCO_3^- e può causare alcalosi da rimbalzo.

Chetoacidosi *CHETOACIDOSI DIABETICA* Questo stato è determinato da un aumentato metabolismo degli acidi grassi e da un accumulo di chetoacidi (acetoacetato e β-idrossibutirrato). La chetoacidosi diabetica si presenta di solito nel diabete mellito insulino-dipendente a causa della sospensione dell'insulina o per malattie intercorrenti, come infezioni, gastroenteriti, pancreatiti o infarto miocardico, che aumentino temporaneamente e acutamente il fabbisogno di insulina. L'accumulo di chetoacidi causa aumento del GA ed è accompagnato il più delle volte da iperglicemia (glicemia >17 mmol/l [(300 mg/dl)]. Il rapporto tra ΔGA e ΔHCO_3^- è di circa 1:1 nella chetoacidosi diabetica, ma può essere inferiore nel paziente bene idratato e con funzione renale conservata. In tale situazione l'escrezione urinaria di chetoacidi riduce il gap anionico. Va sottolineato che, poiché l'insulina evita la produzione di chetoni, raramente si rende necessaria la somministrazione di bicarbonati, tranne nei casi di acidosi estrema (pH <7,1), e anche in questo caso solo in quantità limitata. I pazienti con chetoacidosi diabetica sono caratteristicamente ipovolemici e richiedono una reidratazione con soluzione fisiologica. Dopo l'infusione di liquidi per via endovenosa non è comunque raro osservare uno stato di ipervolemia, che contribuisce allo sviluppo di acidosi ipercloremica dal momento che l'espansione di volume conduce a un aumento dell'escrezione urinaria di chetoacidi anionici (perdita di bicarbonati potenziali). Il trattamento cardine di tale condizione è l'infusione endovenosa di insulina rapida, descritta più dettagliatamente nel capitolo 338

CHETOACIDOSI ALCOLICA Gli alcolisti cronici possono sviluppare chetoacidosi quando l'assunzione di alcol venga interrotta improvvisamente, in condizioni di scarsa nutrizione; di solito si associano a tale condizione vomito, dolore addominale, denutrizione e deplezione di liquidi. La concentrazione di glucosio è variabile e l'acidosi può essere grave a causa degli elevati livelli di chetoni, tra i quali predomina il β-idrossibutirrato. L'ipoperfusione può aumentare la produzione di acido lattico, l'alcalosi respiratoria cronica può associarsi a epatopatia, mentre l'alcalosi metabolica può determinare vomito profuso (vedi le relazioni tra ΔGA e ΔHCO_3^-). Per tale motivo, nella chetoacidosi alcolica sono frequenti le alterazioni miste dell'equilibrio acido base. Do-

po il ripristino dell'equilibrio circolatorio mediante infusione di soluzione fisiologica, si osserva un cambiamento dall'accumulo di β-idrossibutirrato a quello di acetoacetato, che rende conto della comune osservazione clinica di una reazione progressivamente migliore al nitroprussiato, mano a mano che le condizioni del paziente migliorano. Poiché la reazione dei chetoni, valutabile con il test al nitroprussiato (Acetest) può rilevare la presenza di acetoacetato, ma non quella di β-idrossibutirrato, il grado di chetosi e di chetonuria può non solo variare nel corso della terapia, ma anche essere inizialmente sottostimato. I pazienti in chetoacidosi alcolica hanno di solito una funzione renale relativamente normale, al contrario di quanto si osserva in corso di chetoacidosi diabetica, in cui la funzione renale è speso compromessa a causa dell'ipovolemia (diuresi osmotica) o della nefropatia diabetica. Il paziente con chetoacidosi alcolica e funzione renale normale può quindi eliminare quantità relativamente abbondanti di chetoacidi con le urine, e presentare pertanto un valore di GA relativamente normale e una discrepanza nel rapporto $\Delta GA/\Delta HCO_3^-$. Tipicamente, i livelli di insulina sono bassi, mentre sono elevate le concentrazioni di trigliceridi, cortisolo, glucagone e ormone della crescita.

T CHETOACIDOSI ALCOLICA

Il volume intravascolare deve essere ripristinato somministrando glucosio per via endovenosa (glucosio al 5% in NaCl allo 0,9%). Possono coesistere, e devono essere corrette, ipofosforemia, ipokaliemia e ipomagnesiemia. L'ipofosforemia di solito esordisce 12-24 ore dopo il ricovero, può essere aggravata dall'infusione di glucosio e, se di grado marcato, può causare rabdomiolisi. Emorragie gastrointestinali alte, pancreatiti e polmoniti possono associarsi a questa condizione

Acidosi indotta da farmaci o tossine • ***SALICILATI*** (vedi anche Cap. e34) Negli adulti l'intossicazione da salicilati causa alcalosi respiratoria, acidosi metabolica associata ad alcalosi respiratoria, oppure acidosi metabolica con elevato GA. In quest'ultima condizione, meno comune, solo una parte del GA è dovuto ai salicilati. Anche la produzione di acido lattico risulta spesso aumentata.

T ACIDOSI INDOTTA DA SALICILATI

La terapia deve iniziare con un'energica lavanda gastrica a base di soluzione isotonica (senza $NaHCO_3$), seguita dalla somministrazione di carbone attivato. Per facilitare la rimozione dei salicilati, in caso di acidosi si somministra $NaHCO_3$ per via endovenosa in quantità sufficiente ad alcalinizzare le urine (pH urinario >7,5) e mantenere elevato il volume urinario. Sebbene questo approccio sia corretto nei pazienti con acidosi, la presenza di alcalosi respiratoria può renderlo rischioso. I pazienti alcalemici non dovrebbero essere trattati con $NaHCO_3$; quando non è possibile ottenere l'alcalinizzazione delle urine, oppure al fine di ridurre il sovraccarico di volume legato alla somministrazione di HCO_3^-, si può somministrare acetazolamide, anche se tale farmaco può provocare acidosi metabolica sistemica qualora l'HCO_3^- non sia rimpiazzato. L'ipokaliemia deve essere prevenuta mediante diuresi alcalina e dovrebbe essere oggetto di terapia immediata ed energica. A causa del rischio di ipoglicemia, devono essere somministrati liquidi contenenti glucosio. Un'eccessiva perspiratio insensibilis può causare una grave deplezione di volume e ipernatriemia. Se la rapida eliminazione di salicilati non può avvenire per la presenza di insufficienza renale, può essere effettuata l'emodialisi nella quale il liquido di dialisi contenga bicarbonato.

ALCOLI Nella maggioranza delle condizioni normali il sodio, l'urea e il glucosio rappresentano i costituenti principali responsabili della pressione osmotica del plasma. L'osmolalità plasmatica può essere calcolata con la seguente formula: $P_{osm} = 2Na^+ + \text{glucosio} + \text{azoto ureico}$ (tutti in mmol/l), oppure, utilizzando l'unità di misura con cui i laboratori comunemente esprimono il glucosio e l'azoto ureico in milligrammi per decilitro: $P_{osm} = 2Na^+ + \text{glucosio}/18 + \text{azoto ureico}/2{,}8$. L'osmolalità calcolata e quella misurata dovrebbero avere uno scarto massimo di 10-15 mmol/kg di H_2O. Quando l'osmolalità misurata supera quella calcolata di più di 15-20 mmol/kg di H_2O, si deve essere verificata una delle due seguenti situazioni: il sodio plasmatico è falsamente basso, come nell'iperlipidemia o nell'iperproteinemia (pseudoiponatriemia), oppure osmoliti diversi da sodio, glucosio e urea si sono accumulati nel plasma. Esempi sono costituiti da mannitolo, mezzi di contrasto, alcol isopropilico, glicole etilenico, etanolo, metanolo e acetone. In queste situazioni la differenza tra l'osmolalità calcolata e quella misurata (*gap osmolare*) è proporzionale alla concentrazione del soluto non misurato. Insieme a un'anamnesi accurata e al sospetto diagnostico, l'identificazione di un gap osmolare è utile per diagnosticare l'acidosi con GA da avvelenamento. Tre sono gli alcol che possono provocare intossicazioni fatali: glicole etilenico, metanolo e alcol isopropilico; tutti sono causa di elevato gap osmolare, mentre solo i primi due determinano acidosi a elevato GA.

GLICOLE ETILENICO (vedi anche Cap. e34) L'ingestione di glicole etilenico (comunemente utilizzato negli anticongelanti) provoca acidosi metabolica e gravi lesioni al sistema nervoso centrale, al cuore, ai polmoni e ai reni. L'aumento del GA e del gap osmolare è dovuto al glicole etilenico e ai suoi metaboliti, all'acido ossalico, all'acido glicolico e ad altri acidi organici. La produzione di acido lattico aumenta per inibizione del ciclo degli acidi tricarbossilici e per l'alterato stato ossidoriduttivo intracellulare. La diagnosi risulta facilitata dal riconoscimento di cristalli di ossalato nelle urine, dalla presenza di un gap osmolare e di una acidosi a elevato GA. Qualora sia stato ingerito un liquido antigelo contenente un colorante fluorescente, esso può essere evidenziato illuminando le urine con la lampada di Wood. La terapia va iniziata immediatamente, senza attendere i risultati del dosaggio del glicole etilenico.

T ACIDOSI INDOTTA DA GLICOLE ETILENICO

La terapia prevede l'immediato avvio di una diuresi salina od osmotica, significative quantità di tiamina e piridossina, somministrazione di fomepizolo o etanolo e l'emodialisi. La somministrazione endovenosa di femopizolo (4-metilpirazolo), un inibitore della alcol deidrogenasi al dosaggio di 7 mg/kg come dose di carico, oppure di etanolo per ottenere livelli di 22 mmol/l (100 mg/dl), è utile a ridurre la tossicità da glicole, giacché questi alcoli competono con il metabolismo del glicole etilenico da parte della alcol deidrogenasi. Il fomepizolo, nonostante i costi notevoli, ha il vantaggio di indurre una riduzione prevedibile dei livelli di glicole etilenico senza dar luogo all'eccessivo obnubilamento del sensorio che consegue all'infusione di alcol etilico.

METANOLO (vedi anche Cap. e34) L'ingestione di metanolo (alcol del legno) causa acidosi metabolica e i suoi metaboliti, formaldeide e acido formico, provocano gravi lesioni del nervo ottico e del sistema nervoso centrale. L'acido lattico, i chetoacidi e altri acidi organici non identificati possono contribuire all'acidosi. A causa del basso peso molecolare di questa sostanza (32 dalton), è di solito presente un gap osmolare.

T ACIDOSI INDOTTA DA METANOLO

Il trattamento è simile a quello descritto per l'intossicazione da glicole etilenico e comprende misure generali di supporto, fomepizolo o etanolo e l'emodialisi.

ALCOL ISOPROPILICO L'isopropanolo ingerito viene assorbito rapidamente e può essere fatale anche quando ne vengono assunte piccole quantità, come per esempio 150 ml di alcol per frizioni, solventi o antigelo. Valori plasmatici superiori a 400 mg/dl sono potenzialmente fatali. L'alcol isopropilico differisce dal glicole polietilenico e dal metanolo in quanto è lo stesso composto, e non i suoi metaboliti, a causare tossicità, senza comparsa di acidosi grazie alla rapida escrezione di acetone.

T INTOSSICAZIONE DA ALCOL ISOPROPILICO

L'intossicazione da isopropanolo è trattata mediante stretta osservazione e terapia di supporto; possono essere necessari l'idratazione per via endovenosa, agenti vasoattivi, supporto ventilatorio e, occasionalmente, emodialisi in caso di coma prolungato o valori plasmatici superiori a 400 mg/dl.

Insufficienza renale (vedi anche Cap. 273 e 274) L'acidosi ipercloremica dell'insufficienza renale moderata si trasforma, nell'insufficienza renale avanzata, in una tipica acidosi con elevato GA. La riduzione della filtrazione e il riassorbimento di anioni organici contribuiscono alla sua patogenesi. Con il progredire della malattia renale il numero di nefroni funzionanti diventa insufficiente a far fronte alla produzione netta di acidi. L'acidosi uremica è quindi caratterizzata da una minore produzione/escrezione di NH_4^+, dovuta principalmente a riduzione della massa renale complessiva. Raramente la $[HCO_3^-]$ scende al di sotto di 15 mmol/l e il GA raramente supera le 20 mmol/l. La ritenzione di acidi nell'insufficienza renale viene

TABELLA 48-5 CAUSE DI ACIDOSI IPERCLOREMICA (CON GAP ANIONICO NORMALE)

I. Perdita gastroenterica di bicarbonati
  A. Diarrea
  B. Drenaggio esterno del liquido pancreatico o dell'intestino tenue
  C. Ureterosigmoidostomia, ansa digiunale, ansa ileale
  D. Farmaci
    1. Cloruro di calcio (acidificante)
    2. Solfato di magnesio (diarrea)
    3. Colestiramina (diarrea da acidi biliari)
II. Acidosi renale
  A. Ipokaliemia
    1. Acidosi tubulare renale prossimale (tipo 2)
    2. Acidosi tubulare renale distale (classica) (tipo 1)
  B. Iperkaliemia
    1. Disfunzione generalizzata del nefrone distale (acidosi tubulare renale di tipo 4)
      a. Deficit di mineralcorticoidi
      b. Resistenza ai mineralcorticoidi
      c. Pseudoipoaldesteronismo di tipo I e II
      d. Malattie tubulointerstiziali
III. Iperkaliemia da farmaci (con insufficienza renale)
  A. Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, triamterene, spironolattone)
  B. Trimetoprim
  C. Pentamidina
  D. Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e bloccanti recettoriali dell'angiotensina II
  E. Farmaci antinfiammatori non steroidei
  F. Ciclosporina e tacrolimus
IV. Altre cause
  A. Carico di acidi (cloruro di ammonio, iperalimentazione)
  B. Perdita di fonti potenziali per la generazione di bicarbonato: chetosi con escrezione di chetoni
  C. Acidosi da espansione (infusione rapida di soluzione fisiologica)
  D. Ippurato
  E. Resine a scambio cationico

tamponata da sali alcalini di derivazione ossea. Nonostante la notevole ritenzione di acidi (fino a 20 mmol/die), la $[HCO_3^-]$ non si riduce ulteriormente, indicando il coinvolgimento di tamponi diversi da quelli contenuti nel compartimento extracellulare. L'acidosi metabolica cronica provoca una notevole perdita di massa ossea a causa della riduzione del carbonato di calcio contenuto nell'osso. L'acidosi cronica aumenta anche l'escrezione urinaria di calcio proporzionalmente alla ritenzione cumulativa di acidi.

T INSUFFICIENZA RENALE

A causa dell'associazione di acidosi da insufficienza renale, catabolismo mucolare e patologia ossea, sia l'acidosi uremica sia l'acidosi ipercloremica dell'insufficienza renale richiedono supplementi orali di alcali per mantenere la $[HCO_3^-]$ tra 20 e 24 mmol/l. Ciò si può ottenere con quantità relativamente piccole di alcali (1-1,5 mmol/die per kg di peso corporeo). Il citrato di sodio (soluzione di Shohl) o le compresse di $NaHCO_3$ rappresentano sali alcalinizzanti ugualmente efficaci. Il citrato promuove l'assorbimento di alluminio nel tratto gastroenterico e non dovrebbe mai essere associato ad antiacidi contenenti questo metallo se si vuole evitare il rischio di intossicazione da alluminio. Quando è presente iperkaliemia si deve aggiungere furosemide (60-80 mg/die).

ACIDOSI METABOLICA IPERCLOREMICA (CON GAP ANIONICO NORMALE)

Gli alcali possono essere persi dal tubo gastroenterico in seguito a diarrea, oppure dai reni (acidosi tubulare renale). In queste condizioni (Tab. 48-5), le variazioni in senso opposto di $[Cl^-]$ e di $[HCO_3^-]$ comportano un GA *normale*. Quindi nell'acidosi ipercloremica pura un aumento della $[Cl^-]$ sopra la norma eguaglia la riduzione della $[HCO_3^-]$. L'assenza di tale relazione reciproca implica la presenza di un'alterazione di tipo misto.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Acidosi metaboliche ipercloremiche

La diarrea causa perdita di grandi quantità di HCO_3^-. Dato che le feci diarroiche hanno una maggiore $[HCO_3^-]$ e più CO_2 derivata dal HCO_3^- rispetto al plasma, si sviluppa acidosi metabolica associata a deplezione di volume. Il pH urinario, anziché acido (come prevedibile in ragione della presenza di acidosi sistemica), si presenta di solito intorno a valori di 6, poiché l'acidosi metabolica e l'ipokaliemia aumentano la sintesi renale e l'escrezione di NH_4^+, fornendo così un tampone che aumenta il pH urinario. L'acidosi metabolica con elevato pH urinario dovuta a perdite gastroenteriche può essere distinta dall'acidosi tubulare renale (vedi Cap. 278) perché l'escrezione urinaria di NH_4^+ è tipicamente bassa nell'acidosi tubulare renale ed elevata in presenza di diarrea. I livelli urinari di NH_4^+ possono essere stimati calcolando il gap anionico urinario (GAU) con la formula $[Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$. Quando $[Cl^-]_u$ è superiore a $[Na^+ + K^+]$, il gap urinario è negativo per definizione. Ciò indica che il livello urinario di ammonio è appropriatamente aumentato, suggerendo la presenza di una causa extrarenale di acidosi. Al contrario, se il gap anionico urinario ha un valore positivo, la concentrazione urinaria di ammonio è ridotta ed è pertanto ipotizzabile una causa renale alla base dell'acidosi.

La perdita di parenchima renale funzionante a causa di una malattia renale progressiva provoca acidosi ipercloremica quando il tasso di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) è compreso tra 20 e 50 ml/min, e acidosi uremica con elevato GA quando il GFR scende sotto i 20 ml/min. Tale progressione si presenta comunemente nelle malattie renali tubulointerstiziali, mentre nelle glomerulopatie avanzate può persistere l'acidosi metabolica ipercloremica. Nell'insufficienza renale avanzata l'ammoniogenesi è ridotta proporzionalmente alla perdita della massa renale funzionante e possono anche essere compromessi l'accumulo e l'intrappolamento di NH_4^+ nel tubulo collettore della midollare esterna. A causa di aumenti compensatori della secrezione di K^+ dal tubulo collettore e dal colon, l'acidosi dell'insufficienza renale cronica è tipicamente normokaliemica.

La maggioranza delle acidosi tubulari renali prossimali (acidosi tubulare renale di tipo 2; vedi Cap. 278) è dovuta a disfunzione tubulare prossimale generalizzata, con glicosuria, aminoaciduria generalizzata e fosfaturia (*sindrome di Fanconi*). Quando il livello plasmatico di HCO_3^- risulta ridotto, il pH urinario è acido (pH <5,5). L'escrezione frazionale di HCO_3^- può aumentare del 10-15% quando i livelli sierici di HCO_3^- sono superiori a 20 mmol/l. Poiché in questa malattia il riassorbimento del bicarbonato è compromesso nel tubulo prossimale, l'utilizzo terapeutico di $NaHCO_3$ aumenta la perdita renale di potassio e aggrava l'ipokaliemia.

I reperti tipici delle forme acquisite o ereditarie di acidosi tubulare renale distale classica (acidosi tubulare renale di tipo 1) comprendono ipokaliemia, acidosi ipercloremica, bassa escrezione urinaria di NH_4^+ [gap anionico urinario positivo, bassa (NH_4^+) urinaria] e pH urinario inappropriatamente elevato (pH >5,5). Questi pazienti non sono in grado di acidificare l'urina, cioè di ridurre il pH urinario a valori inferiori a 5,5. La maggior parte dei pazienti presenta ipocitraturia e ipercalciuria, sicché sono comuni la nefrolitiasi, la nefrocalcinosi e le affezioni ossee. Nella disfunzione generalizzata del nefrone distale (acidosi tubulare renale di tipo 4) l'iperkaliemia risulta sproporzionata rispetto alla riduzione del GFR a causa della coesistente alterata secrezione di potassio e di acidi. L'escrezione urinaria di ammonio è invariabilmente depressa e la funzione renale può essere compromessa, per esempio a causa di nefropatia diabetica, amiloidosi o malattia tubulointerstiziale.

Lipoaldosteronismo iporeninemico causa tipicamente acidosi metabolica ipercloremica ed è più comune nei pazienti adulti con diabete mellito o con malattie tubulointerstiziali e insufficienza renale. I pazienti presentano di solito insufficienza renale lieve o moderata (GFR pari a 20-50 ml/min) e acidosi con aumento della kaliemia (5,2-6,0 mmol/l), ipertensione arteriosa concomitante e insufficienza cardiaca congestizia. Sia l'acidosi metabolica sia l'iperkaliemia appaiono sproporzionate rispetto al grado di compromissione del GFR. Anche i farmaci antinfiammatori non steroidei, il trimetoprim, la pentamidina e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) possono causare iperkaliemia e acidosi metabolica ipercloremica nei pazienti con insufficienza renale (Tab. 48-5). **La fisiopatologia, la diagnosi e la terapia dell'acidosi tubulare renale sono discusse nel capitolo 278.**

ALCALOSI METABOLICA

L'alcalosi metabolica si manifesta con elevato pH arterioso, aumentata $[HCO_3^-]$ nel siero e aumento della Pa_{CO_2} secondario a ipoventilazione alveolare compensatoria (Tab. 48-1). Spesso è accompagnata da ipocloremia e ipokaliemia. Il pH arterioso definisce la diagnosi: infatti è aumentato nell'alcalosi metabolica e ridotto o normale nell'acidosi respiratoria. L'alcalosi metabolica si sviluppa frequentemente in associazione con altre alterazioni come acidosi o alcalosi respiratoria o acidosi metabolica.

PATOGENESI

L'alcalosi metabolica origina da un guadagno netto di $[HCO_3^-]$ o dalla perdita di acidi non volatili (di solito HCl con il vomito) dal liquido extracel-

lulare. Dato che è inusuale l'apporto di alcali all'organismo, l'alterazione prevede una fase di avvio in cui la perdita di acidi causa alcalosi e una fase di mantenimento in cui i reni non riescono a compensare lo squilibrio mediante l'escrezione dell'eccesso di HCO_3^-.

In condizioni normali i reni possiedono una capacità notevole di eliminare HCO_3^-, ragion per cui il persistere di un'alcalosi metabolica indica che i reni non sono in grado di eliminare HCO_3^- come di norma. Perché si accumuli HCO_3^- nel liquido extracellulare deve esservi una somministrazione esogena o una sintesi endogena, parzialmente o interamente a carico dei reni. I reni trattengono, invece di eliminare, l'eccesso di alcali, sostenendo così l'alcalosi, nelle seguenti situazioni: 1) deficit di volume, deficit Cl^- e deficit di K^+ in presenza di ridotto GFR. Questa combinazione di alterazioni stimola la secrezione di H^+ dal tubulo distale. L'alcalosi è corretta dalla somministrazione di NaCl e HCl; 2) ipokaliemia dovuta a iperaldosteronismo autonomo. Per correggere l'alcalosi che si verifica in quest'ultima situazione è necessario un trattamento farmacologico o un intervento chirurgico, mentre non è indicata l'infusione di soluzioni saline.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Per stabilire la causa dell'alcalosi metabolica (Tab. 48-6) è necessario determinare lo stato del volume extracellulare, la pressione arteriosa in posizione supina e in ortostatismo, i livelli sierici di K^+ e l'attività del sistema renina-aldosterone. Per esempio, la presenza di ipertensione e ipokaliemia in un paziente con alcalosi è indicativa sia di eccesso di mineralcorticoidi sia di ipertensione trattata con terapia diuretica. La combinazione di bassa attività reninica plasmatica e normali $[Na^+]$ e $[Cl^-]$ urinarie in assenza di terapia diuretica è indicativa di una sindrome da eccesso primitivo di mineralcorticoidi. La combinazione di ipokaliemia e alcalosi in un paziente normoteso non edematoso può essere dovuta a sindrome di Bartter o a sindrome di Gitelman, deficit di magnesio, vomito, somministrazione esogena di alcali o assunzione di diuretici. La determinazione degli elettroliti urinari (soprattutto la concentrazione di Cl^-) e l'esecuzione di test per svelare la presenza di diuretici nell'urina possono risultare utili in queste condizioni. Se l'urina è alcalina, con $[Na^+]$ e $[K^+]$ elevate ma ridotta $[Cl^-]$, la causa è di solito il vomito (manifesto o nascosto) o l'ingestione di alcali. Se l'urina è relativamente acida e ha basse concentrazioni di Na^+, K^+ e Cl^-, le cause più probabili sono le seguenti: vomito pregresso, stato post-ipercapnico o una terapia con diuretici in atto (o assunzione surrettizia). Se invece le concentrazioni urinarie di sodio, potassio e cloro non sono ridotte, la diagnosi si orienta verso il deficit di magnesio, la sindrome di Bartter, la sindrome di Gitelman o l'attuale assunzione di diuretici. La sindrome di Bartter si differenzia dalla sindrome di Gitelman in quanto quest'ultima è caratterizzata da ipocalciuria e ipomagnesiemia. Le basi molecolari e genetiche di queste sindromi sono state recentemente identificate (vedi Cap. 278).

TABELLA 48-6 CAUSE DI ALCALOSI METABOLICA

I. Somministrazione esogena di HCO_3^-
 A. Somministrazione acuta di alcali
 B. Sindrome latte-alcali
II. Contrazione del volume dei liquidi extracellulari, pressione normale, deficit di K^+ e iperaldosteronismo iper-reninemico
 A. Origine gastrointestinale
  1. Vomito
  2. Aspirazione gastrica
  3. Cloridorrea congenita
  4. Adenoma villoso
 B. Origine renale
  1. Diuretici
  2. Stato post-ipercapnico
  3. Ipercalcemia/ipoparatiroidismo
  4. Fase di recupero da acidosi lattica o chetoacidosi
  5. Anioni non riassorbibili (infusione di penicillina, carbenicillina)
  6. Deficit di Mg^{2+}
  7. Deplezione di K^+
  8. Sindrome di Bartter (mutazione funzionale della branca ascendente spessa dell'ansa di Henle)
  9. Sindrome di Gitelman (mutazione funzionale del cotrasporto Na^+-Cl^- a livello del tubulo convoluto distale)
III. Espansione del volume dei liquidi extracellulari, ipertensione, deficit di K^+ ed eccesso di mineralcorticoidi
 A. Alta renina
  1. Stenosi dell'arteria renale
  2. Ipertensione accelerata
  3. Tumori secernenti renina
  4. Terapia estrogenica
 B. Bassa renina
  1. Iperaldosteronismo primitivo
   a. Adenoma
   b. Iperplasia
   c. Carcinoma
  2. Deficit di enzimi della corticale del surrene
   a. Deficit di 11β-idrossilasi
   b. Deficit di 17α-idrossilasi
  3. Sindrome di Cushing
  4. Altre cause
   a. Liquerizia
   b. Carbenoxolone
   c. Tabacco da masticare
IV. Mutazione con acquisizione di funzione del canale epiteliale renale del sodio con espansione del volume extracellulare, ipertensione, deficit di K^+ e ipoaldosteronismo iporeninemico
 A. Sindrome di Liddle

Somministrazione di alcali La somministrazione cronica di alcali a soggetti con funzione renale normale provoca un'alcalosi minima o nulla. Tuttavia, in presenza di disturbi emodinamici concomitanti si può sviluppare alcalosi qualora venga superata la normale capacità di eliminare HCO_3^-, oppure si verifichi un aumento del riassorbimento di HCO_3^-. Esempi sono rappresentati dai pazienti sottoposti a terapia orale o endovenosa con HCO_3^- e dall'assunzione di grandi quantità di acetato (soluzioni per iperalimentazione parenterale), di citrato (trasfusioni) o di antiacidi associati a resine a scambio ionico (idrossido di alluminio e polistirene sulfonato sodico).

ALCALOSI METABOLICA ASSOCIATA A DEPLEZIONE DEL VOLUME DEI LIQUIDI EXTRACELLULARI, DEPLEZIONE DI POTASSIO E IPERALDOSTERONISMO IPER-RENINEMICO SECONDARIO

Origine gastrointestinale La perdita gastrointestinale di H^+ determina ritenzione di HCO_3^-. La perdita di liquidi e di NaCl con il vomito o l'aspirazione gastrica provocano contrazione del volume dei liquidi extracellulari e un aumento della secrezione di renina e aldosterone. La contrazione di volume causa una riduzione del GFR, a cui consegue un'aumentata capacità del tubulo renale di riassorbire HCO_3^-. Durante il vomito, comunque, il carico di bicarbonato filtrato subisce un incremento acuto, tale da soverchiare la capacità di riassorbimento da parte del tubulo prossimale. L'eccesso di $NaHCO_3$ rilasciato dal tubulo prossimale raggiunge il tubulo distale, dove la secrezione di H^+ è aumentata da parte dell'aldosterone e dall'afflusso di HCO_3^-, scarsamente riassorbito. La correzione della contrazione del volume dei liquidi extracellulari con NaCl e il ripristino del deficit di K^+ consentono di correggere l'alterazione dell'equilibrio acido-base e il deficit di cloruro.

Origine renale ***DIURETICI*** (Vedi anche Cap. 227) I farmaci che inducono cloruresi senza bicarbonaturia, come i diuretici tiazidici e i diuretici dell'ansa (furosemide, bumetanide, torasemide e acido etacrinico), riducono *acutamente* il volume dei liquidi extracellulari senza alterare il contenuto totale di bicarbonato dell'organismo. La concentrazione plasmatica di $[HCO_3^-]$ sierica aumenta poiché il volume extracellulare ridotto "contrae" a sua volta la $[HCO_3^-]$ plasmatica (alcalosi da contrazione). La somministrazione cronica di diuretici tende a generare alcalosi aumentando il carico distale di sale e stimolando di conseguenza la secrezione di K^+ e H^+. L'alcalosi è sostenuta dal persistere della contrazione del volume dei liquidi extracellulari, dall'iperaldosteronismo secondario, dal deficit di K^+ e dall'effetto diretto del diuretico (se persiste la sua somministrazione). La correzione dell'alcalosi si ottiene somministrando soluzione fisiologica isotonica per rimpiazzare il deficit del volume dei liquidi extracellulari.

DISTURBI DA PERDITA DI SOLUTI: SINDROME DI BARTTER E SINDROME DI GITELMAN
Vedi capitolo 278.

DEFICIT DI ANIONI NON RIASSORBIBILI E DI MAGNESIO La somministrazione di grandi quantità di anioni non riassorbibili, come penicillina o carbenicillina, può aumentare l'acidificazione distale e la secrezione di K^+ aumentando la differenza del potenziale transepiteliale (lume negativo). Il deficit di Mg^{2+} provoca alcalosi ipokaliemica aumentando l'acidificazione distale attraverso la stimolazione della renina e, quindi, della secrezione di aldosterone.

DEPLEZIONE DI POTASSIO La deplezione cronica di K^+ causa alcalosi metabolica, aumentando l'escrezione urinaria di acidi. Sia la produzione sia il riassorbimento di NH_4^+ risultano aumentati in tale condizione, con concomitante stimolazione del riassorbimento di HCO_3^-. Il deficit cronico di

K^+ stimola la H^+, K^+-ATPasi ad aumentare il riassorbimento di K^+ al costo di un'aumentata secrezione di H^+. L'alcalosi associata a deplezione grave di K^+ è resistente alla somministrazione di sale, mentre viene risolta dalla correzione del deficit di K^+.

ESITI DEL TRATTAMENTO DELL'ACIDOSI LATTICA O DELLA CHETOACIDOSI Quando viene eliminato rapidamente lo stimolo alla produzione di acido lattico o di chetoacidi, per esempio trattando un'insufficienza circolatoria o ricorrendo alla terapia insulinica, il lattato e i chetoni vengono metabolizzati e si rigenerano quantità equivalenti di HCO_3^-. La generazione di HCO_3^- da altre fonti va ad aggiungersi alla quantità derivata "in primis" dalla metabolizzazione degli anioni organici, provocando un eccesso di HCO_3^-. Queste fonti comprendono: 1) nuovo HCO_3^- prodotto dal rene in risposta all'aumentata escrezione di acidi nel corso della pregressa acidosi; 2) terapia con alcali durante la fase di trattamento dell'acidosi. L'alcalosi è sostenuta dalla contrazione del volume dei liquidi extracellulari e dall'ipokaliemia indotte dall'acidosi.

POST-IPERCAPNIA La ritenzione prolungata di CO_2 durante acidosi respiratoria cronica stimola il riassorbimento renale di HCO_3^- e la generazione di nuovo HCO_3^- (aumentata escrezione netta di acidi). Se la Pa_{CO_2} torna alla normalità, si sviluppa alcalosi metabolica per il persistere dell'elevazione della $[HCO_3^-]$. L'alcalosi si sviluppa di colpo se l'elevata Pa_{CO_2} ritorna improvvisamente ai valori normali per effetto di modificazioni imposte da una ventilazione meccanica assistita. La presenza contemporanea di una contrazione del volume dei liquidi extracellulari impedisce la correzione completa dell'alcalosi in seguito alla correzione della Pa_{CO_2} soltanto, e l'alcalosi persiste fino a che non vengano somministrate le quantità di Cl^- necessarie per rimpiazzarne il deficit.

ALCALOSI METABOLICA ASSOCIATA A ESPANSIONE DEL VOLUME DEI LIQUIDI EXTRACELLULARI, IPERTENSIONE E IPERALDOSTERONISMO
L'aumento dei livelli di aldosterone può derivare da un'eccessiva produzione surrenale primitiva autonoma oppure da secrezione di aldosterone secondaria a iperproduzione renale di renina. Un eccesso di mineralcorticoidi fa aumentare l'escrezione netta di acidi e può provocare alcalosi metabolica, che a sua volta può essere peggiorata da un concomitante deficit di K^+. L'espansione del volume dei liquidi extracellulari secondaria a ritenzione salina è causa di ipertensione. Si osserva persistenza di kaliuresi a causa dell'eccesso di mineralcorticoidi e del riassorbimento distale di Na^+, con conseguente aumento dell'escrezione di K^+, deplezione prolungata di K^+ che conduce a polidipsia, incapacità di concentrare l'urina e poliuria.

La sindrome di Liddle (vedi Cap. 278), dovuta a un'aumentata attività dei canali del sodio del tubulo collettore, è una rara affezione ereditaria caratterizzata da ipertensione secondaria a espansione di volume che si manifesta con alcalosi ipokaliemica associata a livelli normali di aldosterone.

Sintomi Le alterazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico legate all'alcalosi metabolica provocano sintomi simili a quelli dell'ipocalcemia (vedi Cap. 346): confusione mentale, ottundimento del sensorio, riduzione della soglia per l'insorgenza delle convulsioni, parestesie, crampi muscolari, tetania, aggravamento delle aritmie e ipossiemia nella broncopneumopatia cronica ostruttiva. Alterazioni elettrolitiche correlate comprendono l'ipokaliemia e l'ipofosforemia.

T ALCALOSI METABOLICA

La terapia è finalizzata essenzialmente a neutralizzare la causa dell'eccessiva produzione di HCO_3^-. In presenza di iperaldosteronismo primitivo, stenosi dell'arteria renale o sindrome di Cushing, il trattamento della malattia primitiva corregge l'alcalosi. Le perdite gastriche o renali di H^+ possono essere limitate dalla somministrazione di inibitori della pompa protonica o dalla sospensione dei diuretici. Il secondo scopo della terapia è rimuovere i fattori che sostengono l'aumento inappropriato del riassorbimento di HCO_3^-, come la contrazione del volume dei liquidi extracellulari o il deficit di K^+. Sebbene il deficit di K^+ debba essere rimpiazzato, la somministrazione di NaCl è di solito sufficiente a correggere l'alcalosi se è presente una contrazione del volume dei liquidi extracellulari, come indicato da una ridotta concentrazione di Cl^- nelle urine.

Se la somministrazione di soluzione fisiologica è controindicata da condizioni cliniche associate, si può accelerare la perdita renale di HCO_3^- somministrando acetazolamide, un inibitore dell'anidrasi carbonica, che è di solito efficace nei pazienti con funzione renale conservata, anche se può aggravare la perdita di K^+. Anche soluzioni diluite di acido cloridrico (0,1 *N* di HCl) sono efficaci; ma possono causare emolisi e devono quindi essere somministrate lentamente attraverso un accesso venoso centrale. Quando la funzione renale è compromessa può essere efficace l'emodialisi contro dialisato con bassa $[HCO_3^-]$ ed elevata $[Cl^-]$.

TABELLA 48-7 ALTERAZIONI RESPIRATORIE DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

I. Alcalosi	II. Acidosi
A. Stimolazione del sistema nervoso centrale	A. Centrale
1. Dolore	1. Farmaci (anestetici, morfina, sedativi)
2. Ansia, psicosi	2. Ictus
3. Febbre	3. Infezioni
4. Accidenti cerebrovascolari	B. Vie aeree
5. Meningite, encefalite	1. Ostruzione
6. Tumori	2. Asma
7. Traumi	C. Parenchima
B. Ipossiemia o ipossia tissutale	1. Enfisema
1. Elevate altitudini, riduzione della Pa_{CO_2}	2. Pneumoconiosi
2. Polmonite, edema polmonare	3. Bronchite
3. Aspirazione di liquidi nelle vie respiratorie	4. Sindrome da distress respiratorio dell'adulto
4. Anemia grave	5. Barotrauma
C. Farmaci e ormoni	D. Neuromuscolare
1. Gravidanza, progesterone	1. Poliomielite
2. Salicilati	2. Cifoscoliosi
3. Insufficienza cardiaca	3. Miastenia
D. Stimolazione dei recettori toracici	4. Distrofie muscolari
1. Emotorace	E. Cause varie
2. Lembo toracico mobile	1. Obesità
3. Insufficienza cardiaca	2. Ipoventilazione
4. Embolia polmonare	3. Ipercapnia "pilotata"
E. Altre cause	
1. Setticemia	
2. Insufficienza epatica	
3. Iperventilazione meccanica	
4. Esposizione al caldo	
5. Fase di recupero dall'acidosi metabolica	

ACIDOSI RESPIRATORIA

L'acidosi respiratoria, che può essere dovuta a gravi malattie polmonari, debolezza dei muscoli respiratori o alterazioni del controllo della ventilazione, è caratterizzata da aumento della Pa_{CO_2} e riduzione del pH (Tab. 48-7). Nell'acidosi respiratoria acuta vi è un immediato aumento compensatorio (dovuto a meccanismi di tamponamento cellulari) di HCO_3^-, che aumenta di 1 mmol/l per ogni incremento della Pa_{CO_2} di 10 mmHg. Nella acidosi respiratoria cronica (>24 ore) il meccanismo compensatorio renale porta a un aumento della concentrazione di HCO_3^- di 4 mmol/l per ogni incremento della Pa_{CO_2} di 10 mmHg. La $[HCO_3^-]$ plasmatica non supera di solito le 38 mmol/l.

Le caratteristiche cliniche variano a seconda della gravità e della durata dell'acidosi respiratoria, della malattia di base e della presenza o meno di ipossiemia. Un rapido aumento della Pa_{CO_2} può causare ansia, dispnea, confusione, psicosi e allucinazioni e può progredire fino al coma. Alterazioni meno pronunciate in caso di ipercapnia cronica comprendono disturbi del sonno, amnesie, sonnolenza diurna, alterazioni della personalità, difetti di coordinazione e disturbi motori come tremori, contrazioni mioclonichee asterixis. La cefalea e altri segni che ricordano quelli da aumentata pressione intracranica, come papilledema, alterazioni dei riflessi e debolezza muscolare focale, sono dovuti a vasocostrizione secondaria al venir meno all'effetto vasodilatante della CO_2.

La depressione del centro del respiro da parte di svariati farmaci, lesioni o malattie, può provocare acidosi respiratoria. Ciò può verificarsi acutamente dopo somministrazione di anestetici generali, sedativi o trauma cranico, oppure cronicamente dopo assunzione di sedativi, alcol, in presenza di tumori cerebrali e sindromi da ipoventilazione notturna, comprese le sindromi da ipoventilazione alveolare primitiva e l'ipoventilazione da obesità (vedi Capp. 258 e 259). Alterazioni o malattie a livello dei motoneuroni, della placca neuromuscolare e del muscolo scheletrico possono causare ipoventilazione per debolezza dei muscoli respiratori. La ventilazione meccanica, se non appropriatamente regolata e controllata, può causare acidosi respiratoria, soprattutto se la produzione di CO_2 aumenta improvvisamente (a causa di febbre, agitazione, sepsi o iperalimentazione) o la ventilazione alveolare diminuisce per peggioramento della funzione polmonare. Elevati valori di pressione positiva a fine espirazione, in presenza di una portata cardiaca ridotta, possono causare ipercapnia per marcato aumento dello spazio morto alveolare (vedi Cap. 246). Si fa sempre maggiore ricorso all'ipercapnia "pilotata" (*permissive hypercapnia*) in considerazione del fatto che esistono studi che riportano una mortalità inferiore rispetto alla ventilazione meccanica convenzionale, in particolare in condizioni di gravi malattie del sistema nervoso centrale o di cardiopatia. Il potenziale beneficio di questa metodica può essere ridotto dalla correzione dello stato di acidosi mediante somministrazione di $NaHCO_3$.

L'ipercapnia acuta può essere causata da ostruzione acuta delle vie aeree superiori o da broncospasmo generalizzato, come nei casi di asma grave, anafilassi, ustioni da inalazione o lesione da tossine. L'ipercapnia cronica e l'acidosi respiratoria possono svilupparsi nelle broncopneumopatie ostruttive terminali. Le malattie restrittive che coinvolgono sia la parete toracica sia i polmoni possono causare acidosi respiratoria perché l'elevato dispendio metabolico della respirazione provoca l'esaurimento dei muscoli respiratori. Negli stadi avanzati di malattie restrittive intrapolmonari ed extrapolmonari è presente acidosi respiratoria cronica.

La diagnosi di acidosi respiratoria richiede, per definizione, la misurazione della Pa_{CO_2} e del pH arterioso. L'anamnesi accurata e l'esame obiettivo spesso consentono di porre la diagnosi. Le indagini sulla funzionalità polmonare (vedi Cap. 246), che comprendono la spirometria, la capacità di diffusione misurata con il monossido di carbonio, la determinazione del volume polmonare, la misurazione della Pa_{CO_2} e della saturazione di O_2, consentono di solito di determinare se l'acidosi respiratoria è secondaria alla pneumopatia. Per la diagnosi differenziale con eziologie non polmonari, le indagini devono comprendere un'anamnesi dettagliata dei farmaci assunti, la misurazione dell'ematocrito e l'esame delle vie aeree superiori, della parete toracica, della pleura e della funzione neuromuscolare.

T ACIDOSI RESPIRATORIA

La terapia dell'acidosi respiratoria dipende dalla sua gravità e dalla rapidità dell'esordio. L'acidosi respiratoria acuta può risultare mortale e devono essere intrapresi contemporaneamente provvedimenti per trattare la causa sottostante e per ristabilire un'adeguata ventilazione alveolare. A questo scopo possono rendersi necessarie l'intubazione tracheale e la ventilazione meccanica assistita. La somministrazione di ossigeno a pazienti con grave broncopneumopatia cronica ostruttiva e ipercapnia che respirano spontaneamente deve essere graduata con attenzione (vedi Cap. 254). Quando l'ossigeno viene utilizzato inappropriatamente, questi pazienti possono andare incontro a un peggioramento dell'acidosi respiratoria. Una correzione energica e rapida dell'ipercapnia deve essere evitata, poiché una rapida caduta della Pa_{CO_2} può provocare le stesse complicanze descritte per l'alcalosi respiratoria (aritmie cardiache, ridotta perfusione cerebrale e crisi epilettiche). La Pa_{CO_2} deve essere ridotta gradualmente nell'acidosi respiratoria cronica, puntando a riportare i suoi livelli ai valori basali e a fornire sufficienti quantità di Cl^- e K^+ per favorire l'escrezione renale di HCO_3^-.

L'acidosi respiratoria cronica è spesso difficile da correggere; tuttavia, provvedimenti atti a migliorare la funzione polmonare (vedi Cap. 254) possono risultare utili in alcuni casi ed evitare un ulteriore peggioramento nella maggioranza dei pazienti.

ALCALOSI RESPIRATORIA

L'iperventilazione alveolare riduce la Pa_{CO_2} e aumenta il rapporto HCO_3^-/Pa_{CO_2}, aumentando così il pH (Tab. 48-7). In risposta a questo aumento del pH, tamponi cellulari diversi dal bicarbonato consumano HCO_3^-. Si sviluppa ipocapnia quando uno stimolo ventilatorio sufficientemente intenso provoca emissione di CO_2 dai polmoni a una velocità superiore a quella della sua produzione metabolica da parte dei tessuti. I livelli plasmatici di pH e di HCO_3^- sembrano variare proporzionalmente alla Pa_{CO_2} nell'intervallo compreso tra 40 e 15 mmHg. La relazione tra le variazioni della concentrazione arteriosa di ioni idrogeno e quella della Pa_{CO_2} è circa di 0,7 nmol/l per mmHg (0,01 unità pH/mmHg) e quella relativa alla $[HCO_3^-]$ del plasma di 0,2 mmol/l per mmHg. L'ipocapnia protratta per più di 2-6 ore è ulteriormente compensata da una riduzione dell'escrezione renale di ammonio e di acidi titolabili e da una riduzione del riassorbimento di HCO_3^-. L'adattamento renale all'alcalosi respiratoria impiega alcuni giorni prima di stabilizzarsi completamente e richiede uno stato normale del volume dei liquidi corporei e della funzione renale. I reni sembrano rispondere direttamente alla ridotta Pa_{CO_2} più che all'alcalosi. Nell'alcalosi respiratoria cronica una riduzione della Pa_{CO_2} di 1 mmHg causa una caduta della $[HCO_3^-]$ di 0,4-0,5 mmol/l e una riduzione della $[H^+]$ di 0,3 nmol/l (cioè un aumento del pH di 0,003).

Gli effetti dell'alcalosi respiratoria variano a seconda della sua gravità e durata, ma sono principalmente quelli della malattia di base. La riduzione del flusso ematico cerebrale, come conseguenza di una rapida discesa della Pa_{CO_2}, può causare capogiri, confusione mentale e convulsioni, anche in assenza di ipossiemia. Gli effetti cardiovascolari dell'ipocapnia acuta nell'uomo con stato di coscienza conservato sono in genere minimi, ma nel paziente anestetizzato o sottoposto a ventilazione a pressione positiva la portata cardiaca e la pressione arteriosa possono cadere a causa degli effetti negativi esercitati dell'anestesia e della ventilazione a pressione positiva su frequenza cardiaca, resistenze periferiche e ritorno venoso. Nei pazienti cardiopatici possono insorgere aritmie cardiache come risultato di un'alterata cessione di ossigeno dal sangue a causa dello spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina (effetto Bohr). L'alcalosi respiratoria acuta causa lo spostamento intracellulare di Na^+, K^+ e PO_4^- e riduce la concentrazione di Ca^{2+} libero, aumentandone la quota legata alle proteine. L'ipokaliemia indotta dall'ipocapnia risulta di solito lieve.

L'alcalosi respiratoria cronica è l'alterazione dell'equilibrio acido-base più comune nei pazienti in condizioni critiche e, se marcata, comporta una prognosi sfavorevole. Molte malattie cardiopolmonari sono caratterizzate da alcalosi respiratoria nella fase precoce o intermedia e il reperto di normocapnia e ipossiemia in un paziente che iperventili è foriero di insufficienza respiratoria a rapida progressione e impone un riesame del paziente per accertare la comparsa di sintomi iniziali di affaticamento. L'alcalosi metabolica è frequente durante la ventilazione meccanica.

La sindrome da iperventilazione può risultare invalidante. Parestesie, insensibilità periorale, senso di costrizione o dolore alla parete toracica, capogiri, incapacità di inspirare adeguatamente e tetania (raramente) sono sintomi già sufficientemente stressanti da automantenere l'iperventilazione. L'emogasanalisi arteriosa evidenzia un'alcalosi respiratoria acuta o cronica, spesso accompagnata da un'ipocapnia di circa 15-30 mmHg, in assenza di ipossiemia. Le malattie o le lesioni del sistema nervoso centrale possono provocare alcuni tipi di iperventilazione caratterizzati da livelli di Pa_{CO_2} stabilmente mantenuti tra 20 e 30 mmHg. Ipertiroidismo, elevato apporto calorico e lavoro muscolare determinano un aumento del metabolismo basale, ma la ventilazione aumenta proporzionalmente, così che i livelli dei gas ematici risultano immodificati e non si sviluppa alcalosi respiratoria. I salicilati sono la causa più comune di alcalosi respiratoria da farmaci, che si instaura per stimolazione diretta dei chemorecettori midollari (vedi **Cap. e34**). Le metilxantine teofillina e aminofillina stimolano la ventilazione e aumentano la risposta ventilatoria alla CO_2. Il progesterone aumenta la ventilazione e riduce i valori della Pa_{CO_2} anche di 5-10 mmHg. Quindi l'alcalosi respiratoria cronica è una caratteristica comune della gravidanza. L'alcalosi respiratoria è frequente anche nell'insufficienza epatica ed è spesso un segno precoce nelle setticemie da germi Gram-negativi, prima della comparsa di febbre, ipossiemia e ipotensione.

La diagnosi di alcalosi respiratoria si basa sulla misura del pH arterioso e della Pa_{CO_2}. La $[K^+]$ plasmatica è spesso ridotta mentre la $[Cl^-]$ è elevata. In fase acuta l'alcalosi respiratoria non si associa ad aumentata escrezione renale di HCO_3^-, ma nelle ore successive l'escrezione netta di acidi si riduce. Generalmente la concentrazione di HCO_3^- si riduce di 2 mmol/l per ogni decremento della Pa_{CO_2} di 10 mmHg. L'ipocapnia cronica riduce la $[HCO_3^-]$ del siero di 4 mmol/l per ogni decremento della Pa_{CO_2} di 10 mmHg. È inusuale osservare livelli plasmatici di HCO_3^- inferiori a 12 mmol/l per effetto di un'alcalosi respiratoria pura.

Quando si pone diagnosi di alcalosi respiratoria si deve accertarne la causa. La diagnosi di sindrome da iperventilazione si ottiene per esclusione. Nei casi difficili può essere importante escludere altre malattie come l'embolia polmonare, una coronaropatia e l'ipertiroidismo.

T ALCALOSI RESPIRATORIA

La terapia dell'alcalosi respiratoria è diretta a contrastare la malattia di base che ne è responsabile. Se l'alcalosi respiratoria si sviluppa in un paziente sottoposto a ventilazione meccanica, variazioni dello spazio morto, del volume corrente e della frequenza respiratoria possono minimizzare l'ipocapnia. I pazienti con sindrome da iperventilazione possono essere tranquillizzati rassicurandoli in modo suadente, facendo respirare loro l'aria contenuta in sacchetti di carta durante l'attacco sintomatico, nonché riservando attenzione allo stress psicologico. Gli antidepressivi e i sedativi non sono indicati, mentre i β-bloccanti possono ridurre le fastidiose manifestazioni periferiche dovute allo stato iperadrenergico.

BIBLIOGRAFIA

DuBose TD Jr: Acid-base disorders, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2007, in press

———, Alpern RJ: Renal tubular acidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001

Galla JH: Metabolic alkalosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders—A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD DuBose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 109–128

Laski ME, Wesson DE: Lactic acidosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders—A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD DuBose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 83–107

Madias NE: Respiratory alkalosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders—A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD DuBose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 147–164

Wesson DE et al: Clinical syndromes of metabolic alkalosis, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 3d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, pp 2055–2072

SEZIONE 8 ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE SESSUALE E DELLA RIPRODUZIONE

49 Disfunzione sessuale

Kevin T. McVary

Le disfunzioni sessuali maschili interessano dal 10 al 25% degli uomini di mezza età e degli anziani. Le disfunzioni sessuali femminili hanno una frequenza analoga. Le variazioni demografiche, la divulgazione dei più recenti trattamenti e una maggiore accettazione della disfunzione sessuale da parte dei pazienti e della società hanno portato a un incremento dei casi diagnosticati e a un conseguente aumento delle risorse economiche destinate alla salute per il controllo e la cura di questa frequente patologia. La compromissione della funzione erettile ha un profondo impatto sul benessere del soggetto affetto. Poiché molti pazienti sono imbarazzati a iniziare una discussione sulla funzione sessuale, il medico dovrebbe parlarne per primo al fine di evidenziare un'eventuale storia di disfunzione sessuale.

DISFUNZIONE SESSUALE MASCHILE

FISIOLOGIA DELLA RISPOSTA SESSUALE MASCHILE

La normale attività sessuale maschile prevede: 1) una libido conservata; 2) la capacità di raggiungere e di mantenere l'erezione peniena; 3) l'eiaculazione; 4) la detumescenza. La *libido* si riferisce al desiderio sessuale ed è influenzata da una varietà di stimoli visivi, olfattivi, tattili, uditivi, di fantasia e ormonali. Gli steroidi sessuali, in particolare il testosterone, agiscono aumentando la libido. La libido può essere ridotta a causa di disturbi ormonali, psichiatrici o secondari a terapie farmacologiche.

La tumescenza che permette l'erezione è dovuta all'incremento del flusso ematico negli spazi lacunari dopo il completo rilasciamento delle arterie e della muscolatura liscia dei corpi cavernosi. La microarchitettura dei corpi cavernosi è composta da una massa di fibre muscolari lisce (le trabecole) che contiene una rete di vasi ricoperti da endotelio (spazi lacunari). La conseguente compressione dei muscoli lisci trabecolari contro la struttura fibroelastica della tunica albuginea porta a una chiusura passiva delle vene emissarie e a un accumulo di sangue nei corpi penieni. In presenza di un'erezione completa e di un meccanismo valvolare continente, i corpi divengono cilindri non comprimibili, da cui il sangue non può defluire.

Il sistema nervoso centrale esercita un'importante influenza sia stimolando sia antagonizzando le vie spinali che modulano la funzione erettile e l'eiaculazione. La risposta erettile è mediata da una combinazione di innervazioni centrali (psicogene) e periferiche (riflessogene). Le terminazioni sensitive che originano dai recettori della cute peniena o del glande convergono a formare il nervo dorsale del pene, che raggiunge la radice dei gangli dorsali dei metameri S2-S4 mediante il nervo pudendo. Le fibre del sistema nervoso parasimpatico che raggiungono il pene provengono dai neuroni dei fasci intermediolaterali dei segmenti spinali sacrali S2-S4. L'innervazione simpatica origina dai segmenti spinali da T-11 a L-2 e scende attraverso il plesso ipogastrico.

L'impulso nervoso che assicura il tono muscolare liscio è cruciale per l'inizio e il mantenimento dell'erezione. Esiste anche una complessa interazione tra le cellule della muscolatura liscia dei corpi e le cellule endoteliali che la ricoprono (Fig. 49-1*A*). L'ossido nitrico, che induce un rilasciamento vascolare, promuove l'erezione ed è antagonizzato dall'endotelina-1 (ET-1) e dalla Rho chinasi, che modula la costrizione vascolare. L'ossido nitrico è sintetizzato a partire dalla L-arginina grazie alla ossido nitrico sintasi ed è rilasciato dal sistema nervoso non adrenergico-non colinergico (NANC) per agire sulle cellule muscolari lisce post-giunzionali. L'ossido nitrico aumenta la produzione del 3′,5′-guanosin-monofosfato ciclico (GMP ciclico), che induce il rilasciamento della muscolatura liscia (Fig. 49-1*B*). Il GMP ciclico è progressivamente inattivato dalla fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5). Gli inibitori della PDE-5, come il sildenafil, il vardenafil e il tadalafil, somministrabili per via orale, mantengono l'erezione inibendo l'inattivazione del GMP ciclico. Tuttavia, se l'ossido nitrico non viene prodotto a livelli sufficienti, l'aggiunta di un inibitore della PDE-5 non risulta efficace, poiché il farmaco facilita, ma non avvia, l'iniziale cascata enzimatica. In aggiunta all'ossido nitrico, all'interno del tessuto cavernoso vengono prodotte prostaglandine vasoattive (PGE_1, $PGF_{2\alpha}$) che aumentano i livelli di AMP ciclico, provocando anche un rilasciamento delle cellule della muscolatura liscia dei corpi cavernosi.

L'*eiaculazione* è stimolata dal sistema nervoso simpatico, che induce la contrazione degli epididimi, dei vasi deferenti, delle vescichette seminali e della prostata con conseguente spinta del liquido seminale nell'uretra. La fuoriuscita del liquido seminale da queste strutture è seguita da ritmiche contrazioni dei muscoli bulbocavernoso e ischiocavernoso, che determinano l'eiaculazione. L'*eiaculazione precoce* è generalmente associata ad ansia o ad abitudini acquisite ed è migliorabile con una terapia comportamentale o con un trattamento con farmaci come gli inibitori selettivi del-

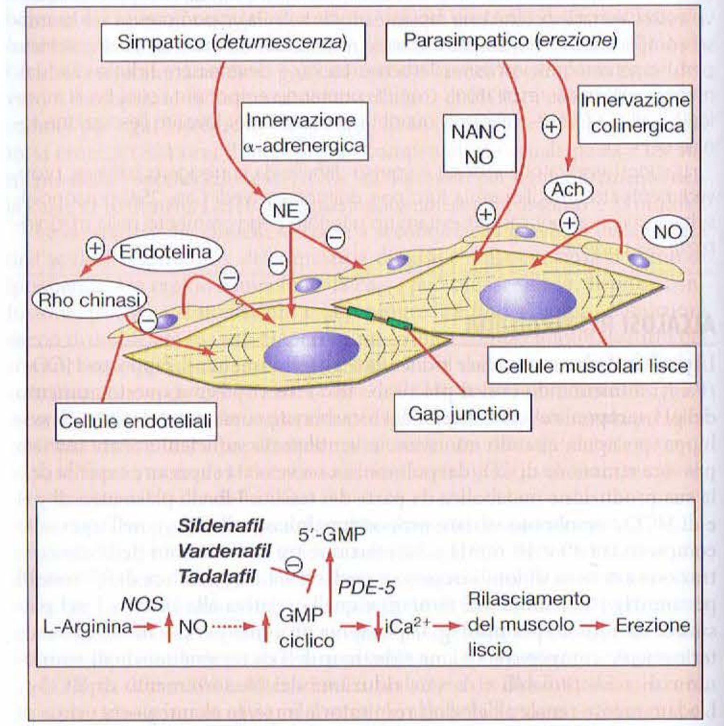


FIGURA 49-1 Vie che controllano l'erezione e la detumescenza. *A.* L'erezione è regolata dalle vie parasimpatiche colinergiche e dalle vie non adrenergiche-non colinergiche (NANC) che rilasciano ossido nitrico (NO). Anche le cellule endoteliali rilasciano ossido nitrico, che induce il rilasciamento delle cellule muscolari lisce dei vasi, consentendo un aumento del flusso ematico che porta all'erezione. La detumescenza è mediata dal sistema simpatico che rilascia noradrenalina e stimola le vie α-adrenergiche, provocando la contrazione delle cellule muscolari lisce vascolari. Anche l'endotelina, liberata dalle cellule endoteliali, induce contrazione. L'attivazione della Rho chinasi, attraverso l'attività dell'endotelina (tra gli altri) contribuisce alla detumescenza anche alterando il segnale mediato dagli ioni calcio. ***B.*** Vie biochimiche di sintesi e azione dell'ossido nitrico. Il sildenafil, il vardenafil e il tadalafil potenziano la funzione erettile attraverso l'inibizione della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), mantenendo elevati i livelli di 3′,5′-guanosin-monofosfato ciclico (GMP ciclico). NOS, ossido nitrico sintasi; iCa^{2+}, calcio intracellulare.

la ricaptazione della serotonina (ISRS). L'*eiaculazione retrograda* avviene quando lo sfintere uretrale interno non si chiude e può verificarsi in soggetti affetti da diabete o dopo interventi chirurgici che coinvolgano il collo vescicale.

La *detumescenza* è regolata dal rilascio di noradrenalina dal sistema nervoso simpatico, dal rilascio dell'endotelina dalla superficie vascolare e dalla contrazione della muscolatura liscia indotta dall'attivazione dei recettori α-adrenergici postsinaptici e dall'attivazione della Rho chinasi. Questi eventi aumentano il deflusso venoso e ripristinano lo stato di flaccidità. La fuga venosa può causare una prematura detumescenza che può essere provocata da un incompleto rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, piuttosto che da uno specifico difetto anatomico. Il *priapismo* consiste in un persistente e doloroso stato di erezione che può associarsi all'anemia falciforme, a stati di ipercoagulabilità, a lesioni del midollo spinale o a iniezioni di agenti vasodilatatori nel pene.

DISFUNZIONE ERETTILE

Epidemiologia La disfunzione erettile (DE) non può essere considerata una normale espressione dei processi dell'invecchiamento, anche se può essere associata ad alcuni cambiamenti fisiologici e psicologici correlati all'invecchiamento. In uno studio controllato (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) condotto su maschi anziani, che rappresenta una valutazione sulla comunità residente di maschi di età compresa tra i 40 e 70 anni, il 52% degli intervistati è risultato portatore di vari gradi di DE. Una DE completa è stata registrata nel 10% dei soggetti valutati, mentre una DE moderata era presente, nel 25% dei soggetti; nel 17% dei casi era presente, infine, una DE di grado minimo. L'incidenza di una DE moderata o severa risultava più che raddoppiata tra i 40 e 70 anni di età. Nel National Health and Social Life Survey (NHSLS), che può essere considerato un campione nazionale rappresentativo di uomini e donne tra i 18 e 59 anni di età, il 10% degli uomini (una quota analoga alla percentuale di uomini che nel MMAS riferiva una grave DE) risultava non essere in grado di mantenere l'erezione. L'incidenza era più elevata nel gruppo di uomini tra i 50 e 59 anni (21%) e tra gli uomini che erano indigenti (14%), divorziati (14%) o meno istruiti (13%).

L'incidenza della DE è ancor più elevata negli uomini affetti da alcuni disturbi come il diabete mellito, l'obesità, iperplasia prostatica benigna, cardiopatie, ipertensione e bassi livelli di HDL ridotti. Anche il fumo è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di DE. I farmaci usati per trattare il diabete o le malattie cardiovascolari sono fattori di rischio aggiuntivi (vedi oltre). Vi è una più elevata incidenza di DE negli uomini sottoposti a terapia radiante o chirurgica per cancro della prostata e in quelli con lesioni del segmento caudale del midollo spinale. Le cause psicologiche di DE includono la depressione e lo stato di collera. Il NHSLS ha rilevato una più alta incidenza di DE tra gli uomini che riferivano un peggioramento dello stato di salute o che erano sottoposti a stress dovuto a disoccupazione o altre cause.

Fisiopatologia La DE può derivare da tre cause fondamentali: 1) incapacità a iniziare l'erezione (da fattori psicologici, endocrinologici o neurologici); 2) incapacità di riempimento (vascolare); 3) incapacità di raggiungere un adeguato flusso ematico all'interno della rete lacunare (disfunzione venoocclusiva). Queste cause non si escludono a vicenda, per cui in molti pazienti più fattori possono contribuire alla DE. Per esempio, una ridotta pressione di riempimento può portare secondariamente a una fuga venosa. I fattori psicologici coesistono frequentemente con altri fattori eziologici, per cui i pazienti dovrebbero essere sempre valutati attentamente. Il diabete, l'arteriosclerosi e le cause iatrogene rendono conto di più dello 80% dei casi di DE nell'anziano.

CAUSE VASCOLARI La più frequente causa organica di DE è rappresentata da un'alterazione del flusso ematico verso il pene e dal pene. L'aterosclerosi o un danno traumatico arterioso possono ridurre il flusso negli spazi lacunari, provocando riduzione della rigidità o aumentando il tempo necessario per raggiungere l'erezione completa. Anche un eccessivo deflusso attraverso il pene, nonostante un adeguato riempimento, può contribuire alla DE. Una lesione strutturale delle componenti fibroelastiche dei corpi penieni può essere la causa di una perdita della compliance e dell'incapacità di ottenere la chiusura passiva delle vene di deflusso. Ciò può verificarsi nell'invecchiamento o a causa di un aumento dei legami crociati delle fibre del collagene dovuto a glicosilazione non enzimatica, ipossia o alterata sintesi di collagene associata all'ipercolesterolemia.

CAUSE NEUROGENE Disturbi che coinvolgono il midollo spinale sacrale o le fibre autonomiche afferenti al pene possono impedire al sistema nervoso di indurre il rilasciamento delle fibre muscolari lisce del pene, provocando così una DE. Nei pazienti affetti da lesioni del midollo spinale il grado di DE dipende dalla complessità o dal livello della lesione. Pazienti con lesioni incomplete o con danni a carico dei segmenti più alti del midollo spinale conservano solitamente una capacità erettile maggiore rispetto a quelli con lesioni complete o con danni ai tratti più bassi. Sebbene il 75% dei pazienti con danni al midollo spinale conservi una certa capacità erettile, solamente il 25% raggiunge erezioni sufficienti per la penetrazione. Altre cause neurologiche comunemente associate a DE includono la sclerosi multipla e le neuropatie periferiche, spesso dovute a diabete mellito o a etilismo. Interventi chirurgici a carico della pelvi possono causare DE da interruzione delle terminazioni nervose autonomiche.

CAUSE ENDOCRINOLOGICHE Gli androgeni aumentano la libido, ma il loro esatto ruolo nella funzione erettile rimane ancora poco chiaro. Soggetti con livelli di testosterone analoghi a quelli che si riscontrano dopo castrazione possono raggiungere l'erezione indotta da stimoli visivi o sessuali. Tuttavia, normali livelli di testosterone sembrano essere importanti per la funzione erettile, soprattutto nei soggetti anziani. La terapia androgenica sostitutiva è in grado di migliorare la funzione erettile quando è secondaria all'ipogonadismo; non è invece utile per la DE quando il livelli di testosterone endogeno sono normali. Elevati livelli di prolattina possono ridurre la libido mediante la soppressione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e portare anch'essi a una riduzione dei livelli di testosterone. Il trattamento dell'iperprolattinemia con dopaminoagonisti può normalizzare la libido e i livelli di testosterone.

DIABETE La DE compare nel 35-75% degli uomini con diabete mellito. I meccanismi patologici sono principalmente collegati alle complicanze vascolari e neurologiche associate al diabete. Le complicanze macrovascolari del diabete sono correlate principalmente all'età, mentre le complicanze microvascolari dipendono maggiormente dalla durata del diabete e dal grado di controllo glicemico (Cap. 338). I soggetti con diabete presentano anche ridotti livelli di ossido nitrico sintasi sia a livello endoteliale sia nel tessuto nervoso.

CAUSE PSICOGENE Due sono i meccanismi che contribuiscono all'inibizione dell'erezione nella DE psicogena. In primo luogo gli stimoli psicogeni possono inibire le risposte riflessogene a livello del midollo spinale sacrale, bloccando la vasodilatazione del pene. In secondo luogo, l'eccessiva stimolazione simpatica in un soggetto ansioso può aumentare il tono della muscolatura liscia peniena. Le più comuni cause di DE psicogena sono l'ansia da prestazione, la depressione, il conflitto relazionale, la perdita di attrazione, l'inibizione sessuale, i conflitti di identità sessuale, l'abuso sessuale nell'adolescenza e la paura della gravidanza o delle malattie a trasmissione sessuale. Quasi tutti i pazienti con DE, compresi quelli con un'accertata causa organica, sviluppano una componente psicogena come reazione alla DE.

CAUSE IATROGENE Si stima che una DE iatrogena (Tab. 49-1) sia presente nel 25% dei maschi ricoverati nei reparti di medicina generale. Tra gli agenti antipertensivi, i diuretici tiazidici e i beta-bloccanti sono quelli più frequentemente coinvolti. I calcio-antagonisti e gli ACE-inibitori sono chiamati in causa meno frequentemente. Questi farmaci possono agire sia direttamente a livello dei corpi cavernosi (per es., i calcio-antagonisti) sia indirettamente, riducendo la pressione ematica pelvica che è importante nel raggiungimento della rigidità peniena. Gli alfa-bloccanti adrenergici sono verosimilmente una causa meno frequente di DE. Gli estrogeni, i GnRH-agonisti, gli H_2-antagonisti e lo spironolattone causano DE inibendo la produzione di gonadotropine o bloccando l'azione degli androgeni. Gli agenti antidepressivi e antipsicotici – in particolare i neurolettici, i triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina – si associano spesso a disturbi dell'erezione, dell'eiaculazione, dell'orgasmo e del desiderio sessuale.

Sebbene molti farmaci possano causare DE, i pazienti interessati presentano frequentemente fattori di rischio concomitanti che confondono il quadro clinico. Se vi è una stretta associazione tra assunzione regolare della terapia e inizio della DE, dovrebbe essere adottata una terapia alternativa. In caso contrario è consigliabile trattare la DE senza procedere a frequenti cambiamenti dei farmaci, in quanto può essere difficile stabilire il ruolo causale dei singoli farmaci.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disfunzione erettile

Un buon rapporto medico-paziente aiuta a chiarire le possibili cause di DE, molte delle quali richiedono la discussione di argomenti personali e talvolta imbarazzanti. Per questo motivo, la prima cosa da fare è cer-

TABELLA 49-1 FARMACI ASSOCIATI A DISFUNZIONE ERETTILE

Classificazione	Farmaci
Diuretici	Tiazidici
	Spironolattone
Antipertensivi	Calcio-antagonisti
	Metildopa
	Clonidina
	Reserpina
	Beta-bloccanti
	Guanetidina
Cardiaci/ipolipemizzanti	Digossina
	Gemfibrozil
	Clofibrato
Antidepressivi	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
	Antidepressivi triciclici
	Litio
	Inibitori delle monoaminossidasi
Tranquillanti	Butirrofenoni
	Fenotiazine
H_2-antagonisti	Ranitidina
	Cimetidina
Ormoni	Progesterone
	Estrogeni
	Corticosteroidi
	Agonisti del GnRH
	Inibitori della 5α-riduttasi
	Ciproterone acetato
Agenti citotossici	Ciclofosfamide
	Metotrexato
	Interferone α-2a
Anticolinergici	Disopiramide
	Anticonvulsivanti
Agenti che inducono assuefazione/dipendenza	Etanolo
	Cocaina
	Marijuana

care di ottenere le confidenze del paziente mediante un colloquio aperto ma condotto con delicatezza. Deve essere raccolta un'approfondita anamnesi medica e sessuale nello sforzo di valutare se la DE è organica, psicogena o multifattoriale (Fig. 49-2). Le domande iniziali dovrebbero essere focalizzate sull'inizio dei sintomi, la presenza e la durata delle erezioni non complete e il peggioramento della DE. Una storia di erezioni notturne o mattutine è utile per distinguere una DE organica da quella psicogena. Le erezioni notturne avvengono durante il sonno REM e dimostrano l'integrità del sistema neurologico e circolatorio. Cause organiche di DE sono generalmente caratterizzate da una progressiva e persistente riduzione della rigidità peniena o dall'incapacità di raggiungere l'erezione notturna, di avere rapporti sessuali o di masturbarsi. Al paziente dovrebbe anche essere chiesto se vi è una curvatura peniena o se accusa dolori durante il coito. È anche importante indagare sulla libido, in quanto una diminuzione del desiderio sessuale e la DE rappresentano talvolta i sintomi precoci di anomalie endocrinologiche (per es., aumento della prolattina, diminuzione dei livelli di testosterone). È utile chiedere se il problema si verifica soltanto durante rapporti sessuali con una o più partner; la DE, non raramente, si associa a relazioni sessuali con una nuova partner o extramatrimoniali: questo tipo di DE, detta anche "da circostanza", al contrario di quella permanente suggerisce cause psicogene. Benché le alterazioni dell'eiaculazione siano molto meno frequenti di quelle dell'erezione, si dovrebbe chiedere sempre se l'eiaculazione è normale, prematura, ritardata o assente. Dovrebbero inoltre essere identificati eventuali fattori di rischio quali il diabete mellito, le coronaropatie e alterazioni neurologiche. L'anamnesi chirurgica del paziente dovrebbe essere esplorata con attenzione per quanto riguarda interventi sull'intestino, sulla vescica, sulla prostata o su strutture vascolari. È infine assai importante una completa anamnesi farmacologica. Anche i fattori sociali che possono indurre una DE sono cruciali per la valutazione; tra questi vi sono le preoccupazioni circa la salute, il decesso del coniuge, il divorzio, le difficoltà di rapporto e le preoccupazioni finanziarie.

Poiché la DE implica di norma l'esistenza di una serie di fattori di rischio relativi alle cellule endoteliali, gli uomini con DE presentano tassi più elevati di infarto miocardico conclamato e silente. Pertanto, la DE, in un soggetto altrimenti asintomatico, richiede di considerare il

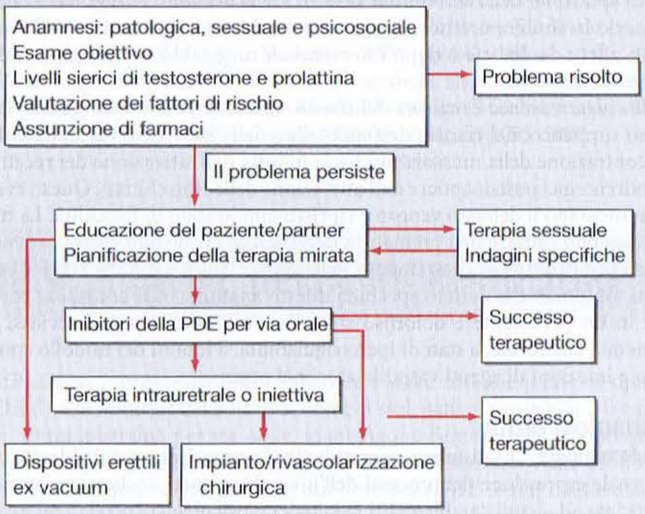


FIGURA 49-2 Algoritmo per la valutazione e il trattamento dei pazienti con disfunzione erettile. PDE, fosfodiesterasi.

soggetto anche per altri disturbi di natura vascolare, compresa la coronaropatia.

L'esame obiettivo è un elemento essenziale nella valutazione della DE. Dovrebbero essere ricercati i segni di ipertensione, come pure sintomi di malattia tiroidea, epatica, ematologia, cardiovascolare o renale. Dovrebbe essere compiuta una valutazione dei sistemi endocrino e vascolare, dei genitali esterni e della prostata. Il pene dovrebbe essere palpato con cura lungo i corpi per identificare placche fibrose. Un ridotto volume testicolare e la perdita dei caratteri sessuali secondari sono suggestivi di ipogonadismo. L'esame neurologico deve comprendere la valutazione del tono dello sfintere anale e del riflesso bulbocavernoso e l'esclusione di una neuropatia periferica.

Sebbene l'iperprolattinemia non sia comune, dovrebbe essere determinata la concentrazione sierica di prolattina, in quanto una libido ridotta e/o una disfunzione erettile potrebbero essere i sintomi di presentazione di un prolattinoma o di una lesione espansiva della sella (Cap. 333). Deve essere dosato il livello sierico del testosterone e, se basso, si deve procedere al dosaggio delle gonadotropine per stabilire se l'ipogonadismo è di origine primitiva (testicolare) o secondaria (ipotalamo-ipofisaria) (Cap. 340). Dovrebbero essere effettuati, se non eseguiti recentemente, gli esami biochimici di routine, l'esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria e il profilo lipidico, in quanto possono evidenziare uno stato di anemia, diabete, iperlipidemia o altre malattie sistemiche associate a DE. La determinazione dell'antigene prostatico specifico (*prostate specific antigen*, PSA) dovrebbe essere eseguita secondo le linee guida raccomandate (Cap. 91).

Un ulteriore approfondimento diagnostico è raramente necessario per la valutazione della DE. Tuttavia, in pazienti selezionati indagini specifiche possono far luce sui meccanismi patologici della DE e aiutare nella scelta delle possibilità terapeutiche. Valutazioni speciali opzionali comprendono: 1) valutazione della tumescenza e rigidità peniena notturna; 2) valutazione vascolare (iniezioni di sostanze vasoattive, ecodoppler penieno, angiografia peniena, cavernosografia/cavernosometria dinamica per infusione); 3) valutazione neurologica (percezione vibratoria biotensiometrica progressiva; potenziali evocati somatosensoriali); 4) test diagnostici psicologici. La decisione di procedere all'esecuzione di esami deve tenere conto anche della loro invasività e dei costi.

T DISFUNZIONE SESSUALE MASCHILE

EDUCAZIONE DEL PAZIENTE L'educazione del paziente e della partner è essenziale nel trattamento della DE. Il procedimento terapeutico deve iniziare con una chiara informazione sui disturbi che il paziente accusa. La discussione delle scelte terapeutiche aiuta nella scelta del migliore trattamento tra quelli proposti e nella decisione circa le terapie da considerare di primo o di secondo livello. I pazienti a rischio elevato (fumo, abuso di alcol o di droghe) devono essere informati sul ruolo che questi fattori rivestono nello sviluppo della DE.

AGENTI ORALI Sildenafil, tadalafil e vardenafil sono gli unici agenti orali efficaci e approvati per il trattamento della DE. Questi tre farmaci hanno marca-

tamente migliorato il trattamento della DE perché sono efficaci per il trattamento di un ampio ventaglio di cause, da quelle psicogene a quella diabetica, quella vascolare, nella prostatectomia non radicale (con tecnica di risparmio dei nervi) e nelle lesioni del midollo spinale. Appartengono a una classe di farmaci che sono potenti inibitori selettivi della PDE-5, l'isoforma della fosfodiesterasi che si riscontra in prevalenza nel pene. Vengono somministrati con dosaggio graduale e migliorano l'erezione a seguito di stimolazione sessuale. L'inizio dell'effetto avviene dopo circa 60-120 minuti, a seconda del farmaco usato e di altri fattori, quale per esempio una recente assunzione di cibi. Un dosaggio iniziale ridotto è suggerito per pazienti anziani, che assumono già alfa-bloccanti, presentano insufficienza renale o assumono farmaci che inibiscono la via metabolica del CYP3A4 epatico (per es., eritromicina, chetoconazolo e, forse, itraconazolo e mibefradil), poiché questi possono aumentare la concentrazione plasmatica degli inibitori della PDE-5 o favorire l'ipotensione. La somministrazione di testosterone in associazione a un inibitore della PDE-5 può risultare di beneficio nel miglioramento della funzione erettile nei maschi ipogonadici con DE che non risponde ai soli inibitori della PDE-5. Questi farmaci non hanno alcuna influenza sull'eiaculazione, sull'orgasmo o sul desiderio sessuale. Gli effetti collaterali associati agli inibitori della PDE-5 sono cefalea (19%), vampate al viso (9%), dispepsia (6%) e congestione nasale (4%). Circa il 7% degli uomini che usano il sildenafil può sperimentare un'alterazione transitoria nella percezione dei colori con accentuazione dei toni del blu (il cosiddetto "effetto puffo"), mentre il 6% dei soggetti che assumono tadalafil può riferire dolore alla regione lombare. Gli inibitori della PDE-5 sono controindicati nei soggetti cardiopatici che seguono una terapia a base di nitroderivati, anche per via orale, sublinguale, transnasale o topica. Questi agenti possono potenziare i loro effetti ipotensivi, inducendo la comparsa di un grave shock. Allo stesso modo, gli amil/butil-nitrati possono avere un effetto sinergico fatale sulla pressione arteriosa. Gli inibitori della PDE-5 dovrebbero anche essere evitati nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e cardiomiopatia per il rischio di un collasso cardiocircolatorio. Poiché l'attività sessuale comporta un aumento del fisiologico dispendio energetico (da 5 a 6 unità metaboliche o METS), il medico deve usare cautela nella prescrizione di qualsiasi farmaco per aumentare l'attività sessuale a soggetti con coronaropatia sintomatica, insufficienza cardiaca, ipotensione borderline o ipovolemia, nonché a coloro che assumono combinazioni di farmaci antipertensivi.

Sebbene gli inibitori della PDE-5 condividano un comune meccanismo d'azione, esistono alcune piccole differenze fra i tre farmaci. Il sildenafil, quello da più tempo in commercio, ha ormai un robusto corpus di informazioni a conferma della sua attività, della sua sicurezza e della sua tollerabilità. Recentemente ne è stato autorizzato l'impiego anche per l'ipertensione polmonare, oltre che per la DE. Il tadalafil ha la peculiarità di possedere un'emivita più lunga. Tutti e tre i farmaci sono efficaci nei pazienti affetti da DE, di ogni età e a prescindere dalla gravità e dall'eziologia. Sebbene esistano differenze nella loro farmacocinetica e farmacodinamica, non sono ancora chiare rilevanti differenze cliniche fra tali farmaci.

TERAPIA ANDROGENICA Il trattamento sostitutivo con testosterone è indicato nell'ipogonadismo, sia primario sia secondario (Cap. 340). Le metodiche impiegate per la somministrazione della terapia sostitutiva con androgeni comprendono gel e cerotti transdermici, somministrazione per via parenterale di esteri di testosterone (enantato e cipionato) e formulazioni orali (composti 17 α-alchilati) (Cap. 340). La somministrazione per via transdermica di testosterone, con l'uso di cerotti o gel (50-100 mg/die) è quella che più si avvicina ai livelli di testosterone fisiologici, ma è poco chiaro se ciò si traduca in un miglioramento della funzione sessuale. La somministrazione intramuscolare di una dose di 200 o 300 mg ogni 2 o 3 settimane è un'alternativa pratica, ma certamente non rappresenta una terapia sostitutiva fisiologica. I composti androgenici orali hanno una potenziale epatotossicità, per cui dovrebbero essere evitati. La terapia con testosterone è controindicata nei soggetti con neoplasie androgeno-sensibili e potrebbe essere inappropriata nei pazienti con ostruzione del collo vescicale. È generalmente consigliabile dosare il PSA prima di somministrare androgeni. La funzionalità epatica dovrebbe essere controllata prima e durante la terapia con testosterone.

DISPOSITIVI ERETTILI EX VACUUM I dispositivi erettili ex vacuum (*vacuum constriction devices*, VCD), che creano il vuoto con successiva strozzatura alla base del pene, rappresentano una ben definita terapia non invasiva. Essi costituiscono un ragionevole trattamento alternativo per pazienti selezionati che non possono assumere il sildenafil o non desiderano altri interventi. Il VCD aspira il sangue venoso nel pene e mediante un anello elastico impedisce il ritorno venoso e mantiene la tumescenza. Gli effetti indesiderati includono il dolore, la perdita di sensibilità, ecchimosi e possibile alterazione della eiaculazione. Inoltre, molti pazienti ritengono il dispositivo troppo ingombrante e si lamentano del fatto che l'erezione ha un aspetto poco fisiologico.

ALPROSTADIL INTRAURETRALE Se un paziente non risponde ai farmaci orali, la scelta successiva può essere rappresentata dall'uso di sostanze vasoattive intrauretrali o autoiniettate. La prostaglandina E_1 intrauretrale (alprostadil), in forma di candeletta semisolida (dose da 125 a 1000 μg), è disponibile in commercio con un apposito applicatore. Approssimativamente il 65% degli uomini trattati con alprostadil intrauretrale risponde con una erezione quando la valutazione è eseguita in ambulatorio, ma solo il 50% ha successo nell'atto sessuale a domicilio. La somministrazione intrauretrale si associa a una marcata diminuzione dell'incidenza di priapismo in confronto all'iniezione intracavernosa.

AUTOINIEZIONE INTRACAVERNOSA L'iniezione di formulazioni sintetiche di alprostadil è efficace nel 70-80% dei pazienti con DE, ma le percentuali di sospensione della terapia sono elevate a causa dell'invasività della somministrazione. Le dosi variano tra 1 e 40 μg. La terapia iniettiva è controindicata negli uomini con anamnesi di ipersensibilità al farmaco e in quelli a rischio di priapismo (condizioni di ipercoagulazione, sferocitosi). Gli effetti collaterali includono reazioni avverse locali, erezione prolungata, dolore e fibrosi da uso cronico. Talvolta vengono utilizzate differenti combinazioni di alprostadil, fentolamina e/o papaverina.

INTERVENTO CHIRURGICO Un approccio terapeutico a cui si fa ricorso meno frequentemente nella DE è l'impianto chirurgico di protesi peniene semi-solide o gonfiabili. Questi trattamenti chirurgici sono invasivi, associati a potenziali complicanze e generalmente riservati alla terapia delle DE refrattarie. Nonostante il loro costo elevato e l'invasività, le protesi peniene sono ritenute efficaci da un'elevata percentuale di pazienti e dalle loro partner.

TERAPIA COMPORTAMENTALE SESSUALE Un corso di terapia comportamentale sessuale può essere utile per affrontare specifici problemi interpersonali che possono compromettere la funzione sessuale. La terapia sessuale consiste generalmente in sedute con discussione e in esercizi specifici a domicilio sia per il soggetto con DE sia per la sua partner. Se il paziente ha una relazione al momento in cui inizia la terapia, è preferibile che la terapia sessuale coinvolga entrambi i partner.

DISFUNZIONE SESSUALE NELLA DONNA

La disfunzione sessuale femminile (DSF) comprende, tradizionalmente i disturbi del desiderio sessuale, il dolore nella fase di eccitazione sessuale e l'assenza di orgasmo. I fattori di rischio per la DSF sono simili a quelli relativi al sesso maschile: malattie cardiovascolari, alterazioni endocrine, ipertensione, disturbi neurologici e abitudine al fumo (Tab. 49-2).

EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici sono scarsi; tuttavia, le stime disponibili indicano che in una percentuale pari al 43% delle donne sia presente almeno un problema sessuale. Nonostante il recente interesse suscitato dalle possibili cause organiche delle disfunzioni sessuali femminili, le alterazioni del desiderio e della fase di eccitamento (compresi i disturbi della lubrificazione) restano i problemi più frequentemente riferiti nell'ambito delle indagini diagnostiche sulla popolazione generale.

FISIOLOGIA DELLA RISPOSTA SESSUALE FEMMINILE

La risposta sessuale femminile richiede la presenza di estrogeni. È anche probabile un ruolo degli androgeni, ma questo aspetto è stato meno assodato. Nel SNC gli estrogeni e gli androgeni agiscono in modo sinergico per potenziare l'eccitazione e la risposta sessuale. Alcuni studi riferiscono un aumento della libido durante la fase preovulatoria del ciclo mestruale, suggerendo che gli ormoni coinvolti nella maturazione del follicolo ovarico possano aumentare il desiderio.

La motivazione sessuale è fortemente correlata al contesto, comprese le condizioni ambientali e i fattori riguardanti il partner. Una volta raggiunto un sufficiente desiderio sessuale, l'eccitazione è mediata dal sistema nervoso centrale e da quello autonomo. Si pensa che la stimolazione simpatica cerebrale aumenti il desiderio, mentre l'attività parasimpatica periferica produca la vasocongestione clitoridea e la secrezione vaginale (lubrificazione).

TABELLA 49-2 FATTORI DI RISCHIO RELATIVI ALLE DISFUNZIONI SESSUALI DELLA DONNA

Malattie neurologiche: ictus, lesioni del midollo spinale, parkinsonismo
Traumi, interventi chirurgici sull'apparato genitale, terapia radiante
Malattie endocrine: diabete, iperprolattinemia
Insufficienza epatica e/o renale
Malattie cardiovascolari
Fattori psicologici e disturbi della relazione interpersonale: abusi sessuali, eventi stressanti
Farmaci
- Antiandrogeni: cimetidina, spironolattone
- Antidepressivi, alcolici, ipnotici, sedativi
- Antiestrogeni o antagonisti del GnRH
- Antistaminici, amine simpaticomimetiche
- Antipertensivi: diuretici, calcio-antagonisti
- Agenti alchilanti
- Anticolinergici

I neurotrasmettitori coinvolti nell'ingrossamento dei corpi cavernosi del clitoride sono simili a quelli che agiscono nel maschio, con un ruolo dominante rivestito dall'ossido nitrico (NO) rilasciato a livello neurale, della muscolatura liscia ed endoteliale. Una sottile rete di nervi e arteriole vaginali favorisce il trasudato vaginale. Non è chiaro quali siano i principali trasmettitori di questa complessa risposta vaginale, ma si ritiene che vi siano coinvolti l'NO e il polipeptide vasoattivo intestinale (*vasointestinal polypeptide*, VIP). I ricercatori che hanno studiato la fisiologica risposta sessuale femminile hanno messo in discussione il costrutto, a lungo ritenuto valido, di una relazione lineare e inalterata tra il desiderio iniziale, l'eccitazione, la vasocongestione, la lubrificazione e l'orgasmo finale. Occorrerebbe prendere in considerazione un modello di risposta positiva sul piano emozionale e fisico con un picco, più picchi o nessun picco orgasmico e successivo rilassamento.

Sebbene vi siano evidenti differenze anatomiche nei due sessi, come pure variazioni della vascolarizzazione e dell'innervazione, gli effettori primari della risposta sessuale sono straordinariamente simili. Per l'eccitazione è importante che sia intatta la sensibilità. Pertanto, le disfunzioni in questo ambito sono più frequenti nelle donne con neuropatie periferiche (per es., correlate al diabete). La lubrificazione vaginale consiste nella trasudazione di siero, derivante dall'aumento del flusso ematico pelvico associato all'eccitazione. L'insufficienza vascolare dovuta a qualsiasi causa può ostacolare un'adeguata lubrificazione, con conseguente dispareunia. Come avviene anche nel maschio, si verifica un rilasciamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi e delle arteriole, attraverso un aumento dell'attività della ossido nitrico sintasi (NOS), con inturgidimento del clitoride e del vestibolo che lo circonda. L'orgasmo necessita dell'integrità delle efferenze simpatiche; pertanto, le alterazioni dell'orgasmo sono frequenti nelle pazienti con lesioni del midollo spinale.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Disfunzione sessuale femminile

Molte donne non forniscono volontariamente informazioni in merito alla loro risposta sessuale. Domande aperte, poste in un clima di incoraggiamento, sono utili per dare avvio a una discussione sulla salute sessuale in donne che si mostrano riluttanti a parlarne. Una volta che sia stato espresso il problema, è necessario condurre una valutazione onnicomprensiva, che includa un'anamnesi medica, una psicologico-sociale, un esame obiettivo e alcuni esami di laboratorio.

L'anamnesi deve comprendere informazioni di natura medica, chirurgica, ostetrica, psicologica, ginecologica, sessuale e sociale. È necessario stabilire, inoltre, quali siano state le precedenti esperienze, il grado di intimità, di conoscenza e di disponibilità dei partner. È necessario delineare quali siano i disturbi di natura medica in grado di influire sulla salute sessuale. Tra questi vi sono il diabete, i disturbi cardiovascolari, quelli ginecologici, pregressi problemi di natura ostetrica, la depressione, i disturbi d'ansia ed eventuali malattie neurologiche. Bisogna prendere in considerazione i farmaci assunti poiché essi possono influire sull'eccitazione, la libido e l'orgasmo. È inoltre necessario stabilire l'opportunità di fare ricorso al counseling e indagare su quali siano gli stress cui la paziente è soggetta nella sua vita. L'esame obiettivo deve riguardare i genitali, compreso il clitoride. L'esame del pavimento pelvico può identificare un prolasso o altre alterazioni. Gli esami di laboratorio sono necessari, soprattutto se la menopausa non è stata accertata. Tali esami, di solito, concernono i livelli di estradiolo, dell'FSH e dell'LH e si dovrebbe considerare anche la concentrazione plasmatica del deidroepiandrosterone (DHEA) poiché essa è indicativa della secrezione di androgeni surrenalici. Un esame emocromocitometrico completo, la valutazione della funzionalità renale e il profilo lipidico possono essere ugualmente utili, se non sono già stati effettuati in precedenza. Valutazioni diagnostiche più complesse, come l'eco-Doppler clitorideo o la biotesiometria, richiedono apparecchiature costose e sono di utilità incerta. È importante identificare quali sintomi, per la paziente, siano la principale fonte di disagio.

La valutazione clinica dei disturbi sessuali, nel sesso femminile, veniva effettuata soprattutto in un contesto psicosociale. Tuttavia, la mancanza di coerenza tra le categorie diagnostiche basate solo su considerazioni psicosociali e l'emergere dei reperti concernenti le cause organiche del disturbo hanno portato a una nuova classificazione di queste alterazioni. Lo schema diagnostico è basato su quattro componenti che non si escludono a vicenda: 1) *scarso desiderio sessuale*, ovvero la persistente o ricorrente assenza di fantasie sessuali, associata o meno a mancanza di ricettività verso l'attività sessuale, con conseguente disagio personale. Lo scarso desiderio sessuale può derivare da un'insufficienza endocrina oppure associarsi ad alterazioni psicologiche o emotive; 2) *alterazioni dell'eccitamento sessuale*: persistente o ricorrente incapacità di raggiungere o di mantenere l'eccitazione sessuale, con conseguente disagio personale; 3) *alterazioni dell'orgasmo*: persistente o ricorrente mancanza della possibilità di raggiungere l'orgasmo dopo una sufficiente stimolazione ed eccitazione, con conseguente disagio personale; 4) *alterazioni che comportano dolore sessuale*: persistente o ricorrente dolore genitale associato alla stimolazione sessuale (non al coito), con conseguente disagio personale. Questa recente classificazione sottolinea l'importanza del "disagio personale" come requisito per diagnosticare la disfunzione e offre ai medici un quadro di base per la valutazione clinica, da utilizzare prima o contemporaneamente all'impiego di metodi più tradizionali.

T DISFUNZIONE SESSUALE FEMMINILE

ASPETTI GENERALI Un'aperta discussione con la paziente è importante poiché le coppie possono avere bisogno di essere educate in merito all'anatomia e alle risposte fisiologiche dell'organismo, compreso il ruolo dell'orgasmo durante gli incontri sessuali. I mutamenti psicologici insiti nell'invecchiamento e/o in una malattia devono essere spiegati. Alle coppie va ricordato che a volte può dare maggiori benefici una stimolazione clitoridea piuttosto che una penetrazione vaginale.

Il primo passo è rappresentato dalle modifiche del comportamento e dalle terapie non farmacologiche. Il counseling per la paziente e il partner può migliorare la comunicazione all'interno della relazione. Le modifiche dello stile di vita, relative ai fattori di rischio noti, possono costituire una parte importante del processo di trattamento. È importante sottolineare l'importanza della salute fisica, di evitare stili di vita rischiosi (per es., il fumo o l'abuso di alcol) e farmaci che possano alterare la risposta sessuale femminile (Tab. 49-2). L'uso di lubrificanti topici può risolvere i problemi di dispareunia e secchezza. L'assunzione di farmaci che possono contribuirvi, come gli antidepressivi, dovrà essere modificata scegliendo farmaci che abbiano un minor impatto sulla funzione sessuale, oppure riducendo il dosaggio, alternando farmaci diversi o sospendendo l'assunzione per alcuni periodi.

TERAPIA ORMONALE Nelle donne in postmenopausa la terapia sostitutiva con estrogeni può essere utile per trattare l'atrofia vaginale, ridurre il dolore derivante dal coito e migliorare la sensibilità del clitoride (Cap. 342). La terapia sostitutiva con estrogeni sotto forma di creme per applicazione topica è il metodo preferito, poiché evita gli effetti collaterali sistemici. Prima della menopausa si verifica una notevole diminuzione dei livelli ematici di androgeni. Tuttavia, bassi livelli ematici di testosterone o di DHEA non costituiscono fattori predittivi di un esito positivo della terapia con androgeni. L'ampio ricorso alla somministrazione di androgeni non è sostenuto dalla letteratura medica, tranne che in casi selezionati (insufficienza ovarica prematura o stati endocrini connessi alla menopausa) e nelle alterazioni secondarie dell'eccitamento.

FARMACI PER VIA ORALE L'efficacia degli inibitori della PDE-5 nelle disfunzioni sessuali femminili costituisce un elemento contrario all'ipotesi che l'ossido nitrico svolga un ruolo significativo nella fisiologia della normale risposta sessuale femminile. Il ricorso al sildenafil nelle disfunzioni sessuali femminili deve essere scoraggiato in attesa di prove certe circa la sua efficacia.

VENTOSA CLITORIDEA Nelle pazienti con difficoltà di eccitazione e di orgasmo, può essere esaminata la possibilità di servirsi di una ventosa applicata al clitoride. Questo apparecchio a batteria, da tenere in mano, è dotato di una piccola ventosa in plastica e crea un vuoto al di sopra del clitoride stimolato. Ciò induce un aumento dell'afflusso di sangue nei corpi cavernosi, intumescenza e lubrificazione vaginale.

BIBLIOGRAFIA

ARAUJO AB et al: Changes in sexual function in middle-aged and older men: Longitudinal data from the Massachusetts male aging study. J Am Geriatr Soc 52:1502, 2004

BASSON R: Recent advances in women's sexual function and dysfunction. Menopause 11:714, 2004

BHASIN S et al: Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet 369(9561):597, 2007

BURNETT AL: Erectile dysfunction. J Urol 175:S25, 2006

DAVIS SR et al: Endocrine aspects of female sexual dysfunction. J Sex Med 1:82, 2004

DOGGRELL SA: Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil, and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother 6:75, 2005

PAULS RN et al: Female sexual dysfunction: principles of diagnosis and therapy. Obstet Gynecol Surv 60:196, 2005

REES PM et al: Sexual function in men and women with neurological disorders. Lancet 369(9560):512, 2007

50 Irsutismo e virilizzazione

David A. Ehrmann

L'*irsutismo*, definito come un'eccessiva crescita pilifera con distribuzione di tipo maschile, interessa circa il 10% delle donne. Spesso rappresenta essenzialmente una variazione della normale crescita pilifera ma, seppur raramente, può essere la manifestazione di una grave patologia sottostante. In molti casi si tratta di una forma idiopatica, ma l'irsutismo può anche essere causato da alcune affezioni associate a iperproduzione di androgeni, come la sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) o l'iperplasia surrenale congenita (Tab. 50-1). L'irsutismo frequentemente si accompagna a manifestazioni cutanee come l'acne e la calvizie di tipo androide (alopecia androgenica). La *virilizzazione*, invece, si riferisce alla condizione in cui i livelli circolanti degli androgeni sono sufficientemente elevati da causare ulteriori segni e sintomi come l'abbassamento del tono vocale, l'atrofia mammaria, l'ipertrofia delle masse muscolari, l'ipertrofia clitoridea e l'aumento della libido; la virilizzazione può essere un segno della presenza di una neoplasia ovarica o surrenale.

CRESCITA DEL FOLLICOLO PILIFERO E SUA DIFFERENZIAZIONE

I peli possono essere classificati come *vello* (pelo sottile, liscio e non pigmentato) o come *terminale* (pelo lungo, grosso e pigmentato). Il numero dei follicoli piliferi non varia durante la vita, ma le dimensioni e il tipo di pelo possono subire modificazioni in risposta a numerosi fattori, in particolare agli ormoni androgeni. Gli androgeni sono necessari allo sviluppo del pelo terminale e della ghiandola sebacea e intervengono nella differenziazione dell'unità pilosebacea in follicolo del pelo terminale o in ghiandola sebacea. Nel primo caso, sotto l'influenza degli androgeni vi è la trasformazione del vello in pelo terminale; nel secondo caso, la componente sebacea prolifera, mentre il pelo rimane vello.

Il ciclo di crescita del pelo è suddiviso in tre fasi: 1) *anagen* (fase di accrescimento); 2) *catagen* (fase d'involuzione); 3) *telogen* (fase di permanenza). A seconda della regione corporea, la regolazione ormonale svolge un ruolo importante sulla crescita pilifera. Per esempio, le sopracciglia, le ciglia e il vello sono insensibili agli androgeni, mentre le regioni ascellare e pubica sono sensibili a piccole quantità di androgeni. La crescita dei peli sul volto, sul torace, sull'addome superiore e sul dorso richiede livelli maggiori di androgeni ed è perciò caratteristica del maschio. L'eccesso di ormoni androgeni nelle donne induce un'aumentata crescita pilifera nelle zone più sensibili allo stimolo androgenico ma causa perdita di capelli, dovuta in parte all'accorciamento della fase anagena indotto da questi ormoni.

Sebbene l'eccesso di androgeni costituisca il meccanismo principale nella maggior parte dei casi di irsutismo, vi è solo una scarsa correlazione tra livello circolante di androgeni e quantità di crescita pilifera. Ciò è dovuto al fatto che l'accrescimento del pelo dipende anche da fattori di crescita locali; inoltre la sensibilità dell'apparato pilifero agli androgeni presenta una certa variabilità. La crescita pilifera è influenzata anche da fattori genetici e differenze etniche. In genere gli individui con peli scuri tendono a essere più irsuti dei soggetti biondi o chiari. Gli asiatici e gli americani autoctoni hanno peli relativamente radi nelle zone sensibili ad alti livelli di androgeni, mentre i soggetti di origine mediterranea sono più irsuti.

TABELLA 50-1 CAUSE DI IRSUTISMO

- Iperandrogenismo di origine gonadica
  - Iperandrogenismo ovarico
  - Sindrome dell'ovaio policistico/iperandrogenismo funzionale ovarico
  - Alterazioni della steroidogenesi ovarica
  - Sindrome dell'insulino-resistenza (forme gravi)
  - Neoplasie ovariche
- Iperandrogenismo surrenale
  - Adrenarca prematuro
  - Iperandrogenismo surrenale funzionale
  - Iperplasia surrenale congenita (classica e non classica)
  - Alterazioni dell'azione o del metabolismo del cortisolo
  - Neoplasie surrenali
- Altri disturbi endocrini
  - Sindrome di Cushing
  - Iperprolattinemia
  - Acromegalia
- Eccessiva produzione periferica di androgeni
  - Obesità
  - Idiopatica
- Iperandrogenismo correlato alla gravidanza
  - Hyperreactio luteinalis
  - Tecoma della gravidanza
- Farmaci
  - Androgeni
  - Contraccettivi orali contenenti progestinici androgenici
  - Minoxidil
  - Fenitoina
  - Diazossido
  - Ciclosporina
- Ermafroditismo vero

VALUTAZIONE CLINICA

I dati anamnestici rilevanti per la valutazione dell'irsutismo includono l'età di comparsa dei peli, il ritmo di crescita pilifera e i sintomi o segni associati (per es., l'acne). A seconda delle cause, l'eccessiva crescita pilifera si manifesta tipicamente nella seconda o terza decade di vita. Solitamente la crescita avviene in modo lento ma progressivo. Un'insorgenza improvvisa e una rapida progressione dell'irsutismo suggerisce la presenza di una neoplasia androgeno-secernente e in tal caso possono essere presenti anche i segni di virilizzazione.

Dovrebbero essere attentamente valutati l'età del menarca e l'andamento dei cicli mestruali; le irregolarità mestruali – più del menarca – sono più probabilmente dovute a eccesso di androgeni ovarici piuttosto che surrenalico. Il rilievo di sintomi associati, come la galattorrea, suggerisce la presenza di iperprolattinemia (Cap. 333) o un possibile ipotiroidismo (Cap. 335). L'ipertensione, le striae rubrae, la tendenza alle ecchimosi, l'obesità centripeta e l'affaticamento suggeriscono un ipercortisolismo (sindrome di Cushing; Cap. 336). Raramente i pazienti con un eccesso di ormone della crescita (acromegalia) sviluppano irsutismo. L'assunzione di farmaci come la fenitoina, il minoxidil o la ciclosporina può associarsi a cause androgeno-indipendenti di eccessiva crescita pilifera (ipertricosi). Una storia familiare di infertilità e/o irsutismo può essere indicativa, tra l'altro, dell'iperplasia surrenale congenita non classica (Cap. 336).

L'esame obiettivo dovrebbe comprendere la misurazione dell'altezza e del peso corporeo e il calcolo dell'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI).* Un BMI superiore a 25 è indicativo di una condizione di sovrappeso e valori di BMI superiore a 30 si associano spesso a irsutismo. Occorre valutare la pressione arteriosa, poiché le alterazioni surrenali possono accompagnarsi a ipertensione. Talvolta all'eccesso di androgeni e all'insulino-resistenza si accompagnano segni cutanei come acanthosis nigricans e macchie cutanee.

Un esame clinico della distribuzione pilifera e della quantità dei peli è di fondamentale importanza nella valutazione di ogni donna che presenta irsutismo. Questo permette di distinguere tra irsutismo e ipertricosi e costituisce inoltre il punto di riferimento per valutare la risposta ai trattamenti. Un metodo semplice per la valutazione della crescita pilifera è la scala modificata di Ferriman e Gallwey (Fig. 50-1), dove ciascuna delle nove zone sensibili agli androgeni è valutata nell'ambito di una scala da 0 a 4. Circa il 95% delle donne di razza caucasica ha un punteggio inferiore a 8; pertanto, nelle donne risulta normale avere un certo grado di crescita pilifera nelle zone androgeno-sensibili. Un punteggio superiore a 8 suggerisce un'eccessiva crescita pilifera androgeno-mediata e tale riscontro deve essere approfondito mediante una valutazione ormonale (vedi oltre). Nei gruppi razziali ed etnici che tendono a manifestare meno l'irsutismo (per es., le donne asiatiche) assumono particolare rilevanza eventuali ulteriori segni cutanei di eccesso di androgeni, come l'acne pustolosa o la riduzione del capillizio.

VALUTAZIONE ORMONALE

Gli androgeni sono secreti dall'ovaio e dal surrene in risposta alle tropine ipofisarie, ovvero l'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone adrenocorticotropo o corticotropina (ACTH). I principali steroidi circolanti coinvolti nell'eziologia dell'irsutismo sono il testosterone, l'androstenedione, il deidroepiandrosterone (DHEA) e il deidroepiandrosterone solfato (DHEAS). L'ovaio e il surrene normalmente contribuiscono in egual misura alla produzione di testosterone. Circa la metà del testosterone totale proviene dalla secrezione diretta di queste ghiandole, mentre l'altra metà deriva dalla conversione periferica dell'androstenedione e del DHEA (Cap. 340).

* L'indice di massa corporea si calcola dividendo il peso espresso in kilogrammi per il quadrato dell'altezza espressa in metri. [*N.d.C.*]

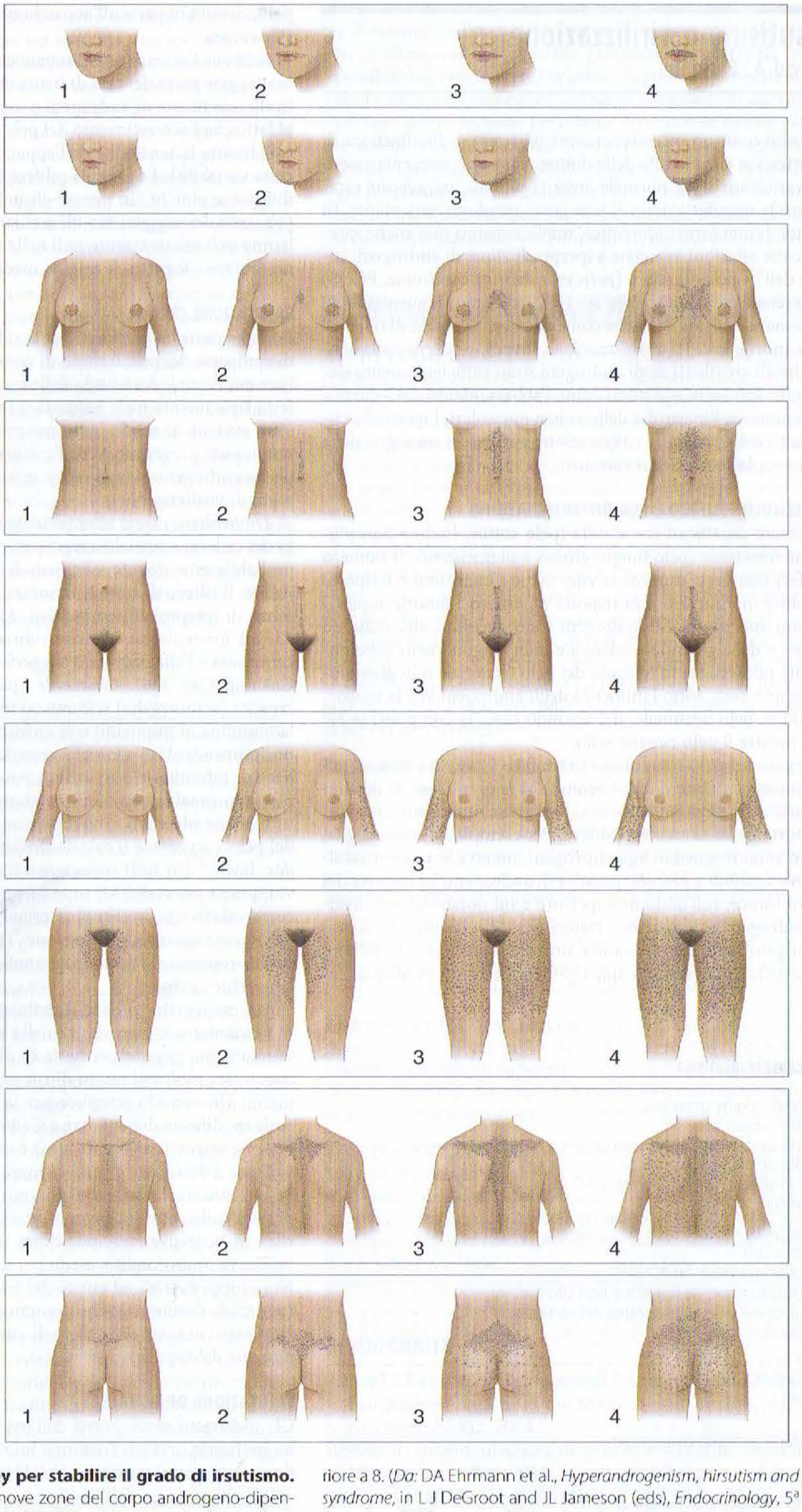


FIGURA 50-1 Scala di Ferriman-Gallwey per stabilire il grado di irsutismo. Al fine di calcolare il punteggio totale, le nove zone del corpo androgeno-dipendenti sono valutate utilizzando una scala da 0 (vello) a 4 (peli terminali con distribuzione maschile). Nelle donne caucasiche il punteggio totale deve risultare inferiore a 8. (*Da:* DA Ehrmann et al., *Hyperandrogenism, hirsutism and polycystic ovarian syndrome*, in LJ DeGroot and JL Jameson (eds), *Endocrinology*, 5ª ed., Philadelphia, Saunders, 2006; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

Sebbene sia il più importante androgeno circolante, il testosterone rappresenta il penultimo androgeno coinvolto nell'irsutismo; infatti è convertito nel più attivo diidrotestosterone (DHT) a opera dell'enzima 5α-riduttasi, che è localizzato nell'unità pilosebacea. Il DHT ha una maggiore affinità per il recettore degli androgeni e si dissocia da questo recettore più lentamente. La produzione locale del DHT rende disponibile il principale mediatore dell'azione androgena a livello dell'unità pilosebacea. Esistono due isoenzimi della 5α-riduttasi: il tipo 2 si trova nella prostata e nei follicoli piliferi, mentre il tipo 1 si trova principalmente nelle ghiandole sebacee.

Un approccio diagnostico all'iperandrogenismo è descritto nella figura 50-2. Esso comprende la determinazione plasmatica dei livelli di testoste-

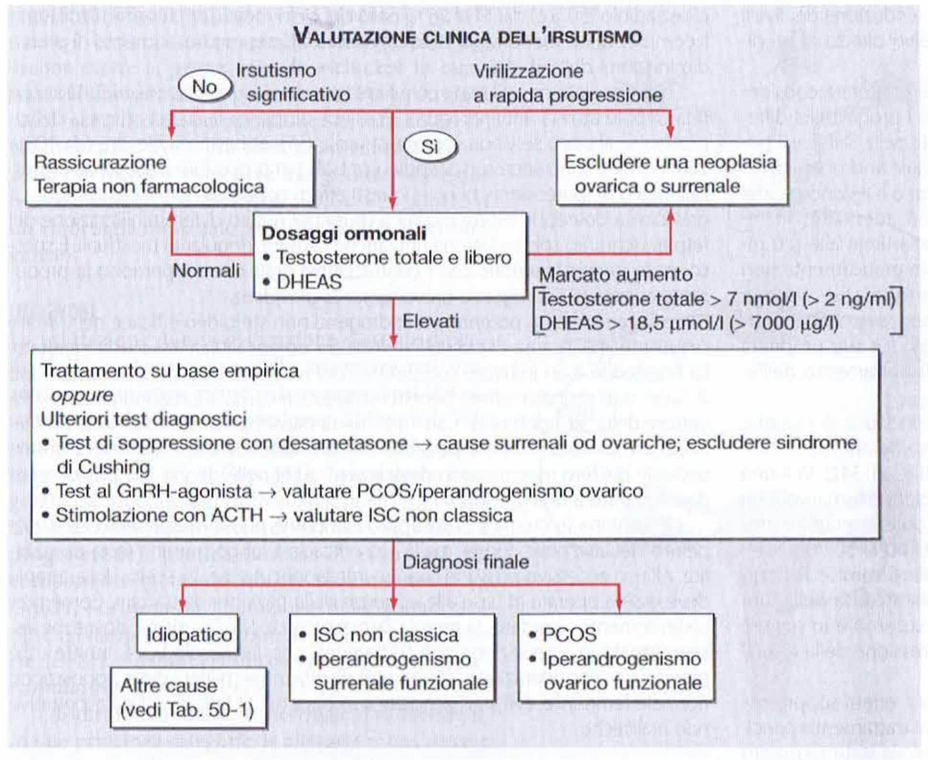


FIGURA 50-2 Algoritmo per la valutazione e la diagnosi differenziale dell'irsutismo. ACTH, ormone adrenocorticotropo; ISC, iperplasia surrenale congenita; DHEAS, deidroepiandrosterone solfato; GnRH, ormone di rilascio delle gonadotropine; PCOS, sindrome dell'ovaio policistico; BMI, indice di massa corporea.

rone e di DHEAS. È altresì importante misurare la concentrazione del testosterone libero (o non legato) perché la frazione di testosterone non legato alla proteina vettrice, la globulina legante gli ormoni sessuali (*sex-hormone binding globulin*, SHBG), rappresenta la quota biologicamente disponibile alla conversione a DHT e al legame con i recettori degli androgeni. L'iperinsulinemia e/o l'eccesso di androgeni riducono la produzione epatica di SHBG, determinando spesso livelli di testosterone totale che si mantengono ai limiti superiori della norma, mentre la quota di ormone libero è sostanzialmente elevata. Sebbene la produzione del testosterone ovarico diminuisca dopo la menopausa, la produzione ovarica di estrogeni diminuisce ancora di più e si osserva una riduzione della concentrazione di SHBG. Di conseguenza, vi è un aumento della quota relativa di testosterone non legato, che può portare a un'accentuazione dell'irsutismo dopo la menopausa.

Livelli plasmatici basali di testosterone totale superiori a 12 nmol/l (>3,5 ng/ml) indicano, di solito, la presenza di un tumore virilizzante, mentre livelli superiori a 7 nmol/l (>2 ng/ml) sono sufficienti a far sospettare tale ipotesi. Livelli basali di DHEAS superiori a 18,5 μmol/l (>7000 μg/l) sono suggestivi della presenza di un tumore surrenalico. Il DHEAS è stato proposto come "marker" dell'eccesso di androgeni surrenali, sebbene non raramente si riscontrino modesti incrementi del DHEAS in donne con PCOS. Qualora la valutazione clinica e i livelli plasmatici ormonali suggeriscano la presenza di lesioni espansive, la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) sono indicate per localizzare un'eventuale massa surrenale, mentre per identificare una massa ovarica è sufficiente l'ecografia.

La PCOS è la più comune causa di eccesso di androgeni di origine ovarica (Cap. 341). Tuttavia, l'aumento del rapporto tra LH e ormone follicolostimolante, caratteristicamente rilevato nelle pazienti con PCOS, non viene osservato in una percentuale che può giungere al 50% di queste donne, a causa della secrezione pulsatile delle gonadotropine. In molte donne con PCOS l'ecografia pelvica mostra ovaie ingrandite e aumento dello stroma. Tuttavia, ovaie policistiche possono anche essere presenti in donne senza le caratteristiche cliniche od ormonali della PCOS. Perciò, il riscontro ecografico di ovaie policistiche non è specifico per la diagnosi di iperandrogenismo ovarico. Benché non sia di norma necessario, il test con il GnRH-agonista può essere utile per porre una precisa diagnosi di iperandrogenismo ovarico. Un livello di picco del 17-idrossiprogesterone superiore o uguale a 7,8 nmol/l (≥2,6 μg/l), dopo somministrazione di 100 μg di nafarelina (o di 10 μg/kg di leuprolide, un analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine) per via sottocutanea, è di fatto diagnostico di iperandrogenismo ovarico.

Poiché gli androgeni di origine surrenale vengono prontamente soppressi da basse dosi di glucocorticoidi, il test di soppressione con desametasone permette solitamente di distinguere tra una sovrapproduzione androgenica di origine ovarica e quella di origine surrenalica. A questo scopo, si dosa il livello di testosterone in un campione di sangue prelevato prima e dopo la somministrazione di desametasone (0,5 mg per os ogni 6 ore per 4 giorni). La riduzione del testosterone libero entro il range di normalità suggerisce un'origine surrenale dell'eccesso di androgeni, mentre un'incompleta soppressione indica un'eccessiva produzione ovarica dell'androgeno. Un test di soppressione, mediante somministrazione, la notte precedente, di 1 mg di desametasone e la misurazione, alle ore 8,00 della mattina successiva, della cortisolemia, è procedura utile quando si pone il sospetto clinico di sindrome di Cushing (Cap. 336).

L'iperplasia surrenale congenita non classica è in genere dovuta a un deficit di 21-idrossilasi, ma può anche essere causata da un difetto autosomico recessivo di altri enzimi steroidogenici necessari per la sintesi dei corticosteroidi surrenali (Cap. 336). A causa del difetto enzimatico, il surrene non può secernere i glucocorticoidi in quantità sufficiente (soprattutto cortisolo). Da ciò deriva una diminuzione dell'inibizione a feedback negativo sulla secrezione di ACTH che causa un'iperplasia compensatoria della corteccia surrenale e un accumulo dei precursori degli steroidi a monte del difetto enzimatico. Questi precursori sono, di conseguenza, convertiti in androgeni. Il deficit di 21-idrossilasi può essere sicuramente escluso in base al riscontro di livelli basali mattutini del 17-idrossiprogesterone inferiori a 6 nmol/l (<2 μg/l) (dosato nella fase follicolare del ciclo). In alternativa, il deficit di 21-idrossilasi può essere diagnosticato attraverso la misurazione del 17-idrossiprogesterone un'ora dopo la somministrazione di 250 μg di ACTH sintetico (cosintropina) per via endovenosa.

T IRSUTISMO

L'irsutismo può essere trattato con terapia farmacologica e/o mediante metodi meccanici di rimozione dei peli. I trattamenti non farmacologici dovrebbero essere presi in considerazione in tutte le pazienti, sia come unico trattamento sia in associazione con la terapia farmacologica.

I metodi non farmacologici comprendono: 1) la decolorazione; 2) la depilazione (rimozione dei peli dalla superficie cutanea) mediante rasatura o trattamenti chimici; 3) l'epilazione (rimozione del pelo e della sua radice) mediante strappo, ceretta, elettrolisi o terapia laser. Nonostante molti pensino il contrario, la rasatura non aumenta la velocità di crescita o la densità dei peli. I metodi chimici di depilazione sono utili in caso di modesto irsutismo in limitate aree del corpo, benché possano causare fenomeni irritativi cutanei. Il trattamento di epilazione con la ceretta permette una rimozione temporanea dei peli, ma è un metodo fastidioso. Mediante la tecnica dell'elettrolisi si può ottenere un'epilazione permanente, se eseguita da un operatore esperto. La fototerapia laser è un metodo di epilazione efficace: ritarda la ricrescita pilifera e, nella maggior parte delle pazienti, permette una rimozione permanente dei peli. Gli effetti a lungo termine e le complicanze associate alla terapia laser sono in corso di valutazione.

La terapia farmacologica dell'eccesso di androgeni è volta all'interruzione di una o più delle tappe della sintesi e/o dell'azione degli androgeni: 1) soppressione della produzione di androgeni surrenali od ovarici; 2) aumento nel plasma delle proteine leganti gli androgeni, in particolare la SHBG; 3) riduzione della conversione periferica degli ormoni androgeni precursori degli androgeni attivi; 4) inibizione dell'azione degli androgeni a livello delle cellule bersaglio. L'attenuazione della crescita pilifera si rende evidente solo dopo 4-6 mesi dall'inizio del trattamento medico che, nella maggior parte dei casi, porta solo a una modesta riduzione della crescita pilifera.

La terapia con estrogeni e progestinici in associazione (contraccettivi orali) è il trattamento endocrinologico di prima linea nell'irsutismo e nell'acne, dopo il tentativo con trattamenti cosmetici e dermatologici. Il componente estrogenico presente in molti contraccettivi orali attualmente in uso è l'etinilestradiolo o il mestranolo. La soppressione dell'LH determina una riduzione della produzione ovarica degli androgeni. La riduzione dei livelli degli androgeni circolanti è dovuta anche a un aumento dose-dipendente della SHBG, con conseguente riduzione della quota del testosterone plasmatico libero. La terapia estroproge-

stinica abbassa anche i livelli di DHEAS, forse attraverso una riduzione dei livelli di ACTH. Gli estrogeni, inoltre, hanno un effetto soppressivo diretto, dose-dipendente, sulla funzione della cellula sebacea.

La scelta dello specifico contraccettivo orale deve essere operata considerando in particolare il componente progestinico, giacché i progestinici differiscono per quanto concerne l'effetto soppressivo sui livelli della SHBG e il potenziale androgenico. L'etinodiolo diacetato ha un potenziale androgenico relativamente basso, mentre i progestinici come il norgestrel o il levonorgestrel sono particolarmente androgenici, in quanto tendono ad attenuare l'incremento estrogeno-indotto della SHBG. Il norgestimato appartiene alle più recenti generazioni di progestinici, che comprendono agenti praticamente non androgenici. Il drospirenone, un analogo dello spironolattone, che presenta attività antimineralcorticoide e antiandrogena, è stato approvato quale farmaco progestazionale in associazione con l'etinilestradiolo. Le sue proprietà ne fanno probabilmente il farmaco di prima scelta per il trattamento dell'irsutismo.

I contraccettivi orali sono controindicati nelle donne con storia di malattie tromboemboliche o in quelle che presentano un aumento del rischio di cancro alla mammella o altri carcinomi estrogeno-dipendenti (Cap. 342). Vi è una controindicazione relativa all'uso di contraccettivi orali in donne fumatrici, con ipertensione o emicrania. Molti autori hanno dimostrato come la terapia estro-progestinica, da sola, possa ridurre l'estensione dell'acne fino al 50-70%. L'effetto sulla crescita pilifera può non risultare evidente per 6 mesi e l'effetto massimo può manifestarsi solo dopo 9-12 mesi di terapia a causa della lunghezza della fase di crescita del pelo. La riduzione dell'irsutismo è in genere pari al 20%, ma può esservi un arresto dell'ulteriore progressione della crescita pilifera.

Gli androgeni surrenali sono più sensibili del cortisolo agli effetti soppressivi dei glucocorticoidi. Perciò i glucocorticoidi rappresentano il trattamento principale nei pazienti con iperplasia surrenale congenita. Benché sia stato segnalato che i glucocorticoidi ripristinano la funzione ovulatoria in donne con PCOS, questo effetto è molto variabile. A causa degli effetti collaterali secondari a un eventuale eccesso di glucocorticoidi, dovrebbero essere utilizzate basse dosi di derivati cortisonici. Il desametasone (da 0,2 a 0,5 mg) o il prednisone (da 5 a 10 mg) dovrebbero essere assunti la sera al momento di andare a letto per ottenere la massima soppressione del picco notturno di ACTH.

Il ciproterone acetato è il prototipo dei farmaci antiandrogenici. Esso agisce principalmente attraverso una inibizione competitiva del legame del testosterone e del DHT al recettore per gli androgeni. Inoltre, esplica il suo effetto aumentando la clearance metabolica del testosterone mediante un meccanismo di induzione degli enzimi epatici. Benché non sia disponibile negli Stati Uniti, il ciproterone acetato è molto usato in Canada, in Messico e in Europa. Il ciproterone acetato (da 50 a 100 mg) viene somministrato dal 1° al 15° giorno e l'etinilestradiolo (50 μg) dal 5° al 26° giorno del ciclo mestruale. Gli effetti collaterali comprendono metrorragia, nausea, cefalea, affaticamento, aumento di peso e diminuzione della libido.

Lo spironolattone, utilizzato come antagonista dei mineralcorticoidi, ha anche una debole attività antiandrogena. Possiede all'incirca la stessa efficacia del ciproterone acetato se viene somministrato a dosi abbastanza elevate (da 100 a 200 mg/die). Sono necessari periodici controlli per la possibile insorgenza di iperkaliemia o di ipotensione, benché questi effetti collaterali non siano comuni. La gravidanza dovrebbe essere evitata a causa del rischio di femminilizzazione del feto maschio. Lo spironolattone può anche causare irregolarità mestruali. È spesso usato in combinazione con i contraccettivi orali, che sopprimono la produzione ovarica di androgeni e prevengono la gravidanza.

La flutamide è un potente antiandrogeno non steroideo efficace nel trattare l'irsutismo, ma a causa di possibili disfunzioni epatocellulari il suo uso è limitato. La finasteride è un inibitore competitivo del recettore della 5α-riduttasi di tipo 2. Sono stati segnalati effetti benefici sull'irsutismo, ma la predominanza del recettore della 5α-riduttasi di tipo 1 nell'unità pilosebacea ne condiziona l'efficacia, che è limitata. Poiché è possibile che la finasteride alteri la differenziazione sessuale nel feto maschio, non deve essere usata nelle donne che possono andare incontro a una gravidanza.

L'eflornitina in crema è stata approvata come nuovo trattamento contro la peluria del viso nelle donne, ma la sua efficacia a lungo termine resta da stabilire. All'uso eccessivo possono seguire irritazioni cutanee. La scelta della terapia deve essere operata in base alle esigenze della paziente da trattare. Come precedentemente ricordato, la terapia farmacologica per l'irsutismo dovrebbe essere attuata in associazione con trattamenti non farmacologici. È inoltre utile prendere in considerazione il quadro di distribuzione pilifera della popolazione normale femminile dell'area geografica in oggetto, al fine di evitare aspettative non realistiche.

BIBLIOGRAFIA

CARMINA E: Antiandrogens for the treatment of hirsutism. Expert Opin Investig Drugs 11:357, 2002

EHRMANN DA: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 352:1223, 2005

HORDINSKY M et al: Hair loss and hirsutism in the elderly. Clin Geriatr Med 18:121, 2002

LANIGAN SW: Management of unwanted hair in females. Clin Exp Dermatol 26:644, 2001

ROSENFIELD RL: Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med 353:2578, 2005

SANCHEZ LA et al: Laser hair reduction in the hirsute patient: A critical assessment. Hum Reprod Update 8:169, 2002

51 Disturbi mestruali e dolore pelvico

Janet E. Hall

Una disfunzione mestruale può essere il segnale di un'anomalia sottostante che potrebbe avere conseguenze a lungo termine sulla salute. Sebbene un'emorragia prolungata o frequente induca una donna a sentire il parere di un medico, un'emorragia meno frequente o del tutto assente può non apparire altrettanto preoccupante e la paziente può non segnalare tale fatto al medico. Pertanto, un'anamnesi mirata del ciclo mestruale è un punto chiave di qualsiasi visita di una paziente di sesso femminile. Il dolore pelvico, riportato di frequente dalle pazienti, può correlarsi ad anomalie degli organi riproduttivi, anche se può originare da disturbi del tratto gastrointestinale, urinario o dell'apparato muscoloscheletrico. A seconda della sua eziologia, il dolore pelvico può a volte richiedere un trattamento chirurgico urgente.

DISTURBI MESTRUALI

DEFINIZIONE E PREVALENZA

Il termine *amenorrea* si riferisce all'assenza di periodi mestruali. L'amenorrea è classificata come *primaria* se l'emorragia mestruale non si è mai verificata, in assenza di trattamento ormonale, o *secondaria* se il periodo mestruale è assente da 3-6 mesi. Si definisce *oligomenorrea* un ciclo mestruale >35 giorni o la presenza di meno di 10 cicli mestruali all'anno. Nell'oligomenorrea, sia la frequenza sia la consistenza dell'emorragia sono irregolari. È spesso associata ad anovulazione, che può anche verificarsi in corso di cicli <24 giorni o con mestruo >7 giorni. Emorragie frequenti o intense e irregolari sono chiamate *emorragie uterine disfunzionali*, se si sono precedentemente escluse lesioni anatomiche uterine o una diatesi emorragica.

Amenorrea primaria Si tratta di un disturbo raro che si presenta in meno dell'1% della popolazione femminile. Per contro, almeno il 3-5% delle donne presenta un'amenorrea secondaria di almeno 3 mesi in un dato anno. Non vi sono prove che la prevalenza dell'amenorrea sia influenzata dall'appartenenza a una specifica razza o etnia. Tuttavia, a riprova dell'importanza di un'adeguata nutrizione ai fini di una normale funzione riproduttiva, sia l'età del menarca, sia la prevalenza di amenorrea secondaria variano in modo significativo in parti diverse del mondo.

L'assenza di flusso mestruale dopo i 16 anni è il limite usato per definire tradizionalmente l'amenorrea primaria. Tuttavia, altri fattori, quali la crescita, i caratteri sessuali secondari, la presenza di dolore pelvico ciclico e la tendenza secolare a un'età anticipata del menarca, soprattutto tra le ragazze afroamericane, influenzano l'età alla quale sarebbe opportuno indagare la presenza di un'amenorrea primaria. Pertanto, una valutazione in tal senso dovrebbe cominciare intorno ai 15 o 16 anni, in presenza di crescita normale e di caratteri sessuali secondari; all'età di 13 anni, in assenza di caratteri sessuali secondari o se l'altezza è inferiore al terzo percentile; all'età di 12 o 13 anni, in presenza di sviluppo delle mammelle e dolore pelvico ciclico, o entro 2 anni dallo sviluppo delle mammelle se, nel frattempo, il menarca non si è ancora manifestato.

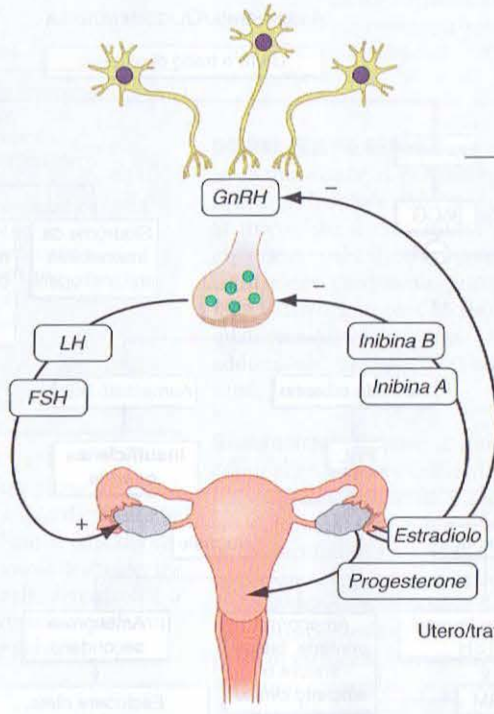
Amenorrea secondaria od oligomenorrea L'anovulazione e le irregolarità mestruali sono piuttosto comuni nei primi 2-4 anni dopo la comparsa del menarca e 1-2 anni dopo l'ultimo periodo mestruale. Negli anni compresi tra i due estremi, la lunghezza del ciclo mestruale si attesta intorno ai 28 giorni, con un intervallo, tra un flusso e l'altro, compreso tra i 25 e i 35 giorni. La variabilità, tra un ciclo e l'altro, in una donna che ovula con

regolarità, è generalmente +/−2 giorni. La gravidanza è la più comune causa di amenorrea e dovrebbe essere la prima cosa da escludere in qualsiasi valutazione di irregolarità mestruale. In ogni caso, molte donne, occasionalmente, saltano un ciclo mestruale. Tre o più mesi di amenorrea secondaria dovrebbero richiedere una pronta valutazione, così come cicli mestruali >35 o <21 giorni o un'emorragia mestruale persistente oltre il settimo giorno.

DIAGNOSI

La valutazione di una disfunzione sessuale dipende dalla comprensione delle interrelazioni presenti tra i quattro principali componenti del sistema riproduttivo: 1) l'ipotalamo; 2) l'ipofisi; 3) le ovaie; 4) l'utero e il tratto di efflusso dell'apparato genitale (Fig. 51-1; Cap. 341). Tale sistema è regolato da meccanismi di feedback positivi e negativi che coinvolgono steroidi ovarici (estradiolo e progesterone), peptidi (inibina A e inibina B), componenti ipotalamiche del sistema stesso [il GnRH, l'ormone di liberazione delle gonadotropine (*gonadotropin-releasing hormone*)] e ipofisarie [l'FSH, l'ormone follicolostimolante (*follicle-stimulating hormone*)] (Fig. 51-1).

I disturbi della funzione mestruale si suddividono in due principali categorie: le alterazioni dell'utero e del tratto di efflusso e le alterazioni dell'ovulazione. Molte delle condizioni che provocano l'amenorrea primaria sono congenite, ma passano inosservate fino al raggiungimento del normale sviluppo puberale (per es., anomalie genetiche, cromosomiche o anatomiche). Tutte le cause di amenorrea secondaria sono anche causa di amenorrea primaria.



	Primaria	Secondaria
Ipotalamo	27%	36%
Ipofisi	2%	15%
PCOS	7%	30%
Ovaio	43%	12%
Utero/tratto genitale esterno	19%	7%

FIGURA 51-1 Ruolo dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi nell'eziologia dell'amenorrea. La secrezione dell'ormone di liberazione delle gonadotropine (GnRH), da parte dell'ipotalamo, stimola la secrezione dell'ormone follicolostimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH) da parte dell'ipofisi, per indurre la follicologenesi ovarica e la steroidogenesi. La secrezione ovarica di estradiolo e progesterone controlla la proliferazione dell'endometrio che dà luogo al mestruo e, in combinazione con le inibine, fornisce un feedback di regolazione all'ipotalamo e all'ipofisi per il controllo delle secrezioni di FSH e di LH. La prevalenza di amenorrea derivante da anomalie a ogni livello del sistema riproduttivo (ipotalamo, ipofisi, ovaio, utero e tratto genitale esterno) varia a seconda che l'amenorrea sia primaria o secondaria. PCOS, sindrome dell'ovaio policistico.

Disturbi dell'utero e del tratto di efflusso Le anomalie dell'utero e del tratto di efflusso, di norma, si presentano con amenorrea primaria. Nelle pazienti con sviluppo puberale nella norma e vagina cieca, la diagnosi differenziale comprende l'*ostruzione* causata da un setto vaginale trasverso o imene imperforato; l'agenesia mülleriana (*agenesis mülleriana* o sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser), che è stata associata a mutazioni del gene *WNT4*, e la *sindrome da insensibilità agli androgeni* (o sindrome di Morris), che è un'alterazione recessiva legata al cromosoma X che rende conto di circa il 10% dei casi di amenorrea primaria (Cap. 340). I pazienti con sindrome da insensibilità agli androgeni hanno un cariotipo 46 XY ma, a causa dell'assenza di risposta dei recettori degli androgeni, presentano un grave deficit di androgenizzazione con genitali esterni femminili. L'assenza di pelo pubico e ascellare le distingue clinicamente dalle pazienti affette da agenesia mülleriana. La *sindrome di Asherman*, che si presenta con amenorrea secondaria o ipomenorrea, deriva da una parziale o totale chiusura della cavità uterina a causa di aderenze che impediscono la normale crescita ed espansione dell'endometrio. Il curettage eseguito a seguito di complicanze insorte durante la gravidanza è responsabile di oltre il 90% dei casi; la tubercolosi genitale è una causa importante nelle regioni in cui essa è endemica.

T DISTURBI DELL'UTERO E DEL TRATTO DI EFFLUSSO

L'*ostruzione* del tratto di efflusso richiede un intervento chirurgico. Il rischio di endometriosi è aumentato in questo disturbo, forse per via del flusso mestruale retrogrado. Anche l'*agenesia mülleriana* può richiedere un intervento chirurgico, sebbene la sola dilatazione vaginale, in alcune pazienti, sia adeguata. Poiché la funzione ovarica è normale, è possibile usare tecniche di procreazione assistita con l'impianto in una madre surrogata. La *sindrome da resistenza agli androgeni* richiede una gonadectomia poiché esiste il rischio di gonadoblastoma nella gonade disgenetica. È controverso se tale intervento debba essere eseguito nella prima infanzia o dopo il completamento dello sviluppo mammario. Dopo la gonadectomia è consigliata una terapia sostitutiva con estrogeni e potrebbe rendersi necessaria la dilatazione vaginale per consentire normali rapporti sessuali.

Disturbi dell'ovulazione Una volta escluse anomalie uterine o del tratto di efflusso, tutte le altre cause di amenorrea sono dovute a disturbi ovulatori. La diagnosi differenziale si basa sui risultati di un primo esame che include il test di gravidanza, le concentrazioni ematiche di gonadotropine e la ricerca di un eventuale iperandrogenismo (Fig. 51-2).

IPOGONADISMO IPOGONADOTROPO Basse concentrazioni di estrogeni, in combinazione con concentrazioni nella norma, o basse, di LH e FSH, si riscontrano in quelle anomalie anatomiche, genetiche o funzionali, che interferiscono con la secrezione ipotalamica di GnRH e con la normale risposta ipofisaria al GnRH. Sebbene relativamente poco frequenti, dovrebbero essere considerate, nella diagnosi differenziale dell'ipogonadismo ipogonadotropo, anche le neoplasie e le malattie infiltrative (Cap. 333). Questi disturbi possono presentarsi con amenorrea primaria o secondaria; possono presentarsi, inoltre, in associazione con altri tratti caratteristici delle disfunzioni ipotalamica e ipofisaria, come, per esempio, una bassa statura, il diabete insipido, la galattorrea o la cefalea. L'ipogonadismo ipogonadotropo si presenta inoltre in seguito a irradiazione del cranio. Nel postpartum, esso può essere dovuto alla necrosi ipofisaria (sindrome di Sheehan) o a una ipofisite linfocitaria. Poiché le disfunzioni riproduttive sono spesso associate a iperprolattinemia, dovuta sia a lesioni neuroanatomiche sia a farmaci, la prolattina dovrebbe essere misurata in tutti i casi di ipogonadismo ipogonadotropo (Cap. 333).

L'ipogonadismo ipogonadotropo isolato è più frequente negli uomini che nelle donne e si associa spesso ad anosmia. L'ipogonadismo ipogonadotropo isolato si manifesta, in genere, con amenorrea primaria. Sono state identificate, per l'ipogonadismo ipogonadotropo isolato, diverse cause di origine genetica (Capp. 340 e 341).

L'amenorrea funzionale ipotalamica è determinata da uno squilibrio tra il consumo e l'introito energetico. Nell'amenorrea ipotalamica, la secrezione di leptina sembra svolgere un ruolo chiave nella trasduzione del segnale dalla periferia verso l'ipotalamo. Anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sembra essere coinvolto. La diagnosi di amenorrea ipotalamica può essere formulata, di solito, sulla base di un'accurata anamnesi, di un esame obiettivo e dell'accertamento di bassi livelli di gonadotropine, a fronte di livelli normali di prolattina. Disturbi alimentari e malattie croniche devono essere specificamente escluse (Cap. 76). Un'anamnesi atipica, la presenza di cefalea, segni di altre disfunzioni ipotalamiche o iperprolattinemia, per quanto lievi, richiedono il ricorso all'imaging dell'area cranica con TC o RM, per escludere cause neuroanatomiche.

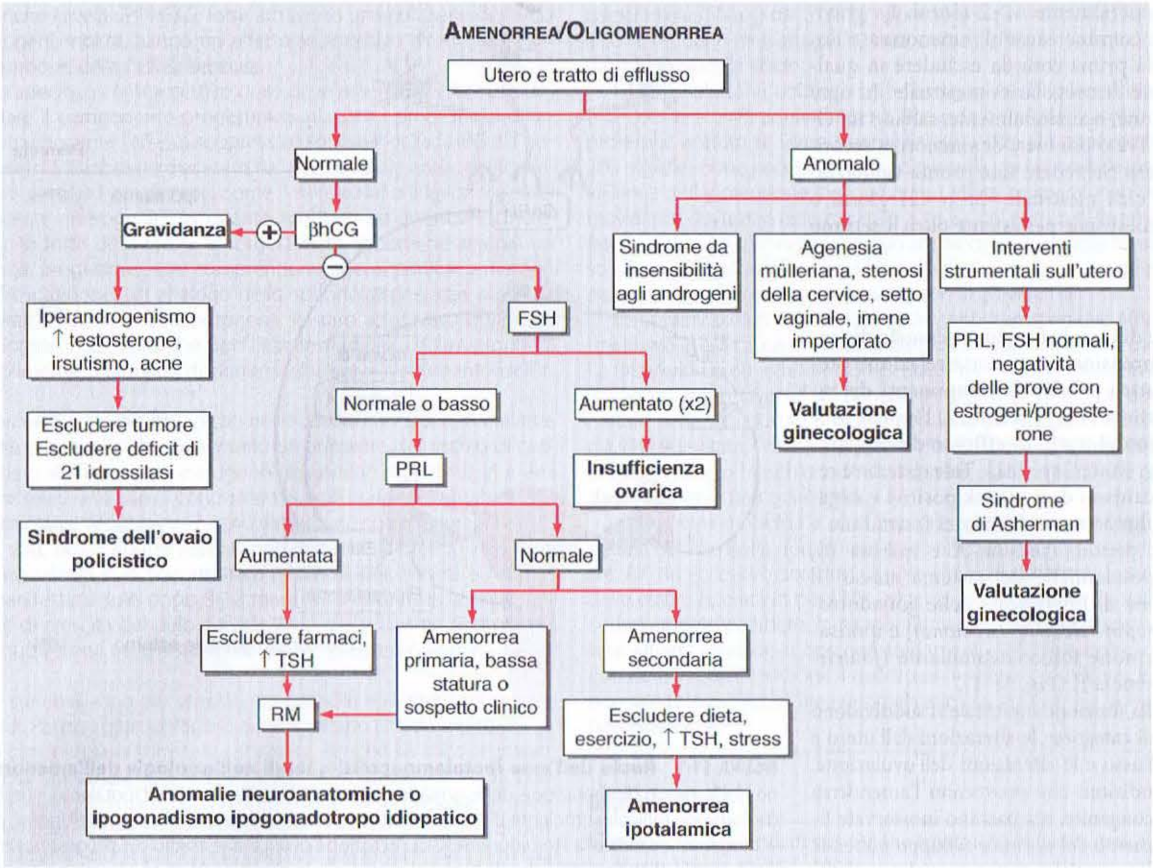


FIGURA 51-2 Algoritmo per la valutazione dell'amenorrea. β-hCG, Gonadotropina corionica umana; FSH, ormone follicolostimolante; PRL, prolattina; RM, risonanza magnetica; TSH, ormone tireostimolante.

IPOGONADISMO IPERGONADOTROPO L'insufficienza ovarica è da considerarsi prematura (*premature ovarian failure*, POF) quando si verifica in donne di età inferiore ai 40 anni. L'insufficienza ovarica si associa alla perdita del controllo del feedback negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi, con conseguente incremento dei livelli di FSH e LH. L'FSH è un marker più attendibile di insufficienza ovarica, in quanto i suoi livelli sono meno soggetti a variabilità di quelli dell'LH. Come avviene nella menopausa fisiologica, la POF può manifestarsi in modo intermittente e, pertanto, si rendono necessari rilievi periodici per formulare una diagnosi.

Una volta formulata la diagnosi di POF, è indicato proseguire la valutazione poiché possono essere associati altri disturbi. Per esempio, la POF è stata associata a molte anomalie cromosomiche, compresa la sindrome di Turner, a sindromi autoimmuni polighiandolari, a radio- e chemioterapia e alla galattosemia. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, non si riesce ad accertare una causa. Il fatto che la POF si verifichi nelle portatrici di premutazione concernente la sindrome del cromosoma X fragile è importante, a causa del maggiore rischio di grave ritardo mentale nei bambini maschi portatori di mutazioni del gene *FMR1*.

L'ipogonadismo ipergonadotropo si manifesta di rado in altre alterazioni, come le mutazioni dei recettori dell'FSH o dell'LH. I deficit di aromatasi e di 17α-idrossilasi si associano a elevati livelli di gonadotropine, rispettivamente, con iperandrogenismo e ipertensione. Le neoplasie secernenti gonadotropine, in donne in età riproduttiva, danno luogo in genere a livelli ematici elevati, piuttosto che bassi, di estrogeni e causano un'iperstimolazione ovarica o emorragia disfunzionale.

T AMENORREA CAUSATA DA DISTURBI DELL'OVULAZIONE

L'amenorrea è quasi sempre associata a concentrazioni cronicamente basse di estrogeni, sia quando è determinata da ipogonadismo ipogonadotropo, sia quando dipende da insufficienza ovarica. Lo sviluppo di caratteri sessuali secondari richiede una graduale terapia sostitutiva di estradiolo con l'eventuale aggiunta di un progestinico. I sintomi da ipoestrogenismo possono essere trattati con una terapia ormonale sostitutiva o con i preparati per contraccezione orale. Le pazienti affette da ipogonadismo ipogonadotropo che desiderino procreare richiedono un trattamento con GnRH pulsatile, oppure FSH e LH esogeni, mentre le pazienti con insufficienza ovarica possono prendere in considerazione il ricorso alla donazione degli oociti, che mostra alte probabilità di successo in questa popolazione di pazienti.

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO La diagnosi si basa sulla presenza di prove cliniche o biochimiche di iperandrogenismo associato ad amenorrea o a oligomenorrea. I sintomi si mostrano di solito subito dopo il menarca e progrediscono lentamente. Le pazienti magre con sindrome dell'ovaio policistico mostrano di norma alti livelli di LH, in presenza di livelli normali o bassi di FSH ed estradiolo. L'anomalia del rapporto LH/FSH è meno pronunciata nelle pazienti obese, nelle quali la resistenza all'insulina è un tratto più rilevante. Molte pazienti mostrano anche, all'esame ecografico, una morfologia ovarica policistica, sebbene sia controverso se ciò, associato a iperandrogenismo, sia sufficiente a formulare la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico.

T SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

La principale anomalia nelle pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico è l'assenza di ovulazione regolare e prevedibile. Pertanto, queste pazienti sono a rischio di emorragia disfunzionale e iperplasia endometriale, in associazione all'esposizione incontrastata agli estrogeni. La protezione endometriale può essere conseguita con l'uso di contraccettivi orali o di progestinici (medrossiprogesterone acetato, 5-10 mg, o progesterone, 200 mg/die per 10-14 giorni al mese). I contraccettivi orali risultano anche utili nel trattamento dei sintomi iperandrogenici, così come lo spironolattone, che funziona come un debole antagonista dei recettori degli androgeni. Il trattamento della sindrome metabolica associata può essere appropriato per alcune pazienti (Cap. 236). Per le pazienti desiderose di prole il controllo del peso è il primo, essenziale, passo. Il clomifene citrato è altamente efficace come trattamento di prima linea, in associazione o meno con metformina. L'uso di gonadotropine esogene deve essere lasciato a medici di lunga esperienza.

DOLORE PELVICO

I meccanismi alla base del dolore pelvico sono simili a quelli che causano il dolore addominale (Cap. 14) e comprendono l'infiammazione del peritoneo parietale, l'ostruzione dei visceri cavi, i disturbi vascolari e il dolore

TABELLA 51-1 CAUSE DI DOLORE PELVICO

	Acuto	Cronico
Dolore pelvico ciclico		Sintomi premestruali Mittelschmerz Dismenorrea Endometriosi
Dolore pelvico non ciclico	Malattia infiammatoria pelvica Rottura oppure emorragia di una cisti ovarica o torsione ovarica Gravidanza ectopica Endometrite Crescita acuta o degenerazione di mioma uterino	Sindrome da congestione pelvica Aderenze e retroversione dell'utero Neoplasie pelviche maligne Vulvodinia Precedenti abusi sessuali

che origina dalla parete addominale. Il dolore pelvico può essere un riflesso di un disturbo pelvico in sé, ma può anche essere la spia di un'alterazione extrapelvica che causa dolore nella zona pelvica. Fino al 60% dei casi di dolore pelvico è ascrivibile a problemi di natura gastrointestinale, tra cui appendicite, colecistite, infezioni, ostruzione intestinale, diverticolite o malattia infiammatoria intestinale. I disturbi delle vie urinarie e quelli muscoloscheletrici sono cause altrettanto comuni di dolore pelvico.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Dolore pelvico

Un'anamnesi dettagliata, che comprenda il tipo, la localizzazione e lo stato, con riferimento all'aumento o alla diminuzione della gravità del dolore, può favorire l'identificazione delle cause del dolore pelvico acuto. È necessario ricercare in modo specifico le associazioni con l'emorragia vaginale, l'attività sessuale, la defecazione, la minzione, il movimento e l'alimentazione. Un'accurata anamnesi concernente il ciclo mestruale è essenziale per valutare la possibilità di gravidanza. L'indicazione del fatto che il dolore sia acuto oppure cronico, ciclico o meno, servirà a orientare le successive indagini (Tab. 51-1). In ogni caso, disturbi che causano dolore ciclico possono a volte indurre dolore non ciclico, e viceversa.

DOLORE PELVICO ACUTO

La *malattia infiammatoria pelvica* si presenta di solito con dolore bilaterale nella parte bassa dell'addome, generalmente di insorgenza recente ed esacerbato durante il rapporto sessuale o nel corso di movimenti bruschi. La febbre è presente in circa metà dei soggetti; un'emorragia uterina anomala si verifica in circa un terzo delle pazienti. Secrezioni vaginali recenti, uretrite e brividi possono essere presenti, ma costituiscono segni meno specifici. La *patologia annessiale* può presentarsi in modo acuto e può essere dovuta alla rottura, al sanguinamento o alla torsione di cisti o, con minor frequenza, a neoplasie dell'ovaio, delle tube di Falloppio o delle aree paraovariche. La febbre può essere presente nella torsione ovarica. La *gravidanza ectopica* si associa a dolore nella parte bassa dell'addome, su un solo lato, destro o sinistro, a emorragia vaginale e ad anomalie del ciclo mestruale, con segni clinici che si presentano di norma 6-8 settimane dopo la fine dell'ultimo periodo mestruale regolare. Possono essere presenti ipotensione ortostatica e febbre. I fattori di rischio includono la presenza di patologie tubariche note, gravidanze ectopiche pregresse o storia di infertilità, esposizione della madre in utero al dietilstilbestrolo (DES) o precedenti infezioni pelviche. Le *patologie uterine* includono l'endometrite e, con minor frequenza, i leiomiomi degenerativi (fibromi). L'endometrite si associa spesso all'emorragia vaginale e a segni sistemici di infezione. Si verifica in un contesto di infezioni sessualmente trasmesse, a seguito di interventi chirurgici che abbiano interessato l'utero o di infezioni nel postpartum.

Un aiuto alla diagnosi e una guida al futuro trattamento sono rappresentati dai seguenti esami: test di gravidanza, esame emocromocitometrico completo (con formula leucocitaria), test per le infezioni da clamidia e gonococco ed ecografia addominale.

T DOLORE PELVICO ACUTO

Il trattamento del dolore pelvico acuto dipende dalla sospetta eziologia, ma può richiedere un intervento chirurgico o ginecologico. Il trattamento conservativo va attentamente considerato per le cisti ovariche, se non si sospetta la torsione, al fine di evitare una chirurgia pelvica non strettamente necessaria e il conseguente rischio di infertilità a seguito di aderenze. La maggior parte delle gravidanze ectopiche senza rottura è trattata, oggi, con metotrexato, che è efficace nell'84-96% dei casi; tuttavia, può essere necessario il trattamento chirurgico.

DOLORE PELVICO CRONICO

In alcune donne vi può essere dolore al momento dell'ovulazione (*mittelschmerz*). Il dolore può essere assai intenso ma, di solito, è di breve durata. Si ritiene che il meccanismo alla base della sintomatologia sia la rapida espansione del follicolo dominante, sebbene possa essere causata anche dall'irritazione peritoneale provocata dal liquido follicolare liberato al momento dell'ovulazione. Molte donne vanno incontro a sintomi premestruali quali tensione mammaria, alterazioni dell'appetito, borborigmi e fastidio addominale. Si tratta di sintomi predittori dell'ovulazione ma che, se assenti, sono di scarso aiuto.

Dismenorrea Il termine *dismenorrea* si riferisce alla presenza di dolore crampiforme che ha inizio simultaneamente alle perdite mestruali e diminuisce gradualmente nelle successive 12-72 ore. Ciò può associarsi a nausea, diarrea, affaticamento e cefalea e si verifica nel 60-93% delle adolescenti, in cui incominciano a regolarizzarsi i cicli ovulatori. La sua prevalenza decresce dopo la gravidanza e con l'uso di contraccettivi orali.

La *dismenorrea primaria* deriva dall'aumento delle riserve di precursori delle prostaglandine, generati dalla stimolazione sequenziale dell'utero da parte di estrogeni e progesterone. Durante la mestruazione questi precursori sono convertititi in prostaglandine che provocano intense contrazioni uterine, diminuzione del flusso ematico e aumento della sensibilità nervosa periferica, con conseguente dolore.

La *dismenorrea secondaria* è causata da una sottostante patologia pelvica. L'*endometriosi* deriva dalla presenza di ghiandole endometriali ectopiche, che reagiscono alla stimolazione ormonale e provocano dismenorrea, la quale generalmente precede la mestruazione di diversi giorni. L'endometriosi può anche essere associata a dispareunia, defecazione dolorosa e presenza di noduli doloranti a livello del legamento uterosacrale. Fibrosi e aderenze possono produrre spostamento laterale della cervice. La concentrazione di CA125 può essere aumentata, ma presenta uno scarso valore predittivo. La diagnosi definitiva richiede la laparoscopia. La sintomatologia non sempre si correla all'estensione dell'endometriosi. Altre cause secondarie di dismenorrea sono l'adenomiosi, una condizione patologica causata dalla presenza di ghiandole endometriali ectopiche e di tessuto stromale all'interno del miometrio. La stenosi cervicale può derivare da traumi, infezioni o interventi chirurgici.

T DISMENORREA

L'applicazione locale di calore, le vitamine B_1, B_6, E, e il magnesio, l'agopuntura, lo yoga e l'attività fisica possono essere, in varia misura, utili nel trattamento della dismenorrea. Tuttavia, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono il trattamento più efficace, e ottengono risposte prolungate in oltre l'80% dei casi. L'ibuprofene, il naprossene, il chetoprofene, l'acido mefanamico e la nimesulide sono tutti superiori al placebo. Il trattamento deve incominciare un giorno prima dell'inizio previsto della mestruazione e va, in genere, proseguito per 2-3 giorni. Anche i contraccettivi orali riducono i sintomi della dismenorrea. La mancata risposta ai FANS e ai contraccettivi orali suggerisce una patologia pelvica, come l'endometriosi; in questi casi, ai fini di un successivo trattamento, sarà necessario prendere in considerazione la laparoscopia diagnostica.

BIBLIOGRAFIA

DAWOOD MY: Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol 108:428, 2006

GENAZZANI AD et al: Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. Ann NY Acad Sci 1092:103, 2006

HALL JE: Neuroendocrine control of the menstrual cycle, in *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 5th ed. JF Strauss, RL Barbieri (eds). Philadelphia, Elsevier, 2004, pp 195–211

LATTHE P et al: Factors predisposing women to chronic pelvic pain: Systematic review. BMJ 332(7544):749, 2006

PITTOCK ST et al: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser anomaly and its associated malformations. Am J Med Genet A 135:314, 2005

WITTENBERGER MD et al: The FMR1 premutation and reproduction. Fertil Steril 87:456, 2007

52 Approccio al paziente con malattia cutanea

Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

La principale difficoltà nell'esame della cute consiste nel distinguere gli aspetti normali da quelli patologici, quelli significativi da quelli irrilevanti e nel confrontare segni e sintomi al fine di un'adeguata diagnosi differenziale. Il fatto che l'organo più esteso del corpo umano sia visibile rappresenta per chi lo esamina sia un vantaggio sia uno svantaggio. È un vantaggio perché non è necessario alcuno strumento particolare e perché la cute può essere biopsiata con relativa facilità. Tuttavia, l'osservatore occasionale può essere sviato dalla varietà delle lesioni e trascurare i segni più importanti e significativi di una malattia cutanea o sistemica. Per esempio, le differenze di colore e di forma a volte minime che distinguono un melanoma (Fig. 52-1) da un nevo melanocitico benigno (Fig. 52-2) possono essere difficili da riconoscere. Come ausilio nell'interpretazione delle lesioni cutanee sono stati sviluppati vari termini per descriverle (Tabb. 52-1, 52-2 e 52-3 e anche Fig. 52-3) e per formulare una diagnosi differenziale (Tab. 52-4). Per esempio, il reperto di papule desquamanti (presenti nei pazienti con psoriasi o con dermatite atopica) pone il paziente in una categoria diagnostica diversa rispetto a quello di papule emorragiche, che possono indicare vasculite o sepsi (Figg. 52-4 e 52-5, rispettivamente). È inoltre importante differenziare tra lesioni cutanee primitive e secondarie. Se l'esaminatore focalizza la sua attenzione su erosioni lineari site su un'area eritematosa e desquamativa, potrà erroneamente desumere che le erosioni siano lesioni primitive e che l'eritema e la desquamazione siano di natura secondaria, mentre la corretta interpretazione potrebbe essere quella di un paziente con una dermatite eczematosa pruriginosa in cui le erosioni siano state provocate dal grattamento.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattia cutanea

Nell'esaminare la cute è generalmente raccomandabile visitare il paziente prima di raccogliere l'anamnesi. In questo modo si è sicuri di aver valutato l'intera superficie cutanea e i dati oggettivi potranno essere integrati con i dati anamnestici rilevanti. Durante l'esame clinico quattro sono le caratteristiche fondamentali di una lesione cutanea che devono essere considerate: la distribuzione, il tipo di lesioni primitive e secondarie, la forma delle singole lesioni e il modo in cui si raggruppano. Un esame clinico dermatologico ideale include la valutazione della pelle, dei peli, delle unghie e delle mucose della bocca, degli occhi, del naso, del nasofaringe e della regione anogenitale. All'esame clinico è importante che il paziente sia spogliato il più completamente possibile. In tal mo-

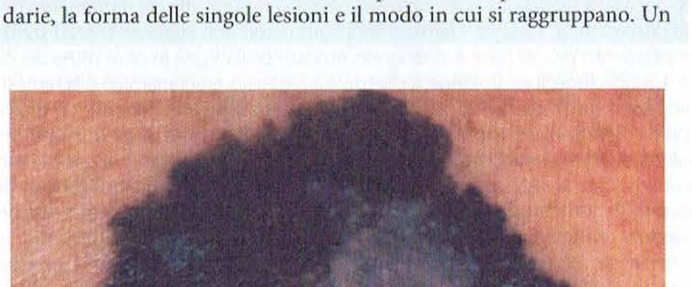


FIGURA 52-1 Melanoma a diffusione superficiale. È il tipo più comune di melanoma. Tali lesioni generalmente mostrano asimmetria, irregolarità dei bordi, policromia (nero, blu, marrone, rosa e bianco), diametro >6 mm e hanno subito una modificazione (per es., aumento di dimensioni o insorgenza di sintomi quali prurito o dolore).

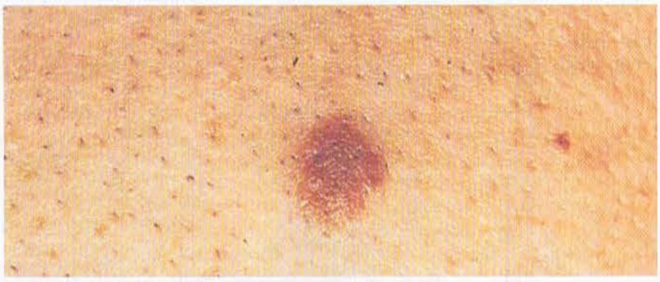


FIGURA 52-2 Nevo melanocitico. I nevi sono proliferazioni benigne di melanociti caratterizzate da macule o papule iperpigmentate di forma regolare e colore uniforme.

TABELLA 52-1 DESCRIZIONE DELLE PRINCIPALI LESIONI ELEMENTARI PRIMARIE

Macula: Lesione colorata piana, con diametro inferiore a 2 cm, non rilevata rispetto alla superficie della pelle circostante. Una "lentiggine", o efelide, costituisce un prototipo di macchia pigmentata

Chiazza: Termine utilizzato per indicare una lesione ampia (diametro superiore a 2 cm), piana, avente una colorazione differente rispetto alla pelle circostante. Si differenzia dalla macula unicamente per le dimensioni

Papula: Piccola lesione solida, con diametro inferiore a 0,5 cm, rilevata rispetto alla superficie della pelle circostante e quindi palpabile (per es., una verruca piana giovanile o una papula di lichen planus)

Nodulo: Lesione di dimensioni maggiori (diametro da 0,5 a 5 cm), stabile, rilevata rispetto alla superficie della pelle circostante. Si differenzia dalla papula unicamente per le maggiori dimensioni (per es., un nevo melanocitico dermico)

Tumore: Rilevatezza stabile e solida con diametro superiore a 5 cm

Placca: Lesione ampia (superiore a 1 cm) con superficie piana, rilevata e consistente al tatto; i margini possono essere netti (per es., nella psoriasi) o fondersi gradualmente con la pelle circostante (per es., nella dermatite eczematosa)

Vescicola: Piccola cavità contenente liquido limpido, con diametro inferiore a 0,5 cm, rilevata rispetto al piano della pelle circostante. Spesso il liquido è visibile e le lesioni appaiono translucide (per es., vescicole nella dermatite eczematosa acuta)

Pustola: Piccola cavità a contenuto purulento (leucociti). Da notare che la presenza di pustole non indica necessariamente l'esistenza di un'infezione

Bolla: Cavità contenente liquido, rilevata, spesso traslucida, con diametro superiore a 0,5 cm

Pomfo: Una placca o papula edematosa, eritematosa e rilevata, di solito per vasopermeabilità e vasodilatazione transitorie

Teleangectasia: Vasi sanguigni superficiali dilatati

TABELLA 52-2 DESCRIZIONE DELLE LESIONI ELEMENTARI SECONDARIE

Lichenificazione: Ispessimento della pelle caratterizzato da un'accentuazione del disegno cutaneo

Squama: Eccessivo accumulo dello strato corneo

Crosta: Concrezione di essudato che può essere giallo (essudato sieroso) o rosso (essudato emorragico)

Erosione: Perdita di sostanza che interessa solo l'epidermide

Ulcera: Perdita di sostanza che interessa l'epidermide e il derma sottostante

Escoriazione: Erosione angolare e lineare che può essere ricoperta da croste e causate da grattamento o piccoli traumi accidentali

Atrofia: Assottigliamento della cute. Nella pelle può apparire come una depressione con epidermide intatta (ossia perdita di tessuto nel derma o nel sottocutaneo) o come aree caratterizzate da lesioni lucide, fragili, rugose (ossia atrofia epidermica)

Cicatrici: Proliferazione di tessuto collagene che ripara una perdita di sostanza. Le aree interessate possono apparire eritematose, ipopigmentate o iperpigmentate a seconda dell'età e del carattere della lesione. Le aree rivestite di peli possono essere caratterizzate da distruzione dei follicoli piliferi

TABELLA 52-3 TERMINI DERMATOLOGICI COMUNI

Alopecia: Perdita di peli; può essere parziale o completa
Anulare: A forma di anello
Cisti: Lesione capsulata, rilevata, molle, a contenuto liquido o semisolido
Erpetiforme: Si riferisce a lesioni raggruppate che ricordano la disposizione delle vescicole nell'herpes simplex
Lichenoide: Lesioni poligonali, di colorito violaceo o purpurico che assomigliano a quelle del lichen planus
Milia: Piccole papule dure riempite di cheratina
Morbilliforme: Piccole macule e/o papule eritematose, generalizzate, che ricordano le lesioni del morbillo
Nummulare: Lesione a forma di moneta
Poichilodermia: Cute in cui coesistono pigmentazione variegata, atrofia e teleangectasie
Policiclica: Una particolare configurazione di lesioni cutanee risultante dalla confluenza di anelli o anelli incompleti
Prurito: Sensazione che evoca il desiderio del grattamento. Il prurito è spesso il sintomo principale delle malattie infiammatorie (dermatite atopica, dermatite allergica da contatto) ed è anche comunemente associato alla xerosi e all'invecchiamento cutaneo. Alcune condizioni sistemiche possono essere associate a prurito: malattie renali croniche, colesteatosi, gravidanza, tumori maligni, policitemia e parassitosi

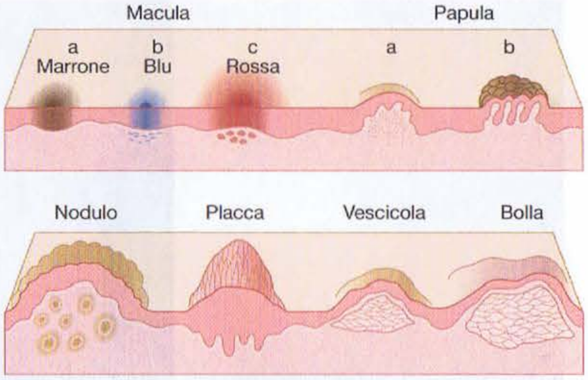


FIGURA 52-3 Rappresentazione schematica di alcune lesioni elementari cutanee primitive comuni (vedi Tab. 52-1).

TABELLA 52-4 CONDIZIONI DERMATOLOGICHE COMUNI

Diagnosi	Distribuzione	Morfologia tipica
Acne volgare	Volto, parte superiore del dorso	Comedoni aperti e chiusi, papule eritematose, pustole e cisti
Rosacea	Arrossamento delle guance, del naso, della fronte, del mento	Eritema, teleangectasie, papule, pustole
Dermatite seborroica	Cuoio capelluto, sopracciglia, zona perinasale	Eritema con squame untuose, di colore giallo-marrone
Dermatite atopica	Fosse antecubitale e poplitea; può essere diffusa	Chiazze e placche di eritema, vescicole, squame e lichenificazione, prurito
Dermatite da stasi	Caviglie, parte inferiore delle gambe	Chiazze di eritema e squame su uno sfondo di iperpigmentazione, associate a segni di insufficienza venosa
Eczema disidrosico	Palmo delle mani, pianta dei piedi, lati delle dita delle mani e dei piedi	Vescicole profonde
Dermatite allergica da contatto	Ovunque	Eritema localizzato, vescicole e prurito, per esempio alle dita delle mani, ai lobi delle orecchie – nichel; alla parte dorsale del piede – dermatiti causate dalle scarpe; alle parti esposte – edera del Canada ecc.
Psoriasi	Gomiti, ginocchia, cuoio capelluto, parte inferiore del dorso, unghie delle mani (può essere generalizzata)	Chiazze eritematose coperte di squame argentee; le unghie presentano depressioni puntiformi
Lichen planus	Polsi, caviglie, bocca (può essere diffuso)	Papule e placche violacee con superficie piana
Cheratosi pilare	Superficie estensoria delle braccia e delle cosce, natiche	Papule follicolari cheratosiche con eritema circostante
Melasma	Fronte, guance, tempie, labbro superiore	Aree iperpigmentate scure
Vitiligine	Zona periorifiziale, tronco, superficie estensoria delle estremità, flessori del polso, ascelle	Macchie di colore bianco gesso, ben delimitate
Cheratosi attinica	Zone esposte al sole	Chiazze del colore della pelle o di colore rosso-marrone con squame aderenti e secche
Carcinoma basocellulare	Volto	Papule o noduli con contorno perlaceo e teleangectasico su pelle danneggiata dal sole
Carcinoma a cellule squamose	Volto , specie il labbro inferiore e l'orecchio	Lesioni dure, sovente ipercheratosiche; spesso si osservano ulcerazioni e/o croste
Cheratosi seborroica	Tronco, volto	Placche di colore marrone con squame aderenti e untuose; aspetto "appiccicoso"
Follicolite	Qualsiasi zona rivestita da peli	Pustole follicolari
Impetigine	Ovunque	Pustole e bolle spesso ricoperte da croste color miele
Herpes simplex	Labbra, genitali	Vescicole raggruppate che evolvono in erosioni con croste
Herpes zoster	Dermatomerica, generalmente al tronco, ma è possibile che si sviluppi in ogni area	Vescicole limitate a un dermatomero (spesso accompagnate da dolore)
Varicella	Volto, tronco, risparmio relativo delle estremità	Lesioni che si sviluppano a gettate e progrediscono velocemente, trasformandosi da macchie eritematose in vescicole ombelicate, pustole e croste
Pitiriasi rosea	Tronco (con aspetto "ad albero di Natale"); inizialmente chiazze, seguite da lesioni multiple di dimensioni inferiori	Chiazze eritematose con un collare di squame
Tinea versicolor	Torace, dorso, addome, estremità prossimali	Macchie desquamanti iper- o ipopigmentate
Candidosi	Inguine, pieghe sottomammarie, vagina, cavità orale	Aree macerate eritematose con pustole satelliti; chiazze bianche e friabili in corrispondenza delle mucose
Dermatofitosi	Piedi, inguine, barba o cuoio capelluto	Varia in base alla zona colpita; per esempio, la tinea corporis presenta chiazze desquamanti, rotondeggianti, a limiti netti
Scabbia	Inguine, ascelle, tra le dita delle mani e dei piedi, pieghe sottomammarie	Papule escoriate, cunicoli, segni di grattamento
Punture di insetti	Ovunque	Papule eritematose con punto centrale
Angioma rubino	Tronco	Papule rosse contenenti sangue
Cheloide	Ovunque (nella sede di precedenti lesioni)	Tumore duro di colore rosa, porpora o marrone
Dermatofibroma	Ovunque	Nodulo stabile di colore rosso o marrone che mostra un infossamento della pelle che lo ricopre se viene compresso lateralmente
Acrochordon (fibromi penduli)	Inguine, ascelle, collo	Vegetazioni peduncolate
Orticaria	Ovunque	Pomfi evanescenti, a volte con arrossamento della zona circostante
Dermatosi acantolitica transitoria	Tronco, in particolare la parte inferiore del torace	Papule eritematose
Xerosi	Superfici estensorie delle estremità, in particolare sulle gambe	Chiazze desquamanti, eritematose, secche

FIGURA 52-4 Vasculite necrotizzante. Papule purpuriche palpabili nella parte inferiore delle gambe in un paziente con vasculite dei piccoli vasi della cute. (Per gentile concessione del dottor Robert Swerlick; riproduzione autorizzata.)

FIGURA 52-5 Meningococcemia. Un esempio di meningococcemia fulminante con chiazze purpuriche figurate diffuse. (Per gentile concessione del dottor Stephen E. Gellis; riproduzione autorizzata.)

do si ridurranno al minimo le possibilità di trascurare importanti lesioni cutanee singole e si potrà valutare accuratamente la distribuzione dell'eruzione cutanea. All'inizio il paziente dovrebbe essere osservato da una distanza di circa 1,5-2 metri, così da poter valutare le caratteristiche generali della cute e la distribuzione delle lesioni. Infatti, la distribuzione delle lesioni è spesso molto importante per la diagnosi (Fig. 52-6). Per esempio è più probabile che un paziente ricoverato per un esantema eritematoso diffuso abbia un'eruzione da farmaci rispetto a un paziente con un rash simile, ma limitato a zone fotoesposte del viso. Una volta accertata la distribuzione delle lesioni, si deve determinare la loro natura. Così, quando esse si distribuiscono ai gomiti, alle ginocchia e al cuoio capelluto, le diagnosi più verosimili, tenendo conto esclusivamente della distribuzione, sono quelle di psoriasi e di dermatite erpetiforme (Figg. 52-7 e 52-8). La lesione primitiva della psoriasi è una papula desquamante che evolve rapidamente verso una placca eritematosa ricoperta da squame bianche; quella della dermatite erpetiforme è invece una papula urticata che rapidamente diventa una piccola vescicola. In questo modo l'identificazione della lesione primitiva indirizza l'esaminatore verso la diagnosi corretta. Anche le lesioni cutanee secondarie possono essere abbastanza utili. Per esempio, la desquamazione rappresenta epidermide in eccesso, mentre la crosta è la concrezione di siero, sangue e pus. La palpazione delle lesioni cutanee può fornire ulteriori dati sulle caratteristiche di un'eruzione. Così, papule rosse degli arti inferiori che scompaiono alla pressione possono essere espressione di molte e diverse malattie, ma papule rosse emorragiche che non scompaiono alla pressione sono indicative di una porpora palpabile tipica della vasculite necrotizzante (Fig. 52-4).

Anche la forma delle lesioni è una caratteristica importante. Chiazze e papule eritematose piane e rotonde sono comuni in molte malattie cutanee, ma lesioni a bersaglio costituite in parte da chiazze eritematose sono specifiche dell'eritema multiforme (Fig. 52-9). Allo stesso modo, diventa importante la disposizione delle lesioni. Papule eritematose e vescicole possono presentarsi in molte condizioni cliniche, ma la loro caratteristica disposizione ordinata, lineare, indica una causa esogena come per la dermatite allergica da contatto (Fig. 52-10) o la dermatite irritativa primaria. Invece, lesioni con una disposizione anulare o arciforme sono molto comuni e indicano una causa sistemica.

Come per le altre branche della medicina, si deve raccogliere un'anamnesi completa per mettere in risalto le seguenti caratteristiche:

1. Evoluzione delle lesioni
   a. Sede d'esordio

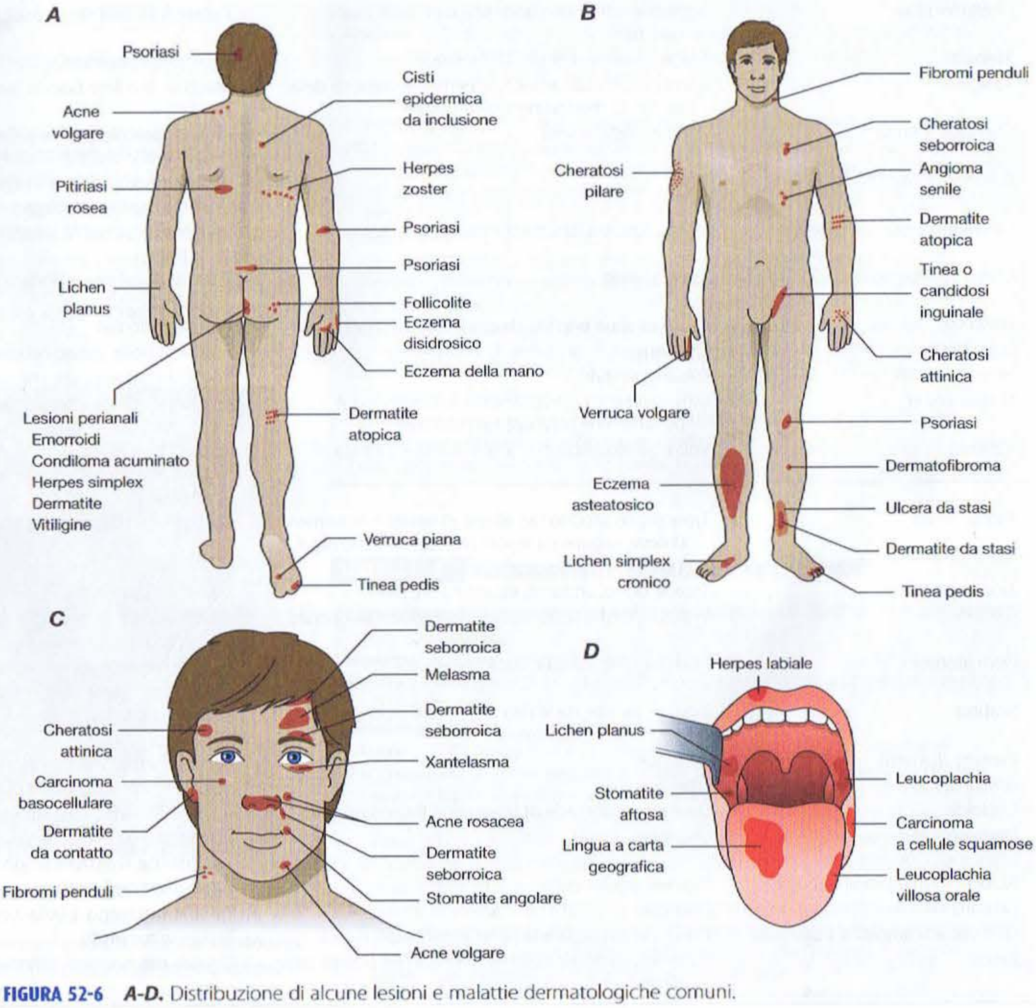


FIGURA 52-6 ***A-D.*** Distribuzione di alcune lesioni e malattie dermatologiche comuni.

FIGURA 52-7 Psoriasi. Questa malattia papulo-desquamativa della cute è caratterizzata da papule e placche eritematose grandi e piccole sormontate da squame aderenti biancastre.

b. Modalità di progressione e diffusione della lesione
c. Durata
d. Tempi di risoluzione o di miglioramento di eruzioni croniche
2. Sintomi associati alla manifestazione
a. Prurito, bruciore, dolore, disestesia
b. Che cosa allevia i sintomi
c. Periodo del giorno in cui i sintomi sono più acuti
3. Terapie farmacologiche attuali o recenti (prescrizioni mediche o prodotti da banco)
4. Sintomi sistemici associati (per es., malessere, febbre, artralgie).
5. Malattie in corso o pregresse
6. Anamnesi di allergie
7. Presenza di fotosensibilità
8. Esame dei vari apparati
9. Storia familiare (di particolare rilievo per i pazienti con melanoma, atopia, psoriasi o acne)
10. Anamnesi di viaggi, sessuale o sociale rilevante per quel paziente

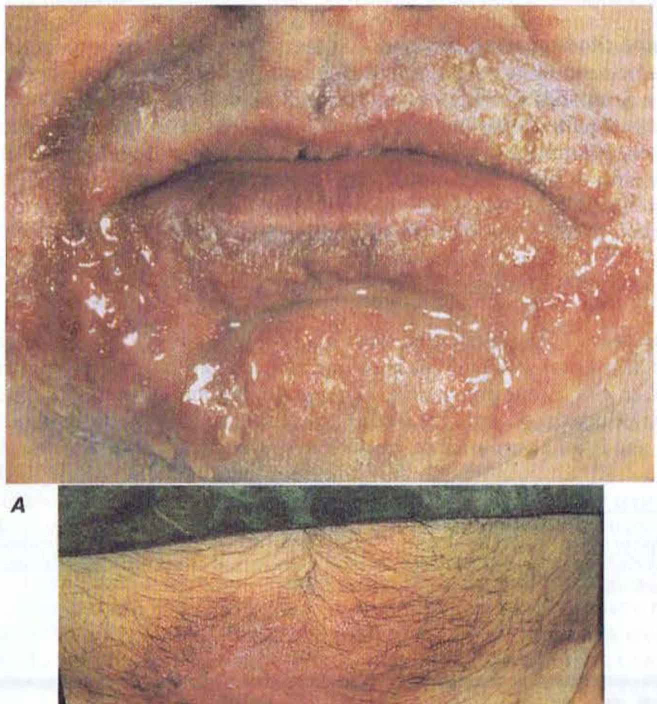
TECNICHE DIAGNOSTICHE

Molte malattie cutanee possono essere diagnosticate sulla base dell'aspetto clinico macroscopico, ma talvolta metodiche diagnostiche relativamente semplici possono fornire valide informazioni. Nella maggior parte dei casi possono essere attuate al letto del paziente con un equipaggiamento minimo.

Biopsia cutanea La biopsia cutanea consiste in un minimo intervento chirurgico di facile esecuzione; diventa comunque importante effettuarla nella sede di lesione che più probabilmente fornirà reperti diagnostici. A questo proposito si richiede particolare competenza nelle malattie cutanee e conoscenza delle strutture anatomiche superficiali di specifiche aree del corpo. In questa procedura una piccola area cutanea viene anestetizzata con lidocaina all'1% con o senza adrenalina. La lesione cutanea in esame può essere escissa o prelevata a piatto con un bisturi o rimossa con un punzone (punch-biopsia). Se si adotta quest'ultimo strumento, esso viene appoggiato sulla superficie cutanea e ruotato premendo sulla pelle fino a penetrare nel tessuto sottocutaneo. Il materiale biopsiato, di forma circolare, viene quindi estratto con una pinza e la parte aderente profonda tagliata con le forbici. La zona dove si effettua la biopsia, a seconda delle dimensioni e della sede, può richiedere una sutura.

FIGURA 52-8 Dermatite erpetiforme. Tipicamente questa malattia si manifesta con lesioni papulovescicolose fortemente pruriginose, raggruppate ai gomiti, alle ginocchia, ai glutei e al cuoio capelluto, posteriormente. Le vescicole appaiono spesso escoriate per il prurito associato.

FIGURA 52-9 Eritema polimorfo. Questa eruzione è caratterizzata da papule eritematose multiple con aspetto a bersaglio o a iride. Si tratta di solito di una reazione di ipersensibilità a farmaci (per es., sulfonamidi) o a infezioni (per es., HSV). (Per gentile concessione della Yale Resident's Slide Collection; riproduzione autorizzata.)



A

B

FIGURA 52-10 Dermatite allergica da contatto (DAC). ***A.*** Un esempio di DAC in fase acuta, con placche nettamente demarcate, essudanti ed eczematose localizzate nella zona periorale. ***B.*** DAC in fase cronica, che si manifesta con una placca eritemato-desquamativa sulla cute cronicamente esposta al nichel contenuto in una fibbia metallica. (***B***, per gentile concessione del dottor Robert Swerlick; riproduzione autorizzata.)

FIGURA 52-11 Orticaria. Papule e placche eritematose, edematose, isolate e confluenti (pomfi), sono caratteristiche di questa eruzione.

FIGURA 52-12 Vitiligine. Lesioni caratteristiche con distribuzione acrale e totale acromia cutanea risultante dalla perdita di melanociti.

Soluzione di idrossido di potassio Una soluzione di idrossido di potassio (KOH) può essere utile per analizzare le squame quando si sospetta una micosi. La sommità di tale lesione viene grattata delicatamente con una lama da bisturi n. 15 e le squame raccolte su un vetrino da microscopio e quindi trattate con 1 o 2 gocce di KOH al 10-20%. La soluzione di KOH dissolve la cheratina e permette una più facile visualizzazione degli elementi fungini. Un breve riscaldamento del vetrino accelera la macerazione della cheratina. Quando si osserva il preparato al microscopio, riducendo l'intensità della luce e abbassando il condensatore si vedranno più facilmente le ife rifrangenti. Questa metodica permette di identificare le ife delle micosi da dermatofiti, le pseudoife e i lieviti delle micosi da *Candida* (vedi Fig. 196-1), e lieviti a forma di "spaghetti e polpette" nella tinea versicolor. Si può usare la stessa tecnica per ottenere squame su cui effettuare un esame colturale in grado di identificare il microrganismo patogeno.

Esame citodiagnostico di Tzanck Si tratta dell'esame citologico più frequentemente usato per la diagnosi di infezione da herpes virus (herpes simplex virus, HSV o varicella zoster virus, VZV) (vedi Figg. 173-1 e 173-3). Si rompe il tetto di una vescicola recente (non quella di una pustola o di una lesione crostosa) e il fondo della lesione viene grattato delicatamente con una lama di bisturi. Il materiale viene strisciato su un vetrino portaoggetti, essiccato all'aria, colorato con colorazione di Giemsa o di Wright. L'osservazione di cellule epiteliali giganti multinucleate indica la presenza di HSV o VZV e un esame colturale in immunofluorescenza può essere allestito per identificare il virus specifico.*

Diascopia La diascopia viene praticata per verificare se il colorito di una lesione cutanea scompare alla pressione, in modo da determinare, per esempio, se una lesione eritematosa è emorragica o semplicemente iperemica. Una lesione da orticaria (Fig. 52-11) diventerà chiara con la pressione, mentre una lesione purpurica da vasculite necrotizzante (Fig. 52-4) non lo farà. La diascopia si pratica premendo la chiazza con un vetrino portaoggetti o con una lente d'ingrandimento, facendo attenzione al grado di scomparsa del colore della lesione. I granulomi possono apparire opachi o trasparenti, rosei o bruni, con un aspetto simile alla "marmellata di mele".

Luce di Wood La lampada di Wood emette una luce ultravioletta (o "nera") con lunghezza d'onda di 360 nm che può facilitare la diagnosi di alcune malattie cutanee. Per esempio, una lampada di Wood farà assumere all'eritrasma (un'infezione superficiale delle pieghe causata da *Corynebacterium minutissimum*) un caratteristico colore rosa corallo e alle pieghe colonizzate da *Pseudomonas* un colore blu chiaro. La tinea capitis causata da alcuni dermatofiti come *Microsporum canis* o *M. audouini* mostra una fluorescenza gialla. Lesioni pigmentate dell'epidermide come le efelidi vengono accentuate dalla luce di Wood, mentre pigmentazioni dermiche come le iperpigmentazioni postinfiammatorie sbiadiscono. La vitiligine (Fig. 52-12) appare completamente bianca e spesso è possibile evidenziare aree apparentemente non interessate dalla malattia. La lampada di Wood può essere d'aiuto anche nel dimostrare una tinea versicolor o nel riconoscere le macchie a "foglia lanceolata" dei pazienti con sclerosi tuberosa.

Patch test Il patch test viene eseguito per documentare una sensibilizzazione a uno specifico antigene. Con questa metodica una serie di apteni sospetti viene applicata sulla schiena del paziente con bendaggio occlusivo e lasciata a contatto della cute per 48 ore. Il bendaggio viene quindi rimosso e la superficie cutanea esaminata per la verifica delle reazioni di ipersensibilità ritardata (per es., eritema, edema o comparsa di papulovescicole). Il patch test è eseguito meglio da medici con particolare esperienza nel settore ed è spesso utile per la valutazione di pazienti con dermatiti croniche.

* Questo esame viene utilizzato anche per la diagnosi di pemfigo volgare poiché evidenzia il fenomeno dell'acantolisi: le cellule epiteliali si presentano isolate tra di loro, talvolta di grandi dimensioni (cellule acantolitiche). [*N.d.C.*]

BIBLIOGRAFIA

DERMATOLOGY LEXICON PROJECT: *www.futurehealth.rochester.edu/dlp2/*

JAMES WD et al: *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*, 10th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006

WOLFF K et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008

53 Eczema, psoriasi, infezioni cutanee, acne e altre affezioni cutanee comuni

Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

ECZEMA E DERMATITI

L'eczema è un tipo di dermatite e i due termini sono spesso utilizzati come sinonimi (eczema atopico o dermatite atopica). L'eczema è una modalità di reazione che si può presentare con caratteristiche cliniche variabili che hanno in comune il riscontro istologico della spongiosi (edema intercellulare dell'epidermide). L'eczema è l'espressione finale comune a un certo numero di malattie, comprese quelle descritte nelle sezioni seguenti. Le lesioni iniziali possono comprendere macule eritematose, papule e vescicole che possono confluire a formare chiazze e placche. Nell'eczema grave possono predominare le lesioni secondarie all'infezione o all'escoriazione, caratterizzate da essudazione e formazione di croste. Nella malattie eczematose croniche, la lichenificazione (ipertrofia cutanea e accentuazione del normale disegno della cute) può modificare l'aspetto tipico dell'eczema.

DERMATITE ATOPICA

La dermatite atopica è l'espressione cutanea dello stato atopico, caratterizzato da storia familiare di asma, rinite allergica o eczema. La prevalenza del-

TABELLA 53-1 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA DERMATITE ATOPICA

1. Prurito e segni di grattamento
2. Decorso caratterizzato da esacerbazioni e remissioni
3. Lesioni tipiche della dermatite eczematosa
4. Anamnesi personale o familiare di atopia (asma, rinite allergica, allergie alimentari o eczema)
5. Decorso clinico che dura più di 6 settimane
6. Lichenificazione della cute

la dermatite atopica è in crescita in tutto il mondo. Alcune delle sue caratteristiche sono descritte nella tabella 53-1.

L'eziologia della dermatite atopica è solo in parte nota. Esiste una chiara predisposizione genetica; infatti, più dell'80% dei bambini nati da genitori affetti manifesta la malattia e quando è affetto un solo genitore la prevalenza è circa del 50%. I pazienti con dermatite atopica mostrano una varietà di anomalie del sistema immunoregolatore, che possono comprendere un aumento della sintesi delle IgE, un aumento delle IgE sieriche e una diminuzione delle reazioni di sensibilità ritardata.

La presentazione clinica varia con l'età. Nella metà dei pazienti la dermatite atopica si manifesta entro il primo anno di vita e nell'80% dei casi la malattia si rende evidente entro i 5 anni di età. In circa l'80% dei casi, con il tempo si svilupperà rinite allergica o asma. La forma infantile è caratterizzata da chiazze infiammatorie essudanti e da placche crostose localizzate al volto, al collo, alle superfici estensorie e all'inguine. La forma dell'infanzia e dell'adolescenza è caratterizzata da una dermatite delle pieghe cutanee, in particolare delle pieghe antecubitali e poplitee (Fig. 53-1). La dermatite atopica può risolversi spontaneamente negli adulti, mentre in oltre la metà dei soggetti che ne sono affetti da bambini la dermatite persisterà nella vita adulta. La distribuzione delle lesioni può essere simile a quella che si osserva nell'infanzia. Tuttavia, gli adulti affetti da dermatite atopica frequentemente hanno una malattia localizzata, che si manifesta come lichen simplex cronico o eczema della mano (vedi oltre). Nei pazienti con lesioni localizzate, la dermatite atopica può essere sospettata grazie a una tipica storia clinica personale o familiare, o per la presenza di alcuni segni tipici della dermatite atopica come il pallore periorale, una piega cutanea aggiuntiva sotto la palpebra inferiore (piega di Dennie), l'accentuazione delle pieghe palmari e l'aumentata incidenza di infezioni cutanee, in particolare da *Staphylococcus aureus*. Indipendentemente dalle altre manifestazioni cliniche, il prurito è il sintomo predominante nella dermatite atopica in tutti i gruppi d'età e viene esacerbato dalla secchezza cutanea. Molte lesioni cutanee nei pazienti affetti, come la lichenificazione, sono secondarie allo sfregamento e al grattamento.

T DERMATITE ATOPICA

La terapia della dermatite atopica dovrebbe includere l'astensione dal contatto con irritanti cutanei, un'adeguata idratazione della cute attraverso l'applicazione di emollienti, l'impiego contenuto di topici antinfiammatori e il precoce trattamento delle infezioni secondarie. I pazienti dovrebbero essere istruiti a non fare il bagno più di una volta al giorno, utilizzando acqua calda o fredda e soltanto detergenti delicati. Subito dopo il bagno, quando la cute è ancora umida, va applicato un farmaco antinfiammatorio topico in crema o unguento nelle aree affette, mentre la restante superficie cutanea deve essere lubrificata con un idratante. Sono necessari circa 30 g di crema o unguento per coprire l'intera superficie corporea di un individuo adulto.

La maggior parte degli schemi terapeutici per la dermatite atopica prevede l'utilizzo di glucocorticoidi topici a bassa o moderata potenza. L'atrofia cutanea e la possibilità di assorbimento sistemico sono i rischi principali, soprattutto per le molecole più potenti. Per l'utilizzo sul volto o nelle aree intertriginose, per minimizzare il rischio di atrofia cutanea dovrebbero essere selezionati topici steroidei a bassa potenza o antinfiammatori non steroidei. Due topici antinfiammatori non steroidei sono ora disponibili: tacrolimus in unguento e pimecrolimus in crema. Si tratta di macrolidi con attività immunosoppressiva approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso topico nella dermatite atopica. In letteratura esistono segnalazioni di efficacia in un ambito più ampio. Questi prodotti non causano atrofia cutanea né sopprimono l'asse ipotalamo-ipofisi-surreni. Recentemente, comunque, sono emerse preoccupazioni relative all'insorgenza di linfomi in pazienti trattati con questi farmaci. Deve essere pertanto utilizzata prudenza nel considerare tali prodotti. Attualmente essi sono anche più costosi degli steroidi topici.

L'infezione secondaria della cute eczematosa può portare a un peggioramento della dermatite atopica. Le lesioni cutanee essudanti e crostose possono essere infettate da *S. aureus*. Nel sospetto di un'infezione secondaria dovrebbe essere effettuata una coltura dalle lesioni eczematose e i pazienti dovrebbero essere trattati con antibiotici sistemici attivi contro *S. aureus*. Inizialmente è preferibile l'utilizzo di penicilline penicillinasi-resistenti o di cefalosporine. Dicloxacillina o cefalexina (250 mg 4 volte al giorno per 7-10 giorni) sono di solito un trattamento adeguato; in ogni caso, la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere indirizzata sulla base dell'esame colturale e della risposta clinica. Attualmente, più del 50% dei ceppi di *S. aureus* (SA) isolati in alcune comunità è meticillino-resistenti (MR) acquisiti in comunità (CA-MRSA). Le attuali raccomandazioni per il trattamento delle infezioni da CA-MRSA negli adulti includono trimetoprim/sulfametossazolo (1-2 cpr 2 volte al giorno), minociclina (100 mg 2 volte al giorno), doxiciclina (100 mg 2 volte al giorno) o clindamicina (300-450 mg 4 volte al giorno). La terapia dovrebbe durare 7-10 giorni. L'utilità della clindamicina può essere limitata dalla capacità di indurre resistenza. Questa può essere rivelata dal test di diffusione con doppio disco, che dovrebbe essere richiesto se il ceppo isolato è eritromicina-resistente e clindamicina-sensibile. In aggiunta, si possono utilizzare come profilassi bagni con soluzioni antibatteriche e mupirocina nasale.

Il controllo del prurito è essenziale per il trattamento, poiché l'eczema atopico spesso dà luogo a "un prurito esplosivo". Per il controllo del prurito si utilizzano più spesso gli antistaminici e una lieve sedazione può essere responsabile della loro azione antipruriginosa. La sedazione può anche limitare il loro utilizzo; comunque, se somministrati la sera, gli antistaminici con effetto sedativo possono migliorare il sonno del paziente. A differenza degli effetti che si osservano nell'orticaria, gli antistaminici non sedativi e quelli selettivi anti-H_2 sono di scarsa utilità per ridurre il prurito della dermatite atopica.

Il trattamento con glucocorticoidi sistemici dovrebbe essere limitato alle esacerbazioni gravi che non rispondono alla terapia topica. Nel paziente con dermatite atopica cronica, la terapia con glucocorticoidi sistemici in genere produrrà un miglioramento solo per breve tempo, ma la sospensione della terapia sistemica sarà invariabilmente accompagnata da recidiva, se non dal peggioramento della dermatite. Nei pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali dovrebbero essere presi in considerazione i test epicutanei per escludere una dermatite allergica da contatto. Il ruolo degli allergeni alimentari nella dermatite atopica è controverso e vi sono scarse evidenze che essi rivestano un ruolo al di fuori dell'infanzia.

FIGURA 53-1 **Dermatite atopica.** Iperpigmentazione, lichenificazione e desquamazione delle pieghe antecubitali in un paziente con dermatite atopica. (Per gentile concessione del dottor Robert Swerlick; riproduzione autorizzata.)

LICHEN SIMPLEX CRONICO

Il lichen simplex cronico può rappresentare lo stadio finale di une serie di affezioni eczematose pruriginose, compresa la dermatite atopica. Si tratta di una placca circoscritta o di placche multiple di cute lichenificata (ispessita e con accentuazione del normale disegno) dovute al grattamento o allo sfregamento cronico. Le aree più comunemente interessate sono la regione nucale, il dorso dei piedi e le caviglie. Il trattamento del lichen simplex cronico si basa sull'interruzione del circolo prurito cronico-grattamento. I corticosteroidi topici a elevata potenza sono utili nella maggior parte dei casi, ma nei casi resistenti si può ricorrere ai corticosteroidi topici in occlusione o alla loro somministrazione per via intralesionale. Gli antistaminici orali come idrossizina (10-25 mg ogni 6 ore) oppure gli antidepressivi triciclici con attività antistaminica come doxepina (10-25 mg al momento di andare a letto) sono utili soprattutto per il loro effetto sedativo. Talvolta possono essere richieste anche dosi più elevate, ma la sedazione può diventare fastidiosa. Ai pazienti devono essere fornite istruzioni riguardo la guida di autoveicoli e l'utilizzo di macchine impegnative dopo l'assunzione di tali farmaci.

DERMATITE DA CONTATTO

La dermatite da contatto è un processo infiammatorio della cute causato da un agente esogeno o da agenti che direttamente o indirettamente dan-

neggiano la cute. Il danno può essere causato da una caratteristica propria del composto (dermatite irritativa da contatto [DIC]). Un esempio di DIC potrebbe essere una dermatite causata da un acido o da una base concentrati. Gli agenti che causano la dermatite allergica da contatto (DAC) provocano una risposta immunitaria antigene-specifica (dermatite da edere del Canada). Le lesioni cliniche della dermatite da contatto possono essere acute (essudanti ed edematose) o croniche (secche, cheratosiche e desquamanti) secondo la persistenza dell'insulto (vedi Fig. 52-10).

Dermatite irritativa da contatto La DIC in genere è nettamente demarcata e spesso localizzata alle aree di cute sottile (palpebre, aree intertriginose) o di occlusione dell'irritante. Le lesioni possono variare da un minimo eritema della cute ad aree di edema spiccato, vescicole e ulcere. La dermatite irritativa cronica di basso grado è la forma più comune di DIC e le sedi più comunemente coinvolte sono le mani (vedi oltre). I fattori irritanti più comuni sono costituiti dai lavori che costringono ad avere sempre le mani bagnate dai saponi e dai detersivi. Il trattamento dovrebbe essere diretto a evitare gli irritanti e a utilizzare guanti e indumenti protettivi.

Dermatite allergica da contatto La DAC è una manifestazione di ipersensibilità di tipo ritardato mediata da linfociti T di memoria cutanei. La più comune causa di DAC è il contatto con vegetali, specialmente della famiglia Anacardiaceae, incluso il genere *Toxicodendron*. L'edera del Canada, la quercia velenosa e il sommacco velenoso fanno parte di questo genere e causano una reazione allergica caratterizzata da eritema, vescicolazione e prurito severo. Spesso l'eruzione cutanea è lineare o figurata, in corrispondenza delle aree dove le piante sono entrate in contatto con la cute. L'antigene sensibilizzante comune a queste piante è l'urusiol, un'oleoresina che contiene come sostanza attiva il pentadecilcatecolo. L'oleoresina può aderire alla pelle, agli indumenti, agli oggetti e agli animali domestici e causare la dermatite anche dopo molto tempo dall'esposizione. Il liquido della bolla non contiene urusiol e non è in grado di indurre eruzioni cutanee in soggetti esposti.

T DERMATITE DA CONTATTO

Quando si sospetta una dermatite da contatto, se l'agente causale viene identificato e rimosso l'eruzione guarirà. Di solito un trattamento locale con un glucocorticoide fluorurato a elevata potenza è sufficiente a risolvere i sintomi, mentre la dermatite segue il suo decorso. Nei pazienti in cui è necessario un trattamento sistemico, è sufficiente una terapia giornaliera con prednisone al dosaggio iniziale di 1 mg/kg per os, ma solitamente non eccedente i 60 mg/die. Il dosaggio dovrebbe essere progressivamente ridotto in 2-3 settimane e la dose giornaliera assunta al mattino durante la colazione.

L'identificazione di un allergene da contatto può essere un'impresa lunga e difficile. La DAC va sospettata nei pazienti che si presentano con una dermatite insensibile al trattamento convenzionale o con una distribuzione insolita e particolare delle lesioni. Questi pazienti vanno interrogati attentamente per quanto riguarda le esposizioni professionali e l'applicazione topica di farmaci. I comuni sensibilizzanti comprendono conservanti delle preparazioni per uso topico, solfato di nichel, bicromato di potassio, thimerosal, neomicina solfato, profumi, formaldeide e sostanze usate per la vulcanizzazione delle gomme. Il patch test è utile nell'identificazione di questi fattori, ma non va utilizzato nei pazienti con malattia attiva diffusa o in trattamento con glucocorticoidi per via sistemica.

ECZEMA DELLA MANO

L'eczema della mano è una dermatite cronica molto comune nella quale giocano un ruolo importante fattori sia esogeni sia endogeni. Può essere associato ad altre malattie cutanee come la dermatite atopica e può dipendere dal contatto con varie sostanze. Rappresenta la maggior parte delle dermatiti professionali. L'esposizione cronica ed eccessiva all'acqua e ai detergenti, alle sostanze chimiche aggressive o ad altri allergeni può scatenare o aggravare tale dermatite. Il quadro dermatologico è caratterizzato da xerosi e fissurazione della cute delle mani, con una componente edematosa ed eritematosa variabile. Spesso l'eczema insorge sotto un anello, dove più facilmente ristagnano l'acqua e i fattori irritanti. Una variante di eczema della mano, l'eczema disidrosico, si presenta con piccole papule e vescicole, intensamente pruriginose, localizzate all'eminenza tenar, all'eminenza ipotenar e alla superficie laterale delle dita (Fig. 53-2). Le lesioni tendono a manifestarsi in gruppi che lentamente formano squamocroste e guariscono.

L'esame di un paziente con eczema della mano dovrebbe comprendere la valutazione di potenziali esposizioni associate alla professione. L'anamnesi dovrebbe essere diretta a identificare possibili esposizioni a un irritante o a un allergene.

FIGURA 53-2 Eczema disidrosico. Il quadro è caratterizzato da vescicole profonde e desquamazione dei palmi e delle superfici laterali delle dita e la malattia è spesso associata a una diatesi atopica.

T ECZEMA DELLE MANI

La terapia dell'eczema della mano mira a evitare i fattori irritanti, identificare i possibili allergeni da contatto e trattare le infezioni concomitanti. È indicata l'applicazione di glucocorticoidi a uso topico. Fin quando è possibile, le mani vanno protette con guanti, preferibilmente di vinile. L'utilizzo di guanti di gomma (lattice) per proteggere la cute affetta è talora associato allo sviluppo di reazioni di ipersensibilità ai componenti dei guanti stessi. I pazienti possono essere trattati con impacchi freddi, seguiti dall'applicazione di glucocorticoidi topici di potenza media o elevata, in crema o in unguento. Come per la dermatite atopica, è indispensabile il trattamento delle infezioni secondarie. Inoltre, nei pazienti con eczema della mano si deve accertare la possibile presenza di un'infezione da dermatofiti utilizzando una soluzione di idrossido di potassio (KOH) e l'esame colturale (vedi oltre).

ECZEMA NUMMULARE

L'eczema nummulare è caratterizzato da lesioni rotonde od ovali "a moneta", che iniziano come piccole papule edematose e diventano crostose e desquamanti. L'eziologia dell'eczema nummulare è sconosciuta, ma la secchezza cutanea è un fattore favorente. Localizzazioni comuni sono il tronco o le superfici estensorie delle estremità, particolarmente le aree pretibiali o il dorso delle mani. Si osserva più frequentemente negli uomini ed è più comune nell'età avanzata. La terapia è simile a quella delle altre forme di dermatite atopica.

ECZEMA ASTEATOSICO

L'eczema asteatosico, noto anche come eczema xerotico e *prurito invernale*, è una dermatite modestamente infiammatoria che insorge in aree di cute molto secca, specialmente nei mesi invernali. Clinicamente può somigliare molto all'eczema nummulare. Questa forma di eczema rappresenta la causa di un elevato numero di visite, a causa del prurito associato. Piccole spaccature e squame, con o senza eritema, si sviluppano caratteristicamente in aree di cute secca, specialmente sulle superfici anteriori delle estremità inferiori in soggetti anziani. L'eczema asteatosico risponde bene agli idratanti locali e all'astensione dal contatto con irritanti. L'eccessiva detersione e l'impiego di saponi aggressivi peggiorano l'eczema asteatosico.

DERMATITE DA STASI E ULCERE DA STASI

La dermatite da stasi si sviluppa alle estremità inferiori secondariamente all'insufficienza venosa e all'edema cronico. I pazienti possono avere un'anamnesi di trombosi venosa profonda, hanno segni di asportazione di vene o hanno vene varicose. Le lesioni precoci della dermatite da stasi consistono in lieve eritema e desquamazione associati a prurito. La sede iniziale tipica di interessamento è la regione mediale della caviglia, spesso in corrispondenza di una vena dilatata (Fig. 53-3). La dermatite da stasi può infiammarsi acutamente, con formazione di essudato e croste. In questa fase può essere facilmente scambiata per una cellulite. La dermatite da stasi cronica è spesso associata a fibrosi del derma, che clinicamente si manifesta con un edema duro della cute. Con l'evolvere del disturbo la dermatite va incontro a una pigmentazione progressiva dovuta allo stravaso cronico

FIGURA 53-3 Dermatite da stasi. Esempio di dermatite da stasi, con chiazze eritematose, desquamanti ed essudanti della parte inferiore della gamba. In questo paziente sono anche visibili alcune ulcere da stasi.

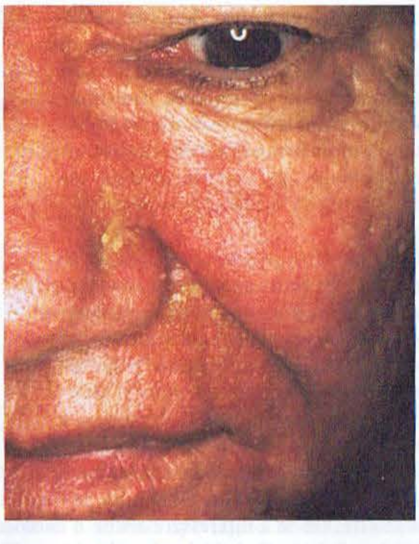


FIGURA 53-4 Dermatite seborroica. In questo paziente sono visibili eritema della parte centrale del volto, con squame grasse giallastre sovrapposte. (Per gentile concessione del dottor Jean Bolognia; riproduzione autorizzata.)

di eritrociti che porta al deposito di emosiderina nella cute. La dermatite da stasi si complica spesso con un'infezione secondaria e con la dermatite da contatto. Una forma grave può precedere lo sviluppo di ulcere da stasi.

T DERMATITI DA STASI E ULCERE DA STASI

I pazienti con dermatite da stasi e ulcere da stasi traggono un notevole beneficio dal sollevamento dell'arto e dall'utilizzo abituale di calze compressive con gradiente minimo di 30-40 mmHg. Le calze elastiche meno compressive, come i gambaletti antiembolici, sono molto meno efficaci. Anche l'utilizzo di emollienti, con o senza glucocorticoidi topici a media potenza, e l'allontanamento degli irritanti sono utili nel trattamento della dermatite da stasi. La protezione delle gambe dai traumi, incluso il grattamento, e il controllo dell'edema cronico sono fattori essenziali per prevenire le ulcere. Può essere necessario un trattamento con diuretici per controllare adeguatamente l'edema cronico.

Le ulcere da stasi sono difficili da trattare e la guarigione di queste lesioni è lenta anche nel migliore dei casi. L'ulcera dovrebbe essere mantenuta libera da materiale necrotico con una delicata rimozione meccanica dei detriti e coperta da una medicazione semipermeabile e compressiva o da calze elastiche. Sulle ulcere non dovrebbero essere applicati glucocorticoidi, che possono ritardare la guarigione; essi possono comunque essere applicati sulla cute circostante per controllare il prurito, il grattamento e l'ulteriore traumatismo. Le lesioni secondariamente infette vanno trattate con appropriati antibiotici orali, ma deve essere sottolineato che tutte le ulcere vengono colonizzate da batteri e pertanto lo scopo della terapia antibiotica non deve essere quello di eliminare ogni crescita batterica. È importante escludere le cause trattabili di ulcere degli arti inferiori (ipercoagulazione, vasculite) prima di iniziare la terapia cronica descritta in precedenza.

DERMATITE SEBORROICA

La dermatite seborroica è un'affezione comune a carattere cronico, caratterizzata da squame untuose che ricoprono chiazze o placche eritematose. L'infiltrazione e la desquamazione in genere sono meno importanti che nella psoriasi, ma esistono forme cliniche di sovrapposizione tra queste due malattie – "sebopsoriasi". La sede più comune è il cuoio capelluto, dove può essere riconosciuta per la presenza di una grave forfora. Sul volto la dermatite seborroica colpisce le sopracciglia, le palpebre, la glabella e i solchi naso-genieni (Fig. 53-4). La desquamazione del condotto uditivo esterno è comune nella dermatite seborroica. Inoltre, le aree retroauricolari spesso macerano e diventano fragili. La dermatite seborroica può anche svilupparsi al centro del torace, alle ascelle, agli inguini e alle pieghe sottomammarie e interglutee. Raramente può essere all'origine di una dermatite generalizzata. Il prurito è variabile.

La dermatite seborroica può evidenziarsi nelle prime settimane di vita e in questo contesto si osserva sul cuoio capelluto ("crosta lattea"), sul volto o all'inguine. Nella maggior parte dei casi risolve spontaneamente dopo il terzo mese di vita, ma si ripresenta nuovamente durante l'età adulta. Sebbene si osservi frequentemente nei pazienti con malattia di Parkinson, nei soggetti che hanno subito accidenti cerebrovascolari e in quelli con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), la maggior parte degli individui affetta da dermatite seborroica non presenta alcuna malattia di base.

T DERMATITE SEBORROICA

Il trattamento con glucocorticoidi topici a bassa potenza associati a un farmaco antifungino topico, come il chetoconazolo o la ciclopiroxolamina in crema, è spesso efficace. Il capillizio e la zona della barba spesso traggono beneficio dall'utilizzo di uno shampoo "antiforfora" contenente antimicotici, che dovrebbe essere lasciato agire per 3-5 minuti prima di essere risciacquato. Soluzioni topiche di glucocorticoidi a potenza elevata (betametasone o clobetasolo) sono efficaci per controllare l'eventuale grave coinvolgimento del cuoio capelluto. I glucocorticoidi a elevata potenza sul volto dovrebbero essere evitati per la frequente associazione con rosacea da steroidi o atrofia. Tacrolimus e pimecrolimus sono un'alternativa ai glucocorticoidi topici, soprattutto quando la dermatite seborroica interessa le palpebre, anche se non sono approvati dalla FDA per tale indicazione.

AFFEZIONI PAPULOSQUAMOSE (Tab. 53-2)

PSORIASI

La psoriasi è una delle più comuni malattie dermatologiche, poiché colpisce circa il 2% della popolazione mondiale. È un'affezione cutanea cronica

TABELLA 53-2 AFFEZIONI PAPULOSQUAMOSE

	Caratteristiche cliniche	Altre caratteristiche	Quadro istopatologico
Psoriasi	Placche nettamente demarcate, eritematose, con squame micacee; soprattutto ai gomiti, alle ginocchia e al cuoio capelluto; le forme atipiche possono interessare le pieghe; esistono forme pustolose	Può essere aggravata da alcuni farmaci e da un'infezione; forme gravi possono essere associate all'infezione da virus dell'immunodeficienza umana	Acantosi, proliferazione vascolare
Lichen planus	Papule violacee poligonali caratterizzate da notevole prurito; chiazze bianche reticolate alle mucose	Può essere causato da alcuni farmaci (per es., tiazidici, antimalarici)	Dermatite giunzionale
Pitiriasi rosea	Eruzione spesso preceduta da chiazza madre; placche ovali e/o rotonde con desquamazione periferica; più spesso colpisce il tronco e l'eruzione segue le linee cutanee producendo un aspetto "ad abete"; in genere risparmia i palmi e le piante	Prurito assente o di modesta entità; decorso benigno, risoluzione spontanea della malattia in 2-8 settimane; la sifilide secondaria può mimarne le lesioni	Alterazioni spesso non specifiche
Dermatofitosi	Aspetto polimorfo che dipende dal dermatofita, dalla regione colpita e dalla risposta dell'ospite; placche desquamanti nettamente definite o mal demarcate, con o senza infiammazione; può essere associata ad alopecia	Materiale di desquamazione trattato con idrossido di potassio (KOH) permette di identificare al microscopio ottico le ife ramificate; è utile l'esame colturale	Ife e neutrofili nello strato corneo

e infiammatoria caratterizzata da placche e papule rotondeggianti, nettamente delimitate, ricoperte di squame argentate micacee. Le lesioni cutanee della psoriasi sono incostantemente pruriginose. Aree traumatizzate spesso sviluppano lesioni psoriasiche (fenomeno di Koebner o isomorfismo reattivo). Inoltre, altri fattori esogeni possono aggravare la psoriasi, incluse le infezioni, lo stress e i farmaci (litio, beta-bloccanti e antimalarici).

La forma più comune è la *psoriasi a placche*. I pazienti affetti da questo tipo di psoriasi presentano placche stabili, che si allargano lentamente rimanendo invariate per lunghi periodi di tempo. Le sedi più comuni della psoriasi a placche sono i gomiti, le ginocchia, la piega interglutea e il cuoio capelluto. Il coinvolgimento tende a essere simmetrico. La psoriasi a placche in genere si sviluppa lentamente e ha un decorso non doloroso. Di rado guarisce spontaneamente. La *psoriasi invertita* colpisce le pieghe, inclusi le ascelle, gli inguini, le regioni sottomammarie e l'ombelico; inoltre, tende a interessare anche il cuoio capelluto, i palmi e le piante. Le singole lesioni sono placche a limiti netti (vedi Fig. 52-7), ma in alcune sedi possono essere umide e non desquamanti.

La *psoriasi guttata* (psoriasi eruttiva) è più comune nei bambini e nei giovani adulti. Si presenta in forma acuta negli individui senza psoriasi o in quelli con psoriasi cronica a placche. I pazienti presentano papule molto piccole, eritematose, desquamanti, frequentemente dopo un'infezione delle vie respiratorie superiori da streptococchi β-emolitici. La diagnosi differenziale dovrebbe comprendere la pitiriasi rosea e la sifilide secondaria.

La *psoriasi pustolosa* è un'altra variante. La malattia può essere limitata a palmi e piante o generalizzata. Indipendentemente dall'estensione della malattia, la cute è eritematosa con pustole e un grado variabile di desquamazione. Quando localizzata in sede palmo-plantare, può essere facilmente confusa con l'eczema. Nella forma generalizzata, i singoli episodi sono caratterizzati da febbre (39-40 °C) per diversi giorni e da un'eruzione generalizzata di pustole sterili, su cute intensamente eritematosa; alcuni pazienti possono diventare eritrodermici. Gli episodi di febbre e pustole sono ricorrenti. Irritanti locali, gravidanza, farmaci, infezioni e sospensione di una terapia steroidea sistemica possono scatenare questa forma di psoriasi. I retinoidi orali sono la terapia di scelta (tranne che in gravidanza).

Circa la metà dei pazienti con psoriasi ha interessamento ungueale, che si può presentare come depressioni puntiformi ("pitting"), onicolisi, ispessimento delle lamine ungueali o ipercheratosi del letto. Il 5-10% circa dei pazienti con psoriasi ha anche artralgie e queste si riscontrano più spesso nei soggetti con interessamento ungueale. Anche se alcuni pazienti mostrano l'insorgenza contemporanea di artrite reumatoide classica (Cap. 314), molti hanno un'artrite psoriasica che ricade in una di queste tre categorie: (1) artrite asimmetrica infiammatoria, che abitualmente interessa le articolazioni interfalangee distali e prossimali e meno comunemente ginocchia, anche, caviglie e polsi; (2) una malattia simile all'artrite reumatoide di sieronegativa (in un numero notevole di questi pazienti la malattia evolve verso una forma grave mutilante); (3) una forma limitata alla colonna vertebrale (spondilite psoriasica).

L'eziologia della psoriasi è ancora poco chiara, ma vi è un'evidente componente genetica. Oltre il 50% dei pazienti con psoriasi riferisce un'anamnesi familiare positiva. Le lesioni psoriasiche mostrano infiltrati di linfociti T attivati che si ritiene elaborino citochine responsabili dell'iperproliferazione dei cheratinociti, che dà origine alle tipiche caratteristiche cliniche. Molecole che inibiscono l'attivazione dei linfociti T, l'espansione clonale o il rilascio di citochine proinfiammatorie spesso sono efficaci nel trattamento di forme gravi di psoriasi (vedi oltre).

T PSORIASI

Il trattamento della psoriasi dipende dal tipo, dalla sede e dall'estensione della malattia. Tutti i pazienti dovrebbero essere informati della necessità di evitare un'eccessiva secchezza o irritazione della cute e di mantenere un'adeguata idratazione cutanea. La maggioranza dei pazienti con psoriasi a placche localizzata può essere trattata con l'applicazione di glucocorticoidi a media potenza, sebbene il loro utilizzo a lungo termine porti a una diminuzione di efficacia (tachifilassi) e ad atrofia cutanea. Un analogo della vitamina D topico (calcipotriolo) e un retinoide (tazarotene) si sono dimostrati efficaci nel trattamento della psoriasi limitata e hanno in gran parte sostituito altri farmaci topici come il coaltar (catrame minerale), il catrame vegetale, l'acido salicilico e l'antralina.

TABELLA 53-3 FARMACI SISTEMICI APPROVATI DALLA FDA PER LA PSORIASI

Molecola	Classe	Somministrazione: Via	Somministrazione: Frequenza	Effetti collaterali (sintesi)
Metotrexato	Antimetaboliti	Orale	Settimanali	Epatotossicità, tossicità polmonare, pancitopenia, rischio di induzione di neoplasie maligne, stomatite ulcerativa, nausea, diarrea, teratogenicità
Acitretina	Retinoidi	Orale	Quotidiana	Teratogenicità, formazione di osteofiti, iperlipidemia, riaccensione di malattie infiammatorie intestinali, epatotossicità, depressione
Ciclosporina	Inibitori della calcineurina	Orale	Due volte al giorno	Disfunzione renale, ipertensione, iperpotassiemia, iperuricemia, ipomagnesiemia, iperlipidemia, aumentato rischio di neoplasie maligne

La luce ultravioletta, naturale o artificiale, è una terapia efficace per i pazienti con lesioni diffuse. Anche gli ultravioletti B (UV-B), gli UV-B a banda stretta e gli ultravioletti A (UV-A) associati a psoraleni per via orale o topica (PUVA) sono estremamente efficaci. L'utilizzo a lungo termine di UV può essere associato a un'aumentata incidenza di melanoma e di tumori cutanei non-melanoma. La terapia con UV è controindicata in pazienti che assumono ciclosporina e dovrebbe essere utilizzata con molta attenzione in tutti i soggetti immunocompromessi, a causa dell'aumento del rischio di sviluppare tumori cutanei.

Vari farmaci sistemici possono essere utilizzati nel trattamento della malattia psoriasica grave e diffusa **(Tab. 53-3)**. I glucocorticoidi orali non dovrebbero essere utilizzati nel trattamento della psoriasi a causa della possibile insorgenza di una psoriasi pustolosa, pericolosa per la vita, dopo la sospensione della terapia. Il metotrexato è un farmaco efficace, soprattutto nei pazienti con artrite psoriasica. Il retinoide di sintesi acitretina è utile soprattutto quando bisogna evitare l'immunosoppressione; la teratogenicità tuttavia ne limita l'uso.

Il riconoscimento della psoriasi come malattia mediata da linfociti T ha indirizzato alcuni sforzi terapeutici verso l'immunoregolazione. La ciclosporina e altri immunosoppressori possono essere molto efficaci nel trattamento della psoriasi e attualmente molta attenzione è rivolta verso lo sviluppo di farmaci biologici con proprietà immunosoppressive più selettive e migliori profili di sicurezza **(Tab. 53-4)**. L'esperienza con tali farmaci è limitata e informazioni riguardanti l'associazione con altri farmaci e gli effetti collaterali continuano a emergere. L'utilizzo degli inibitori del TNF-α può peggiorare lo scompenso cardiaco congestizio (SCC) e quindi dovrebbero essere utilizzati con cautela nei soggetti a rischio o in quelli affetti da SCC. Inoltre, nessuno degli immunosoppressori utilizzati per la psoriasi dovrebbe essere iniziato se il malato ha una grave infezione; i pazienti che utilizzano queste terapie dovrebbero essere periodicamente indagati per la tubercolosi. Le neoplasie maligne e anche il rischio o l'anamnesi di alcune neoplasie maligne possono limitare l'utilizzo di questi farmaci sistemici.*

LICHEN PLANUS

Il lichen planus è una malattia papulosquamosa che può interessare la cute, il cuoio capelluto, le unghie e le mucose. Le lesioni primitive sono costituite da papule pruriginose, di forma poligonale, appiattite e di colore violaceo. L'attenta osservazione della superficie di queste papule consente spesso di rilevare una rete di linee grigiastre (strie di Wickham). Le lesioni possono svilupparsi ovunque, ma prediligono la superficie volare dei polsi, i gomiti, le creste tibiali, la regione lombosacrale e i genitali **(Fig. 53-5)**. L'interessamento del cuoio capelluto (lichen planopilare) può portare a un'alopecia cicatriziale e l'interessamento delle unghie a una deformazione permanente o alla perdita delle lamine ungueali di mani e piedi. Il lichen planus interessa comunemente le mucose, particolarmente quella orale, dove si può presentare con uno spettro di manifestazioni che vanno da un lieve aspetto reticolato biancastro della mucosa a una grave stomatite erosiva. La stomatite erosiva può persistere per anni e può essere correlata a un aumentato rischio di carcinoma spinocellulare orale. Manifestazioni cutanee clinicamente simili al lichen planus si possono sviluppare dopo somministrazione di numerosi farmaci, compresi i diuretici tiazidici, i sali d'oro, gli antimalarici, la penicillamina e le fenotiazine, nonché nei pazienti con lesioni cutanee dovute a una forma cronica di malattia del trapianto contro l'ospite. Inoltre, il lichen planus può essere associato all'epatite C. Il decorso del lichen planus è variabile, ma molti pazienti vanno incontro a remissione spontanea dopo 6-24 mesi dall'esordio della malattia. La terapia si basa sull'applicazione topica o sistemica di glucocorticoidi.

* Per i motivi sopracitati, questi farmaci devono essere riservati a forme di psoriasi grave non rispondente alla terapia tradizionale. [*N.d.C.*]

TABELLA 53-4 BIOLOGICI REGISTRATI PER PSORIASI O ARTRITE PSORIASICA

Molecola	Meccanismo	Indicazione	Somministrazione: Via	Somministrazione: Frequenza	Avvertenze
Alefacept	Anti-CD-2	Ps	IM	Una volta a settimana x 12 settimane; possibile ripetizione	Linfopenia, possibile aumento di neoplasie maligne, infezioni gravi
Etanercept	Anti TNFα	Ps, PsA	SC	Una o due volte alla settimana	Infezioni gravi, eventi neurologici, eventi ematologici, possibile aumento di neoplasie maligne
Efalizumab	Anti CD-11a	Ps	Ps	Una volta alla settimana	Infezioni gravi, possibile aumento di neoplasie maligne, piastrinopenia, anemia emolitica, peggioramento della psoriasi
Adalimumab	Anti TNFα	PsA	SC	Una volta ogni 2 settimane	Infezioni gravi, eventi neurologici, possibile aumento di neoplasie maligne, reazioni di ipersensibilità, eventi ematologici
Infliximab	Anti TNFα	PsA	IV	Infusione iniziale seguita da infusioni dopo 2 e 6 settimane, e poi ogni 8 settimane	Infezioni gravi, epatotossicità, eventi ematologici, reazioni di ipersensibilità, eventi neurologici, possibile aumento di neoplasie maligne

IM, intramuscolo; Ps, psoriasi; PsA, artite psoriasica; SC, sottocute; TNF, fattore di necrosi tumorale.

PITIRIASI ROSEA

La pitiriasi rosea è un'eruzione papulosquamosa a eziologia sconosciuta che si presenta più frequentemente in primavera e in autunno. La prima manifestazione consiste nella comparsa di una lesione anulare ("chiazza madre") di 2-6 cm. Questa è seguita dopo pochi giorni o poche settimane dalla comparsa di molte lesioni più piccole, anulari o papulari, con predilezione per il tronco (Fig. 53-6). Le lesioni sono in genere ovali, con il loro asse maggiore parallelo alle linee di clivaggio della cute. Le singole lesioni possono avere un colorito variabile dal rosa "fiore di pesco" al rosso e al bruno e presentano desquamazione periferica. La pitiriasi rosea ha molte caratteristiche cliniche in comune con l'eruzione della sifilide secondaria, ma lesioni dei palmi e delle piante sono estremamente rare nella pitiriasi rosea e frequenti nella sifilide secondaria. L'affezione non è di regola pruriginosa e risolve spontaneamente in 3-8 settimane. Il trattamento è generalmente diretto a sedare il prurito quando presente e consiste nella somministrazione di antistaminici orali, glucocorticoidi a media potenza per uso topico e, in alcuni casi, nell'impiego della fototerapia con raggi UV-B.

INFEZIONI CUTANEE (Tab. 53-5)

IMPETIGINE, ECTIMA E FORUNCOLOSI

L'*impetigine* è una comune infezione batterica superficiale della cute causata più spesso da *S. aureus* (Cap. 129) e in qualche caso da streptococchi β-emolitici di gruppo A (Cap. 130). La lesione primitiva è una pustola superficiale che si rompe e forma una caratteristica crosta mielicerica giallo-brunastra (Cap. 130). Le lesioni possono insorgere su cute sana – infezione primitiva – o in aree già interessate da un'altra malattia della cute – infezione secondaria. Le lesioni da stafilococco possono essere bolle trasparenti e tese e questa forma di presentazione meno comune è denominata *impetigine bollosa*. Le bolle sono causate dalla produzione di una tossina esfoliativa da parte di *S. aureus* tipo fagico II. Si tratta della stessa tossina responsabile della *staphylococcal scalded-skin syndrome* (SSSS), che spesso porta a una rapida perdita delle porzioni superficiali dell'epidermide a causa del distacco bolloso. La SSSS è molto più comune nei bambini che negli adulti; comunque, deve essere presa in considerazione insieme alla necrolisi epidermica tossica e alle gravi reazioni da farmaco nei pazienti con malattia bollosa diffusa della cute. L'*ectima* è una variante di impetigine che causa lesioni ulcerative a stampino. Può derivare da un'impetigine trascurata o non trattata adeguatamente. Il trattamento dell'ectima e dell'impetigine richiede il distacco delicato delle lesioni crostose, facilitato dall'uso di impacchi e di topici antibiotici, insieme ad antibiotici appropriati per via orale. Anche la *foruncolosi* è causata da *S. aureus* e tale malattia ha assunto maggiore importanza nell'ultimo decennio a causa di CA-MRSA. Un foruncolo è un nodulo eritematoso dolente che può insorgere in qualsiasi area cutanea. Le lesioni possono essere isolate, ma più spesso sono multiple. Frequentemente i pazienti ritengono di essere stati morsi o punti da ragni o insetti. Anche altri membri della famiglia o soggetti a stretto contatto possono essere affetti. I foruncoli possono rompersi e svuotarsi spontaneamente o possono necessitare di incisione e drenaggio, che può essere la terapia adeguata per foruncoli piccoli isolati senza cellulite o sintomi sistemici. Quando possibile, il materiale proveniente dalla lesione dovrebbe essere sottoposto a esame colturale. I farmaci attualmente consigliati per le infezioni da germi meticillino-sensibili sono gli antibiotici β-lattamici. La terapia per CA-MRSA è stata discussa precedentemente (vedi "Dermatite atopica"). Impacchi caldi e mupirocina nasale sono altri provvedimenti terapeutici utili. Le infezioni più gravi possono richiedere una terapia antibiotica per via endovenosa.

ERISIPELA E CELLULITE

Vedi capitolo 119.

FIGURA 53-5 Lichen planus. Un esempio di lichen planus con papula e placche multiple, a superficie piana, violacee. La distrofia unguale a livello del pollice, presente in questo paziente, può anch'essa costituire un segno caratteristico di tale affezione. (Per gentile concessione del dottor Robert Swerlick; riproduzione autorizzata.)

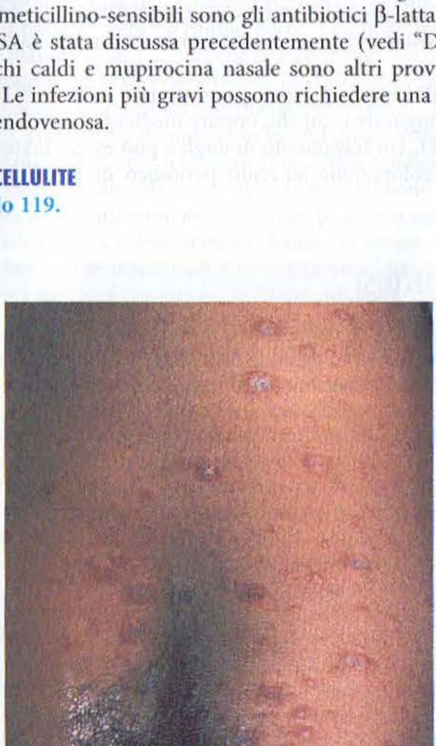


FIGURA 53-6 Pitiriasi rosea. In questo paziente con pitiriasi rosea, chiazze multiple, rotonde e ovalari, eritematose e finemente desquamanti dal caratteristico colore rosa "fiore di pesco" sono distribuite lungo le linee di tensione della cute del tronco.

TABELLA 53-5 INFEZIONI CUTANEE COMUNI

	Caratteristiche cliniche	Agente eziologico	Terapia
Impetigine	Pustole, papule crostose color miele o bolle	*Streptococcus* di gruppo A e *Staphylococcus aureus*	Antibiotici sistemici o topici attivi contro gli stafilococchi
Dermatofitosi	Chiazze desquamative infiammatorie o non infiammatorie di forma anulare; può provocare alopecia; il coinvolgimento inguinale risparmia lo scroto; evidenziazione di ife dopo applicazione di KOH	*Trichophyton*, *Epidermophyton* o *Microsporum*	Azolici topici, griseofulvina, terbinafina o azolici sistemici
Candidosi	Papule e placche infiammatorie con pustole satelliti, frequentemente alle pieghe; può coinvolgere lo scroto; pseudoife dopo applicazione di KOH	*Candida albicans* e altre specie di *Candida*	Nistatina o azolici topici; azolici sistemici nei casi resistenti
Tinea versicolor	Chiazze desquamative iperpigmentate o ipopigmentate sul tronco. Caratteristica coesistenza di ife e spore dopo applicazione di KOH ("spaghetti e polpette")	*Malassezia furfur*	Lozione di solfuro di selenio o azolici topici

DERMATOFITOSI

I dermatofiti sono funghi che infettano la cute, i peli e le unghie e comprendono membri del genere *Trichophyton*, *Microsporum* ed *Epidermophyton*. La tinea corporis, o infezione della cute non ricoperta da peli (cute glabra) può avere un aspetto variabile che dipende dall'estensione della reazione infiammatoria associata (vedi Fig. 52-11). Le infezioni tipiche hanno una morfologia anulare che i pazienti chiamano "tigna". In alcune infezioni possono manifestarsi noduli infiammatori profondi o granulomi, soprattutto nelle infezioni inadeguatamente trattate con glucocorticoidi topici a media-elevata potenza. L'interessamento dell'inguine (tinea cruris) è più frequente nei maschi rispetto alle femmine e si manifesta come un'eruzione eritemato-desquamativa che risparmia lo scroto. L'infezione del piede (tinea pedis) è la più comune infezione da dermatofiti ed è spesso cronica; è caratterizzata da eritema ed edema variabili, desquamazione, prurito e occasionalmente vescicolazione. L'interessamento può essere diffuso o localizzato, ma generalmente viene colpito il quarto spazio interdigitale del piede. L'infezione delle unghie (tinea unguium o onicomicosi) compare in molti pazienti con tinea pedis ed è caratterizzata da opacizzazione e ispessimento delle unghie con presenza di ipercheratosi subungueale. La variante distale-laterale è la più comune. L'onicomicosi subungueale prossimale può essere indizio di infezione da HIV o di altre condizioni di immunodepressione. L'infezione da dermatofiti del cuoio capelluto (tinea capitis) ha assunto proporzioni epidemiche, colpendo principalmente i bambini. È rara negli adulti. Il microrganismo predominante è *T. tonsurans*, che può provocare lesioni infiammatorie o relativamente non infiammatorie, con lieve desquamazione e alopecia diffusa o localizzata. *T. tonsurans* può inoltre causare una dermatosi marcatamente infiammatoria con edema e noduli, chiamata kerion.

La diagnosi di tinea può essere posta tramite coltura di squame cutanee, materiale ungueale o capelli, oppure mediante l'esame microscopico diretto con KOH. Un frammento di unghia può essere inviato per esame istologico con colorazione all'acido periodico di Schiff (*periodic acid Schiff*, PAS).

T DERMATOFITOSI

Per trattare un'infezione da dermatofiti possono essere usate terapie sia topiche sia sistemiche. Il trattamento dipende dalla sede coinvolta e dal tipo di infezione. La terapia topica è generalmente efficace nelle forme limitate di tinea corporis, tinea cruris e tinea pedis. Non è efficace come monoterapia per la tinea capitis e per la tinea unguium. Gli imidazolici topici, i triazolici e le allilamine possono essere efficaci nelle infezioni da dermatofiti, ma la nistatina non è attiva contro i dermatofiti. I farmaci topici vanno generalmente applicati due volte al giorno e il trattamento deve essere continuato fino a una settimana dopo la risoluzione clinica dell'infezione. La tinea pedis spesso richiede tempi di trattamento più lunghi e frequentemente va incontro a recidiva. Possono essere necessari antimicotici orali in caso di tinea pedis o corporis.

Sono necessari antimicotici orali per infezioni dermatofitiche coinvolgenti capelli e unghie e per altre infezioni che non rispondono alla terapia topica. L'eziologia fungina dovrebbe essere confermata dall'esame microscopico diretto o tramite coltura prima che venga prescritto un farmaco antifungino orale. Tutti i farmaci possono essere epatotossici e non dovrebbero essere utilizzati nelle donne durante la gravidanza o durante l'allattamento.

La griseofulvina è l'unico farmaco sistemico approvato negli Stati Uniti per le infezioni da dermatofiti che interessino cute, capelli o unghie. Il dosaggio giornaliero adeguato di griseofulvina, per la maggioranza delle infezioni dermatofitiche, è di 500 mg se micronizzata o 375 mg se ultramicronizzata; va assunta con un pasto ricco di grassi. Dosaggi più alti sono necessari per alcuni casi di tinea pedis e di onicomicosi. La dose giornaliera abituale nell'adulto con tinea capitis è di 1 g se micronizzata o 0,5 g se ultramicronizzata. Le forme di tinea capitis con marcata componente infiammatoria possono portare a esiti cicatriziali e alopecia; questi esiti possono essere prevenuti con la somministrazione di glucocorticoidi per via sistemica o topica. La durata della terapia va da 2 settimane per la tinea corporis non complicata a 8-12 settimane per la tinea capitis o fino a 6-18 mesi per le infezioni ungueali. A causa delle frequenti recidive, la griseofulvina viene utilizzata raramente per le infezioni ungueali. Gli effetti collaterali comuni della griseofulvina includono disturbi gastrointestinali, cefalea e orticaria.

L'itraconazolo e la terbinafina per via orale sono stati approvati per l'onicomicosi. L'itraconazolo viene somministrato quotidianamente (200 mg/die) o in maniera intermittente (200 mg due volte al giorno per una settimana al mese) e deve essere assunto durante i pasti. Le unghie delle mani richiedono 2 mesi di terapia continua o due cicli di terapia intermittente; quelle dei piedi, 3 mesi di terapia continua o tre cicli di terapia intermittente. L'itraconazolo può potenzialmente interagire con altri farmaci che necessitano, per il loro metabolismo, del sistema enzimatico P-450. Anche la terbinafina è efficace nell'onicomicosi (250 mg/die). La terapia con terbinafina ha una durata di 6 settimane nelle infezioni delle unghie delle mani e di 12 settimane nelle infezioni dei piedi. La terbinafina è associata a minori interazioni farmacologiche, ma deve essere posta comunque attenzione nei riguardi dei pazienti che assumono più farmaci.

TINEA VERSICOLOR

La tinea versicolor è causata da un fungo dimorfo non dermatofitico (*Malassezia furfur*), un normale saprofita della cute. La manifestazione dell'infezione è favorita dal calore e dall'umidità. Le lesioni tipiche consistono in macule, papule e chiazze di forma ovalare e desquamanti, concentrate al torace, alle spalle, al dorso e, raramente, al volto o alle parti distali degli arti. Nei soggetti di carnagione scura le lesioni appaiono spesso come aree lievemente eritematose o ipopigmentate, mentre nei soggetti di carnagione chiara assumono un aspetto leggermente iperpigmentato. L'esame con KOH di preparati ottenuti dalle lesioni desquamanti dimostra la confluenza di piccole ife e spore rotondeggianti (con aspetto cosiddetto "a spaghetti e polpette"). Lozioni o shampoo contenenti zolfo, acido salicilico o solfuro di selenio curano l'infezione se utilizzati quotidianamente per 1-2 settimane e poi settimanalmente. Tali preparazioni sono irritanti se lasciate sulla cute per più di 10 minuti; per tale motivo, devono essere accuratamente rimosse con il risciacquo. Anche il trattamento con alcuni antifungini per via orale è efficace, ma essi non garantiscono risultati durevoli e non sono approvati dalla FDA per questa indicazione. Anche itraconazolo e fluconazolo sono stati utilizzati con vari dosaggi e schemi diversi. La griseofulvina non è efficace e la terbinafina non è attiva in maniera affidabile per la tinea versicolor.

CANDIDOSI

La candidosi è un'infezione fungina causata da lieviti appartenenti al medesimo gruppo, le cui manifestazioni possono essere limitate alla cute o diffuse nell'organismo, fino a mettere in pericolo la vita del paziente. L'agente eziologico è di solito *Candida albicans*, ma anche *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* possono essere patogene. Questi microrganismi sono normali saprofiti dell'apparato digerente, ma in talune condizioni (in genere dopo una terapia antibiotica a largo spettro) possono contaminare la cute e diventare patogeni in diverse sedi. Fra gli altri fattori predisponenti sono compresi il diabete mellito, l'intertrigine cronica e un deficit dell'immunità cellulare. La candidosi è un'infezione molto comune negli individui con infezione da HIV (Cap. 182). Spesso vengono interessate le mucose del cavo orale. Le lesioni colpiscono la lingua o la mucosa orale (mughetto) e appaiono come placche biancastre (vedi Fig. 52-12). L'esame microscopico di mate-

riale prelevato per abrasione delle lesioni dimostra la presenza sia delle ife sia dei lieviti. Spesso, in individui portatori di protesi dentarie non perfettamente adattate, si osservano lesioni fissurate e macerate in corrispondenza degli angoli della bocca (perlèche). Tali lesioni possono essere associate a candidosi. Inoltre, le infezioni da *Candida* prediligono le sedi cronicamente umide e macerate, compreso il vallo periungueale (onicolisi e paronichia) e le zone intertriginose. Le lesioni intertriginose appaiono tipicamente edematose, eritematose e desquamanti, con presenza di "pustole satelliti" periferiche. Nei maschi si ha spesso un coinvolgimento del pene e dello scroto, come anche della regione interna delle cosce. A differenza delle infezioni da dermatofiti, la candidosi è frequentemente dolorosa e accompagnata da una marcata risposta infiammatoria. La diagnosi di infezione da *Candida* si basa sul quadro clinico e sulla dimostrazione dei lieviti nei preparati con applicazione di KOH o in coltura.

T CANDIDOSI

Il trattamento di solito richiede la rimozione dei fattori predisponenti (per es., terapia antibiotica o macerazione cronica) e una terapia antifungina appropriata, topica o sistemica. I topici efficaci comprendono la nistatina o gli azolici (miconazolo, clotrimazolo, econazolo o chetoconazolo). La reazione infiammatoria che accompagna l'infezione da *Candida* della cute glabra può essere trattata con un glucocorticoide leggero in lozione o crema (idrocortisone al 2,5%). La terapia sistemica viene di solito riservata ai pazienti immunosoppressi o ai soggetti con malattia cronica o ricorrente che non rispondono a un'appropriata terapia topica. I farmaci orali registrati per il trattamento della candidosi includono itraconazolo e fluconazolo. La nistatina orale è efficace solo per la candidosi del tratto gastrointestinale, poiché non viene assorbita e agisce per contatto. Griseofulvina e terbinafina non sono efficaci.

VERRUCHE

Le verruche sono neoplasie cutanee causate dai virus del papilloma. Sono stati descritti più di 100 tipi diversi di virus del papilloma umano (*human papilloma virus*, HPV). Una verruca tipica, la verruca volgare, è sessile, cupoliforme, di solito di circa un centimetro di diametro. La loro superficie è ipercheratosica e formata da piccole proiezioni filamentose. I papillomavirus che causano la tipica verruca volgare sono responsabili anche delle tipiche verruche plantari, delle verruche piane e delle verruche filiformi delle pieghe cutanee. Le verruche plantari sono endofitiche e sono coperte di cheratina spessa. Il loro appiattimento dimostrerà in genere un nucleo centrale di detriti cheratinizzati ed emorragie puntiformi. Le verruche filiformi si osservano più comunemente sul volto, sul collo e alle pieghe cutanee e si presentano come lesioni papillomatose con base stretta. Le verruche piane sono solo lievemente rilevate e hanno una superficie vellutata e non verrucosa. Prediligono il volto, le braccia e le gambe e spesso si diffondono con la rasatura.

Le lesioni genitali (condilomi acuminati) insorgono come piccoli papillomi che possono crescere sino a formare ampie lesioni fungiformi. Nelle donne possono coinvolgere le grandi e piccole labbra, il perineo o la cute perianale. Anche la mucosa della vagina, dell'uretra e dell'ano può essere coinvolta, come anche l'epitelio della cervice. Negli uomini le lesioni spesso compaiono inizialmente nel solco balanoprepuziale, ma possono essere osservate sul pene, sullo scroto, sulla cute perianale o nell'uretra.

Esiste una consistente evidenza che suggerisce che l'HPV svolga un ruolo nello sviluppo del tumore della cervice uterina e della cute della regione anogenitale (Cap. 93). Gli HPV tipo 16 e 18 sono stati studiati più attentamente e sono i maggiori fattori di rischio per la neoplasia intraepiteliale e per il carcinoma spinocellulare della cervice, dell'ano, della vulva e del pene. Il rischio è più alto nei pazienti immunosoppressi dopo trapianto d'organo e in quelli con infezione da HIV. Recenti evidenze implicano anche altri tipi. L'esame istologico di biopsie effettuate in sedi affette può evidenziare alterazioni associate alle tipiche verruche e/o le caratteristiche tipiche di un carcinoma intraepidermico (malattia di Bowen). Carcinomi a cellule squamose associati a infezioni da HPV sono stati osservati anche in sedi extragenitali (Cap. 83). Queste forme neoplastiche sono di riscontro più frequente nei pazienti immunosoppressi dopo trapianti d'organo. I pazienti in trattamento immunosoppressivo a lungo termine dovrebbero essere controllati periodicamente per lo sviluppo di carcinoma spinocellulare e di altri tumori maligni della cute.

T VERRUCHE

Il trattamento delle verruche, ma non dei condilomi genitali, dovrebbe essere limitato dall'osservazione che la maggioranza di esse risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 anni nei soggetti normali. Esistono molte modalità di trattamento delle verruche, ma nessuna terapia è universalmente efficace. I fattori che influenzano la scelta del trattamento sono la localizzazione delle verruche, la loro estensione, l'età e lo stato immunologico del paziente, nonché la volontà del paziente di essere curato. Forse il metodo più utile e conveniente per trattare le verruche in qualsiasi sede è la crioterapia con azoto liquido. È ugualmente efficace, ma richiede una collaborazione notevolmente maggiore da parte del paziente, l'uso di farmaci cheratolitici come l'acido salicilico in forma di cerotto o soluzione. Per i condilomi genitali l'applicazione ambulatoriale di una soluzione di podofillina è moderatamente efficace, ma può essere associata a marcate reazioni locali. Sono disponibili soluzioni di podofillina purificata e diluita per il trattamento domiciliare. Per il trattamento dei condilomi genitali è stato anche approvato l'utilizzo dell'imiquimod, un farmaco che induce un notevole rilascio di citochine a livello locale. Terapie chirurgiche convenzionali e laser possono essere necessarie per lesioni persistenti. La recidiva di verruche e condilomi è associata comunemente a tutte queste modalità terapeutiche. Un vaccino molto efficace verso alcuni tipi di HPV è stato recentemente registrato dall'FDA e il suo utilizzo probabilmente ridurrà l'incidenza del carcinoma anogenitale e di quello della cervice. Inoltre, solo una piccolissima percentuale di queste lesioni virali, solitamente localizzata in sede anogenitale, è associata a neoplasia.

HERPES SIMPLEX

Vedi capitolo 172.

HERPES ZOSTER

Vedi capitolo 173.

ACNE

ACNE VOLGARE

L'acne volgare è di solito una malattia a risoluzione spontanea tipica degli adolescenti e dei giovani, sebbene forse nel 10-20% degli adulti possa continuare a persistere una qualche forma dell'affezione. Il fattore che permette l'espressione della malattia negli adolescenti è l'aumento della secrezione delle ghiandole sebacee dopo la pubertà. Piccole cisti, denominate *comedoni*, si formano nei follicoli piliferi a causa dell'ostruzione dell'orifizio follicolare da parte di materiale cheratinico e sebo. L'attività dei batteri (*Propionibacterium acnes*) all'interno dei comedoni porta al rilascio di acidi grassi liberi dal sebo, causa l'infiammazione all'interno della cisti ed esita nella rottura della parete della cisti. Si sviluppa una reazione infiammatoria da corpo estraneo come risultato dell'escrezione di detriti grassi e cheratinici dalla cisti.

La caratteristica clinica dell'acne volgare è il comedone, che può essere chiuso (punto bianco) o aperto (punto nero). I comedoni chiusi appaiono come papule biancastre di 1-2 mm che si accentuano quando la cute viene stirata. Essi sono i precursori delle lesioni infiammatorie dell'acne volgare. Il contenuto dei comedoni chiusi non può essere spremuto facilmente. I comedoni aperti, che raramente esitano in lesioni infiammatorie, presentano l'orifizio follicolare dilatato e sono ripieni di detriti lipidici scuri e ossidati che possono essere facilmente spremuti. I comedoni sono solitamente accompagnati da lesioni infiammatorie: papule, pustole o noduli.

Durante l'adolescenza le lesioni iniziali hanno, in genere, le caratteristiche di comedoni lievemente infiammati o non infiammati localizzati alla fronte; con l'evoluzione dell'acne compaiono le lesioni infiammatorie più tipiche alle guance, al naso e al mento (Fig. 53-7). La localizzazione più comune dell'acne è il volto, ma il coinvolgimento del torace e del dorso non è raro. Nel-

FIGURA 53-7 Acne volgare. Un esempio di acne volgare con papule infiammatorie, pustole e comedoni. (Per gentile concessione del dottor Kalman Watsky; riproduzione autorizzata.)

la maggior parte dei casi la malattia rimane lieve e non comporta esiti cicatriziali. In un esiguo numero di pazienti si sviluppano grosse cisti e noduli infiammatori che possono drenare e dare rilevanti esiti cicatriziali. Indipendentemente dalla gravità, l'acne può condizionare la qualità di vita di un paziente. Se adeguatamente trattata, questo effetto può essere solo transitorio. Nel caso dell'acne grave cicatriziale, gli effetti possono essere permanenti e profondi. Un intervento terapeutico precoce nelle forme severe di acne è essenziale.

Fattori esogeni ed endogeni possono modificare l'espressione dell'acne volgare. Lo sfregamento e il traumatismo (da fascia per capelli o sottogola dei caschi sportivi), l'applicazione locale di sostanze comedogene (cosmetici contenenti olio minerale o preparazioni per capelli) o l'esposizione locale cronica ad alcuni composti industriali può indurre o aggravare l'acne. Anche i glucocorticoidi, topici o sistemici, possono indurre l'acne. Altri farmaci sistemici come pillola contraccettiva, litio, isoniazide, steroidi androgeni, alogeni, fenitoina e fenobarbital possono indurre reazioni acneiformi o peggiorare un'acne preesistente. Anche fattori genetici e la sindrome dell'ovaio policistico possono avere un ruolo.

T ACNE VOLGARE

Il trattamento dell'acne volgare è mirato a eliminare i comedoni normalizzando la cheratinizzazione follicolare, a diminuire l'attività delle ghiandole sebacee, a ridurre la quantità di *P. acnes* e a ridurre l'infiammazione. Le forme pauci-infiammatorie di entità lieve o moderata possono rispondere anche alla sola terapia topica. Le zone colpite dall'acne devono essere mantenute pulite utilizzando detergenti per pelli grasse. È da evitare la spremitura manuale delle microcisti, che aggrava di regola l'acne. Alcuni farmaci per uso topico, come acido retinoico, benzoilperossido, acido azelaico, eritromicina (con o senza zinco) o clindamicina, sono utili nelle forme iniziali di acne anche da soli e costituiscono un valido complemento alla terapia sistematica nelle forme più gravi.

I pazienti con acne da moderata a grave con prevalente componente infiammatoria possono trarre beneficio dall'associazione con una terapia antibiotica sistemica come le tetracicline alla dose di 250-500 mg 2 volte al giorno oppure doxiciclina, 100 mg 2 volte al giorno. Anche la minociclina può essere utilizzata. La terapia deve essere prolungata per cicli di 3-4 mesi. Questi antibiotici sembrano esercitare un effetto antinfiammatorio indipendente da quello antibatterico. Pazienti di sesso femminile che non rispondono alla terapia antibiotica possono trarre beneficio da quella ormonale. Infatti, in donne che assumono contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo o norgestrel si osserva un miglioramento dell'acne, mentre ciò non si verifica nei soggetti trattati con placebo.

I pazienti con acne nodulocistica grave insensibile alle terapie discusse in precedenza possono trarre beneficio dalla terapia con un retinoide sintetico, l'isotretinoina. La dose è correlata al peso del paziente e il farmaco è somministrato una volta al giorno per 5-6 mesi. In pazienti appropriatamente selezionati i risultati possono essere eccellenti. Il suo utilizzo è sottoposto a stretto controllo a causa dei possibili gravi effetti collaterali, principalmente la teratogenicità. Inoltre, i pazienti che utilizzano questo farmaco sviluppano un'estrema secchezza cutanea e cheiliti e devono essere tenuti sotto controllo per la comparsa di ipertrigliceridemia. Recentemente è stata anche segnalata una sua associazione a sindromi depressive gravi in alcuni pazienti. Attualmente i prescrittori devono inserire i pazienti che assumono isotretinoina in un programma finalizzato a prevenire la gravidanza e gli effetti collaterali. Queste misure sono imposte per assicurare che chi prescrive il farmaco sia a conoscenza dei rischi dell'isotretinoina, che tutte le pazienti di sesso femminile abbiano eseguito due test di gravidanza risultati negativi prima di iniziare la terapia e un test di gravidanza negativo a ogni prescrizione successiva, che tutti i pazienti siano stati informati dei rischi associati all'isotretinoina.*

ACNE ROSACEA

L'acne rosacea, comunemente indicata come rosacea, è una malattia infiammatoria che colpisce prevalentemente la parte centrale del volto. Sono più frequentemente affetti i soggetti caucasici di derivazione nordeuropea, ma si riscontra anche in pazienti di pelle scura. È quasi esclusiva degli adulti e solo raramente colpisce persone di età <30 anni. La rosacea è più comune nelle femmine, ma i maschi sono colpiti da forme più gravi. È caratterizzata dalla presenza di eritema, teleangectasie e pustole superficiali (Fig. 53-8), ma non sono presenti comedoni. La rosacea solo raramente coinvolge il torace o il dorso.

FIGURA 53-8 Acne rosacea. In questa paziente con acne rosacea sono visibili intenso eritema facciale, teleangectasie, papule diffuse e piccole pustole. (Per gentile concessione del dottor Robert Swerlick; riproduzione autorizzata.)

Esiste un rapporto fra la tendenza all'arrossamento pronunciato del volto e il conseguente sviluppo di acne rosacea. Inizialmente i pazienti con acne rosacea manifestano spesso un'accentuata reazione di arrossamento in risposta al calore, a stimoli emotivi, all'assunzione di alcol, bevande molto calde o cibi speziati. Con la progressione della malattia, il rossore tende a persistere sempre più a lungo, diventando a volte permanente. Su questo quadro di rossore permanente si sovrappongono papule, pustole e teleangectasie. Le forme di acne rosacea a decorso prolungato possono portare a iperplasia del connettivo, specie al naso (rinofima). La rosacea può essere complicata anche da disturbi infiammatori dell'occhio, comprendenti cheratite, blefarite, iridite e calazio ricorrente. Questi problemi oculari rappresentano un pericolo potenziale per la vista e necessitano di una consulenza oftalmologica.

T ACNE ROSACEA

L'acne rosacea può essere trattata per via topica o sistemica. La forma lieve spesso risponde al metronidazolo topico. Forme più gravi della malattia richiedono le tetracicline orali: tetraciclina 250-500 mg 2 volte al giorno, doxiciclina 100 mg 2 volte al giorno o minociclina 50-100 mg 2 volte al giorno per cicli di 1-2 mesi. Le teleangectasie residue possono essere trattate con il laser. I glucocorticoidi topici, soprattutto se ad alta potenza, dovrebbero essere evitati poiché l'applicazione cronica di questi preparati può scatenare la rosacea. La terapia topica non è efficace per le manifestazioni oculari.

MALATTIE CUTANEE E VACCINAZIONE ANTIVAIOLOSA

A causa del rischio potenziale di attacchi bioterroristici con il virus del vaiolo, sono disponibili per la popolazione vaccini antivaiolo, sebbene non siano raccomandati. A causa dell'alta incidenza di effetti collaterali, dopo questa vaccinazione, in caso di anamnesi positiva per alcune malattie tra cui la dermatite atopica, l'eczema, l'acne grave e la psoriasi, questa vaccinazione è controindicata nei pazienti affetti da tali malattie in assenza di un rischio accertato di attacco bioterroristico e di una reale o potenziale esposizione al virus. Nel caso in cui tale esposizione avvenga, infatti, il rischio di infezione con il virus del vaiolo assume un'importanza assai maggiore del rischio di effetti collaterali del vaccino (Cap. 214).

BIBLIOGRAFIA

JAMES WD et al: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*, 10th ed. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2006

WOLFF K, JOHNSON RA: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

WOLFF K et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008

WOLVERTON SE (ed): *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia, Saunders, 2001

* In Italia, una recente disposizione del Ministero della Salute limita la prescrizione al solo specialista dermatologo. [*N.d.C.*]

54 Manifestazioni cutanee di malattie sistemiche

Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

È noto a tutti i medici che sulla cute si possono manifestare i segni di una malattia sistemica. Per tale motivo, nei testi di medicina si trova sempre un capitolo con la descrizione dettagliata delle principali affezioni sistemiche che possono essere identificate da segni cutanei. Il presupposto di base è che il medico sia in grado di riconoscere la malattia e abbia bisogno soltanto di consultare un testo su tale argomento. In realtà, le diagnosi differenziali precise e l'identificazione di queste affezioni sono veramente difficili per i medici non specialisti in dermatologia, in quanto non esperti nel riconoscimento delle lesioni cutanee e delle loro caratteristiche cliniche. Pertanto, in questo capitolo si è deciso di trattare questo particolare argomento di dermatologia non discutendo le singole affezioni, ma descrivendo e discutendo i diversi sintomi e segni clinici che indicano la presenza di tali malattie. Concise diagnosi differenziali verranno formulate per le malattie più importanti, che saranno brevemente discusse e differenziate dalle affezioni più comuni che non rivestono alcun significato nell'ambito delle malattie sistemiche. Queste affezioni comuni, le cui caratteristiche sono riportate nelle tabelle del capitolo, vanno sempre escluse ogni qualvolta si considerino le malattie più importanti. Per una trattazione dettagliata delle singole malattie il lettore è rinviato alla consultazione di un testo specifico di dermatologia.

LESIONI CUTANEE PAPULOSQUAMOSE

(Tab. 54-1) Un'eruzione viene definita *papulosquamosa* quando è caratterizzata da lesioni rilevate, ovvero papule (<1 cm) o placche (>1 cm), associate a desquamazione. Le più comuni malattie papulosquamose – *psoriasi, tigna, pitiriasi rosea* e *lichen planus* – sono affezioni cutanee primitive (Cap. 53). Quando le lesioni tipiche della psoriasi si associano ad artrite, va presa in considerazione la possibilità di un'artrite psoriasica o la presenza della *malattia di Reiter*: indirizza verso quest'ultima forma il rilievo anamnestico di ulcere del cavo orale, congiuntivite, uveite e/o uretrite. Il litio, i beta-bloccanti, le infezioni da virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency virus*, HIV) e da streptococco e una rapida riduzione delle dosi dei glucocorticoidi sistemici possono esacerbare la psoriasi.

Ogni qualvolta viene posta la diagnosi di pitiriasi rosea o di lichen planus, è importante considerare i farmaci eventualmente assunti dal paziente, in quanto l'eruzione può essere risolta semplicemente interrompendo la somministrazione del farmaco in questione. Eruzioni simili alla pitiriasi rosea dovute ai farmaci si osservano molto comunemente con i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, i sali d'oro e il metronidazolo, mentre i farmaci che possono provocare un'eruzione lichenoide comprendono i tiazidici, gli antimalarici, i sali d'oro, la chinidina, le fenotiazine, le sulfoniluree e gli ACE-inibitori. In alcune popolazioni c'è una maggiore incidenza di infezioni da virus dell'epatite C nei pazienti con lichen planus.

TABELLA 54-1 CAUSE SELEZIONATE DI LESIONI CUTANEE PAPULOSQUAMOSE

1. Malattie cutanee primitive
   a. Psoriasi[a]
   b. Tigna[a]
   c. Pitiriasi rosea[a]
   d. Lichen planus[a]
   e. Parapsoriasi
   f. Malattia di Bowen (carcinoma *in situ* a cellule squamose)[b]
2. Farmaci
3. Malattie sistemiche
   a. Lupus eritematoso[c]
   b. Linfoma cutaneo a cellule T
   c. Sifilide secondaria
   d. Malattia di Reiter
   e. Sarcoidosi[d]

[a] Trattata in dettaglio nel Capitolo 53.
[b] Associata a esposizione solare cronica e a esposizione all'arsenico.
[c] Vedi anche "Lesioni di colore rosso" nel paragrafo "Lesioni cutanee papulonodulari".
[d] Vedi anche "Lesioni di colore rosso-bruno" nel paragafo "Lesioni cutanee papulonodulari".

Nelle fasi iniziali il *linfoma cutaneo a cellule T* (*cutaneus T cell lymphoma*, CTCL) può essere confuso con un eczema o con la psoriasi, ma spesso non risponde alla terapia appropriata di queste malattie infiammatorie. Il CTCL può svilupparsi nel contesto delle lesioni della parapsoriasi a grandi placche e questo fenomeno si manifesta con un ispessimento delle lesioni. La diagnosi di CTCL si fonda sul reperto istologico, alla biopsia cutanea, di linfociti T atipici accumulati nell'epidermide e nel derma. Con la progressione della malattia possono comparire tumori cutanei e l'interessamento dei linfonodi.

Nella *sifilide secondaria* si osservano papule di colore rosso-bruno diffuse e con sottile desquamazione. L'eruzione colpisce spesso le palme delle mani e le piante dei piedi e può assomigliare alla pitiriasi rosea. Gli elementi clinici associati sono utili per la formulazione della diagnosi e comprendono placche anulari al volto, alopecia non cicatriziale, condilomi piani (a larga base d'impianto e mollicci), placche mucose e, inoltre, linfoadenopatia, malessere generale, febbre, cefalea e mialgie. L'intervallo fra la comparsa del sifiloma primario e il secondo stadio è, solitamente, di 4-8 settimane e si osserva la risoluzione spontanea senza alcuna terapia specifica.

ERITRODERMIA

(Tab. 54-2) Si utilizza il termine *eritrodermia* quando la maggior parte della superficie cutanea assume un aspetto eritematoso (di colore rossastro). Vi si possono associare desquamazione, erosioni o pustole, come pure caduta dei capelli e delle unghie. Le possibili manifestazioni sistemiche comprendono febbre, brividi, ipotermia, linfoadenopatia reattiva, edema periferico, ipoalbuminemia, aumentata perdita di acqua attraverso l'epidermide e insufficienza cardiaca ad alta portata. Le principali cause di eritrodermia sono: 1) malattie dermatologiche come psoriasi e dermatite (Tab. 54-3); 2) farmaci; 3) malattie sistemiche, più frequentemente il linfoma cutaneo T-cellulare; 4) cause idiopatiche. Nei primi tre gruppi possono essere utili per la diagnosi la sede e la descrizione delle lesioni iniziali che precedono la comparsa dell'eritrodermia. Per esempio, il dato anamnestico di placche eritematose e desquamanti sui gomiti e sulle ginocchia indirizza verso la psoriasi. È altrettanto importante esaminare con attenzione la cute per valutare la migrazione dell'eritema e le alterazioni secondarie associate, quali pustole ed erosioni. Gettate migranti di eritema costellato di pustole superficiali si osservano nella *psoriasi pustolosa*.

L'eritrodermia da farmaci (dermatite esfoliativa) può iniziare come un esantema (morbilliforme) (Cap. 56) o come un eritema generalizzato. Un'ampia varietà di farmaci può produrre eritrodermia, e tra questi le penicilline, le sulfonamidi, la carbamazepina, la fenitoina, i sali d'oro, l'allopurinolo e la zalcitabina. Febbre ed eosinofilia periferica accompagnano spesso l'eruzione e possono anche manifestarsi edema del volto, epatite e glomerulonefrite interstiziale allergica; questa associazione è spesso definita come *reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici* (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Oltre a ciò, le reazioni agli anticonvulsivanti possono condurre a una sindrome pseudolinfomatosa (con linfoadenopatia e linfociti atipici circolanti), mentre le reazioni ad allopurinolo possono essere accompagnate da sanguinamento gastrointestinale.

La neoplasia maligna più comunemente associata a eritrodermia è il CTCL; in alcune casistiche, fino al 25% dei casi di eritrodermia era dovuto a CTCL. L'eritrodermia può svilupparsi da placche e tumori isolati, ma più comunemente è presente durante tutto il decorso della malattia (sindrome di Sézary). Nella sindrome di Sézary vi sono linfociti T atipici in circolo, con prurito e linfoadenopatia. Nei casi di eritrodermia idiopatica è necessario un follow-up longitudinale per controllare l'eventuale insorgenza di un CTCL. Sono stati riportati casi isolati di eritrodermia secondaria a tumori solidi del polmone, del fegato, della prostata, della tiroide e del colon, generalmente in uno stadio avanzato di malattia.

TABELLA 54-2 CAUSE DI ERITRODERMIA

1. Malattie cutanee primarie
   a. Psoriasi[a]
   b. Dermatite (atopica, da contatto, seborroica, da stasi)[a]
   c. Pitiriasi rubra pilaris
2. Farmaci
3. Malattie sistemiche
   a. Linfoma cutaneo a cellule T
   b. Linfomi
4. Cause idiopatiche

[a] Trattata in dettaglio nel capitolo 53.

TABELLA 54-3 ERITRODERMIA (AFFEZIONI CUTANEE PRIMITIVE)

	Lesioni iniziali	Localizzazione delle lesioni iniziali	Altri reperti	Mezzi diagnostici	Terapia
Psoriasi[a]	Colore roseo-rossastro, desquamazione argentea, nettamente demarcate	Gomiti, ginocchia, cuoio capelluto, regione presacrale	Distrofia ungueale, artrite, pustole	Biopsia cutanea	Glucocorticoidi topici, vitamina D; UV-B (a banda stretta); retinoidi orali e/o PUVA; MTX, ciclosporina, anti-TNF
Dermatite[a] atopica	Acuta: eritema, desquamazione fine, croste, margini indistinti\Cronica: lichenificazione (accentuazione dei solchi cutanei)	Cavi antecubitale e popliteo, collo, mani	Prurito Anamnesi familiare di manifestazioni atopiche, comprese asma, rinite o congiuntivite allergica e dermatite atopica Escludere infezioni secondarie da *Staphylococcus aureus* Escludere una dermatite irritativa da contatto sovrapposta	Biopsia cutanea	Glucocorticoidi per uso topico, tacrolimus, pimecrolimus catrame e antipruriginosi; antistaminici orali, impacchi umidi; UV-B più o meno UV-A; PUVA; glucocorticoidi per uso orale o intramuscolare; MTX; ciclosporina Antibiotici topici o orali
Dermatite da contatto locale	Locale: Eritema, formazione di croste, vescicole e bolle	Dipende dal fattore lesivo	Irritativa: esordio spesso entro poche ore Allergica: ipersensibilità ritardata; latenza di 48 ore	Prove allergologiche	Rimuovere la sostanza irritante o l'allergene; glucocorticoidi per uso topico; antistaminici per os; glucocorticoidi per uso orale o intramuscolare
	Sistemica: Eritema, desquamazione fine, lesioni crostose	Generalizzata	Il paziente presenta un'anamnesi di dermatite allergica da contatto dovuta alla somministrazione di un farmaco per uso topico e successivamente alla somministrazione per via sistemica di un farmaco strutturalmente correlato, per esempio etilendiamina (per via topica) e aminofillina (per via endovenosa)	Prove allergometriche	La stessa della varietà localizzata
Dermatite da stasi (con autosensibilizzazione):	Eritema, formazione di croste, escoriazioni	Arti inferiori	Prurito, edema agli arti inferiori Anamnesi di ulcere venose, tromboflebite e/o cellulite Escludere una cellulite Escludere una dermatite da contatto sovrapposta, per esempio da neomicina per via topica	Biopsia cutanea	Glucocorticoidi per uso topico; impacchi umidi; sopraelevazione delle gambe; calze a compressione graduata
Dermatite seborroica (rara)	Colore roseo-rossastro, desquamazione untuosa	Cuoio capelluto, pieghe nasolabiali, sopracciglia, zone intertriginose	Acutizzazione con lo stress, infezione da HIV Associata alla malattia di Parkinson	Biopsia cutanea	Glucocorticoidi e imidazolici per uso topico
Pitiriasi rubra pilaris	Colore arancio-rossastro, lesioni perifollicolari, papule	Generalizzata, con zone di cute indenne, tipicamente "saltate" dalla malattia	Cheratodermia palmoplantare di tipo ceroso Escludere un linfoma cutaneo a cellule T	Biopsia cutanea	Isotretinoina o acitretina; metotrexato

[a] Trattata in dettaglio nel capitolo 53.
MTX, metotrexato; PUVA, psoraleni più raggi ultravioletti A; UV-A, raggi ultravioletti A; UV-B, raggi ultravioletti B.

ALOPECIA

(Tab. 54-4) Le due forme principali di alopecia sono la forma cicatriziale e quella non cicatriziale. L'*alopecia cicatriziale* si associa a fibrosi, infiammazione e perdita dei follicoli piliferi. Il cuoio capelluto appare liscio, con riduzione del numero di orifizi follicolari; in alcuni casi, però, le alterazioni sono evidenziabili solo all'esame istologico di campioni bioptici prelevati nelle zone alopeciche. Nell'*alopecia non cicatriziale* viene perso il fusto del pelo, mentre i follicoli piliferi sono integri; di qui la natura reversibile dell'alopecia non cicatriziale.

Le più comuni cause di alopecia non cicatriziale sono il *telogen effluvium*, l'*alopecia androgenetica*, l'*alopecia areata*, la *tinea capitis* e alcune forme di *alopecia traumatica* (Tab. 54-5). Nelle donne con alopecia androgenetica si osserva un aumento dei livelli plasmatici di androgeni dovuto a una disfunzione dell'ovaio o del surrene. Quando si manifestano altri segni di virilizzazione, come abbassamento del tono della voce e ingrossamento del clitoride, va considerata la possibilità di un tumore ovarico o surrenale.

L'esposizione a diversi farmaci può provocare la perdita dei capelli, di solito inducendo un telogen effluvium. Fa eccezione l'anagen effluvium (caduta dei capelli in fase di crescita) che si osserva nella somministrazione di antimitotici come la daunorubicina. L'alopecia rappresenta un effetto collaterale dei seguenti farmaci: warfarin, eparina, propiltiouracile, carbimazolo, vitamina A, isotretinoina, acitretina, litio, beta-bloccanti, colchicina e amfetamine. Fortunatamente, la sospensione dell'agente lesivo è seguita dalla ricrescita spontanea.

TABELLA 54-4 CAUSE DI ALOPECIA

I. Alopecia non cicatriziale
  A. Malattie cutanee primitive
    1. Telogen effluvium
    2. Alopecia androgenetica
    3. Alopecia areata
    4. Tinea capitis
    5. Alopecia traumatica[a]
  B. Farmaci
  C. Malattie sistemiche
    1. Lupus eritematoso
    2. Sifilide secondaria
    3. Ipotiroidismo
    4. Ipertiroidismo
    5. Ipopituitarismo
    6. Deficit di proteine, ferro, biotina e zinco II.
II. Alopecia cicatriziale
  A. Malattie cutanee primitive
    1. Lupus eritematoso cutaneo (discoide cronico) (LEC)
    2. Lichen planus
    3. Follicolite decalvante
    4. Sclerodermia lineare (morfea)
    5. Alopecia cicatriziale centrifuga centrale
  B. Malattie sistemiche
    1. Lupus eritematoso sistemico (LES)
    2. Sarcoidosi
    3. Metastasi cutanee

[a] Più spesso pazienti con tricotillomania, alopecia da trazione.

TABELLA 54-5 ALOPECIA NON CICATRIZIALE (AFFEZIONI CUTANEE PRIMITIVE)

	Caratteristiche cliniche	Patogenesi	Terapia
Telogen effluvium	Caduta diffusa di capelli normali Fa seguito a uno stress imponente (febbre elevata, gravi infezioni) o ad alterazioni ormonali (per es., *postpartum*) Reversibile senza trattamento	A causa dello stress i cicli di crescita di ciascun capello, normalmente asincroni fra loro, diventano sincroni; pertanto, molti capelli in fase di crescita (anagen) passano simultaneamente nella fase di caduta (telogen)	Osservazione; sospensione di ogni farmaco che annoveri l'alopecia tra i suoi effetti collaterali; esclusione di cause metaboliche sottostanti, come per esempio l'ipotiroidismo o l'ipertiroidismo
Alopecia androgenetica (distribuzione maschile; distribuzione femminile)	Miniaturizzazione dei capelli lungo la linea mediana del cuoio capelluto Arretramento del margine anteriore dei capelli negli uomini e talvolta nelle donne	Aumentata sensibilità dei capelli colpiti agli effetti del testosterone Aumento dei livelli plasmatici di androgeni (di origine ovarica o surrenale)	Se non vi sono evidenze di iperandrogenismo, minoxidil per uso topico; finasteride[a], trapianto di capelli
Alopecia areata	Zone alopeciche circolari, ben circoscritte, con diametro di 2-5 cm Nelle forme estese, confluenza delle lesioni e/o interessamento di altre superfici pilifere del corpo Alterazioni ungueali	Il centro germinativo dei follicoli piliferi è circondato da linfociti T Malattie occasionalmente associate: ipertiroidismo, ipotiroidismo, vitiligine, sindrome di Down	Antralina per uso topico; glucocorticoidi intralesionali; sensibilizzanti da contatto per uso topico
Tigna	Varia da forme desquamanti con minima perdita di capelli a chiazze con "punti neri" (capelli spezzati) fino a placche con pustole (cherion)	Invasione dei capelli da parte di dermatofiti, molto spesso *Trichophyton tonsurans*	Griseofulvina orale o terbinafina, più shampoo con chetoconazolo; esame degli altri componenti della famiglia
Alopecia traumatica[b]	Capelli spezzati Profilo irregolare	Trazione con arricciatori, nastri di gomma, lacci Esposizione al calore o a sostanze chimiche (per es., per stirare i capelli) Estirpazione (tricotillomania)	Sospensione dei trattamenti estetici o chimici che danneggiano i capelli; la tricotillomania può richiedere a fini diagnostici il taglio dei capelli e l'osservazione di peli tagliati o la biopsia, seguiti da psicoterapia

[a] Farmaco attualmente approvato dalla FDA per il trattamento dei maschi.
[b] Può essere anche cicatriziale.

Meno comunemente, l'alopecia non cicatriziale è associata a *lupus eritematoso* e *sifilide secondaria*. Nel lupus eritematoso sistemico vi sono due forme di alopecia: la prima è di tipo cicatriziale, secondaria a lesioni discoidi (vedi oltre), l'altra di tipo non cicatriziale. Quest'ultima forma può essere diffusa e interessare l'intero cuoio capelluto, oppure può essere localizzata alla parte frontale, dove molti capelli appaiono corti ("capelli lupici"). Chiazze di alopecia scarsamente circoscritte, con aspetto "invecchiato" dei capelli, sono tipiche della sifilide al secondo stadio. L'assottigliamento diffuso dei capelli è associato anche a ipotiroidismo e ipertiroidismo (Tab. 54-4).

L'alopecia cicatriziale è più spesso l'esito di una malattia cutanea primitiva come il *lichen planus*, le *follicoliti decalvanti*, il *lupus cutaneo cronico* (*discoide*) o la *sclerodermia* (*morfea*) *lineare* piuttosto che il segno di una malattia sistemica. Sebbene le lesioni cicatriziali del *lupus discoide* si possano osservare anche in soggetti affetti da lupus sistemico, nella maggior parte dei casi il processo patologico è limitato alla cute. Fra le cause meno comuni di alopecia cicatriziale sono comprese la *sarcoidosi* (vedi oltre, "Lesioni cutanee papulonodulari") e le *metastasi cutanee*.

Nelle fasi iniziali del lupus discoide, del lichen planus e della follicolite decalvante l'alopecia è presente in aree circoscritte. La fibrosi e la successiva scomparsa dei follicoli si osservano soprattutto al centro delle singole lesioni, mentre nelle porzioni periferiche prevale il processo infiammatorio. Nel lupus discoide le zone di flogosi attiva appaiono eritematose e desquamanti, mentre le sedi di pregressa flogosi si mostrano spesso ipopigmentate con un alone di iperpigmentazione. Nel lichen planus le papule perifollicolari periferiche appaiono solitamente di colore violaceo. L'esame completo della cute e della mucosa orale, associato alla biopsia e all'immunofluorescenza diretta, è utile nel differenziare queste due patologie. Nella follicolite decalvante le lesioni periferiche attive consistono in pustole follicolari. Questi pazienti possono sviluppare un'artrite reattiva.

LESIONI CUTANEE FIGURATE

(Tab. 54-6) Nelle *eruzioni figurate* le lesioni si dispongono a formare anelli e archi che di solito sono eritematosi, ma possono essere del colore della cute o bruni. Più spesso esse sono dovute a malattie cutanee primitive come la *tigna*, l'*orticaria*, l'*eritema anulare centrifugo* e i *granulomi anulari* (Capp. 53 e 55). Una malattia sistemica può essere all'origine di un secondo meno comune gruppo di eritemi anulari migranti. Tra questi l'*erythema gyratum repens*, l'*eritema migrante*, l'*eritema marginato* e l'*eritema migratorio necrolitico*.

Nell'*erythema gyratum repens* si osservano numerose lesioni ondulate e archi concentrici mobili che ricordano le venature del legno. In un paziente con questo genere di eruzione, va accertata assolutamente la presenza di una neoplasia maligna di base. L'eritema migrante rappresenta la manifestazione cutanea della malattia di Lyme, causata da una spirocheta, *Borrelia burgdorferi*. Nella fase iniziale (dopo 3-30 giorni dal morso della zecca) si osserva di solito una singola lesione anulare che si può espandere fino a superare i 10 cm di diametro. Dopo diversi giorni, in quasi la metà dei pazienti compaiono lesioni eritematose multiple, più piccole, in sedi distanti dalla puntura. Si associano febbre, cefalea, mialgie, fotofobia, artralgie ed esantema alle guance. L'eritema marginato si osserva nella febbre reumatica e interessa soprattutto il tronco. Le lesioni si presentano di colore roseo-rossastro, appiattite o leggermente rilevate, a carattere transitorio.

Vi sono altre malattie cutanee che si presentano come eruzioni anulari, ma che mancano di una chiara componente migrante. Gli esempi comprendono il *CLCL*, il *lupus cutaneo subacuto*, la *sifilide secondaria* e la *sarcoidosi* (vedi oltre, "Lesioni cutanee papulonodulari").

ACNE

(Tab. 54-7). Oltre all'*acne volgare* e alla *rosacea*, le due principali forme di acne (Cap. 53), esistono farmaci e malattie sistemiche che possono determinare eruzioni acneiformi (Tab. 54-7).

TABELLA 54-6 CAUSE DI LESIONI CUTANEE FIGURATE

I. Malattie cutanee primitive
  A. Tigna
  B. Orticaria (≥90% dei casi)
  C. Eritema anulare centrifugo
  D. Granuloma anulare
  E. Psoriasi
II. Malattie sistemiche
  A. Lesioni cutanee migranti
    1. Eritema migrante
    2. Orticaria (≤10% dei casi)
    3. Eritema giratum repens
    4. Eritema marginato
    5. Psoriasi pustolosa
    6. Eritema necrolitico migrante (sindrome da glucagonoma)[a]
  B. Lesioni cutanee non migranti
    1. Sarcoidosi
    2. Lupus eritematoso subacuto
    3. Sifilide secondaria
    4. Linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide)

[a] Eritema migrante con erosioni; predilige le estremità inferiori e l'area della cintura.

TABELLA 54-7 CAUSE DI ERUZIONI ACNEIFORMI

I. Malattie cutanee primitive
- A. Acne volgare
- B. Acne rosacea

II. Farmaci, per esempio steroidi anabolizzanti, glucocorticoidi, litio, ioduri, inibitori di EGFR

III. Malattie sistemiche
- A. Aumentata produzione di androgeni
  - 1. Di origine surrenale, per esempio nella malattia di Cushing, nel deficit di 21-idrossilasi
  - 2. Di origine ovarica, per esempio nella sindrome dell'ovaio policistico
- B. Criptococcosi disseminata
- C. Funghi dimorfi
- D. Malattia di Behçet

EGFR, recettore per il fattore di crescita dell'epidermide.

I pazienti affetti da *sindrome da carcinoide* possono avere episodi di arrossamento acuto del volto, del collo e talvolta del tronco. Le conseguenti alterazioni cutanee del viso, in particolare le telangectasie, mimano l'aspetto clinico dell'acne rosacea.

LESIONI PUSTOLOSE

Le *eruzioni acneiformi* (vedi sopra, "Acne") e le *follicoliti* rappresentano le più comuni dermatosi pustolose. Un importante aspetto diagnostico nella valutazione delle pustole follicolari è la determinazione dell'agente patogeno associato, per esempio la normale flora batterica, *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* (follicoliti "da sauna"), *Malassezia*, dermatofiti (granuloma di Majocchi). Forme non infettive di follicolite includono le follicoliti eosinofile associate all'HIV e le follicoliti secondarie a farmaci come i glucocorticoidi e il litio. La somministrazione di alte dosi di glucocorticoidi per os può provocare un'eruzione diffusa di pustole follicolari a livello del tronco, caratterizzata dalla presenza di lesioni allo stesso stadio evolutivo. Riguardo alle malattie sistemiche sottostanti, le pustole non follicolari sono una componente caratteristica della psoriasi pustolosa e possono essere osservate in associazione con emboli settici di origine batterica o fungina (vedi oltre, "Porpora").

TELEANGECTASIE

(Tab. 54-8) Per distinguere i vari tipi di teleangectasie è importante esaminare la forma e la configurazione dei vasi sanguigni dilatati. Le *teleangectasie lineari* si osservano sul volto di pazienti affetti da *dermatiti attiniche* e da *acne rosacea* e sulle gambe di soggetti con *ipertensione venosa* e *teleangectasia essenziale*. Teleangectasie lineari sono presenti anche nei pazienti affetti da una forma insolita di *mastocitosi* (teleangectasia macularis eruptiva perstans) e nella *sindrome da carcinoide* (vedi sopra, "Acne"). Infine, le teleangectasie lineari si ritrovano nelle zone di flogosi cutanea all'interno, per esempio, delle lesioni del lupus discoide.

TABELLA 54-8 CAUSE DI TELEANGECTASIE

I. Malattie cutanee primitive	II. Malattie sistemiche
A. Teleangectasie lineari	A. Teleangectasie lineari
1. Acne rosacea	1. Carcinoide
2. Lesioni attiniche	2. Atassia-teleangectasia
3. Ipertensione venosa	3. Mastocitosi
4. Teleangectasia essenziale	B. Poichilodermia
5. Carcinoma basocellulare	1. Dermatomiosite
B. Poichilodermia	2. Linfoma cutaneo a cellule T
1. Radiazioni ionizzanti[a]	3. Xeroderma pigmentoso
2. Poichilodermia vascolare atrofizzante	C. Teleangectasie a zerbino
	1. Sclerodermia
C. Spider nevi	D. Teleangectasie periungueali
1. Idiopatici	1. Lupus eritematoso
2. Gravidici	2. Sclerodermia
	3. Dermatomiosite
	4. Teleangectasia emorragica ereditaria
	E. Teleangectasie papulari
	1. Teleangectasia emorragica ereditaria
	F. Spider nevi
	1. Cirrosi epatica

[a] Attualmente si osservano con minore frequenza.

Poichilodermia è il termine utilizzato per descrivere una chiazza di cute con: 1) ipo- e iperpigmentazione reticolare; 2) assottigliamento secondario ad atrofia dell'epidermide; 3) teleangectasie. La poichilodermia non costituisce un'entità patologica a se stante, ma si osserva, sebbene sempre meno frequentemente, nelle lesioni da *radiazioni ionizzanti*, così come in pazienti affetti da malattie immunitarie del tessuto connettivo, principalmente *dermatomiosite*, e rare genodermatosi (per es., sindrome di Kindler).

Nella *sclerodermia* i vasi sanguigni dilatati mostrano un'unica configurazione e vengono indicati come *teleangectasie a zerbino* (o *a rete*). Le lesioni appaiono come ampie macule, con diametro di 2-7 mm, talvolta anche più larghe, di forma ovalare o poligonale; il colore eritematoso può essere uniforme oppure dovuto a fini teleangectasie. Le localizzazioni più frequenti delle teleangectasie a zerbino sono il volto, la mucosa orale e le mani, cioè le sedi periferiche soggette a ischemia intermittente. La sindrome CREST (calcinosi cutanea, fenomeno di Raynaud, alterazioni della motilità esofagea, sclerodattilia e teleangectasie), variante di sclerodermia (Cap. 316), ha un decorso cronico e presenta anticorpi anticentromero. Le telangectasie a zerbino rappresentano un segno importante nella diagnosi della sindrome CREST e della sclerodermia sistemica, anche perché possono costituire il solo reperto obiettivo cutaneo.

Le *teleangectasie periungueali* sono un segno patognomonico delle tre principali malattie autoimmunitarie connettivali: *lupus eritematoso, sclerodermia* e *dermatomiosite*. Sono facilmente osservabili a occhio nudo e si manifestano in almeno due terzi dei casi. Sia nella dermatomiosite sia nel lupus compare un eritema alle pliche ungueali e nella dermatomiosite l'eritema si accompagna spesso a un aspetto "a raggiera" delle cuticole e a dolorabilità dei polpastrelli. Nei pazienti affetti da lupus i vasi sanguigni delle pliche ungueali, esaminati con una lente a 10 ingrandimenti, appaiono tortuosi, con aspetto "glomerulare", mentre nella sclerodermia e nella dermatomiosite si nota la perdita di anse capillari e quelle residue appaiono notevolmente dilatate.

Nella *teleangectasia emorragica ereditaria* (malattia di Osler-Rendu-Weber) le lesioni compaiono in età adulta e si osservano più frequentemente sulle mucose, sul volto, sulle parti distali degli arti e in sede subungueale. Le teleangectasie rappresentano malformazioni arterovenose della microcircolazione del derma, appaiono di colore rosso scuro e, di solito, sono leggermente rilevate. Distendendo la cute al di sopra di una singola lesione, si osserva un punto eccentrico con ramificazioni a raggiera. Sebbene l'interessamento sistemico sia variabile, i sintomi principali sono le epistassi ricorrenti e le emorragie gastrointestinali. La malattia si trasmette come carattere autosomico dominante (mutazioni a livello del gene per l'activina, recettore simil-chinasi 1). Il fatto che queste teleangectasie siano, in realtà, malformazioni arterovenose rende ragione della loro tendenza al sanguinamento.

IPOPIGMENTAZIONE

(Tab. 54-9) L'ipopigmentazione è un'affezione a carattere diffuso o localizzato. Un esempio classico di ipopigmentazione *diffusa* è l'*albinismo oculocutaneo* (*oculocutaneous albinism*, OCA). Le forme più comuni sono dovute a mutazioni del gene della tirosinasi (tipo I) o del gene *P* (tipo II); alcuni pazienti con OCA di tipo IA sono totalmente privi dell'attività enzimatica. Alla nascita, forme differenti di OCA possono apparire simili, come quelle caratterizzate da capelli bianchi, occhi grigio-blu e cute di colore roseo-biancastro. Tuttavia, i pazienti privi di attività tirosinasica conservano questo fenotipo, mentre quelli con mutazioni o ridotta attività del gene P assumono, con la crescita, un certo grado di pigmentazione degli occhi, dei capelli e della cute. Il grado di formazione del pigmento è in funzione delle caratteristiche razziali, ma l'aspetto ipopigmentato è immediatamente evidente nel confronto con i familiari di primo grado. I reperti dell'OCA sono correlati al grado di ipopigmentazione e comprendono riduzione dell'acuità visiva, nistagmo, fotofobia e perdita della normale visione binoculare.

La diagnosi differenziale delle ipomelanosi localizzate comprende le seguenti malattie cutanee primitive: *ipomelanosi guttata idiopatica, ipopigmentazione postinfiammatoria, pitiriasi versicolor, leucodermia da agenti chimici, nevo acromico* (vedi oltre) e *piebaldismo* (Tab. 54-9). In questo gruppo di malattie le aree interessate presentano macule o chiazze in cui la pigmentazione è ridotta o assente. Nei pazienti con vitiligine è aumentata l'incidenza di varie malattie autoimmunitarie, compresi l'ipotiroidismo, la malattia di Graves, l'anemia perniciosa, la malattia di Addison, l'uveite, l'alopecia areata, la candidosi mucocutanea e le sindromi autoimmunitarie polighiandolari (tipi I, II). Le malattie della tiroide sono quelle più spesso associate alla vitiligine, con un'incidenza fino al 30%. È frequente il riscon-

TABELLA 54-9 CAUSE DI IPOPIGMENTAZIONE

I. Malattie cutanee primitive
  A. Diffuse
    1. Vitiligine generalizzata[a]
  B. Localizzate
    1. Ipomelanosi guttata idiopatica
    2. Esiti di processi infiammatori
    3. Pityriasis versicolor
    4. Vitiligine
    5. Leucodermie da agenti chimici
    6. Nevo acromico
    7. Piebaldismo
II. Malattie sistemiche
  A. Diffuse
    1. Albinismo oculocutaneo[b]
      a. Sindrome di Hermansky-Pudlak[c]
      b. Sindrome di Chédiak-Higashi[d]
    2. Fenilchetonuria
    3. Omocistinuria
  B. Localizzate
    1. Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada
    2. Sclerodermia
    3. Leucodermia associata a melanoma
    4. Sclerosi tuberosa
    5. Ipomelanosi di Ito/mosaicismo
    6. Incontinentia pigmenti (stadio IV)
    7. Sarcoidosi
    8. Lebbra tubercoloide e indeterminata
    9. Linfoma cutaneo a cellule T
    10. Oncocerosi

[a] Assenza di melanociti.
[b] Normale numero di melanociti.
[c] Deficit di accumulo delle piastrine e broncopneumopatia restrittiva secondaria a depositi di materiale simil-ceroso; una forma è dovuta a mutazioni della subunità β della proteina adattatrice.
[d] Granuli lisosomiali giganti e infezioni ricorrenti.

tro di autoanticorpi circolanti e quelli più comuni sono gli anticorpi antitireoglobulina, antimicrosomiali e anticorpi contro il recettore dell'ormone tiroide-stimolante.

In un paziente con i reperti cutanei tipici della vitiligine vanno prese in considerazione quattro malattie sistemiche: la *sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada*, la *sclerodermia* l'*oncocercosi* e la *leucodermia associata a melanoma*. Un precedente anamnestico di meningite asettica, uveite non traumatica, acufeni, sordità e/o disacusia indirizza la diagnosi verso la sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada. In questi pazienti le sedi più frequenti di ipopigmentazione sono il volto e il cuoio capelluto. La leucodermia simile alla vitiligine che si osserva nei pazienti affetti da sclerodermia presenta una certa somiglianza clinica con la vitiligine idiopatica in fase di ripigmentazione post-trattamento; ovvero, nell'ambito delle aree depigmentate si notano macule perifollicolari di pigmentazione normale. L'eziopatogenesi di questa leucodermia è sconosciuta. Nelle aree interessate non vi sono segni di infiammazione; tuttavia, la leucodermia si può risolvere se la malattia connettivale che ne è alla base diventa inattiva. A differenza della vitiligine idiopatica, la leucodermia associata a melanoma inizia spesso sul tronco e la sua comparsa deve sollecitare la ricerca di metastasi. Si vede anche nei pazienti sottoposti a immunoterapia per melanoma, con linfociti T citotossici che probabilmente riconoscono antigeni di superficie comuni alle cellule del melanoma e ai melanociti.

Ci sono due malattie sistemiche (neurocrisopatie) nelle quali sulla cute si può riscontrare il piebaldismo (Tab. 54-10). Si tratta della *sindrome di Shah-Waardenburg* e della *sindrome di Waardenburg*. Una possibile spiegazione di queste due affezioni è l'anomalia di migrazione embrionale o la sopravvivenza di due elementi cellulari originati dalla cresta neurale: i melanociti e le cellule gangliari del plesso mioenterico (che porta alla malattia di Hirschsprung in corso di sindrome di Shah-Waardenburg) o cellule del nervo acustico (sindrome di Waardenburg). Quest'ultima è caratterizzata, oltre che dalla leucomelanodermia, da sordità neurosensitiva congenita, distopia delle commissure palpebrali (spostamento laterale delle commissure palpebrali mediali, ma normale distanza interpupillare), eterocromia dell'iride e allargamento della radice del naso. I pazienti affetti da sindrome di Waardenburg hanno mutazioni in tre geni, due dei quali (*PAX-3* e *MITF*) codificano proteine leganti il DNA, mentre i pazienti affetti da malattia di Hirschsprung più chiazze bianche hanno mutazioni in uno di questi tre geni: endotelina 3, recettore dell'endotelina B e *SOX-10*.

Nella *sclerosi tuberosa* le manifestazioni cutanee di esordio sono rappresentate da macchie "a foglia di frassino". Queste lesioni sono spesso presenti alla nascita; tuttavia, per scoprirle può essere necessario l'esame con la lampada di Wood, specie nei soggetti di carnagione chiara. In queste lesioni il pigmento è ridotto, ma non assente. Le dimensioni sono in media di 1-3 cm e la forma è di solito ovalare, poligonale o lanceolata. È consigliata la ricerca accurata di altri segni cutanei, come angiofibromi multipli del volto (adenoma sebaceo), fibromi ungueali e gengivali, placche fibrose sulla fronte e nevi del connettivo (pelle di zigrino). È importante ricordare che la localizzazione di una macchia a foglia di frassino al cuoio capelluto provoca la *poliosi*, ovvero la formazione di una chiazza circoscritta di capelli grigio-biancastri. Le manifestazioni sistemiche comprendono crisi comiziali, ritardo mentale, amartomi del sistema nervoso centrale e della retina, angiomiolipomi renali e rabdomiomi cardiaci. Questi ultimi possono essere riscontrati mediante ecocardiografia in più del 60% dei soggetti di età inferiore a 18 anni affetti da sclerosi tuberosa.

Il *nevo acromico* consiste in un'ipomelanosi ben circoscritta, presente alla nascita. Di solito si osserva una singola lesione di forma ovale o rettangolare, talvolta a disposizione segmentaria o spiraliforme (definita anche *ipopigmentazione nevoide lineare*). È importante distinguere questa lesione dalle macchie a foglia di frassino della sclerosi tuberosa, specialmente in presenza di lesioni molteplici. Nell'*ipomelanosi di Ito* le lesioni assumono l'aspetto di nastri e strie di ipopigmentazione a decorso parallelo, con una disposizione che ricorda le venature del marmo. Le lesioni possono progredire o regredire con il tempo e in almeno un terzo dei pazienti si associano altre anomalie a carico dell'apparato muscoloscheletrico (asimmetria), del sistema nervoso centrale (epilessia e ritardo mentale) e degli occhi (strabismo e ipertelorismo). In questi pazienti è stato rilevato un mosaicismo cromosomico; questo fatto sostiene l'ipotesi che le caratteristiche dell'affezione siano il risultato della migrazione di due cloni di melanociti primordiali, ciascuno dei quali con un differente potenziale di pigmentazione.

Processi di ipopigmentazione localizzata si verificano anche come conseguenza di un'infiammazione cutanea (Tab. 54-10) e si osservano sulla cute sovrastante le lesioni attive della sarcoidosi (vedi oltre, "Lesioni cutanee papulonodulari") e nel CTCL. Anche le infezioni della cute si presentano con alterazioni della pigmentazione; nella *lebbra tubercoloide* vi sono alcune chiazze asimmetriche di ipomelanosi, associate ad anestesia, anidrosi e alopecia. L'esame di campioni bioptici prelevati al margine palpabile delle lesioni dimostra la presenza di granulomi dermici nei quali *Mycobacterium leprae* è presente in scarsa quantità, oppure del tutto assente.

IPERPIGMENTAZIONE

(Tab. 54-11) L'iperpigmentazione è una manifestazione cutanea che può presentarsi in forma sia localizzata sia diffusa. Le forme localizzate sono dovute ad alterazioni dell'epidermide, proliferazione di melanociti o aumentata produzione di pigmento. Appartengono a questo gruppo le cheratosi seborroiche e l'acanthosis nigricans. Le *cheratosi seborroiche* sono lesioni comuni, ma in una rara variante clinica compaiono come manifestazione cutanea di una malattia sistemica; questa variante è caratterizzata dalla comparsa di lesioni multiple, spesso associate alla presenza di acrochordon (polipi fibrosi cutanei) e acanthosis nigricans. Ciò costituisce il *segno di Leser-Trélat* e mette in allerta il clinico a cercare una neoplasia maligna sistemica. L'*acanthosis nigricans* può comparire anche come manifestazione paraneoplastica, specie nelle neoplasie maligne dell'apparato digerente; in queste affezioni la cute iperpigmentata, in particolare a livello delle superfici flessorie, appare di aspetto vellutato. Nella maggioranza dei casi l'acanthosis nigricans si associa a obesità e a insulino-resistenza, ma può comparire anche nel corso di alcune endocrinopatie come l'acromegalia, la sindrome di Cushing, la sindrome dell'ovaio policistico o il diabete mellito insulino-resistente (tipo A, tipo B e forme lipoatrofiche).

La proliferazione dei melanociti determina la comparsa di lesioni pigmentate, come la *lentigo simplex*, il *nevo melanocitico* e il *melanoma* (Cap. 83). Nell'adulto la maggior parte delle lentiggini è legata all'esposizione al sole (lentiggini solari), che spiega la distribuzione delle lesioni. Tuttavia, nelle sindromi di Peutz-Jeghers e LEOPARD (*l*entiggini; anomalie dell'*E*CG, principalmente difetti di conduzione; ipertelorismo *o*culare; stenosi *p*olmonare e stenosi valvolare subaortica; *a*nomalie dei genitali [criptorchidismo, ipospadia]; *r*itardo di crescita e *d*eficit neurosensoriale dell'udito), le lentiggini sono un segno di malattia sistemica. Nella *sindrome LEOPARD* centinaia di lentiggini si sviluppano durante l'infanzia e sono diffuse sull'intera superficie del corpo. Nella *sindrome di Peutz-Jeghers* le lentiggini sono localizzate soprattutto intorno al naso e alla bocca, alle mani, ai piedi e al cavo orale. Mentre le macule pigmentate presenti sul volto possono schiarir-

TABELLA 54-10 IPOPIGMENTAZIONE (AFFEZIONI CUTANEE PRIMITIVE LOCALIZZATE)

	Caratteristiche cliniche	Esame con la lampada di Wood (UV-A; picco = 365 nm)	Biopsia cutanea	Patogenesi	Terapia
Ipomelanosi guttata idiopatica	Comune, acquisita, diametro da 1 a 4 mm C'esta tibiale e superficie estensoria degli avambracci	Meno grave della vitiligine	Improvviso decremento del contenuto di melanina nell'epidermide	Possibile mutazione somatica come conseguenza dell'invecchiamento; esposizione ai raggi UV	Nessuno
Forme post-infiammatorie	L'ipopigmentazione può comparire sulle lesioni attive, come nel lupus subacuto, oppure dopo la regressione delle lesioni, come nell'eczema	Dipende dalla malattia specifica Accentuazione solitamente inferiore rispetto alla vitiligine	Il tipo di infiltrato infiammatorio dipende dalla malattia specifica	Il blocco del trasferimento di melanina dai melanociti ai cheratinociti potrebbe essere secondario all'edema oppure vi potrebbe essere una riduzione del tempo di contatto Distruzione dei melanociti se le cellule infiammatorie attaccano lo strato basale	Trattare la malattia infiammatoria di base
Tinea versicolor	Affezione comune Predilige la parte superiore del tronco e il collo Distribuzione "a mantellina" Predilige i giovani adulti Le macule mostrano una fine desquamazione allo sfregamento	Fluorescenza dorata	Presenza di ife e spore nello strato corneo	Invasione dello strato corneo da parte del lievito *Malassezia* Il lievito è lipofilico e produce acidi dicarbossilici C_9 e C_{11} che *in vitro* inibiscono la tirosinasi	Imidazolici topici; imidazolici o triazolici orali
Vitiligine	Acquisita; progressiva Aree simmetriche di completa scomparsa del pigmento Periorifiziale: intorno alla bocca, al naso, agli occhi, ai capezzoli, all'ombelico e all'ano Altre aree: superficie flessoria dei polsi, superficie estensoria distale degli arti La forma segmentaria è meno comune; unilaterale, a disposizione dermatomerica	Più evidente Color gesso	Assenza di melanociti Infiammazione occasionale	Possibile meccanismo autoimmunitario, umorale e/o cellulare, che determina la distruzione dei melanociti Un'ipotesi alternativa è l'autodistruzione dei melanociti e la presenza di anticorpi in circolo contro i melanociti o di linfociti T citotossici come fenomeno secondario	Glucocorticoidi per uso topico; inibitori della calcineurina topici; PUVA; UV-B; trapianti; depigmentazione se diffusa
Leucodermia chimica	Aspetto simile alla vitiligine Esordisce spesso alle mani Lesioni satelliti nelle parti non esposte alle sostanze chimiche	Più evidente Color gesso	Riduzione del numero o assenza di melanociti	Esposizione a sostanze chimiche, specie fenoli e catecoli (germicidi; collanti), che distruggono selettivamente i melanociti. La liberazione di antigeni cellulari e l'attivazione dei linfociti circolanti possono spiegare il fenomeno delle lesioni satelliti	Evitare l'esposizione all'agente scatenante, poi trattamento analogo a quello della vitiligine
Leucomelano-dermia	Trasmissione autosomica dominante Congenita, stabile Ciuffo di capelli bianchi sulla fronte Le zone di ipomelanosi presentano macule normalmente pigmentate o iperpigmentate di diverse dimensioni Interessamento simmetrico della parte centrale della fronte, della parte ventrale del tronco e della parte mediana degli arti	Accentuazione della leucodermia e delle macule iperpigmentate	Aree ipomelanotiche: melanociti scarsi o assenti	Difetto di migrazione dei melanoblasti dalla cresta neurale alla cute ventrale o incapacità dei melanociti di sopravvivere o differenziarsi in queste aree Mutazioni del protoncogene *c-kit* che codifica il recettore tirosinochinasico per il fattore di crescita dei mastociti	Nessuno; a volte trapianti

[a] PUVA, psoraleni più raggi ultravioletti A; UV-B, raggi ultravioletti B.

si con l'età, le lesioni orali persistono. Tuttavia, simili lesioni al cavo orale si osservano nella malattia di Addison e nei soggetti sani di carnagione scura. Nei pazienti in cui la sindrome di Peutz-Jeghers si trasmette come carattere autosomico dominante (mutazione a livello del gene della chinasi serina-treonina) si osservano una poliposi multipla benigna del canale gastrointestinale e tumori del testicolo, con aumento del rischio di sviluppo di una neoplasia maligna gastrointestinale, in particolare del colon, pancreatici o dell'apparato ginecologico.

Anche nel complesso di Carney sono presenti numerose lentiggini, ma in associazione con mixomi cardiaci. Questa malattia autosomica dominante è nota anche come *sindrome LAMB* (*l*entiggini, mixomi *a*triali, mixomi *m*ucocutanei, nevi *b*lu) o *sindrome NAME* (*n*evi, mixoma *a*triale, neurofibroma *m*ixoide ed *e*felidi). Questi pazienti possono presentare anche segni di iperattività endocrina che si manifestano come sindrome di Cushing, acromegalia o precocità sessuale.

La terza forma di iperpigmentazione localizzata è dovuta all'aumento locale della produzione di pigmento e comprende le *efelidi* e le macchie color caffèlatte. Queste ultime sono più spesso associate a due malattie – la neurofibromatosi e la sindrome di McCune-Albright. Le macchie caffelatte sono piane, di colore marrone uniforme (di solito di una tonalità due volte più scura della cute normale) e di dimensioni variabili da 0,5 a 12 cm. Circa l'80-90% degli adulti con neurofibromatosi tipo 1 ha sei o più chiazze caffelatte di diametro ≥1,5 cm. Gli altri elementi del quadro clinico vengono trattati nell'ambito dei neurofibromi (vedi oltre, "Lesioni cutanee pa-

TABELLA 54-11 CAUSE DI IPERPIGMENTAZIONE

I. Malattie cutanee primitive
   A. Localizzate
      1. Alterazioni dell'epidermide
         a. Cheratosi seborroica
         b. Acanthosis nigricans (obesità)
         c. Cheratosi attinica pigmentata
      2. Proliferazione dei melanociti
         a. Lentigo simplex
         b. Nevi
         c. Melanoma
      3. Aumentata produzione di pigmento
         a. Efelidi (lentiggini)
         b. Macchie color caffellatte
         c. Iperpigmentazione postinfiammatoria
   B. Localizzate e diffuse
      1. Farmaci
II. Malattie sistemiche
   A. Localizzate
      1. Alterazioni dell'epidermide
         a. Cheratosi seborroica (segno di Leser-Trélat)
         b. Acanthosis nigricans (endocrinopatie, paraneoplastica)
      2. Proliferazione dei melanociti
         a. Lentiggini (sindrome di Peutz-Jeghers, sindrome LEOPARD, xeroderma pigmentoso)
         b. Nevi (complesso di Carney [sindromi LAMB e NAME])[a]
      3. Aumentata produzione di pigmento
         a. Macchie color caffelatte (neurofibromatosi, sindrome di McCune-Albright[b])
         b. Orticaria pigmentosa[c]
      4. Pigmentazione del derma
         a. Incontinentia pigmenti (stadio III)
         b. Discheratosi congenita
   B. Diffuse
      1. Endocrine
         a. Malattia di Addison
         b. Sindrome di Nelson
         c. Sindrome da ACTH ectopico
      2. Metaboliche
         a. Porfiria cutanea tarda
         b. Emocromatosi
         c. Deficit di vitamina B_{12} e folati
         d. Pellagra
         e. Malassorbimento, malattia di Whipple
      3. Melanosi secondaria a melanoma metastatico
      4. Autoimmunitarie
         a. Cirrosi biliare
         b. Sclerodermia
         c. Sindrome POEMS
         d. Sindrome eosinofilia-mialgia[d]
      5. Farmaci e metalli

[a] Anche lentiggini.
[b] Displasia fibrosa poliostosica.
[c] Vedi anche il paragrafo "Lesioni cutanee papulonodulari".
[d] Alla fine degli anni Ottanta.

pulonodulari"). Rispetto alla neurofibromatosi, le macchie color caffelatte della *sindrome di McCune-Albright* (displasia fibrosa poliostotica con pubertà precoce nelle donne, dovuta a mosaicismo per mutazione di una proteina G [$G_s\alpha$]) sono di solito più estese, il profilo è più irregolare e tendono a rispettare la linea mediana. Le macchie color caffelatte si associano anche a stenosi polmonare (sindrome di Watson), sclerosi tuberosa, sindrome LEOPARD e sindrome da neoplasie endocrine multiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN), ma tali lesioni possono comparire sporadicamente persino in soggetti normali.

Nell'incontinentia pigmenti, nella discheratosi congenita e nell'iperpigmentazione da bleomicina le zone di iperpigmentazione localizzata assumono, rispettivamente, una disposizione a nastro, reticolare e flagelliforme. Nella *discheratosi congenita* si nota la comparsa di un'iperpigmentazione reticolare con atrofia cutanea che predilige il collo, le cosce e il tronco ed è accompagnata da distrofia ungueale, pancitopenia e leucoplachia della mucosa orale e anale. La leucoplachia evolve spesso verso il carcinoma a cellule squamose. Nei pazienti sottoposti a trattamento con bleomicina, oltre alle lesioni iperpigmentate flagelliformi (strie lineari) al tronco, compare iperpigmentazione dei gomiti, delle ginocchia e delle piccole articolazioni della mano.

Un'iperpigmentazione localizzata può essere l'effetto collaterale di alcuni altri *farmaci sistemici*, compresi quelli che danno origine all'eritema fisso [farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), sulfonamidi, barbiturici e tetracicline] e quelli che possono legarsi alla melanina (antimalarici) o al ferro (minociclina). L'eritema fisso da medicamento si ripete sempre nella stessa sede come un'area rotondeggiante di eritema che può diventare bolloso e risolvere lasciando una macula bruna. L'eruzione compare, di solito, entro poche ore dalla somministrazione dell'agente lesivo; le sedi più comuni sono i genitali, gli arti e la regione periorale. La clorochina e l'idrossiclorochina provocano una discromia variabile dal grigio-bruno al blu-nerastro che interessa la superficie anteriore delle gambe, il palato duro e il viso (spesso erroneamente interpretate come lividi). In seguito alla somministrazione prolungata di minociclina possono comparire macule bluastre agli arti inferiori e nelle sedi di infiammazione. Gli estrogeni presenti nei contraccettivi orali possono provocare il melasma, caratterizzato da chiazze brunastre che compaiono sul volto, specie alle guance, al labbro superiore, al mento e alla fronte. Alterazioni simili si osservano in gravidanza e in pazienti trattati con fenitoina.

Nelle forme diffuse di iperpigmentazione l'ipercromia cutanea può essere di eguale intensità sull'intera superficie corporea, oppure può essere accentuata nelle parti esposte. Le cause di iperpigmentazione diffusa possono essere suddivise in quattro gruppi: cause endocrine; cause metaboliche; meccanismi autoimmunitari; farmaci. Le endocrinopatie che frequentemente si associano a iperpigmentazione sono la *malattia di Addison*, la *sindrome di Nelson* e la *sindrome da ACTH ectopico*. In queste patologie l'iperpigmentazione è diffusa, ma particolarmente accentuata in corrispondenza delle pieghe palmari, nelle sedi di sfregamento, sulle cicatrici e sulla mucosa orale. L'eccessiva produzione dell'ormone α-melanocitostimolante (α-MSH) e della corticotropina (ACTH) può portare a un aumento di attività dei melanociti. Tutti questi ormoni peptidici sono prodotti del gene della proopiomelanocortina e, pertanto, presentano analogie strutturali; per esempio, l'α-MSH e l'ACTH condividono 13 aminoacidi. Solo in pochi casi la malattia di Cushing e l'ipertiroidismo si manifestano con iperpigmentazione generalizzata.

Le cause metaboliche di iperpigmentazione comprendono la *porfiria cutanea tarda*, l'*emocromatosi*, il *deficit di vitamina B_{12}, il deficit di acido folico*, la *pellagra*, il *malassorbimento* e la *malattia di Whipple*. Nei pazienti affetti da porfiria cutanea tarda (vedi oltre, "Vescicole e bolle"), l'ipercromia cutanea interessa le parti fotoesposte ed è la conseguenza delle proprietà fotoreattive delle porfirine. L'aumento dei livelli di ferro nella cute dei pazienti con emocromatosi stimola la produzione di pigmento melaninico e porta al classico colorito bronzino della cute. Nei pazienti affetti da pellagra la cute assume un colore brunastro, specie nelle parti esposte, come risultato del deficit di acido nicotinico (niacina). Nelle aree di iperpigmentazione si nota una fine desquamazione tipo vernice. Queste alterazioni si osservano anche nei pazienti con deficit di vitamina B_6, tumori carcinoidi secernenti (per aumentato consumo di niacina) o in terapia con isoniazide. Quasi il 50% dei pazienti affetti dalla malattia di Whipple presenta un'iperpigmentazione generalizzata, associata a diarrea, dimagrimento, artrite e linfoadenopatia. Nei pazienti con melanosi secondaria a melanoma metastatico si osserva una discromia blu-ardesia diffusa. Sebbene sia argomento di discussione se il colore sia dovuto a metastasi di singole cellule nel derma o a deposizione diffusa di melanina risultante da un'elevata concentrazione di precursori in circolo della melanina, vi sono maggiori prove a sostegno di quest'ultima ipotesi.

Fra le malattie autoimmunitarie associate a iperpigmentazione diffusa, la *cirrosi biliare* e la *sclerodermia* sono le più comuni e, talvolta, è possibile osservare entrambe le malattie nello stesso paziente. La cute assume un colorito bruno scuro, specie nelle parti esposte. Nella cirrosi biliare l'iperpigmentazione si accompagna a prurito, ittero e xantomi, mentre nella sclerodermia si accompagna a sclerosi degli arti, del volto e, meno frequentemente, del tronco. Altri elementi diagnostici di sclerodermia sono le teleangectasie, la calcinosi cutanea, il fenomeno di Raynaud e le ulcere distali (vedi sopra, "Teleangectasie"). La diagnosi differenziale della sclerosi cutanea con iperpigmentazione comprende la sindrome POEMS [*p*olineuropatia; *o*rganomegalia, ovvero epatosplenomegalia e linfoadenomegalia; *e*ndocrinopatie, ovvero impotenza e ginecomastia; presenza della proteina *M* e alterazioni cutanee (*s*kin changes)]. Le alterazioni cutanee consistono in iperpigmentazione, ispessimento della cute, ipertricosi, iperidrosi e comparsa di angiomi.

L'iperpigmentazione diffusa da farmaci o metalli può insorgere sulla base di diversi meccanismi: induzione della formazione di melanina; legame del farmaco alla melanina o ai suoi metaboliti; deposizione del farmaco nel derma. Busulfano, ciclofosfamide, 5-fluorouracile e arsenico inorganico stimolano la produzione di pigmento. Nei pazienti in terapia con clorpromazina e minociclina si osserva la formazione di complessi tra il farmaco o i suoi metaboliti e la melanina o l'emosiderina. Le parti esposte e la congiuntiva dei pazienti sottoposti a terapie prolungate con clorpromazina ad alte dosi possono assumere un colorito blu-grigiastro. I pa-

zienti che assumono minociclina possono sviluppare una discromia blu-grigiastra, di aspetto fangoso, a carico delle parti esposte, accompagnata da pigmentazione delle mucose, dei denti, delle unghie, delle ossa e della tiroide. La somministrazione di amiodarone può provocare la comparsa di un'eruzione fototossica (grave eritema solare) e/o di una discromia bruna o blu-grigiastra delle parti fotoesposte. L'esame istologico dei campioni bioptici prelevati in questi casi dimostra la presenza di granuli giallo-bruni nei macrofagi del derma, che rappresentano depositi intralisosomiali di lipidi, amiodarone e suoi metaboliti. L'effettiva deposizione nella cute di un particolare farmaco o metallo si osserva nell'argiria (malattia da deposizione di argento), dove la cute assume un colorito blu-grigiastro, nella crisodermia (malattia da deposizione di oro), dove la discromia può apparire da brunastra a blu-grigiastra, nonché in seguito a somministrazione di clofazimina, dove la cute appare bruno-rossastra. L'iperpigmentazione associata è particolarmente accentuata nelle parti esposte; discromie delle sclere e della congiuntiva si osservano, rispettivamente, nella crisodermia (da somministrazione di sali d'oro) e durante trattamento con clofazimina.

VESCICOLE E BOLLE

(Tab. 54-12) A seconda delle dimensioni si parla di *vescicole* (<0,5 cm) o *bolle* (>0,5 cm). Le affezioni bollose primitive comprendono il *pemfigo volgare*, il *pemfigo foliaceo*, il *pemfigo eritematoso*, il *pemfigo paraneoplastico*, il *pemfigoide bolloso*, il *penfigoide gestazionale*, il *pemfigoide cicatriziale*, l'*epidermolisi bollosa acquisita*, la *dermatite a IgA lineari* e la *dermatite erpetiforme* (Cap. 55).

Vescicole e bolle si notano anche nella *dermatite da contatto*, sia nella forma allergica sia in quella irritativa (Cap. 53). Quando le lesioni vescicolari assumono una disposizione lineare, va sospettata una causa esogena. Le affezioni bollose secondarie all'ingestione di farmaci possono assumere diversi caratteri, fra cui quelli di eruzioni fototossiche, di bolle isolate, di sindrome di Steven-Johnson e di necrolisi epidermica tossica (Cap. 56). Clinicamente le eruzioni assomigliano a un grave eritema solare, con arrossamento diffuso e comparsa di bolle nelle parti esposte. I farmaci più comunemente responsabili sono la doxiciclina, le sulfonamidi, i tiazidici, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli psoraleni. Lo sviluppo di un'eruzione fototossica dipende sia dalle dosi del farmaco sia dall'irradiazione con raggi ultravioletti A.

La *necrolisi epidermica tossica* è caratterizzata da bolle che insorgono su aree diffuse di eritema e poi si distaccano. Ciò provoca la disepitelizzazione di ampie zone cutanee. L'incidenza di complicanze come la sepsi e la mortalità associate a tale affezione sono relativamente elevate, in funzione del grado di necrosi dell'epidermide. Inoltre, questi pazienti possono presentare un interessamento delle mucose e dell'apparato digerente. I farmaci sono la prima causa di necrolisi epidermica tossica e più comunemente sono in causa fenitoina, barbiturici, carbamazepina, sulfonamidi, penicilline e FANS. Anche una malattia da trapianto contro l'ospite grave (grado 4) può somigliare a una necrolisi epidermica tossica.

Nell'*eritema polimorfo* le lesioni primitive consistono in macule di colore roseo-rossastro e papule edematose la cui parte centrale può diventare vescicolosa. La diagnosi differenziale dell'eritema multiforme rispetto a un esantema morbilliforme da farmaci si basa sull'insorgenza di un colore violaceo scuro o di petecchie al centro delle lesioni. Anche le lesioni "a bersaglio" o "a iride" sono tipiche dell'eritema polimorfo e sono dovute all'attività delle lesioni nella parte centrale e ai margini, con diffusione in senso centrifugo. Tuttavia, le lesioni a iride non sono necessarie per porre la diagnosi di eritema polimorfo.

L'eritema polimorfo è stato suddiviso in due gruppi principali: 1) eritema polimorfo minore associato all'herpes simplex virus (HSV); 2) eritema polimorfo major causato da HSV, *Mycoplasma pneumoniae* o raramente farmaci. L'interessamento delle mucose (orale, nasale, oculare e genitale) è più frequente nella seconda variante. Tipica dell'eritema polimorfo major e della sindrome di Steven-Johnson è la formazione di croste emorragiche sulle labbra, che si osserva anche in altre tre affezioni, l'herpes simplex, il pemfigo volgare e il pemfigo paraneoplastico. L'eruzione può essere preceduta o accompagnata da febbre, malessere generale, mialgie, faringodinia e tosse. Le lesioni dell'eritema polimorfo si risolvono nell'arco di 3-6 settimane, ma possono recidivare, soprattutto quando causate dall'HSV. Oltre all'HSV (in cui le lesioni compaiono 7-12 giorni dopo l'eruzione virale), sono causa di eritema polimorfo anche le vaccinazioni, la terapia radiante e l'esposizione ad agenti tossici.

L'insorgenza dell'eritema polimorfo major è più spesso dovuta ai farmaci, soprattutto sulfonamidi, fenitoina, barbiturici, penicilline e carbamazepina. Macule di tonalità scura diffuse e significativo interessamento delle mucose sono caratteristiche della sindrome di Stevens-Johnson e le lesioni cutanee possono o meno condurre a distacco epidermico. Se questo si verifica, è per definizione limitato a meno del 10% della superfcie corporea (*body surface area*, BSA). Un interessamento maggiore (10-30% della BSA) porta alla diagnosi di overlap sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica o di necrolisi epidermica tossica (>30% della BSA).

Oltre alle affezioni bollose primitive e alle reazioni di ipersensibilità, anche le infezioni batteriche e virali possono provocare la formazione di bolle e vescicole. I microrganismi più spesso responsabili sono HSV (Cap. 172), varicella-zoster virus (Cap. 173) e *S. aureus* (Cap. 129).

La *necrolisi cutanea stafilococcica* o *sindrome di desquamazione cutanea stafilococcica* (*staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS) e l'*impetigine bollosa* sono due affezioni bollose associate a infezioni da stafilococco (fagi di gruppo II). Nella SSSS i segni iniziali consistono in arrossamento e dolenzia della parte centrale del volto, del collo, del tronco e delle zone intertriginose. Queste lesioni sono seguite dalla comparsa di bolle flaccide e fugaci, con distacco o esfoliazione dell'epidermide superficiale. In seguito compaiono lesioni crostose in sede periorale. La SSSS si differenzia dalla necrolisi epidermica tossica per i seguenti aspetti: insorgenza in età più giovanile (soprattutto infanzia), formazione di vescicole in sede più superficiale, assenza di lesioni orali, decorso più breve, minore morbilità e mortalità, associazione con una tossina stafilococcica a effetto esfoliativo ("esfoliatina"), nessuna eziologia da farmaci. Una rapida diagnosi differenziale fra le due affezioni può essere posta con l'esame di una sezione congelata della cute bollosa o con l'esame citologico del contenuto di una vescicola. Nella SSSS la sede di infezione è di solito extracutanea (congiuntivite, rinorrea, otite media, faringite, tonsillite) e le lesioni cutanee sono sterili, mentre nell'impetigine bollosa le lesioni cutanee sono la sede dell'infezione. L'impetigine è più localizzata della necrolisi stafilococcica e si presenta, solitamente, sotto forma di croste color miele. Talvolta si formano anche vescicole superficiali di materiale purulento. Nell'*embolia cutanea* secondaria a infezioni da Gram-negativi si possono formare bolle isolate, ma la base della lesione appare purpurica o necrotica e può evolvere verso l'ulcerazione (vedi oltre, "Porpora").

TABELLA 54-12 CAUSE DI VESCICOLE E BOLLE

I. Malattie cutanee primitive
- A. Malattie bollose primitive autoimmunitarie
  1. Pemfigo[a]
  2. Pemfigoide bolloso[b]
  3. Pemfigoide gestazionale[b]
  4. Pemfigoide cicatriziale[b]
  5. Dermatite erpetiforme[b,c]
  6. Dermatosi bollosa da depositi lineari di IgA[b]
  7. Epidermolisi bollosa acquisita[b,d]
- B. Malattie bollose secondarie
  1. Dermatite da contatto[a]
  2. Eritema multiforme[a,b]
  3. Sindrome di Stevens-Johnson
  4. Necrolisi epidermica tossica[b]
- C. Infezioni
  1. Varicella-zoster[a,e]
  2. Herpes simplex[a,e]
  3. Enterovirus (malattia mani-piedi-bocca
  4. *Scalded-skin syndrome* stafilococcica[a,f]
  5. Impetigine bollosa[a]

II. Malattie sistemiche
- A. Autoimmunitarie
  1. Pemfigo paraneoplastico[a]
- B. Infettive
  1. Emboli cutanei[b]
- C. Metaboliche
  1. Bolle diabetiche[a,b]
  2. Porfiria cutanea tarda[b]
  3. Porfiria variegata[b]
  4. Pseudoporfiria[b]
  5. Dermatosi bollosa negli emodializzati[b]
- D. Ischemiche
  1. Bolle del coma

[a] Localizzazione intraepidermica.
[b] Localizzazione subepidermica.
[c] Associata all'enteropatia da glutine.
[d] Associata a una malattia infiammatoria intestinale.
[e] Manifestazioni anche sistemiche.
[f] Negli adulti, associata a insufficienza renale e immunodeficienza.

Diverse malattie metaboliche sono caratterizzate dalla formazione di lesioni vescicolari, fra cui il diabete mellito, l'insufficienza renale e la porfiria. Anche l'ipossia locale secondaria a ipoperfusione cutanea può provocare la formazione di vescicole, il che spiega la presenza delle bolle nelle zone cutanee sottoposte a pressione in pazienti comatosi (bolle del coma). Nel *diabete mellito*, lesioni bollose tese, contenenti un liquido chiaro e viscoso, possono insorgere sulla cute normale. Le lesioni possono raggiungere i 6 cm di diametro e sono localizzate sulle parti distali degli arti. Tra le porfirie la forma più comunemente associata a lesioni cutanee è la *porfiria cutanea tarda*. In questa affezione la cute delle parti esposte (soprattutto il volto e le mani) è molto fragile e i traumatismi portano alla formazione di erosioni e vescicole tese. Successivamente queste lesioni guariscono con esiti cicatriziali e formazione di cisti miliari, che appaiono come piccole papule solide di 1-2 mm di colore bianco o giallastro e rappresentano cisti epidermoidi da inclusione. I reperti associati comprendono ipertricosi della regione malare laterale (nei maschi) o del volto (nelle femmine) e, nelle parti esposte, iperpigmentazione e formazione di placche sclerotiche dure. L'aumento dei livelli urinari di uroporfirine, per la ridotta attività della uroporfirinogeno decarbossilasi, conferma la diagnosi di porfiria. Tra i fattori scatenanti vi sono l'alcol, il ferro, gli idrocarburi clorurati, l'infezione da virus dell'epatite C e l'epatocarcinoma.

La diagnosi differenziale della porfiria cutanea tarda comprende: 1) la *porfiria variegata*, nella quale i segni della porfiria cutanea tarda si associano a quelli della porfiria acuta intermittente e la porfirina plasmatica presenta una fluorescenza patognomonica a una lunghezza d'onda di 626 nm; 2) la *pseudoporfiria* farmaco-indotta, nella quale i reperti clinici e istologici sono simili alla porfiria cutanea tarda, ma i livelli di porfirine sono normali (i farmaci responsabili sono la furosemide, le tetracicline, l'acido nalidixico e il naproxene); 3) la *dermatosi bollosa negli emodializzati*, che si presenta con le stesse caratteristiche della porfiria cutanea tarda, ma con livelli di porfirine normali o solo leggermente elevati (inoltre, i pazienti sono affetti da insufficienza renale cronica e sottoposti a emodialisi); 4) la porfiria cutanea tarda associata a epatomi, carcinomi epatici ed emodialisi; 5) l'*epidermolisi bollosa acquisita* (Cap. 55).

ESANTEMI

(Tab. 54-13) Gli esantemi sono caratterizzati da un'eruzione acuta generalizzata. Le due forme cliniche più comuni consistono, rispettivamente, nella comparsa di macule e papule eritematose (eruzione morbilliforme) e in un eritema confluente che poi impallidisce (eruzione scarlattiniforme). Le eruzioni *morbilliformi* sono dovute solitamente a farmaci o a infezioni virali. Per esempio, almeno il 5% dei pazienti trattati con penicilline, sulfonamidi, fenitoina o sali d'oro sviluppa un'eruzione maculopapulosa. Possono manifestarsi anche prurito, febbre, eosinofilia e linfoadenopatia transitoria. Eruzioni maculopapulose simili si osservano nel decorso dei classici esantemi dell'infanzia, che comprendono: 1) il *morbillo*, caratterizzato da una fase prodromica con corizza, tosse, congiuntivite e comparsa delle macchie di Koplik sulla mucosa buccale in coincidenza del secondo picco febbrile. L'eruzione inizia nella regione retroauricolare, ai margini del cuoio capelluto e sulla fronte, per poi diffondersi a tutta la superficie corporea e diventare confluente; 2) la *rosolia*, con eruzione che inizia alla fronte e al volto e da qui si diffonde a tutto il corpo; l'esantema si risolve con lo stesso ordine e si associa a linfoadenopatia retrauricolare e nucale; 3) l'*eritema infettivo* (quinta malattia), in cui l'eritema compare alle guance e assume un aspetto reticolare agli arti; è secondario a infezioni da parvovirus B19 e nell'adulto può associarsi ad artrite.

TABELLA 54-13 CAUSE DI ESANTEMI

I. Morbilliformi
- A. Da farmaci
- B. Virali
  1. Morbillo
  2. Rosolia
  3. Eritema infettivo (quinta malattia)
  4. Infezioni da virus di Epstein-Barr, echovirus, coxsackievirus, CMV e adenovirus
  5. Fase iniziale dell'infezione da HIV (in associazione con ulcere delle mucose)
- C. Batterici
  1. Febbre tifoide
  2. Fase iniziale della sifilide secondaria
  3. Fase iniziale delle rickettsiosi
  4. Fase iniziale della meningococcemia
- D. Malattia del trapianto contro l'ospite
- E. Malattia di Kawasaki

II. Scarlattiniformi
- A. Scarlattina
- B. Sindrome da shock tossico
- C. Malattia di Kawasaki
- D. Scalded-skin syndrome staffilococcica

CMV, citomegalovirus.

Sia il morbillo sia la rosolia si osservano negli adulti giovani non vaccinati; una forma atipica di morbillo può manifestarsi in soggetti adulti immunizzati con vaccino contenente il virus ucciso, seguito o no nel tempo da un richiamo con vaccino contenente il virus vivo. Rispetto al morbillo classico, l'eruzione di queste forme atipiche di morbillo inizia alle regioni palmari e plantari, ai polsi e alle nocche; inoltre, le lesioni possono diventare purpuree. Vi può essere un interessamento polmonare e le condizioni del paziente possono essere gravi. Le eruzioni rubeoliformi e morbilliformi sono associate anche a infezioni da *virus di Epstein-Barr* (5-15% dei casi), *echovirus*, *coxsackievirus*, *citomegalovirus* e *adenovirus*. La ricerca delle IgM specifiche consente la diagnosi esatta. Talvolta la comparsa di un'eruzione maculopapulosa da farmaci riflette un'infezione virale sottostante. Per esempio, nel 95% dei pazienti affetti da mononucleosi infettiva e sottoposti a trattamento con ampicillina si osserva la comparsa di un esantema.

Va notato che nel corso delle infezioni da *rickettsie* e meningococchi, prima che si sviluppi la porpora, le lesioni possono consistere in macule e papule eritematose. Questa evenienza si realizza anche nella varicella, prima della comparsa delle vescicole. Eruzioni maculopapulose si manifestano nelle fasi iniziali dell'*infezione da HIV* e della *sifilide secondaria*, nella *febbre tifoide* e nella *malattia del trapianto contro l'ospite*. In quest'ultima affezione le lesioni esordiscono frequentemente alle palme delle mani e alle piante dei piedi, mentre le roseole della febbre tifoide interessano principalmente la superficie anteriore del tronco.

L'eruzione *scarlattiniforme* più tipica si osserva proprio nella *scarlattina* ed è dovuta a un'eritrotossina prodotta dagli streptococchi β-emolitici di gruppo A, che più spesso determinano una faringite. Sul collo e sulla parte superiore del torace compaiono un eritema diffuso e lesioni puntiformi follicolari. La lingua appare inizialmente biancastra, con le papille arrossate (lingua "a fragola bianca"), poi completamente arrossata (lingua "a fragola rossa"). Si osservano anche petecchie sul palato, eritema facciale con pallore periorale e petecchie lineari al cavo antecubitale, con desquamazione della cute interessata e delle regioni palmari e plantari 5-20 giorni dopo la comparsa dell'eruzione. Una desquamazione simile, alle palme delle mani e alle piante dei piedi, si osserva nella sindrome da shock tossico, nella malattia di Kawasaki e dopo gravi malattie febbrili. Anche taluni ceppi di stafilococco possono produrre un'eritrotossina che provoca lo stesso quadro clinico della scarlattina, ma in questi casi il titolo antistreptolisinico O non è aumentato.

Nella *sindrome da shock tossico stafilococcico* gli stafilococchi responsabili dell'infezione (fagi di gruppo I) producono un'esotossina (che provoca la febbre e l'esantema) e un'enterotossina. Inizialmente la maggior parte dei casi riportati riguardava donne mestruate che facevano uso di tamponi vaginali assorbenti. Tuttavia, uno shock tossico può insorgere anche per infezioni a partenza da altre sedi, comprese le ferite e le vaginiti. La diagnosi di sindrome da shock tossico si basa sui criteri clinici (Cap. 129) e tre di questi criteri riguardano sedi mucocutanee (eritema diffuso della cute, desquamazione delle superfici palmari e plantari 1-2 settimane dopo l'inizio della malattia e coinvolgimento delle mucose). Quest'ultima manifestazione è rappresentata da iperemia della vagina, dell'orofaringe o delle congiuntive. Caratteristiche sistemiche simili sono state descritte nella *sindrome da shock tossico streptococcico* (Cap. 130); sebbene un esantema si osservi meno spesso che nella sindrome da shock tossico stafilococcico, un'infezione sottostante si verifica spesso nel tessuto molle.

Sebbene l'eruzione cutanea nella *malattia di Kawasaki* (sindrome linfonodale mucocutanea; Cap. 319) assuma un aspetto polimorfo, il carattere dell'eruzione può essere morbilliforme o scarlattiniforme. Reperti mucocutanei aggiuntivi comprendono: iperemia congiuntivale bilaterale; eritema ed edema di mani e piedi seguiti da desquamazione; eritema diffuso dell'orofaringe, lingua a fragola rossa ed erosioni crostose delle labbra. Questo quadro clinico è simile a quello della sindrome da shock tossico e della scarlattina, ma gli elementi diagnostici della malattia di Kawasaki sono la linfoadenopatia cervicale, le erosioni labiali e la trombocitosi. Le complicanze sistemiche più gravi associate a questa malattia sono gli aneurismi coronarici secondari all'arterite, che possono causare morte improvvisa, soprattutto nei primi 30 giorni di malattia. Eruzioni scarlattiniformi si osservano anche nella fase iniziale della necrolisi cutanea stafilococcica (vedi sopra, "Vescicole e bolle") e nelle reazioni da farmaci.

(Tab. 54-14) L'*orticaria* consiste in lesioni transitorie composte da un pomfo centrale circondato da un alone eritematoso. Le singole lesioni assumono una forma tondeggiante, ovalare o figurata, e sono spesso pruriginose. L'orticaria può essere acuta o cronica e riconosce molteplici fattori eziologici di natura allergica che determinano edema del derma. Lesioni orticariose possono essere presenti anche in pazienti con mastocitosi (orticaria pigmentosa), ipertiroidismo e artrite idiopatica giovanile (malattia di Still) a esordio sistemico. Nella malattia di Still sia giovanile sia dell'adulto le lesioni coincidono con il picco febbrile, sono transitorie e sono causate da un infiltrato dermico di neutrofili.

Le comuni *cause fisiche di orticaria* comprendono il *dermografismo*, l'*orticaria solare*, l'*orticaria da freddo* e l'*orticaria colinergica*. Nei pazienti con dermografismo pomfi lineari compaiono con una minima pressione o con lo sfregamento della cute. Si tratta di un'affezione comune, interessando quasi il 5% della popolazione. L'*orticaria solare* compare tipicamente dopo pochi minuti di esposizione al sole e rappresenta talvolta la manifestazione cutanea di una malattia sistemica, la protoporfiria eritropoietica (o eritroepatica).

Oltre all'orticaria, questi pazienti presentano esiti cicatriziali (aspetto butterato) al naso e alle mani. L'*orticaria da freddo* è scatenata dall'esposizione al freddo, per cui colpisce solitamente le parti esposte. In alcuni casi la malattia è associata alla presenza in circolo di proteine anomale, più spesso crioglobuline e, meno comunemente, criofibrinogeni e agglutinine "a frigore". I segni generali comprendono dispnea e sincope, giustificando la necessità per questi pazienti di evitare il nuoto in acque fredde. L'*orticaria colinergica* è scatenata dal calore, dallo sforzo e dall'emozione ed è caratterizzata da piccoli pomfi con un alone piuttosto esteso. Talvolta vi si associa dispnea.

Mentre l'orticaria è il risultato di un edema del derma, l'edema sottocutaneo porta al quadro clinico dell'*angioedema*. Le sedi preferenziali comprendono le palpebre, le labbra, la lingua, la laringe, il canale gastrointestinale e il tessuto sottocutaneo. L'angioedema può manifestarsi in forma isolata o associata a orticaria, compresa la vasculite orticarioide e l'orticaria da agenti fisici. L'angioedema può essere di natura ereditaria (autosomica dominante) o acquisita (Cap. 311); nelle forme ereditarie l'orticaria non è presente o, al massimo, si osserva raramente.

La *vasculite orticarioide* è una malattia da immunocomplessi che può essere confusa con l'orticaria semplice. A differenza di quest'ultima, le singole lesioni tendono a durare più di 24 ore e al loro centro si formano petecchie che si possono osservare persino dopo la risoluzione della fase orticarioide.

Inoltre, il paziente lamenta bruciore piuttosto che prurito. All'esame bioptico si rileva una vasculite leucocitoclastica dei piccoli vasi. Sebbene molti casi di vasculite orticarioide siano di natura idiopatica, questa affezione può rappresentare una manifestazione cutanea in corso di malattie sistemiche come il lupus eritematoso, la sindrome di Sjögren o i deficit ereditari del complemento. Il quadro clinico della vasculite orticarioide varia da forme esclusivamente cutanee a forme multisistemiche. I segni sistemici e multisistemici più comuni consistono in artralgie e/o artrite, nefrite e dolori addominali crampiformi, mentre con minore frequenza compaiono asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Ipocomplementemia si osserva in proporzione variabile da uno a due terzi dei pazienti, persino nei casi idiopatici. La vasculite orticarioide si può osservare anche in pazienti con *epatite B, epatite C, malattia da siero* e *malattie simili alla malattia da siero*.

TABELLA 54-14 CAUSE DI ORTICARIA E ANGIOEDEMA

I. Malattie cutanee primitive
- A. Orticaria acuta e cronica[a]
- B. Orticaria da agenti fisici
  1. Dermografismo
  2. Orticaria solare[b]
  3. Orticaria da freddo[b]
  4. Orticaria colinergica[b]
- C. Angioedema (ereditario e acquisito)[b]

II. Malattie sistemiche
- A. Vasculite orticarioide
- B. Infezione da virus dell'epatite B o C
- C. Malattia da siero
- D. Angioedema (ereditario e acquisito)

[a] In una minoranza dei casi si sviluppa anafilassi.
[b] Manifestazioni anche sistemiche.

LESIONI CUTANEE PAPULONODULARI

(Tab. 54-15) Nelle *affezioni a carattere papulonodulare* le lesioni appaiono rilevate sulla superficie cutanea e possono confluire a formare placche. La sede, la consistenza e il colore delle lesioni sono gli elementi decisivi per la diagnosi. Questo paragrafo descrive le lesioni papulonodulari in base al colore: lesioni biancastre, color carne, rosee, giallastre, di colore rosso, rosso-bruno, bluastre, violacee, color porpora e bruno-nerastre.

LESIONI BIANCASTRE

Nella *calcinosi cutanea* compaiono papule solide, di colore biancastro o bianco-giallastro, con superficie irregolare. Quando viene espulso il contenuto, si osserva un materiale calcareo biancastro. *Calcificazioni distrofiche* si possono osservare nelle sedi di pregressa flogosi o lesione cutanea; queste calcificazioni possono comparire nell'acne cicatriziale, sulle parti distali degli arti nei pazienti affetti da sclerodermia e nel tessuto sottocutaneo e a livello dei piani fasciali intermuscolari nei soggetti con dermatomiosite. In quest'ultimo caso, le calcificazioni sono più estese e si osservano più comunemente in età pediatrica. Un aumento del prodotto calcio-fosforo, più frequentemente dovuto a iperparatiroidismo secondario nel contesto di un'insufficienza renale, può portare alla formazione di noduli da *calcinosi cutanea metastatica*, che tendono ad assumere una disposizione sottocutanea e periarticolare. Questi pazienti possono anche sviluppare calcificazioni delle arterie muscolari e conseguente necrosi ischemica (calcifilassi).

LESIONI COLOR CARNE

Vi sono diversi tipi di lesioni papulonodulari color carne, fra cui cisti epidermoidi da inclusione, lipomi, noduli reumatoidi, neurofibromi, angiofibromi, neuromi e tumori annessiali come i tricolemmomi. Sia le *cisti epidermoidi da inclusione* sia i *lipomi* rappresentano lesioni mobili sottocutanee molto comuni; le prime presentano una consistenza gommosa, si lasciano comprimere e lasciano defluire un materiale caseoso (sebo e cheratina). I lipomi sono solidi e alquanto lobulati alla palpazione. La comparsa in età infantile di estese cisti epidermoidi da inclusione in sede facciale o un'anamnesi familiare di tali lesioni richiede un attento esame del paziente per la ricerca di altri possibili segni tipici della sindrome di Gardner, compresi gli osteomi e i tumori desmoidi. I *noduli reumatoidi* si presentano come lesioni solide, di 0,5-4 cm, che tendono a localizzarsi in prossimità dei punti soggetti a pressione, specie ai gomiti. Si osservano in quasi il 20% dei pazienti con artrite reumatoide e nel 6% dei casi di malattia di Still. La biopsia dei noduli dimostra la presenza di granulomi a palizzata. Lesioni simili, più piccole e di più breve durata, si osservano anche nella febbre reumatica.

I *neurofibromi* (tumori benigni delle cellule di Schwann) si presentano come soffici papule o noduli che mostrano il tipico segno "a occhiello", cioè si invaginano nella cute alla digitopressione, come nelle ernie. Lesioni isolate si possono osservare nei soggetti normali, mentre i neurofibromi multipli, di solito associati a sei o più macchie color caffèlatte di diametro superiore a 1,5 cm (vedi sopra, "Iperpigmentazione"), così come i noduli multipli di Lisch, si osservano nella malattia di von Recklinghausen (neurofibromatosi di tipo I; Cap. 375). In alcuni pazienti i neurofibromi sono localizzati e unilaterali a causa di un mosaicismo somatico.

Gli *angiofibromi* si presentano come papule solide, con diametro da 3 mm a pochi centimetri, di colore variabile dal rosa al color carne. Quando lesioni multiple si localizzano nella parte centrale della guancia (adenoma sebaceo) il paziente ha la sclerosi tuberosa o la MEN. La prima di queste affezioni è una malattia a carattere autosomico dominante dovuta a mutazioni a livello di due diversi geni; gli elementi del quadro clinico sono discussi nella sezione riguardante le macchie a foglia di frassino, così come nel capitolo 375.

Anche i *neuromi* (proliferazione benigna delle fibre nervose) appaiono come papule solide color carne; si localizzano più frequentemente nelle sedi di amputazione e si possono ritrovare in dita soprannumerarie rudimentali. Tuttavia, in presenza di neuromi multipli alle palpebre, alle labbra, all'estremità distale della lingua e/o alla mucosa orale, vanno ricercati altri segni di una possibile sindrome da neoplasie endocrine multiple di tipo 2b. Il quadro clinico comprende aspetto marfanoide, protrusione delle labbra, ganglioneuromi intestinali e carcinoma midollare della tiroide (in più del 75% dei pazienti; Cap. 345).

I *tumori degli annessi cutanei* derivano da cellule pluripotenti dell'epidermide; queste cellule si possono differenziare in peli, ghiandole sebacee, apocrine o eccrine, oppure rimanere indifferenziate. I *carcinomi basocellulari* sono un esempio di tumori annessiali con segni scarsi o assenti di differenziazione. Clinicamente si presentano come papule translucide con margini arrotondati, teleangectasie e un'erosione centrale. I carcinomi ba-

TABELLA 54-15 LESIONI CUTANEE PAPULONODULARI RAGGRUPPATE SECONDO IL COLORE

I. Lesioni biancastre
  A. Calcinosi cutanea
II. Lesioni color carne
  A. Noduli reumatoidi
  B. Neurofibromatosi (malattia di von Recklinghausen)
  C. Angiofibromi (sclerosi tuberosa, MEN di tipo 1)
  D. Neuromi (MEN di tipo 2b)
  E. Tumori degli annessi cutanei
    1. Carcinomi basocellulari (sindrome da carcinoma nevoide a cellule basali)
    2. Tricolemmomi (malattia di Cowden)
  F. Osteomi (sindrome di Gardner)
  G. Malattie cutanee primitive
    1. Cisti epidermiche da inclusione
    2. Lipomi
III. Lesioni rosee/trasparenti[a]
  A. Amiloidosi
  B. Mucinosi papulare
IV. Lesioni giallastre
  A. Xantomi
  B. Tofi gottosi
  C. Necrobiosi lipoidica
  D. Pseudoxantoma elastico
  E. Adenomi sebacei (sindrome di Torre)
V. Lesioni di colore rosso[a]
  A. Papule
    1. Angiocheratomi (malattia di Fabry)
    2. Angiomatosi bacillare (soprattutto nell'AIDS)
  B. Papule/placche
    1. Lupus cutaneo
    2. Linfoma cutaneo
    3. Infiltrazione leucemica della cute
  C. Noduli
    1. Pannicolite
    2. Poliarterite nodosa cutanea
    3. Vasculite sistemica
  D. Malattie cutanee primitive
    1. Morsi di artropodi
    2. Emangiomi a ciliegia
    3. Infezioni, per esempio erisipela, sporotricosi
    4. Fotodermatite polimorfa
    5. Linfocitoma cutaneo (pseudolinfoma)
VI. Lesioni di colore rosso-bruno[a]
  A. Sarcoidosi
  B. Sindrome di Sweet
  C. Orticaria pigmentosa
  D. Eritema elevatum diutinum (vasculite leucocitoclastica cronica)
  E. Lupus vulgaris
VII. Lesioni bluastre[a]
  A. Malformazioni venose (sindrome del nevo a bolle di gomma blu)
  B. Malattie cutanee primitive
    1. Lago venoso
    2. Nevo blu
VIII. Lesioni violacee
  A. Lupus pernio (sarcoidosi)
  B. Linfoma cutaneo
  C. Lupus cutaneo
IX. Lesioni color porpora
  A. Sarcoma di Kaposi
  B. Angiosarcoma
  C. Porpora palpabile
X. Lesioni bruno-nerastre[b]
XI. Lesioni di qualsiasi colore
  A. Metastasi

[a] Possono avere una tonalità più scura negli individui con cute fotemente pigmentata.
[b] Vedi anche il paragrafo "Iperpigmentazione".
Note: MEN, sindrome da neoplasie endocrine multiple.

socellulari più spesso insorgono sulla cute fotodanneggiata della testa e del collo e della parte superiore del tronco. In presenza di carcinomi basocellulari multipli, specie in soggetti di età inferiore ai 30 anni, va considerata la possibilità di una sindrome da carcinoma nevoide basocellulare, un'affezione ereditaria a carattere autosomico dominante associata a cisti mandibolari, depressioni puntiformi palmari e plantari, accentuazione delle bozze frontali, medulloblastomi e calcificazione della falce cerebrale e del diaframma sellare. Anche i *tricolemmomi* sono tumori annessiali color carne, ma differenziati in senso follicolare, con aspetto simil-verrucoso. La presenza di tricolemmomi multipli sul volto e sulla mucosa orale indirizza verso la diagnosi di malattia di Cowden (sindrome da amartomi multipli), dovuta a mutazioni del gene *PTEN*. I tricolemmomi del cavo orale si localizzano soprattutto alla lingua e alle gengive e conferiscono a queste sedi un aspetto "ad acciottolato". Il quadro clinico comprende, in ordine decrescente di incidenza, la mastopatia fibrocistica e il carcinoma della mammella, gli adenomi e i carcinomi della tiroide e la poliposi gastrointestinale. Si osserva, inoltre, ipercheratosi dei palmi e del dorso delle mani e delle piante dei piedi.

LESIONI ROSEE

Le lesioni cutanee dell'*amiloidosi* primitiva sistemica sono di colore roseo trasparente. Le sedi più frequenti sono il volto, specie le regioni periorbitali e periorale e le pieghe cutanee. Alla biopsia si osservano depositi omogenei di amiloide nel derma e nella parete dei vasi, che provocano aumento della fragilità vascolare. Ne consegue la comparsa di porpora e petecchie sia sulla cute sana sia sulle lesioni in seguito a traumatismi minimi, da cui la definizione di *porpora da pizzicotto*. L'amiloide si deposita anche nella muscolatura della lingua, determinando macroglossia.

Sebbene le lesioni mucocutanee siano rare nell'amiloidosi secondaria e si osservino solo nel 30% dei pazienti con amiloidosi primitiva, una rapida diagnosi di amiloidosi sistemica può essere posta con l'esame del tessuto adiposo sottocutaneo. Con particolari metodiche istochimiche, nel 40-50% dei casi è possibile evidenziare i depositi di amiloide in sede perivascolare o nelle singole cellule adipose. Vi sono, inoltre, tre forme di amiloidosi limitate alla cute che non vanno considerate come lesioni cutanee di amiloidosi sistemica, rappresentate dall'amiloidosi maculare (che interessa la parte superiore del tronco), dal lichen amiloidosico (di solito agli arti inferiori) e dall'amiloidosi nodulare. Nelle amiloidosi maculare e lichenoide i depositi sono costituiti da cheratina epidermica alterata. Recentemente l'amiloidosi maculare è stata associata alla MEN di tipo 2a.

Anche nei pazienti con *reticoloistiocitosi multicentrica* compaiono papule e noduli rosacei sul volto, sulle mucose e sulla superficie estensoria delle mani e degli avambracci. Può insorgere una poliartrite che clinicamente assomiglia all'artrite reumatoide. All'esame istologico le papule presentano caratteristiche cellule giganti, che invece non si osservano nella biopsia dei noduli reumatoidi. Nei pazienti con *mucinosi papulare* si osserva la comparsa di papule solide, di 2-5 mm di diametro, il cui colore varia dal roseo al color carne e che spesso assumono una disposizione lineare. Questa affezione viene indicata anche come *lichen mixedematoso generalizzato* o *scleromixedema*. Quest'ultima definizione scaturisce dalla sclerosi del volto e degli arti che può accompagnare l'eruzione papulare. L'esame di campioni bioptici delle papule dimostra la deposizione di mucina, mentre l'elettroforesi delle sieroproteine e/o l'immunofissazione evidenzia un picco monoclonale di IgG, di solito con una catena leggera di tipo lambda.

LESIONI GIALLASTRE

Diverse affezioni sistemiche sono caratterizzate da papule o placche cutanee giallastre: l'iperlipidemia (xantomi), la gotta (tofi), il diabete (necrobiosi lipoidica), lo pseudoxantoma elastico e la sindrome di Torre (tumori sebacei). Gli xantomi eruttivi rappresentano la forma più comune di *xantomi* e si associano a ipertrigliceridemia (di tipo I, III, IV e V). Si osservano gruppi di papule giallastre con alone eritematoso, specie sulla superficie estensoria degli arti e sulle natiche, associati ad aumento della trigliceridemia. Gli xantomi regrediscono spontaneamente con l'abbassamento dei livelli sierici dei lipidi. L'aumento delle β-lipoproteine (specie di tipo II e III) determina la comparsa di uno o più dei seguenti tipi di xantoma: xantelasmi, xantomi tendinei e xantomi piani. Gli xantelasmi si formano sulle palpebre, mentre gli xantomi tendinei interessano frequentemente il tendine di Achille e i tendini dei muscoli estensori delle dita; gli xantomi piani sono, per l'appunto, appiattiti e prediligono le pieghe palmari, il volto, la parte superiore del tronco e le cicatrici. Gli xantomi tuberosi si associano frequentemente a ipertrigliceridemia, ma si osservano anche nei pazienti affetti da ipercolesterolemia (di tipo II), soprattutto in prossimità delle grandi articolazioni o della mano. L'esame istologico degli xantomi dimostra l'accumulo di macrofagi carichi di lipidi (cellule schiumose).

In diverse affezioni, compresa la cirrosi biliare, si può verificare una forma secondaria di iperlipidemia associata a xantomi tuberosi e piani. Tuttavia, nei pazienti *normolipidemici* con mieloma multiplo possono comparire *xantomi piani*. Questi xantomi possono raggiungere e superare i 12 cm di diametro e si osservano più spesso sulla parte superiore del tronco e in sede laterocervicale. Il quadro clinico più comunemente caratterizzato da xantomi eruttivi è il diabete mellito scarsamente compensato. Il segno meno specifico di iperlipidemia è lo xantelasma, in quanto l'assetto lipidico è normale in almeno il 50% dei soggetti con tale lesione.*

* Lesioni xantomatose normolipidemiche si possono osservare in istiocitopatie come lo xantogranuloma giovanile. [*N.d.C.*]

Nella *gotta tofacea* l'urato monosodico si deposita nella cute in prossimità delle articolazioni, specie quelle della mano e dei piedi. I *tofi* si possono formare anche al padiglione auricolare, all'olecrano e alle borse prepatellari. Le lesioni sono solide, giallastre e talvolta lasciano defluire un materiale calcareo. Le loro dimensioni variano da 1 mm a 7 cm e la diagnosi può essere posta con l'esame, alla luce polarizzata, del materiale aspirato da una lesione. Le lesioni della *necrobiosi lipoidica* si osservano principalmente sulla superficie anteriore delle gambe (90% dei casi) e, nella maggioranza dei casi, coesiste o compare successivamente il diabete mellito. I reperti caratteristici comprendono la colorazione giallastra nella porzione centrale delle lesioni, l'atrofia cutanea (trasparenza), le teleangectasie e un alone eritematoso. È possibile l'ulcerazione delle placche. L'esame dei campioni bioptici dimostra necrobiosi del collagene, flogosi granulomatosa ed endoarterite obliterante.

Nello *pseudoxantoma elastico* si verifica un'abnorme deposizione di calcio sulle fibre elastiche della cute, dell'occhio e dei vasi sanguigni. Le sedi cutanee di interessamento primario sono le superfici flessorie, come il collo, l'ascella, il cavo antecubitale e l'inguine. Le lesioni si presentano come papule giallastre che confluiscono a formare placche reticolari, con un aspetto "a pelle d'oca". Nelle forme gravi si formano pliche pendenti di cute in eccesso. L'esame dei campioni bioptici delle lesioni dimostra il rigonfiamento e l'irregolare raggruppamento delle fibre elastiche, con presenza di depositi di calcio. A livello oculare i depositi di calcio nella membrana di Bruch portano alla formazione delle strie angioidi e alla coroidite; la deposizione di calcio nelle coronarie, nelle arterie renali, intestinali e periferiche provoca, rispettivamente, l'insorgenza di crisi anginose, ipertensione arteriosa, emorragie digestive e claudicatio. La somministrazione a lungo termine di D-penicillamina può causare modificazioni cutanee simili a quelle che si osservano nello pseudoxantoma e può inoltre dar luogo ad alterazioni delle fibre elastiche negli organi interni.

I tumori degli annessi cutanei differenziati in senso ghiandolare sebaceo comprendono l'adenoma sebaceo, il carcinoma sebaceo e l'iperplasia sebacea. Tranne che per l'iperplasia sebacea, che si osserva comunemente sul volto, questi tumori sono solitari e rari. I pazienti con la sindrome di Torre presentano *adenomi sebacei*, ma in questa sindrome possono insorgere anche carcinomi sebacei, iperplasia sebacea e cheratoacantomi. Le manifestazioni sistemiche della sindrome di Torre comprendono l'insorgenza di carcinomi *multipli* dell'apparato digerente (specie del colon) e di tumori della laringe, delle vie genitourinarie, dell'ovaio e dell'endometrio.

LESIONI DI COLORE ROSSO

Le lesioni papulonodulari di colore rosso riconoscono una molteplicità di fattori eziologici e, nel tentativo di semplificare la loro identificazione, sono state suddivise in papule, papule/placche e noduli sottocutanei. Le comuni papule eritematose comprendono i *morsi di artropodi* e gli *emangiomi rubino*; questi ultimi appaiono come piccole papule cupoliformi di colore rosso acceso, e rappresentano una proliferazione benigna di capillari. La comparsa di lesioni multiple eritematose simili a emangiomi in pazienti affetti da AIDS indirizza la diagnosi verso l'angiomatosi bacillare e nei campioni bioptici si può dimostrare la presenza di bacilli positivi alla colorazione di Warthin-Starry; gli agenti patogeni responsabili sono *Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*. Lesioni viscerali disseminate si manifestano principalmente nei soggetti immunocompromessi, ma possono interessare anche individui immunocompetenti.

Angiocheratomi multipli si osservano nella malattia di Fabry, una tesaurismosi lisosomiale ereditaria a carattere recessivo legata al cromosoma X, dovuta al deficit di α-galattosidasi A. Il colore delle lesioni varia dal rosso al rosso-bluastro, le dimensioni sono abbastanza ridotte (1-3 mm) e la localizzazione più comune è la parte inferiore del tronco. Si associano insufficienza renale cronica, neuropatia periferica e opacizzazione corneale (cornea spiraliforme). Le immagini alla microscopia elettronica degli angiocheratomi e della cute normale dimostrano depositi lamellari di natura lipidica nei fibroblasti, nei periciti e nelle cellule endoteliali, che sono patognomonici di questa malattia. Le eruzioni acute diffuse papuloeritematose sono state trattate nel paragrafo sugli esantemi.

Diverse malattie infettive sono caratterizzate dalla comparsa di papule o noduli di tipo linfocutaneo o sporotricoide, cioè a disposizione lineare lungo i capillari linfatici. I microrganismi più comunemente responsabili di tali lesioni sono *Sporothrix schenckii* (sporotricosi) e *Mycobacterium marinum* (micobatterio non tubercolare, micobatterio atipico), che penetrano nell'organismo in conseguenza di un trauma; spesso, oltre alla linfoadenopatia, può essere identificata anche la sede primitiva di inoculazione. Altri agenti eziologici sono *Nocardia*, *Leishmania* e altri funghi dimorfi; in questi casi gli esami colturali facilitano la diagnosi.

Le affezioni caratterizzate da placche eritematose e desquamazione cutanea sono state trattate nel paragrafo sulle lesioni papulosquamose, mentre le diverse forme di dermatite sono state discusse nel paragrafo relativo all'eritrodermia. Nella diagnosi differenziale delle papule/placche eritematose bisogna considerare anche altre affezioni, fra cui l'*erisipela*, la *fotodermatite polimorfa*, l'*iperplasia linfoide cutanea* (linfocitoma cutaneo), il *lupus cutaneo*, il *linfoma cutaneo* e la *localizzazione cutanea della leucemia acuta*. Le prime tre rappresentano malattie cutanee primitive. La fotodermatite polimorfa è caratterizzata da papule e placche eritematose, diffuse soprattutto sulle parti fotoesposte, ovvero il dorso delle mani, la superficie estensoria degli avambracci e la parte superiore del tronco. La comparsa delle lesioni fa seguito all'esposizione ai raggi ultravioletti A e B e alle latitudini settentrionali la fotodermatite polimorfa assume un decorso particolarmente grave alla fine della primavera e all'inizio dell'estate. Con l'esposizione cronica ai raggi ultravioletti, la cute va incontro a un processo di sclerosi con impallidimento dell'eruzione, che tuttavia si ripresenta in primavera (nelle zone a clima temperato). La fotodermatite polimorfa va differenziata dal lupus cutaneo attraverso l'esame istologico e l'immunofluorescenza diretta delle lesioni. L'iperplasia linfoide cutanea (pseudolinfoma), una proliferazione *benigna* di linfociti nella cute che si presenta con papule e placche infiltrate di colore variabile dal roseo-rossastro al rosso-porpora, va differenziato dal lupus cutaneo e dal linfoma cutaneo.

Nei pazienti affetti da *lupus eritematoso sistemico* si possono osservare diversi tipi di placche di colore rosso, fra cui: 1) placche eritematose orticarioidi sulle guance e sul naso nel classico eritema "a farfalla"; 2) lesioni eritematose discoidi, con desquamazione fine o "a scarpa chiodata", teleangectasie, ipopigmentazione centrale, iperpigmentazione periferica, occlusione follicolare e atrofia al volto, al cuoio capelluto, al padiglione auricolare, alle braccia e al tronco; 3) lesioni anulari o psoriasiformi del lupus subacuto, con ipopigmentazione centrale, localizzate alla superficie estensoria degli arti e alla parte superiore del tronco. Il quadro clinico comprende anche: 1) eritema violaceo al volto e alla parte superiore del tronco; 2) vasculite orticarioide (vedi sopra, "Orticaria"); 3) pannicolite lupica (vedi oltre); 4) alopecia diffusa; 5) alopecia secondaria alle lesioni discoidi; 6) teleangectasie ed eritema periungueale; 7) lesioni simili a quelle dell'eritema multiforme, che possono diventare bollose; 8) ulcerazioni distali secondarie a fenomeno di Raynaud, vasculite o vasculopatia livedoide. I pazienti con sole lesioni discoidi presentano, in genere, una forma di lupus limitata alla cute. Tuttavia, nel 2-10% di questi pazienti è possibile l'evoluzione verso il lupus sistemico. L'immunofluorescenza diretta della cute colpita dimostra depositi di IgG o IgM e C3 con disposizione granulare lungo la giunzione dermoepidermica.

Nel *linfoma cutaneo* si ha una proliferazione di linfociti o istiociti maligni e l'aspetto clinico assomiglia a quello dell'iperplasia linfoide cutanea, con papule e placche infiltrate di colore variabile da roseo-rosso a rosso-porpora. Il linfoma cutaneo si può manifestare in qualunque parte della cute, mentre i linfocitomi prediligono gli zigomi, la punta del naso, i padiglioni auricolari, gli avambracci e lo scroto. I pazienti con linfoma non-Hodgkin hanno più frequentemente lesioni cutanee specifiche rispetto a quelli con malattia di Hodgkin e talvolta i noduli cutanei precedono lo sviluppo di un linfoma non-Hodgkin extracutaneo o rappresentano l'unico organo di interessamento (per es., linfoma a cellule B primitivo cutaneo). Lesioni arcuate sono talora presenti nel linfoma e nel linfocitoma cutaneo e anche nei linfomi cutanei a cellule T. Il *linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto* che si sviluppa in associazione all'infezione da HTLV-1 è caratterizzato da placche sulla cute, ipercalcemia e linfociti CD25+ circolanti. La *leucemia cutanea* assume lo stesso aspetto del linfoma cutaneo; lesioni specifiche si osservano più frequentemente nelle leucemie monocitiche che in quelle linfoidi o mieloidi. I cloromi cutanei (sarcomi granulocitici) possono precedere la comparsa di blasti in circolo nella leucemia acuta mieloide; queste lesioni rappresentano una forma di leucemia cutanea aleucemica.

Cause comuni di noduli di colore rosso sottocutanei comprendono le cisti epidermoidi da inclusione in fase di infiammazione, le cisti dell'acne e i foruncoli. Anche la *pannicolite*, cioè l'infiammazione del pannicolo adiposo sottocutaneo, si manifesta con la comparsa di noduli sottocutanei e spesso costituisce un segno di malattia sistemica. Vi sono diverse forme di pannicolite, fra cui l'eritema nodoso, l'eritema indurato/vasculite nodulare, il lupus profondo, la lipodermatosclerosi, il deficit di α_1-antitripsina e la liponecrosi secondaria a malattie pancreatiche. In tutte queste affezioni, tranne che nell'eritema nodoso, le lesioni possono diventare superficiali e ulcerarsi, oppure possono guarire con esiti cicatriziali. La superficie anteriore della gamba è la sede prediletta dagli eritemi nodosi, mentre l'eritema in-

durato si localizza più comunemente al polpaccio. Nell'eritema nodoso i noduli sono inizialmente eritematosi, ma con la risoluzione clinica assumono un colore bluastro. I pazienti affetti da eritema nodoso, senza alcuna malattia sistemica di base, possono tuttavia presentare febbre, malessere generale, leucocitosi, artralgie e/o artrite. Comunque, deve essere esclusa la possibilità di una malattia sottostante e le associazioni più comuni sono le infezioni da streptococco, le infezioni virali del tratto respiratorio superiore, la sarcoidosi, le malattie infiammatorie intestinali e anche i farmaci (contraccettivi orali, sulfonamidi, penicilline, bromuri, iodio). Sono associazioni meno comuni le gastroenteriti batteriche (*Yersinia, Salmonella*) e la coccidiomicosi, seguite da tubercolosi, istoplasmosi, brucellosi e infezioni da *Chlamydophila pneumoniae* o *Chlamydia trachomatis, M. pneumoniae* e virus dell'epatite B.

L'eritema indurato e la vasculite nodulare condividono lo stesso aspetto istologico e si credeva rappresentassero forme cliniche diverse di una singola entità; in seguito sono state distinte, ritenendo la prima forma idiopatica e la seconda associata alla presenza del DNA di *M. tuberculosis*, rilevata mediante reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) nell'ambito delle lesioni cutanee. Le lesioni del lupus profondo si localizzano principalmente al volto, alla parte superiore delle braccia e alle natiche (sedi di grasso sottocutaneo abbondante) e si osservano sia nella forma cutanea di lupus sia in quella sistemica. La cute sovrastante può essere normale o eritematosa, oppure presentare le alterazioni tipiche del lupus discoide. La liponecrosi sottocutanea associata a malattie pancreatiche è presumibilmente secondaria all'effetto delle lipasi circolanti e si osserva nei pazienti con carcinoma del pancreas e nelle pancreatiti acute e croniche. In questa affezione si possono manifestare anche artrite, febbre e flogosi del tessuto adiposo periviscerale. L'esame istologico di campioni bioptici prelevati con incisione profonda nel sottocutaneo consente la diagnosi del tipo particolare di pannicolite.

Noduli eritematosi sottocutanei si osservano anche nella *poliarterite nodosa cutanea* e come manifestazioni di *vasculiti sistemiche*, per esempio la poliarterite nodosa sistemica, la granulomatosi allergica o la granulomatosi di Wegener (Cap. 319). La poliarterite nodosa cutanea si presenta con la comparsa di noduli sottocutanei dolorosi e ulcerazioni, nell'ambito di una livedo reticularis rosso-porpora dovuta al rallentamento del flusso sanguigno attraverso il plesso venoso superficiale orizzontale. La maggior parte delle lesioni si localizza agli arti inferiori e, mentre la poliarterite nodosa può essere accompagnata da artralgie e mialgie, in questa affezione non vi è alcun segno di interessamento sistemico. Sia nella forma cutanea di vasculite sia in quella sistemica, la biopsia cutanea dei noduli patologici dimostra le alterazioni tipiche di una vasculite; la grandezza del vaso colpito dipende dalla malattia specifica.

LESIONI DI COLORE ROSSO-BRUNO

Le lesioni cutanee della *sarcoidosi* (Cap. 322) sono classicamente eritematose fino a un colore rosso-bruno; alla diascopia (esame attraverso un vetrino portaoggetti premuto sulla lesione) persiste un colore residuo giallo-bruno, secondario all'infiltrazione granulomatosa. Le papule e le placche ceree sono ubiquitarie, ma la localizzazione più frequente è sul volto. Di solito non vi sono alterazioni superficiali, ma talvolta le lesioni possono apparire desquamanti. L'esame istologico dei campioni bioptici di cute dimostra nel derma la presenza dei cosiddetti "granulomi nudi", cioè granulomi circondati da un esiguo numero di linfociti. Le altre lesioni cutanee in corso di sarcoidosi comprendono le lesioni anulari, con una parte centrale atrofica o desquamante, le papule che si formano sulle cicatrici, le macule e le papule ipopigmentate, l'alopecia, l'ittiosi acquisita, l'eritema nodoso e il lupus pernio (vedi oltre).

La diagnosi differenziale della sarcoidosi comprende i granulomi da corpo estraneo, prodotti per effetto di sostanze chimiche come il berillio e lo zirconio, la sifilide secondaria tardiva e il *lupus vulgaris*. Il lupus vulgaris è una forma di tubercolosi cutanea che si osserva in soggetti precedentemente infettati e sensibilizzati. Spesso in qualche parte dell'organismo persiste un focolaio attivo di tubercolosi, di solito nei polmoni o nei linfonodi. Circa il 90% delle lesioni compare alla testa e alla regione cervicale; esse appaiono come placche di colore rosso-bruno che diventano giallo-brune alla diascopia. Sulle placche possono comparire esiti cicatriziali e carcinomi a cellule squamose. Per isolare l'agente patogeno è necessario eseguire esami colturali delle lesioni, perché con la colorazione per i batteri alcol/acido-resistenti è raramente possibile evidenziare i bacilli nei granulomi dermici.

La *sindrome di Sweet* è caratterizzata da placche e noduli di colore rosso-bruno, spesso dolenti, che si localizzano principalmente alla testa, al collo e agli arti superiori. Il paziente presenta anche febbre, neutrofilia e una fitta infiltrazione delle lesioni da parte di neutrofili. In circa il 10% dei pazienti la sindrome si associa a una neoplasia maligna; più spesso si tratta di una leucemia mieloide acuta ma anche linfomi, leucemie croniche, mielomi, sindromi mielodisplastiche e tumori solidi (soprattutto delle vie genitourinarie) come anche farmaci (per es., acido retinoico tutto-trans) possono associarsi a questa sindrome. Nella diagnosi differenziale vanno considerate l'idroadenite eccrina neutrofilica e le forme atipiche di pioderma gangrenoso. Le sedi extracutanee interessate comprendono le articolazioni, la muscolatura, gli occhi, i reni (proteinuria e, talvolta, glomerulonefrite) e i polmoni (infiltrazione da parte di neutrofili). La forma idiopatica della sindrome di Sweet si osserva più spesso nelle donne in seguito a un'infezione delle vie respiratorie.

L'eruzione generalizzata di macule e papule di colore rosso-bruno si osserva in una forma di mastocitosi nota come *orticaria pigmentosa* (Cap. 311). Ciascuna lesione rappresenta una raccolta di mastociti nel derma, con iperpigmentazione dell'epidermide sovrastante. Stimoli come lo sfregamento e il calore provocano la degranulazione di questi mastociti e l'insorgenza di orticaria localizzata (segno di Darier). Il quadro clinico può comprendere altri segni dovuti alla degranulazione dei mastociti, ovvero cefalea, episodi di arrossamento cutaneo, diarrea e prurito. I mastociti infiltrano anche altri organi come il fegato, la milza e l'apparato gastroenterico; l'accumulo di mastociti nelle ossa può provocare la comparsa di lesioni radiologiche di tipo osteosclerotico o osteolitico. Nella maggior parte di questi pazienti, tuttavia, l'interessamento sistemico assume un decorso abbastanza indolente. Un sottotipo di vasculite cronica leucocitoclastica, l'*eritema elevatum diutinum*, si presenta con la comparsa di papule di colore rosso-bruno. Le lesioni confluiscono a formare placche diffuse sulla superficie estensoria delle ginocchia, dei gomiti e delle piccole articolazioni della mano. Episodi di eritema elevatum diutinum sono stati associati a infezioni streptococciche.

LESIONI BLUASTRE

Le lesioni papulonodulari di colore bluastro sono conseguenti a ectasie e tumori vascolari oppure a deposizione di melanina nel derma. I *laghi venosi* (ectasie) appaiono come lesioni di colore blu scuro che si lasciano comprimere e si localizzano comunemente alla testa e al collo. Anche le *malformazioni venose* si presentano come papulonoduli e placche bluastri che si lasciano comprimere e possono comparire in qualsiasi parte del corpo, compresa la mucosa orale. Quando si presentano come lesioni congenite multiple anziché singole, i pazienti possono essere affetti dalla sindrome del nevo a bolle di gomma blu o dalla sindrome di Mafucci. Nella sindrome del nevo a bolle di gomma blu le anomalie vascolari si localizzano anche all'apparato digerente e possono sanguinare, mentre nella sindrome di Mafucci si associano a discondroplasia e osteocondromi. I *nevi blu* si osservano quando cellule pigmentogene del nevo si accumulano nel derma. Tali lesioni papulari benigne assumono un aspetto cupoliforme e si manifestano più comunemente al dorso della mano o al bordo dell'ala del piede o nella regione testa-collo.

LESIONI VIOLACEE

Papule e placche violacee si osservano nel *lupus pernio*, nel *linfoma cutaneo* e nel *lupus cutaneo*. Il lupus pernio è un tipo particolare di sarcoidosi che colpisce la punta del naso e i padiglioni auricolari, con lesioni di colore violaceo piuttosto che rosso-bruno. Questa forma di sarcoidosi si associa a interessamento delle vie aeree superiori. Le placche del linfoma cutaneo e del lupus cutaneo possono essere di colore violaceo; queste due affezioni sono già state trattate nei paragrafi precedenti.

LESIONI COLOR PORPORA

Papule e placche color porpora si osservano in tumori vascolari come il *sarcoma di Kaposi* (Cap. 182) e l'*angiosarcoma* e quando vi è uno stravaso cutaneo di globuli rossi associato a processi infiammatori, come nella *porpora palpabile* (vedi oltre, "Porpora"). Nei pazienti con fistole arterovenose congenite o acquisite e ipertensione venosa possono comparire papule color porpora agli arti inferiori che assomigliano clinicamente e istologicamente alle lesioni del sarcoma di Kaposi; questa condizione viene indicata come pseudosarcoma di Kaposi (angiodermatite delle estremità). L'angiosarcoma si localizza più frequentemente al cuoio capelluto e al volto di soggetti anziani, oppure colpisce aree di linfedema cronico e si manifesta con papule e placche purpuree. Nelle forme localizzate alla testa e al collo il tumore si estende spesso oltre i margini clinicamente definiti e si può accompagnare a edema facciale.

LESIONI BRUNO-NERASTRE

Le lesioni papulari di colore bruno-nerastro sono state descritte precedentemente nel paragrafo "Iperpigmentazione".

METASTASI CUTANEE

Le metastasi cutanee vengono trattate per ultime in quanto possono assumere colori diversi. Più comunemente si presentano come noduli sottocutanei solidi color carne, oppure come lesioni papulonodulari di colore rosso o rosso-bruno. Le lesioni del linfoma cutaneo variano da un colore roseo-rosso al color prugna, mentre il melanoma metastatico può apparire roseo, bluastro o nerastro. Le metastasi cutanee si sviluppano per diffusione ematogena o linfatica e più spesso originano, nell'uomo, da carcinomi del polmone, del colon, del cavo orale o da melanomi e, nella donna, da carcinomi della mammella, melanoma e neoplasie del polmone. Queste lesioni metastatiche possono rappresentare la manifestazione iniziale del carcinoma, specie nelle neoplasie primitive del polmone, del rene e dell'ovaio.

PORPORA

(Tab. 54-16) La *porpora* è una manifestazione dovuta allo stravaso di globuli rossi nel derma che non impallidisce alla vitropressione, al contrario delle lesioni eritematose o violacee da vasodilatazione, che invece si schiariscono. La porpora (di dimensioni pari o superiori a 3 mm) e le petecchie (di dimensioni pari o inferiori a 2 mm) si suddividono in due gruppi principali, palpabili e non palpabili. Le cause più frequenti di porpora e petecchie *non palpabili* sono malattie cutanee primitive come la *porpora traumatica*, la *porpora solare* (*attinica*) e la *capillarite*. Altre cause meno comuni sono la *porpora da steroidi* e la *vasculopatia livedoide* (vedi oltre, "Ulcere"). La porpora solare compare principalmente sulla superficie estensoria dell'avambraccio, mentre la porpora steroidea secondaria a glucocorticoidi topici potenti oppure a sindrome di Cushing endogena o esogena può essere più diffusa. In entrambe le circostanze vi è un'alterazione del connettivo di sostegno che circonda i vasi sanguigni del derma. Al contrario, le petecchie da capillarite sono localizzate soprattutto agli arti inferiori. Nella capillarite, infatti, lo stravaso di globuli rossi è la conseguenza di un'infiammazione linfocitica perivascolare. Le petecchie sono di colore rosso brillante, con diametro di 1-2 mm, diffuse nell'ambito di macule giallo-brune di forma anulare o nummulare. Il colore giallo-bruno è dovuto alla deposizione di emosiderina nel derma.

TABELLA 54-16 CAUSE DI PORPORA

I. Malattie cutanee primitive
- A. Porpora non palpabile
  1. Porpora traumatica
  2. Porpora solare
  3. Porpora da steroidi
  4. Capillarite
  5. Vasculopatia livedoide[a]

II. Malattie sistemiche
- A. Porpora non palpabile
  1. Alterazioni della coagulazione
     - a. Trombocitopenia (compresa la porpora idiopatica trombocitopenica)
     - b. Anomalie funzionali delle piastrine
     - c. Deficit di fattori della coagulazione
  2. Fragilità vascolare
     - a. Amiloidosi
     - b. Sindrome di Ehlers-Danlos
     - c. Scorbuto
  3. Trombosi
     - a. Coagulazione intravasale disseminata
     - b. Crioglobulinemia monoclonale
     - c. Trombosi e trombocitopenia indotte da eparina
     - d. Porpora trombotica trombocitopenica
     - e. Reazione al warfarin
  4. Embolia
     - a. Colesterinica
     - b. Adiposa
  5. Probabilmente da immunocomplessi
     - a. Sindrome di Gardner-Diamond (sensibilizzazione agli eritrociti autologhi)
     - b. Porpora dell'iper-gammaglobulinemia di Waldenström
- B. Porpora palpabile
  1. Vasculite
     - a. Vasculite dei piccoli vasi cutanei
     - b. Poliarterite nodosa
  2. Embolia[b]
     - a. Meningococcemia acuta
     - b. Infezione gonococcica disseminata
     - c. Febbre delle Montagne Rocciose
     - d. Ectima gangrenoso

[a] Manifestazioni anche sistemiche.
[b] Batterica, micotica o da parassiti.

Le cause sistemiche di porpora non palpabile possono essere suddivise in diversi gruppi; un primo gruppo comprende le forme secondarie a disturbi della coagulazione e quelle da fragilità vascolare. Fra le alterazioni della coagulazione sono comprese le *trombocitopenie* (Cap. 109), le *anomalie della funzione piastrinica* (come quelle che si osservano nell'uremia) e i *deficit di fattori della coagulazione*. Le petecchie indotte da trombocitopenia insorgono sulle parti distali degli arti inferiori. La fragilità capillare è responsabile della comparsa di una porpora non palpabile in pazienti affetti da *amiloidosi* sistemica (vedi sopra, "Lesioni cutanee papulonodulari") e da alterazioni nella produzione del collagene come la *sindrome di Ehlers-Danlos* e lo *scorbuto*. Nello scorbuto i peli assumono un aspetto appiattito ("a cavatappi") e sono circondati da manifestazioni emorragiche agli arti inferiori; è presente inoltre gengivite. La vitamina C funge da cofattore per la lisilidrossilasi, un enzima coinvolto nella modificazione post-traduzionale del procollagene, necessaria per la formazione dei legami crociati.

Rispetto alle manifestazioni che si osservano nella fragilità capillare e nelle anomalie della coagulazione, la porpora che compare nel gruppo sottoelencato di malattie è associata alla formazione di trombi intravasali, dimostrabili all'esame istologico dei preparati cutanei. Questo gruppo di affezioni comprende la coagulazione intravascolare disseminata, la crioglobulinemia monoclonale, la porpora trombotica trombocitopenica e le reazioni al warfarin e all'eparina (trombosi e trombocitopenia indotte da eparina). La coagulazione intravascolare disseminata può essere scatenata da infezioni diverse (sostenute da germi Gram-negativi, Gram-positivi, virus e rickettsie), da lesioni tissutali e da neoplasie. Si osservano porpora disseminata e infarti emorragici. Lesioni simili si rilevano nella porpora fulminante, una forma di coagulazione intravascolare disseminata associata a febbre e ipotensione, che si presenta più comunemente nei bambini in seguito a una malattia infettiva come la varicella, la scarlattina o un'infezione delle vie aeree superiori. In entrambe le affezioni possono comparire bolle emorragiche sulla cute colpita.

La *crioglobulinemia monoclonale* si associa a mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenström, leucemie linfatiche e linfomi. In questi pazienti la porpora compare soprattutto agli arti inferiori e si osservano infarti emorragici alle dita delle mani e dei piedi. La malattia può andare incontro a esacerbazione in seguito a esposizione al freddo o aumento della viscosità sierica. L'esame istologico della cute dimostra precipitati di crioglobulina nei vasi dermici. Depositi simili si ritrovano nei polmoni, nell'encefalo e nei glomeruli renali. Anche nella *porpora trombotica trombocitopenica* si possono verificare infarti emorragici dovuti a trombosi intravasale. Il quadro clinico di questa affezione comprende la porpora trombocitopenica, la febbre e l'anemia emolitica microangiopatica (Cap. 101).

La somministrazione di *warfarin* può provocare la formazione di aree dolenti di eritema, che in seguito diventano purpuree e quindi necrotiche, con un'escara nerastra aderente: si parla di necrosi indotta da warfarin. Questa reazione è più frequente nelle donne e nelle zone particolarmente ricche di tessuto adiposo sottocutaneo, come le mammelle, l'addome, le natiche, le cosce e i polpacci. L'eritema e la porpora compaiono fra il terzo e il decimo giorno di terapia, molto probabilmente per uno squilibrio transitorio dei livelli di anticoagulante e di fattori procoagulanti vitamina K-dipendenti. La continuazione della terapia non aggrava le lesioni preesistenti, mentre i pazienti con deficit congenito o acquisito di proteina C sono a rischio elevato per questa particolare reazione e per la porpora fulminante.

La porpora secondaria a *embolia colesterinica* si osserva di solito agli arti inferiori nei pazienti affetti da vasculopatia aterosclerotica. Spesso l'embolia si manifesta successivamente a una terapia anticoagulante o a un esame invasivo di diagnostica vascolare come l'arteriografia; tuttavia, gli emboli si possono formare anche spontaneamente per disintegrazione di placche ateromasiche. Si associano anche livedo reticularis, gangrena, cianosi, noduli sottocutanei e ulcere ischemiche. Possono essere necessarie diverse sezioni del campione bioptico per dimostrare istologicamente le fessure artificiose lasciate dal colesterolo (dissolto dai solventi istochimici) nella parete vasale. Le petecchie sono un segno importante anche nell'*embolia adiposa* e si manifestano soprattutto nella parte superiore del corpo, 2-3 giorni dopo l'insorgenza della lesione principale. Utilizzando particolari fissativi è possibile dimostrare la presenza degli emboli nei campioni bioptici delle petecchie. Nei pazienti affetti da mixoma atriale ed endocardite marantica si osservano emboli tumorali o trombotici.

La *sindrome di Gardner-Diamond* (sensibilizzazione verso gli eritrociti autologhi) colpisce il sesso femminile ed è caratterizzata dalla comparsa di ecchimosi estese in aree di eritema caldo e doloroso. In molti pa-

zienti l'iniezione intradermica di eritrociti autologhi o di fosfatidilserina estratta dalla membrana degli eritrociti può riprodurre le lesioni; tuttavia, in alcuni casi la reazione compare nella sede di iniezione sull'avambraccio, ma non nella regione mediodorsale. Questi ultimi casi hanno portato alcuni osservatori a considerare la sindrome di Gardner-Diamond come una manifestazione cutanea tipica degli stati di grave stress emotivo. Più recentemente è stata ipotizzata la possibilità di una disfunzione delle piastrine (come evidenziato da studi sull'aggregazione). La *porpora ipergammaglobulinemica di Waldenström* è una malattia cronica caratterizzata dalla presenza di petecchie alle estremità inferiori. Complessi formati da IgG e molecole anti-IgG sono presenti in circolo e il mantenimento prolungato della stazione eretta e della deambulazione determina un aggravamento della malattia.

Le forme di *porpora palpabile* vengono ulteriormente suddivise in vasculitiche ed emboliche. Nel gruppo delle vasculiti, la vasculite dei piccoli vasi della cute, nota anche come *vasculite leucocitoclastica*, è quella più comunemente associata a porpora palpabile (Cap. 319). Possibili fattori eziologici sono i farmaci (per es., antibiotici), le infezioni (per es., virus dell'epatite C) e le malattie autoimmuni del connettivo. La *porpora di Schönlein-Henoch* è un sottotipo di vasculite leucocitoclastica acuta che si osserva soprattutto nei bambini in seguito a un'infezione delle vie aeree superiori. La maggior parte delle lesioni si localizza agli arti inferiori e alle natiche. Le manifestazioni sistemiche comprendono febbre, artralgie (specie alle ginocchia e alle caviglie), dolore addominale, emorragie digestive e nefrite. L'esame con l'immunofluorescenza diretta dimostra i depositi di IgA nelle pareti dei vasi dermici. Nella *poliarterite nodosa* le lesioni cutanee specifiche sono dovute a una vasculite dei vasi arteriosi, o ci può essere una vasculite leucocitoclastica. L'arterite porta a ischemia della cute e questo può spiegare il contorno irregolare della porpora (vedi oltre).

Diversi tipi di emboli infetti possono dare origine a una porpora palpabile. Le lesioni causate da questi emboli si presentano con un bordo solitamente *irregolare*, al contrario della vasculite leucocitoclastica, dove le lesioni hanno una forma *rotondeggiante*. Il margine irregolare è indicativo di un infarto cutaneo e le dimensioni della lesione corrispondono all'area di cute irrorata da quella particolare arteriola o arteria. Nella vasculite leucocitoclastica, invece, la forma rotondeggiante delle lesioni è dovuta alla semplice diffusione regolare di eritrociti dalle venule postcapillari, come conseguenza di un processo infiammatorio. Gli emboli infetti sono più comunemente formati da cocchi Gram-negativi (meningococco, gonococco), bacilli Gram-negativi (*Enterobacteriaceae*) e cocchi Gram-positivi (*Staphylococcus*). Possono esserne responsabili anche le rickettsie e, nei soggetti immunocompromessi, *Candida* e funghi opportunisti.

Le lesioni emboliche della *meningococcemia acuta* si rilevano soprattutto al tronco, agli arti inferiori e nelle sedi soggette a pressione; spesso assumono un colore grigio-bronzeo. Le dimensioni variano da 1 mm a diversi centimetri ed è possibile isolare dalle lesioni e coltivare il meningococco. Il quadro clinico comprende un'infezione precedente delle alte vie respiratorie, febbre, meningite, coagulazione intravascolare disseminata e, in taluni pazienti, un deficit dei fattori terminali del complemento. Nell'*infezione gonococcica disseminata* (sindrome artrite-dermatite) compare un esiguo numero di piccole papule e vescicolopustole con un'area centrale di porpora o di necrosi emorragica, localizzate nelle aree distali degli arti. Si possono manifestare anche artralgie, tenosinovite e febbre. La diagnosi richiede la colorazione di Gram. La *febbre maculare delle Montagne Rocciose* è una malattia trasmessa dalle zecche e provocata da *R. rickettsii*. La comparsa dell'eruzione cutanea è preceduta, per diversi giorni, da febbre, brividi, cefalea grave e fotofobia. Le lesioni iniziali consistono in macule e papule eritematose che compaiono sui polsi, sulle caviglie e sulle superfici palmari e plantari. Con il progredire dell'affezione le lesioni si diffondono in senso centripeto e diventano purpuree.

Le lesioni da *ectima gangrenoso* esordiscono come papule o placche edematose ed eritematose che successivamente sviluppano porpora e necrosi della parte centrale. In queste lesioni si può avere anche la formazione di bolle, spesso alle ascelle o alla regione inguinale. Il microrganismo che classicamente si associa all'ectima gangrenoso è *Pseudomonas aeruginosa*, ma altri bacilli Gram-negativi come *Klebsiella*, *Escherichia coli* e *Serratia* possono produrre lesioni simili. Nei soggetti immunocompromessi l'elenco degli agenti patogeni si allunga e comprende *Candida* e funghi opportunisti.

ULCERE

L'approccio al paziente affetto da un'ulcera cutanea è illustrato nella **tabella 54-17. Le malattie vascolari periferiche degli arti e il fenomeno di Raynaud sono trattati nel capitolo 243.**

TABELLA 54-17 CAUSE DI ULCERE CUTANEE

I. Malattie cutanee primitive
- A. Vasculopatia periferica (Cap. 243)
  - 1. Venosa
  - 2. Arteriosa
- B. Vasculite livedoide[a]
- C. Carcinoma a cellule squamose, per esempio nel contesto di cicatrici
- D. Infezioni, per es. ectima da streptococco (Cap. 130)

II. Malattie sistemiche
- A. Gambe
  - 1. Vasculite dei piccoli vasi[b]
  - 2. Emoglobinopatie (Cap. 99)
  - 3. Crioglobulinemia[b], criofibrinogenemia
  - 4. Emboli di colesterolo[b]
  - 5. Necrobiosi lipoidica[c]
  - 6. Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Cap. 110)
  - 7. Neuropatia[d] (Cap. 338)
  - 8. Panniculite
- B. Mani e piedi
  - 1. Fenomeno di Raynaud (Cap. 243)
- C. Generalizzate
  - 1. Pioderma gangrenoso
  - 2. Calcifilassi (Cap. 347)
  - 3. Infezioni, per es., funghi dimorfi, herpes simplex cronico
  - 4. Linfomi
- D. Mucose
  - 1. Malattia di Behçet (Cap. 320)
  - 2. Eritema polimorfo major, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
  - 3. Malattie bollose primitive (Cap. 55)
  - 4. Lupus eritematoso
  - 5. Malattia infiammatoria intestinale

[a] Manifestazioni anche sistemiche.
[b] Vedi il paragrafo "Porpora".
[c] Vedi il paragrafo "Lesioni cutanee papulonodulari".
[d] Predilezione per la superficie plantare del piede.

La *vasculopatia livedoide* (vasculite liveloide, atrofia bianca) consiste in una vasculopatia associata a trombosi intravascolare. Lesioni purpuriche e livedo reticularis si associano a ulcerazioni dolenti agli arti inferiori. Spesso queste ulcere guariscono lentamente e alla fine danno luogo a cicatrici biancastre di forma irregolare. La maggior parte di queste lesioni è secondaria a ipertensione venosa, ma è possibile il riscontro di un'altra affezione di base, fra cui la criofibrinogenemia e disturbi da ipercoagulabilità, come la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Capp. 111 e 313).

Nel *pioderma gangrenoso* i margini dell'ulcera hanno un caratteristico aspetto necrotico violaceo sono sottomimati e presentano un alone eritematoso periferico. Le ulcere esordiscono come papule, che poi si espandono piuttosto rapidamente fino a raggiungere dimensioni di 20 cm. Sebbene siano localizzate soprattutto agli arti inferiori, tali lesioni possono insorgere in qualunque parte del corpo, comprese le sedi di trauma (patergia). Si stima che il 30-50% dei casi sia idiopatico e le malattie più comunemente associate sono la colite ulcerativa e la malattia di Crohn. Meno comunemente, il pioderma gangrenoso è associato ad artrite reumatoide sieropositiva, leucemia mieloide acuta e cronica, leucemia a cellule capellute e mielofibrosi.

In questi pazienti, anche in quelli con malattia idiopatica, si riscontrano anche anergia cutanea e gammopatia monoclonale, di solito IgA. Poiché l'istologia del pioderma gangrenoso può essere aspecifica (infiltrato dermico di neutrofili se non in terapia), la diagnosi è di solito clinica e prevede l'esclusione di cause meno comuni di ulcere di aspetto simile, quali la vasculite necrotizzante, l'ulcera di Meleney (infezione sinergica in sede di trauma o intervento chirurgico), le ulcere da funghi dimorfi, da amebiasi cutanea, da morsi di ragno e quelle fattizie. Nelle malattie mieloproliferative le ulcere possono essere più superficiali, presentando un margine pustolobolloso; queste lesioni rappresentano una forma di collegamento fra il pioderma gangrenoso classico e la dermatosi neutrofila acuta febbrile (sindrome di Sweet).

FEBBRE ED ESANTEMA

Di fronte a un paziente che presenta febbre ed esantema il quesito diagnostico da risolvere è se si tratti di una malattia infiammatoria o di una malattia infettiva. In ambiente ospedaliero la situazione più comune è quella di un paziente che presenta un eritema da farmaci e febbre secondaria a un'infezione sottostante. Tuttavia, deve essere ricordato che una reazione infiammatoria da farmaci può provocare di per sé sia un'eru-

zione cutanea sia la febbre ("febbre da farmaci"), soprattutto nell'ambito di rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS). Altre malattie infiammatorie spesso associate a febbre sono la psoriasi pustolosa, l'eritrodermia e la sindrome di Sweet. La malattia di Lyme, la sifilide secondaria e gli esantemi virali e batterici (vedi sopra, "Esantemi") sono esempi di malattie infettive che provocano eritema e febbre. Infine, è importante determinare se le lesioni cutanee rappresentino o meno emboli settici (vedi sopra, "Porpora").

In questo tipo di lesioni è solitamente presente un'ischemia che si manifesta sotto forma di porpora e si osservano segni di necrosi imminente (colore grigio canna di fucile). Nel paziente con trombocitopenia, tuttavia, lesioni purpuree possono essere osservate in corso di reazioni infiammatorie, come nelle eruzioni morbilliformi da farmaci e nelle lesioni infettive.

BIBLIOGRAFIA

BOLOGNIA JL et al: *Dermatology*, 2d ed. Philadelphia, Mosby, 2007

BRAVERMAN IM: *Skin Signs of Systemic Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1998

CALLEN JP et al: *Dermatological Signs of Internal Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2003

MCKEE PH et al: *Pathology of the Skin*, 3d ed. London, Elsevier, 2005

SPITZ JL: *Genodermatoses: A Clinical Guide to Genetic Skin Disorders*, 2d ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004

55 Malattie cutanee immunomediate

Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

Numerose malattie cutanee immunologicamente mediate e manifestazioni cutanee di malattie sistemiche su base immunologica vengono ora riconosciute come entità distinte, con peculiari caratteristiche cliniche, istopatologiche e immunologiche. Molte di queste affezioni sono dovute a un meccanismo autoimmune. Clinicamente esse sono caratterizzate da morbilità (dolore, prurito, danno estetico) e in alcuni casi da mortalità, in gran parte legata alla perdita della funzione di barriera da parte dell'epidermide e/o a infezioni secondarie. Le principali caratteristiche delle più comuni malattie cutanee immunologicamente mediate sono riassunte nella **tabella 55-1** insieme alle malattie sistemiche con manifestazioni cutanee.

MALATTIE CUTANEE AUTOIMMUNI

PEMFIGO VOLGARE

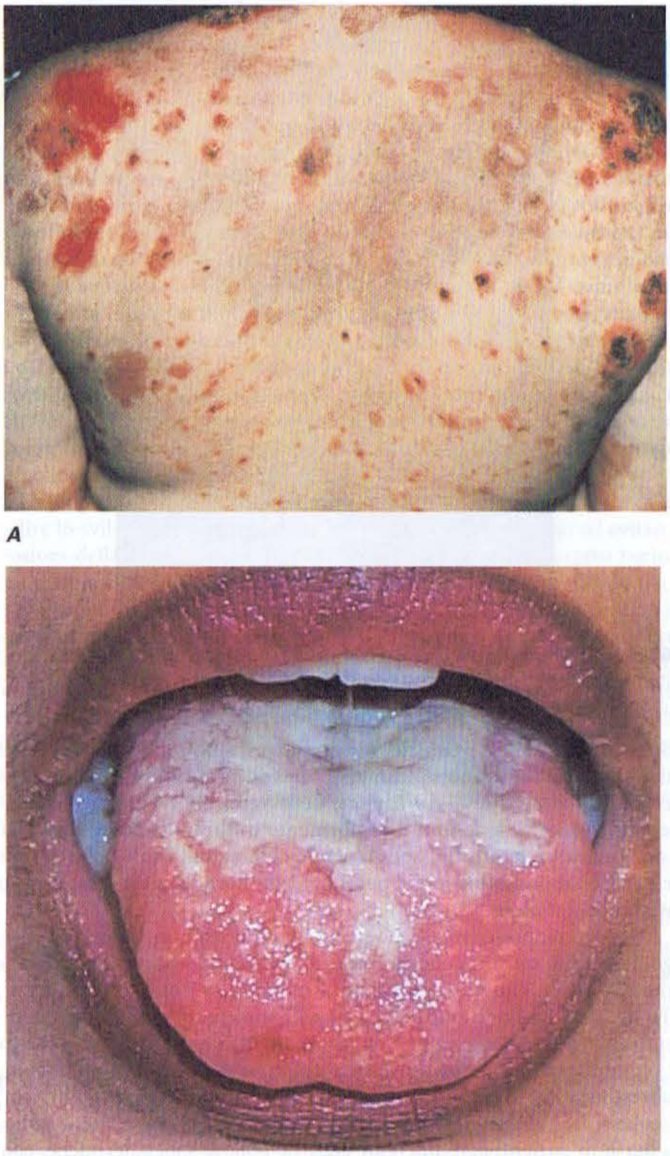
Il termine pemfigo fa riferimento a un gruppo di malattie bollose intraepidermiche anticorpo-mediate caratterizzate dalla perdita della coesione tra le cellule epidermiche (processo denominato *acantolisi*). La pressione manuale sulla cute perilesionale di questi pazienti può determinare il distacco dell'epidermide (segno di Nikolsky). Questo segno, pur caratteristico del pemfigo, non è specifico di questo gruppo di malattie e si osserva anche nella necrolisi epidermica tossica, nella sindrome di Stevens-Johnson e in poche altre malattie cutanee.

Il pemfigo volgare è una malattia bollosa mucocutanea che predomina in pazienti di età >40 anni. Il pemfigo volgare inizia tipicamente a livello delle mucose; spesso progredisce verso una malattia mucocutanea con bolle flaccide e fragili che si rompono e producono un'estesa disepitelizzazione della cute **(Fig. 55-1)**. Il pemfigo volgare tipicamente interessa bocca,

TABELLA 55-1 MALATTIE BOLLOSE IMMUNOMEDIATE

Malattia	Manifestazioni cliniche	Istologia	Immunopatologia	Autoantigeni[a]
Pemfigo foliaceo	Croste ed erosioni superficiali del capillizio, al centro del volto, alla parte alta del tronco e al dorso	Bolla acantolitica negli strati superficiali dell'epidermide	Depositi di IgG sulla superficie dei cheratinociti	Dsg1
Pemfigo volgare	Bolle flaccide, cute disepitelizzata, lesioni della mucosa orale	Bolla acantolitica in sede soprabasale nell'epidermide	Depositi di IgG sulla superficie dei cheratinociti	Dsg3 (oltre a Dsg1 nei pazienti con coinvolgimento cutaneo)
Pemfigo paraneoplastico	Stomatite dolorosa con eruzione papulosquamosa o lichenoide che progredisce verso la formazione di bolle	Acantolisi, necrosi cheratinocitaria e dermatite vaculare dell'interfaccia	Depositi di IgG e C_3 sulla superficie dei cheratinociti e (variabilmente) referti simili nella membrana basale epidermica	Proteine della famiglia delle plachine e caderine desmosomiali (dettagli nel testo)
Pemfigoide bolloso	Grosse bolle infiammatorie tese sulle superfici flessorie e al tronco	Bolla sottoepidermica; generalmente infiltrato ricco di eosinofili	Depositi lineari di IgG e/o C3 sulla membrana basale	BPAG1, BPAG2
Pemfigoide della gravidanza	Placche orticarioidi pruriginose circondate da vescicole e bolle al tronco e alle estremità	Vescicole allungate subepidermiche nel derma papillare; infiltrato ricco di eosinofili	Depositi lineari di C3 sulla membrana basale	BPAG2 (oltre a BPAG1 in alcuni pazienti)
Dermatite lineare da IgA	Piccole papule pruriginose alle superfici estensorie; occasionalmente grosse bolle arciformi	Bolla subepidermica con infiltrato neutrofilo	Depositi lineari di IgA sulla membrana basale	BPAG2 (vedi testo)
Pemfigoide cicatriziale	Lesioni erosive e/o bollose in sede mucosa e talora sulla cute, cicatrici multiple	Bolla subepidermica con presenza o meno di infiltrato leucocitario	Depositi lineari di IgG, IgA e/o C3 sulla membrana basale	BPAG2, laminina 5 o altri
Epidermolisi bollosa acquisita	Bolle, erosioni e cicatrici in sede di trauma; inizialmente bolle tese, diffuse, infiammatorie	Bolla subepidermica con presenza o meno di infiltrato leucocitario	Depositi lineari di IgG e/o C3 sulla membrana basale	Collagene di tipo VII
Dermatite erpetiforme	Piccole papule molto pruriginose e vescicole ai gomiti, alle ginocchia, alle natiche e alla parte posteriore del collo	Bolla subepidermica con neutrofili nelle papille dermiche	Depositi granulari di IgA nelle papille dermiche	Transglutaminasi epidermica

[a] Gli autoantigeni bersaglio degli autoanticorpi in questi pazienti sono così definiti: Dsg1, desmogleina 1; Dsg3, desmogleina 3; BPAG1, antigene del pemfigoide bolloso di tipo 1; BPAG2, antigene del pemfigoide bolloso di tipo 2.



A

B

FIGURA 55-1 **Pemfigo volgare.** ***A.*** Pemfigo volgare con bolle flaccide che si rompono facilmente, dando luogo a erosioni multiple e placche crostose. ***B.*** Il pemfigo volgare quasi invariabilmente coinvolge la mucosa orale e si può manifestare con erosioni gengivali, della mucosa della bocca, del palato, della faringe posteriore o della lingua. (***B***, per gentile concessione del dottor Robert Swerlick; riproduzione autorizzata.)

cuoio capelluto, volto, collo, ascelle, inguini e tronco e può essere associato a intenso dolore; in alcuni pazienti può anche essere presente prurito. Le lesioni abitualmente si risolvono senza cicatrice, a eccezione delle zone in cui si è sovrapposta un'infezione o si è instaurato un danno dermico indotto meccanicamente. Nonostante ciò, persistono per diverso tempo esiti pigmentari postinfiammatori.

Biopsie di lesioni recenti evidenziano una vescicola intraepidermica secondaria a perdita di coesione delle cellule epidermiche (bolla acantolitica). All'interno della bolla vi sono cellule epidermiche acantolitiche, che appaiono come elementi rotondeggianti monomorfi a nucleo ipercromico. I cheratinociti basali rimangono adesi alla membrana basale, pertanto la formazione della bolla avviene al di sopra dello strato basale. Nella cavità bollosa possono essere presenti aggregati focali di eosinofili e le alterazioni dermiche sono modeste, spesso limitate a un infiltrato leucocitario prevalentemente eosinofilo. L'immunofluorescenza diretta su cute sana o lesa mostra depositi di IgG sulla superficie dei cheratinociti, mentre i depositi di complemento, tipicamente, si rinvengono nella cute lesionata. I depositi di IgG sui cheratinociti sono dovuti ad autoanticorpi circolanti diretti contro gli antigeni della superficie cellulare. La presenza di autoanticorpi circolanti può essere dimostrata nell'80-90% dei pazienti mediante immunofluorescenza indiretta (l'esofago di scimmia è il substrato più adatto per tale dimostrazione). I pazienti con pemfigo volgare possiedono autoanticorpi IgG diretti contro le *desmogleine* (Dsg), glicoproteine desmosomiali transmembranose che derivano dalla famiglia delle caderine delle molecole di adesione calcio-dipendenti. Questi anticorpi possono ora essere quantificati in maniera precisa con il test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). I pazienti con pemfigo volgare iniziale (cioè mucoso) hanno autoanticorpi IgG diretti soltanto contro Dsg3; i pazienti con pemfigo volgare in fase avanzata (cioè mucocutaneo) hanno autoanticorpi IgG contro Dsg3 e Dsg1. Studi sperimentali hanno dimostrato che gli autoanticorpi dei pazienti con pemfigo volgare sono patogenetici (cioè responsabili della formazione delle bolle) e che il loro titolo correla con l'attività della malattia. Studi recenti hanno dimostrato che in tali pazienti il profilo sierico degli autoanticorpi e anche la distribuzione delle Dsg1 e 3 nei tessuti determinano la localizzazione della bolla. La coespressione di Dsg3 e Dsg1 da parte delle cellule epidermiche protegge dalle IgG patogenetiche dirette contro ciascuna caderina, ma non dagli autoanticorpi patogenetici diretti contro entrambe.

Il pemfigo volgare può essere mortale. Prima dell'introduzione in terapia dei glucocorticoidi la mortalità era del 60-90%, mentre attualmente è all'incirca del 5%. Cause comuni di morbilità e mortalità sono gli effetti collaterali della terapia steroidea. Fattori prognostici sfavorevoli sono l'età avanzata, un interessamento cutaneo massivo e la necessità di alte dosi di glucocorticoidi (associati o meno ad altri immunosoppressori) per controllare la malattia. Il decorso è variabile da individuo a individuo e la prognosi è difficile: in alcuni pazienti si verifica una remissione, ma altri possono richiedere terapie prolungate o morire per complicazioni o effetti collaterali della terapia. I glucocorticoidi sistemici costituiscono il trattamento di elezione. Nei pazienti con pemfigo volgare moderato-grave si inizia di solito con prednisone, 1 mg/kg/die. Se dopo 1-2 settimane di trattamento continuano ad apparire lesioni nuove, può essere necessario aumentare il dosaggio.

Molti regimi terapeutici associano al trattamento steroideo sistemico un farmaco immunosoppressore. Più frequentemente si utilizzano azatioprina (2-2,5 mg/kg/die), micofenolato mofetil (20-35 mg/kg/die) o ciclofosfamide (1-2 mg/kg/die). I pazienti con malattia grave resistente al trattamento possono trarre beneficio dalla plasmaferesi [sei scambi di elevato volume (2-3 litri) in circa 2 settimane], dalla somministrazione per via endovenosa di immunoglobuline (2 g/kg in 3-5 giorni ogni 6-8 settimane) o da rituximab (375 mg/m^2/settimana per 4 volte). È importante controllare rapidamente le forme gravi o progressive al fine di ridurre la gravità e/o la durata della malattia.

PEMFIGO FOLIACEO

Il pemfigo foliaceo si distingue dal pemfigo volgare per diversi aspetti. Nel pemfigo foliaceo la bolla acantolitica è localizzata negli strati superiori dell'epidermide, abitualmente subito al di sotto dello strato corneo; si tratta, quindi, di una malattia bollosa più superficiale del pemfigo volgare. La distribuzione delle lesioni nelle due forme è molto simile, fatta eccezione per le mucose, che nel pemfigo foliaceo sono quasi sempre risparmiate. I pazienti con pemfigo foliaceo raramente hanno bolle intatte, ma piuttosto mostrano erosioni superficiali associate a eritema, desquamazione e croste. I casi lievi di pemfigo foliaceo ricordano una dermatite seborroica grave, mentre forme importanti di pemfigo foliaceo possono portare ed estesa desquamazione. L'esposizione al sole (irradiazione con ultravioletti) può essere un fattore aggravante. Il *fogo selvagem*, una forma endemica di pemfigo volgare che si ritiene possa svilupparsi come conseguenza di stimoli ambientali (per es., punture d'insetto), si riscontra nel Brasile rurale centro-meridionale e in alcune aree limitate dell'America Latina e della Tunisia.

I pazienti con pemfigo foliaceo hanno caratteristiche immunologiche comuni a quelli con pemfigo volgare. In particolare, l'immunofluorescenza diretta su cute perilesionale dimostra immunoglobuline G sulla superficie dei cheratinociti. Come nel pemfigo volgare, frequentemente sono presenti autoanticorpi circolanti contro gli antigeni cheratinocitari di superficie. L'esofago di cavia è un substrato ottimale per lo studio in immunofluorescenza indiretta dei sieri dei pazienti con pemfigo foliaceo. In tali pazienti gli autoanticorpi sono diretti contro la Dsg1, una caderina desmosomiale di 160 kDa.

Come notato per il pemfigo volgare, si ritiene che il profilo anticorpale dei pazienti con pemfigo foliaceo (cioè IgG anti-Dsg1) e la distribuzione tissutale di questo autoantigene (cioè l'espressione nella mucosa orale che è compensata dalla coespressione di Dsg3) rendano conto della localizzazione delle lesioni in questa malattia.

Nonostante il pemfigo sia stato collegato a numerose malattie autoimmuni, la sua associazione con il timoma e/o la miastenia grave è particolar-

mente rilevante. Finora sono stati riportati oltre 30 casi di pemfigo, solitamente di tipo foliaceo, associato a queste patologie. Alcuni pazienti possono sviluppare un pemfigo anche come conseguenza dell'assunzione di un farmaco; di solito il pemfigo farmaco-indotto assomiglia piuttosto al pemfigo foliaceo che al pemfigo volgare. I farmaci che contengono un gruppo tiolo nella loro struttura chimica (per es., penicillamina, captopril, enalapril) sono quelli più comunemente associati al pemfigo farmaco-indotto. I farmaci correlati al pemfigo privi di gruppo tiolo comprendono penicilline, cefalosporine e piroxicam. È stato ipotizzato che i farmaci che contengono un gruppo tiolo e quelli che non lo contengono inducono il pemfigo rispettivamente con un meccanismo biochimico o immunologico. Da qui la prognosi migliore dopo la sospensione del farmaco per i casi di pemfigo indotti da farmaci contenenti gruppi tiolo. Alcuni casi di pemfigo farmaco-indotto sono di lunga durata e richiedono un trattamento con glucocorticoidi sistemici e/o immunosoppressori.

Il pemfigo foliaceo è generalmente un'affezione meno grave del pemfigo volgare e ha una prognosi migliore. Talvolta la forma localizzata può essere trattata con glucocorticoidi topici o intralesionali, mentre nelle forme più attive viene generalmente instaurata una terapia steroidea sistemica. I pazienti con malattia grave resistente al trattamento possono aver bisogno di interventi più aggressivi, come descritto in precedenza per i pazienti con pemfigo volgare grave.

PEMFIGO PARANEOPLASTICO

Il pemfigo paraneoplastico è un'affezione mucocutanea acantolitica autoimmune associata a una neoplasia nota od occulta. I pazienti con pemfigo paraneoplastico mostrano tipicamente lesioni mucose erosive e dolenti, associate a eruzioni papulosquamose e/o lichenoidi a evoluzione spesso bollosa.

Il coinvolgimento di palmi e piante è comune in questi pazienti ed è possibile che casi classificati in passato come eritema polimorfo associato a neoplasia fossero in realtà da ricondursi a forme di pemfigo paraneoplastico. Le biopsie di cute lesionale in questi pazienti mostrano una combinazione variabile di acantolisi, cheratinociti necrotici e dermatite vacuolare dell'interfaccia. L'immunofluorescenza diretta evidenzia depositi di IgG e complemento sulla superficie dei cheratinociti e un interessamento simile, peraltro variabile, a carico della membrana basale. I pazienti con pemfigo paraneoplastico possiedono autoanticorpi IgG contro le proteine citoplasmatiche, che appartengono alla famiglia delle plachine (desmoplachina I e II, antigene del pemfigoide bolloso 1, envoplachina, periplachina e plectina) e proteine di superficie che appartengono alla famiglia delle caderine (per es., Dsg3 e Dsg1). Studi di trasporto passivo hanno dimostrato che gli autoanticorpi dei pazienti con pemfigo paraneoplastico sono patogenetici.

Le neoplasie prevalentemente associate con il pemfigo paraneoplastico sono linfoma non-Hodgkin, leucemia linfatica cronica, timoma, tumori a cellule fusate, macroglobulinemia di Waldenström e malattia di Castleman; quest'ultima è particolarmente comune nei bambini con pemfigo paraneoplastico. Oltre a un grave interessamento cutaneo, molti pazienti con pemfigo paraneoplastico sviluppano una bronchiolite obliterante pericolosa per la vita. Il pemfigo paraneoplastico generalmente è resistente alle terapie convenzionali (cioè quelle utilizzate nel pemfigo volgare); pochi pazienti possono migliorare (o addirittura guarire) dopo l'ablazione o la rimozione della neoplasia sottostante.

PEMFIGOIDE BOLLOSO

Il pemfigoide bolloso è una malattia bollosa subepidermica autoimmune polimorfa più comune in età avanzata. Le lesioni iniziali possono essere placche orticarioidi; la maggior parte dei pazienti sviluppa successivamente bolle tese su cute apparentemente normale o eritematosa (Fig. 55-2), abitualmente localizzate al basso addome, alla regione inguinale e alla superficie flessoria degli arti; il prurito può essere assente o intenso. Nell'evoluzione della malattia le bolle tese tendono a rompersi e vengono sostituite da lesioni flaccide o erosioni, con o senza crosta sovrastante; se non vengono sottoposte a traumi, esse si risolvono senza esiti cicatriziali. Questi pazienti mostrano una prevalenza dell'allele HLA-DQβ1*0301 degli antigeni maggiori di istocompatibilità di classe II. Nonostante alcune segnalazioni isolate, numerosi studi caso/controllo hanno dimostrato che nei pazienti con pemfigo bolloso il rischio di sviluppare neoplasie non risulta aumentato.

Biopsie precoci su cute lesionale mostrano bolle subepidermiche e caratteristiche istologiche che grossolanamente correlano con le caratteristiche cliniche della lesione che si sta studiando. Nelle lesioni su cute apparentemente normale si osserva generalmente uno sparso infiltrato leucocitario perivascolare con alcuni eosinofili, mentre le biopsie di lesioni infiammatorie mostrano tipicamente un infiltrato ricco di eosinofili nel derma papillare (sede di formazione della vescicola e perivascolari). Oltre agli eosinofili, le lesioni maggiormente infiltrate contengono cellule mononucleate e neutrofili. Spesso con le colorazioni istologiche di routine è impossibile distinguere il pemfigoide bolloso da altre dermatiti bollose subepidermiche.

FIGURA 55-2 **Pemfigoide bolloso** con vescicole e bolle tese su base orticarioide eritematosa. (Per gentile concessione della Yale Resident's Slide Collection; riproduzione autorizzata.)

L'immunofluorescenza diretta su cute perilesionale da pazienti con pemfigoide bolloso mostra depositi lineari di IgG e/o C3 a livello della membrana basale. All'immunofluorescenza indiretta su cute normale, circa il 70% dei sieri contiene autoanticorpi IgG antimembrana basale e una percentuale più elevata di pazienti mostra reattività verso distacchi epidermici ottenuti con NaCl 1*M* (un test microscopico alternativo all'immunofluorescenza, che è comunemente utilizzato per differenziare gli anticorpi circolanti IgG anti-membrana basale dei pazienti con pemfigoide bolloso da quelli di pazienti con differenti malattie bollose subepidermiche, come l'epidermolisi bollosa acquisita [vedi oltre]). Nel PB gli autoanticorpi circolanti riconoscono due proteine, di 230 kDa e di 180 kDa, associate agli emidesmosomi dei cheratinociti basali (rispettivamente, antigene del pemfigoide bolloso [*bullous pemphigoid antigen*, BPAG] 1 e 2). Si ritiene che gli autoanticorpi contro BPAG2 si depositino *in situ*, attivino il complemento, producano degranulazione dei mastociti dermici e generino infiltrati ricchi di granulociti che sono all'origine del danno tissutale e della formazione delle bolle.

Il pemfigoide bolloso può persistere per mesi o anni, con fasi di esacerbazione e di remissione. Benché il coinvolgimento massivo possa determinare erosioni estese e compromissione dell'integrità della cute, il tasso di mortalità è relativamente basso. Il decesso può tuttavia sopravvenire in pazienti di età avanzata e/o defedati. I glucocorticoidi sistemici costituiscono la terapia di elezione; lesioni minime o localizzate possono essere controllate solo con steroidi topici e i pazienti con lesioni molto estese generalmente rispondono agli steroidi sistemici, da soli o in associazione con immunosoppressori. I pazienti in genere rispondono a prednisone, 0,75-1 mg/kg/die. In alcuni casi è necessario aggiungere azatioprina (2-2,5 mg/kg/die), micofenolato mofetil (20-35 mg/kg/die) o ciclofosfamide (1-2 mg/kg/die).

PEMFIGOIDE GESTATIONIS

Il pemfigoide gestationis, o *herpes gestazionale*, è una rara affezione bollosa subepidermica non virale, che si manifesta durante la gravidanza e il puerperio; può insorgere in qualsiasi periodo della gestazione o subito dopo il parto. Le lesioni, abitualmente distribuite all'addome, al tronco, alle estremità e raramente in sede mucosa, possono essere polimorfe e consistere in papule e placche eritemato-orticarioidi, lesioni papulovescicolari o francamente bollose, spesso molto pruriginose. Il pemfigoide gestationis si acuisce sovente dopo il parto, in maniera tipica dopo 24-48 ore; tende a ripresentarsi a ogni gravidanza successiva e spesso più precocemente rispet-

to alla gestazione precedente. Brevi riaccensioni della malattia si possono verificare con il ripristino delle mestruazioni ed essa può ripresentarsi con l'uso di contraccettivi orali: occasionalmente bambini di madri affette possono mostrare lesioni cutanee transitorie.

Biopsie di lesioni iniziali mostrano vescicole subepidermiche papillari di forma allungata, associate a un infiltrato leucocitario ricco di eosinofili. La diagnosi differenziale al microscopio elettronico nei confronti di altre affezioni bollose subepidermiche è spesso difficile. Peraltro, l'immunofluorescenza diretta su cute perilesionale mostra un marker tipico di questo disordine, ovvero depositi lineari di C3 sulla membrana basale che si sviluppano come conseguenza dell'attivazione del complemento prodotta dai bassi titoli degli autoanticorpi IgG anti-membrana basale. Studi recenti hanno dimostrato che nel siero della maggior parte delle pazienti sono presenti autoanticorpi diretti contro il BPAG2, la stessa proteina di 180 kDa associata agli emidesmosomi presente nei pazienti con PB (vedi sopra), una malattia bollosa subepidermica clinicamente, istologicamente e immunopatologicamente indistinguibile dal pemfigoide bolloso.

Lo scopo della terapia nelle pazienti con pemfigoide gestationis è di impedire lo sviluppo di nuove lesioni, alleviare il prurito intenso ed evitare le erosioni della bolla. In molti casi si deve instaurare per un certo periodo una terapia con dosi moderate giornaliere di glucocorticoidi (20-40 mg di prednisone), mentre manifestazioni modeste (o accessi brevi) possono essere controllate con l'uso di potenti steroidi topici. I neonati di madre con pemfigoide gestationis sembrano avere un rischio aumentato di essere lievemente prematuri o piccoli per l'età gestazionale. L'esperienza suggerisce anche che non esistono differenze di incidenza, per quanto concerne i nati vivi senza complicanze, tra pazienti trattate con terapia steroidea sistemica e quelle trattate in maniera meno aggressiva. Se vengono somministrati steroidi sistemici, i neonati sono a rischio di sviluppare un'insufficienza surrenalica reversibile.

DERMATITE ERPETIFORME

La dermatite erpetiforme (*dermatitis herpetiformis*, DH) è una dermatosi papulovescicolare intensamente pruriginosa localizzata simmetricamente sulle superfici estensorie (gomiti, ginocchia, natiche, dorso, capillizio e parte posteriore del collo) (vedi Fig. 52-8). Le lesioni iniziali sono papule, papulo-vescicole o placche orticarioidi. A causa dell'intenso prurito il paziente può presentarsi con escoriazioni e papule crostose anche in assenza di lesioni primitive e spesso riferisce che il prurito è pungente o associato a bruciore. Questa sintomatologia locale precede di 12-24 ore l'insorgere delle lesioni. Praticamente in tutti i pazienti la DH è associata a enteropatia glutine-sensibile (Cap. 288) e oltre il 90% di essi esprime gli aplotipi HLA-B8/DRw3 e HLA-DQw2. La malattia può manifestarsi a tutte le età, compresa l'infanzia; la sua insorgenza è più frequente dalla seconda alla quarta decade di vita e l'affezione è tipicamente cronica.

La biopsia di una lesione recente mostra un infiltrato ricco di neutrofili nelle papille dermiche. Neutrofili, fibrina, edema e microvescicolazione in questa zona sono caratteristici della fase acuta. Lesioni più vecchie possono mostrare aspetti aspecifici di bolla subepidermica o papula escoriata. Data la variabilità dei reperti clinico-istologici e la somiglianza con altre malattie bollose subepidermiche, la diagnosi va confermata con immunofluorescenza diretta su cute perilesionale apparentemente normale, in cui si riscontrano depositi granulari di IgA (associati o meno a complemento) nel derma papillare e lungo la membrana basale. I depositi di IgA nella cute non risentono della terapia, ma possono diminuire o sparire nei pazienti che seguono per lungo tempo una dieta strettamente priva di glutine (vedi oltre). I pazienti affetti da DH presentano depositi granulari di IgA alla giunzione dermoepidermica e devono essere distinti da quelli che presentano depositi lineari di IgA in questa sede (vedi oltre).

Benché la maggior parte dei pazienti non presenti sintomi gastrointestinali o evidenze di malassorbimento, le biopsie dell'intestino tenue generalmente mostrano atrofia dei villi intestinali e un infiltrato linfocitico nella lamina propria. Come per i pazienti con malattia celiaca, questa alterazione gastrointestinale può essere corretta con una dieta priva di glutine. Inoltre, se continuata per lunghi periodi, la sola dieta può controllare le manifestazioni cutanee e portare all'eliminazione dei depositi di IgA dalla membrana basale di questi pazienti. Una successiva esposizione al glutine altera la morfologia intestinale, scatena l'eruzione cutanea ed è associata alla ricomparsa delle IgA a livello della membrana basale. Come nei pazienti con malattia celiaca, la sensibilità al glutine della dieta nei pazienti con DH è associata ad autoanticorpi IgA anti-endomisio il cui bersaglio è la transglutaminasi tissutale. Studi recenti suggeriscono che i pazienti con DH hanno anche autoanticorpi IgA ad alta affinità contro la transglutaminasi 3 epidermica e che quest'ultima è co-localizzata con i depositi di IgA granulari nel derma papillare dei pazienti con DH. Nei soggetti affetti da DH si osserva una aumentata incidenza di disfunzioni tiroidee, acloridria, gastrite atrofica e autoanticorpi anti-parete gastrica. Queste associazioni sono correlate a un'elevata frequenza dell'aplotipo HLA-B8/DRw3, marker di comune riscontro nei disordini autoimmuni. Il trattamento di elezione è basato sulla somministrazione di dapsone, un solfone.* I pazienti rispondono prontamente (24-48 ore) a dapsone (50-200 mg/die), ma sono necessari un'accurata valutazione preliminare e uno stretto follow-up per evitare o controllare gli effetti indesiderati. Tutti i pazienti trattati con più di 100 mg/die di dapsone presentano emolisi o metaemoglobinemia, effetti collaterali inevitabili di questo farmaco. La mancata assunzione di glutine può controllare la malattia e limitare la richiesta di dapsone; per ottenere il massimo beneficio la dieta deve essere assolutamente priva di glutine. Sono necessari molti mesi di dieta rigida per ottenere benefici e i consigli di un dietologo esperto sono essenziali.

DERMATITE IgA LINEARE

La dermatite IgA lineare, un tempo ritenuta una variante della DH, è ora considerata un'entità distinta. La malattia può mimare una dermatite erpetiforme, un pemfigoide bolloso o qualsiasi altra affezione bollosa subepidermica. Le tipiche lesioni sono papulovescicolari, bollose e orticarioidi in placca, distribuite prevalentemente in zone centrali o flessorie. In alcuni pazienti è interessata la mucosa orale e l'intenso prurito fa pensare alla DH. I pazienti con dermatite IgA lineare non presentano un aumento della frequenza dell'aplotipo HLA-B8/DRw3, né si osserva un'associazione con enteropatie, pertanto la dieta priva di glutine è inutile.

Istologicamente le lesioni recenti possono essere indistinguibili da quelle della DH; peraltro, l'immunofluorescenza diretta su cute perilesionale mostra depositi lineari di IgA e spesso di C3 a livello della membrana basale dell'epidermide. La maggior parte dei pazienti con malattia a IgA lineari possiede autoanticorpi IgA antimembrana basale diretti contro neoepitopi del dominio extracellulare sottoposto a proteolisi di BPAG2. Questi pazienti generalmente rispondono al trattamento con dapsone, alla dose di 50-200 mg/die.

EPIDERMOLISI BOLLOSA ACQUISITA

L'epidermolisi bollosa acquisita (EBA) è una malattia rara, non ereditaria, polimorfa e cronica con bolle subepidermiche. (La forma ereditaria viene descritta nel Cap. 357). I pazienti con EBA classica (o non infiammatoria) presentano bolle su cute non eritematosa, cicatrici atrofiche, lesioni miliari, distrofia ungueale e lesioni orali. Dal momento che le lesioni abitualmente insorgono nella sede di piccoli traumi, la EBA classica è considerata una malattia meccanobollosa. Altri pazienti mostrano diffuse lesioni infiammatorie, cicatriziali e bollose che richiamano il pemfigoide bolloso grave. L'EBA infiammatoria può evolvere nella classica forma non infiammatoria. Raramente alcuni pazienti presentano lesioni localizzate prevalentemente in sede mucosa. Nei pazienti con EBA è di frequente riscontro l'aplotipo HLA-DR2. Studi recenti suggeriscono che l'EBA sia spesso associata a una malattia infiammatoria intestinale (specialmente alla malattia di Crohn).

L'istologia delle lesioni varia a seconda del tipo di manifestazione. Le lesioni bollose non infiammatorie sono costituite da una bolla subepidermica con un esiguo infiltrato di leucociti che ricorda quello rilevabile nella porfiria cutanea tarda. Le lesioni infiammatorie sono costituite da bolle subepidermiche con infiltrato leucocitario ricco di neutrofili nel derma superficiale. Depositi continui di IgG e, frequentemente, anche di C3 o di altre frazioni del complemento, a disposizione lineare, sono presenti sulla membrana basale dell'epidermide e al microscopio elettronico si riscontrano, a livello della lamina densa insieme alle fibrille di ancoraggio, strutture in fasci sovrapposti che si estendono dalla lamina densa al derma papillare sottostante. Il 50% dei pazienti con EBA possiede autoanticorpi IgG circolanti anti-membrana basale diretti verso il collagene VII, il tipo di collagene presente nelle fibrille di ancoraggio. Tali autoanticorpi IgG legano la porzione dermica di uno scollamento cutaneo ottenuto con NaCl *1M*, al contrario degli autoanticorpi IgG dei pazienti con pemfigoide bolloso.

---

* In Italia questo farmaco non è in commercio, ma viene fornito a livello ospedaliero [*N.d.C.*]

Studi recenti hanno dimostrato che il trasporto passivo di IgG (prodotte in laboratorio oppure da paziente) dirette contro il collagene di tipo VII può produrre nel topo lesioni che clinicamente, istologicamente e immunopatologicamente richiamano quelle che si vedono nei pazienti con EBA infiammatoria.

La terapia dell'EBA è generalmente insoddisfacente. Alcuni pazienti con la forma infiammatoria possono rispondere ai glucocorticoidi sistemici, sia da soli sia in associazione con immunosoppressori. Altri soggetti (in particolare quelli con infiltrato ricco di neutrofili) possono rispondere al dapsone. La forma cronica non infiammatoria è altamente resistente alla terapia, sebbene alcuni soggetti possano rispondere a ciclosporina, azatioprina o immunoglobuline somministrate per via endovenosa.

PEMFIGOIDE CICATRIZIALE

Il pemfigoide cicatriziale è una rara dermatosi immunobollosa subepidermica acquisita, caratterizzata da lesioni erosive su cute e mucose che esitano in cicatrici almeno in alcune delle sedi interessate. Le sedi più frequentemente colpite sono la mucosa orale (in particolare le gengive) e la congiuntiva, ma possono essere interessate anche le mucose del nasofaringe, della laringe, dell'esofago, dei genitali e del retto. Le lesioni cutanee, presenti in circa un terzo dei pazienti, si manifestano abitualmente al cuoio capelluto, al volto e alla parte alta del tronco e generalmente si tratta di poche erosioni sparse o bolle tese su base eritematosa o orticarioide. Il pemfigoide cicatriziale è una malattia tipicamente cronica e progressiva.

Possono insorgere complicazioni importanti in seguito a localizzazioni oculari, laringee, esofagee o urogenitali. Una congiuntivite erosiva può esitare in restringimento dei fornici, simblefaron, anchiloblefaron, entropion, opacità corneali e, nei casi gravi, cecità. Allo stesso modo, lesioni erosive della laringe possono causare raucedine, dolore e perdita di tessuto. Se non riconosciute e non trattate, queste lesioni possono portare a completa distruzione delle vie aeree. Lesioni esofagee possono indurre stenosi e/o restringimenti, con conseguente difficoltà a deglutire e possibile aspirazione di cibo. Stenosi possono anche svilupparsi a livello anogenitale.

Le biopsie in sede di lesione mostrano abitualmente vescicole e bolle sottoepiteliali con infiltrato mononucleato; nelle lesioni recenti si possono osservare neutrofili ed eosinofili, mentre in quelle datanti da più tempo si rilevano scarso infiltrato leucocitario e fibrosi. L'immunofluorescenza diretta su cute perilesionale mostra tipicamente depositi di IgG, IgA e/o C3 nella membrana basale degli epiteli di questi pazienti. Dal momento che molti pazienti non hanno autoanticorpi circolanti antimembrana basale, il test su cute perilesionale assume importanza diagnostica. Benché in passato il pemfigoide cicatriziale sia stato considerato una singola entità nosologica, attualmente la malattia viene ritenuta un'affezione fenotipica, che può svilupparsi in seguito a una reazione autoimmune contro una varietà di molecole presenti nella membrana basale (BPAG2, laminina 5, collagene di tipo VII e altri antigeni non ancora del tutto definiti). Recenti studi suggeriscono che i pazienti con pemfigoide cicatriziale con autoanticorpi antilaminina 5 hanno un aumentato rischio relativo di cancro. Il trattamento dipende dalla sede colpita ed è di solito poco efficace.

Le complicanze oculari, laringee, esofagee e/o urogenitali potenzialmente gravi giustificano un trattamento aggressivo con dapsone o prednisone; quest'ultimo può essere associato ad altri immunosoppressori, come azatioprina, micofenolato mofetil o ciclofosfamide, oppure alle immunoglobuline ev. Le forme lievi possono essere controllate con glucocorticoidi topici o intralesionali.

MALATTIE SISTEMICHE AUTOIMMUNI CON IMPORTANTI MANIFESTAZIONI CUTANEE

DERMATOMIOSITE

Le manifestazioni cutanee della dermatomiosite (Cap. 383) sono spesso peculiari, ma talora possono ricordare quelle del lupus eritematoso sistemico (LES) (Cap. 313), della sclerodermia (Cap. 316) o di altre malattie del connettivo (Cap. 316). L'estensione e la gravità delle lesioni cutanee possono essere o meno correlate all'estensione e alla gravità della miosite. Le manifestazioni cutanee della dermatomiosite sono simili, sia che la forma compaia nell'infanzia sia che insorga in età avanzata, eccetto che per le calcificazioni sottocutanee, che sono sequele comuni e tardive della forma infantile.

Le lesioni cutanee possono precedere o seguire di settimane o anni lo sviluppo della miosite. Sono anche stati riportati casi di mancato coinvolgimento muscolare (dermatomiosite sine miosite). La manifestazione più comune è una colorazione rosso-porpora delle palpebre superiori, talora associata a desquamazione (eritema eliotropo; Fig. 55-3), ed edema periorbitale. L'eritema delle guance e del naso, con aspetto "a farfalla", può ricordare il LES. Chiazze eritematose o violacee desquamanti sono comuni nella regione anteriore e posteriore del collo, al capillizio e alle superfici estensorie degli arti e delle mani. Eritema e desquamazione possono essere particolarmente evidenti ai gomiti, alle ginocchia e alle articolazioni interfalangee. Circa un terzo dei pazienti presenta papule violacee a superficie piatta sul dorso delle articolazioni interfalangee, che sono patognomoniche della dermatomiosite (segno di Gottron o papule di Gottron; Fig. 55-4).

Tali lesioni possono essere distinte dall'eritema e dalla desquamazione riscontrabili sul dorso delle dita in alcuni pazienti con LES, in cui la cute sovrastante le articolazioni non risulta interessata. Le teleangectasie periungueali possono essere importanti e un eritema figurato o reticolato può essere associato a fine desquamazione sulla superficie estensoria delle cosce e degli arti superiori. Altri pazienti, in particolare quelli affetti dalla malattia da lungo tempo, sviluppano aree di ipo- e iperpigmentazione, modesta atrofia e teleangectasie (*poichilodermia*). Queste manifestazioni, assenti nel LES e nella sclerodermia, sono importanti nella diagnosi differenziale fra queste due forme.

Le modificazioni cutanee possono essere simili nella sclerodermia e nella dermatomiosite e possono consistere in ispessimento e aderenza ai pia-

FIGURA 55-3 Dermatomiosite. Un eritema periorbitario violaceo caratterizza la classica eruzione eliotropa. (Per gentile concessione del dottor James Krell; riproduzione autorizzata.)

FIGURA 55-4 Segno di Gottron. La dermatomiosite coinvolge spesso le mani. Sulle nocche si rileva la presenza di papule eritematose a superficie piana (segno di Gottron) e di teleangetasie periungueali.

FIGURA 55-5 Lupus eritematoso cutaneo acuto. *A.* Lupus eritematoso sistemico con intenso eritema desquamante che interessa il dorso del naso e le guance. È comune anche l'interessamento di altre sedi fotoesposte. ***B.* Lupus eritematoso cutaneo acuto.** Papule e placche eritematose e leggermente edematose alla parte alta del torace (*B*, per gentile concessione del dottor Robert Swerlick; riproduzione autorizzata.)

ni profondi della cute delle mani (sclerodattilia) e fenomeno di Raynaud. Comunque, la presenza di gravi alterazioni muscolari, papule di Gottron, eritema eliotropo e poichilodermia sono caratteri distintivi della dermatomiosite. La biopsia di una lesione eritemato-desquamativa può evidenziare solo fenomeni infiammatori aspecifici, ma talora può mostrare modificazioni indistinguibili da quelle osservate nel LES, come atrofia epidermica, degenerazione idropica dei cheratinociti basali, edema nel derma superficiale e modesto infiltrato mononucleato. L'immunofluorescenza diretta della cute lesa è abitualmente negativa, nonostante siano stati descritti in alcuni pazienti depositi granulari di immunoglobuline e complemento a livello della membrana basale dell'epidermide. Il trattamento è volto alla terapia della malattia sistemica; in alcuni casi possono essere utili i glucocorticoidi topici. Questi pazienti devono evitare l'esposizione ai raggi ultravioletti e usare misure di fotoprotezione come gli schermanti solari ad ampio spettro.

LUPUS ERITEMATOSO

Le manifestazioni cutanee del lupus eritematoso (LE) (Cap. 313) possono essere suddivise in manifestazioni acute, subacute e croniche. Il *lupus eritematoso acuto cutaneo* è caratterizzato da eritema del naso e delle eminenze malari con disposizione "a farfalla" (Fig. 55-5). L'eritema spesso si manifesta improvvisamente, è accompagnato da edema e fine desquamazione e correlato a un coinvolgimento sistemico. I pazienti possono mostrare un interessamento diffuso del volto, così come eritema e desquamazione sulla superficie estensoria degli arti e la parte superiore del torace. Tali lesioni acute, talora fugaci, abitualmente durano alcuni giorni e sono spesso associate a un peggioramento della malattia sistemica. La biopsia cutanea di una lesione acuta può evidenziare, nel derma, unicamente un infiltrato povero di elementi mononucleati ed edema. In alcuni casi l'infiltrato perivascolare e perifollicolare è di notevole entità, così come la degenerazione idropica delle cellule basali epidermiche. L'immunofluorescenza diretta su cute lesionale evidenzia spesso depositi di immunoglobuline e complemento lungo la membrana basale dell'epidermide. Il trattamento è volto a controllare la malattia sistemica e la fotoprotezione, come nelle altre forme di LE, è molto importante.

Il *lupus eritematoso subacuto cutaneo* (LESC) è caratterizzato da un'eruzione diffusa fotosensibile non cicatriziale. La maggior parte di questi pazienti presenta un lupus eritematoso subacuto in cui il coinvolgimento renale e del sistema nervoso centrale è moderato o assente. Il LESC può manifestarsi con un'eruzione papulosa desquamante che ricorda la psoriasi o con lesioni ad anello che evocano l'eritema multiforme. Nella forma papulosquamosa, a livello del dorso, del torace, delle spalle, delle superfici estensorie delle braccia e del dorso delle mani compare un discreto numero di papule eritematose, che sono invece infrequenti al volto, alla superficie flessoria delle braccia e sotto la vita. Le papule, moderatamente desquamanti, tendono a confluire in grosse placche, alcune delle quali con aspetto reticolato. La forma anulare colpisce le stessi sedi e si manifesta con papule eritematose che evolvono in lesioni ovali, circolari o policicliche. Le lesioni del LESC sono molto diffuse, ma hanno meno tendenza all'evoluzione atrofica rispetto a quelle del lupus eritematoso discoide.

La biopsia evidenzia un denso infiltrato mononucleato perifollicolare e perivascolare nel derma superficiale, associato a degenerazione idropica delle cellule basali nell'epidermide. L'immunofluorescenza della cute lesionale evidenzia depositi di immunoglobuline a livello della membrana basale dell'epidermide in circa la metà dei casi. Recentemente, una distribuzione granulare dei depositi di IgG lungo l'epidermide è stata associata con il LESC. La maggior parte dei pazienti con LESC ha autoanticorpi anti-Ro. La sola terapia locale di solito è inefficace. La maggior parte dei pazienti necessita di un trattamento con antimalarici aminochinolonici. Talvolta è necessaria una terapia orale con glucorticoidi a basse dosi. Molto importanti sono le misure di fotoprotezione contro gli ultravioletti A e B.

Il *lupus eritematoso discoide* (LED, denominato anche *LE cutaneo cronico*) è caratterizzato da lesioni isolate più spesso al volto, cuoio capelluto e/o orecchio esterno. Le lesioni sono placche o papule eritematose con una spessa squama aderente che occlude i follicoli piliferi. Quando la squama viene rimossa, sulla sua superficie inferiore appaiono piccole escrescenze cornee, che corrispondono agli osti follicolari. Questo aspetto viene chiamato "segno della scarpa chiodata" ed è abbastanza specifico del LED.

Lesioni datanti da tempo sviluppano atrofia centrale, cicatrici e ipopigmentazione, ma spesso presentano un bordo periferico eritematoso, talora rilevato (Fig. 55-6). Queste lesioni persistono per anni, espandendosi molto lentamente. Solo il 5-10% dei pazienti con LED rientra nei criteri che l'American Rheumatism Association ha stabilito per il LES. Peraltro, lesioni tipiche del LED sono frequentemente presenti in pazienti con LES. Nel LED l'esame istologico evidenzia ipercheratosi, zaffi follicolari e atrofia dell'epidermide, degenerazione idropica dei cheratinociti basali e infiltrato mononucleato adiacente alla membrana basale epidermica, degli annessi cutanei e microvascolare. L'immunofluorescenza diretta evidenzia depositi di immunoglubiline e complemento sulla membrana basale in circa il 90% dei casi. Il trattamento mira al controllo delle manifestazioni cutanee e consiste prevalentemente nella fotoprotezione e nella somministrazione di glucocorticoidi topici o intralesionali. Se la terapia locale è inefficace, possono essere indicati gli antimalarici aminochinolinici.

SCLERODERMIA E MORFEA

Le manifestazioni cutanee della sclerodermia (Cap. 316) generalmente si osservano alle mani, ai piedi e al volto con episodi ricorrenti di edema non deprimibile. La sclerosi cutanea inizia distalmente alle dita (sclerodattilia) e si estende in direzione prossimale, di solito accompagnata da riassorbimento osseo delle falangi distali, che possono essere costellate di ulcere, cicatrici stellate e aree emorragiche (Fig. 55-7). Le dita possono diventare più piccole e assumere un aspetto "a salsicciotto"; poiché le unghie sono risparmiate, esse possono incurvarsi verso la punta del polpastrello. Sono abitualmente presenti teleangectasie periungueali, ma un eritema è raro in questa sede. Nei casi avanzati le estremità presentano contratture e mostrano

FIGURA 55-6 Lupus eritematoso discoide. Placche violacee, iperpigmentate, atrofiche, spesso con evidenti fittoni cornei follicolari, che possono dare luogo a esiti cicatriziali sono caratteristiche del lupus eritematoso (definito anche lupus eritematoso cutaneo cronico).

calcinosi cutanea. Le caratteristiche facciali consistono in una fronte liscia e senza rughe, cute tesa sul dorso del naso, restringimento dei tessuti attorno alla bocca e solchi radiali periorali (Fig. 55-8). Teleangectasie intrecciate sono spesso presenti, in particolare al viso e alle mani. La cute colpita appare indurita al tatto, liscia, adesa ai piani profondi. Iper- e ipopigmentazioni sono spesso presenti, Il fenomeno di Raynaud (pallore, cianosi e iperemia reattiva indotte dal freddo) è presente in quasi tutti i pazienti e può precedere di molti anni lo sviluppo della sclerodermia. L'associazione di calcinosi cutanea, fenomeno di Raynaud, alterazioni della motilità esofagea, sclerodattilia e teleangectasie è chiamata *sindrome CREST*. Anticorpi anticentromero sono stati riscontrati in un'altissima percentuale di pazienti con sindrome CREST, ma solo in una minoranza di pazienti con sclerodermia. La biopsia cutanea evidenzia ispessimento del derma con omogeneizzazione del collagene. L'immunofluorescenza diretta su cute lesa è generalmente negativa.

La *morfea* è caratterizzata da ispessimento e sclerosi cutanea localizzati e abitualmente colpisce bambini o giovani adulti. La malattia esordisce con placche eritematose o color carne, che divengono sclerotiche, mostrano ipopigmentazione centrale e bordo eritematoso. Nella maggior parte dei casi sono presenti poche lesioni (talora soltanto una) e la malattia è chiamata *morfea localizzata*. Alcuni pazienti possono presentare lesioni cutanee disseminate senza interessamento sistemico (*morfea generalizzata*). La maggior parte dei soggetti con morfea non possiede autoanticorpi. Le biopsie cutanee di questa malattia sono indistinguibili da quelle della sclerodermia.

FIGURA 55-7 Sclerodermia con sclerosi cutanea e ulcere digitali focali.

FIGURA 55-8 Sclerodermia. Facies tipicamente amimica, con espressione "a maschera".

La sclerodermia lineare è una forma limitata della malattia, che si presenta con distribuzione lineare a banda e tende a interessare sia gli strati superficiali sia quelli profondi della cute. Entrambe le affezioni sono abitualmente molto resistenti alla terapia e per questo motivo è spesso utile un trattamento fisico per prevenire contratture articolari e mantenere la funzionalità.

La *fascite eosinofila diffusa* è un'entità clinica che può essere talora confusa con la sclerodermia. Di solito l'insorgenza è improvvisa, con edema, indurimento ed eritema delle estremità, spesso dopo sforzi fisici. La porzione prossimale degli arti (braccia, avambracci, cosce, gambe) è colpita con maggiore frequenza rispetto a mani e piedi. Anche se è indurita, la cute abitualmente non aderisce ai piani profondi come nella sclerodermia; contratture possono insorgere secondariamente dopo l'interessamento dei piani fasciali e ciò può anche portare alla separazione dei fasci muscolari e le vene appaiono depresse. Queste caratteristiche cutanee sono accompagnate da eosinofilia nel sangue periferico, aumento della VES e talora ipergammaglobulinemia. La biopsia profonda delle zone interessate evidenzia infiammazione e ispessimento della fascia profonda che ricopre i muscoli; è di riscontro abituale un infiltrato infiammatorio costituito da eosinofili e cellule mononucleate. I pazienti con fascite eosinofila sembrano essere a rischio di aplasia midollare e di altri disturbi ematologici. Nonostante la prognosi sia incerta, molti soggetti rispondono favorevolmente al trattamento con prednisone alla dose di 40-60 mg/die.

La *sindrome eosinofilia-mialgia*, una malattia descritta come epidemica nel 1989 e legata all'ingestione di L-triptofano prodotto da una singola ditta in Giappone, è una patologia multisistemica caratterizzata da mialgie debilitanti ed eosinofilia assoluta in varia associazione con artralgie, sintomi polmonari ed edema periferico. Nella fase tardiva, 3-6 mesi dopo i sintomi iniziali, in tali pazienti spesso insorgono manifestazioni cutanee di sclerosi localizzata, in associazione a diminuzione di peso e/o neuropatie (Cap. 316). La causa di questa sindrome, che richiama alla mente altre condizioni che portano a sclerosi cutanea, è sconosciuta. La partita incriminata di L-triptofano conteneva il contaminante 1,1-etilidene bi-[triptofano], che potrebbe essere la causa diretta della malattia o costituire l'indicatore di un'altra sostanza che causa il disturbo.

BIBLIOGRAFIA

ANHALT GJ: Paraneoplastic pemphigus. J Investig Dermatol Symp Proc 9:29, 2004

BRAVERMAN IM: Connective tissue diseases, in *Skin Signs of Systemic Disease*, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1998

MUTASIM DF et al: Immunobullous diseases. J Am Acad Dermatol 52:1029, 2005

PAYNE AS et al: Desmosomes and disease: Pemphigus and bullous impetigo. Curr Opin Cell Biol 16:536, 2004
SCHMIDT E, ZILLIKENS D: Autoimmune and inherited subepidermal blistering diseases: Advances in the clinic and the laboratory. Adv Dermatol 16:113, 2000
SONTHEIMER RD: Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: Diagnostics and therapeutics. Best Pract Res Clin Rheumatol 18:429, 2004
UDEY MC, STANLEY JR: Pemphigus—diseases of antidesmosomal autoimmunity. JAMA 282:572, 1999
YANCEY KB, EGAN CA: Pemphigoid: Clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. JAMA 284:350, 2000

56 Reazioni cutanee da farmaci

Jean-Claude Roujeau, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

Le reazioni cutanee sono tra le più frequenti reazioni avverse ai farmaci. Ogni medico ha occasione di vedere pazienti che ne soffrono. La maggior parte di esse è benigna, ma alcune possono causare un rischio per la vita. Il pronto riconoscimento delle reazioni gravi, la sospensione del farmaco e gli adeguati interventi terapeutici possono minimizzarne la tossicità. Questo capitolo tratta le reazioni cutanee da farmaci diversi dai topici, descrive la loro incidenza, le modalità di presentazione e la patogenesi e fornisce alcune indicazioni pratiche su trattamento, valutazione della causalità e uso successivo dei farmaci.

USO DEI FARMACI SU PRESCRIZIONE NEGLI STATI UNITI

Negli Stati Uniti si dispensano annualmente più di 3 miliardi di prescrizioni per oltre 60 000 prodotti farmacologici, comprendenti più di 2000 differenti principi attivi. Soltanto i pazienti ospedalizzati ricevono annualmente circa 120 milioni di cicli terapeutici e metà degli americani adulti riceve regolarmente prescrizioni per farmaci su base ambulatoriale. Molti altri pazienti utilizzano farmaci da banco che possono causare reazioni cutanee.

INCIDENZA DELLE REAZIONI CUTANEE DA FARMACI

Diversi ampi studi di coorte hanno stimato che le reazioni cutanee da farmaco acute colpiscono circa il 3% dei pazienti ospedalizzati. Di solito le reazioni si verificano da pochi giorni a 4 settimane dopo l'inizio della terapia.

Molti farmaci di impiego comune sono associati a un'incidenza dell'1-2% di "eruzioni cutanee" durante le sperimentazioni cliniche che precedono l'immissione in commercio. Il rischio è spesso più alto quando i farmaci sono poi utilizzati nella popolazione generale non selezionata. La percentuale può raggiungere il 3-7% per amoxicillina, sulfametossazolo e molti antiepilettici (Tab. 561) e può essere anche più alta con i farmaci anti-HIV.

Oltre alle eruzioni acute, diverse malattie cutanee possono essere indotte o peggiorate dall'utilizzo prolungato di farmaci, per esempio il prurito, la pigmentazione cutanea, le malattie delle unghie o dei peli, la psoriasi e il pemfigo. Queste reazioni croniche da farmaci non sono frequenti, ma la loro incidenza e il loro impatto sulla salute pubblica non sono stati valutati.

TABELLA 56-1 REAZIONI CUTANEE DA FARMACI ASSUNTI DA ALMENO 1000 PAZIENTI (BCDSP)[a]

Farmaco	Reazioni, N.	Pazienti, N.	Percentuali	Intervallo di confidenza al 95%
Amoxicillina	63	1225	5,1	3,9-6,4
Ampicillina	215	4763	4,5	3,9-5,1
Cotrimoxazolo	46	1235	3,7	2,7-4,8
Penicilline semisintetiche	41	1436	2,9	2,0-3,7
Globuli rossi	67	3386	2,0	1,5-2,4
Penicillina G	68	4204	1,6	1,2-2,0
Cefalosporine	27	1781	1,5	0,9-2,1
Gentamicina	13	1277	1,0	0,5-1,6

[a] BCDSP, Boston Collaborative Drug Surveillance Program.
Fonte: Bigby; con modifiche.

In una serie di 48 005 pazienti ospedalizzati in un periodo di 20 anni, un rash morbilliforme (91%) e l'orticaria (6%) erano le più frequenti reazioni cutanee. Le reazioni gravi sono effettivamente troppo rare per essere valutate in simili coorti. La loro incidenza è stata stimata in un intervallo tra 1 su 10 000 e 1 su 1 000 000 di utilizzatori. Anche se rare, le gravi reazioni cutanee da farmaci hanno un importante impatto sulla salute e sulla valutazione del profilo di rischio-beneficio dei farmaci a causa del significativo aumento della mortalità e dei postumi.

Alcune popolazioni hanno un rischio aumentato di reazioni da farmaci: i pazienti con malattie del collagene, i trapiantati di midollo e i soggetti con infezione acuta da virus di Epstein-Barr. È stato anche dimostrato che l'infezione da HIV aumenta il rischio di allergia a farmaci (Cap. 182). Ciò è vero per molti farmaci, ma è stato valutato principalmente per sulfametossazolo. Fino al 40% dei pazienti con infezione da HIV ha manifestato reazioni cutanee in corso di trattamenti ad alte dosi e circa il 15% ha avuto reazioni con la stessa dose che induceva eruzioni nel 3-5% della popolazione non infetta da HIV. Come l'HIV faciliti l'allergia ad alcuni farmaci non è ancora stato spiegato.

PATOGENESI DELLE REAZIONI DA FARMACI

Reazioni cutanee avverse ai farmaci possono svilupparsi con meccanismi immunologici o non immunologici. Diverse reazioni avverse derivano da meccanismi che non coinvolgono un processo immunologico. Le reazioni da farmaci sono un problema di salute pubblica a causa della loro frequenza, dell'occasionale gravità e dell'impatto sull'impiego dei farmaci. La cute è tra gli organi più spesso interessati da reazioni avverse a farmaci. La lista delle condizioni che possono essere scatenate dai farmaci include quasi tutte le malattie della cute. Molte di queste reazioni avverse derivano da un meccanismo che non coinvolge un processo immunologico. Esempi semplici sono le pigmentazioni dovute all'accumulo nel derma di amiodarone, antimalarici, minociclina, chinolonici, l'alterazione dei follicoli piliferi da parte dei citostatici e la lipodistrofia associata agli effetti metabolici dei farmaci anti-HIV. Tali effetti collaterali sono prevalentemente tossici e prevedibili e spesso possono essere evitati, almeno parzialmente, con semplici misure preventive.

REAZIONI IMMUNOLOGICHE DA FARMACI

Per la maggior parte delle eruzioni da farmaci acute, lievi o gravi, i dati accumulati suggeriscono una base immunologica. Negli ultimi 10 anni, dai linfociti circolanti o dalle lesioni cutanee di pazienti con una serie di allergie da farmaci sono stati estratti cloni di cellule T farmaco-specifici. Poiché questi cloni sono stati ottenuti dopo diverse stimolazioni *in vitro* con il farmaco, il loro ruolo nella manifestazione allergica originale può essere discusso. Al di là di ciò, questi cloni di cellule T hanno definitivamente permesso di dimostrare che i farmaci possono essere riconosciuti come antigeni dalle cellule T umane e che queste cellule T possono giocare un ruolo nell'allergia a farmaci. Cloni specifici sono stati ottenuti con penicillina G, amoxicillina, cefalosporine, sulfametossazolo, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, cioè molti dei farmaci frequentemente all'origine di eruzioni da farmaco. Sono stati spesso ottenuti cloni sia CD4 sia CD8, indipendentemente dal tipo clinico di eruzione.

Alcuni cloni producevano un profilo T_H0 di citochine (rilascio simultaneo di IL-4 e IFNγ). Un orientamento T_H2 era frequente nei cloni CD4+, mentre i cloni CD8+ erano di solito T_H1 e spesso citotossici. La presentazione del farmaco ai linfociti T era MHC-ristretta di solito, come prevedibile, da HLA di classe II per le cellule CD4+ e da HLA di classe I per i CD8. Ma c'erano anche situazioni meno classiche come cloni CD4 citotossici ristretti da antigeni HLA di classe II. Per molti farmaci, un rilievo iniziale fu che il farmaco potesse essere presentato al TCR e attivare un clone specifico senza prima essere processato dalle cellule presentanti l'antigene e attraverso un legame non covalente al complesso maggiore di istocompatibilità o al suo peptide legato. Effettivamente, alcuni TCR specifici potrebbero riconoscere il sulfametossazolo presentato in forma legata covalente o

non covalente, ma la prima è l'eccezione e la seconda la regola. Poiché il legame non covalente ricorda l'interazione farmacologica tra un farmaco e il suo recettore, è stata proposta la denominazione di concetto farmaco-immune (p-i).

Dopo che un farmaco ha indotto una risposta immunitaria, il fenotipo finale della reazione probabilmente dipende dalla natura degli effettori: cellule T citotossiche (CD8+) nelle reazioni bollose, chemochine nelle reazioni mediate da neutrofili o eosinofili e collaborazione con cellule B per la produzione di specifici anticorpi nelle reazioni orticarioidi.

Reazioni immediate Le reazioni immediate originano dal rilascio di mediatori infiammatori da parte dei mastociti nei tessuti o dei leucociti basofili circolanti. Tali mediatori includono istamina, leucotrieni, prostaglandine, fattori di attivazione delle piastrine, enzimi e proteoglicani. I farmaci possono indurre il rilascio di mediatori direttamente (reazioni "anafilattoidi") oppure attraverso IgE specifiche. Queste reazioni si manifestano in genere a livello della cute e dei sistemi gastrointestinale, respiratorio e cardiovascolare (Cap. 311). I sintomi e segni principali sono prurito, orticaria, nausea, vomito, crampi, broncospasmo ed edema della laringe e, occasionalmente, shock anafilattico con ipotensione e morte. Si manifestano entro pochi minuti dall'esposizione al farmaco. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso l'acido acetilsalicilico, e i mezzi di contrasto utilizzati in radiologia sono frequentemente all'origine di reazioni anafilattoidi da farmaco, che possono manifestarsi anche alla prima esposizione. Le penicilline e i miorilassanti utilizzati nell'anestesia generale sono le cause più frequenti di reazioni da farmaco IgE-dipendenti e richiedono una precedente sensibilizzazione. Il rilascio dei mediatori è indotto quando proteine coniugate del farmaco polivalenti legano tra di loro molecole di IgE fissate alle cellule sensibilizzate. Alcune vie di somministrazione favoriscono determinate modalità cliniche di reazione (per es., effetti gastrointestinali da somministrazione orale, effetti circolatori da somministrazione endovenosa).

Reazioni da immunocomplessi Poiché l'utilizzo di sieri non umani è attualmente poco diffuso, questo meccanismo è raramente implicato nelle reazioni avverse osservate oggi. La malattia da siero è prodotta dalla deposizione nei tessuti di immunocomplessi circolanti con consumo di complemento. È caratterizzata da febbre, artrite, nefrite, neurite, edema e un'eruzione purpurica, papulosa o orticarioide (Cap. 319). Inizialmente descritta dopo somministrazione di siero estraneo, si può oggi manifestare con anticorpi monoclonali. Nella malattia da siero classica, i sintomi insorgono 6 giorni o più dopo l'esposizione a un farmaco e il periodo di latenza rappresenta il tempo necessario alla sintesi degli anticorpi. La somministrazione di cefalosporine in bambini febbrili può essere associata a una reazione clinicamente simile alla malattia da siero. Il vero meccanismo di questa reazione è sconosciuto, ma non è correlato all'attivazione del complemento.

La vasculite cutanea o sistemica, una reazione cutanea da farmaco relativamente poco comune, può essere il risultato della deposizione di immunocomplessi (Cap. 319).

Ipersensibilità ritardata Meccanismi di ipersensibilità ritardata guidati da cellule T farmaco-specifiche sono probabilmente il più importante meccanismo alla base dell'eziologia delle più comuni eruzioni da farmaco – gli esantemi morbilliformi – e anche di forme rare e gravi quali la sindrome da ipersensibilità, la pustolosi esantematica acuta generalizzata (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), la sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) e la necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN). Linfociti T farmaco-specifici sono stati isolati in queste varietà di eruzioni da farmaco.

Contrariamente a quanto si è creduto per anni, l'antigene è più spesso il farmaco stesso più che i suoi metaboliti. Resta da comprendere meglio il motivo per il quale la stimolazione da parte dei farmaci di cellule T conduca a reazioni che sono clinicamente così diverse. Alcune risposte sono state fornite dallo studio delle cellule effettrici nelle aree di lesioni cutanee. Nelle lesioni cutanee di eritema fisso da farmaco e di TEN sono state riscontrate cellule T citotossiche farmaco-specifiche. Nella TEN, le bolle che si formano per accumulo di fluido interstiziale al di sotto dell'epidermide necrotica contengono linfociti T in grado di eliminare linfociti autologhi e cheratinociti attraverso un meccanismo mediato da perforine/granzimi, HLA-ristretto e farmaco-specifico.

Cloni farmaco-specifici che producono CXCL8, una chemochina che attrae neutrofili, sono stati ottenuti da prove cutanee in pazienti con AGEP, una reazione da farmaco mediata da neutrofili.

Si può quindi ritenere che il modello finale di eruzione da farmaco derivi sia dalla natura degli effettori-cellule T citotossiche nelle reazioni bollose, chemochine nelle reazioni mediate da neutrofili o eosinofili, sia dall'intensità dello stimolo e della risposta.

Fattori genetici e reazioni cutanee da farmaci Difetti specifici geneticamente determinati nella capacità di un individuo di detossificare metaboliti tossici dei farmaci predispongono tali individui allo sviluppo di una tossicità da farmaci. È stato anche sospettato che un fenotipo acetilatore lento aumenti il rischio di eruzioni da sulfamidici. Comunque, in due grandi coorti prospettiche di individui HIV-positivi trattati con sulfamidici non è stata trovata alcuna associazione tra eruzione da farmaco e genotipo di acetilatore.

La letteratura recente dimostra che fattori genetici possono essere importanti predittori di reazioni da farmaco gravi. L'ipersensibilità al farmaco anti-HIV abacavir è strettamente associata con l'HLA B*5701. A Taiwan, in una popolazione cinese Han omogenea è stata osservata un'associazione del 100% tra SJS o TEN da carbamazepina e HLA B*1502. Nella stessa popolazione, un'altra associazione del 100% è stata trovata fra SJS, TEN o sindrome da ipersensibilità/reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) dovute ad allopurinolo e HLA B*5801. Tali osservazioni hanno importanti implicazioni teoriche. Puntando sui geni HLA, esse sostengono fortemente un ruolo chiave dei meccanismi immunologici. Comunque, le forti associazioni riscontrate a Taiwan non sono state osservate in altre aree geografiche con popolazioni più eterogenee. Quindi, un'applicazione pratica diffusa di questi riscontri non è ancora possibile.

PRESENTAZIONE CLINICA DELLE REAZIONI CUTANEE DA FARMACO

REAZIONI CUTANEE NON IMMUNITARIE

Esacerbazione o induzione di malattie dermatologiche Varie sostanze possono indurre il peggioramento di una malattia preesistente o talvolta indurre una malattia che può o non può regredire dopo la sospensione del farmaco inducente. Per esempio, i FANS, il litio, i beta-bloccanti e gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) possono far peggiorare una psoriasi in placche, mentre gli antimalarici possono far peggiorare una psoriasi pustolosa. L'acne può essere indotta dai glucocorticoidi, dagli androgeni e dal litio. La minoclina e i diuretici tiazidici possono esacerbare un lupus eritematoso sistemico subacuto e il pemfigo può essere indotto da D-penicillamina, captopril e altri ACE-inibitori. L'ipotesi di un'origine farmacologica dovrebbe sempre essere considerata, soprattutto nei casi con presentazione clinica atipica, inusuale età di insorgenza o evoluzione non prevista.

Eruzioni da fotosensibilità Le eruzioni da fotosensibilità sono di solito più marcate nelle aree fotoesposte, ma possono estendersi ad aree fotoprotette. Il meccanismo è quasi sempre fototossico. Le reazioni fototossiche assomigliano alle ustioni solari e possono verificarsi dopo la prima esposizione al farmaco. La loro gravità dipende dal livello tissutale del farmaco, dalla sua capacità di agire come fotosensibilizzante e dall'entità dell'esposizione agli ultravioletti della lunghezza d'onda fotosensibilizzante (Cap. 57).

Farmaci comunemente somministrati per via orale fotosensibilizzanti sono molti fluorochinolonici e antibiotici ciclinici. Altri farmaci di impiego meno diffuso sono clorpromazina, tiazidici e alcuni FANS (ibuprofene, naprossene, piroxicam). Poiché gli UV-A e la luce visibile che possono scatenare queste reazioni sono difficilmente assorbiti dagli schermanti solari non opachi e attraversano i vetri delle finestre, le reazioni di fotosensibilità possono essere difficili da bloccare.

Esse si riducono drasticamente con la sospensione del farmaco o dell'esposizione alla radiazione ultravioletta, con l'uso di schermanti solari ad alta potenza attivi sugli UV-A e trattando le reazioni come si farebbe con le ustioni solari. Raramente alcuni individui possono sviluppare una reattività persistente alla luce, che necessita di un'astensione dall'esposizione al sole di lunga durata.

Alterazioni della pigmentazione Farmaci topici e sistemici possono causare alterzioni pigmentarie della cute. I contraccettivi orali possono indurre il melasma. L'utilizzo a lungo termine di minociclina e di perfloxacina può causare una pigmentazione blu-grigiastra, mentre amiodarone può causare una colorazione più violacea. L'uso prolungato di fenotiazine ad alte dosi determina una pigmentazione grigio-bruna nelle aree fotoesposte.

Numerosi agenti chemioterapici possono essere associati a pigmentazione cutanea, come per esempio bleomicina, busulfan, daunorubicina, ciclofosfamide, idrossiurea e metotrexato. Le alterazioni della pigmentazione possono manifestarsi anche a carico di mucose (busulfan), unghie (zidovudina), peli e denti.

Necrosi cutanea da warfarin Questa rara reazione di solito si manifesta fra il terzo e il decimo giorno di terapia con derivati del warfarin, più spesso in soggetti di sesso femminile. Le aree più comunemente interessate sono le mammelle, le gambe e i glutei. Le lesioni sono nettamente demarcate, eritematose, dure e di colorito purpurico e possono regredire o estendersi a formare grandi bolle emorragiche irregolari con possibile necrosi e formazione di escare a lenta risoluzione.

Lo sviluppo di questa sindrome è indipendente dalla dose del farmaco e il suo decorso non è alterato dalla sospensione del farmaco dopo l'inizio dell'eruzione. Le reazioni da warfarin sono associate a deficit della proteina C. L'utilizzo di warfarin come anticoagulante in soggetti eterozigoti per il deficit di proteina C causa una rapida discesa dei livelli circolanti di proteina C, all'origine dell'ipercoagulabilità e delle trombosi nel microcircolo cutaneo, con conseguente formazione di aree necrotiche. Reazioni simili sono state associate alla somministrazione di eparina. La necrosi da eparina può avere aspetti clinici simili, ma è dovuta probabilmente all'aggregazione piastrinica indotta dall'eparina con conseguente occlusione dei vasi sanguigni.

La necrosi cutanea da warfarin si tratta con vitamina K ed eparina. Anche il trattamento con concentrati di proteina C può essere utile.

Alterazioni dei peli indotte da farmaci • ***PERDITA DI CAPELLI INDOTTA DA FARMACI*** I farmaci possono influenzare i follicoli piliferi in due diverse fasi del loro ciclo di crescita. L'*anagen effluvium* si verifica pochi giorni dopo la somministrazione del farmaco, mentre il *telogen effluvium* dopo 2-4 mesi. Entrambi si presentano come un'alopecia non cicatriziale di solito reversibile dopo la sospensione del farmaco responsabile.

La prevalenza e la gravità dell'alopecia dipendono dal farmaco e dalla predisposizione individuale. Un numero considerevole di farmaci è stato riconosciuto come causa della perdita di capelli: tra questi antineoplastici (alchilanti, bleomicina, alcaloidi della vinca, composti del platino), anticonvulsivanti (carbamazepina, acido valproico), antipertensivi (betabloccanti), antidepressivi, antitiroidei, interferoni (IFN), contraccettivi orali, ipolipidemizzanti.

IRSUTISMO L'irsutismo è una crescita eccessiva di peli terminali con caratteristiche maschili in un soggetto di sesso femminile, più spesso sulle superfici laterali del volto e sulla schiena. L'irsutismo deriva dalla stimolazione androgenica dei follicoli piliferi ormono-sensibili.

Gli steroidi anabolizzanti, i contraccettivi orali di tipo progestinico non steroideo, il testosterone e la corticotropina possono indurre irsutismo.

IPERTRICOSI L'ipertricosi differisce dall'irsutismo poiché è localizzata prevalentemente sulla fronte e sulle regioni temporali. Di solito è reversibile. Farmaci responsabili di ipertricosi sono antinfiammatori, glucocorticoidi, vasodilatatori (diazossido, minoxidil), diuretici (acetazolamide), anticonvulsivanti (fenitoina), immunosoppressori, psoraleni e zidovudina.

Cambiamenti del colore e della struttura dei peli sono effetti avversi da farmaci poco comuni. Una perdita di colore dei peli può verificarsi con l'utilizzo di clorochina, IFNα, chemioterapici e inibitori della tirosin-chinasi. Cambiamenti nella struttura dei peli sono stati osservati in soggetti in trattamento con inibitori dell'EGFR.

Alterazioni farmaco-indotte delle unghie Possono coinvolgere soltanto alcune oppure tutte le 20 unghie e necessitano di mesi per risolversi dopo la sospensione del farmaco in causa. La patogenesi è di solito di tipo tossico. Le alterazioni farmaco-indotte delle unghie comprendono la linea di Beau (depressione trasversale della lamina ungueale), l'onicolisi (distacco della porzione distale della lamina ungueale), l'onicomadesi (distacco della porzione prossimale della lamina ungueale), la pigmentazione e la paronichia (infiammazione della cute periungueale).

ONICOLISI L'onicolisi può essere conseguenza di reazioni fototossiche, particolarmente con le tetracicline, i fluorochinolonici, le fenotiazine e gli psoraleni, ma anche in soggetti che assumono FANS, captopril, retinoidi, valproato di sodio e molti chemioterapici come le antracicline o i taxani compresi paclitaxel e docetaxel. Il rischio di onicolisi in soggetti in trattamento con farmaci citotossici può essere aumentato dall'esposizione al sole.

ONICOMADESI L'onicomadesi è causata dal transitorio arresto dell'attività mitotica della matrice ungueale. Farmaci comunemente riportati come induttori di onicomadesi sono carbamazepina, litio, retinoidi e chemioterapici come ciclofosfamide e vincristina.

PARONICHIA Paronichia e granulomi piogenici multipli che possono evolvere verso la formazione di ascessi periungueali dolorosi delle mani e dei piedi sono un effetto collaterale dei retinoidi sistemici, della lamivudina, dell'indinavir e degli anticorpi monoclonali anti-EGFR (cetuximab, gefitinib).

DISCOLORAZIONE DELLE UNGHIE Alcuni farmaci, compresi antracicline, taxani, fluorouracile e zidovudina, possono indurre iperpigmentazione del letto ungueale attraverso la stimolazione dei melanociti. Essa è reversibile e dose-dipendente.

Prurito Il prurito è un sintomo comune alla maggior parte delle eruzioni cutanee da farmaco, ma esso può manifestarsi anche in assenza di lesioni cutanee come unica manifestazione di un'intolleranza a farmaci. Prurito grave può verificarsi nel 50% dei pazienti africani trattati con antimalarici ed essere causa di scarsa aderenza alla terapia. Esso è molto più raro nei soggetti caucasici.

REAZIONI CUTANEE IMMUNOLOGICHE: BENIGNE

Eruzioni maculopapulari Le eruzioni morbilliformi o maculopapulari sono le più comuni tra tutte le reazioni farmaco-indotte, iniziano spesso sul tronco o in aree di pressione o trauma e consistono di macule e papule eritematose che sono spesso simmetriche e che possono diventare confluenti. L'interessamento delle mucose è poco comune, a eccezione della desquamazione delle labbra; l'eruzione può essere associata a prurito moderato o severo e febbre. Gli esami di laboratorio sono in genere di scarso aiuto nella diagnosi. Anche la biopsia cutanea è inutile, poiché mostra una cute normale o alterazioni molto lievi e aspecifiche. La principale diagnosi differenziale da prendere in considerazione, soprattutto in età infantile, è un esantema virale. L'assenza di enantema, l'assenza di sintomi a carico di orecchie naso e gola e tratto respiratorio superiore e il polimorfismo delle lesioni cutanee fanno propendere per un'origine farmacologica piuttosto che virale.

Le eruzioni maculopapulari si sviluppano di solito entro una settimana dall'inizio della terapia e durano meno di 2 settimane. Occasionalmente queste eruzioni possono diminuire o regredire anche continuando la somministrazione del farmaco. Poiché, però, l'eruzione può anche peggiorare, il farmaco sospetto dovrebbe essere sospeso se non essenziale. Antistaminici orali, emollienti e bagni lenitivi possono essere d'aiuto nella sedazione del prurito. Brevi cicli con glucocorticoidi topici a elevata potenza possono ridurre l'infiammazione e i sintomi. Solo raramente è indicato un trattamento con glucocorticoidi sistemici.

Orticaria/angioedema L'*orticaria* è il secondo più comune tipo di reazione cutanea da farmaci. Comunque, l'"allergia ai farmaci" spiega non più del 10-20% dei casi di orticaria acuta. Si tratta di una reazione cutanea caratterizzata da pomfi eritematosi di varie dimensioni, pruriginosi. Le singole lesioni raramente durano più di 24 ore. Il termine *angioedema* descrive lesioni edematose del derma profondo e del tessuto sottocutaneo. L'angioedema può interessare anche le mucose. Orticaria e angioedema possono essere parte di una reazione anafilattica che mette a rischio la vita.

L'orticaria da farmaco può essere causata da tre meccanismi: un meccanismo IgE-dipendente, immunocomplessi circolanti (malattia da siero) e attivazione non immunologica dei meccanismi effettori. L'orticaria IgE-dipendente si manifesta di solito entro 36 ore dall'esposizione al farmaco, ma può verificarsi anche dopo pochi minuti. L'orticaria da immunocomplessi associata alla malattia da siero compare di solito 6-12 giorni dopo la prima esposizione. In questa sindrome l'eruzione orticarioide può essere accompagnata da febbre, ematuria, artralgie, disfunzione epatica e sintomi neurologici.

Alcuni farmaci, come i FANS, gli ACE-inibitori, gli antagonisti dell'angiotensina II e i mezzi di contrasto radiologici, possono indurre reazioni orticarioidi, angioedema e anafilassi in assenza di anticorpi farmaco-specifici. Sebbene gli ACE-inibitori, l'acido acetilsalicilico, la penicillina e i deri-

vati del sangue siano la più frequente causa di eruzioni orticarioidi, l'orticaria è stata associata a quasi tutti i farmaci. I farmaci possono causare anche orticaria cronica, che dura più di 6 settimane. L'acido acetilsalicilico spesso può esacerbare questo problema.

Il trattamento dell'orticaria o dell'angioedema dipende dalla gravità della reazione e dalla velocità di evoluzione. Nei casi gravi, con compromissione respiratoria o cardiovascolare, l'adrenalina è il cardine del trattamento, ma il suo effetto è ridotto nei pazienti che utilizzano betabloccanti. Il trattamento con glucocorticoidi sistemici, talvolta somministrati per via endovenosa, è utile. In aggiunta alla sospensione del farmaco, per i pazienti con sintomi soltanto cutanei e senza sintomi di angioedema o anafilassi, di solito è sufficiente il trattamento con antistaminici orali.

Eritema fisso da medicamento Si tratta di una reazione caratterizzata da una o più lesioni eritematose nettamente demarcate, talvolta con formazione di bolle. La risoluzione produce iperpigmentazione. A una nuova somministrazione, la lesione si ripete nella stessa sede (da cui il termine fisso). Le lesioni spesso interessano le labbra, la mani, le gambe, il volto, i genitali e le mucose orali e producono una sensazione di bruciore. La maggior parte dei pazienti ha lesioni multiple. L'eritema fisso da farmaci è stato associato a fenolftaleina, sulfonamidi, cicline, metamizolo, FANS e barbiturici. I test epicutanei sono stati utilizzati in Europa per aiutare a determinare l'eziologia.

REAZIONI CUTANEE IMMUNOLOGICHE: GRAVI

Vasculite La vasculite necrotizzante cutanea si presenta spesso con lesioni purpuriche palpabili che possono essere generalizzate o limitate agli arti inferiori o ad altre aree di stasi (Cap. 319). Possono anche manifestarsi lesioni orticarioidi, ulcere e bolle emorragiche. La vasculite può interessare anche altri organi, tra cui il fegato, i reni, l'encefalo e le articolazioni. Soltanto raramente i farmaci sono causa di vasculite. Infezioni e malattie del collagene sono responsabili della maggior parte dei casi.

Propiltiouracile induce una vasculite cutanea accompagnata da leucopenia e splenomegalia. In tali lesioni l'immunofluorescenza diretta suggerisce la deposizione di immunocomplessi. I farmaci implicati nello sviluppo di vasculiti comprendono allopurinolo, tiazidici, sulfonamidi e altri antibiotici e alcuni FANS. Alla biopsia cutanea la presenza di eosinofili nell'infiltrato perivascolare può indicare una più alta probabilità di eziologia da farmaci.

Eruzioni pustolose L'AGEP (*acute generalized exanthematous pustulosis*) è una rara modalità di reazione, spesso associata all'esposizione a farmaci. Di solito inizia sul volto o in aree intertriginose con piccole pustole non follicolari su cute eritemato-edematosa, che possono poi confluire e portare e ulcerazioni superficiali. Può essere difficile differenziare questa eruzione da una necrolisi epidermica tossica in fase iniziale. La biopsia cutanea è importante e mostra pustole isolate nella parte superiore dell'epidermide e non la necrosi a tutto spessore caratteristica della TEN. Sono presenti febbre e neutrofilia e spesso si sospetta una sepsi. La diagnosi differenziale principale si pone con la psoriasi pustolosa acuta. L'AGEP inizia spesso entro pochi giorni dall'inizio del trattamento farmacologico, più spesso con antibiotici. Con altri farmaci associati quali diltiazem, colorchina, idrossiclorochina o terbinafina, l'AGEP inizia più tardi: 7-14 giorni dopo l'inizio del trattamento.

Sindrome da ipersensibilità Inizialmente descritta in associazione al trattamento con fenitoina, la sindrome da ipersensibilità – una reazione farmaco-indotta multiorgano – è nota anche come *DRESS* e *sindrome da ipersensibilità farmaco-indotta* (*drug-induced hypersensitivity syndrome*, DIHS). Si presenta come un'eruzione eritematosa diffusa che può diventare purpurica o lichenoide ed è accompagnata da molte delle seguenti caratteristiche: febbre, edema del volto e periorbitario, linfoadenopatia generalizzata lieve, leucocitosi (spesso con linfociti atipici ed eosinofili), epatite e talvolta nefrite o polmonite. La reazione cutanea di solito inizia 2-8 settimane dopo l'inizio della terapia e dura più a lungo dopo la sospensione del farmaco rispetto ad altre eruzioni. I sintomi possono persistere per settimane, soprattutto l'epatite. L'eruzione si ripete con una nuova somministrazione del farmaco e sono frequenti reazioni crociate tra gli anticonvulsivanti aromatici quali fenitoina, carbamazepina e barbiturici. Altri farmaci che possono causare questa sindrome sono lamotrigina, minociclina, dapsone, allopurinolo e sulfonamidi, ma anche abacavir e zalcitabina nei soggetti con infezione da HIV. La riattivazione di virus erpetici, soprattutto dell'herpes virus 6, è stata frequentemente descritta in questa sindrome. Il ruolo dell'infezione virale è ancora poco chiaro; essa potrebbe contribuire alle manifestazioni di lunga durata quali epatite o encefalite. È stata riportata una mortalità fino al 10%. In situazioni di rischio per la vita come la nefrite o la polmonite, i glucocorticoidi sistemici (prednisone, 0,5-1 mg/kg) sembrano poter ridurre i sintomi. Anche i glucocorticoidi topici ad alta potenza possono essere utili. In tutti casi è necessaria una rapida sospensione del farmaco sospetto.

Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica *SJS* e *TEN* sono termini che, nell'opinione di molti, descrivono lo stesso processo patologico generalmente farmaco-indotto, caratterizzato da bolle e distacco dermo-epidermico come risultato della necrosi epidermica in assenza di significativa infiammazione dermica. Il termine *SJS* è attualmente impiegato per descrivere i casi con bolle che insorgono su macule pupuriche o scure in cui la superficie interessata da bolle o distacco epidermico è <10% di tutta la superficie cutanea. Il termine *SJS/TEN* è utilizzato per descrivere i casi con distacco che interessa il 10-30% e *TEN* è utilizzato per descrivere i casi con distacco >30%. L'eritema polimorfo maggiore (major), caratterizzato da tipiche lesioni "a bersaglio" e derivante da una reazione a un'infezione, più spesso da herpes simplex virus, è attualmente considerato quasi da tutti diverso dalla SJS.

I pazienti con SJS, SJS/TEN o TEN inizialmente presentano sintomi acuti, lesioni cutanee dolenti, febbre >39 °C, mal di gola e diminuzione dell'acuità visiva derivante da lesioni mucose e oculari. Gli interessamenti intestinale e polmonare sono associati a una prognosi scadente, così come lo sono una grande estensione del distacco epidermico e l'età avanzata. Muoiono della malattia circa il 10% e il 30% dei soggetti affetti da SJS e TEN, rispettivamente. I farmaci che più spesso causano SJS o TEN sono sulfonamidi anti-infettive, nevirapina, allopurinolo, lamotrigina, anticonvulsivanti aromatici e FANS ossicamici. Attualmente, né SJS né TEN hanno un trattamento di provata efficacia. I risultati migliori derivano da una diagnosi precoce, dall'immediata sospensione di ogni farmaco sospetto e dalla terapia di supporto, con stretta attenzione alle conseguenze oculari, spesso in unità di terapia intensiva o di cura per grandi ustionati.

FARMACI DI PARTICOLARE INTERESSE

ALLOPURINOLO

Insieme ai sulfamidici e agli antiepilettici, allopurinolo è uno dei "soliti sospetti" che induce frequentemente lievi eruzioni maculo-papulose (in almeno il 3% dei soggetti che ne fanno uso) e può causare anche reazioni più gravi quali sindrome da ipersensibilità/DRESS e SJS/TEN. A causa del diffuso utilizzo, è una delle più frequenti cause di reazioni a rischio di vita.

FARMACI ANTI-HIV

Nel corso delle sperimentazioni cliniche, le combinazioni di trattamenti antiretrovirali altamente attivi sono state frequentemente associate a percentuali ≥10% di "eruzioni da farmaco". Due farmaci, nevirapina e abacavir, sono stati associati a rischi specifici.

Nevirapina ha sia un elevato rischio di eruzioni maculo-papulari sia un rischio molto alto (circa 1 su 1000) di SJS o TEN. L'aumento graduale della dose giornaliera può ridurre il rischio di reazioni lievi, ma non elimina quello di reazioni gravi.

Abacavir è associato a un rischio del 4-5% di reazioni da ipersensibilità, che è notevole a causa dell'associazione con sintomi che suggeriscono una reazione di tipo I (dispnea, diarrea, ipotensione, shock alla ripresa della somministrazione) e segni di ipersensibilità ritardata (eruzione cutanea, insorgenza tardiva, epatite). Il rischio è minore in soggetti di etnia africana e fortemente correlato con l'HLAB*5701.

PENICILLINA

La percentuale di impiego della penicillina è nettamente diminuita da quando è diventata oggetto di molte ricerche e un modello di "allergia da farmaci". L'incidenza di reazioni cutanee è intorno all'1%. L'85% circa della reazioni cutanee alla penicillina è morbilliforme e circa il 10% è rappresentato da orticaria o angioedema. Anafilassi e malattia da siero sembrano essere dovute alla presenza di IgE nel siero.

Reazioni ritardate, principalmente eruzioni maculo-papulose, sono molto più comuni con le aminopenicilline e riguardano il 4-7% degli utilizza-

tori. La questione della reattività crociata tra antibiotici beta-lattamici e la prevenzione del rischio di anafilassi sono descritte oltre ("Gestione di un paziente con eruzione da farmaco").

FARMACI ANTIFIAMMATORI NON STEROIDEI

La maggior parte dei FANS, compreso l'acido acetilsalicilico, causa sintomi di tipo allergico immediati in individui predisposti. Circa l'1% delle persone sperimenta orticaria o angioedema e circa la metà (0,5%) sperimenta rinosinusite e asma.

L'orticaria/angioedema può essere ritardata fino a 24 ore e può verificarsi a ogni età. La sindrome rinosinusite-asma generalmente si sviluppa entro un'ora dalla somministrazione del farmaco. Le recidive sono frequenti e possono essere complicate da infezioni nasali e dei seni paranasali, poliposi, perdite ematiche ed eosinofilia nasale. In molti individui con questa sindrome, un'asma che può essere rischiosa per la vita si può eventualmente sviluppare successivamente ogni volta che vengono assunti FANS. La dimostrazione dell'associazione tra i sintomi e l'assunzione di FANS si basa su un'anamnesi inequivocabile di sintomi che insorgono dopo l'assunzione del farmaco o sull'esposizione orale. Tale procedura deve essere condotta in ambiente ospedaliero e da personale esperto. È comune una reattività crociata tra FANS che inibiscono la ciclossigenasi (COX) 1, mentre una reazione agli inibitori della COX-2 è meno frequente. Si tratta di una reazione farmacologica e i pazienti sensibilizzati ai FANS non possono essere identificati dalla misurazione delle IgE contro l'acido acetilsalicilico o dalla sensibilizzazione linfocitaria o da test immunologici *in vitro*.

Altri tipi di reazioni possono verificarsi con i FANS, compresa la fototossicità contro diverse molecole, una sorta di pseudoporfiria spesso correlata a naprossene, reazioni di ipersensibilità/DRESS (derivati ossicamici, inibitori della COX-2) e SJS o TEN (fenilbutazone, derivati ossicamici, diclofenac).

MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI

Un elevato numero di pazienti è esposto a mezzi di contrasto radiologici. I mezzi di contrasto a elevata osmolalità erano in grado di indurre orticaria (1%) o anafilassi circa cinque volte più frequentemente dei più recenti mezzi di contrasto a bassa osmolalità. Reazioni gravi sono rare con entrambi i tipi. Circa un terzo dei soggetti con reazioni lievi a una prima esposizione presenta una nuova reazione se riesposti. Nella maggior parte dei casi tali reazioni sono probabilmente di tipo non immunologico. Il pretrattamento con prednisone e difenidramina riduce la percentuale di reazione. Ai soggetti con pregresse reazioni a mezzi di contrasto a elevata osmolalità dovrebbero essere somministrati mezzi a bassa osmolalità in caso di nuove indagini.

ANTICONVULSIVANTI

Insieme agli antibiotici sulfamidici, fenobarbital, fenitoina e carbamazepina tra gli anticonvulsivanti di vecchia generazione e lamotrigina tra i più recenti sono associati a molti tipi di reazioni gravi e con un'alta incidenza di reazioni meno gravi, particolarmente in età infantile. Questi farmaci sono tra quelli a più alto rischio di SJS, TEN e sindrome da ipersensibilità in pazienti immunologicamente normali. Gli anticonvulsivanti aromatici possono indurre una sindrome a tipo pseudolinfoma e indurre iperplasia gengivale.

SULFAMIDICI

Gli antibiotici sulfamidici hanno un rischio piuttosto elevato di indurre eruzioni cutanee e sono tra i farmaci più spesso implicati nella SJS e nella TEN. L'associazione di sulfametossazolo e trimetoprim induce frequentemente reazioni cutanee in pazienti con AIDS (Cap. 182). La desensibilizzazione è spesso efficace nei pazienti con AIDS ed eruzioni morbilliformi, ma non è consigliabile nei pazienti con AIDS che abbiano manifestato eritrodermia o una reazione bollosa in risposta a una precedente esposizione a sulfamidici.

L'incidenza di reazioni è molto minore nei confronti di sulfamidici non antibiotici, compresi i diuretici e gli ipoglicemizzanti orali. Reazioni crociate tra sulfamidici antibiotici e non antibiotici sono in genere infrequenti.

VANCOMICINA

La vancomicina causa due reazioni cutanee inusuali ma riconoscibili: la dermatite a IgA lineari (un'eruzione bollosa transitoria) e la *sindrome dell'uomo rosso*. La sindrome dell'uomo rosso si verifica durante l'infusione rapida per via endovenosa della vancomicina. Si ritiene che si tratti di una reazione anafilattoide istamino-dipendente caratterizzata da rossore, eruzione maculopapulosa diffusa, ipotensione e, in rari casi, arresto cardiaco.

CHEMIOTERAPICI

Poiché molte delle molecole utilizzate nella chemioterapia antineoplastica inibiscono la moltiplicazione cellulare, gli elementi cutanei in rapida proliferazione, compresi i peli, le mucose e gli annessi, sono sensibili ai loro effetti. Come risultato, stomatite e alopecia sono tra i più frequenti effetti collaterali dose-dipendenti della chemioterapia. Sono state descritte varie anomalie ungueali: onicolisi, onicodistrofia, linee di Beau, strie biancastre e pigmentazione. Ipodermiti sterili e flebiti con ulcerazione si possono verificare in aree di aumentata pressione con molti di questi farmaci. È inoltre descritto un eritema acrale, che cominicia con disestesia seguita da eritema ed eruzione edematosa dolorosa palmo-plantare; è causato da citarabina, doxorubicina, metotrexato e 5-fluorouracile. Anche orticaria, angioedema e dermatite esfoliativa possono essere riscontrati, così come un'iperpigmentazione localizzata o diffusa.

L'ipersensibilità a carboplatino o a cisplatino non è rara (con un'incidenza del 10-20%) tra i pazienti che ricevono trattamenti ripetuti con questi farmaci. Probabilmente è IgE-mediata. Reazioni da moderate a gravi, tra cui dispnea e ipotensione, si osservano anche nel 10-20% dei pazienti che ricevono paclitaxel indipendentemente dalla premedicazione con glucocorticoidi e antistaminici anti-H1 e anti-H2.

GLUCOCORTICOIDI

I glucocorticoidi sistemici e topici determinano una varietà di alterazioni cutanee, compresi eruzioni acneiformi, atrofia, strie e altri segni caratteristici della sindrome di Cushing, e a dosi sufficientemente elevate possono ritardare la guarigione delle ferite. I pazienti che assumono glucocorticoidi hanno un rischio più elevato di infezioni cutanee batteriche, da funghi e da lieviti, che possono essere erroneamente interpretate come eruzioni da farmaco, mentre sono effetti collaterali del farmaco stesso. Si può anche manifestare un'allergia ai glucocorticoidi o come dermatite da contatto nei confronti delle preparazioni topiche oppure come una reazione sistemica, compresa l'anafilassi.

FARMACI BIOLOGICI

Comprendono citochine e anticorpi monoclonali.

Reazioni nella sede di iniezione sono gli eventi avversi più frequenti. La gravità varia da un modesto rossore a una flogosi profonda con necrosi. Nella maggior parte dei casi il trattamento può essere continuato e la gravità della reazione tende a diminuire nel tempo.

Come tutte le proteine estranee, gli anticorpi monoclonali possono indurre orticaria, angioedema, reazioni anafilattiche e malattia da siero.

L'alopecia è una comune complicanza dell'IFNα. Una "dermatite" aspecifica altamente pruriginosa è frequente nei pazienti che assumono IFN e ribavirina per l'epatite C.

L'induzione o l'esacerbazione di varie malattie immunomediate, soprattutto lupus eritematoso, sono state segnalate con molti biologici (interleuchina 2, IFNα, anti-fattore di necrosi tumorale α).

Il fattore stimolante le colonie di granulociti può indurre varie dermatiti neutrofiliche, compresi la sindrome di Sweet e il pioderma gangrenoso, e può far peggiorare la psoriasi.

Cetuximab fa parte di una nuova famiglia di agenti antineoplastici che inibiscono il recettore dell'EGF. Queste molecole inducono un'eruzione acneiforme dopo un intervallo medio di 10 giorni nella maggior parte dei pazienti. La gravità dell'eruzione è stata dimostrata essere in correlazione con un miglior effetto anticancerogeno. In genere sono utili antibiotici sistemici e trattamenti antiacne locali.

Sebbene di solito non classificate tra le reazioni avverse a farmaci, le infezioni e le neoplasie cutanee potrebbero diventare un problema significativo nell'impiego a lungo termine dei biologici modificatori della risposta immune.

ANTIMALARICI

Gli antimalarici sono utilizzati nel trattamento di diverse malattie della cute, comprese le manifestazioni cutanee del lupus e l'eruzione polimorfa da luce, ma possono essi stessi indurre reazioni cutanee. La più frequente è il prurito, che si verifica fino al 50% dei pazienti africani che assumono clorochina e può essere abbastanza grave da indurre alla sospensione del trattamento.

TABELLA 56-2 DATI CLINICI E DI LABORATORIO ASSOCIATI AI SEGNI CLINICI PIÙ GRAVI DELLE REAZIONI CUTANEE DA FARMACI

Alterazioni cutanee
- Eritema confluente
- Edema facciale o coinvolgimento centrofacciale
- Dolore cutaneo
- Porpora palpabile
- Necrosi cutanea
- Bolle o scollamento epidermico
- Segno di Nikolsky positivo
- Erosioni delle mucose
- Orticaria
- Tumefazione della lingua

Alterazioni generali
- Febbre elevata (temperatura superiore a 40 °C)
- Linfoadenomegalia
- Artralgie o artriti
- Dispnea, stridore respiratorio, ipotensione

Indagini di laboratorio
- Eosinofilia superiore a 1000/μl
- Linfocitosi con linfociti atipici
- Alterazione dei test di funzionalità epatica

Fonte: Roujeau e Stern; con modifiche.

Con gli antimalarici possono anche manifestarsi disordini della pigmentazione, tra i quali una pigmentazione scura del volto, delle mucose e delle aree pretibiali e subungueali. Quinacrina (mepacrina) causa una colorazione giallastra generalizzata della cute. Reazioni meno frequenti comprendono eruzioni pustolose (AGEP) e sindrome da ipersensibilità/DRESS.

GESTIONE DI UN PAZIENTE CON ERUZIONE DA FARMACO

Di fronte a un'eruzione sono quattro le principali domande alle quali bisogna rispondere:

1. Si tratta di un'eruzione grave o dell'esordio di una forma che può diventare grave?
2. È un'eruzione da farmaco?
3. Quale o quali farmaci sono sospettati e quali dovrebbero essere sospesi?
4. Che cosa è consigliabile per l'utilizzo futuro di farmaci?

DIAGNOSI PRECOCE DELLE ERUZIONI GRAVI

Molti pazienti che fanno esperienza di una grave reazione cutanea si lamentano del fatto che la diagnosi è arrivata in ritardo, a volte di diversi giorni. All'inizio la maggior parte delle reazioni appare aspecifica. È particolarmente importante il rapido riconoscimento delle reazioni che possono diventare gravi o porre a rischio la vita. La tabella 562 elenca i parametri clinici e di laboratorio che, se presenti, suggeriscono che possa trattarsi di una reazione grave. La tabella 563 fornisce caratteristiche peculiari delle reazioni avverse cutanee più gravi. L'intensità dei sintomi e la rapida progressione dei segni dovrebbero far porre il sospetto di un'eruzione grave. Qualsiasi dubbio dovrebbe portare alla consultazione di un dermatologo e/o a indirizzare il paziente a un centro specializzato.

CONFERMA DI UNA REAZIONE DA FARMACO

La probabilità dell'eziologia farmacologica varia con il tipo di reazione. Soltanto l'eritema fisso da medicamento è sempre farmaco-indotto. Le eruzioni maculopapulari sono di solito virali nei bambini e farmaco-indotte negli adulti. Tra le reazioni gravi, l'attribuzione a un farmaco varia dal 10-20% per l'anafilassi e le vasculiti al 70-90% per AGEP, DRESS, SJS o TEN. La biopsia cutanea può aiutare nel caratterizzare la reazione, ma non indica la causa farmacologica. L'emocromo e parametri di funzionalità epatica e renale sono importanti per valutare un interessamento d'organo. L'associazione tra un lieve aumento degli enzimi epatici e un'eosinofilia elevata è frequente nelle reazioni da farmaco, ma non specifica. Esami ematici che possono individuare una causa alternativa, gli anticorpi antinucleo e la sierologia o la PCR (*polymerase chain reaction*) per le infezioni possono essere di grande aiuto per l'attribuzione definitiva dell'eziologia.

QUALI FARMACI SOSPETTARE E SOSPENDERE

Nella maggior parte dei casi le eruzioni da farmaco si verificano durante il primo ciclo di trattamento con una nuova molecola, con un intervallo che varia in base al tipo di reazione. Eccezione degne di rilievo sono l'orticaria e l'anafilassi IgE-mediate, che necessitano di una presensibilizzazione e si sviluppano dopo pochi minuti o poche ore da una nuova assunzione. Gli intervalli di tempo caratteristici tra l'inizio di un trattamento e la reazione sono 4-14 giorni per le eruzioni maculo-papulose, 7-21 giorni per SJS/TEN e 14-48 giorni per DRESS. I farmaci introdotti per la prima volta in quell'intervallo di tempo significativo sono i primi da so-

TABELLA 56-3 CARATTERISTICHE CLINICHE DI ALCUNE GRAVI REAZIONI CUTANEE INDOTTE SPESSO DAI FARMACI

Diagnosi	Lesioni mucose	Lesioni cutanee tipiche	Segni e sintomi frequenti	Fattori eziologici alternativi non correlati ai farmaci
Sindrome di Stevens-Johnson	Erosioni, di solito in due o più sedi	Piccole bolle su macule purpuree scure o lesioni a bersaglio atipiche; rare aree di confluenza; scollamento pari o inferiore al 10% della superficie cutanea	Febbre nella maggior parte dei casi	10-20% delle cause non determinate
Necrolisi epidermica tossica[a]	Erosioni, di solito in due o più sedi	Lesioni singole simili a quelle che si osservano nella sindrome di Stevens-Johnson; eritema confluente; lo strato esterno dell'epidermide si separa facilmente dallo strato basale esercitando una pressione laterale; ampi strati di epidermide necrotica; scollamento superiore al 30% della superficie cutanea	In quasi tutti i casi febbre, "insufficienza acuta cutanea", leucopenia	10-20% delle cause non determinate
Sindrome da ipersensibilità	Infrequenti	Esantema grave (può diventare purpurico), dermatite esfoliativa	Nel 30-50% dei casi febbre, linfadenopatia, epatite, nefrite, cardite, eosinofilia, linfociti atipici	Linfoma cutaneo
Pustolosi eritematosa acuta generalizzata	Erosioni al cavo orale e alla lingua (in circa il 20% dei casi)	Inizialmente piccole pustole non follicolari su cute eritemato-edematosa, che talora si trasformano in ulcere superficiali	Febbre, bruciore, prurito, edema del volto, leucocitosi, ipocalcemia	Infezione
Malattia da siero o reazioni simili alla malattia da siero	Assenti	Lesioni morbilliformi, a volte con orticaria	Febbre, artralgie	Infezione
Necrosi indotta da anticoagulanti	Infrequenti	Eritema, poi porpora e necrosi, in particolare nelle aree adipose	Dolore nelle aree coinvolte	Coagulopatia intravascolare disseminata, setticemia
Angioedema	Spesso presenti	Orticaria o tumefazione centrofacciale	Distress respiratorio, collasso cardiovascolare	Punture di insetto, alimenti

[a] Può verificarsi una sovrapposizione della sindrome di Stevens-Johnson e della necrolisi epidermica tossica, con caratteristiche di entrambe le affezioni e distacco del 10-30% della superficie cutanea.
Fonte: Roujeau e Stern; con modifiche.

spettare. Altri due utili elementi per sospettare la causalità in questa fase sono: 1) precedente esperienza con il farmaco nella popolazione; 2) eziologie alternative.

La decisione di continuare o sospendere qualsiasi farmaco dipenderà dalla gravità della reazione, dalla gravità della malattia di base, dal grado di sospetto del rapporto causale e dalla possibilità di instaurare un trattamento alternativo più sicuro. In molti casi, quando è stata presa una decisione di iniziare un trattamento per un'eruzione, essa sparisce in pochi giorni. Ciò è stato sperimentato nei pazienti con AIDS trattati per infezioni opportunistiche con antibiotici sulfamidici. La decisione di trattare un'eruzione dovrebbe comunque essere l'eccezione e la regola dovrebbe essere la sospensione di ogni farmaco sospetto. D'altro canto, i farmaci che non sono sospetti e che sono importanti per il paziente, per esempio gli antidiabetici e gli antipertensivi, generalmente non dovrebbero essere sospesi. Tale approccio previene la riluttanza all'impiego successivo di tali farmaci.

CONSIGLI PER L'IMPIEGO SUCCESSIVO DI FARMACI

Gli scopi sono 1) prevenire la recidiva dell'eruzione da farmaco; 2) non compromettere trattamenti futuri controindicando trattamenti per il resto utili.

Inizia con una valutazione approfondita dell'eziologia da farmaco. L'eziologia da farmaco deve essere valutata sulla base del momento della reazione, della valutazione di altre possibili cause, degli effetti del proseguimento o della sospensione e della conoscenza dei farmaci che sono stati associati con la reazione osservata. La combinazione di questi criteri porta a considerare la causalità come certa, probabile, possibile o improbabile.

Un farmaco con una causalità "improbabile" o che è stato continuato mentre la reazione migliorava o che è stato reintrodotto senza reazioni può essere somministrato con sicurezza.

Un farmaco con una causalità "certa" o "probabile" dovrebbe essere controindicato e al paziente dovrebbe essere consegnata una tessera di allarme.

Un farmaco con una causalità "possibile" può essere sottoposto a ulteriori accertamenti in base alla valutazione della sua utilità in trattamenti futuri.

L'utilità di test per i farmaci è ancora oggetto di discussioni. Sono stati realizzati molti test *in vitro*. Essi includono la misurazione della proliferazione dei linfociti, che misura la produzione di citochine da parte dei linfociti del paziente in presenza del farmaco, i test di tossicità linfocitica e le misurazioni della degranulazione dei basofili. Il valore predittivo di tali esami non è stato validato in nessun'ampia serie di pazienti e si tratta di strumenti di ricerca e non di utilizzo clinico.

Nei pazienti con un'anamnesi che suggerisca una reazione immediata alla penicillina IgE-mediata, i test cutanei con i determinanti maggiori e minori delle penicilline o delle cefalosporine si sono dimostrati utili nell'identificazione dei pazienti a rischio di reazioni anafilattiche nei confronti di tali farmaci. D'altra parte, gli stessi test cutanei hanno un piccolo rischio di anafilassi. Test cutanei negativi non escludono completamente una reattività IgE-mediata, ma il rischio di anafilassi in risposta alla somministrazione di penicillina nei pazienti con test cutanei negativi è dell'1% circa, mentre circa due terzi dei pazienti con test cutaneo positivo sperimentano una risposta allergica alla risomministrazione.

Per i pazienti con reazioni da farmaco ritardate, l'utilità clinica dei test cutanei è più discutibile. Almeno uno di una serie di test diversi (prick, epicutanei e intradermici) è positivo nel 50-70% dei pazienti con una reazione attribuita con certezza a un singolo farmaco. Tale bassa sensibilità contribuisce probabilmente al fatto che la risomministazione di un farmaco risultato negativo ai test ha come risultato un'eruzione in una percentuale fino al 17%.

REATTIVITÀ CROCIATA

A causa della possibile reattività crociata tra farmaci chimicamente correlati, molti clinici raccomandano di evitare non soltanto il farmaco che ha indotto la reazione, ma anche tutti i farmaci della stessa classe.

Ci sono due tipi di reattività crociata. Le reazioni che dipendono da un'interazione farmacologica possono ripetersi con ogni farmaco che agisce sullo stesso meccanismo, strutturalmente simile o meno. Questo è il caso dell'angioedema causato da FANS e ACE-inibitori. In questa situazione, il rischio di una recidiva varia da un farmaco all'altro di una particolare classe; comunque, in genere si raccomanda di evitare tutti i farmaci della classe. L'altro tipo di reattività crociata si manifesta con il rischio che farmaci strutturalmente correlati siano riconosciuti in maniera crociata dal sistema immunitario. Questo è un problema concreto con gli antiepilettici aromatici (barbiturici, fenitoina, carbamazepina), che portano fino al 50% di reazioni a un secondo farmaco in un paziente che ha reagito a un primo. Per altri farmaci dati *in vitro* e *in vivo* hanno suggerito che una reattività crociata esista soltanto tra composti con strutture chimiche molto simili. I linfociti sulfametossazolo-specifici possono occasionalmente riconoscere altri antibiotici sulfamidici, ma non diuretici, ipoglicemizzanti o FANS anti-COX2 con un gruppo sulfamidico.

Dati recenti suggeriscono che, anche se il rischio di una reazione a un secondo farmaco è aumentato in soggetti con una precedente reazione, probabilmente la "reattività crociata" non ne è la spiegazione. Per esempio, per le persone con una storia di una reazione simil-allergica alla penicillina era maggiore il rischio di sviluppare una reazione ad antibiotici sulfamidici che alle cefalosporine.

Questi dati suggeriscono che l'elenco dei farmaci da evitare dopo una reazione da farmaco dovrebbe essere limitato a quello/i in causa e a pochissimi farmaci molto simili.

A causa della crescente evidenza che alcune reazioni cutanee gravi da farmaci sono associate ai geni HLA, probabilmente è prudente consigliare che anche i parenti di primo grado di un paziente con reazioni cutanee gravi evitino i farmaci in causa.

Nei soggetti con storia di reazione a un farmaco che deve essere riutilizzato, può essere presa in considerazione la desensibilizzazione. L'efficacia di tale procedura è stata dimostrata nel caso di reazioni immediate alla penicillina e test cutanei positivi, nelle reazioni anafilattiche alla chemioterapia con platino e nelle reazioni ritardate ai sulfamidici nei pazienti con AIDS. Sono disponibili vari protocolli, con somministrazione sia orale sia parenterale del farmaco. La desensibilizzazione orale sembra avere un rischio minore di reazioni anafilattiche gravi. In ogni caso, la desensibilizzazione ha un rischio di anafilassi indipendentemente da come viene realizzata. Dopo la desensibilizzazione, molti pazienti sperimentano reazioni non gravi in corso di terapia con il farmaco responsabile.

SEGNALAZIONE

Tutte le reazioni gravi da farmaco dovrebbero essere segnalate a un'agenzia regolatoria o alle case farmaceutiche. Poiché le reazioni gravi sono troppo rare per essere evidenziate negli studi che precedono l'immissione in commercio, le segnalazioni spontanee sono di fondamentale importanza per una precoce evidenziazione di eventi inattesi che mettano a rischio la vita. Per essere utile, la segnalazione dovrebbe contenere sufficienti dettagli da permettere il riconoscimento della gravità e dell'eziologia da farmaco. Ciò permette il collegamento tra casi simili segnalati da fonti diverse.

BIBLIOGRAFIA

AUQUIER-DUNANT A et al: Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Results of an international prospective study. Arch Dermatol 138:1019, 2002

BAHRAMI S et al: Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. Arch Dermatol 142:155, 2006

BIGBY M: Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 137:765, 2001

BREATHNACH SM: Adverse cutaneous reactions to drugs. Clin Med 2:15, 2002

ELIASZEWICZ M et al: Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. J Am Acad Dermatol 47:40, 2002

HUNG SI et al: HLAB*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA 102:4134, 2005

LEE CW et al: Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 99:393, 2005

MESSAAD D et al: Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Intern Med 140:130, 2004

PICHLER WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 139:683, 2003

ROUJEAU JC: Immune mechanisms in drug allergy. Allergology Internat J 55:27, 2006

ROUJEAU JC, STERN RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331:1272, 1994

WYATT AJ et al: Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. Am J Clin Dermatol 7:45, 2006

57 Fotosensibilizzazione e altre reazioni alla luce

David R. Bickers

RADIAZIONI SOLARI

La luce solare è la fonte più visibile e ovvia di benessere per l'ambiente. Il sole produce gli effetti benefici di riscaldamento e sintesi di vitamina D; tuttavia l'esposizione acuta e cronica ai raggi solari può avere anche conseguenze patologiche. Sono stati identificati pochi altri effetti, oltre a quelli cutanei, dell'esposizione al sole; in ogni caso l'esposizione della pelle alla luce solare è la causa principale di tumori cutanei e può determinare anche effetti immunosoppressivi.

L'energia solare che arriva alla superficie terrestre è limitata ai componenti dello spettro ultravioletto (UV), dello spettro visibile e a porzioni di quello infrarosso. Il limite estremo dell'ultravioletto si trova intorno ai 290 nm, in quanto l'ozono della stratosfera, formato principalmente da radiazioni ionizzanti ad alta energia, previene la penetrazione sulla superficie terrestre delle radiazioni solari più corte, più ricche di energia e potenzialmente più pericolose. La preoccupazione per la distruzione della fascia d'ozono da parte dei clorofluorocarburi emessi nell'atmosfera ha condotto a un accordo internazionale per ridurre la produzione di queste sostanze chimiche.

La misurazione del flusso solare indica che la quantità di energia a 300 nm che raggiunge la superficie terrestre varia di circa 20 volte a seconda delle aree geografiche. Questa variabilità dipende, in parte, dagli effetti delle stagioni, dalla modalità di trasmissione della luce solare attraverso l'ozono e l'atmosfera, dall'altitudine (aumenta del 4% ogni 300 m di altitudine), dalla latitudine (l'intensità aumenta con la riduzione della latitudine) e dalla nuvolosità, dalla nebbia e dall'inquinamento.

Le componenti principali dello spettro d'azione fotobiologico in grado di alterare la cute umana comprendono l'ultravioletto e le lunghezze d'onda del visibile comprese tra i 290 e i 700 nm. Inoltre, le lunghezze d'onda al di sopra dei 700 nm nello spettro dell'infrarosso emettono principalmente calore esacerbando, in alcune situazioni, gli effetti patologici dei raggi UV e dello spettro del visibile.

Lo spettro UV che raggiunge la terra rappresenta meno del 10% dell'energia solare totale incidente e viene arbitrariamente suddiviso in due componenti principali, UV-B e UV-A. Questo spettro comprende lunghezze d'onda tra i 290 e i 400 nm; gli UV-B comprendono lunghezze d'onda tra i 290 e i 320 nm. Questa fascia dello spettro ad azione fotobiologica è la più efficace nel provocare arrossamento o eritema della cute umana e, pertanto, viene a volte indicata come "spettro delle ustioni solari". Gli UV-A vanno da 320 a 400 nm e sono circa 100 volte meno efficaci nel determinare iperemia cutanea rispetto agli UV-B.

Le lunghezze d'onda tra i 400 e i 700 nm sono visibili all'occhio umano. L'energia posseduta dai fotoni nello spettro della luce visibile non è in grado di danneggiare la cute umana in assenza di una sostanza chimica fotosensibilizzante. Non può esservi fotosensibilizzazione senza l'assorbimento di energia da parte di una molecola. Pertanto, lo *spettro di assorbimento* di una molecola è definito come intervallo di lunghezze d'onda assorbite dalla molecola stessa, mentre lo *spettro d'azione* per un dato effetto di una radiazione incidente viene definito come l'intervallo di lunghezze d'onda che provoca la risposta.

Le reazioni di fotosensibilizzazione si verificano quando un composto chimico fotoassorbente (*cromoforo*) presente nella cute assorbe energia incidente, passa allo stato di eccitazione e trasferisce l'energia assorbita a varie strutture oppure all'ossigeno.

INFLUENZA DEI RAGGI UV SU STRUTTURA E FUNZIONE DELLA CUTE

La cute è costituita da due distinti compartimenti: l'epidermide, un epitelio squamoso stratificato, e il derma sottostante, ricco di proteine della matrice come collagene ed elastina. Entrambi questi compartimenti sono suscettibili al danneggiamento dovuto all'esposizione solare. L'epidermide e il derma contengono diversi cromofori in grado di assorbire l'energia solare incidente, compresi acidi nucleici, proteine e lipidi. Lo strato più esterno dell'epidermide, lo strato corneo, assorbe la maggior parte degli UV-B; meno del 10% delle lunghezze d'onda UV-B incidenti riesce a penetrare fino al derma. Nella cute umana non abbronzata la quantità di radiazioni che raggiunge lo strato delle cellule basali è pari a circa il 3% per le radiazioni al di sotto dei 300 nm, al 20% per quelle al di sotto dei 360 nm e al 33% per le radiazioni corte del visibile. Al contrario, gli UV-A penetrano rapidamente fino al derma e sono in grado di alterare le proteine strutturali e della matrice, il che contribuisce al fotoinvecchiamento della pelle cronicamente esposta al sole, specie nei soggetti con cute chiara.

Bersagli molecolari del danno cutaneo indotto da UV-B Il DNA dell'epidermide, che si trova prevalentemente nei cheratinociti e nelle cellule di Langerhans (CL), cellule dendritiche presentanti l'antigene, assorbe gli UV-B e va incontro ad alterazioni strutturali che comprendono la formazione di dimeri di ciclobutano e di 6,4-fotoprodotti. Queste alterazioni strutturali sono potenzialmente mutagene e possono essere riparate mediante meccanismi che le riconoscono e le eliminano, ristabilendo le normali sequenze di basi. L'efficiente riparazione di queste aberrazioni strutturali è di importanza cruciale, in quanto i soggetti con difetti di riparazione dl DNA presentano un rischio maggiore di sviluppare tumori della cute.

Per esempio, pazienti affetti da xeroderma pigmentoso, una malattia autosomica recessiva, presentano deficit variabili di riparazione dei fotoprodotti indotti dagli UV e il loro fenotipo cutaneo spesso si manifesta con una cute prematuramente invecchiata di aspetto secco e coriaceo, così come con carcinomi basocellulari e spinocellulari, oltre che con melanomi, nelle prime due decadi di vita. Studi nei topi, basati sulle tecniche di gene knockout, hanno verificato l'importanza dei geni che regolano questi meccanismi di riparazione nel prevenire lo sviluppo di tumori indotti dai raggi UV. Inoltre, l'incorporazione nei liposomi di un enzima batterico di riparazione del DNA, il TAN5-endonucleasi, all'interno di un prodotto topico applicato sulla cute di pazienti affetti da xeroderma pigmentoso rimuove selettivamente i dimeri pirimidinici di ciclobutano e riduce i tassi di fotodanneggiamento e tumori cutanei. Il danneggiamento del DNA delle CL può contribuire al noto effetto immunosoppressivo degli UV-B (vedi oltre "Effetti immunologici").

Sostanze cutanee con proprietà ottiche e cromofori I cromofori sono sostanze chimiche endogene o esogene che possono assorbire energia fisica. I cromofori endogeni della cute sono di due tipi: 1) composti chimici normalmente presenti nella struttura biologica della cute, fra cui acidi nucleici, proteine, lipidi e il 7-deidrocolesterolo, precursore della vitamina D; 2) composti chimici, come le porfirine, sintetizzati altrove nell'organismo e che, circolando nel sangue, si diffondono nella cute. Normalmente le porfirine sono presenti solo in tracce nella cute, ma in particolari malattie, conosciute come porfirie (Cap. 352), ne vengono rilasciate in circolo quantità maggiori, provenienti dal midollo osseo e dal fegato e trasportate alla cute dove assorbono l'energia incidente sia nella banda di Soret, intorno ai 400 nm (onde corte del visibile), sia, in minor misura, nella banda del rosso dello spettro visibile (da 580 a 660 nm). Questo provoca una degenerazione dei derivati reattivi dell'ossigeno che possono mediare danni strutturali alla cute che si manifestano con eritema, edema, orticaria o formazione di bolle.

Effetti acuti dell'esposizione al sole Gli effetti acuti dell'esposizione cutanea alla luce solare comprendono l'eritema solare e la sintesi di vitamina D. Tra i bersagli molecolari dei raggi UV, oltre al DNA ci sono l'ossigeno molecolare che porta alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS), le membrane cellulari e l'acido urocanico.

ERITEMA SOLARE Questa dolorosa alterazione cutanea è causata prevalentemente dagli UV-B. In senso generale, la capacità di un individuo di tollerare la luce solare è inversamente proporzionale al grado di pigmentazione melanica. La melanina, un polimero complesso della tirosina, è sintetizzata in cellule dendritiche specializzate dell'epidermide note come melanociti ed è immagazzinata nei *melanosomi* che attraverso i processi dendritici sono trasferiti ai *cheratinociti*, permettendo in questo modo la fotoprotezione e contemporaneamente rendendo scura la pelle. La melanogenesi indotta dall'esposizione solare è conseguenza dell'aumento dell'attività della tirosinasi nei melanociti, che a sua volta è conseguenza di un gene umano, il recettore della melanocortina 1 (*MC1R*), da cui dipende l'ampia variabilità del colore della cute e dei capelli nell'uomo. L'*MC1R* umano codifica per un recettore di 317 aminoacidi (il recettore della melanocortina), che lega l'ormone stimolante i melanociti alfa. Ciò porta a un aumento del contenuto intracellulare di AMP ciclico e di protein-chinasi A, seguito dall'aumentata trascrizione del fattore di trascrizione della mi-

TABELLA 57-1 TIPI DI CUTE E SENSIBILITÀ ALL'ERITEMA SOLARE

Fototipo	Descrizione
I	Si scotta sempre, non si abbronza mai
II	Si scotta sempre, si abbronza occasionalmente
III	Si scotta occasionalmente, si abbronza occasionalmente
IV	Si scotta occasionalmente, si abbronza sempre
V	Non si scotta mai, si abbronza occasionalmente
VI	Non si scotta mai, si abbronza sempre

croftalmia (*microphthalmia transcription factor*, MITF), che regola la melanogenesi. Le mutazioni di *MC1R* rendono ragione delle differenze del colore della pelle nella popolazione, della capacità di abbronzarsi e della suscettibilità ai tumori. La classificazione di Fitzpatrick della cute umana si basa sull'efficienza dell'unità epidermo-melaninica, che solitamente può essere valutata formulando al paziente due domande: 1) dopo l'esposizione al sole si manifestano scottature? 2) dopo l'esposizione al sole, si abbronza? Le risposte a queste due domande permettono di dividere la popolazione in sei tipi cutanei che vanno dal tipo 1 (costanti ustioni solari, assenza di abbronzatura) al tipo VI (assenza di ustioni solari, abbronzatura costante) (Tab. 57-1).

L'eritema solare è dovuto a vasodilatazione dei vasi sanguigni dermici. Tra l'esposizione della cute alla radiazione solare e lo sviluppo di un eritema visibile c'è un intervallo di tempo (di solito 4-12 ore), che suggerisce che un cromoforo epidermico sia all'origine della produzione e/o del rilascio ritardati di mediatori vasoattivi, o citochine, che si diffondono ai vasi dermici e provocano vasodilatazione.

Lo spettro d'azione per l'eritema solare include gli UV-B e gli UV-A. I fotoni degli UV-B sono almeno mille volte più efficienti dei fotoni degli UV-A nell'evocare la risposta. Comunque, gli UV-A possono contribuire all'eritema solare a mezzogiorno, quando nello spettro solare ci sono molti più UV-A che UV-B. L'attivazione indotta dagli UV della transattivazione del gene dipendente dal fattore nucleare κB (NF-κB) può aumentare il rilascio di diverse citochine proinfiammatorie, tra cui le interleuchine (IL) 1B, 1L-6, IL-8, il fattore di crescita endoteliale vascolare, la prostaglandina E_2 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα). Nella cute scottata si verifica l'accumulo di queste citochine, che rende disponibili fattori chemiotattici che richiamano neutrofili e macrofagi. È interessante notare che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono ridurre l'eritema solare, forse bloccando la chinasi I-κB di tipo 2, l'enzima indispensabile per la traslocazione nucleare dell'NF-κB citosolico.

FOTOCHIMICA DELLA VITAMINA D L'esposizione della cute agli UV-B determina la fotolisi del 7-deidrocolesterolo epidermico, convertendolo in previtamina D_3, che va incontro a un'isomerizzazione dipendente dalla temperatura per formare l'ormone vitamina D_3 stabile. Questo composto diffonde poi fino ai vasi del derma, entra in circolo e viene convertito in 1,25-diidrossivitamina D_3. I metaboliti della vitamina D che provengono dalla circolazione o quelli prodotti nella cute stessa possono stimolare i segnali di differenziazione epidermica. Non esiste accordo in merito all'importanza dell'esposizione solare per l'omeostasi della vitamina D. Attualmente è importante sottolineare che l'utilizzo di schermanti solari non riduce in maniera sostanziale i livelli di vitamina D. Poiché anche l'invecchiamento riduce la capacità della cute umana di produrre fotocataliticamente vitamina D_3 l'impiego diffuso di schermi solari che filtrano gli UV-B ha portato a ritenere che il deficit di vitamina D possa rappresentare un problema clinico importante nei soggetti anziani.

Effetti cronici dell'esposizione solare: lesioni benigne Le caratteristiche cliniche della cute fotodanneggiata comprendono rughe, macchie e teleangectasie, che conferiscono un aspetto irregolare e ruvido, "segnato dalle intemperie". Non è chiaro se questo fotoinvecchiamento rappresenti un invecchiamento cronologico accelerato o sia un processo separato a se stante.

La cute cronicamente esposta al sole si presenta ispessita nello strato spinoso (acantosi) e morfologicamente eterogenea nello strato delle cellule basali. Un maggior numero di melanosomi irregolari può essere presente in alcuni cheratinociti, indicando un allungamento della permanenza di queste cellule nello strato delle cellule basali. Queste alterazioni strutturali possono aiutare a spiegare l'aspetto coriaceo e la discromia maculare della cute danneggiata dall'esposizione al sole.

Gli UV-A sono importanti nella patogenesi del fotoinvecchiamento della cute umana e anche specie reattive dell'ossigeno sono probabilmente coinvolte. Il derma e la sua matrice tissutale connettivale sono la sede principale delle lesioni croniche da irradiazione solare, che si manifestano come elastosi solare, ovvero masse irregolarmente ispessite di fibre elastiche anomale. Anche le fibre collagene sono raggruppate in maniera anomala nel derma profondo della cute fotodanneggiata. Il/I cromoforo/i, lo spettro d'azione e gli specifici eventi biochimici che realizzano queste modificazioni sono stati compresi solo parzialmente, anche se gli UV-A sembrano essere coinvolti in modo predominante. La cute invecchiata cronologicamente fotoprotetta e la cute fotoinvecchiata condividono importanti caratteristiche molecolari, tra cui il danneggiamento del tessuto connettivo e l'elevato contenuto di metalloproteinasi della matrice (*matrix metalloproteinases*, MPM). Le MPM sono enzimi coinvolti nella degradazione della matrice extracellulare e gli UV-A inducono l'espressione dell'mRNA di MPM-1 e MPM-3, che porta a un aumento della degradazione del collagene. Inoltre, gli UV-A riducono l'espressione dell'mRNA del procollagene di tipo 1.

Effetti cronici dell'esposizione al sole: lesioni maligne Una delle conseguenze più note dell'esposizione cronica al sole è il cancro della cute non melanoma. I due tipi di tumore della cute non melanomatosi sono il *carcinoma basocellulare* (*basal cell carcinoma*, BCC) e il *carcinoma a cellule squamose* o spinocellulare (*squamous cell carcinoma*, SCC; Cap. 83). I momenti principali di induzione del cancro sono tre: iniziazione, promozione e progressione. L'esposizione solare della cute umana determina l'*iniziazione* neoplastica, un processo in cui le alterazioni strutturali (mutazioni) del DNA provocano un'alterazione irreversibile nelle cellule bersaglio (i *cheratinociti*) che dà inizio alla cancerogenesi. L'esposizione a un fattore iniziante, come gli UV-B, viene considerata necessaria ma non sufficiente per la cancerogenesi. Pertanto, le cellule iniziate che non sono esposte a fattori promoventi, in genere, non presentano un'evoluzione neoplastica. Il secondo stadio nello sviluppo del tumore è la *promozione*, un processo in diverse tappe attraverso il quale l'esposizione cronica alla radiazione solare determina modificazioni epigenetiche che culminano nell'espansione clonale di cellule iniziate e causa lo sviluppo, in molti anni, di proliferazioni premaligne note come *cheratosi attiniche*, una minoranza delle quali può progredire verso un carcinoma cutaneo. Sulla base di studi estesi sembra chiaro che gli UV-B siano un *carcinogeno completo*, cioè che possano agire sia come promotori sia come iniziatori di un tumore.

La terza e ultima tappa nel processo di trasformazione maligna è la *conversione maligna* dei precursori benigni in lesioni maligne, un processo che si pensa richieda alterazioni genetiche aggiuntive nelle cellule già trasformate. Si pensa che la carcinogenesi cutanea sia causata dall'accumulo di mutazioni del gene *p53* soppressore tumorale, come conseguenza del danno al DNA causato dagli UV. Infatti, sia i tumori cutanei umani che murini indotti da raggi UV hanno mutazioni di *p53* uniche (transizioni C $\rightarrow$ T e CC $\rightarrow$ TT), presenti nella maggioranza di queste lesioni. Alcuni studi hanno dimostrato che gli schermi solari possono ridurre sostanzialmente la frequenza di queste mutazioni di *p53* e che possono drammaticamente inibire l'induzione dei tumori. Le mutazioni della *p53* sono presenti nella cute umana normale fotoesposta, nelle cheratosi attiniche e nei tumori cutanei non melanoma compresi i carcinomi baso– e spinocellulari.

I carcinomi basocellulari esprimono mutazioni anche nel gene soppressore dei tumori noto come *patched*, che determina un'attivazione dei segnali *hedgehog* e un aumento dell'attività di *smoothened*, che a sua volta a valle causa un'attivazione dei fattori di trascrizione che fanno aumentare la proliferazione cellulare. Quindi questi tumori possono manifestare mutazioni sia nel gene *p53* sia nel gene *patched*.

L'esposizione solare causa i tumori non melanoma e il melanoma della cute, anche se l'evidenza è molto più diretta per i tumori non melanoma (BCC e SCC) che per il melanoma. Quasi l'80% dei carcinomi si sviluppa nelle parti esposte, cioè il volto, il collo e le mani. I principali fattori di rischio comprendono: sesso maschile, esposizione solare nell'infanzia, età avanzata, cute chiara e residenza a latitudini vicine all'equatore. Nei soggetti di etnia bianca con carnagione più scura (per es., gli ispanici) il rischio d'insorgenza di tali neoplasie è pari a un decimo di quello dei soggetti con carnagione chiara. Negli individui di etnia nera il rischio associato a tutte le forme di cancro della cute è minimo. Ogni anno, negli Stati Uniti, più di 1,3 milioni di persone è colpito da carcinomi della cute; è stato calcolato che in un soggetto di etnia bianca il rischio di sviluppare tali neoplasie durante tutta la vita è di circa il 15%. Esiste accordo sul fatto che nella popolazione l'incidenza dei tumori cutanei non melanoma sta aumentando del 2-3% l'anno per ragioni sconosciute. Una spiegazione possibile è il diffuso utilizzo di lampade abbronzanti. Si stima che negli Stati Uniti ogni anno 30

milioni di soggetti utilizzano lampade abbronzanti e tra questi oltre 2 milioni di adolescenti.

Il rapporto fra esposizione al sole e sviluppo del melanoma è meno chiaro, ma diversi elementi sostengono tale associazione. I maggiori fattori di rischio per il melanoma sono la storia familiare di melanoma, la presenza di nevi displastici multipli e un pregresso melanoma. I melanomi possono insorgere in età giovanile, indicando che il periodo di latenza prima della crescita tumorale è più breve che per i carcinomi della cute. I melanomi sono i tumori a più rapida crescita nell'ambito delle neoplasie umane maligne (Cap. 83). Studi epidemiologici condotti su immigrati di etnia simile indicano che i soggetti nati in un'area, o che in essa sono emigrati prima dell'età di 10 anni, presentano una maggiore incidenza età-specifica di melanoma rispetto ai soggetti emigrati più tardi. Pertanto, appare logico concludere che vivere nelle regioni più soleggiate sin dalla nascita o dalla prima infanzia aumenta il rischio di melanoma. In generale, il rischio non è correlato all'esposizione solare cumulativa, ma può essere in rapporto con la durata e l'estensione dell'esposizione nell'infanzia. Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'utilizzo di lampade abbronzanti è un fattore di rischio per il melanoma.

Una metanalisi di 17 studi caso-controllo in pazienti con melanoma ha portato alla conclusione che l'effetto protettivo degli schermi solari contro questo tipo di tumore non può essere provato, ma ciò è dovuto probabilmente all'impossibilità di controllare fattori confondenti quali la stabilità dello schermo solare e la frequenza di applicazione. Poiché non sono disponibili studi prospettici che forniscano una risposta al problema, sembra ragionevole raccomandare ai pazienti a rischio di melanoma la fotoprotezione, evitando l'esposizione solare e utilizzando schermi solari ad alta protezione e indumenti protettivi.

Effetti immunologici L'esposizione alle radiazioni solari causa immunosoppressione locale (inibizione delle risposte immunitarie nei confronti di antigeni applicati nel sito di irradiazione) e sistemica (inibizione delle risposte immunitarie nei confronti di antigeni applicati in aree lontane non irradiate). Lo spettro d'azione dell'immunosoppressione UV-indotta riproduce fedelmente lo spettro d'assorbimento del DNA. I dimeri di pirimidina nelle cellule di Langerhans possono inibire la presentazione dell'antigene. Lo spettro di assorbimento dell'acido urocanico dell'epidermide riproduce fedelmente lo spettro d'azione dell'immunosoppressione UV-B-indotta. L'isomerizzazione *trans-cis* dell'acido urocanico indotta dagli UV nello strato corneo porta al suo assorbimento sistemico, con conseguente effetto immunosoppressivo. Inoltre, la somministrazione di dosi modeste di raggi UV-B sulla cute umana riduce il grado di sensibilizzazione allergica nei confronti di un allergene molto potente come il dinitroclorobenzene. Ciò è associato alla deplezione delle CL epidermiche indotta dalle specie reattive dell'ossigeno.

Dosi più elevate di radiazioni provocano la riduzione delle risposte immunitarie ad antigeni introdotti per via epicutanea o intracutanea in sedi lontane dalla zona irradiata. Anche queste risposte soppressive sono associate all'induzione di linfociti T suppressor antigene-specifici e possono essere mediate da fattori tuttora indefiniti liberati dalle cellule epidermiche nella sede di irradiazione. Un'importante conseguenza dell'esposizione cronica alla luce solare e della concomitante immunosoppressione è l'aumento del rischio di tumori cutanei. Forse la principale dimostrazione del ruolo svolto dall'immunosoppressione nell'aumentare il rischio di tumori cutanei non melanoma proviene da studi su pazienti sottoposti a trapianto d'organo in terapia immunosoppressiva cronica anti-rigetto. Più del 50% dei pazienti trapiantati sviluppa carcinomi baso- e spinocellulari e questi sono i tumori maligni più comuni che insorgono nei soggetti immunosoppressi che hanno ricevuto il trapianto di un organo solido. Anche i virus del papilloma umano (*human papilloma virus*, HPV) possono avere un ruolo nell'aumento del rischio di carcinomi spinocellulari in questi pazienti, poiché i tumori mostrano la presenza di HPV-DNA in circa l'80% dei casi. Questi soggetti necessitano di attenti monitoraggi periodici e fotoprotezione rigorosa, utilizzando schermi solari, indumenti protettivi e cercando di non esporsi al sole.

MALATTIE DA FOTOSENSIBILIZZAZIONE

La diagnosi di fotosensibilizzazione richiede un'attenta raccolta dell'anamnesi per definire la durata dei segni clinici e dei sintomi, nonché l'intervallo di tempo intercorso fra l'esposizione al sole e la comparsa dei disturbi soggettivi e delle alterazioni cutanee visibili. Anche l'età d'insorgenza può costituire un indizio utile; per esempio, la fotosensibilizzazione acuta della protoporfiria eritropoietica inizia quasi sempre nell'infanzia, mentre la fotosensibilizzazione cronica della porfiria cutanea tarda (PCT) inizia tipicamente tra i 30 e i 50 anni d'età. Il precedente anamnestico di esposizione a farmaci e sostanze chimiche somministrate per via topica o sistemica può costituire un'importante informazione. Molte classi di farmaci possono provocare reazioni da fotosensibilizzazione sulla base di meccanismi fototossici o fotoallergici. Anche alcuni profumi, come l'ambrette muschiata contenuta in molti prodotti cosmetici, possono agire come potenti fotosensibilizzanti.

L'esame obiettivo della cute può anch'esso fornire importanti indizi. Le regioni anatomiche naturalmente protette dalla luce solare diretta, come il cuoio capelluto, la palpebra superiore, la regione retroauricolare, le regioni infranasale e submentoniera, possono essere risparmiate, mentre le parti esposte mostrano aspetti caratteristici del processo patologico. Queste modalità di localizzazione sono spesso utili ma non infallibili nel porre la diagnosi. Per esempio, i sensibilizzanti aerogeni da contatto, che si diffondono sulla cute, possono produrre una dermatite difficile da distinguere dalle reazioni da fotosensibilizzazione, sebbene queste sostanze possano scatenare la reattività cutanea in aree protette dalla radiazione solare diretta.

Molte affezioni di interesse dermatologico possono essere provocate o aggravate dalla luce solare (Tab. 57-2). Il ruolo della luce nel determinismo di queste risposte può dipendere da anomalie genetiche, che vanno dai ben noti difetti di riparazione del DNA dello xeroderma pigmentoso alle anomalie congenite di sintesi dell'eme nelle porfirie. In certe malattie da fotosensibilizzazione è stato identificato il cromoforo, mentre nella maggioranza dei casi la sostanza assorbente rimane sconosciuta.

TABELLA 57-2 CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE DA FOTOSENSIBILIZZAZIONE

Tipo	Malattia
Ereditarie	Porfiria eritropoietica
	Protoporfiria eritropoietica
	Porfiria cutanea tarda familiare
	Porfiria variegata
	Porfiria epatoeritropoietica
	Albinismo
	Xeroderma pigmentoso
	Malattia di Rothmund-Thompson
	Sindrome di Bloom
	Malattia di Cockayne
	Sindrome di Kindler
	Fenilchetonuria
Metaboliche	Porfiria cutanea tarda sporadica
	Malattia di Hartnup
	Kwashiorkor
	Pellagra
	Sindrome da carcinoide
Fototossiche	
Interne	Farmaci
Esterne	Farmaci, piante, alimenti
Fotoallergiche	
Immediate	Orticaria solare
Ritardate	Fotoallergia ai farmaci
	Fotodermatite persistente/dermatite attinica cronica
Neoplastiche e degenerative	Fotoinvecchiamento
	Cheratosi attiniche
	Melanoma e tumori non melanoma
Idiopatiche	Fotodermatite polimorfa
	Idroa vacciniforme
	Prurigo attinico
Fotoaggravate	Lupus eritematoso
	Sistemico
	Cutaneo subacuto
	Discoide
	Dermatomiosite
	Herpes simplex
	Lichen planus attinico
	Acne volgare (estiva)

Fotodermatite polimorfa Dopo l'eritema solare, la *fotodermatite polimorfa* rappresenta la più comune affezione da fotosensibilizzazione, il cui meccanismo patogenetico è tuttora sconosciuto. Molti soggetti affetti da fotodermatite polimorfa non chiedono mai di essere visitati, perché la condizione è spesso transitoria, si manifesta a ogni primavera con la prima esposizione al sole e regredisce successivamente pur continuando l'esposizione. Questo fenomeno è noto come "assuefazione" della fotodermati-

te. La principale manifestazione della fotodermatite polimorfa consiste nella comparsa di papule eritematose e spesso intensamente pruriginose, che possono confluire in placche, con disposizione a chiazze sulle aree fotoesposte del tronco e degli avambracci. Il volto di solito è meno gravemente interessato.

La diagnosi può essere confermata con la biopsia cutanea e con il fototest, nel quale la cute viene esposta a dosi eritematogene multiple di UV-A e UV-B. Lo spettro di sensibilità della fotodermatite polimorfa ricade, solitamente, nell'ambito di queste lunghezze d'onda dello spettro solare.

Il trattamento dell'eruzione polimorfa da luce prevede l'impiego di schermi solari e l'induzione di resistenza attraverso la cauta somministrazione di UV-B artificiali (a banda larga o stretta) e/o l'irradiazione con UV-A 2-3 settimane prima dell'inizio dell'esposizione solare.

Fototossicità e fotoallergia Questi disturbi della fotosensibilità sono correlati alla somministrazione topica o sistemica di farmaci e altre sostanze chimiche. Ambedue le reazioni, di fototossicità e fotoallergia, richiedono l'assorbimento di energia da parte di un farmaco o di una sostanza chimica, che ha come risultato la produzione di una sostanza fotosensibilizzante allo stato eccitato, la quale può trasferire l'energia assorbita a una molecola di supporto o all'ossigeno molecolare, generando in tal modo composti chimici distruttivi per i tessuti.

Le *reazioni di fototossicità*, dovute a meccanismi non immunologici, sono causate da farmaci e prodotti chimici, alcuni dei quali sono elencati nella tabella 57-3. Il quadro clinico più comune comprende la comparsa di un eritema con i caratteri delle ustioni solari, che rapidamente si desquama o si scolla nell'arco di pochi giorni. Possono comparire anche edema, vescicole e bolle.

Le *reazioni di fotoallergia* sono attualmente meno frequenti e si distinguono perché questo è un processo immunopatologico. La sostanza fotosensibilizzante allo stato eccitato può generare radicali liberi aptenici, altamente instabili, che si legano covalentemente alle macromolecole per formare un antigene capace di scatenare una risposta di ipersensibilità ritardata. Alcuni farmaci e prodotti chimici in grado di provocare fotoallergia sono elencati nella tabella 57-4. Le manifestazioni cliniche differiscono tipicamente da quelle di fototossicità per la comparsa di una dermatite intensamente pruriginosa che tende a dominare il quadro clinico ed evolve verso la lichenificazione e l'ispessimento della cute, che assume un aspetto "pachidermico" nelle parti esposte. In una forma clinica meno frequente di fotoallergia (5-10% dei casi) si può sviluppare un'intensa ipersensibilità alla luce persino dopo l'identificazione e la rimozione del farmaco o della sostanza chimica lesiva. Questa condizione è nota come *fotodermatite persistente*.

Un tipo molto meno comune di fotosensibilizzazione persistente è la cosiddetta *dermatite cronica attinica*. Questi pazienti sono tipicamente uomini anziani con storia clinica di preesistente dermatite allergica da contatto o fotosensibilità di lunga data. Solitamente essi sono particolarmente sensibili a UV-B, UV-A e lunghezze d'onda del visibile.

La conferma diagnostica delle reazioni di fototossicità e di fotoallergia può essere ottenuta con le metodiche di fototest. Nei pazienti con sospetta fototossicità la determinazione della dose eritematogena minima (*minimal erythema dose*, MED), eseguita nella fase di somministrazione e dopo sospensione della sostanza sospetta, fornisce un criterio diagnostico utile per l'identificazione del farmaco o del prodotto chimico responsabile della reazione. Per confermare una diagnosi di fotoallergia può essere eseguita una variante dei comuni test allergologici epicutanei (fotopatch test), nella quale una serie di fotoallergeni noti viene applicata in doppio sulla cute; uno dei due set viene poi irradiato con dosi suberitematogene di UV-A. Il test risulta positivo quando compare una lesione eczematosa nelle sedi di esposizione al fattore sensibilizzante e alla luce. L'anomalia caratteristica nei pazienti con fotodermatite persistente è l'abbassamento della soglia eritematogena per gli UV-B. Di solito i pazienti con dermatite attinica cronica mostrano un'ipersensibilità agli UV ad ampio spettro e necessitano di una scrupolosa fotoprotezione che includa l'evitare l'esposizione al sole, l'impiego di schermi solari a elevato fattore di protezione (>30) e, nei casi gravi, l'immunosoppressione sistemica, preferibilmente con azatioprina (1-2 mg/kg/die).

Il trattamento della fotosensibilizzazione da farmaci consiste innanzitutto nell'allontanamento delle sostanze chimiche responsabili della reazione, e quindi nella riduzione al minimo possibile dell'esposizione solare. I sintomi acuti di fototossicità possono trarre giovamento dall'applicazione di impacchi freddo-umidi e di glucocorticoidi per via topica, così come dalla somministrazione di FANS per via sistemica. Nei casi gravi può essere utile un ciclo di glucocorticoidi per via sistemica a dosi rapidamente scalari. Può essere necessario l'impiego cauto di analgesici.

Le modalità di trattamento delle reazioni fotoallergiche sono simili. Va aggiunto che i soggetti affetti da fotodermatite persistente alla luce e dermatite cronica attinica devono essere meticolosamente protetti dall'esposizione alla luce. In pazienti selezionati, nei quali i glucocorticoidi sistemici in somministrazione cronica ad alte dosi pongano rischi inaccettabili, può rendersi necessario l'utilizzo di farmaci immunosoppressori quali azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina o micofenolato mofetil.

Porfiria Le porfirie (Cap. 352) costituiscono un gruppo di malattie che hanno in comune varie alterazioni, congenite o acquisite, della sintesi dell'eme. L'eme è un tetrapirrolo non chelato, noto anche come porfirina; le porfirine agiscono come potenti fotosensibilizzanti che assorbono intensamente la luce, nell'ambito sia delle lunghezze d'onda corte (400-410 nm) sia di quelle lunghe (580-650 nm) dello spettro visibile.

L'eme non può essere riutilizzato e deve essere pertanto continuamente sintetizzato; i due compartimenti maggiormente in grado di produrre l'eme sono il midollo osseo e il fegato. Di conseguenza, le porfirie originano nell'uno o nell'altro di questi organi e, alla fine, si giunge all'eccessiva produzione endogena di potenti sostanze fotosensibilizzanti. Le porfirine immesse in circolo si diffondono nella cute, dove assorbono l'energia solare, passano allo stato fotoeccitato, generano ROS e scatenano una reazione cutanea di fotosensibilizzazione. La fotosensibilizzazione è una reazione notoriamente fotodinamica, ovvero ossigeno-dipendente, ed è mediata da ROS, come gli anioni singoletti dell'ossigeno e gli anioni superossidi.

La *porfiria cutanea tarda* è il tipo più comune di porfiria umana ed è associata a una diminuzione dell'attività dell'enzima uroporfirinogeno decarbossilasi conseguente a un certo numero di mutazioni del gene. Nella porfiria cutanea tarda si riconoscono due forme di base: 1) la forma sporadica o acquisita si osserva, generalmente, negli etilisti o nei soggetti in trattamento con estrogeni; 2) nella forma ereditaria il deficit dell'attività enzimatica viene trasmesso come carattere autosomico dominante. Ambedue le forme sono associate ad aumentati depositi epatici di ferro.

In entrambi i tipi di porfiria cutanea tarda il reperto predominante è la fotosensibilizzazione cronica, caratterizzata da un'aumentata fragilità della cute esposta, specie nelle zone sottoposte a traumatismi ripetuti, come il dorso delle mani, gli avambracci, il volto e i padiglioni auricolari. Le lesioni cutanee predominanti consistono in vescicole e bolle che si rompono e

TABELLA 57-3 FARMACI FOTOTOSSICI

	Per via topica	Per via sistemica
Farmaco		
Acido nalidixico		+
Amiodarone		+
Dacarbazina		+
Fenotiazine		+
Fluorochinoloni		+
5-fluorouracile	+	+
Furosemide		+
Psoraleni	+	+
Retinoidi	+/–	+
Sulfonamidi		+
Sulfoniluree		+
Tetracicline		+
Tiazidi		+
Vinblastina		+

TABELLA 57-4 FARMACI FOTOALLERGENICI

	Per via topica	Per via sistemica
Acido aminobenzoico e suoi esteri	+	
Ambrette di muschio	+	
Bithionol	+	
Clorpromazina		+
Diclofenac		+
Fluorochinoloni		+
Ipericina (St. John's Wort)	+	+
6-Metilcumarina	+	
Piroxicam		+
Prometazina		+
Salicilanilidi alogenate	+	
Sulfonamidi		+
Sulfoniluree		+

danno origine a erosioni umide, spesso con un fondo emorragico, che guariscono lentamente con formazione di croste e discromia purpurea della cute colpita. Si associano ipertricosi, alterazioni maculari della pigmentazione e xerosi cutanea tipo sclerodermia. La conferma biochimica della diagnosi può essere ottenuta con la misurazione dell'escrezione urinaria di porfirine e con il dosaggio della uroporfirinogeno decarbossilasi. Mutazioni multiple del gene della uroporfirinogeno decarbossilasi sono state accertate nella popolazione umana, inclusi lo skipping dell'esone e le sostituzioni di basi. Alcuni pazienti con PCT presentano mutazioni associate del gene *HFE* legato all'emocromatosi. Ciò potrebbe contribuire al sovraccarico di ferro osservabile nella PCT, nonostante lo status del ferro, determinato mediante misurazione della ferritina sierica, della quantità di ferro e della saturazione della transferrina, non differisca da quello dei pazienti con PCT senza mutazioni dell'*HFE*. Una precedente infezione da epatite C sembra essere un fattore di rischio indipendente per la PCT.

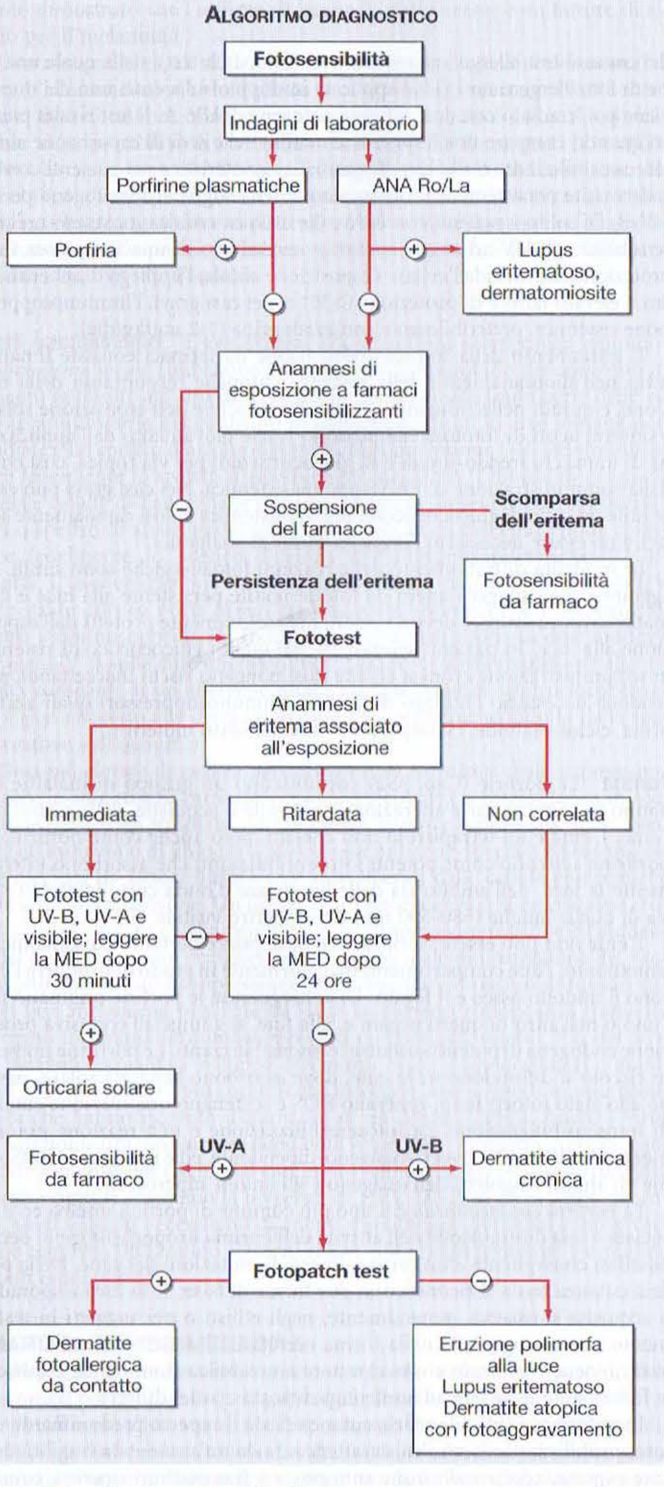


FIGURA 57-1 Algoritmo di guida alla diagnosi in un paziente con fotosensibilità. ANA, anticorpi antinucleo; MED, dose eritematogena minima.

Il trattamento consiste nell'effettuazione di flebotomie ripetute per diminuire l'eccessivo carico di ferro nel fegato e/o nella somministrazione di farmaci antimalarici come clorochina e idrossiclorochina a basse dosi. Il paziente può andare incontro a una remissione completa se riesce a evitare l'esposizione ai fattori porfirinogeni.

La *protoporfiria eritropoietica* origina nel midollo osseo ed è dovuta a una diminuzione dell'enzima mitocondriale ferrochelatasi secondaria a un certo numero di mutazioni del gene. Il quadro clinico comprende la comparsa di una reazione di fotosensibilità nelle parti esposte, caratterizzata da sensazioni di bruciore e trafittura, durante o subito dopo l'esposizione. Si possono associare edema della cute e, dopo episodi ripetuti, processi cicatriziali di aspetto cereo.

La diagnosi viene confermata dall'aumento dei livelli di protoporfirina eritrocitaria libera. L'aumento della protoporfirina plasmatica consente la diagnosi differenziale rispetto all'avvelenamento da piombo e all'anemia sideropenica, nelle quali i valori di protoporfirina eritrocitaria sono elevati, mentre manca la fotosensibilizzazione e la concentrazione plasmatica di protoporfirina è normale.

Il trattamento consiste nella limitazione dell'esposizione al sole e nella somministrazione di β-carotene, un carotenoide in grado di rimuovere i radicali liberi. Questo farmaco aumenta la tolleranza all'esposizione solare in molti individui affetti, sebbene non abbia effetto sul deficit di ferrochelatasi.

Un algoritmo per l'approccio al paziente con fotosensibilità è illustrato nella figura 57-1.

FOTOPROTEZIONE

Dal momento che la fotosensibilizzazione cutanea deriva dall'esposizione alla luce solare, evitando il sole si potrebbero eliminare queste affezioni. Purtroppo, istanze sociali rendono impraticabile questa possibilità per molti pazienti, pertanto si è alla ricerca di un approccio più adeguato alla fotoprotezione.

Una fotoprotezione naturale viene fornita dalle proteine strutturali dell'epidermide, in particolare dalla cheratina e dalla melanina. La quantità di melanina e la sua distribuzione nelle cellule vengono geneticamente regolate e nei soggetti con carnagione più scura (tipi IV-VI) è più basso il rischio di sviluppare ustioni solari e neoplasie maligne della cute.

Altre forme di fotoprotezione comprendono indumenti e schermi solari. Gli indumenti confezionati con tessuti che impediscono il passaggio della luce solare, di qualsiasi colore, assicurano un'efficace protezione. I cappelli a falda larga, le maniche lunghe e i pantaloni riducono l'esposizione diretta alla luce del sole. Gli schermi solari sono attualmente considerati prodotti da banco e gli ingredienti di categoria I sono riconosciuti dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti come sicuri ed efficaci. Queste sostanze sono elencate nella tabella 57-5. Gli schermi solari vengono differenziati in base all'effetto fotoprotettivo determinato dal fattore di protezione solare (*sun protection factor*, SPF). Quest'ultimo è semplicemente un rapporto del tempo necessario a provocare un eritema solare con o senza l'applicazione dello schermo solare stesso. Gli schermi solari ven-

TABELLA 57-5 INGREDIENTI DEGLI SCHERMI SOLARI DI CATEGORIA I DELL'FDA[a]

Ingrediente	Concentrazione massima, %
Acido fenilbenzimidazolo sulfonico	4
Acido *p*-aminobenzoico (PABA)	15
Avobenzone	3
Cinoxato	3
Diossido di titanio	25
Dioxibenzone (benzofenone-8)	3
Ecamsule[b]	15
Mentil-antranilato	5
Octil metoxicinnamato	7,5
Octil salicilato	5
Octocrilene	10
Omosalato	15
Ossido di zinco	25
Oxibenzone (benzofenone-3)	6
Padimato (octil dimetil PABA)	8
Salicilato di trolamina	12
Sulisobenzone (benzofenone-4)	10

[a] FDA: Food And Drug Administration.
[b] Recentemente approvato dall'FDA.

gono suddivisi in base a una scala di valori che varia da basso (SPF non inferiore a 2 e non superiore a 12), a medio (SPF non inferiore a 12 e non superiore a 30), ad alto (SPF uguale o superiore a 30, indicato come 30+). Non può essere posto in etichetta un valore superiore a 30.*

Oltre all'assorbimento della luce, un fattore determinante critico del supposto effetto fotoprotettivo dello schermo solare è la resistenza all'acqua. L'FDA definisce anche stretti criteri che devono essere soddisfatti dagli schermi solari che riportino sull'etichetta tale proprietà.

Un certo grado di fotoprotezione può essere raggiunto anche limitando il tempo di esposizione durante la giornata. Poiché quasi la metà del tempo di esposizione al sole nel corso di tutta la vita si verifica prima dei 18 anni, è importante educare i genitori e i bambini sui pericoli dell'esposizione alla luce solare. Evitando semplicemente l'esposizione nelle ore centrali della giornata è possibile raggiungere un'efficiente riduzione dell'assorbimento di UV-B nel corso dell'intera vita.

FOTOTERAPIA E FOTOCHEMIOTERAPIA

I raggi ultravioletti possono essere usati anche a fini terapeutici. La somministrazione di UV-B da soli o in associazione con prodotti topici può indurre remissioni della psoriasi e della dermatite atopica.

La fotochemioterapia consiste nell'applicazione di UV-A associata alla somministrazione di psoraleni (P) per via topica o sistemica (PUVA); anche questa terapia è risultata efficace nel trattamento della psoriasi, degli stadi iniziali del linfoma cutaneo a cellule T e della vitiligine. Gli psoraleni sono composti furocumarinici triciclici che, quando vengono intercalati nel DNA ed esposti agli UV-A, provocano la rotazione monofunzionale delle basi pirimidiniche, formando infine legami crociati nel DNA. Queste alterazioni strutturali potrebbero ridurre la sintesi del DNA e determinare il miglioramento clinico che si verifica nella psoriasi. La ragione per cui la fotochemioterapia con PUVA risulta efficace nel linfoma cutaneo a cellule T rimane sconosciuta.

Oltre agli effetti sul DNA, la fotochemioterapia con PUVA stimola anche l'aumento di spessore dell'epidermide e la sintesi della melanina e ciò costituisce la base razionale del suo impiego nella vitiligine. A tale proposito, l'8-metossipsoralene per os e gli UV-A sembrano più efficaci, ma possono essere necessarie anche 100 applicazioni nell'arco di 12-18 mesi per stimolare una ripigmentazione soddisfacente.

Non sorprende che i principali effetti collaterali a lungo termine della fototerapia con UV-B e della fotochemioterapia PUVA somiglino a quelli osservabili negli individui che si espongono cronicamente al sole; tra questi vi sono xerosi cutanea, cheratosi attiniche e aumento del rischio di melanomi e tumori cutanei non melanomatosi. Nonostante tali rischi, l'indice terapeutico di queste modalità terapeutiche rimane eccellente.

* In Europa è approvato un SPF 50+ da utilizzare nei soggetti con fototipo I e II e nei pazienti con patologia cutanea fotoindotta. [N.d.C.]

BIBLIOGRAFIA

LIM HW et al: Sunlight, tanning booths, and vitamin D. J Am Acad Dermatol 52:868, 2005

MILLER AJ, MIHM MC JR: Melanoma. N Engl J Med 355:51, 2006

MORISON WL: Photosensitivity. N Engl J Med 350:111, 2004

SCHADE N et al: Ultraviolet B radiation-induced immunosuppression: Molecular mechanisms and cellular alterations. Photochem Photobiol Sci 3:699, 2005

WONG TH, REES JL: The relation between melanocortin I receptor variation and generation of phenotypic diversity in the cutaneous response to ultraviolet radiation. Peptides 26:1965, 2005

SEZIONE 10 ALTERAZIONI EMATOLOGICHE

58 Anemia e policitemia

John W. Adamson, Dan L. Longo

EMOPOIESI E BASI FISIOLOGICHE DELLA PRODUZIONE DEI GLOBULI ROSSI

L'emopoiesi, definita come il processo di produzione degli elementi maturi del sangue, è regolata attraverso una serie di passaggi che prendono origine dalla cellula staminale emopoietica pluripotente. Le cellule staminali sono in grado di produrre globuli rossi, tutte le classi di granulociti, monociti, piastrine e le cellule del sistema immunitario. Il meccanismo molecolare preciso – sia esso intrinseco alla cellula staminale stessa oppure mediato da fattori estrinseci – mediante il quale la cellula staminale si differenzia (*committed*) verso una determinata linea cellulare non è stato ancora completamente chiarito. Esperimenti condotti sui topi fanno tuttavia ipotizzare che le cellule eritroidi derivino da un progenitore comune eritroide/megacariocitario, incapace di svilupparsi in assenza di espressione dei fattori di trascrizione GATA-1 e FOG-1 (friend of GATA-1) (Cap. 68). Con il procedere del meccanismo di differenziazione (*commitment*), la via che la cellula progenitrice e gli elementi precursori seguono è progressivamente regolata da fattori di crescita. L'ormone che regola la produzione degli eritrociti è l'eritropoietina (EPO). L'EPO è necessaria per il mantenimento delle cellule progenitrici già indirizzate in senso eritroide che, in sua assenza, vanno invece incontro a morte cellulare programmata (*apoptosi*). Il processo di produzione dei globuli rossi così regolato è definito *eritropoiesi* e gli elementi chiave sono illustrati nella **figura 58-1**.

All'interno del midollo osseo il primo precursore eritroide morfologicamente riconoscibile è il pronormoblasto, cellula che andrà incontro a 4-5 divisioni cellulari che porteranno alla produzione di 16-32 globuli rossi. In caso di aumentata produzione di EPO, o di una sua somministrazione esogena, il numero di elementi precursori precoci risulta amplificato e, di conseguenza, aumenta il numero di globuli rossi prodotti. La produzione dell'EPO è anch'essa correlata alla disponibilità di O_2.

Nei mammiferi l'O_2 è trasportato ai tessuti legato all'emoglobina contenuta all'interno dei globuli rossi circolanti. Il globulo rosso maturo è un elemento di circa 8 μm di diametro, anucleato, di forma discoide, dotato di estrema elasticità che gli permette di attraversare facilmente i vasi del microcircolo. L'integrità di membrana è mantenuta grazie alla generazione intracellulare di ATP. I globuli rossi hanno una vita media compresa tra 100 e 120 giorni e, in condizioni di eritropoiesi normale, si assiste al ricambio giornaliero di circa lo 0,8-1% di tutti i globuli rossi circolanti nell'organismo. L'apparato responsabile della produzione dei globuli rossi è definito *eritrone*, organo dinamico costituito da un pool di elementi precursori eritroidi midollari in rapida proliferazione e da una considerevole massa di

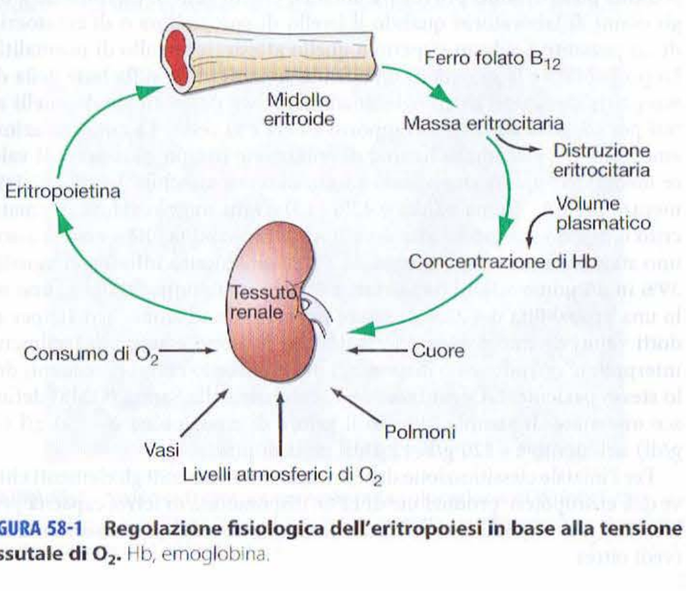


FIGURA 58-1 Regolazione fisiologica dell'eritropoiesi in base alla tensione tissutale di O_2. Hb, emoglobina.

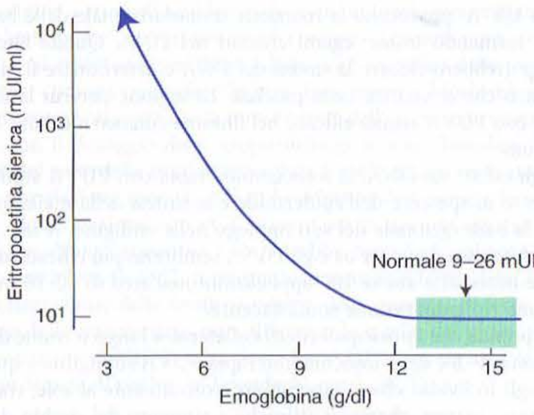


FIGURA 58-2 Livelli di eritropoietina in risposta all'anemia. Quando l'emoglobina si riduce al di sotto di 120 g/l (12 g/dl), i livelli di eritropoietina plasmatica aumentano in maniera logaritmica. In presenza di nefropatia o flogosi cronica, i livelli di EPO sono caratteristicamente inferiori a quelli attesi per quel determinato stadio di anemia. Con l'avanzare dell'età sembrano aumentare i livelli di EPO necessari a sostenere valori normali di emoglobina. (*Da: Hillman et al.*).

globuli rossi maturi circolanti. L'entità della massa eritrocitaria riflette l'equilibrio tra produzione e distruzione dei globuli rossi, processi le cui basi fisiologiche forniscono conoscenze utili sui meccanismi che possono condurre all'anemia.

Il regolatore fisiologico dell'eritropoiesi, l'ormone glicoproteico EPO, è prodotto e rilasciato da cellule epiteliodi altamente specializzate localizzate all'interno dei capillari peritubulari renali, benché una piccola quota sia prodotta anche dagli epatociti. Lo stimolo fondamentale alla produzione di EPO è la disponibilità di O_2 per le necessità metaboliche tissutali. Un alterato rilascio di O_2 al rene può essere la conseguenza di una riduzione della massa eritrocitaria (*anemia*), di un alterato legame dell'O_2 alla molecola di emoglobina o di una mutazione dell'emoglobina che acquisisce un'elevata affinità per O_2 (*ipossiemia*) o, più raramente, della riduzione del flusso vascolare renale (stenosi dell'arteria renale). L'EPO regola giorno per giorno la produzione di globuli rossi e per mezzo di test immunoenzimatici sensibili possono essere misurati nel plasma i livelli dell'ormone, i cui valori di normalità sono compresi tra 10 e 25 UI/l. Quando la concentrazione di emoglobina scende al di sotto di 100-120 g/l (10-12 g/dl), i livelli plasmatici di EPO aumentano in maniera logaritmica in proporzione alla gravità dell'anemia (Fig. 58-2). Il tempo di emiclearance dell'EPO in circolo varia da 6 a 9 ore. L'EPO agisce legandosi a recettori specifici posti sulla superficie dei precursori eritroidi, inducendone la proliferazione e la maturazione. Sotto lo stimolo dell'EPO la produzione di globuli rossi può quadruplicare-quintuplicare in un periodo di 1-2 settimane, ma ciò avviene solo in presenza di un'adeguata disponibilità di substrati, soprattutto di ferro. La capacità funzionale dell'eritrone richiede perciò una normale produzione renale di EPO, un midollo eritroide funzionante, nonché un'adeguata disponibilità di substrati necessari alla sintesi emoglobinica. Un difetto in uno qualsiasi di questi componenti può pertanto provocare anemia, che in genere è evidenziata dagli esami di laboratorio quando il livello di emoglobina o di ematocrito di un paziente è ridotto rispetto a quello atteso (intervallo di normalità). La probabilità e la gravità di un'anemia sono definite sulla base della discrepanza dei valori di emoglobina/ematocrito del paziente da quelli attesi per soggetti normali in rapporto all'età e al sesso. La concentrazione emoglobinica nell'adulto ha una distribuzione di tipo gaussiano. Il valore medio dell'ematocrito per un adulto di sesso maschile è 47% (±7 DS), mentre per una donna adulta è 42% (±5). Ogni singolo valore di ematocrito o di emoglobina ha una determinata probabilità che a esso si associ uno stato anemico; per esempio, valori di ematocrito inferiori o uguali a 39% in un uomo adulto o inferiori a 35% in una donna adulta hanno solo una probabilità del 25% di essere normali. Condizioni sospette per ridotti valori di emoglobina ed ematocrito possono essere più facilmente interpretate quando sono disponibili per confronto esami precedenti dello stesso paziente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce uno stato di anemia quando il valore di emoglobina è <130 g/l (13 g/dl) nell'uomo e <120 g/l (12 g/dl) nella donna.

Per l'iniziale classificazione delle anemie sono utilizzati gli elementi chiave dell'eritropoiesi: produzione di EPO, disponibilità di ferro, capacità proliferativa del midollo osseo, efficace maturazione dei precursori eritroidi (vedi oltre).

ANEMIA

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'ANEMIA

Segni e sintomi Il riconoscimento di un'anemia deriva di solito dal riscontro di alterazioni agli esami di laboratorio e solo occasionalmente un paziente giunge dal medico in stato anemico avanzato, con i relativi segni e sintomi. L'anemia acuta è quasi sempre dovuta a un sanguinamento o a emolisi. Se l'entità della perdita ematica è lieve vi è un'aumentata cessione di O_2 grazie allo spostamento della curva di dissociazione dell'emoglobina, mediato dalla riduzione del pH o dall'aumento della CO_2 (*effetto Bohr*). In occasione di un'emorragia acuta il quadro clinico è dominato dall'ipovolemia e i valori di emoglobina ed ematocrito non riflettono la perdita di volume. I segni di instabilità circolatoria si manifestano in caso di perdite ematiche acute pari al 10-15% del volume plasmatico totale e in questi pazienti non è l'anemia il problema immediato, bensì l'ipotensione e la ridotta perfusione tissutale. Qualora un paziente abbia perso nel corso di un evento acuto più del 30% del volume plasmatico, la compensazione mediante gli usuali meccanismi di vasocostrizione e variazione dei flussi ematici regionali è impossibile. Il paziente preferisce mantenere un decubito supino poiché in ortostatismo compaiono ipotensione e tachicardia. Se la perdita ematica è maggiore del 40% (per es., più di 2 l di sangue in un adulto di media corporatura), si manifestano i segni dello shock ipovolemico, come confusione, dispnea, diaforesi, ipotensione e tachicardia (Cap. 101). I deficit significativi di perfusione degli organi vitali impongono per questi pazienti l'immediata reintegrazione del volume.

In caso di malattia emolitica acuta, i segni e i sintomi dipendono dai meccanismi che hanno provocato la distruzione eritrocitaria. L'emolisi intravascolare con rilascio di emoglobina libera può manifestarsi con dolore lombare acuto, presenza di emoglobina libera nel plasma e nelle urine e insufficienza renale. I sintomi associati a un'anemia cronica o progressiva dipendono invece dall'età del paziente, nonché dall'adeguatezza della perfusione degli organi più importanti. In caso di anemia di grado moderato compaiono astenia, dispnea e tachicardia (soprattutto da sforzo) anche se, grazie ai meccanismi intrinseci di compenso che regolano la curva di dissociazione dell'emoglobina, qualora l'anemia si instauri con gradualità, e soprattutto nei pazienti giovani, può mancare qualsiasi sintomatologia finché non si instaura un'anemia grave (emoglobina <70-80 g/l [7-8 g/dl]). Quando l'anemia si sviluppa nell'arco di giorni o settimane, il volume plasmatico totale è normale o solo leggermente aumentato e le variazioni della gittata cardiaca e della perfusione regionale possono contribuire a compensare la perdita che si è realizzata riguardo alla capacità di trasporto dell'O_2. Alcune delle risposte compensatorie all'anemia derivano dallo spostamento della curva di dissociazione dell'emoglobina. In caso di anemia cronica aumentano, per esempio, i livelli di 2,3 difosfoglicerato (DPG) intracellulare, a cui segue lo spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'emoglobina che favorisce la cessione di O_2. Questo meccanismo di compenso può mantenere un normale rilascio tissutale di O_2 solo se la riduzione dei valori di concentrazione emoglobinica è compresa tra 20 e 30 g/l (2-3 g/dl). Gli organi vitali, infine, vengono privilegiati con la cessione di O_2 grazie alla deviazione del flusso ematico da organi che sono relativamente ben irrorati, come per esempio il rene, l'intestino e la cute.

Vi sono poi alcune alterazioni che si accompagnano comunemente all'anemia. Gli stati infiammatori cronici (per es., infezioni, artrite reumatoide) si associano ad anemia lieve-moderata, mentre le malattie linfoproliferative, come la leucemia linfatica cronica e altre affezioni neoplastiche delle cellule B, possono associarsi a emolisi autoimmune.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Anemia

La valutazione del paziente con anemia richiede un'anamnesi e un esame obiettivo accurati. Dovrebbe essere inoltre sempre effettuata un'anamnesi di tipo nutrizionale (con particolare riguardo all'assunzione di farmaci o alcol) e un'anamnesi familiare. La provenienza geografica o l'appartenenza a particolari etnie, inoltre, si associa a un'aumentata probabilità di alterazioni congenite dell'emoglobina o del suo metabolismo intermedio. Il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) e alcune emoglobinopatie si osservano più frequentemente nei soggetti di origine mediorientale o africana, compresi gli americani di origine africana, nei quali si osserva un'elevata frequenza di deficit di G6PD. I dati anamnestici ulteriori comprendono anche l'esposizione a determinati agenti tossici, l'assunzione di farmaci, nonché i sintomi correlati ad altre malattie che comunemente si associano all'anemia. Tali segni e sintomi comprendono emorragia, astenia, malessere, febbre, calo ponderale, sudorazioni notturne e altri sintomi sistemici. Ulteriori indizi per individuare i meccanismi alla base dell'anemia possono essere forniti dall'esame obiettivo me-

TABELLA 58-1 ESAMI DI LABORATORIO PER LA DIAGNOSI DI ANEMIA

I. Emocromo completo
  A. Conteggio dei globuli rossi
    1. Emoglobina
    2. Ematocrito
    3. Conteggio dei reticolociti
  B. Indici eritrocitari
    1. Volume globulare medio (MCV)
    2. Contenuto medio di emoglobina (MCH)
    3. Concentrazione media di emoglobina (MCHC)
    4. Ampiezza di distribuzione del volume eritrocitario (RDW)
  C. Conteggio dei leucociti
    1. Formula leucocitaria
    2. Segmentazione nucleare dei neutrofili
  D. Conteggio delle piastrine
  E. Morfologia cellulare
    1. Dimensioni cellulari
    2. Contenuto di emoglobina
    3. Anisocitosi
    4. Poichilocitosi
    5. Policromasia

II. Studio della ferro-cinetica
  A. Sideremia
  B. Capacità totale di legame con il ferro
  C. Ferritina sierica

III. Esame del midollo osseo
  A. Aspirato
    1. Rapporto M/E[a]
    2. Morfologia cellulare
    3. Colorazioni per il midollo
  B. Biopsia
    1. Cellularità
    2. Morfologia

[a] Rapporto tra i precursori mieloidi e quelli eritroidi.

diante la ricerca di segni di infezione, sangue nelle feci, linfoadenopatia, splenomegalia o petecchie. La splenomegalia e la linfoadenopatia sono potenzialmente indicative di una patologia linfoproliferativa, mentre le petecchie potrebbero essere l'espressione di un'alterazione quantitativa o qualitativa delle piastrine. La disponibilità di esami ematologici precedenti può essere d'aiuto per datare la comparsa delle anomalie.

Nel paziente anemico l'esame obiettivo può evidenziare rinforzo dei toni cardiaci, polsi periferici ampi e un soffio eiettivo sistolico. La cute e le mucose possono essere pallide quando la concentrazione di emoglobina è minore di 80-100 g/l (8-10 g/dl). Questa parte dell'esame obiettivo va eseguita con particolare cura nelle aree in cui i vasi sono più superficiali, come le mucose, il letto ungueale e le pieghe palmari. Se queste ultime sono più pallide rispetto alla cute circostante a mano iperestesa, è verosimile che il valore dell'emoglobina sia inferiore a 80 g/l (8 g/dl).

ESAMI DI LABORATORIO La tabella 58-1 elenca gli esami utilizzati nella valutazione iniziale dell'anemia: emocromo completo che include emoglobina, ematocrito e indici eritrocitari: volume globulare medio (*mean cell volume*, MCV) in femtolitri, contenuto medio di emoglobina (*mean cell hemoglobin*, MCH) in picogrammi/eritrocita e concentrazione media di emoglobina per volume degli eritrociti (*mean concentration of hemoglobin per volume of red cell*, MCHC) in g/l o g/dl. Gli indici eritrocitari sono calcolati come illustrato nella tabella 58-2, mentre nella tabella 58-3 sono mostrate le variazioni fisiologiche dei valori di emoglobina e di ematocrito con l'età. I valori dell'emocromo possono essere influenzati da numerosi fattori fisiologici, come l'età, il sesso, la gravidanza, il fumo e l'altitudine. Valori di emoglobina ai limiti superiori della norma possono essere osservati in donne e uomini che vivono in montagna o che sono forti fumatori. L'incremento dei valori di emoglobina nei fumatori riflette un normale meccanismo di compenso dovuto allo spiazzamento dell'O_2 da parte del CO nel legame con l'emoglobina. Altre importanti informazioni sono fornite dal conteggio dei reticolociti e dalla misurazione dei parametri del ferro, compresi *sideremia, capacità totale di legame con il ferro* (*total iron binding capacity* o TIBC, una misura indiretta dei livelli di transferrina) e *ferritina sierica*. Marcate alterazioni degli indici eritrocitari sono di solito la conseguenza di alterazioni della maturazione o di sideropenia. Un'attenta valutazione dello striscio di sangue periferico è importante, mentre gli esami di laboratorio forniscono una valutazione qualitativa sia degli eritrociti sia dei leucociti, della formula leucocitaria e del conteggio piastrinico. Nei pazienti con grave stato anemico e anomalie della morfologia eritrocitaria, e/o una ridotta conta reticolocitaria, l'esecuzione di un mieloaspirato o di una biopsia osteomidollare può essere importante ai fini diagnostici. Ulteriori esami utili alla diagnosi di determinate forme di anemia sono discussi nei capitoli riguardanti gli specifici stati patologici.

TABELLA 58-2 INDICI ERITROCITARI

Indici	Valori di normalità
Volume globulare medio (MCV) = (ematocrito × 10)/(conteggio globuli rossi × 10^6)	90 ± 8 fl
Contenuto medio di emoglobina (MCH) = (emoglobina × 10)/(conteggio globuli rossi × 10^6)	30 ± 3 pg
Concentrazione media di emoglobina = (emoglobina × 10)/ematocrito, oppure MCH/MCV	33 ± 2%

TABELLA 58-3 VARIAZIONI FISIOLOGICHE DEI VALORI DI EMOGLOBINA/EMATOCRITO CON L'ETÀ E IN GRAVIDANZA

Età/sesso	Emoglobina g/dl	Ematocrito%
Alla nascita	17	52
Infanzia	12	36
Adolescenza	13	40
Maschi adulti	16 (±2)	47 (±6)
Donne adulte (in età fertile)	13 (±2)	40 (±6)
Donne adulte (postmenopausa)	14 (±2)	42 (±6)
In corso di gravidanza	12 (±2)	37 (±6)

Fonte: Hillman et al.

I parametri emocromocitometrici possono essere di aiuto anche nella classificazione dell'anemia. La *microcitosi* è evidenziata da un valore di MCV inferiore alla norma (<80), mentre se questo valore è al di sopra del limite di normalità (>100) si parla di *macrocitosi*. I valori di MCH e MCHC riflettono difetti nella sintesi dell'emoglobina (*ipocromia*). L'ampiezza di distribuzione del volume eritrocitario (*red cell volume distribution width*, RDW) è calcolata automaticamente dalle macchine contaglobuli. Il valore di MCV (che rappresenta il picco della curva di distribuzione) non consente di cogliere la comparsa di piccole popolazioni di microciti o di macrociti, che invece possono essere individuate, al pari delle cellule ipocromiche, da un tecnico di laboratorio esperto prima che si evidenzi la variazione del corrispondente parametro.

Striscio di sangue periferico Lo striscio di sangue periferico fornisce importanti informazioni riguardo ai difetti di produzione dei globuli rossi e, a completamento degli indici eritrocitari, evidenzia anche variazioni delle dimensioni globulari (*anisocitosi*) e della forma (*poichilocitosi*). Il grado di anisocitosi di solito è correlato con l'incremento dell'indice RDW o del range delle dimensioni globulari. La poichilocitosi indica un difetto della maturazione dei precursori eritrocitari midollari oppure una frammentazione degli elementi già in circolo. Lo striscio di sangue periferico può anche mettere in evidenza una *policromasia*: i globuli rossi sono leggermente più grandi rispetto alla norma e assumono una tonalità blu-grigiastra alla colorazione Wright-Giemsa. Si tratta di reticolociti il cui rilascio dal midollo è avvenuto prematuramente e la loro colorazione rappresenta la componente di RNA ribosomiale residua. La comparsa di questi elementi in circolo avviene in risposta alla stimolazione da parte dell'EPO o in seguito ad alterazioni dell'architettura midollare (fibrosi, infiltrazione midollare di cellule neoplastiche ecc.) a cui consegue l'immissione disordinata degli elementi midollari nel circolo sanguigno. La comparsa di globuli rossi nucleati, corpi di Howell-Jolly, cellule a bersaglio, cellule falciformi e altri elementi può fornire ulteriori indizi per il riconoscimento della specifica alterazione patologica (Figg. da 58-3 a 58-11).

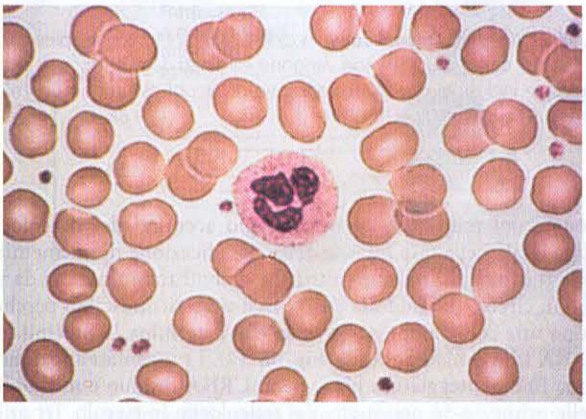


FIGURA 58-3 Striscio di sangue normale (alla colorazione di Wright). Un campo a elevato ingrandimento mostra eritrociti normali, un granulocita neutrofilo e alcune piastrine (*Da: Hillman et al.*).

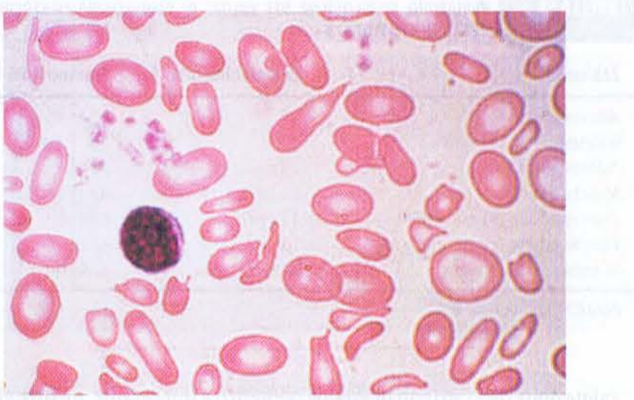


FIGURA 58-4 Grave anemia sideropenica. Globuli rossi microcitici e ipocromici, più piccoli del nucleo di un linfocita, con marcata variazione delle dimensioni (anisocitosi) e della forma (poichilocitosi). (*Da: Hillman et al.*).

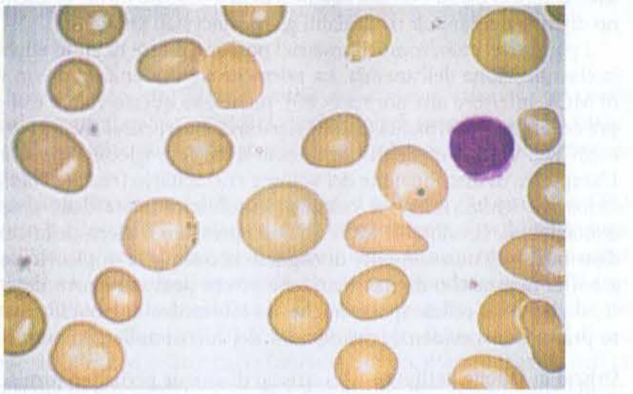


FIGURA 58-5 Macrocitosi. Gli eritrociti sono più grandi di un piccolo linfocita e presentano un normale contenuto di emoglobina. Poiché spesso i macrociti hanno forma ovale, sono definiti macro-ovalociti.

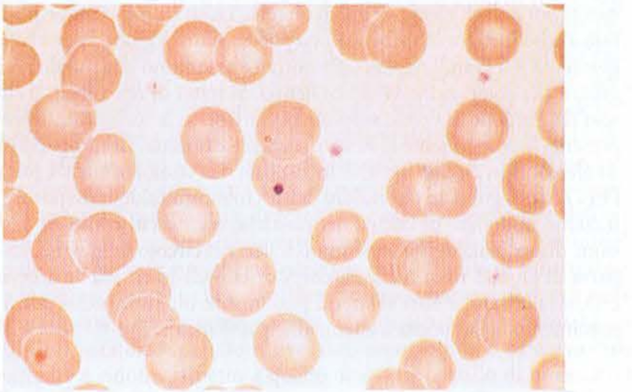


FIGURA 58-6 Corpi di Howell-Jolly. In caso di alterata funzione splenica, i "remnants" (residui, detriti) nucleari non vengono eliminati dagli eritrociti e persistono come piccole inclusioni che alla colorazione di Wright assumono un colore blu omogeneo. (*Da: Hillman et al.*).

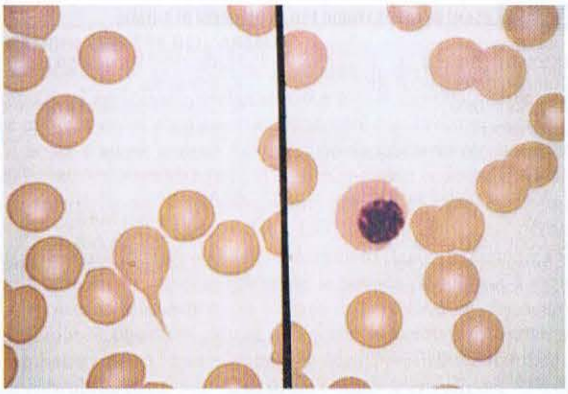


FIGURA 58-7 Alterazioni degli eritrociti nella mielofibrosi. Il riquadro a sinistra mostra un dacriocita (a forma di lacrima), mentre quello a destra un eritrocita nucleato. Tali forme si osservano in corso di mielofibrosi con emopoiesi extramidollare.

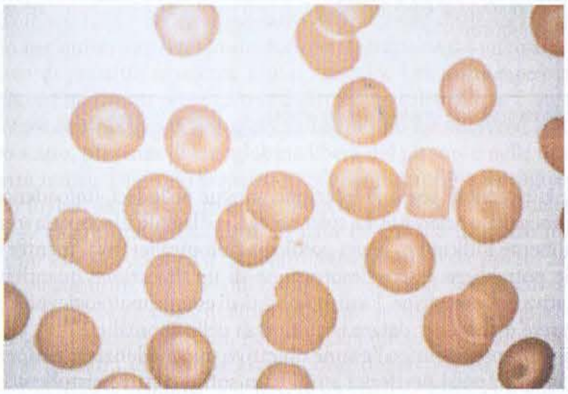


FIGURA 58-8 Cellule a bersaglio. Si tratta di cellule con aspetto a "occhio di bue", osservabili nella talassemia e nelle epatopatie. (*Da: Hillman et al.*).

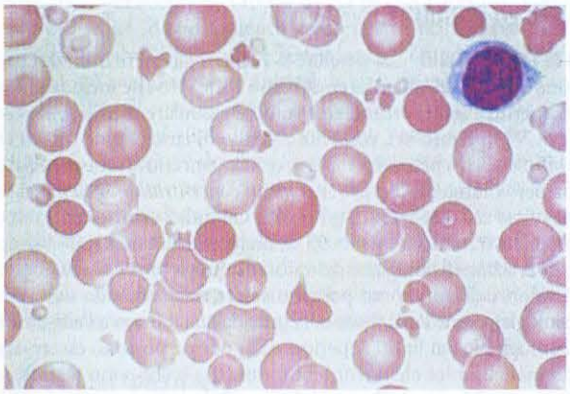


FIGURA 58-9 Eritrociti frammentati. Gli eritrociti possono frammentarsi in presenza di corpi estranei lungo il circolo, come valvole cardiache meccaniche, oppure in corso di danni termici. (*Da: Hillman et al.*).

Conteggio dei reticolociti Un conteggio accurato dei reticolociti è fondamentale nella fase iniziale della classificazione di un'anemia. Di solito i reticolociti non sono altro che globuli rossi immessi da poco tempo in circolo dal midollo osseo. Essi sono riconoscibili perché assumono una colorazione sopravitale che determina la precipitazione dell'RNA ribosomiale residuo (Fig. 58-12). I precipitati appaiono come una fine punteggiatura blu o nera. L'RNA residuo è metabolizzato nelle prime 24-36 ore di vita del reticolocita in circolo. Di solito il conteggio dei reticolociti varia da 1 a 2% e riflette il rimpiazzo giornaliero dello 0,8-1% della popolazione eritrocitaria circolante. Per questo un conteggio accurato dei reticolociti fornisce una valida determinazione della produzione eritrocitaria.

Nell'iniziale classificazione di un'anemia il conteggio dei reticolociti del paziente è confrontato con la risposta reticolocitaria attesa. In generale il tasso di produzione eritrocitaria aumenta da due a tre volte rispetto alla norma nei 10 giorni che seguono l'instaurarsi dello stato anemico, a patto che le risposte dell'EPO e del midollo osseo all'anemia moderata (emoglobina <100 g/l [10 g/dl]) non siano alterate. Di fronte a uno stato anemico conclamato, una risposta reticolocitaria inferiore al doppio-triplo dei valori normali indica una reazione midollare inadeguata.

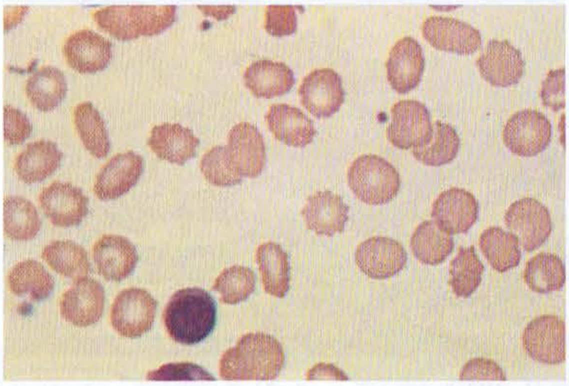


FIGURA 58-10 Uremia. In corso di uremia gli eritrociti possono acquisire numerose piccole propaggini equidistanti a forma di spina. Tali cellule, definite emazie spinose o echinociti, sono facilmente distinguibili dagli acantociti, che presentano invece spiculazioni irregolari (vedi Fig. 58-11).

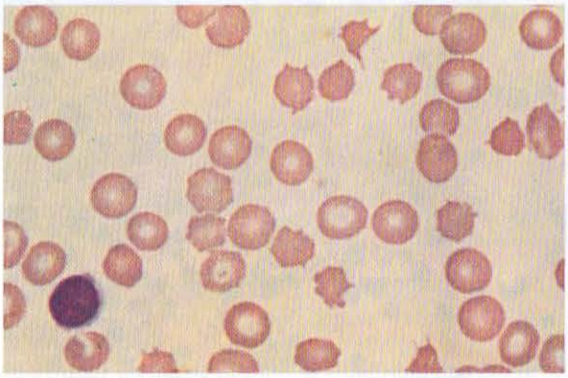


FIGURA 58-11 Cellule a sperone. Si individuano come cellule distorte contenenti numerose propaggini a forma di spina a distribuzione irregolare. Le cellule che manifestano questo tipo di alterazione morfologica sono anche definite acantociti. (*Da: Hilman et al.*).

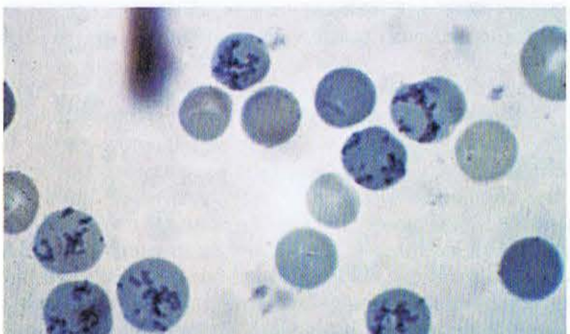


FIGURA 58-12 Reticolociti. La colorazione al blu di metilene mostra residui di RNA all'interno di eritrociti neoformati. (*Da: Hilman et al.*).

Al fine di utilizzare il conteggio reticolocitario per stimare la risposta midollare, sono necessarie due correzioni. La prima corregge la conta reticolocitaria basata su un numero ridotto di globuli rossi circolanti. In caso di anemia la percentuale di reticolociti può essere aumentata, mentre è invariato il numero assoluto. Per ottenere tale correzione la percentuale di reticolociti va moltiplicata per il valore di emoglobina o ematocrito del paziente diviso per il valore di emoglobina o ematocrito atteso sulla base dell'età e del sesso (Tab. 58-4). Ciò fornisce una stima del conteggio reticolocitario corretto per l'anemia. Per convertire, poi, il conteggio reticolocitario corretto in un indice di produzione midollare è necessaria un'ulteriore correzione, basata sul fatto che una certa quantità di reticolociti circolanti è stata rilasciata

TABELLA 58-4 CALCOLO DELL'INDICE DI PRODUZIONE RETICOLOCITARIA

Correzione 1 per l'anemia
Con questa correzione si ricava il conteggio reticolocitario assoluto
In un soggetto con conta reticolocitaria al 9%, emoglobina 7,5 g/dl ed ematocrito 23%, la conta reticolociataria assoluta è:
9 × (7,5/15) [o × (23/45)] = 4,5%

Correzione 2 per la maggiore emivita dei reticolociti rilasciati prematuramente in circolo:
Con questa correzione si ricava l'indice di produzione reticolocitaria
In un soggetto con conta reticolocitaria al 9%, emoglobina 7,5 g/dl ed ematocrito 23%, l'indice di produzione reticolocitaria è:

$$9 \times \frac{(7,5/15)\ \text{(correzione per l'emoglobina)}}{2\ \text{(correzione per il tempo di maturazione)}} = 2,25$$

dal midollo prematuramente. A tal fine occorre esaminare uno striscio di sangue periferico per verificare la presenza di macrociti policromatofili. Questi elementi, infatti, rappresentando i reticolociti che hanno lasciato il midollo prima del tempo, sono chiamate cellule "shift" (di transizione); la relazione tra il grado di shift (e il necessario fattore di correzione shift) è illustrata nella figura 58-13. Si tratta di una correzione necessaria poiché le cellule rilasciate prematuramente dal midollo sopravvivono in circolo per un periodo superiore a 1 giorno, determinando in questo modo una stima falsamente elevata della produzione eritrocitaria giornaliera. Se la policromasia è aumentata, il numero dei reticolociti, già corretto per l'anemia, dovrebbe essere diviso ancora per un fattore di 2 per tenere conto del prolungamento del tempo di maturazione reticolocitaria. Il secondo fattore di correzione varia da 1 a 3 a seconda della gravità dell'anemia, ma in generale si usa una correzione di 2. Un esempio di correzione è riportato nella tabella 58-4. Se nello striscio di sangue periferico non sono visibili cellule policromatofile, la seconda correzione non è necessaria. La conta reticolocitaria, così doppiamente corretta, costituisce l'*indice di produzione reticolocitaria* e fornisce una stima della produzione midollare rispetto alla norma.

Il rilascio prematuro di reticolociti è di solito dovuto a un'aumentata stimolazione da parte dell'EPO. In ogni caso, qualora l'integrità del midollo osseo fosse persa a causa di un'infiltrazione tumorale, di fibrosi o di altre patologie, la comparsa di globuli rossi nucleati o di macrociti policromatofili dovrebbe portare all'utilizzo della seconda correzione per i reticolociti. La correzione "shift" dovrebbe sempre essere applicata ai pazienti anemici con conteggio di reticolociti molto alto, al fine di ottenere un indice attendibile dell'effettiva produzione eritrocitaria. Nei pazienti affetti da grave anemia emolitica cronica la produzione di globuli rossi può aumentare anche più di 6-7 volte rispetto alla norma. Questo singolo riscontro, quindi, attesta che il paziente ha un'adeguata risposta all'EPO, una normale funzionalità midollare ossea, nonché una disponibilità di ferro sufficiente per soddisfare la richiesta di formazione di nuovi eritrociti. La tabella 58-5 raffigura una normale risposta midollare all'anemia. Un deficit di proliferazione o di maturazione del midollo eritroide deve invece essere sospettato qualora l'in-

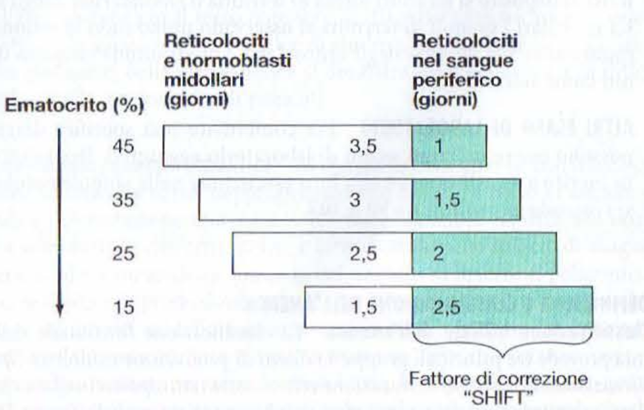


FIGURA 58-13 Correzione della conta reticolocitaria. Al fine di utilizzare la conta reticolocitaria come indicatore dell'effettiva produzione eritrocitaria, il numero dei reticolociti deve essere corretto sulla base del grado di anemia e del periodo di vita in circolo dei reticolociti. Le cellule eritroidi impiegano circa 4,5 giorni.

TABELLA 58-5 NORMALE RISPOSTA MIDOLLARE ALL'ANEMIA

Ematocrito	Indice di produzione	Reticolociti (incluse correzioni)	Rapporto midollare M:E
45	1	1	3:1
35	2-3	4,8%/3,8/2,5	2:1-1:1
25	3-5	14%/8/4	1:1-1:2
15	3-5	30%/10/4	1:1-1:2

dice di produzione reticolocitaria sia inferiore a 2 in presenza di uno stato anemico conclamato.

Esami per la valutazione della ferrocinetica Gli esami di laboratorio che indicano la disponibilità di ferro per la sintesi dell'emoglobina includono la sideremia, la TIBC e la percentuale di saturazione della transferrina, quest'ultima ricavata dividendo il valore della sideremia (× 100) per la TIBC. Il range di normalità per la sideremia è di 9-27 µmol/l (50-150 µg/dl), mentre per la TIBC è compreso tra 54 e 64 µmol/l (300-360 µg/dl); la saturazione della transferrina deve invece essere normalmente compresa tra il 25 e il 50%. La variazione diurna della sideremia conduce a una variazione della saturazione della transferrina. La ferritina sierica è invece utilizzata per valutare i depositi globali dell'organismo. In un soggetto adulto di sesso maschile il valore della ferritina sierica sarà di circa 100 µg/l, che corrisponde a un deposito di ferro pari a circa 1 g. Nelle donne adulte, invece, i valori di ferritina sierica sono più bassi, pari a circa 30 µg/l, il che indica la presenza di depositi di ferro di minore entità (300 mg). Valori di ferritina da 10 a 15 µg/l indicano uno stato di deplezione dei depositi marziali. Va comunque tenuto presente che la ferritina, essendo anche una proteina di fase acuta, in presenza di un processo infiammatorio acuto o cronico in atto può essere presente a valori notevolmente superiori a quello basale. Vale la regola generale per cui un valore di ferritina superiore a 200 µg/l indica che comunque è presente una certa quantità di ferro nei depositi tissutali.

Esame del midollo osseo Un mieloaspirato con striscio o un'agobiopsia possono essere utili nella valutazione di alcuni pazienti con anemia. L'esame del midollo osseo è indicato nei soggetti con anemia ipoproliferativa e normali parametri di ferrocinetica, così come può essere diagnostico nelle patologie primitive midollari come mielofibrosi, difetti di maturazione eritrocitaria o malattie infiltrative (Figg. da 58-14 a 58-16). Il riscontro dell'aumento o della riduzione di una linea cellulare rispetto a un'altra (mieloide/eritroide) si ottiene con un conteggio differenziale delle cellule nucleate nello striscio midollare (rapporto mielo-eritroide [M/E]) o leuco-eritrocitaria. Un paziente con anemia ipoproliferativa (vedi oltre) e con un indice di produzione reticolocitario inferiore a 2 avrà un rapporto M/E di 2 o di 3:1; al contrario, il rapporto M/E sarà di almeno 1:1 nei pazienti affetti da anemia emolitica e con un indice di produzione superiore a 3. I difetti di maturazione sono identificati dalla discrepanza tra un elevato rapporto M/E e un basso indice di produzione reticolocitaria (vedi oltre). La presenza di ferro nei depositi o nelle cellule in maturazione può essere identificata con opportune colorazioni sia negli strisci midollari sia nelle biopsie osteomidollari. Il ferro di deposito si ha sotto forma di ferritina o *emosiderina*. Negli strisci midollari i granuli di ferritina si osservano utilizzando la visione in immersione nel 20-40% degli eritroblasti. Questi ultimi vengono definiti come *sideroblasti*.

ALTRI ESAMI DI LABORATORIO Per confermare una specifica diagnosi possono essere utilizzati esami di laboratorio aggiuntivi. **Per i dettagli in merito a questi esami e alla loro esecuzione nelle singole patologie si rimanda ai capitoli da 98 a 102.**

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELL'ANEMIA

Classificazione iniziale dell'anemia La classificazione funzionale dell'anemia prevede tre principali gruppi: 1) difetti di produzione midollare (*ipoproliferazione*); 2) difetti di maturazione eritrocitaria (*eritropoiesi inefficace*); 3) ridotta sopravvivenza dei globuli rossi (*perdita ematica/emolisi*) (figura 58-17). Un'anemia ipoproliferativa di solito si accompagna a un basso indice di produzione reticolocitaria, mentre la morfologia eritrocitaria resta normale o è solo lievemente alterata (anemia normocitica normocromica) (Cap. 98). Nei disturbi di maturazione, invece, si osserva tipicamente un indice di produzione reticolocitaria lievemente o moderatamente elevato che può associarsi sia a macrocitosi (Cap. 100) sia a microcitosi (Capp. 98 e 99). La distruzione dei globuli rossi conseguente a un processo emolitico si riflette in un incremento dell'indice di produzione reticolocitaria di almeno tre volte rispetto alla norma (Cap. 101), a patto che la disponibilità di ferro sia sufficiente. Nell'anemia post-emorragica, invece, è difficile che l'indice di produzione reticolocitaria aumenti più di 2,5 volte rispetto al valore normale, proprio a causa delle limitazioni all'espansione del midollo eritroide poste dalla disponibilità di ferro.

Nella prima fase della classificazione dell'anemia, il riscontro di un indice di produzione reticolocitaria superiore a 2,5 indica che è più probabile un'emolisi, mentre se l'indice è inferiore a 2 ci si può trovare di fronte sia a un'anemia ipoproliferativa sia a un difetto di maturazione. La dia-

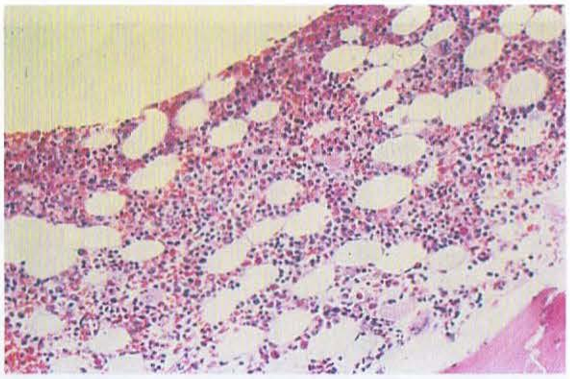


FIGURA 58-14 Midollo osseo normale. È raffigurata una sezione di un midollo osseo normale, colorato con ematossilina-eosina e osservato al microscopio ottico a basso ingrandimento. Da notare che gli elementi cellulari nucleati rappresentano circa il 40-50%, mentre il grasso (area chiara) occupa circa il 50-60% dello spazio. (Per gentile concessione della dottoressa Elaine Jaffe). (*Da: Hilman et al.*).

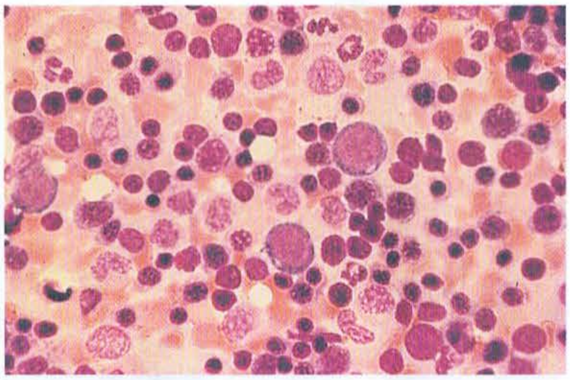


FIGURA 58-15 Iperplasia eritroide. In questa sezione di midollo osseo si nota un aumento della frazione cellulare della linea eritroide, come si osserva quando un midollo normale deve compensare un'emorragia acuta o un'emolisi (il rapporto M/E è di circa 1:1). (*Da: Hilman et al.*).

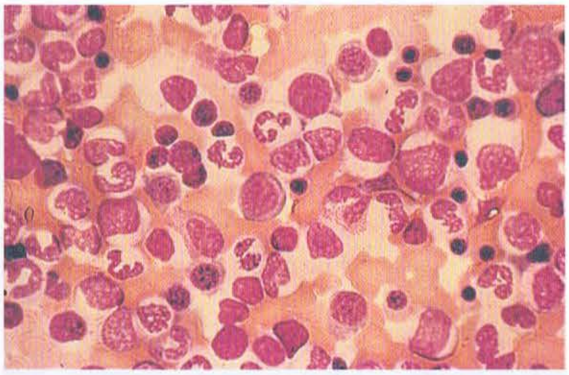


FIGURA 58-16 Iperplasia mieloide. Questa sezione di midollo osseo mostra un aumento della frazione di cellule della linea mieloide o granulocitaria, come nel caso di normale risposta midollare alle infezioni. Il rapporto M/E è superiore a 3:1. (*Da: Hilman et al.*).

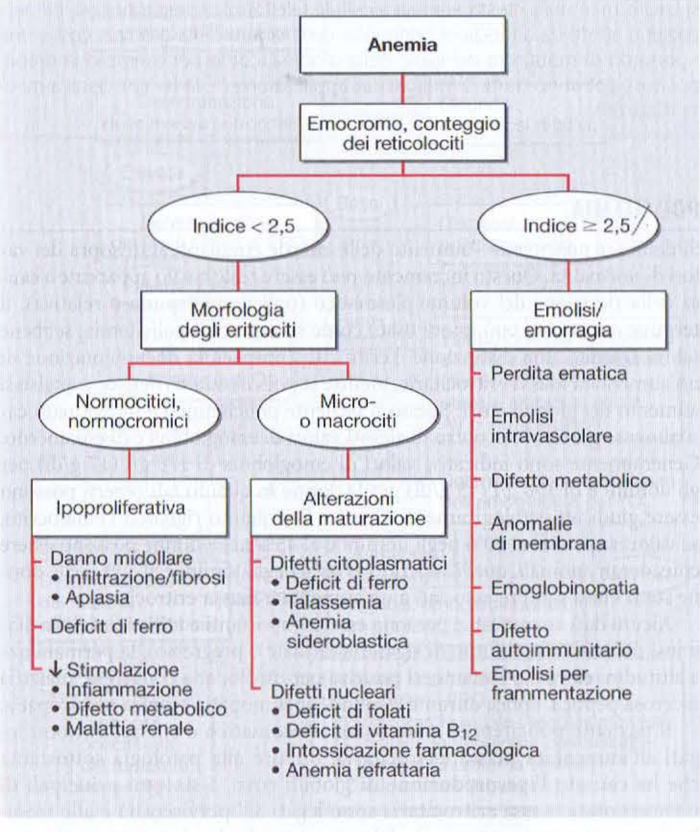


FIGURA 58-17 Classificazione fisiologica delle anemie.

gnosi differenziale tra queste due ultime condizioni può essere posta mediante l'uso degli indici eritrocitari e con l'esame di uno striscio di sangue periferico e del midollo osseo. Se i parametri sono tutti normali, l'anemia è quasi certamente di origine ipoproliferativa. I difetti della maturazione sono caratterizzati da un'eritropoiesi inefficace e da un basso indice di produzione reticolocitario. Nello striscio di sangue periferico si osservano eritrociti di forma bizzarra - macrociti o microciti ipocromici. L'iperplasia eritroide, assente in corso di anemia ipoproliferativa, si osserva invece nel midollo di pazienti con eritropoiesi inefficace, con un rapporto M/E inferiore a 1:1.

Anemie ipoproliferative Rappresentano almeno il 75% di tutti i casi di anemia e sono dovute a un'insufficienza midollare assoluta o relativa tale da non consentire una proliferazione del midollo eritroide adeguata al grado di anemia. Nella maggior parte dei casi sono dovute a una sideropenia lieve-moderata o a uno stato infiammatorio. Le anemie ipoproliferative sono espressione di un danno midollare, di un deficit marziale o di un'inadeguata stimolazione da parte dell'EPO. In quest'ultimo caso può essere presente un danno renale o soppressione della produzione di EPO da parte di citochine infiammatorie come l'interleuchina 1, oppure una ridotta richiesta tissutale di O_2 a causa di una malattia metabolica come l'ipotiroidismo. Solo occasionalmente la causa è da imputare al midollo osseo, incapace di mantenere un normale ritmo di produzione dei globuli rossi, condizione prevalente nei pazienti affetti da insufficienza renale. In caso di diabete mellito o mieloma il deficit di EPO può essere più marcato rispetto a quello atteso dalla gravità dell'insufficienza renale. In generale le anemie ipoproliferative sono caratterizzate da globuli rossi normocitici e normocromici, ma la presenza di elementi microcitici e ipocromici può essere osservata anche in caso di modesta sideropenia o malattie infiammatorie croniche di lunga data. Gli esami di laboratorio fondamentali per operare una corretta diagnosi differenziale tra le varie forme di anemia ipoproliferativa includono: sideremia e capacità totale di legare il ferro, test di funzionalità renale e tiroidea, biopsia ossea o mieloaspirato per la diagnosi di danno midollare o di malattie infiltrative, nonché il controllo della ferritina sierica per valutare i depositi marziali. Solo occasionalmente può essere necessario il trattamento dei preparati midollari con colorazioni per il ferro, al fine di determinarne la distribuzione. I pazienti con anemia secondaria a malattia infiammatoria acuta o cronica mostrano un quadro caratteristico: sideremia bassa, TIBC normale o bassa, percentuale di saturazione della transferrina bassa e ferritina sierica normale o alta. Tali variazioni dei parametri di ferro sono causate dall'epcidina, ormone che regola il metabolismo del ferro e che aumenta in corso di flogosi (Cap. 98). Caratteristico è anche il quadro di deficit marziale di entità lieve-moderata (sideremia bassa, TIBC alta, percentuale di saturazione della transferrina bassa, ferritina sierica bassa) (Cap. 98). Danni midollari iatrogeni, come in corso di terapia antiretrovirale per infezione da HIV, malattie infiltrative come leucemie o linfomi o aplasia midollare, sono condizioni che di solito possono essere diagnosticate mediante un esame morfologico del sangue periferico e del midollo osseo. In caso di malattia infiltrativa o fibrosi è di solito richiesta la biopsia midollare.

Alterazioni della maturazione La presenza di anemia associata a un indice di produzione reticolocitaria inappropriatamente basso, macro- o microcitosi allo striscio di sangue periferico e parametri eritrocitari alterati è indicativa di un'alterazione della maturazione. Tali difetti si dividono in due categorie: 1) alterazioni della maturazione nucleare, associate a macrocitosi e ad anomalo sviluppo midollare; 2) alterazioni della maturazione citoplasmatica, associate a microcitosi e ipocromia e di solito secondarie a difetti della produzione di emoglobina. L'inappropriato basso valore dell'indice di produzione reticolocitaria è il risultato di un'eritropoiesi inefficace dovuta alla distruzione midollare degli eritroblasti in corso di maturazione. L'esame morfologico midollare evidenzia iperplasia eritroide.

I difetti di maturazione nucleare sono causati da deficit di vitamina B_{12} o acido folico, danno farmacologico o mielodisplasia. Tra i farmaci, possono produrre questo tipo di danno quelli che interferiscono con il metabolismo del DNA cellulare, come per esempio il metotrexato o gli agenti alchilanti. Sebbene l'alcol di per sé sia in grado di causare macrocitosi e un'anemia di grado variabile, di solito si associa un deficit di acido folico. Le determinazioni dei livelli di vitamina B_{12} e di acido folico sono importanti non solo per identificare lo specifico deficit vitaminico, ma anche perché riflettono differenti meccanismi patogenetici.

Le alterazioni della maturazione citoplasmatica derivano da grave sideropenia o da anomalie della sintesi globinica o dell'eme. La sideropenia occupa una posizione inusuale nella classificazione dell'anemia. Se l'anemia da carenza marziale è lieve-moderata, la proliferazione del midollo eritroide è ridotta e l'anemia viene classificata come ipoproliferativa; se invece essa è grave e prolungata, il midollo eritroide diverrà iperplastico (nonostante un'inadeguata disponibilità di ferro) e l'anemia sarà classificata come eritropoiesi inefficace con difetto di maturazione citoplasmatica. In entrambi i casi, indice di produzione reticolocitaria inappropriatamente ridotto, microcitosi e quadro caratteristico di ferrocinetica chiariranno la diagnosi e permetteranno di distinguere facilmente la carenza marziale dagli altri difetti di maturazione citoplasmatica, come le talassemie. I difetti della sintesi dell'eme, al contrario di quanto avviene per la sintesi dell'emoglobina, sono meno comuni e possono essere sia ereditari sia acquisiti (vedi Cap. 352). Quelli acquisiti si accompagnano di solito a mielodisplasia, possono causare un'anemia sia macro- sia microcitica e sono frequentemente associati alla presenza di depositi di ferro mitocondriali. In questi casi il ferro è prelevato dai mitocondri della cellula eritroide in via di sviluppo, ma non viene incorporato nell'eme. I mitocondri con le caratteristiche inclusioni di ferro circondano il nucleo della cellula eritroide, formando un anello. Il reperto di sideroblasti ad anello in un campione midollare colorato per il ferro consente di diagnosticare un'anemia sideroblastica, che quasi sempre è indice di sindrome mielodisplasica. Lo studio dei parametri della ferrocinetica si dimostra utile nella diagnosi differenziale e nella gestione di tali pazienti.

Sanguinamento/anemia emolitica Al contrario delle anemie con indice di produzione reticolocitaria inappropriatamente basso, l'emolisi si associa a un indice di produzione eritrocitaria 2,5 volte superiore rispetto alla norma. La stimolazione dell'eritropoiesi è identificabile nello striscio di sangue periferico dal riscontro di un aumento del numero di macrociti policromatofili e, se l'indice di produzione reticolocitaria è aumentato in maniera adeguata, lo studio del midollo è raramente indicato. I parametri eritrocitari evidenziano tipicamente una normocitosi o una lieve macrocitosi, conseguenza dell'aumentato numero di reticolociti. Una perdita ematica acuta non si accompagna a un aumento dell'indice di produzione reticolocitaria a causa del tempo richiesto per aumentare la produzione di EPO e, di conseguenza, la proliferazione midollare. Un sanguinamento subacuto, invece, può associarsi a una modesta reticolocitosi, dal momento che il ferro viene perso insieme ai globuli rossi. L'anemia da sanguinamento cronico si ma-

nifesta il più delle volte con deficit di ferro piuttosto che con un quadro di aumentata produzione eritrocitaria.

La valutazione di un'anemia da perdita ematica di solito non presenta difficoltà. La maggior parte dei problemi sorge quando un paziente presenta un aumentato indice di produzione eritrocitaria legato a un episodio di sanguinamento acuto che è passato inosservato. La causa dell'anemia e dell'aumentata produzione di globuli rossi può non essere evidente. La conferma di un miglioramento dell'anemia può richiedere un periodo di osservazione di 2-3 settimane, durante il quale si osserveranno l'aumento della concentrazione di emoglobina e la caduta dell'indice di produzione reticolocitaria.

Le malattie emolitiche, benché drammatiche, rappresentano una delle cause meno comuni di anemia. La capacità di sostenere un alto indice di produzione reticolocitaria riflette la capacità del midollo eritroide di compensare l'emolisi e, in caso di emolisi extravascolare, l'efficace ricircolo del ferro dai globuli rossi distrutti verso la sintesi di nuova emoglobina. Quando l'emolisi è intravascolare, come nell'emoglobinuria parossistica notturna, la risposta midollare – che può essere limitata dalla perdita di ferro – dipende dalla gravità dell'anemia e dalla natura della patologia sottostante.

Le emoglobinopatie come la drepanocitosi e le talassemie presentano un quadro misto. L'indice reticolocitario può essere elevato, ma comunque inappropriatamente basso rispetto al grado di iperplasia eritroide midollare (Cap. 99).

Le anemie emolitiche si manifestano in differenti modi; talvolta si presentano improvvisamente come un episodio acuto o singolo di emolisi intra- o extravascolare, quadro che spesso si osserva in pazienti con emolisi autoimmuni o con deficit congeniti degli enzimi del ciclo di Embden-Meyerhof o della via della glutatione riduttasi. I pazienti con alterazioni congenite della molecola emoglobinica o della membrana eritrocitaria manifestano di solito un quadro clinico tipico della malattia fin dalla nascita. Nei soggetti affetti da una malattia emolitica cronica, come la sferocitosi ereditaria, possono non presentare uno stato anemico, ma complicazioni derivanti da un prolungato stato di aumentata distruzione eritrocitaria come colelitiasi sintomatica (calcoli di bilirubina) o splenomegalia. I pazienti con emolisi cronica sono inoltre a rischio di crisi aplastiche qualora un processo infettivo interrompa la produzione eritrocitaria.

La diagnosi differenziale tra un evento emolitico acuto o cronico richiede l'attenta valutazione integrata dell'anamnesi familiare e della modalità di presentazione clinica e – indipendentemente dal fatto che la malattia sia congenita o acquisita – viene fatta mediante un attento esame dello striscio di sangue periferico. La diagnosi precisa può richiedere esami di laboratorio più specialistici come l'elettroforesi dell'emoglobina o l'analisi degli enzimi eritrocitari. I difetti acquisiti della sopravvivenza eritrocitaria sono spesso mediati da meccanismi immunologici e richiedono un test di Coombs diretto o indiretto o la titolazione delle agglutinine a frigore, al fine di dimostrare la presenza di anticorpi ad attività emolitica o la distruzione eritrocitaria mediata dal complemento.

T ANEMIA

Un principio fondamentale è quello di non iniziare una terapia per un'anemia di grado lieve-moderato in assenza di una diagnosi specifica. Sebbene raramente, nella fase acuta è possibile che un' anemia sia tanto grave da richiedere la trasfusione di emazie prima che si sia potuta formulare una diagnosi appropriata. Sia che l'anemia si caratterizzi per un esordio acuto, sia che l'esordio sia graduale, la scelta della terapia più idonea andrà effettuata sulla base delle cause documentate dello stato anemico. Spesso può trattarsi di una genesi multifattoriale; per esempio, un paziente affetto da una grave forma di artrite reumatoide e che assume farmaci antinfiammatori può presentare un'anemia ipoproliferativa associata allo stato infiammatorio cronico, così come a una perdita ematica cronica per sanguinamento intermittente dall'apparato gastroenterico. In ogni circostanza è comunque fondamentale la valutazione della cinetica del ferro prima e durante il trattamento di qualsiasi forma di anemia. **La trasfusione è trattata nel capitolo 107 e la terapia marziale nel capitolo 98; il trattamento delle anemie megaloblastiche è discusso nel capitolo 100 e il trattamento delle altre condizioni anemiche nei rispettivi capitoli (drepanocitosi nel capitolo 99; anemie emolitiche nel capitolo 101; anemie aplastiche e mielodisplasia nel capitolo 102).**

Negli ultimi 25 anni le possibilità terapeutiche sono notevolmente aumentate. Il trattamento con emoderivati è disponibile e sicuro. L'EPO ricombinante rappresenta un adiuvante nel trattamento dell'anemia che ha radicalmente trasformato la vita dei pazienti uremici terminali in dialisi e che ha portato alcuni vantaggi nella qualità di vita dei pazienti oncologici e ad anemici in corso di chemioterapia. È inoltre migliorata anche la gestione delle crisi falciformi e della stessa anemia a cellule falciformi o drepanocitosi. Infine, i pazienti affetti da alterazioni congenite della sintesi della globina, così come i portatori di mutazioni del gene della globina, come per esempio la drepanocitosi, potranno trarre beneficio dall'applicazione della terapia genica mirata (Cap. 65).

POLICITEMIA

Si definisce *policitemia* l'aumento delle emazie circolanti al di sopra dei valori di normalità. Questo incremento può essere reale o solo apparente a causa della riduzione del volume plasmatico (policitemia spuria o relativa). Il termine *eritrocitosi* può essere usato come sinonimo di policitemia, sebbene taluni operino una distinzione: l'eritrocitosi implica la documentazione di un'aumentata massa eritrocitaria, mentre la policitemia si riferisce a qualsiasi aumento dei globuli rossi. Spesso il paziente policitemico è individuato casualmente grazie al riscontro di elevati valori di emoglobina e di ematocrito. Generalmente sono indicativi valori di emoglobina di 170 g/l (17 g/dl) per gli uomini e di 150 g/l (15 g/dl) per le donne in quanto tali reperti possono essere giudicati patologicamente elevato. Per quanto riguarda l'ematocrito, se valori superiori al 50% negli uomini e al 45% nelle donne possono essere considerati anomali, quelli superiori al 60% negli uomini e al 55% nelle donne sono quasi sempre associati a un'aumentata massa eritrocitaria.

Alcuni dati anamnestici possono essere importanti e utili ai fini della diagnosi differenziale: il fumo di sigaretta (attuale o pregresso), la permanenza a altitudini elevate o l'anamnesi positiva per cardiopatia congenita, malattia ulcerosa peptica, apnea durante il sonno, pneumopatia cronica o nefropatia.

Il paziente policitemico può essere asintomatico o riferire sintomi legati all'aumentata massa eritrocitaria, oppure alla patologia sottostante che ha causato l'iperproduzione di globuli rossi. I sintomi principali di un'aumentata massa eritrocitaria sono legati all'iperviscosità e alle trombosi (sia venose sia arteriose), dal momento che la viscosità ematica aumenta in modo logaritmico per valori di ematocrito superiori al 55%. Le manifestazioni vanno dall'ischemia digitale alla sindrome di Budd-Chiari con trombosi delle vene epatiche e sono comunque particolarmente frequenti le trombosi in sede addominale. Possono comparire sintomi neurologici come vertigini, tinnito, cefalea e disturbi della vista e spesso è rilevabile un'ipertensione. I pazienti affetti da *policitemia vera* possono riferire prurito secondario all'esposizione all'acqua e sintomi legati alla presenza di epatosplenomegalia. Possono manifestarsi ecchimosi, epistassi o sanguinamento dall'apparato gastroenterico. I pazienti con ipossiemia possono presentare cianosi per sforzi molto lievi, cefalea o compromissione mentale e astenia.

L'esame obiettivo di solito rivela, in un paziente d'aspetto rubicondo, splenomegalia; ciò avvalora la diagnosi di policitemia vera (Cap. 103). La cianosi o l'evidenza di uno shunt destra-sinistra può far pensare a una cardiopatia congenita che si manifesta nell'adulto, soprattutto alla tetralogia di Fallot o alla sindrome di Eisenmenger (Cap. 229). L'aumentata viscosità del sangue provoca un incremento della pressione arteriosa polmonare e l'ipossiemia può essere responsabile dell'aumento delle resistenze vascolari polmonari. Tutti questi fattori, nell'insieme, possono portare a una condizione di cuore polmonare.

La policitemia può essere spuria (secondaria a una diminuzione del volume plasmatico; sindrome di Gaisbock), primitiva o secondaria. Le cause di policitemia secondaria si associano alla presenza di aumentati valori di EPO, sia a causa di un fisiologico e appropriato meccanismo adattativo in risposta all'ipossia (pneumopatia, elevate altitudini, avvelenamento da CO, emoglobine anomale a elevata affinità), sia in seguito a un'anomala iperproduzione (cisti renali, stenosi dell'arteria renale, produzione ectopica di EPO da parte di tumori). In una rara forma familiare di policitemia i valori di EPO sono normali, ma le mutazioni causano un'eccessiva risposta dei recettori.

APPROCCIO AL PAZIENTE:
Policitemia

Come illustrato nella **figura 58-18**, il primo passo consiste nella documentazione di un aumento della massa eritrocitaria utilizzando il principio della diluizione radioisotopica, cioè iniettando al paziente emazie autologhe radiomarcate con ^{51}Cr e misurando la radioattività nel sangue nell'arco delle due ore successive. Se la massa eritrocitaria è normale (< 36 ml/kg nell'uomo; < 32 ml/kg nella donna), il paziente è affetto da policitemia spuria, mentre se la massa risulta aumentata (> 36 ml/kg nell'uomo; > 32 ml/kg nella donna) dovranno essere

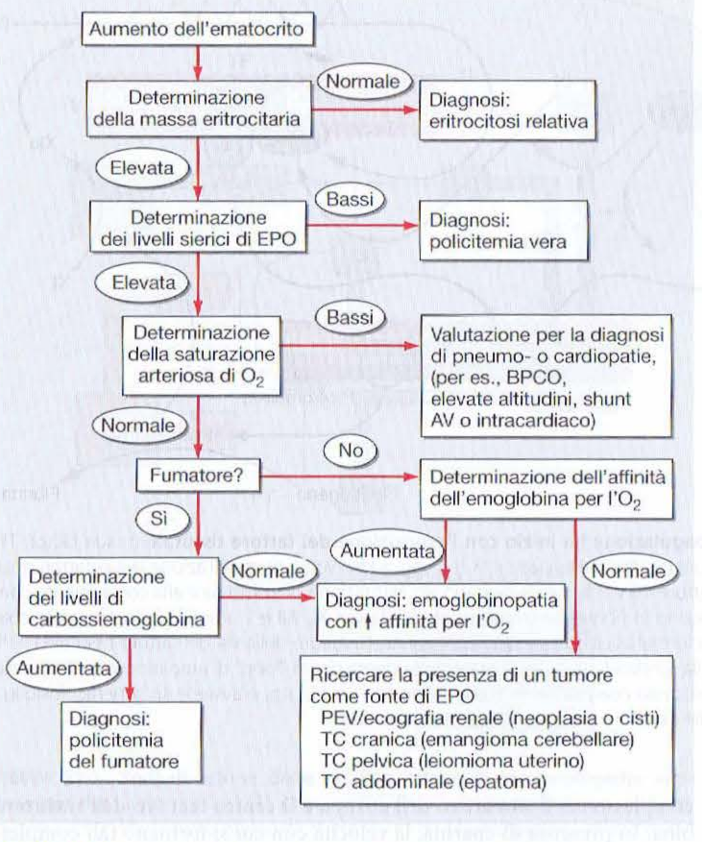


FIGURA 58-18 Approccio diagnostico al paziente con policitemia. AV, atrioventricolare; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; EPO, eritropoietina; PEV, pielografia endovenosa; TC, tomografia computerizzata.

determinati i livelli di EPO che, se ridotti, indirizzano con molta probabilità verso una diagnosi di policitemia vera. Esami complementari che confermano la diagnosi sono il riscontro di leucocitosi, basofilia assoluta e trombocitosi. Una mutazione in *JAK-2* (Val617Phe), elemento cruciale nella via di segnale intracellulare mediata dalle citochine, può essere riscontrata nel 70-95% dei pazienti con policitemia vera.

In caso di aumentati livelli di EPO nel siero, è necessario accertare se tale incremento è legato a una fisiologica risposta all'ipossia oppure se si tratta di una produzione autonoma. I pazienti con ridotta saturazione arteriosa di O_2 (<92%) e che non vivono ad altitudini elevate devono essere sottoposti a ulteriori valutazioni per ricercare un'eventuale patologia cardiaca o polmonare. Nei pazienti fumatori con normale saturazione di O_2 possono essere rilevati valori elevati di EPO perché il CO spiazza l'O_2; in questo caso, il riscontro di elevati livelli di carbossiemoglobina (COHb) fa porre diagnosi di policitemia del fumatore. Si tratta di pazienti ai quali va raccomandata la sospensione immediata del fumo; a quelli che continuano a fumare dovranno essere praticati salassi per il controllo della policitemia. I pazienti non fumatori con normale saturazione di O_2 possono essere portatori di un'emoglobina anomala che non rilascia O_2 ai tessuti (valutazione mediante il riscontro di un'elevata affinità dell'emoglobina per l'O_2), oppure possono avere una neoplasia, responsabile della produzione di EPO, che non risponde ai normali meccanismi di feedback negativo. Gli esami successivi devono essere pertanto volti alla diagnosi differenziale delle neoplasie caratterizzate dalla produzione di EPO. Epatomi, leiomiomi uterini, nefropatie o cisti renali possono essere evidenziati mediante TC addominopelvica. Anche gli emangiomi cerebellari possono produrre EPO, ma solitamente si tratta di neoplasie che si rendono manifeste con la comparsa di segni e sintomi neurologici, piuttosto che con una sintomatologia secondaria alla policitemia.

RINGRAZIAMENTI

Nell'edizione precedente il dottor Robert S. Hillman è stato l'Autore di questo capitolo, di cui sono stati mantenuti alcuni elementi.

BIBLIOGRAFIA

HILLMAN RS et al: *Hematology in Clinical Practice,* 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

59 Emorragia e trombosi

Barbara A. Konkle

Il sistema emostatico umano è caratterizzato da un naturale equilibrio tra fattori procoagulanti e anticoagulanti. Le forze che agiscono in senso procoagulante sono l'adesione e l'aggregazione piastrinica e la formazione del coagulo di fibrina, mentre quelle anticoagulanti sono gli inibitori naturali della coagulazione e la fibrinolisi. Sebbene in circostanze normali l'emostasi sia regolata per consentire il flusso del sangue, è parimenti in grado di promuovere una rapida coagulazione ematica tale da arrestare il flusso ematico prevenendo in tal modo un'emorragia. Una volta arrestato con successo il sanguinamento, il sistema è in grado di rimodellare il vaso danneggiato al fine di ripristinare il normale flusso. I principali componenti del sistema emostatico, che agiscono in sintonia tra loro, sono: 1) piastrine e altri elementi figurati del sangue, come monociti e globuli rossi; 2) proteine plasmatiche (fattori della coagulazione, fibrinolitici e inibitori); 3) la parete vasale stessa.

FISIOLOGIA DELL'EMOSTASI

FORMAZIONE DEL TAPPO PIASTRINICO

Una volta verificatosi il danno vascolare, inizia il processo di adesione delle piastrine al tessuto danneggiato, di solito la superficie vascolare intimale esposta. Si tratta di un processo mediato soprattutto dal fattore di von Willebrand (vWF) una voluminosa proteina multimerica presente sia nel plasma che nella matrice extracellulare del subendotelio vasale, che funge da principale "molecola collante", fornendo una resistenza sufficiente a contrastare gli elevati livelli della forza di scorrimento che tenderebbe a distaccarla con il flusso ematico. L'adesione piastrinica è inoltre facilitata dal legame diretto al collagene subendoteliale attraverso specifici recettori presenti sulla membrana piastrinica.

All'adesione delle piastrine segue la loro attivazione e aggregazione, processo a sua volta favorito e amplificato da mediatori umorali plasmatici (per es., adrenalina e trombina), mediatori rilasciati dalle stesse piastrine attivate (per es., adenosina difosfato, serotonina) e costituenti della matrice extracellulare della parete vasale che giungono a contatto con le piastrine adese (per es., collagene e vWF). All'attivazione piastrinica segue la reazione di rilascio durante la quale le piastrine secernono sostanze contenute al loro interno in grado di promuoverne l'ulteriore aggregazione e di inibire i fattori endoteliali fisiologicamente ad attività anticoagulante. Durante l'aggregazione (interazione piastrino-piastrinica) altre piastrine sono reclutate dal torrente circolatorio per confluire nella sede del danno, con conseguente formazione di un trombo piastrinico occlusivo. Il tappo piastrinico così formato viene quindi ancorato e stabilizzato dalla formazione di una rete di fibrina.

Il complesso glicoproteico (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) piastrinico è il recettore quantitativamente più rappresentato sulla superficie piastrinica. L'attivazione delle piastrine provoca la conversione del GpIIb/IIIa, normalmente inattivo, nella sua forma attiva, rendendolo in grado di legare il fibrinogeno e il vWF. Poiché la superficie di una piastrina contiene circa 50 000 siti di legame GpIIb/IIIa per il fibrinogeno, molte delle piastrine attivate, reclutate nella sede del danno vasale, possono formare rapidamente un aggregato occlusivo per mezzo di una fitta rete di ponti intercellulari di fibrinogeno. Grazie al suo ruolo chiave come mediatore dell'aggregazione piastrinica, tale recettore è divenuto un efficace bersaglio per la terapia antiaggregante.

FORMAZIONE DEL COAGULO DI FIBRINA

Le proteine plasmatiche con funzione coagulante (fattori della coagulazione) circolano di norma nel sangue nella loro forma inattiva. La sequenza

delle reazioni della coagulazione, che culmina nella formazione di fibrina, è stata originariamente descritta come una *cascata* di eventi. In passato tali eventi sono stati descritti suddividendoli in due vie: la cosiddetta via estrinseca o via del fattore tissutale, e la via intrinseca o dell'attivazione da contatto. Adesso è noto che la coagulazione inizia di solito dall'esposizione del fattore tissutale (*tissue factor*, TF) e dalla sua attivazione attraverso la *via estrinseca* classica, il tutto però amplificato in maniera importante da elementi della *via intrinseca*, come illustrato nella figura 59-1. Tali reazioni hanno luogo su superfici fosfolipidiche, di solito quelle delle piastrine attivate. Gli esami di laboratorio volti a esaminare la coagulazione possono essere influenzati anche da fattori artificiali, per esempio il sistema utilizzato in vitro (vedi oltre).

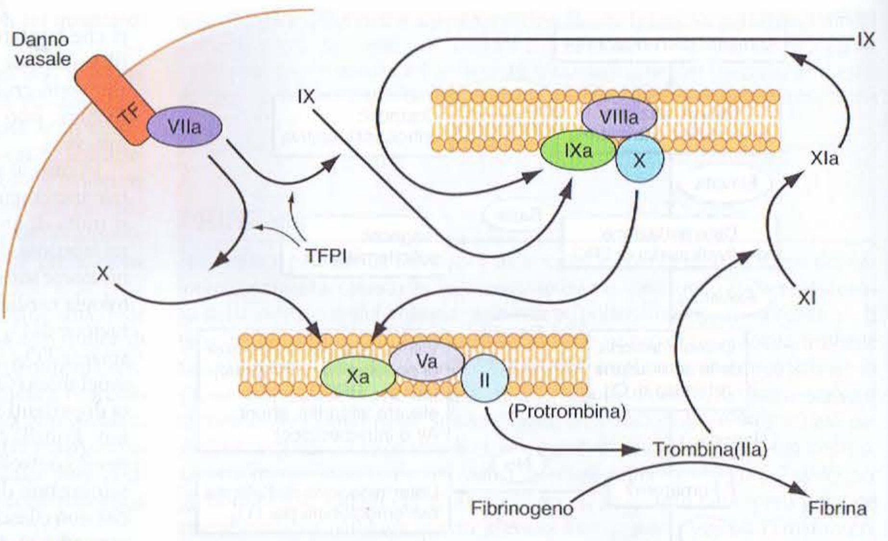


FIGURA 59-1 La coagulazione ha inizio con l'esposizione del fattore tissutale (tissue factor, TF) che, insieme al fattore (F) VIIa, attiva i fattori IX e X che, a loro volta, grazie all'azione dei cofattori quali rispettivamente il fattore VIII e il fattore V, portano alla formazione di trombina e alla conseguente conversione del fibrinogeno in fibrina. La trombina attiva i fattori XI, VIII e V amplificando il segnale coagulatorio. Una volta formatosi, il complesso TF/FVIIa/FXa, l'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI) inibisce la via TF-FVIIa rendendo la coagulazione dipendente da un "loop" di amplificazione attraverso i fattori IX e VIII. Il processo coagulativo richiede calcio (non mostrato) e avviene su superfici fosfolipidiche, di solito quelle delle membrane delle piastrine attivate.

L'evento che dà immediato inizio alla coagulazione è il danno vasale, che espone il sangue al fattore tissutale, a sua volta espresso in maniera costitutiva sulla superficie degli elementi subendoteliali della parete vasale, come cellule muscolari lisce e fibroblasti. Il fattore tissutale è presente anche in circolo sotto forma di microparticelle, presumibilmente rilasciato da cellule come monociti e piastrine. Esso, legandosi al fattore VIIa ad attività serinproteasica, forma un complesso in grado di attivare il fattore X in fattore Xa. In alternativa, lo stesso complesso può attivare indirettamente il fattore X mediante conversione del fattore IX in IXa, che quindi attiverà il fattore X. La partecipazione del fattore XI all'emostasi non dipende dalla sua attivazione da parte del fattore XIIa, bensì dalla sua attivazione a feedback positivo da parte della trombina. Il ruolo del fattore XIa è quindi quello di propagare e di amplificare la cascata coagulatoria piuttosto che di inziarla.

Il fattore Xa, che può formarsi sia grazie all'azione del complesso fattore tissutale/fattore VIIa che a quella del fattore IXa (con il fattore VIIIa che svolge funzione di cofattore), converte la protrombina in trombina, proteasi cardine del sistema coagulatorio, in presenza di un cofattore essenziale quale il fattore Va. Come il suo omologo VIIIa, il fattore Va è prodotto mediante proteolisi del fattore V, reazione indotta e limitata dalla trombina. Quest'ultima è un enzima multifunzionale che converte il fibrinogeno solubile nel plasma in una matrice insolubile di fibrina, oltre ad attivare il fattore XIII (fattore stabilizzante la fibrina) in fattore XIIIa, in grado di promuovere legami covalenti e quindi di stabilizzare il coagulo di fibrina. La polimerizzazione della fibrina è quindi caratterizzata da un processo sequenziale di associazioni intermolecolari (Fig. 59-2).

La presenza simultanea dei fattori della coagulazione sulle membrane di cellule attivate accelera di gran lunga la velocità delle reazioni, oltre che servire per localizzare i coaguli ematici nelle sedi di danno vascolare. Nella cellula a riposo, i fosfolipidi acidofili, componenti cruciali della membrana cellulare, non sono di solito esposti, mentre quando piastrine, monociti e cellule endoteliali vengono attivate da un danno vascolare o da uno stimolo infiammatorio, i gruppi cefalici ad attività procoagulante dei fosfolipidi anionici di membrana vengono traslocati sulla superficie cellulare o rilasciati sotto forma di microparticelle, rendendoli così disponibili per supportare e promuovere le reazioni coagulanti plasmatiche.

MECCANISMI ANTITROMBOTICI

In condizioni normali, la prevenzione della coagulazione avviene grazie all'azione contemporanea di molti meccanismi che fisiologicamente hanno attività antitrombotica. Tali meccanismi agiscono preservando la fluidità del sangue e limitando la sua coagulazione in sedi specifiche di danno vascolare. Le cellule endoteliali svolgono molti effetti antitrombotici, producendo prostaciclina, ossido nitrico ed ectoADPasi/CD39, che agiscono inibendo il legame, la secrezione e l'aggregazione piastrinica. Le cellule endoteliali producono inoltre fattori anticoagulanti come gli eparan proteoglicani, l'antitrombina, l'inibitore della via del fattore tissutale e la trombomodulina, così come sono in grado di attivare meccanismi fibrinolitici attraverso la produzione di attivatore tissutale del plasminogeno 1, urochinasi, inibitore dell'attivatore del plasminogeno e annessina-2. I siti di azione delle principali vie fisiologiche antitrombotiche sono illustrati nella figura 59-3.

L'antitrombina (o antitrombina III) costituisce la principale proteasi plasmatica ad azione inibitoria sulla trombina e sugli altri fattori procoagulanti. Essa neutralizza la trombina e altri fattori attivati formando un complesso tra il sito attivo dell'enzima e il centro reattivo dell'antitrombina. In presenza di eparina, la velocità con cui si formano tali complessi ad azione inattivante aumenta di un fattore pari a diverse migliaia. L'inattivazione della trombina e degli altri fattori della coagulazione attivati, da parte dell'antitrombina, si verifica in condizioni fisiologiche sulle superfici vascolari dove i glicosaminoglicani, come gli eparan solfati, agiscono da catalizzatori di tali reazioni. Deficit quantitativi o qualitativi congeniti dell'antitrombina provocano una predisposizione alla tromboembolia venosa.

La proteina C è una glicoproteina plasmatica che assume attività anticoagulante quando viene attivata dalla trombina. Tale processo si esplica fi-

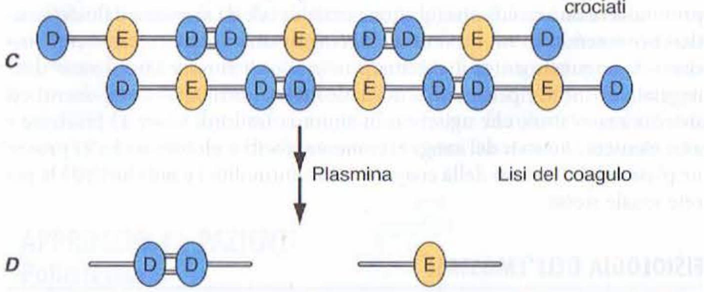


FIGURA 59-2 Formazione e dissoluzione della fibrina. ***A.*** Il fibrinogeno è una struttura trinodulare costituita da due domini D e un dominio E. All'attivazione della trombina segue un assemblaggio di protofibrille secondo un ordine laterale (***B***), associate tra loro in maniera non covalente. Il fattore XIIIa forma legami crociati con i domini D delle molecole adiacenti (***C***). La lisi della fibrina e del fibrinogeno (non raffigurata) da parte della plasmina, avviene in siti distinti e dà luogo a prodotti di degradazione intermedi di fibrina e fibrinogeno (non raffigurato). I D-dimeri costituiscono il prodotto della lisi completa della fibrina mantenendo i legami crociati tra i domini D.

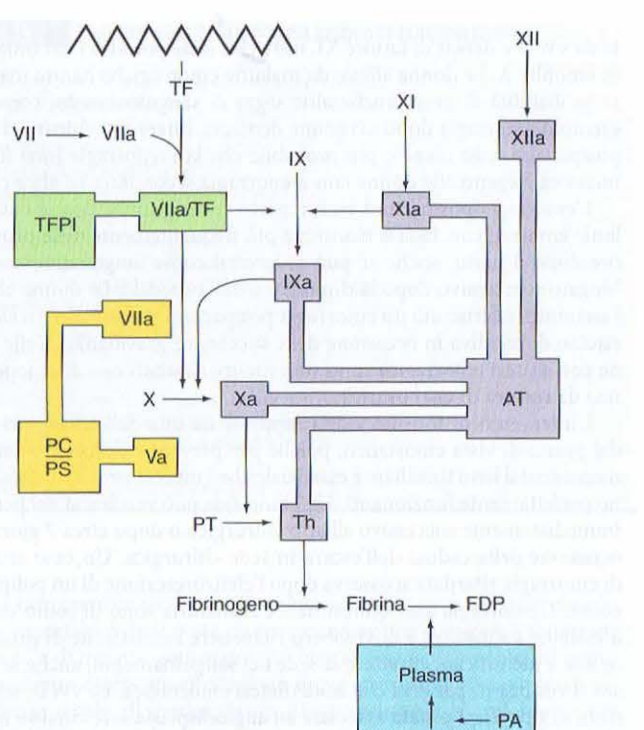


FIGURA 59-3 Sedi di azione delle quattro principali vie fisiologiche antitrombotiche: antitrombina (AT); proteina C/S (PC/PS); inibitore della via del fattore tissutale (TFPI); sistema fibrinolitico, costituito da plasminogeno, attivatore del plasminogeno (PA) e plasmina. PT, protrombina; Th, trombina; FDP, prodotti di degradazione di fibrina/fibrinogeno. [*Da:* BA Konkle, AI Schafer, in DP Zipes et al. (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 7ª ed., Philadelphia, Saunders, 2005.]

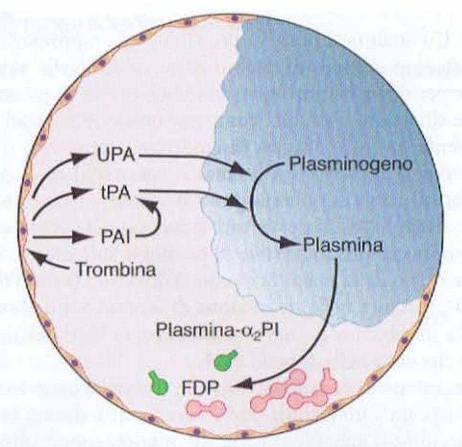


FIGURA 59-4 Rappresentazione schematica del sistema fibrinolitico. L'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA), liberato dalle cellule endoteliali, penetra nel coagulo di fibrina e attiva il plasminogeno in plasmina. L'eccesso di fibrina è degradato dalla plasmina in specifici prodotti di degradazione (FDP). Ogni molecola di plasmina libera forma un complesso con l'α_2-antiplasmina (α_2-PI).

siologicamente sulla trombomodulina, un proteoglicano transmembrana che funge da sito di legame per la trombina, sulla superficie endoteliale. Il legame della proteina C al suo recettore sull'endotelio la posiziona in prossimità del complesso trombina-trombomodulina, aumentando così l'efficienza dell'attivazione. La proteina C attivata agisce come anticoagulante lisando e inattivando i fattori V e VIII attivati. La reazione è accelerata da un cofattore, la proteina S che, come la proteina C, è una glicoproteina che va incontro a una modificazione post-traduzionale dipendente dalla vitamina K. I deficit quantitativi e qualitativi di proteina C o proteina S, o la resistenza all'azione della proteina C attivata, a causa di una mutazione specifica nel sito bersaglio di clivaggio nel fattore Va (fattore V Leiden) determinano uno stato trombofilico.

L'inibitore della via del fattore tissutale (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) è una proteasi plasmatica ad attività inibitoria che regola la via estrinseca della coagulazione indotta dal TF. TFPI inibisce il complesso TF/FVIIa/FXa, bloccando essenzialmente l'inizio della coagulazione mediata da TF/FVIIa che successivamente diventa dipendente dal "loop di amplificazione" attraverso l'attivazione da parte della trombina del FXI e del FVIII. TFPI si lega alle lipoproteine e può essere rilasciato per mezzo dell'eparina dalle cellule endoteliali, dove è legato ai glicosaminoglicani, e dalle piastrine. Il rilascio di TFPI mediato dall'eparina può rivestire un ruolo nell'effetto anticoagulante dell'eparina non frazionata e di quelle a basso peso molecolare.

SISTEMA FIBRINOLITICO

Qualsiasi molecola di trombina che sfugga agli effetti inibitori dei sistemi anticoagulanti, in condizioni normali, è disponibile per convertire il fibrinogeno in fibrina. In risposta a tale evento, il sistema fibrinolitico endogeno viene attivato per eliminare la fibrina intravascolare e quindi mantenere o ristabilire la pervietà del sistema circolatorio. Così come la trombina rappresenta l'enzima proteolitico principale del sistema coagulatorio, la plasmina riveste un analogo ruolo in quello fibrinolitico, esprimendo la sua attività proteasica digerendo la fibrina e trasformandola in prodotti di degradazione. Lo schema generale della fibrinolisi è illustrati nella **figura 59-4**.

Gli attivatori del plasminogeno, attivatore del plasminogeno di tipo tissutale (TPA) e attivatore del plasminogeno di tipo urochinasi (uPA), scindono il legame Arg560-Val561 del plasminogeno, generando la forma enzimatica attiva plasmina. I siti di legame, contenenti lisina, della plasmina (e plasminogeno) permettono il suo legame alla fibrina, motivo per cui il processo di fibrinolisi fisiologico è definito "fibrina-specifico". Sia il plasminogeno (attraverso i suoi siti di legame contenenti lisina) che il tPA possiedono un'affinità specifica per la fibrina che li porta a legarsi selettivamente ai coaguli. La costituzione di un complesso ternario costituito da fibrina, plasminogeno e tPA promuove un'interazione localizzata tra plasminogeno e tPA, oltre ad accelerare di gran lunga la velocità di attivazione del plasminogeno in plasmina. La parziale degradazione della fibrina da parte della plasmina espone inoltre nuovi siti di legame per plasminogeno e tPA, posti sui residui di lisina carbossi-terminali dei frammenti di fibrina, evento a cui consegue un'ulteriore amplificazione di tali reazioni. Tutto ciò crea un meccanismo altamente efficiente in grado di generare plasmina, localmente sul coagulo di fibrina, che successivamente diviene substrato della plasmina per la digestione in prodotti di degradazione della fibrina.

La plasmina inattiva la fibrina in differenti siti, portando alla generazione di frammenti di fibrina caratteristici, durante il processo di fibrinolisi (Fig. 59-2). Sebbene i siti sui quali la plasmina agisce per scindere la fibrina siano presenti anche sul fibrinogeno, quando la plasmina agisce sulla fibrina in cui sono presenti legami covalenti, sono rilasciati dei D-dimeri. I D-dimeri pertanto possono essere misurati nel plasma e rappresentare un test relativamente specifico della degradazione della fibrina (anziché del fibrinogeno). La determinazione del D-dimero può essere utilizzata come marcatore sensibile della formazione di un coagulo ematico ed è stata validata per l'impiego clinico al fine di escludere una diagnosi di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare in gruppi di soggetti selezionati.

La regolazione fisiologica della fibrinolisi avviene principalmente a due livelli: 1) inibitori dell'attivatore del plasminogeno (PAI), soprattutto PAI1 e PAI2, che inibiscono gli attivatori fisiologici del plasminogeno; 2) l'α_2-antiplasmina, che inibisce la plasmina. Il PAI1 costituisce l'inibitore principale del tPA e dell'uPA nel plasma, mentre l'α_2-antiplasmina rappresenta il principale inibitore della plasmina nel plasma umano, inattivando la plasmina quando associata a un coagulo non fibrinico.

APPROCCIO AL PAZIENTE:
Emorragia e trombosi

VALUTAZIONE CLINICA Poiché le alterazioni dell'emostasi possono essere sia congenite che acquisite, è fondamentale la raccolta di una dettagliata anamnesi sia familiare che personale, al fine di determinare la cronicità dei sintomi e la probabilità che l'affezione sia congenita, fornendo indizi sulle condizioni sottostanti che possano avere contribuito allo stato trombotico o emorragico. L'anamnesi può inoltre aiutare a chiarire l'eziologia attraverso la determinazione del sito di emorragia (mucoso e/o articolare) o della trombosi (arteriosa e/o venosa) indicando se una sottostante diatesi emorragica o trombotica sia amplificata da un'altra condizione clinica o dall'introduzione di farmaci o particolari alimenti.

Anamnesi Un'anamnesi positiva per emorragia rappresenta il più importante fattore predittivo di rischio emorragico. Nella valutazione di un paziente per diatesi emorragica dovrebbe essere ricercata l'esistenza di pregresse situazioni a rischio, comprese quelle relative ad atti chirurgici. Il paziente ha un'anamnesi di emorragie spontanee o indotte da trauma/interventi chirurgici? Gli emartri spontanei sono patognomonici di deficit di entità moderata-grave dei fattori VIII e IX e, in varie circostanze, di altri deficit dei fattori della coagulazione. Le emorragie mucose sono invece più suggestive di patologie sottostanti che coinvolgono le piastrine o della malattia di von Willebrand (*von Willebrand disease*, vWD), raccolte nella definizione di *alterazioni dell'emostasi primaria* o *della formazione del tappo piastrinico*. I difetti dell'emostasi primaria sono riportati nella tabella 59-1.

Se la formazione di ecchimosi dopo un trauma è un evento normale, l'esagerata risposta a un trauma può essere l'indice di una diatesi emorragica. Le ecchimosi apparentemente spontanee, soprattutto sul tronco e specialmente se di diametro superiore a 5 cm, possono essere il segno di una sottostante alterazione in senso emorragico. L'introduzione di farmaci o di supplementi dietetici ad attività inibitoria piastrinica provoca spesso sanguinamento in pazienti con malattie emorragiche. La facilità al sanguinamento può anche essere il segno di una malattia nella quale non sia possibile identificare una coagulopatia; invece, i reperti sono causati da un'anomalia dei vasi sanguigni o dei loro tessuti di sostegno. Nella sindrome di Ehlers-Danlos possono essere presenti emorragia post-traumatica e una storia di iper-estensibilità articolare. La sindrome di Cushing, l'uso cronico di steroidi e l'invecchiamento provocano alterazioni del tessuto sottocutaneo tali per cui emorragie sottocutanee possono verificarsi in risposta a traumi di lieve entità. Se il fenomeno si verifica nel soggetto anziano viene definito *porpora senile*.

L'epistassi è un reperto comune, soprattutto nei bambini e nei climi secchi, e può non riflettere alcuna diatesi emorragica. Essa tuttavia rappresenta anche il reperto più comune nella teleangiectasia emorragica ereditaria e nei ragazzi affetti da vWD. Il sospetto che l'epistassi sia un reperto indicativo di una sottostante alterazione in senso emorragico deve nascere dall'assenza di variazioni stagionali e dal fatto che l'emorragia richiede valutazione e trattamento medico, come la cauterizzazione. L'emorragia che accompagna l'eruzione dei denti primari si osserva in bambini affetti da alterazioni emorragiche più gravi, come l'emofilia di intensità moderata-grave, mentre è rara in quelli affetti da alterazioni di minore gravità. I pazienti affetti da malattie dell'emostasi primaria (adesione delle piastrine) presentano un'aumentata incidenza di emorragia dopo ablazione del tartaro e altre procedure che richiedono la manipolazione delle gengive.

Menorragia è un termine quantitativo che si riferisce a una perdita di sangue superiore a 80 cm^3 per ciclo, calcolata sulla base della perdita ematica necessaria perché si instauri un'anemia sideropenica. Poiché la percezione di flussi mestruali abbondanti è soggettiva, essa ha una scarsa correlazione con un'esagerata perdita ematica. Fattori predittivi di menorragia sono un sanguinamento che provochi anemia sideropenica o che richieda trasfusioni di sangue, uso eccessivo di assorbenti o tamponi, cicli mestruali di durata maggiore di 8 giorni, passaggio di coaguli, passaggio di sangue attraverso le protezioni o flusso eccessivamente abbondante di notte. La menorragia è un reperto comune in donne con diatesi emorragica ed è riportata dalla maggior parte delle donne affette da vWD e deficit di fattore XI, oltre che nelle portatrici sintomatiche di emofilia A. Le donne affette da malattie emorragiche hanno maggiore probabilità di avere anche altri segni di sanguinamento, come per esempio emorragia dopo avulsione dentaria, interventi chirurgici e nel postpartum, così come è più probabile che la menorragia inizi fin dal menarca rispetto alle donne con menorragia secondaria ad altre cause.

L'emorragia postpartum è un reperto comune nelle donne con malattie emorragiche. Essa si manifesta più frequentemente nelle prime 48 ore dopo il parto, anche se può osservarsi come sanguinamento prolungato o eccessivo dopo la dimissione dall'ospedale. Le donne che all'anamnesi riferiscono un'emorragia postpartum presentano un elevato rischio di recidiva in occasione delle successive gravidanze. Nelle donne con diatesi emorragica sono stati inoltre descritti casi di emoperitoneo da rottura di cisti ovarica.

L'intervento di tonsillectomia rappresenta una delle maggiori sfide dal punto di vista emostatico, poiché per prevenire l'eccessivo sanguinamento dal letto tonsillare è essenziale che i meccanismi emostatici siano perfettamente funzionanti. Un'emorragia può verificarsi nel periodo immediatamente successivo all'atto chirurgico o dopo circa 7 giorni, in occasione della caduta dell'escara in sede chirurgica. Un caso analogo di emorragia ritardata si osserva dopo l'elettroresezione di un polipo nel colon. L'emorragia gastrointestinale e l'ematuria sono di solito dovute a malattie sottostanti e dovrebbero richiedere l'esecuzione di procedure atte a identificare e trattare la sede del sanguinamento, anche se questo si verifica in pazienti con nota diatesi emorragica. La vWD, soprattutto di tipo 2 e 3 è stata associata ad angiodisplasia intestinale e a sanguinamento gastroenterico.

Gli emartri e gli ematomi muscolari spontanei sono caratteristici dei deficit congeniti di fattore VIII e IX di entità moderata o grave, anche se possono osservarsi in corso di deficit moderati o gravi di fibrinogeno, protrombina e di fattori V, VII e X. Gli emartri spontanei sono di rara osservazione nelle altre malattie emorragiche, a eccezione della forma grave di vWD con associati livelli di fattore VIII inferiori al 5%. Emorragie muscolari o nei tessuti molli sono anch'esse comuni nei deficit acquisiti di fattore VIII. Il sanguinamento all'interno di un'articolazione produce intenso dolore e tumefazione accompagnati da impotenza funzionale, ma raramente si osserva la caratteristica colorazione ecchimotica nella sede articolare. Sedi di emorragie potenzialmente fatali sono l'orofaringe, in cui l'emorragia può ostruire le vie aeree, il sistema nervoso centrale e il retroperitoneo. Le emorragie all'interno del sistema nervoso centrale rappresentano la più importante causa di morte emorragica nei pazienti con gravi deficit congeniti dei fattori della coagulazione.

Effetti proemorragici di farmaci e alimenti L'acido acetilsalicilico (aspirina) e gli altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) in grado di inibire la ciclossigenasi 1 alterano l'emostasi primaria potendo intensificare i sanguinamenti per altre cause o anche rendere manifesta un'alterazione ematologica lieve e fino a quel momento misconosciuta, come la vWD. Tutti i FANS possono, in ogni caso, precipitare un'emorragia gastrointestinale che, nei pazienti con diatesi emorragica, può essere più grave. L'effetto dell'aspirina sulla funzione piastrinica, così come valutato all'aggregometria, può persistere per un periodo fino a 7 giorni, anche se è frequente il ritorno alla normalità 3 giorni dopo l'ultima dose. L'effetto degli altri FANS è più breve, cessando l'effetto inibitorio nel momento in cui il farmaco è sospeso.

Molti prodotti di erboristeria possono alterare la funzione emostatica (Tab. 59-2) e alcuni di essi sono stati più chiaramente associati a rischio emorragico rispetto ad altri. L'olio di pesce o i concentrati di acidi grassi omega-3 riducono l'attivazione piastrinica, alterando la biochimica delle piastrine verso la produzione di una maggior quantità di PGI3, un inibitore piastrinico più potente della prostaciclina (PGI2), nonché di trombossano A3, un attivatore piastrinico meno potente del trombossano A2. Conseguentemente, a regimi dietetici naturalmente ricchi di acidi grassi omega-3 può conseguire un tempo di emorragia prolungato e un risultato anomalo dei test di aggregazione piastrinica, sebbene non sia chiaro il reale rischio emorragico associato. La vitamina E sembra inibire l'aggregazione piastrinica mediata dalla proteinchinasi C e la produzione di ossido nitrico. Nei pazienti con manifestazioni emorragiche non altrimenti spiegabili è prudente analizzare ogni nuovo farmaco o supplemento introdotto e quindi sospendere quelli che possono essere associati a emorragie.

Malattie sistemiche che causano o intensificano una diatesi emorragica Alterazioni emorragiche acquisite sono comunemente secondarie o asso-

TABELLA 59-1 ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI PRIMARIA (TAPPO PIASTRINICO)

- Deficit di adesione piastrinica
  - Malattia di von Willebrand
  - Sindrome di Bernard-Soulier (assenza o alterazione di GpIb-IX-V)
- Deficit di aggregazione piastrinica
  - Tromboastenia di Glanzmann (assenza o alterazione di GpIIbIIIa)
  - Afibrinogenemia
- Difetti di secrezione piastrinica
  - Ridotta attività della ciclossigenasi
    - Da farmaci (acido acetilsalicilico, antinfiammatori non steroidei)
    - Congenita
  - Difetti dell'immagazzinamento dei granuli
    - Congeniti
    - Acquisiti
  - Effetti farmacologici aspecifici
  - Uremia
  - Depositi sulle membrane piastriniche (per es., paraproteine, penicillina)
- Difetti di attività coagulante piastrinica
- Sindrome di Scott

TABELLA 59-2 PRODOTTI VEGETALI ASSOCIATI A RISCHIO DI SANGUINAMENTO

Prodotti vegetali con potenziale attività antipiastrinica
Ginkgo (*Ginkgo biloba L.*)
Aglio (*Allium sativum*)
Mirtillo (*Vaccinium myrtillus*)
Zenzero (*Gingiber officinale*)
Angelica o Dong quai (*Angelica sinensi*)
Partenio (*Tanacetum parthenium*)
Ginseng asiatico (*Panax ginseng*)
Ginseng americano (*Panax quinquefolius*)
Ginseng siberiano/Eleuthero (*Eleutherococcus senticosus*)
Turmeric (*Circuma longa*)
Spirea ulmaria (*Filipendula ulmaria*)
Salice (*Salix* spp.)
Prodotti vegetali contenenti cumarina
Cardiaca comune (*Leonurus cardiaca*)
Camomilla (*Matricaria recutita, Chamaemelum mobile*)
Ippocastano (*Aesculus hippocastanum*)
Trifoglio (*Trifolium pratense*)
Fieno greco (*Trigonella foenum-graecum*)

ciate a una malattia sistemica. La valutazione clinica di un paziente con diatesi emorragica deve pertanto comprendere una completa valutazione alla ricerca di malattie sottostanti. Ecchimosi o sanguinamento delle mucose possono essere manifestazione di un'epatopatia, di una grave insufficienza renale, di ipotiroidismo, paraproteinemie o amiloidosi, oltre che condizioni in grado di provocare insufficienza midollare. Poiché tutti i fattori della coagulazione sono sintetizzati nel fegato, all'insufficienza epatica segue un loro deficit combinato. Ciò spesso è associato a trombocitopenia da splenomegalia secondaria all'ipertensione portale. I fattori della coagulazione II, VII, IX, X e le proteine C, S e Z dipendono dalla vitamina K per modificazione post-traduzionale. Sebbene tale vitamina sia richiesta nei processi sia procoagulanti che anticoagulanti, il fenotipo del deficit di vitamina K, così come l'effetto del warfarin sulla coagulazione, è il sanguinamento.

Il numero normale di piastrine circolanti è compreso tra 150 000 e 450 000/µl. La trombocitopenia può derivare da ridotta produzione, aumentata distruzione e/o sequestro. Sebbene il rischio emorragico sia variabile anche a seconda della causa che ha prodotto la trombocitopenia, è raro che si manifesti un'emorragia in caso di trombocitopenia isolata con numero di piastrine inferiore a 50 000/µl e comunque di solito è necessario che il numero sia inferiore a 10 000-20 000/µl. La concomitanza di coagulopatie, come può osservarsi in caso di insufficienza epatica o coagulazione disseminata, infezioni, assunzione di farmaci antipiastrinici e sottostanti condizioni mediche, possono tutti aumentare il rischio emorragico in un paziente trombocitopenico. La maggior parte delle procedure può essere effettuata in pazienti con conte piastriniche di 50 000/µl. Il valore necessario per un intervento chirurgico maggiore dipenderà sia dal tipo di procedura chirurgica che dalle condizioni del paziente, sebbene si ritenga che sia probabilmente sufficiente un numero di piastrine approssimativamente di 80 000/µl.

Anamnesi di trombosi Il rischio di trombosi, così come quello di emorragia, è influenzato sia da fattori genetici che ambientali. Il principale fattore di rischio per trombosi arteriosa è l'aterosclerosi, mentre quelli per trombosi venosa sono l'immobilità, le procedure chirurgiche, le patologie sottostanti come i tumori, le terapie ormonali, l'obesità, nonché la predisposizione genetica. I fattori noti per aumentare i rischi sia di trombosi venosa che di trombosi venosa e arteriosa sono riportati nella tabella 59-3.

Il dato più importante di fronte a un'anamnesi di trombosi venosa è se l'evento trombotico possa definirsi idiopatico (cioè in assenza di evidenti fattori precipitanti), oppure se sia stato precipitato da un evento definito. Nei pazienti non affetti da tumori, un evento idiopatico rappresenta il più importante fattore predittivo di recidiva di tromboembolia venosa. Nei pazienti con una non ben definita storia di trombosi la riferita terapia di quell'evento con warfarin è indicativa di una pregressa TVP. L'età rappresenta un importante fattore di rischio di trombosi venosa; il rischio di TVP aumenta a ogni decade con un'incidenza approssimativa di 1/100 000 per anno nell'infanzia, fino a 1/200 per anno a 80 anni. L'anamnesi familiare è utile per determinare se vi sia una predisposizione genetica e quanto forte essa possa essere.

Una trombofilia genetica che conferisca un rischio solo di poco aumentato, come l'eterozigosi per la protrombina G20210A o la mutazione del fattore V di Leiden, può rappresentare una condizione di rischio

TABELLA 59-3 FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOSI

Distretto venoso	Distretti venoso e arterioso
Congeniti	Congeniti
Fattore V di Leiden	Omocistinuria
Protrombina G20210A	Disfibrinogenemia
Deficit di antitrombina	
Deficit di proteina C	Misti (congeniti e acquisiti)
Deficit di proteina S	Iperomocisteinemia
Elevati livelli di FVIII	
	Acquisiti
Acquisiti	Neoplasie
Età	Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Pregressa trombosi	Terapia ormonale
Immobilità	Policitemia vera
Interventi chirurgici maggiori	Trombocitemia essenziale
Gravidanza e puerperio	Emoglobinuria parossistica notturna
Ospedalizzazione	Porpora trombotica trombocitopenica
Obesità	
Infezioni	Trombocitopenia indotta da eparina
Resistenza alla proteina C attivata, non geneticamente determinata	Coagulazione intravascolare disseminata
Sconosciuti[a]	
Elevati livelli di fattore II, IX, XI	
Elevati livelli di TAFI	
Ridotti livelli di TFPI	

[a] Non è noto se il rischio sia congenito o acquisito.
Nota: TAFI, inibitore della fibrinolisi attivabile dalla trombina; TFPI, inibitore della via del fattore tissutale.

relativamente modesta in un soggetto anziano che si sottopone a una procedura chirurgica ad alto rischio. Come mostrato nella figura 59-5, un evento trombotico ha spesso più di una causa. I fattori predisponenti devono essere attentamente valutati per determinare il rischio di recidiva trombotica e, considerando il rischio emorragico di quel paziente, per determinare la durata della terapia anticoagulante. Considerazioni analoghe devono essere compiute per determinare la necessità di effettuare in un paziente e nei suoi familiari i test per le cause genetiche di trombofilia.

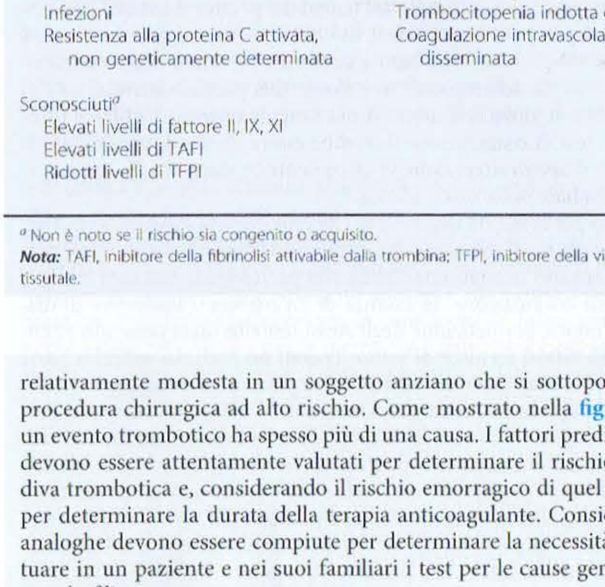


FIGURA 59-5 Rischio trombotico nel tempo. Raffigurazione schematica del rischio trombotico di un soggetto nel corso degli anni. Una sottostante mutazione del fattore V di Leiden è causa, "teoricamente", di un rischio in costante aumento. Il rischio trombotico aumenta con l'età e, periodicamente, con l'uso di contraccettivi orali (CO) o terapia ormonale sostitutiva (TOS). Il rischio può essere ulteriormente aumentato da altri eventi e a un certo punto il rischio cumulativo può aumentare fino a raggiungere la soglia della trombosi, con conseguente trombosi venosa profonda (TVP). Nota: l'entità e la durata del rischio schematizzate nella figura sono da intendersi solo come esempio e possono non riflettere in maniera precisa il rischio relativo determinato dallo studio clinico. [*Da:* DA Konkle, A Schafer, in DP Zipes et al. (eds), *Brauwald's Heart Disease*, 7ª ed., Philadelphia, Saunders, 2005; con modifiche; riproduzione autorizzata da FR Rosendaal, Venous thrombosis: A multicausal disease, *Lancet* 353:1167, 1999.]

ESAMI DI LABORATORIO Un'accurata raccolta anamnestica e l'esame obiettivo sono componenti essenziali di una valutazione del rischio sia trombotico che emorragico. Gli esami di laboratorio relativi alla coagulazione completano, ma non possono sostituire, la valutazione clinica. Nessun test fornisce una valutazione globale dell'emostasi e, sebbene il tempo di emorragia sia stato utilizzato per valutare il rischio emorragico, esso non è in grado di prevedere il rischio di sanguinamento secondario a chirurgia e pertanto non è raccomandato per tale indicazione. Il PFA-100, strumento che misura la coagulazione piastrino-dipendente in condizioni di flusso, è più sensibile e specifico per le piastrinopatie e per la vWD rispetto al tempo di emorragia, sebbene la sua sensibilità non sia sufficiente a escludere malattie emorragiche di lieve entità. Esso non è stato inoltre valutato in maniera prospettica per determinarne l'utilità nella previsione del rischio emorragico, ma studi su tale argomento sono attualmente in corso.

Riguardo agli esami che si effettuano prima di un intervento o di una procedura, un valore anormale del tempo del protrombina (PT) può riflettere un'epatopatia o un deficit di vitamina K non noto fino a quel momento. Studi clinici non hanno confermato l'utilità della valutazione preoperatoria del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) in pazienti con anamnesi negativa per sanguinamento. L'utilizzo principale dei test di coagulazione dovrebbe essere quello di confermare la presenza e il tipo di alterazione in un paziente con sospetta diatesi emorragica sulla base della storia clinica.

Proprio per la natura degli esami che esplorano la coagulazione, l'acquisizione e la manipolazione di campioni adeguati è fondamentale perché si ottengano risultati attendibili. Nei pazienti con anomali risultati ai test della coagulazione, in assenza di un'anamnesi indicativa di diatesi emorragica, la ripetizione degli stessi test effettuata ponendo attenzione a tali fattori fornisce di solito risultati normali. La maggior parte dei test per la coagulazione è effettuata su plasma anticoagulato con sodio citrato, successivamente ricalcificato per l'esecuzione del test. Poiché l'anticoagulante è in soluzione liquida e deve essere aggiunto al sangue in proporzione al volume plasmatico, lo scorretto riempimento della provetta o un inadeguato mescolamento porterà a risultati errati. Le provette Vacutainer dovrebbero essere riempite per una quota superiore al 90% del volume di riempimento raccomandato, che di solito è rappresentato da una linea sulla provetta. Un elevato valore di ematocrito (>55%) può associarsi a valori errati secondari alla riduzione del rapporto tra plasma e anticoagulante.

Esami di screening I test di screening più comunemente utilizzati sono la determinazione di PT e di aPTT e il conteggio delle piastrine. Il PT valuta i fattori I (fibrinogeno), II (protrombina), V, VII e X (Fig. 59-6). Il PT misura il tempo necessario alla formazione del coagulo a partire da plasma citrato dopo ricalcificazione e aggiunta di tromboplastina, una miscela di fattore tissutale e fosfolipidi. Poiché la sensibilità del test varia a seconda della fonte di tromboplastina, per ovviare a tale variabilità, la sensibilità globale di differenti tromboplastine alla riduzione dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti II, VII, IX e X in pazienti in terapia anticoagulante è attualmente espressa come indice internazionale di sensibilità (*International Sensitivity Index*, ISI). La sensibilità della tromboplastina e l'ISI sono inversamente proporzionali. Il rapporto internazionale standardizzato (*International Normalized Ratio*, INR) è quindi determinato sulla base della seguente formula: $INR = (PT_{paziente}/PT_{media\ normale})^{ISI}$.

Sebbene il valore di INR sia stato sviluppato per valutare l'effetto anticoagulante della riduzione dei fattori vitamina K-dipendenti, esso è comunemente utilizzato nella valutazione del paziente epatopatico. Tale determinazione fornisce un sistema utile per confrontare valori di esami effettuati in laboratori differenti. Con il progredire dell'insufficienza epatica, a cui consegue una variabile alterazione dei fattori della coagulazione, il grado di allungamento sia del PT che dell'INR possono fornire una stima solo grossolana del rischio emorragico. È stato dimostrato che in molti pazienti affetti da alterazioni epatiche lievi-moderate la formazione di trombina è normale e, dal momento che il PT misura solo un aspetto dell'emostasi alterata a causa dell'insufficienza epatica, in questo caso è probabile una sovrastima del rischio emorragico in presenza di un'elevazione modesta dell'INR.

Il valore di aPTT valuta le vie intrinseca e comune della coagulazione, i fattori XI, IX, VIII, X, V, II e il fibrinogeno, oltre che precallicreina, chininogeno ad alto peso molecolare e fattore XII (Fig. 59-6). Il reagente utilizzato per la determinazione di aPTT contiene fosfolipidi derivati da diverse fonti animali o vegetali che fungono da sostituti delle piastrine nella via della coagulazione e includono un attivatore della via intrinseca come l'acido ellagico o attivatori particolati come caolino, celite o silice micronizzata.

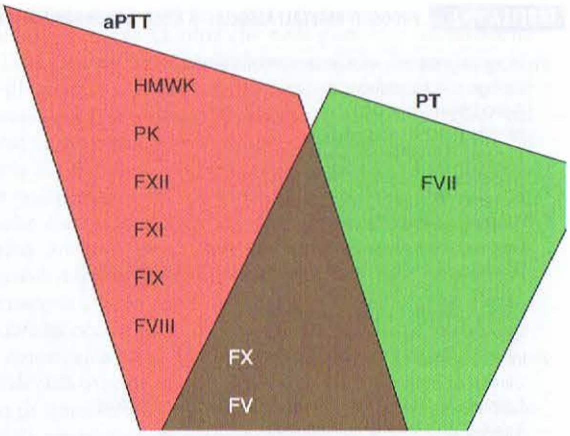


FIGURA 59-6 **Fattori della coagulazione** valutabili con il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) (*in rosso*), con il tempo di protrombina (PT) (*in verde*), o con entrambi. HMWK, chininogeno ad alto peso molecolare; PK, precallicreina; F, fattore.

La composizione fosfolipidica dei reagenti per l'aPTT è variabile e ciò influenza la sensibilità dei singoli reagenti nei confronti dei deficit dei fattori coagulanti e degli inibitori come eparina e lupus anticoagulant. Per tale motivo, i risultati dell'aPTT possono variare da un laboratorio all'altro e per una loro corretta interpretazione bisogna conoscere l'intervallo di normalità del laboratorio in cui è stato effettuato il test. Alcuni laboratori possono confrontare i propri valori di aPTT all'effetto anticoagulante terapeutico indotto dall'eparina, correlando i valori di aPTT con misurazioni dirette dell'attività eparinica (anti-Xa o test di titolazione con protamina) in campioni prelevati da pazienti in corso di terapia eparinica, sebbene la correlazione tra tali test sia spesso scarsa. Il reagente per l'aPTT ha sensibilità variabile nei confronti di deficit dei singoli fattori e risulta di solito prolungato in caso di deficit di un singolo fattore di entità compresa tra il 30 e il 50%. Le relazioni tra i deficit dell'emostasi secondaria (formazione di fibrina) e le anomalie nei test della coagulazione sono riportate nella tabella 59-4.

Test di miscelazione Le indagini di miscelazione sono utilizzate per valutare l'allungamento del valore di aPTT o, meno frequentemente, del valore di PT per distinguere tra il deficit di un fattore o la presenza di un inibitore. In tale valutazione, il plasma normale e quello del paziente sono miscelati in un rapporto 50:50 e i valori di aPTT o PT sono determinati immediatamente e dopo incubazione a 37 °C per tempi diversi, di solito a 30, 60 e/o 120 minuti. In caso di deficit isolato di un fattore, l'aPTT si correggerà dopo l'aggiunta del plasma normale e rimarrà corretto durante l'incubazione. Se l'allungamento dell'aPTT è invece secondario alla presenza di lupus anticoagulant, sia l'aggiunta di plasma normale che l'incubazione non produrranno alcuna correzione. In presenza di anticorpi neutralizzanti un fattore della coagulazione, come nel caso dell'inibitore del fattore VIII acquisito, il test iniziale può o non può correggersi immediatamente dopo l'aggiunta di plasma normale, ma si prolungherà o rimarrà prolungato nel corso dell'incubazione a 37 °C. La mancata correzione dopo l'aggiunta di plasma normale può anche essere dovuta alla presenza di altri inibitori o di sostanze interferenti come eparina, prodotti di degradazione della fibrina e paraproteine.

Dosaggio di singoli fattori La decisione di procedere con esami per la valutazione di uno specifico fattore della coagulazione è determinata dalla situazione clinica e dai risultati dei test di screening. La diagnosi precisa e l'efficace gestione dei deficit acquisiti o congeniti della coagulazione necessitano della quantificazione dei fattori pertinenti. Quando l'emorragia è grave, sono di solito richiesti specifici test urgenti al fine di guidare la terapia più appropriata. I test per la valutazione di un singolo fattore sono di solito effettuati con modifiche dei test di miscelazione in cui il plasma del paziente è miscelato con il plasma portatore del deficit

TABELLA 59-4 CORRELAZIONE TRA ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI E ANOMALIE DEI TEST DELLA COAGULAZIONE

Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) allungato
Emorragie assenti: ↓ fattore XII, chininogeno ad alto peso molecolare, proteinchinasi
Emorragie variabili, ma di solito lievi: ↓ fattore XI, lieve ↓ FVIII e FIX
Emorragie gravi, frequenti – gravi deficit di FVIII e FIX
Eparina
Tempo di protrombina (PT) allungato
Deficit di fattore VII
Deficit di vitamina K (iniziale)
Assunzione di anticoagulanti (warfarin)
aPTT e PT allungati
Deficit di fattori II, V o X
Deficit di vitamina K (tardivo)
Inibitori diretti della trombina
Tempo di trombina allungato
Terapia con eparina o inibitori eparino-simili
Emorragie lievi o assenti: disfibrinogenemia
Emorragie gravi, frequenti: afibrinogenemia
PT e/o aPTT allungati e non corretti dall'aggiunta di plasma normale
Emorragie presenti: inibitore di un fattore specifico
Assenza di sintomi o trombofilia e/o aborti – lupus anticoagulant
Coagulazione intravascolare disseminata
Eparina o inibitore diretto della trombina
Anomala solubilità del coagulo
Deficit di fattore XIII
Inibitori o alterazioni dei legami crociati
Rapida lisi del coagulo
Deficit di α_2-antiplasmina o dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno1
Terapia fibrinolitica

del fattore che deve essere studiato. Ciò correggerà i deficit di tutti i fattori in percentuale superiore al 50%, quindi si avrà un prolungamento della formazione del coagulo dovuto al deficit del fattore mancante nel plasma aggiunto.

Ricerca di anticorpi antifosfolipidi Gli anticorpi diretti contro fosfolipidi (cardiolipina) o contro proteine leganti i fosfolipidi (β_2-microglobulina e altre) sono identificabili mediante test ELISA. Quando tali anticorpi interferiscono con i test della coagulazione dipendenti dai fosfolipidi, essi sono denominati *lupus anticoagulant.* L'aPTT ha una sensibilità variabile nei confronti dei lupus anticoagulant, che dipende in parte dal tipo di reagenti utilizzati. Un test che impiega un reagente sensibile è stato denominato *LA-PTT*. Il test con veleno di vipera di Russel diluito (dRVVT) e il tempo di tromboplastina tissutale (TTT) sono modificazioni dei test standard caratterizzate dalla riduzione del reagente fosfolipidico, aumentando in tal modo la sensibilità agli anticorpi che interferiscono con la componente fosfolipidica. Tali test, comunque, non sono specifici per i lupus anticoagulant, dal momento che anche i deficit di alcuni fattori, o la presenza di altri inibitori, possono parimenti provocarne un allungamento. La determinazione del lupus anticoagulant richiede non solo l'allungamento del valore di un test fosfolipide-dipendente, ma anche la mancata correzione con l'aggiunta di plasma normale e la correzione con l'aggiunta di membrane di piastrine attivate o di alcuni fosfolipidi, per esempio fase esagonale.

Altri test per la coagulazione Il tempo di trombina e il tempo di reptilasi misurano la conversione del fibrinogeno a fibrina e sono prolungati in caso di bassi livelli di fibrinogeno (solitamente <80-100 mg/dl), fibrinogeno qualitativamente anormale, come si osserva nelle disfibrinogenemie congenite o acquisite, oppure interferenza dei prodotti di degradazione di fibrinogeno/fibrina. Il tempo di trombina, ma non quello di reptilasi, è inoltre prolungato in presenza di eparina. La misurazione dell'attività inibitoria del fattore anti-Xa nel plasma è un test frequentemente utilizzato per valutare l'attività dell'eparina a basso peso molecolare (*low molecular weight heparin*, LMWH) o come misurazione diretta dell'attività dell'eparina non frazionata (*unfractionated heparin*, UFH). L'eparina presente nel campione di sangue di un paziente inibisce la conversione enzimatica da parte del fattore Xa di un substrato cromogenico Xa specifico in un prodotto finale colorato. Utilizzando concentrazioni multiple di UFH e LMWH vengono create curve standard, utilizzate per calcolare la concentrazione dell'attività anti-Xa nel plasma del paziente.

Esami di laboratorio per la trombofilia Gli esami di laboratorio per determinare uno stato trombofilico comprendono test immunologici, funzionali e di diagnostica molecolare, esami diversi per sensibilità e specificità per le anomalie che devono essere verificate. Uno stato di trombosi acuta, malattie acute, stati di flogosi, gravidanza e farmaci influenzano inoltre i livelli di molti fattori della coagulazione, nonché dei loro inibitori. L'antitrombina è ridotta in corso di terapia eparinica e in caso di trombosi acuta, mentre i livelli di proteina C e S possono aumentare nel corso di trombosi acuta e ridursi durante terapia con warfarin. Una transitoria positività degli anticorpi antifosfolipidi può osservarsi frequentemente in corso di malattie acute. Poiché la valutazione per trombofilia è di solito effettuata per accertare la necessità di una terapia anticoagulante prolungata, i test dovrebbero essere effettuati a distanza dall'evento acuto. In molte circostanze la terapia anticoagulante con warfarin può essere interrotta dopo i primi 3-6 mesi di trattamento, e solo dopo almeno 3 settimane possono essere effettuati i test. Inoltre, marcatori sensibili della coagulazione, soprattutto test per il D-dimero e per la formazione di trombina sono promettenti come indicatori, quando elevati, di trombosi ricorrente, se misurati almeno un mese dopo la sospensione di warfarin, anche se sono necessari ulteriori studi che forniscano ulteriore validità a tale indicazione.

Determinazione della funzione piastrinica Anche se il tempo di emorragia è stato utilizzato per valutare il rischio emorragico, esso non si è rivelato in grado di fornire indicazioni su tale rischio in caso di procedure chirurgiche e pertanto il suo uso non è raccomandato per questa indicazione. Il PFA-100 e strumenti analoghi, atti a misurare la fase di coagulazione piastrino-dipendente in condizioni di flusso, sono di solito più sensibili e specifici per le alterazioni piastriniche e per la vWD rispetto al tempo di emorragia; i dati a supporto di tale uso nel prevedere il rischio emorragico o monitorare la risposta alla terapia sono però insufficienti. Quando sono impiegati nella valutazione di un paziente con segni di emorragia, il riscontro di risultati anormali, come il tempo di emorragia, richiede l'esecuzione di test specifici come quello per il vWF e/o gli studi di aggregazione piastrinica. Poiché tutti questi test di "screening" possono essere negativi nei pazienti con malattie emorragiche di lieve entità, sono necessari ulteriori studi per definire il loro ruolo nell'ambito dei test sull'emostasi.

Per la classica aggregometria piastrinica, diversi agonisti vengono aggiunti al plasma del paziente arricchito di piastrine, dopo di che vengono osservate l'agglutinazione e l'aggregazione piastrinica. Può inoltre essere misurata la secrezione piastrinica in risposta a sostanze agoniste, sebbene si tratti di test influenzati da molti fattori, compresi numerosi farmaci; l'associazione tra rischio emorragico e deficit minori di aggregazione o secrezione rilevabili con tali test non è al momento definitivamente stabilita.

RINGRAZIAMENTI
Il dottor Robert I. Handin ha contribuito alla stesura di questo capitolo nella 16ª edizione e alcune parti sono state riutilizzate.

BIBLIOGRAFIA

BAUER KA: Management of thrombophilia. J Thromb Haemost 1:1429, 2003

BOCKENSTEDT PL: Laboratory methods in hemostasis, in *Thrombosis and Hemorrhage*, 3d ed, J Loscalzo, AI Schafer (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 363–423

COLMAN RW et al: Overview of hemostasis, in *Hemostasis and Thrombosis*, 5th ed, RW Colman et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 3–16

HEIT JA: The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. J Thromb Thrombol 21:23, 2006

KONKLE BA: Clinical approach to the bleeding patient, in *Hemostasis and Thrombosis*, 5th ed, RW Colman et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 1147–1158

ORTEL TL: The antiphospholipid syndrome: What are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? J Thromb Thrombol 21:79, 2006

ROBERTS HR et al: A cell-based model of thrombin generation. Sem Thromb Hemost 32(Suppl 1):32, 2006

60 Linfoadenopatia e splenomegalia

Patrick H. Henry, Dan L. Longo

Questo capitolo vuole avere una funzione di guida nella valutazione dei pazienti che si presentano con un ingrossamento dei linfonodi (*linfoadenopatia*) o della milza (*splenomegalia*). La linfoadenopatia è un reperto clinico piuttosto comune nel corso di una visita medica generale, mentre la splenomegalia palpabile lo è meno.

LINFOADENOPATIA

La linfoadenopatia può essere un reperto casuale in pazienti visitati per motivi diversi o può essere un segno o sintomo di esordio della malattia del paziente. Alla fine della visita il medico deve decidere se la linfoadenopatia rappresenta un reperto normale o richiede ulteriori indagini, fino ad arrivare alla biopsia. Linfonodi sottomandibolari morbidi e piatti (con dimensioni inferiori a 1 cm) sono spesso palpabili in bambini sani e negli adulti giovani; negli adulti sani possono essere palpabili linfonodi inguinali con dimensioni fino a 2 cm, da ritenersi un reperto normale. Ulteriori accertamenti relativi a questi linfonodi non sono giustificati. Al contrario, se il medico ritiene che il linfonodo o i linfonodi presentino anomalie, è necessario procedere alla ricerca di una diagnosi più precisa.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Linfoadenopatia

La linfoadenopatia può essere una manifestazione primitiva o secondaria di numerose malattie, come mostrato nella tabella 60-1. Molte di queste malattie sono causa infrequente di linfoadenopatia. In un ambito di pratica medica generale, in più dei due terzi dei pazienti con linfoadenopatie si riscontrano cause aspecifiche o malattie delle alte vie respiratorie (virali o batteriche) e meno dell'1% si rivela affetto da una patologia maligna. In uno studio è stato riportato che nell'84% dei pazienti inviati a un consulto specialistico per valutazione di una linfadenopatia è stata formulata una diagnosi "benigna". Il restante 16% aveva una patologia maligna (linfoma o adenocarcinoma metastatico). Il 63% dei pazienti con linfoadenopatia benigna presentava un'eziologia aspecifica o reattiva (non è stato rilevato alcun agente causale); nei rimanenti fu dimostrata una causa specifica, più comunemente rappresentata da mononucleosi infettiva, toxoplasmosi o tubercolosi. Ne consegue che la maggioranza dei pazienti con linfoadenopatia presenta un'eziologia non specifica che richiede pochi accertamenti diagnostici.

VALUTAZIONE CLINICA Il medico sarà aiutato nella ricerca di una spiegazione della linfoadenopatia da un'attenta storia clinica, dall'esame obiettivo, da indagini di laboratorio selezionate e, forse, da una biopsia linfonodale chirurgica.

L'*anamnesi clinica* dovrebbe rivelare il momento in cui la linfoadenopatia è comparsa. Devono essere ricercati sintomi come flogosi crofaringea, tosse, febbre, sudorazione notturna, affaticamento, calo ponderale, perdita di peso o dolore nella sede linfonodale. L'età del paziente, il sesso, l'occupazione, l'esposizione ad animali domestici, il comportamento sessuale e l'uso di farmaci come fenitoina (difenilidantoina) sono importanti elementi dell'anamnesi. Per esempio, bambini e giovani adulti presentano normalmente disturbi benigni, come infezioni virali o batteriche delle vie aeree superiori, mononucleosi infettiva, toxoplasmosi e, in alcuni Paesi, tubercolosi, che sono responsabili della linfoadenopatia osservata. Al contrario, dopo i 50 anni d'età l'incidenza di malattie maligne aumenta e i disturbi benigni diminuiscono.

L'*esame obiettivo* può fornire utili indizi, come l'estensione della linfoadenopatia (localizzata o generalizzata), le dimensioni dei linfonodi, la loro consistenza, la presenza o assenza di dolorabilità alla palpazione, segni di infiammazione sulla cute sovrastante, lesioni cutanee e splenomegalia. Uno scrupoloso esame di orecchie, naso e gola è indicato nei pazienti con adenopatia cervicale e uso di tabacco all'anamnesi. Adenopatie localizzate o regionali implicano il coinvolgimento di una singola area anatomica. Le linfoadenopatie generalizzate sono definite dal coinvolgimento di tre o più aree linfonodali non contigue. Molte delle cause possibili di linfoadenopatia (Tab. 60-1) possono produrre un'adenopatia localizzata *oppure* generalizzata, pertanto questa distinzione è di utilità limitata nella diagnosi differenziale. Tuttavia, la linfoadenopatia generalizzata è frequentemente associata a malattie non maligne come la mononucleosi infettiva (da virus di Epstein-Barr o da citomegalovirus), la toxoplasmosi, la sindrome da immunodeficienza acquisita, altre infezioni virali, il lupus eritematoso sistemico e la connettivite mista. Anche le leucemie linfatiche acute o croniche e i linfomi maligni causano un'adenopatia generalizzata negli adulti.

Il sito di un'adenopatia localizzata o distrettuale può fornire un utile indizio circa la causa. L'adenopatia occipitale spesso riflette un'infezione del cuoio capelluto; l'adenopatia preauricolare accompagna infezioni congiuntivali o la malattia da graffio di gatto. La sede più frequente di adenopatia distrettuale è il collo e la maggior parte delle cause è benigna, come infezioni delle vie aeree superiori, lesioni orali e dentali, mononucleosi infettiva e altre malattie virali. Le cause maligne più importanti comprendono carcinomi metastatici con origine primitiva dalla testa o dal collo, dalla mammella, dal polmone o dalla tiroide. Una linfoadenomegalia sovraclaveare e scalenica è sempre anomala. Poiché questi linfonodi drenano regioni del polmone e dello spazio retroperitoneale, ciò può riflettere la presenza di linfomi oppure di altre neoplasie o processi infettivi presenti in queste aree. Il linfonodo di Virchow è un linfonodo sovraclaveare sinistro ingrandito, infiltrato da un carcinoma pri-

TABELLA 60-1 MALATTIE ASSOCIATE A LINFOADENOPATIA

1. Malattie infettive
   a. Virali – sindromi infettive mononucleosiche (da virus di Epstein-Barr e citomegalovirus), epatiti infettive, infezioni da herpes simplex, herpesvirus 6, virus varicella-zoster, rosolia, morbillo, adenovirus, HIV, cheratocongiuntivite epidemica, vaccinazione antivaiolosa, herpesvirus 8
   b. Batteriche – streptococchi, stafilococchi, malattia da graffio di gatto, brucellosi, tularemia, peste, ulcera molle, melioidosi, morva, tubercolosi, infezione micobatterica atipica, sifilide primaria e secondaria, difterite, lebbra
   c. Fungine – istoplasmosi, coccidioidomicosi, paracoccidioidomicosi
   d. Da clamidie – linfogranuloma venereo, tracoma
   e. Parassitarie – toxoplasmosi, leishmaniosi, tripanosomiasi, filariosi
   f. Da rickettsie – tifo delle boscaglie, rickettiosi varicelliforme, febbre Q
2. Malattie immunologiche
   a. Artrite reumatoide
   b. Artrite reumatoide giovanile
   c. Connettivite mista
   d. Lupus eritematoso sistemico
   e. Dermatomiosite
   f. Sindrome di Sjögren
   g. Malattia da siero
   h. Ipersensibilità a farmaci – fenitoina (difenilidantoina), idralazina, allopurinolo, primidone, sali d'oro, carbamazepina ecc.
   i. Linfoadenopatia angioimmunoblastica
   j. Cirrosi biliare primitiva
   k. Malattia del trapianto contro l'ospite
   l. Linfoadenopatia da silicone
   m. Sindrome linfoproliferativa autoimmune
3. Malattie maligne
   a. Ematologiche – linfoma di Hodgkin, linfomi non Hodgkin, leucemia linfoblastica acuta o cronica, leucemia a cellule capellute, istiocitosi maligna, amiloidosi
   b. Metastatiche – da numerose sedi primitive
4. Malattie da accumulo di lipidi – Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, Tangier
5. Malattie endocrine – ipertiroidismo
6. Altri disturbi
   a. Malattia di Castleman (iperplasia linfonodale a follicoli giganti)
   b. Sarcoidosi
   c. Linfoadenite dermatopatica
   d. Granulomatosi linfomatoide
   e. Linfoadenite istiocitica necrotizzante (malattia di Kikuchi)
   f. Istiocitosi dei seni con linfoadenopatia massiva (malattia di Rosai-Dorfman)
   g. Sindrome mucocutanea linfonodale (malattia di Kawasaki)
   h. Istiocitosi X
   i. Febbre mediterranea familiare
   j. Ipertrigliceridemia grave
   k. Trasformazione vascolare dei seni
   l. Pseudotumore infiammatorio del linfonodo
   m. Scompenso cardiaco congestizio

mitivo gastrointestinale. Metastasi ai linfonodi sovraclaveari si hanno inoltre come conseguenza di carcinomi del polmone, della mammella, del testicolo e dell'ovaio. Tubercolosi, sarcoidosi e toxoplasmosi sono cause (non maligne) di adenopatia sovraclaveare. L'adenopatia ascellare è normalmente dovuta a ferite o infezioni localizzate all'arto superiore ipsilaterale. Cause maligne comprendono il melanoma, il linfoma e, nella donna, il carcinoma della mammella. La linfoadenopatia inguinale è usualmente secondaria a infezioni o traumatismi degli arti inferiori e può accompagnarsi a infezioni a trasmissione sessuale come il linfogranuloma venereo, la sifilide primaria, l'herpes genitale o l'ulcera molle. Questi linfonodi possono essere interessati anche da linfomi, metastasi da neoplasie primitive del retto, dei genitali o degli arti inferiori (melanoma).

Le dimensioni e la consistenza del linfonodo o dei linfonodi e la presenza di dolore sono utili parametri nella valutazione del paziente con linfoadenopatia. I linfonodi di superficie inferiore a 1 cm^2 (1 cm x 1 cm o meno) sono quasi sempre di natura aspecifica reattiva e benigna. In un'analisi retrospettiva di giovani pazienti (con età compresa tra 9 e 25 anni) sottoposti a biopsia linfonodale, un diametro massimo maggiore di 2 cm serviva come parametro discriminante per predire se la biopsia avrebbe identificato una malattia maligna o granulomatosa. Un altro studio ha dimostrato che una dimensione linfonodale di 2,25 cm^2 (1,5 x 1,5 cm) rappresentava il migliore valore di soglia per differenziare una linfoadenopatia maligna o granulomatosa da quella per altre cause. I pazienti con uno o più linfonodi maggiori di 1 cm^2 dovrebbero essere mantenuti in osservazione dopo aver escluso la mononucleosi e/o la toxoplasmosi, a meno che vi siano segni o sintomi di una patologia sistemica sottostante.

La consistenza dei linfonodi può essere descritta come morbida, solida, elastica, dura, isolata, "a pacchetto", mobile o fissa. Si riscontra dolorabilità quando la capsula è stirata da una rapida crescita, normalmente secondaria a un processo infiammatorio. Alcune malattie maligne come la leucemia acuta possono produrre un rapido ingrossamento e dolore in sede linfonodale. I linfonodi coinvolti da un linfoma tendono a essere grandi, separati, simmetrici, elastici, solidi, mobili e non dolenti. I linfonodi con metastasi da carcinomi sono spesso duri, non dolenti e immobili a causa della fissazione ai tessuti circostanti. La coesistenza di splenomegalia in un paziente con linfoadenopatia implica la presenza di una malattia sistemica come la mononucleosi infettiva, un linfoma, una leucemia acuta o cronica, il lupus eritematoso sistemico, la sarcoidosi, la toxoplasmosi, la malattia da graffio di gatto e altre malattie ematologiche meno comuni. La storia del paziente dovrebbe fornire una traccia utile riguardo a una sottostante malattia sistemica.

Le presentazioni non superficiali (toracica o addominale) di adenopatia sono normalmente accertate come risultato di un iter diagnostico basato sulla sintomatologia. L'adenopatia toracica può essere evidenziata da una radiografia convenzionale del torace durante l'iter diagnostico relativo a un'adenopatia superficiale. Può essere inoltre rilevata se il paziente accusa tosse o stridore dovuto alla compressione delle vie aeree, disfonia da coinvolgimento del nervo laringeo ricorrente, disfagia da compressione esofagea, o edema del collo, del volto o delle braccia da compressione della vena cava superiore o della vena succlavia. La diagnosi differenziale di un'adenopatia mediastinica o ilare comprende malattie primitive del polmone e malattie sistemiche che caratteristicamente coinvolgono i linfonodi mediastinici o ilari. Nei giovani l'adenopatia mediastinica è associata alla mononucleosi infettiva e alla sarcoidosi. Nelle regioni in cui è endemica, l'istoplasmosi può causare il coinvolgimento monolaterale dei linfonodi paratracheali, così da mimare il linfoma. Anche la tubercolosi può essere causa di adenopatia monolaterale. Nei pazienti anziani la diagnosi differenziale comprende carcinoma primitivo del polmone (specialmente tra i fumatori), linfomi, carcinomi metastatici (soprattutto polmonari), tubercolosi, infezioni fungine e sarcoidosi.

Le linfoadenomegalie intraddominali e retroperitoneali sono spesso maligne. Sebbene la tubercolosi si possa presentare con una linfoadenite mesenterica, queste masse normalmente contengono linfomi o, in uomini giovani, tumori delle cellule germinali.

INDAGINI DI LABORATORIO Le indagini di laboratorio nei pazienti con linfoadenopatia devono essere indirizzate a chiarire l'eziologia sospettata sulla base dell'anamnesi del paziente e dei reperti obiettivi. Uno studio basato sull'esperienza ambulatoriale di medici di famiglia ha valutato 249 giovani pazienti con "linfoadenomegalia non infettiva" o "linfoadenite". È stato appurato che il 51% non era stato sottoposto a indagini di laboratorio. Quando erano state eseguite indagini, le più frequenti erano rappresentate da un esame emocromocitometrico (33%), da una coltura di tampone faringeo (16%), da una radiografia del torace (12%) o da un monotest (10%). Solo in otto pazienti (3%) era stata effettuata una biopsia linfonodale e nella metà dei casi l'esame istologico risultava normale o evidenziava una linfoadenopatia reattiva. L'esame emocromocitometrico completo può fornire dati utili per la diagnosi di leucemia acuta o cronica, mononucleosi da virus di Epstein-Barr o da citomegalovirus, linfoma con componente leucemica, infezioni piogeniche o citopenie immunitarie in malattie come il lupus eritematoso sistemico. Gli studi sierologici possono dimostrare anticorpi specifici contro componenti del virus di Epstein-Barr, del citomegalovirus, del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e di altri virus, di *Toxoplasma gondii*, *Brucella* ecc. Se si sospetta il lupus eritematoso sistemico, sono opportuni i test di ricerca degli anticorpi antinucleo e anti-DNA.

La radiografia del torace è normalmente negativa, ma la presenza di un infiltrato polmonare o di linfoadenopatia mediastinica esige ulteriori indagini in quanto fa ipotizzare la presenza di tubercolosi, istoplasmosi, sarcoidosi, linfoma, neoplasia primitiva del polmone o tumore metastatico.

Molte tecniche di imaging [tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), ecografia color-Doppler] sono state impiegate per differenziare i linfonodi benigni da quelli maligni, soprattutto nei pazienti affetti da tumori della testa e del collo. La TC e la RM hanno un'accuratezza simile (65-90%) nella diagnosi di metastasi ai linfonodi cervicali. L'ecografia è stata impiegata per determinare l'asse lungo (L) e l'asse corto (S, dall'inglese *short*), nonché il rapporto tra i due assi nei linfonodi cervicali. Un rapporto L/S inferiore a 2 ha una sensibilità e una specificità del 95% nel distinguere i linfonodi benigni e maligni nei pazienti con tumori della testa e del collo. Questo rapporto ha specificità e sensibilità maggiori della palpazione o della misurazione di uno solo degli assi, sia quello lungo sia quello corto.

Le indicazioni alla biopsia linfonodale non sono univoche, ma essa rappresenta un prezioso strumento diagnostico. La decisione di effettuare la biopsia può essere presa all'inizio della valutazione del paziente o differita fino a due settimane. Una biopsia immediata dovrebbe essere effettuata se la storia del paziente e i reperti obiettivi orientano verso una malattia maligna. A questo proposito si possono ricordare un linfonodo cervicale solitario, duro, non dolente, in un paziente anziano fumatore cronico; le adenopatie sopraclaveari; l'adenopatia solitaria o generalizzata di consistenza aumentata e mobile, indicativa di linfoma. Se si sospetta un carcinoma primitivo della testa o del collo come causa di un linfonodo solitario duro cervicale, deve essere eseguito un accurato esame di orecchie, naso e gola. Qualsiasi lesione della mucosa che fa sospettare un processo neoplastico primitivo dovrebbe essere biopsiata per prima. Se non è rilevabile alcuna lesione della mucosa, va eseguita una biopsia chirurgica di tutto il linfonodo. L'agoaspirato non dovrebbe essere eseguito come prima procedura diagnostica; la maggior parte delle diagnosi richiede più tessuto di quello che questa tecnica può fornire e spesso ritarda una diagnosi definitiva. L'agoaspirato dovrebbe essere riservato ai noduli tiroidei e per la conferma di recidiva in pazienti di cui si conosce già la diagnosi primitiva. Se il medico è incerto se procedere o meno alla biopsia, dovrebbe essere di aiuto il consulto con un ematologo o un oncologo. Nell'ambito della medicina generale, meno del 5% dei pazienti con linfoadenopatia richiede una biopsia. Questa percentuale è considerevolmente più alta nelle pratiche specialistiche, cioè in ematologia, oncologia e otorinolaringoiatria.

Due gruppi di ricerca hanno elaborato algoritmi in grado, a loro dire, di identificare più precisamente quei pazienti con linfoadenopatia che dovrebbero sottoporsi a biopsia. Entrambi gli studi erano basati su analisi retrospettive riferite a pratiche specialistiche. Il primo studio coinvolgeva pazienti dai 9 ai 25 anni sottoposti a biopsia linfonodale. Erano identificate tre variabili che fornivano indicazioni su quali giovani pazienti con linfoadenopatia periferica dovevano essere sottoposti a biopsia; un linfonodo con diametro superiore a 2 cm e una radiografia del torace con reperti anomali avevano un valore predittivo positivo, mentre la coesistenza di sintomi a carico di orecchie, naso e gola avevano un valore predittivo negativo. Nel secondo studio sono stati valutati, in un'unità di ematologia, 220 pazienti con linfoadenopatia, identificando 5 variabili [dimensioni dei linfonodi, sede

(sovraclaveare o non sovraclaveare), età (>40 anni o <40 anni), consistenza (dura o elastica) e dolorabilità] successivamente utilizzate in un modello matematico per identificare i pazienti candidabili a biopsia. Un valore predittivo positivo è stato riscontrato per l'età >40 anni, la sede sovraclaveare, la superficie >2,25 cm^2, la consistenza dura e l'assenza di dolore o dolorabilità. Un valore predittivo negativo è stato invece rilevato per l'età <40 anni, la superficie <1 cm^2, la consistenza elastica e la dolenzia o dolorabilità dei linfonodi. Il 99% dei pazienti per i quali vi era indicazione alla biopsia è stato correttamente identificato dal modello. Dal momento che entrambi gli studi erano basati su analisi retrospettive e uno era limitato a giovani pazienti, non si sa quale utilità potrebbero avere questi modelli quando applicati nell'ambito della medicina generale.

Molti pazienti con linfoadenopatia non necessitano di una biopsia e almeno la metà non richiede indagini di laboratorio. Se l'anamnesi del paziente e l'esame obiettivo indicano una causa benigna di linfoadenopatia, si può ricorrere a un attento follow-up con intervallo variabile da 2 a 4 settimane. Il paziente dovrebbe essere istruito a tornare per una rivalutazione qualora il linfonodo o i linfonodi aumentassero di dimensioni. Gli antibiotici non sono indicati in caso di linfoadenopatia, a meno che non vi siano segni di infezione batterica. I glucocorticoidi non dovrebbero essere impiegati per trattare la linfoadenopatia poiché il loro effetto linfocitolitico rende difficile la diagnosi di alcune malattie (linfoma, leucemia, malattia di Castleman) e per la loro tendenza a ritardare la guarigione o ad attivare infezioni sottostanti. Un'eccezione a questa affermazione è l'ostruzione faringea, pericolosa per la vita, dovuta a tumefazione del tessuto linfatico dell'anello del Waldeyer, che si osserva occasionalmente in corso di mononucleosi infettiva.

SPLENOMEGALIA

STRUTTURA E FUNZIONE DELLA MILZA

La milza è un organo reticoloendoteliale che ha la sua origine embriologica nel mesogastrio dorsale intorno alla quinta settimana di gestazione. Deriva da una serie di "collicoli", migra fino a raggiungere la normale posizione che si ha in età adulta (quadrante addominale superiore sinistro) e si fissa allo stomaco attraverso il legamento gastrolienale e al rene attraverso il legamento lienorenale. Quando i collicoli da cui origina non riescono a unirsi in una singola massa tissutale, possono svilupparsi milze accessorie, presenti nel 20% degli individui. La funzione della milza è stata a lungo sfuggente. Galeno riteneva che fosse la sorgente della "bile nera" o melanconia; la parola *ipocondria* (letteralmente, "sotto le coste") e il detto idiomatico anglosassone "dar sfogo alla propria milza" attestano come si credesse che questo organo avesse un'importante influenza sulla psiche e sulle emozioni. Nell'uomo, i suoi normali ruoli fisiologici sembrano essere i seguenti:

1. Controllo e mantenimento della qualità dei globuli rossi, nella polpa rossa attraverso la rimozione degli eritrociti invecchiati o difettosi. La milza realizza questa funzione attraverso un'organizzazione peculiare del suo parenchima e della sua vascolarizzazione (Fig. 60-1).
2. Sintesi di anticorpi nella polpa bianca.
3. Rimozione dalla circolazione di batteri rivestiti di anticorpi e di cellule del sangue rivestite di anticorpi.

Un incremento in queste normali funzioni può risultare in splenomegalia.

La milza è composta dalla *polpa rossa* e dalla *polpa bianca*, che sono termini utilizzati da Malpighi per riferirsi ai seni ripieni di eritrociti e ai cordoni di cellule reticoloendoteliali e ai follicoli linfatici bianchi organizzati all'interno della polpa rossa. La milza è inserita nella circolazione portale. La ragione è sconosciuta, ma ciò può essere dovuto al fatto che una pressione più bassa permette un flusso meno rapido e riduce il danno agli eritrociti normali. Il sangue scorre nella milza con un flusso di circa 150 ml/min attraverso l'arteria splenica che alla fine si ramifica nelle arteriole centrali. Una parte del sangue procede dalle arteriole ai capillari e poi alle vene spleniche e fuori della milza, mentre la maggior parte si dirige dalle arteriole centrali ai seni rivestiti di macrofagi e ai cordoni. Il sangue che penetra nei seni rientra nella circolazione attraverso le venule spleniche, mentre quello che penetra nei cordoni è soggetto a un'"ispezione". Per poter tornare in circolo, le cellule ematiche che giungono nei cordoni devono introdursi forzatamente nelle fessure che si aprono nel rivestimento dei cordoni, entrando nei sinusoidi che conducono alle venule. Gli eritrociti vecchi e danneggiati sono meno deformabili e sono trattenuti nei cordoni, dove vengono distrutti e i loro componenti riciclati. Corpi inclusi nei globuli rossi, come parassiti (Cap. 203 ed **e18**), residui nucleari (corpi di Howell-Jolly, Fig. 58-6) o emoglobina denaturata (corpi di Heinz) vengono asportati durante il passaggio attraverso le fenestrature, in un processo definito *pitting*. La rimozione delle cellule morte o danneggiate e il *pitting* delle cellule con inclusioni sembrano avvenire senza un significativo rallentamento, dal momento che il transito del sangue attraverso la milza è solo leggermente più lento che in altri organi.

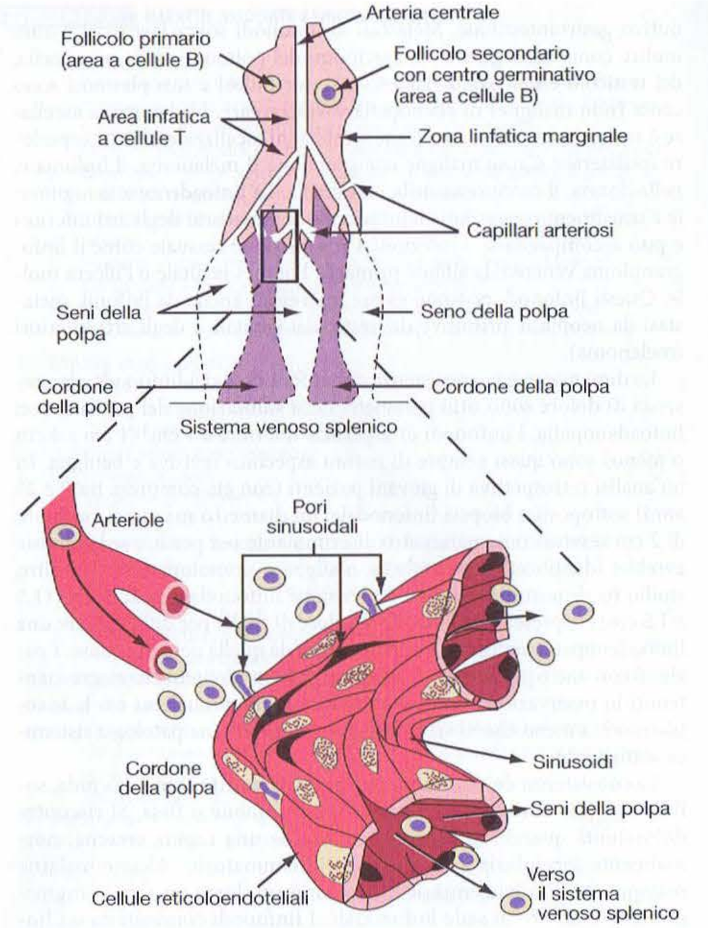


FIGURA 60-1 Struttura schematica della milza. La milza è costituita da molte unità di polpa rossa e polpa bianca localizzate intorno a piccole diramazioni dell'arteria splenica, dette *arterie centrali*. La polpa bianca è di natura linfatica e contiene follicoli con cellule B, una zona marginale intorno al follicolo e aree ricche di cellule T che rivestono le arteriole. Le aree di polpa rossa comprendono i seni e i cordoni della polpa. I cordoni sono vicoli ciechi. Per ritornare in circolo, i globuli rossi devono attraversare minuscole aperture nel rivestimento sinusoidale. Globuli rossi rigidi, danneggiati o vecchi non riescono a entrare nei seni. (*Da:* CA Janeway et al., *Immunobiology*, 5th ed., New York, Garland, 2001 [*immagine superiore della figura*]; RS Hillmann, KA Ault, *Hematology in Clinical Practice*, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 2005 [*immagine inferiore della figura*].)

La milza è inoltre in grado di assistere l'ospite nell'adattamento a un ambiente ostile, svolgendo almeno tre funzioni: 1) eliminazione di batteri e particelle dal sangue; 2) generazione della risposta immunitaria a determinati patogeni; 3) produzione di componenti cellulari del sangue in circostanze in cui il midollo è incapace di far fronte alle richieste (cioè emopoiesi extramidollare). L'ultima forma di adattamento è una ripresa della funzione emopoietica che la milza svolge durante la gestazione. In alcuni animali la milza adempie anche a un ruolo di adattamento vascolare allo stress, poiché immagazzina globuli rossi (spesso concentrati a valori di ematocrito più alti della norma) in circostanze normali e si contrae sotto l'influenza di stimoli β-adrenergici fornendo all'animale una sorta di autotrasfusione e migliorando la capacità di trasporto dell'ossigeno. Tuttavia, nell'uomo la milza normale non sequestra o immagazzina i globuli rossi e non si contrae in risposta a stimoli del sistema nervoso simpatico. La milza umana in condizioni normali contiene approssimativamente un terzo del numero totale di pia-

strine e un significativo numero di neutrofili marginati: queste cellule sequestrate sono disponibili quando risultano necessarie per reagire a un'emorragia o a un'infezione.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Splenomegalia

VALUTAZIONE CLINICA I più comuni *sintomi* prodotti da malattie che coinvolgono la milza sono il dolore e una sensazione gravativa a livello del quadrante addominale superiore sinistro. Una splenomegalia massiva può causare senso di sazietà precoce. Il dolore può derivare da rapido ingrandimento con stiramento della capsula, infarto o infiammazione della capsula. Per molti anni si è creduto che l'infarto splenico fosse silente, e ciò è talvolta corretto. Comunque, Soma Weiss, nel suo classico lavoro del 1942 basato su auto-osservazioni condotte da uno studente di medicina di Harvard sul decorso clinico dell'endocardite batterica subacuta, documentava che un forte dolore al quadrante superiore sinistro e un dolore toracico di tipo pleurico possono accompagnare un'occlusione tromboembolica del flusso sanguigno splenico. L'occlusione vascolare, con infarto e dolore, è comunemente osservata nei bambini con crisi falciformi. La rottura della milza, sia per trauma sia per malattia infiltrativa responsabile di rottura della capsula, può comportare emorragia intraperitoneale, shock e morte. La rottura in sé può essere anche indolore.

Una milza palpabile è il *segno obiettivo* principale di malattie che colpiscono la milza e indica un aumento di volume dell'organo. La milza normale pesa meno di 250 g, va incontro a una riduzione delle dimensioni con l'età, normalmente è contenuta per intero nella gabbia toracica, ha un diametro cefalocaudale di 13 cm misurato all'ecografia e una lunghezza massima di 12 cm e/o larghezza massima di 7 cm misurata alla scintigrafia con radionuclidi e non è normalmente palpabile. Tuttavia, una milza palpabile è stata riscontrata nel 3% di 2200 giovani studenti di sesso maschile asintomatici. Il follow-up a 3 anni ha evidenziato che il 30% di questi studenti aveva ancora una milza palpabile senza un qualsiasi aumento di prevalenza di malattia. Nel follow-up a 10 anni non si rilevava alcun segno di neoplasia linfatica. Inoltre, in alcuni Paesi tropicali (per es., Nuova Guinea) l'incidenza di splenomegalia può raggiungere il 60%. Così, la presenza di una milza palpabile non equivale sempre alla presenza di malattia. Anche quando la malattia è presente, la splenomegalia può non riflettere la malattia primitiva, ma piuttosto una reazione a essa. Per esempio, nei pazienti con linfoma di Hodgkin solo due terzi delle milze palpabili dimostrano un coinvolgimento di parte della neoplasia.

L'esame obiettivo della milza utilizza principalmente le tecniche di palpazione e percussione. L'ispezione può rilevare una rotondità del quadrante superiore sinistro che scende durante l'inspirazione, un reperto associato a estremo ingrandimento della milza. All'auscultazione si può rilevare un fruscio venoso o uno sfregamento.

La *palpazione* può essere compiuta bimanualmente, mediante ballottamento, oppure da sopra (manovra di Middleton). Per effettuare la palpazione bimanuale, che è attendibile almeno quanto le altre tecniche, il paziente deve giacere supino con le ginocchia flesse. La mano sinistra dell'esaminatore è posta sulla parte più bassa della gabbia toracica e tira la cute verso il margine costale, permettendo alla punta delle dita della mano destra di palpare l'estremità della milza che scende mentre il paziente inspira lentamente e profondamente. La palpazione è iniziata con la mano destra nel quadrante addominale inferiore sinistro, con movimento graduale a salire verso il margine costale sinistro, identificando quindi il margine inferiore di una milza anche notevolmente ingrandita. Quando l'estremità della milza viene percepita, il reperto viene misurato come distanza in centimetri dal margine costale di sinistra, in un punto un po' arbitrario posto a 10-15 cm dalla metà della linea ombelico-giunzione xifosternale. Per altri esaminatori è così possibile comparare i reperti oppure per il primo esaminatore determinare variazioni delle dimensioni nel corso del tempo. La palpazione bimanuale con il paziente in decubito laterale non aggiunge informazioni all'esame in posizione supina.

La *percussione* dell'ottusità splenica è compiuta con una delle tre tecniche sotto indicate, descritte rispettivamente da Nixon, Castell e Barkun:

1. *Metodo di Nixon*: il paziente è disteso sul lato destro, così che la milza rimane sopra il colon e lo stomaco. La percussione inizia al livello più basso dell'area di fonesi polmonare sulla linea ascellare posteriore e procede diagonalmente lungo una linea perpendicolare diretta verso il margine costale medioanteriore. Il bordo superiore dell'ottusità si trova normalmente 6-8 cm sopra il margine costale. Un'ottusità maggiore di 8 cm in un adulto indica presumibilmente una splenomegalia.
2. *Metodo di Castell*: con il paziente in posizione supina, la percussione a livello dello spazio intercostale più basso sulla linea ascellare anteriore (ottavo o nono spazio) produce suono chiaro se la milza è di dimensioni normali. Ciò è vero durante l'espirazione o la massima inspirazione. La presenza di ottusità percussoria in massima inspirazione suggerisce una splenomegalia.
3. *Percussione dello spazio semilunare di Traube*: i bordi dello spazio di Traube sono la sesta costa superiormente, la linea ascellare media a sinistra lateralmente e il margine costale sinistro inferiormente. Il paziente assume una posizione supina con il braccio sinistro leggermente abdotto. Durante la respirazione normale, questo spazio è percosso dal margine mediale al margine laterale, producendo un suono chiaro. Un suono ottuso indica una splenomegalia.

Studi che hanno confrontato i metodi di percussione e palpazione con l'ecografia o la scintigrafia convenzionale hanno indicato una sensibilità dal 56-71% per la palpazione e del 59-82% per la percussione. La riproducibilità tra gli esaminatori è migliore per la palpazione che per la percussione. Ambedue le tecniche sono meno attendibili nei pazienti obesi o in quelli che hanno appena consumato un pasto. Perciò, le tecniche di esame obiettivo mediante percussione e palpazione sono, nella migliore delle ipotesi, imprecise. È stato proposto che l'esaminatore esegua dapprima la percussione e, se questa è positiva, proceda poi alla palpazione; se la milza è palpabile, allora si può essere ragionevolmente certi della presenza di splenomegalia. Tuttavia, non tutte le masse del quadrante superiore sinistro sono dovute ad aumenti di dimensioni della milza: tumori gastrici o del colon e cisti o tumori renali o pancreatici possono simulare una splenomegalia.

La presenza di un ingrandimento splenico può essere più precisamente determinata, se necessario, attraverso una scintigrafia epatosplenica con radionuclidi, la TC, la RM o l'ecografia. L'ultima tecnica è la procedura attualmente di scelta per la valutazione di routine della grandezza della milza (reperto normale costituito da un diametro massimo rostrocaudale di 13 cm), poiché ha un'alta sensibilità e specificità ed è sicura, non invasiva, veloce, eseguibile con apparecchiatura mobile e a basso costo. Le scintigrafie sono accurate, sensibili e attendibili ma costose, richiedono un tempo maggiore per l'elaborazione dei dati e utilizzano apparecchiature non mobili. Offrono il vantaggio di rilevare la presenza di tessuto accessorio splenico. La TC e la RM forniscono un'accurata determinazione della grandezza della milza, ma le apparecchiature non sono mobili e tali procedure sono costose. La RM sembra non offrire vantaggi rispetto alla TC. Cambiamenti della struttura della milza dovuti a processi espansivi, infarti, infiltrati disomogenei e cisti sono più facilmente valutati con la TC, la RM e l'ecografia. Nessuna di queste tecniche è veramente attendibile nella determinazione di un'infiltrazione diffusa (per es., linfoma di Hodgkin).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE Molte delle malattie associate a splenomegalia sono elencate nella tabella 60-2. Esse sono state raggruppate tenendo conto del presunto meccanismo di base responsabile dell'aumento di dimensioni dell'organo:

1. Iperplasia o ipertrofia correlata a una particolare funzione splenica, come l'iperplasia reticoloendoteliale (ipertrofia da carico) in malattie come le sindromi sferocitosica e talassemica che richiedono la rimozione di un gran numero di globuli rossi difettosi; iperplasia immunitaria in risposta a infezioni sistemiche (mononucleosi infettiva, endocardite batterica subacuta) o a malattie immunologiche (trombocitopenia immunitaria, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Felty).
2. Congestione passiva dovuta alla diminuzione dell'efflusso sanguigno dalla milza in condizioni che producono ipertensione portale (cirrosi, sindrome di Budd-Chiari, insufficienza cardiaca congestizia).
3. Malattie infiltrative della milza (linfomi, carcinomi metastatici, amiloidosi, malattia di Gaucher, disturbi mieloproliferativi con emopoiesi extramidollare).

TABELLA 60-2 MALATTIE ASSOCIATE A SPLENOMEGALIA CLASSIFICATE IN BASE AL MECCANISMO PATOGENETICO

Ingrandimento dovuto ad aumentata richiesta di funzione splenica

Iperplasia del sistema reticoloendoteliale (da rimozione di eritrociti difettosi)
- Sferocitosi
- Anemia falciforme in stadio iniziale
- Ovalocitosi
- Talassemia major
- Emoglobinopatie
- Emoglobinuria parossistica notturna
- Anemia perniciosa

Iperplasia immunitaria
- Risposta a infezioni (virali, batteriche, fungine, parassitarie)
  - Mononucleosi infettiva
  - AIDS
  - Epatite virale
  - Infezione da citomegalovirus
  - Endocardite batterica subacuta
  - Setticemia batterica
  - Sifilide congenita
  - Ascesso splenico
  - Tubercolosi
  - Istoplasmosi
  - Malaria
  - Leishmaniosi
  - Tripanosomiasi
  - Ehrlichiosi
- Immunoregolazione alterata
  - Artrite reumatoide (sindrome di Felty)
  - Lupus eritematoso sistemico
  - Collagenopatie vascolari
  - Malattia da siero
  - Anemie emolitiche immunomediate
  - Trombocitopenie immunomediate
  - Neutropenie immunomediate
  - Reazioni da farmaci
  - Linfoadenopatia angioimmunoblastica
  - Sarcoidosi
  - Tireotossicosi (ipertrofia linfatica benigna)
  - Terapia con interleuchina-2

Emopoiesi extramidollare
- Mielofibrosi
- Danno midollare da tossine, radiazioni, stronzio
- Infiltrazione midollare da tumori, leucemie, malattia di Gaucher

Ingrandimento dovuto ad anomalo flusso splenico o portale

- Cirrosi
- Ostruzione della vena epatica
- Ostruzione della vena porta intraepatica o extraepatica
- Trasformazione cavernosa della vena porta
- Ostruzione della vena splenica
- Aneurisma dell'arteria splenica
- Schistosomiasi epatica
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Echinococcosi epatica
- Ipertensione portale (qualunque causa che comprenda le condizioni sopra riportate): "malattia di Banti"

Infiltrazione splenica

Depositi intracellulari o extracellulari
- Amiloidosi
- Malattia di Gaucher
- Malattia di Niemann-Pick
- Malattia di Tangier
- Sindrome di Hurler e altre mucopolisaccaridosi
- Iperlipidemie

Infiltrazioni benigne e maligne
- Leucemie (acute, croniche, linfatiche, mieloidi, monocitiche)
- Linfomi
- Linfoma di Hodgkin
- Sindromi mieloproliferative (per es., policitemia vera, trombocitosi essenziale)
- Angiosarcomi
- Tumori metastatici (il melanoma è il più comune)
- Granuloma eosinofilo
- Istiocitosi X
- Amartomi
- Emangiomi, fibromi, linfangiomi
- Cisti spleniche

Eziologia sconosciuta
- Splenomegalia idiopatica
- Berilliosi
- Anemia sideropenica

Le alternative che entrano in diagnosi differenziale sono molto meno numerose quando la milza è "massivamente ingrandita", quando cioè è palpabile più di 8 cm sotto il margine costale sinistro oppure il suo peso dopo drenaggio è superiore a 1000 g (Tab. 60-3). La maggior parte dei pazienti con milza massivamente ingrandita risulta affetta da linfoma non Hodgkin, da leucemia linfatica cronica, da leucemia a cellule capellute, da leucemia mieloide cronica, da mielofibrosi con metaplasia mieloide o da policitemia vera.

INDAGINI DI LABORATORIO Le principali anomalie di laboratorio che accompagnano la splenomegalia sono determinate dalla sottostante alterazione sistemica. La conta eritrocitaria può essere normale, ridotta (sindromi talassemiche maggiori, lupus eritematoso sistemico, cirrosi con ipertensione portale) o aumentata (policitemia vera). La conta granulocitaria può essere normale, ridotta (sindrome di Felty, splenomegalia congestizia, leucemie) o aumentata (infezioni o malattie infiammatorie, malattie mieloproliferative). Allo stesso modo, la conta piastrinica può essere normale, ridotta (quando vi è un accresciuto sequestro o distruzione di piastrine in una milza ingrandita, come per esempio nella splenomegalia congestizia, nella malattia di Gaucher e nella trombocitopenia immunitaria) o aumentata (nelle malattie mieloproliferative come la policitemia vera).

L'esame emocromocitometrico può evidenziare citopenia a carico di uno o più tipi di cellule ematiche, referto che dovrebbe indicare una condizione di *ipersplenismo.* Questa condizione è caratterizzata da splenomegalia, citopenia, midollo osseo normale o iperplasico e da risposta alla splenectomia. L'ultima caratteristica è meno facilmente definibile perché la correzione delle citopenie, soprattutto della granulocitopenia talvolta non si mantiene dopo splenectomia. Le citopenie derivano dall'aumentata distruzione di elementi cellulari secondaria al rallentamento del flusso di sangue attraverso i cordoni ingrossati e congesti (splenomegalia congestizia) o a meccanismi immunitari. Nell'ipersplenismo i differenti tipi cellulari hanno usualmente una normale morfologia allo striscio di sangue periferico, sebbene i globuli rossi possano apparire sferocitici a causa della perdita di superficie durante il loro transito prolungato attraverso una milza ingrandita. L'aumentata produzione midollare di globuli rossi dovrebbe tradursi in un aumento dell'indice di produzione reticolocitaria, sebbene il valore possa essere minore di quello atteso a causa dell'aumentato sequestro dei reticolociti nella milza.

La necessità di ulteriori indagini di laboratorio è dettata dalla diagnosi differenziale della patologia sottostante, di cui la splenomegalia è soltanto una manifestazione.

TABELLA 60-3 MALATTIE ASSOCIATE A SPLENOMEGALIA MASSIVA[a]

Leucemia mieloide cronica	Malattia di Gaucher
Linfomi	Leucemia linfocitica cronica
Leucemia a cellule capellute	Sarcoidosi
Mielofibrosi con metaplasia mieloide	Anemia emolitica autoimmune
Policitemia vera	Emangiomatosi splenica diffusa

[a] La milza si estende per più di 8 cm al di sotto del margine costale sinistro e/o pesa più di 1000 g.

SPLENECTOMIA

La splenectomia è raramente eseguita per scopi diagnostici, soprattutto in assenza di una malattia clinicamente evidente o di altre indagini diagnostiche che indichino una sottostante patologia. Più spesso la splenectomia viene eseguita per il controllo dei sintomi nei pazienti con splenomegalia massiva, per il controllo della malattia nei pazienti con leucemia a cellule capellute o leucemia prolinfocitica, per il controllo dell'emorragia nei pazienti con rottura traumatica della milza e per la correzione delle citopenie nei pazienti con ipersplenismo o distruzione immuno-mediata di uno o più elementi cellulari del sangue. La splenectomia è necessaria per la stadiazione di routine del linfoma di Hodgkin solo nei pazienti con malattia allo stadio clinico I o II in cui la radioterapia sia prevista come unico trattamento. La stadiazione non invasiva della milza nel linfoma di Hodgkin non è una base sufficientemente attendibile per prendere decisioni circa il trattamento, poiché un terzo delle milze di normali dimensioni risulta interessato dal linfoma di Hodgkin, mentre un terzo delle milze ingrandite risulta libero dalla malattia. Sebbene sia stato chiaramente dimostrato che la splenectomia nella leucemia mieloide cronica non ha effetti sulla storia naturale della malattia, la rimozione di un'imponente milza associata a questa malattia rende i pazienti significativamente più tranquilli e semplifica la gestione del trattamento attraverso una significativa riduzione delle richieste di trasfusione. La splenectomia è un trattamento efficace per due tipi di leucemie croniche a cellule B, la leucemia a cellule capellute e la leucemia prolinfocitica, nonché per il linfoma della zona marginale splenica (estremamente raro). La splenectomia effettuata nel corso di queste malattie è associata a una notevole regressione tumorale nel midollo osseo e in altri siti di malattia. Analoghe regressioni di malattie sistemiche sono state notate dopo irradiazione splenica in alcuni tipi di tumori linfoidi, specialmente la leucemia linfocitica cronica. Questo fenomeno è stato definito *effetto abscopal.* Tali risposte sistemiche del tumore alla terapia locale diretta alla milza fanno ipotizzare che vi siano ormoni o fattori

di crescita prodotti dalla milza che agiscono sulla proliferazione delle cellule tumorali, ma questa supposizione non è stata ancora convalidata. La più comune indicazione alla splenectomia è la rottura splenica traumatica o iatrogena. In una parte dei pazienti con rottura splenica la disseminazione peritoneale di frammenti splenici può portare a *splenosi*, una condizione che identifica la presenza di residui multipli di tessuto splenico non connesso alla circolazione portale. Questo tessuto splenico ectopico può causare dolore o ostruzione gastrointestinale, come nell'endometriosi. Un elevato numero di cause ematologiche, immunologiche e congestizie di splenomegalia può portare a una o più citopenie periferiche. Nella maggioranza di questi casi la splenectomia è in grado di correggere le citopenie, soprattutto l'anemia e la piastrinopenia. In ampie coorti di pazienti osservate in due centri specialistici, la splenectomia è stata effettuata a scopo diagnostico nel 10% dei casi, terapeutico nel 44%, nell'ambito dello staging per malattia di Hodgkin nel 20% e, infine, nel 26% dei casi la splenectomia è stata una manovra non prevista in corso di altra procedura. Forse la sola controindicazione alla splenectomia è la presenza di danno midollare, in cui la milza ingrandita è la sola sorgente di tessuto emopoietico.

L'assenza della milza ha un effetto modesto a lungo termine sul profilo ematologico. Nel periodo immediatamente successivo alla splenectomia si possono osservare leucocitosi (fino a 25 000/μl) e trombocitosi (fino a 1 x 10^6/μl), ma entro 2-3 settimane le conte cellulari del sangue e la sopravvivenza di ciascuna linea cellulare ritornano di solito normali. Le manifestazioni croniche di splenectomia sono rappresentate da variazioni delle dimensioni e della forma degli eritrociti (anisocitosi, poichilocitosi) e dalla presenza dei corpi di Howell-Jolly (residui nucleari), corpi di Heinz (emoglobina denaturata), di punteggiatura basofila e di un occasionale eritrocita nucleato nel sangue periferico. Quando queste anomalie eritrocitarie compaiono in un paziente in cui non è stata rimossa la milza, si deve sospettare che un'infiltrazione splenica neoplastica interferisca con le normali funzioni di selezione e *pitting*.

La più grave conseguenza della splenectomia è l'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche, particolarmente da germi provvisti di capsula come *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e alcuni microrganismi Gram-negativi enterici. I pazienti di età inferiore ai 20 anni sono particolarmente suscettibili a gravi sepsi da *S. pneumoniae* e il rischio cumulativo nei pazienti sottoposti a rimozione della milza è di circa il 7% in 10 anni. La percentuale di mortalità per sepsi pneumococcica in pazienti splenectomizzati va dal 50 all'80%. Il 25% circa dei pazienti splenectomizzati svilupperà una grave infezione in qualche periodo della vita. La frequenza è più alta nei primi 3 anni successivi alla splenectomia. Il 15% circa delle infezioni è di tipo polimicrobico e le sedi più comuni sono il polmone, la cute e il sangue. Non sembra esservi un incremento del rischio di infezioni virali nei pazienti splenectomizzati. La suscettibilità alle infezioni batteriche è in relazione con l'incapacità di rimuovere batteri opsonizzati dal torrente sanguigno e con un difetto nella produzione di anticorpi diretti contro antigeni indipendenti dalla funzione dei T linfociti, come i componenti polisaccaridici delle capsule batteriche. Il vaccino antipneumococcico (vaccino polisaccaridico 23-valente) dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti due settimane prima di una splenectomia in elezione. L'Advisory Committee on Immunization Practices raccomanda che anche i pazienti splenectomizzati siano sottoposti alla vaccinazione antipneumococcica con un richiamo dopo 5 anni. L'efficacia di tale procedura non è stata tuttavia dimostrata e la raccomandazione non tiene conto della possibilità che la somministrazione del vaccino possa di fatto abbassare il titolo di anticorpi specifici antipneumococcici. È attualmente disponibile un vaccino antipneumococcico coniugato più efficace (Prevenar, eptavalente) che coinvolge nella risposta i linfociti T Il vaccino contro *Neisseria meningitidis* dovrebbe essere somministrato ai pazienti in cui è stata programmata una splenectomia elettiva. Sebbene per i bambini più grandi e per gli adulti non siano disponibili i dati di efficacia del vaccino contro *Haemophilus influenzae* di tipo b, esso può essere somministrato ai pazienti splenectomizzati.

Ai pazienti splenectomizzati deve essere spiegato che nelle loro condizioni qualsiasi febbre di natura non determinata va considerata un'emergenza medica. Una diagnosi e un trattamento tempestivi possono, nel sospetto di batteriemia, salvare la vita del paziente. La chemioprofilassi di routine con penicillina per os può portare alla comparsa di ceppi farmaco-resistenti e non è pertanto raccomandata.

Oltre a essere caratterizzati da un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche, i pazienti splenectomizzati sono anche più suscettibili alla babesiosi, una malattia parassitaria. I pazienti splenectomizzati devono quindi evitare di recarsi in aree in cui è endemico il parassita *Babesia* (per es., Cape Cod, Massachussetts).

La rimozione chirurgica della milza è una causa ovvia di iposplenismo. I pazienti con anemia falciforme spesso soffrono di autosplenectomia come risultato della distruzione splenica conseguente ai numerosi infarti associati alle crisi di falcizzazione durante l'infanzia. Invece, la presenza di una milza palpabile in un paziente con anemia falciforme dopo l'età di 5 anni suggerisce la coesistenza di un'altra emoglobinopatia, per esempio una talassemia o l'emoglobina C. In aggiunta a ciò, i pazienti sottoposti a irradiazione splenica per una malattia neoplastica o immunitaria sono anche funzionalmente iposplenici. Il termine *iposplenismo* è preferito a quello di *asplenismo* con riferimento alle conseguenze fisiopatologiche della splenectomia, poiché l'asplenia è una rara, specifica e fatale anomalia congenita caratterizzata dal mancato sviluppo del lato sinistro della cavità celomatica (che include l'abbozzo primitivo splenico). I neonati con asplenia sono privi di milza, ma questo è l'ultimo dei loro problemi. L'antimero destro è duplicato a sinistra nel corso dello sviluppo embrionale, così che il fegato è posto dove dovrebbe essere la milza, vi sono due polmoni destri e il cuore comprende due atri destri e due ventricoli destri.

BIBLIOGRAFIA

BARKUN AN et al: The bedside assessment of splenic enlargement. Am J Med 91:512, 1991

GRAVES SA et al: Does this patient have splenomegaly? JAMA 270:2218, 1993

KRAUS MD et al: The spleen as a diagnostic specimen: A review of ten years' experience at two tertiary care institutions. Cancer 91:2001, 2001

MCINTYRE OR, EBAUGH FG JR: Palpable spleens: Ten year follow-up. Ann Intern Med 90:130, 1979

PANGALIS GA et al: Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 20:570, 1993

Recommended Adult Immunization Schedule—United States, October 2005–September 2006. MMWR 54(40):Q1, 2005

WILLIAMSON HA JR: Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 240 cases. J Fam Pract 20:449, 1985

61 Alterazioni dei granulociti e dei monociti

Steven M. Holland, John I. Gallin

I leucociti sono i componenti cellulari principali della risposta infiammatoria e di quella immunitaria e comprendono neutrofili, linfociti T e B, cellule natural killer (NK), monociti, eosinofili e basofili. A queste cellule sono state attribuite funzioni specifiche, come la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B o la distruzione dei batteri da parte dei neutrofili, ma in nessuna singola malattia infettiva è stato completamente chiarito l'esatto ruolo di ciascun tipo cellulare; così, di fronte all'opinione classica che attribuisce ai neutrofili un ruolo decisivo nella difesa dell'ospite dai batteri, queste cellule potrebbero rivestire un ruolo importante anche nelle infezioni virali.

Il sangue trasporta i leucociti dal midollo osseo, dove sono prodotti, ai diversi tessuti. Il conteggio normale dei leucociti nel sangue è compreso tra 4,3 e 10,8 x 10^9/l. Di questi, i neutrofili rappresentano dal 45 al 74%, le forme a banda dallo 0 al 4%, i linfociti dal 16 al 45%, i monociti dal 4 al 10%, gli eosinofili dallo 0 al 7% e i basofili dallo 0 al 2%. Si possono osservare cospicue differenze fra individui e gruppi etnici diversi; per esempio, alcuni afroamericani hanno tipicamente valori di leucociti più bassi. Le diverse categorie leucocitarie derivano da una cellula staminale midollare comune. Il 75% circa degli elementi nucleati del midollo osseo è indirizzato a produrre leucociti. La maturazione dei leucociti nel midollo è regolata da diversi fattori noti come fattori stimolanti le colonie e interleuchine (IL). Dal momento che un'alterazione sia qualitativa sia quantitativa dei leucociti è spesso associata a un processo patologico, il nume-

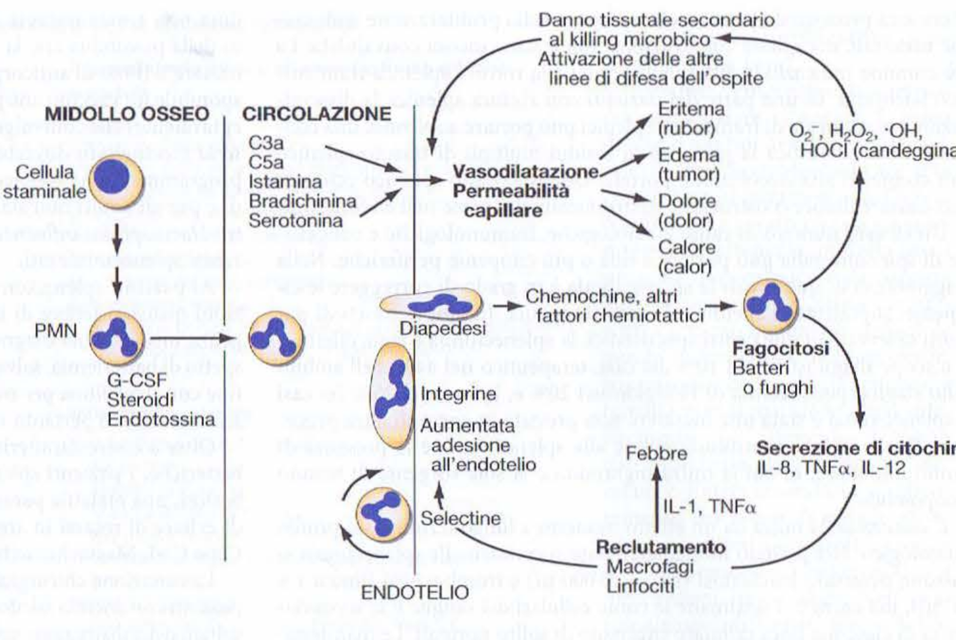


FIGURA 61-1 Schema degli eventi relativi alla produzione dei neutrofili, al reclutamento e all'infiammazione. Sono indicati i quattro segni principali dell'infiammazione (rubor, tumor, dolor, calor), così come le interazioni dei neutrofili con le altre cellule e le citochine. G-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti; IL, interleuchina; PMN, leucociti polimorfonucleati; TNFα, fattore di necrosi tumorale α.

ro totale dei globuli bianchi e la formula leucocitaria possono fornire utili informazioni. In questo capitolo verranno trattati soltanto i neutrofili, i monociti e gli eosinofili. **I linfociti e i basofili saranno descritti rispettivamente nei capitoli 308 e 311.**

NEUTROFILI

MATURAZIONE

I principali eventi della vita dei neutrofili sono schematizzati nella figura 61-1. Nei soggetti umani normali essi vengono prodotti solo nel midollo. Si stima che il numero minimo di cellule staminali necessario per mantenere un'emopoiesi appropriata sia di 400-500. Dagli studi finora effettuati risulta che i monociti e i macrofagi tissutali producono fattori stimolanti le colonie, ormoni richiesti per la crescita di neutrofili e monociti nel midollo osseo. Il sistema emopoietico non solo produce un numero sufficiente di neutrofili (circa $1{,}3 \times 10^{11}$ cellule/die in un soggetto che pesa 80 kg), ma dispone anche di una cospicua riserva midollare che può essere mobilizzata in caso di infezione o infiammazione. Un aumento dei neutrofili periferici è definito *neutrofilia* e se vi sono cellule immature in circolo si parla di *spostamento a sinistra* della formula di Arneth. Quando il numero dei neutrofili in circolo è ridotto, si parla di *neutropenia.*

I neutrofili e i monociti evolvono da cellule staminali pluripotenti sotto l'influenza di citochine e fattori stimolanti le colonie (Fig. 61-2). La fase proliferativa fino al metamielocita richiede circa 1 settimana, mentre quella maturativa da metamielocita al neutrofilo maturo richiede ulteriori 7 giorni. Il mieloblasto è il primo precursore cellulare riconoscibile ed è seguito dal *promielocita*. Il promielocita si sviluppa quando sono prodotti i classici granuli lisosomiali chiamati *granuli primari* o *azzurrofili*. I granuli primari contengono idrolasi, elastasi, mieloperossidasi, catepsina G, proteine cationiche e la proteina battericida/aumentante la permeabilità, importante per l'uccisione dei batteri Gram-negativi. I granuli azzurrofili contengono anche *defensine*, una famiglia di polipeptidi ricchi di cisteina con marcata attività antimicrobica contro batteri, funghi e determinati virus incapsulati. Il promielocita si divide per produrre il *mielocita*, cellula responsabile della sintesi dei *granuli specifici* o *secondari* che contengono componenti unici (specifici) come la lattoferrina, la proteina legante la vitamina B_{12}, componenti di membrana dell'ossidasi di nicotinamide adenin dinucleotide fosfato (*nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate*, NADPH) necessaria per la produzione di perossido di idrogeno, istaminasi e recettori per determinati fattori di chemiotassi e stimolanti l'adesione (CR3), come pure recettori per la laminina, uno dei componenti della membrana basale. Non contenendo idrolasi acide, i granuli secondari non sono classici lisosomi. L'assemblaggio del contenuto dei granuli secondari nel corso della mielopoiesi è controllato dalla CCAAT/*enhancer binding protein*-ε. I componenti dei granuli secondari vengono facilmente rilasciati nello spazio extracellulare e la loro liberazione costituisce un importante fattore nella modulazione della flogosi. Durante gli stadi finali di maturazione non si ha divisione cellulare e la cellula passa allo stadio di metamielocita e quindi a quello di neutrofilo a banda con un nucleo a forma di salsiccia (Fig. 61-3). Con la successiva maturazione della cellula a banda, il nucleo assume una conformazione lobulata. Il nucleo dei neutrofili normalmente contiene fino a 4 segmenti (Fig. 61-4). L'eccessiva segmentazione (più di 5 lobi nucleari) può essere una manifestazione di deficit di folati o di vitamina B_{12} (vedi Fig. 100-4) o della sindrome neutropenica congenita WHIM (verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi, descritta oltre). Nell'anomalia di Pelger-Huët (Fig. 61-5), un raro carattere ereditario dominante benigno, si osserva la presenza di neutrofili che, avendo un caratteristico nucleo bilobato, devono essere distinti dalle forme a banda. Nella

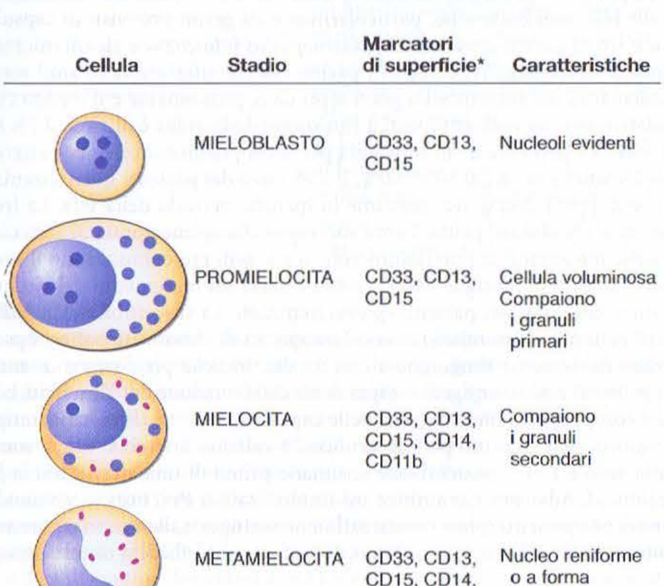


FIGURA 61-2 Rappresentazione schematica degli stadi di maturazione dei neutrofili. I fattori stimolanti le colonie di granulociti (G-CSF) e granulociti-macrofagi (GM-CSF) svolgono un ruolo critico in questo processo. Le caratteristiche cellulari di identificazione e i marcatori specifici presenti sulla superficie cellulare sono elencati per ogni stadio di maturazione.

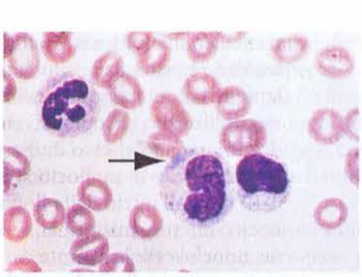


FIGURA 61-3 Neutrofili a banda con corpo di Döhle. Il neutrofilo con un nucleo a forma di salsiccia al centro del campo è una forma a banda. I corpi di Döhle sono aree distinte, granulari, che assumono la colorazione blu, riscontrabili alla periferia del citoplasma del neutrofilo, in corso di infezioni o di altri stati tossici. Essi rappresentano aggregati di reticolo endoplasmatico rugoso.

pseudoanomalia di Pelger-Huët i nuclei bilobati sono una caratteristica acquisita e osservabile in corso di infezioni acute o sindromi mielodisplastiche. Il ruolo fisiologico del normale nucleo multilobato dei neutrofili è sconosciuto, ma è probabile che esso conferisca una notevole capacità di deformazione dei neutrofili durante la migrazione all'interno dei tessuti verso il sito di infiammazione.

In corso di grave infezione batterica acuta è possibile osservare granuli ben evidenti nel citoplasma dei neutrofili, definiti *granulazioni tossiche*, che rappresentano verosimilmente granuli azzurrofili immaturi o ad anomala affinità tintoriale. Durante le infezioni si possono osservare inclusioni citoplasmatiche denominate anche *corpi di Döhle* (Fig. 61-3), che rappresentano probabilmente frammenti di reticolo endoplasmatico ricco di ribosomi. In corso di infezioni batteriche acute si osservano spesso, all'interno dei neutrofili, vacuoli di grandi dimensioni, che corrispondono probabilmente a vacuoli di pinocitosi, cioè di internalizzazione della membrana.

I neutrofili sono eterogenei dal punto di vista delle funzioni. Sono stati sviluppati anticorpi monoclonali che riconoscono solo una sottopopolazione di neutrofili maturi. Il significato dell'eterogeneità funzionale dei neutrofili è sconosciuto.

La morfologia degli eosinofili e dei basofili è illustrata nella figura 61-6.

RILASCIO DAL MIDOLLO E COMPARTIMENTI FUNZIONALI DEL CIRCOLO

Segnali specifici come IL-1, fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor α*, TNFα), fattore stimolante le colonie, frazioni del complemento e chemochine, mobilizzano i leucociti dal midollo osseo e ne promuovono la liberazione nel sangue in forma non attivata. Normalmente il 90% dei neutrofili totali si trova nel midollo, il 2-3% in circolo e il resto a livello dei tessuti (Fig. 61-7).

Il pool circolante è ripartito in due compartimenti dinamici: liberamente circolante e marginato. Il pool liberamente circolante è costituito da circa metà dei neutrofili in condizioni basali ed è composto da cellule presenti nel sangue non in contatto con l'endotelio. I leucociti marginati sono invece in stretto contatto fisico con l'endotelio (Fig. 61-8). Nella circolazione polmonare, dove vi è un esteso letto capillare (circa 1000 capillari per alveolo), la marginazione si verifica in quanto i capillari hanno circa lo stesso diametro di un neutrofilo maturo. Dunque, la fluidità e la deformabilità dei neutrofili sono necessarie per rendere possibile il transito attraverso il letto polmonare. L'aumentata rigidità dei neutrofili e una loro ridotta deformabilità portano a un aumentato intrappolamento e alla marginazione dei neutrofili nel polmone. Al contrario, nelle venule postcapillari sistemiche la marginazione è mediata dall'interazione con specifiche molecole presenti sulla superficie cellulare chiamate *selectine*. Le selectine sono glicoproteine espresse sui neutrofili e sulle cellule endoteliali, oltre che su altre cellule, che causano un'interazione a bassa affinità che si risolve in un "rotolamento" del neutrofilo lungo la superficie endoteliale. La molecola di L-selectina (CD62L) presente sul neutrofilo si lega a proteine glicosilate presenti sulla cellula endoteliale (per es., la molecola di adesione cellulare glicosilazione-dipendente [GlyCAM] 1 e la molecola CD34). Le glicoproteine presenti sui neutrofili, soprattutto la sialil-Lewis^x (Sle^x, CD15s), sono bersagli per il legame di selectine espresse sulle cellule endoteliali (E-selectina [CD62E] e P-selectina [CD62P]) e su altri leucociti. In risposta a uno stimolo chemiotattico proveniente da tessuti danneggiati (per es., il prodotto del complemento C5a, il leucotriene B_4, la citochina IL-8) o da prodotti batterici (per es., la *N*-formilmetionilleucilfenilalanina [f-metleuphe]), aumenta l'adesività dei neutrofili, che si "attaccano" all'endotelio per mezzo delle *integrine*. Le integrine sono glicoproteine leucocitarie in forma di complessi formati da una catena comune β CD18 e, rispettivamente, da CD11a (LFA-1), CD11b (chiamato anche Mac-1, CR3 o recettore C3bi) o CD11c (p150, 95 o CR4). Le molecole CD11a/CD18 e CD11b/CD18 si legano a recettori endoteliali specifici (molecole di adesione intracellulare [ICAM] 1 e 2).

In corso di stimolazione cellulare i neutrofili rilasciano la L-selectina, mentre in circolo aumenta la quota di E-selectina, verosimilmente rilasciata dalle cellule endoteliali; sono mobilizzati i recettori per i fattori chemiotattici e le opsonine; i fagociti si orientano verso la fonte di chemioattrazione nello spazio extravascolare, aumentano la loro motilità (chemiocine-

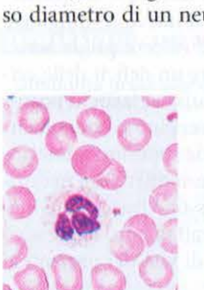


FIGURA 61-4 Granulocita normale. Il granulocita normale è caratterizzato da un nucleo segmentato con cromatina fortemente addensata; i piccoli granuli neutrofili sono dispersi all'interno del citoplasma.

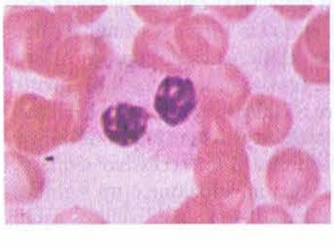


FIGURA 61-5 Anomalia di Pelger-Huët. In questa alterazione benigna, la maggior parte dei granulociti è bilobata e il nucleo ha frequentemente una configurazione a "occhialino" o "pince-nez".

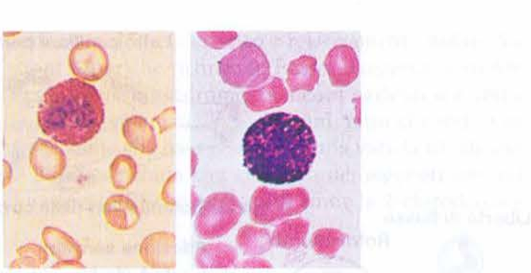


FIGURA 61-6 Un eosinofilo e un basofilo normali. L'eosinofilo contiene grandi granuli color arancio brillante e un nucleo di solito bilobato. Il basofilo contiene grandi granuli color nero-porpora che riempiono la cellula oscurando il nucleo.

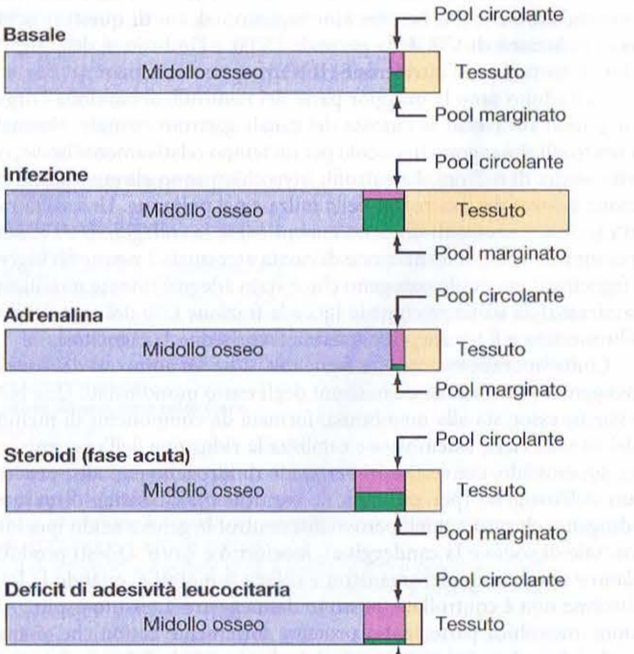


FIGURA 61-7 Rappresentazione schematica della distribuzione e della cinetica dei neutrofili tra i differenti pool anatomici e funzionali.

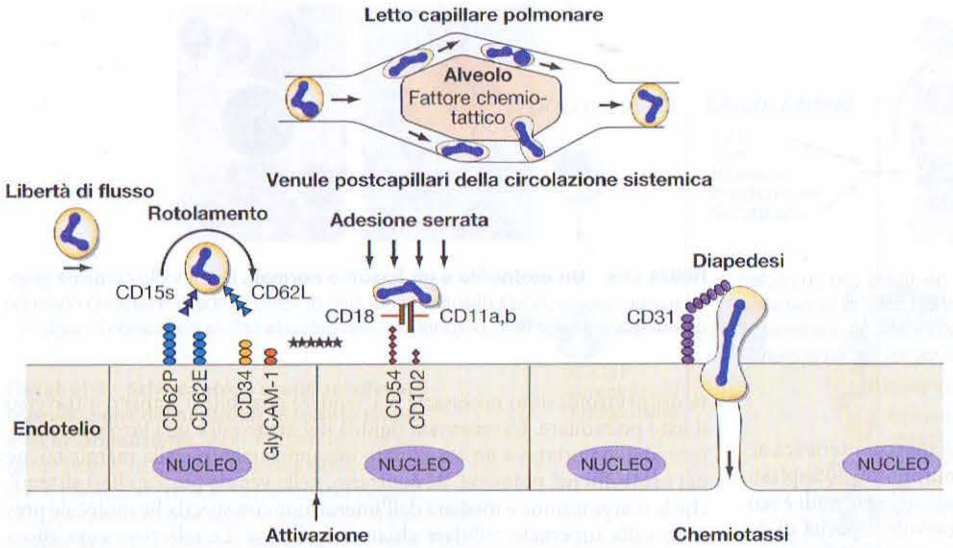


FIGURA 61-8 Il passaggio del neutrofilo attraverso i capillari polmonari dipende dalla sua deformabilità. La rigidità della cellula (per es., causata da C5a) accresce il sequestro polmonare e la risposta ai patogeni polmonari attraverso una via che non risulta in tale circostanza dipendente da recettori sulla superficie cellulare. Fattori chemiotattici intralveolari, come quelli prodotti da certi batteri (per es., *Streptococcus pneumoniae), portano alla diapedesi dei neutrofili dai capillari polmonari all'interno dello spazio alveolare. L'interazione del neutrofilo con l'endotelio delle venule postcapillari sistemiche dipende da molecole di ancoraggio. Il "rotolamento" del neutrofilo lungo l'endotelio avviene tramite le selectine: la molecola CD15s (sialyl-Lewis*^{x}*) del neutrofilo si lega alle molecole CD62E (E-selectina) e CD62P (P-selectina) presenti sulle cellule dell'endotelio; la molecola CD62L (L-selectina) presente sul neutrofilo si lega alla molecola CD34 e ad altre molecole (per es., alla molecola GlyCAM-1) espresse sull'endotelio. Le chemochine e altri fattori di attivazione stimolano l'adesione "serrata" mediata dalle integrine: le molecole CD11a/CD18 (LFA-1) e CD11b/CD18 (Mac-1, CR3) si legano alle molecole CD54 (ICAM-1) e CD102 (ICAM-2) presenti sull'endotelio. La diapedesi avviene tra le cellule endoteliali: la molecola CD31 (PECAM-1) espressa dal neutrofilo in fase di migrazione interagisce con la molecola CD31 espressa a livello della giunzione cellulare endoteliale.*

si) e migrano in maniera direzionale (chemiotassi) nei tessuti. Il processo di migrazione all'interno dei tessuti è chiamato *diapedesi* e coinvolge il passaggio dei neutrofili attraverso le cellule endoteliali postcapillari, con apertura delle giunzioni tra cellule adiacenti per permettere il passaggio dei leucociti. La diapedesi coinvolge la molecola di adesione cellula endoteliale/piastrina (PECAM) 1 (CD31), espressa sia sul leucocita in migrazione sia sulle cellule endoteliali. Le risposte endoteliali (aumento del flusso sanguigno per incremento della vasodilatazione e della permeabilità) sono mediate da anafilatossine (per es., i prodotti del complemento C3a e C5a), oltre che da vasodilatatori come l'istamina, la bradichinina, la serotonina e le prostaglandine E e I. Le citochine regolano alcuni di questi processi (per es., l'induzione di VEGF da parte di TNFα e l'inibizione della prostaglandina E da parte dell'interferone (IFN) γ.

Nell'adulto sano la maggior parte dei neutrofili abbandona l'organismo migrando attraverso la mucosa del canale gastrointestinale. Normalmente i neutrofili rimangono in circolo per un tempo relativamente breve, con una vita media di 6-7 ore. I neutrofili invecchiati sono eliminati dalla circolazione a opera dei macrofagi nella milza e nel polmone. Una volta raggiunti i tessuti, i neutrofili liberano enzimi come la collagenasi e l'elastasi, che possono favorire la formazione di cavità ascessuali. I neutrofili ingeriscono (fagocitosi) materiale patogeno che è stato adeguatamente modificato (opsonizzato) da sostanze come le IgG e la frazione C3b del complemento. La fibronectina e il tetrapeptide tuftsina favoriscono la fagocitosi.

Contemporaneamente alla fagocitosi si ha un aumento del consumo di ossigeno e l'attivazione dello shunt degli esoso monofosfati. Una NADPH-ossidasi associata alla membrana, formata da componenti di membrana e del citosol, viene assemblata e catalizza la riduzione dell'ossigeno ad anione superossido, convertito in perossido di idrogeno e in altri prodotti tossici dell'ossigeno (per es., radicale ossidrilico). L'insieme di perossido di idrogeno, cloruro e mieloperossidasi neutrofila genera acido ipocloroso (il cui sale di sodio è la candeggina), ipoclorito e cloro. Questi prodotti ossidano e alogenano microrganismi e cellule tumorali e, quando la loro produzione non è controllata, possono danneggiare il tessuto ospite. All'uccisione microbica partecipano proteine fortemente cationiche, defensine e probabilmente ossido nitrico. La lattoferrina chela il ferro, che costituisce un importante fattore di crescita per i microrganismi, soprattutto per i funghi. Altri enzimi, come il lisozima e le proteasi acide, favoriscono la digestione dei frammenti microbici. Dopo 1-4 giorni di permanenza nei tessuti i neutrofili muoiono. Anche l'apoptosi dei neutrofili è regolata dalle citochine: il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) e l'IFNγ ne prolungano la sopravvivenza. In alcune condizioni, come nel caso di ipersensibilità ritardata, l'accumulo di monociti si realizza nell'arco di 6-12 ore dall'inizio della flogosi. Neutrofili, monociti, microrganismi nei vari stadi di digestione, nonché cellule alterate dei tessuti locali, vanno a costituire l'essudato infiammatorio, cioè il pus. La mieloperossidasi conferisce al pus il caratteristico colore verdastro e può prendere parte allo spegnimento del processo infiammatorio inattivando i fattori chemiotattici e immobilizzando le cellule fagocitiche.

I neutrofili rispondono a determinate citochine (IFNγ, fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi [GM-CSF], IL-8) e producono citochine e segnali chemiotattici (TNFα, IL-8, proteina infiammatoria macrofagica [*macrophage inflammatory protein*, MIP] 1) che modulano la risposta infiammatoria. In presenza di fibrinogeno la f-metleuphe o leucotriene B4 induce la produzione di IL-8 da parte dei neutrofili, realizzando un'amplificazione autocrina della flogosi. Le chemochine (citochine-fattori chemiotattici) sono piccoli peptidi prodotti da diversi tipi cellulari (tra cui le cellule endoteliali, i fibroblasti, le cellule epiteliali, i neutrofili e i monociti), che regolano il reclutamento e l'attivazione di neutrofili, monociti, eosinofili e linfociti. Le chemochine trasducono i loro segnali attraverso recettori connessi a una proteina G eterotrimerica con domini che attraversano sette volte la membrana cellulare, lo stesso tipo di recettori di superficie che mediano la risposta ai classici fattori chemiotattici f-metleuphe e C5a. Si riconoscono quattro gruppi di chemochine sulla base della struttura cisteinica all'estremità *N*-terminale: C, CC, CXC, CXXXC. Le citochine CXC, come l'IL-8, attraggono soprattutto i neutrofili; le chemochine CC, come il MIP-1, attraggono i linfociti, i monociti, gli eosinofili e i basofili; la chemochina C linfotattina ha un tropismo per le cellule T, mentre la chemochina CXXXC *fractalchina* attrae i neutrofili, i monociti e le cellule T. Tali molecole e i loro recettori non regolano soltanto il movimento e l'attivazione delle cellule infiammatorie; i recettori specifici per le chemochine, infatti, fungono anche da co-recettori nell'infezione da HIV (Cap. 182), oltre a svolgere un ruolo nell'aterogenesi.

ALTERAZIONI DEI NEUTROFILI

Un difetto nel ciclo vitale dei neutrofili può portare a una disfunzione e alla compromissione delle difese dell'ospite. L'infiammazione è frequentemente depressa, spesso con il risultato clinico di gravi infezioni fungine e batteriche recidivanti. Le ulcere aftose delle mucose (ulcere grigie senza pus), le gengiviti e la parodontopatia possono indicare un deficit delle cellule ad attività fagocitica. I pazienti con deficit congeniti dei fagociti possono presentare infezioni nei primi giorni di vita. Si osservano comunemente infezioni cutanee, dell'orecchio, delle vie respiratorie superiori e inferiori e dell'osso. Rare sono le sepsi e le meningiti. In alcuni difetti dei neutrofili la frequenza di infezione è variabile e i pazienti possono trascorrere mesi o anche anni senza presentare infezioni gravi. Il trattamento aggressivo di queste malattie congenite ha portato l'aspettativa di vita dei pazienti al di là dei 30 anni.

Neutropenia Le conseguenze dell'assenza di neutrofili sono drammatiche. La suscettibilità alle malattie infettive aumenta drasticamente quando la conta dei neutrofili scende al di sotto delle 1000 cellule/μl. Quando la conta assoluta dei neutrofili (comprendendo sia forme a banda sia neutrofili maturi) scende al di sotto delle 500 cellule/μl viene compromesso il controllo della flora microbica endogena (cavità orale, intestino), mentre quando la conta dei neutrofili è inferiore a 200/μl si ha l'assenza del processo infiammatorio. La neutropenia può essere dovuta a una ridotta produzione, a un'aumentata distruzione periferica o un eccessivo sequestro periferico dei neutrofili. Una conta neutrofila in riduzione o un significativo decremento del numero dei neutrofili al di sotto dei livelli di equili-

brio, unitamente al mancato incremento durante infezioni o altre situazioni, richiede indagini appropriate. La neutropenia acuta, come quella causata dalla chemioterapia antineoplastica, è più facilmente associata a un aumentato rischio di infezioni rispetto alla neutropenia di lunga durata (da mesi ad anni) reversibile in risposta a un'infezione o con la somministrazione attentamente controllata di endotossine (vedi oltre, "Diagnosi di laboratorio e terapia").

Alcune cause di neutropenia ereditaria o acquisita sono elencate nella tabella 61-1. Le più comuni neutropenie sono iatrogene, prodotte dalla diffusione di terapie a base di farmaci citotossici o immunosoppressori per neoplasie maligne o per il controllo di malattie autoimmunitarie. Questi farmaci determinano neutropenia a causa della loro tossicità e portano a una ridotta produzione delle cellule progenitrici (staminali) a rapida crescita del midollo. Gli agenti chemioterapici citotossici rientrano all'interno di questa categoria di farmaci per ciò che concerne l'effetto neutropenico, mentre alcuni antibiotici come cloramfenicolo, trimetoprim-sulfametoxazolo, flucitosina, vidarabina e il farmaco antiretrovirale zidovudina possono causare neutropenia attraverso l'inibizione della proliferazione dei precursori mieloidi. Generalmente la mielosoppressione è correlata alla dose e dipendente dalla somministrazione prolungata del farmaco. Il G-CSF umano di origine ricombinante è generalmente in grado di far regredire questa forma di neutropenia.

Un altro importante meccanismo di neutropenia iatrogena è dovuto all'azione di farmaci che fungono da apteni e rendono i neutrofili o i loro precursori più suscettibili alla distruzione periferica immunomediata; questa forma di neutropenia farmaco-indotta può rendersi evidente entro 7 giorni dall'esposizione al farmaco, ma può anche insorgere nel giro di poche ore dalla somministrazione qualora vi sia stata una precedente esposizione allo stesso farmaco. Sebbene qualsiasi farmaco possa causare questa forma di neutropenia, quelli più frequentemente coinvolti sono antibiotici di uso comune come sulfamidici, penicilline e cefalosporine. Tra le reazioni da farmaci vi possono essere anche febbre ed eosinofilia, ma spesso questi segni non sono presenti. La neutropenia da farmaci può essere grave, ma la sospensione dell'agente in questione è sufficiente per il recupero, che di solito inizia entro 5-7 giorni e risulta completo entro 10 giorni. Bisogna evitare di somministrare nuovamente il farmaco sensibilizzante, perché potrebbe determinarsi una neutropenia acuta. Per questo motivo il farmaco non dovrebbe essere somministrato neanche a scopo diagnostico.

Le neutropenie autoimmuni causate da anticorpi circolanti contro i neutrofili costituiscono un'altra forma di neutropenia acquisita che consiste nell'aumentata distruzione dei neutrofili. La neutropenia acquisita può essere osservata anche in corso di infezioni virali (come quella da HIV) e può essere di natura ciclica presentandosi a intervalli di parecchie settimane. La neutropenia acquisita, ciclica o stabile, può essere associata all'espansione dei grandi linfociti granulari (*large granular lymphocyte*, LGL) che possono essere cellule T, NK o simil-NK. I pazienti con linfocitosi LGL possono avere una moderata linfocitosi periferica e midollare, neutropenia, ipergammaglobulinemia policlonale, splenomegalia, artrite reumatoide; vi può essere assenza di linfoadenopatie. Si tratta di pazienti che possono presentare un decorso cronico e relativamente stabile. Sono frequenti le infezioni batteriche ricorrenti. Possono osservarsi sia forme benigne sia maligne di questa sindrome. In alcuni pazienti si è verificata una regressione spontanea anche dopo 11 anni, fatto che indica un difetto di immunoregolazione alla base di almeno una varietà di tale malattia. La remissione è stata ottenuta con ciascuno dei seguenti farmaci: glucocorticoidi, ciclosporina, IFNα e nucleosidi come la 2-clorodeossiadenosina.

Neutropenie ereditarie Le neutropenie ereditarie sono rare e possono manifestarsi nella prima infanzia in forma di profonda e costante neutropenia o agranulocitosi. Tra le forme congenite di neutropenia si annoverano: la sindrome di Kostmann (meno di 100 neutrofili/μl), spesso fatale e causata da una mutazione nel gene *HAX-1* ad attività antiapoptosica; la neutropenia cronica grave (da 300 a 1500 neutrofili/μl), dovuta a mutazioni dell'elastasi neutrofila; la neutropenia ciclica ereditaria, più propriamente definita emopoiesi ciclica, anch'essa determinata da mutazioni dell'elastasi neutrofila; la sindrome da ipoplasia delle cartilagini e dei capelli, dovuta a mutazioni delle endoribonuleasi attive sull'RNA-mitocondriale, RMRP; la sindrome di Shwachman-Diamond, associata a insufficienza pancreatica e dovuta a mutazioni del gene della sindrome di Shwachman-Bodian-Diamond, SBDS; la sindrome WHIM, acronimo per verruche (*warts*), ipogammaglobulinemia (*hypogammaglobulinemia*), infezioni (*infections*), ridotta dismissione di leucociti dal midollo osseo o mielocatessi (*myelokathexis*), caratterizzata da ipersegmentazione dei neutrofili e sequestro mieloide midollare, dovuta a mutazioni del recettore CXCR4 per le chemochine; le neutropenie associate ad altri difetti immunitari, come l'agammaglobulinemia legata al cromosoma X, la sindrome di Wiskott-Aldrich, il deficit del ligando di CD40. Nella neutropenia congenita grave possono svilupparsi mutazioni nel recettore per il G-CSF legate allo sviluppo di leucemia.

Fattori materni associati a neutropenia nel periodo neonatale sono rappresentati dal passaggio transplacentare di IgG dirette contro antigeni dei neutrofili fetali, con conseguente distruzione periferica, nonché da farmaci (per es., i diuretici tiazidici) assunti durante la gravidanza, i quali possono provocare nel neonato neutropenia sia da ridotta produzione sia da distruzione periferica.

Nella sindrome di Felty (triade costituita da artrite reumatoide, splenomegalia e neutropenia; Cap. 314), gli anticorpi prodotti nella milza possono ridurre l'emivita dei neutrofili, mentre i LGL possono attaccare i precursori neutrofili midollari. I pazienti colpiti da questa sindrome possono rispondere alla splenectomia con aumento del numero di neutrofili e riduzione dei livelli sierici di IgG leganti i neutrofili. Alcuni di questi pazienti presentano neutropenia associata a un aumento del numero di LGL. Splenomegalia con sequestro e distruzione in periferia di neutrofili si osserva anche nelle malattie da accumulo lisosomiale e nell'ipertensione portale.

Neutrofilia La neutrofilia può derivare da un incremento della produzione di granulociti neutrofili, da un aumento della liberazione midollare o da una ridotta marginazione periferica (Tab. 61-2). La più importante

TABELLA 61-1 CAUSE DI NEUTROPENIA

Diminuita produzione
Indotta da farmaci: agenti alchilanti (mostarda azotata, busulfano, clorambucile, ciclofosfamide); antimetaboliti (metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-flucitosina); farmaci non citotossici (antibiotici [cloramfenicolo, penicilline, sulfonamidi], fenotiazine, tranquillanti [meprobamato], anticonvulsivanti [carbamazepina], antipsicotici [clozapina], alcuni diuretici, agenti antinfiammatori, farmaci antitiroidei, molti altri)
Malattie del sangue: neutropenia idiopatica, neutropenia ciclica, sindrome di Chédiak-Higashi, anemia aplastica, anomalie genetiche dell'infanzia (vedi testo)
Invasione neoplastica, mielofibrosi
Deficit nutrizionali: vitamina B_{12}, folati (specialmente negli etilisti)
Infezioni: tubercolosi, febbre tifoide, brucellosi, tularemia, morbillo, mononucleosi infettiva, malaria, epatite virale, leishmaniosi, AIDS
Distruzione periferica
Anticorpi antineutrofili e/o sequestro splenico o polmonare (macrofagi alveolari)
Malattie autoimmunitarie: sindrome di Felty, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico
Farmaci che fungono da apteni: aminopirina, α-metildopa, fenilbutazone, diuretici mercuriali, alcune fenotiazine
Granulomatosi di Wegener
Marginazione periferica (neutropenia transitoria)
Infezioni batteriche devastanti (endotossiemia acuta)
Emodialisi
Bypass cardiopolmonare

TABELLA 61-2 CAUSE DI NEUTROFILIA

Aumentata produzione
Idiopatica
Indotta da farmaci: glucocorticoidi, G-CSF
Infezioni: batteriche, micotiche, talora virali
Infiammazione: ustioni, necrosi tissutale, infarto miocardico e polmonare, condizioni di ipersensibilità, collagenopatie
Malattie mieloproliferative: leucemia mieloide cronica, metaplasia mieloide, policitemia vera
Aumentata liberazione midollare
Glucocorticoidi
Infezione acuta (endotossine)
Infiammazione: ustioni
Marginazione ridotta o difettosa
Farmaci: adrenalina, glucocorticoidi, antinfiammatori non steroidei
Stress, eccitazione, esercizio intenso
Deficit di adesione leucocitaria di tipo 1 (catena β dell'integrina, CD18), deficit di adesione leucocitaria di tipo 2 (selectina di legame, CD15s, sialyl-Lewis[x])
Cause varie
Alterazioni metaboliche: chetoacidosi, insufficienza renale acuta, eclampsia, intossicazione acuta
Farmaci: litio
Altre cause: carcinomi metastatizzati, emorragia acuta o emolisi

TABELLA 61-3 TIPI DI ALTERAZIONE DEI GRANULOCITI E DEI MONOCITI

Funzione	Farmaci	Cause di disfunzione: Acquisite	Cause di disfunzione: Congenite
Adesività-aggregazione	Acido acetilsalicilico, colchicina, alcol, glucocorticoidi, ibuprofene, piroxicam	Età neonatale, emodialisi	Deficit di adesività leucocitaria di tipo 1 e 2
Deformabilità		Leucemia, età neonatale, diabete mellito, neutrofili immaturi	
Chemiocinesi, chemiotassi	Glucocorticoidi (ad alte dosi), auranofin, colchicina (effetto lieve), fenilbutazone, naproxene, indometacina, interleuchina 2	Ustioni, neoplasie, malnutrizione, malattia periodontale, lupus eritematoso sistemico, età neonatale, artrite reumatoide, diabete mellito, sepsi, infezione da virus influenzale, infezione da virus herpes simplex, acrodermatite enteropatica, AIDS	Sindrome di Chédiak-Higashi, deficit di granuli specifici dei neutrofili, sindrome da infezioni ricorrenti e iper-IgE (sindrome di Job; in alcuni pazienti), sindrome di Down, deficit di α-mannosidasi, grave immunodeficienza combinata, sindrome di Wiskott-Aldrich
Attività microbicida	Colchicina, ciclofosfamide, glucocorticoidi (ad alte dosi), anticorpi bloccanti il TNFα	Leucemie, anemia aplastica, alcune forme di neutropenia, deficit di tuftsina, ustioni, sepsi, età neonatale, diabete mellito, malnutrizione, AIDS	Sindrome di Chédiak-Higashi, deficit di granuli specifici dei neutrofili; malattia granulomatosa cronica, deficit dell'asse IFN-γ/IL-12

causa di neutrofilia acuta che deve destare una sollecita attenzione da parte del medico è l'infezione. La neutrofilia da infezione acuta esprime un aumento sia della produzione sia della liberazione da parte del midollo. Un incremento della produzione si verifica, inoltre, nella flogosi cronica e in certe malattie mieloproliferative. Un aumento della liberazione dal midollo e della mobilizzazione del pool leucocitario marginato è indotto anche dai glucocorticoidi. Il rilascio di adrenalina, per esempio durante intenso esercizio fisico, eccitazione o stress, porterà alla mobilizzazione dei neutrofili contenuti nella milza e nei polmoni con un raddoppio della conta neutrofila nell'arco di minuti. Il fumo di sigaretta può aumentare il numero di neutrofili al di sopra del limite superiore della norma. Una leucocitosi compresa fra 10000 e 25000 cellule/μl si verifica in risposta all'infezione e ad altre forme di infiammazione acuta e può derivare sia dalla liberazione della componente marginata sia dalla mobilizzazione delle riserve midollari. Una neutrofilia persistente di 30000-50000 cellule e oltre per μl viene detta *reazione leucemoide*, termine spesso utilizzato per distinguere questo grado di neutrofilia dalla leucemia. Nella reazione leucemoide i neutrofili presenti in circolo sono morfologicamente normali e non sono di derivazione clonale.

Anomalie funzionali dei neutrofili I vari tipi di difetti congeniti e le anomalie acquisite della funzione fagocitaria sono descritti nella tabella 61-3. Le malattie che ne conseguono vengono meglio definite sulla base dei difetti dell'adesività, della chemiotassi e dell'attività microbicida. I caratteri differenziali delle malattie congenite più importanti sono riportati nella tabella 61-4.

ALTERAZIONI DELL'ADESIVITÀ Sono stati descritti due tipi di deficit di adesività dei leucociti (*leucocyte adhesion deficiency*, LAD), LAD1 e LAD2: ambedue sono caratteri autosomici recessivi e comportano l'incapacità dei neutrofili di abbandonare il circolo per portarsi nei siti di infezione, determinando una leucocitosi cronica e un'aumentata suscettibilità alle infezioni (Fig. 61-8). Nei pazienti con LAD1 sono presenti mutazioni della molecola CD18, componente comune delle integrine LFA-1, Mac-1 e p150,95, che conducono a un difetto dell'adesione serrata tra i neutrofili e l'endotelio. L'eterodimero formato da CD18/CD11b (Mac-1) è anche il recettore per l'opsonina derivata dalla frazione del complemento C3bi (CR3). Il gene della molecola CD18 è localizzato sulla parte distale del cromosoma 21q. La gravità del difetto determina l'entità della malattia clinica. La completa mancanza di espressione delle proteine di adesione leucocitaria è responsabile di una grave espressione di malattia in cui le citochine infiammatorie non incrementano l'espressione di proteine di adesione leucocitaria sui neutrofili o sulle cellule T e B attivate. I neutrofili (e i monociti) provenienti da pazienti con LAD1 aderiscono scarsamente alle cellule endoteliali e alle superfici rivestite di proteine e presentano alterazioni della diffusione, dell'aggregazione e della chemiotassi. I pazienti che presentano questa sindrome hanno infezioni batteriche ricorrenti a carico della cute, delle mucose orale e genitale e delle vie respiratorie e intestinali, leucocitosi persistente (da 15000 a 20000 neutrofili/μl) dovuta al fatto che le cellule non si spostano dal pool circolante a quello marginato e, in casi gravi, una storia di distacco ritardato del moncone ombelicale. Le infezioni, specialmente della cute, tendono a diventare necrotiche, con progressivo ingrandimento dei bordi, lenta guarigione e sviluppo di cicatrici displastiche. I batteri più comunemente responsabili sono *Staphylococcus aureus* e gli enterobatteri Gram-negativi. La LAD2 è causata da un'anomalia di fucosilazione di SLe^x (CD15s), il ligando presente sui neutrofili che interagisce con le selectine delle cellule endoteliali, che è responsabile dello scorrimento dei neutrofili lungo l'endotelio. La suscettibilità alle infezioni presente nella LAD2 sembra essere meno grave rispetto a quella della LAD1. La LAD2 è attualmente nota anche come alterazione congenita di glicosilazione IIc (CDGIIc).

ALTERAZIONI DEI GRANULI DEI NEUTROFILI La più comune alterazione dei neutrofili è il *deficit di mieloperossidasi*, un difetto dei granuli primari ereditato come carattere autosomico recessivo, che ha un'incidenza di circa 1/2000 soggetti. Il deficit isolato di mieloperossidasi non si associa a una compromissione clinicamente evidente delle difese, dal momento che sono amplificati altri sistemi di difesa, come la generazione di perossido di idrogeno. L'attività microbicida dei neutrofili è ritardata, ma non assente. Il deficit di mieloperossidasi può rendere, però, più gravi altri difetti acquisiti della difesa dell'ospite. Una forma acquisita di deficit di mieloperossidasi si verifica nella leucemia mielomonocitica e nella leucemia mieloide acuta.

La sindrome di Chédiak-Higashi (CHS) è una rara malattia a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a difetti della proteina lisosomiale di trasporto LYST, codificata dal gene *CHS1* a 1q42. Si tratta di una proteina necessaria per il normale assemblaggio e la dismissione dei granuli. I neutrofili (e tutte le cellule che contengono lisosomi) di pazienti affetti da sindrome di Chédiak-Higashi caratteristicamente hanno grandi granuli (Fig. 61-.9), cosicché si tratta di malattia sistemica. I pazienti con sindrome di Chédiak-Higashi presentano nistagmo, albinismo parziale oculocutaneo e un aumentato numero di infezioni da parte di diversi agenti batterici. Alcuni pazienti affetti dalla malattia sviluppano una "fase accelerata" nel corso dell'infanzia, caratterizzata da una sindrome emofagocitica e da un linfoma aggressivo che richiede il trapianto di midollo osseo. I neutrofili e i monociti presentano una chemiotassi deficitaria e un'anomala velocità di killing microbico, dovuta alla più lenta fusione dei granuli lisosomiali con i fagosomi. La funzione delle cellule NK è parimenti compromessa. Inoltre, i pazienti affetti da sindrome di Chédiak-Higashi possono sviluppare nell'età adulta una grave e disabilitante neuropatia periferica tale da costringere a letto l'ammalato.

Il deficit di granuli specifici è una malattia rara, autosomica recessiva, in cui è deficitaria la produzione dei granuli secondari e del loro contenuto, così come della defensina, un componente dei granuli primari. L'alterato killing microbico conduce a gravi infezioni batteriche. Una varietà di deficit dei granuli specifici è dovuto a una mutazione della CCAAT/enhancer binding protein-ϵ, che esercita un'attività regolatrice nell'espressione dei componenti dei granuli.

MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA La malattia granulomatosa cronica (*chronic granulomatous disease*, CGD) rappresenta un gruppo di alterazioni del metabolismo ossidativo di granulociti e monociti e, sebbene sia rara, con un'incidenza di 1/200000 soggetti, costituisce un importante modello di deficit del metabolismo ossidativo nei neutrofili. Più spesso la ma-

TABELLA 61-4 ANOMALIE EREDITARIE DELLA FUNZIONE FAGOCITARIA: ASPETTI DIFFERENZIALI

Manifestazioni cliniche	Difetti cellulari o molecolari	Diagnosi
Malattie granulomatose croniche dell'infanzia (per il 70% legate al cromosoma X; per il 30% autosomiche recessive)		
Gravi infezioni di cute, orecchio, polmone, fegato e osso con microrganismi catalasi-positivi come *Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia, Aspergillus, Chromobacterium violaceum*, organismi spesso difficili da coltivare; flogosi imponente con granulomi, frequente suppurazione linfonodale; i granulomi possono ostruire il canale gastroenterico o le vie genitourinarie; gengiviti, ulcere aftose, dermatite seborroica	Assenza di attività respiratoria cellulare dovuta alla mancanza di una delle quattro subunità della NADPH-ossidasi nei neutrofili, monociti ed eosinofili	Test NBT o DHR; mancata produzione di superossido e di H_2O_2 da parte dei neutrofili; immunoblot per i componenti della NADPH-ossidasi; determinazione genetica
Sindrome di Chédiak-Higashi (autosomica recessiva)		
Infezioni ricorrenti da piogeni, soprattutto da *Staphylococcus aureus*; molti pazienti contraggono una malattia simil-linfomatosa durante l'adolescenza; malattia periodontale; albinismo parziale oculocutaneo, nistagmo, neuropatia periferica progressiva, ritardo mentale in alcuni pazienti	Ridotta chemiotassi e fusione dei fagolisosomi, aumentata attività respiratoria cellulare, deficit di liberazione dal midollo, anomale fenestrazioni cutanee; deficit di LYST	Granuli primari giganti in neutrofili e in altre cellule cariche di granuli (colorazione di Wright); test genetico
Deficit di granuli specifici (autosomico recessivo?)		
Infezioni ricorrenti di cute, orecchio, alte e basse vie respiratorie; ritardata cicatrizzazione delle ferite; ridotta flogosi; diatesi emorragica	Chemiotassi anomala, attività respiratoria cellulare e battericida compromesse, deficit di "upregulation" dei recettori chemiotattici e di adesione dopo stimolazione, difetto di trascrizione delle proteine dei granuli; deficit di cEPB-ε	Assenza, alla colorazione di Wright, dei granuli secondari (specifici) nei neutrofili, assenza del contenuto dei granuli specifici dei neutrofili (lattoferrina), assenza di defensine, alterazioni dei granuli α delle piastrine; test genetico
Deficit di mieloperossidasi (autosomico recessivo)		
Nessun reperto clinico tranne che nei pazienti con malattie sottostanti come il diabete mellito; in tal caso candidosi o altre infezioni micotiche	Assenza di mieloperossidasi dovuta a difetti pre- e post-traduzionali	Assenza della perossidasi nei neutrofili; test genetico
Deficit di adesione leucocitaria (autosomico recessivo)		
Tipo 1: distacco ritardato del cordone ombelicale, spiccata neutrofilia, infezioni ricorrenti di cute e mucose, gengiviti, malattie periodontali	Compromissione di adesività, aggregazione, migrazione e chemiotassi delle cellule fagocitarie e della fagocitosi delle particelle rivestite di C3bi; deficit di produzione della subunità CD18 comune alle integrine leucocitarie	Ridotta espressione sulla superficie dei fagociti delle integrine contenenti la molecola CD18 utilizzando anticorpi monoclonali contro LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 o CR3 (CD18/CD11b), p150,95 (CD18/CD11c); test genetico
Tipo 2: ritardo mentale grave, bassa statura, fenotipo di gruppo ematico Bombay (hh), infezioni ricorrenti neutrofilia	Compromissione del rotolamento dei fagociti lungo l'endotelio	Ridotta espressione sulla superficie dei fagociti della molecola sialyl-Lewis^x utilizzando anticorpi monoclonali contro CD15s; test genetico
Deficit dell'attivazione fagocitaria (legati al cromosoma X o autosomici recessivi)		
Deficit NEMO: displasia ectodermica ipoidrotica di grado lieve; deficit immunitario esteso nei confronti di batteri piogeni e capsulati, virus, *Pneumocystis*, micobatteri; legato al cromosoma X	Alterata attivazione fagocitaria da parte di IL-1, IL-18, TLR, CD40, TNFα, con conseguenti difetti nel processo infiammatorio e nella produzione di anticorpi	Scarsa risposta *in vitro* all'endotossina; mancata attivazione di NF-κB; test genetico
Deficit IRAK4: suscettibilità a batteri piogeni come stafilococchi, streptococchi e clostridi; resistenza ai micobatteri; autosomico recessivo	Alterata attivazione fagocitarli da parte dell'endotossina mediante TLR e altre vie; mantenuta la funzione di segnale del TNFα	Scarsa risposta *in vitro* all'endotossina; mancata attivazione di NF-κB da parte dell'endotossina; test genetico
Sindrome da infezioni ricorrenti associate a iperimmunoglobulinemia E (autosomica dominante) (sindrome di Job)		
Dermatiti eczematose o pruriginose, ascessi cutanei "freddi", polmoniti ricorrenti da *S. aureus* con la formazione di fistole broncopleuriche e di cisti, lieve eosinofilia, candidosi mucocutanea, facies caratteristica, pneumopatia restrittiva, scoliosi, caduta ritardata dei denti decidui	Ridotta chemiotassi in alcuni pazienti, ridotta attività delle cellule T suppressor	Caratteristiche cliniche (coinvolgimento polmonare, scheletrico e del sistema immunitario); IgE sieriche >2000 UI/ml
Suscettibilità ai micobatteri (forme autosomiche dominanti e recessive)		
Gravi infezioni locali o disseminate con bacilli di Calmette-Guérin (BCG), micobatteri non tubercolari, salmonella, istoplasmosi, scarsa formazione di granulomi	Incapacità di distruggere i microrganismi intracellulari dovuta a ridotta produzione di IFNγ; Mutazioni dei recettori per IFNγ, del recettore per IL-12, della p40 di IL-12, STAT-1, NEMO	Livelli del recettore 1 per l'IFNγ bassi o molto elevati; test funzionali per la produzione e la risposta alle citochine; test genetico

Abbreviazioni: cEBP-ε, CCAAT/enhanced binding protein-ε; DHR, diidro-rodamina (test di ossidazione); GI, gastrointestinale; GU genitourinario; IFN, interferone; IL, interleuchina; IRAK4, protein chinasi e associata al recettore di IL1, NEMO4; LYST, proteina di trasporto lisosomiale; NADPH, nicotinamide adenindinucleotide fosfato; NBT nitroblu di tetrazolio (dye test); NEMO, NF-κB modulatore essenziale; TLR, Toll-like receptor; TNF, fattore di necrosi tumorale.

lattia granulomatosa cronica è ereditata come carattere recessivo legato al cromosoma X, mentre il 30% dei pazienti eredita la malattia con un pattern autosomico recessivo. Le mutazioni nei geni per le quattro proteine che si assemblano in corrispondenza della membrana citoplasmatica sono responsabili di tutti i casi di malattia granulomatosa cronica. Due proteine (una di 91 kDa, anomala nella forma legata al cromosoma X, e una di 22 kDa, assente in una forma trasmessa con modalità autosomica recessiva) formano l'eterodimero citocromo b-558 sulla membrana citoplasmatica. Altre due proteine (di 47 e 67 kDa, anomale nelle altre forme autosomiche recessive della malattia), che all'origine sono citoplasmatiche, interagiscono con il citocromo in seguito all'attivazione della cellula che porta alla formazione della NADPH-ossidasi necessaria per la produzione di

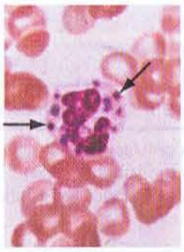


FIGURA 61-9 Sindrome di Chédiak-Higashi. In questa alterazione, i granulociti contengono enormi granuli citoplasmatici formatisi dall'aggregazione e dalla fusione dei granuli azzurrofili con quelli specifici. Grandi granuli anomali si riscontrano in tutto il corpo in altre cellule contenenti granuli.

perossido di idrogeno. Nei leucociti dei pazienti con malattia granulomatosa cronica si ha una produzione di perossidi gravemente diminuita. I geni implicati in ciascuno dei difetti sono stati clonati e sequenziati e il sito cromosomico è stato identificato. I pazienti affetti dalla malattia mostrano una forte suscettibilità alle infezioni da germi catalasi-positivi (microrganismi che distruggono il perossido di idrogeno che esse stesse producono). Quando insorge un'infezione, i pazienti con malattia granulomatosa cronica sviluppano una violenta reazione infiammatoria con suppurazione dei linfonodi nonostante l'assunzione di antibiotici mirati. Sono presenti anche ulcere aftose e infiammazione cronica a carico delle narici. La formazione di granulomi può portare a ostruzione gastrointestinale o delle vie genitourinarie. La flogosi eccessiva riflette probabilmente l'incapacità di inibire la sintesi o la degradazione dei fattori chemiotattici e degli antigeni, con il risultato di un persistente accumulo di neutrofili. L'impossibilità di uccidere i microrganismi intracellulari da parte dei macrofagi può portare a una persistente attivazione dell'immunità cellulo-mediata e alla formazione del granuloma. Nella CGD sono inoltre aumentate le complicanze autoimmuni, come la porpora trombocitopenica autoimmune e l'artrite reumatoide giovanile. Inoltre, il lupus discoide è più frequente nelle forme legate al cromosoma X.

ALTERAZIONI DELL'ATTIVAZIONE DEI FAGOCITI I fagociti, in seguito alla stimolazione della superficie cellulare, inducono segnali in grado di evocare una risposta infiammatoria a diversi livelli, tra cui la sintesi di citochine, la chemiotassi e la presentazione dell'antigene. Nei pazienti affetti da varie sindromi con suscettibilità alle infezioni sono state osservate mutazioni a livello della via principale nella trasmissione dei segnali mediante NF-κB. Se i difetti sono a carico di uno stadio molto tardivo della trasduzione del segnale, cioè nella proteina cruciale per l'attivazione di NF-κB, conosciuta come modulatore essenziale NF-κB (NEMO), i maschi affetti sviluppano displasia ectodermica e grave immunodeficienza con suscettibilità a batteri, funghi, micobatteri e virus. Se invece il difetto nell'attivazione NF-κB è più vicino all'origine del segnale, nella chinasi 4 associata al recettore dell'IL-1 (IRAK4), i bambini hanno una marcata suscettibilità alle infezioni piogeniche in una fase precoce della vita, mentre svilupperanno più avanti resistenza alle infezioni.

FAGOCITI MONONUCLEATI

Il sistema dei fagociti mononucleati è composto da monoblasti, promonociti, monociti oltre all'insieme eterogeneo dei macrofagi tissutali che costituisce quello che una volta veniva chiamato sistema reticolo-endoteliale. I macrofagi sono cellule fagocitarie che vivono a lungo e hanno molte proprietà in comune con i neutrofili. Inoltre, essi sono importanti cellule ad attività secretoria che, tramite i loro recettori e la secrezione di sostanze specifiche, partecipano a molti processi infiammatori e immunologici con un ruolo diverso da quello dei neutrofili. I monociti, che hanno un'emivita in circolo di 12-24 ore, abbandonano il torrente circolatorio per diapedesi più lentamente dei neutrofili.

Quando dal sangue giungono ai tessuti, i monociti si differenziano in macrofagi ("grandi mangiatori") assumendo così caratteristiche funzionali diverse a seconda della sede specifica. I macrofagi sono particolarmente abbondanti nelle pareti dei capillari dei polmoni, della milza, del fegato e del midollo osseo, dove svolgono la funzione di rimuovere microrganismi e altri elementi nocivi dal sangue. I macrofagi alveolari, le cellule di Kupffer del fegato, i macrofagi splenici, i macrofagi peritoneali, quelli midollari e linfonodali, le cellule della microglia cerebrale e i macrofagi dendritici svolgono tutti funzioni specializzate. Fra le sostanze secrete dai macrofagi si annoverano il lisozima, le proteasi neutre, le idrolasi acide, l'arginasi, numerose frazioni del complemento, inibitori enzimatici (plasmina, α_2-macroglobulina), proteine vettrici (transferrina, fibronectina, transcobalamina II), nucleosidi e citochine (TNFα, IL-1, IL-8, IL-12). L'IL-1 (Capp. 17 e 308) svolge numerose funzioni, fra cui quelle di stimolare la reazione febbrile a livello ipotalamico, mobilizzare i leucociti dal midollo osseo, attivare i linfociti e i neutrofili. Il TNFα è un pirogeno che riproduce molte delle azioni dell'IL-1 e svolge un ruolo importante nella patogenesi dello shock da Gram-negativi (Cap. 265). Può stimolare in maniera energica la produzione, da parte dei macrofagi e dei neutrofili, di perossido di idrogeno e di altri composti tossici dell'ossigeno. Inoltre, il TNFα induce modificazioni cataboliche che contribuiscono al rilevante deperimento (cachessia) associato a molte malattie croniche.

Altri prodotti di secrezione dei macrofagi sono i metaboliti attivi dell'ossigeno, i lipidi bioattivi (metaboliti dell'acido arachidonico e fattori di attivazione piastrinica), le chemiochine, i CSF e fattori che attivano la proliferazione dei fibroblasti e della microvascolarizzazione. I macrofagi contribuiscono alla regolazione della replicazione dei leucociti e partecipano all'uccisione di cellule tumorali, virus e di alcuni batteri (*Mycobacterium tuberculosis* e *Listeria monocytogenes*). I macrofagi sono le cellule effettrici nel processo di eliminazione dei microrganismi intracellulari. Questo processo può avvenire grazie alla capacità dei macrofagi di unirsi a formare cellule giganti che si fondono nel granuloma, il tutto sotto controllo dell'IFNγ. L'ossido nitrico, la cui produzione è indotta dall'IFNγ, è un importante effettore contro i parassiti intracellulari, fra cui il bacillo della tubercolosi e la *Leishmania*.

I macrofagi svolgono un ruolo importante nella risposta immunitaria (Cap. 308): processano e presentano l'antigene ai linfociti e modulano e indirizzano la risposta e la funzione linfocitaria tramite la secrezione di citochine. Inoltre, partecipano ai fenomeni autoimmunitari rimuovendo gli immunocomplessi e le altre sostanze immunologicamente attive dal circolo. Il polimorfismo dei recettori macrofagici per le immunoglobuline (FcγRII) determina la suscettibilità ad alcune infezioni e malattie autoimmuni. I macrofagi eliminano le cellule senescenti nel processo di riparazione delle ferite e contribuiscono allo sviluppo dell'ateroma. L'elastasi macrofagica media lo sviluppo dell'enfisema secondario al fumo di sigaretta.

ALTERAZIONI DEL SISTEMA DEI FAGOCITI MONONUCLEATI

Molte alterazioni dei neutrofili interessano anche i fagociti mononucleati. Per esempio, i farmaci che inibiscono la produzione midollare di neutrofili in genere provocano anche monocitopenia. Una monocitopenia transitoria può manifestarsi anche in seguito a stress o somministrazione di glucocorticoidi. Si ha invece monocitosi in presenza di alcune infezioni fra cui tubercolosi, brucellosi, endocardite batterica subacuta, febbre esantematica delle Montagne Rocciose e leishmaniosi viscerale (kala azar). Una monocitosi si osserva anche in neoplasie maligne, leucemie, sindromi mieloproliferative, anemie emolitiche, neutropenie croniche idiopatiche, malattie granulomatose come la sarcoidosi, l'enterite regionale e alcune collagenovasculopatie. I pazienti affetti da LAD, sindrome da infezioni ricorrenti associate a iperimmunoglobulinemia E (sindrome di Job), sindrome di Chédiak-Higashi e malattie granulomatose croniche presentano tutti difetti nel sistema fagocitario mononucleato.

Un'alterata risposta o produzione di citochine monocitarie è stata riscontrata in alcuni pazienti con infezioni disseminate da micobatteri non tubercolari, non associata a infezione da HIV. I difetti genetici nelle vie regolate da IFNγ e IL-12 causano la compromissione del killing intracellulare di batteri, micobatteri, salmonelle e di alcuni virus (Fig. 61-10).

Alcune infezioni virali compromettono la funzione dei fagociti mononucleati. Il virus dell'influenza, per esempio, compromette la chemiotassi dei monociti. I fagociti mononucleati possono essere infettati dall'HIV attraverso il CCR5, il recettore per le chemochine che agisce come co-recettore per l'HIV insieme al CD4. I linfociti T producono IFNγ, che induce l'espressione dei recettori per il frammento cristallizzabile (Fc) delle immunoglobuline e la fagocitosi, stimolando anche la produzione di perossido di idrogeno da parte dei fagociti mononucleati e dei neutrofili. In alcune malattie come l'AIDS la produzione di IFNγ può essere deficitaria, mentre in altre malattie, come il linfoma, si ritiene che l'eccessiva liberazione di IFNγ determini l'eritrofagocitosi da parte dei macrofagi splenici.

Le malattie autoinfiammatorie, caratterizzate da un'anomala regolazione delle citochine che conduce a un eccesso di risposta flogistica in assenza di infezione, possono mimare sindromi infettive o da immunodeficienza. Le mutazioni positive (che portano all'acquisizione di una funzione) del recettore per il TNFα provocano una sindrome periodica associata al recettore per TNFα (TRAPS), caratterizzata da febbre ricorrente in assenza di infezione e dovuta alla persistente stimolazione del recettore (Cap. 323). Tra le patologie caratterizzate da febbre conseguente a un'anomala regolazione di IL-1 vi è la febbre mediterranea familiare, secondaria a mutazioni della *pirina*. Mutazioni presenti nella *sindrome autoinfiammatoria di tipo I*

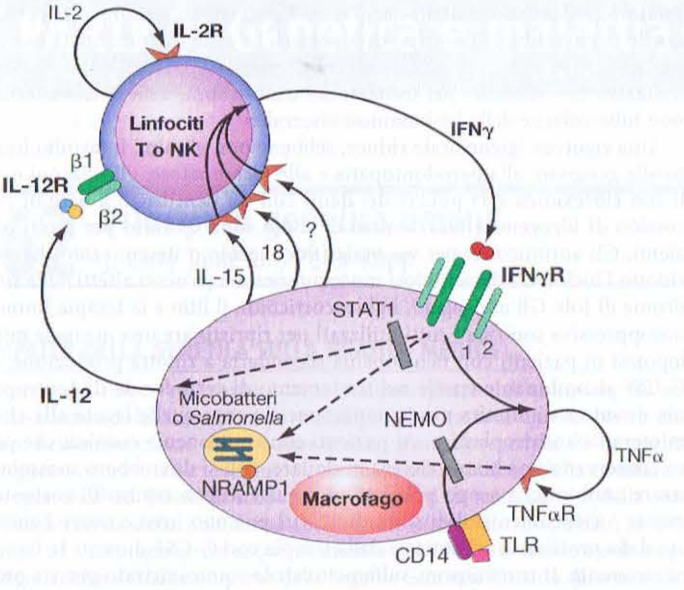


FIGURA 61-10 Interazioni tra linfocita e macrofago alla base della resistenza ai micobatteri e agli altri parassiti intracellulari come le salmonelle. I micobatteri infettano i macrofagi causando la produzione di IL-12, che attraverso il suo recettore attiva le cellule T o NK con conseguente produzione di IL-2 e IFNγ. L'IFNγ agisce attraverso il suo recettore sui macrofagi, provocando l'*up-regulation* del TFNα e dell'IL-12, oltre al killing dei parassiti intracellulari. Le forme mutanti delle citochine e dei recettori indicati in grassetto sono state osservate nella maggior parte dei casi in condizioni gravi di micobatteriosi non tubercolare e di salmonellosi.

indotta dal freddo provocano una malattia autoinfiammatoria multisistemica a esordio neonatale, l'orticaria familiare da freddo e la sindrome di Muckle-Wells. Pioderma gangrenoso, acne e artrite piogenica sterile sono causati da mutazioni di CD2BP1. Diversamente da tali sindromi in cui è evidente la sovraespressione di citochine infiammatorie, il blocco di TNFα da parte di antagonisti come infliximab, etanercept e adalimumab è stato associato a gravi infezioni sostenute da micobatteri tubercolari e non tubercolari oltre che da funghi (Cap. 323).

La monocitopenia compare in caso di infezioni acute o di stress e in seguito alla somministrazione di glucocorticoidi; essa può anche verificarsi in corso di anemia aplastica, leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide acuta e come diretta conseguenza della terapia con farmaci mielotossici.

EOSINOFILI

Gli eosinofili e i neutrofili condividono una morfologia simile, molti costituenti lisosomiali, la capacità di fagocitosi e il metabolismo ossidativo. Gli eosinofili esprimono uno specifico recettore per i fattori chemiotattici e rispondono a una specifica chemochina, l'eotassina. Sul ruolo degli eosinofili le conoscenze sono ancora scarse. Essi hanno una vita molto più lunga rispetto a quella dei neutrofili e, a differenza di questi ultimi, gli eosinofili tissutali possono ricircolare. Nella maggior parte delle infezioni gli eosinofili non svolgono un ruolo importante, mentre nelle infestazioni elmintiche invasive come l'ancilostomiasi, la schistosomiasi, la strongiloidiasi, la toxocariasi, la trichinosi, la filariosi, l'echinococcosi e la cisticercosi, essi diventano cruciali nella difesa dell'ospite. Gli eosinofili si associano inoltre all'asma bronchiale, alle reazioni allergiche cutanee e ad altri stati di ipersensibilità.

L'elemento distintivo dei granuli eosinofili che si colorano in rosso (colorazione di Wright) è il "core" cristallino costituito da una proteina ricca di arginina (proteina basica maggiore) ad attività istaminasica e importante nella difesa dell'ospite contro i parassiti. I granuli eosinofili contengono inoltre una specifica perossidasi eosinofila che catalizza l'ossidazione di molte sostanze grazie al perossido di idrogeno e che può facilitare il killing dei microrganismi.

La perossidasi eosinofila, in presenza di perossido di idrogeno e di un alogenuro, dà il via *in vitro* all'attività secretoria da parte dei mastociti, promuovendo pertanto la flogosi. Gli eosinofili contengono proteine cationiche, alcune delle quali si legano all'eparina riducendone l'attività anticoagulante. La neurotossina derivata dagli eosinofili e la proteina cationica eosinofila sono ribonucleasi in grado di uccidere il virus respiratorio sinciziale. Nel citoplasma degli eosinofili vi è la proteina cristallina di Charcot-Leyden, un cristallo esagonale bipiramidale osservato per la prima volta in un paziente affetto da leucemia e successivamente nell'escreato dei pazienti con asma; si tratta di una lisofosfolipasi che può avere la funzione di detossificare alcuni lisofosfolipidi.

Molti fattori potenziano la funzione degli eosinofili nella difesa dell'ospite. I fattori derivati dalle cellule T potenziano la capacità degli eosinofili di uccidere i parassiti. Il fattore chemiotattico eosinofilo dell'anafilassi derivato dai mastociti (ECFa) aumenta il numero di recettori per il complemento sugli eosinofili e la capacità degli eosinofili di uccidere i parassiti. I fattori stimolanti le colonie di eosinofili (per es., l'IL-5) prodotti dai macrofagi aumentano la produzione midollare di eosinofili e ne attivano il killing dei parassiti.

EOSINOFILIA

Si parla di eosinofilia quando sono presenti nel sangue più di 500 eosinofili/μl; essa è comune in molte situazioni cliniche, oltre che nelle infezioni parassitarie. Una rilevante eosinofilia tissutale può anche verificarsi senza che sia elevata la conta degli eosinofili ematici. La causa più comune di eosinofilia è probabilmente l'allergia a farmaci quali gli ioduri, l'acido acetilsalicilico, le sulfonamidi, la nitrofurantoina, le penicilline e le cefalosporine; anche condizioni allergiche come la febbre da fieno, l'asma, l'eczema, la malattia da siero, la vasculite allergica e il pemfigo sono comunemente associate a eosinofilia, che si riscontra anche in malattie vascolari del collagene (per es., artrite reumatoide, fascite eosinofila, vasculite allergica, periarterite nodosa) e neoplasie maligne (per es., linfoma di Hodgkin, micosi fungoide, leucemia mieloide cronica, cancro del polmone, dello stomaco, del pancreas, dell'ovaio, dell'utero), come pure in malattie rare come la sindrome di Job e la malattia granulomatosa cronica. Un'eosinofilia è comunemente osservata nelle infezioni elmintiche. L'IL-5 è il principale fattore di crescita per gli eosinofili. La somministrazione a scopo terapeutico delle citochine IL-2 e GM-CSF frequentemente causa un'eosinofilia transitoria. I valori più alti nella conta degli eosinofili si osservano in caso di sindromi ipereosinofile come la sindrome di Loeffler, l'endocardite di Loeffler, la leucemia eosinofila e la sindrome ipereosinofila idiopatica (in cui si raggiungono valori di 50000-100000 cellule/μl).

Con il termine di sindrome ipereosinofila idiopatica si indica un gruppo eterogeneo di disturbi, tutti caratterizzati da eosinofilia prolungata per causa sconosciuta e da una disfunzione organica che coinvolge il cuore, il sistema nervoso centrale, i reni, i polmoni, il canale gastrointestinale e la cute. Il midollo osseo risulta interessato in tutti i soggetti, ma le complicanze più gravi sono a carico del cuore e del sistema nervoso centrale. Le manifestazioni cliniche e le disfunzioni d'organo sono variabili. Nei tessuti interessati si rilevano eosinofili che si ritiene che possano causare un danno tissutale tramite deposizione locale di proteine eosinofile tossiche come la proteina cationica eosinofila e la proteina eosinofila basica principale. A livello cardiaco le alterazioni patologiche portano a trombosi, fibrosi endocardica ed endomiocardiopatia restrittiva. Alterazioni patologiche simili contribuiscono al danno tissutale in altri organi. Alcuni casi, dovuti a mutazioni a carico del recettore per il fattore di crescita derivato dalle piastrine, sono estremamente sensibili all'inibitore della tirosin chinasi imatinib. Glucocorticoidi, idrossiurea e IFNα sono stati tutti impiegati con successo, così come gli anticorpi monoclonali diretti contro l'IL-5. Le complicanze cardiovascolari vanno gestite in maniera aggressiva.

La *sindrome eosinofilia-mialgia* è una malattia sistemica con importanti manifestazioni cutanee, ematologiche e viscerali, che frequentemente presenta decorso cronico, anche se occasionalmente può essere fatale. La sindrome è caratterizzata da eosinofilia periferica (più di 1000 eosinofili/μl) e mialgie generalizzate invalidanti senza cause riconosciute. Sono state anche descritte fascite, polmonite, miocardite, neuropatia culminante in insufficienza respiratoria ed encefalopatia eosinofile. La malattia è causata dall'ingestione di contaminanti in prodotti contenenti L-triptofano. Nei tessuti affetti si accumulano eosinofili, linfociti, macrofagi e fibroblasti, ma il loro ruolo patogenetico non è chiaro. È possibile che vi contribuiscano l'attivazione degli eosinofili e dei fibroblasti, nonché la deposizione, nei tessuti coinvolti, di proteine tossiche di derivazione eosinofila. L'IL-5 e il fattore di crescita trasformante β sono stati chiamati in causa come potenziali mediatori. Il trattamento consiste nell'astensione dal consumo dei prodotti contenenti L-triptofano e nella somministrazione di glucocorticoidi. La maggior parte dei pazienti presenta un recupero totale, rimane stabile o mostra un recupero lento, sebbene la malattia possa essere fatale anche nel 5% dei casi.

EOSINOPENIA

L'eosinopenia si verifica in condizioni di stress, per esempio durante un'infezione batterica acuta e in seguito alla somministrazione di glucocorticoi-

di. Il meccanismo dell'eosinopenia in corso di infezioni batteriche acute non è chiaro, ma non è comunque mediato dai glucocorticoidi endogeni, dal momento che si verifica anche in animali surrenalectomizzati. Non si conoscono effetti negativi imputabili all'eosinopenia.

SINDROME DA IPERIMMUNOGLOBULINEMIA E INFEZIONI RICORRENTI

La sindrome da iperimmunoglobulinemia e infezioni ricorrenti (sindrome di Job) è una rara malattia multisistemica in cui sono coinvolti il sistema immunitario, l'osso, i denti, il polmone e la cute. L'anomalia della chemiotassi è un reperto incostante. Le basi molecolari della sindrome non sono note, ma in alcuni casi si è osservata una trasmissione autosomica dominante legata al braccio lungo del cromosoma 4. I pazienti affetti dalla malattia presentano una caratteristica facies, con naso allargato, cifoscoliosi, osteoporosi ed eczema. La dentizione primaria è normale ma i denti non cadono, richiedendo spesso l'estrazione. I pazienti presentano infezioni ricorrenti rinosinusali, polmonari e cutanee, con un grado di flogosi inadeguato per la tipologia di infezione, motivo per cui sono state definite "ascessi freddi". Per una corretta diagnosi di infezione in questi pazienti è necessaria una notevole abilità clinica, dal momento che si tratta di individui che, nonostante una malattia estesa, possono apparire in buone condizioni. Gli ascessi freddi sono stati considerati il risultato dell'alterata chemiotassi (troppo pochi fagociti che arrivano troppo tardi), forse dovuta a un fattore linfocitario inibente la chemiotassi. In ogni caso il difetto di chemiotassi è variabile e le basi fondamentali della compromissione dei meccanismi di difesa sono complesse e ancora poco definite.

DIAGNOSI DI LABORATORIO E TERAPIA

Lo studio dei globuli bianchi prevede innanzitutto il conteggio dei leucociti, la formula leucocitaria, l'aspirato midollare e successivamente la stima delle riserve midollari (test di stimolazione steroidea), del pool delle cellule marginate (test di stimolazione adrenalinica) e della capacità di marginazione (test di stimolazione con endotossine; Fig. 61-7). Una valutazione della reazione infiammatoria in vivo è possibile con il test della finestra cutanea di Rebuck o con l'impiego di un agente vescicante, che stima la capacità dei leucociti e dei mediatori dell'infiammazione di accumularsi localmente nella cute. I test in vitro di aggregazione, adesività, chemiotassi, fagocitosi, degranulazione e attività microbicida (nei confronti di *Staphylococcus aureus*) dei fagociti possono aiutare a evidenziare lesioni a livello cellulare o umorale. I deficit del metabolismo ossidativo possono essere rilevati sia con il test al nitroblu di tetrazolio (*nitroblue tetrazolium*, NBT), sia con quello di ossidazione alla diidrorodamina (*dihydrorhodamine*, DHR). Tali test si basano sulla capacità dei prodotti del metabolismo ossidativo di alterare lo stato di ossidazione delle molecole citate, in modo da renderle rilevabili al microscopio (NBT) o mediante citometria a flusso (DHR). Studi qualitativi sulla produzione di perossido di idrogeno e superossido possono ulteriormente definire le funzioni ossidative dei neutrofili.

Deve essere tenuto presente che nei pazienti con leucopenia o alterazioni leucocitarie la reazione infiammatoria è spesso rallentata. Quindi, anche in corso di infezioni gravi, le manifestazioni cliniche possono essere minime e devono essere sempre sospettate infezioni da agenti patogeni insoliti. Ai primi segni di infezione è necessario intervenire prontamente con un esame colturale, con la terapia antibiotica e con il drenaggio chirurgico degli ascessi. L'impiego degli antibiotici deve essere generalmente protratto per un lungo periodo. Nei pazienti con CGD l'utilizzo profilattico di antibiotici come il trimetoprim-sulfametossazolo o di antimicotici come l'itraconazolo può ridurre notevolmente la frequenza di infezioni potenzialmente fatali. Un breve ciclo con glucocorticoidi può migliorare l'ostruzione, secondaria ai granulomi, in sede gastrointestinale o genito-urinaria. In questi pazienti l'interferone umano ricombinante IFNγ, che stimola in maniera aspecifica la funzione fagocitaria, abbassa del 70% la frequenza di infezioni, riducendone inoltre la gravità. Il suo effetto è additivo rispetto a quello degli antibiotici a scopo di profilassi. La dose raccomandata è di 50 $\mu g/m^2$ per via sottocutanea tre volte alla settimana. L'IFNγ è stato inoltre utilizzato con successo nel trattamento della lebbra, delle micobatteriosi non tubercolari e della leishmaniosi viscerale.

Una rigorosa igiene orale riduce, sebbene non elimini, il fastidio legato alle gengiviti, alla parodontopatia e alle ulcere aftose; gli sciacqui orali con clorexidina e la pulizia dei denti con un dentifricio a base di perossido di idrogeno e bicarbonato di sodio sono di aiuto per molti pazienti. Gli antimicotici per via orale (fluconazolo o itraconazolo) hanno ridotto l'incidenza di candidosi mucocutanea nei pazienti affetti dalla sindrome di Job. Gli androgeni, i glucocorticoidi, il litio e la terapia immunosoppressiva sono stati tutti utilizzati per ripristinare una normale mielopoiesi in pazienti con neutropenia secondaria a ridotta produzione. Il G-CSF ricombinante è utile nel trattamento di certe forme di neutropenia dovute a diminuita produzione, specialmente quelle legate alla chemioterapia antineoplastica. Ai pazienti con neutropenia cronica, che però conservano una buona riserva midollare, non si dovrebbero somministrare antibiotici a scopo profilattico. I pazienti con neutrofili costantemente o ciclicamente al di sotto di 500/μl possono invece trarre beneficio dalla profilassi antibiotica e dalla terapia con G-CSF durante le fasi di neutropenia. Il trimetoprim-sulfametoxazolo somministrato per via orale (160/800 mg) due volte al giorno è ampiamente utilizzato per prevenire le infezioni; nei pazienti affetti da CGD sottoposti a questo regime di trattamento non si è riscontrato un aumento delle infezioni micotiche. Come alternativa sono stati suggeriti i chinolonici orali, come la levofloxacina e la ciprofloxacina.

In corso di chemioterapia citostatica con grave e persistente neutropenia, la confermata efficacia del trimetoprim-sulfametoxazolo nel prevenire la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* può offrire un ulteriore incentivo all'impiego di questa forma di profilassi. Questi pazienti e quelli con disfunzione delle cellule fagocitarie dovrebbero evitare un'intensa esposizione al terriccio trasportato dal vento, alla polvere o a sostanze in decomposizione (terriccio, concime), che potrebbero essere ricchi di spore di *Aspergillus* o di altri funghi. La limitazione delle normali attività o delle relazioni sociali probabilmente incide poco sul rischio di infezione.

La correzione definitiva di alcuni difetti congeniti dei fagociti è possibile in teoria con il ricorso al trapianto di midollo (Cap. 108). Tuttavia, questo procedimento presenta ancora notevoli rischi ed è necessario ricordare che con l'adozione di misure profilattiche e terapeutiche rigorose molti pazienti con difetti dei fagociti possono trascorrere anni senza che si sviluppino infezioni pericolose per la vita. L'identificazione di difetti genici specifici nei pazienti con LAD1, CGD e altre immunodeficienze ha favorito studi di terapia genica in alcune alterazioni genetiche dei globuli bianchi.

BIBLIOGRAFIA

HORWITZ MS et al: Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. Blood 109:1817, 2007

KLION AD et al: Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report. J Allergy Clin Immunol 117:1292, 2006

NATHAN C: Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. Nat Rev Immunol 6:173, 2006

PUEL A et al: Heritable defects of the human TLR signalling pathways. J Endotoxin Res 11:220, 2005

ROSENZWEIG SD, HOLLAND SM: Phagocyte immunodeficiencies and their infections. J Allergy Clin Immunol 113:620, 2004

SEGAL BH et al: Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. Medicine (Baltimore) 79:170, 2000

62 Principi di genetica umana

J. Larry Jameson, Peter Kopp

IMPATTO DELLA GENETICA SULLA PRATICA MEDICA

L'inizio del nuovo millennio è stato contrassegnato dall'annuncio del sequenziamento della maggior parte del genoma umano. Questa pietra miliare nell'esplorazione del genoma umano è stata preceduta da numerosi progressi concettuali e tecnologici, tra cui la delucidazione della struttura a doppia elica del DNA, la scoperta degli enzimi di restrizione e della reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR), lo sviluppo e l'automazione del sequenziamento del DNA e la creazione di mappe genetiche e fisiche da parte del Progetto Genoma Umano (*Human Genome Project*, HGP). Le conseguenze di questa mole di conoscenze nella pratica medica sono profonde. Fino a oggi l'effetto più significativo delle conoscenze in ambito genetico è stato l'aumento della nostra comprensione dell'eziologia e della patogenesi delle malattie. D'altra parte, la genetica sta rapidamente acquisendo un ruolo sempre più importante nella diagnosi, nella prevenzione e nel trattamento delle patologie (vedi Cap. 64). Gli approcci genetici si sono dimostrati preziosi per l'identificazione di patogeni infettivi e sono usati in clinica per identificare agenti difficili da coltivare come micobatteri, virus e parassiti. In molti casi, la genetica ha migliorato la fattibilità e l'accuratezza dei test diagnostici e ora inizia ad aprire nuove strade terapeutiche, tra cui quelle della terapia genica e della terapia cellulare (vedi Cap. 65 e 67). Anche la genetica molecolare ha modificato in modo significativo il trattamento delle patologie umane. Ormoni peptidici, fattori di crescita, citochine e vaccini possono ora essere prodotti in grandi quantità con la tecnologia del DNA ricombinante. Modificazioni specifiche di questi peptidi forniscono al medico strumenti terapeutici migliori, come dimostrato dagli analoghi dell'insulina geneticamente modificati con una migliore cinetica. Esiste la speranza che una migliore comprensione delle basi genetiche delle patologie umane abbia un influsso sempre più significativo anche sulla prevenzione delle patologie.

La genetica è stata tradizionalmente considerata dal punto di vista delle malattie monogeniche, relativamente rare. Nel complesso, queste patologie rendono conto di circa il 10% dei ricoveri pediatrici e delle morti in età infantile. Tuttavia, è sempre più evidente come virtualmente tutte le condizioni mediche, con l'eccezione dei traumi banali, abbiano una componente genetica. Come spesso risulta evidente dall'anamnesi familiare di un paziente, molte patologie comuni, come l'ipertensione, le malattie cardiache, l'asma, il diabete mellito e le malattie mentali, sono fortemente influenzate dal background genetico. Queste malattie poligeniche o multifattoriali (complesse) risentono dell'effetto di molti geni diversi, così come di fattori ambientali, che possono modificare il rischio di malattia (vedi Cap. 64). Una delle principali sfide attuali è delucidare le componenti genetiche che contribuiscono alla patogenesi dei disordini complessi. La pubblicazione recente di un catalogo completo degli aplotipi umani di polimorfismi a singolo nucleotide (*single-nucleotide polymorphisms*, SNP), il progetto HapMap, fornisce una risorsa essenziale per gli studi di associazione *genome-wide* (vedi oltre).

Il cancro possiede una base genetica poiché è il risultato di mutazioni somatiche acquisite in geni che controllano la crescita, l'apoptosi e il differenziamento cellulare (vedi Cap. 79). Inoltre, lo sviluppo di molti tipi di neoplasia è associato a una predisposizione ereditaria. La prevalenza delle malattie genetiche, unita alla loro gravità e natura cronica, impone alla società un grande carico finanziario, sociale ed emotivo.

Storicamente la genetica si è focalizzata sulle malattie cromosomiche e metaboliche, rispecchiando la disponibilità, esistente da lungo tempo, di tecniche per diagnosticare queste condizioni. Per esempio, condizioni quali la trisomia 21 (sindrome di Down) o la monosomia X (sindrome di Turner) possono essere diagnosticate utilizzando la citogenetica (vedi Cap. 63). Similmente, molti disturbi metabolici (per es., fenilchetonuria, ipercolesterolemia familiare) sono stati diagnosticati usando analisi biochimiche. Recenti progressi nella diagnostica del DNA hanno esteso il campo della genetica fino a includere praticamente tutte le specialità mediche. In cardiologia, per esempio, si vanno definendo le basi molecolari delle miocardiopatie ereditarie e dei difetti dei canali ionici che predispongono alle aritmie (vedi Capp. 226 e 231). In neurologia la genetica ha chiarito la fisiopatologia di un numero sorprendente di disturbi neurodegenerativi (vedi Cap. 360). L'ematologia è progredita sensibilmente, dalle sue iniziali descrizioni della genetica delle emoglobinopatie all'attuale comprensione delle basi molecolari dei difetti di membrana del globulo rosso, dei disturbi della coagulazione e delle malattie trombotiche (vedi Capp. 99 e 110).

A volte nuovi concetti derivati dagli studi genetici possono chiarire la patogenesi di disturbi i cui meccanismi di sviluppo erano ignoti. Per esempio, sebbene molti differenti difetti genetici possano causare neuropatie periferiche, la compromissione del normale avvolgimento della guaina mielinica è frequentemente una via finale comune (vedi Cap. 379). Diverse cause genetiche dell'obesità sembrano convergere su una via fisiologica che coinvolge i prodotti del polipeptide pro-opiomelanocortina e il recettore MC4R, identificando così un meccanismo chiave per il controllo dell'appetito (vedi Cap. 74). Una situazione simile sta emergendo per forme geneticamente definite di malattia di Alzheimer, molte delle quali portano alla formazione di aggregati neurofibrillari (vedi Cap. 365). L'identificazione di geni alterati spesso contribuisce all'individuazione di vie cellulari coinvolte in processi fisiologici chiave. Ne sono esempi l'identificazione del gene che controlla la conduttanza implicato nella fibrosi cistica (*CFTR*), il gene della distrofia muscolare di Duchenne (*DMD*), che codifica per la distrofina, e il gene del recettore-3 del fattore di crescita dei fibroblasti (*FGFR3*), che è responsabile del nanismo acondroplasico. In maniera analoga, l'(iper)espressione transgenica e i modelli di "knock-out" e "knock-in" genici mirati possono aiutare a chiarire la funzione fisiologica dei geni.

La velocità sbalorditiva a cui si stanno generando nuove informazioni genetiche comporta un'importante sfida per i medici, i ricercatori e tutti gli addetti al settore sanitario. La terminologia e le tecniche usate per le scoperte progrediscono continuamente. Al momento molte informazioni genetiche sono reperibili in database computerizzati o vengono pubblicate su giornali scientifici di base. I database forniscono un facile accesso alle sempre più numerose informazioni riguardo al genoma umano, alle malattie e ai test genetici (Tab. 62-1). Per esempio, migliaia di malattie monogeniche sono riassunte in un grande compendio, in continua evoluzione, definito catalogo "OMIM" (*Online Mendelian Inheritance in Man*) (Tab. 62-1). Il continuo progresso della bioinformatica rende sempre più facile l'accesso a questa impressionante mole di informazioni.

CROMOSOMI E REPLICAZIONE DEL DNA

Organizzazione del DNA nei cromosomi • *DIMENSIONI DEL GENOMA UMANO*

Il genoma umano è suddiviso in 23 cromosomi diversi, che comprendono 22 autosomi (numerati da 1 a 22) e i cromosomi del sesso X e Y. Le cellule adulte sono *diploidi*, ovvero contengono due serie omologhe dei 22 autosomi e una coppia di cromosomi sessuali. Le femmine hanno due cromosomi X (XX), mentre i maschi hanno un cromosoma X e un cromosoma Y (XY). Come conseguenza della meiosi, le cellule germinali (spermatozoi e ovociti) sono *aploidi* e contengono una serie dei 22 autosomi e uno dei cromosomi sessuali. Al momento della fecondazione l'incontro dei cromosomi omologhi paterni e materni ricostituisce il genoma diploide. A ogni divisione cellulare (mitosi) i cromosomi sono replicati e, per segregazione delle unità identiche, distribuiti in due cellule figlie (vedi Cap. 63).

Si stima che il genoma umano contenga da 30 000 a 40 000 geni, un numero inferiore a quanto inizialmente ipotizzato, suddivisi nelle 23 coppie di cromosomi. Un *gene* è un'unità funzionale regolata dalla trascrizione (vedi oltre) che codifica per un RNA che frequentemente, ma non sempre, viene tradotto in una proteina, la quale agisce all'interno o all'esterno della cellula. Storicamente i geni sono stati identificati in base al fatto che conferivano specifici tratti che venivano trasmessi da una generazione all'altra. Inoltre, essi vengono caratterizzati in base all'espressione in diversi tessuti. Il numero di geni sottostima notevolmente la complessità dell'espressione genica, poiché singoli geni possono generare con splicing diversi mRNA multipli, che a loro volta vengono tradotti in proteine soggette a complesse modificazioni post-traduzionali, come per esempio la fosforilazione. La *proteomica*, cioè lo studio del proteoma con tecnologie di separazione e identificazione di proteine su larga scala, è un campo emergente che si concentra sulla diversità e la funzione delle proteine. Analogamente, il campo della *metabolomica* mira alla determinazione della composizione e delle mo-

TABELLA 62-1 ALCUNI DATABASE IMPORTANTI PER LA GENOMICA E LE MALATTIE GENETICHE

Sito	URL	Commenti
National Center for Biotechnology Information (NCBI)	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/	Biologia molecolare, database pubblici, biologia computazionale; software per l'analisi dei dati genomici; numerosi link ad altri database, a siti di genomica e a risorse didattiche
National Human Genome Research Institute	http://www.genome.gov/	Informazioni sul genoma umano, su genomi di altri organismi e sulla ricerca genomica in generale
Ensembl Genome browser	http://www.ensembl.org/	Mappe e sequenze di genomi eucarioti
Online Mendelian Inheritance in Man	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/	Compendio online sulle malattie mendeliane e i geni umani associati a malattia
Office of Biotechnology Activities National Institutes of Health	www4.od.nih.gov/oba/	Informazioni sul DNA ricombinante e sul trasferimento genico; istanze mediche, legali e sociali legate ai test genetici e agli xenotrapianti
American College of Medical Genetics	http://www.acmg.net/	Link a database utili per la diagnosi, la terapia e la prevenzione delle malattie genetiche
Cancer Genome Anatomy Project (CGAP)	http://cgap.nci.nih.gov/	Informazioni sui profili di espressione di cellule normali, precancerose e cancerose
GenLink	http://www.genlink.wustl.edu	Database multimediale per la genetica umana e la ricerca sui telomeri
GeneTests	http://www.genetests.org/	Elenco internazionale di laboratori che eseguono test genetici e di centri per la diagnosi prenatale
Genomes Online Database (GOLD)	http://www.genomesonline.org/	Informazioni sui genomi pubblicati e non pubblicati
HUGO Gene Nomenclature	http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature	Nomi e simboli dei geni
MITOMAP (database del genoma mitocondriale umano)	http://www.mitomap.org	Raccolta di mutazioni e polimorfismi del DNA mitocondriale umano
Mitochondrial disorders	http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html	Riassunto delle sindromi cliniche associate a mutazioni del DNA mitocondriale
DNA repeat sequences & disease	http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/dnarep.htm	Riassunto delle sindromi cliniche associate a sequenze di DNA ripetute
Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)	http://www.omnia.angis.org.au	Compendio online sulle malattie mendeliane negli animali
The Jackson Laboratory	http://www.jax.org/	Informazioni su modelli murini di malattia e sul genoma murino
International HapMap Project	http://www.hapmap.org/	Catalogo degli aplotipi di diversi gruppi etnici importanti per gli studi di associazione e la farmacogenomica
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)	http://nursa.org	Atlante dei recettori nucleari, delle molecole co-regolatorie e dei ligandi
Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratories	http://www.dnalc.org	Materiale didattico sulle malattie genetiche, il DNA, l'eugenetica e l'origine genetica
Nuclear Receptor Signaling Atlas	http://genetics.accessmedecine.com	Versione elettronica del testo completo sulle basi metaboliche e molecolari delle malattie ereditarie, 8ª ed.

Nota: I database sono in continua evoluzione. Informazioni a riguardo si possono ottenere seguendo i link riportati nei database scelti. Istruzioni per l'uso dei database relativi al genoma sono state pubblicate [*Nat. Genet* 32(Suppl):1-79, 2002].

dificazioni del *metaboloma*, l'insieme delle molecole a basso peso molecolare, molte delle quali partecipano a diverse funzioni metaboliche. Queste analisi, notevolmente dipendenti dalla bioinformatica, rivelano come alterazioni fisiologiche o patologiche abbiano una miriade di effetti sul proteoma e sul metaboloma ed enfatizzano il fatto che questi processi coinvolgono network modulari piuttosto che vie lineari.

Si stima che il DNA umano sia costituito da circa 3 miliardi di paia di basi (*base pair*, bp) di DNA per genoma aploide. La lunghezza del DNA normalmente è misurata in unità di 1000 bp (kilobasi, kb) o 1 000 000 bp (megabasi, Mb). Non tutto il DNA codifica geni. I geni, infatti, costituiscono solo circa il 10-15% del DNA. Molto del rimanente DNA è costituito da sequenze altamente ripetute, la cui funzione è poco nota. Queste regioni di DNA ripetitivo, insieme a sequenze non ripetitive e non codificanti, possono svolgere un ruolo strutturale nell'impacchettamento del DNA all'interno della cromatina (DNA legato a proteine istoniche) e dei cromosomi (Fig. 62-1). Se fosse espresso solo il 10% di DNA e fossero presenti 30 000 geni, il gene medio avrebbe una lunghezza di circa 10 kb. Sebbene molti geni siano all'incirca di queste dimensioni, l'intervallo è assai ampio. Per esempio, alcuni geni constano solo di qualche centinaio di bp, mentre altri, come il gene *DMD*, sono straordinariamente grandi (2 Mb).

STRUTTURA DEL DNA Ogni gene è composto da un polimero lineare di DNA. Il DNA è un'elica a doppio filamento composta da quattro basi differenti: adenina (A), timidina (T), guanina (G) e citosina (C). L'adenina è appaiata con la timidina e la guanina con la citosina mediante ponti di legame idrogeno che attraversano la doppia elica. Il DNA ha diverse caratteristiche eccezionali che lo rendono ideale per la trasmissione di informazioni genetiche. Esso è abbastanza stabile, almeno rispetto all'RNA o alle proteine. La struttura a doppio filamento del DNA e la sua caratteristica di un'esatta complementarietà tra le coppie di basi permettono una fedele replicazione durante la divisione cellulare. Come descritto più avanti, la complementarietà consente anche la trasmissione di informazioni genetiche nel senso DNA → RNA → proteina (Fig. 62-2). L'RNA messaggero (mRNA) è codificato dal cosiddetto filamento senso, o codificante, della doppia elica di DNA ed è tradotto in proteine dai ribosomi.

La presenza di quattro basi differenti determina una sorprendente diversità genetica. Nelle regioni dei geni codificanti proteine, le basi del DNA sono organizzate in codoni, triplette di basi che indicano con esattezza un particolare aminoacido. È possibile ordinare le quattro basi in 64 diverse triplette di codoni (4^3). Ogni codone specifica 1 dei 20 diversi aminoacidi, o un segnale di regolazione come l'inizio e lo stop della traduzione. Poiché vi sono più codoni che aminoacidi, il codice genetico è degenerato. La maggior parte degli aminoacidi può, cioè, essere codificata da più codoni differenti. Combinazioni differenti di codoni in lunghezza variabile permettono di generare l'enorme varietà della struttura primaria delle proteine.

Replicazione del DNA e mitosi L'informazione genetica contenuta nel DNA viene trasmessa a cellule figlie in due diverse circostanze: 1) le cellule somatiche si dividono per mitosi, permettendo al genoma diploide ($2n$) di replicare se stesso completamente in occasione della divisione cellulare; 2) le cellule germinali (spermatozoi e ovociti) vanno incontro alla meiosi, un processo che consente la riduzione del set diploide ($2n$) di cromosomi allo stato aploide (n) (vedi Cap. 63).

Prima della mitosi le cellule escono dalla quiescenza, o fase G_0, ed entrano nel ciclo cellulare (vedi Cap. 80). Le cellule, dopo avere superato un punto di controllo critico in G_1, vanno incontro alla sintesi del DNA (fase S), durante la quale il DNA di ogni cromosoma si replica producendo due paia di cromatidi fratelli ($2n \rightarrow 4n$). Il processo di sintesi del DNA richiede una rigorosa fedeltà al fine di evitare la trasmissione di errori alle successive generazioni di cellule. Alterazioni genetiche del sistema di riparazione degli appaiamenti errati del DNA comprendono tra gli altri lo xeroderma pigmentosum, la sindrome di Bloom, l'atassia teleangectasia e il cancro ereditario del colon non poliposico (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC). Molte di queste malattie predispongono fortemente allo sviluppo di tumori a causa della rapida acquisizione di mutazioni aggiuntive (vedi Cap. 79). Dopo il completamento della sintesi di DNA, le cellule entrano nella fase G_2 e sono sottoposte a un secondo controllo prima di entrare in mitosi. A questo stadio i cromosomi si condensano e in metafase sono allineati lungo il piano equatoriale. I due cromatidi fratelli identici, tenuti insieme a livello del centromero, si dividono e migrano ai poli opposti della cellula (Fig. 63-.3). Dopo la formazione di una membrana nucleare intorno ai due set separati di cromatidi, la cellula si divide e si formano due cellule figlie, restaurando così l'assetto diploide ($2n$).

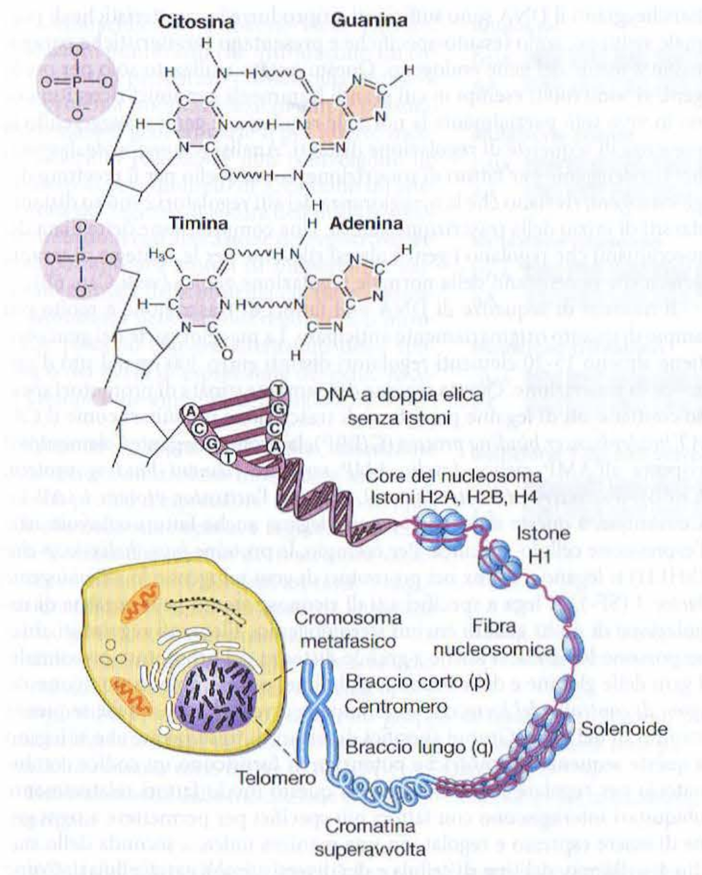


FIGURA 62-1 Struttura della cromatina e dei cromosomi. La cromatina è composta da DNA a doppio filamento avvolto intorno a proteine istoniche e non istoniche a formare nucleosomi. I nucleosomi sono ulteriormente organizzati in strutture a solenoide. I cromosomi assumono la loro struttura caratteristica con bracci corti (p) e lunghi (q) allo stadio di metafase del ciclo cellulare.

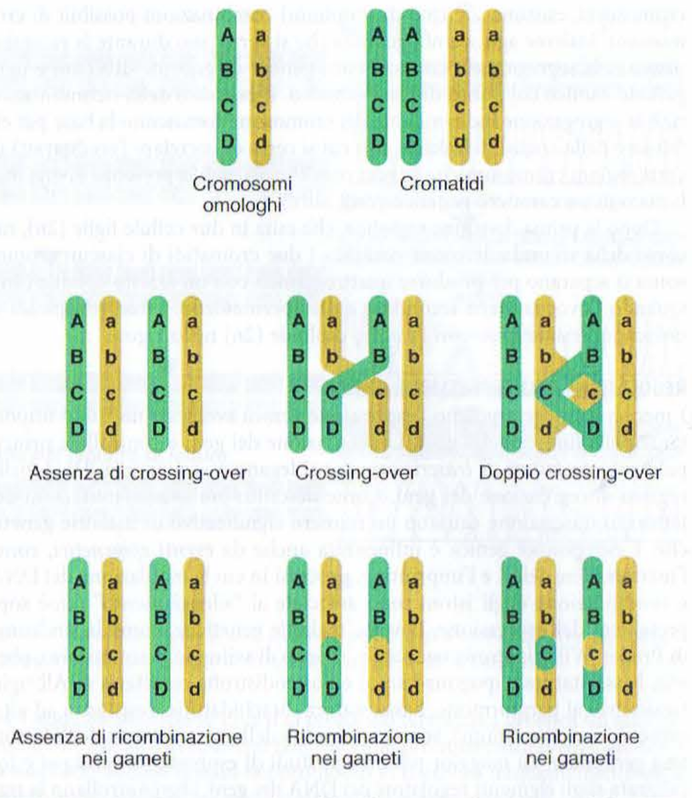


FIGURA 62-3 Crossing-over e ricombinazione genetica. Durante la formazione dei chiasmi, l'uno o l'altro dei due cromatidi fratelli di un cromosoma si appaia con uno dei cromatidi del cromosoma omologo. La ricombinazione genetica si verifica attraverso il crossing-over e risulta in segmenti cromosomici ricombinanti o non ricombinanti nei gameti. Insieme alla segregazione casuale dei cromosomi materni e paterni, la ricombinazione contribuisce alla diversità genetica e costituisce la base del concetto di linkage.

Assortimento e segregazione dei geni durante la meiosi La meiosi avviene solo nelle cellule germinali delle gonadi. Essa condivide alcune caratteristiche con la mitosi, ma implica due diversi passaggi di divisione cellulare che riducono il numero cromosomico all'assetto aploide. Inoltre, vi è un'attiva ricombinazione che genera diversità genetica. Durante la prima divisione cellulare, per ogni coppia di cromosomi si formano due cromatidi fratelli ($2n \rightarrow 4n$) e avviene uno scambio di DNA tra cromosomi omologhi paterni e materni. Questo processo comporta la formazione dei *chiasmi*, strutture che corrispondono ai segmenti di DNA che vengono scambiati tra gli omologhi materni e paterni (Fig. 62-3). Di solito si verifica almeno uno scambio per ogni braccio cromosomico; la ricombinazione si verifica più frequentemente nella meiosi femminile che in quella maschile. Successivamente i cromosomi segregano casualmente. Poiché vi sono 23

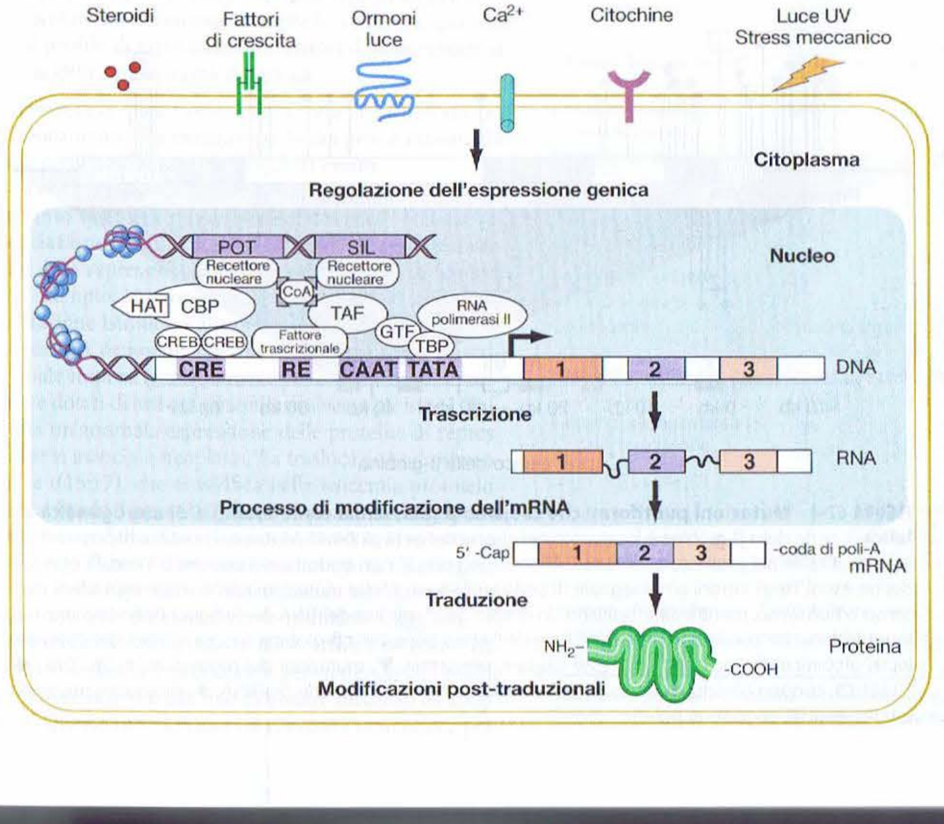


FIGURA 62-2 Flusso dell'informazione genetica. Numerosi segnali extracellulari attivano cascate di segnali intracellulari che conducono a una modificazione dell'espressione genica attraverso l'interazione di fattori di trascrizione con regioni di regolazione dei geni. L'RNA polimerasi trascrive DNA in RNA, che è trasformato in mRNA attraverso l'escissione di sequenze introniche. L'mRNA è tradotto in una catena polipeptidica fino a formare la proteina matura dopo avere subito le modificazioni post-traduzionali. POT, sequenza potenziatrice; SIL, sequenza silenziatrice; HAT, acetil trasferasi istonica; CBP, proteina legante CREB; CREB, proteina legante l'elemento di risposta all'AMP ciclico; CRE, elemento responsivo all'AMP ciclico; CoA, coattivatore; TAF, fattori TBP-associati; GTF, fattori generali di trascrizione; TBP, proteina legante il TATA; TATA, TATA box; RE, elemento di risposta; NH_2, estremità aminoterminale; COOH, estremità carbossiterminale.

cromosomi, esistono 2^{23} (più di 8 milioni) combinazioni possibili di cromosomi. Insieme agli scambi genetici che si verificano durante la ricombinazione, la segregazione cromosomica genera un'enorme diversità e ogni gamete è unico dal punto di vista genetico. Il processo della ricombinazione e la segregazione indipendente dei cromosomi forniscono la base per effettuare delle analisi di linkage, con cui si cerca di correlare l'ereditarietà di certe regioni cromosomiche (o geni concatenati) con la presenza di una malattia o di un carattere genetico (vedi oltre).

Dopo la prima divisione meiotica, che esita in due cellule figlie ($2n$), nel corso della seconda divisione meiotica i due cromatidi di ciascun cromosoma si separano per produrre quattro gameti con un assetto aploide ($1n$). Quando l'ovocita viene fecondato dallo spermatozoo, i due set aploidi si uniscono, restaurando così l'assetto diploide ($2n$) nello zigote.

REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA

I meccanismi che regolano l'espressione genica svolgono un ruolo importante nella funzione dei geni. La trascrizione dei geni è controllata principalmente da *fattori di trascrizione* che si legano a sequenze di DNA nelle regioni di regolazione dei geni. Come descritto più avanti, mutazioni dei fattori di trascrizione causano un numero significativo di malattie genetiche. L'espressione genica è influenzata anche da *eventi epigenetici*, come l'inattivazione dell'X e l'imprinting, processi in cui la metilazione del DNA o modificazione degli istoni sono associate al "silenziamento" (cioè soppressione) dell'espressione. Diverse malattie genetiche, come la sindrome di Prader-Willi (ipotonia neonatale, ritardo di sviluppo psicomotorio, obesità, bassa statura e ipogonadismo) e l'osteodistrofia ereditaria di Albright (resistenza al paratormone, bassa statura, brachidattilia, resistenza ad altri ormoni in certi sottotipi), sono espressione delle conseguenze dell'imprinting genomico. La maggior parte degli studi di espressione genica si è focalizzata sugli elementi regolatori del DNA dei geni, che controllano la trascrizione. Comunque, va sottolineato che l'espressione genica richiede una serie di passaggi comprendenti il processo di modificazione dell'mRNA, la traduzione in proteina e le modificazioni post-traduzionali, che sono tutti attivamente regolati (Fig. 62-2).

Il nuovo settore della genomica funzionale si basa sul concetto che la comprensione delle alterazioni dell'espressione genica in diverse condizioni fisiologiche e patologiche fornisce conoscenze sui processi che ne sono alla base e attraverso la rivelazione di specifici profili di espressione genica, tali conoscenze possono essere rilevanti dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Gli studi su larga scala di profili di espressione, che traggono vantaggio dalla tecnologia dei microarray, sono anche definiti con il termine *trascrittomica* poiché l'insieme degli mRNA trascritti dal genoma cellulare è chiamato *trascrittoma*.

Struttura dei geni Un prodotto genico solitamente è rappresentato da una proteina, ma talvolta può essere costituito da un RNA che non viene tradotto (per es., microRNA). Gli *esoni* sono le porzioni dei geni che alla fine vengono unite assieme per formare mRNA. Gli *introni* sono le regioni spaziatrici tra gli esoni, che vengono escisse dai precursori degli RNA durante il processo di modificazione dell'RNA (Fig. 62-2).

Il locus genico comprende anche regioni che servono per controllarne l'espressione. Le regioni regolatorie di solito comprendono sequenze a monte (5′) del sito d'inizio della trascrizione, ma vi sono anche esempi di elementi di controllo all'interno di introni o a valle delle regioni codificanti di un gene. Le regioni di regolazione a monte sono anche note come *promotore*. Il promotore solitamente consiste come minimo di un TATA box (che lega la *TATA-binding protein*, TBP) e di una sequenza iniziatrice che potenzia la formazione di un complesso trascrizionale attivo. Un singolo gene può generare diversi trascritti attraverso l'utilizzo di promotori alternativi, oppure mediante lo splicing alternativo di esoni, meccanismi che contribuiscono all'enorme diversità delle proteine e delle loro funzioni. I segnali di fine trascrizione sono a valle (3′) del gene. Sequenze specifiche come la sequenza AAUAAA all'estremità 3′ dell'mRNA indicano il sito per la poliadenilazione (coda di poli-A), un processo che influenza il trasporto dell'mRNA nel citoplasma, la stabilità e l'efficienza della traduzione. Un'analisi accurata dei confini della regione di regolazione implica l'espressione di un gene in un animale transgenico per determinare se le sequenze isolate fiancheggianti il DNA sono sufficienti a riprodurre le caratteristiche di normale sviluppo, sono tessuto-specifiche e presentano caratteristiche paragonabili a quelle del gene endogeno. Questo è stato realizzato solo per pochi geni; vi sono molti esempi in cui grandi frammenti genomici ricostituiscono in vivo solo parzialmente la normale regolazione genica, suggerendo la presenza di sequenze di regolazione distanti. Analisi *genome-wide* di specifici siti di legame per fattori di trascrizione, come quello per il recettore degli estrogeni, rivelano che la maggioranza dei siti regolatori è molto distante dai siti di inizio della trascrizione genica. Una comprensione dettagliata dei meccanismi che regolano i geni è altresì rilevante per le strategie di terapia genica che necessitano della normale regolazione genica (vedi Cap. 65).

Il numero di sequenze di DNA e di fattori di trascrizione è molto più ampio di quanto originariamente anticipato. La maggior parte dei geni contiene almeno 15-20 elementi regolatori distinti entro 300 bp dal sito d'inizio della trascrizione. Questa regione densamente stipata di promotori spesso contiene siti di legame per fattori di trascrizione ubiquitari come il *CAAT box/enhancer binding protein* (C/EBP), la proteina legante l'elemento di risposta all'AMP ciclico (*cyclic AMP response element binding protein*, CREB), il *selective promoter factor 1* (Sp-1) o l'*activator protein 1* (AP-1). Comunque, a queste sequenze possono legarsi anche fattori coinvolti nell'espressione cellulo-specifica. Per esempio, le proteine *basic helix-loop-elix* (bHLH) si legano a E-box nei promotori di geni miogeni e lo *steroidogenic factor 1* (SF-1) si lega a specifici siti di riconoscimento nella regione di regolazione di molti geni di enzimi steroidogenici. Elementi regolatori chiave possono localizzarsi anche a grande distanza dal promotore prossimale. I geni delle globine e delle immunoglobuline, per esempio, contengono *regioni di controllo del locus* che sono lontane diverse kilobasi dalle sequenze strutturali del gene. Gruppi specifici di fattori di trascrizione che si legano a queste sequenze promotrici e potenziatrici forniscono un codice combinatorio per regolare la trascrizione. In questo modo fattori relativamente ubiquitari interagiscono con fattori più specifici per permettere a ogni gene di essere espresso e regolato in una maniera unica, a seconda dello stadio di sviluppo, del tipo di cellula e dei diversi stimoli extracellulari. Come descritto più avanti, attualmente i fattori di trascrizione che si legano al DNA rappresentano in realtà solo il primo livello di controllo della regolazione. Altre proteine – *coattivatori* e *corepressori* – interagiscono con i fattori di trascrizione leganti il DNA per formare grandi complessi di regolazione. Questi complessi sono soggetti al controllo di numerose vie di segnalazione cellulare comprendenti la fosforilazione, l'acetilazione, la sumoilazione e l'ubiquitinilazione. Alla fine i fattori trascrizionali reclutati stabilizzano e interagiscono con i componenti del complesso basale di trascrizione che si assembla in corrispondenza del sito del TATA box e della regione iniziatrice. Questo complesso basale dei fattori di trascrizione è costituito da oltre 30 proteine diverse. La trascrizione genica avviene quando l'RNA polimerasi inizia a sintetizzare RNA dallo stampo di DNA.

Possono verificarsi mutazioni in tutti i domini di un gene (Fig. 62-4). Una mutazione puntiforme nella regione codificante causa una sostituzio-

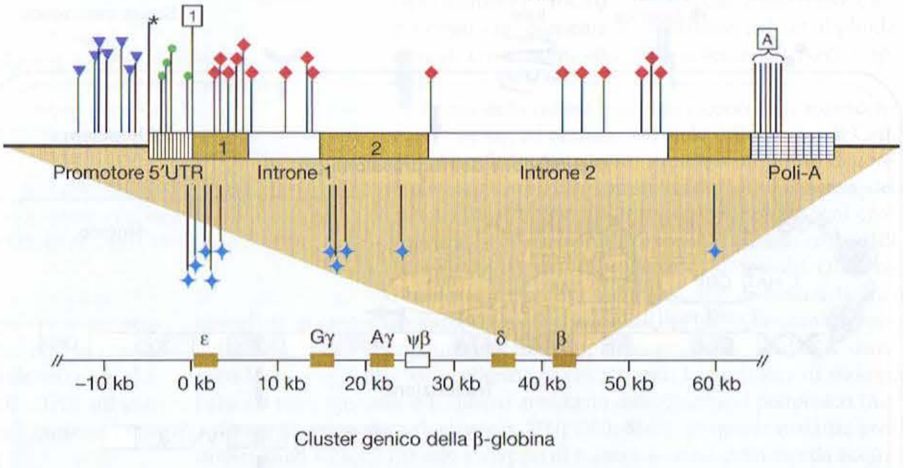


FIGURA 62-4 Mutazioni puntiformi che causano β-talassemia come esempio di eterogeneità allelica. Il gene della β-globina è localizzato nel cluster dei geni globinici. Mutazioni puntiformi possono essere localizzate nel promotore, nel sito CAP, nella regione 5′ non tradotta, nel codone d'inizio, in ognuno dei tre esoni, negli introni o nel segnale di poliadenilazione. Molte mutazioni introducono mutazioni missenso o nonsenso, mentre altre causano un difetto dello splicing dell'RNA. Nella figura non sono mostrate mutazioni che consistono nella delezione dell'intero gene della β-globina o in più grandi delezioni del locus globinico che possono anch'esse causare talassemia. ▼, mutazioni del promotore; *, sito CAP; ●, 5′UTR; [1], codone d'inizio; ◆, alterazione del processo di modificazione dell'RNA; ✦, mutazioni missenso e nonsenso; [A], segnale di poli-A.

ne aminoacidica se il codone viene alterato. Mutazioni puntiformi che introducono un codone di stop prematuro portano alla sintesi di una proteina tronca. Delezioni ampie possono interessare il gene in parte o per intero, mentre delezioni piccole, se non coinvolgono un numero di basi multiplo di 3, causano un'alterazione del registro di lettura dell'mRNA. Queste mutazioni con alterazione del registro di lettura portano alla sintesi di un'estremità carbossiterminale della proteina del tutto anomala. Mutazioni nelle regioni regolatrici o introniche possono causare alterazioni dello splicing o dei livelli di espressione del gene. Alcuni esempi sono riportati nella figura 62-5.

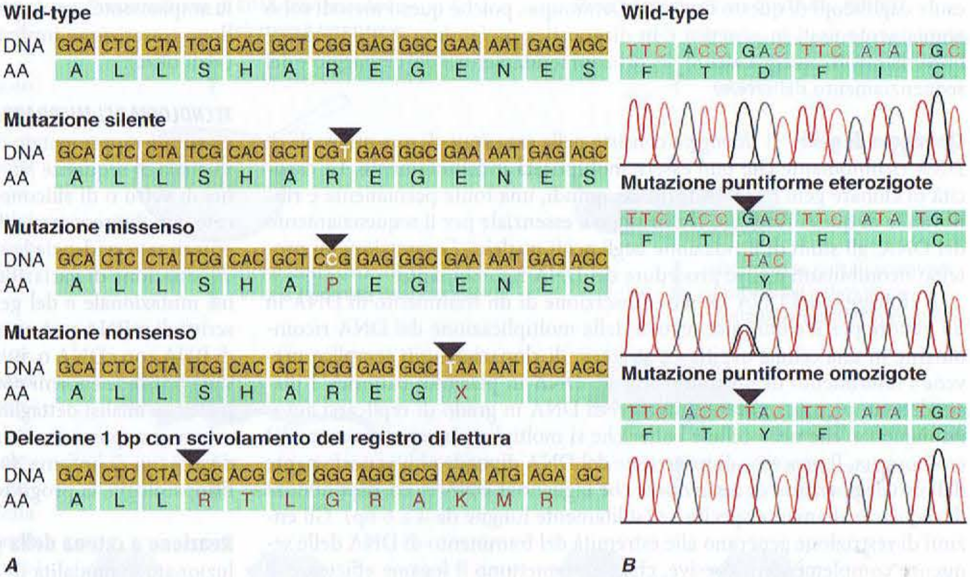


FIGURA 62-5 ***A.*** Esempi di mutazioni. Il filamento codificante è illustrato insieme all'aminoacido corrispondente. ***B.*** Cromatogrammi di sequenza dopo amplificazione mediante reazione a catena della polimerasi.

Attivazione e repressione della trascrizione

Ogni gene è controllato in maniera unica, sia nel suo profilo d'espressione spaziale o temporale che nella sua risposta a segnali extracellulari. Si stima che i fattori di trascrizione costituiscano circa il 30% dei geni espressi. Vengono identificate sempre più malattie genetiche coinvolgenti fattori trascrizionali (Tab. 62-2). Le diverse forme di diabete giovanile a esordio in età adulta (*maturity-onset diabetes of the young*, MODY) sono esempi di questo gruppo di malattie; mutazioni in molti differenti fattori di trascrizione specifici per le cellule delle isole pancreatiche causano varie forme di MODY (vedi Cap. 338).

Nell'attivazione della trascrizione si possono riconoscere tre meccanismi principali:

1. Eventi che alterano la struttura della cromatina possono facilitare l'accesso al DNA dei fattori di trascrizione. Per esempio, l'acetilazione istonica generalmente apre la struttura cromatinica ed è correlata con l'attivazione trascrizionale.
2. Modifiche post-traduzionali dei fattori di trascrizione, come la fosforilazione, possono indurre l'assemblaggio di complessi trascrizionali attivi. Per esempio, la fosforilazione della serina 133 della proteina CREB induce un cambiamento conformazionale che permette il reclutamento della proteina legante CREB (*CREB-binding protein*, CBP), un fattore che integra le azioni di molti fattori di trascrizione comprendenti proteine con attività acetiltrasferasica nei confronti degli istoni.
3. Gli attivatori della trascrizione possono rimuovere una proteina repressore. Questo meccanismo è particolarmente comune durante lo sviluppo, quando il profilo di espressione dei fattori di trascrizione si modifica in maniera dinamica.

Ovviamente questi meccanismi non si escludono reciprocamente e la maggior parte dei geni è attivata da una certa combinazione di questi eventi.

La soppressione dell'espressione genica è importante tanto quanto l'attivazione nel controllo della differenziazione e della funzione cellulare. Alcuni meccanismi della repressione sono il corollario dell'attivazione. Per esempio, la repressione è spesso associata alla deacetilazione istonica o alla defosforilazione proteica. Per i recettori ormonali nucleari il silenziamento trascrizionale implica il reclutamento di complessi di repressione dotati di attività deacetilasica verso gli istoni. Talvolta un'anomala espressione delle proteine di repressione si associa a neoplasia. La traslocazione cromosomica t(15;17), che si verifica nella leucemia promielocitica, fonde il gene *PML* con una porzione del gene del recettore α dell'acido retinoico (*retinoic acid receptor α*, RAR α) (Tab. 62-2). Questo evento causa una sregolazione della repressione trascrizionale tale da impedire una normale differenziazione cellulare. L'aggiunta di acido retinoico, il ligando di RAR, attiva il recettore, eliminando così la repressione e permettendo alle cellule di differenziarsi e alla fine di andare incontro all'apoptosi. Questo meccanismo ha rilevanza terapeutica poiché l'aggiunta di acido retinoico ai protocolli terapeutici provoca un tasso di remissione più alto nei pazienti con leucemia promielocitica (vedi Cap. 104). La metilazione delle regioni dei promotori si riscontra frequentemente nelle neoplasie, in cui induce il silenziamento dell'espressione genica.

CLONAGGIO E SEQUENZIAMENTO DEL DNA

Una descrizione delle tecniche del DNA ricombinante, la metodologia usata per la manipolazione, l'analisi e la caratterizzazione di segmenti di DNA

TABELLA 62-2 ESEMPI DI MALATTIE CAUSATE DA MUTAZIONI E RIARRANGIAMENTI IN VARIE CLASSI DI GENI PER FATTORI DI TRASCRIZIONE

Classe di fattori di trascrizione	Esempio	Malattia associata
Recettori nucleari	Recettore per gli androgeni	Insensibilità agli androgeni completa o parziale Atrofia spinobulbare (espansione della tripletta CAG)
Proteine "zinc finger"	WT-1	Sindrome WAGR: tumore di Wilms, aniridia, malformazioni genitourinarie, ritardo mentale
Proteine "elica-ansa-elica"	MITF	Sindrome di Waardenburg 2A
Proteine con omeodominio	IPF1	Diabete mellito a insorgenza nell'età adulta di tipo 4 (mutazioni in eterozigosi, aploinsufficienza) Agenesia del pancreas (mutazioni in omozigosi)
Proteine "leucine zipper"	Leucine zipper retinica (NRL)	Retinite pigmentosa dominante
Proteine HMG (*high mobility group*)	SRY	Inversione del sesso
Proteine "forkhead"	HNF4α, HNF1α, HNF1β	Diabete mellito a insorgenza nell'età adulta di tipo 1, 3 e 5
Proteine "paired box"	PAX-3	Sindrome di Waardenburg di tipo 1 e 3
Proteine T-Box	TBX-5	Sindrome di Holt-Oram (anomalie dei pollici, focomelia, difetto interatriale)
Proteine di controllo del ciclo cellulare	p53	Sindrome di Li-Fraumeni, altre neoplasie
Coattivatori	Proteina legante CREB (CBP)	Sindrome di Rubinstein-Taybi
Fattori di trascrizione comuni	Proteina legante TATA (TBP)	Atassia spinocerebellare 17 (espansione CAG)
Fattori di allungamento della trascrizione	VHL	Sindrome di Von-Hippel-Lindau di tipo 1 (emangioblastomi, tumori renali a cellule chiare, feocromocitomi) Ereditarietà autosomica dominante, inattivazione somatica del secondo allele (modello dei "due colpi" di Knudson)
Proteine "Runt"	CBEA2	Trombocitopenia familiare con predisposizione alla leucemia mieloide acuta
Proteine chimeriche secondarie a traslocazioni	PML-RAR	Leucemia promielocitica (traslocazione t(15;17)(q22;q11.2-q12)

Nota: SRY, regione del cromosoma Y di determinazione del sesso; HNF, fattore nucleare epatocitario; CREB, proteina legante elementi di risposta al cAMP; VHL, Von-Hippel-Lindau; PML leucemia promielocitica; RAR, recettore dell'acido retinoico.

esula dagli scopi di questo capitolo. Comunque, poiché questi metodi sono ampiamente usati in genetica e in diagnostica molecolare, è utile passare brevemente in rassegna alcuni dei principi fondamentali del clonaggio e del sequenziamento del DNA.

Clonaggio di geni Il *clonaggio* consiste nella creazione di una molecola di DNA ricombinante che può essere moltiplicata indefinitamente. La capacità di clonare geni e cDNA fornisce, quindi, una fonte permanente e rinnovabile di questi reagenti. Il clonaggio è essenziale per il sequenziamento del DNA, gli studi di ibridazione degli acidi nucleici, l'espressione di proteine ricombinanti e altre procedure del DNA ricombinante.

Il clonaggio del DNA implica l'inserzione di un frammento di DNA in un vettore per il clonaggio, seguita dalla moltiplicazione del DNA ricombinante in una cellula ospite. La strategia di clonazione più semplice prevede l'inserimento di un frammento di DNA in plasmidi batterici. I plasmidi sono piccole molecole circolari di DNA in grado di replicarsi autonomamente, che nelle cellule batteriche si moltiplicano separatamente dal cromosoma. Il processo di inserzione del DNA dipende obbligatoriamente dall'uso degli enzimi di restrizione, che tagliano il DNA in corrispondenza di sequenze altamente specifiche (solitamente lunghe da 4 a 6 bp). Gli enzimi di restrizione generano alle estremità del frammento di DNA delle sequenze complementari, coesive, che ne permettono il legame efficiente al vettore plasmidico. Poiché i plasmidi contengono geni che conferiscono resistenza agli antibiotici, la loro presenza nella cellula ospite può essere usata per la selezione e l'amplificazione del DNA.

Per il clonaggio possono essere utilizzati diversi vettori (per es., plasmidi, fagi, cromosomi artificiali batterici o di lieviti). Molti di questi sono usati per produrre *librerie*, un termine che indica una collezione di cloni di DNA. Una libreria genomica consiste in un raggruppamento ordinato di cloni derivati dal DNA genomico. Questi frammenti di DNA che si sovrappongono fra loro rappresentano l'intero genoma e alla fine possono essere ordinati secondo il loro ordine lineare. Le librerie di cDNA consistono in cloni derivati da mRNA di una particolare fonte tissutale. Così, una libreria di cDNA derivante dal cuore contiene copie di mRNA specificamente espresse nei miociti cardiaci, oltre a quelle espresse ubiquitariamente. Per questa ragione, una libreria di cDNA di cuore sarà arricchita con prodotti genici cuore-specifici e sarà diversa da librerie di cDNA generate da mRNA di fegato o di ipofisi. Come esempio della complessità di una libreria genomica, si consideri che il genoma umano contiene 3×10^9 bp e che l'inserto genomico medio in un fago λ è di circa 10^4 bp. Pertanto sono necessari almeno 3×10^5 cloni per rappresentare tutto il DNA genomico. Specifici cloni sono isolati dalle diverse centinaia di migliaia di cloni usando l'ibridazione di DNA.

Con il completamento dell'HGP tutti i geni umani sono stati clonati e sequenziati. Di conseguenza, molte di queste procedure di clonaggio non sono più necessarie o vengono notevolmente facilitate dalle numerose informazioni riguardanti i marcatori di DNA e la sequenza del DNA (vedi oltre).

Ibridazione degli acidi nucleici L'*ibridazione* degli acidi nucleici è un principio fondamentale della biologia molecolare che sfrutta il fatto che i due filamenti complementari di acidi nucleici si legano, o *ibridano*, l'uno con l'altro con una specificità molto alta. Lo scopo dell'ibridazione è quello di evidenziare specifiche sequenze di acido nucleico (DNA o RNA) in un insieme complesso di altre sequenze. Questa tecnica è usata nel Southern blot, nel Northern blot e nello screening delle librerie (vedi sopra). Un ulteriore adattamento dell'ibridazione ha portato allo sviluppo dei microarray con chip a DNA.

SOUTHERN BLOT Il Southern blot è usato per accertare la delezione o il riarrangiamento dei geni. È anche utilizzato per evidenziare polimorfismi di lunghezza dei frammenti di restrizione (*restriction fragment lenght polymorphism*, RFLP). Il DNA genomico è digerito con endonucleasi di restrizione e separato mediante elettroforesi su gel. I singoli frammenti possono, quindi, essere trasferiti su una membrana ed evidenziati dopo ibridazione con specifiche sonde radioattive di DNA. Poiché errori di appaiamento di singole basi possono disturbare l'ibridazione di brevi sonde di DNA (oligonucleotidi), una variazione del Southern blot, denominata "ibridazione oligonucleotide-specifica" (*oligonucleotide-specific hybridization*, OSH), utilizza brevi oligonucleotidi per distinguere i geni normali dai mutanti.

NORTHERN BLOT Il Northern blot è usato per analizzare i profili e i livelli di espressione genica nei diversi tessuti. In un Northern blot l'mRNA è separato su un gel e trasferito su una membrana e i trascritti specifici sono quindi evidenziati usando DNA radiomarcato come sonda. Questa tecnica è stata ampiamente soppiantata da metodi più sensibili e completi come la PCR dopo trascrizione inversa e gli array di espressione genica su chip a DNA (vedi oltre).

TECNOLOGIA DEL MICROARRAY Un approccio esauriente agli studi su scala genomica è rappresentato dai *microarray* o *chip a DNA*. Questi consistono in migliaia di sequenze sintetiche di acido nucleico, allineate su sottili superfici di vetro o di silicone. Un campione per l'analisi di DNA o RNA marcato con fluorescenza è ibridato al chip e un analizzatore d'immagini computerizzato evidenzia le sequenze accoppiate. I microarray consentono l'individuazione di variazioni nella sequenza del DNA e sono usati per l'analisi mutazionale e del genotipo. Il profilo di espressione di numerosi trascritti di mRNA può essere determinato mediante ibridazione di campioni di RNA con cDNA o, in alternativa, con microarray genomici. Questo metodo possiede enormi potenzialità nell'era della genomica funzionale e permette un'analisi dettagliata dei profili di espressione genica. Per esempio, i microarray possono essere usati per rivelare il "fingerprinting" genetico di diversi tipi di linfoma, fornendo informazioni utili per la classificazione, la fisiopatologia, la prognosi e il trattamento.

Reazione a catena della polimerasi La PCR, introdotta nel 1985, ha rivoluzionato le modalità di analisi del DNA ed è diventata una pietra miliare della biologia molecolare e dell'analisi genetica. In sostanza, la PCR fornisce un modo rapido per l'amplificazione in vitro di specifici frammenti di DNA. Una specificità straordinaria è conferita dall'uso di primer per la PCR che sono disegnati per una data sequenza di DNA. L'amplificazione geometrica del DNA dopo ripetuti cicli produce una notevole sensibilità. Di conseguenza la PCR può essere usata per amplificare DNA proveniente da campioni molto piccoli, comprese singole cellule. Queste proprietà consentono l'amplificazione di DNA anche da varie fonti tissutali, ivi inclusi campioni di sangue, biopsie, campioni chirurgici o autoptici, cellule dei capelli o della saliva. La PCR può essere usata anche per studiare l'mRNA. In questo caso in primo luogo viene usato l'enzima trascrittasi inversa (RT) per convertire l'RNA in DNA, che può quindi essere amplificato mediante PCR. Questa procedura, comunemente nota come RT-PCR, è utile per l'analisi quantitativa dell'espressione genica.

La PCR costituisce uno strumento chiave della diagnostica molecolare. Essa fornisce una strategia per l'amplificazione rapida di DNA (o mRNA) al fine di ricercare mutazioni mediante un'ampia serie di tecniche, incluso il sequenziamento del DNA. La PCR è usata anche per l'amplificazione di sequenze altamente polimorfiche di ripetizioni di- o trinucleotidiche o la genotipizzazione degli SNP, che consentono a vari alleli polimorfici di essere rintracciati in studi genetici di linkage o di associazione. La PCR è sempre più utilizzata per individuare diversi germi patogeni.

Sequenziamento del DNA Oggi il sequenziamento del DNA è una procedura automatizzata. Sebbene esistano molti protocolli, attualmente la strategia più utilizzata è basata sul metodo dell'elettroforesi capillare di Sanger, in cui dideossinucleotidi sono usati per interrompere casualmente la polimerizzazione del DNA a ognuna delle quattro basi (A, G, T, C). Dopo aver separato la serie di frammenti di DNA interrotti, usando l'elettroforesi ad alta risoluzione su gel o su capillari, è possibile dedurre la sequenza di DNA esaminando la progressione della lunghezza dei frammenti generati nelle reazioni di ciascuno dei quattro nucleotidi. L'uso di dideossinucleotidi marcati con fluorescenza consente l'individuazione automatizzata delle diverse basi e un'analisi diretta computerizzata della sequenza di DNA (vedi Fig. 65-5). Con notevoli sforzi si sta cercando di sviluppare tecnologie di sequenziamento del DNA più veloci e convenienti. Queste includono l'uso della chimica del pirosequenziamento, il sequenziamento *whole genome* tramite sequenziamento in fase solida, l'impiego della spettrometria di massa, l'individuazione di basi marcate con fluorescenza nella citometria di flusso, la lettura diretta della sequenza di DNA mediante scansione, la microscopia tunneling o a forza atomica e l'analisi di sequenza usando chip a DNA.

TOPI TRANSGENICI COME MODELLI DI MALATTIE GENETICHE

Diversi organismi, quali *Mus musculus* (topo), *Drosophila melanogaster* (moscerino della frutta), *Caenorhabditis elegans* (nematode), *Saccharomyces cerevisiae* (lievito del pane) ed *Escherichia coli* (batterio del colon), sono stati estesamente studiati come modelli genetici. La possibilità di usare questi organismi (distanti evoluzionisticamente) come modelli genetici correlabili alla fisiologia umana riflette una sorprendente conservazione delle vie genetiche e della funzione genica nel corso dell'evoluzione. I modelli transgenici di topo sono stati particolarmente preziosi perché molti geni umani e murini mostrano una struttura e una funzione simili e per-

ché la manipolazione del genoma di topo è relativamente semplice rispetto a quella di altre specie di mammiferi.

Le strategie transgeniche nel topo comportano due approcci principali: 1) espressione di un gene per inserzione casuale nel genoma; 2) delezione o mutagenesi mirata di un gene per ricombinazione omologa con il gene endogeno nativo (knock-out, knock-in) (Fig. 62-6; Tab. 62-3). I topi transgenici sono generati mediante iniezione di DNA estraneo in ovociti fertilizzati di topo e successivo trasferimento nell'ovidotto di nutrici pseudogravide.

La sovraespressione di transgeni è utile per studiare disturbi che sono sensibili al dosaggio genico. La sovraespressione di *PMP22*, per esempio, simula una duplicazione di questo gene frequente nella malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A (vedi Cap. 379). La duplicazione del gene *PMP22* determina elevati livelli di espressione della proteina mielinica periferica 22 e questo effetto-dose è responsabile della neuropatia demielinizzante. L'espressione del gene cromosoma Y-specifico, *SRY*, in femmine XX dimostra che *SRY* è sufficiente a indurre la formazione dei testicoli. Questo dato conferma il ruolo patogenetico delle traslocazioni di *SRY* sul cromosoma X nelle inversioni di sesso di femmine XX. La malattia di Huntington è una malattia autosomica dominante causata dall'espansione di una ripetizione trinucleotidica CAG che codifica un segmento poliglutammico. La delezione mirata del gene della malattia di Huntington (*HD*) non causa il disturbo neurologico. L'espressione transgenica dell'intero gene o del primo esone contenente la sequenza che codifica per la ripetizione espansa di poliglutamina è invece sufficiente a causare molte caratteristiche della malattia neurologica, indicando un'acquisizione di funzione come proprietà della proteina contenente l'espansione di poliglutamina Le strategie transgeniche possono essere usate anche come banco di prova per la terapia genica. L'espressione della distrofina, la proteina che manca nella distrofia muscolare di Duchenne, corregge parzialmente il disturbo in un modello murino di questa malattia. L'espressione mirata di oncogeni è stata preziosa per studiare i meccanismi della neoplasia e per generare linee cellulari immortalizzate. Per esempio, l'espressione del grande antigene T del virus 40 delle scimmie (*simian virus 40*, SV40) sotto il controllo del promotore dell'insulina induce la formazione di cellule tumorali insulari.

La creazione di modelli di knock-out o knock-in genico si basa sul fatto che segmenti di DNA possono essere sostituiti da segmenti identici (omologhi) o quasi identici attraverso ricombinazione. Ciò permette di introdurre delezioni che inattivano il gene (knock-out) o specifiche mutazioni (knock-in) nel gene prescelto. Il transgene è introdotto in una cellula staminale embrionale (*embryonic stem cell*, cellula ES) mediante transfezione; dopo opportuna selezione delle cellule con il transgene integrato, le cellule positive vengono introdotte in blastocisti e impiantate nelle madri "adottive". I topi chimerici che ne risultano possono essere identificati in base al colore del pelo. I topi eterozigoti vengono poi incrociati per ottenere animali omozigoti per l'allele mutante. Ciò è particolarmente utile per geni che sarebbero letali se sottoposti a delezione in tutti i tessuti o durante le fasi iniziali dello sviluppo. L'elenco dei geni che sono stati modificati utilizzando questo approccio è molto lungo.

Molti di questi knock-out non mostrano un particolare fenotipo o a causa di funzioni ridondanti di altri geni o perché il fenotipo è lieve. Per esempio, la delezione del gene *Hprt* dell'ipoxantina fosforibosiltrasferasi (*hypoxanthine phosphoribosyltrasferase*, HPRT) non causa nel topo le tipiche manifestazioni

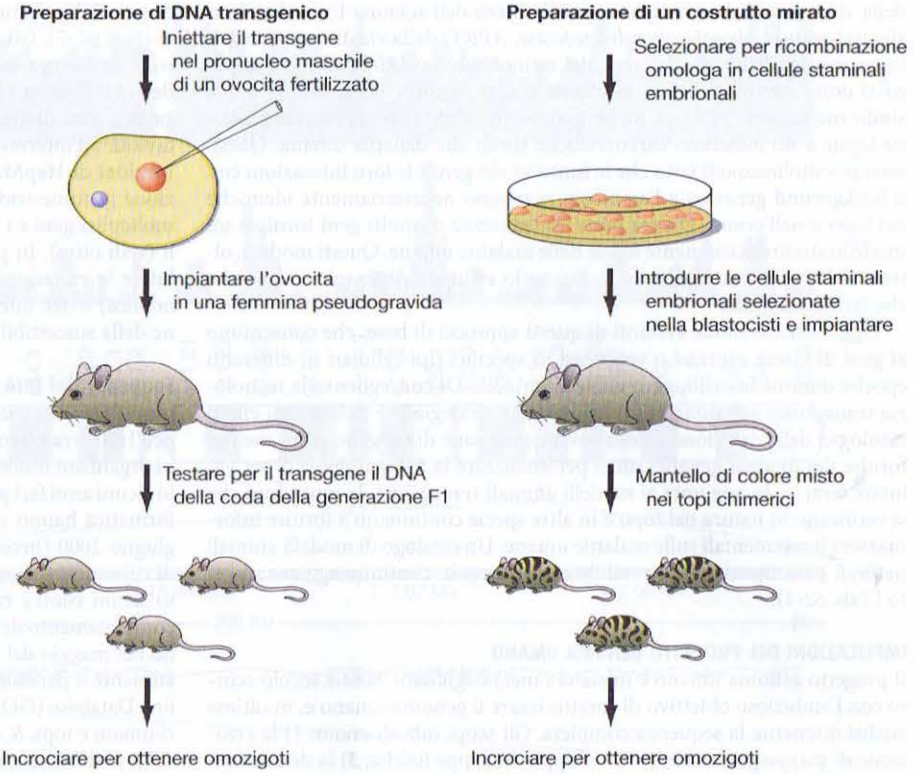


FIGURA 62-6 Modelli murini transgenici. ***A sinistra:*** i topi transgenici sono generati mediante iniezione pronucleare di DNA estraneo in ovociti fertilizzati di topo e successivo trasferimento nell'ovidotto di madri "adottive" (nutrici) pseudogravide. ***A destra:*** per la mutagenesi mirata (knock-out/knock-in genico), cellule staminali embrionali sono trasfettate con il transgene bersaglio (mutagenizzato). Il transgene è sottoposto a ricombinazione omologa con il gene selvatico (wild-type). Dopo la selezione, le cellule staminali embrionali positive sono introdotte in blastocisti e impiantate nelle nutrici. I topi chimerici possono essere identificati sulla base del colore misto del mantello della prole. I topi eterozigoti sono accoppiati per ottenere topi omozigoti per l'allele mutato.

TABELLA 62-3 ANIMALI GENETICAMENTE MODIFICATI

Tecnica	Principio di base	Note
Animale transgenico	Iniezione del transgene nel pronucleo	Usata frequentemente Costrutti con DNA genomico o di cDNA Numero variabile di copie del transgene Espressione variabile in ogni ceppo Modelli di "acquisizione di funzione" con iperespressione mediante promotori tessuto-specifici Modelli con "perdita di funzione" mediante oligonucleotidi antisenso e transgeni dominanti-negativi Possibile espressione inducibile (tetraciclina-ecdisone) Applicabile a specie diverse
Knock-out specifico	Sostituzione di un dato gene con uno inattivo mediante ricombinazione omologa in cellule staminali embrionali	Usata soprattutto nel topo Possibile knock-out tessuto-specifico (Cre/lox) Possibile assenza di fenotipo a causa di fenomeni di ridondanza
Knock-in specifico	Introduzione di mutazioni specifiche in un dato gene mediante sostituzione del gene endogeno con un gene portatore della mutazione specifica e ricombinazione omologa in cellule staminali embrionali	Usata soprattutto nel topo Può riprodurre fedelmente malattie umane
Forward genetics	Mutazioni create a caso mediante *N*-etil-*N*-nitrosurea (ENU)	Selezione del fenotipo seguita da caratterizzazione genetica Utile per l'identificazione di nuovi geni
Ceppi congenici	Accoppiamento tra un ceppo *donatore inbred* con un fenotipo patologico e un ceppo *ricevente inbred* per definire la regione genomica responsabile della malattia	Utile per mappare i geni che causano malattia
Clonaggio	Introduzione di un nucleo in cellule uovo enucleate (trasferimento nucleare)	Efficace in diverse specie di mammifero (per es., la pecora Dolly, topi, bovini e scimmie) Clonaggio di individui geneticamente identici Può influire sulla durata di vita Problemi etici

della sindrome di Lesch-Nyhan, per l'utilizzo dell'adenina fosforibosiltrasferasi (*adenine phosphoribosyltransferase*, APRT) della via di recupero delle purine. La delezione del gene del retinoblastoma (*Rb*) che codifica per p105 non determina il retinoblastoma o altri tumori che caratterizzano la sindrome umana. Tuttavia, topi con delezioni combinate di diverse proteine legate a Rb mostrano caratteristiche simili alla malattia umana. Questi esempi sottolineano il fatto che le funzioni dei geni e le loro interazioni con il background genetico e l'ambiente non sono necessariamente identiche nel topo e nell'uomo. D'altra parte, la delezione di molti geni fornisce un modello straordinariamente fedele delle malattie umane. Questi modelli, oltre a chiarire la fisiopatologia, facilitano lo sviluppo di terapie sia geniche che farmacologiche.

Oggi esistono molte varianti di questi approcci di base, che consentono ai geni di essere espressi o soppressi in specifici tipi cellulari in differenti epoche durante lo sviluppo o a livelli variabili. Di conseguenza la tecnologia transgenica si è dimostrata una potente strategia per definire gli effetti fisiologici della delezione o della sovraespressione di un gene, oltre che per fornire dei modelli genetici unici per analizzare la fisiopatologia o per valutare terapie. In aggiunta ai modelli animali transgenici, le mutazioni che si verificano in natura nel topo e in altre specie continuano a fornire informazioni fondamentali sulle malattie umane. Un catalogo di modelli animali naturali e transgenici è disponibile su database in continuo aggiornamento (Tab. 62-1).

IMPLICAZIONI DEL PROGETTO GENOMA UMANO

Il progetto genoma umano è iniziato a metà degli anni '80 del secolo scorso con l'ambizioso obiettivo di caratterizzare il genoma umano e, in ultima analisi otteneme la sequenza completa. Gli scopi iniziali erano: 1) la creazione di mappe genetiche; 2) lo sviluppo di mappe fisiche; 3) la determinazione della sequenza completa del genoma. Alcune analogie aiutano ad apprezzare la portata del progetto. Le 23 paia di cromosomi umani contengono da 30000 a 40000 geni. La lunghezza totale del genoma è di circa 3 miliardi di basi, più di 1000 volte il genoma di *E. coli*. Se la sequenza del DNA umano fosse stampata, corrisponderebbe a circa 120 copie del volume *Harrison – Principi di Medicina Interna*.

Mappa genetica Date le dimensioni e la complessità del genoma umano, sono state sviluppate mappe genetiche per fornire un orientamento e individuare l'intervallo in cui un gene di interesse possa essere localizzato. Una *mappa genetica* descrive l'ordine dei geni e definisce la posizione di un gene rispetto ad altri loci sullo stesso cromosoma. Essa viene costruita valutando, mediante studi di concatenazione (linkage), quanto frequentemente due marker sono ereditati insieme. Le distanze della mappa genetica sono espresse in unità di ricombinazione o centiMorgan (cM). Un cM corrisponde a una frequenza di ricombinazione dell'1% tra due marker polimorfici; 1 cM corrisponde approssimativamente a 1 Mb di DNA (Fig. 62-3). Qualsiasi variazione polimorfica di sequenza può essere utile per scopi di mappaggio. Esempi di marcatori polimorfici includono ripetizioni in serie di numero variabile (*variable number of tandem repeats*, VNTR), RFLP, ripetizioni di microsatelliti e SNP; attualmente gli ultimi tipi di marcatori polimorfici sono usati in maniera predominante per l'elevata densità e perché sono adatti per procedure automatizzate di analisi.

Mappa fisica La citogenetica e le tecniche di bandeggio cromosomico forniscono una visualizzazione microscopica dei loci genetici a una risoluzione relativamente bassa. Le mappe fisiche indicano la posizione di un locus o un gene in valori assoluti. Siti contrassegnati da una sequenza (*sequence-tagged sites*, STS) sono usati come unità standard per il mappaggio fisico e servono come punti di riferimento sequenza-specifici per disporre i frammenti clonati che si sovrappongono nello stesso ordine con cui si trovano nel genoma. Questi cloni che si sovrappongono consentono la caratterizzazione di sequenze contigue di DNA, chiamate comunemente *contigui*. Questo approccio ha portato alla creazione di mappe fisiche ad alta risoluzione grazie al clonaggio dell'intero genoma in frammenti sovrapposti, ed è stato essenziale per poter identificare, attraverso il clonaggio posizionale, geni reponsabili di malattie.

Evidenze recenti relative alla struttura normale del genoma umano dimostrano come alcuni blocchi di sequenze di DNA, contenenti spesso numerosi geni, possano essere duplicate una o diverse volte. Questa variazione del numero di copie (*copy number variation*, CNV), che tende a variare in modo specifico in popolazioni diverse, è associata agli *hot spot* dei riarrangiamenti cromosomici e si pensa che svolga un ruolo importante nella variabilità umana normale e nelle malattie genetiche.

L'identificazione dei circa 10 milioni di SNP che si stima siano presenti nel genoma umano ha portato alla generazione di un catalogo di variazioni genetiche comuni presenti tra gli esseri umani di differenti gruppi etnici (Fig. 62-7). Gli SNP situati molto vicini vengono ereditati insieme, cioè sono in *linkage* tra loro, e sono definiti come *aplotipo* (*haplotype*), da cui deriva il termine HapMap (Fig. 62-8). HapMap descrive la tipologia e la localizzazione di questi aplotipi di SNP e come essi sono distribuiti tra gli individui all'interno di una popolazione o di popolazioni diverse. Le informazioni di HapMap stanno facilitando enormemente gli studi di associazione genome-wide progettati per delucidare le interazioni complesse tra molteplici geni e i fattori legati allo stile di vita nelle malattie multifattoriali (vedi oltre). In più, le analisi degli aplotipi potranno essere utili per valutare le variazioni delle risposte ai trattamenti farmacologici (*farmacogenomica*) o dell'interazione con fattori ambientali, così come nella previsione della suscettibilità alle malattie.

Sequenza del DNA umano La sequenza completa di DNA di ogni cromosoma fornisce la mappa fisica a risoluzione più elevata. Obiettivo primario dell'HGP era ottenere la sequenza completa del genoma umano e di alcuni organismi modello. Anche se ciò sembrava praticamente impossibile solo alcuni anni fa, i progressi delle tecnologie di sequenziamento e della bioinformatica hanno permesso di realizzare una bozza della sequenza già nel giugno 2000 (invece che nel 2003, come inizialmente previsto). Sequenze di riferimento di qualità elevata, portate a termine nel 2003, hanno colmato alcuni vuoti e ridotto le ambiguità rimanenti, e l'HGP ha annunciato il completamento del sequenziamento del DNA dell'ultimo cromosoma umano nel maggio del 2006. Oltre al genoma umano, sono stati sequenziati totalmente o parzialmente i genomi di più di 2000 organismi [Genomes Online Database (GOLD); Tab. 62-1]. Tra questi vi sono: eucarioti come esseri umani e topi, *S. cerevisiae, C. elegans, D. melanogaster*; batteri (per es., *E. coli*), archibatteri, organuli cellulari (mitocondri, cloroplasti), virus, piante (*Arabidopsis thaliana*). Queste informazioni, insieme ai progressi tecnologici e al raffinamento della bioinformatica computazionale, hanno portato alla veloce transizione dallo studio di singoli geni a quello di genomi interi. Le attuali vie di indagine sorte in seguito all'HGP comprendono, tra le altre: 1) il confronto di genomi interi (*genomica comparativa*); 2) lo studio dell'espressione su larga scala degli RNA (*genomica funzionale*) e delle proteine (*proteomica*) al fine di individuare differenze tra vari tessuti in condizioni di salute e di malattia; 3) la caratterizzazione della variabilità tra individui attraverso l'istituzione di cataloghi di variazioni di sequenza e SNP (progetto HapMap); 4) l'identificazione dei geni che svolgono ruoli cruciali nello sviluppo delle malattie poligeniche e multifattoriali.

Questioni etiche Nell'HGP è implicita la speranza che l'identificazione di geni che causano malattia possa portare a miglioramenti nella diagnosi, nella terapia e nella prevenzione. Si stima che la maggior parte degli individui sia portatore di diversi geni recessivi alla base di gravi malattie. Tuttavia il completamento della sequenza del genoma umano, la determinazione della relazione tra difetti genetici e malattie e gli studi sulla variazione genetica sollevano molte nuove questioni con implicazioni per il singolo individuo e per l'umanità. Le discussioni riguardanti la clonazione di mammiferi e la produzione di cellule staminali di embrioni umani sottolineano l'importanza di queste questioni. Inoltre le informazioni derivate dai risultati dell'analisi del genotipo possono avere un impatto assai diverso a seconda della disponibilità di strategie per modificare il decorso delle malattie. Per esempio, l'identificazione di mutazioni che causano la sindrome da neoplasie endocrine multiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) di tipo 2 o l'emocromatosi consente interventi specifici per i membri affetti di una famiglia, mentre allo stato attuale l'identificazione del gene della malattia di Alzheimer o di Huntington non modifica la terapia o gli esiti. In più, il progresso in quest'area non è prevedibile, come sottolineato dalla scoperta che i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II possono rallentare la progressione della malattia nella sindrome di Marfan.

I risultati di test genetici possono generare ansia negli individui affetti e nei familiari ed esiste la possibilità di discriminazioni sulla base dei risultati dei test. La maggior parte delle malattie genetiche rientra probabilmente in una categoria intermedia in cui la possibilità di prevenzione o trattamento è importante ma limitata (vedi Cap. 64). Per queste ragioni, l'attività scientifica nell'ambito dell'HGP è stata sempre accompagnata dall'impegno a esaminare le implicazioni etiche e legali delle nuove questioni che si sono di volta in volta presentate. Circa il 5% del budget dell'HGP è stato destinato a studi riguardanti gli aspetti etici, legali e sociali delle crescenti conoscenze sul genoma umano e sulle basi molecolari delle malattie.

In generale, molte delle problematiche sollevate dal progetto non sono nuove per i medici. Per esempio, è noto che un paziente asintomatico con aumento del colesterolo nelle lipoproteine a bassa densità (*low-density lipoprotein*, LDL), pressione arteriosa elevata o una forte familiarità per infarto

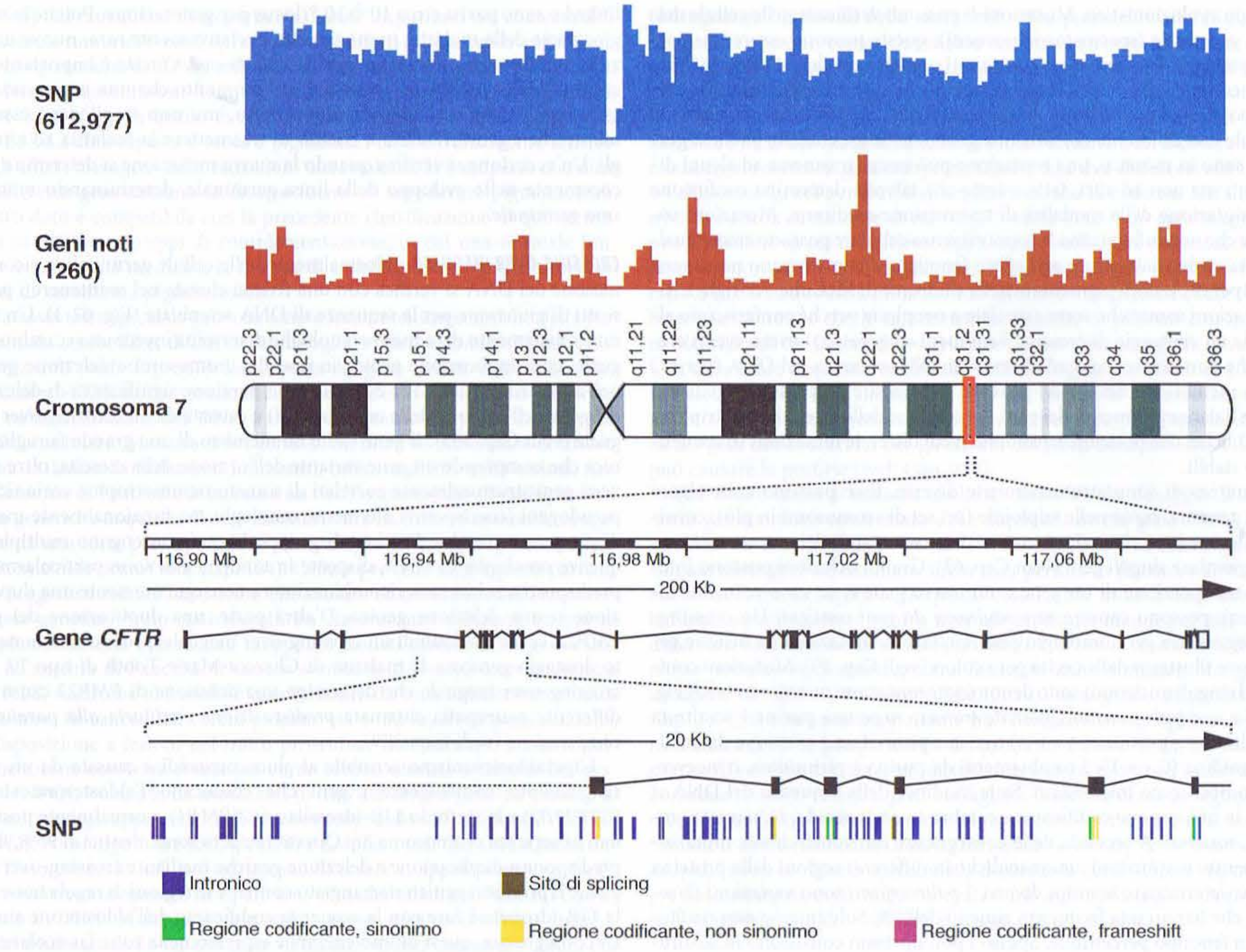


FIGURA 62-7 Viene mostrato il cromosoma 7 e, nella parte superiore della figura, la densità di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) e i geni contenuti. Sotto viene mostrata una regione di 200 kb in 7q31.2 contenente il gene *CFTR*. Questo gene è costituito da 27 esoni. Nei pazienti affetti da fibrosi cistica sono state scoperte più di 1420 mutazioni in questo gene. È poi illustrato un ingrandimento della regione di 20 kb compresa tra gli esoni 4 e 9 che ha lo scopo di evidenziare gli SNP in essa contenuti.

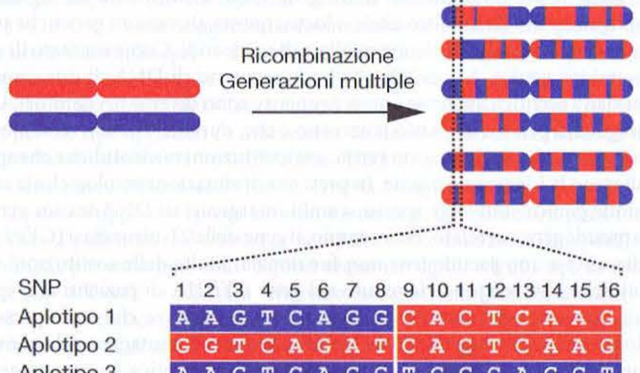


FIGURA 62-8 L'origine degli aplotipi è riconducibile a ripetuti eventi di ricombinazione verificatisi nel corso di molteplici generazioni. Col il tempo, ciò porta alla generazione di aplotipi distinti. Questi blocchi di aplotipi possono spesso essere caratterizzati genotipizzando Tag-SNP specifici, un approccio che attualmente facilita l'esecuzione degli studi di associazione genome-wide.

miocardio precoce presenta un rischio aumentato di malattia coronarica. In tali casi è chiaro che l'identificazione dei fattori di rischio e un intervento appropriato arrecano dei vantaggi. Analogalmente, pazienti con fenilchetonuria, fibrosi cistica o anemia a cellule falciformi sono generalmente identificati come affetti da una malattia genetica nei primi anni di vita. Questi precedenti possono aiutare ad adottare delle linee di condotta che tengano nella dovuta considerazione le informazioni genetiche. È prevedibile che simili procedure, basate sui genotipi o su altri marcatori di predisposizione genetica, vengano applicate a molte malattie. Un aspetto della rapida espansione delle informazioni che causa un certo disorientamento è che la capacità di assumere decisioni cliniche è spesso in ritardo rispetto ai progressi nella conoscenza di meccanismi genetici alla base di una malattia. Per esempio, l'identificazione di geni che predispongono al cancro della mammella, come *BRCA1*, genera un enorme interesse pubblico riguardo alle possibilità di previsione della malattia, ma servono ancora molti anni di ricerca clinica per stabilire rigorosamente le correlazioni tra genotipo e fenotipo.

Sia per il consenso informato, sia per la partecipazione a una ricerca o per la gestione di un disordine genetico di cui sono affetti un individuo o i suoi familiari, vi è grande necessità di maggiori informazioni riguardo ai principi fondamentali della genetica. L'importanza sempre più marcata che va assumendo la genetica in medicina rende indispensabile che i medici e gli altri operatori del sistema sanitario acquisiscano maggiori informazioni sulla genetica per essere in grado di fornire consigli e assistenza con l'aiuto di consulenti genetici qualificati (vedi Cap. 64). L'applicazione di strategie di screening e prevenzione richiederà quindi un'intensa educazione di pazienti e medici, modifiche nel finanziamento dell'assistenza sanitaria e una legislazione per salvaguardare i diritti del paziente.

TRASMISSIONE DELLE MALATTIE GENETICHE

Origine e tipi di mutazione Una *mutazione* può essere definita come una qualsiasi modificazione della sequenza nucleotidica primaria del DNA, indipendentemente dalle sue conseguenze funzionali. Alcune mutazioni possono essere letali, altre sono meno deleterie e alcune possono conferire un

vantaggio evoluzionistico. Mutazioni si possono verificare nelle cellule della linea germinale (spermatozoi e ovociti); queste possono essere trasmesse alla progenie. In alternativa, mutazioni possono verificarsi durante l'embriogenesi o nei tessuti somatici. Mutazioni che si verificano durante lo sviluppo portano al *mosaicismo*, una situazione in cui i tessuti sono composti da cellule con differente costituzione genetica. Se le cellule della linea germinale sono in mosaico, una mutazione può essere trasmessa ad alcuni discendenti ma non ad altri, fatto questo che talvolta determina confusione nella valutazione della modalità di trasmissione ereditaria. Mutazioni somatiche che non influenzano la sopravvivenza cellulare possono essere qualche volta evidenziate grazie agli effetti fenotipici che provocano nei diversi tessuti (per es., lesioni pigmentate nella sindrome di McCune-Albright). Altre mutazioni somatiche sono associate a neoplasia perché conferiscono alle cellule un vantaggio di crescita. Fenomeni epigenetici, ovvero eventi ereditari che non si associano ad alterazioni della sequenza del DNA (per es., alterata metilazione del DNA) possono influenzare l'espressione genica o favorire il danneggiamento dei geni. A eccezione delle ripetizioni di triplette nucleotidiche, che possono espandersi (vedi oltre), le mutazioni solitamente sono stabili.

Le mutazioni sono strutturalmente diverse. Esse possono coinvolgere l'intero genoma, come nelle triploidie (un set di cromosomi in più), consistere in grossolane alterazioni numeriche o strutturali dei cromosomi, oppure riguardare singoli geni (vedi Cap. 63). Grandi delezioni possono interessare una porzione di un gene o un intero gene e, se sono coinvolti diversi geni, possono causare una *sindrome da geni contigui*. Un crossing-over ineguale tra geni omologhi può risultare in mutazioni da fusione genica, come illustrato dalla cecità per i colori (vedi Cap. 29). Mutazioni coinvolgenti singoli nucleotidi sono denominate *mutazioni puntiformi* (vedi Fig. 62-5). Le sostituzioni sono chiamate *transizioni* se una purina è sostituita da un'altra base purinica (A ↔ G) o se una pirimidina è sostituita da un'altra pirimidina (C ↔ T). I cambiamenti da purina a pirimidina, o viceversa, sono noti come *trasversioni*. Se la modifica della sequenza del DNA si verifica in una regione codificante e cambia un aminoacido, è chiamata *mutazione missenso*. A seconda delle conseguenze funzionali di tale mutazione missenso, sostituzioni aminoacidiche in differenti regioni della proteina possono determinare fenotipi diversi. I *polimorfismi* sono variazioni di sequenza che hanno una frequenza almeno dell'1%. Solitamente non risultano in un fenotipo percettibile. Spesso i polimorfismi consistono in sostituzioni di singole paia di basi che, a causa della natura degenerata del codice genetico, non alterano la sequenza codificante della proteina (polimorfismo sinonimo), anche se è possibile che alcune siano in grado di alterare la stabilità dell'mRNA, la traduzione o la sequenza aminoacidica (polimorfismo non sinonimo) (Fig. 62-7). Questi tipi di sostituzioni di basi si osservano frequentemente nel corso dell'esecuzione dei test genetici e devono essere distinti dalle vere mutazioni che alterano l'espressione o la funzione proteica. Piccole delezioni o inserzioni nucleotidiche causano uno spostamento del registro di lettura dei codoni. Più comunemente le alterazioni del registro di lettura determinano la formazione di un segmento di proteina anomalo di lunghezza variabile prima che si verifichi l'arresto della traduzione in corrispondenza di un codone di stop (*mutazione nonsenso*) (Fig. 62-5). Mutazioni nelle sequenze introniche o nelle giunzioni degli esoni possono eliminare o creare siti donatori o accettori di splicing. Mutazioni possono essere presenti anche nelle sequenze regolatrici dei geni, a cui consegue una trascrizione genica ridotta.

TASSI DI MUTAZIONE Come notato precedentemente, le mutazioni rappresentano un'importante causa di diversità genetica così come di malattia. Nell'uomo i tassi di mutazione sono difficili da determinare perché molte mutazioni sono silenti e i test spesso non sono adeguati a evidenziarne le conseguenze fenotipiche. I tassi di mutazione variano nei diversi geni, ma si stima che abbiano una frequenza di circa 10^{-10}/bp per divisione cellulare. I tassi di mutazione delle cellule della linea germinale (al contrario delle mutazioni somatiche) riguardano la trasmissione delle malattie genetiche. Poiché la popolazione di ovociti viene costituita in una fase molto precoce dello sviluppo, sono richieste solo circa 20 divisioni cellulari per completare l'oogenesi, mentre la spermatogenesi implica circa 30 divisioni fino all'epoca della pubertà e successivamente 20 divisioni cellulari ogni anno. Di conseguenza, la probabilità di acquisire nuove mutazioni puntiformi è maggiore nella linea germinale maschile che in quella femminile, in cui risulta aumentata la percentuale delle aneuploidie (vedi Cap. 63). L'incidenza di nuove mutazioni puntiformi negli spermatogoni aumenta, quindi, con l'età paterna (per es., acondroplasia, sindrome di Marfan, neurofibromatosi). Si stima che circa 1 spermatozoo su 10 porti una nuova mutazione deleteria. I tassi di nuove mutazioni vengono calcolati più facilmente per le malattie autosomiche dominanti e X-linked e sono pari a circa 10^{-5}-10^{-6}/locus per generazione. Poiché la maggior parte delle malattie monogeniche è relativamente rara, nuove mutazioni spiegano una porzione significativa di casi. Questo è importante nel contesto della consulenza genetica, dal momento che una neomutazione può essere trasmessa all'individuo affetto, ma non implica necessariamente che i genitori siano a rischio di trasmettere la malattia ad altri figli. Un'eccezione si verifica quando la nuova mutazione si determina precocemente nello sviluppo della linea germinale, determinando *mosaicismo germinale*.

CROSSING-OVER INEGUALE Normalmente nelle cellule germinali la ricombinazione del DNA si verifica con una fedeltà elevata nel mantenere i precisi siti di giunzione per le sequenze di DNA scambiate (Fig. 62-3). Un alterato appaiamento di sequenze omologhe determina invece uno scambio ineguale, con duplicazione genica in uno dei cromosomi e delezione genica nell'altro cromosoma. Per esempio, una porzione significativa di delezioni del gene dell'ormone della crescita (*GH*) è causata da un crossing-over ineguale (vedi Cap. 333). Il gene *GH* è un membro di una grande famiglia genica che comprende un gene variante dell'ormone della crescita, oltre a diversi geni strutturalmente correlati di somatomammotropine corioniche e pseudogeni (corrispettivi altamente omologhi ma funzionalmente inattivi di un gene normale). Poiché tali gruppi di geni contengono multiple sequenze omologhe di DNA, disposte in tandem, essi sono particolarmente predisposti a subire una ricombinazione e conseguentemente una duplicazione o una delezione genica. D'altra parte, una duplicazione del gene *PMP22*, come risultato di un crossing-over ineguale, provoca un aumentato dosaggio genico e la malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A. Un crossing-over ineguale che determina una delezione di *PMP22* causa una differente neuropatia chiamata *predisposizione ereditaria alla paralisi da compressione* (vedi Cap. 379).

L'iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi è causato da un riarrangiamento coinvolgente i geni che codificano l'aldosterone sintasi (*CYP11B2*) e la steroido 11β-idrossilasi (*CYP11B1*), normalmente posizionati in serie sul cromosoma 8q. Questi due geni sono identici al 95%, il che predispone a duplicazione e delezione geniche mediante crossing-over ineguale. Il prodotto genico riarrangiato contiene le regioni di regolazione della 11β-idrossilasi fuse con la sequenza codificante dell'aldosterone sintasi. Di conseguenza, quest'ultimo enzima è espresso nella zona fascicolare della ghiandola surrenale dipendente dalla corticotropina od ormone adrenocorticotropo (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), con conseguente sovrapproduzione di mineralcorticoidi e ipertensione (vedi Cap. 336).

La *conversione genica* indica uno scambio non reciproco di informazione genetica omologa; probabilmente è più frequente di quanto generalmente ritenuto. In genetica umana la conversione genica è stata usata per spiegare come la porzione interna di un gene viene sostituita da un segmento omologo copiato da un altro allele o locus; queste alterazioni genetiche possono variare da pochi ad alcune migliaia di nucleotidi. Come risultato di una conversione genica, è possibile che brevi segmenti di DNA di due cromosomi siano identici, anche se queste sequenze sono diverse nei genitori. Una conseguenza pratica di questo fenomeno è che, durante una conversione genica tra geni correlati, possono verificarsi sostituzioni nucleotidiche che spesso alterano la funzione del gene. In presenza di situazioni patologiche la conversione genica coinvolge spesso scambi intergenici di DNA tra un gene e uno pseudogene correlato. Per esempio, il gene della 21-idrossilasi (*CYP21A*) è adiacente a uno pseudogene non funzionale. Molte delle sostituzioni nucleotidiche che vengono rinvenute nel gene *CYP21A* di pazienti con iperplasia congenita del surrene corrispondono a sequenze che sono presenti nello pseudogene, suggerendo, come meccanismo di mutagenesi, la conversione genica. In aggiunta, la conversione genica mitotica è stata suggerita come meccanismo per spiegare il mosaicismo da retromutazione, in cui una mutazione ereditata viene "corretta" in alcune cellule. Per esempio, pazienti con epidermolisi bollosa atrofica generalizzata autosomica recessiva possono acquisire retromutazioni in uno dei due alleli mutati *COL17A1*, responsabili della presenza di aree di cute clinicamente non affette.

INSERZIONI E DELEZIONI Sebbene molti casi di inserzioni e delezioni si verifichino come conseguenza di un crossing-over ineguale, esiste anche evidenza di duplicazione, inversione o delezione interna di sequenze di DNA. Il riscontro che certe delezioni o inserzioni sembrano verificarsi ripetutamente come eventi indipendenti suggerisce che specifiche regioni all'interno della sequenza di DNA predispongano a questi errori. Per esempio, certe regioni del gene *DMD* sembrano essere degli *hot spot* di delezioni.

ERRORI DI RIPARAZIONE DEL DNA Poiché le mutazioni causate da difetti di riparazione del DNA si accumulano mentre le cellule somatiche si dividono,

questi tipi di mutazione sono particolarmente importanti nel contesto delle patologie tumorali (vedi Cap. 80). Diversi difetti genetici coinvolgenti enzimi di riparazione del DNA sottolineano la loro importanza. I pazienti con xeroderma pigmentosum hanno difetti nel sistema di riconoscimento di danni del DNA o in quello di escissione nucleotidica e riparazione (vedi Cap. 83). La cute esposta è secca e pigmentata ed è estremamente sensibile agli effetti mutageni delle radiazioni ultraviolette. Si è scoperto che oltre 10 differenti geni causano le diverse forme di xeroderma pigmentosum. Questo dato è compatibile con la precedente classificazione di questa malattia in differenti gruppi di complementazione, in cui una normale funzione è preservata mediante la fusione di cellule derivate da due differenti forme di xeroderma pigmentosum.

L'atassia teleangectasia provoca ampie lesioni teleangectasiche della faccia, atassia cerebellare, difetti immunologici e ipersensibilità alle radiazioni ionizzanti (vedi Cap. 368). La scoperta del gene mutato nell'atassia teleangectasia (*ATM*) ha consentito di accertare che esso è omologo a geni coinvolti nella riparazione del DNA e nella regolazione dei punti di controllo del ciclo cellulare. Mutazioni nel gene *ATM*, oltre ad aumentare la suscettibilità al danno da radiazioni ionizzanti, causano difetti nella meiosi. Anche l'anemia di Fanconi è associata a un rischio aumentato di multiple anomalie genetiche acquisite. Essa è caratterizzata da diverse anomalie congenite e da una forte predisposizione allo sviluppo di anemia aplastica e leucemia mieloide acuta (vedi Cap. 104). Cellule provenienti da questi pazienti sono soggette a rotture cromosomiche causate da un difetto della ricombinazione genetica. Sono stati identificati almeno otto differenti gruppi di complementazione e sono stati mappati o clonati diversi loci e geni associati all'anemia di Fanconi. Il cancro ereditario del colon non poliposico (HNPCC, sindrome di Lynch) è caratterizzato da trasmissione autosomica dominante di cancro del colon, giovane età (<50 anni) di presentazione, predisposizione a lesioni nel tratto prossimale dell'intestino crasso e dall'associazione con tumori maligni come cancro uterino e cancro dell'ovaio. L'HNPCC è causato da mutazioni in uno dei diversi geni del sistema di riparazione degli appaiamenti errati, che comprendono l'omologo 2 di MutS (*MSH2*), l'omologo 1 di MutL (*MLH1*) e l'*MSH6* (vedi Cap. 87). Questi enzimi sono coinvolti nell'individuazione di errori di appaiamento nucleotidico e nel riconoscimento di ripetizioni trinucleotidiche sfalsate sui due filamenti di DNA. Mutazioni germinali in questi geni determinano instabilità dei microsatelliti e un alto tasso di mutazione nel cancro del colon. Per le famiglie considerate a rischio sono ora disponibili test genetici di screening (vedi Cap. 58). La diagnosi di HNPCC consente lo screening precoce con la colonscopia e l'attuazione delle strategie di prevenzione che prevedono l'impiego di farmaci antinfiammatori non steroidei.

CPG E SEQUENZE DIPIRIMIDINICHE Certe sequenze di DNA sono particolarmente predisposte alla mutagenesi. Residui consecutivi di pirimidine (per es., T-T o C-C) sono soggetti alla formazione di fotoaddotti indotti dalla luce ultravioletta. Se questi dimeri pirimidinici non sono corretti dal meccanismo di riparazione per escissione nucleotidica, vengono introdotte mutazioni dopo la sintesi di DNA. Anche il dinucleotide C-G, o CpG, è un hot spot per un tipo specifico di mutazione. In questo caso la metilazione della citosina è associata a un'aumentata velocità di deaminazione a uracile, che viene poi sostituito con timina. Questa transizione C → T (o G → A sul filamento opposto) spiega almeno un terzo delle mutazioni puntiformi associate a polimorfismi e mutazioni. Molte delle mutazioni di *MSH2* nell'HNPCC, per esempio, coinvolgono sequenze CpG. Alcuni tipi di mutazione (C → T o G → A) sono relativamente comuni. Inoltre, la natura ridondante del codice genetico fa sì che certe sostituzioni aminoacidiche siano più frequenti di altre.

SEQUENZE INSTABILI DI DNA Le *ripetizioni trinucleotidiche* possono essere instabili ed espandersi oltre un numero critico. Si ritiene che il meccanismo che causa l'espansione consista in una ricombinazione ineguale e nell'errato appaiamento dei filamenti che sono slittati. Una premutazione rappresenta un piccolo aumento del numero di copie trinucleotidiche. Nelle generazioni successive la ripetizione espansa può aumentare ulteriormente in lunghezza e dar luogo a un fenotipo sempre più grave, processo denominato *mutazione dinamica* (vedi oltre per una discussione dell'anticipazione). Inizialmente l'espansione trinucleotidica è stata riconosciuta come causa della sindrome dell'X fragile, a sua volta una delle cause più comuni di ritardo mentale. Altre malattie che hanno origine da un simile meccanismo comprendono la malattia di Huntington (vedi Cap. 365), l'atrofia muscolare spinobulbare X-linked (vedi Cap. 369) e la distrofia miotonica (vedi Cap. 382). Anche le cellule dei tumori maligni sono caratterizzate da instabilità genetica, il che indica un danno dei meccanismi che regolano la riparazione del DNA e il ciclo cellulare.

Conseguenze funzionali delle mutazioni Dal punto di vista funzionale le mutazioni possono essere classificate schematicamente in mutazioni con acquisizione (o guadagno) di funzione e mutazioni con perdita di funzione. Le mutazioni con acquisizione di funzione sono tipicamente dominanti; determinano cioè alterazioni del fenotipo quando è alterato un singolo allele. Le mutazioni inattivanti sono di solito recessive e un individuo affetto è omozigote o eterozigote composto (cioè porta due differenti alleli mutati dello stesso gene) per le mutazioni che causano la malattia. Un'altra possibilità è che la mutazione di un singolo allele determini *aploinsufficienza*, una situazione in cui un allele normale non è sufficiente per mantenere un fenotipo normale. L'aploinsufficienza è un meccanismo solitamente associato a malattie dovute a mutazioni di fattori di trascrizione (Tab. 62-2). È interessante notare che le caratteristiche cliniche di pazienti con mutazioni identiche di un fattore di trascrizione spesso variano significativamente. Una delle cause di questa variabilità è l'effetto di geni modificatori. L'aploinsufficienza può inoltre interessare geni per enzimi la cui espressione è limitante per una certa reazione biochimica; per esempio, l'aploinsufficienza dei geni che codificano per gli enzimi coinvolti nella biosintesi dell'eme può causare le porfirie (vedi Cap. 352).

Può essere causa di malattia anche un aumento del dosaggio di un prodotto genico, come confermato dalla duplicazione del gene *DAX1* nell'inversione del sesso dosaggio-sensibile (vedi Cap. 343). La mutazione di un singolo allele può determinare anche una perdita di funzione dovuta a un effetto dominante negativo. In questo caso l'allele mutato interferisce con la funzione del prodotto genico normale mediante uno di più meccanismi differenti: 1) una proteina mutata può interferire con la funzione di un complesso proteico multimerico, come illustrato dalle mutazioni dei geni del collagene di tipo 1 (*COL1A1*, *COL1A2*) nell'osteogenesi imperfetta (vedi Cap. 357); 2) una proteina mutante può occupare siti di legame su proteine o elementi di risposta a livello dei promotori, come illustrato dalla resistenza all'ormone tiroideo, un disturbo in cui un recettore inattivato dell'ormone tiroideo si lega a geni bersaglio e funziona come antagonista dei recettori normali (vedi Cap. 335); 3) una proteina mutante può essere citotossica, come nel deficit di α_1-antitripsina (vedi Cap. 254) o nel diabete insipido neuroipofisario autosomico dominante (vedi Cap. 334), in cui le proteine, ripiegate in maniera anomala, sono intrappolate all'interno del reticolo endoplasmatico e alla fine causano danno cellulare.

Genotipo e fenotipo • ***ALLELI, GENOTIPI E APLOTIPI*** Un carattere osservato è denominato *fenotipo*; l'informazione genetica che definisce il fenotipo è denominata *genotipo*. Forme alternative di un gene o di un marcatore genetico sono denominate alleli. Gli alleli possono essere varianti polimorfiche degli acidi nucleici che non hanno alcun effetto rilevabile sull'espressione o sulla funzione genica. In altri casi queste varianti possono avere lievi effetti sull'espressione genica, conferendo così vantaggi di adattamento associati alla diversità genetica. In altri casi ancora, varianti alleliche implicano mutazioni che possono alterare in maniera evidente la funzione di un gene. La frequente mutazione dell'anemia falciforme Glu → Val (E6V) nel gene della *β-globina* e la delezione ΔF508 di una fenilalanina (F) nel gene *CFTR* sono esempi di varianti alleliche di questi geni che portano a malattia. Poiché ogni individuo ha due copie di ogni cromosoma (una ereditata dalla madre e una ereditata dal padre), sia i maschi che le femmine possono avere solo due alleli a un dato locus. Comunque, vi possono essere molti alleli differenti nella popolazione. L'allele normale o comune è di solito denominato *tipo selvatico* o wild-type. Quando gli alleli a un dato locus sono identici, l'individuo è *omozigote*. In molte malattie autosomiche recessive, specie in caso di consanguineità, vengono ereditate copie identiche di un allele mutato. Se gli alleli sono differenti sulla copia materna e sulla copia paterna del gene, l'individuo è *eterozigote* a questo locus (Fig. 62-5). Se a un dato locus vengono ereditati due alleli mutati differenti, l'individuo è un *eterozigote composto*. Il termine *emizigote* è usato per descrivere maschi con una mutazione in un gene del cromosoma X o femmine che hanno perso un locus di un cromosoma X.

I genotipi descrivono gli specifici alleli a un particolare locus. Per esempio, esistono tre alleli frequenti (E2, E3, E4) del gene dell'apolipoproteina E (*APOE*). Il genotipo di un individuo può quindi essere descritto come *APOE3/4* o *APOE4/4* o con qualsiasi altra variante. In questo modo possono essere indicati quali sono gli alleli presenti sui due cromosomi nel gene dell'*APOE* al locus 19q13.2. In altri casi, per distinguere alleli differenti, possono essere assegnati al genotipo numeri (per es. 1/2) o lettere (per es., B/b) arbitrari.

Un *aplotipo* indica un gruppo di alleli che sono strettamente concatenati a un locus genomico (Fig. 62-8). Gli aplotipi sono utili per seguire la trasmissione di segmenti genomici all'interno di famiglie e per mettere in evidenza una ricombinazione genetica se si verifica un evento di scambio tra gli alleli (Fig. 62-3). Per esempio, vari alleli al locus dell'antigene di isto-

compatibilità (*histocompatibility locus antigen*, HLA) sul cromosoma 6p sono usati per stabilire gli aplotipi associati a certe condizioni patologiche. Per esempio, il deficit di 21-idrossilasi, il deficit di complemento e l'emocromatosi sono tutti associati a specifici aplotipi HLA. È ora noto che questi geni si trovano in stretta vicinanza al locus HLA, il che spiega come mai le associazioni con l'HLA furono identificate ancora prima che i geni malattia venissero clonati e localizzati. In altri casi, specifiche associazioni HLA con malattie come la spondilite anchilosante (HLA-B27) o il diabete mellito di tipo 1 (HLA-DR4) riflettono il ruolo di specifiche varianti alleliche nella suscettibilità a queste malattie autoimmunitarie. La caratterizzazione recente di aplotipi di SNP comuni in quattro popolazioni di diverse parti del mondo tramite il progetto HapMap fornisce un nuovo strumento per studi di associazione finalizzati a individuare i geni coinvolti nella patogenesi delle malattie complesse (Tab. 62-1). La presenza o l'assenza di certi aplotipi può diventare rilevante anche per la scelta personalizzata delle terapie mediche (farmacogenomica) o per strategie di prevenzione.

ETEROGENEITÀ ALLELICA L'*eterogeneità allelica* si riferisce al fatto che mutazioni differenti nello stesso locus genetico possono causare un fenotipo identico o simile. Per esempio, molte mutazioni differenti del locus della β-globina possono causare β-talassemia (Tab. 62-4) (Fig. 62-4). In sostanza l'eterogeneità allelica riflette il fatto che molte mutazioni differenti sono in grado di alterare la struttura e la funzione di una proteina. Per questo motivo, mappe di mutazioni inattivanti solitamente mostrano una distribuzione quasi casuale nei geni. Eccezioni includono: 1) un effetto fondatore, in cui di una particolare mutazione che non influenza la capacità riproduttiva si possono seguire le tracce fino a un singolo individuo; 2) "hot spot" di mutazioni, in cui le caratteristiche della sequenza di DNA predispongono a una mutazione ricorrente; 3) una localizzazione delle mutazioni in certi domini che sono particolarmente importanti per la funzione della proteina. L'eterogeneità allelica genera un problema pratico per i test genetici perché spesso costringe a esaminare l'intero locus genetico alla ricerca di mutazioni, in quanto queste possono essere differenti in ogni paziente. Per esempio, sono riportate più di 1400 mutazioni nel gene *CFTR* (Fig. 62-7). L'analisi mutazionale si concentra inizialmente su un pannello di mutazioni particolarmente frequenti (tenendo spesso in considerazione il background etnico del paziente), ma un risultato negativo non esclude la presenza di una mutazione altrove all'interno del gene. Occorre essere consapevoli del fatto che le analisi mutazionali generalmente si concentrano sulla regione codificante di un gene senza considerare le regioni introniche e le regioni regolatorie. I risultati negativi dovrebbero essere interpretati con cautela, poiché le mutazioni che causano malattia possono essere localizzate al di fuori delle regioni codificanti.

TABELLA 62-4 ESEMPI DI ETEROGENEITÀ DI LOCUS ED ETEROGENEITÀ FENOTIPICA

Eterogeneità fenotipica

Gene, proteina	Fenotipo	Ereditarietà	OMIM
LMNA, Lamina A/C	Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (AD)	AD	181 350
	Lipodistrofia familiare parziale di Dunnigan	AD	151 660
	Sindrome progeroide di Hutchinson-Gilford	AD	176 670
	Sindrome di Werner atipica	AD	150 330
	Cardiomiopatia dilatativa	AD	115 200
	Fibrillazione atriale a esordio precoce	AD	607 554
	Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (AR)	AR	604 929
	Distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B	AR	159 001
	Charcot-Marie-Tooth di tipo 2B	AR	605 588
KRAS	Sindrome di Noonan	AD	163 950
	Sindrome cardio-facio-cutanea	AD	115 150

Eterogeneità di locus

Fenotipo	Gene	Localizzazione cromosomica	Ptoteina
Cardiomiopatia ipertrofica familiare			
Geni codificanti per proteine del sarcomero	*MYH7*	14q12	Catena pesante della miosina
	TNNT2	1q2	Troponina T2
	TPM1	15q22. 1	Tropomiosina α
	MYRPC3	11p11q	Proteina C legante la miosina
	TNNI3	19q13. 4	Troponina 1
	MYL2	12q23-24. 3	Catena leggera 2 della miosina
	MYL3	3p	Catena leggera 3 della miosina
	TTN	2q24. 3	Titina cardiaca
	ACTC	15q11	Alfa-actina cardiaca
	MYH6	14q1	Catena pesante alfa della miosina
	MYLK2	20q13. 3	Chinasi del peptide leggero della miosina
	CAV3	3p25	Caveolina 3
Geni codificanti per proteine diverse da quelle del sarcomero	*MTT1*	Mitocondriale	tRNA dell'isoleucina
	MTTG	Mitocondriale	tRNA della glicina
	PRKAG2	7q35-q36	Subunità γ2 della proteinchinasi attivata dall'AMPc
	DMPK	19q13. 2-13. 3	Miotonina proteinchinasi (distrofia miotonica)
	FRDA	9q13	Fratassina (atassia di Friedreich)
Rene policistico	*PKD1*	16p13. 3-13. 12	Policistina 1 (AD)
	PKD2	4q21-23	Policistina 2 (AD)
	PKHD1	6p21. 1-p12	Fibrocistina (AR)
Sindrome di Noonan	*PTPN11*	12q24. 1	Proteintirosin-fosfatasi 2c
	KRAS	12p12. 1	KRAS

Nota: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva.

ETEROGENEITÀ FENOTIPICA L'*eterogeneità fenotipica* si verifica quando più di un fenotipo è causato da mutazioni alleliche (mutazioni differenti nello stesso gene) (Tab. 62-4). Per esempio, le laminopatie sono malattie monogeniche multisistemiche causate da mutazioni nel gene *LMNA*, che codifica per le lamine nucleari A e C. Dodici malattie autosomiche dominanti e quattro autosomiche recessive sono causate da mutazioni del gene *LMNA*. Esse comprendono diverse forme di lipodistrofia, la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, le sindromi progeroidi, una forma neuronale di malattia di Charcot-Marie-Tooth (il tipo 2B1) e un gruppo di sindromi sovrapponibili. È degno di nota il fatto che un'analisi di raggruppamento gerarchico ha rivelato che i fenotipi variano in misura dipendente dalla posizione della mutazione. In maniera analoga, mutazioni identiche del gene *FGFR2* possono portare a fenotipi molto diversi: la sindrome di Crouzon (sinostosi craniofacciale) o la sindrome di Pfeiffer (acrocefalopolisindattilia).

ETEROGENEITÀ DI LOCUS O NON ALLELICA E FENOCOPIE L'*eterogeneità non allelica* o *di locus* indica la situazione in cui mutazioni a loci differenti determinano un fenotipo patologico simile. Questo accade spesso quando più prodotti genici costituiscono diverse subunità di un complesso o quando geni differenti sono coinvolti nella stessa cascata genetica o via fisiologica. Per esempio, l'osteogenesi imperfetta può derivare da mutazioni in due differenti geni del procollagene (*COL1A1* e *COL1A2*) che sono localizzati su cromosomi diversi (vedi Cap. 357). In questi due geni gli effetti di mutazioni inattivanti sono simili perché i prodotti proteici costituiscono subunità differenti della fibra elicoidale di collagene. Similmente, sindromi muscolari distrofiche possono essere causate da mutazioni in vari geni, coerentemente con il fatto che si può avere una modalità di trasmissione X-linked (Duchenne o Becker), autosomica dominante (distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1) o autosomica recessiva (distrofia muscolare dei cingoli di tipo 2) (vedi Cap. 382). Mutazioni del gene X-linked *DMD*, che codifica per la distrofina, costituiscono la causa più comune di distrofia muscolare. Questo dato riflette le grandi dimensioni del gene e il fatto che il fenotipo è espresso nei maschi emizigoti perché questi soggetti hanno soltanto una singola copia del cromosoma X. La distrofina è associata a un voluminoso complesso proteico legato al citoscheletro associato alla membrana nel muscolo. Anche mutazioni in diversi componenti di questo complesso proteico possono causare sindromi muscolari distrofiche. Sebbene le caratteristiche fenotipiche di alcune di queste malattie siano diverse, lo spettro fenotipico causato da mutazioni in geni differenti si sovrappone, determinando così eterogeneità

non allelica. Va sottolineato che anche mutazioni della distrofina causano eterogeneità non allelica. Per esempio, mutazioni del gene *DMD* possono causare la distrofia di Duchenne o la meno grave distrofia muscolare di Becker, a seconda della gravità del difetto proteico.

Il riconoscimento dell'eterogeneità non allelica è importante per diverse ragioni: 1) negli studi di linkage la capacità di identificare loci malattia è ridotta dall'inclusione di pazienti con fenotipi simili ma malattie genetiche differenti; 2) l'effettuazione di test genetici è più complessa perché parecchi geni differenti devono essere considerati, insieme alla possibilità di mutazioni differenti in ognuno dei geni candidati; 3) è posibile acquisire nuove informazioni su come interagiscono geni o proteine, che consentono eccezionali progressi dei meccanismi di fisiologia molecolare.

Le *fenocopie* indicano situazioni in cui condizioni non genetiche mimano una malattia genetica. Per esempio, le caratteristiche di sindromi neurologiche provocate da tossine o da farmaci possono assomigliare a quelle osservate nella malattia di Huntington, mentre la demenza da cause vascolari condivide caratteristiche fenotipiche con forme familiari di demenza di Alzheimer (vedi Cap. 365). Bambini nati con mutazioni attivanti il recettore dell'ormone stimolante la tiroide (*thyroid-stimulating hormone receptor*, TSH-R) presentano gozzo e tireotossicosi simili a quelli osservati nella malattia di Graves neonatale, che è causata dalla trasmissione al feto di autoanticorpi materni (vedi Cap. 335). Come l'eterogeneità non allelica, la presenza di fenocopie può confondere studi di linkage e test genetici. Spesso l'anamnesi del paziente e sfumate differenze nel fenotipo possono fornire informazioni che consentono di distinguere queste malattie dalle condizioni genetiche correlate.

ESPRESSIVITÀ VARIABILE E PENETRANZA INCOMPLETA La stessa mutazione genetica può essere associata a uno spettro di fenotipi in diversi individui affetti, a illustrare il fenomeno dell'*espressività variabile*. Questa può riguardare differenti manifestazioni di una malattia che coinvolgono in maniera variabile diversi organi (per es., MEN), la gravità della malattia (per es., fibrosi cistica) o l'età d'esordio della malattia (per es., demenza di Alzheimer). La MEN-1 illustra molte di queste caratteristiche. Famiglie con questa malattia autosomica dominante sviluppano tumori delle paratiroidi, del pancreas endocrino e dell'ipofisi (vedi Cap. 345); tuttavia, la distribuzione dei tumori nelle diverse ghiandole, l'età in cui si sviluppano i tumori e il tipo di ormoni prodotti variano tra gli individui affetti, anche all'interno di una stessa famiglia. In questo esempio la variabilità fenotipica deriva dal fatto che, oltre a essere molti i tipi cellulari sensibili agli effetti delle mutazioni del gene *MEN1*, è necessaria una seconda mutazione nella copia normale del gene *MEN1*. Inoltre, la variabilità dell'espressione riflette l'influenza di altri geni o del background genetico sugli effetti di una particolare mutazione. Persino in gemelli identici, in cui la costituzione genetica è essenzialmente la stessa, si può osservare occasionalmente un'espressione variabile di una malattia genetica.

Anche le interazioni con l'ambiente possono influenzare il decorso di una malattia. Per esempio, le manifestazioni e la gravità dell'emocromatosi possono essere influenzate dall'assunzione di ferro (vedi Cap. 351) e il decorso della fenilchetonuria è influenzato dalla quantità di fenilalanina presente nella dieta (vedi Cap. 358). Rientrano in questa categoria anche altre malattie metaboliche come l'iperlipidemia e la porfiria. Quindi molti meccanismi, che comprendono sia effetti genetici che influenze ambientali, possono portare all'espressività variabile. Nella consulenza genetica è particolarmente importante riconoscere questa variabilità, perché non si può sempre prevedere il decorso di una malattia, anche quando la mutazione è nota.

Il termine *penetranza* si riferisce alla proporzione di individui con genotipo mutato che esprime il fenotipo. Se tutti i portatori lo esprimono la penetranza è completa, mentre è incompleta o ridotta qualora alcuni dei soggetti con la mutazione non presentino il fenotipo. Le malattie dominanti a penetranza incompleta sono caratterizzate dal salto di generazione, con portatori asintomatici che trasmettono il gene mutante. Per esempio, la miocardiopatia ipertrofica ostruttiva, causata da mutazioni della *proteina C legante la miosina*, è una malattia dominante le cui manifestazioni cliniche si osservano solo in una frazione di soggetti portatori della mutazione (vedi Cap. 231) I pazienti con la mutazione, senza alcun segno della malattia, possono comunque trasmettere la patologia alle generazioni successive. In molte condizioni patologiche a esordio postnatale la proporzione dei portatori affetti varia con l'età. Quando si definisce la penetranza, occorre quindi specificare l'età. Per esempio, per patologie come la malattia di Huntington o la sclerosi laterale amiotrofica familiare, che si manifestano in età avanzata, la penetranza è influenzata dall'età in cui viene effettuata la valutazione clinica. Anche l'*imprinting* può modificare la penetranza di una malattia (vedi oltre). Per esempio, in pazienti con osteodistrofia ereditaria di Albright le mutazioni nella subunità $Gs\alpha$ (gene *GNAS1*) si manifestano clinicamente solo negli individui che ereditano la mutazione dalla madre (vedi Cap. 347).

FENOTIPI INFLUENZATI DAL SESSO Alcune mutazioni colpiscono maschi e femmine in modo del tutto differente. In alcuni casi questo accade perché il gene si trova sui cromosomi sessuali X o Y (malattie X-linked e Y-linked). Ne consegue che il fenotipo di geni mutati X-linked si esprime in maniera completa nei maschi e in maniera variabile nelle femmine eterozigoti, in relazione al grado di inattivazione dell'X e alla funzione del gene. Per esempio, la maggior parte delle femmine eterozigoti portatrici di un deficit del fattore VIII (emofilia A) sono asintomatiche perché viene prodotto fattore VIII sufficiente per prevenire un difetto della coagulazione (vedi Cap. 110). D'altro canto, alcune femmine eterozigoti per il difetto da accumulo di lipidi X-linked causato dal deficit di α-galattosidasi A (malattia di Fabry) presentano lievi manifestazioni di neuropatia associata a dolore, così come altre caratteristiche della malattia (vedi Cap. 355). Poiché solo i maschi hanno un cromosoma Y, mutazioni in geni come *SRY* (che causa inversione di sesso da maschio a femmina) o *DAZ* (*deleted in azoospermia*), che causa anomalie della spermatogenesi, sono specifiche dei maschi (vedi Cap. 343).

Altre malattie sono espresse in maniera limitata relativamente al sesso a causa della diversa funzione del prodotto genico nei maschi e nelle femmine. Mutazioni attivanti del recettore dell'ormone luteinizzante causano nei ragazzi pubertà precoce dominante limitata ai maschi (vedi Cap. 340). Il fenotipo è caratteristico dei maschi perché l'attivazione del recettore induce la produzione di testosterone nei testicoli, mentre è funzionalmente silente nell'ovaio immaturo. Mutazioni inattivanti bialleliche del recettore dell'ormone follicolo-stimolante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) causano nelle femmine insufficienza ovarica primaria, perché i follicoli non si sviluppano senza l'azione dell'FSH. Al contrario, i maschi affetti hanno un fenotipo più lieve, perché la produzione di testosterone (che porta alla maturazione sessuale) è conservata e la spermatogenesi è compromessa solo parzialmente (vedi Cap. 340). Nell'iperplasia congenita del surrene, che nella maggior parte dei casi è causata da un deficit di 21-idrossilasi, è compromessa la produzione di cortisolo e la stimolazione della ghiandola surrenale da parte dell'ACTH porta a una produzione aumentata di precursori degli androgeni (vedi Cap. 336). Nelle femmine l'aumento dei livelli di androgeni causa ambiguità dei genitali, che può essere riconosciuta al momento della nascita. Nei maschi, dato che un livello aumentato di androgeni surrenali non altera la differenziazione sessuale, la diagnosi può essere posta alla nascita sulla base dell'insufficienza delle ghiandole surrenali, o più tardi nell'infanzia a causa dello sviluppo di pubertà precoce. L'emocromatosi è più frequente nei maschi che nelle femmine, presumibilmente a causa delle differenze nell'assunzione di ferro con la dieta e delle perdite di ferro associate alle mestruazioni e alla gravidanza (vedi Cap. 351).

Malattie cromosomiche Le malattie cromosomiche o citogenetiche sono causate da anomalie numeriche o strutturali dei cromosomi. Alterazioni del numero dei cromosomi sono causa frequente di aborti, alterazioni dello sviluppo e malformazioni. Le *sindromi da geni contigui* sono state utili per identificare la localizzazione di nuovi geni malattia. A causa delle dimensioni variabili delle delezioni geniche nei differenti pazienti, un confronto sistematico tra fenotipi e localizzazione dei punti di rottura delle delezioni consente di mappare la posizione di specifici geni all'interno della regione genomica critica. **Per la trattazione delle anomalie di numero e di struttura dei cromosomi si rimanda al capitolo 63.**

Malattie monogeniche mendeliane Spesso ci si riferisce alle malattie monogeniche umane come a *malattie mendeliane* perché esse obbediscono ai principi della trasmissione genetica inizialmente esposti nel classico lavoro di Gregor Mendel. Il catalogo OMIM, costantemente aggiornato, elenca parecchie migliaia di malattie e fornisce informazioni sul fenotipo clinico, sulle basi molecolari, le varianti alleliche e i modelli animali (Tab. 62-1). La modalità di trasmissione ereditaria di un dato carattere fenotipico o malattia viene determinata attraverso l'analisi dell'albero genealogico. Usando simboli standard, in un albero genealogico vengono registrati tutti gli individui affetti e non affetti di una famiglia (**Fig. 62-9**). I principi della segregazione allelica e la trasmissione di alleli dai genitori ai figli sono illustrati nella **figura 62-10**. Un allele dominante (A) e uno recessivo (a) possono mostrare tre modalità mendeliane di trasmissione ereditaria: autosomica dominante, autosomica recessiva e X-linked. Test genetici sono ora disponibili per molte di queste malattie e svolgono un ruolo sempre più importante nella medicina clinica (vedi Cap. 64).

MALATTIE AUTOSOMICHE DOMINANTI Le malattie autosomiche dominanti rivestono particolare importanza perché mutazioni in un singolo allele sono

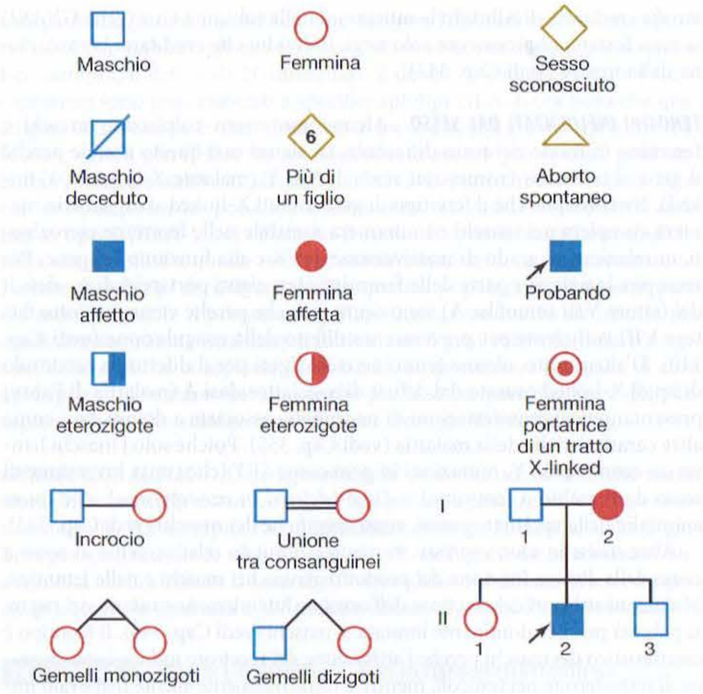


FIGURA 62-9 Simboli standard per gli alberi genealogici.

sufficienti a causare la malattia. Contrariamente alle malattie recessive, in cui la patogenesi della malattia è relativamente semplice in quanto si verifica perdita di funzione di un gene, le malattie dominanti possono essere causate da vari meccanismi patogenetici, molti dei quali sono caratteristici della funzione della via genetica coinvolta.

Nelle malattie autosomiche dominanti si osservano individui affetti in successive generazioni; la malattia non si presenta nella prole di individui non affetti. Maschi e femmine sono affetti con uguale frequenza perché il gene alterato si trova su uno dei 22 autosomi (Fig. 62-11A). Mutazioni autosomiche dominanti alterano uno dei due alleli a un dato locus. Poiché gli alleli segregano casualmente alla meiosi, la probabilità per la prole di essere affetta sarà del 50%. A meno che non si verifichi una nuova mutazione germinale, un individuo affetto ha un genitore affetto. Figli con genotipo normale non trasmettono la malattia. A causa di differenze nella penetranza e nell'espressività (vedi sopra), le manifestazioni cliniche delle malattie autosomiche dominanti possono essere variabili. Per via di queste variazioni, talvolta è difficile determinare la modalità di trasmissione ereditaria.

Deve comunque essere precisato che alcuni individui ricevono un gene mutato da un genitore non affetto. Mutazioni germinali de novo si verificano più frequentemente durante le ultime divisioni cellulari della gametogenesi, il che spiega come mai siano raramente affetti dei fratelli. Come sopra menzionato, nuove mutazioni germinali si verificano più frequentemente in padri con età avanzata. Per esempio, l'età media dei padri con nuove mutazioni germinali che causano la sindrome di Marfan è all'incirca di 37 anni, mentre i padri che trasmettono la malattia con modalità ereditaria hanno un'età media di circa 30 anni.

MALATTIE AUTOSOMICHE RECESSIVE Nelle malattie recessive gli alleli mutati determinano una perdita completa o parziale di funzione. Esse frequente-

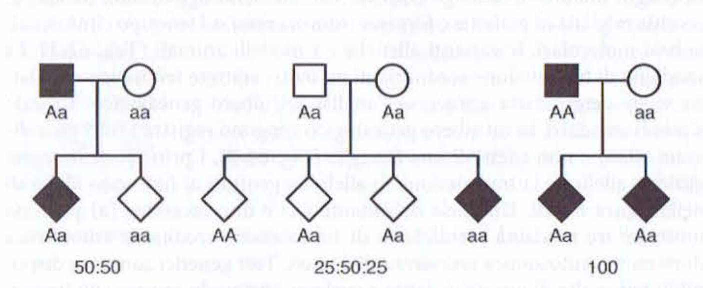


FIGURA 62-10 Segregazione di alleli. Segregazione dei genotipi nella prole di genitori con un allele dominante (A) e uno recessivo (a). La distribuzione degli alleli parentali nella progenie dipende dalla combinazione presente nei genitori. Simboli pieni, individui affetti.

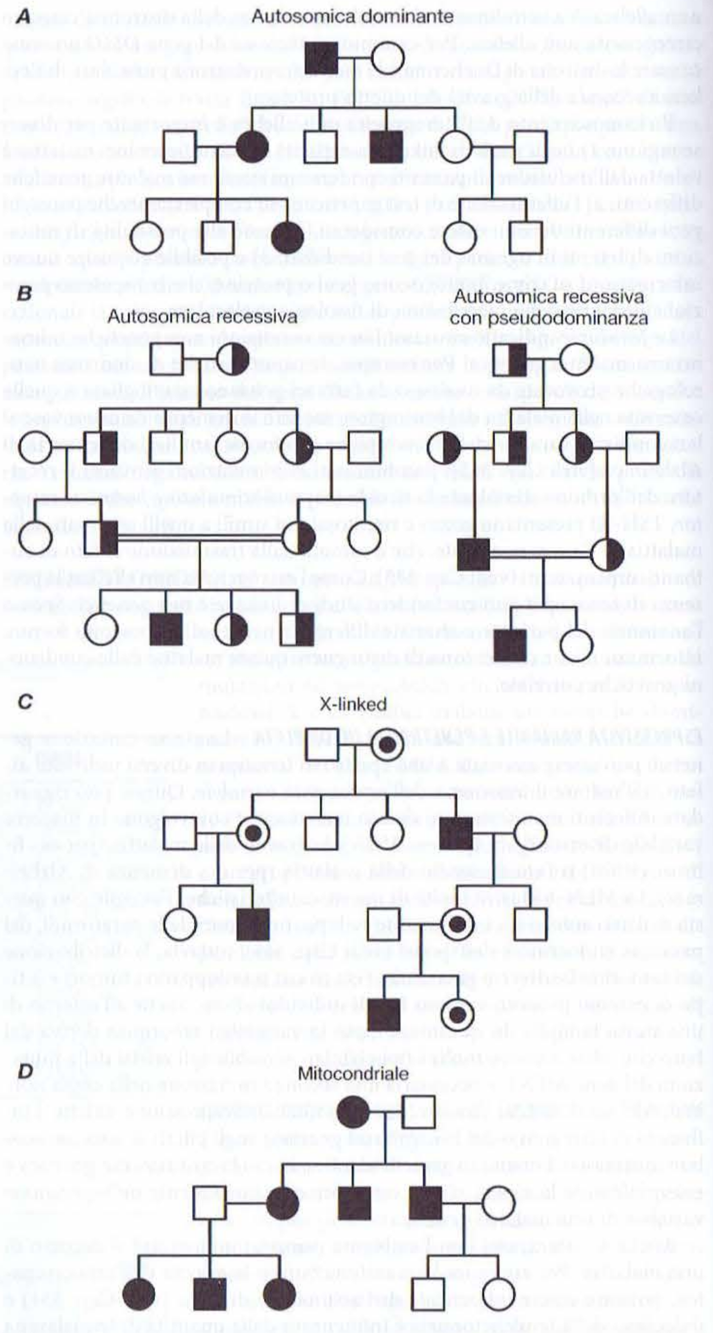


FIGURA 62-11 Ereditarietà dominante, recessiva, X-linked e mitocondriale (matrilineare).

mente coinvolgono enzimi di vie metaboliche, recettori o proteine delle cascate di trasduzione del segnale. In una malattia autosomica recessiva l'individuo affetto, che può essere di entrambi i sessi, è un omozigote o un eterozigote composto per un difetto di un singolo gene. A parte poche importanti eccezioni, le malattie autosomiche recessive sono rare e spesso si verificano in presenza di consanguineità dei genitori. La frequenza relativamente elevata di certe malattie recessive, come l'anemia a cellule falciformi, la fibrosi cistica e la talassemia, è spiegata in parte da un vantaggio biologico selettivo per lo stato eterozigote (vedi oltre). Sebbene i portatori eterozigoti di un allele mutato siano di solito clinicamente normali, essi possono mostrare lievi differenze nel fenotipo che divengono evidenti solo dopo lo svolgimento di esami più accurati o in presenza di certe influenze ambientali. Nell'anemia a cellule falciformi, per esempio, normalmente gli eterozigoti sono asintomatici. Comunque, in situazioni di disidratazione o di scarsa pressione d'ossigeno, possono verificarsi crisi da falcizzazione anche negli eterozigoti (vedi Cap. 99).

Nella maggior parte dei casi un individuo affetto è figlio di genitori eterozigoti. In questa situazione vi è una probabilità del 25% che la prole abbia un genotipo normale, una probabilità del 50% di uno stato eterozigote e un rischio del 25% di omozigosi per gli alleli recessivi (vedi Figg. 62-10 e

62-11B). Nel caso di un genitore eterozigote non affetto e dell'altro omozigote affetto, la probabilità di malattia aumenta al 50% per ogni figlio. In questo caso l'esame dell'albero genealogico simula una modalità di trasmissione ereditaria autosomica dominante (*pseudodominanza*). Contrariamente alle malattie autosomiche dominanti, nuove mutazioni di alleli recessivi si manifestano raramente perché queste di solito hanno come risultato uno stato di portatore asintomatico.

MALATTIE X-LINKED I maschi hanno un solo cromosoma X; di conseguenza una figlia eredita sempre il cromosoma X di suo padre insieme a uno dei due cromosomi X di sua madre. Un figlio eredita il cromosoma Y di suo padre e un cromosoma X materno. Pertanto le caratteristiche tipiche della modalità di trasmissione X-linked sono: 1) l'assenza di trasmissione da padre a figlio; 2) il fatto che tutte le figlie di un maschio affetto sono portatrici obbligate dell'allele mutato (Fig. 62-11C). Il rischio di sviluppare una malattia causata da un gene mutato del cromosoma X è diverso nei due sessi. Poiché i maschi hanno solo un cromosoma X, sono emizigoti per l'allele mutato; pertanto essi hanno maggiori probabilità di sviluppare il fenotipo mutante, indipendentemente dal fatto che la mutazione sia dominante o recessiva. Una femmina può essere eterozigote od omozigote per l'allele mutato, che può essere dominante o recessivo. Pertanto i termini *X-linked dominante* o *X-linked recessivo* sono applicabili all'espressione del fenotipo mutante solo nelle donne. In aggiunta, l'espressione dei geni del cromosoma X è influenzata dall'inattivazione del cromosoma X (vedi oltre).

MALATTIE Y-LINKED Il cromosoma Y possiede relativamente pochi geni. Uno di questi, il fattore Y di determinazione della regione sessuale (*sex-region determining Y factor*, SRY), che codifica per il fattore di determinazione testicolare (*testis determining factor*, TDF), è fondamentale per un normale sviluppo maschile. Normalmente è raro lo scambio di sequenze tra il cromosoma Y e il cromosoma X. La regione *SRY* è adiacente alla regione pseudoautosomica, un segmento dei cromosomi X e Y con elevato grado di omologia. Durante la meiosi maschile occasionalmente si verifica un crossing-over tra la regione *SRY* e la porzione distale del cromosoma X. Traslocazioni possono portare a femmine XY con il cromosoma Y mancante del gene *SRY* o a maschi XX che presentano il gene *SRY* su uno dei cromosomi X (vedi Cap. 343). Mutazioni puntiformi nel gene *SRY* possono anche dar luogo a individui con un genotipo XY e un fenotipo femminile incompleto. La maggior parte di queste mutazioni si verifica de novo. Uomini con oligospermia/azoospermia frequentemente presentano microdelezioni sul braccio lungo del cromosoma Y che coinvolgono uno o più geni del fattore azoospermia (*azoospermia factor*, AZF).

Eccezioni ai modelli di ereditarietà mendeliana semplice • ***MALATTIE MITOCONDRIALI*** L'ereditarietà mendeliana si riferisce alla trasmissione di geni codificati dal DNA contenuto nei cromosomi nucleari. In aggiunta a questo DNA, ogni mitocondrio contiene varie copie di un piccolo cromosoma circolare. Il DNA mitocondriale (mtDNA), di circa 16,5 kb, codifica per l'RNA transfer, l'RNA ribosomiale e 13 polipeptidi che fanno parte della catena respiratoria implicata nel processo di fosforilazione ossidativa e sintesi di ATP. Il DNA mitocondriale non va incontro a ricombinazione ed è ereditato per via materna poiché lo spermatozoo non fornisce una quantità significativa di citoplasma allo zigote. La regione non codificante del DNA mitocondriale, detta ansa D, è altamente polimorfica. Questa proprietà, associata all'assenza di ricombinazione, la rende uno strumento prezioso per studi che analizzano le migrazioni e l'evoluzione umana e per applicazioni forensi.

Le malattie mitocondriali ereditarie sono trasmesse con modalità matrilineare: tutti i figli ereditano la malattia dalle madri affette, mentre l'affezione non può essere trasmessa dal padre affetto alla sua prole (Fig. 62-11D). Le alterazioni del DNA mitocondriale interessano gli enzimi della fosforilazione ossidativa e causano diminuzione della produzione di ATP, generazione di radicali liberi e induzione dell'apoptosi. Si conoscono numerose sindromi dovute a mutazioni del DNA mitocondriale nell'uomo, che coinvolgono sia i geni strutturali sia quelli per i tRNA e gli rRNA (Tab. 62-5; vedi anche Tab. 62-1). L'ampio spettro di condizioni cliniche associate comprende miocardiopatie ed encefalopatie, a causa dell'elevata dipendenza dei tessuti miocardico e cerebrale dalla fosforilazione ossidativa. L'età di esordio e il decorso clinico variano notevolmente a causa dei meccanismi inusuali di trasmissione del DNA mitocondriale che va incontro a duplicazione in maniera indipendente dal genoma nucleare. Durante la replicazione cellulare la proporzione di mtDNA mutante e wild-type può variare da tessuto a tessuto. La risultante eterogeneità nella percentuale di mtDNA con e senza mutazione viene definita *eteroplasmia*, ed è una delle basi della variabilità fenotipica caratteristica delle patologie mitocondriali.

TABELLA 62-5 ALCUNE MALATTIE MITOCONDRIALI

Malattia/sindrome	OMIM
Sindrome MELAS: miopatia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica ed episodi simili all'ictus	540000
Atrofia ottica di Leber: neuropatia ottica ereditaria	540050
Sindrome di Kearns-Sayre (KSS): oftalmoplegia, retinite pigmentosa, miocardiopatia	535000
Sindrome MERRF: epilessia mioclonica con fibre "ragged-red"	545030
Miopatia e miocardiopatia a ereditarietà materna (MMC)	590050
Debolezza muscolare neurogena con atassia e retinite pigmentosa (NARP)	551500
Oftalmoplegia esterna progressiva (CPEO)	258470
Sindrome di Pearson: insufficienza midollare e pancreatica	557000
Miopatia ereditaria autosomica dominante con delezioni multiple del DNA mitocondriale	157640
Mutazioni somatiche nel gene per il citocromo b: intolleranza all'esercizio, acidosi lattica, deficit di complesso III, crampi e fibre "ragged-red"	516020

Si ritiene che mutazioni somatiche acquisite del DNA mitocondriale siano alla base di numerose malattie degenerative età-dipendenti del sistema nervoso (per es., malattia di Alzheimer e malattia di Parkinson). Stabilire che una particolare variante del DNA mitocondriale rappresenta la causa del fenotipo clinico è un compito difficile a causa dell'alto grado di polimorfismo del DNA mitocondriale e dell'elevata variabilità fenotipica di queste malattie. Alcuni trattamenti farmacologici possono esercitare un effetto sui mitocondri e/o sulla loro funzione; per esempio, il trattamento con il farmaco antiretrovirale AZT può causare una miopatia mitocondriale acquisita dovuta a deplezione di DNA mitocondriale a livello muscolare.

MOSAICISMO Il mosaicismo indica la presenza nei tessuti di un individuo di due o più linee cellulari geneticamente distinte. Esso deriva da una mutazione che si verifica durante lo sviluppo embrionale, fetale o extrauterino. Lo stadio dello sviluppo a cui si verifica la mutazione determina se saranno coinvolte cellule germinali e/o somatiche. Il mosaicismo cromosomico deriva da una non disgiunzione in una divisione mitotica precoce dell'embrione, che porta alla persistenza di più di una linea cellulare, come esemplificato da alcuni pazienti con sindrome di Turner (vedi Cap. 343). Il mosaicismo somatico è caratterizzato da una distribuzione irregolare di cellule somatiche alterate geneticamente. La sindrome di McCune-Albright, per esempio, è causata da mutazioni attivanti della proteina stimolatoria Gα ($G_s\alpha$) che si verificano in una fase precoce di sviluppo (vedi Cap. 347). Il fenotipo clinico varia in dipendenza della distribuzione tissutale della mutazione; le manifestazioni includono cisti ovariche che secernono steroidi sessuali e causano pubertà precoce, displasia fibrosa poliostotica, pigmentazione color caffèlatte della cute, adenomi ipofisari secernenti ormone della crescita e noduli tiroidei autonomi ipersecernenti (vedi Cap. 341).

INATTIVAZIONE DELL'X, IMPRINTING E DISOMIA UNIPARENTALE Secondo i principi mendeliani tradizionali, l'origine parentale di un gene mutato è irrilevante per l'espressione del fenotipo. Tuttavia vi sono importanti eccezioni a questa regola. L'*inattivazione dell'X* impedisce l'espressione della maggior parte dei geni di uno dei due cromosomi X in tutte le cellule di una femmina. L'inattivazione genica si verifica anche in particolari regioni cromosomiche degli autosomi. Questo fenomeno, denominato *imprinting genomico*, porta all'espressione preferenziale ereditabile di uno dei due alleli parentali. Dal punto di vista fisiopatologico ciò è importante per condizioni dove la trasmissione della malattia dipende dal sesso del genitore che la trasmette e, perciò, riveste un ruolo importante nell'espressione di certe malattie genetiche. Due esempi classici sono la sindrome di Prader-Willi e la sindrome di Angelman (vedi Cap. 63). La sindrome di Prader-Willi è caratterizzata da ridotta attività fetale, obesità, ipotonia, ritardo mentale, bassa statura e ipogonadismo ipogonadotropo. Delezioni della copia paterna del locus Prader-Willi, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 15, causano una sindrome da geni contigui, che coinvolge tra gli altri le copie paterne (mancanti) dei geni *necdin* e *SNRPN*. Per contro, i pazienti con la sindrome di Angelman, caratterizzata da ritardo mentale, epilessia, atassia e ipotonia, presentano delezioni che coinvolgono la copia materna della stessa porzione del cromosoma 15. Queste due sindromi possono derivare anche da *disomia uniparentale*. In questo caso le sindromi non sono causate da delezioni sul cromosoma 15, ma dalla trasmissione di due cromosomi 15 materni (sindrome di Prader-Willi) o paterni (sindrome di Angelman).

L'imprinting e il fenomeno correlato dell'esclusione allelica sono probabilmente più frequenti di quanto attualmente documentato, poiché è difficile esaminare i livelli di espressione di mRNA degli alleli materni e paterni in specifici tessuti o in singole cellule. L'imprinting genomico o la disomia uniparentale sono coinvolti nella patogenesi di diversi altri disordini e tumori maligni (vedi Cap. 63). Per esempio, la mola idatiforme contiene un normale assetto cromosomico diploide, ma i cromosomi sono tutti di origine paterna. La situazione opposta si verifica nei teratomi ovarici, con 46 cromosomi di origine materna. L'espressione del gene, sottoposto a imprinting, del fattore di crescita insulino-simile II (*insulin-like growth factor II*, IGF-II) è coinvolta nella patogenesi della sindrome di predisposizione al cancro di Beckwith-Wiedemann (vedi Cap. 79). I bambini affetti mostrano iperaccrescimento somatico con organomegalia ed emi-ipertrofia e hanno un maggior rischio di tumori maligni embrionali come il tumore di Wilms. Normalmente è attiva solo la copia del gene *IGF-II* derivata dal padre, mentre la copia materna è inattiva. L'imprinting del gene *IGF-II* è regolato da *H19*, che codifica un trascritto di RNA che non viene tradotto in proteina. Un'alterata o assente metilazione di *H19* porta a un'attenuazione dell'imprinting di *IGF-II* e all'espressione di entrambi gli alleli.

Cambiamenti nell'espressione genica ereditabili attraverso meiosi e mitosi ma non associati ad alterazioni della sequenza del DNA, sono denominati *effetti epigenetici*. Questi cambiamenti comprendono la metilazione del DNA, le modificazioni istoniche e il silenziamento mediato da RNA e hanno come effetto la repressione dell'espressione genica in assenza di cambiamenti nella sequenza codificante. Sta diventando sempre più evidente come le alterazioni epigenetiche svolgano un ruolo in patologie umane quali il cancro, il ritardo mentale e le malattie ematologiche, e forse anche nell'invecchiamento. Per esempio, la metilazione de novo delle isole CpG, regioni di dimensioni uperiori alle 500 bp con contenuto di GC maggiore del 55%, localizzate nelle regioni dei promotori che normalmente si trovano in uno stato non metilato, rappresenta un marchio distintivo dei tumori umani. Gli inibitori degli enzimi che regolano le modificazioni epigenetiche, come le istone-deacetilasi e le DNA metiltrasferasi, annullano il silenziamento genico e rappresentano perciò un nuovo promettente gruppo di agenti antitumorali.

MUTAZIONI SOMATICHE Il cancro può essere definito come una malattia genetica a livello cellulare (vedi Cap. 79). I tumori hanno origine monoclonale, cioè derivano da una singola cellula progenitrice con una o più mutazioni di geni che controllano la crescita (proliferazione o apoptosi) e/o la differenziazione. Queste mutazioni somatiche acquisite interessano solo il tumore e le sue metastasi e non sono presenti nei tessuti normali circostanti. L'anomalia genetica include mutazioni dominanti con acquisizione di funzione di oncogeni, mutazioni recessive con perdita di funzione di oncosoppressori e geni di riparazione del DNA, amplificazione genica e riarrangiamenti cromosomici. Raramente una sola mutazione in determinati geni può essere sufficiente per trasformare una cellula normale in una cellula tumorale. Tuttavia, nella maggior parte dei tumori lo sviluppo del fenotipo maligno richiede più alterazioni genetiche per la graduale progressione da cellula normale a cellula cancerosa, un fenomeno chiamato *carcinogenesi a stadi multipli* (vedi Capp. 79 e 80). La maggior parte dei tumori umani esprime la telomerasi, un enzima costituito da una proteina e da un componente di RNA che durante la replicazione aggiunge le ripetizioni telomeriche all'estremità dei cromosomi. Questo meccanismo impedisce l'accorciamento dei telomeri, un fenomeno che nelle cellule normali si associa alla senescenza, mentre nelle cellule cancerose si associa a un'aumentata capacità replicativa. Gli inibitori della telomerasi potrebbero fornire una nuova strategia per la terapia dei tumori umani in stadio avanzato.

In molte sindromi tumorali esiste una *predisposizione* ereditaria alla formazione del tumore. In questi casi una mutazione ereditaria viene trasmessa con modalità autosomica dominante, comportando l'inattivazione di uno dei due alleli di un gene oncosoppressore autosomico. Se in una determinata cellula il secondo allele viene inattivato a causa di una mutazione somatica o del silenziamento epigenetico, ciò causerà la proliferazione neoplastica (modello dei "due colpi" di Knudson). L'allele difettoso nella linea germinale, quindi, viene trasmesso con modalità autosomica dominante, mentre la tumorigenesi è causata dalla perdita, nel tessuto colpito, di entrambi gli alleli del gene oncosoppressore. L'esempio classico di questo fenomeno è il retinoblastoma, che può essere sporadico oppure ereditario. Nel tumore sporadico ambedue le copie del gene *RB* sono inattivate da mutazioni somatiche. Nella forma ereditaria, un allele mutato o soppresso viene ereditato con modalità autosomica dominante e il secondo allele viene inattivato da una successiva mutazione somatica. Il modello di Knudson si applica anche ad altre sindromi ereditarie di prediposizione al cancro, come la MEN1 (vedi Cap. 345) e la neurofibromatosi di tipo 2 (vedi Cap. 374).

MALATTIE DA ESPANSIONE DI RIPETIZIONI NUCLEOTIDICHE Diverse malattie sono associate ad aumento del numero di ripetizioni nucleotidiche oltre una certa soglia (Tab. 62-6). Talvolta le ripetizioni sono localizzate all'interno della regione codificante dei geni, come nella malattia di Huntington o nella forma X-linked dell'atrofia muscolare spino-bulbare (sindrome di Kennedy). In altri casi le ripetizioni probabilmente alterano sequenze regolatrici del gene. Se è presente un'espansione, il frammento di DNA è instabile e tende a espandersi ulteriormente durante la divisione cellulare. La lunghezza della ripetizione nucleotidica spesso è correlata alla gravità della malattia. Quando la lunghezza della ripetizione aumenta da una generazione alla successiva, le manifestazioni della malattia possono peggiorare o essere osservate a un'età più precoce; questo fenomeno è denominato *anticipazione*. Nella malattia di Huntington, per esempio, esiste una correlazione tra età di esordio e lunghezza dell'espansione della tripletta codificante (vedi Cap. 360). L'anticipazione è stata documentata anche in altre malattie causate da mutazioni dinamiche di ripetizioni trinucleotidiche (Tab. 62-6). Il numero di ripetizioni può variare anche in maniera tessuto-specifica: nella distrofia miotonica, per esempio, può essere dieci volte maggiore nel tessuto muscolare che nei linfociti (vedi Cap. 382).

Malattie genetiche complesse

L'espressione di molte comuni malattie, come le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, il diabete, l'asma, i disturbi psichiatrici e alcuni tipi di cancro, è determinata da una combinazione di background genetico, fattori ambientali e stile di vita. Un carat-

TABELLA 62-6 ESEMPI DI MALATTIE DA RIPETIZIONI DI TRIPLETTE

			Lunghezza delle triplette			
Malattia	**Locus**	**Ripetizione**	**Normale**	**Malattia**	**Ereditarietà**	**Prodotto genico**
Atrofia muscolare spinobulbare localizzata sul cromosoma X (SBMA)	Xq11-q12	CAG	11-34	40-62	XR	Recettore degli androgeni
Sindrome dell'X fragile (FRAXA)	Xq27.3	CGG	6-50	200-300	XR	Proteina FMR-1
Sindrome dell'X fragile (FRAXE)	Xq28	GCC	6-25	>200	XR	Proteina FMR-2
Distrofia miotonica (DM)	19q13.2-q13.3	CTG	5-30	200-1000	AD, penetranza variabile	Miotonina proteinchinasi
Malattia di Huntington (HD)	4p16.3	CAG	6-34	37-180	AD	Huntingtina
Atassia spinocerebellare di tipo 1 (SCA1)	6p21.3-21.2	CAG	6-39	344-88	AD	Atassina 1
Atassia spinocerebellare di tipo 2 (SCA2)	12q24.1	CAG	15-31	34-400	AD	Atassina 2
Atassia spinocerebellare di tipo 3 (SCA3); malattia di Machado Joseph (MD)	14q21	CAG	13-36	55-86	AD	Atassina 3
Atassia spinocerebellare di tipo 6 (SCA6, CACNAIA)	19p13.1-13.2	CAG	4-16	20-33	AD	Canale del calcio voltaggio-dipendente alfa 1A di tipo L
Atassia spinocerebellare di tipo 7 (SCA7)	3p21.1-p12	CAG	4-19	37->300	AD	Atassina 7
Atassia spinocerebellare di tipo 12 (SCA12)	5q31	CAG	6-26	66-78	AD	Proteinfosfatasi 2A
Atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (DRPLA)	12p	CAG	7-23	49-75	AD	Atrofina 1
Atassia di Friedreich (FRDA1)	9q13-21	GAA	7-22	200-900	AR	Fratassina

Nota: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; XR, X-linked recessiva.

tere è denominato poligenico se molteplici geni contribuiscono al fenotipo, o multifattoriale se si presume che molteplici geni interagiscano con fattori ambientali. I modelli genetici di caratteri complessi devono considerare l'eterogeneità genetica e le interazioni tra i diversi geni e l'ambiente. Caratteri genetici complessi possono essere influenzati da geni modificatori che non sono legati al gene principale coinvolto nella patogenesi del carattere. Questo tipo di interazione gene-gene, o *epistasi*, riveste un ruolo importante nei caratteri poligenici, che richiedono la presenza simultanea di variazioni in molteplici geni per dar luogo a un fenotipo patologico.

Il diabete mellito di tipo 2 è un esempio paradigmatico di malattia multifattoriale, poiché fattori genetici, nutrizionali e riguardanti lo stile di vita sono profondamente interconnessi nella patogenesi (Tab. 62-7) (vedi Cap. 338). L'identificazione di variazioni genetiche e fattori ambientali che predispongono a una malattia o conferiscono protezione è essenziale per stimare il rischio di malattia, elaborare strategie preventive e sviluppare nuovi approcci terapeutici. Lo studio di malattie monogeniche rare può portare alla comprensione di alcuni meccanismi genetici e molecolari che risultano successivamente importanti per la comprensione delle malattie complesse. Per esempio, l'identificazione del fattore nucleare epatocitario α (*hepatocyte nuclear factor* α, HNFα) nel diabete di tipo 4 a esordio in età adulta ha fatto sì che questo venisse considerato un gene candidato nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2 (Tab. 62-8; vedi anche Tab. 62-2). Studi genomici hanno identificato numerosi loci che possono essere associati alla suscettibilità al diabete in varie popolazioni. Studi volti all'identificazione di geni di suscettibilità richiedono campioni di dimensioni molto ampie e i risultati possono essere influenzati dal background etnico, dai criteri di inclusione nello studio e dalle metodologie statistiche utilizzate. Gli studi di associazione che analizzano il potenziale effetto di SNP biologicamente funzionali e di aplotipi di SNP su di un particolare fenotipo rappresentano un approccio promettente per l'identificazione dei geni coinvolti.

Studi di linkage e studi di associazione Vi sono due strategie principali per mappare geni che causano o aumentano la suscettibilità a malattie umane: 1) un classico linkage può essere effettuato sulla base di un modello genetico noto (vedi sopra) o, quando il modello è sconosciuto, studiando coppie di parenti affetti; 2) geni malattia possono essere mappati usando studi di associazione allelica (Tab. 62-8).

LINKAGE GENETICO Il *linkage genetico* indica che i geni sono associati fisicamente, o concatenati, gli uni agli altri lungo i cromosomi. Due principi fondamentali sono necessari per comprendere il concetto di linkage: 1) quando due geni sono vicini tra loro su un cromosoma, essi solitamente sono trasmessi insieme, a meno che un evento di ricombinazione non li separi (Figg. 62-3 e 62-8); 2) le probabilità di uno scambio o di un evento di ricombinazione tra due geni concatenati è proporzionale alla distanza che li separa. Così, è più probabile che geni piuttosto lontani gli uni dagli altri vadano incontro a un evento di ricombinazione che non geni molto vicini tra loro. L'identificazione mediante linkage di loci cromosomici che segregano con una malattia permette di identificare il gene responsabile mediante *clonaggio posizionale* e di stimare nella consulenza genetica il rischio di trasmissione del gene malattia alla prole.

I polimorfismi sono essenziali per gli studi di linkage perché consentono di distinguere in un individuo i cromosomi materni e paterni. In media, da una persona all'altra varia 1 bp ogni 1000. Sebbene questo grado di variazione sembri basso (sequenze identiche per il 99,9%), ciò significa che esistono oltre 3 milioni di differenze di sequenza tra due individui qualsiasi non imparentati tra loro e che la probabilità che le sequenze sui due cromosomi omologhi siano differenti è alta (spesso >70-90%). Queste variazioni di sequenza comprendono i VNTR, le sequenze brevi ripetute in tandem (*short tandem repeats*, STR) e gli SNP. La maggior parte delle STR, chiamate anche *marker polimorfici di microsatellite*, consiste di ripetizioni di-, tri- o tetranucleotidiche che possono essere misurate facilmente usando la PCR (Fig. 62-12). La caratterizzazione degli SNP con i chip a DNA rappresenta uno strumento nuovo e importante per analisi globali della variabilità genetica, del linkage e degli studi di associazione. Anche se queste variazioni di sequenza solitamente non hanno conseguenze funzionali evidenti, forniscono comunque molte delle basi della variabilità dei caratteri genetici.

Al fine di identificare un locus cromosomico che segrega con una malattia è necessario caratterizzare marcatori polimorfici di DNA di individui affetti e sani provenienti da uno o diversi alberi genealogici. Si può così valutare se certi alleli marcatori co-segregano con la malattia. I marker che sono più vicini al gene malattia hanno minori probabilità di andare incon-

TABELLA 62-7 GENI E LOCI COINVOLTI IN FORME MONOGENICHE E POLIGENICHE DI DIABETE

Malattia	Geni o locus di suscettibilità	Localizzazione cromosomica	Altri fattori
Forme monogeniche di diabete			
MODY 1	HNF4α (fattore nucleare epatocitario 4α)	20q12-13	Ereditarietà AD
MODY 2	GCK (glucochinasi)	7p15-13	
MODY 3	HNF1α (fattore nucleare epatocitario 1α)	12q24.2	
MODY 4	IPF1 (substrato del recettore insulinico)	13q12.1	
MODY 5 (cisti renali, diabete)	HNF1β (fattore nucleare epatocitario 1 β)	17cen-q21.3	
MODY 6	NeuroD1 (fattore di differenziamento neurogenico 1)	2q32	
Diabete mellito di tipo 2: loci e geni in linkage e/o associati a suscettibilità al diabete mellito di tipo 2	Geni e loci identificati attraverso studi di linkage/associazione		Dieta
	CPN10 (calpaina 10)	2q37.3	Consumo energetico
	HNF4α (fattore nucleare epatocitario 4α)	20q12-q13.1	Obesità
	PTPN1 (proteina tirosinfosfatasi)	20q13-q13.2	
	PKLR (piruvato chinasi epatica)	1q21	
	CASO1 (calsequestrina 1)	1q21	
	APM1 (adiponectina)	3q27	
	TCFZL2 (fattore di trascrizione *Z-like* 2)	10q25.3	
	1q21-23	1q21-23	
	2q	2q	
	3q22-27	3q22-27	
	8p21-23	8p21-23	
	11q	11q	
	12q24	12q24	
	15	15	
	18p11	18p11	
	20q	20q	
	20p	20p	
	Geni candidati selezionati con un possibile coinvolgimento		
	PPARγ (recettore di proliferazione dei perossisomi γ)	3p25	
	KCNJ11 (canale del K^+ Kir6.2 sensibile all'ATP)	11p15.1	
	ARCC8 (membro 8 della sottofamiglia c delle *ATP-binding cassette*)	11p15.1	
	VNTR del gene dell'insulina	11p15	
	IRS-1 (substrato del recettore insulinico)	2q36	
	PGC1α (coattivatore α di PPARγ)	4p15.1	
	ENPP1 (ectonucleotide pirofosfatasi/fosfodiesterasi 1)	6q22-23	

Nota: MODY, diabete dell'età adulta a esordio giovanile; AD, autosomica dominante; VNTR, numero variabile di ripetizioni in tandem.

TABELLA 62-8 APPROCCI GENETICI PER L'IDENTIFICAZIONE DEI GENI MALATTIA

Metodo	Indicazioni e vantaggi	Limiti
Studi di linkage		
Analisi di linkage classica (metodi parametrici)	Analisi di caratteri monogenici Adatto per l'analisi sistematica del genoma Non necessaria una popolazione di controllo Utile per malattie multifattoriali in popolazioni isolate	Difficile raccogliere grandi pedigree informativi Difficile ottenere una potenza statistica sufficiente per caratteri complessi
Metodi di condivisione allelica (metodi non parametrici) Analisi su coppie di fratelli e di parenti affetti Analisi su coppie di fratelli	Adatto per l'identificazione di geni di suscettibilità nelle malattie poligeniche e multifattoriali Adatto per l'analisi sistematica del genoma Non necessaria una popolazione di controllo se le frequenze alleliche sono note La potenza statistica può essere aumentata includendo genitori e parenti	Difficile raccogliere un numero sufficiente di soggetti Difficile ottenere una potenza statistica sufficiente per caratteri complessi Potere ridotto rispetto al linkage classico e non indicativo della modalità di trasmissione genetica
Studi di associazione		
Studi caso-controllo Linkage disequilibrium Test di disequilibrio della trasmissione (TDT) Studi di associazione *whole genome*	Adatto per l'identificazione di geni di suscettibilità nelle malattie poligeniche e multifattoriali Adatto per testare specifiche varianti alleliche di loci candidati noti Facilitati dai dati ottenuti da HapMap che rendono più fattibili gli studi di associazione *whole genome* Non richiede necessariamente parenti	Necessario un campione di grandi dimensioni e una paragonabile popolazione di controllo Risultati falsi positivi in assenza di un'adeguata popolazione di controllo L'approccio del gene candidato non consente di identificare nuovi geni e nuove vie Gli studi di associazione *whole-genome* sono molto costosi

tro a eventi di ricombinazione e pertanto ottengono un punteggio di linkage più alto. Il linkage viene espresso come *lod* (*logarithm of odds*, ovvero logaritmo delle probabilità) *score*, ossia il rapporto tra la probabilità che la malattia e i loci marcatori siano concatenati e che non lo siano. Un lod score di +3 (1000:1) è generalmente accettato come una prova a favore del linkage, mentre un punteggio di −2 è compatibile con l'assenza di linkage.

Un esempio dell'uso dell'analisi di linkage è illustrato nella figura 62-12. In questo caso è noto che il gene della malattia autosomica dominante MEN-1 è localizzato sul cromosoma 11q13. Il gene *MEN1* è stato identificato usando il clonaggio posizionale, e si è osservato che codifica per la menina, un oncosoppressore. Gli individui affetti ereditano una forma mutata del gene *MEN1*, che li predispone a certi tipi di tumore (delle paratiroidi, dell'ipofisi, delle isole pancreatiche) (vedi Cap. 345). Nei tessuti che sviluppano un tumore si verifica un secondo evento mutazionale nella copia normale del gene *MEN1*. Questa mutazione somatica può essere una mutazione puntiforme, una microdelezione o la perdita di un frammento cromosomico evidenziata come perdita di eterozigosi (*loss of heterozygosity*, LOH). All'interno di una data famiglia, il linkage al locus del gene *MEN1* può essere valutato senza conoscere necessariamente la mutazione specifica del gene *MEN1*. Usando STR polimorfici localizzati vicino al gene *MEN1*, si può valutare la trasmissione dei differenti alleli di *MEN1* e comparare questo pattern di trasmissione allo sviluppo della malattia per determinare quale allele è associato al rischio di MEN-1. Nell'albero genealogico mostrato nella figura, il nonno affetto nella generazione I porta gli alleli 3 e 4 sul cromosoma con il gene *MEN1* mutato e gli alleli 2 e 2 sull'altro suo cromosoma 11. Compatibilmente con il linkage del genotipo 3/4 con il locus *MEN1*, nella generazione II suo figlio è affetto, mentre sua figlia (che eredita il genotipo 2/2 da suo padre) non è affetta. Nella terza ge-

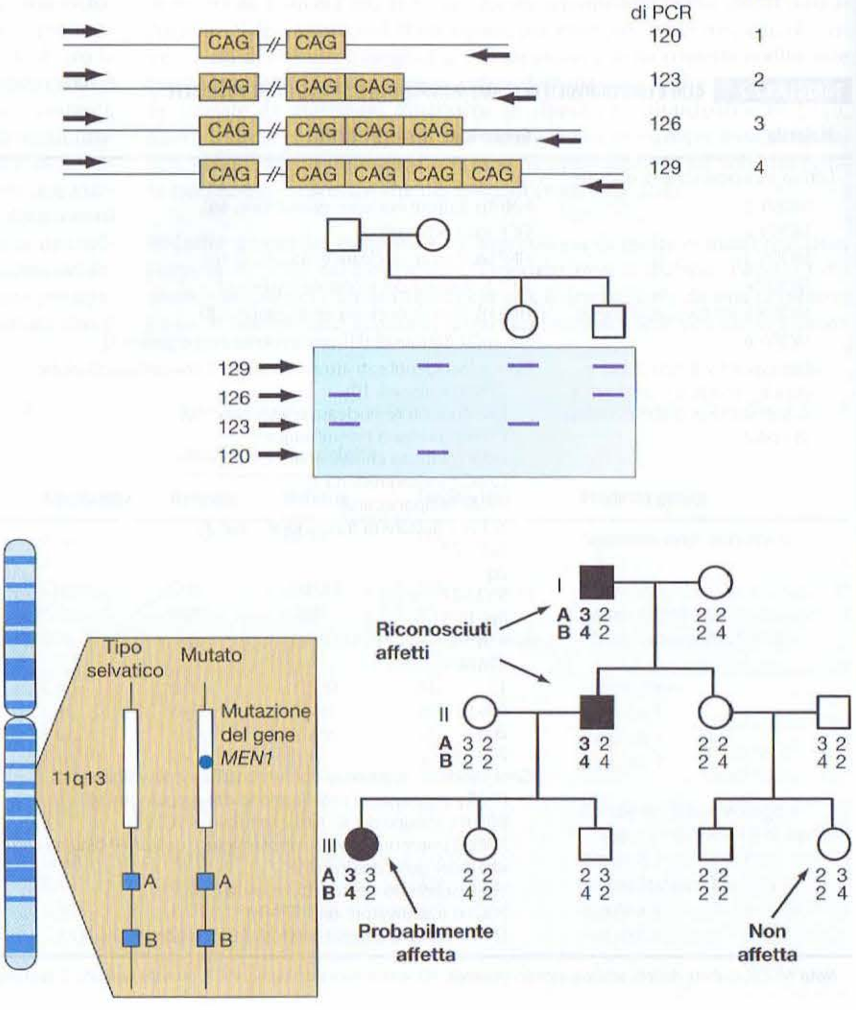


FIGURA 62-12 Lunghezza della ripetizione CAG e analisi di linkage nella neoplasia endocrina multipla (MEN) di tipo 1. ***Riquadro superiore:*** individuazione di differenti alleli usando marker polimorfici di microsatellite. L'esempio illustra una ripetizione trinucleotidica CAG. La PCR con primer fiancheggianti la regione polimorfica risulta in prodotti di lunghezza variabile, dipendente dal numero di ripetizioni CAG. Dopo la caratterizzazione degli alleli nei genitori, può essere determinata la trasmissione degli alleli paterni e materni. ***Riquadro inferiore:*** analisi del genotipo usando marcatori microsatelliti in una famiglia con neoplasia endocrina multipla di tipo 1. Due marker microsatelliti, A e B, sono localizzati in stretta vicinanza al gene *MEN1* sul cromosoma 11q13. Per ogni individuo sono stati determinati gli alleli A e B. Sulla base di questa analisi, il genotipo A3,B4 è legato alla malattia perché si ritrova nei due individui affetti I-1 e II-2, ma non nei fratelli non affetti. Poiché l'allele di malattia è legato ad A3,B4 all'interno della famiglia affetta, è probabile che l'individuo III-1 sia un portatore del gene *MEN1* mutato. Sebbene anche III-5 abbia il genotipo A3,B4, essa ha ereditato l'allele dal padre non affetto (II-4), che non è imparentato con la famiglia. Il genotipo A3,B4 è associato a MEN-1 solo nella famiglia originaria, ma non nella popolazione generale. Pertanto, l'individuo III-5 non è a rischio di sviluppare la malattia.

nerazione, assumendo che non si sia verificata alcuna ricombinazione genetica tra gli alleli 3/4 e il gene *MEN1*, la trasmissione del genotipo 3/4 indica il rischio di sviluppare MEN-1. Dopo che all'interno di una famiglia viene identificata una specifica mutazione nel gene *MEN1*, è possibile seguire la trasmissione della mutazione stessa, eliminando così l'incertezza causata dalla ricombinazione.

ASSOCIAZIONE ALLELICA, LINKAGE DISEQUILIBRIUM E APLOTIPI *L'associazione allelica* indica una situazione in cui la frequenza di un allele è significativamente aumentata o diminuita negli individui affetti da una particolare malattia, rispetto ai controlli. Linkage e associazione differiscono per diversi aspetti. Il linkage genetico è dimostrabile in famiglie o fratrie. Gli studi di associazione, invece, confrontano una popolazione di individui affetti con una popolazione di controllo. Studi di associazione possono essere effettuati come studi caso-controllo, che includono individui non imparentati e controlli corrispondenti, o come studi basati sulle famiglie, che confrontano le frequenze di alleli trasmessi o non trasmessi a figli affetti.

Studi di associazione allelica sono particolarmente utili per identificare geni di suscettibilità a malattie complesse. Quando alleli di due loci si presentano in associazione più frequentemente rispetto all'atteso (sulla base delle frequenze alleliche note e delle frazioni di ricombinazione) si dice che sono in *linkage disequilibrium*. Nella figura 62-13 una mutazione, Z, si è verificata a un locus di suscettibilità dove l'allele normale è Y. La mutazione è in stretta vicinanza con un polimorfismo genetico che presenta un allele A o B. Col passare del tempo i cromosomi che portano gli alleli A e Z si accumulano e rappresentano il 10% dei cromosomi nella popolazione. Il fatto che il gene di suscettibilità a malattia, Z, sia trovato preferenzialmente o esclusivamente in associazione con l'allele A illustra il linkage disequilibrium. Sebbene non tutti i cromosomi che portano l'allele A portino il gene di malattia, l'allele A è associato a un aumento del rischio a causa della sua possibile associazione con l'allele Z. Questo modello implica che in futuro probabilmente si potrà identificare direttamente Z per fornire una predizione più accurata di suscettibilità alla malattia. L'evidenza di linkage disequilibrium può essere utile nel mappaggio di geni malattia perché suggerisce che i due loci, in questo caso A e Z, sono strettamente legati.

L'individuazione dei fattori genetici che contribuiscono alla patogenesi delle malattie complesse comuni rimane una grande sfida. In molti casi, questi sono alleli a bassa penetranza, cioè variazioni che singolarmente hanno solo un piccolo effetto sullo sviluppo della malattia e possono essere identificati solo con studi oggettivi di associazione genome-wide. La maggior parte delle variazioni si trova nelle sequenze non codificanti o regolatorie, ma non altera la struttura della proteina. L'analisi delle malattie complesse è ulteriormente complicata da differenze etniche nella prevalenza della malattia, da differenze nelle frequenze alleliche in geni di suscettibilità noti tra popolazioni diverse, dall'eterogeneità di locus e allelica, da interazioni tra geni e tra geni e ambiente e dalla possibile presenza di fenocopie. Il progetto HapMap sta attualmente effettuando studi di associazione *genome-wide* per una caratterizzazione più attendibile delle malattie complesse. SNP adiacenti vengono ereditati insieme come un blocco unico, e questi blocchi possono essere identificati genotipizzando SNP specifici, i cosiddetti *Tag SNPs*, in modo

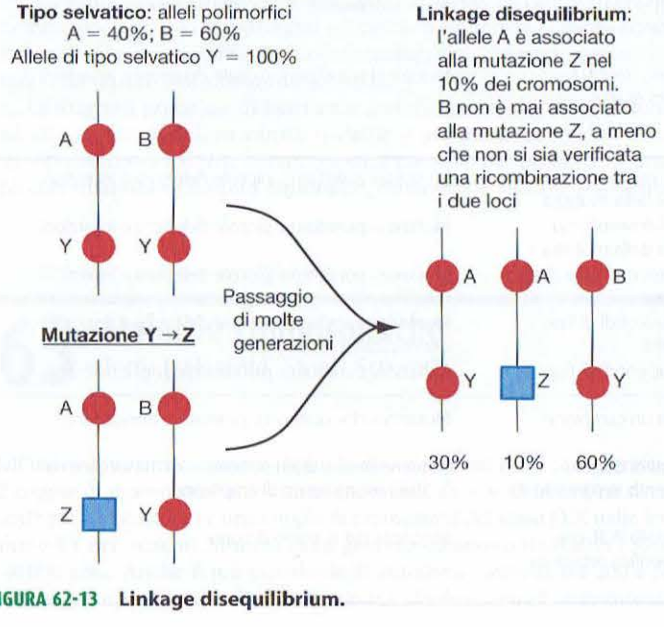


FIGURA 62-13 **Linkage disequilibrium.**

da ridurre i costi e il carico di lavoro (Fig. 62-8). La disponibilità di queste informazioni consente la caratterizzazione di un numero limitato di SNP al fine di identificare il set di aplotipi presenti in un individuo, ovvero nei casi e nei controlli. Ciò, a sua volta, rende possibili studi di associazione genome-wide attraverso la ricerca di associazioni di certi aplotipi con un fenotipo patologico di interesse, un passaggio essenziale per l'individuazione dei fattori genetici che contribuiscono all'insorgenza delle malattie complesse.

GENETICA DI POPOLAZIONE Nell'ambito della genetica di popolazione l'attenzione si sposta dalle alterazioni nel genoma di un singolo individuo alla modalità di distribuzione di differenti genotipi nella popolazione. Nel caso in cui vi fossero solo due alleli, A e a, la frequenza dei genotipi sarebbe $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, con p^2 che corrisponde alla frequenza di AA, $2pq$ alla frequenza di Aa e q^2 ad aa. Quando è nota la frequenza di un allele, può essere calcolata la frequenza del genotipo. Alternativamente, si può calcolare la frequenza di un allele se la frequenza del genotipo è stata determinata.

Le frequenze alleliche variano tra gruppi etnici e regioni geografiche. Per esempio, mutazioni in eterozigosi del gene *CFTR* sono relativamente comuni in popolazioni di origine europea ma sono rare nelle popolazioni africane. Le frequenze alleliche possono variare perché certe varianti alleliche conferiscono un vantaggio selettivo. Per esempio, gli eterozigoti per le mutazioni dell'anemia falciforme, che è particolarmente frequente nell'Africa occidentale, sono più resistenti all'infezione malarica perché gli eritrociti degli eterozigoti offrono un ambiente meno favorevole ai parassiti del genere *Plasmodium*. Sebbene l'omozigosi per il gene dell'anemia falciforme sia associata a grave anemia e crisi da falcizzazione (vedi Cap. 99), gli eterozigoti hanno una probabilità di sopravvivere più alta a causa della ridotta morbilità e mortalità da malaria; questo fenomeno ha portato a un'aumentata frequenza dell'allele mutato. Le condizioni recessive hanno una prevalenza maggiore nelle popolazioni geograficamente isolate a causa del "pool" genico più ristretto.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattie Ereditarie

Per il medico, l'anamnesi familiare rimane un passaggio essenziale nel riconoscimento di una possibile componente ereditaria di una malattia. Mentre si raccoglie l'anamnesi è utile disegnare un albero genealogico dettagliato dei parenti di primo grado (genitori, fratelli e figli) poiché essi condividono con il paziente il 50% dei geni. I simboli standard usati negli alberi genealogici sono riportati nella figura 62-9. L'anamnesi familiare deve comprendere informazioni sul background etnico, l'età, le condizioni di salute e le morti (anche in epoca neonatale). Successivamente il clinico dovrebbe indagare circa l'esistenza, in altri familiari, della stessa malattia o di malattie correlate. Dovrebbe seguire un'intervista focalizzata sulle malattie ricorrenti più comuni come il cancro, le malattie cardiache e il diabete mellito. L'anamnesi familiare dovrà essere aggiornata a intervalli di tempo regolari a causa dell'eventualità di avere a che fare con una malattia con espressività e penetranza età-dipendenti. Se le osservazioni portano all'ipotesi di una patologia genetica, il medico deve valutare se qualche parente del paziente possa considerarsi a rischio di essere portatore o di trasmettere la patologia. In queste circostanze, è utile confermare ed estendere l'albero genealogico sulla base di informazioni provenienti da diversi membri della famiglia. Queste informazioni possono costituire le basi per l'individuazione dei portatori, la consulenza genetica, la terapia precoce e la prevenzione della malattia nei parenti del paziente in esame (vedi Cap. 64).

Nei casi in cui può essere rilevante una diagnosi a livello molecolare, il medico dovrà individuare un laboratorio adeguato che possa eseguire il test. I test genetici stanno diventando disponibili in tempi rapidi grazie ai laboratori commerciali. Per malattie non comuni, il test può essere eseguito solo in laboratori di ricerca specializzati. I laboratori certificati in grado di eseguire i test per la malattie ereditarie possono essere individuati su Internet continuamente aggiornati (GeneTests; Tab. 62-1). Se viene presa in considerazione l'esecuzione di un test genetico, il paziente e la sua famiglia devono essere informati circa le potenziali implicazioni di risultati positivi, compresi il disagio psicologico e la possibilità di essere oggetto di discriminazione. Il paziente o chi ne fa le veci deve essere informato circa il significato di un risultato negativo, dei limiti tecnici e dell'eventualità di risultati falsi-negativi o non conclusivi. Per queste ragioni, i test genetici dovrebbero venire eseguiti solo dopo avere ottenuto un *consenso informato*. Le linee guida sull'etica dei test genetici che sono state pubblicate vertono sugli aspetti specifici da considerare quando si eseguono test sui bambini e sugli adolescenti. In generale, i test genetici dovrebbero essere eseguiti soltanto nelle situazioni in cui il risultato può influire sul trattamento medico.

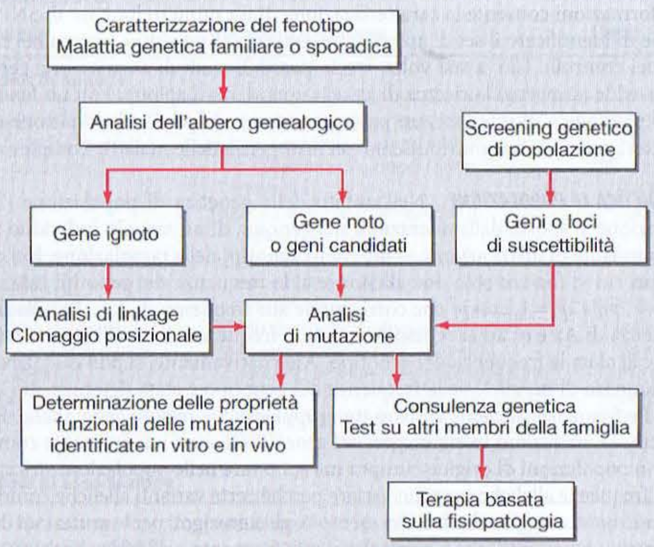


FIGURA 62-14 Approccio alle malattie genetiche.

IDENTIFICAZIONE DEL GENE CHE CAUSA LA MALATTIA La *medicina genomica* si propone di potenziare la qualità delle cure mediche mediante l'uso dell'analisi genotipica (test del DNA) per identificare la predisposizione genetica alle malattie, scegliere una farmacoterapia più specifica e progettare una cura medica individualizzata basata sul genotipo. Il genotipo può essere dedotto attraverso un'analisi della proteina (per es., emoglobina, apoproteina E), dell'mRNA o del DNA. In ogni caso i progressi tecnologici hanno reso l'analisi del DNA particolarmente utile perché questa può essere applicata facilmente a quasi tutti i geni (Fig. 62-14).

Test del DNA vengono effettuati mediante analisi di mutazione o studi di linkage in individui a rischio per una malattia genetica di cui è nota la presenza in una famiglia. Programmi di screening di massa richiedono test con sensibilità e specificità elevate che siano convenienti economicamente. Prerequisiti per il successo di programmi di screening genetico sono i seguenti: che la malattia sia potenzialmente grave; che a uno stadio presintomatico possa essere influenzata da modifiche del comportamento o della dieta e/o da interventi farmacologici; che lo screening non comporti un danno o una discriminazione. Lo screening di popolazioni ebraiche per la malattia neurodegenerativa da accumulo di Tay-Sachs ha ridotto il numero di individui affetti. Al contrario, lo screening per la malattia/tratto falciforme negli afroamericani ha portato a inaspettati problemi di discriminazione da parte degli assicuratori per le malattie e dei datori di lavoro. I programmi di screening di massa implicano ulteriori problemi potenziali. Per esempio, lo screening dell'alterazione genetica più comune nella fibrosi cistica, la mutazione ΔF508, che ha una frequenza di circa il 70% nell'Europa settentrionale, è possibile e sembra essere efficace. Non si deve dimenticare, comunque, che vi è una marcata eterogeneità allelica e che la malattia può essere causata da più di 1400 altre mutazioni. La ricerca di queste mutazioni meno comuni nel complesso aumenterebbe notevolmente i costi ma non l'efficacia del programma di screening. I programmi di screening occupazionale hanno lo scopo di individuare individui con un rischio aumentato per certe attività professionali (per es., deficit di α_1-antitripsina ed esposizione a fumo o polvere).

Analisi di mutazione L'analisi di sequenza del DNA è usata sempre più frequentemente come strumento diagnostico e ha aumentato significativamente l'accuratezza diagnostica. È utilizzata per la determinazione dello stato di portatore e per i test prenatali nelle malattie monogeniche (vedi Cap. 64). Numerose tecniche sono disponibili per l'individuazione di mutazioni (Tab. 62-9). In maniera molto generica, si può distinguere tra tecniche che consentono di controllare la presenza o l'assenza di mutazioni note (modalità di screening) e tecniche che caratterizzano

TABELLA 62-9 METODI UTILIZZATI PER L'INDIVIDUAZIONE DI MUTAZIONI

Metodo	Principio	Tipo di mutazione evidenziata
Tecniche di comune utilizzo		
Analisi citogenetica	Visualizzazione dell'aspetto caratteristico dei vari cromosomi	Anomalie numeriche o strutturali dei cromosomi
Ibridazione in situ fluorescente (FISH)	Ibridazione su cromosomi mediante sonde marcate in fluorescenza	Anomalie numeriche o strutturali dei cromosomi
Southern blot	Ibridazione con sonde genomiche o sonde di cDNA dopo digestione di DNA ad alto peso molecolare	Ampia delezione, inserzione, riarrangiamento, espansioni di triplette ripetute, amplificazione
Reazione a catena della polimerasi (PCR)	Amplificazione di un segmento di DNA	Espansione di triplette ripetute, ripetizioni in serie di numero variabile (VNTR), riarrangiamenti genici, traslocazioni; preparazione di DNA per altri metodi di ricerca di mutazioni
PCR dopo trascrizione inversa (RT-PCR)	Trascrizione inversa, amplificazione di un segmento di DNA → assenza o riduzione della trascrizione di mRNA	Analizza una sequenza di mRNA espresso (cDNA); evidenza di perdita di espressione
Sequenziamento del DNA	Sequenziamento diretto di prodotti di PCR Sequenziamento di segmenti di DNA clonati in vettori plasmidici	Mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni
Polimorfismo di lunghezza dei frammenti di restrizione (RFLP)	Evidenza di un pattern di restrizione alterato del DNA genomico (Southern blot) o dei prodotti di PCR	Mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni
Altre tecniche		
Polimorfismo conformazionale dei singoli filamenti (SSCP)	PCR di un segmento di DNA: le mutazioni determinano modifiche conformazionali e alterazioni della mobilità	Mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni
Elettroforesi su gel con gradiente di denaturazione (DGGE)	PCR di un segmento di DNA: le mutazioni determinano modifiche conformazionali e alterazioni della mobilità	Mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni
Clivaggio dell'RNAsi	Clivaggio di appaiamenti errati tra sequenze mutate e di tipo selvatico	Mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni
Ibridazione oligonucleotide-specifica (OSH)	Ibridazione di prodotti di PCR con oligonucleotidi di tipo selvatico o mutati, fissati su chip o vetrini	Mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni Genotipizzazione degli SNP
Microarray	Ibridazione di prodotti di PCR con oligonucleotidi di tipo selvatico o mutati	Mutazioni puntiformi, piccole delezioni e inserzioni
Test della proteina tronca (PTT)	Trascrizione/traduzione di cDNA isolato da un campione di tessuto	Mutazioni che portano a prematura troncazione
Pirosequenziamento	Amplificazione clonale di singoli frammenti di DNA su microparticelle seguita da sequenziamento in parallelo su larga scala	Sequenziamenti di interi genomi di microrganismi, risequenziamento di ampliconi
Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)	Quantificazione degli ampliconi generati dalla PCR, che rispecchia il numero di copie di una specifica sequenza di DNA	Variazioni del numero di copie

anche mutazioni sconosciute. L'analisi di vaste alterazioni nel genoma è possibile con l'utilizzo di metodi classici quali la citogenetica, l'ibridazione in situ con rivelazione mediante fluorescenza (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) e il Southern blot (vedi Cap. 63), così come di tecniche più recenti e sensibili che ricercano delezioni o duplicazioni multiple di singoli esoni.

Alterazioni di sequenza più limitate si basano sull'uso della PCR, che consente l'amplificazione e un'analisi rapida del gene. Inoltre, la PCR rende possibile l'effettuazione di test genetici e l'analisi di mutazione con piccole quantità di DNA estratto da leucociti o anche da singole cellule, cellule buccali e del bulbo pilifero. Lo screening di mutazioni puntiformi può essere effettuato con numerosi metodi (Tab. 62-9); la maggior parte si basa sul riconoscimento di errori di appaiamento tra due acidi nucleici, separazione elettroforetica di DNA a singolo o doppio filamento o sequenziamento di frammenti amplificati mediante PCR. Il sequenziamento di DNA può essere effettuato direttamente su prodotti di PCR o su frammenti clonati in vettori plasmidici, amplificati in cellule batteriche ospiti.

L'RT-PCR può essere utile per evidenziare livelli d'espressione di mRNA assenti o ridotti a causa di un allele mutato. I test delle proteine tronche possono essere usati per evidenziare le numerose mutazioni che hanno come risultato l'interruzione prematura di un polipeptide durante la sua sintesi. Il cDNA isolato è trascritto e tradotto in vitro e le proteine sono analizzate mediante elettroforesi su gel. Il confronto della mobilità elettroforetica con la proteina di tipo selvatico consente di evidenziare i mutanti tronchi.

La maggior parte dei metodi diagnostici tradizionali è basata su gel. Si stanno sviluppando rapidamente nuove tecnologie per l'analisi delle mutazioni, per la genotipizzazione, per il sequenziamento su larga scala e per i profili di espressione dell'mRNA. Le tecnologie dei chip a DNA consentono l'ibridazione del DNA o dell'RNA a centinaia di migliaia di sonde simultaneamente. Nella pratica clinica si usano attualmente i microarray per l'analisi di mutazione di diversi geni di malattie umane, oltre che per l'identificazione di variazioni di sequenze virali. Insieme all'aumento delle conoscenze derivante dall'HGP, queste tecnologie forniscono il fondamento per passare dallo studio focalizzato su singoli geni a un'analisi su scala genomica. Sono in corso di sviluppo tecniche di sequenziamento più rapide ed economiche e si prevede che entro questo decennio sarà possibile il sequenziamento dell'intero genoma di un individuo a un costo inferiore ai 1000 dollari. Ci si aspetta che la disponibilità di informazioni sulla sequenza completa del genoma abbia un impatto significativo sullo sviluppo delle terapie mediche e delle strategie di prevenzione, ma ciò fa sorgere anche preoccupazioni di carattere etico e legale circa le modalità con cui queste informazioni verranno utilizzate dagli assicuratori e dai datori di lavoro.

Un algoritmo generale per l'approccio all'analisi di mutazione è riportato nella figura 62-14. È di fondamentale importanza delineare accuratamente il fenotipo clinico. A questo livello si dovrebbe considerare anche la possibilità di eterogeneità genetica e di fenocopie. Se il fenotipo suggerisce dei geni candidati ovvi, questi possono essere analizzati direttamente. Dopo l'identificazione di una mutazione è fondamentale dimostrare che essa segrega con il fenotipo. La caratterizzazione funzionale di nuove mutazioni necessita di un intenso lavoro e può richiedere analisi in vitro o in modelli transgenici, al fine di documentare il significato dell'alterazione genetica.

La *diagnosi prenatale* di numerose malattie genetiche in situazioni ad alto rischio per determinate malattie è ora possibile mediante lo studio diretto del DNA. L'*amniocentesi* consiste nel prelievo di una piccola quantità di liquido amniotico, solitamente alla 16ª settimana di gestazione. Le cellule possono essere raccolte e utilizzate per l'analisi del cariotipo, la FISH e lo studio di mutazioni di specifici geni. Le principali indicazioni all'amniocentesi sono: età materna avanzata (superiore a 35 anni), anomalie al Tri-test (dosaggio dell'α-fetoproteina, β-gonadotropina corionica e proteina plasmatica A associata alla gravidanza o estriolo libero), storia familiare positiva per anomalie cromosomiche, malattie mendeliane per cui sia disponibile il test genetico. La diagnosi prenatale può essere effettuata anche attraverso la *villocentesi*, una procedura attraverso cui vengono prelevati frammenti di corion mediante biopsia transaddominale o transvaginale. Il materiale ottenuto può essere utilizzato per analisi citogenetiche o ricerca di mutazioni. Il prelievo dei villi coriali può essere effettuato in epoca più precoce rispetto all'amniocentesi (9ª-12ª settimana), un aspetto importante se si prende in considerazione l'interruzione della gravidanza. Nelle fasi più avanzate della gravidanza, a partire dalla 18ª settimana, è possibile il prelievo percutaneo di sangue ombelicale che permette di ottenere sangue fetale da utilizzare per la coltura e l'analisi dei linfociti. In combinazione con la fecondazione in vitro, è possibile effettuare test genetici su singole cellule prelevate da embrioni a uno stadio di 4-8 cellule, oppure analizzare il primo corpo polare di un ovocita. La diagnosi preconcezionale evita l'aborto terapeutico, ma è estremamente costosa e laboriosa. Infine, è da sottolineare il fatto che l'esclusione di una data malattia non equivale alla garanzia di avere un bambino normale.

Il riscontro di mutazioni in alcuni geni per la suscettibilità al cancro, come *BRCA1* e *BRCA2*, permette di identificare individui a rischio di sviluppare neoplasie e di attuare interventi di prevenzione. L'analisi di mutazione è un importante strumento per porre la diagnosi e formulare la prognosi di leucemie e linfomi. L'individuazione di mutazioni o polimorfismi è importante nel campo della farmacogenomica per l'identificazione di differenze determinate dal background genetico nella risposta a particolari farmaci o nel loro metabolismo. Per esempio, la 6-mercaptouridina e l'azatioprina sono farmaci citotossici e immunosoppressivi d'uso comune, metabolizzati dall'enzima tiopurinametiltrasferasi (TPMT). Questo enzima ha un'attività variabile, determinata da polimorfismi genetici, nel 10% dei soggetti caucasici e risulta completamente assente in 1 individuo su 300. I pazienti con ridotta attività della TPMT sono a rischio di sviluppare effetti tossici, come per esempio una grave mielosoppressione. La caratterizzazione di questi polimorfismi permette di aggiustare la dose del farmaco in base al genotipo TPMT. La farmacogenomica permetterà una progressiva individualizzazione della terapia farmacologica, aumentandone l'efficacia, riducendone gli effetti collaterali e abbassando i costi.

BIBLIOGRAFIA

ALTSHULER D et al: for The International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome. Nature 437:1299, 2005

GUTTMACHER AE, COLLINS FS: Realizing the promise of genomics in biomedical research. JAMA 294:1399, 2005

——— et al: The family history—more important than ever. N Engl J Med 351:2333, 2004

ROCKMAN MV, KRUGLYAK L: Genetics of global gene expression. Nat Rev Genet 7:862, 2006

RODEN DM et al: Pharmacogenomics: Challenges and opportunities. Ann Intern Med 145:749, 2006

SERVICE RF: Gene sequencing. The race for the $1000 genome. Science 311:1544, 2006

WOLFSBERG TG et al: A user's guide to the human genome. Nat Genet 35(Suppl 1): 2003

63 Malattie cromosomiche

Terry J. Hassold, Stuart Schwartz

Nell'uomo il normale numero diploide di cromosomi è 46, comprendente 22 coppie di cromosomi autosomici (numerati da 1 a 22 in ordine decrescente per dimensione) e una coppia di cromosomi del sesso (XX nelle femmine e XY nei maschi). Si stima che il genoma umano contenga tra i 30000 e 40000 geni. Anche il più piccolo degli autosomi contiene tra 200 e 300 geni. Non sorprende quindi che delezioni o duplicazioni di cromosomi, o anche di loro piccoli segmenti, abbiano gravi conseguenze sull'espressione genica e causino gravi anomalie dello sviluppo.

Alterazioni del numero o della struttura dei 46 cromosomi umani sono sorprendentemente comuni, nonostante i gravi danni che provocano. Si stima che le malattie cromosomiche si verifichino nel 10-25% di tutte le gravidanze. Esse costituiscono la causa principale di perdita fetale e, tra le gravidanze che arrivano a termine, la principale causa nota di difetti congeniti e ritardo mentale.

Negli ultimi anni la pratica della citogenetica si è avvalsa di tecniche di citogenetica convenzionale e di tecniche di citogenetica molecolare. L'ibridazione in situ fluorescente (*fluorescent in situ hybridization*, FISH) e le tecnologie citogenetiche molecolari correlate, un tempo competenza di labo-

ratori di ricerca, sono entrate a far parte della pratica quotidiana dei laboratori clinici. Ne è risultata un'aumentata comprensione dell'importanza di "piccole" anomalie citogenetiche costituzionali, come microdelezioni e malattia da imprinting, oltre alle già note traslocazioni e anomalie del numero dei cromosomi.

VISUALIZZAZIONE DEI CROMOSOMI

ANALISI CITOGENETICA CONVENZIONALE

In teoria, preparati cromosomici possono essere ottenuti da qualsiasi tessuto che si divida attivamente, attraverso l'arresto delle cellule in metafase, lo stadio del ciclo cellulare in cui i cromosomi sono maggiormente condensati. In pratica, solo pochi tessuti sono utilizzati per l'analisi cromosomica di routine: gli amniociti o i villi coriali per i test prenatali, e sangue, midollo osseo o fibroblasti della cute per le indagini postnatali. Campioni di sangue, midollo osseo e villi coriali possono essere processati utilizzando tecniche di coltura a breve termine che forniscono risultati in 1-3 giorni. L'analisi di altri tipi di tessuto implica caratteristicamente la coltura tissutale a lungo termine, che richiede 1-3 settimane di propagazione in vitro prima che sia possibile l'analisi citogenetica.

Le cellule vengono isolate in metafase o prometafase e trattate chimicamente o con enzimi per evidenziare le "bande" cromosomiche (Fig. 63-1). L'analisi del numero di cromosomi nella cellula e della distribuzione delle bande in ogni singolo cromosoma consente l'identificazione di anomalie numeriche e strutturali. Questa strategia è utile per caratterizzare il normale corredo cromosomico e determinare l'incidenza e il tipo delle principali anomalie.

Ogni cromosoma umano contiene due strutture specializzate: un centromero e due telomeri. Il *centromero*, o costrizione primaria, divide il cromosoma nel braccio corto (p) e nel braccio lungo (q) ed è responsabile della separazione dei cromosomi durante la divisione cellulare. I *telomeri*, o estremità cromosomiche, "sigillano" i bracci p e q e sono importanti per consentire la replicazione del DNA alle estremità dei cromosomi. Prima della replicazione del DNA ogni cromosoma consiste in una singola copia cromatidica della doppia elica di DNA. Dopo la replicazione del DNA e la prosecuzione del ciclo cellulare fino al momento della divisione cellulare (comprendente la metafase, stadio in cui i cromosomi sono tipicamente analizzabili), ogni cromosoma è composto da due cromatidi fratelli (Fig. 63-1).

CITOGENETICA MOLECOLARE

L'introduzione delle metodologie di FISH negli ultimi anni '80 ha rivoluzionato il campo della citogenetica. Come principio, la FISH è simile alle altre metodologie di ibridazione DNA-DNA. La sonda è marcata con un aptene come la biotina o la digossigenina al fine di consentirne l'individuazione mediante un fluoroforo (per es., FITC o rodamina). Dopo la fase dell'ibridazione il campione è sottoposto a una colorazione differenziale e i preparati sono visualizzati con un microscopio a fluorescenza.

Tipi di sonde per la FISH Sono disponibili varie sonde per la FISH, comprendenti *paint* cromosoma-specifici (librerie cromosomiche), sonde ripetitive e sonde a singola copia (Fig. 63-2). Le librerie cromosomiche si ibridano con sequenze che si estendono lungo tutto il cromosoma da cui esse sono derivate e pertanto possono essere usate per "decorare" singoli cromosomi.

Le *sonde ripetitive* riconoscono sequenze amplificate di DNA presenti nei cromosomi. Le più comuni sono le sonde di DNA α-satellite, che sono complementari a sequenze di DNA presenti nelle regioni centromeriche di tutti i cromosomi umani. Attualmente è disponibile un elevato numero di *sonde a singola copia* come risultato del Progetto Genoma Umano. Queste sonde possono essere piccole quanto 1 kb, anche se normalmente sono inserite in cosmidi (40 kb), cromosomi artificiali batterici (*bacterial artificial chromosome*, BAC) o cloni P1 (100-200 kb), oppure cromosomi artificiali di lievito (*yeast artificial chromosome*, YAC) (1-2 Mb). Molte sono disponibili in commercio, comprese le sonde per varie sindromi da microdelezione e per le regioni subtelomeriche di singoli cromosomi.

Applicazioni della FISH La maggioranza delle applicazioni della FISH riguarda l'ibridazione di una o due sonde di interesse come procedura aggiuntiva rispetto alle tecniche convenzionali di bandeggio cromosomico. A questo proposito la FISH può essere utilizzata per identificare specifici cromosomi, caratterizzare duplicazioni o delezioni de novo e identificare e chiarire riarrangiamenti cromosomici di piccole dimensioni. Il suo maggiore utilizzo, comunque, consiste nell'individuazione di microdelezioni (vedi oltre). Sebbene le analisi citogenetiche convenzionali possano evidenziare alcune di queste microdelezioni, è fondamentale l'iniziale individuazione e/o la conferma mediante FISH. Di fatto, da quando si sono rese

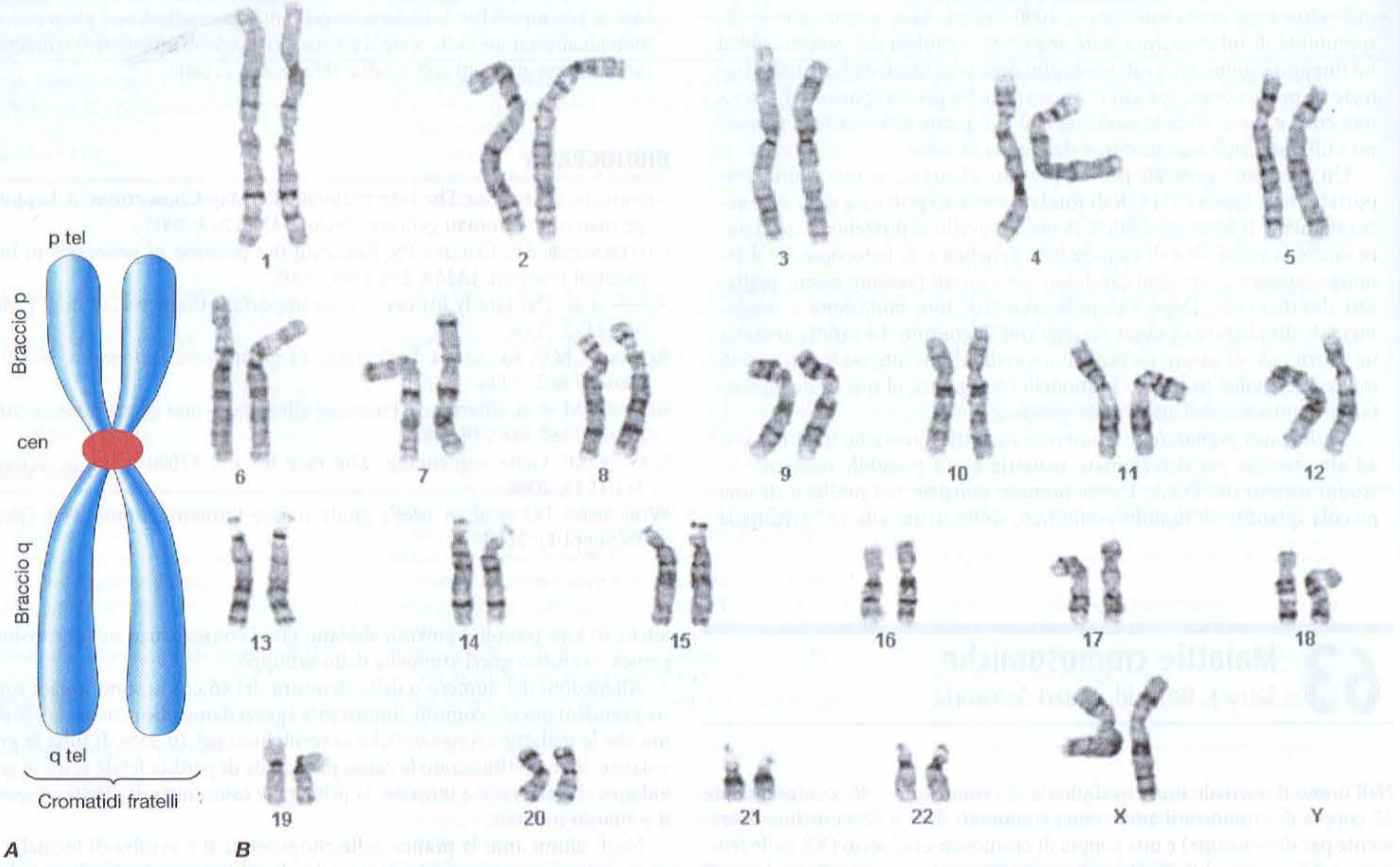
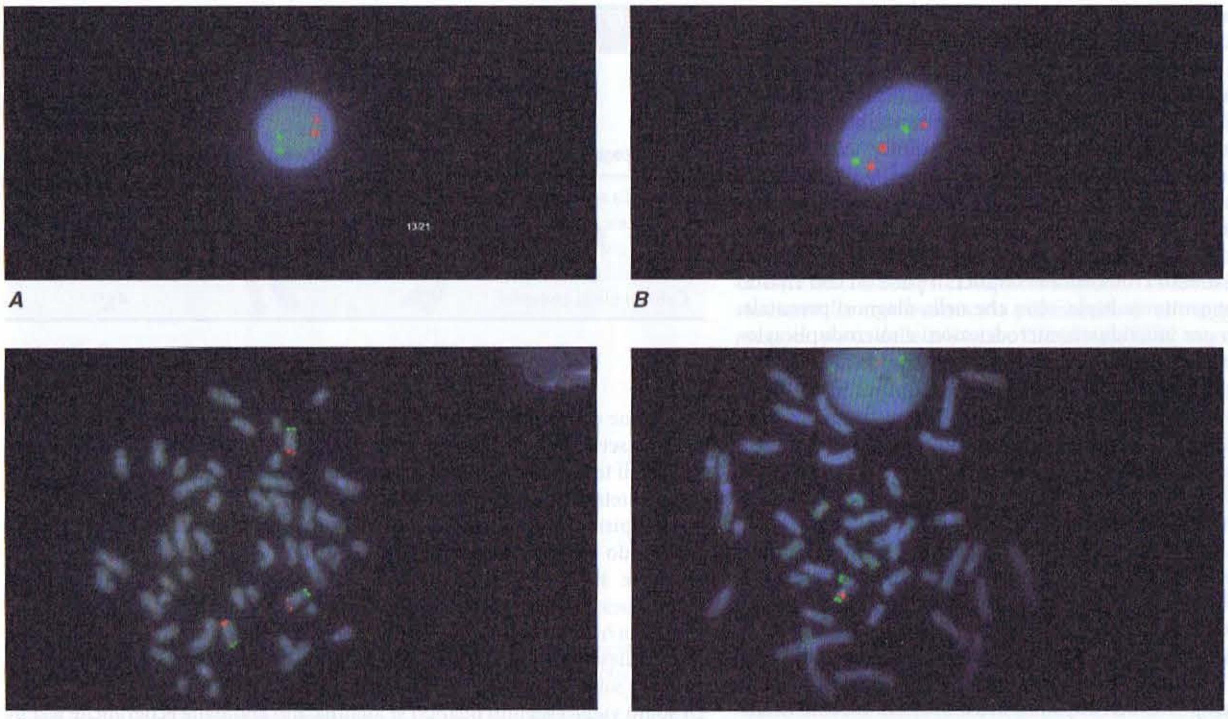


FIGURA 63-1 ***A.*** Schema di un cromosoma umano con centromero (cen), braccio lungo (q) e corto (p) e telomeri (tel). ***B.*** Cariotipo umano a bande G di una femmina normale (46,XX).



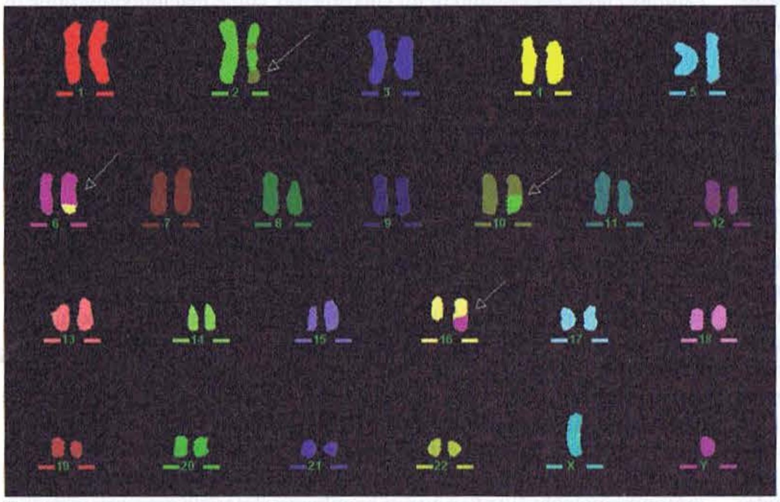


FIGURA 63-2 Esempi di varie applicazioni di ibridazione in situ fluorescente (FISH) a preparati metafasici e interfasici umani. ***A, B.*** Identificazione di un'aneuploidia: FISH interfasica su cellule ottenute da preparati diretti di liquido amniotico eseguita con sonde costituite da sequenze uniche del cromosoma 13 (verde) e del cromosoma 21 (rosso). In "A" (cellula normale) sono evidenti due segnali per entrambi i cromosomi 13 e 21; in "B" si osservano tre segnali per il cromosoma 21, indicativi della presenza di una trisomia 21 nel feto. ***C.*** Identificazione di un'aneuploidia: FISH a due colori con sonde telomeriche per il braccio corto (verde) e il braccio lungo (rosso) del cromosoma 8. L'ibridazione mostra il segnale fluorescente di entrambe le sonde su tre cromosomi distinti, indicando la presenza in questo soggetto di una trisomia del cromosoma 8. ***D.*** Identificazione di una microdelezione: FISH a due colori usata per identificare una microdelezione del cromosoma 22 associata alla sindrome velocardiofacciale (VCF). In ambedue i cromosomi 22 si osserva la sonda per ARSA (un locus sulla parte distale del cromosoma 22, visualizzata con segnale verde). La sonda TUPLE1 (locus nella regione VCF del cromosoma 22, visualizzata in rosso), tuttavia, ibrida solo con il cromosoma 22 normale. ***E.*** Caratterizzazione di riarrangiamenti strutturali: la M-FISH (FISH multicolore, *multicolor FISH*) viene usata per individuare un riarrangiamento cromosomico complesso coinvolgente sia una traslocazione tra il cromosoma 6 e il 16, sia una traslocazione e un'inversione tra i cromosomi 2 e 10.

disponibili adeguate sonde per la FISH, l'individuazione delle sindromi da microdelezioni è aumentata in maniera significativa.

In aggiunta alla FISH metafasica, le cellule possono essere analizzate a vari stadi. L'analisi interfasica, per esempio, può essere usata per porre una diagnosi rapida quando i preparati di cromosomi metafasici non sono ancora disponibili (analisi interfasica degli amniociti). L'analisi interfasica aumenta anche il numero di cellule disponibile per l'esame, consente lo studio dell'organizzazione nucleare e fornisce risultati quando le cellule non progrediscono fino alla metafase. Un tipo speciale di analisi interfasica consiste nell'applicazione della FISH a sezioni fissate in paraffina, che preserva l'architettura del tessuto.

Recentemente l'uso della FISH interfasica è aumentato, specialmente per l'analisi dei campioni da amniocentesi. Questi studi vengono effettuati su liquido amniotico non coltivato usando solitamente sonde di DNA specifiche per i cromosomi più frequentemente identificati nelle trisomie (cromosomi 13, 18, 21, X e Y). Questo tipo di studio può essere effettuato rapidamente (24-72 ore) e individua circa il 60% delle anomalie identificate in epoca prenatale. Un altro settore in cui l'analisi interfasica è utilizzata di routine è la citogenetica oncologica (vedi Cap. 79). Molte traslocazioni sito-specifiche sono associate a specifici tipi di tumori maligni. Per esempio, sono disponibili sonde sia per l'oncogene Abelson (Abl) che per la *breakpoint cluster region* (bcr), coinvolti nella leucemia mieloide cronica (LMC). Queste sonde sono marcate rispettivamente in rosso e in verde; la fusione di questi geni nella LMC combina i colori fluorescenti e appare come un segnale di ibridazione giallo.

Oltre alle analisi di FISH metafasica standard e interfasica, sono state sviluppate numerose e migliori tecniche per specifici tipi di analisi che comprendono le tecniche di FISH multicolor, il painting inverso, l'ibridazione genomica comparativa e la fiber FISH. Le tecniche di *spectral karyotyping* (SKY) e di *multicolor FISH* (m-FISH) usano sonde marcate in maniera combinatoria che creano un colore unico per ogni singolo cromosoma. Questa tecnologia è utile per l'identificazione di materiale cromosomico sconosciuto (come marker di duplicazioni), ma più frequentemente viene usata per i riarrangiamenti complessi che si osservano nei campioni oncologici.

La FISH su fibre di DNA (*fiber FISH*) è una tecnica in cui i cromosomi vengono stirati meccanicamente usando metodi diversi. Garantisce un più elevato livello di risoluzione di analisi rispetto alla FISH convenzionale.

L'ibridazione genomica comparativa (*comparative genomic hybridization*, CGH) è un metodo che può essere usato quando da un campione d'interesse è disponibile solo DNA. L'intero campione di DNA del campione di interesse viene marcato con un colore (per es., verde) e il campione di DNA normale di controllo con un altro colore (per es., rosso). I due DNA sono mescolati in quantità uguali e ibridati a normali cromosomi metafasici. Il rapporto verde-rosso viene analizzato con un programma computerizzato che determina dove il DNA di interesse può avere aumenti o per-

dite di materiale. Questa tecnica è utile per l'analisi dei tumori, particolarmente in quei casi in cui l'analisi citogenetica non è possibile.

Un'estensione della tecnica CGH promette di apportare grandi vantaggi per l'analisi dei cromosomi umani. Nello specifico, lo sviluppo dei CGH arrays utilizza protocolli simili alla CGH standard, eccezion fatta per il fatto che il DNA da testare viene ibridato a un DNA distribuito su arrays, invece che a cromosomi normali. A seconda del tipo di array (la maggior parte viene costruito utilizzando BAC od oligonucleotidi), la risoluzione può arrivare al di sotto delle 150 kb, cioè essere notevolmente maggiore di quella delle analisi cromosomiche convenzionali. Questa tecnologia è stata usata per studiare sbilanciamenti cromosomici criptici in pazienti con ritardo mentale e anomalie congenite multiple, oltre che nella diagnosi prenatale. È stata anche utilizzata per individuare microdelezioni e microduplicazioni nei tumori e in disturbi genomici precedentemente non identificati. Anche se questa tecnologia è ancora in fase di sviluppo, si prevede un incremento del suo utilizzo nel prossimo futuro.

INDICAZIONI ALL'ANALISI CITOGENETICA

Le indicazioni all'analisi del cariotipo variano a seconda dell'età del paziente o del feto in esame. La diagnosi prenatale è una delle principali applicazioni (specialmente nel caso di gravidanza di donne in età avanzata), con analisi delle cellule prelevate sia mediante villocentesi (nel primo trimestre) che mediante amniocentesi (nel secondo trimestre). È possibile inoltre l'esame del cariotipo su materiale proveniente da feti abortiti o nati morti. La FISH interfasica viene utilizzata con sempre maggiore frequenza per studiare i singoli blastomeri prima dell'impianto dell'embrione durante le tecniche di fertilizzazione in vitro. Ciò rende possibile riconoscere embrioni con aneuploidia, anomalie strutturali sbilanciate o, nel caso di malattie legate al sesso, di identificare gli embrioni di sesso maschile che non devono essere impiantati.

In età pediatrica si esamina soprattutto il sangue periferico, per lo più in pazienti con specifiche anomalie fenotipiche. Per esempio, l'esame del cariotipo può essere eseguito per confermare o escludere una specifica sindrome cromosomica (per es., trisomia 21) in pazienti con ritardo psicomotorio idiopatico associato o meno a tratti dismorfici, in caso di malattie monogeniche che causano ritardo mentale e/o tratti dismorfici e nel caso di anomalie della differenziazione e sviluppo sessuale.

Negli adulti il cariotipo su sangue periferico è indicato nei casi di sterilità o di poliabortività, dato che le anomalie cromosomiche possono causare arresto della maturazione o formazione di gameti con corredo cromosomico sbilanciato. Un'altra importante branca della citogenetica riguarda l'analisi del midollo osseo, del sangue periferico non stimolato e dei linfonodi in casi di tumore, dal momento che le anomalie cromosomiche sono comuni nelle neoplasie (vedi Cap. 79).

TEST CITOGENETICI NELLA DIAGNOSI PRENATALE

La maggior parte degli studi di diagnosi prenatale è effettuata per escludere un'anomalia cromosomica, ma le cellule possono essere anche coltivate per studi biochimici o analisi molecolari del DNA. Tre procedure vengono utilizzate per ottenere campioni per la diagnosi prenatale: amniocentesi, prelievo di villi coriali (*chorionic villus sampling*, CVS) e prelievo di sangue fetale. L'amniocentesi è la procedura utilizzata più frequentemente ed è effettuata di routine a 15-17 settimane di gestazione. In alcune occasioni viene effettuata un'amniocentesi precoce a 12-14 settimane per anticipare i risultati, nonostante in questo periodo si ottenga meno liquido. L'amniocentesi precoce comporta un maggiore rischio di aborto spontaneo o di danno fetale, ma fornisce risultati a uno stadio più precoce della gravidanza.

La maggior parte delle amniocentesi è effettuata per età materna avanzata, il più noto fattore di rischio correlato con la trisomia (vedi oltre). Ulteriori motivi del ricorso all'amniocentesi comprendono un "tri-test" o "quadri-test" patologico e/o l'evidenza di anomalie ecografiche. In questi test i livelli di gonadotropina corionica umana, α-fetoproteina, estriolo non coniugato e inibina (quest'ultima solo nel quadri-test) dosati nel siero materno sono usati per modificare il rischio di un feto con trisomia 21 o trisomia 18 previsto in base all'età materna. Anche specifiche anomalie ecografiche, quando individuate nel secondo trimestre, possono essere associate a difetti cromosomici. Quando è presente un'anomalia ecografica aspecifica, il rischio stimato di un difetto cromosomico è all'incirca del 16%. Associazioni tra anomalie cromosomiche e specifici tipi di anomalie ecografiche sono elencate nella tabella 63-1.

Il CVS o villocentesi è la seconda procedura più comune per la diagnosi prenatale genetica. Poiché è praticato di routine a 10-12 settimane di gestazione, consente un'individuazione più precoce delle anomalie e una più sicura interruzione di gravidanza, se desiderata. Il CVS è una procedura relativamente sicura (aborti spontanei <0,5-1%). Poiché vi è un'aumentata associazione con difetti degli arti quando la procedura è effettuata prima della nona settimana di gestazione, il CVS è applicabile all'interno di un intervalli di tempo molto breve del periodo gestazionale. Il CVS implica l'uso di un catetere inserito per via transvaginale; all'incirca 25 mg di villi vengono aspirati dal corion frondoso (la porzione fetale della placenta). Aggiungendo colchicina direttamente alle cellule citotrofoblastiche in rapida divisione, si possono ottenere risultati nell'arco di 24-48 ore. I dati ottenuti con queste procedure devono essere confermati con l'analisi delle cellule mesenchimali in coltura, che più sicuramente derivano dal feto.

Il prelievo percutaneo di sangue dal cordone ombelicale è un metodo per ottenere sangue fetale durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Di solito viene eseguito quando si identificano anomalie ecografiche alla fine del secondo trimestre. È usato anche quando i risultati citogenetici dell'amniocentesi necessitano di un chiarimento, come nell'individuazione di un mosaicismo.

TABELLA 63-1 FREQUENZA DELLE ANOMALIE CROMOSOMICHE IDENTIFICATE DOPO IL RISCONTRO DI ANOMALIE ECOGRAFICHE

	Anomalie cromosomiche (frequenza)	
Segni ecografici	Media, %	Intervallo in diversi studi, %
Anomalia ecografica (non specifica)	16	13-35
Onfalocele	39	26-54
Igroma cistico	68	46-78
Cardiopatia congenita	30	8-40
Cisti dei plessi corioidei	5	4-10

ANOMALIE CROMOSOMICHE

CROMOSOMI NELLA DIVISIONE CELLULARE

Per comprendere l'eziologia delle anomalie cromosomiche è importante esaminare il movimento dei cromosomi durante la divisione cellulare. Nei tessuti somatici i cromosomi si replicano durante la fase S del ciclo cellulare in maniera tale che ogni cromosoma replicato sia composto da due cromatidi fratelli identici. Quando la cellula entra in mitosi, ognuno dei 46 cromosomi si allinea sulla piastra metafasica con i centromeri co-orientati verso i poli opposti del fuso (Fig. 63-3). All'anafase i cromatidi fratelli si separano e ognuna delle cellule figlie riceve un cromatide fratello da ognuno dei 46 cromosomi.

La segregazione cromosomica è più complessa nella divisione delle cellule germinali, dato che negli spermatozoi e negli ovociti maturi il numero di cromosomi deve essere ridotto da 46 a 23. Questo è realizzato mediante due cicli di divisione, meiosi I e meiosi II (Fig. 63-3). Nella meiosi I i cromosomi omologhi si appaiano e si scambiano materiale genetico, quindi si allineano sulla piastra metafasica e alla fine si separano gli uni dagli altri. Così, dalla fine della meiosi I solo 23 degli originari 46 cromosomi sono rappresentati in ognuna delle due cellule figlie. La meiosi II avviene subito dopo la meiosi I ed è essenzialmente una "mitosi aploide", in quanto implica la separazione dei cromatidi fratelli in ognuno dei 23 cromosomi.

Sebbene i principi fondamentali della meiosi siano gli stessi nei maschi e nelle femmine, vi sono importanti differenze, particolarmente nel momento in cui hanno luogo le divisioni meiotiche. Nei maschi la meiosi inizia con la pubertà e continua per tutta la vita dell'individuo. Nelle femmine la meiosi inizia in epoca prenatale con gli ovociti che procedono attraverso i primi stadi della meiosi I, ma che si arrestano a metà profase. Al momento della nascita la prima divisione meiotica è bloccata negli ovociti. Solo dopo l'ovulazione, molti anni più tardi, gli ovociti completano la meiosi I e procedono verso lo stadio metafasico della meiosi II; se fertilizzato, l'ovocita completa poi la seconda divisione meiotica. Pertanto nelle femmine la prima divisione meiotica impiega, per il suo completamento, da almeno 10-15 anni fino a 40-45 anni. L'aumento di incidenza delle trisomie correlato all'età materna è probabilmente la conseguenza di questo prolungato processo di divisione cellulare.

INCIDENZA E TIPI DI ANOMALIE CROMOSOMICHE

Errori alla meiosi o nelle prime divisioni embrionali si verificano con straordinaria frequenza. Per esempio, concepimenti cromosomicamente anomali si riscontrano in almeno il 10-15% di tutte le gravidanze. Un'ampia percentuale di queste termina negli stadi più precoci di gravidanza e molte non vengono riconosciute. Tuttavia, anche tra le gravidanze riconosciute clinicamente, quasi il 10% dei feti è sbilanciato cromosomicamente. Nel-

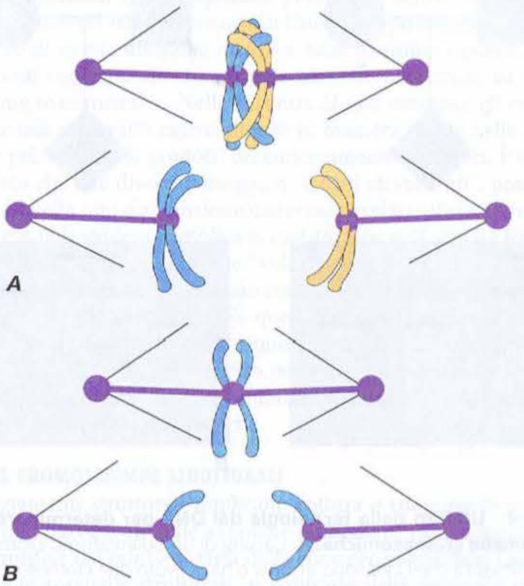


FIGURA 63-3 Segregazione cromosomica alla meiosi. *A.* Nella meiosi I ogni cromosoma delle 23 coppie trova il suo "partner", od omologo, e scambia con esso materiale genetico (ricombinazione). Alla metafase ogni coppia omologa si allinea sul piano equatoriale; all'anafase ogni membro della coppia di omologhi si separa dal suo partner. Così alla fine della meiosi I ogni cellula figlia contiene 23 cromosomi e ogni cromosoma è composto da due cromatidi fratelli. ***B.*** Nella meiosi II ogni cromosoma si allinea sulla piastra metafasica e all'anafase ognuno dei due cromatidi fratelli si divide dall'altro. Così, alla fine della meiosi II ogni cellula figlia (l'ovocita o lo spermatocita) contiene 23 cromosomi e ogni cromosoma è costituito da un unico cromatide fratello. Nella mitosi i cromosomi si comportano esattamente come nella meiosi II, a eccezione del fatto che le cellule somatiche che si dividono contengono 46 cromosomi, non i 23 che sono presenti nella cellula che va incontro alla meiosi II.

la tabella 63-2 sono riassunti i differenti tipi di anomalie cromosomiche osservati nei tre tipi di gravidanze riconosciute clinicamente: aborti spontanei, nati morti e nati vivi. Le anomalie più frequenti sono quelle numeriche, che riguardano feti con cromosomi in più (trisomia) o in meno (monosomia) o quelli con uno (triploidia) o due (tetraploidia) set addizionali di cromosomi. Le anomalie strutturali dei cromosomi sono molto meno frequenti, quantunque diverse delle più importanti sindromi cromosomiche siano associate a riarrangiamenti strutturali (vedi oltre).

L'anomalia di gran lunga più frequente è la trisomia, che viene identificata all'incirca nel 25% degli aborti spontanei e nello 0,3% dei neonati. Ormai sono state identificate in embrioni o feti trisomie di tutti i cromosomi, ma vi è una notevole variazione nella frequenza dei vari cromosomi. Per esempio, la trisomia 16 è straordinariamente frequente, costituendo circa un terzo di tutte le trisomie negli aborti spontanei, mentre le trisomie 1, 5, 11 e 19 sono state identificate meno spesso. I dati a disposizione suggeriscono due ragioni per questa variazione: 1) alcuni cromosomi (per es., il cromosoma 16) tendono più di altri a segregare in maniera anomala o ad andare incontro a una non disgiunzione durante la meiosi; 2) la possibilità di sviluppo varia ampiamente tra le diverse condizioni trisomiche, dato che alcune sono eliminate molto precocemente durante la gestazione, altre sono mantenute fino al momento in cui la gravidanza viene riconosciuta clinicamente e altre ancora (per es., trisomia 13, 18 e 21 e trisomie dei cromosomi sessuali) sono compatibili con la sopravvivenza sino al termine della gravidanza.

SINDROMI CROMOSOMICHE

Sebbene la maggior parte dei prodotti del concepimento con anomalie cromosomiche muoia in utero, diverse condizioni sono compatibili con la sopravvivenza a termine. Di queste, quelle meglio caratterizzate sono le anomalie numeriche che implicano perdita o acquisizione di singoli cromosomi e le anomalie che risultano da traslocazioni sbilanciate. La FISH e altri esami molecolari hanno portato all'identificazione di due "nuovi" tipi di anomalie cromosomiche, comunemente noti come *sindromi da microdelezione* e *sindromi da imprinting*.

ANOMALIE NUMERICHE

Pressoché tutte le anomalie numeriche sono eliminate in epoca prenatale, così che solo quelle che coinvolgono autosomi piccoli, poveri di geni o i cromosomi del sesso sono identificate con una certa frequenza tra i nati vivi. Tra queste, la più importante clinicamente è la *trisomia 21*, la causa più frequente di sindrome di Down. A seconda della distribuzione dell'età materna nella popolazione e dell'utilizzazione della diagnostica prenatale, l'incidenza della trisomia 21 varia da 1/600 a 1/1000 nati vivi, il che rende questa anomalia cromosomica la più frequente tra i soggetti nati vivi. Come la maggior parte delle trisomie, l'incidenza della trisomia 21 è strettamente correlata all'età materna, aumentando da circa 1/1500 nati vivi in donne di 20 anni a 1/30 in donne di 45 anni o più anziane.

Oltre alla trisomia 21, solo altre due trisomie autosomiche, la 13 e la 18, si verificano con una certa frequenza tra i nati vivi. I tassi d'incidenza delle trisomie 13 e 18 nei nati vivi sono rispettivamente 1/20000 e 1/10000. Diversamente dalla trisomia 21, che è associata a un'aspettativa di vita quasi normale, sia la trisomia 13 che 18 sono associate a morte nell'infanzia, che sopraggiunge tipicamente durante il primo anno di vita.

Tre trisomie dei cromosomi sessuali – le condizioni 47,XXX, 47,XXY (*sindrome di Klinefelter*) e 47,XYY – sono piuttosto frequenti, dato che si verificano in circa 1/2000 neonati. Di tutte le condizioni trisomiche, queste tre hanno il minor numero di complicazioni fenotipiche. Infatti, con l'eccezione dell'infertilità nella sindrome di Klinefelter (vedi Cap. 343), è probabile che la maggior parte degli individui con una di queste condizioni trisomiche non venga individuata. Nella condizione 47,XYY il cromosoma Y addizionale è piccolo e contiene solo alcuni geni. La maggior parte dei geni Y-linked è coinvolta nello sviluppo testicolare o nella spermatogenesi. Pertanto uno sbilanciamento del dosaggio dei geni Y-linked ha un effetto relativamente scarso sugli altri processi di sviluppo. Il genotipo 47,XYY è associato a un aumento della statura. Non è certo un suo ruolo nel comportamento antisociale ipotizzato inizialmente a causa di una prevalenza aumentata tra alcuni gruppi di detenuti.

Per le condizioni 47,XXX e 47,XXY la situazione è diversa: il cromosoma X contiene oltre 1000 geni, molti dei quali essenziali per un normale sviluppo. Come mai allora gli individui 47,XXX e 47,XXY sono risparmiati dalle catastrofiche conseguenze dello sbilanciamento del dosaggio? La risposta si trova nella biologia dell'espressione dei geni del cromosoma X. Nelle femmine normali, uno dei cromosomi X viene *inattivato* nelle cellule somatiche. L'inattivazione del cromosoma X paterno o materno si verifica casualmente in ogni cellula somatica e in tal modo funziona come un meccanismo di compenso di dose, assicurando che maschi e femmine abbiano un'uguale espressione della maggior parte dei geni *X-linked*. Il processo di inattivazione si verifica allo stadio di sviluppo della blastocisti; prima di quest'epoca entrambi i cromosomi X sono attivi. Inoltre, non tutti i geni *X-linked* sono inattivati. Alcuni geni sul cromosoma X "sfuggono" al meccanismo di inattivazione e sono espressi da entrambi i cromosomi X. In malattie come la sindrome di Klinefelter, alcuni geni possono essere espressi da entrambi i cromosomi X, conducendo ad anomalie fenotipiche.

Normalmente le condizioni monosomiche sono incompatibili con lo sviluppo fetale e di conseguenza le monosomie autosomiche vengono identificate solo raramente negli aborti spontanei e non si ritrovano negli individui nati vivi. Di fatto l'unica monosomia compatibile con la vita alla nascita è la condizione 45,X, che causa la *sindrome di Turner*. La costituzione cromosomica 45,X si verifica con una frequenza sorprendentemente eleva-

TABELLA 63-2 FREQUENZA E DISTRIBUZIONE DELLE ANOMALIE CROMOSOMICHE IN DIFFERENTI TIPI DI GRAVIDANZE RICONOSCIUTE CLINICAMENTE

	Frequenza dell'anomalia			Probabilità di sopravvivere fino
Anomalia cromosomica	**Aborti spontanei**	**Nati morti**	**Nati vivi**	**a termine, %**
Trisomie, tutte	25,1	4,0	0,3	5
+13, 18, 21	4,5	2,7	0,14	15
+16	7,5	–	–	0
Monosomia del cromosoma sessuale (45,X)	8,7	0,1	0,01	1
Triploidia	6,4	0,2	–	0
Tetraploidia	2,4	–	–	0
Anomalia strutturale	2,0	0,8	0,3	45
Totale delle anomalie	50,0	5,1	0,6	5

ta, essendo presente in almeno l'1-2% di tutte le gravidanze. Oltre il 99% di tutti i concepimenti 45,X è abortito spontaneamente. Così, gli individui con costituzione cromosomica 45,X nati vivi rappresentano un esiguo gruppo di sopravvissuti. Il fenotipo 45,X è lieve perché presumibilmente la seconda copia di molti geni del cromosoma X è normalmente inattivata. Tuttavia la sindrome di Turner causa disgenesia gonadica e conseguentemente infertilità e incapacità ad andare incontro allo sviluppo sessuale secondario, insieme a numerose altre alterazioni fenotipiche (vedi Cap. 343). Diverse altre anomalie strutturali del cromosoma X, come delezioni, isocromosoma X o cromosomi ad anello, possono causare la sindrome di Turner. Si possono osservare anche mosaicismi (vedi oltre) comprendenti cariotipi 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XY e altri, che contribuiscono allo spettro fenotipico osservato nella sindrome di Turner.

Poiché le anomalie numeriche originano durante la meiosi (Tab. 63-3), gli individui affetti hanno cromosomi mancanti o in eccesso in tutte le cellule. In una piccola percentuale di casi avviene un evento di non disgiunzione mitotica a una fase precoce in un individuo con costituzione cromosomica inizialmente normale. In alternativa, un evento di non disgiunzione mitotica "normalizzante" può dar luogo a un assetto cromosomico normale in alcune cellule di un embrione. In entrambi i casi l'embrione è un *mosaico*, con alcune cellule portatrici di una normale costituzione cromosomica e altre con un numero aneuploide di cromosomi. Le conseguenze fenotipiche sono difficili da prevedere perché dipendono dal momento della non disgiunzione e dalla distribuzione delle cellule normali e anormali nei diversi tessuti. Tuttavia il mosaicismo può portare ad anomalie cliniche indistinguibili da quelle di individui non a mosaico; per esempio, quasi il 5% di tutti i casi di sindrome di Down è costituito da individui con trisomia 21 a mosaico e circa il 15% degli individui con sindrome di Turner è costituito da mosaici che, come descritto sopra, possono avere una costituzione varia per quanto concerne i cromosomi sessuali.

Origine ed eziologia delle anomalie numeriche Durante l'ultimo decennio numerosi studi hanno usato i polimorfismi del DNA per indagare l'origine dei differenti tipi di anomalie cromosomiche (Fig. 63-4). Le forme studiate più approfonditamente sono state le anomalie numeriche (Tab. 63-3). La monosomia del cromosoma sessuale solitamente deriva dalla perdita del cromosoma sessuale paterno, indipendentemente dal fatto che il prodotto del concepimento nasca vivo o venga abortito spontaneamente.

Le trisomie mostrano una notevole variazione nell'origine parentale. Per esempio, la non disgiunzione paterna è responsabile di quasi il 50% dei 47,XXY ma solo del 5-10% dei casi di trisomia 13, 14, 15, 21 e 22; essa è raramente, se non mai, all'origine del cromosoma soprannumerario nella trisomia 16. Similmente, vi è una considerevole variabilità nello stadio meiotico d'origine. Per esempio, tutti i casi di trisomia 16 potrebbero essere dovuti a un errore alla meiosi I, mentre per la trisomia 21 un terzo dei casi è associato a errori alla meiosi II e per la trisomia 18 la maggioranza dei casi è dovuta apparentemente a una non disgiunzione alla meiosi II. Nonostante tali differenze nell'origine parentale e meiotica, la fonte più comune di trisomia sembra essere la non disgiunzione alla meiosi I materna.

TABELLA 63-3 GENITORE E STADIO DELLA MEIOSI/MITOSI A CUI ORIGINANO LE TRISOMIE E LA MONOSOMIA DEL CROMOSOMA SESSUALE NELL'UOMO

	Origine, %				
	Paterna		Materna		
	I	II	I	II	Mitotica
Trisomia					
2	28	–	54	13	6
7	–	–	17	26	57
15	–	15	76	9	–
16	–	1	96	3	–
18	–	–	33	56	11
21	3	5	67	22	2
22	3	–	94	3	–
XXY	46	–	38	14	3
XXX	–	6	60	16	18
Monosomia					
X[a]	80		20		

[a] I risultati si riferiscono a individui 45,X non a mosaico.

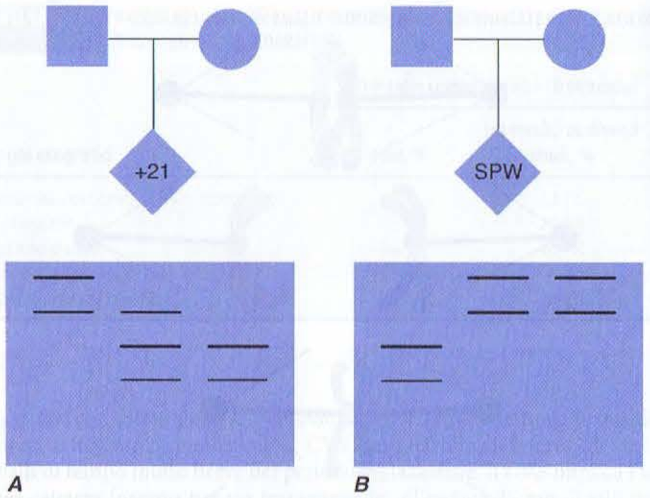


FIGURA 63-4 Utilizzo della tecnologia del DNA per determinare l'origine delle anomalie cromosomiche. ***A.*** L'analisi di un polimorfismo cromosoma 21-specifico dimostra che l'individuo trisomico ha ricevuto due cromosomi 21 da sua madre e uno da suo padre; perciò il cromosoma 21 in più è il risultato di un errore durante l'oogenesi. ***B.*** Trasmissione ereditaria di un polimorfismo del DNA cromosoma 15-specifico in un individuo con sindrome di Prader-Willi (SPW). L'individuo affetto ha ricevuto due cromosomi 15 materni ma nessuno paterno; perciò questo individuo presenta una disomia uniparentale materna del 15, causa frequente di SPW.

Età materna e trisomia Si può sostenere che l'associazione tra aumento dell'età materna e trisomia sia il fattore eziologico più importante nelle malattie cromosomiche congenite. Tra le donne con meno di 25 anni, all'incirca 2 su 100 gravidanze riconosciute clinicamente sono trisomiche; all'età di 36 anni, comunque, questa percentuale aumenta al 10% ed entro i 42 anni a più del 33% (Fig. 63-5). Questa associazione tra età materna e trisomia si osserva indipendentemente dall'etnia, dalla geografia o dai fattori socioeconomici e probabilmente influenza la segregazione di tutti i cromosomi.

Nonostante l'importanza dell'aumento dell'età, poco è noto circa il meccanismo mediante il quale l'invecchiamento porta a un'anomala segrega-

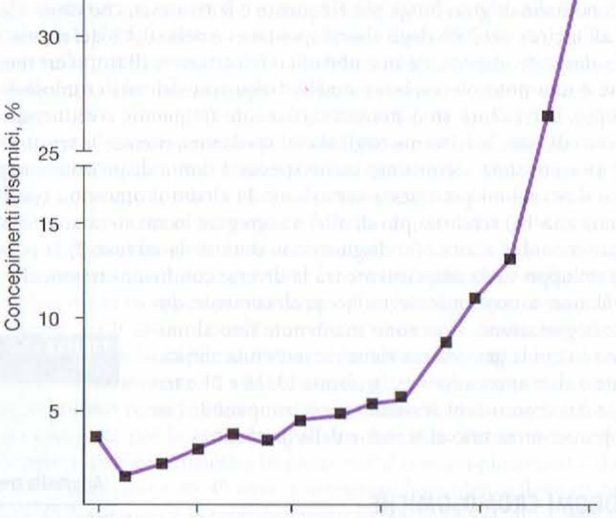


FIGURA 63-5 Frequenza percentuale di trisomia corretta per l'età materna tra tutte le gravidanze riconosciute clinicamente (aborti spontanei, nati morti e nati vivi). Si stima che tra le donne quarantenni oltre il 25% di tutte le gravidanze implichi un concepimento trisomico. La maggior parte di questi prodotti è abortito spontaneamente e solo i feti con trisomie 13, 18 e 21 e trisomie dei cromosomi sessuali sopravvivono a termine con una frequenza apprezzabile.

zione cromosomica. Come segnalato precedentemente, si ritiene che sia coinvolta la meiosi I materna a causa del lungo tempo necessario per il completamento di questa divisione meiotica nelle femmine (spesso ≥40 anni). Studi recenti suggeriscono che ciò potrebbe essere associato ad alterazioni del crossing over meiotico. Nella trisomia 21, per esempio, gli eventi di ricombinazione sembrano essere alterati in maniera simile nelle madri più giovani e più anziane di prodotti del concepimento trisomici. È stato quindi proposto che due diversi passaggi, o "eventi sfavorevoli", possano essere coinvolti nella non disgiunzione materna correlata all'età. Il primo evento, che è età-indipendente, implica la costituzione nell'ovocita fetale di una configurazione di ricombinazione "vulnerabile"; il secondo evento, che è età-dipendente, implica un anomalo comportamento della struttura vulnerabile bivalente alla metafase I. Se questo modello fosse corretto, significherebbe che il processo di non disgiunzione è lo stesso nelle donne più giovani e in quelle più anziane; esso però si verificherebbe più frequentemente con l'invecchiamento, probabilmente a causa della degradazione età-dipendente delle proteine meiotiche.

ANOMALIE CROMOSOMICHE STRUTTURALI

I riarrangiamenti strutturali implicano rottura e riunione di cromosomi. Sebbene meno frequenti delle anomalie numeriche, presentano problematiche aggiuntive dal punto di vista della consulenza genetica. Questo accade perché le anomalie strutturali, al contrario delle anomalie numeriche, possono essere presenti in forma "bilanciata" in soggetti clinicamente normali, ma essere trasmesse in forma "sbilanciata" alla prole, risultando così in una forma ereditaria di anomalia cromosomica.

I *riarrangiamenti* possono implicare scambi di materiale tra cromosomi diversi (traslocazioni) o perdita, acquisizione o riarrangiamenti di singoli cromosomi (per es., delezioni, duplicazioni, inversioni, cromosomi ad anello o isocromosomi). Particolare importanza clinica hanno le *traslocazioni*, che possono essere di due tipi fondamentali: robertsoniane e reciproche. I riarrangiamenti robertsoniani sono un tipo speciale di traslocazione in cui i bracci lunghi di due cromosomi acrocentrici (cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22) si congiungono, generando un cromosoma di fusione che contiene virtualmente tutto il materiale genetico dei due cromosomi originari. Se la traslocazione robertsoniana è presente in forma sbilanciata, ne consegue un concepimento monosomico o trisomico. Per esempio, all'incirca il 3% dei casi di sindrome di Down è attribuibile a traslocazioni robertsoniane sbilanciate che più spesso coinvolgono i cromosomi 14 e 21. In questo caso l'individuo affetto ha 46 cromosomi, comprendenti un cromosoma 14 strutturalmente normale, due cromosomi 21 strutturalmente normali e un cromosoma di fusione 14/21. Questa situazione porta a un normale dosaggio diploide per il cromosoma 14 e a una triplicazione del cromosoma 21, determinando così la sindrome di Down. In maniera analoga, una piccola percentuale di individui con trisomia 13 è clinicamente affetta a causa di una traslocazione robertsoniana sbilanciata.

Le traslocazioni reciproche implicano scambi tra due cromosomi qualsiasi. In questo caso le conseguenze fenotipiche associate alle traslocazioni sbilanciate dipendono dalla localizzazione dei punti di rottura, che condiziona la quantità di materiale che è stato "scambiato" tra i due cromosomi. Poiché la maggior parte delle traslocazioni reciproche presenta localizzazioni uniche dei punti di rottura, è difficile prevedere le conseguenze fenotipiche di ogni singola situazione. In generale negli individui con traslocazioni sbilanciate la gravità è determinata dalla quantità di materiale cromosomico in eccesso o in difetto.

In aggiunta ai riarrangiamenti tra cromosomi vi sono diversi esempi di anomalie strutturali intracromosomiche. Le più frequenti e dannose consistono nella perdita di materiale cromosomico causata da delezioni. Le due sindromi da delezione meglio caratterizzate, la sindrome di Wolf-Hirschhorn e la sindrome del cri-du-chat, sono dovuti alla perdita di segmenti cromosomici relativamente piccoli, rispettivamente sui cromosomi 4p e 5p; sono entrambe associate ad anomalie congenite multiple, ritardo di sviluppo, ritardo mentale grave e riduzione della durata della vita.

Sindromi da microdelezione Il termine *sindromi da geni contigui* indica malattie genetiche che simulano una combinazione di malattie monogeniche. Esse derivano dalla delezione di un piccolo numero di geni strettamente raggruppati. Poiché alcune di queste delezioni sono troppo piccole per essere evidenziate citogeneticamente, sono denominate *microdelezioni*. L'applicazione di tecniche molecolari ha portato all'identificazione di almeno 18 di queste sindromi da microdelezione (Tab. 63-4). Alcune delle più comuni includono il complesso tumore di Wilms-aniridia (WAGR), la sindrome di Miller-Dieker (SMD) e la sindrome velocardiofacciale (VCF). La *WAGR* è caratterizzata da ritardo mentale e coinvolgimento di più organi, comprendenti il rene (tumore di Wilms), l'occhio (aniridia) e il sistema genitourinario. L'anomalia citogenetica implica una delezione di parte del braccio corto del cromosoma 11 (11p13), che è evidenziabile caratteristicamente sui preparati cromosomici ben bandeggiati. Nella *SMD*, una malattia caratterizzata da ritardo mentale, dismorfismi facciali e lissencefalia, la delezione coinvolge il cromosoma 17 (17p13). Usando la FISH, delezioni del 17p sono state individuate in più del 90% dei pazienti con SMD, oltre che nel 20% dei casi di lissencefalia isolata.

Delezioni coinvolgenti il braccio corto del cromosoma 22 (22q11), presenti in circa 1/3000 neonati, sono a oggi le microdelezioni identificate più frequentemente. La sindrome VCF, più frequentemente associata, è caratterizzata da difficoltà di apprendimento o lieve ritardo mentale, difetti del palato, pinne nasali ipoplasiche con naso lungo e cardiopatie congenite (difetto tronco-conale). Alcuni individui con delezione 22q11 sono affetti in maniera più grave e presentano la sindrome di Di George, che implica anomalie dello sviluppo del terzo e quarto arco branchiale, che porta a ipoplasia timica e delle paratiroidi e a difetti cardiaci troncoconali. Una delezione a 22q11 può essere evidenziata con un bandeggio ad alta risoluzione all'incirca nel 30% di questi casi; combinando citogenetica convenzionale, FISH e tecniche molecolari (cioè Southern blotting o analisi mediante reazione a catena della polimerasi), questa percentuale aumenta fino a oltre il 90%. Ulteriori studi hanno dimostrato una frequenza sorprendentemente elevata di delezioni 22q11 in individui con difetti tronco-conali non sindromici. All'incirca il 10% degli individui con una delezione 22q11 eredita questa alterazione da un genitore con delezione simile.

TABELLA 63-4 ALCUNE SINDROMI DA MICRODELEZIONE E MICRODUPLICAZIONE DI FREQUENTE IDENTIFICAZIONE

Sindrome	Localizzazione citogenetica	Caratteristiche principali	Effetti dell'imprinting
Sindrome di Langer-Giedion	8q24.1 (del)	Capelli radi, naso a bulbo, ritardo mentale di grado variabile	No
Complesso WAGR	11p13 (del)	Tumore di Wilms, aniridia, anomalie genitourinarie, ritardo mentale	No
Sindrome di Beckwith-Wiedemann	11p15 (dup)	Macrosomia, macroglossia, onfalocele	Sì, occasionalmente associata a "disomia uniparentale paterna" (vedi testo)
Retinoblastoma	13q14.11 (del)	Retinoblastoma dovuto a perdita in omozigosi dell'allele RB funzionale	Nessun effetto evidente, sebbene l'allele RB anomalo sia più frequentemente paterno
Sindrome di Prader-Willi	15q11-13 (del)	Obesità, ipogonadismo, ritardo mentale	Sì; prototipo della malattia da imprinting (vedi testo)
Sindrome di Angelman	15q11-13 (del)	Andatura atassica	Con la sindrome di Prader-Willi, prototipo della malattia da imprinting (vedi testo)
Talassemia α e ritardo mentale	16p13.3 (del)	Talassemia α e ritardo mentale da delezione della porzione distale di 16p che comprende il locus α-globinico	No
Sindrome di Smith-Magenis	17p11.2 (del)	Brachicefalia, ipoplasia della porzione centrale della faccia, ritardo mentale	No
Sindrome di Miller-Dieker	17p13 (del)	Dismorfismi facciali, lissencefalia	No
Sindrome di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A	17p11.2 (dup)	Neuropatia progressiva da microduplicazione	No
Sindrome di Di George/sindrome velocardiofacciale	22q11 (del)	Anomalie del terzo e quarto arco branchiale	No

La sindrome di Smith-Magenis implica una microdelezione localizzata nella regione prossimale del braccio corto del cromosoma 17 (17p11.2). Gli individui affetti presentano ritardo mentale, tratti facciali dismorfici, ritardo del linguaggio, neuropatia periferica e anomalie comportamentali. La maggior parte di queste delezioni può essere evidenziata con l'analisi citogenetica; è comunque disponibile la FISH per confermare questi reperti. Al contrario, la *sindrome di William*, una microdelezione del cromosoma 7 (7q11.23), non può essere diagnosticata con l'analisi citogenetica standard o ad alta risoluzione; può essere evidenziata solo utilizzando la FISH o altri metodi molecolari. La sindrome di William implica una delezione del gene dell'elastina ed è caratterizzata da ritardo mentale, tratti dismorfici, personalità socievole, invecchiamento precoce e cardiopatia congenita (di solito stenosi aortica sopravalvolare).

Oltre alle sindromi da microdelezione, esiste a oggi, almeno una sindrome da microduplicazione ben descritta, la Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A (CMT1A). Si tratta di una malattia della conduzione nervosa che in precedenza si pensava fosse trasmessa come semplice malattia autosomica dominante. Recenti studi molecolari hanno dimostrato che gli individui affetti sono eterozigoti per una duplicazione di una piccola regione del cromosoma 17 (17p11.2-12). Sebbene non sia ancora chiaro il significato dell'aumentato dosaggio genico presente nella CMT1A, il modello di trasmissione ereditaria è spiegato dal fatto che la metà dei figli degli individui affetti eredita il cromosoma portatore della duplicazione.

MALATTIE DA IMPRINTING

Altre due sindromi da microdelezione, la sindrome di Prader-Willi (SPW) e la sindrome di Angelman (SA), mostrano effetti di origine parentale o di "imprinting". È noto da molto tempo che delezioni del cromosoma 15 dimostrabili citogeneticamente si verificano in una parte di pazienti con SPW e in altri con SA. Ciò appariva strano perché le manifestazioni cliniche delle due sindromi sono molto differenti. La SPW è caratterizzata da obesità, ipogonadismo e ritardo mentale da lieve a moderato, mentre la SA è associata a microcefalia, andatura atassica, epilessia, riso ingiustificato e ritardo mentale grave. Recenti acquisizioni circa la patogenesi di queste malattie sono state fornite dalla scoperta che l'origine parentale della delezione determina quale sia il fenotipo risultante: se la delezione è paterna, il risultato è la SPW, mentre se la delezione è materna il risultato è la SA (Fig. 63-2).

Questo quadro è ulteriormente complicato dalla scoperta che non tutti gli individui con SPW o SA presentano una delezione del cromosoma 15. Anche per tali individui risulta che l'origine parentale della regione del cromosoma 15 sia la causa determinante più importante. Nella SPW, per esempio, i pazienti senza delezione hanno invariabilmente due cromosomi 15 materni ma nessuno paterno (disomia uniparentale [*uniparental disomy*, UPD] materna), mentre per alcuni pazienti con SA senza delezione è vero il contrario (*UPD paterna*). Questo indica che almeno alcuni dei geni sul cromosoma 15 sono espressi in maniera differente a seconda di quale genitore fornisce il cromosoma. Inoltre, ciò significa che il normale sviluppo fetale richiede la presenza di una copia materna e di una copia paterna del cromosoma 15.

All'incirca il 70% dei casi di SPW è dovuto a delezioni paterne di 15q11-q13, mentre il 25% è dovuto a disomia uniparentale materna e circa il 5% è causato da mutazioni nel centro dell'imprinting di un cromosoma 15. Il 75% dei casi di SA è dovuto a delezioni materne e solo il 2% è causato da disomia uniparentale paterna. Si presume che il resto dei casi sia causato da mutazioni del centro dell'imprinting (5%) o da mutazioni del gene *UBE3A*, che è uno dei geni associati alla SA. I casi di UPD sono per la maggior parte causati da una non disgiunzione meiotica che conduce a una trisomia 15, seguita successivamente da un evento di non disgiunzione mitotica normalizzante (*trisomy rescue*), che risulta in due cromosomi 15 normali, entrambi dello stesso genitore. *UBE3A* è l'unico gene noto sottoposto a imprinting materno nella regione critica del cromosoma 15. Sono stati identificati diversi geni o sequenze espresse di riferimento (*expressed-sequence tags*, EST), comprendenti *ZNF127*, *IPW*, *SNRPN*, *SNURF*, *PAR1* e *PAR5*, sottoposti a impriting paterno.

Si ritiene che le regioni cromosomiche che si comportano nella maniera osservata nella SPW e nella SA siano *sottoposte a imprinting*. Questo fenomeno è coinvolto nell'espressione differenziale di certi geni su cromosomi differenti. Il cromosoma 11 è uno di questi, con una regione sottoposta a imprinting, poiché è noto che un piccolo numero di individui con *sindrome da iperaccrescimento di Beckwith-Wiedemann* ha due copie paterne di questo cromosoma, ma nessuna materna.

ANOMALIE CROMOSOMICHE ACQUISITE NEL CANCRO

Oltre alle anomalie cromosomiche costituzionali, che sono presenti alla nascita, alterazioni somatiche dei cromosomi possono essere acquisite più tardi nella vita e sono spesso associate a condizioni neoplastiche. Come le anomalie costituzionali, le alterazioni somatiche possono includere la perdita netta di materiale cromosomico (dovuta a delezione o perdita di un cromosoma), il guadagno netto di materiale (duplicazione o acquisizione di un cromosoma) e lo spostamento di sequenze di DNA (traslocazione). Le anomalie citogenetiche sono state studiate particolarmente a fondo nell'ambito di due forme tumorali: 1) leucemie, per esempio la traslocazione del cromosoma Philadelphia nella leucemia mieloide cronica [t(9;22)(q34.1;q11.2)]; 2) linfomi, per esempio le traslocazioni di *MYC* nel linfoma di Burkitt [t(8;14)(q24;q32)]. Queste e altre traslocazioni sono utili per la diagnosi, la classificazione e la prognosi. L'analisi delle alterazioni citogenetiche si è dimostrata utile anche in certi tumori solidi. Per esempio, sono segni prognostici sfavorevoli un cariotipo complesso nel tumore di Wilms, la diploidia nel medulloblastoma e l'amplificazione di Her-2/neu nel cancro della mammella. **Per una discussione dettagliata della genetica del cancro si rimanda al capitolo 79.**

BIBLIOGRAFIA

DAVE BJ, SANGER WG: Role of cytogenetics and molecular cytogenetics in the diagnosis of genetic imbalances. Semin Pediatr Neurol 14(1):2, 2007

JIANG F, KATZ RL: Use of interphase fluorescence in situ hybridization as a powerful diagnostic tool in cytology. Diagn Mol Pathol 11:47, 2002

LEE C et al: Multicolor fluorescence in situ hybridization in clinical cytogenetic diagnostics. Curr Opin Pediatr 13:550, 2002

MENTEN B et al: Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: A new series of 140 patients and review of published reports. J Med Genet 43:625, 2006

NASMYTH K: Segregating sister genomes: The molecular biology of chromosome separation. Science 297:559, 2002

RICKMAN L et al: Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH. J Med Genet 43: 353, 2006

RIMOIN DL et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001

SHARP AJ et al: Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. Nat Genet 38:1038, 2006

64 Applicazioni della genetica in medicina

Susan Miesfeldt, J. Larry Jameson

IMPLICAZIONI DELLA GENETICA MOLECOLARE PER LA MEDICINA INTERNA

Il campo della genetica medica si è tradizionalmente focalizzato sulle anomalie cromosomiche (vedi Cap. 63) e sulle malattie mendeliane (vedi Cap. 62). Esiste tuttavia una suscettibilità genetica per molte malattie comuni a esordio nell'adulto, quali aterosclerosi, disturbi cardiaci, asma, ipertensione, malattie autoimmunitarie, diabete mellito, degenerazione maculare, malattia di Alzheimer, malattie psichiatriche e molte forme di cancro. I contributi genetici a queste malattie comuni non riguardano solo l'espressione finale della malattia; i geni possono influenzare anche la gravità, gli effetti del trattamento e la progressione.

Il medico di famiglia si trova attualmente a dover riconoscere e fornire consulenza a pazienti a rischio per un vasto numero di malattie influenzate geneticamente. Si stima che ciascuno individuo sia portatore di diverse alterazioni potenzialmente deleterie in alcuni dei più di 20 000 geni che costituiscono il nostro genoma. Fortunatamente, molte di queste alterazioni sono recessive e clinicamente silenti. Un numero ancora maggiore, tuttavia, è rappresentato da varianti genetiche che modificano la suscettibilità a sviluppare determinate malattie o ne determinano la gravità o la risposta alla terapia.

La genetica sta cambiando il modo di classificare le malattie, aumentando le conoscenze sulla loro fisiopatologia e fornendo informazioni pratiche riguardo al metabolismo dei farmaci e le risposte terapeutiche e consentendo di individualizzare gli screening diagnostici e i programmi di assistenza sanitaria. In vista di questi cambiamenti il medico deve integrare

l'anamnesi personale, l'anamnesi familiare e i test diagnostici molecolari nella cura complessiva dei singoli pazienti e delle loro famiglie. Le ricerche svolte in proposito rivelano che i pazienti si rivolgono ancora al proprio medico di base per avere un orientamento circa le malattie genetiche, anche se sono liberi di interpellare altri specialisti. Inoltre, l'internista ha un ruolo importante nell'istruire i pazienti sulle indicazioni, sui benefici, sui rischi e sui limiti dei test genetici nella gestione delle diverse malattie. Questo è un compito difficile poiché i progressi scientifici della medicina genetica si sono verificati più velocemente rispetto al trasferimento delle scoperte in standard di cure cliniche.

MALATTIE GENETICHE COMUNI A ESORDIO NELL'ADULTO

EREDITARIETÀ MULTIFATTORIALE

Il rischio di molte malattie a esordio nell'adulto riflette gli effetti additivi di fattori genetici a più loci che possono agire indipendentemente, o in combinazione con altri geni o fattori ambientali. Nonostante il chiaro riconoscimento dell'esistenza di una suscettibilità genetica, la comprensione delle basi genetiche di queste malattie è ancora incompleta. Nel diabete mellito di tipo 2, per esempio, la percentuale di concordanza fra gemelli monozigoti varia tra il 50 e il 90%. Il diabete o la ridotta tolleranza glucidica si verificano nel 40% delle fratrie e nel 30% della prole di un individuo affetto. Nonostante il fatto che il diabete colpisca il 5% della popolazione e mostri un elevato grado di ereditabilità, sono state identificate solo poche mutazioni genetiche (e per lo più si tratta di casi rari) in grado di spiegare la natura familiare della malattia. Queste comprendono alcune mutazioni del DNA mitocondriale (vedi Cap. 62), mutazioni di alcuni geni che influenzano lo sviluppo e il funzionamento delle cellule delle isole pancreatiche (*HNF4α, HNF1α, TCF7/L2, IPF1*, glucochinasi), mutazioni del recettore per l'insulina ecc. (vedi Cap. 338). Influenze come la dieta, l'esercizio fisico, la gravidanza o i farmaci si sovrappongono al background genetico.

L'identificazione dei geni di suscettibilità associati a malattie multifattoriali a esordio nell'adulto è un compito molto complesso. Tuttavia, un obiettivo ragionevole per questo tipo di malattia è l'individuazione di geni che aumentano o diminuiscono il rischio di malattia di un fattore 2 o maggiore. Per malattie comuni quali il diabete o le malattie cardiovascolari, questo livello di rischio ha importanti implicazioni per la salute. È possibile prevedere lo sviluppo di pannelli genetici con un potere predittivo simile a quello posseduto attualmente dal colesterolo come marker biochimico di rischio cardiovascolare. L'avvento di chip per il sequenziamento del DNA rappresenta un importante progresso tecnico che promette di rendere fattibili test genetici su vasta scala (vedi Cap. 62). La decisione di effettuare o meno un test genetico per una particolare malattia a esordio nell'adulto, come l'emocromatosi, la sindrome da neoplasie endocrine multiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) di tipo 1, la sindrome del QT lungo o la malattia di Huntington, è complessa e dipende dalle caratteristiche cliniche della malattia, dalla volontà del paziente e della sua famiglia e dalle possibilità che i risultati del test hanno di modificare la strategia medica o il trattamento (vedi oltre).

Screening di popolazione I programmi di screening genetico di massa richiedono test dotati di sensibilità e specificità abbastanza elevate da risultare convenienti. Un programma di screening efficace dovrebbe soddisfare i seguenti criteri: la malattia da indagare deve essere grave e avere una certa prevalenza nella popolazione; a livello presintomatico deve poter essere influenzata da cambiamenti nello stile di vita, screening o farmaci e l'identificazione del rischio non deve portare a discriminazioni o a danni eccessivi. Lo screening della popolazione ebrea per la malattia neurodegenerativa autosomica recessiva di Tay-Sachs ha portato a una notevole diminuzione dell'incidenza di questa sindrome negli Stati Uniti. D'altra parte, però, lo screening per l'anemia falciforme o per lo stato di portatore di questa malattia nella popolazione afro-americana ha condotto talvolta a discriminazioni da parte delle assicurazioni e dei datori di lavoro.

Lo screening di massa di patologie genetiche complesse può causare alcuni problemi. Per esempio, la fibrosi cistica è associata più comunemente alla mutazione ΔF508. Questa variante rende conto del 30-80% degli alleli mutati, a seconda del gruppo etnico. Ciò nonostante, la fibrosi cistica è associata a una marcata eterogeneità genetica, con più di 1000 mutazioni correlate alla patologia. L'*American College of Medical Genetics* raccomanda la ricerca di una serie di 23 alleli, compreso l'allele ΔF508, per la diagnostica di routine e il test del portatore. Le analisi per le mutazioni meno comuni associate alla fibrosi cistica graverebbero pesantemente sul costo del test senza aumentare in modo significativo l'efficacia dello screening di massa. Ciò nonostante, un individuo portatore di una delle mutazioni meno comuni associate alla fibrosi cistica non avrà un reale beneficio se il test è limitato a un pannello di routine.

I programmi di screening della salute sul lavoro sono promettenti ma fanno anche sorgere preoccupazioni riguardo alla discriminazione lavorativa. Queste preoccupazioni sono emerse nel 2001, quando si è scoperto che una compagnia ferroviaria stava sottoponendo ad analisi i suoi dipendenti, senza il loro consenso, per ricercare una condizione genetica rara che conferisce suscettibilità alla sindrome del tunnel carpale. L'Equal Employment Opportunity Commission sostenne l'illegalità dei test in base ai dettami dell'*Americans with Disabilities Act*.

ANAMNESI FAMILIARE

Quando due o più parenti di primo grado sono affetti da asma, malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, cancro della mammella, cancro del colon o melanoma, il rischio relativo del soggetto in esame è dalle 2 alle 5 volte superiore alla media, sottolineando l'importanza dell'anamnesi familiare per queste patologie ad alta prevalenza.

In attesa di ulteriori sviluppi dei test genetici, il modo per determinare il rischio ereditario di malattie comuni a esordio nell'età adulta consiste ancora nella raccolta e nell'interpretazione di una dettagliata anamnesi personale e familiare e nell'esecuzione di un esame obiettivo accurato. Per esempio, una storia familiare caratterizzata da coronaropatia precoce, intolleranza al glucosio e ipertensione dovrebbe suggerire un rischio aumentato di predisposizione genetica e forse ambientale alla sindrome metabolica (vedi Cap. 236). I singoli pazienti con questa storia familiare devono essere monitorati per il possibile sviluppo di ipertensione, diabete e iperlipidemia. Essi dovrebbero essere informati circa l'importanza di evitare ulteriori fattori di rischio quali obesità e fumo di sigaretta.

L'anamnesi familiare deve essere registrata nella forma di albero genealogico. Come minimo, gli alberi genealogici dovrebbero contenere dati riguardanti la salute di tutti i parenti di primo grado e di quelli di secondo grado selezionati, comprendendo anche i nonni. Quando i pedigree sembrano suggerire una malattia ereditaria, dovrebbero essere estesi per includere ulteriori membri della famiglia. La stima del rischio per un soggetto asintomatico varierà secondo le dimensioni del pedigree, il numero di individui non affetti e i tipi di diagnosi, nonché in base alle età di esordio della malattia all'interno della famiglia. Per esempio, una donna con due parenti di primo grado con carcinoma mammario è più a rischio per una patologia mendeliana se ha in totale tre parenti di primo grado di sesso femminile che non se ne ha dieci. Ulteriori dati che dovrebbero essere riportati nell'albero sono la presenza o assenza di fattori di rischio non ereditari per tutti i membri della famiglia e il riscontro di patologie multiple in singoli individui. Per esempio, una donna con una storia di carcinoma del colon e dell'endometrio è a rischio per la sindrome da carcinoma ereditario del colon non poliposico (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC) indipendentemente dalla sua storia familiare.

Durante la valutazione della storia personale e familiare, il medico dovrebbe essere insospettito da un'età di insorgenza della malattia anticipata rispetto a ciò che si osserva nella popolazione generale. Un individuo di 30 anni con un infarto miocardico dovrebbe essere considerato a rischio per una patologia ereditaria, anche in assenza di una storia familiare di coronaropatia a esordio precoce (vedi Cap. 235). Anche l'assenza di fattori di rischio non ereditari tipicamente associati a una specifica malattia dovrebbe suggerire la possibilità di cause genetiche. Un'anamnesi personale o familiare positiva per trombosi venosa profonda, in assenza di fattori di rischio ambientali o di natura medica, suggerisce una forma trombotica ereditaria (vedi Cap. 111). L'esame obiettivo può inoltre fornire importanti indizi riguardo al rischio per specifiche malattie ereditarie. La presenza di xantomi a esordio in età giovanile dovrebbe far prendere in considerazione l'ipotesi di ipercolesterolemia familiare. Alcune mutazioni patogeniche hanno una maggiore prevalenza in determinati gruppi etnici. Per esempio, più del 2% degli ebrei ashkenazi è portatore di una di tre mutazioni dei geni *BRCA1* e *BRCA2*. La prevalenza dell'allele per il fattore V di Leiden è tra il 2 e il 7% nei caucasici, mentre è molto più bassa negli africani e negli asiatici.

Spesso l'anamnesi familiare è riferita in modo non accurato e ciò accade soprattutto per fatti remoti e per famiglie geograficamente disperse. Può essere d'aiuto richiedere ai pazienti di compilare alcuni questionari prima o dopo le visite, perché ciò dà loro l'opportunità di contattare i familiari. Prima di prendere decisioni importanti e in alcune circostanze irreversibili, bisogna tentare di avere una conferma riguardo alle malattie riportate nell'anamnesi familiare. Questo processo è laborioso e deve includere colloqui con ulteriori membri della famiglia e l'esame delle cartelle cliniche, dei referti autoptici e dei certificati di morte dei familiari.

Sebbene molte malattie ereditarie vengano suggerite dall'aggregazione di parenti con la stessa patologia o con patologie correlate, è importante ricordare che la *penetranza* è incompleta per la maggior parte delle malattie genetiche multifattoriali. Di conseguenza, l'albero genealogico di queste fa-

miglie può non mostrare una chiara modalità di trasmissione mendeliana poiché non tutti i familiari portatori degli alleli associati a malattia manifestano un fenotipo clinico. Inoltre, i geni associati ad alcune di queste forme mostrano spesso un'espressione variabile di malattia. Per esempio, il gene *BRCA1* associato a carcinoma mammario può predisporre a neoplasie diverse nella stessa famiglia, quali carcinoma ovarico, mammario e prostatico (vedi Cap. 79). Nel caso di malattie comuni come il carcinoma mammario, alcuni membri della famiglia non portatori della mutazione causa di malattia possono ugualmente sviluppare un carcinoma mammario; ciò rappresenta un ulteriore fattore di confondimento nell'analisi dell'albero genealogico.

Alcune delle suddette caratteristiche dell'anamnesi familiare sono illustrate nella figura 64-1. In questo esempio il probando, una donna di 36 anni (IV-1), ha un'anamnesi familiare fortemente positiva per carcinoma mammario e ovarico nel ramo paterno della famiglia. L'esordio precoce e l'occorrenza di carcinoma ovarico e mammario nella stessa famiglia suggerisce la possibilità di una mutazione ereditata in *BRCA1* o *BRCA2*. Non è possibile tuttavia determinare, senza un test genetico, se il padre abbia o meno ereditato tale mutazione e l'abbia trasmessa a sua figlia. Dopo un'appropriata consulenza genetica alla donna e alla sua famiglia, un possibile approccio diagnostico consiste nel verificare la presenza di mutazioni in *BRCA1* o *BRCA2* nella cugina di 42 anni affetta da carcinoma mammario. Qualora si ritrovasse una mutazione, sarebbe possibile verificarne la presenza nella donna e in altri familiari, se lo desiderano. Nell'esempio mostrato, se il padre è portatore della mutazione in *BRCA1* vi è una probabilità del 50% che la figlia l'abbia ereditata e un test genetico può essere utilizzato per stabilire la presenza o l'assenza di tale alterazione.

TEST GENETICI PER MALATTIE A ESORDIO NELL'ADULTO

Un requisito fondamentale prima di intraprendere test genetici in un individuo è verificare che la diagnosi clinica sia corretta, in base all'anamnesi familiare, all'esame obiettivo o a marcatori biochimici. Un accurato esame clinico può definire il *fenotipo*, evitando in tal modo test inutili e orientando i test sui geni candidati più probabili (Fig. 64-2). Per i pazienti identificati tramite screening di popolazione (per es., diabete, ipercolesterolemia) i test possono coinvolgere geni candidati noti, oppure si possono utilizzare studi di linkage *genome-wide* (HapMap) nella popolazione come parte di un progetto di ricerca volto all'identificazione degli alleli di suscettibilità. Per i pazienti con un'anamnesi familiare importante (per es., cancro della mammella, emocromatosi) i test spesso includono geni candidati noti, oppure le analisi di linkage convenzionali all'interno degli alberi genealodeterminantigici possono identificare i geni che causano la malattia. Una volta noti i geni candidati, le analisi di mutazione possono essere eseguite dopo la consulenza genetica pre-test (vedi oltre).

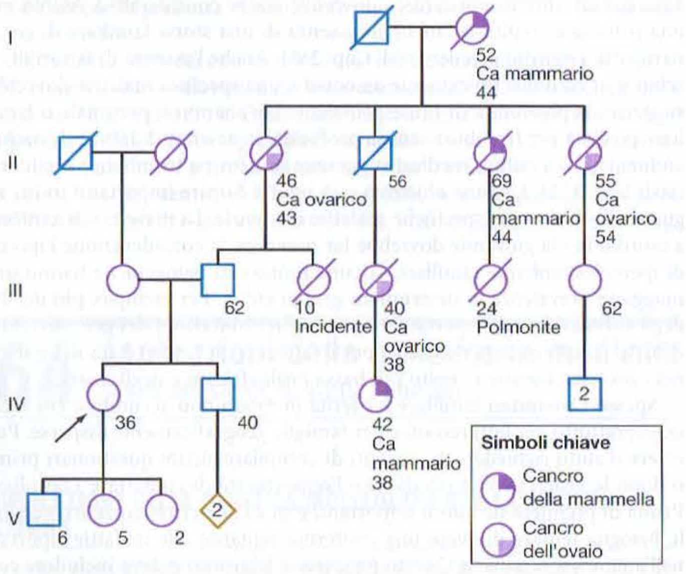


FIGURA 64-1 Una donna di 36 anni (*freccia*) richiede una consulenza a causa della sua storia familiare di cancro. La paziente manifesta la preoccupazione che i numerosi casi di cancro diagnosticati nei suoi parenti implichino una predisposizione ereditaria allo sviluppo di questa malattia. La storia familiare viene registrata e le diagnosi riferite vengono confermate dalla documentazione clinica dei parenti. Ca, cancro.

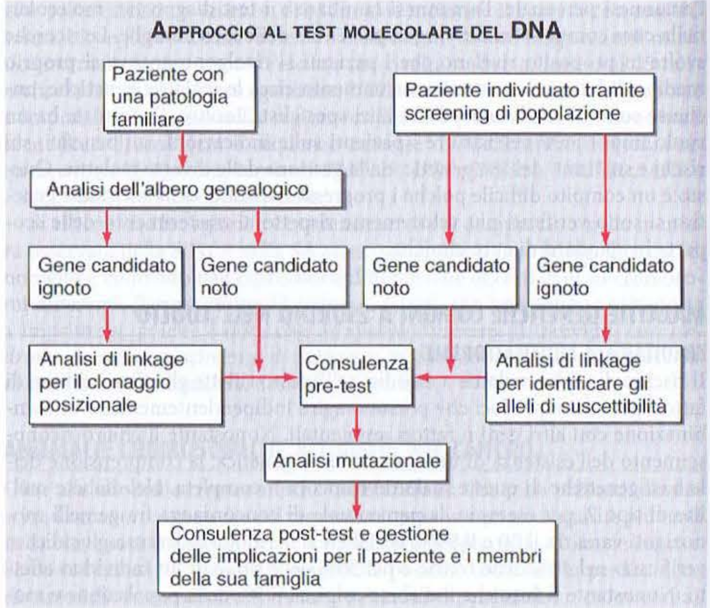


FIGURA 64-2 Approccio per identificare un gene che causa una malattia.

Molte patologie mostrano *eterogeneità di locus*, che si riferisce al fatto che mutazioni in geni diversi possono causare lo stesso fenotipo patologico. Per esempio, l'osteogenesi imperfetta (vedi Cap. 357), la sindrome del QT lungo (vedi Cap. 226), la distrofia muscolare (vedi Cap. 382), l'omocistinuria (vedi Cap. 358), la retinite pigmentosa (vedi Cap. 29) e la predisposizione ereditaria al cancro del colon (vedi Cap. 87) o al cancro della mammella (vedi Cap. 86) possono essere causate da mutazioni in diversi geni. La modalità di trasmissione della malattia, il decorso clinico e la terapia possono differire significativamente a seconda dello specifico gene implicato. In questi casi la scelta dei geni da testare è determinata dalle peculiari caratteristiche cliniche e familiari, dalla relativa prevalenza delle mutazioni o dalla disponibilità del test.

APPROCCI METODOLOGICI AI TEST GENETICI

I test genetici vengono eseguiti all'incirca con le stesse modalità di altri test specialistici di laboratorio. Negli Stati Uniti i laboratori per i test genetici sono CLIA (Clinical Laboratory Improvement Act) approvati per garantire il raggiungimento degli standard di competenza e qualità. Una fonte utile da consultare per diversi test genetici è www.genetests.org.

Il *test del DNA* è comunemente eseguito tramite analisi di mutazione della sequenza del DNA, sebbene si possa dedurre il genotipo anche dallo studio dell'RNA o della proteina (per es., apoproteina E, emoglobina, immunoistochimica). La determinazione di alterazioni della sequenza del DNA si basa in gran parte sull'uso della reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) che consente l'amplificazione e l'analisi rapide del gene di interesse. In più, la PCR rende possibile l'esecuzione dei test genetici su quantità minime di DNA estratto da un'ampia varietà di tessuti d'origine, compresi leucociti, fibroblasti, cellule epiteliali presenti nella saliva o capelli, così come campioni anatomopatologici. Il DNA amplificato può essere analizzato direttamente con il sequenziamento o essere ibridizzato su *chip* o *blot* di DNA per rilevare la presenza di sequenze di DNA normali o mutate. Il sequenziamento diretto del DNA viene sempre più utilizzato per la diagnosi prenatale così come per la determinazione della suscettibilità a patologie ereditarie. È possibile individuare la presenza di alterazioni di grandi dimensioni nel genoma utilizzando la citogenetica, l'ibridazione in situ fluorescente (FISH) o il Southern blotting (vedi Cap. 63).

Il *test delle proteina tronca* (*protein truncation test*, PTT) viene usato per individuare le mutazioni che portano alla terminazione prematura di un polipeptide durante la sintesi proteica. In questo saggio, il DNA complementare (cDNA) isolato viene trascritto e tradotto in vitro e la proteina viene analizzata tramite elettroforesi su gel. Il prodotto genico tronco (mutato) viene subito identificato poiché la sua mobilità elettroforetica differisce da quella della proteina normale. Questo test viene utilizzato più frequentemente per le analisi di geni di grandi dimensioni con significativa eterogeneità genetica, come i geni *DMD*, *APC* e *BRCA*.

Come per tutti i test di laboratorio, vi sono alcuni limiti nell'accuratezza e interpretazione dei test genetici. Oltre agli errori tecnici, talvolta i test sono strutturati per individuare solo le mutazioni più comuni. In questi ca-

si un referto negativo deve contemplare la possibilità che l'individuo sia portatore di una mutazione non individuabile dal test in questione. Inoltre, un risultato negativo non significa che non vi sia una mutazione in qualche altro gene che causa una patologia ereditaria simile.

In aggiunta ai test per patologie ben riconosciute, i test di suscettibilità stanno progressivamente entrando a far parte della comune pratica clinica. Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la scoperta di geni associati a malattia non è stata seguita da studi che abbiano valutato il decorso clinico o l'effetto degli interventi medici. Fino a quando non saranno disponibili tali studi, i test predittivi devono essere utilizzati con grande cautela, solo dopo un'adeguata consulenza genetica e dopo avere ottenuto il consenso informato. Nella maggioranza dei casi, i test genetici andrebbero proposti solo a individui con un'anamnesi personale o familiare fortemente suggestiva, o nel contesto di studi clinici controllati.

I test predittivi si dividono in due categorie. I *test nei soggetti presintomatici* si utilizzano in patologie nelle quali una specifica alterazione genetica è sempre associata allo sviluppo di malattia. I *test di suscettibilità* predicono invece un rischio di malattia inferiore al 100%. Per esempio, il test presintomatico è disponibile per i soggetti a rischio di malattia di Huntington, mentre il test di suscettibilità è indicato per i soggetti a rischio di carcinoma mammario ereditario. È importante notare che per la maggioranza delle malattie multifattoriali a esordio nell'età adulta i test sono puramente predittivi. I test non possono rivelare se, quando o con quale gravità la malattia si presenterà. Per esempio, non tutti i soggetti portatori dell'allele ε4 del gene per l'apolipoproteina E svilupperanno la malattia di Alzheimer e soggetti senza questo marker genetico potranno sviluppare ugualmente la malattia (vedi Cap. 365).

L'analisi molecolare è generalmente più informativa se intrapresa in un familiare sintomatico, visto che l'identificazione di una mutazione può guidare l'analisi dei familiari a rischio (sintomatici o meno). In assenza di ulteriori fattori di rischio familiari o ambientali, gli individui negativi per la mutazione identificata nel familiare affetto possono essere informati che il loro rischio di ricorrenza per quella particolare patologia è pari a quello della popolazione generale. Inoltre, possono essere rassicurati sul fatto che non trasmetteranno la malattia ai loro figli. D'altro canto, si devono informare i familiari asintomatici, risultati positivi alla ricerca della mutazione, che sono a rischio di sviluppare l'alterazione e di trasmetterla ai propri figli.

I medici che forniscono la consulenza e le informazioni che precedono il test devono valutare l'impatto emotivo dei risultati del test sul paziente. I soggetti con segni di stress emotivo dovrebbero essere interrogati circa le loro esigenze psicosociali prima di essere sottoposti al test. In generale non si dovrebbero proporre test genetici in concomitanza di una crisi personale o di una malattia acuta all'interno della famiglia. I pazienti otterranno un maggior beneficio dai risultati del test se sono emotivamente in grado di comprendere ed elaborare le informazioni. Nel preparare le strategie informative è importante valutare le idee preconcette dei pazienti riguardo alla loro personale probabilità di malattia; spesso i pazienti hanno un ingiustificato timore o rifiutano la probabilità di presentare un rischio genetico.

I test genetici possono influenzare il modo in cui i membri di una famiglia si relazionano tra loro, sia negativamente sia positivamente. Di conseguenza, i pazienti che scelgono di sottoporsi a un test genetico devono considerare come i risultati del test potrebbero influenzare i rapporti con i parenti, il partner, il coniuge o gli amici. Nelle famiglie con una mutazione genetica conosciuta i soggetti positivi al test devono tenere presente l'impatto del loro status di portatore sullo stile di vita presente e futuro; i soggetti negativi possono inoltre manifestare il *senso di colpa del "sopravvissuto"*. I membri di una famiglia spesso si differenziano nelle loro risposte emotive e sociali alle medesime informazioni. La consulenza genetica deve inoltre discutere le possibili conseguenze dei risultati del test sulle relazioni con il coniuge o con i figli. I genitori in cui si riscontra una mutazione associata a malattia esprimono spesso notevole ansia e disperazione quando affrontano il problema del rischio per i loro figli.

Quando una malattia si manifesta solo in età adulta i medici si trovano a dover decidere se ai bambini a rischio di malattia debba essere proposta l'esecuzione del test molecolare e, se sì, a che età. Sebbene la questione sia controversa, molte organizzazioni professionali raccomandano che il test per condizioni a esordio in età adulta non venga effettuato sui bambini. Molte di queste condizioni non sono prevenibili e, di conseguenza, tali informazioni possono causare gravi problemi psicologici ai bambini. Inoltre, vi è la preoccupazione che un test eseguito durante l'infanzia violi i diritti del bambino di prendere una decisione informata riguardo al test una volta adulto. D'altro canto, devono essere proposte nell'infanzia i test per quelle malattie che possono manifestarsi precocemente, specialmente quando esistono opzioni terapeutiche. Per esempio, i bambini a rischio di poliposi adenomatosa familiare (*familial adenomatous polyposis*, FAP) associata a mutazioni nel gene *APC* possono sviluppare polipi già nell'adolescenza, che possono progredire in carcinoma invasivo nella terza decade di vita. Allo stesso modo, i bambini a rischio di MEN di tipo 2, causata da mutazioni nel protooncogene *RET*, possono sviluppare un carcinoma midollare della tiroide e l'opportunità di una tiroidectomia profilattica dovrebbe essere discussa con i genitori una volta documentata la presenza di queste mutazioni (vedi Cap. 345).

CONSENSO INFORMATO

Quando si affronta la questione dei test genetici i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a coinvolgere nel processo decisionale anche altri parenti, perché la diagnosi molecolare avrà probabilmente un impatto su tutta la famiglia. Il consenso informato inizia con un'informazione e una consulenza dettagliate (Fig. 64-3). Il paziente deve comprendere appieno i rischi, i benefici e i limiti dell'analisi. Il consenso informato deve includere un documento scritto, redatto in modo chiaro e conciso, in un linguaggio e un formato comprensibile per il paziente, il quale dovrebbe essere informato sull'uso che può fare dei risultati del test. Il consenso informato deve inoltre includere una discussione delle modalità del test. Molti test per le malattie ereditarie consistono in analisi del sangue periferico. Nella maggior parte dei casi i risultati devono essere consegnati solo nelle mani del paziente e in presenza di una persona che lo assista.

Poiché i test molecolari in un individuo asintomatico comportano spesso la previsione di un rischio futuro, il soggetto deve essere aiutato a comprendere tutte le possibili conseguenze a lungo termine, mediche, psicologiche e sociali di questa decisione. Negli Stati Uniti la legislazione su questa materia è ancora in evoluzione ed è importante discutere l'impatto dei risultati dei test sulle possibilità di impiego e sulle coperture assicurative.

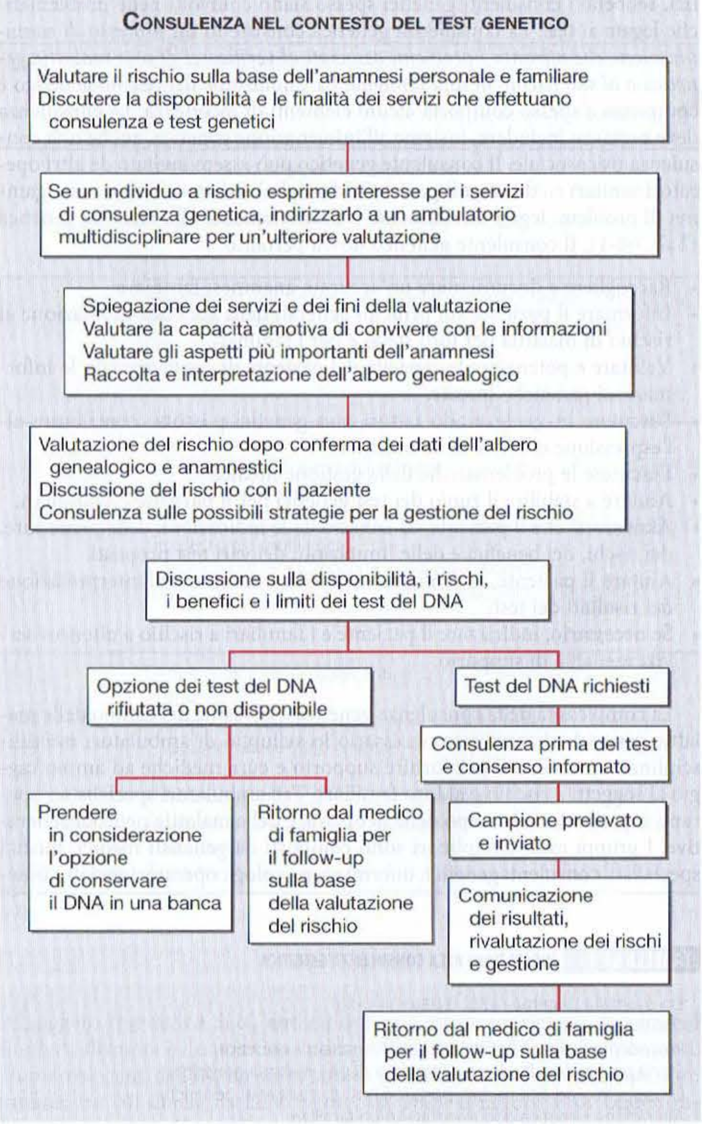


FIGURA 64-3 **Algoritmo per la consulenza genetica** associata a test genetici.

I pazienti devono comprendere che vi sono delle alternative se decidono di non sottoporsi all'analisi molecolare e che sarà possibile effettuare l'analisi in futuro se non si sentono in grado di sottoporvisi subito. Dovrebbe essere proposta l'opzione di conservare il DNA, affinché possa essere utilizzato per futuri test dei membri della famiglia.

FOLLOW-UP ASSISTENZIALE DOPO IL TEST

A seconda della natura della malattia, gli interventi successivi al test possono includere: 1) una prudente sorveglianza e adeguate misure di screening; 2) interventi medici specifici; 3) terapie farmacologiche; 4) controllo dei fattori di rischio ambientali; 5) ricorso a servizi di supporto. Per esempio, alle pazienti con mutazioni di *BRCA1* o *BRCA2* vengono offerti uno screening intensivo e l'opzione di eseguire una mastectomia e un'ovariectomia preventive. Inoltre, tali pazienti possono essere trattate profilatticamente con tamoxifene, o essere arruolate in uno studio preventivo di chemioprevenzione. Di contro, ai pazienti a rischio per malattia di Huntington vengono offerti un follow-up a lungo termine e servizi di supporto quali fisioterapia e terapia occupazionale, servizi sociali e gruppi di supporto, a seconda delle indicazioni. Gli interventi specifici saranno modificati man mano che le conoscenze su queste malattie e sulle funzioni dei prodotti genici coinvolti progrediranno.

Gli individui che risultano negativi al test per una mutazione presente nella famiglia devono essere avvertiti che possono ancora essere a rischio di sviluppare la malattia. Ciò è particolarmente vero per malattie comuni come il diabete, le neoplasie e le coronaropatie. Per esempio, una donna che risulti non portatrice di una mutazione di *BRCA2* precedentemente riscontrata nella sua famiglia deve essere avvertita che deve sottoporsi agli stessi programmi di screening per carcinoma mammario raccomandati per la popolazione generale.

CONSULENZA GENETICA ED EDUCAZIONE ALLA GENETICA

La consulenza genetica deve essere distinta dai test e dagli screening genetici, sebbene i consulenti genetici spesso siano coinvolti nelle problematiche legate ai test. La consulenza genetica consiste in un *processo di comunicazione che affronta i problemi associati al verificarsi di una malattia genetica o al suo rischio in una famiglia*. La valutazione del rischio genetico è complessa e spesso comporta alcuni elementi di incertezza. La consulenza deve pertanto includere, insieme all'informazione genetica, anche una consulenza psicosociale. Il consulente genetico può essere invitato da altri operatori sanitari (o da singoli pazienti o famiglie) a discutere una vasta gamma di problemi legati direttamente o indirettamente alla malattia genetica (Tab. 64-1). Il consulente genetico dovrà pertanto:

- Raccogliere e documentare un'accurata anamnesi familiare.
- Informare il paziente sui principi generali della genetica in relazione al rischio di malattia per loro stessi e per i familiari.
- Valutare e potenziare le capacità del paziente di convivere con le informazioni genetiche fornite.
- Discutere in quale modo fattori non genetici possono contribuire all'espressione effettiva della malattia.
- Discutere le problematiche della gestione medica.
- Aiutare a stabilire il ruolo dei test genetici per il paziente e i familiari.
- Assicurarsi che il paziente sia conscio delle indicazioni, delle procedure, dei rischi, dei benefici e delle limitazioni dei vari test proposti.
- Aiutare il paziente, la famiglia e il medico curante nell'interpretazione dei risultati del test.
- Se necessario, indirizzare il paziente e i familiari a rischio a ulteriori servizi medici e di supporto.

La complessità della consulenza genetica e la vastità del campo delle malattie genetiche hanno reso necessario lo sviluppo di ambulatori multidisciplinari specializzati per fornire supporto e cure mediche ad ampio raggio ai soggetti a rischio e ai loro familiari. Tali ambulatori specialistici operano soprattutto nel campo delle neoplasie e delle malattie neurodegenerative. I gruppi multidisciplinari sono composti da genetisti medici, medici specialisti, consulenti genetici, infermieri, psicologi, operatori sociali e bioeticisti, che lavorano insieme per prendere decisioni difficili in merito alla diagnosi, il trattamento e i test. Tali strutture forniscono ai medici di famiglia supporto e assistenza nel trattamento e follow-up dei pazienti a rischio.

TABELLA 64-1 INDICAZIONI ALLA CONSULENZA GENETICA

Età avanzata materna (>35) o paterna (>50)
Consanguineità
Precedente figlio con difetti congeniti o malattia genetica
Storia personale o familiare suggestiva di una malattia genetica
Gruppi etnici ad alto rischio; portatori noti di mutazioni genetiche
Alterazione genetica documentata in un familiare
Test ecografici o prenatali suggestivi di una malattia genetica

L'approccio alla consulenza genetica ha importanti implicazioni etiche, sociali e finanziarie. Le filosofie riguardanti la consulenza genetica differiscono ampiamente da nazione a nazione e da centro a centro. Nei centri nordamericani, per esempio, la consulenza è di solito offerta in maniera non direttiva, nel cui contesto i pazienti imparano a capire come tradurre la propria situazione in una particolare decisione medica. La consulenza non direttiva è indicata soprattutto quando non vi sono dati che dimostrino un chiaro beneficio associato a un particolare intervento o quando un intervento è considerato sperimentale. Per esempio, tale modalità viene impiegata quando un soggetto deve decidere se sottoporsi al test per la malattia di Huntington (vedi Cap. 365). Al momento non vi è alcun chiaro beneficio in termini di risultati medici per un individuo che si sottoponga al test per questa malattia, dal momento che il decorso clinico non può essere modificato da interventi terapeutici. Tuttavia, il test può avere un importante impatto per queste persone sulla percezione del futuro, le relazioni interpersonali e i piani riproduttivi. La decisione di sottoporsi o meno al test si basa pertanto sui valori e sulle convinzioni dell'individuo. D'altro canto, un approccio più direttivo è appropriato quando una condizione può essere trattata. A una famiglia con FAP devono essere consigliati lo screening per carcinoma del colon e la colectomia profilattica. Il consulente e il medico che segue questa famiglia devono assicurarsi che gli individui a rischio abbiano accesso alle risorse necessarie per seguire queste raccomandazioni.

L'educazione genetica è cruciale affinché un individuo possa prendere una decisione informata riguardo alle opzioni terapeutiche e il trattamento. Sebbene i consulenti genetici rappresentino una fonte importante di informazioni, anche altri medici devono contribuire all'educazione del paziente. I pazienti a rischio di malattia genetica devono comprendere i principi fondamentali della genetica medica e la terminologia attinente alla loro condizione; ciò include il concetto di gene, di trasmissione ereditaria e di rischio di malattia. Un'adeguata conoscenza delle modalità di trasmissione ereditaria permetterà ai pazienti di comprendere il rischio di malattia per loro stessi e i loro familiari. È importante spiegare anche i concetti di penetranza ed espressività. Per la maggior parte delle malattie complesse a esordio nell'età adulta i pazienti asintomatici devono essere avvisati che un risultato positivo al test non si traduce necessariamente nel successivo sviluppo di malattia. Inoltre, il ruolo di fattori non genetici quali l'esposizione ambientale deve essere discusso nel contesto di una malattia multifattoriale e della sua prevenzione. Infine, i pazienti dovrebbero conoscere la storia naturale della malattia e le potenziali opzioni terapeutiche, quali screening, prevenzione e, in alcune circostanze, trattamento farmacologico o chirurgia profilattica.

INTERVENTI TERAPEUTICI BASATI SUL RISCHIO GENETICO DI MALATTIA

Trattamenti specifici sono attualmente disponibili per un crescente numero di malattie genetiche, identificate attraverso screening di popolazione o mediante test diretti (Tab. 64-2). Sebbene le strategie terapeutiche meglio sviluppate siano quelle per le malattie metaboliche ereditarie dell'infanzia, questi principi stanno diffondendosi anche alla diagnosi e alla terapia delle malattie a esordio nell'età adulta. L'emocromatosi ereditaria illustra molti dei problemi suscitati dalla disponibilità di screening genetici per la popolazione adulta. Si tratta di una malattia relativamente comune (approssimativamente 1 ogni 200 individui di origine nordeuropea è omozigote) e le sue complicanze sono potenzialmente prevenibili mediante salassi ripetuti (vedi Cap. 351). L'identificazione del gene *HFE*, le cui mutazioni sono associate a questa sindrome, ha suscitato l'interesse per i test sul DNA per la diagnosi presintomatica della malattia. Tuttavia, almeno un terzo degli individui omozigoti per mutazioni di *HFE* non presenta segni di sovraccarico di ferro. Conseguentemente, in assenza di un'anamnesi familiare positiva, le attuali raccomandazioni consistono nello screening fenotipico per evidenziare un sovraccarico di ferro e, solo successivamente, nell'analisi del DNA. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se in futuro lo screening molecolare potrà essere unito allo screening fenotipico. In contrasto con lo screening di popolazione, è importante fornire consulenza genetica e valutare i familiari qualora in un probando venga posta la diagnosi di emocromatosi. Il test permette al medico di escludere i familiari non a rischio e di iniziare un trattamento (salassi) prima dell'instaurarsi di un danno d'organo.

Le misure preventive non sono limitate alle malattie metaboliche. L'identificazione di forme familiari di sindrome da QT lungo associate ad aritmie ventricolari permette di effettuare test elettrocardiografici precoci e di uti-

TABELLA 64-2 ESEMPI DI TEST GENETICI E DEI POSSIBILI INTERVENTI

Malattia	Ereditarietà	Geni	Interventi
Oncologia			
Carcinoma ereditario del colon non poliposico	AD	*MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2, TGBR2*	Screening endoscopico precoce
Poliposi adenomatosa familiare	AD	*APC*	Screening endoscopici precoci Antinfiammatori non steroidei Colectomia
Carcinoma familiare della mammella e dell'ovaio	AD	*BRCA1, BRCA2*	Antagonisti degli estrogeni Screening precoce mediante ispezione e mammografia Chirurgia profilattica
Melanoma familiare	AD	*CDKN2A*	Evitare la luce UV Screening e biopsie
Sindrome del nevo a cellule basali	AD	*PTCH*	Evitare la luce UV Screening e biopsie
Ematologia			
Fattore V di Leiden	AD	*F5*	Evitare i fattori di rischio per trombosi e i contraccettivi orali
Emofilia A	XL	*F8C*	Somministrazione di fattore VIII
Emofilia B	XL	*F9*	Somministrazione di fattore IX Possibile terapia genetica
Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi	XL	*G6PD*	Evitare farmaci ossidanti
Malattie cardiovascolari			
Miocardiopatia ipertrofica	AD	*MYH7, MYBPC3, TMSA, TNNT2, TPM1*	Screening ecocardiografico Trattamento farmacologico precoce Miomectomia
Sindrome del QT lungo	AD	*KCNQ1, SCN5A, HERG, MiRP1, KCNE1, KCNE2*	Screening elettrocardiografico Trattamento farmacologico precoce Defibrillatori impiantabili
Sindrome di Marfan	AD	*FBN1*	Screening ecocardiografico Profilassi con β-bloccanti
Malattie gastrointestinali			
Febbre mediterranea familiare	AR	*MEFV*	Terapia con colchicina
Emocromatosi	AR	*HFE*	Salassi
Malattie polmonari			
Deficit di α_1-antitripsina	AR	*PI*	Evitare il fumo di sigaretta e agenti tossici ambientali/occupazionali
Ipertensione polmonare primitiva	AD	*BMPR2*	Terapia con vasodilatatori polmonari
Malattie renali			
Rene policistico	AD	*PKHD1, PKHD2*	Prevenzione dell'ipertensione e delle infezioni urinarie Trapianto renale
Diabete insipido nefrogenico	XL, AR	*AVPR2, AQP2*	Idratazione Tiazidici, amiloride
Malattie endocrinologiche			
Diabete insipido ipofisario	AD	*AVP*	Somministrazione di vasopressina
Sindrome MODY	AD	*Vari*	Screening e trattamento del diabete
Ipercalcemia ipocalciurica familiare	AD	*CASR*	Evitare la paratiroidectomia
Sindrome di Kallmann	XL	*KAL*	Terapia ormonale sostitutiva per indurre la pubertà
Sindrome da neoplasie endocrine multiple di tipo 2	AD	*RET*	Tiroidectomia profilattica Screening per feocromocitoma e iperparatidoidismo
Deficit di 21-idrossilasi	AR	*CYP21*	Terapia con glucocorticoidi e mineralcorticoidi
Malattie neurologiche			
Ipertermia maligna	AD	*RYR1*	Evitare gli anestetici scatenanti
Paralisi periodica iperkaliemica	AD	*SCN4A*	Acetazolamide
Adrenoleucodistrofia	XL	*ABCD1*	Possibile il trapianto di midollo per le forme gravi infantili a carico del sistema nervoso centrale
Distrofia muscolare di Duchenne e distrofia di Becker	XL	*DMD*	Glucocorticoidi In futuro possibile trasferimento di mioblasti
Malattia di Parkinson familiare	AD	*SCNA, PARK2*	Amantadina, anticolinergici, levodopa, inibitori della monoamino-ossidasi B
Malattia di Wilson	*AR*	ATP7B	Zinco, trientene

Abbreviazioni: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; XL, X-linked (legata al cromosoma X).

lizzare terapie antiaritmiche, pacemaker e defibrillatori (vedi Cap. 226). I soggetti con miocardiopatia ipertrofica possono essere studiati con ecografie, trattati con β-bloccanti o altri farmaci e istruiti sull'importanza di evitare sforzi intensi e disidratazione (vedi Cap. 231). Allo stesso modo, i pazienti con sindrome di Marfan possono essere trattati con β-bloccanti e sottoposti a monitoraggio per lo sviluppo di aneurismi aortici (vedi Cap. 242). Ai soggetti con deficit di α_1-antitripsina può essere consigliato di evitare il fumo di sigaretta e l'esposizione ad agenti tossici per il fegato e i polmoni. Numerosi geni dell'ospite influenzano la patogenesi di alcune infezioni umane, tra cui quella da HIV (vedi Cap. 182). Il fattore V di Leiden influenza il rischio di trombosi (vedi Cap. 59). Approssimativamente il 3% della popolazione mondiale è eterozigote per questa mutazione. Essa viene

inoltre identificata in almeno il 25% delle donne con trombosi venosa profonda o embolia polmonare ricorrente. Le donne portatrici di questa mutazione dovrebbero perciò evitare i contraccettivi orali ed essere sottoposte a profilassi con eparina dopo interventi chirurgici o traumi.

Il campo della farmacogenomica cerca di identificare geni che alterano il metabolismo dei farmaci o conferiscono suscettibilità a reazioni avverse. La farmacogenomica consente il trattamento farmacologico personalizzato, che determina ottimizzazione, ridotta tossicità e congruenza economica della somministrazione dei farmaci. Tra i vari esempi vi sono l'ipersensibilità alla succinilcolina, il deficit di tiopurina metiltrasferasi (TPMT), l'ipertermia maligna, il deficit di diidropiridina deidrogenasi, le porfirie e il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).

Come detto precedentemente, l'identificazione di geni che aumentano il rischio di specifici tipi di neoplasia sta rapidamente influenzando il trattamento di numerose forme neoplastiche. L'identificazione di famiglie con FAP o HNPCC può indurre a raccomandare screening precoci per neoplasia oppure la chirurgia profilattica (vedi Cap. 87). Principi simili si applicano alle forme di melanoma familiare, carcinoma basocellulare e carcinomi mammarici, ovarici e tiroidei. È da notare, però, che la maggior parte dei tumori possiede numerose lesioni genetiche distinte una volta che la neoplasia acquisisce capacità invasiva e potenziale metastatico (vedi Capp. 79 e 80). Di conseguenza, il principale impatto dei test genetici in queste forme è permettere uno screening clinico più accurato, dal momento che è ancora molto difficile determinare la penetranza, l'espressività e il decorso clinico di queste malattie.

Sebbene si stia solo iniziando a utilizzare la diagnosi genetica di queste e altre malattie nella comune pratica clinica, i test di suscettibilità fanno sperare nella possibilità di interventi più precoci e più mirati, che possano ridurre la morbilità e la mortalità. Il numero di test disponibili è destinato ad aumentare. Un'importante sfida per i medici e gli operatori sanitari consiste nel mantenersi al passo con i progressi della medicina genetica e di potenziare i test in modo ragionato.

BIBLIOGRAFIA

Clayton EW: Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. N Engl J Med 349:562, 2003

Collins FS, Watson JD: Genetic discrimination: Time to act. Science 302:745, 2003

Ensenauer RE: Genetic testing: Practical, ethical, and counseling considerations. Mayo Clin Proc 80:63, 2005

Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—a primer. N Engl J Med 347:1512, 2002

Harper PS: *Practical Genetic Counselling*, 5th ed. Oxford, Butterworth Heinmann, 1998

McCandless SE et al: The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. Am J Hum Genet 74:121, 2004

Wolfberg AJ: Genes on the web—Direct-to-consumer marketing of genetic testing. N Engl J Med 355:543, 2006

65 Terapia genica nella medicina clinica

Katherine A. High

Il trasferimento genico è una nuova area della terapia in cui l'agente attivo non è costituito da una proteina o da una piccola molecola, ma da una sequenza di acido nucleico. Poiché l'introduzione di DNA o RNA nudi in una cellula è un processo inefficiente, la maggior parte dei trasferimenti genici è effettuata utilizzando un vettore o veicolo per il rilascio controllato di geni (*gene delivery*). Questi veicoli sono stati generalmente ingegnerizzati a partire da virus mediante l'eliminazione parziale o totale del genoma virale e la sua sostituzione con il gene terapeutico d'interesse posto sotto il controllo di un promotore appropriato (Tab. 65-1). Le strategie di trasferimento genico possono essere descritte da tre elementi essenziali: 1) il vettore; 2) il gene che deve essere trasferito; 3) la cellula bersaglio specifica in cui il gene viene rilasciato. Le serie di passaggi attraverso i quali il DNA esogeno entra nella cellula ber-

TABELLA 65-1 CARATTERISTICHE DEI VETTORI DI *GENE DELIVERY*

	Vettori virali							
Caratteristiche	**Retrovirale**	**Lentivirale**	**Adenovirale**	**AAV**	***Foamy virus* umano**	**HSV-1**	**SV-40**	**Alfa-virus**
Genoma virale	RNA	RNA	DNA	DNA	RNA	DNA	DNA	RNA
Necessità di divisione cellulare	Sì	Fase G1	No	No	No	No	No	No
Limiti di *packaging* (impacchettamento)	8 kb	8 kb	8-30 kb	5 kb	8. 5 kb	40-150 kb	5 kb	5 kb
Risposte immunitarie al vettore	Scarse	Scarse	Ampie	Scarse	Scarse	Scarse nel virus ricombinante	Scarse	Scarse
Integrazione nel genoma	Sì	Sì	Modesta	Modesta	Sì	No	Modesta	No
Espressione a lungo termine	Sì	Sì	No	Sì	Sì	No	No	No
Principali vantaggi	Trasferimento genico persistente nelle cellule che si dividono	Trasferimento genico persistente nei tessuti trasdotti	Altamente efficiente nel trasdurre diversi tessuti	Stimola una debole risposta infiammatoria, non patologica	Espressione genica persistente sia nelle cellule che si dividono sia in quelle che non si dividono	Grande capacità di *packaging* con trasferimento genico persistente	Ampio spettro di cellule ospiti; assenza di immunogenicità	Limitate risposte immunitarie al vettore
Principali svantaggi	Rischio teorico di mutagenesi per inserzione (verificatasi in tre casi)	In alcuni casi potrebbe indurre oncogenesi	Il capside virale stimola forti risposte immunitarie	Limitata capacità di *packaging*	Necessita di un sistema stabile di *packaging*	Citotossicità residua con specificità neuronale	Limitata capacità di *packaging*	Espressione transiente dei geni trasdotti

saglio e inizia a essere espresso è descritta come *trasduzione*. Il trasferimento genico può svolgersi *in vivo*, quando il vettore è iniettato direttamente nel paziente o, nel caso di cellule ematopoietiche e di altre cellule bersaglio, *ex vivo*, attraverso l'espianto delle cellule bersaglio dal paziente, seguito dal reinserimento delle cellule autologhe modificate dopo l'esecuzione del trasferimento genico in laboratorio. Quest'ultimo approccio offre l'opportunità di integrare le tecniche di trasferimento genico con le terapie cellulari (Cap. 67).

La tecnologia del trasferimento genico è ancora in fase di sviluppo e i protocolli sono sperimentali. La terapia genica è una delle modalità terapeutiche più complesse tentate finora e ogni nuova patologia pone un problema terapeutico per il quale si devono definire dosaggio, sicurezza ed efficacia. Ciononostante, la terapia genica rimane uno dei concetti più forti della medicina molecolare moderna ed è potenzialmente in grado di affrontare una molteplicità di patologie per le quali attualmente non esistono cure o, in certi casi, terapie adeguate. Più di 5000 soggetti hanno partecipato a studi sul trasferimento genico e solo in rari casi si sono manifestati effetti collaterali gravi. Attualmente si stanno sviluppando terapie geniche per un ampio spettro di patologie (Fig. 65-1).

TRASFERIMENTO GENICO PER LA CURA DELLE MALATTIE GENETICHE

Le strategie di trasferimento genico per le malattie genetiche comprendono generalmente terapie di aggiunta del gene. Questo approccio comprende più comunemente il trasferimento del gene mancante a una cellula bersaglio rilevante dal punto di vista fisiologico. Tuttavia, sono possibili altre strategie, che comprendono la fornitura di un gene che raggiunge un effetto biologico simile attraverso un percorso alternativo (per es., il fattore VIIa per l'emofilia A); la fornitura di un oligonucleotide antisenso per eliminare mediante *splicing* un esone mutato, se la sua sequenza non è cruciale per la funzione della proteina (come è stato fatto per il gene della distrofina nella distrofia muscolare di Duchenne); o la repressione (*down regulation*) di una risposta dannosa attraverso un siRNA (*small interfering* RNA). Vengono utilizzate due diverse strategie per ottenere l'espressione genica a lungo termine: una è quella di trasdurre cellule staminali con un vettore di integrazione, in modo che tutta la progenie di cellule sia portatrice del gene esogeno; l'altra consiste nel trasdurre cellule a lunga vita, come le cellule muscolari scheletriche o le cellule nervose. Nel caso di cellule a lunga vita,

	Vettori non virali			
Caratteristiche	**Trasposone/sistema della trasposasi**	**Liposomi**	**DNA nudo**	**Integrasi sito-specifica**
Genoma virale	N/D	N/A	N/A	N/A
Necessità di divisione cellulare	No	No	No	No
Limiti di *packaging* (impacchettamento)	Non determinati, probabilmente ampi	Non determinati, probabilmente ampi	Non determinati, probabilmente ampi	Non determinati, probabilmente ampi
Risposte immunitarie al vettore	No	No	No	No
Integrazione del genoma	Sì	No	No	Sì
Espressione a lungo termine	Sì	No	No	Non determinata
Principali vantaggi	Transfezione di molti tipi cellulari con espressione genica a lungo termine	Transfezione di molti tipi cellulari. Capacità di contenere lunghe sequenze di DNA	Trasferimento genico efficiente; immunogenicità limitata	Sito di integrazione specifico
Principali svantaggi	In fase di sviluppo preliminare	Costosi da produrre	Espressione transiente e a bassi livelli	In fase di sviluppo preliminare

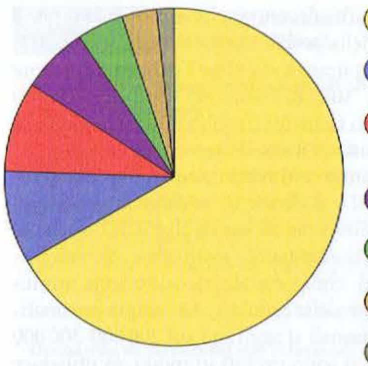


FIGURA 65-1 Indicazioni relative per gli studi clinici sulla terapia genica. Il grafico suddivide gli studi clinici sul trasferimento genico in base alla classificazione delle patologie. La maggior parte degli studi è stata rivolta al cancro, seguito dalle malattie monogeniche e dalle malattie cardiovascolari. (Da J Gene Med. New Yersey, Wiley, 2006; riproduzione autorizzata.)

l'integrazione nel genoma della cellula bersaglio non è necessaria, purché il DNA esogeno possa stabilizzarsi in una forma episomale.

Malattie da immunodeficienza: dimostrazione di principio I primi tentativi di effettuare la terapia genica in cellule staminali ematopoietiche (*hematopoietic stem cells*, HSC) sono stati ostacolati dalla relativamente bassa efficienza di trasduzione dei vettori retrovirali, che richiedono per la propria integrazione cellule bersaglio che si dividono. Poiché le HSC normalmente sono quiescenti, rappresentano un arduo bersaglio della trasduzione. Tuttavia, l'identificazione di citochine che inducono la divisione cellulare senza promuovere il differenziamento delle cellule staminali, insieme ai miglioramenti tecnici nell'isolamento e nella trasduzione delle HSC, ha portato a modesti, anche se reali, miglioramenti nell'efficienza della trasduzione.

Il primo effetto terapeutico convincente ottenuto con il trasferimento genico si è avuto per la malattia da immunodeficienza grave combinata legata al cromosoma X (*X-linked severe combined immunodeficiency disease*, SCID) conseguente a mutazioni del gene *IL2RG* codificante per la subunità γc di un recettore delle citochine necessario per il normale sviluppo delle cellule T e *natural killer* (NK) (Cap. 310). I bambini affetti da questa malattia manifestano nei primi mesi di vita infezioni ricorrenti e/o difficoltà di accrescimento. Riguardo a questa malattia è stato riconosciuto che le cellule trasdotte, anche se presenti in quantità ridotta, hanno un vantaggio proliferativo rispetto alle cellule non trasdotte che non possiedono i recettori per le citochine necessari per lo sviluppo e la maturazione dei linfociti. Nella maggior parte dei bambini trattati si verificano la ricostituzione completa del sistema immunitario, compresa la documentata risposta alle vaccinazioni classiche dell'infanzia, l'eliminazione delle infezioni e un notevole aumento della crescita. Tuttavia, in due bambini trattati si è sviluppata in due casi una sindrome simile a una leucemia linfatica acuta delle cellule T, con splenomegalia, conta dei globuli bianchi aumentata e comparsa di un singolo clone di cellule T. In questi bambini il vettore retrovirale si era integrato all'interno di un gene, *LMO-2* (*LIM only-2*), che codifica per un componente di un complesso di fattori trascrizionali coinvolti nello sviluppo del sistema emopoietico. Si ritiene che l'inserzione delle lunghe ripetizioni terminali del vettore abbia incrementato l'espressione di *LMO-2*.

Gli studi sulla SCID sono stati uno spartiacque nell'evoluzione della terapia genica e hanno definitivamente dimostrato che la terapia genica è in grado di curare questa malattia. Alla fine, dei 16 bambini trattati in questi studi, 15 hanno ottenuto la correzione del deficit immunitario. In 3 di questi si è sviluppata in seguito un malattia simile alla leucemia, ma 12 sono vivi e liberi da complicanze a distanza di 7 anni dal trattamento iniziale. Questi studi hanno anche dimostrato che la mutagenesi per inserzione responsabile di neoplasie era più che una possibilità ipotetica. Come risultato dell'esperienza maturata in questi studi, tutti i protocolli che utilizzano vettori

che si integrano in cellule ematopoietiche devono includere un piano per il monitoraggio dei siti di inserzione e della proliferazione clonale. Tra le strategie adottate per superare questa complicanza vi è stato l'utilizzo nel vettore di una "cassetta" contenente un gene "suicida", in modo che i cloni erranti possano essere eliminati velocemente, o elementi "insulator", che possono limitare l'attivazione dei geni che circondano il sito d'inserzione.

Un successo più netto è stato raggiunto attraverso uno studio sulla terapia genica per un'altra forma di SCID, il deficit di adenosina deaminasi (ADA) (Cap. 310). La ADA-SCID è clinicamente simile alla SCID, anche se può essere curata mediante una terapia enzimatica sostitutiva con una forma peghilata dell'enzima (PEG-ADA), che porta alla ricostituzione immunitaria ma non sempre a normali conte delle cellule T. La terapia enzimatica sostitutiva è però costosa (i costi annuali si aggirano sui 200 000-300 000 dollari). I protocolli di terapia genica si sono evoluti in modo da utilizzare le HSC piuttosto che le cellule T come bersaglio della trasduzione; inoltre, essi prevedono l'interruzione della somministrazione di PEG-ADA durante l'infusione del vettore, in modo che le cellule trasdotte abbiano un vantaggio proliferativo su quelle non trasdotte, e l'utilizzo di un regime di debole condizionamento per facilitare l'impianto delle cellule trasdotte. Non ci sono state complicanze nei sei bambini trattati con questo protocollo, con un follow-up medio superiore a 4 anni. Sulla base dei dati attuali, l'efficienza del trasferimento genico nell'ADA-SCID è convincente, ma sono necessari follow-up a lungo temine per stabilire se l'approccio è sufficientemente sicuro da essere applicato di routine come alternativa alla terapia con PEG-ADA.

Altre patologie probabilmente adatte per essere trattate con la trasduzione di HSC comprendono la sindrome di Wiskott-Aldrich (per la quale sono in corso studi), la malattia granulomatosa cronica, l'anemia falciforme e la talassemia.

Espressione a lungo termine nelle malattie genetiche: trasferimento genico in vivo con vettori ricombinanti da virus adeno-associati (AAV) I vettori ricombinanti AAV sono emersi con prospettive di interesse come veicoli di *gene delivery* per le malattie genetiche. Ingegnerizzati a partire da un piccolo virus a DNA con un difetto della replicazione, essi sono privi di sequenze virali codificanti e stimolano una risposta immunitaria molto debole negli animali da esperimento. Sono in grado di trasdurre cellule bersaglio che non si dividono e il DNA esogeno viene inizialmente stabilizzato in forma episomale, riducendo in questo modo i rischi associati alla mutagenesi per inserzione. Poiché il vettore ha un tropismo per alcuni tipi di cellule a lunga vita, come le fibrocellule muscolari scheletriche, le cellule nervose centrali e gli epatociti, l'espressione a lungo termine può essere ottenuta anche senza integrazione.

Sono attualmente in corso studi clinici che utilizzano vettori ricombinanti AAV per le distrofie muscolari, il deficit di α_1-antitripsina, il deficit di lipoproteinlipasi, l'emofilia B e una forma di cecità congenita detta amaurosi congenita di Leber. L'emofilia è considerata spesso un modello promettente di patologia adatta al trasferimento genico, poiché il prodotto genico non richiede una regolazione puntuale dell'espressione e i fattori della coagulazione biologicamente attivi possono essere sintetizzati in molteplici tipi tessutali, permettendo la libera scelta del tessuto bersaglio. Inoltre, l'aumento del fattore circolante da livelli inferiori all'1% (osservati in soggetti gravemente affetti) a livelli che possono raggiungere il 5% migliora fortemente il fenotipo della malattia. Studi preclinici con vettori ricombinanti AAV infusi nel muscolo scheletrico o nel fegato hanno avuto come risultato l'espressione a lungo termine (superiore a 5 anni) del fattore VIII o del fattore IX nel modello di cane emofilico. La somministrazione nel muscolo scheletrico di un vettore AAV con espressione del fattore IX in pazienti con emofilia è risultata sicura e ha portato all'espressione a lungo temine del vettore stesso, misurato con la biopsia muscolare, mentre i livelli di fattore circolante non sono mai aumentati al di sopra dell'1% per periodi prolungati ed è stato necessario un gran numero di iniezioni intramuscolari (più di 80-100) per accedere a una grossa massa muscolare. La liberazione intravasale del vettore è stato utilizzata per accedere ad aree estese del muscolo scheletrico in modelli animali di emofilia e verrà probabilmente testata nei prossimi studi. La somministrazione di un vettore AAV esprimente il fattore IX nel fegato di soggetti umani con emofilia si è risolta con il raggiungimento di livelli circolanti terapeutici alla più alta dose testata, ma l'espressione del fattore IX si è mantenuta su questi livelli (>5%) solo per 6-10 settimane, prima di scendere al livello basale (<1%). Una risposta al capside virale presente nell'uomo ma non in altre specie animali (che non sono ospiti naturali del virus), mediata dalla memoria delle cellule T, può rappresentare un fattore che contribuisce a determinare la perdita di espressione. La stimolazione della risposta della memoria delle cellule T sembra essere comunque tessuto-specifica ed è possibile che l'introduzione del vettore in sedi "immuno-privilegiate", come il sistema nervoso centrale (per es., nella malattia di Parkinson) o la retina, permetterà di evitare questa complicanza.

L'amaurosi congenita di Leber (*Leber's congenital amaurosis*, LCA) è una malattia retinica degenerativa caratterizzata da grave cecità a esordio precoce. Questa malattia, attualmente incurabile, è causata da mutazioni in molti geni differenti; circa il 15% dei casi di LCA sono dovuti a una mutazione in un gene, *RPE65*, che codifica per una proteina dell'epitelio pigmentato della retina. Nei cani portatori di una mutazione nulla di *RPE65*, la vista è stata ripristinata dopo iniezione subretinica di un vettore AAV che esprime *RPE65*. L'espressione di questo transgene sembra essere stabile e i primi animali trattati già da più di 5 anni continuano a manifestare evidenza elettrofisiologica e comportamentale di funzionalità visiva. Come nel caso della SCID, il trasferimento genico deve verificarsi in una fase relativamente precoce della vita per ottenere la correzione della malattia genetica, anche se i limiti precisi imposti dall'età necessitano di un riscontro clinico. Gli studi con AAV-RPE65 sono stati ora approvati sia negli Stati Uniti sia in Gran Bretagna. Altre malattie retiniche degenerative ereditarie si prestano alla correzione tramite trasferimento genico, tra cui alcune complesse malattie acquisite, come la degenerazione maculare legata all'età, che colpisce diversi milioni di persone in tutto il mondo. La neovascolarizzazione che si verifica nella degenerazione maculare legata all'età può essere inibita dall'espressione di inibitori del fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), come l'angiostatina, o attraverso l'uso di un *knockdown* del VEGF mediato da RNAi (RNA *interference*). Sono in corso studi in fase iniziale che utilizzano siRNA contro l'RNA di VEGF, che richiedono però iniezioni intravitreali ripetute di siRNA; un approccio mediato da un vettore AAV potrebbe consentire il *knockdown* a lungo termine del VEGF.

TERAPIA GENICA PER IL CANCRO

La maggior parte dell'esperienza clinica relativa al trasferimento genico ha riguardato individui affetti da neoplasie (Fig. 65-1). Come regola generale, una caratteristica che distingue le terapie geniche dalle terapie antitumorali convenzionali consiste nel fatto che le prime sono meno tossiche, in certi casi perché somministrate localmente (per es., iniezioni intratumorali), in altri casi perché dirette in modo specifico contro le componenti tumorali (immunoterapie, approcci antiangiogenici).

Le terapie geniche del cancro si possono suddividere in approcci locali e sistemici (Tab. 65-2). Alcuni studi iniziali sulla terapia genica del cancro si erano concentrati sul rilascio locale di un profarmaco o di un gene "suicida" che avrebbe aumentato la sensibilità delle cellule tumorali ai farmaci citotossici. Una strategia usata frequentemente è stata l'iniezione intratumorale di un vettore adenovirale che esprime il gene della timidina chinasi (*TK*). Le cellule che ricevono ed esprimono il gene *TK* possono venire uccise dopo somministrazione di ganciclovir, che viene fosforilato dal gene *TK* con formazione di un nucleoside tossico. Poiché è necessaria la divisione cellulare affinché il nucleoside tossico colpisca la vitalità cellulare, questa strategia fu usata inizialmente per i tumori cerebrali aggressivi (glioblastomi multiformi), in cui venivano colpite le cellule tumorali proliferanti, ma non i neuroni normali che non si dividono (cellule perenni). Più recentemente questo approccio è stato preso in considerazione per i tumori localmente recidivanti della prostata, della mammella e del colon, tra gli altri.

Un altro approccio locale utilizza l'espressione mediata da un vettore adenovirale dell'oncosoppressore p53, che risulta mutato in un'ampia varietà di tumori. Questa strategia ha mostrato risposte totali e parziali nel carcinoma squamocellulare della testa e del collo, nel cancro dell'esofago e nel carcinoma non a piccole cellule del polmone, dopo iniezione intratumorale diretta del vettore. La frequenza di risposte positive (circa il 15%) è paragonabile a quelle di altri agenti singoli. Anche l'uso di virus oncolitici che si replicano in maniera selettiva nelle cellule tumorali ma non nelle cellule normali si è mostrato promettente nel carcinoma squamocellulare della testa e del collo e in altri tumori solidi. Questo approccio si basa sull'osservazione che la delezione di certi geni virali abolisce la loro capacità di replicarsi nelle cellule normali, ma non nelle cellule tumorali. Un vantaggio di questa strategia è che il vettore in fase di replicazione può proliferare e diffondersi all'interno del tumore, facilitando alla fine la sua eliminazione. Tuttavia, limitazioni fisiche alla diffusione virale, tra cui sono incluse la fibrosi, la presenza di cellule normali contigue a cellule tumorali, le membrane basali e aree necrotiche all'in-

TABELLA 65-2 STRATEGIE DI TERAPIA GENICA NEL CANCRO

Approcci locali/regionali
Gene suicida/profarmaco
Gene oncosoppressore
Virus oncolitico
Risposta sistemica
Chemioprotezione
Immunomodulazione
Antiangiogenesi

terno del tumore, possono ridurre l'efficacia clinica. I virus oncolitici sono permessi e disponibili in alcuni Paesi, ma non negli Stati Uniti.

Poiché la causa di mortalità, per la maggior parte dei tumori, è costituita dalla malattia metastatica piuttosto che dalla crescita incontrollata del tumore primitivo, c'è stato un notevole interesse nello sviluppo di approcci sistemici di terapia genica. Una strategia è stata quella di favorire un riconoscimento più efficiente delle cellule tumorali da parte del sistema immunitario. Gli approcci hanno compreso la trasduzione delle cellule tumorali con geni immunostimolanti che codificano per citochine, chemochine o molecole costimolatrici. Risposte cliniche prolungate hanno dato prova di come le cellule trasdotte possano funzionare come un vaccino. In un approccio correlato, i linfociti del paziente sono stati trasdotti con geni codificanti per una molecola simile al recettore delle cellule T, con un dominio di legame a un antigene tumorale fuso con un dominio di segnalazione intracellulare, per consentire l'attivazione delle cellule T, trasformando di conseguenza i linfociti normali in cellule in grado di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche. Un terzo approccio di immunoterapia si basa sulla manipolazione *ex vivo* di cellule dendritiche per aumentare la presentazione degli antigeni tumorali. Questi approcci immunologici possono avere particolare valore nel trattamento della malattia residua minima dopo altre terapie antitumorali.

Sono state anche sviluppate strategie di trasferimento genico per inibire l'angiogenesi tumorale. Esse comprendono l'espressione costitutiva di inibitori dell'angiogenesi come l'angiostatina e l'endostatina, l'uso di siRNA per abbassare i livelli di VEGF o dei recettori del VEGF, e approcci combinati in cui cellule T autologhe vengono modificate geneticamente in modo da riconoscere antigeni specifici del sistema vascolare del tumore. Questi studi sono ancora nella prima fase di sperimentazione.

Un altro nuovo approccio sistemico è l'utilizzo del trasferimento genico per proteggere le cellule normali dalla tossicità della chemioterapia. In questo ambito, l'approccio studiato in modo più approfondito è stato quello della trasduzione di cellule ematopoietiche con geni codificanti per proteine che conferiscono resistenza agli agenti chemioterapici, tra cui il gene della resistenza farmacologica multipla *MDR1* e il gene codificante per la O^6-metilguanina DNA metiltransferasi (*MGMT*). La trasduzione ex vivo di cellule ematopoietiche, seguita dal trapianto autologo, viene indagata come strategia per consentire la somministrazione di chemioterapia a dosi di maggiori di quelle che altrimenti non sarebbero tollerate.

TERAPIA GENICA PER LE MALATTIE VASCOLARI

La terza categoria principale di malattie a cui si rivolgono gli studi sul trasferimento genico è rappresentata dalle malattie cardiovascolari. L'esperienza più vasta si è avuta negli studi progettati per aumentare il flusso sanguigno o verso i muscoli scheletrici (ischemia cronica critica degli arti inferiori) o verso il muscolo cardiaco (angina/ischemia del miocardio). Le opzioni per il trattamento iniziale di entrambi questi gruppi di patologie comprendono la rivascolarizzazione meccanica o la terapia medica, ma c'è un sottogruppo di pazienti che non sono candidabili a questi approcci o per i quali essi si rivelano fallimentari. Questi pazienti hanno costituito le prime coorti per valutare la capacità, attraverso il trasferimento genico, di realizzare un'angiogenesi terapeutica. Il principale transgene usato è stato il VEGF, di grande interesse per la sua specificità nei confronti delle cellule endoteliali; altri transgeni usati sono stati il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) e la subunità α del fattore 1 inducibile dall'ipossia (*hypoxia-inducible factor 1, α subunit*, HIF-1α). Il disegno della maggior parte di questi studi comprendeva l'iniezione intramuscolare (o miocardica) diretta o di un plasmide o di un vettore adenovirale esprimente il transgene. Entrambi questi vettori hanno come risultato plausibile soltanto l'espressione a breve termine del VEGF. Questa strategia può comunque essere adeguata, poiché non c'è necessità di un'espressione costante del transgene, una volta che si sono formati i nuovi vasi sanguigni. L'iniezione diretta favorisce l'espressione locale, che dovrebbe aiutare a evitare effetti sistemici come la neovascolarizzazione retinica o la formazione di nuovi vasi in un tumore in fase iniziale. I primi studi sull'iniezione del VEGF veicolato da un vettore adenovirale o plasmidico hanno portato a un miglioramento, rispetto ai valori iniziali dello studio, della frequenza di claudicatio/angina o della quantità di nitroglicerina utilizzata. La progettazione di studi che comprendono gruppi di controllo trattati con placebo ed *endpoint* più oggettivi (durata dell'esercizio a 3 o 6 mesi, esami della perfusione cardiaca a riposo e sotto stress e cinetica regionale delle pareti cardiache determinata mediante mappaggio elettroanatomico non fluoroscopico) continua a indicare un effetto benefico del trasferimento genico, anche se conclusioni definitive richiederanno studi più ampi. Aree di ricerca continua comprendono la scelta del vettore ottimale (adenovirale piuttosto che plasmidico), il transgene ottimale (VEGF, HIF-1α, FGF eccetera), il metodo ottimale di rilascio nelle indicazioni cardiache (intracoronarico piuttosto che direttamente nel miocardio), *endpoint* oggettivi ideali e

TABELLA 65-3 RACCOLTA DELL'ANAMNESI IN SOGGETTI CHE HANNO PARTECIPATO A STUDI SUL TRASFERIMENTO GENICO

Elementi dell'anamnesi di soggetti che hanno partecipato a studi sul trasferimento genico
Che vettore è stato somministrato? È prevalentemente di integrazione [retrovirale, lentivirale, herpesvirus (latenza e riattivazione)] o non di integrazione (plasmidico, adenovirale, AAV)?
Qual era la via di somministrazione del vettore?
Qual era il tessuto bersaglio?
Quale gene è stato trasferito? Un gene legato a una patologia? Un gene marcatore?
Si sono verificati effetti indesiderati dopo il trasferimento genico?
Domande di screening nel follow-up a lungo termine di soggetti che hanno partecipato a studi sul trasferimento genico[a]
È stata diagnosticata una nuova neoplasia maligna?
È stata diagnosticata una nuova patologia neurologica/oftalmologica o si è verificato l'aggravamento di una malattia preesistente?
È stata diagnosticata una nuova patologia autoimmune o reumatologica?
È stata diagnosticata una nuova patologia ematologica?

[a] I fattori che influenzano il rischio a lungo termine comprendono l'integrazione del vettore nel genoma, la persistenza del vettore senza integrazione ed effetti transgene-specifici.

l'interrogativo riguardante l'incremento o no dell'effetto terapeutico in seguito alla concomitante somministrazione con il vettore di citochine per mobilizzare le cellule progenitrici endoteliali.

ALTRE PATOLOGIE

Il potere e la versatilità degli approcci di trasferimento genico sono tali che ci sono solo poche patologie gravi per cui non siano attualmente in fase di sviluppo terapie di trasferimento genico. Oltre a quelle già discusse, altre aree di interesse includono terapie geniche per l'HIV e per le malattie neurodegenerative. Queste ultime comprendono studi in pazienti con il morbo di Parkinson, in cui vettori AAV che esprimono gli enzimi richiesti per l'aumento della produzione di dopamina, o del neurotrasmettitore inibitorio acido γ-aminobutirrico, sono stati introdotti in aree affette del cervello (striato, nucleo subtalamico) tramite neurochirurgia stereotassica. Nella malattia di Alzheimer un approccio *ex vivo* in cui fibroblasti autologhi vengono trasdotti con un vettore retrovirale che esprime il fattore di crescita delle cellule nervose per poi essere reimpiantati nel prosencefalo basale ha rallentato la velocità del declino cognitivo dei pazienti in un piccolo studio di fase I.

CONSIDERAZIONI RIASSUNTIVE

Lo sviluppo di nuove categorie di farmaci richiede tipicamente dai 20 ai 30 anni; un esempio recente è rappresentato dagli anticorpi monoclonali e dalle proteine ricombinanti. La terapia genica, entrata nella fase di sperimentazione clinica nei primi anni'90, è ancora in corso di sviluppo ed è probabile che nel corso del XXI secolo diventerà sempre più importante come strumento terapeutico. Un interrogativo centrale da affrontare riguarda la sicurezza a lungo termine del trasferimento genico ed è per tale motivo che le autorità di tutela hanno stabilito un follow-up di 15 anni per i soggetti che vengono arruolati negli studi sulla terapia genica. (Tab. 65-3). La ricaduta dei benefici terapeutici del Progetto Genoma Umano e di nuove scoperte come l'RNAi dipenderà dal progresso continuo delle tecnologie di trasferimento genico.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare Valder Arruda, MD, PhD, per la sua revisione del manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

HACEIN-BEY-ABINA S et al: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-XI. Science 302:415, 2003

LIN E, NEMUNAITIS J: Oncolytic viral therapies. Cancer Gene Ther 11:643, 2004

MANNO CS et al: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. Nat Med 12:342, 2006

SADELAIN M et al: Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. Nat Rev Cancer 3:35, 2003

SHAH PB, LOSORDO DW: Non-viral vectors for gene therapy: Clinical trials in cardiovascular disease. Adv Genet 54:339, 2005

SKARLATOS SI: New programs for gene- and cell-based therapies at NHLBI. Clin Pharmacol Ther 82:334, 2007

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. J Gene Med, New Jersey, Wiley, 2006 *www.abedia.com/wiley/indications.php*

66 Biologia delle cellule staminali

Minoru S. H. Ko

La biologia delle cellule staminali è un campo relativamente nuovo che esplora le caratteristiche e le possibili applicazioni cliniche di diversi tipi di cellule pluripotenti che fungono da progenitori per tipi cellulari più differenziati. Oltre alle possibili applicazioni terapeutiche (Cap. 67), le cellule staminali ottenute dai pazienti possono essere utilizzate anche come modelli di malattia o come mezzi utili per valutare l'efficacia dei farmaci.

IDENTIFICAZIONE, ISOLAMENTO E DERIVAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI

Cellule staminali residenti La definizione di cellula staminale è ancor oggi elusiva. Inizialmente le cellule staminali erano state definite come cellule *non specificate* o *non differenziate* che rappresentano una fonte per il rinnovamento della pelle, dell'intestino e delle cellule del sangue nel corso della vita dell'individuo. Queste *cellule staminali residenti* sono oggi identificate in diversi organi, quali l'epitelio della pelle e dell'apparato digerente, il midollo osseo, i vasi sanguigni, il cervello, i muscoli scheletrici, il fegato, il testicolo e il pancreas, grazie alla loro localizzazione specifica, alla morfologia e ai loro marcatori biochimici.

Cellule staminali isolate L'identificazione inequivocabile delle cellule staminali richiede la loro separazione e purificazione, solitamente in base alla combinazione di specifici marcatori di superficie cellulare. Le *cellule staminali isolate*, per esempio le cellule staminali ematopoietiche (*hematopoietic stem cells*, HS o HSC), possono essere studiate in modo approfondito e utilizzate per applicazioni cliniche, come il trapianto di midollo osseo (Cap. 68). Tuttavia, la mancanza di specifici marcatori di superficie cellulare per altri tipi di cellule staminali ne ha reso difficile l'isolamento in quantità elevate. Questa sfida è stata affrontata in parte mediante modelli animali attraverso la marcatura di specifici tipi cellulari con la proteina fluorescente verde (*green fluorescence protein*, GFP) la cui sintesi è innescata da promotori cellula-specifici. In alternativa, cellule staminali presunte sono state isolate da una serie di tessuti come popolazione "collaterale" (*side population*, SP) usando la separazione delle cellule mediante FACS (*fluorescence-activated cell sorting*) dopo colorazione con Hoechst 33342. Tuttavia il fenotipo SP dovrebbe essere usato con cautela perché potrebbe non corrispondere a quello delle cellule staminali.

Cellule staminali in coltura Sarebbe auspicabile coltivare ed espandere le cellule staminali in vitro in modo da ottenerne una quantità sufficiente per l'analisi e il potenziale uso terapeutico. Nonostante la propagazione in vitro sia stata uno degli ostacoli principali posti alla biologia delle cellule staminali, il numero e i tipi di *cellule staminali* che possono essere mantenuti in *coltura* sono progressivamente aumentati (Tab. 66-1). Le cellule staminali in coltura derivanti da cellule staminali residenti spesso vengono chiamate *cellule staminali adulte* per indicare la loro derivazione dall'individuo adulto e per distinguerle dalle *cellule staminali embrionali* (*embryonic stem cells*, ES o ESC) e dalle *cellule germinali embrionali* (*embryonic germ cells*, EG o EGC). Tuttavia, considerando la presenza di cellule staminali tessuto-specifiche di origine embrionale, come le cellule staminali del trofoblasto (*trophoblast stem*, TS o TSC), e il possibile ottenimento di cellule simili dall'embrione o dal feto, per es., le cellule staminali neuronali (*neural stem cells*, NS o NSC), è più appropriato usare il termine di *cellule staminali tessutali*.

La possibilità di ottenere con successo cellule staminali in coltura (sia embrionali sia tessutali) richiede spesso l'identificazione dei fattori di crescita e delle condizioni di coltura necessarie per la riproduzione del microambiente o *nicchia* delle cellule staminali residenti. Per esempio, l'ottenimento delle cellule TS di topo, una volta ritenuto impossibile, è divenuto possibile grazie all'uso di FGF4, un ligando noto per essere espresso in vivo dalle cellule adiacenti al trofoblasto in via di sviluppo. Perciò può divenire possibile coltivare altre cellule staminali residenti (per es., le cellule staminali intestinali) o cellule staminali isolate (per es., le cellule HS) studiando i fattori che fanno parte della loro nicchia abituale.

AUTORINNOVAMENTO E PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI

Divisione cellulare simmetrica e asimmetrica La definizione generalmente più accettata di cellula staminale è quella di una cellula dotata della capacità unica di produrre cellule figlie identiche (*autorinnovamento*) e di generare tipi cellulari specializzati (*potenza*). L'autorinnovamento può essere realizzato in due modi. La *divisione cellulare asimmetrica* produce una cellula figlia identica alla cellula parentale e una cellula figlia diversa che rappresenta il progenitore della cellula differenziata. La divisione cellulare asimmetrica non aumenta il numero di cellule staminali. La *divisione cellulare simmetrica* genera due cellule figlie identiche. Per proliferare in vitro le cellule staminali devono dividersi in maniera simmetrica. L'autorinnovamento da solo non basta a definire le cellule staminali, poiché ogni linea cellulare stabilizzata, come quella delle cellule HeLa o delle cellule NIH3T3, prolifera attraverso divisioni simmetriche.

Espansione illimitata in vitro Le cellule staminali residenti sono spesso quiescenti e si dividono raramente. Tuttavia, quando le cellule staminali vengono coltivate con successo in vitro, spesso acquisiscono la capacità di dividersi in modo continuo e di proliferare oltre il normale numero limite di passaggi tipici di una linea cellulare primaria in coltura (evento talvolta definito con il termine di *immortalizzazione*). Queste caratteristiche si osservano principalmente nelle cellule ES, ma sono state dimostrate anche per le cellule NS, MS (staminali mesenchimali), MAPC (multipotenti ottenute dall'adulto), maGSC (staminali germinali multipotenti ottenute dall'adulto) e USSC (staminali somatiche prive di restrizioni ottenute dal neonato), con il conseguente incremento delle potenzialità di utilizzo di queste cellule a scopo terapeutico (Tab. 66-1).

Stabilità del genotipo e del fenotipo La capacità di proliferare attivamente è associata al potenziale accumulo di anomalie cromosomiche e di mutazioni. Le cellule ES di topo sono state ampiamente usate per generare animali *gene-targeted* e si sa che esse mantengono il loro cariotipo euploide e l'integrità del genoma. Viceversa, le cellule ES umane sembrano essere più suscettibili alle mutazioni dopo colture a lungo termine. Un altro limite è la possibile formazione di tumori dopo il trapianto di cellule staminali in fase attiva di divisione. Le cellule ES di topo possono dare origine a teratomi se iniettate in animali immunosoppressi.

POTENZA E DIFFERENZIAMENTO DELLE CELLULE STAMINALI

Potenza di sviluppo Il termine *potenza* (*potency*) è usato per indicare la capacità di una cellula di differenziarsi in tipi cellulari specializzati. L'attuale mancanza di conoscenze circa la natura molecolare di tale proprietà richiede la manipolazione sperimentale delle cellule staminali al fine di dimostrare la loro potenza. Per esempio, si possono eseguire test *in vivo* iniettando cellule staminali nella blastocisti di topo e nel topo adulto immunosoppresso e determinando poi quanti diversi tipi cellulari si formano a partire dalle cellule iniettate. Il test *in vitro* si può eseguire facendo differenziare le cellule in diverse condizioni di coltura per determinare quanti tipi cellulari diversi si formano da esse. I saggi *in vivo* non sono applicabili alle ES umane. La dimostrazione formale dell'autorinnovamento e della potenza viene fornita con la dimostrazione che una singola cellula possiede tali abilità *in vitro* (*clonalità*). Le cellule staminali in coltura sono state tentativamente raggruppate in base alla loro potenza (Fig. 66-1).

Dalla totipotenza all'unipotenza Le *cellule totipotenti* sono in grado di generare autonomamente un intero organismo. Soltanto un oocita fecondato (zigote) possiede questa caratteristica. Le *cellule pluripotenti* (per es., le cellule ES) possono dare origine a quasi tutti le linee cellulari del corpo (endoderma, mesoderma, ectoderma), comprese le cellule germinali. Le *cellule multipotenti* (per es., le cellule HS) possono dare origine a molteplici linee cellulari del corpo ma non a tutte. Le *cellule oligopotenti* (per es., le cellule NS) possono dare origine a più di un linea cellulare ma sono più limitate delle cellule multipotenti. Le cellule oligopotenti sono chiamate a volte *cellule progenitrici* o *precursori*, tuttavia questi termini vengono spesso usati in senso più stretto per definire cellule parzialmente differenziate o indirizzate verso una linea cellulare (per es., le cellule progenitrici della serie mieloide), che si possono dividere in diversi tipi

TABELLA 66-1 TIPI DI CELLULE STAMINALI IN COLTURA

Nome	Fonte, derivazione, mantenimento e proprietà
Cellule staminali embrionali (ES o ESC)	Le cellule ES possono essere ottenute coltivando le blastocisti o la massa cellulare interna (*inner cell mass*, ICM) isolata dalle blastocisti tramite immunochirurgia su un *feeder layer* di MEF con LIF (t) o senza LIF (u). Le cellule ES originano dall'epiblasto (t, u). Crescono in colonie pluricellulari strettamente aderenti con un tempo di divisione cellulare di circa 12 ore (t), mantengono un cariotipo euploide stabile anche dopo essere state coltivate e manipolate estesamente, si possono differenziare in vitro in una molteplicità di tipi cellulari e possono contribuire a tutti i tipi cellulari, compresi spermatozoi e ociti funzionali, quando iniettate in una blastocisti (t). Le cellule ES formano colonie relativamente piatte, compatte, con un tempo di divisione cellulare di 35-40 ore (u).
Cellule embrionali germinali (EG o EGC)	Le cellule EG possono essere ottenute coltivando cellule germinali primordiali (PGC) da embrioni E8.5-E12.5 su un *feeder layer* di MEF con FGF2 e LIF (t). Possono essere ottenute coltivando cellule di tessuti gonadici di embrione/feto 5-11 settimane dopo la fecondazione su un *feeder layer* di MEF con FGF2, forscolina e LIF (u). Le cellule EG mostrano essenzialmente la stessa pluripotenza delle cellule ES quando vengono iniettate nella blastocisti di topo (t). La sola differenza nota è lo stato di imprinting di alcuni geni (per es., *Igf2r*): l'imprinting viene normalmente cancellato durante lo sviluppo della linea germinale e perciò lo stato di imprinting delle cellule EG è diverso da quello delle cellule ES.
Cellule staminali del trofoblasto (TS o TSC)	Le cellule TS possono essere ottenute coltivando le cellule del trofoectoderma di blastocisti E3.5, dell'ectoderma extraembrionale di embrioni E6.5 e dell'ectoderma corionico di embrioni E7.5 su un *feeder layer* di MEF con FGF4 (t). Si possono differenziare in vitro in cellule giganti del trofoblasto (t). Le cellule TS possono contribuire esclusivamente a tutti i sottotipi del trofoblasto se iniettate nelle blastocisti (t).
Cellule extraembrionali dell'endoderma (XEN)	Le cellule XEN possono essere ottenute coltivando la ICM in condizione di coltura non permissive per cellule ES (t). Possono contribuire solo alla linea dell'endoderma parietale quando iniettate in una blastocisti (t).
Cellule embrionali di carcinoma (EC)	Le cellule EC possono essere ottenute dal teratocarcinoma – un tipo di cancro che si sviluppa più comunemente nei testicoli. Mostrano raramente pluripotenza in vitro, ma possono contribuire a tutti i tipi cellulari quando iniettate nella blastocisti. Le cellule EC spesso hanno un cariotipo aneuploide e altre aberrazioni genomiche.
Cellule staminali mesenchimali (MS o MSC)	Le cellule MS possono essere ottenute da midollo osseo, muscolo, tessuto adiposo, sangue periferico e sangue del cordone ombelicale (t, u). Si possono differenziare nei tipi cellulari del mesenchima, inclusi gli adipociti, gli osteociti, i condrociti e i miociti (t, u).
Cellule staminali adulte multipotenti (MAPC)	Le MAPC possono essere ottenute coltivando le cellule mononucleate del midollo osseo in presenza di FCS, EGF e PDGF-BB, dopo aver eliminato le cellule $CD45^+$ e $Glya^+$ (u). Sono cellule molto rare presenti nelle colture di MSC di midollo osseo postnatale (t, u). Le MAPC possono anche essere isolate dal muscolo e dal cervello postnatale (t). Possono essere coltivate per più di 120 divisioni cellulari. Le MAPC possono differenziarsi In vivo in tutti i tessuti se iniettate in una blastocisti murina e in vitro in diverse linee cellulari di origine mesodermica, ectodermica ed endodermica (t).
Cellule staminali spermatogoniali (SS o SSC)	Le cellule SS possono essere ottenute coltivando il testicolo di origine neonatale su cellule *STS-feeder* in presenza di GDNF (t). Possono ricostituire la spermatogenesi a lungo termine dopo il trapianto in testicoli riceventi e ripristinare la fertilità.
Cellule staminali germinali (GS o GSC)	Le cellule GS possono essere ottenute dal testicolo neonatale (t). In vitro possono differenziarsi nei tre foglietti germinativi e, se iniettate nella blastocisti, contribuire alla formazione di molteplici tessuti, compresa la linea germinale.
Cellule staminali germinali adulte multipotenti (maGSC)	Le maGSC possono essere ottenute dal testicolo adulto (t). In vitro possono differenziarsi nei tre foglietti germinativi e, se iniettate nella blastocisti, possono contribuire alla formazione di molteplici tessuti, compresa la linea germinale.
Cellule staminali neuronali (NS o NSC)	Le cellule NS possono essere ottenute dal cervello fetale e adulto (zona subventricolare, zona ventricolare e ippocampo) e coltivate come una popolazione eterogenea di cellule in monostrato o di aggregati in sospensione chiamati *neurosfere*. Possono differenziarsi nei neuroni e nella glia in vivo e in vitro. Di recente, è stato possibile ottenere la coltura di una popolazione pura di cellule NS adese che si dividono in modo simmetrico in presenza di FGF2 e di EGF.
Cellule staminali somatiche prive di restrizioni (USSC)	Le USSC sono cellule che derivano dal cordone ombelicale dei neonati (u). Possono essere ottenute coltivando la frazione mononucleata del cordone ombelicale in presenza del 30% di FCS e di desametasone 10^{-7} M. Queste cellule possono differenziarsi in vitro in molteplici tipi cellulari e possono contribuire alla formazione di una varietà di tipi cellulari in esperimenti di trapianto in vivo nel ratto, nel topo e nella pecora (u). Le USSC sono cellule adese $CD45^-$ e possono essere espanse fino a 10^{15} cellule senza perdere la pluripotenza (u).

Nota: t, topo; u, uomo; FGF, fattore di crescita dei fibroblasti; FCS, siero fetale di vitello; EGF, fattore di crescita epidermico; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine; GDNF, fattore neutrofico derivato dalla linea di cellule gliali; LIF, fattore inibente la leucemia; MEF, fibroblasti embrionali murini.

cellulari ma sono prive della capacità di autorinnovamento. Le *cellule unipotenti* o *monopotenti*, come le cellule staminali spermatogoniali (*spermatogonial cell*, SS), possono dare origine a un'unica linea cellulare differenziata. Le cellule differenziate in modo terminale, come i fibroblasti, posseggono ancora la capacità di proliferare (che può essere definita autorinnovamento) ma le cellule a cui danno origine sono sempre dello stesso tipo cellulare (cioè non possiedono la potenzialità di generare un tipo cellulare diverso) e perciò non vengono considerate cellule unipotenti.

Riprogrammazione nucleare Lo sviluppo umano progredisce naturalmente a partire da ociti fecondati totipotenti a cellule pluripotenti dell'epiblasto, poi a cellule multipotenti e, infine, a cellule differenziate in modo terminale. Secondo il "paesaggio epigenetico di Waddington", questo processo è analogo a quello di una pallina che si muove lungo un pendio. Il processo inverso a partire da cellule differenziate in modo terminale a cellule totipotenti o pluripotenti (detto *riprogrammazione nucleare*) può perciò essere visto come un gradiente ascendente che non si verifica mai in condizioni normali. Tuttavia, la riprogrammazione nucleare è stata ottenuta utilizzando procedure di *trapianto di nucleo* o *trasferimento di nucleo* (*nuclear transfer*, NT), spesso chiamate "clonazione", mediante le quali il nucleo di una cellula differenziata viene trasferito in un oocita enucleato. Anche se si tratta di una procedura che può generare errori, con una percentuale di successi molto bassa, sono stati prodotti animali vivi usando come cellule donatrici cellule somatiche adulte di pecora, topo e altri mammiferi. Nel topo è stato dimostrato che cellule ES ottenute dalla blastocisti generate a partire da cellule somatiche attraverso NT non sono distinguibili dalle normali cellule ES. La stessa procedura può essere potenzialmente utilizzata anche per produrre *cellule ES paziente-specifiche* con un genoma identico a quello di un dato paziente. Tuttavia nell'uomo non si è riusciti a perfezionare con successo questa procedura. Mettendo da parte gli aspetti tecnici ed etici, il problema principale che ostacola l'applicazione clinica della procedura di NT è la riserva limitata di ociti umani. In alternativa, è stata dimostrata nel topo e nell'uomo la possibilità di una riprogrammazione nucleare con esito positivo di cellule somatiche, ottenuta con la fusione di queste ultime con le cellule ES. Non è però ancora chiaro come il DNA derivato dalle cellule ES possa venire rimosso dalle cellule ibride. Una riprogrammazione nucleare più diretta delle cellule somatiche, effettuata transfettando geni specifici o esponendo le cellule a estratti di cellule ES, è oggetto di ricerche in corso.

Plasticità delle cellule staminali o transdifferenziamento Il paradigma principale nella biologia dello sviluppo poggia sulla convinzione che i fenotipi delle cellule siano stabili una volta completato il differenziamento. Tuttavia, un serie di lavori ha mostrato che le cellule staminali tessutali, ritenute cellule multipotenti indirizzate verso una determinata linea, possiedono la capacità di differenziarsi in tipi cellulari al di fuori delle restrizioni proprie della loro linea (fenomeno detto di *transdifferenziamento*). Per esempio, le cellule HS possono diventare neuroni così come cellule germinali. Questa caratteristica può fornire un mezzo per utilizzare a scopo terapeutico le cellule staminali tessutali ottenute direttamente dal paziente, eliminando perciò la necessità di utilizzare cellule staminali embrionali o procedure complesse come la riprogrammazione nucleare delle cellule somatiche del paziente. Sono tuttavia necessari criteri più stringenti e una validazione rigorosa per stabilire la plasticità delle cellule staminali tessutali. Per esempio, osservazioni relative al transdifferenziamento possono riflettere fusione cellulare, contaminazione con cellule progenitrici da altri linee cellulari o persistenza di cellule embrionali pluripotenti negli organi adulti. L'assegnazione di potenza a ogni tipo di cellula staminale in coltura, come mostrato nella figura 66-1, deve essere perciò valutata con cautela. Si deve ancora stabilire in modo definitivo se il transdifferenziamento esiste e se potrà essere utilizzato a fini terapeutici.

Potenza \ Stadio	Preimpianto	Embrionale, fetale	Postnatale	Adulto
Totipotente	Zigote^{t,u}			
Pluripotente	ES^{t,u}	EG^{t,u}	GS^{t} USSC^{u} MAPC^{t,u}	EC^{t,u} maGSC^{t} MAPC^{t,u}
Multipotente				MS^{t,u}
Oligopotente	TS^{u}			NS^{t,u}
Unipotente	XEN^{u}			SSC^{t}
Cellule differenziate in modo terminale				

FIGURA 66-1 Potenza e stadio di sviluppo d'origine delle cellule staminali in coltura. Per le abbreviazioni relative alle cellule staminali si rimanda alla tabella 66-1. È da notare che le per le cellule staminali si usano spesso acronimi in cui è compresa oppure no la lettera "C", indicante la parola "cellule", per esempio cellule ES o ESC per le cellule staminali embrionali. t, topo; u, uomo.

Differenziamento diretto dalle cellule staminali Le cellule staminali pluripotenti (per es., le cellule ES) si possono differenziare in molteplici tipi cellulari, ma in coltura di norma si differenziano in popolazioni cellulari eterogenee in maniera stocastica. A fini terapeutici, tuttavia, l'intento è di guidare le cellule staminali verso specifici tipi cellulari (per es., le cellule β pancreatiche secernenti insulina). Questa è un'area attiva della ricerca sulle cellule staminali e sono in fase di sviluppo protocolli per raggiungere questo obiettivo. In ciascuno di questi sistemi di differenziamento cellulare "guidato" si deve valutare in modo critico il fenotipo della cellula. È interessante la descrizione della capacità delle cellule ES di topo di differenziarsi in vitro sia in oociti sia in spermatozoi, questi ultimi in grado di fecondare un oocita generando una progenie.

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DELLE CELLULE STAMINALI

Genomica e proteomica Oltre che per gli approcci standard di biologia molecolare, la genomica e la proteomica sono state ampiamente applicate all'analisi delle cellule staminali. Per esempio, le analisi di DNA *microarray* hanno identificato i livelli di espressione di quasi tutti i geni e riconosciuto i marcatori specifici di alcune cellule staminali. Analogamente, con la spettrometria di massa sono stati stabiliti i profili proteici delle cellule staminali. Queste metodologie iniziano a fornire un mezzo nuovo per caratterizzare e classificare diverse cellule staminali e i meccanismi molecolari che conferiscono loro caratteristiche uniche.

Staminalità Questo termine è stato usato per designare le caratteristiche molecolari fondamentali delle cellule staminali. Viene anche utilizzato per indicare i programmi genetici comuni condivisi dalle cellule ES e dalle cellule staminali tessutali (cellule HS e NS). È stato identificato un certo numero di geni comuni, come quelli della risposta allo stress, ma la mancanza di uniformità tra i diversi studi fa sorgere dubbi circa la validità di questo concetto.

Geni essenziali per la regolazione delle cellule staminali embrionali Studi recenti hanno cominciato a identificare i geni coinvolti nella regolazione della funzione delle cellule staminali. Per esempio, tre geni – *Pou5f1* (Oct3/4), *Nanog* e *Sox2* – controllano vie o *network* regolatori di geni chiave per il mantenimento dell'autorinnovamento e della pluripotenza delle cellule ES murine e umane. Analogamente, si è visto che l'interazione e l'equilibrio fra tre fattori di trascrizione – *Pou5f1*, *Cdx2* e *Gata6* – determina il destino delle cellule ES murine: l'incremento di espressione (*upregulation*) di *Cdx2* porta al differenziamento delle cellule ES in cellule del trofoblasto, mentre quella di *Gata6* porta al differenziamento delle cellule ES nell'endoderma primitivo. Questi tipi di analisi dovrebbero fornire indizi molecolari circa la funzione delle cellule staminali e portare all'uso di metodi più efficaci di manipolazione delle stesse per un loro utilizzo futuro in ambito terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

CERVERA RP, STOJKOVIC M: Human embryonic stem cell derivation and nuclear transfer: Impact on regenerative therapeutics and drug discovery. Clin Pharmacol Ther 82(3):310, 2007

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: Regenerative Medicine 2006. August 2006. *http://stemcells.nih.gov/info/scireport*

KO MSH, MCLAREN A: Epigenetics of germ cells, stem cells, and early embryos. Dev Cell 10:161, 2006

LANZA R et al (eds): *Handbook of Stem Cells*, vols 1 and 2. London, Elsevier Academic Press, 2004

MARSHAK DR et al (eds): *Stem Cell Biology*, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001

ODORICO J et al (eds): *Human Embryonic Stem Cells*. New York, BIOS Scientific Publishers, 2005

67 Applicazioni della biologia delle cellule staminali in medicina clinica

John A. Kessler

Il danno d'organo e la conseguente risposta infiammatoria danno inizio a una serie di processi di riparazione coinvolgenti la proliferazione, la migrazione e il differenziamento delle cellule staminali, spesso in combinazione con l'angiogenesi e il rimodellamento della matrice extracellulare. In tessuti come il fegato e la pelle, le cellule staminali endogene hanno una notevole capacità di rigenerare gli organi, mentre il cuore e il cervello hanno una possibilità di autoriparazione molto più limitata. Raramente le cellule staminali circolanti possono contribuire alle risposte rigenerative migrando in un tessuto e differenziandosi nei tipi cellulari organo-specifici. Obiettivo della terapia con le cellule staminali è sostenere il ricambio cellulare in organi danneggiati al di là della loro capacità di autoriparazione.

FONTI DI CELLULE STAMINALI PER LA RIPARAZIONE TESSUTALE

Tra i diversi tipi di cellule staminali si annoverano le cellule staminali embrionali (ES o ESC), le cellule staminali del cordone ombelicale, le cellule staminali somatiche organo-specifiche (per es., le cellule staminali neurali per la cura delle patologie cerebrali) e le cellule staminali somatiche in grado di generare tipi cellulari specifici per l'organo bersaglio piuttosto che per l'organo donatore (per es., cellule staminali mesenchimali del midollo osseo per la riparazione del tessuto cardiaco) (Cap. 66). Le cellule ES si autorinnovano all'infinito in modo tale che una singola linea cellulare con caratteristiche definite genera grandi quantità di cellule che possono essere compatibili dal punto di vista immunologico con potenziali riceventi di trapianto. Comunque, attualmente si conosce poco riguardo ai meccanismi che governano il differenziamento di queste cellule o ai processi che limitano la loro proliferazione incontrollata. Le cellule ES umane sono difficili da coltivare e crescono lentamente, tendono a sviluppare cariotipi anomali e hanno la potenzialità di formare teratomi se non sono indirizzate al differenziamento verso i tipi cellulari desiderati prima del trapianto. Lo studio delle cellule ES umane è stato fonte di discussione e il loro utilizzo nelle applicazioni cliniche potrebbe essere inaccettabile per alcuni pazienti e per alcuni medici, nonostante le loro enormi potenzialità. Il trasferimento del nucleo di una cellula somatica ("clonazione terapeutica") costituisce un metodo alternativo per creare linee di cellule ES geneticamente identiche al paziente. È anche possibile ricavare cellule staminali pluripotenti dagli spermatogoni del testicolo umano adulto, possibilità che costituisce un'ulteriore strategia per ottenere cellule staminali geneticamente identiche.

Le cellule staminali/progenitrici del cordone ombelicale sono associate a una minore insorgenza di rigetto (*graft-versus-host disease*) rispetto alle cellule staminali midollari. Esse possiedono una minore restrizione HLA rispetto alle cellule staminali midollari dell'adulto e hanno meno probabilità di essere contaminate da herpesvirus. Comunque, non è chiaro a quanti differenti tipi cellulari queste cellule siano in grado di dare origine e non esistono metodi per indurle a differenziarsi in fenotipi non emopoietici. Anche la quantità di cellule ricavabile da ogni singola fonte può essere limitante.

Le cellule staminali multipotenti organo-specifiche sono già piuttosto specializzate e può essere più semplice indurle a differenziarsi nei tipi cel-

lulari desiderati. Queste cellule potrebbero essere potenzialmente ottenute dal paziente ed espanse in coltura, evitando in tal modo i problemi associati al rigetto immunitario. È relativamente semplice raccogliere le cellule staminali multipotenti dal midollo osseo (Cap. 68), mentre è più difficile isolarle da altri tessuti, come il cuore e il cervello. Sono stati perciò compiuti sforzi notevoli per ottenere altre popolazioni di cellule staminali pluripotenti, come le cellule staminali mesenchimali del midollo osseo (MSC) o le cellule staminali adipose, da utilizzare per strategie rigenerative. Le evidenze emerse dalle colture dei tessuti fanno ritenere che queste popolazioni di cellule staminali siano in grado di generare una varietà di tipi cellulari, inclusi miociti, condrociti, cellule tendinee, osteoblasti, cardiomiociti, adipociti, epatociti e neuroni, attraverso un processo noto come transdifferenziamento. Non è tuttavia chiaro come queste cellule differenziate si integrino efficacemente negli organi, sopravvivano e funzionino in vivo dopo il trapianto. I primi studi su cellule staminali derivate dal midollo osseo trapiantate nel cuore, nel fegato e in altri organi avevano fatto supporre che le cellule si fossero differenziate nei tipi cellulari specifici dell'organo. Studi successivi hanno invece dimostrato come le cellule staminali si fossero fuse con le cellule residenti negli organi. Sono necessari ulteriori studi per stabilire se il transdifferenziamento delle MSC o di altre popolazioni cellulari avvenga a una frequenza sufficientemente elevata da renderle utili per la terapia sostitutiva con cellule staminali.

Al di là della fonte di cellule staminali usata nelle strategie rigenerative, una serie di problematiche generali deve essere superata per lo sviluppo di applicazioni cliniche di successo. Queste includono lo sviluppo di metodi per generare realmente grandi quantità di tipi cellulari specifici, riducendo al minimo il rischio di formazione di tumori o di proliferazione di tipi cellulari inappropriati, garantendo la vitalità e la funzionalità delle cellule trapiantate, superando il rigetto immunitario quando non si usano autotrapianti e facilitando la rivascolarizzazione del tessuto rigenerato. Ogni sistema d'organo pone inoltre problemi tessuto-specifici per l'uso di terapie con le cellule staminali.

STRATEGIE PER IL RIPOPOLAMENTO CON CELLULE STAMINALI

Il trapianto di cellule staminali non rappresenta un concetto nuovo e fa già parte di pratiche mediche consolidate. Le cellule staminali ematopoietiche (HSC) (Cap. 68) sono responsabili del ripopolamento a lungo termine di tutti gli elementi del sangue nei riceventi un trapianto di midollo osseo. Il trapianto di HSC costituisce attualmente il migliore riferimento possibile (*gold standard*) su cui misurare le terapie di trapianto di altre cellule staminali. Anche il trapianto di cellule differenziate è una realtà clinica, poiché organi (per es., il fegato, il rene) e tessuti (come quelli della cornea, dell'occhio e della pelle) ottenuti da donatori sono spesso usati per sostituire tessuti danneggiati. Tuttavia, la necessità clinica di tessuti e organi da trapiantare supera di molto l'offerta disponibile e il trapianto d'organo ha potenzialità limitate per alcuni tessuti come il cervello. Le cellule staminali offrono la possibilità di avere a disposizione una fonte rinnovabile di ricambio cellulare virtualmente per qualunque organo.

Sono state considerate almeno tre diverse strategie terapeutiche per il ricambio cellulare (Fig. 67-1): 1) l'iniezione di cellule staminali direttamente nell'organo danneggiato o nel circolo sanguigno, consentendo loro di "insediarsi" nel tessuto danneggiato; 2) il differenziamento *in vitro* delle cellule staminali seguito dal trapianto in un organo danneggiato – per esempio, le cellule delle isole pancreatiche possono essere generate dalle cellule staminali prima del trapianto in pazienti diabetici, mentre i cardiomiociti possono essere generati per la cura dell'ischemia cardiaca; 3) la stimolazione delle cellule staminali endogene per facilitare la riparazione – per esempio, la somministrazione di fattori di crescita adeguati per aumentare il numero di cellule staminali/progenitrici endogene o per indirizzarle al differenziamento nei tipi cellulari desiderati. Oltre a queste strategie di ripopolamento cellulare, la generazione di tessuti *ex vivo* o *in situ* fornisce un metodo alternativo di ingegneria dei tessuti (Cap. 69). Le cellule staminali sono anche eccellenti veicoli per la terapia genica cellulare (Cap. 65).

APPROCCI ALL'IMPIEGO DI CELLULE STAMINALI MALATTIA-SPECIFICHE

ISCHEMIA CARDIACA E RIGENERAZIONE DEI CARDIOMIOCITI

In considerazione dell'elevata prevalenza di ischemia cardiaca, notevoli sforzi sono stati rivolti al ripopolamento cellulare dei cardiomiociti. Il cuore adulto è stato da sempre ritenuto un organo differenziato in modo terminale, senza capacità di rigenerazione. Questo organo possiede invece la capacità di rigenerazione, seppure a bassi livelli, dei cardiomiociti così come la capacità di rivascolarizzazione. La rigenerazione è probabilmente compiuta da cellule staminali cardiache residenti nel cuore e forse da cellule derivanti dal midollo osseo. Se tali cellule potessero essere caratterizzate, isolate ed espanse *ex vivo*, potrebbero fornire una fonte ideale di cellule staminali per uso terapeutico. Per una riparazione efficace del miocardio le cellule devono essere veicolate o per via sistemica o localmente e devono sopravvivere, attecchire e differenziarsi in cardiomiociti funzionali che si accoppiano meccanicamente ed elettricamente con il miocardio ricevente. Il metodo ottimale per il trasferimento delle cellule non è ancora chiaro e vari studi sperimentali hanno utilizzato, alternativamente, iniezioni intramiocardiche, transendocardiche, intravenose e intracoronariche. Nell'infarto del miocardio indotto sperimentalmente si sono ottenuti miglioramenti della funzionalità dopo il trapianto di una serie di tipi cellulari differenti, comprese le cellule ES, le cellule staminali del midollo osseo, le cellule staminali endoteliali e le cellule staminali del tessuto adiposo. In particolare, le cellule staminali del midollo osseo sono state utilizzate in sperimentazioni cliniche sull'ischemia cardiaca nell'uomo. Si è trattato per lo più di studi piccoli, non randomizzati, che tipicamente hanno combinato la terapia cellulare con le terapie convenzionali. Anche se il destino delle cellule e i meccanismi con cui esse modificano la funzionalità cardiaca rimangono questioni aperte, questi studi hanno mostrato un piccolo ma misurabile miglioramento della funzionalità cardiaca e, in alcuni casi, una riduzione dell'estensione dell'infarto. Prove preponderanti fanno ritenere che i benefici funzionali non siano derivati dalla generazione diretta dei cardiomiociti, ma dagli effetti indiretti delle cellule staminali sulle cellule residenti. Ciò può ri-

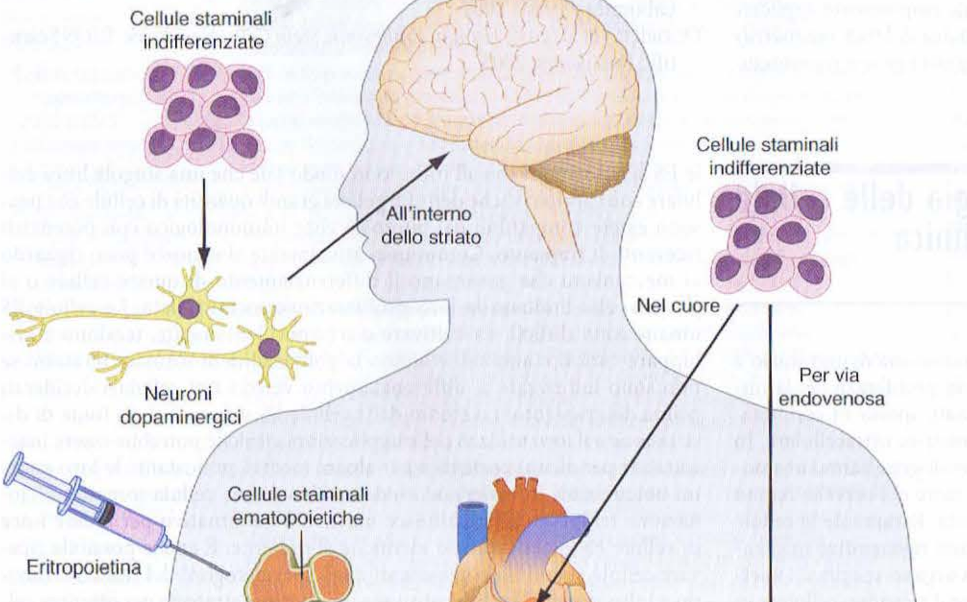


FIGURA 67-1 Strategie per il trapianto di cellule staminali. 1. Le cellule staminali indifferenziate o parzialmente differenziate possono essere iniettate direttamente nell'organo bersaglio o per via endovenosa. 2. Le cellule staminali possono essere indotte a differenziarsi *ex vivo* prima dell'iniezione nell'organo bersaglio. 3. Si possono somministrare fattori di crescita o altri farmaci per stimolare le popolazioni endogene di cellule staminali.

flettere la liberazione di fattori di crescita solubili, l'induzione di angiogenesi o qualche altro meccanismo.

DIABETE MELLITO

Il successo del trapianto delle cellule delle isole pancreatiche e del pancreas fornisce la prova concettuale per un approccio di tipo cellulare alla cura del diabete di tipo I. Tuttavia, la richiesta di donatori di pancreas supera di gran lunga la quantità disponibile e il mantenimento a lungo termine del trapianto rimane un problema. È divenuta pertanto intensiva la ricerca di una fonte rinnovabile di cellule staminali in grado di rigenerare le isole pancreatiche deve perciò essere estesa a tutto campo.

Nel pancreas normale le cellule β vanno incontro a un ricambio rapido, anche se la fonte di nuove cellule β è controversa. I tentativi di favorire i processi di rigenerazione endogena non hanno ancora avuto successo, ma questo rimane un approccio potenzialmente valido. Parecchi tipi di cellule staminali sono candidati per il ripopolamento, comprese le cellule ES, le cellule progenitrici epatiche, le cellule progenitrici del dotto pancreatico e le cellule staminali del midollo osseo. Il successo della terapia dipenderà dallo sviluppo di una fonte di cellule che possa essere espansa e che possieda la capacità di sintetizzare, immagazzinare e rilasciare insulina quando richiesto, soprattutto in risposta ai cambiamenti del livello del glucosio. La capacità proliferativa delle cellule di ripopolamento deve essere finemente regolata per evitare l'aumento eccessivo del numero delle cellule β, con la conseguente insorgenza di iperinsulinemia/ipoglicemia, e deve essere evitato il rigetto immunitario. Benché le cellule ES possano differenziarsi in cellule che producono insulina, esse ne contengono relativamente poca, hanno un elevato tasso di apoptosi e generalmente non possiedono la capacità di normalizzare i livelli di glucosio nel sangue degli animali diabetici. Le cellule ES non sono perciò ancora utilizzabili per la produzione su larga scala di cellule differenziate delle isole pancreatiche.

Nel corso dell'embriogenesi il pancreas, il fegato e il canale gastrointestinale originano tutti dall'endoderma anteriore e il transdifferenziamento del pancreas nel fegato e viceversa è stato osservato in alcune condizioni patologiche. Cellule staminali multipotenti risiedono anche all'interno delle ghiandole gastriche e delle cripte intestinali. Pertanto cellule precursori epatiche, pancreatiche e/o gastrointestinali possono rappresentare elementi candidati per la terapia cellulare del diabete.

SISTEMA NERVOSO

Le cellule nervose si differenziano da una varietà di popolazioni di cellule staminali. Le cellule ES umane possono essere indotte a generare cellule staminali neurali e queste cellule possono dare origine ai neuroni, all'oligodendroglia e agli astrociti. Cellule staminali neurali sono state trapiantate nel cervello di roditori con la formazione dei corretti tipi cellulari e non di tumori. Le cellule staminali multipotenti presenti nel cervello adulto sono in grado di generare tutti i principali tipi cellulari nervosi, ma per ottenere cellule autologhe sarebbero necessarie procedure altamente invasive. Le cellule staminali neurali fetali derivate dagli aborti spontanei o da quelli indotti rappresentano un'alternativa ed è stato avviata una sperimentazione clinica sulle cellule staminali neurali fetali nella malattia di Batten. È stato riportato il transdifferenziamento di cellule staminali del midollo osseo e del tessuto adiposo in cellule staminali neurali e viceversa e sono state avviate sperimentazioni cliniche su tali cellule in parecchie malattie neurologiche. Sono state programmate anche sperimentazioni cliniche su una linea cellulare immortalizzata in maniera condizionata e su cellule del sangue di cordone ombelicale umano per la terapia dell'ictus. Le malattie neurologiche che sono già state oggetto di terapie con cellule staminali comprendono le lesioni del midollo spinale, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), l'ictus, le lesioni cerebrali traumatiche, la malattia di Batten e il morbo di Parkinson. Le alterazioni motorie principali che si osservano nel morbo di Parkinson sono conseguenza della perdita di una singola popolazione cellulare, i neuroni dopaminergici della parte compatta della sostanza nera. Due sperimentazioni cliniche sul trapianto di sostanza nera fetale non hanno raggiunto l'obiettivo principale che si erano prefisse e sono state complicate dall'insorgenza di discinesia. Il trapianto di cellule produttrici di dopamina derivate da cellule staminali offre molti vantaggi potenziali rispetto ai trapianti fetali, comprese la capacità delle cellule staminali di migrare e di diffondersi all'interno del tessuto, la possibilità di "ingegnerizzare" il rilascio regolato di dopamina e la capacità di "ingegnerizzare" le cellule per la produzione di fattori che aumentano la sopravvivenza cellulare. Ciononostante, l'esperienza con i trapianti fetali ha mostrato le difficoltà a cui si può andare incontro.

Una possibile disfunzione neurologica che si verifica in seguito a lesione del midollo spinale è la demielinizzazione e sia le cellule ES sia le cellule staminali derivate dal midollo sono in grado di facilitare la rimielinizzazione dopo lesione sperimentale del midollo spinale. Sono già iniziate sperimentazioni cliniche su cellule staminali derivate dal midollo osseo e la lesione del midollo spinale potrebbe essere la prima malattia su cui testare l'uso clinico delle cellule ES. Le cellule staminali derivate dal midollo osseo vengono usate anche nella terapia dell'ictus, delle lesioni cerebrali traumatiche e della SLA, in cui i possibili benefici sono più probabilmente dovuti a effetti trofici indiretti o a rimielinizzazione piuttosto che a ripopolamento neuronale. Finora nessuna popolazione di cellule staminali trapiantate è stata in grado di generare neuroni in grado di estendere i propri assoni per tratti tali da poter formare connessioni sinaptiche (come sarebbe necessario per il ripopolamento dei motoneuroni superiori nella SLA, nell'ictus o in altre patologie).

FEGATO

Attualmente il trapianto è l'unica terapia efficace per malattie del fegato allo stadio terminale, ma questo approccio è limitato dalla carenza di organi da trapiantare. Le sperimentazioni cliniche sul trapianto di epatociti dimostrano che esso può sostituire potenzialmente il trapianto d'organo, ma anche questa strategia è limitata dalla scarsità di cellule disponibili. Le possibili fonti di cellule staminali comprendono cellule staminali endogene del fegato (come le cellule ovali), le cellule ES, le cellule del midollo osseo e le cellule del sangue del cordone ombelicale. Anche se una serie di studi nell'uomo, così come negli animali, ha indicato che le cellule staminali del midollo osseo sono in grado di generare epatociti, questo fenomeno riflette largamente la fusione delle cellule trapiantate con le cellule endogene del fegato, che erroneamente viene scambiato per differenziamento di nuovi epatociti. Le cellule ES sono state differenziate in epatociti e sono state trapiantate in modelli animali di insufficienza epatica senza la formazione di teratomi.

ALTRI APPARATI E PROSPETTIVE FUTURE

L'utilizzo delle cellule staminali nella medicina rigenerativa è stato studiato per molti altri organi e tipi cellulari, compresi la pelle, l'occhio, la cartilagine, l'osso, il rene, il polmone, l'endometrio, l'endotelio vascolare, la muscolatura liscia, i muscoli striati e altri ancora. Difatti, il potenziale per la rigenerazione degli organi e dei tessuti danneggiati da parte delle cellule staminali è quasi illimitato. Tuttavia, numerosi ostacoli devono essere superati prima che le terapie con cellule staminali possano diventare una realtà clinica diffusa. Solo le HSC sono state caratterizzate adeguatamente tramite marcatori di superficie, in modo da consentirne l'identificazione non ambigua, un prerequisito per applicazioni cliniche affidabili. Le vie per differenziare le cellule staminali in fenotipi cellulari specifici sono ancora sconosciute, non si riesce ancora a controllare la migrazione delle cellule trapiantate e non è prevedibile la risposta delle cellule all'ambiente degli organi malati. Strategie future potranno basarsi sulla contemporanea somministrazione di impalcature d'organo (*scaffolding*), matrice extracellulare artificiale e/o fattori di crescita per "orchestrare" il differenziamento delle cellule staminali e la loro organizzazione nelle appropriate strutture d'organo. Sono necessarie tecniche di *imaging* per visualizzare le cellule staminali *in vivo* dopo il trapianto nell'uomo. Le cellule staminali possono però essere "ingegnerizzate" prima del trapianto in modo da contenere mezzi di contrasto che rendono ciò possibile. La possibile formazione di tumori e i problemi associati con il rigetto immunitario rimangono ostacoli significativi. Molte strategie per il ripopolamento cellulare comprendono anche la simultanea somministrazione del fattore di crescita vasoattivo endoteliale (*vasoactive endothelial growth factor*, VEGF) per favorire la vascolarizzazione, che è richiesta per la sopravvivenza e la funzionalità del trapianto. In alcuni casi, cellule staminali sono state "ingegnerizzate" con l'introduzione di un gene "suicida" inducibile, in modo da poter essere estirpate in caso di formazione di tumore o di qualche altra complicanza. Le potenzialità delle terapie con le cellule staminali di rivoluzionare le cure mediche sono straordinarie e patologie come l'infarto del miocardio, il diabete, il morbo di Parkinson e molte altre costituiscono bersagli di grande interesse. Tuttavia, le terapie basate sulle cellule staminali sono a uno stadio di sviluppo molto precoce e il perfezionamento delle tecniche per il trapianto clinico di cellule ben caratterizzate e con comportamento prevedibile si profila un'impresa lunga e difficoltosa.

PROBLEMI ETICI

Le terapie con le cellule staminali sollevano numerose questioni etiche e sociali che devono essere affrontate in parallelo alle opportunità mediche e scientifiche che esse offrono. La nostra società presenta notevoli diversità al suo interno riguardo a convinzioni religiose, concetti di diritto individuale, grado di tolleranza per l'incertezza e il rischio e opinioni sui limiti da porre agli interventi scientifici in grado di modificare l'esito di una malat-

tia. Negli Stati Uniti il governo federale ha autorizzato la ricerca con l'uso di linee ES umane esistenti prima dell'agosto del 2001, ma ha proibito l'utilizzo di fondi federali per lo sviluppo di nuove linee ES umane. Però le linee preesistenti sviluppano con il tempo anomalie in coltura e sono contaminate da proteine murine. Queste scoperte hanno acceso un rinnovato dibattito circa la necessità di sviluppare nuove linee di cellule ES umane.

Nel considerare i problemi etici legati all'uso delle cellule staminali è utile prendere esempio da altre aree scientifiche in espansione, quali i trapianti d'organo, la tecnologia del DNA ricombinante, l'impianto di protesi meccaniche, le neuroscienze e la ricerca cognitiva, la fecondazione in vitro e i test genetici prenatali. In base a queste e ad altre esperienze, è emersa l'importanza di comprendere e di sperimentare le basi biologiche di nuove tecniche in laboratorio e sui modelli animali prima di applicarle in studi clinici attentamente controllati. Quando questi studi avranno luogo, è necessario che includano un consenso informato completo e siano supervisionati accuratamente da gruppi di controllo esterni.

In definitiva, potranno esservi terapie mediche scientificamente attuabili, ma eticamente o socialmente inaccettabili per una parte della società. La ricerca sulle cellule staminali fa sorgere domande circa la definizione della vita umana e ha creato profondi timori circa la nostra capacità di bilanciare i problemi della giustizia e della sicurezza con i bisogni di pazienti in condizioni critiche. Gli operatori sanitari e gli esperti nel campo della bioetica, del diritto e della sociologia devono contribuire a difendere l'uomo dall'utilizzo inappropriato o prematuro di terapie con le cellule staminali e dall'uso inappropriato su gruppi vulnerabili della popolazione. D'altro canto, queste terapie offrono nuove e importanti strategie per la cura di patologie altrimenti incurabili. Un dialogo aperto tra la comunità scientifica, i medici, i pazienti e i loro rappresentanti, i legislatori e la popolazione è importante per sollevare e affrontare importanti questioni etiche e per valutare i rischi e i benefici associati alla terapia con le cellule staminali.

Ringraziamenti

L'autore ringrazia David Bodine, J. Larry Jameson e Ron McKay per il contributo che hanno dato a questo capitolo nella 16ª edizione.

BIBLIOGRAFIA

Committee on the Biological and Biomedical Applications of Stem Cell Research et al: Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine. Washington, D.C., National Academies Press, 2002

Holland S et al: The Human Embryonic Stem Cell Debate: Science, Ethics and Public Policy. Cambridge, MA, MIT Press, 2001

Lanza R et al (eds): Essentials of Stem Cell Biology. San Diego, Elsevier Academic Press, 2006

Mimeault M et al: Stem cells: A revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. Clin Pharmacol Ther 82(3):252, 2007

National Institutes of Health: Stem cell information page. URL: *http://stemcells.nih.gov/index.asp.*

Puceat M, Ballis A: Embryonic stem cells: From bench to bedside. Clin Pharmacol Ther 82(3):337, 2007

Sugarman J: Ethics and stem cell therapeutics for cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 50(1):1, 2007

Vats A et al: Stem cells. Lancet 366:592, 2005

68 Cellule staminali ematopoietiche

David T. Scadden, Dan L. Longo

Tutti i tipi di cellule del sangue periferico e alcune cellule di ogni tessuto corporeo derivano dalle cellule staminali ematopoietiche (da *hematos*: sangue; *poiesis*: creazione). Se la cellula staminale ematopoietica venisse danneggiata e non fosse più in grado di funzionare (per es., a causa di un incidente nucleare come quello di Chernobyl), una persona sopravviverebbe solo 2-4 settimane senza misure di supporto straordinarie. Grazie all'utilizzo clinico delle cellule staminali ematopoietiche, ogni anno vengono salvate decine di migliaia di vite (Cap. 108). Le cellule staminali producono giornalmente decine di miliardi di cellule del sangue a partire da un *pool* che si stima essere di sole centinaia di migliaia di cellule. Come le cellule staminali riescano a fare ciò, come persistano per molte decine di anni nonostante le richieste produttive a cui devono far fronte e come possano essere usate al meglio nella pratica clinica sono problemi rilevanti in medicina.

Lo studio della produzione delle cellule del sangue è diventato il prototipo per la comprensione di come altri tessuti possano essere organizzati e regolati. La ricerca di base nel campo dell'ematopoiesi, comprendente la definizione dei cambiamenti molecolari sequenziali che accompagnano i cambiamenti funzionali nelle cellule in via di maturazione, l'aggregazione delle cellule in sottogruppi funzionali e la dimostrazione della regolazione delle cellule staminali ematopoietiche da parte di un microambiente specializzato sono concetti ormai delineati in ematologia che forniscono modelli per altri tessuti. Inoltre, questi concetti non sono limitati alla funzione dei tessuti normali ma possono essere estesi ai tumori. Le cellule staminali sono cellule rare all'interno di una popolazione eterogenea di tipi cellulari e il loro comportamento viene valutato principalmente in modelli animali sperimentali che implicano la ricostituzione dell'ematopoiesi. Pertanto, molto di ciò che sappiamo riguardo alle cellule staminali è impreciso e basato su deduzioni che derivano da animali geneticamente modificati.

FUNZIONI CARDINE DELLE CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Tutti i tipi di cellule staminali hanno due funzioni cardine: l'autorinnovamento e il differenziamento (Fig. 68-1). Le cellule staminali esistono per generare, mantenere e riparare i tessuti. Funzionano con successo se sono in grado di rimpiazzare un'ampia varietà di cellule mature a vita più breve nel corso di lunghi periodi. Il processo di autorinnovamento (vedi oltre) assicura il mantenimento nel tempo della popolazione di cellule staminali. Senza l'autorinnovamento, il *pool* di cellule staminali potrebbe esaurirsi nel corso del tempo impedendo il mantenimento dei tessuti. Il processo di differenziamento fornisce gli effettori delle funzioni tessutali: le cellule mature. Senza un appropriato differenziamento verrebbe compromessa l'integrità della funzione tessutale con conseguente insufficienza d'organo.

Nel sangue, le cellule mature hanno durata di vita media variabile, che va dalle 7 ore per i neutrofili maturi ad alcuni mesi per i globuli rossi, fino a molti anni per i linfociti della memoria. Comunque, il pool di cellule staminali è la fonte centrale e durevole di tutte le cellule del sangue e del sistema immunitario, che mantiene la capacità di generare un'ampia gamma di cellule da una singola fonte cellulare e che si conserva vigoroso per decenni. Una singola cellula staminale che si divide ha la capacità di dare origine, alternativamente, a due cellule staminali, a due cellule destinate a differenziarsi o a una cellula staminale e una cellula che si differenzia. I primi due esiti sono il risultato della divisione cellulare simmetrica, mentre l'ultimo segna un risultato diverso per le due cellule figlie – un evento definito *divisione cellulare asimmetrica*. L'equilibrio relativo tra questi tipi di risultati può modificarsi nel corso dello sviluppo e anche in seguito a particolari tipi di richieste al *pool* di cellule staminali.

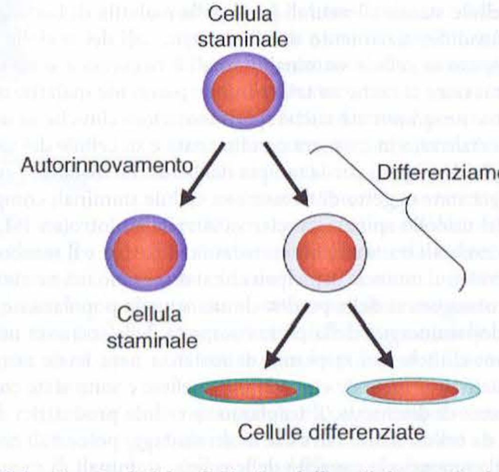


FIGURA 68-1 Caratteristiche distintive della cellula staminale. Le cellule staminali hanno due caratteristiche essenziali: la capacità di differenziarsi in una grande varietà di tipi cellulari maturi e la capacità di autorinnovamento. Fattori intrinseci associati con l'autorinnovamento comprendono l'espressione di Bmi-1, Gfi-1, PTEN, STAT5, Tel/Atv6, p21, MCL-1, Mel-18, RAE28 e HoxB4. I segnali estrinseci per l'autorinnovamento comprendono Notch, Wnt, SHH e Tie2/Ang-1. In studi sulle cellule di topo si è visto che le cellule staminali ematopoietiche esprimono le seguenti molecole di superficie: CD34, Thy-1 (CD90), il recettore di c-Kit (CD117), CD133, CD164 e c-Mpl (CD110, noto anche come recettore della trombopoietina).

BIOLOGIA DELLO SVILUPPO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Nel corso dello sviluppo le cellule del sangue vengono prodotte in siti diversi. Inizialmente gli eritrociti che trasportano l'ossigeno si formano nel sacco vitellino, successivamente vengono coinvolti diversi siti di produzione delle cellule del sangue all'interno dell'embrione. Questi siti entrano in azione in ordine sequenziale a partire dalla cresta genitale, nel punto in cui emergono l'aorta, il tessuto gonadico e il mesonefro, fino al fegato fetale e poi, nel secondo trimestre, al midollo osseo e alla milza. Poiché la localizzazione delle cellule staminali varia, cambia anche la quantità relativa di cellule che esse producono, che aumenta progressivamente per quanto riguarda la complessità dei tipi cellulari, a partire da quelli che trasportano semplicemente l'ossigeno fino alle piastrine, che sostengono una vascolarizzazione più complessa, alle cellule dell'immunità innata e infine alle cellule dell'immunità adattativa. La proliferazione delle cellule staminali rimane elevata anche nel midollo osseo fino al periodo immediatamente successivo alla nascita, quando diminuisce drasticamente. Si pensa che le cellule arrivino nel midollo osseo attraverso il transito per via ematica di cellule dal fegato fetale dopo l'inizio della calcificazione delle ossa lunghe. La presenza in circolo di cellule staminali non è un evento limitato a una finestra temporale nel corso dello sviluppo. Piuttosto, sembra che le cellule staminali ematopoietiche circolino per tutta la vita. Il tempo che le cellule trascorrono liberamente in circolo sembra essere breve (misurato in minuti nel topo), ma le cellule che circolano sono funzionali e possono essere usate per il trapianto. Il numero di cellule staminali circolanti può essere incrementato in diversi modi per facilitare la raccolta e il trasferimento allo stesso ospite o a uno diverso.

MOBILITÀ DELLE CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Le cellule entrano ed escono dal midollo osseo tramite una serie di interazioni molecolari. Le cellule staminali circolanti (attraverso CD162 e CD44) interagiscono con le lectine selectina P e selectina E presenti sulla superficie endoteliale per rallentare il loro movimento e assumere un "rolling phenotype". In seguito vengono attivate le integrine delle cellule staminali che fanno aderire saldamente la cellula staminale alla parete del vaso, processo in cui la molecola VCAM-1 della cellula staminale svolge un ruolo particolarmente importante interagendo con la molecola endoteliale VLA-4. Anche la chemochina CXCL12 (SDF1) che interagisce con i recettori CXCR4 della cellula staminale sembra essere importante nel trasferimento delle cellule staminali dalla circolazione sanguigna al luogo in cui vengono impiantate nel midollo osseo. Ciò è particolarmente vero nel movimento che si verifica nel corso dello sviluppo dal fegato fetale al midollo osseo; tuttavia, il ruolo di questa molecola nell'adulto sembra essere più legato alla ritenzione delle cellule staminali nel midollo osseo piuttosto che al loro spostamento in questa sede. L'interruzione del processo di ritenzione mediante inibitori molecolari specifici dell'interazione CXCR4/CXCL12 e il taglio di CXCL12 o la regolazione negativa (*downregulation*) del recettore porta al rilascio delle cellule staminali nel torrente circolatorio. Questo processo è un aspetto sempre più importante del recupero delle cellule staminali per uso terapeutico, poiché ha consentito di effettuare il processo di raccolta tramite leucaferesi, invece che mediante puntati midollari in sala operatoria. Il perfezionamento delle nostre conoscenze sulle modalità con cui le cellule staminali entrano ed escono dal midollo osseo può migliorare la capacità di ottenere cellule staminali e renderle più efficienti nel direzionarsi verso siti specifici, le cosiddette nicchie delle cellule staminali. per la produzione di cellule del sangue.

MICROAMBIENTE DELLE CELLULE STAMINALI EMATOPIETICHE

Il concetto di microambiente specializzato, o nicchia delle cellule staminali, è stato proposto inizialmente per spiegare il motivo per cui le cellule ottenute dal midollo osseo di un animale potevano essere usate per un trapianto ed essere nuovamente rintracciabili nel midollo osseo dell'animale ricevente. Tuttavia la nicchia è molto di più che una semplice "dimora" per le cellule staminali. È un'ubicazione anatomica in cui vengono forniti segnali regolatori che permettono alle cellule staminali di accrescersi, espandersi se necessario e produrre quantità variabili di cellule figlie discendenti. La crescita non regolata delle cellule staminali può infatti essere problematica a causa del loro stato indifferenziato e della loro capacità di autorinnovamento. La nicchia deve quindi regolare anche il numero di cellule staminali prodotte. In questo modo la nicchia svolge la duplice funzione di fungere da sito di nutrimento e imporre limiti alle cellule staminali; praticamente agisce sia come un nido sia come una gabbia.

La nicchia per le cellule staminali ematopietiche si modifica durante lo sviluppo in ogni sito di produzione del sangue, ma per la maggior parte della vita umana ha sede nel midollo osseo. All'interno del midollo osseo sono state proposte almeno due sedi della nicchia: sulla superficie delle trabecole ossee e nello spazio perivascolare. Mediante analisi istologiche si possono trovare cellule staminali in entrambi queste sedi ed è stata osservata una regolazione funzionale alla superficie dell'osso. Nello specifico, le cellule mesenchimali che formano l'osso, gli osteoblasti, partecipano alla funzione delle cellule staminali ematopoietiche agendo sulla loro localizzazione, proliferazione e numero. La base di questa interazione è costituita da una serie di molecole che mediano la localizzazione, come la chemochina CXCL12 (SDF1) e la N-caderina, attraverso segnali di proliferazione mediati dall'angiopoietina 1, e da segnali che modulano l'autorinnovamento o la sopravvivenza tramite fattori come i ligandi di Notch, Kit e Wnt. Altri componenti dell'osso, come le glicoproteine della matrice extracellulare, l'osteopontina e il calcio altamente ionico delle superfici trabecolari contribuiscono alla costituzione della nicchia delle cellule staminali, un microambiente unico sulle trabecole ossee. Questa particolare fisiologia ha applicazioni pratiche. In primo luogo, gli interventi medici (terapie) che alterano i componenti della nicchia possono influenzare la funzionalità delle cellule staminali. Ciò è stato osservato per una serie di composti, su alcuni dei quali sono attualmente in corso test clinici. In secondo luogo, è oggi possibile verificare se la nicchia concorra agli stati patologici ed esaminare se terapie rivolte alla nicchia possono modificare l'esito di alcune malattie.

CAPACITÀ PECULIARI DELLE CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

In assenza di malattia, le cellule staminali ematopoietiche non si esauriscono mai. In realtà, studi di trapianti seriali nei topi indicano la presenza di cellule staminali in quantità sufficiente per ricostituire diversi animali in successione, avendo poi ogni animale una normale produzione di cellule del sangue. Il fatto che anche i riceventi di un trapianto allogenico di cellule staminali non rimangano mai sprovvisti di cellule del sangue nel corso della loro vita, che può durare decine di anni, evidenzia come anche il numero limitato di cellule staminali ematopoietiche (ES) loro fornite sia sufficiente. Sono ancora poco conosciute le modalità con cui le cellule rispondono a differenti condizioni per aumentare o ridurre la loro produzione di cellule mature. Chiaramente, meccanismi di *feedback* negativo influenzano il livello di produzione della maggior parte delle cellule, portando alla normale e strettamente regolata conta di cellule del sangue. Tuttavia, molti dei meccanismi di regolazione che governano la produzione di cellule progenitrici più mature non si applicano o si applicano in modo differente alle cellule staminali. Analogamente, la maggior parte delle molecole in grado di modificare la grandezza del *pool* delle cellule staminali ha solo un lieve effetto sulle cellule del sangue più mature. Per esempio, il fattore di crescita eritropoietina, che stimola la produzione di eritrociti da precursori cellulari più maturi, non ha effetto sulle cellule staminali. Analogamente, il fattore che stimola le colonie granulocitarie riduce la proliferazione rapida dei precursori dei granulociti ma non influenza il ciclo cellulare delle cellule staminali. Piuttosto ne modifica la localizzazione in modo indiretto, alterando molecole quali CXCL12 che confinano le cellule staminali nella loro nicchia. Le molecole che si è visto essere importanti nell'alterazione della proliferazione delle cellule staminali, come l'inibitore della chinasi ciclina-dipendente p21Cip1, non hanno effetto o hanno solo un effetto lieve sulla proliferazione dei progenitori. Le cellule staminali ematopoietiche hanno meccanismi di controllo diversi da quelli delle cellule a cui danno origine.

DIFFERENZIAMENTO DELLE CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Le cellule staminali ematopoietiche si trovano alla base di una ramificata gerarchia di cellule che culmina nei molti tipi cellulari maturi che costituiscono il sangue e il sistema immunitario (Fig. 68-2). Le tappe di maturazione che portano alle cellule del sangue differenziate in maniera terminale e funzionanti si svolgono come conseguenza sia di cambiamenti intrinseci dell'espressione genica sia di mutamenti all'interno delle cellule diretti dalla nicchia e dalle citochine. La nostra conoscenza dei dettagli è ancora incompleta (vedi *http://stemcell. princeton. edu/*per una lista completa dei geni espressi nelle cellule staminali). Quando le cellule staminali maturano in progenitori, precursori e, infine, cellule effettrici mature, vanno incontro a una serie di cambiamenti funzionali. Questi comprendono l'ovvia acquisizione di funzioni tipiche delle cellule mature del sangue, quali la capacità di fagocitosi e l'emoglobinizzazione. Comprendono anche la progressiva perdita di plasticità, cioè della capacità di trasformarsi in altri tipi cellulari. Per esempio, il progenitore mieloide può dare origine a tutte le cellule della serie mieloide ma a nessuna di quelle della serie linfoide. Quando i comuni progenitori mieloidi maturano, diventano precursori o dei monociti e dei granulociti o degli eritrociti e dei megacariociti, ma non di entrambi. Un certo livello di reversibilità di questo processo può aversi precocemente nella cascata differenziativa, ma viene perso oltre un certo stadio. Quando le cellule si differenziano, possono anche perdere la capacità proliferativa (Fig. 68-3). I granulociti maturi sono incapaci di proliferare e

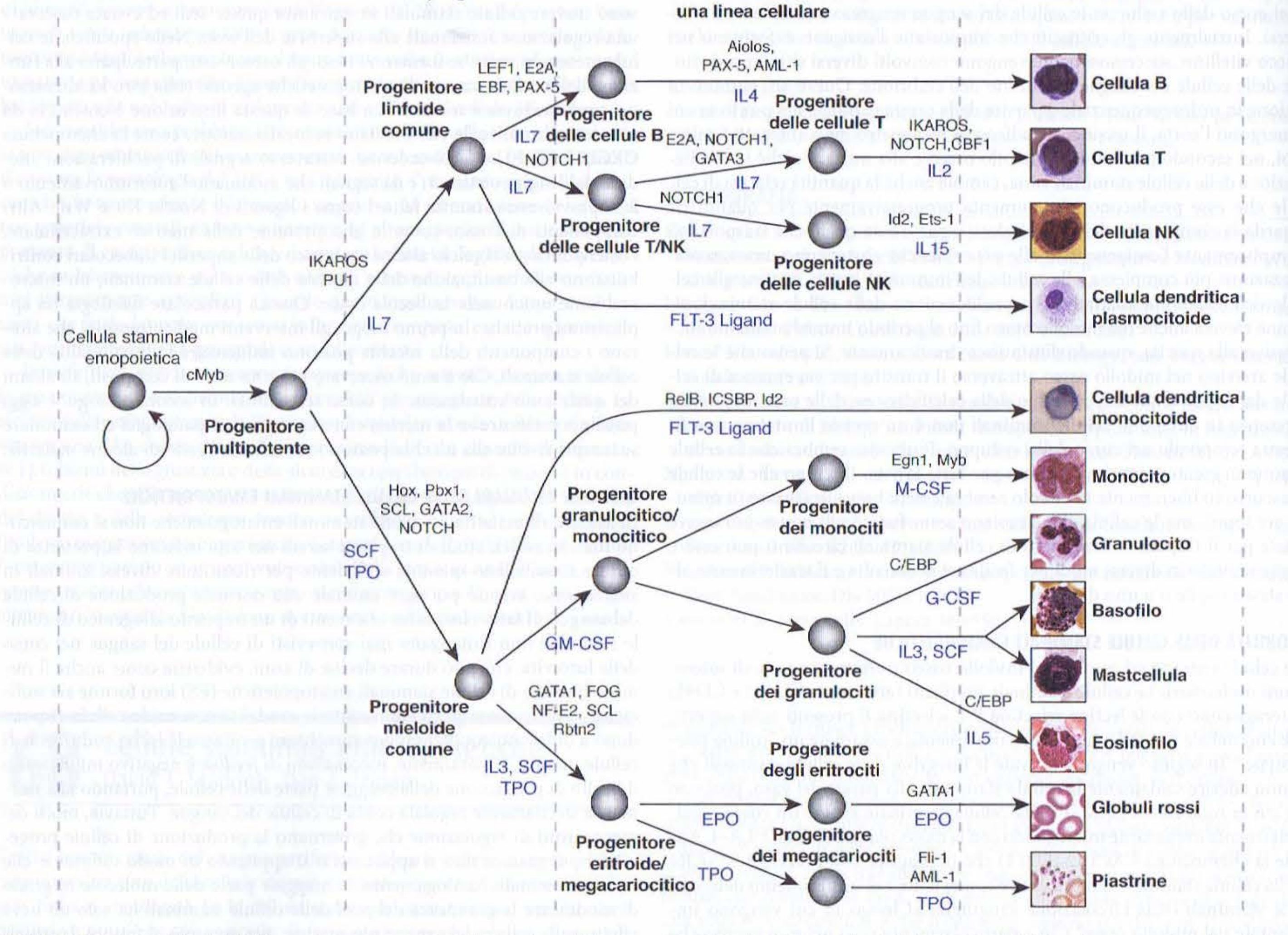


FIGURA 68-2 Gerarchia del differenziamento ematopoietico. Le *cellule staminali* sono cellule multipotenti da cui originano tutte le cellule discendenti e hanno la capacità di garantire una produzione di cellule sia a lungo termine (misurata in anni) sia a breve termine (misurata in mesi). Le *cellule progenitrici* possiedono uno spettro di produzione cellulare più limitato e generalmente sono una popolazione a vita breve e altamente proliferante, detta anche *transient amplifying cells*. Le *cellule precursori* sono cellule indirizzate verso una singola linea cellulare del sangue, ma ancora dotate di capacità proliferativa; non possiedono tutte le caratteristiche di una cellula completamente matura. Le *cellule mature* sono il prodotto differenziato in modo terminale del processo di differenziamento e sono le cellule effettrici di specifiche attività del sangue e del sistema immunitario. La progressione lungo la via del differenziamento è mediata da cambiamenti dell'espressione genica. La regolazione del differenziamento da parte di fattori solubili e delle comunicazioni cellula-cellula all'interno della nicchia del midollo osseo deve ancora essere definita in modo chiaro. I fattori di trascrizione che caratterizzano particolari transizioni della cellula sono riportati sulle frecce; i fattori solubili che contribuiscono al processo di differenziamento sono rappresentati in blu. SCF, fattore delle cellule staminali; EPO, eritropoietina; TPO, trombopoietina.

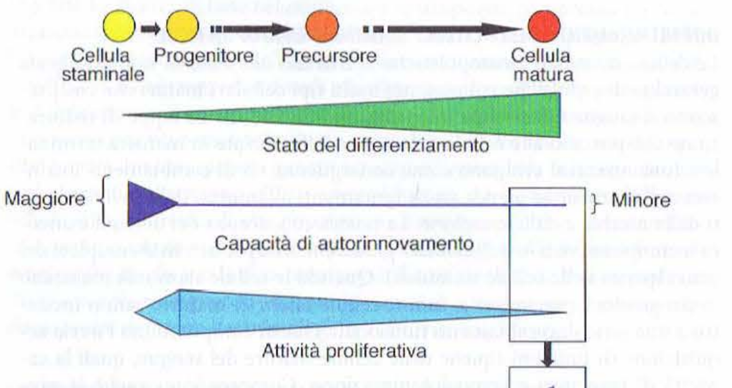


FIGURA 68-3 Funzionalità relativa delle cellule nella gerarchia ematopoietica. I riquadri rappresentano le caratteristiche funzionali distinte delle cellule della serie mieloide (*riquadro superiore*) rispetto alle cellule della serie linfoide (*riquadro inferiore*).

aumentano di numero soltanto in seguito a una produzione aumentata da parte dei precursori. Le cellule linfoidi mantengono la capacità di proliferare, ma la proliferazione è legata al riconoscimento di particolari proteine o peptidi da parte di specifici recettori antigenici sulla loro superficie. Nella maggior parte dei tessuti, la popolazione cellulare proliferante è una popolazione di progenitori più immatura. In generale, le cellule all'interno del compartimento di progenitori ad alto tasso proliferativo hanno anche una vita relativamente breve, il che rende il loro cammino, attraverso il processo differenziativo, un programma molecolare definito che coinvolge l'attivazione sequenziale di particolari gruppi di geni. Per un qualsiasi tipo cellulare è difficile accelerare il programma di differenziamento. Il tempo impiegato dai progenitori ematopoietici per diventare cellule mature è di circa 10-14 giorni nell'uomo, come è reso evidente, dal punto di vista clinico, dall'intervallo compreso tra la chemioterapia citotossica e il ripristino della conta normale delle cellule del sangue nei pazienti.

AUTORINNOVAMENTO

Le cellule staminali ematopoietiche devono raggiungere un equilibrio tra tre possibili destini: apoptosi, autorinnovamento e differenziamento. La proliferazione delle cellule non è generalmente associata alla capacità di andare incontro a una divisione con autorinnovamento, eccezion fatta per le cellule B e T della memoria e per le cellule staminali. La capacità di autorinnovamento apre la strada al differenziamento, che costituisce l'unica opzione dopo la divisione cellulare, quando le cellule lasciano il comparti-

mento delle cellule staminali, fino al momento in cui esse avranno l'opportunità di diventare linfociti della memoria. Oltre a questa capacità di autorinnovamento, le cellule staminali hanno una caratteristica aggiuntiva che caratterizza la loro macchina proliferativa. Nella maggior parte dei tessuti adulti maturi le cellule staminali sono profondamente quiescenti. Nel sistema ematopoietico le cellule staminali sono anche altamente resistenti alle citochine, rimanendo perciò dormienti anche quando le citochine spingono i progenitori del midollo osseo a dividersi con ritmi proliferativi misurabili in ore, non giorni. Al contrario, si pensa che le cellule staminali si dividano con tempi che vanno da mesi ad anni, almeno in base a ciò che è stato stimato in primati non umani. È difficile superare in vitro la quiescenza profonda e ciò limita la capacità di espandere efficacemente le cellule staminali ematopoietiche umane. Il processo può essere controllato tramite livelli di espressione particolarmente elevati degli inibitori della chinasi ciclina-dipendente che limitano l'ingresso delle cellule staminali nel ciclo cellulare, bloccando la transizione G1-S. La variazione dei livelli di molecole come p21Cip1 e p18INK4c in laboratorio ha portato a un incremento della proliferazione e del numero delle cellule staminali nei topi e in alcuni studi ristretti su cellule umane. Sembra che anche segnali esogeni provenienti dalla nicchia, tra cui l'attivazione del recettore tirosinchinasico Tie2 sulle cellule staminali da parte dell'angiopoietina 1 sugli osteoblasti, rinforzino la quiescenza.

Sembra inoltre che la regolazione della proliferazione delle cellule staminali si modifichi con l'età. Nei topi, l'inibitore della chinasi ciclina-dipendente p16INK4a si accumula nelle cellule staminali degli animali più anziani ed è associato con un cambiamento di cinque diverse funzioni delle cellule staminali, incluso il ciclo cellulare. La diminuzione dell'espressione di p16INK4a negli animali più anziani stimola il ciclo cellulare delle cellule staminali e la capacità di ricostituire l'ematopoiesi negli ospiti adottivi, rendendoli simili agli animali più giovani. La quantità di cellule mature non è influenzata. Pertanto, gli eventi molecolari che governano le funzioni specifiche delle cellule staminali si stanno gradualmente chiarendo e offrono la possibilità di approcci nuovi per modificare la funzione delle cellule staminali per la terapia. Una funzione critica delle cellule staminali che resta scarsamente definita è la regolazione molecolare dell'autorinnovamento.

Sul piano medico l'autorinnovamento è forse la funzione più importante delle cellule staminali, poiché ha un ruolo critico nel regolare la quantità delle cellule staminali. Il numero delle cellule staminali è un parametro chiave limitante per i trapianti sia autologhi sia allogenici di cellule staminali. Se ci fosse la possibilità di utilizzare un numero minore di cellule staminali o di espandere quantità limitate di cellule staminali *ex vivo*, sarebbe possibile ridurre la morbilità e i costi legati alla raccolta delle cellule staminali e favorire l'utilizzo di altre fonti di cellule staminali. Nello specifico, il sangue del cordone ombelicale è una ricca fonte di cellule staminali. Tuttavia, il volume di unità di sangue del cordone è estremamente piccolo e perciò il numero totale di cellule staminali ematopoietiche che si può ottenere è in genere sufficiente per trapiantare solo un individuo che pesi meno di 40 kg. Questo limite restringe quella che altrimenti potrebbe essere una fonte di cellule staminali estremamente promettente. Sono particolarmente importanti due caratteristiche delle cellule staminali del sangue del cordone ombelicale: 1) sono ottenute da una varietà di individui che supera di gran lunga quella del *pool* di donatori adulti, il che consente di superare la maggioranza degli ostacoli posti dalle reazioni crociate immunologiche; 2) le cellule staminali del sangue del cordone ombelicale sono associate a un gran numero di cellule T, ma, paradossalmente, sembrano essere correlate a una minore incidenza di rigetto (*graft-versus-host disease*) se paragonate a cellule staminali analogamente assortite ad altri tipi cellulari. Se si ottenesse l'espansione delle cellule staminali tramite l'autorinnovamento, il numero di cellule disponibili potrebbe essere sufficiente per l'uso in adulti di peso maggiore. Un approccio alternativo a questo problema è rappresentato dal miglioramento dell'efficienza dell'impianto delle cellule staminali donatrici. L'ingegneria dei trapianti sta esplorando metodi per aggiungere componenti cellulari che possono aumentare il successo del trapianto. Inoltre, vi sono alcuni dati che fanno ritenere che la deplezione delle cellule NK (*natural killer*) dell'ospite possa abbassare il numero di cellule staminali necessarie a ricostituire l'emopoiesi.

Vi sono conoscenze un po' limitate sull'autorinnovamento e, curiosamente, coinvolgono prodotti genici associati con lo stato della cromatina, ovvero quell'elevato livello di organizzazione del DNA cromosomico che influenza la trascrizione. Questi comprendono membri della famiglia polycomb, un gruppo di regolatori trascrizionali contenenti un motivo *zinc-finger* che interagisce con la struttura della cromatina, contribuendo all'accessibilità di gruppi di geni per la trascrizione. Alcuni membri, tra cui Bmi-1 e Gfi-1, sono importanti per consentire l'autorinnovamento delle cellule staminali ematopoietiche attraverso la modificazione di regolatori del ciclo cellulare come gli inibitori della chinasi ciclina-dipendente. In assenza di qualcuno di questi geni, le cellule staminali ematopoietiche si riducono nel numero e nella funzionalità. Al contrario, la disregolazione di *Bmi-1* è stata associata alla leucemia, essendo in grado di promuovere l'autorinnovamento delle cellule staminali leucemiche quando tale gene è iperespresso. Anche altri regolatori trascrizionali sono stati associati con l'autorinnovamento, in particolare i geni omeotici, o geni "hox". Questi fattori trascrizionali sono così chiamati a causa della loro capacità di governare un gran numero di geni, compresi quelli che determinano il *patterning* corporeo negli invertebrati. HoxB4 è in grado di indurre un esteso autorinnovamento delle cellule staminali attraverso il suo motivo di legame al DNA. È noto che altri membri della famiglia dei geni hox influenzano le cellule staminali normali, ma sono anche associati alla leucemia. Segnali esterni che possono influenzare gli esiti relativi del ciclo cellulare delle cellule staminali, autorinnovamento contro differenziamento, comprendono i ligandi di Notch e specifici ligandi di Wnt. Anche segnali intracellulari che trasducono mediatori sono implicati nella regolazione dell'autorinnovamento, ma è interessante notare che essi non si associano solitamente con i percorsi attivati dai recettori Notch o Wnt. Essi comprendono PTEN, un inibitore della via di AKT, e STAT5, che si trovano entrambi a valle di recettori attivati di fattori di crescita e sono necessari per le normali funzioni delle cellule staminali, inclusa la capacità di autorinnovamento, almeno nei modelli murini. Si devono ancora definire i legami tra queste molecole e si sa ancora poco circa il loro ruolo nella regolazione fisiologica dell'autorinnovamento delle cellule staminali.

IL CANCRO È SIMILE A UN ORGANO CON CAPACITÀ DI AUTORINNOVAMENTO

La relazione tra cellule staminali e cancro è una dimensione della biologia delle cellule staminali adulte in via di importante evoluzione. Il cancro può condividere gli stessi principi di organizzazione dei tessuti normali e avere la stessa organizzazione gerarchica di cellule, con una base di cellule simil-staminali dotate delle caratteristiche distintive delle cellule staminali rappresentate dall'autorinnovamento e dal differenziamento. Tali cellule simil-staminali potrebbero costituire la base per la perpetuazione del tumore e rappresentano una popolazione rara, che si divide lentamente e con meccanismi di regolazione distinti, tra cui il rapporto con un microambiente specializzato. Nel cancro è stata caratterizzata una sottopopolazione di cellule che si autorinnovano. Una comprensione più sofisticata dell'organizzazione delle cellule staminali del cancro può portare a migliorare le strategie per debellare i tipi di tumori più comuni e difficili da trattare, relativamente refrattari alle terapie mirate alle cellule in fase di divisione.

Il concetto di cellule staminali tumorali fornisce conoscenze circa l'origine cellulare del cancro? Il fatto che alcune cellule all'interno di un tumore possiedano proprietà simili alle cellule staminali non significa necessariamente che il cancro origini dalle cellule staminali. Al contrario, cellule più mature potrebbero avere acquisito le caratteristiche di autorinnovamento delle cellule staminali. Ogni evento genetico isolato non è probabilmente sufficiente per consentire la trasformazione di una cellula normale in una cellula completamente maligna. Il cancro è piuttosto un processo multifasico e la cellula di origine deve essere in grado di persistere per periodi prolungati perché eventi multipli possano accumularsi. Deve anche essere in grado di generare un elevato numero di cellule figlie. La cellula staminale normale possiede queste caratteristiche e, grazie alla sua intrinseca capacità di autorinnovamento, può venire più prontamente convertita in un fenotipo maligno. Questa ipotesi è stata testata sperimentalmente nel sistema ematopoietico. Sfruttando i marcatori di superficie cellulare che distinguono le cellule ematopoietiche con diverso grado di maturità, si possono isolare le cellule staminali, i progenitori, i precursori e le cellule mature. In queste cellule sono stati inseriti costrutti genici con elevato potere trasformante e si è scoperto che la cellula con la maggiore potenzialità di produrre una neoplasia maligna è proprio la cellula staminale. Ciò non dimostra che le cellule staminali diano origine a tutti i tumori, ma indica come esse possano essere suscettibili di trasformazione maligna rappresentando così la popolazione di maggior interesse nelle strategie in via di sviluppo per prevenire, monitorare o curare le neoplasie nascenti.

CHE COSA ALTRO POSSONO FARE LE CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE?

Alcuni dati sperimentali hanno indicato come le cellule staminali ematopoietiche o altre cellule mobilizzate nella circolazione sanguigna dagli stessi fattori che mobilizzano le cellule staminali ematopoietiche siano in grado di svolgere un ruolo nella riparazione del danno tessutale e vasco-

lare associato all'ictus e all'infarto del miocardio. Questi dati sono controversi e l'applicabilità di un approccio basato sulle cellule staminali a condizioni patologiche che non riguardano il sistema ematopoietico rimane empirica. Tuttavia, l'applicazione delle conoscenze emergenti della biologia delle cellule staminali ematopoietiche può portare a usi clinici ad ampio spettro.

La cellula staminale rappresenta perciò una vera arma a doppio taglio. Possiede una straordinaria capacità curativa ed è essenziale per la vita. Se non controllata, può minacciare la vita che essa stessa garantisce. La comprensione delle modalità con cui funzionano le cellule staminali, dei segnali che modificano il loro comportamento e delle nicchie tessutali che ne modulano le risposte al danno e alla malattia sono aspetti critici per lo sviluppo di una medicina più efficace basata sulle cellule staminali. Questo aspetto della medicina comprenderà l'utilizzo delle cellule staminali e l'uso di

69 Ingegneria dei tessuti

Jennifer Anderson, Joseph P. Vacanti

L'origine dell'ingegneria dei tessuti, o ingegneria tissutale, risale al XVI secolo, quando si usavano lembi di pelle per rimpiazzare il naso. L'ingegneria dei tessuti moderna combina le scienze dei materiali con le scienze della vita per sostituire un organo malato o danneggiato con uno nuovo vitale e funzionante. L'approccio più comune dell'ingegneria dei tessuti unisce le cellule e le matrici per produrre una struttura vivente (Fig. 69-1). Tali strategie comprendono anche l'uso di impalcature di strutture (*scaffolding*), di cellule e di fattori di crescita per modellare i nuovi tessuti. Il termine *medicina rigenerativa* è stato coniato come termine comprensivo dei concetti di ingegneria dei tessuti e di terapia con cellule staminali (Cap. 67).

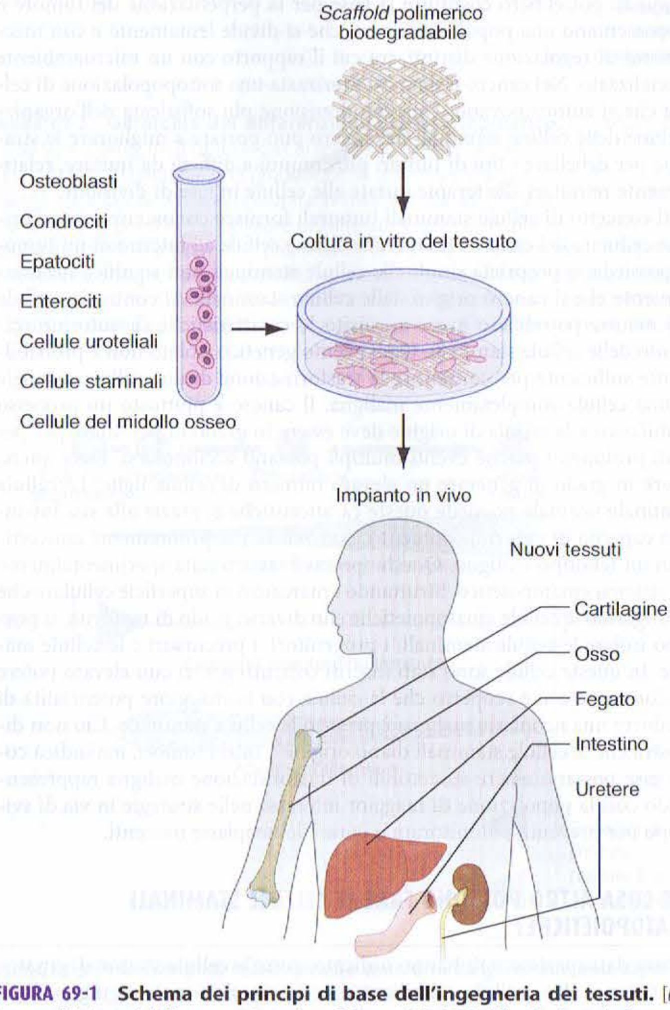


FIGURA 69-1 Schema dei principi di base dell'ingegneria dei tessuti. [*Da:* Langer R, Vacanti J, Tissue engineering. *Science* 260: 1993 (Fig. 1); riproduzione autorizzata.]

farmaci rivolti verso le cellule staminali per aumentare la riparazione dei tessuti danneggiati e includerà anche un accurato equilibrio degli interventi per il controllo delle cellule staminali là dove esse possano non funzionare o diventare maligne.

BIBLIOGRAFIA

Chute JP: Stem cell homing. Curr Opin Hematol 13:399, 2006

Jordan CT: The leukemic stem cell. Best Pract Res Clin Haematol 20:13, 2007

Laiosa CV et al: Determinants of lymphoid-myeloid lineage diversification. Annu Rev Immunol 24:705, 2006

Mikkola HK, Orkin SH: The journey of developing hematopoietic stem cells. Development 133:3733, 2006

Scadden DT: The stem cell niche as an entity of action. Nature 441:1075, 2006

COMPONENTI CELLULARI DELL'INGEGNERIA DEI TESSUTI

Il fondamento dell'ingegneria dei tessuti è la combinazione di uno *scaffold* tridimensionale con cellule vive e funzionali. Le cellule utilizzate nell'ingegneria dei tessuti dovrebbero essere facilmente accessibili e in grado di proliferare, mantenendo nello stesso tempo la loro funzione di cellule differenziate. Le cellule possono essere di tre tipi: autologhe, allogeniche e xenogeniche. Le *cellule autologhe* sono isolate direttamente dal paziente. Hanno il vantaggio di non andare incontro al rigetto immuno-mediato. Un eventuale limite è dato dal fatto che possono non essere disponibili o non essere in grado di proliferare fino a raggiungere la massa di tessuto necessario. Le *cellule allogeniche* sono raccolte da un donatore diverso dal paziente. Hanno il vantaggio di essere reperibili più facilmente, ma deve essere manipolato il sistema immunitario per impedirne il rigetto. Possono essere utilizzate anche *cellule xenogeniche*, ovvero cellule ottenute da specie diverse, ma anche in questo caso c'è il rischio di rigetto immunitario o di trasmissione di agenti patogeni animali.

Vi sono cellule come i fibroblasti e le cellule muscolari lisce che proliferano rapidamente, mentre altre proliferano lentamente o perdono la loro funzione tessuto-specifica se coltivate, con conseguenti limiti per il loro utilizzo. Le caratteristiche delle cellule possono dipendere inoltre dalla loro localizzazione all'interno del corpo. Per esempio, le interazioni cellula-cellula e la funzione delle cellule endoteliali nella microcircolazione polmonare sono differenti da quelle delle cellule endoteliali della barriera ematoencefalica. Anche il microambiente cellulare, che include la presenza di altri tipi cellulari, di fattori solubili e di forze fisiche o meccaniche può alterare la funzione di una cellula trapiantata.

Le cellule staminali costituiscono una fonte promettente di cellule poiché sono in grado di proliferare rapidamente e possono essere indotte a differenziarsi in molteplici linee cellulari (Capp. 66 e 67). Le cellule staminali embrionali umane sono in grado di differenziarsi nei tipi di tessuti che costituiscono l'endoderma, il mesoderma o l'ectoderma. Le cellule staminali multipotenti adulte sono state trovate in molteplici tessuti maturi, compresi il midollo osseo, il cervello, il cuore e il fegato. Oltre a essere in grado di differenziarsi in numerose linee cellulari, le cellule staminali adulte scatenano una risposta immunitaria relativamente silente.

SCAFFOLDING

Lo *scaffold* fornisce un'impalcatura tridimensionale per il supporto delle cellule tessuto- od organo-specifiche. Si tratta di un supporto non solo meccanico, ma che fornisce anche nutrienti critici e trasporta metaboliti a e dal tessuto in via di sviluppo. Proprietà importanti dello *scaffold* variano secondo il tessuto ma, tipicamente, comprendono proprietà biochimiche specifiche, la porosità, la biocompatibilità e caratteristiche di superficie adeguate per l'adesione cellulare e il differenziamento.

Gli *scaffold* possono essere costituiti da materiali naturali o da polimeri sintetici e sono tipicamente biodegradabili. Materiali naturali come il collagene e gli alginati sono biocompatibili, tuttavia è difficile controllarne le proprietà meccaniche ed essi possono scatenare una reazione immunitaria. D'altra parte, polimeri sintetici come l'acido poliglicolico e il polietilene possono essere adattati a fornire proprietà meccaniche più accettabili ma sono associati a una forte risposta infiammatoria. I polimeri sintetici non biodegradabili come il politetrafluoroetilene e il polietilene hanno proprietà meccaniche e strutturali ben definite, tuttavia la loro presenza a lungo termine nel corpo può scatenare una risposta infiammatoria cronica che si conclude con la formazione di un tessuto di scarsa qualità. L'acido polilattico e l'acido poliglicolico sono esempi di polimeri biodegradabili. Anche se la degradazione di questi materiali può essere in parte controllata, la degradazione non uniforme e le diverse velocità di degradazione in differenti sedi anatomiche pongono delle sfide ancora da affrontare.

TABELLA 69-1 PRODOTTI DELL'INGEGNERIA DEI TESSUTI APPROVATI DALLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Nome del prodotto	Breve descrizione
Alloderm (LifeCell)	Matrice dermica acellulare per la riparazione dei tessuti
Apligraf (Organogenesis)	Equivalente della pelle in vivo approvato per il trattamento delle ulcere venose delle gambe e delle ulcere del piede diabetico
Carticel (Genzyme Biosurgery)	Condrociti autologhi approvati per la riparazione della cartilagine
Dermagraft (Smith and Nephew)	Equivalente della pelle in vivo approvato per le ulcere a tutto spessore del piede diabetico
Durasis (Cook Surgical Products)	Tonaca sottomucosa dell'intestino tenue di maiale per il ricambio della dura madre
Epicel (Genzyme Biosurgery)	Equivalente della pelle in vivo approvato per i pazienti ustionati
OrCel (Ortec)	Equivalente della pelle in vivo approvato per i pazienti ustionati
Surgisis (Cook Surgical Products)	Tonaca sottomucosa dell'intestino tenue di maiale per le ferite del derma e il rinforzo di tessuto indebolito

Le caratteristiche di superficie dei materiali usati per lo *scaffold* sono importanti per l'adesione, la migrazione e il differenziamento cellulare. La ricerca in corso si sta concentrando sulla possibilità di legare fattori di crescita o sequenze peptidiche alla superficie dello *scaffold* per migliorare l'adesione e la migrazione.

BIOREATTORI

Le cellule usate nell'ingegneria dei tessuti venivano coltivate inizialmente in condizioni statiche. I miglioramenti nella tecnologia dei bioreattori hanno consentito un forte avvicinamento ai parametri fisiologici della crescita tessutale. Il trasferimento di nutrienti, gas, metaboliti e molecole di regolazione può essere massimizzato modulando le velocità di flusso e di mescolamento. Anche gli stimoli meccanici possono influenzare il tessuto in fase di neoformazione. Per esempio, i vasi sanguigni ingegnerizzati esposti a forze di taglio in un bioreattore a flusso pulsante hanno una maggiore resistenza alla rottura e un maggiore contenuto di collagene rispetto a quelli non esposti alle forze di taglio.

SUCCESSI DELL'INGEGNERIA DEI TESSUTI

Diversi sostituti della pelle ottenuti con l'ingegneria dei tessuti sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti e vengono utilizzati da più di 10 anni (Tab. 69-1). Uno di questi prodotti utilizza fibroblasti dermici neonatali isolati da prepuzi umani coltivati su uno *scaffold* di microparticelle di acido polilattico-coglicolico. Lo *scaffold* polimerico si degrada progressivamente in presenza di acqua. È stato sviluppato anche un sostituto della pelle a doppio strato: i fibroblasti dermici vengono coltivati in una soluzione di collagene e poi ricoperti con diversi strati di cheratinociti. Si sta dimostrando promettente anche l'ingegneria del tessuto cartilagineo; i condrociti autologhi ottenuti da una porzione sana della cartilagine del paziente vengono espansi in coltura e poi impiantati nel sito danneggiato. Altri prodotti a base di *scaffold* si basano sulla sottomucosa o la dura madre di origine animale trattate. Oltre a questi prodotti approvati dalla FDA, numerosi prodotti dell'ingegneria dei tessuti sono attualmente in fase di sperimentazione clinica (Tab. 69-2). I tessuti ingegnerizzati attivamente in corso di studio sono l'osso, la mandibola, i denti, la cartilagine, la pelle, la cornea, la vescica, l'uretra, i vasi sanguigni di piccolo diametro e l'arteria polmonare.

SFIDE DELL'INGEGNERIA DEI TESSUTI

Il maggior successo dell'ingegneria dei tessuti ottenuto finora è stato in tessuti come la pelle e la cartilagine, in cui le richieste di nutrienti e di ossigeno sono relativamente basse. A causa dei limiti di diffusione dell'ossigeno, il massimo spessore di un tessuto ingegnerizzato è di 150-200 μm, se non esiste una rete capillare intrinseca. Strategie per superare questo limite comprendono il trapianto del tessuto direttamente nel sistema vascolare del paziente o il tentativo di indurre l'angiogenesi tramite incorporazione nello *scaffold* di fattori di crescita come il fattore di crescita vascolare endoteliale. Un approccio più recente implica la creazione di una rete intrinseca di canali vascolari immediatamente adiacente al tessuto ingegnerizzato. Una combinazione della tecnologia di fabbricazione di sistemi microelettromeccanici (MEMS) e di modelli computazionali di ramificazione frattale ha permesso la costruzione di una rete microvascolare intrinseca all'interno di un polimero biocompatibile. Questa rete preformata simil-capillare si può impiantare con le cellule e sostiene alla fine la crescita e la funzionalità di tessuti tridimensionali complessi.

TABELLA 69-2 PRODOTTI DELL'INGEGNERIA DEI TESSUTI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

TRC (Aastrom)	Cellule autologhe di midollo osseo adulto per il trapianto di osso
LiverX2000 (Algenix)	Sistema extracorporeo di supporto epatico
Encapsulated proliferated islet (Amcyte)	Cellule delle isole pancreatiche incapsulate
Myocell (Bioheart)	Cellule incapsulate per l'infarto del miocardio
BioSeed-C, BioSeed-Oral Bone (Biotissue Technologies)	Riparazione di tessuto autologo per ossa e cartilagine
E-matrix (Encelle)	Riparazione o rigenerazione di un tessuto malato o danneggiato
MarkII (Excorp)	Sistema extracorporeo di supporto epatico
ICX-PRO, ICX-TRC (Intercytex)	Riparazione delle ferite e rigenerazione dei capelli
HuCNS-SC (Stem Cell Inc)	Cellule staminali umane del sistema nervoso centrale
NT-501 (Neurotech SA)	Tecnologia delle cellule incapsulate per il rilascio prolungato di sostanze terapeutiche alla retina
Procord (Proneuron)	Terapia con macrofagi autologhi attivati per pazienti con lesione acuta completa del midollo spinale
ChondroCelect (Tigenix)	Impianto di condrociti autologhi
Spheramine (Titan Pharmaceutical)	Cellule dell'epitelio retinico pigmentato all'interno di microtrasportatori per fornire una fonte costante di dopamina al cervello
ELAD (Vigagen)	Sistema extracorporeo di supporto epatico

Il rigetto immunitario delle cellule allogeniche è un altro degli ostacoli principali dell'ingegneria dei tessuti. L'utilizzo di farmaci immunosoppressori non viene considerato una soluzione ottimale a questo problema. Una possibile soluzione consiste nello sviluppo di cellule "donatrici universali" attraverso il mascheramento delle proteine di istocompatibilità presenti sulla superficie cellulare.

Sarà necessario affrontare il problema della disponibilità su larga scala dei prodotti dell'ingegneria dei tessuti affinché essi possano essere usati diffusamente. Idealmente, questi prodotti dovrebbero essere riproducibili e resi disponibili per un'ampia varietà di ospedali, compresi quelli privi di strumentazioni sofisticate per la coltura e il differenziamento cellulare.

BIBLIOGRAFIA

Ahsan T, Nerem RM: Bioengineered tissues: The science, the technology, and the industry. Orthod Craniofacial Res 8:134, 2005

Lavik E, Langer R: Tissue engineering: Current state and perspectives. Appl Microbiol Biotechnol 65:1, 2004

Lysaght MJ, Hazlehurst AL: Tissue engineering: The end of the beginning. Tissue Engineering 10:12, 2004

Sheih SJ, Vacanti JP: State-of-the-art tissue engineering: From tissue engineering to organ building. Surgery 137:1, 2005

Yow KH et al: Tissue engineering of vascular conduits. Br J Surg 93(6):652, 2006

70 Fabbisogni nutrizionali e valutazione della dieta

Johanna Dwyer

I *nutrienti essenziali* sono sostanze non sintetizzate in quantità sufficiente dal nostro organismo: pertanto devono essere assunte con la dieta. Le necessità nutrizionali di gruppi di individui sani sono state definite in modo dettagliato sulla base di evidenze sperimentali. Per mantenersi in buona salute l'essere umano ha bisogno di nutrienti che forniscano energia (proteine, grassi e carboidrati), vitamine, minerali e acqua. Le necessità nutrizionali specifiche includono 9 aminoacidi essenziali, numerosi acidi grassi, 4 vitamine liposolubili, 10 vitamine idrosolubili e la colina. Numerosi composti inorganici, compresi 4 minerali, 7 oligoelementi, 3 elettroliti e gli oligoelementi, devono essere necessariamente presenti nella dieta.

Le quantità necessarie dei nutrienti essenziali sono diverse in relazione all'età e alle condizioni fisiologiche. Alcuni nutrienti diventano condizionatamente essenziali per chi non può sintetizzarli nelle quantità adeguate, come gli individui con difetti genetici, chi ha malattie con implicazioni nutrizionali e i neonati prematuri con difetti di sviluppo. Molte sostanze organiche fitochimiche e zoochimiche presenti negli alimenti possono avere effetti sulla salute. Per esempio, le fibre della dieta hanno effetti benefici sulla funzione gastrointestinale. Altri costituenti del cibo ad attività biologica o contaminanti, come il piombo, possono anche avere effetti negativi sulla salute.

FABBISOGNO DI NUTRIENTI ESSENZIALI

ENERGIA

Per mantenere stabile il peso corporeo, l'apporto calorico deve essere uguale al dispendio energetico. Le componenti principali della spesa energetica sono il metabolismo basale, nella pratica clinica sinonimo di dispendio energetico a riposo (*resting energy expenditure*, REE) e l'attività fisica; fonti minori sono il costo energetico della digestione degli alimenti (effetto termico del cibo o azione dinamico-specifica) e la termogenesi da brivido (termogenesi indotta dal freddo). L'apporto medio di energia giornaliero è di circa 2800 kcal per gli uomini adulti americani e di circa 1800 kcal per le donne americane, ma queste stime variano con le dimensioni corporee e con il livello di attività fisica. Le formule per stimare il REE sono utili per valutare approssimativamente il fabbisogno energetico di un individuo il cui peso sia stabile. Quindi, per gli uomini, REE $= 900 + 10w$ e per le donne REE $= 700 + 7w$, dove w rappresenta il peso in kilogrammi. Il REE calcolato deve essere poi aggiustato per il livello di attività fisica moltiplicando per 1,2 per gli individui sedentari, per 1,4 per quelli moderatamente attivi, per 1,8 nel caso, raro, di individui molto attivi. Il valore finale fornisce una stima dei fabbisogni calorici totali in una condizione di equilibrio energetico. Le formule per una stima più accurata dei fabbisogni calorici vengono fornite dal Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences, in un recente documento sugli introiti dietetici di riferimento. **Per ulteriori informazioni sul bilancio energetico nelle condizioni di salute e di malattia si rimanda al capitolo 72.**

PROTEINE

Le proteine della dieta sono costituite da aminoacidi essenziali e non essenziali necessari per la sintesi proteica. I nove aminoacidi essenziali sono: istidina, leucina, isoleucina, lisina, metionina/cistina, fenilalanina/tirosina, treonina, triptofano e valina. Tutti gli aminoacidi sono substrati energetici e alcuni (per es., l'alanina) possono essere utilizzati per la gluconeogenesi. Quando l'apporto di energia non è adeguato, quello di proteine deve essere aumentato, dal momento che gli aminoacidi ingeriti vengono deviati verso vie metaboliche per la sintesi del glucosio e la sua ossidazione. Nel caso di grave carenza energetica può instaurarsi la malnutrizione proteico-energetica (Cap. 72).

La quantità giornaliera raccomandata (*recommended dietary allowance*, RDA) di proteine nella dieta negli adulti è di circa 0,6-0,8 g/kg di peso corporeo ideale,* assumendo che le esigenze energetiche siano soddisfatte e che le proteine siano di elevato valore biologico. Le attuali raccomandazioni per una dieta bilanciata prevedono che almeno il 10-14% delle calorie debba provenire dalle proteine. Il valore biologico è più alto per le proteine di origine animale; seguono le proteine derivate dai legumi (per es., fagioli), dai cereali (riso, frumento, granturco) e dai tuberi. La combinazione di proteine vegetali che si complementano per valore biologico o la combinazione di proteine animali con proteine vegetali può aumentare il valore biologico di queste ultime riducendo il fabbisogno proteico totale.

Il fabbisogno di proteine aumenta durante la crescita, la gravidanza, l'allattamento, la riabilitazione e durante il trattamento della malnutrizione. La tollerabilità alle proteine della dieta è ridotta nell'insufficienza renale ed epatica e può far precipitare l'insorgenza di encefalopatia nei pazienti con cirrosi epatica.

LIPIDI E CARBOIDRATI

I grassi sono una fonte concentrata di energia e rappresentano circa il 34% delle calorie della dieta negli Stati Uniti. Tuttavia, per una dieta ottimale, l'apporto di grassi saturi e *trans* dovrebbe essere meno del 10% delle calorie, di polinsaturi meno del 10% mentre i grassi monoinsaturi dovrebbero rappresentare il resto dei grassi. Almeno il 55% delle calorie totali dovrebbe derivare dai carboidrati prevalentemente complessi. Il cervello necessita di almeno 100 g al giorno di glucosio, gli altri tessuti ne utilizzano di necessità circa 50 g al giorno. Alcuni tessuti (per es., cervello e globuli rossi) utilizzano solo glucosio fornito dall'esterno o dalla proteolisi muscolare. Con il tempo, durante diete ipocaloriche, sono possibili alcuni adattamenti nel fabbisogno di carboidrati in altri tessuti (Cap. 339).

ACQUA

Negli adulti, 1-1,5 ml di acqua per kcal di dispendio energetico sono sufficienti in condizioni normali per consentire le fisiologiche variazioni per livelli di attività fisica, sudorazione e carico di soluti della dieta. Le perdite di acqua includono da 50 a 100 ml/die con le feci, 500-1000 ml/die per traspirazione ed evaporazione e oltre 1000 ml/die con le urine a seconda del carico renale di soluti. Se aumenta la perdita esterna, l'apporto di acqua deve aumentare per evitare la disidratazione. La febbre aumenta le perdite di acqua di circa 200 ml per grado centigrado; le perdite con la diarrea variano, ma possono arrivare a 5 litri al giorno nei casi gravi. La sudorazione intensa e il vomito aumentano le perdite di acqua. Quando la funzione renale è normale e l'apporto di soluti è adeguato, i reni possono aumentare l'escrezione urinaria, in caso di introduzione eccessiva di acqua, fino a 18 litri al giorno (Cap. 334). Tuttavia, l'escrezione urinaria può compromettere lo stato di idratazione quando l'apporto è inadeguato o quando aumentano le perdite per malattie o danno renale.

I neonati hanno un elevato fabbisogno di acqua a causa dell'elevato rapporto tra superficie e volume corporeo, per la limitata capacità del rene immaturo di regolare elevati carichi renali di soluti e per l'incapacità di comunicare la sensazione di sete. L'aumento del fabbisogno d'acqua in gravidanza è limitato a 30 ml al giorno; durante l'allattamento, la produzione del latte materno richiede, tuttavia, almeno 1000 ml in più di acqua al giorno, o 1 ml di acqua per ml di latte prodotto. Particolare attenzione deve essere rivolta agli anziani, che presentano una riduzione dell'acqua totale corporea e scarso senso della sete e che possono dover assumere diuretici.

ALTRI NUTRIENTI

Vedi capitolo 71 per la descrizione dettagliata delle vitamine e degli oligoelementi.

APPORTI DIETETICI DI RIFERIMENTO E DOSI GIORNALIERE RACCOMANDATE

Fortunatamente la vita umana e lo stato di benessere possono essere conservati grazie a un'ampia scelta di nutrienti. Tuttavia, la capacità di adatta-

* Il fabbisogno proteico giornaliero nella versione italiana è stato ampliato a 0,6-0,8 anziché solo 0,6 g/kg di peso corporeo per tener conto della variabilità interindividuale dei fabbisogni (per le differenti condizioni fisiologiche e cliniche) e del valore biologico, digeribilità in rapporto alla composizione della dieta, delle proteine assunte con gli alimenti. [*N.d.C.*]

mento non è illimitata: l'apporto eccessivo, o troppo scarso, di un determinato nutriente può avere effetti sfavorevoli per la salute. Pertanto, sono state fissate alcune regole sull'apporto di nutrienti che devono essere rispettate nella pratica clinica. Queste quantità stimate sono comunemente definite apporti dietetici di riferimento (*dietary reference intakes*, DRI). I DRI sostituiscono le dosi giornaliere raccomandate (*recommended dietary allowances*, RDA), gli unici valori di riferimento utilizzati negli Stati Uniti dal 1989. I DRI includono i *fabbisogni medi stimati* (*estimated average requirement*, EAR) per i nutrienti, così come tre altri valori di riferimento utilizzati per il piano dietetico individuale: gli RDA, gli *apporti adeguati* (*adequate intake*, AI) e i *livelli massimi* tollerabili (*upper level*, UL). Gli attuali DRI per le vitamine e gli oligoelementi sono indicati rispettivamente nelle tabelle 70-1 e 70-2.

FABBISOGNI MEDI STIMATI

Quando le malattie da sostanziali carenze nella dieta come il rachitismo, lo scorbuto, la xeroftalmia e la malnutrizione proteico-energetica erano comuni, l'adeguatezza dei nutrienti veniva stabilita dall'assenza di segni clinici di malattia da carenza alimentare. Più tardi è stato chiarito che alcune alterazioni biochimiche e altre anomalie erano evidenti molto prima dello sviluppo della malattia conclamata. Di conseguenza sono stati scelti criteri di adeguatezza basati su specifici marcatori biologici, quando disponibili. Gli sforzi attuali sono rivolti verso la quantità di un determinato nutriente in grado di ridurre il rischio di sviluppare una malattia cronica degenerativa. La priorità viene data a quegli esami di laboratorio biochimici, fisiologici o comportamentali abbastanza sensibili da indicare cambiamenti precoci nei processi di regolazione o di conservazione delle riserve corporee dei nutrienti. Le definizioni correnti sono fondate sulla quantità di un nutriente che riduce il rischio di malattie croniche degenerative.

L'EAR è la quantità di un nutriente considerata adeguata per metà degli individui sani di una specifica età e dello stesso sesso. Le evidenze e i criteri utilizzati per stabilire il fabbisogno di un nutriente variano per ogni singolo nutriente, per età e per stato fisiologico. L'EAR non è una stima effettiva dell'adeguatezza di un nutriente per gli individui, dal momento che rappresenta un valore mediano di fabbisogno di un determinato gruppo e le variazioni intorno a questo valore sono piuttosto ampie; in un gruppo il 50% degli individui si trova al di sotto e il 50% al di sopra di quel determinato fabbisogno. Quindi una persona con apporto pari all'EAR ha un rischio di apporto inadeguato pari al 50% durante il periodo di osservazione. Per queste ragioni altri parametri standard sono più utili per l'uso clinico.

TABELLA 70-1 APPORTI DIETETICI DI RIFERIMENTO – APPORTO INDIVIDUALE RACCOMANDATO: VITAMINE

Gruppi di età	Vitamina, μg/die A[a]	C	D[b,c]	E[d]	K	Tiamina, mg/die	Riboflavina, mg/die	Niacina, mg/die[e]	Vitamina B_6, mg/die	Folati, μg/die[f]	Vitamina B_{12}, μg/die	Acido pantotenico, mg/die	Biotina, μg/die	Colina, mg/die[g]
Neonati														
0-6 m	400	40	5	4	2,0	0,2	0,3	2	0,1	65	0,4	1,7	5	125
7-12 m	500	50	5	5	2,5	0,3	0,4	4	0,3	80	0,5	1,8	6	150
Bambini														
1-3 a	**300**	**15**	5	**6**	30	**0,5**	**0,5**	**6**	**0,5**	**150**	**0,9**	2	8	200
4-8 a	**400**	**25**	5	**7**	55	**0,6**	**0,6**	**8**	**0,6**	**200**	**1,2**	3	12	250
Maschi														
9-13 a	**600**	**45**	5	**11**	60	**0,9**	**0,9**	**12**	**1,0**	**300**	**1,8**	4	20	375
14-18 a	**900**	**75**	5	**15**	75	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	25	550
19-30 a	**900**	**90**	5	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	30	550
31-50 a	**900**	**90**	5	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	30	550
51-70 a	**900**	**90**	10	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,7**	**400**	**2,4**[h]	5	30	550
>70 a	**900**	**90**	15	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,7**	**400**	**2,4**[h]	5	30	550
Femmine														
9-13 a	**600**	**45**	5	**11**	60	**0,9**	**0,9**	**12**	**1,0**	**300**	**1,8**	4	20	375
14-18 a	**700**	**65**	5	**15**	75	**1,0**	**1,0**	**14**	**1,2**	**400**[i]	**2,4**	5	25	400
19-30 a	**700**	**75**	5	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,3**	**400**[i]	**2,4**	5	30	425
31-50 a	**700**	**75**	5	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,3**	**400**[i]	**2,4**	5	30	425
51-70 a	**700**	**75**	10	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,5**	**400**	**2,4**[h]	5	30	425
>70 a	**700**	**75**	15	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,5**	**400**	**2,4**[h]	5	30	425
Gravidanza														
≤18 a	**750**	**80**	5	**15**	75	**1,4**	**1,4**	**18**	**1,6**	**600**[j]	**2,6**	6	30	450
19-30 a	**770**	**85**	5	**15**	90	**1,4**	**1,4**	**18**	**1,9**	**600**[j]	**2,6**	6	30	450
31-50 a	**770**	**85**	5	**15**	90	**1,4**	**1,4**	**18**	**1,9**	**600**[j]	**2,6**	6	30	450
Allattamento														
≤18 a	**1200**	**115**	5	**19**	75	**1,4**	**1,6**	**17**	**2,0**	**500**	**2,8**	7	35	550
19-30 a	**1300**	**120**	5	**19**	90	**1,4**	**1,6**	**17**	**2,0**	**500**	**2,8**	7	35	550
31-50 a	**1300**	**120**	5	**19**	90	**1,4**	**1,6**	**17**	**2,0**	**500**	**2,8**	7	35	550

Nota: questa tabella presenta le dosi giornaliere raccomandate (*recommended dietary allowances*, RDA) in **grassetto** e gli apporti adeguati (*adequate intake*, AI) in carattere normale. Le RDA e gli AI possono essere entrambi utilizzati come riferimento per gli apporti individuali. Le RDA sono stabiliti per soddisfare i fabbisogni di quasi tutti gli individui (dal 97 al 98%) in un gruppo. Per i neonati sani nutriti al seno materno, gli AI rappresentano l'apporto medio. Si crede che gli AI per gli altri gruppi di età e sesso coprano i fabbisogni di tutti gli individui di quel gruppo, ma la mancanza di dati o dati non certi non consentono di specificare con certezza la percentuale di individui in cui questo apporto è sufficiente.

[a] Come equivalente dell'attività del retinolo (RAE). 1 RAE = 1 μg di retinolo, 12 μg di β-carotene, 24 μg di α-carotene o 24 μg di β-criptoxantina. Per calcolare i RAE dagli equivalenti del retinolo (RE) dei carotenoidi provitamina A nei cibi, dividere il RE per 2. Per la vitamina A preformata e supplementata nei cibi e per i carotenoidi provitamina A presenti negli integratori, 1 RE = 1 RAE.

[b] Come calciferolo, 1 μg di calciferolo = 40 UI di vitamina D.

[c] In assenza di adeguata esposizione alla luce solare.

[d] Come α-tocoferolo. L'α-tocoferolo include *RRR*-α-tocoferolo, l'unica forma di α-tocoferolo presente naturalmente nei cibi, e le forme *2R*-stereoisomeriche dell'α-tocoferolo (*RRR-*, *RSR-*, *RRS-*, e *RSS*-α-tocoferolo) presenti negli alimenti arricchiti e negli integratori. Non comprende le forme 2S-stereoisomeriche dell'α-tocoferolo (*SRR-*, *SSR-*, *SRS-*, e *SSS*-α-tocoferolo), che ugualmente si ritrovano negli alimenti arricchiti e negli integratori.

[e] Come equivalenti della niacina (NE). 1 mg di niacina = 60 mg di triptofano; 0-6 mesi = niacina preformata (non NE).

[f] Come equivalenti dei folati nella dieta (DFE). 1 DFE = 1 μg di folati nei cibi = 0,6 μg di acido folico dai cibi arricchiti o come integratori consumati con gli alimenti = 0,5 μg di un supplemento assunto a stomaco vuoto.

[g] Sebbene gli AI siano stati stabiliti per la colina, vi sono pochi dati per determinare se è necessaria una supplementazione dietetica con colina in tutti i gruppi d'età ed è possibile che i fabbisogni di colina possano essere soddisfatti dalla sintesi endogena in alcuni di questi gruppi.

[h] Considerato che il 10-30% delle persone più anziane può non assorbire completamente la vitamina B_{12} legata agli alimenti, per quelle con età >50 anni è consigliabile soddisfare le RDA principalmente consumando alimenti arricchiti con B_{12} o un supplemento contenente B_{12}.

[i] In considerazione del fatto che un apporto inadeguato di folati è collegato con difetti del tubo neurale del feto, si raccomanda che tutte le donne in età fertile ne assumano 400 μg con supplementi o con cibi arricchiti, in aggiunta all'apporto di folati ottenuto con una dieta varia.

[j] Si presuppone che le donne continueranno ad assumere 400 μg di folati dai supplementi o dagli alimenti arricchiti fino a quando la gravidanza verrà confermata e comincino le cure prenatali, che in genere iniziano al termine del periodo periconcezionale (il periodo critico per la formazione del tubo neurale).

Fonte: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine–National Accademy Sciences Dietary Reference Intakes, 2000, 2002; riproduzione autorizzata. Per gentile concessione della National Academy Press, Washington, DC. (http://www.nap.edu).

TABELLA 70-2 APPORTI DIETETICI DI RIFERIMENTO – APPORTO INDIVIDUALE RACCOMANDATO: OLIGOELEMENTI

Gruppi di età	Calcio, mg/die	Cromo, μg/die	Rame, μg/die	Fluoro, mg/die	Iodio, μg/die	Ferro, mg/die	Magnesio, mg/die	Manganese, mg/die	Molibdeno, μg/die	Fosforo, mg/die	Selenio, μg/die	Zinco, mg/die
Neonati												
0-6 m	210	0,2	200	0,01	110	0,27	30	0,003	2	100	15	2
7-12 m	270	5,5	220	0,5	130	**11**	75	0,6	3	275	20	**3**
Bambini												
1-3 a	500	11	**340**	0,7	**90**	**7**	**80**	1,2	**17**	**460**	**20**	**3**
4-8 a	800	15	**440**	1	**90**	**10**	**130**	1,5	**22**	**500**	**30**	**5**
Maschi												
9-13 a	1300	25	**700**	2	**120**	**8**	**240**	1,9	**34**	**1250**	**40**	**8**
14-18 a	1300	35	**890**	3	**150**	**11**	**410**	2,2	**43**	**1250**	**55**	**11**
19-30 a	1000	35	**900**	4	**150**	**8**	**400**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
31-50 a	1000	35	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
51-70 a	1200	30	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
>70 a	1200	30	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
Femmine												
9-13 a	1300	21	**700**	2	**120**	**8**	**240**	1,6	**34**	**1250**	**40**	**8**
14-18 a	1300	24	**890**	3	**150**	**15**	**360**	1,6	**43**	**1250**	**55**	**9**
19-30 a	1000	25	**900**	3	**150**	**18**	**310**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
31-50 a	1000	25	**900**	3	**150**	**18**	**320**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
51-70 a	1200	20	**900**	3	**150**	**8**	**320**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
>70 a	1200	20	**900**	3	**150**	**8**	**320**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
Gravidanza												
≤18 a	1300	29	**1000**	3	**220**	**27**	**400**	2,0	**50**	**1250**	**60**	**12**
19-30 a	1000	30	**1000**	3	**220**	**27**	**350**	2,0	**50**	**700**	**60**	**11**
31-50 a	1000	30	**1000**	3	**220**	**27**	**360**	2,0	**50**	**700**	**60**	**11**
Allattamento												
≤18 a	1300	44	**1300**	3	**290**	**10**	**360**	2,6	**50**	**1250**	**70**	**13**
19-30 a	1000	45	**1300**	3	**290**	**9**	**310**	2,6	**50**	**700**	**70**	**12**
31-50 a	1000	45	**1300**	3	**290**	**9**	**320**	2,6	**50**	**700**	**70**	**12**

Nota: questa tabella presenta le dosi giornaliere raccomandate (RDA) in **grassetto** e gli apporti adeguati (AI) in carattere ordinario. Le RDA e gli AI possono essere entrambi utilizzati come riferimento per gli apporti individuali. Le RDA sono stabiliti per soddisfare i fabbisogni di quasi tutti gli individui (dal 97 al 98%) in un gruppo. Per i neonati sani nutriti al seno materno, gli AI rappresentano l'apporto medio. Si crede che gli AI per gli altri gruppi di età e sesso coprano i fabbisogni di tutti gli individui di quel gruppo, ma la mancanza di dati o dati non certi non consentono di specificare con certezza la percentuale di individui in cui questo apporto è sufficiente.

Fonte: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine–National Accademy Sciences Dietary Reference Intakes, 2000, 2002; riproduzione autorizzata. Per gentile concessione della National Academy Press, Washington, DC. (http://www.nap.edu).

DOSI GIORNALIERE RACCOMANDATE

Le RDA vengono comunemente utilizzate come riferimento ottimale per l'apporto nutrizionale al fine di pianificare le diete degli individui. Le RDA vengono usate per formulare le linee guida nutrizionali, come le linee guida per una sana alimentazione del Department of Agriculture degli Stati Uniti (USDA) (piramide alimentare), i contenuti ottimali nelle diete con finalità terapeutiche e come standard di riferimento per descrivere le caratteristiche nutrizionali di prodotti industriali e dei supplementi nutrizionali. Il contenuto di un nutriente nel cibo è indicato dal peso o come percentuale del valore giornaliero (*daily value*, DV), una variante della RDA che, negli adulti, indica il più alto RDA per un adulto che consumi 2000 kcal al giorno.

La quantità giornaliera raccomandata di un determinato nutriente è la dose dietetica giornaliera media che soddisfa le esigenze nutrizionali di quasi tutte le persone sane di un determinato sesso, età, condizione di vita e condizione fisiologica (per es., gravidanza e allattamento).

La RDA di un determinato nutriente viene statisticamente definita come il valore 2 deviazioni standard al di sopra dell'EAR necessario per garantire che vengano soddisfatti i fabbisogni di tutti gli individui.

Il rischio di una carenza dietetica aumenta se l'apporto si riduce di molto al di sotto della RDA. Tuttavia, la RDA è un criterio molto ampio per la valutazione dell'adeguatezza di un nutriente nella dieta. Per definizione, infatti, la RDA è superiore ai fabbisogni reali di tutti gli individui, tranne che per il 2-3% della popolazione. Pertanto, anche se l'apporto di un nutriente si riduce a meno della RDA, molti individui continueranno ad avere una quantità di nutriente ancora sufficiente.

APPORTI ADEGUATI

Non è possibile definire una RDA per alcuni nutrienti che non hanno un EAR ben stabilito. In questi casi l'apporto adeguato si fonda su dati osservati, o determinati sperimentalmente, su approssimazioni di apporti di nutrienti in persone sane. Nei DRI attualmente prefissati, vengono proposti gli AI piuttosto che gli RDA per i bambini fino all'età di 1 anno, così come, per le persone di ogni età, per il calcio, il cromo, la vitamina D, il fluoro, il manganese l'acido pantotenico, la biotina, il sodio, il cloro, il potassio, l'acqua e la colina. Individui sani non ottengono alcun beneficio quando consumano una quantità di nutrienti superiore alle RDA o agli AI.

LIVELLI MASSIMI TOLLERABILI DI APPORTO DEI NUTRIENTI

Gli individui sani non ottengono alcun beneficio utilizzando quantità di nutrienti al di sopra delle RDA o degli AI. Un eccessivo apporto di nutrienti può interferire con le funzioni dell'organismo e può causare disabilità acute, progressive o permanenti. L'UL tollerabile è il livello più alto dell'apporto a lungo termine di nutrienti (in genere quotidiano), tale da non causare rischi di effetti collaterali nella maggior parte della popolazione. I dati sugli effetti avversi di dosi elevate di molti nutrienti non sono disponibili o sono troppo limitati per stabilire un UL. Quindi, la mancanza di un UL *non* significa che non esiste il rischio di effetti avversi derivanti dall'assunzione di dosi elevate. Singoli nutrienti presenti nei cibi assunti raggiungono raramente livelli superiori all'UL. Tuttavia, i supplementi nutrizionali forniscono quantità più concentrate di nutrienti per ogni singola dose e pertanto determinano un rischio potenziale di tossicità. I supplementi nutrizionali sono riportati nelle etichette e indicano la quantità di nutriente in unità assolute o come percentuale del valore giornaliero fornita per ogni porzione raccomandata. Il consumo totale di nutrienti, comprendendo cibo e supplementi, non dovrebbe superare le RDA.

FATTORI CHE MODIFICANO IL FABBISOGNO DI NUTRIENTI

I DRI sono influenzati da età, sesso, ritmo di crescita, gravidanza, allattamento, attività fisica, composizione della dieta, malattie concomitanti e farmaci. Quando sono presenti solo piccole differenze tra fabbisogno di un nutriente ed eccessivo apporto, la pianificazione della dieta può diventare più difficile.

FATTORI FISIOLOGICI

Crescita, esercizio fisico intenso, gravidanza e allattamento determinano un aumento delle esigenze di energia e di numerosi nutrienti essenziali. Il fabbisogno di energia aumenta durante la gravidanza a causa delle richieste per la crescita fetale e durante l'allattamento per la maggiore energia necessaria per la produzione del latte materno. Il fabbisogno di energia si riduce con la perdita della massa magra (o massa corporea alipidica), che rappresenta il principale fattore determinante del metabolismo basale (REE). Dal momento che sia lo stato di benessere fisico sia l'attività tendono a ri-

dursi e deteriorarsi con l'età, il fabbisogno di energia nelle persone più anziane, particolarmente dopo i 70 anni, tende a essere inferiore rispetto agli individui più giovani.

COMPOSIZIONE DELLA DIETA

La composizione della dieta influenza la disponibilità e l'utilizzazione biologica dei nutrienti. Per esempio, l'assorbimento di ferro può essere alterato da elevate quantità di calcio o piombo; la captazione del ferro non emoglobinico può essere alterata per la carenza di acido ascorbico e di aminoacidi in un pasto. L'utilizzazione delle proteine può ridursi quando gli aminoacidi essenziali non sono presenti in quantità sufficiente. Gli alimenti di origine animale come latte, uova e carne hanno un alto valore biologico perché contengono molti degli aminoacidi necessari in quantità adeguata. Le proteine vegetali hanno in genere un valore biologico minore e devono essere combinate con altre proteine vegetali o animali per consentire un livello ottimale di utilizzazione per la nostra specie.

VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Le RDA sono valide esclusivamente per l'alimentazione orale. Quando i nutrienti vengono somministrati per via parenterale, valori simili possono talvolta essere utilizzati per aminoacidi, carboidrati, grassi, sodio, cloruro, potassio e molte vitamine, dal momento che l'assorbimento intestinale è quasi uguale al 100%. Tuttavia la biodisponibilità per via orale di molti elementi minerali può essere solo la metà di quella ottenuta per somministrazione parenterale. Per alcuni nutrienti che non sono prontamente depositati nell'organismo umano, o non possono essere conservati in grandi quantità, anche gli orari di somministrazione possono essere importanti. Per esempio, gli aminoacidi non possono essere utilizzati per la sintesi proteica se non vengono forniti insieme; potranno invece essere utilizzati singolarmente per la produzione di energia.

MALATTIE

Le malattie da carenza alimentare specifica comprendono: la malnutrizione proteico-energetica; le carenze di ferro, iodio e vitamina A; l'anemia megaloblastica dovuta alla carenza di vitamina B_{12} o di acido folico; il rachitismo da carenza di vitamina D; lo scorbuto dovuto alla carenza di acido ascorbico; il beri-beri per la carenza di tiamina; la pellagra per la carenza di niacina e proteine (Capp. 71 e 72). Ogni malattia carenziale è caratterizzata da uno squilibrio a livello cellulare tra la disponibilità di nutriente o di energia e le esigenze nutrizionali del corpo per la crescita, per il mantenimento e per altre funzioni. Squilibri nell'apporto di nutrienti sono riconosciuti come fattori di rischio per alcune malattie cronico-degenerative: per esempio, i grassi saturi e il colesterolo per la malattia coronarica; il sodio per l'ipertensione; l'obesità per le neoplasie ormono-dipendenti dell'endometrio, della mammella e della prostata; l'etanolo per l'alcolismo. Poiché l'eziologia e la patogenesi di queste malattie sono multifattoriali, la dieta è solo uno dei tanti fattori di rischio. L'osteoporosi, per esempio, è associata a carenza cronica di calcio nella dieta, così come a fattori di rischio ambientali (fumo di sigarette, stile di vita sedentario), fisiologici (per es., carenza di estrogeni steroidei), predisposizione genetica (difetti del metabolismo del collagene) e uso cronico di alcuni farmaci (Cap. 348).

VALUTAZIONE DELL'ADEGUATEZZA DELLA DIETA

Nella pratica clinica la valutazione dello stato di nutrizione è un procedimento abituale che riguarda: 1) la valutazione preliminare per identificare la malnutrizione; 2) la valutazione dell'assunzione di alimenti e supplementi dietetici per stabilire la presenza o l'assenza di malnutrizione e le sue possibili cause; 3) la pianificazione per la terapia nutrizionale più appropriata. Alcune condizioni di malattia influenzano la biodisponibilità, il fabbisogno, l'utilizzazione o l'escrezione di specifici nutrienti. In queste situazioni possono essere necessarie valutazioni accurate di vari nutrienti per garantire un'adeguata integrazione (Cap. 72).

Molte strutture sanitarie effettuano una valutazione di screening per identificare condizioni di malnutrizione successive al ricovero ospedaliero. Uno screening nutrizionale viene richiesto dalla Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), ma non vi sono standard universalmente riconosciuti o validati. I fattori che vengono in genere valutati comprendono un peso anormale per altezza o indice di massa corporea (per es., BMI $<18,5$ o >25 kg/m^2); variazioni del peso corporeo riferite (calo o incremento ponderale >5 kg negli ultimi 6 mesi) (Cap. 41); diagnosi con implicazioni nutrizionali conosciute (malattie metaboliche, qualsiasi malattia del tratto gastrointestinale, alcolismo e altre); recenti prescrizioni dietetiche terapeutiche; cronica mancanza di appetito; presenza di problemi di masticazione o di deglutizione o intolleranze alimentari gravi; necessità di assistenza nella preparazione o nell'acquisto del cibo, nel mangiare o in altri aspetti della cura personale; isolamento sociale. La rivalutazione dello stato nutrizionale dovrebbe essere ripetuta periodicamente nei pazienti ospedalizzati, almeno una volta la settimana.

Una valutazione dietetica più completa è indicata per i pazienti che mostrano un alto rischio di malnutrizione al momento dello screening nutrizionale. Il tipo di valutazione varia secondo il contesto clinico, la gravità della malattia del paziente e la stabilità delle sue condizioni cliniche.

CONDIZIONI DI ACUZIE

Nei reparti di terapia intensiva le diverse malattie, l'anoressia, le procedure diagnostiche e i trattamenti farmacologici possono compromettere gli apporti dietetici. In queste circostanze, lo scopo è identificare ed evitare apporti inadeguati e garantire un'alimentazione appropriata. La valutazione dietetica in ambienti di terapia intensiva concentra l'attenzione su quello che il paziente riesce a mangiare, se riesce e se vuole mangiare, e se presenta problemi con il cibo. La valutazione degli apporti dietetici si basa su informazioni ricavate dagli apporti rilevati, dalle cartelle cliniche, dall'anamnesi, dall'esame clinico e dallo stato antropometrico, biochimico e funzionale. Lo scopo è ottenere sufficienti informazioni per stabilire la verosimiglianza di malnutrizione dovuta a scarso apporto alimentare o ad altre cause per valutare l'indicazione a una terapia nutrizionale.

Semplici osservazioni possono essere sufficienti in una corsia ospedaliera per rilevare un apporto orale inadeguato. Queste includono le segnalazioni di dietisti e infermieri, la quantità del cibo consumato dai vassoi, esami e procedure frequenti che possono causare il salto dei pasti, disposizioni dietetiche non idonee dal punto di vista nutrizionale (tipo dieta liquida o semiliquida per troppi giorni), la presenza di febbre, disturbi gastrointestinali, vomito, diarrea, stato comatoso e malattie o trattamenti che coinvolgono qualsiasi parte del tratto digestivo. I pazienti in condizioni acute con malattie correlate alla dieta come il diabete, necessitano di una valutazione, dato che una dieta inappropriata può aggravare queste malattie e influenzare negativamente altre terapie. Valori biochimici anomali [albumina sierica $<3,5$ mg/dl (<35 g/l); colesterolo sierico <150 mg/dl ($<3,9$ mmol/l)] non sono specifici, ma possono indicare la necessità di un'indagine nutrizionale approfondita.

Molte diete terapeutiche fornite in ospedale sono calcolate per soddisfare i fabbisogni nutrizionali individuali e le RDA. Alcune eccezioni sono le diete liquide o semiliquide e le diete imposte per prove di laboratorio che sono inadeguate per molti nutrienti e non dovrebbero essere usate, quando possibile, per più di 24 ore. Circa la metà del pasto fornito in ospedale ai pazienti ricoverati non viene in genere consumato; pertanto, non si può pensare che gli apporti alimentari reali dei pazienti ricoverati siano adeguati. La valutazione nutrizionale dovrebbe pertanto controllare quanto e quale cibo è stato consumato dal paziente in relazione alla dieta fornita dall'ospedale. Significative deviazioni degli apporti di energia, proteine, liquidi o di altri nutrienti di particolare importanza per la malattia del paziente dovrebbero essere registrate e corrette.

Il controllo nutrizionale è particolarmente importante per pazienti gravi che devono prolungare la permanenza ospedaliera. I pazienti nutriti tramite speciali vie di accesso enterali o parenterali necessitano di una particolare valutazione nutrizionale e del controllo da parte di medici esperti e/o di dietiste con esperienza in nutrizione artificiale (vedi Cap. 73).

PAZIENTE AMBULATORIALE

Lo scopo della valutazione dietetica nel paziente ambulatoriale è determinare se la dieta abituale costituisce di per sé un rischio per la salute o se contribuisce all'instaurarsi di problemi correlati alla malattia cronica. La valutazione dietetica fornisce anche le basi per programmare una dieta che soddisfi gli obiettivi terapeutici assicurando contemporaneamente la compliance del paziente. La valutazione dietetica ambulatoriale dovrebbe valutare l'adeguatezza degli apporti in corso e usuali, inclusi i supplementi di vitamine e minerali, i farmaci e gli alcolici, dal momento che tutti questi elementi possono influenzare lo stato nutrizionale del paziente. La valutazione nutrizionale deve concentrarsi sui costituenti della dieta che sono probabilmente coinvolti in una specifica diagnosi, così come sulle malattie concomitanti. È necessario ottenere informazioni complete sulla dieta e sugli apporti di più di una singola giornata per ricavare un quadro preciso della dieta abituale.

Vi sono diversi modi per valutare l'adeguatezza della dieta abituale di un paziente. Questi comprendono una guida per segnalare gli alimenti utilizzati, una lista di alimenti intercambiabili, la storia dietetica e un questionario per la valutazione della frequenza di assunzione degli alimenti. Una li-

nea guida molto usata per le persone sane è la piramide alimentare della USDA, che rappresenta una base per identificare apporti non adeguati di nutrienti essenziali, così come probabili eccessi di grassi totali, grassi saturi, sodio, zucchero e alcol (Tab. 70-3). Le linee guida sono disponibili in rete (*www.MyPiramid.gov*) e possono essere modificate variando il numero delle porzioni per soddisfare le necessità delle persone di differenti gruppi di età. La discussione delle linee guida con i pazienti li aiuta nel passaggio a schemi più salutari e identifica le categorie di alimenti assunti in eccesso o in quantità insufficienti rispetto alle raccomandazioni. Per i pazienti in regime dietetico terapeutico può essere utile valutare che cosa assumono per un confronto con quanto raccomandato per consentire modifiche dei cibi all'interno della lista consigliata. Questo è il caso della lista degli alimenti alternativi per diabetici dell'American Diabetes Association e della lista degli alimenti alternativi per l'insufficienza renale dell'American Dietetic Association.

TABELLA 70-3 LINEE GUIDA ALIMENTARI DELLA USDA PER SOGGETTI SANI: LA PIRAMIDE ALIMENTARE

Portate ed esempi di porzioni medie	Inferiore: 1600 kcal	Media: 2200 kcal	Superiore: 2800 kcal
Frutta: porzione	1,5	2	2,5
Vegetali: porzione	2	3	3,5
Cereali: porzione (1 fetta di pane; 30 g di cereali in fiocchi; 1/2 porzione di cereali, riso o pasta cotti)	5	7	10
Carni: porzione (30 g di carne magra, pollame o pesce; 1/4 porzione di fagioli secchi cotti; 1 uovo o 1 cucchiaio di burro di arachidi, 15 g di noci o semi)	5	6	7
Latte: porzione (1 tazza di latte o yogurt, 50 g di formaggio non trattato, 30 g di formaggio trattato industrialmente)	3	3	3
Cucchiai di olio	5	6	8
Calorie facoltative consentite, kcal (calorie residue dopo aver calcolato tutte le precedenti)	132	290	426

Fonte: US Department of Agriculture. http://www.MyPyramid.com

VALUTAZIONE DELLO STATO DI NUTRIZIONE

Una valutazione completa dello stato di nutrizione viene riservata a pazienti gravemente ammalati e a rischio nutrizionale particolarmente elevato quando la causa della malnutrizione è ancora incerta dopo un'iniziale valutazione clinica e dietetica. Una completa valutazione dello stato di nutrizione richiede informazioni su diverse variabili, documentazione degli apporti alimentari, misurazioni antropometriche, misurazioni biochimiche, urinarie ed ematiche, esame clinico, anamnesi patologica e funzionale. **Per ulteriori informazioni sulla valutazione dello stato di nutrizione si rimanda al capitolo 72.**

CONSIDERAZIONI GLOBALI

Le nuove terminologie fondate sui nutrienti con gli introiti dietetici di riferimento sono state sviluppate nel Nord America, ma anche nel Regno Unito e in Europa, così come dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal Food and Agricultural Organization delle Nazioni Unite (OMS/FAO). Questi diversi standard hanno molte caratteristiche simili nei loro fondamenti principali, nelle definizioni e nei livelli raccomandati di nutrienti, ma ci sono anche alcune differenze dovute alle assunzioni che vengono formulate, ai criteri funzionali scelti, ai tempi con cui vengono riviste le evidenze scientifiche, e alle valutazioni degli esperti.

BIBLIOGRAFIA

GIBSON RS: *Principles of Nutritional Assessment*, 2d ed. Oxford University Press, London, 2005

MURPHY SP et al: Multivitamin-multimineral supplements' effect on total nutrient intake. Am J Clin Nutr 85(1): 280S, 2007

SHILS ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005

71 Carenza ed eccesso di vitamine e minerali traccia

Robert M. Russell, Paolo M. Suter

Le vitamine e gli elementi traccia sono componenti necessari della dieta dell'uomo poiché sono scarsamente sintetizzati o non vengono affatto sintetizzati nel corpo umano. Solo piccole quantità di queste sostanze sono necessarie per lo svolgimento di alcune reazioni biochimiche fondamentali (per es., agendo come coenzimi o gruppi prostetici). Nei Paesi occidentali le gravi carenze vitaminiche o di minerali traccia sono piuttosto rare, grazie alla grande varietà di cibo disponibile in quantità e a costo contenuto; tuttavia, carenze multiple di nutrienti possono comparire in condizioni di patologia cronica o negli alcolisti. Inoltre, carenze subcliniche di vitamine e di elementi traccia, confermate da prove di laboratorio, sono piuttosto comuni nella popolazione normale, specialmente nella fascia di età geriatrica.

Le popolazioni deportate e colpite dalla fame per cause di emergenze umanitarie e i rifugiati sono a rischio elevato di malnutrizione proteico-energetica e di carenze di micronutrienti (vitamina A, ferro, iodio), così come di manifeste carenze di tiamina (beriberi), riboflavina, vitamina C (scorbuto), e niacina (pellagra).

Le riserve corporee di vitamine e di minerali variano enormemente. Per esempio, le riserve di vitamina B_{12} e di vitamina A sono molto ampie e un adulto può dimostrare un deficit solo dopo oltre un anno di dieta carenziale. Anche alcune modalità terapeutiche possono depauperare l'organismo di alcuni nutrienti essenziali; per esempio, l'emodialisi rimuove le vitamine idrosolubili, che devono essere rimpiazzate con la supplementazione.

Vi sono diversi ruoli per le vitamine e gli elementi traccia in corso di malattia: 1) le carenze di vitamine e minerali possono essere causate da condizioni di malattia come il malassorbimento; 2) sia l'eccesso che la carenza di vitamine e minerali possono causare malattie (per es., malattia epatica per intossicazione da vitamina A); 3) vitamine e minerali ad alte dosi possono essere usati come farmaci (per es., la niacina per l'ipercolesterolemia).

Le vitamine e i minerali correlati all'ematopoiesi (Capp. 98 e 100) vengono trattati solo sinteticamente in questo capitolo, così come le vitamine e i minerali correlati al metabolismo osseo (vitamina D, calcio, fosforo) (Cap. 346), in quanto sono estesamente trattati in altre sedi (Tabb. 71-1 e 71-2; Fig. 71-1).

VITAMINE

TIAMINA (VITAMINA B_1)

La tiamina è stata la prima vitamina B a essere identificata e pertanto viene indicata come vitamina B_1. La tiamina agisce nella decarbossilazione degli α-chetoacidi, come il piruvato α-chetoglutarato e gli aminoacidi a catena ramificata, e rappresenta pertanto una fonte di produzione di energia. Inoltre, la tiamina pirofosfato agisce come coenzima per una reazione di transchetolasi che media la conversione degli esoso e pentoso fosfati. È stato anche postulato che la tiamina svolga un ruolo nella conduzione nei nervi periferici, anche se è ancora sconosciuta la reazione chimica precisa che sottende a questa funzione.

Fonti alimentari L'apporto medio di tiamina negli Stati Uniti dal cibo è di 2 mg/die. Le principali fonti dietetiche della tiamina comprendono: lievito, maiale, legumi, carne, grano intero, nocciole. Il riso raffinato contiene, al meglio, una minima quantità di tiamina. La carenza di tiamina è quindi più frequente nelle società la cui alimentazione si basa prevalentemente sul riso. Tè, caffè (decaffeinato e non), pesce crudo e molluschi contengono tiaminasi che possono degradare la vitamina; l'assunzione di grandi quantità di tè o di caffè può teoricamente ridurre i depositi di tiamina dell'organismo.

Carenza Molte carenze dietetiche di tiamina nel mondo rappresentano la conseguenza di uno scarso apporto con la dieta. Nei Paesi occidentali le principali cause di carenza di tiamina sono l'alcolismo e le malattie croniche, come il cancro. È noto che l'alcol interferisce direttamente con l'assorbimento della tiamina e con la sintesi di tiamina pirofosfato. La tiamina dovrebbe essere sempre somministrata quando viene rialimentato un pa-

TABELLA 71-1 PRINCIPALI CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA CARENZA DI VITAMINE

Nutrienti	Caratteristiche cliniche	Livelli dietetici giornalieri associati a carenze conclamate negli adulti	Fattori che contribuiscono alla carenza
Tiamina	Beriberi: neuropatia, debolezza e atrofia muscolare, cardiomegalia, edema, oftalmoplegia, confabulazione	<0,3 mg/1000 kcal	Alcolismo, uso cronico di diuretici, iperemesi
Riboflavina	Lingua color rosso magenta, stomatite angolare, seborrea, cheilosi	<0,6 mg	–
Niacina	Pellagra: rash pigmentato delle zone esposte al sole, lingua rosso brillante, diarrea, apatia, perdita di memoria, disorientamento	<9 equivalenti della niacina	Alcolismo, deficit di vitamina B_6, deficit di riboflavina, deficit di triptofano
Vitamina B_6	Seborrea, glossiti, convulsioni, neuropatia, depressione, confusione, anemia microcitica	<0,2 mg	Alcolismo, isoniazide
Folati	Anemia megaloblastica, glossite atrofica, depressione, ↑ omocisteina	<100 μg/die	Alcolismo, sulfasalazina, pirimetamina, triamterene
Vitamina B_{12}	Anemia megaloblastica, perdita della sensibilità vibratoria e di posizione, andatura anomala, demenza, impotenza, perdita del controllo vescicale e intestinale, ↑ omocisteina, ↑ acido metilmalonico	<1 μg/die	Atrofia gastrica (anemia perniciosa), malattie dell'ileo terminale, vegetarianismo rigoroso, farmaci che riducono la secrezione acida gastrica (per es., bloccanti H_2)
Vitamina C	Scorbuto: petecchie, ecchimosi, alterazione dei capelli, gengive infiammate e sanguinanti, versamenti articolari, ritardata cicatrizzazione delle ferite, astenia	<10 mg/die	Fumo di sigaretta, alcolismo
Vitamina A	Xeroftalmia, cecità notturna, chiazze di Bitôt, ipercheratosi follicolare, compromissione dello sviluppo embrionale, disfunzione immunitaria	< 300 μg/die	Malassorbimento di lipidi, infezioni, morbillo, alcolismo, malnutrizione proteico-energetica
Vitamina D	Rachitismo: deformazioni scheletriche, rosario rachitico, gambe ad arco; osteomalacia	<2 μg/die	Invecchiamento, scarsa esposizione alla luce solare, malassorbimento di lipidi, iperpigmentazione cutanea
Vitamina E	Neuropatia periferica, atassia spinocerebellare, atrofia dei muscoli scheletrici, retinopatia	Non descritta senza il contributo di fattori preesistenti	Si verifica solo in caso di malassorbimento di lipidi o di anomalie genetiche del metabolismo/trasporto di vitamina E
Vitamina K	Prolungamento del tempo di protrombina, sanguinamento	<10 μg/die	Malassorbimento di lipidi, malattie epatiche, terapie antibiotiche

ziente alcolista, dal momento che la somministrazione di carboidrati senza tiamina in dose adeguata può precipitare un deficit acuto di tiamina. Altri gruppi a rischio sono le donne incinte con iperemesi gravidica e anoressia, i pazienti con uno stato nutrizionale scadente trattati con glucosio per via parenterale, e i pazienti in terapia diuretica cronica a causa delle aumentate perdite urinarie di tiamina. Le carenze materne di tiamina possono indurre un beriberi infantile nei bambini allattati al seno. Le carenze di tiamina dovrebbero anche essere considerate nel contesto degli incidenti automobilistici con associato trauma cranico.

La carenza di tiamina, nella sua fase iniziale, causa anoressia e sintomi aspecifici (per es., irritabilità e riduzione della memoria a breve termine). Un deficit di tiamina di vecchia data causa il *beriberi*, che viene classicamente distinto in secco o umido, anche se esiste un'ampia sovrapposizione tra le due manifestazioni cliniche. Nelle due forme di beriberi i pazienti lamentano dolori e parestesie. Il *beriberi umido* esordisce con sintomi cardiovascolari, dovuti ad alterazioni del metabolismo energetico e del sistema nervoso autonomo, e si può presentare dopo 3 mesi di dieta carente di tiamina; i pazienti presentano cardiomegalia, tachicardia, scompenso cardiaco da alta git-

TABELLA 71-2 CARENZE E TOSSICITÀ DEI METALLI

Elemento	Carenza	Tossicità	Massimi livelli (dietetici) tollerati
Boro	Funzione biologica non determinata	Difetti di sviluppo, sterilità maschile, atrofia testicolare	20 mg/die (estrapolato da dati su animali)
Calcio	Riduzione della massa ossea, osteoporosi	Insufficienza renale (sindrome latte-alcali), nefrolitiasi, ridotto assorbimento del ferro	2500 mg/die (latte-alcali)
Rame	Anemia, ritardo di crescita, alterata cheratinizzazione e pigmentazione dei capelli, ipotermia, alterazioni degenerative dell'elastina dell'aorta, osteopenia, deterioramento mentale, alterazioni scheletriche	Nausea, vomito, diarrea, insufficienza epatica, tremore, deterioramento mentale, anemia emolitica, disfunzione renale	10 mg/die (tossicità epatica)
Cromo	Ridotta tolleranza al glucosio	Associato a insufficienza renale, dermatiti, neoplasie polmonari	ND
Fluoro	↑ Carie dentarie	Fluorosi dentale e scheletrica, osteosclerosi	10 mg/die (fluorosi)
Iodio	Aumento dimensioni della tiroide, ↓ T_4	Disfunzioni tiroidee, eruzioni simil-acneiche	1100 μg/die (disfunzioni tiroidee)
Ferro	Anomalie muscolari, chilonichia, piccismo, anemia, ↓ capacità lavorativa, compromissione dello sviluppo cognitivo, parto prematuro, ↑ mortalità materna perinatale	Effetti gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, stipsi), sovraccarico di ferro con danno d'organo, tossicità acuta sistemica	45 mg/die di ferro elementare (effetti locali GI)
Manganese	Compromissione della crescita e dello sviluppo scheletrico, della riproduzione, del metabolismo di lipidi e carboidrati; eruzioni nella parte superiore del corpo	Generale: neurotossicità, parkinsonismo Associato a sindromi encefalitiche, parkinsonismo, psicosi, pneumoconiosi	11 mg/die (neurotossicità)
Molibdeno	Gravi anomalie neurologiche	Anomalie della riproduzione e fetali	2 mg/die (estrapolato da dati su animali)
Selenio	Miocardiopatia, scompenso cardiaco, degenerazione dei muscoli striati	Generale: alopecia, nausea, vomito, anomalie ungueali, labilità emotiva, neuropatia periferica, lassità dei legamenti, alitosi all'aglio, dermatite Associato a carcinoma del polmone e del naso, necrosi epatica, flogosi polmonare	400 μg/die (alterazioni dei capelli e delle unghie)
Fosforo	Rachitismo (osteomalacia), debolezza dei muscoli prossimali, rabdomiolisi, parestesie, atassia, convulsioni, confusione, scompenso cardiaco, emolisi, acidosi	Iperfosfatemia	4000 mg/die
Zinco	Ritardo di crescita, ↓ gusto e olfatto, alopecia, dermatite, diarrea, alterazioni immunologiche, difetti di crescita, atrofia gonadica, malformazioni congenite	Generale: ridotto assorbimento del rame, gastrite, sudorazione profusa, febbre, nausea, vomito Associato a disturbi respiratori, fibrosi polmonare	40 mg/die (compromissione del metabolismo del rame)

Nota: GI, gastrointestinali; ND, non determinati.

tata, edemi periferici e neuropatia periferica. I pazienti con *beriberi secco* presentano neuropatia periferica simmetrica del sistema motorio e sensitivo con riduzione dei riflessi. La neuropatia colpisce prevalentemente gli arti inferiori e i pazienti hanno difficoltà a rialzarsi da una posizione accovacciata.

I pazienti alcolisti con deficit cronico di tiamina possono anche presentare sintomi da interessamento del sistema nervoso centrale noti come *encefalopatia di Wernicke*, con nistagmo orizzontale, oftalmoplegia (dovuta alla debolezza di uno o più muscoli extraoculari), atassia cerebellare e difetti mentali (Cap. 387). Quando sono presenti un'ulteriore perdita della memoria e una psicosi confabulatoria, si ha la *sindrome di Wernicke-Korsakoff*. Nonostante il tipico quadro clinico e l'anamnesi, la sindrome di Wernicke-Korsakoff è sottodiagnosticata.

La diagnosi di laboratorio del deficit di tiamina viene di solito posta mediante dosaggio enzimatico funzionale dell'attività transchetolasica misurata prima e dopo l'aggiunta di tiamina pirofosfato. Una stimolazione superiore al 25% provocata dall'aggiunta di tiamina pirofosfato (un coefficiente di attività di 1,25) viene considerata anormale. La tiamina o gli esteri pirofosforici della tiamina nel siero o nel sangue possono essere dosati con la cromatografia liquida a elevata performance (*high-performance liquid chromatography*, HPLC).

T DEFICIT DI TIAMINA

In caso di carenza acuta di tiamina con segni cardiovascolari o neurologici, occorre somministrare 100 mg/die di tiamina per via parenterale per 7 giorni, seguiti da 10 mg/die per via orale fino alla completa guarigione. Il miglioramento cardiovascolare si verifica in meno di 24 ore e il miglioramento dell'oftalmoplegia avviene entro 24 ore. Le altre manifestazioni si risolvono gradualmente, ma la psicosi della sindrome di Wernicke-Korsakoff può essere permanente o persistere per diversi mesi.

Tossicità Anche se alte dosi di tiamina hanno provocato anafilassi, non sono stati riportati effetti collaterali dovuti a cibi o ad alte dosi di supplementi. I supplementi di tiamina si possono acquistare liberamente in farmacia in dosi fino a 50 mg/die.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B_2)

La riboflavina è importante per il metabolismo di grassi, carboidrati e proteine e ha un ruolo di coenzima respiratorio e come donatore di elettroni. Gli enzimi che contengono flavin adenin dinucleotide (FAD) o flavin-mononucleotide (FMN) come gruppi prostetici sono noti come *flavoenzimi* (per es., acido succinico deidrogenasi, monoaminossidasi, glutatione riduttasi). Il FAD è un cofattore per la metiltetraidrofolato-reduttasi, e pertanto modula il metabolismo dell'omocisteina. La vitamina ha anche un ruolo nel metabolismo dei farmaci e degli steroidi, comprese le reazioni di disintossicazione.

Anche se le reazioni chimiche ed enzimatiche della riboflavina sono abbastanza ben conosciute, le manifestazioni cliniche della carenza di riboflavina sono aspecifiche e simili a quelle dovute alla carenza di altre vitamine del complesso B. La carenza di riboflavina si manifesta principalmente con lesioni delle superfici mucocutanee della bocca e della cute (Tab. 71-1). Oltre alle lesioni mucocutanee sono state descritte vascolarizzazione corneale, anemia e turbe della personalità da carenza di riboflavina.

Carenza ed eccesso Il deficit di riboflavina è quasi sempre dovuto a carenze alimentari. Le principali fonti alimentari di riboflavina negli Stati Uniti sono il latte e i suoi derivati, il pane e i cereali, ma anche la carne magra, le uova, i broccoli e i legumi sono buone fonti. La riboflavina è molto sensibile alla luce; pertanto, il latte dovrebbe essere conservato in contenitori che lo proteggono dalla fotodegradazione. La diagnosi può essere posta dosando le concentrazioni eritrocitarie o urinarie di riboflavina o misurando l'attività della glutatione riduttasi eritrocitaria, con o senza l'aggiunta di FAD. Poiché la capacità di assorbimento della riboflavina dal tratto gastrointestinale è limitata (circa 20 mg per os), non è mai stata descritta tossicità da riboflavina.

NIACINA (VITAMINA B_3)

Il termine *niacina* si riferisce all'acido nicotinico, alla nicotinamide e ai loro derivati biologicamente attivi. Acido nicotinico e nicotinamide rappresentano i precursori di due coenzimi, NAD e NADP. Questi coenzimi sono importanti in numerose reazioni di ossidazione e riduzione dell'organismo umano. Inoltre, NAD e NADP sono attivi nelle reazioni di trasporto adenina difosfato-ribosio coinvolte nella riparazione del DNA e nella mobilizzazione del calcio.

Metabolismo e fabbisogni L'acido nicotinico e la nicotinamide sono ben assorbiti dallo stomaco e dall'intestino tenue. La biodisponibilità della nia-

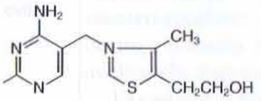
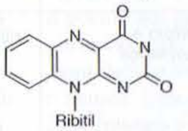
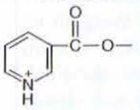
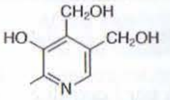
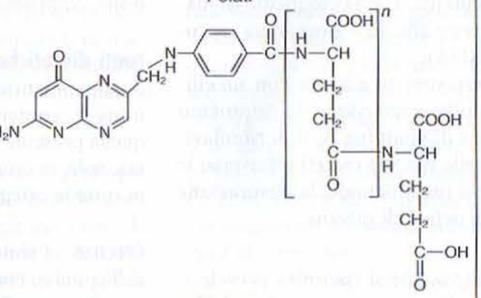
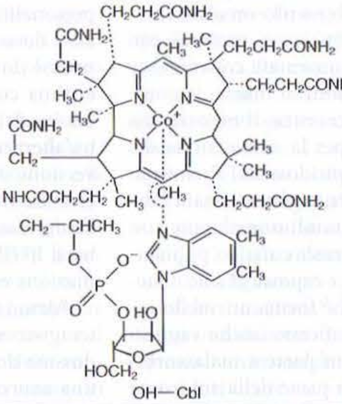
Vitamina	Derivati attivi o cofattori	Funzione principale
Tiamina (B_1) 	Tiamina pirofosfato	Coenzima per la scissione dei legami carbonio-carbonio; metabolismo degli aminoacidi e dei carboidrati
Riboflavina (B_2) 	Flavin mononucleotide (FMN) e flavin adenin dinucleotide (FAD)	Cofattore per le reazioni di ossidoriduzione e gruppi prostetici legati in modo covalente per alcuni enzimi
Niacina 	Nicotinamide adenin dinucleotide fosfato (NADP) e nicotinamide adenin dinucleotide (NAD)	Coenzimi per reazioni di ossidazione e riduzione
Vitamina B_6 	Piridossal fosfato	Cofattore per enzimi del metabolismo degli aminoacidi
Folati 	Forme poliglutammate di (5, 6, 7, 8) tetraidrofolato con il legame di unità di carbonio	Coenzima per il trasferimento di un'unità di carbonio nel metabolismo degli acidi nucleici e degli aminoacidi
Vitamina B_{12} 	Metilcobalamina Adenosilcobalamina	Coenzima per metionina sintasi e L-metilmalonil-CoA mutasi

FIGURA 71-1 **Strutture e principali funzioni delle vitamine** associate a malattie dell'uomo. *(Segue)*

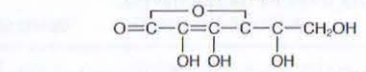
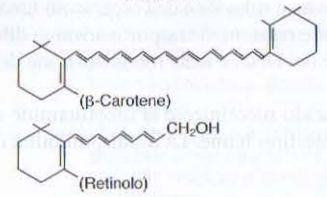
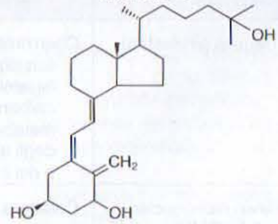
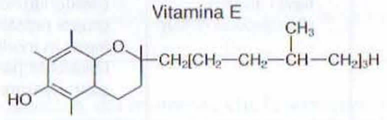
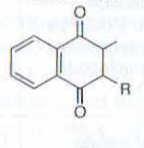
Vitamina	Derivati attivi o cofattori	Funzione principale
Vitamina C 	Acido ascorbico e acido deidroascorbico	Partecipa come ione riducente a molte ossidazioni biologiche e a reazioni di trasferimento di ioni idrogeno
Vitamina A 	Retinolo, retinaldeide e acido retinoico	Formazione di rodopsina (vista) e glicoproteine (funzione delle cellule epiteliali); regola anche la trascrizione genica
Vitamina D 	1,25-Diidrossivitamina D	Mantenimento dei livelli di calcemia e fosforemia; ormone antiproliferativo
Vitamina E 	Tocoferolo e tocotrienoli	Antiossidanti
Vitamina K 	Vitamina K idrochinone	Cofattore per la carbossilazione post-traduzionale di molte proteine, compresi fattori essenziali della coagulazione

FIGURA 71-1 (*Continua*) Strutture e principali funzioni delle vitamine associate a malattie umane.

cina è alta per fagioli, latte, carne e uova; la biodisponibilità per i cereali è invece inferiore. La farina arricchita con niacina "libera" (forma non coenzimatica) garantisce un'eccellente biodisponibilità. L'apporto medio di niacina negli Stati Uniti è notevolmente superiore alle dosi giornaliere raccomandate (*recommended dietary allwance*, RDA).

L'aminoacido triptofano può essere convertito in niacina con un'efficienza di 60:1 in rapporto al peso. Una ridotta conversione del triptofano a niacina si verifica se il paziente ha carenza di vitamina B_6 o di riboflavina o in presenza di isoniazide. I prodotti della niacina escreti attraverso le urine comprendono il 2-piridone e il 2-metil nicotinamide; la misurazione di questi viene utilizzata per la diagnosi del deficit di niacina.

Carenza Il deficit di niacina causa la *pellagra*, che si riscontra prevalentemente nelle popolazioni con dieta a base di grano come in Cina, India e Africa. Nel Nord-America la pellagra si osserva prevalentemente negli alcolisti, nei pazienti con difetti congeniti di assorbimento renale e intestinale di triptofano (malattia di Hartnup; Cap. 358) e nei pazienti con sindrome da carcinoide (Cap. 344), in cui vi è un'aumentata conversione di triptofano in serotonina. In caso di carestie o esodi di massa, la comparsa della pellagra è la conseguenza dell'assoluta carenza di niacina, ma anche della carenza dei micronutrienti necessari per la conversione del triptofano in niacina (per es., ferro, riboflavina e piridossina). I sintomi precoci della pellagra sono perdita di appetito, astenia generalizzata e irritabilità, dolore addominale e vomito. Compare quindi una glossite con lingua rosso brillante, seguita da un caratteristico rash cutaneo pigmentato e desquamante, in particolare nelle zone cutanee esposte al sole. Questo rash è conosciuto come "collana di Casal" perché forma un anello intorno al collo; si osserva nelle fasi avanzate. Si verificano anche vaginiti ed esofagiti. Diarrea (in parte dovuta a proctite e in parte a malassorbimento), depressione, convulsioni e demenza fanno parte della sindrome della pellagra [le cosiddette 4 D: *d*ermatite, *d*iarrea, *d*emenza, fino alla morte (*d*eath)].

T PELLAGRA

Il trattamento della pellagra prevede supplementi orali di 100/200 mg di nicotinamide o di acido nicotinico tre volte al giorno per 5 giorni. Alte dosi di acido nicotinico (2 g/die in una formulazione a rilascio prolungato) vengono utilizzate per il trattamento di livelli elevati di colesterolo e trigliceridi e/o ridotti livelli di colesterolo HDL (Cap. 350).

Tossicità Rush cutanei prostaglandino-mediati, dovuti al legame della vitamina col recettore accoppiato alla proteina G, sono stati osservati alle dosi giornaliere di 50 mg di niacina utilizzate come supplemento o come terapia per l'ipertrigliceridemia. Non vi è evidenza di tossicità della niacina derivante da fonti alimentari. I rash, sempre a partenza dal viso, possono essere accompagnati da secchezza della cute, prurito, parestesia e cefalea. I sintomi possono essere ridotti dalla premedicazione con acido acetilsalicilico. L'arrossamento acuto (rush) cutaneo è un fenomeno di tachifilasi e spesso migliora col tempo. A queste dosi si possono anche verificare nausea, vomito e dolori addominali. La tossicità epatica è la reazione tossica più grave causata dalla niacina e può presentarsi come ittero con elevati livelli di aspartato aminotrasferasi (AST) e alanina aminotrasferasi (ALT). Sono stati riportati pochissimi casi di epatite fulminante (trattata con trapianto) alle dosi di 3-9 g/die. Altre reazioni tossiche sono l'intolleranza al glucosio, iperuricemia, l'edema della macula e le cisti maculari. Non è chiaro se le formulazioni di niacina a lento rilascio siano più tossiche delle forme normali. Il limite massimo per l'apporto di niacina giornaliero è stato fissato a 35 mg, ma questa dose non riguarda l'uso terapeutico della niacina.

PIRIDOSSINA (VITAMINA B_6)

La *vitamina B_6* fa parte di un gruppo di sostanze che comprende piridossina, piridossale, piridossamina e i derivati 5-fosfati. Il 5'-piridossalfosfato (PLP) è un cofattore per gli oltre 100 enzimi coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi. La vitamina B_6 è anche coinvolta nella sintesi dell'eme e di alcuni neurotrasmettitori e nel metabolismo del glicogeno, dei lipidi, degli steroidi, delle basi sfingoidi e di molte vitamine, compresa la conversione del triptofano in niacina.

Fonti dietetiche I vegetali contengono vitamina B_6 sotto forma di piridossina, mentre le carni contengono PLP e piridossamina fosfato. La vitamina B_6 contenuta nei vegetali ha una minore biodisponibilità rispetto a quella presente nelle carni. Alimenti ricchi di vitamina B_6 sono i legumi, le nocciole, la crusca di frumento e la carne, sebbene sia comunque presente in tutte le categorie di alimenti.

Carenza I sintomi della carenza di vitamina B_6 comprendono alterazioni dell'epitelio, come si osserva frequentemente nelle carenze di altre vitamine del gruppo B. Inoltre, una grave carenza di vitamina B_6 può causare neuropatia periferica, anomalie all'elettroencefalogramma e alterazioni della personalità, comprese depressione e confusione mentale. Nei neonati sono state descritte diarrea, convulsioni e anemia. L'anemia microcitica ipocromica è dovuta a ridotta sintesi di emoglobina, dal momento che il primo enzima coinvolto nella biosintesi dell'eme (amino-levulinato sintasi) necessita del PLP come cofattore (Cap. 98). In alcuni casi è stata descritta un'alterazione delle piastrine. Poiché la vitamina B_6 è necessaria per la conversione dell'omocisteina in cistationina, è possibile che una lieve carenza cronica di questa vitamina causi iperomocisteinemia e aumento del rischio cardiovascolare (Capp. 235 e 358). Indipendentemente dall'omocisteina bassi livelli di vitamina B_6 circolante sono stati anche associati a infiammazione e ad alti livelli di proteina C reattiva.

Alcuni farmaci, come isoniazide, L-dopa, penicillamina e cicloserina, interagiscono con il PLP per una reazione con i gruppi carbonilici. La piridossina dovrebbe essere sempre somministrata con l'isoniazide per evitare una neuropatia. L'aumentato rapporto tra AST (o GOT) e ALT (o GPT) che si riscontra nella epatopatia alcolica riflette la relativa dipendenza della ALT dalla vitamina B_6. Le sindromi da carenza di vitamina B_6 che ne-

cessitano di dosi farmacologiche di questa vitamina sono rare e comprendono il deficit di cistationina β-sintasi, l'anemia piridossino-sensibile (principalmente sideroblastica) e l'atrofia del cingolo cerebrale con degenerazione corioretinica per la ridotta attività dell'enzima mitocondriale ornitina aminotrasferasi. In queste situazioni sono necessari da 100 a 200 mg/die di vitamina B_6 per via orale.

Alte dosi di vitamina B_6 sono state utilizzate per il trattamento della sindrome del tunnel carpale, della tensione premestruale, della schizofrenia, dell'autismo e della neuropatia diabetica, ma non si sono dimostrate efficaci.

La diagnosi di laboratorio della carenza di vitamina B_6 viene di solito formulata sulla base dei ridotti livelli plasmatici di PLP (<20 nmol/l). La terapia del deficit di vitamina B_6 prevede la somministrazione di 50 mg/die; dosi più elevate, di 100-200 mg/die, vengono somministrate se il deficit di vitamina B_6 è correlato all'uso di farmaci. La vitamina B_6 non dovrebbe essere somministrata con L-dopa, perché interferisce con l'azione di questo farmaco.

Tossicità Il limite massimo sicuro per la vitamina B_6 è di 100 mg/die, sebbene non vengano riportati effetti collaterali da assunzione di dosi elevate di vitamina B_6 da fonti alimentari. Quando si verifica, la tossicità causa una grave neuropatia sensitiva, rendendo il paziente incapace di camminare. Sono stati descritti anche alcuni casi di fotosensibilità e di dermatite.

FOLATI, VITAMINA B_{12}

Vedi capitolo 90.

VITAMINA C

Sia l'acido ascorbico che il suo prodotto ossidato acido deidroascorbico sono biologicamente attivi. Le azioni della vitamina C comprendono attività antiossidante, promozione dell'assorbimento del ferro non eme, biosintesi della carnitina e conversione della dopamina a noradrenalina e la sintesi di numerosi ormoni peptidici. La vitamina C è importante anche per il metabolismo e i legami crociati del tessuto connettivo (idrossilazione della prolina) ed è un componente di molti sistemi enzimatici metabolizzanti i farmaci, in particolare dei sistemi ossidasi a funzione mista.

Assorbimento e fonti dietetiche Un assorbimento quasi completo di vitamina C si ottiene se la vitamina viene somministrata in dose singola inferiore a 100 mg; tuttavia, a dosi superiori a 1 g viene assorbito solo il 50%. Quando gli apporti sono elevati si verificano un aumento della degradazione e una maggiore escrezione fecale e urinaria.

Buone fonti dietetiche di vitamina C sono gli agrumi, le verdure a foglie verdi come i broccoli, i pomodori e le patate. Il consumo di cinque porzioni di frutta e vegetali al giorno fornisce più vitamina C rispetto alla dose raccomandata, che è di 90 mg/die per gli uomini e di 75 mg/die per le donne. Inoltre, circa il 40% della popolazione statunitense assume la vitamina C con integratori dietetici nei quali le "forme naturali" di vitamina C non sono più biodisponibili delle forme sintetiche. Il fumo di sigaretta, l'emodialisi, la gravidanza e gli stress (infezioni e traumi) sembrano aumentare il fabbisogno di vitamina C.

Carenza La carenza di vitamina C causa lo scorbuto; negli Stati Uniti questa malattia si osserva in persone povere e anziane, negli alcolisti che assumono meno di 10 mg al giorno di vitamina C e anche negli individui che osservano diete macrobiotiche. Oltre a una debolezza generalizzata, i sintomi dello scorbuto riflettono principalmente l'alterata formazione di tessuto connettivo maturo e comprendono: sanguinamenti cutanei (petecchie, ecchimosi, emorragie perifollicolari); gengive arrossate e sanguinanti; sanguinamenti intrarticolari, peritoneali, pericarditici e surrenali. Nei ragazzi la carenza di vitamina C può causare alterazione della crescita ossea. La diagnosi di laboratorio del deficit di vitamina C viene formulata in presenza di bassi livelli plasmatici o leucocitari.

La somministrazione di vitamina C (200 mg/die) migliora i sintomi dello scorbuto nell'arco di diversi giorni. La supplementazione con alte dosi di vitamina C (per es., da 1 a 2 g/die) può leggermente ridurre i sintomi e la durata delle infezioni del tratto respiratorio superiore. È stato inoltre riportato che la supplementazione di vitamina C è utile nella sindrome di Chédiak-Higashi (Cap. 61) e nell'osteogenesi imperfetta (Cap. 357). È stato anche sostenuto che diete contenenti elevati livelli di vitamina C riducono l'incidenza di alcuni tipi di neoplasia, in particolare delle neoplasie esofagee e gastriche. Questo effetto, se provato, potrebbe essere dovuto al fatto che la vitamina C può prevenire la conversione dei nitriti e delle amine secondarie in nitrosamine cancerogene. Tuttavia, uno studio cinese (in cui ai pazienti veniva somministrata vitamina C) non ha dimostrato un ruolo protettivo della vitamina C.

Tossicità L'assunzione di una singola dose superiore a 2 g di vitamina C può causare dolore addominale, diarrea e nausea; dosi superiori a 3 g determinano un aumento dell'alanina aminotrasferasi, della lattico deidrogenasi e dell'acido urico nel sangue. Poiché la vitamina C può essere metabolizzata come ossalato, era stato ipotizzato che i supplementi di tale vitamina ad alte dosi potessero determinare un aumento della prevalenza di calcolosi renale. Tuttavia, questo rischio è stato escluso in numerosi studi, tranne che nei pazienti con malattia renale preesistente. Appare pertanto ragionevole consigliare ai pazienti con anamnesi positiva per calcolosi renale di non assumere dosi elevate di vitamina C. Vi è un rischio non provato, ma possibile, di sovraccarico di ferro nei pazienti che assumono cronicamente vitamina C e supplementi di ferro. Dosi elevate di vitamina C possono causare emolisi nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e dosi superiori a 1 g/die possono causare reazioni falsamente negative al guaiaco, come pure interferire con i dosaggi della glicosuria.

BIOTINA

La biotina è una vitamina idrosolubile che gioca un ruolo importante nella gluconeogenesi e nella sintesi di acidi grassi ed è un trasportatore di CO_2 sulla superficie degli enzimi carbossilasi citosolici e mitocondriali. La vitamina è anche coinvolta nel catabolismo di specifici aminoacidi (leucina). Fonti alimentari eccellenti di biotina includono il fegato, o il rene, la soia, i fagioli, il lievito e il tuorlo d'uovo; comunque, l'albume d'uovo contiene la proteina avidina che lega strettamente la vitamina, riducendone la biodisponibilità.

La carenza di biotina dovuta a uno scarso introito alimentare è rara: piuttosto la carenza è dovuta a errori congeniti del metabolismo. La carenza di biotina è stata indotta attraverso l'uso di diete sperimentali con il bianco d'uovo e nei pazienti con sindrome dell'intestino corto in nutrizione parenterale senza biotina. Nell'adulto, la carenza di biotina determina alterazioni dello stato mentale (depressione, allucinazioni), parestesie, anoressia e nausea. Una progressiva eruzione seborroica ed eritematosa può verificarsi intorno a occhi, naso e bocca e alle estremità. Nei bambini piccoli il deficit di biotina causa ipotonia, letargia e apatia. I bambini possono anche sviluppare alopecia e un'eruzione caratteristica che coinvolge le orecchie. La diagnosi di laboratorio del deficit di biotina può essere basata sulla riduzione dell'escrezione urinaria o dovuta all'aumentata escrezione urinaria dell'acido 3-idrossiisovalerico dopo un carico di leucina. Il trattamento richiede dosi farmacologiche di biotina fino a 10 mg/die. Non è conosciuta la tossicità.

ACIDO PANTOTENICO (VITAMINA B_5)

L'acido pantotenico è un componente del coenzima A e della fosfopanteteina coinvolti nella sintesi del colesterolo, degli ormoni steroidei e di tutti i composti formati da unità isoprenoidi. Inoltre, partecipa all'acetilazione delle proteine. La vitamina viene escreta con le urine e la diagnosi di deficit viene fatta sul dosaggio dell'escrezione urinaria.

La vitamina è presente in tutti i cibi; ne sono ricchi il fegato, il tuorlo d'uovo, il lievito e le verdure. La carenza di acido pantotenico nell'uomo è stata dimostrata solo con diete sperimentali povere di acido pantotenico o utilizzando un antagonista specifico dello stesso. I sintomi della carenza non sono specifici e comprendono disturbi gastrointestinali, depressione, crampi muscolari, parestesie, atassia e ipoglicemia. Si pensa che il deficit di acido pantotenico sia responsabile della sindrome dei piedi urenti osservata nei prigionieri durante la seconda Guerra Mondiale. La sua tossicità non è stata documentata.

COLINA

La colina è un precursore di acetilcolina, fosfolipidi e betaina. La colina è necessaria per l'integrità strutturale delle membrane cellulari, per la neurotrasmissione colinergica, per il metabolismo lipidico, per i segnali transmembrana. Recentemente è stato indicato l'apporto adeguato di 550 mg/die per gli adulti maschi e di 425 mg/die per le donne adulte, anche se alcuni polimorfismi genetici possono determinare l'aumento dei fabbisogni individuali di colina. La colina è considerata un nutriente "condizionatamente essenziale", la cui sintesi de novo si verifica nel fegato ed è inferiore alla sua utilizzazione solo in alcune condizioni di stress (epatopatia alcolica). Il fabbisogno dietetico di colina dipende dallo stato degli altri donatori di gruppi metilici (folato, vitamina B_{12}, e metionina), e pertanto varia ampiamente. La colina è ampiamente presente nel cibo (uova, cereali, carni, latte) nella forma di lecitina (fosfatidilcolina). La carenza di colina è stata riscontrata in pazienti in nutrizione parenterale senza colina. La carenza determina steatosi epatica, aumento delle transaminasi e danni muscoloscheletrici con aumento dei valori di creatinfosfochinasi. La diagnosi di carenza di colina viene posta sulla base dei dosaggi plasmatici, anche se alcune situazioni aspecifiche (per es., un esercizio fisico intenso) possono sopprimere i livelli plasmatici.

La tossicità da colina determina ipotensione, sudorazione colinergica, diarrea, ipersalivazione e odore corporeo di pesce. Il limite massimo di apporto giornaliero è stato fissato a 3,5 g/die. Dal punto di vista terapeutico la colina è stata consigliata ai pazienti con demenza e a quelli ad alto rischio cardiovascolare, per la sua capacità di abbassare i livelli di colesterolemia e di omocisteinemia. I benefici non sono stati tuttavia ben documentati. Diete carenti in colina e betaina hanno valore terapeutico nella trimetilaminuria ("sindrome dall'odore di pesce").

FLAVONOIDI

I flavonoidi rappresentano una grande famiglia di polifenoli che contribuiscono all'aroma, al sapore e al colore della frutta e della verdura. I gruppi principali di flavonoidi alimentari comprendono le antocianidine nelle ciliegie, le catechine nel tè verde e nel cioccolato, i flavonoli (quercitina) nei broccoli e cavoli, nella cipolla e cipolline e nella buccia dell'uva e delle mele; e gli isoflavoni (genisteina) nei legumi. Gli isoflavoni hanno bassa biodisponibilità e sono parzialmente metabolizzati dalla flora intestinale. Si stima che l'apporto dietetico di flavonoidi sia compreso tra i 10 e i 100 mg/die, anche se questo è molto probabilmente sottostimato a causa della mancanza di informazioni sulle concentrazioni di molti alimenti. È stato dimostrato che molti flavonoidi hanno attività antiossidante e che influenzano i segnali cellulari. Secondo studi epidemiologici osservazionali e limitati studi clinici e sperimentali, si ritiene che i flavonoidi abbiano un ruolo nella prevenzione di varie malattie croniche comprese le malattie neurodegenerative, il diabete e l'osteoporosi. La definitiva importanza e utilità di questi composti nella prevenzione delle malattie dell'uomo non è ancora stata dimostrata.

VITAMINA A

Vitamina A, in senso stretto, significa retinolo. Tuttavia, anche i metaboliti ossidati, retinaldeide e acido retinoico, sono biologicamente attivi. Il termine *retinoidi* comprende tutte le molecole, comprese quelle sintetiche, chimicamente correlate al retinolo. La retinaldeide (11-*cis*) è la forma essenziale di vitamina A necessaria per una vista normale, mentre l'acido retinoico è necessario per lo sviluppo, la crescita e la normale differenziazione. L'acido retinoico non è utile per la vista e, diversamente dal retinolo, non è coinvolto nella riproduzione. La vitamina A svolge anche un ruolo nell'utilizzazione del ferro, nell'immunità umorale, nell'immunità mediata dalle cellule T, nell'attività delle cellule natural killer e nella fagocitosi. La vitamina è disponibile in commercio in forme esterificate (acetato, palmitato) poiché è più stabile come estere.

Oltre 600 carotenoidi sono presenti in natura e una cinquantina di questi può essere metabolizzata come vitamina A. Il β-carotene è il carotenoide di prevalente negli alimenti con attività di provitamina A. Nell'uomo frazioni significative di carotenoidi vengono assorbite intatte e depositate nel fegato e nel tessuto adiposo. Si calcola che 12 μg o più di β-carotene nella dieta equivalgano a 1 μg di retinolo, mentre 24 μg o più di altri carotenoidi di provitamina A nella dieta (per es., criptoxantina, α-carotene) equivalgono a 1 μg di retinolo.

Metabolismo Il fegato contiene circa il 90% delle riserve di vitamina A in forma di retinolo. Una volta legato, il complesso proteico legante il retinolo interagisce con una seconda proteina, la transtiretina. Questo complesso trimolecolare impedisce che la vitamina venga filtrata nel glomerulo renale, protegge l'organismo dalla tossicità del retinolo e fa sì che il retinolo venga riconosciuto da specifici recettori della superficie cellulare che individuano la proteina che lega il retinolo. Una certa quantità di vitamina A entra nelle cellule periferiche anche se non è legata alla proteina di trasporto. Una volta interiorizzato dalla cellula, il retinolo viene legato a varie proteine cellulari che operano come agenti di sequestro e di trasporto e come coligandi per reazioni enzimatiche. Alcune cellule contengono proteine leganti l'acido retinoico, che hanno la stessa funzione di sequestro, ma che trasportano anche l'acido retinoico verso il nucleo e ne consentono la metabolizzazione.

L'acido retinoico è il ligando di alcuni recettori nucleari che agiscono come fattori di trascrizione. Due famiglie di recettori (RAR e RXR) sono attive nella trascrizione genica retinoide-mediata. I recettori dei retinoidi regolano la trascrizione legandosi come complessi dimerici a specifici siti del DNA, elementi di risposta all'acido retinoico, nei geni bersaglio (Cap. 332). I recettori possono stimolare o inibire l'espressione genica in risposta ai propri ligandi. Il RAR lega l'acido retinoico *trans* e 9-*cis*, mentre l'RXR lega solo l'acido retinoico 9-*cis*.

I recettori dei retinoidi svolgono un ruolo importante nel controllo della proliferazione e della differenziazione cellulare. L'acido retinoico è utile nel trattamento della leucemia promielocitica (Cap. 104) ed è usato anche nel trattamento dell'acne cistica perché inibisce la cheratinizzazione, riduce la secrezione del sebo e probabilmente modifica la risposta infiammatoria (Cap. 53). L'RXR forma dimeri con altri recettori nucleari per agire da co-regolatore dei geni che rispondono ai retinoidi, all'ormone tiroideo e al calcitriolo. In condizioni sperimentali gli agonisti dell'RXR inducono sensibilità all'insulina, forse perché l'RXR è un cofattore per i recettori attivati dal proliferatore dei perossissomi (PPAR), che sono il bersaglio dei farmaci tiazolidinedioni, come il rosiglitazone e troglitazone (Cap. 338).

Fonti dietetiche Per esprimere il contenuto di vitamina A degli alimenti, si usa l'attività equivalente del retinolo (*retinol activity equivalent*, RAE). Un RAE viene definito come 1 μg di retinolo (0,003491 mmol), 12 μg di β-carotene e 24 μg di altri carotenoidi provitamina A. Nella precedente letteratura, la vitamina A veniva spesso espressa in unità internazionali (UI), con 1 RAE uguale a 3,33 UI di retinolo e 20 UI di β-carotene, ma queste unità non rientrano nell'uso scientifico corrente.

Il fegato, il pesce e le uova sono ottime fonti alimentari di vitamina A preformata; le fonti vegetali di carotenoidi provitamina A sono le verdure verde scuro e i frutti di colore scuro. La moderata cottura dei vegetali aumenta la liberazione dei carotenoidi per l'assorbimento intestinale. L'assorbimento dei carotenoidi è anche facilitato dall'assunzione di alcuni grassi durante il pasto. I neonati sono particolarmente suscettibili alla carenza di vitamina A perché il latte materno e quello di mucca non forniscono quantità adeguate di vitamina per prevenire il deficit. Nei Paesi in via di sviluppo la carenza alimentare cronica è la principale causa di deficit di vitamina A e viene esacerbata dalle infezioni. Nella prima infanzia la condizione di carenza di vitamina A, in questi Paesi, dipende dall'inadeguata assunzione di alimenti animali e oli di qualità, che sono costosi, così come dalla scarsa disponibilità stagionale di frutta e verdura e dall'assenza in commercio di prodotti alimentari rafforzati. La concomitante carenza di zinco può interferire con la mobilizzazione della vitamina A dai depositi epatici. Anche l'alcol interferisce con la conversione del retinolo in retinaldeide nell'occhio competendo con l'alcol (retinolo) deidrogenasi. I farmaci che interferiscono con l'assorbimento della vitamina A comprendono gli oli minerali, la neomicina e la colestiramina.

Carenza La carenza di vitamina A è endemica laddove la dieta è cronicamente povera, particolarmente nell'Asia del Sud, nell'Africa subsahariana, in alcune aree dell'America Latina e del Pacifico occidentale, comprese parti della Cina. Lo stato della vitamina A viene di solito valutato misurando il retinolo sierico (valori normali 1,05-3,5 μmol/l [30-100 μg/dl]) o su goccia di sangue o con il test dell'adattamento al buio. Metodi con isotopi stabili o tramite biopsia epatica invasiva consentono di stimare i depositi totali di vitamina A. Basandosi sui dati di carenza di retinolo sierico (<0,70 μmol/l [20 μg/dl]), ci sarebbero più di 125 milioni di bambini in età prescolare con carenza di vitamina A e tra questi circa 4 milioni presentano manifestazioni oculari di carenza definita *xeroftalmia*. Questa condizione clinica comprende stadi più lievi di cecità notturna e xerosi (secchezza) congiuntivale con macchie di Bitot (chiazze bianche di epitelio cheratinizzato che appaiono sulla sclera), così come rare ulcerazioni corneali e aree di necrosi che possono portare a cecità. La cheratomalacia (ammorbidimento della cornea) porta a erosioni corneali che accecano circa 250 000 bambini all'anno ed è associata a un tasso di mortalità del 4-25%. In ogni caso, la carenza di vitamina A determina in qualsiasi stadio un aumentato rischio di mortalità per diarrea, dissenteria, morbillo, malaria e malattie respiratorie. La carenza di vitamina A può compromettere le difese immunitarie sia innate sia acquisite verso le infezioni. Un supplemento di vitamina A può ridurre marcatamente il rischio di mortalità infantile (23-34% in media) dove la carenza è molto diffusa. Circa il 10% delle donne in gravidanza in caso di iponutrizione possono sviluppare cecità notturna, riferita nell'anamnesi, durante la seconda metà della gravidanza, e questa moderata carenza di vitamina A è associata a un aumentato rischio di infezione materna e mortalità.

T CARENZA DI VITAMINA A

Ogni stadio della xeroftalmia dovrebbe essere trattato con 60 mg di vitamina A in soluzioni oleose di solito contenute in una sottile capsula gelificata. La stessa dose va ripetuta dopo 1 e 14 giorni. Le dosi dovrebbero essere dimezzate per i pazienti di 6-11 mesi di età. Le donne incinte con cecità notturna o macchie di Bitot dovrebbero ricevere la vitamina A per os alla dose di 3 mg/die o 7,5 mg due volte alla settimana per 3 mesi. Questi dosaggi sono efficaci e sono meno costosi e più facilmente disponibili delle soluzioni iniettabili di vitamina A. Un approccio comune per la prevenzione è di supplementare i bambini che vivono in aree ad alto rischio con 60 mg ogni 4-6 mesi (metà della dose per i bambini di 6-11 mesi).

Le carenze di vitamina A non complicate si verificano raramente nei Paesi occidentali. I neonati con un basso peso alla nascita (<1000 g), rappresentano un gruppo ad alto rischio per una possibile carenza di vitamina A e dovrebbero ricevere un supplemento di 1500 μg di vitamina A (o RAE) tre volte alla settimana per 4 settimane. Un grave morbillo può determinare una carenza secondaria di vitamina A in qualsiasi contesto sociale. I bambini ospedalizzati per morbillo dovrebbero ricevere due dosi da 60 mg di vitamina A in due giorni consecutivi. La carenza di vitamina A si verifica più frequentemente nei pazienti con malassorbimento (morbo celiaco, sindrome dell'intestino corto), che presentano scarse capacità di adattamento al buio o sintomi di cecità notturna in assenza di altri segni oculari. Di solito, questi pazienti vengono trattati per 1 mese con 15 mg/die di una preparazione solubile in acqua di vitamina A. Questo regime viene seguito da una dose di mantenimento più bassa, determinata in base al dosaggio del retinolo sierico.

Non vi sono segni o sintomi specifici dovuti alla carenza di carotenoidi. Numerosi studi epidemiologici avevano evidenziato che le diete ricche di β-carotene erano associate a una ridotta incidenza di tumori dell'apparato respiratorio e digestivo e questo aveva fatto sperare che il β-carotene potesse essere un'efficace sostanza chemiopreventiva contro il cancro. Tuttavia, studi di intervento nei fumatori hanno dimostrato che il trattamento con alte dosi di β-carotene presentava più casi di cancro al polmone rispetto al trattamento col placebo. I carotenoidi non provitamina A, come la luteina e la zeaxantina, sono stati proposti come fattori protettivi contro la degenerazione maculare. Il carotenoide non provitamina A licopene sembra avere un ruolo protettivo contro il cancro della prostata. Tuttavia, l'efficacia di queste sostanze non è stata dimostrata con studi di intervento e i meccanismi che sosterrebbero queste azioni biologiche non sono noti.

Tossicità La tossicità acuta da vitamina A è stata osservata per la prima volta in esploratori dell'Artico che si alimentavano con il fegato dell'orso polare; è stata evidenziata anche dopo somministrazioni di 150 mg negli adulti o 100 mg nei bambini. La tossicità acuta si manifesta con aumento della pressione intracranica, vertigini, diplopia, turgore delle fontanelle nei bambini, convulsioni e dermatite esfoliativa; può anche portare alla morte. Nei bambini trattati per carenza di vitamina A secondo i protocolli indicati precedentemente, si può verificare nel 2% dei neonati un transitorio aumento del volume delle fontanelle, e nel 5% dei bambini in età prescolare si può osservare nausea transitoria, vomito e cefalea. L'intossicazione cronica da vitamina A è per lo più un problema dei Paesi industrializzati ed è stata osservata in adulti sani che hanno ingerito 15 mg/die e nei bambini che hanno ingerito 6 mg/die di vitamina A in un arco di tempo di molti mesi. Le manifestazioni sono: cute secca, cheilosi, glossite, vomito, alopecia, demineralizzazione ossea e dolore, ipercalcemia, tumefazioni linfonodali, iperlipidemia, amenorrea e segni di pseudotumor cerebri con aumento della pressione intracranica e papilledema. L'intossicazione cronica da vitamina A può anche provocare fibrosi epatica con ipertensione portale e demineralizzazione ossea. Una somministrazione eccessiva di vitamina A in gravidanza può essere causa di malformazioni congenite, anomalie craniofacciali, malattie valvolari cardiache e aborti spontanei. In gravidanza la dose giornaliera di vitamina non deve superare i 3 mg. Bisogna ricordare che i derivati retinoidi disponibili in commercio sono anch'essi tossici, compreso l'acido 13-*cis*-retinoico, che è stato correlato ad anomalie fetali. Pertanto la contraccezione andrebbe continuata per almeno un anno nelle donne che hanno assunto acido 13-*cis*-retinoico.

Alte dosi di carotenoidi non causano sintomi di tossicità ma dovrebbero essere evitate nei fumatori a causa di un aumentato rischio di tumore al polmone. L'ipercarotenemia, caratterizzata dall'ingiallimento della cute (palmo delle mani e pianta dei piedi), ma non delle sclere, può essere osservata con l'assunzione di più di 30 mg di β-carotene al giorno. I pazienti ipotiroidei sono particolarmente vulnerabili allo sviluppo di ipercarotenemia a causa dell'incapacità di degradare il carotene in vitamina A. La riduzione dei carotenoidi nella dieta determina la scomparsa della colorazione giallastra della cute e la risoluzione della ipercarotenemia entro 30-60 giorni.

VITAMINA D

Vedi capitolo 346, figura 71-1 e tabella 71-1.

VITAMINA E

Vitamina E è una denominazione collettiva per tutti gli stereoisomeri dei tocoferoli e dei tocotrienoli, anche se solo i tocoferoli 2R soddisfano i fabbisogni dell'uomo. La vitamina E agisce come un antiossidante e rappresenta un efficiente sistema di rimozione dei radicali piroxilici, proteggendo dall'ossidazione le lipoproteine a bassa densità (LDL) e i grassi polinsaturi delle membrane. Un complesso di altri antiossidanti (vitamina C, glutatione) e di enzimi conserva la vitamina E nello stato ridotto. La vitamina E inibisce la sintesi delle prostaglandine e l'attività della proteinchinasi C e della fosfolipasi A_2.

Assorbimento e metabolismo Dopo l'assorbimento, la vitamina E viene sottratta ai chilomicroni dal fegato e una proteina epatica di trasporto dell'α-tocoferolo media il trasporto intracellulare della vitamina E e la sua incorporazione nelle lipoproteine a bassissima densità (VLDL). La proteina di trasporto ha una particolare affinità per l'isomero RRR dell'α-tocoferolo; così, questo isomero naturale ha la maggiore attività biologica.

Fabbisogni La vitamina E è ampiamente distribuita negli alimenti, in particolare nell'olio di girasole e nell'olio del germe di grano; i γ-tocotrienoli sono presenti nei semi di soia e nel granturco. La vitamina E si trova anche nella carne, nelle nocciole, nei cereali e in piccole quantità nella frutta e nella verdura. Pillole di vitamina E (da 50 a 1000 mg) vengono assunte da gran parte della popolazione americana. Le RDA per la vitamina E sono di 15 mg/die (34,9 μmol o 22,5 UI) per tutti gli adulti. Le diete molto ricche di acidi grassi polinsaturi aumentano lievemente il fabbisogno di vitamina E.

Non esiste una carenza dietetica di vitamina E, che si osserva solo in caso di malassorbimento grave e protratto, come nella celiachia, o dopo resezione dell'intestino tenue con sindrome dell'intestino corto. I bambini con fibrosi cistica o con colestasi cronica possono presentare carenza di vitamina E caratterizzata da areflessia e anemia emolitica. I bambini con abetalipoproteinemia non possono assorbire né trasportare la vitamina E, quindi diventano rapidamente carenti. Esiste anche una forma familiare di deficit isolato di vitamina E dovuta a un'alterazione della proteina di trasporto dell'α-tocoferolo. Il deficit di vitamina E causa degenerazione assonale dei grandi assoni mielinizzati, che determina sintomi da deficit funzionale dei cordoni posteriori e spinocerebellari. All'esordio, la neuropatia periferica è caratterizzata da areflessia con progressione verso l'atassia e ridotta sensibilità vibratoria e del senso di posizione. Possono essere osservate anche oftalmoplegia, miopatia scheletrica, retinopatia pigmentosa. La carenza di vitamina E o di selenio nell'ospite determina un aumento di alcune mutazioni virali e pertanto della virulenza. La diagnosi di laboratorio di carenza di vitamina E viene formulata in base ai bassi livelli ematici di α-tocoferolo (<5 μg/ml o <0,8 mg di α-tocoferolo per grammo di lipidi totali).

T CARENZA DI VITAMINA E

La carenza sintomatica di vitamina E deve essere trattata con 800-1200 mg/die di α-tocoferolo. Nei pazienti con abetalipoproteinemia sono necessari 5000-7000 mg/die. I ragazzi con sintomi da carenza dovrebbero assumere 400 mg/die di esteri idrosolubili per via orale; in alternativa vanno somministrati 2 mg/kg/die per via intramuscolare. La vitamina E ad alte dosi protegge i prematuri dalla fibroplasia retrolenticolare indotta dall'ossigeno, dalla displasia broncopolmonare e dall'emorragia intraventricolare. È stato ipotizzato che la vitamina E migliori le funzioni sessuali, che sia utile nella claudicatio intermittens e rallenti i processi di invecchiamento, ma le prove sono tuttora scarse. La vitamina E, quando viene somministrata in combinazione con altri antiossidanti, può aiutare a prevenire la degenerazione maculare. Alte dosi (60-800 mg/die) di vitamina E, come dimostrato in studi clinici controllati, migliorano gli indici di funzione immunitaria e riducono gli episodi di raffreddore nei residenti in case di riposo, ma studi di intervento che hanno impiegato la vitamina E per la prevenzione delle malattie cardiovascolari o dei tumori non hanno dimostrato alcuna efficacia e a una dose >400 mg/die può anche aumentare la mortalità per tutte le cause.

Tossicità Tutte le forme di vitamina E vengono assorbite e possono contribuire alla tossicità. Alte dosi di vitamina E (>800 mg/die) possono ridurre l'aggregazione piastrinica e interferire con il metabolismo della vitamina K e sono pertanto controindicate nei pazienti che assumono warfarin. Dosi >1 g/die possono provocare nausea, flatulenza e diarrea.

VITAMINA K

In natura sono presenti due forme di vitamina K: la vitamina K_1, nota come *fillochinone*, proveniente da vegetali e animali, e la vitamina K_2, o *menachinone*, sintetizzata dalla flora batterica e presente nel tessuto epatico. Il fillochinone può essere convertito in menachinone in alcuni organi.

Questa vitamina è necessaria per la carbossilazione post-traduzionale dell'acido glutammico, indispensabile per il legame del calcio alle proteine γ-carbossilate come la protrombina (fattore II), i fattori VII, IX e X, la proteina C, la proteina S e le proteine rinvenute nell'osso (osteocalcina) e nella muscolatura liscia vascolare (proteina di matrice Gla). L'importanza della vitamina K per la mineralizzazione dell'osso e per la prevenzione delle calcificazioni vascolari non è conosciuta. I farmaci tipo warfarin inibiscono la γ-carbossilazione impedendo la conversione della vitamina nella sua forma attiva, l'idrochinone.

Fonti dietetiche La vitamina K si trova nei vegetali a foglia verde come i broccoli e gli spinaci, ma è presente in discreta quantità anche nella margarina e nel fegato. Essa inoltre è presente negli oli vegetali, particolarmente di oliva, di soia e di canola. L'apporto medio negli Stati Uniti è stimato in 100 μg/die.

Carenza I sintomi della carenza di vitamina K sono dovuti all'emorragia. I neonati sono particolarmente vulnerabili a causa delle scarse riserve adipose, dei ridotti livelli di vitamina K nel latte materno, della sterilità del tratto intestinale alla nascita, dell'immaturità del fegato e dello scarso trasporto placentare. Il sanguinamento intracranico, così come il sanguinamento gastrointestinale e cutaneo, si può verificare da 1 a 7 giorni dopo la nascita nei neonati carenti di vitamina K. Pertanto essa viene somministrata dopo il parto, come profilassi, alla dose di 1 mg per via intramuscolare.

Negli adulti la carenza di vitamina K si può osservare nei pazienti con malattie croniche dell'intestino tenue (celiachia, malattia di Crohn), ostruzione delle vie biliari o dopo resezione del tenue. Un trattamento antibiotico ad ampio spettro può far precipitare una carenza di vitamina K riducendo la flora batterica intestinale, che sintetizza menachinoni, così come inibendo il metabolismo della vitamina stessa. Nei pazienti in terapia con warfarin il farmaco per l'obesità orlistat può causare alterazioni dell'INR a causa del malassorbimento di vitamina K. La diagnosi di deficit vitaminico viene formulata in base all'allungamento del tempo di protrombina o alla riduzione dei fattori della coagulazione. La vitamina K può essere anche misurata direttamente mediante HPLC. La carenza viene trattata con 10 mg di vitamina K per via parenterale. Nei pazienti con malassorbimento cronico si possono somministrare 1-2 mg/die per os, o 1-2 mg ogni settimana per via parenterale. I pazienti con malattia epatica possono presentare un allungamento del tempo di protrombina a causa della citolisi epatica, così come per carenza di vitamina K. Quando il tempo di protrombina non migliora in seguito alla somministrazione di vitamina K, significa che la causa dell'alterazione coagulativa non è la carenza di questa vitamina.

Tossicità Non è stata descritta tossicità per i fillochinoni e i menachinoni alimentari. Alte dosi di vitamina K possono compromettere l'efficacia degli anticoagulanti orali.

MINERALI

Tabella 71-2.

CALCIO

Vedi capitolo 346.

ZINCO

Lo zinco è parte fondamentale di molti metalloenzimi dell'organismo; esso è coinvolto nella sintesi e nella stabilizzazione di proteine, DNA, RNA e ha un ruolo strutturale nei ribosomi e nelle membrane. Lo zinco è necessario per il legame dei recettori degli ormoni steroidei e di numerosi altri fattori di trascrizione al DNA e ha quindi un ruolo importante nella regolazione della trascrizione genica. Esso è indispensabile per la normale spermatogenesi, per la crescita fetale e per lo sviluppo embrionale.

Assorbimento L'assorbimento dello zinco è inibito dai fitati presenti negli alimenti, dalle fibre, dall'ossalato, dal ferro, dal rame e anche da alcuni farmaci come la penicillamina, il valproato di sodio e l'etambutolo. Carne, molluschi, nocciole e legumi contengono zinco biodisponibile, mentre lo zinco del grano è poco disponibile per l'assorbimento.

Carenza Una lieve carenza di zinco è stata descritta in molte malattie compresi il diabete, l'AIDS, la cirrosi, l'alcolismo, le malattie infiammatorie intestinali e l'anemia a cellule falciformi. In queste malattie, una lieve carenza cronica causa alterazioni della crescita nei bambini, riduzione del gusto (ipogeusia) e alterazioni della funzione immunitaria. Nei Paesi medio-orientali è stata descritta una grave carenza cronica di zinco come causa di ipogonadismo e nanismo; in questi soggetti, la sindrome si presenta anche con scarsa pigmentazione dei capelli. L'acrodermatite enteropatica è una rara malattia autosomica recessiva caratterizzata da alterazioni dell'assorbimento dello zinco; le manifestazioni cliniche comprendono diarrea, alopecia, debolezza muscolare, depressione, irritabilità e arrossamenti che coinvolgono le estremità, il volto e il perineo. Questa eruzione è caratterizzata da vescicole e pustole crostose con eritema. Alcuni pazienti con malattia di Wilson possono sviluppare una carenza di zinco a causa della terapia con penicillamina (Cap. 354).

La diagnosi di carenza di zinco viene posta sulla base dei livelli sierici di zinco (<12 μmol/l; <70 μg/dl). Gravidanza e pillola contraccettiva possono ridurre lievemente tali valori e un'ipoalbuminemia, da qualsiasi causa, può determinare ipozinchemia. Nelle condizioni di stress acuto lo zinco può venire ridistribuito dal sangue ai tessuti. Il deficit di zinco può essere trattato con 60 mg di zinco elementare somministrato per os due volte al giorno. È stato segnalato che le pastiglie di zinco gluconato (13 mg ogni 2 ore durante il giorno) riducono la durata e i sintomi del raffreddore comune negli adulti, ma questi dati sono ancora controversi.

La carenza di zinco è prevalente in molti Paesi in via di sviluppo e di solito coesiste con altre carenze di micronutrienti (specialmente ferro). Lo zinco (20 mg/die) può rappresentare un'efficace strategia terapeutica aggiuntiva per la malattia diarroica dei bambini.

Tossicità Una tossicità acuta da zinco dopo ingestione orale causa nausea, vomito e febbre. Anche i fumi di zinco delle saldature possono essere tossici e causare febbre, insufficienza respiratoria, salivazione eccessiva, sudorazione profusa e cefalea. Dosi elevate di zinco somministrate cronicamente possono deprimere le funzioni immunitarie e contribuire a causare anemia ipocromica come risultato di una carenza di rame.

RAME

Il rame è un componente di numerosi sistemi enzimatici, comprese le aminossidasi, le ferroossidasi (ceruloplasmina), la citocromo-*c* ossidasi, la superossido dismutasi e la dopamina idrossilasi. Il rame è anche una componente della ferroproteina, una proteina di trasporto coinvolta nel trasferimento basolaterale del ferro durante l'assorbimento dall'enterocita. Pertanto, il rame ha un ruolo nel metabolismo del ferro, nella sintesi della melanina, nella produzione di energia, nella sintesi di neurotrasmettitori, e nella funzione del sistema nervoso centrale; nella sintesi e nel legame dell'elastina e del collagene e nell'eliminazione dei radicali superossidi. Le fonti dietetiche di rame sono molluschi, fegato, nocciole, fibre e carne.

Carenza La carenza di rame nella dieta è relativamente rara, anche se è stata descritta in neonati nutriti a lungo con diete lattee e con malassorbimento (Tab. 71-2). Un'anemia da carenza di rame è stata descritta in soggetti con malassorbimento e sindrome nefrosica e in pazienti con malattia di Wilson trattati cronicamente con alte dosi di zinco, che può interferire con l'assorbimento di rame. La sindrome di Menkes è una malattia del metabolismo del rame legata al cromosoma X, caratterizzata da ritardo mentale, ipocupremia e riduzione della ceruloplasmina circolante (Cap. 357). Essa è causata da una mutazione del gene del trasportatore del rame *ATP7A*. I bambini con questa anomalia muoiono spesso entro i primi 5 anni di vita per aneurisma dissecante o rottura del cuore. L'aceruloplasminemia è una rara malattia autosomica recessiva caratterizzata da sovraccarico tissutale di ferro, deterioramento mentale, anemia microcitica e basse concentrazioni sieriche di ferro e di rame.

La diagnosi di carenza di rame viene formulata in base ai dosaggi sierici che accertano ridotti livelli di rame (<65 μg/dl) e ridotti livelli di ceruloplasmina (<20 mg/dl). I livelli sierici di rame possono essere elevati in gravidanza o in condizioni di stress poiché la ceruloplasmina si comporta come una proteina di fase acuta.

Tossicità La tossicità da rame è in generale accidentale (Tab. 71-2); nei casi gravi possono comparire insufficienza renale, insufficienza epatica e coma. Nella malattia di Wilson le mutazioni del gene del trasportatore del rame *ATP7B* determinano l'accumulo di rame nel fegato e nel cervello, con bassi livelli ematici dovuti a riduzione della ceruloplasmina (Cap. 354).

SELENIO

Il selenio, sotto forma di selenocisteina, è un componente dell'enzima glutatione perossidasi che serve a proteggere proteine, membrane cellulari, lipidi e acidi nucleici dalle molecole ossidanti. In quanto tale il selenio viene attivamente studiato come agente chemiopreventivo contro alcuni tumori, come quello prostatico. La selenocisteina si trova anche negli enzimi deiodinasi che mediano la deiodinazione della tiroxina per trasformarla nella forma più attiva triiodiotironina (Cap. 335). Fonti abbondanti di selenio sono i frutti di mare, la carne e i cereali (anche se il contenuto di selenio dei cereali dipende dalla concentrazione nel suolo). Aree a bassa concentrazione di selenio nel suolo sono la Scandinavia, la Cina e la Nuova Zelanda. La *malattia di Keshan* è una miocardiopatia endemica che si osserva nei bambini e nelle giovani donne che vivono nelle regioni della Cina dove l'apporto di selenio alimentare è scarso (<20 μg/die). La carenza contemporanea di iodio e di selenio può peggiorare le manifestazioni cliniche del cretinismo. L'ingestione cronica di forti quantità di selenio produce la selenosi caratterizzata da fragilità e caduta dei capelli e delle unghie, alitosi, rash cutanei, miopatia, irritabilità e altre alterazioni del sistema nervoso.

CROMO
Il cromo potenzia l'azione dell'insulina nei pazienti con ridotta tolleranza al glucosio, probabilmente amplificando il segnale mediato dal recettore dell'insulina, anche se la sua utilità nel trattamento del diabete tipo 2 è piuttosto incerta. Inoltre, in alcuni pazienti è stato descritto un miglioramento dei parametri lipidici. Non vi sono dati che confermino l'utilità dei supplementi di cromo nello sviluppo muscolare. Fonti abbondanti di cromo sono il lievito, la carne e il frumento. Nei supplementi è presente il cromo in forma trivalente e non tossica; tuttavia il cromo-6, un prodotto della fusione dell'acciaio, è un noto cancerogeno polmonare tossico anche per il fegato, il rene e il sistema nervoso centrale.

MAGNESIO
Vedi capitolo 346.

FLUORO, MANGANESE ED ELEMENTI ULTRATRACCIA
Non è stata descritta alcuna funzione essenziale per il *fluoro* nell'uomo, anche se questo elemento risulta utile per il mantenimento della struttura dei denti e dell'osso. La fluorosi dell'adulto causa punteggiature ed escavazioni dello smalto dei denti, così come fragilità ossea (fluorosi scheletrica).

Carenze di manganese e molibdeno sono state riportate in pazienti con difetti genetici rari e in pochi pazienti sottoposti a nutrizione parenterale totale a lungo termine. Sono stati identificati numerosi enzimi manganese-specifici (per es., manganese superossido dismutasi). È stato riportato che carenze di manganese causano demineralizzazione ossea, scarsa crescita, atassia, alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e convulsioni.

Gli elementi ultratraccia sono elementi necessari in quantità inferiore a 1 mg/die. Non è stata stabilita l'essenzialità per la maggior parte degli oligoelementi, sebbene selenio, cromo e iodio siano chiaramente essenziali (Cap. 335). Il *molibdeno* è necessario per l'attività delle solfuro- e xantino-ossidasi e la sua carenza può causare danni scheletrici e cerebrali.

BIBLIOGRAFIA

Bonaa KH et al: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 354:1578, 2006

Day E et al: Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. Cochrane Database Syst Rev CD004033, 2004

Lichtenstein AH, Russell RM: Essential nutrients in a healthy diet: Food or supplements? JAMA 294:1, 2005

Miller ER et al: Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 142:37, 2005

Morris MC et al: Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. Arch Neurol 62:641, 2005

Murphy SP et al: Multivitamin-multimineral supplements' effect on total nutrient intake. Am J Clin Nutr 85(1):280S, 2007

Penniston KL, Tanumihardjo: The acute and chronic toxic effects of vitamin A. Am J Clin Nutr 83:191, 2006

Prentice RL: Clinical trials and observational studies to assess the chronic disease benefits and risks of multivitamin-multimineral supplements. Am J Clin Nutr 85(1):308S, 2007

Touvier M et al: Dual association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. J Natl Cancer Inst 97:1338, 2005

Vermeer C et al: Beyond deficiency: Potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. Eur J Nutr 43:325, 2004

72 Malnutrizione e valutazione nutrizionale
Douglas C. Heimburger

La malnutrizione può insorgere per cause primitive o secondarie, le prime derivano da inadeguata o scarsa assunzione di cibo e le seconde da malattie che alterano l'assunzione di cibo, oppure i fabbisogni, il metabolismo o l'assorbimento dei nutrienti. La malnutrizione primaria si verifica principalmente nei Paesi in via di sviluppo e in condizioni di guerra o carestia. La malnutrizione secondaria, la principale forma presente nei Paesi industrializzati, è stata largamente sottostimata fino all'inizio degli anni Settanta, quando divenne evidente che persone con adeguato introito di cibo possono diventare malnutrite in conseguenza di malattie acute o croniche che alterano l'assunzione o il metabolismo dei nutrienti. Vari studi hanno dimostrato che la malnutrizione proteico-energetica (MPE) colpisce da un terzo alla metà dei pazienti nei reparti ospedalieri di medicina o di chirurgia. L'osservazione che lo stato nutrizionale influenza la prognosi del paziente sottolinea l'importanza di prevenire, individuare e trattare la malnutrizione.

MALNUTRIZIONE PROTEICO-ENERGETICA
I due principali tipi di MPE sono il *marasma* e il *kwashiorkor*. Queste condizioni cliniche sono messe a confronto nella tabella 72-1. Il marasma e il kwashiorkor possono essere presenti singolarmente o associati tra loro, come *kwashiorkor marasmico*. Il kwashiorkor può insorgere rapidamente, mentre il marasma è il risultato finale di un progressivo processo di depauperamento che passa attraverso gli stati del sottopeso, e poi di lieve, moderata e grave cachessia.

MARASMA
Lo stato terminale della cachessia, il marasma, è uno stato nel quale tutti i depositi di grasso dell'organismo sono praticamente esauriti a causa della carenza di tutti i nutrienti. Le condizioni cliniche che portano al marasma, nei Paesi industrializzati, tendono a essere croniche e lente come il cancro, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'anoressia nervosa. Il marasma è facile da diagnosticare a causa dell'aspetto denutrito del paziente. La diagnosi è basata sulla grave deplezione della massa grassa e della massa muscolare, conseguenza del prolungato deficit calorico. Il ridotto spessore delle pliche cutanee riflette la perdita di grasso; la ridotta circonferenza muscolare del braccio, associata alla perdita massiva del trofismo dei muscoli temporali e interossei riflette il catabolismo proteico dell'intero organismo, compresi gli organi vitali come il cuore, i reni e il fegato.

I dati di laboratorio nel marasma sono relativamente poco significativi. L'indice creatinina-altezza (l'escrezione urinaria delle 24 ore confrontata con valori normali corretti per l'altezza) è basso e rispecchia la perdita di massa muscolare. Occasionalmente l'albumina sierica è ridotta, ma essa si mantiene al di sopra di 2,8 g/dl nei casi non complicati. Nonostante un aspetto malnutrito, l'immunocompetenza, la capacità di rimarginare le ferite e la capacità di sopportare stress di breve durata sono ragionevolmente ben conservati nella maggior parte dei pazienti con marasma.

Il marasma è una forma cronica e relativamente ben tollerata di digiuno, più che una malattia acuta. Esso dovrebbe essere trattato con cautela, nel tentativo di invertire gradualmente il decadimento. Sebbene il supporto nutrizionale sia necessario, quando questo è eccessivo può portare disturbi metabolici gravi e spesso mortali, come l'ipofosfatemia e l'insufficienza cardiorespiratoria. Quando possibile, si deve preferire il supporto nutrizionale orale o enterale; il trattamento iniziato lentamente consente un riadattamento delle funzioni metaboliche e intestinali (Cap. 73).

KWASHIORKOR
Diversamente dal marasma, il kwashiorkor, nei Paesi industrializzati, si verifica in relazione a malattie acute spesso con elevato rischio di mortalità, come gravi traumi e sepsi, e a malattie croniche che coinvolgono le risposte infiammatorie di fase acuta. Lo stress fisiologico prodotto da queste malattie aumenta i fabbisogni proteici ed energetici proprio quando il loro apporto è spesso limitato. Un classico scenario di kwashiorkor è il paziente con trauma acuto che riceve soltanto soluzioni di glucosio al 5% per periodi anche di 2 settimane. Sebbene i meccanismi fisiologici non siano completamente chiari, la risposta di risparmio proteico, normalmente osservata nel digiuno, è bloccata dalla condizione di stress e dall'infusione di carboidrati.

Nelle sue fasi iniziali gli elementi clinici del kwashiorkor sono pochi e piuttosto subdoli. Le riserve di grasso e di massa muscolare all'inizio non sono alterate e si ha l'impressione di uno stato nutrizionale adeguato. I segni che invece sostengono il sospetto diagnostico di kwashiorkor includono: la fragilità dei capelli, l'edema, la desquamazione della pelle e la tendenza alla ritardata guarigione delle ferite. Il principale dato, *sine qua non*, è la grave riduzione dei livelli sierici di proteine, come albumina (<2,8 g/dl), transferrina (<150 mg/dl) o con capacità ferro-legante (<200 µg/dl). L'immunità cellulo-mediata è depressa come indicato dalla linfopenia (<1500 linfociti/µl negli adulti e nei ragazzi) e dalla mancata risposta ai test cutanei (anergia).

La prognosi dei pazienti adulti con kwashiorkor conclamato non è favorevole, perfino se viene effettuato un supporto nutrizionale intensivo. Le ferite chirurgiche spesso vanno incontro a deiscenza (cioè non cicatrizzano); si sviluppano piaghe da decubito; gastroparesi e diarrea possono verificarsi in seguito a nutrizione enterale. Il rischio di sanguinamento da ul-

TABELLA 72-1 CONFRONTO TRA MARASMA E KWASHIORKOR

	Marasma	Kwashiorkor[a]
Contesto clinico	↓ introito calorico	Ridotto introito proteico in condizioni di stress
Tempo di comparsa	Mesi o anni	Settimane
Presentazione clinica	Aspetto malnutrito Peso <80% dello standard per altezza Plica tricipitale <3 mm Circonferenza muscolare braccio <15 cm	Aspetto apparente ben nutrito Facile asportazione dei capelli[b] Edema
Dati di laboratorio	Indice creatinina-altezza <60% dello standard	Albumina sierica <2,8 g/dl Capacità totale legante il ferro <200 μg/dl Linfociti <1500/μl Anergia
Decorso clinico	Risposta allo stress a breve termine ragionevolmente conservata	Infezioni Difetto cicatrizzazione delle ferite, piaghe da decubito, lesioni cutanee
Mortalità	Bassa, ma in relazione alla malattia sottostante	Alta
Criteri diagnostici	Plica tricipitale <3 mm Circonferenza muscolare braccio <15 cm	Albumina sierica <2,8 g/dl Almeno uno dei seguenti criteri: Difetto cicatrizzazione delle ferite, piaghe da decubito, lesioni cutanee Facile asportazione dei capelli[b] Edema

[a] I segni clinici per la diagnosi di kwashiorkor non devono essere spiegati da altre cause.
[b] Valutato rimuovendo *decisamente* una ciocca di capelli dal vertice del capo (non lateralmente o posteriormente), presa tra le dita indice e medio. Una media di 3 o più capelli facilmente rimossi senza dolore viene considerato un test positivo per anomala caduta di capelli.

cere da stress gastrointestinali è aumentato, le difese dell'ospite sono compromesse e si può verificare morte per infezione incontrollabile malgrado l'adeguata terapia antibiotica. A differenza dal trattamento effettuato nel marasma, in questo caso è invece indicato un supporto nutrizionale intensivo per ripristinare rapidamente il bilancio metabolico (Cap. 73). Sebbene il kwashiorkor nei bambini sia meno grave, probabilmente a causa di un minore grado di stress richiesto per precipitare l'evento, esso è a ogni modo una condizione clinica che richiede grande attenzione.

KWASHIORKOR MARASMICO

Il kwashiorkor marasmico, la forma combinata di MPE, si sviluppa quando il paziente cachettico o marasmico è sottoposto a uno stress acuto, come la chirurgia, un trauma, la sepsi, il che sovrappone il kwashiorkor al digiuno cronico. In questi casi si può verificare una situazione estremamente grave e potenzialmente fatale a causa dell'alto rischio di infezioni e delle altre complicanze. È importante determinare qual è la maggiore componente della MPE così che si possa mettere in atto un adeguato piano nutrizionale. Se predomina il kwashiorkor, la necessità per una vigorosa terapia nutrizionale è urgente; se invece predomina il marasma, la nutrizione dovrebbe essere effettuata con maggiore gradualità.

CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE DEGLI STATI IPOMETABOLICI E IPERMETABOLICI

Le caratteristiche metaboliche e i fabbisogni nutrizionali dei pazienti ipermetabolici che sono sottoposti a stress a causa di traumi, infezioni e malattia infiammatoria cronica, sono diversi da quelli dei pazienti ipometabolici che non hanno stress, ma sono affetti da malnutrizione cronica. In entrambi i casi, il supporto nutrizionale è importante, ma una scelta errata del trattamento più appropriato può avere conseguenze disastrose.

Il paziente ipometabolico si caratterizza come il paziente poco stressato ma lievemente catabolico e cronicamente malnutrito, il quale col tempo svilupperà il marasma. Il paziente ipermetabolico stressato (a causa di un trauma o di un'infezione è catabolico, cioè sviluppa una rapida perdita di massa corporea) ed è ad alto rischio di sviluppare il kwashiorkor, se i fabbisogni nutrizionali non sono soddisfatti o se la sua malattia non si risolve rapidamente. Come riassunto nella tabella 72-2, i due stati sono distinti da differenti alterazioni dello stato metabolico, della progressione del catabolismo proteico (proteolisi) e della gluconeogenesi. Queste differenze sono mediate da citochine proinfiammatorie e ormoni del sistema controregolatore – fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), interleuchine 1 e 6, proteina C reattiva, catecolamine (adrenalina e noradrenalina), glucagone e cortisolo – relativamente ridotte nei pazienti ipometabolici e aumentate nei pazienti ipermetabolici. Sebbene i livelli di insulina siano anch'essi elevati nei pazienti con stress, la resistenza all'insulina nei tessuti bersaglio previene le azioni anaboliche mediate dall'insulina stessa.

DISPENDIO ENERGETICO

Nel digiuno e nel semidigiuno, il dispendio energetico a riposo si riduce dal 10 al 30% come risposta adattativa alla restrizione calorica, rallentando quindi la progressione del calo ponderale. Al contrario, il dispendio energetico a riposo aumenta in presenza di stress fisiologico in proporzione al grado di trauma. Può aumentare di circa il 10% dopo chirurgia elettiva, del 20-30% dopo fratture ossee, del 30-60% con infezioni gravi, come la peritonite o la setticemia da Gram-negativi e fino al 110% in seguito a ustioni gravi.

Se il dispendio energetico (fabbisogno energetico) non è soddisfatto dall'introito di calorie, si verifica la perdita di peso, lentamente nel paziente ipometabolico e rapidamente in quello ipermetabolico. Perdite fino al 10% del peso corporeo è improbabile che abbiano un impatto negativo; tuttavia perdite maggiori, nel paziente acutamente ipermetabolico, possono essere invece associate a un rapido deterioramento delle funzioni dell'organismo.

CATABOLISMO PROTEICO

L'entità della degradazione delle proteine endogene (catabolismo) per sopperire ai fabbisogni energetici, normalmente si riduce durante carenze energetiche non complicate. Dopo circa 10 giorni di digiuno totale l'individuo in assenza di stress perde circa 12-18 g/die di proteine (equivalenti approssimativamente a 56 g di tessuto muscolare o 2-3 g di azoto). Al contrario, in presenza di trauma o sepsi la degradazione proteica è accelerata in proporzione al grado di stress fino a 30-60 g/die dopo chirurgia di elezione, 60-90 g/die in presenza di infezione, 100-130 g/die in presenza di sepsi severa o di trauma scheletrico e >175 g/die con ustioni gravi o traumi cranici. Queste perdite si rispecchiano in un proporzionale aumento dell'escrezione di azoto ureico, il principale metabolita del catabolismo proteico.

GLUCONEOGENESI

Lo scopo principale del catabolismo, durante una fase di digiuno, è di fornire aminoacidi glucogenici (specialmente alanina e glutammina) che vengono utilizzati come substrato per la produzione endogena di glucosio (gluconeogenesi) nel fegato. Nello stato ipometabolico e/o nel digiuno la degradazione proteica finalizzata alla gluconeogenesi è ridotta al minimo, specialmente perché i chetoni, derivati dall'utilizzazione degli acidi grassi, diventano il substrato preferenziale per certi tessuti. Negli stati ipermetabolici e/o di stress, la gluconeogenesi aumenta marcatamente in proporzione al grado del trauma, per aumentare il glucosio disponibile (substrato principale dei processi di riparazione). Il glucosio è il solo substrato che può es-

TABELLA 72-2 CARATTERISTICHE FISIOLOGICHE DEGLI STATI IPOMETABOLICI E IPERMETABOLICI

Caratteristiche fisiologiche	Stato ipometabolico, pazienti non stressati (con cachessia, con marasma)	Stato ipermetabolico, pazienti stressati (con rischio di kwashiorkor[a])
Citochine, catecolamine, glucagone, cortisolo, insulina	↓	↑
Metabolismo basale, consumo di O_2	↓	↑
Proteolisi, gluconeogenesi	↓	↑
Formazione dell'urea, escrezione dell'urea	↓	↑
Catabolismo dei grassi, utilizzazione degli acidi grassi	↑	↑
Adattamento al digiuno	Normale	Anormale

[a] Questi cambiamenti caratterizzano il paziente stressato a rischio di kwashiorkor che si osserva nei Paesi sviluppati; questi differiscono per certi aspetti dal kwashiorkor primitivo osservato nei Paesi poveri in via di sviluppo.

sere utilizzato da tessuti ipossici (glicolisi anaerobia), globuli bianchi e fibroblasti giovani. Nel paziente catabolico l'infusione di glucosio interrompe parzialmente il bilancio energetico negativo, ma non sopprime in maniera significativa l'elevata gluconeogenesi. Pertanto, adeguate quantità di proteine* sono necessarie per sostituire gli aminoacidi utilizzati per questa risposta metabolica.

In sintesi, il paziente ipometabolico si adatta al digiuno e risparmia la massa corporea riducendo il metabolismo basale e usando il grasso come principale substrato energetico (piuttosto che il glucosio e gli aminoacidi, suoi precursori). Anche il paziente ipermetabolico utilizza il grasso come carburante, ma degrada rapidamente le proteine corporee per produrre glucosio, causando perdita di tessuto muscolare e d'organo e mettendo a repentaglio le funzioni vitali.

MALNUTRIZIONE DA MICRONUTRIENTI

Le stesse patologie e la riduzione dell'assunzione di nutrienti che portano alla MPE spesso favoriscono anche lo sviluppo di carenze di vitamine e di minerali (Cap. 71). I deficit di nutrienti che sono presenti in piccole quantità (come le vitamine idrosolubili) e vengono persi attraverso le secrezioni esterne, come lo zinco nella diarrea o negli essudati delle ustioni, sono probabilmente più comuni di quanto generalmente riconosciuto.

Le carenze di vitamina C, acido folico e zinco sono ragionevolmente comuni tra i pazienti gravemente defedati. Segni di scorbuto, come peli a cavaturaccioli sugli arti inferiori, sono frequentemente osservati negli ammalati cronici e negli alcolisti. La diagnosi può essere confermata con il dosaggio dei livelli di vitamina C. L'assunzione e i livelli plasmatici di acido folico sono spesso più bassi del normale anche tra le persone sane. In presenza di malattia, alcolismo, povertà o edentulia, queste carenze sono comuni. Bassi livelli ematici di zinco sono frequenti in pazienti con sindromi da malassorbimento, come le malattie infiammatorie croniche intestinali. I pazienti con carenza di zinco presentano, spesso, alterata guarigione delle ferite, formazione di ulcere da decubito e compromessa risposta immunitaria. La carenza di tiamina è una complicanza comune nell'alcolismo, ma le sue manifestazioni sono spesso prevenute da dosi terapeutiche di tiamina in pazienti trattati per abuso alcolico.

I pazienti con bassi livelli di vitamina C generalmente rispondono alle dosi presenti nelle preparazioni multivitaminiche, ma i pazienti con carenza dovrebbero riceverne 250-500 mg/die. L'acido folico è assente in alcune preparazioni multivitaminiche orali; i pazienti con carenza dovrebbero essere trattati con 1 mg/die. I pazienti con deficit di zinco, dovuto a importanti perdite esterne, talvolta richiedono la supplementazione orale giornaliera con 220 mg di zinco solfato da una a tre volte al giorno. Per queste ragioni è fortemente indicato il monitoraggio di laboratorio dello stato dei microelementi nei pazienti ad alto rischio.

L'ipofosfatemia si sviluppa nei pazienti ospedalizzati con estrema frequenza e generalmente deriva dal rapido passaggio intracellulare del fosfato in pazienti cachettici o alcolisti sottoposti a infusione di glucosio per via endovenosa (Cap. 46). Le conseguenze cliniche sono numerose; alcune, come l'insufficienza cardiorespiratoria acuta, possono essere addirittura fatali.

VALUTAZIONE NUTRIZIONALE

Dal momento che le interazioni tra malattia e nutrizione sono complesse, molti dati clinici e di laboratorio riflettono sia la sottostante condizione di malattia che lo stato nutrizionale. Pertanto la valutazione nutrizionale di un paziente richiede un'integrazione dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e delle valutazioni antropometriche e di laboratorio. Questo metodo aiuta a individuare i problemi nutrizionali e anche a evitare di giungere alla conclusione che reperti isolati indichino la presenza di problemi nutrizionali quando non ve ne siano. Per esempio, l'ipoalbuminemia può essere causata da una sottostante malattia e non indica necessariamente presenza di malnutrizione.

ANAMNESI NUTRIZIONALE

L'anamnesi nutrizionale è volta a individuare i meccanismi sottostanti che mettono i pazienti a rischio di malnutrizione per difetto o per eccesso. Questi meccanismi comprendono il ridotto apporto, l'alterato assorbimento, la ridotta utilizzazione, le aumentate perdite e l'aumentato fabbisogno di nutrienti.

Gli individui con le caratteristiche elencate nella tabella 72-3 sono a particolare rischio di carenze nutrizionali.

* O di aminoacidi se somministrati per via parenterale. [*N.d.C.*]

TABELLA 72-3 IL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO

Sottopeso (indice di massa corporea <18,5) e/o recente perdita di peso ≥10% del peso corporeo abituale
Ridotto introito: anoressia, rifiuto del cibo (per es., malattie psichiatriche) o digiuno per più di 5 giorni
Prolungata perdita di nutrienti; malassorbimento, fistole enteriche, drenaggi di ascessi o ferite, emodialisi
Stato ipermetabolico: sepsi, febbre prolungata, trauma o ustioni estese
Abuso di alcol o assunzione di farmaci con proprietà cataboliche e antinutrienti: steroidi antimetaboliti (per es., metotrexate), immunosoppressori, farmaci antitumorali
Povertà, isolamento, età avanzata

ESAME OBIETTIVO

I dati dell'esame obiettivo, che possono far porre il sospetto di carenze o eccessi di vitamine, di minerali o di proteine e calorie, sono elencati nella tabella 72-4. La maggior parte dei dati obiettivi non sono specifici per carenze nutrizionali individuali e devono essere integrati con i dati anamnestici, antropometrici e di laboratorio. Per esempio, il reperto di una ipercheratosi follicolare del dorso delle braccia è un reperto normale abbastanza comune. D'altro canto, se è presente in forma estesa in una persona che consuma scarse quantità di frutta e verdura e che fuma regolarmente (aumentati fabbisogni di acido ascorbico), indica probabilmente un deficit di vitamina C. Allo stesso modo, la facile caduta dei capelli può essere una conseguenza della chemioterapia, ma in un paziente ospedalizzato che ha una scarsa tendenza alla guarigione delle ferite e ipoalbuminenia, suggerisce la presenza di kwashiorkor.

DATI ANTROPOMETRICI

Le misure antropometriche forniscono informazioni sulla massa muscolare e sulle riserve di grasso dell'organismo. Le misure più pratiche e più comunemente impiegate sono: il peso corporeo, l'altezza, la plica tricipitale e la circonferenza muscolare del braccio. Il peso corporeo è uno dei parametri nutrizionali più utile e da monitorare nei pazienti affetti da patologie acute o croniche. La perdita di peso involontaria durante la malattia spesso riflette la perdita di massa magra (tessuto muscolare e organi), specialmente se è rapida e non è causata da diuresi. Questo può essere un segno importante, poiché indica l'impiego delle riserve proteiche vitali dell'organismo a scopo energetico. I valori standard di peso corporeo, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI – che si calcola dividendo il peso in chilogrammi per l'altezza in metri al quadrato), sono discussi nel capitolo 75. Valori di BMI <18,5 indicano sottopeso, tra 18,5 e 24,9 normopeso, tra 25 e 29,9 sovrappeso e ≥30 obesità.

La misura della plica tricipitale è utile per stimare le riserve corporee di grasso, poiché circa il 50% del grasso corporeo è normalmente presente nel sottocutaneo. Lo spessore delle pliche può anche permettere di distinguere la perdita di massa grassa dalla perdita di massa magra. La misurazione della plica tricipitale è pratica e generalmente rappresentativa del compartimento di grasso corporeo. Uno spessore <3 mm suggerisce un quasi completo esaurimento dei depositi di grasso. La circonferenza muscolare del braccio, spesso usata per avere una stima della massa muscolare scheletrica, è calcolata come segue:

$$\text{circonferenza muscolare del braccio (cm)} = \text{circonferenza della parte superiore del braccio (cm)} - [0{,}314 \times \text{plica tricipitale (mm)}]$$

DATI DI LABORATORIO

Un gran numero di esami di laboratorio, impiegati di routine in medicina clinica, può fornire importanti informazioni riguardo lo stato nutrizionale di un paziente, se viene adottato un metodo leggermente differente nella loro interpretazione. Per esempio, valori molto bassi di albumina, della capacità ferro-legante e l'anergia possono avere diverse spiegazioni, ma presi collettivamente essi possono indicare la presenza di kwashiorkor. Il quadro clinico di un paziente ipermetabolico con patologia acuta, edematoso, con facile caduta di capelli e inadeguata assunzione di proteine fa porre diagnosi assolutamente certa di kwashiorkor. Gli esami di laboratorio comunemente impiegati per valutare lo stato nutrizionale sono riportati nella tabella 72-5. La tabella fornisce anche suggerimenti per evitare di assegnare un significato nutrizionale ad analisi di laboratorio che possono essere alterate per motivi che non riguardano aspetti nutrizionali.

Valutazione delle proteine circolanti (viscerali) Le proteine sieriche, maggiormente utilizzate per valutare lo stato nutrizionale, comprendono l'albumina, la capacità totale ferro-legante (o transferrina), la prealbumina (o transtiretina) e la proteina legante il retinolo. Poiché esse hanno diverse velocità di sintesi e di emivita – l'emivita dell'albumina è di circa 21 giorni, laddove quella della prealbumina e della proteina legante il retinolo sono

TABELLA 72-4 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE CARENZE NUTRIZIONALI

Caratteristiche cliniche	Possibili carenze[a]	Possibile eccesso
Capelli, unghie		
Capelli a cavaturaccioli, capelli non spuntati a spirale	Vitamina C	
Capelli facilmente asportabili	Proteine	
Segno della bandiera (depigmentazione trasversale dei capelli)	Proteine	
Capigliatura rada	Proteine, biotina, zinco,	Vitamina A
Ondulazioni trasversali delle unghie	Proteine	
Cute		
Aspetto cellofanato	Proteine	
Fissurazioni (colore sfumato o dermatosi "a marciapiede")	Proteine	
Ipercheratosi follicolare	Vitamine A, C	
Petecchie (in particolare perifollicolari)	Vitamina C	
Porpora	Vitamine C, K	
Pigmentazione con scalino delle aree esposte al sole	Niacina	
Scarsa cicatrizzazione delle ferite, piaghe da decubito	Proteine, vitamina C, zinco	
Alterazioni a scalino	Vitamina A, acidi grassi essenziali, biotina	Vitamina A
Colorazione giallastra che risparmia le sclere (benigna)	Zinco (iperpigmentato)	Carotene
Occhio		
Cecità notturna	Vitamina A	
Edema della papilla		Vitamina A
Periorali		
Stomatite angolare	Riboflavina, piridossina, niacina	
Cheilosi (labbra secche lesionate, ulcerate)	Riboflavina, piridossina, niacina	
Orali		
Atrofia delle papille linguali (lingua liscia)	Riboflavina, niacina, folati, vitamina B_{12}, proteine, ferro	
Glossite (lingua scarlatta arrossata)	Riboflavina, niacina, piridossina, folati, vitamina B_{12}	
Ipogeusia, iposmia	Zinco	
Gengive rigonfie, retratte e sanguinanti (se presenti i denti)	Vitamina C	
Ossa e articolazioni		
Assottigliamento costale, deformazioni epifisarie, gambe arcuate	Vitamina D	
Fragilità, emorragie sottoperiostali negli adolescenti	Vitamina C	
Segni neurologici		
Confabulazione, disorientamento	Tiamina (psicosi di Korsakoff)	
Stordimento, letargia, vomito		Vitamina A
Demenza	Niacina, vitamina B_{12}, folati	
Cefalea		Vitamina A
Oftalmoplegia	Tiamina, fosforo	
Neuropatia periferica (per es., astenia, parestesie, atassia, ipoadduzione del piede, ridotti riflessi tendinei, perdita della sensibilità fine, della sensibilità vibratoria e del senso di posizione)	Tiamina, piridossina, vitamina B_{12}	Piridossina
Tetania	Calcio, magnesio	
Altro		
Edema	Proteine, tiamina	
Insufficienza cardiaca	Tiamina (Beriberi "umido"), fosforo	
Epatomegalia	Proteine	Vitamina A
Ipertrofia delle parotidi	Proteine (considerare anche la bulimia)	
Insufficienza cardiaca improvvisa, morte	Vitamina C	

[a] In questa tabella "deficit proteico" viene utilizzato per indicare il kwashiorkor.

I livelli di proteine circolanti sono influenzati dalla loro velocità di sintesi e catabolismo, dal loro "terzo compartimento" (perdita nello spazio interstiziale) e in alcuni casi dalle perdite esterne. Sebbene un'adeguata assunzione di proteine e calorie sia necessaria per raggiungere livelli circolanti ottimali di proteine, i livelli sierici generalmente non rispecchiano l'assunzione proteica. Per esempio, una caduta nei livelli di albumina o transferrina spesso accompagna un significativo stress fisiologico (per es., infezioni o traumi) ma non è necessariamente indice di malnutrizione o di scarso introito. Bassi livelli di albumina in un paziente ustionato, con ipermetabolismo e aumentate perdite cutanee di proteine, possono non indicare malnutrizione. D'altro canto un adeguato apporto nutrizionale dei fabbisogni calorici e proteici del paziente è fondamentale per riportare le proteine circolanti a valori normali una volta superato lo stress. Pertanto, la presenza di bassi livelli di per sé non definisce una malnutrizione, ma può spesso indicare un aumentato rischio di malnutrizione a causa dello stato di stress ipermetabolico. Fino a quando persiste uno stress fisiologico significativo, le proteine sieriche rimangono basse, persino con un supporto nutrizionale intensivo. Tuttavia, se i livelli non salgono dopo il miglioramento della condizione di malattia, lo stato proteico e calorico del paziente deve essere rivalutato per assicurarsi che l'assunzione sia sufficiente.

Valutazione dello stato vitaminico e minerale L'uso di analisi di laboratorio è indicato per confermare il sospetto di carenze di micronutrienti, in quanto i segni clinici di queste carenze sono spesso equivoci o non specifici. Bassi livelli di micronutrienti ematici possono indicare precocemente la presenza di manifestazioni cliniche più gravi e possono anche indicare interazioni tra farmaci e nutrienti.

VALUTAZIONE DEI FABBISOGNI ENERGETICI E PROTEICI

Il metabolismo basale di un paziente (MB, misurato in chilocalorie al giorno) può essere calcolato dall'altezza, dal peso, dall'età e dal sesso usando la formula di Harris-Benedict:

$$\text{Uomini: MB} = 66{,}47 + 13{,}75W + 5{,}00H - 6{,}76A$$

$$\text{Donne: MB} + 655{,}10 + 9{,}56W + 1{,}85H - 4{,}68A$$

dove W è il peso in kg; H è l'altezza in cm, e A è l'età in anni. Dopo avere risolto queste equazioni i fabbisogni energetici sono stimati moltiplicando il MB per un fattore che tiene conto dello stress della sottostante condizione di malattia. Moltiplicando per 1,1-1,4 si ottiene un intervallo dal 10 al 40% al di sopra del metabolismo basale, che stima il dispendio energetico delle 24 ore nella maggior parte dei pazienti. Il valore più basso (1,1) è usato per i pazienti senza evidenza significativa di stress fisiologico. Il valore più alto (1,4) è appropriato per pazienti con stress marcato, come sepsi o trauma. Il risultato ottenuto è usato come l'obiettivo energetico delle 24 ore da raggiungere con la nutrizione.

Quando è necessaria una valutazione più accurata del dispendio energetico, questo può essere misurato al letto del paziente usando la calorimetria indiretta. Questa tecnica è utile nei pazienti che si sospetta siano ipermetabolici a causa della sepsi o di un trauma e il cui peso corporeo non possa essere ottenuto facilmente o in maniera accurata. La calorimetria indiretta può anche essere utile in pazienti che hanno difficoltà a essere svezzati dal respiratore automatico, in quanto i loro fabbisogni energetici non dovrebbero essere superati per evitare un'eccessiva produzione di CO_2. I pazienti, con peso (per es., pazienti obesi) e/o età limite, sono anch'essi buoni candidati alla calorimetria indiretta, poiché le equazioni di Harris-Benedict sono state sviluppate in base a misure di pazienti adulti con peso approssimativamente normale.

circa 2 giorni e 12 ore rispettivamente – alcune di queste proteine riflettono i cambiamenti dello stato nutrizionale più rapidamente di altre. Tuttavia, rapide fluttuazioni possono anche rendere le proteine a breve emivita meno affidabili dal punto di vista diagnostico.

TABELLA 72-5 ESAMI DI LABORATORIO PER LA VALUTAZIONE NUTRIZIONALE

Test (Valori normali)	Indicatore nutrizionale	Cause di valori normali nonostante la malnutrizione	Altre cause di valori alterati
Albumina sierica (3,5-5,5 g/dl)	2,8-3,5: stato proteico compromesso <2,8: probabile kwashiorkor L'aumentare dei valori indica un bilancio proteico positivo	Disidratazione Infusione di albumina, di plasma fresco o sangue in toto	**Ridotto** Comuni: Infezioni e altri stress, specialmente scarso introito proteico Ustioni, traumi Insufficienza cardiaca congestizia Sovraccarico di fluidi Grave epatopatia Poco frequenti: Sindrome nefrosica Carenza di zinco Ristagno/contaminazione batterica nell'intestino tenue
Prealbumina sierica, anche detta transtiretina (20-40 mg/dl, <in prepuberi)	10-15 mg/dl: lieve deplezione proteica 5-10 mg/dl: moderata deplezione proteica <5 mg/dl: grave deplezione proteica L'aumento dei valori indica un bilancio proteico positivo	Insufficienza renale cronica	Come per l'albumina sierica
Capacità totale legante il ferro (TIBC) 240-450 μg/dl	<200: stato proteico compromesso, probabile kwashiorkor L'aumento dei valori indica un bilancio proteico positivo Più labile dell'albumina	Carenza di ferro	**Ridotto** Come per l'albumina sierica **Elevato** Carenza di ferro
Tempo di protrombina 12-15,5 secondi	Prolungamento: deficit di vitamina K		**Allungato** Terapia con anticoagulanti (warfarin) Grave epatopatia
Creatinina sierica 0,6-1,6 mg/dl	<0,6: depauperamento muscolare per carenza energetica protratta Riflette la massa muscolare		**Elevato** Nonostante il depauperamento muscolare: Insufficienza renale Grave disidratazione
Creatinina urinaria 24 ore 500-1200 mg/die (standardizzato per altezza e sesso)	Valore basso: depauperamento muscolare per carenza energetica protratta	Raccolta di urine >24 ore Diminuzione della creatinina sierica	**Ridotto** Raccolta di urine incompleta Aumento della creatinina sierica Depauperamento neuromuscolare
Azoto ureico urinario (UNN) delle 24 ore <5 g/die (dipende dall'introito di proteine)	Determina i livelli di catabolismo (fino a quando l'introito proteico è ≥10 g al di sotto della perdita di proteine calcolata, o <20 g in totale, ma sono forniti almeno 100 g di carboidrati) 5-10 g/die = catabolismo lieve o normale stato di nutrizione 10-15 g/die = catabolismo moderato >15 g/die = catabolismo grave Bilancio proteico stimato: Bilancio proteico = assunzione proteica – perdita di proteine, dove la perdita di proteine (catabolismo proteico) = [24 ore UUN (g) + 4] × 6,25 Aggiustamenti richiesti in pazienti ustionati e altri con estese perdite di azoto non urinarie in pazienti con livelli fluttuanti di BUN (per es., insufficienza renale)		
Azoto ureico ematico (BUN) 8-23 mg/dl	<8: apporto proteico probabilmente insufficiente 12-23: apporto proteico probabilmente sufficiente >23: apporto proteico probabilmente in eccesso Se la creatinina sierica è normale, utilizzare BUN Se la creatinina sierica è elevata, utilizzare il rapporto BUN/creatinina (il valore normale è sostanzialmente uguale al valore di BUN)		**Ridotto** Grave epatopatia Stato anabolico Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico **Elevato** Nonostante lo scarso introito di proteine: Insufficienza renale (utilizzare il rapporto BUN/creatinina) Insufficienza cardiaca congestizia Emorragia gastrointestinale

Poiché l'urea è il principale prodotto del catabolismo proteico, la quantità di azoto ureico escreto ogni giorno può essere utilizzata per valutare l'entità del catabolismo proteico e per determinare se l'assunzione di proteine è in grado di bilanciarla. La perdita totale di proteine e il bilancio proteico possono essere calcolati dall'azoto ureico urinario (*urinary urea nitrogen*, UUN) come segue:

$$\text{quantità del catabolismo proteico (g/die)} = [24 \text{ ore UUN (g)} + 4] \times 6{,}25 \text{ (g di proteine/g di azoto)}$$

Il valore di 4 g aggiunto alla UUN rappresenta una stima approssimativa dell'azoto, non misurabile, perso con urine (per es., creatinina e acido urico), sudore, capelli, pelle e feci. Quando l'assunzione di proteine è bassa (per es., meno di circa 20 g/die), l'equazione indica sia i fabbisogni di proteine del paziente che la gravità dello stato catabolico (Tab. 72-5). Assunzioni maggiori di proteine possono far aumentare l'UUN perché parte delle proteine ingerite o infuse è catabolizzata e convertita a UUN. Pertanto, in caso di bassa assunzione di proteine l'equazione è utile per stimare i *fabbisogni* e in caso di alte assunzioni di proteine è utile per stabilire il *bilancio* proteico.

$$\text{bilancio proteico (g/die)} = \text{assunzione proteica} - \text{catabolismo proteico}$$

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION: *The science and practice of nutrition support: A case-based core curriculum.* Dubuque, Kendall/Hunt, 2001. Available online at: *www.nutritioncare.org*

BAKER H: Nutrition in the elderly: Hypovitaminosis and its implications. Geriatrics 62(8):22, 2007

CHAPMAN IM: Nutritional disorders in the elderly. Med Clin North Am 90(5):887, 2006

HEIMBURGER DC, ARD JD (eds): *Handbook of Clinical Nutrition*, 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006

SHILS ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005

73 Terapia nutrizionale enterale e parenterale*

Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

La possibilità di fornire supporto nutrizionale specializzato (SNS) o nutrizione artificiale (NA) rappresenta un enorme avanzamento nella terapia medica. Il supporto nutrizionale per la via parenterale o enterale è impiegato in due situazioni principali: 1) fornire adeguato supporto nutrizionale durante la fase di recupero da trauma o malattie, quando la capacità del paziente di ingerire o assorbire nutrienti è ridotta; 2) sostenere il paziente durante la risposta sistemica all'infiammazione, al trauma o alle infezioni durante una grave malattia critica sistemica. Il SNS è utilizzato anche in pazienti con perdita permanente della funzione intestinale. Inoltre un crescente numero di pazienti anziani ricoverati presso ospizi e case di cura, riceve la nutrizione enterale, generalmente in conseguenza di un inadeguato apporto nutrizionale orale.

Il termine *enterale* si riferisce alla possibilità di nutrire attraverso una sonda posizionata nell'intestino e di somministrare miscele nutrizionali liquide che contengono tutti i nutrienti essenziali. Il termine *parenterale* si riferisce all'infusione di soluzioni nutrizionali complete direttamente nel torrente circolatorio attraverso una vena periferica o, più comunemente, attraverso un accesso venoso centrale al fine di garantire i fabbisogni nutrizionali. La nutrizione enterale è in genere la via di somministrazione da preferire, principalmente, per i benefici derivanti dal mantenimento della funzionalità del tratto digestivo, dell'assorbimento e della funzione immunitaria intestinale. Sondini di piccolo calibro e flessibili hanno sostituito i tubi in gomma di calibro maggiore rendendo il posizionamento molto più facile e anche più accettato da parte del paziente. Le pompe per infusione hanno anche notevolmente migliorato la possibilità di somministrazione delle soluzioni nutrizionali.

Per l'uso a breve termine le sonde enterali possono essere posizionate attraverso il naso nello stomaco, nel duodeno o nel digiuno. Per l'uso a lungo termine questi organi possono essere raggiunti attraverso la parete addominale impiegando procedure endoscopiche, radiologiche o chirurgiche (gastrostomie, digiunostomie). La tolleranza intestinale alla nutrizione per sonda può essere limitata durante malattie acute dal concomitante ristagno gastrico o dalla diarrea. La nutrizione parenterale comporta più rischi di infezione, a causa della necessità dell'accesso venoso e di un maggiore rischio di iperglicemia. Tuttavia, questi rischi vengono generalmente ben controllati dai team nutrizionali esperti. Per il paziente malnutrito nel periodo postoperatorio o per i pazienti traumatizzati, che erano precedentemente ben nutriti, il SNS è certamente costo-efficace. Nella maggior parte dei pazienti critici in terapia intensiva, il SNS può significativamente migliorare la sopravvivenza. La nutrizione enterale (NE) può essere fornita dalla maggior parte del personale sanitario nei pazienti ospedalizzati, mentre la somministrazione della nutrizione parenterale (NP), sicura ed efficace, generalmente richiede un servizio nutrizionale specializzato.

APPROCCIO AL PAZIENTE: I presupposti per il supporto nutrizionale specializzato (o nutrizione artificiale)

INDICAZIONI PER IL SUPPORTO NUTRIZIONALE SPECIALIZZATO Sebbene almeno il 15-20% dei pazienti acuti ricoverati in ospedale abbia evidenza clinicamente significativa di malnutrizione, soltanto una piccola parte di essi potrà trarre beneficio dal SNS. Per gli altri, il deperimento è una componente inevitabile di una malattia terminale e il decorso della malattia non sarà alterato dal SNS. La decisione di usare il SNS dovrebbe essere basata sulla probabilità che la prevenzione della malnutrizione proteico-calorica (MPC) o malnutrizione proteico-energetica (MPE) aumenterà la probabilità di guarigione, ridurrà il numero di infezioni, migliorerà la cicatrizzazione o in ogni caso accorcerà la durata del ricovero ospedaliero. Nel caso del paziente anziano o con patologia cronica, per il quale non si prevede la completa guarigione, la decisione di nutrire è generalmente basata sull'eventuale possibilità che il SNS possa aumentare la durata e migliorare la qualità della vita. L'algoritmo decisionale per l'impiego del SNS è illustrato nella figura 73-1.

Il primo passo nella decisione di somministrare il SNS è di considerare le implicazioni nutrizionali della sottostante condizione di malattia. È la condizione clinica o il suo trattamento verosimilmente in grado di alterare l'assunzione di cibo o l'assorbimento per un periodo prolungato di tempo? Per esempio, un soggetto ben nutrito può sopportare approssimativamente 7 giorni di digiuno in presenza di risposta infiammatoria sistemica (RIS). Il secondo passo è quello di determinare se il paziente sia già malnutrito in un grado tale che funzioni critiche come la cicatrizzazione delle ferite, la funzione immunitaria, la funzione respiratoria, siano alterate (Cap. 72). Una perdita di peso involontaria >10% durante i 6 mesi precedenti o un rapporto peso/altezza <90% dello standard, quando associati ad alterazioni fisiologiche, vanno considerati indicativi di MPC. Una perdita di peso >20% del peso abituale o <80% dello standard indica grave MPC. La presenza o l'assenza di RIS dovrebbe essere cercata con attenzione poiché l'infiammazione, il trauma e le infezioni aumentano la perdita di massa magra. La RIS ha anche effetti fisiopatologici che influenzano le risposte nutrizionali, come la ritenzione di fluidi e l'iperglicemia e alterano anche la risposta anabolica al supporto nutrizionale.

Una volta accertato che un paziente sia già malnutrito o a rischio di malnutrizione, il passo successivo è decidere se il SNS avrà un impatto positivo sulla risposta del paziente alla condizione patologica. Nelle fasi terminali di molte malattie croniche accompagnate da MPC, particolarmente dovute alle neoplasie maligne o ad alterazioni neurologiche terminali, la nutrizione non riesce a correggere la MPC o a migliorare la qualità di vita. Mentre fornire cibo e acqua fa parte delle cure mediche di base, la nutrizione, somministrata attraverso sonde o cateteri, sia per via parenterale che per via enterale, è associata ad alcuni rischi e a effetti collaterali. Pertanto, il SNS dovrebbe essere raccomandato soltanto quando i potenziali benefici siano superiori ai potenziali rischi e va intrapreso con il consenso del paziente.** Al pari di altre misure di supporto vitale, la nutrizione parenterale o enterale è difficile da sospendere una volta iniziata. Iniziare il supporto nutrizionale può essere appropriato già prima che una prognosi definitiva sia stabilita, ma questo non dovrebbe precludere la sua sospensione successiva. Quando è appropriato prevenire o trattare la MPC con SNS, i fabbisogni nutrizionali e la via di somministrazione devono altresì essere determinati. La via ottimale di somministrazione dipende dal grado di efficienza funzionale intestinale e in qualche modo anche dalle risorse tecniche a disposizione.

Il *timing* del supporto nutrizionale è basato sulla valutazione dello stato nutrizionale preesistente, dalla presenza e dall'entità della RIS e dalla previsione del decorso clinico. La RIS è identificata attraverso i segni clinici di leucocitosi, tachicardia, tachipnea e/o elevazione o abbassamento della temperatura. Sebbene il grado di ipoalbuminemia fornisca una stima della gravità della RIS, normali livelli di albumina non saranno ripristinati anche da un supporto nutrizionale adeguato fino a quando la RIS non si risolve, anche se alcuni miglioramenti nutrizionali possono essere ottenuti attraverso un adeguato supporto nutrizionale.

La RIS può essere classificata in grave, moderata o lieve. Esempi di grave RIS includono la sepsi o altre condizioni infiammatorie, come la pancreatite che richiede cure intensive, i traumi multipli con un Injury Severity Score >20-25 o un punteggio APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) >25, i traumi cranici chiusi con un Glasgow Coma Scale <8, o le ustioni estese di terzo grado >40% della superficie corporea. La RIS moderata comprende infezioni meno gravi, traumi o condizioni infiammatorie come la polmonite, la chirurgia maggiore, l'insufficienza epatica o renale e l'esacerbazione della rettocolite ulcerosa o dell'enterite regionale che richiedono ricovero ospedaliero. Anche la MPC può essere classificata in grave, moderata o lieve a seconda delle variazioni dell'indice peso/altezza, della percentuale della recente perdita di peso corporeo e dei valori dell'indice di massa corporea. L'indice di massa corporea in relazione allo stato nutrizionale è mostrato nella tabella 73-1. Un paziente con RIS grave richiede un intervento nutrizionale precoce entro i primi giorni di terapia poiché la sua condizione clinica è verosimilmente associata a una inadeguata assunzione spontanea di cibo per i successivi 7 giorni. Una RIS moderata, co-

---

* In questo capitolo Supporto Nutrizionale Specializzato (SNS) e Nutrizione Artificiale (NA) sono sinonimi, così come Malnutrizione Proteico Calorica (MPC) e Malnutrizione Proteico Energetica (MPE). [*N.d.C.*]

** La nutrizione artificiale è pertanto a tutti gli effetti un trattamento medico come riconosciuto dalle Società Internazionali e Nazionali di Nutrizione Clinica. [*N.d.C.*]

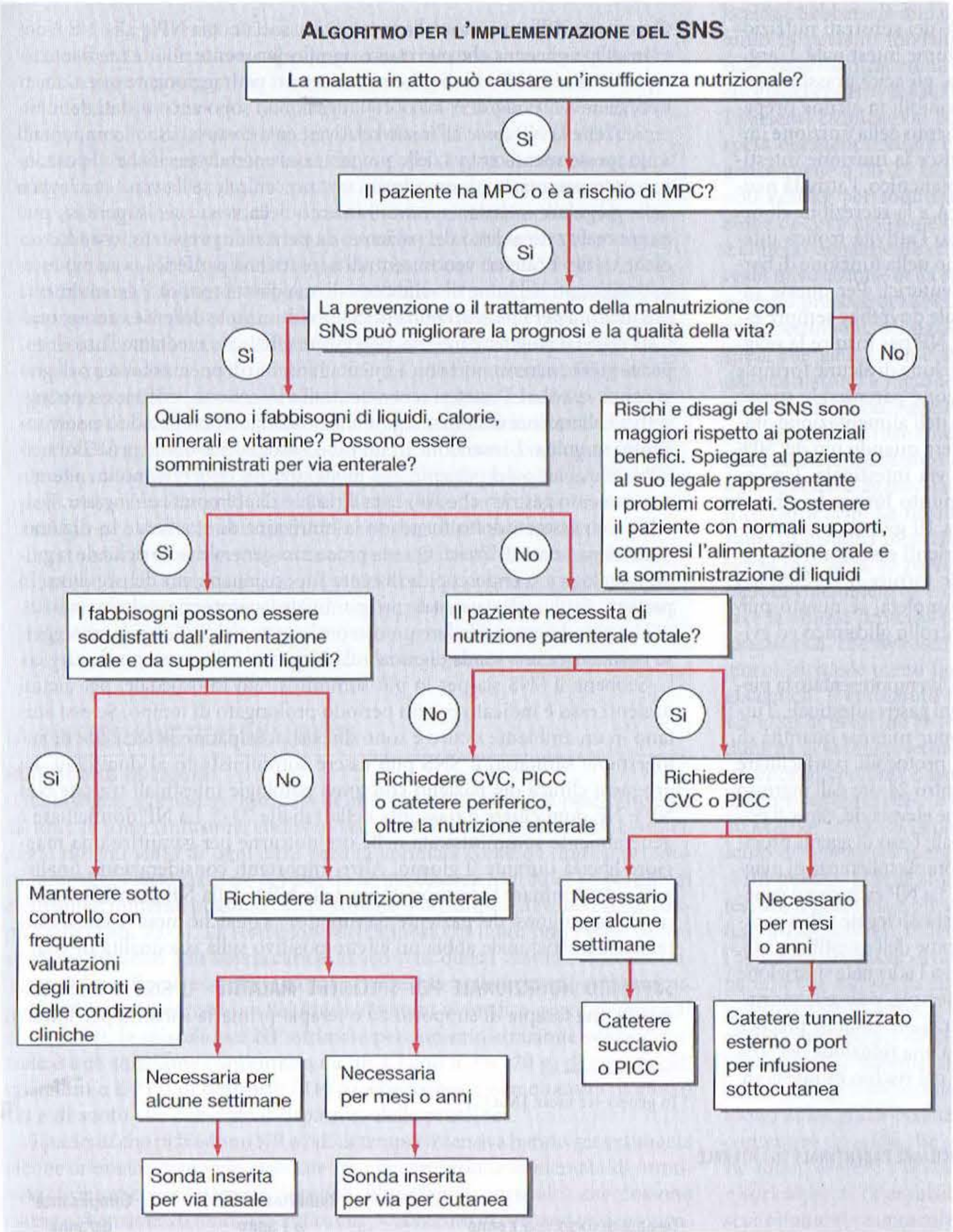


FIGURA 73-1 Processo decisionale per l'inizio di un supporto nutrizionale specializzato (SNS) o nutrizione artificiale (NA) CVC, catetere venoso centrale; MPC, malnutrizione proteico-calorica; PICC, catetere centrale a impianto periferico. *(Adattata dal precedente capitolo di Lyn Howard, MD.)*

me osservato frequentemente durante il periodo postoperatorio, senza assunzione orale che superi i 5 giorni, trae beneficio da un adeguato supporto nutrizionale dal giorno 5-7 se il paziente era inizialmente ben nutrito. Se i candidati alla chirurgia elettiva maggiore sono gravemente malnutriti, questi trarrebbero beneficio dal supporto nutrizionale preoperatorio per 5-7 giorni. Tuttavia questo non sempre è possibile; pertanto è indicata la nutrizione precoce postoperatoria. I pazienti con una moderata RIS e una moderata MPC traggono beneficio di un'alimentazione precoce entro i primi giorni.

EFFICACIA DEL SUPPORTO NUTRIZIONALE SPECIALIZZATO IN DIVERSE CONDIZIONI CLINICHE Studi di efficacia hanno dimostrato che pazienti malnutriti sottoposti a chirurgia toraco-addominale traggono beneficio dal SNS. Pazienti critici in terapia intensiva, come i pazienti affetti da ustioni estese, gravi traumi e sepsi, traumi cranici chiusi e pancreatite acuta (positività alla TC e APACHE II >10) traggono tutti beneficio da un SNS precoce, come indicato dalla ridotta mortalità e morbilità. In presenza di malattia critica, l'inizio del SNS entro 24 ore dal trauma o dall'ingresso in terapia intensiva è associato a una riduzione di circa il 50% della mortalità. I pazienti con alterazioni del metabolismo azotato, come i pazienti con insufficienza renale ed epatica, hanno una probabilità di sviluppare MPC >50% e almeno una moderata RIS. Con l'impiego del SNS è stato osservato un miglioramento nella morbilità, comprese le complicanze infettive, l'encefalopatia, la funzione epatica o renale e la durata dell'ospedalizzazione. Le malattie infiammatorie intestinali – compresa la malattia di Crohn e in proporzione minore la rettocolite ulcerosa – sono spesso associate a MPC. In condizioni ambulatoriali il SNS nella malattia di Crohn può migliorare lo stato nutrizionale, la qualità di vita e la probabilità di remissione. Nel paziente critico con malattia respiratoria il SNS migliora lo stato ventilatorio e nel trauma polmonare acuto, l'uso di acidi grassi omega 3, come componente del SNS, migliora gli scambi gassosi e la dinamica respiratoria e riduce la necessità di ventilazione meccanica. Il basso peso corporeo nelle malattie polmonari croniche ostruttive è associato a una riduzione della ventilazione polmonare e della capacità di esercizio fisico e a una più alta mortalità. Tuttavia, ci sono poche evidenze che il SNS come supplementazione calorica riesca a migliorare lo stato di nutrizione o la funzione polmonare. La MPC è anche comune nel corso di malattia oncologica e di infezione da HIV, sebbene meno frequentemente in quest'ultima dopo l'avvento delle terapie antiretrovirali altamente efficaci. Quando la MPC si sviluppa come conseguenza della RIS, c'è una probabilità limitata di una reale efficacia o di un vero beneficio derivante dal SNS. Tuttavia, quando la MPC si sviluppa come conseguenza di una disfunzione gastrointestinale, il SNS può essere efficace. Sebbene non siano stati eseguiti studi clinici sull'efficacia del SNS nell'iperemesi gravidica, c'è un considerevole numero di evidenze cliniche secondo le quali il decorso della gravidanza sarebbe migliorato.

RISCHI E BENEFICI DEL SUPPORTO NUTRIZIONALE SPECIALIZZATO O NUTRIZIONE ARTIFICIALE I rischi sono determinati principalmente da fattori legati al paziente, quali lo stato di coscienza, la capacità di deglutizione e la via di somministrazione, le condizioni cliniche sottostanti e l'esperienza del servizio di nutrizione clinica che provvede al paziente. L'approccio più sicuro e meno costoso è quello di cercare di evitare il SNS, ponendo stretta attenzione all'assunzione orale di cibo, aggiungendo supplementi nutrizionali orali in forma liquida o, in certe condizioni croniche, usando farmaci che stimolino l'appetito. Il monitoraggio dell'assunzione di cibo, attraverso diari alimentari o attraverso un'adeguata selezione della formula orale, è eseguito al meglio da un nutrizionista esperto.

La nutrizione enterale tramite sonda è spesso richiesta in pazienti con anoressia, alterazione della deglutizione o malattie intestinali. L'intesti-

TABELLA 73-1 INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI) E STATO NUTRIZIONALE

BMI	Stato nutrizionale
>30 kg/m^2	Obesità
>25–30 kg/m^2	Soprappeso
20–25 kg/m^2	Normopeso
<18,5 kg/m^2	Malnutrizione moderata
<16 kg/m^2	Malnutrizione grave
<13 kg/m^2	Letale nei maschi
<11 kg/m^2	Letale nelle femmine

Fonte: D Driscoll, B Bistrian: Parenteral and enteral nutrition in the intensive care unit, in Intensive Care Medicine, R Irwin, J Rippe (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

no e gli organi digestivi associati derivano il 70% dei substrati nutrizionali richiesti direttamente dal cibo presente nel lume intestinale. L'arginina, la glutamina, gli acidi grassi a catena corta, gli acidi grassi a catena lunga della serie omega 3 e i nucleotidi, disponibili in alcune preparazioni enterali, sono importanti per il mantenimento della funzione immunitaria. La nutrizione enterale, inoltre, favorisce la funzione intestinale stimolando il flusso ematico nel distretto splancnico, l'attività neuronale, la liberazione di anticorpi della classe IgA e la secrezione di ormoni gastrointestinali che a loro volta stimolano l'attività trofica intestinale. Questi fattori sono di sostegno all'intestino nella funzione di barriera immunologica nei confronti di patogeni enterici. Per queste ragioni un minimo di nutrizione nel lume intestinale dovrebbe sempre essere somministrato, anche quando è richiesta la NP per fornire la maggior parte del supporto nutrizionale. La combinazione di alcune formule enterali, o per bocca o per sonda, con la nutrizione parenterale spesso abbrevia il periodo di transizione verso la ripresa dell'alimentazione orale completa che può generalmente essere intrapresa quando più del 50% delle calorie richieste può essere garantito per via intestinale. Un sostanziale beneficio nutrizionale può essere raggiunto fornendo circa il 50% dei fabbisogni energetici per periodi fino a 10 giorni se sono garantiti i fabbisogni delle proteine e degli altri nutrienti essenziali. Per periodi di tempo più lunghi può essere preferibile fornire il 75-80% dei fabbisogni energetici più che una nutrizione completa, se questo può migliorare la tollerabilità gastrointestinale, il controllo glicemico ed evita l'eccessiva somministrazione di fluidi.

In passato, il riposo intestinale, attraverso la NP, ha rappresentato la pietra miliare del trattamento di molte gravi alterazioni gastrointestinali. Tuttavia, l'importanza della somministrazione di seppur minime quantità di NE è ora largamente riconosciuta. Lo sviluppo di protocolli, per facilitare un più ampio impiego della NE, include l'inizio entro 24 ore dall'ingresso in terapia intensiva; il ricorso costante alla posizione elevata del capo; il posizionamento di sonde postpiloriche e nasodigiunali; l'uso di agenti procinetici; il più rapido aumento della velocità di infusione; la tolleranza di maggiore residuo gastrico e i protocolli infermieristici. La NP esclusiva è generalmente necessaria solo per gravi disfunzioni intestinali legate a ileo paralitico prolungato, a ostruzione intestinale, a sindrome dell'intestino corto, o a grave pancreatite emorragica. Nei pazienti critici l'adeguata nutrizione attraverso la NP, iniziata entro le prime 24 ore di terapia, riduce la mortalità ed è più efficace di una successiva NE. La nutrizione enterale precoce nel paziente critico in terapia intensiva è associata a una riduzione del 50% della mortalità, ma anche a un aumento del 50% del rischio di infezioni.

Gran parte dell'aumento della morbilità associato alla NP e alla NE è dovuto all'iperglicemia che può essere significativamente ridotta mediante terapia insulinica. I livelli di glicemia, necessari per raggiungere quest'obiettivo, siano <110 mg/dl o solo <150 mg/dl, non sono ancora stati definiti.

Sebbene la NP fosse all'inizio relativamente costosa, i suoi componenti sono spesso meno costosi delle preparazioni enterali specifiche. Il posizionamento percutaneo di un catetere venoso centrale nella vena succlavia o nella giugulare interna, con avanzamento nella vena cava superiore, può essere realizzato al letto del paziente, da personale preparato, usando tecniche sterili. I cateteri venosi centrali a inserzione periferica possono essere posizionati nel lume di vene centrali, ma questa tecnica è generalmente più indicata per i pazienti non critici. La sostituzione delle vie venose, quali succlavia o giugulare interna, può essere effettuata mediante l'uso di apposite guide, ma comporta un aumentato rischio di pneumotorace o di gravi danni vascolari. I cateteri venosi centrali a inserzione periferica sono soggetti ad alterazioni del flusso legate alla posizione e non possono essere sostituiti su guida. L'inserzione di un tubo nasogastrico è una procedura effettuabile al letto del paziente, ma molti pazienti critici hanno un alterato svuotamento gastrico che aumenta il rischio di polmonite *ab ingestis*. Il rischio può essere ridotto fornendo la nutrizione direttamente in digiuno, oltre il legamento di Treitz. Questa procedura generalmente richiede la guida radiologica o endoscopica durante il posizionamento del sondino. In pazienti, per i quali siano state programmate laparotomie o altre condizioni che potrebbero richiedere un uso prolungato del SNS, è più vantaggioso posizionare una sonda digiunale al momento dell'intervento chirurgico.

Sebbene il SNS sia per lo più somministrato in ospedale, per alcuni pazienti esso è indicato per un periodo prolungato di tempo. Se essi abitano in un ambiente sicuro e sono disposti a imparare le tecniche di autogestione sanitaria, il SNS può essere somministrato al domicilio. La prognosi clinica dei pazienti con gravi patologie intestinali trattate con NP e NE domiciliare è riassunta nella tabella 73-2. La NP domiciliare è generalmente somministrata nelle ore notturne per garantire una maggiore libertà durante il giorno. Altre importanti considerazioni, finalizzate a determinare l'appropriatezza della NP o della NE domiciliare, sono che la prognosi del paziente sia superiore a qualche mese* e che il trattamento nutrizionale abbia un effetto positivo sulla sua qualità di vita.

SUPPORTO NUTRIZIONALE PER SPECIFICHE MALATTIE Il SNS è essenzialmente una terapia di supporto ed è terapia primaria soltanto per il trat-

* In genere tre mesi. [*N.d.C.*]

TABELLA 73-2 PROGNOSI DEI PAZIENTI IN NUTRIZIONE DOMICILIARE PARENTERALE ED ENTERALE

Diagnosi	Casi per gruppo	Età in anni	% Sopravvivenza[a] in trattamento	Terapia in corso, % a 1 anno[b]: Nutrizione orale completa	Persistenza in nutrizione parenterale	Deceduti	Riabilitazione[c], % a 1 anno: C	P	M	Complicanze[d] pz/anno: NAD	non NAD
Nutrizione parenterale domiciliare											
Malattia di Crohn	562	36	96	70	25	2	60	38	2	0,9	1,1
Ischemia intestinale	331	49	87	27	48	19	53	41	6	1,4	1,1
Alterazioni della motilità	299	45	87	31	44	21	49	39	12	1,3	1,1
Difetti congeniti intestinali	172	5	94	42	47	9	63	27	11	2,1	1,0
Iperemesi gravidica	112	28	100	100	0	0	83	16	1	1,5	3,5
Pancreatite cronica	156	42	90	82	10	5	60	38	2	1,2	2,5
Enterite da radiazioni	145	58	87	28	49	22	42	49	9	0,8	1,1
Ostruzioni croniche da aderenza	120	53	83	47	34	13	23	68	10	1,7	1,4
Fibrosi cistica	51	17	50	38	13	36	24	66	16	0,8	3,7
Cancro	2122	44	20	26	8	63	29	57	14	1,1	3,3
AIDS	280	33	10	13	6	73	8	63	29	1,6	3,3
Nutrizione enterale domiciliare											
Alterazioni neurologiche della deglutizione	1134	65	55	19	25	48	5	24	71	0,3	0,9
Cancro	1644	61	30	30	6	59	21	59	21	0,4	2,7

[a] Livelli di sopravvivenza in terapia indicati a 1 anno, calcolati con tabelle di sopravvivenza. Questi differiscono dalla percentuale indicata come decessi in corso di terapia dal momento che in questa misura sono presi in considerazione tutti i pazienti con prognosi nota. Il rapporto fra decessi osservati e attesi è uguale al rapporto standardizzato di mortalità.
[b] Non vengono indicati quei pazienti ricoverati di nuovo in ospedale o che hanno modificato il trattamento nei 12 mesi.
[c] La riabilitazione indicata come completa (C), parziale (P), o minima (M) relativa alla capacità del paziente di svolgere un'attività normale per età.
[d] Complicanze riferite solo in corso di riospedalizzazione.
Fonte: Dal North American HPEN Registry.
Tavola tratta dal precedente capitolo di Lyn Howard, MD.

tamento o la prevenzione della malnutrizione. Certe condizioni cliniche richiedono modificazioni del supporto nutrizionale a causa di alterazioni di organi o sistemi. Per esempio, in malattie associate ad alterazioni del metabolismo azotato, l'assunzione proteica può dover essere ridotta. Tuttavia nelle malattie renali, con l'esclusione di brevi periodi, l'assunzione di proteine dovrebbe essere almeno di 0,8 g/kg di peso corporeo o maggiore, fino a 1,2 g/kg fin quando i livelli ematici di urea non superino i 100 mg/dl. Se questo non è possibile allora la dialisi e l'emofiltrazione dovrebbero essere prese in considerazione per consentire una migliore nutrizione. Nell'insufficienza epatica, assunzioni di 1,2-1,4 g/kg fino all'optimum di 1,5 g/kg dovrebbero essere almeno tentate, a meno che non insorga encefalopatia legata all'intolleranza alle proteine. In presenza di intolleranza alle proteine, formule contenenti il 33-50% di aminoacidi a catena ramificata sono disponibili a 1,2-1,4 g/kg. I pazienti cardiopatici e molti pazienti fortemente debilitati spesso traggono beneficio dalla restrizione di fluidi e di sodio fino a 1000 ml di nutrizione parenterale totale (NPT) e a 5-20 mEq di sodio al giorno. In pazienti con grave MPC, caratterizzata da grave calo ponderale e perdita di massa magra, la NPT deve essere iniziata gradualmente a causa della profonda antinatriuresi, antidiuresi e dell'accumulo intracellulare di potassio, magnesio e fosforo. Questo obiettivo viene solitamente raggiunto limitando la somministrazione di fluidi inizialmente a circa 1000 ml con modesto apporto (10-20%) di glucosio, basse quantità di sodio, generose quantità di potassio, magnesio e fosforo e con stretto monitoraggio dello stato idroelettrolitico. La somministrazione di proteine non deve invece essere ridotta.

LA PRESCRIZIONE PERSONALIZZATA

FABBISOGNO DI LIQUIDI

Il fabbisogno giornaliero normale di liquidi è di 30 ml/kg di peso corporeo da tutte le fonti (infusione endovenosa, per sonda o per assunzione orale), più il rifornimento di ogni altra perdita anomala come da diuresi osmotica, drenaggio nasogastrico, perdite da ferite, diarrea o stomie. Le perdite di elettroliti e minerali possono essere stimate o misurate e devono essere rimpiazzate **(Tab. 73-3)**. La restrizione dell'apporto di fluidi può essere necessaria nei pazienti con sovraccarico idrico e in questi casi la somministrazione di liquidi può essere limitata a 1200 ml/die se le urine sono l'unica significativa via di escrezione dei fluidi. Quando si verifica grave sovraccarico di fluidi, la miscela per NP ottimale per somministrazione venosa centrale è una soluzione concentrata da un 1 l con il 7% (70 g) di aminoacidi cristallini e il 21% di destrosio (210 g), che fornisce una quantità di glucosio e di azoto che consente il risparmio delle proteine.

I pazienti che richiedono NP o NE in terapia intensiva hanno generalmente alcune anomalie ormonali associate (per es., secrezione aumentata di ormone antidiuretico, aldosterone, insulina, glucagone o cortisolo) che possono causare ritenzione di fluidi e iperglicemia. L'aumento di peso nel paziente acuto, che riceva o meno SNS, è invariabilmente la conseguenza di ritenzione idrica poiché l'aumento della massa magra è minimo nella fase acuta di malattia. Poiché l'eliminazione dell'eccesso di fluidi può essere difficile, è molto più efficace limitarne l'apporto per favorire un bilancio tra entrate e uscite.

FABBISOGNI ENERGETICI

Il dispendio energetico totale comprende il dispendio energetico a riposo (due terzi) più il dispendio energetico legato all'attività (un terzo) (Cap. 72). Il dispendio energetico a riposo comprende le calorie necessarie per il metabolismo basale a riposo. Il dispendio energetico dovuto all'attività rappresenta da un quarto a un terzo della spesa energetica totale e l'effetto termico del cibo è circa il 10% della spesa energetica totale. Per soggetti sani in normale stato di nutrizione la spesa energetica totale è di circa 30-35 kcal/kg. Sebbene la malattia critica aumenti la spesa energetica a riposo, soltanto in pazienti inizialmente ben nutriti con la più alta risposta infiammatoria sistemica, come quelli con grave trauma multiplo, ustioni, traumi encefalici chiusi o sepsi, la spesa energetica totale raggiunge le 40-45 kcal/kg. I pazienti cronici, con perdita di massa magra, hanno una riduzione della spesa energetica basale e l'inattività che ne consegue riduce la spesa energetica totale a 20-25 kcal/kg. Circa il 95% di questi pazienti avrà bisogno <30 kcal/kg per soddisfare il bilancio energetico. Poiché la somministrazione di circa il 50% della spesa energetica giornaliera, sotto forma di SNS, è almeno ugualmente efficace per i primi 10 giorni della malattia critica, la reale misurazione della spesa energetica non è generalmente necessaria nel periodo precoce del SNS. Tuttavia in pazienti che rimangono critici per diverse settimane, nei pazienti gravemente malnutriti nei quali la stima della spesa energetica non è attendibile o in quelli che sono difficili da svezzare dal ventilatore, è ragionevole misurare direttamente il dispendio energetico e tentare di ottenere il bilancio energetico con il SNS.

La resistenza insulinica è associata a un aumento della gluconeogenesi e alla ridotta utilizzazione del glucosio e predispone il paziente all'iperglicemia. Questa è aggravata nei pazienti che ricevono carboidrati esogeni attraverso il SNS. La normalizzazione del glucosio ematico mediante l'infusione di insulina in pazienti critici che ricevono un SNS riduce la morbilità e la mortalità. In pazienti da lievemente a moderatamente malnutriti, un ragionevole obiettivo è di somministrare supporto metabolico per migliorare la sintesi proteica e mantenere l'omeostasi metabolica. La nutrizione ipocalorica, che fornisce soltanto 1000 kcal/die e 70 g di proteine fino a 10 giorni, richiede meno fluidi e riduce la probabilità di uno scarso controllo glicemico. Il contenuto di energia può essere portato a 20-25 kcal/kg con 1,5 g/kg di proteine se le condizioni cliniche lo permettono e sicuramente durante la seconda settimana di SNS. I pazienti politraumatizzati con traumi encefalici chiusi e ustioni gravi spesso hanno un dispendio energetico molto maggiore, ma c'è scarsa evidenza che la somministrazione di più di 30 kcal/kg abbia un beneficio aggiuntivo e per di più mette il paziente a rischio di sviluppare iperglicemia.

In genere, poiché il glucosio è un substrato energetico essenziale per i tessuti, il glucosio e gli aminoacidi sono somministrati per via parenterale fino a raggiungere il livello di spesa energetica a riposo. A questo punto, l'aggiunta dei grassi diventa utile poiché una maggiore quantità di glucosio parenterale stimola la lipogenesi *de novo* nel fegato – un processo energeticamente inefficiente. I trigliceridi polinsaturi a catena lunga sono il principale componente della maggior parte delle emulsioni lipidiche per somministrazione parenterale e rappresentano la maggior parte dei grassi nelle formule per nutrizione enterale. Queste emulsioni di oli vegetali forniscono acidi grassi essenziali. Le formule per nutrizione enterale hanno un contenuto di grassi che varia dal 3% fino a un massimo del 50% delle calorie totali, mentre i lipidi per via parenterale sono somministrati in contenitori separati di emulsioni al 10, al 20 e al 30% che possono essere infuse separatamente o mescolate dalla farmacia, in condizioni controllate, in miscele *all-in-one* (tutto in uno) con glucosio, aminoacidi, lipidi, elettroliti, vitamine e sali minerali. Sebbene i lipidi per via parenterale siano richiesti in quantità di solo il 3% dei fabbisogni energetici totali per soddisfare le richieste di acidi grassi essenziali, quando forniti in miscele *all-in-one* di carboidrati, grassi e proteine, il 2-3% dei lipidi nelle miscele parenterali totali, che rappresenta circa il 20-30% delle calorie come grasso, è somministrato anche per assicurare la stabilità dell'emulsione. Se somministrati separatamente, i lipidi per via parenterale non dovrebbero essere infusi in quantità superiore allo 0,11 g/kg di peso corporeo all'ora, equivalente a circa 100 g in 12 ore – il che corrisponde a 1 l di emulsione lipidica parenterale al 10% o a 500 ml di un'emulsione lipidica parenterale al 20%.

I trigliceridi a catena media, che contengono acidi grassi saturi con lunghezza della catena di 6, 8, 10 o 12 atomi di carbonio, sono presenti in un certo numero di formule per nutrizione enterale a causa del loro più facile assorbimento a livello intestinale. L'olio di pesce contiene acidi grassi polinsaturi della famiglia omega 3, che migliorano la funzione immunitaria e riducono la risposta infiammatoria. Le emulsioni parenterali, che contengono trigliceridi a catena media, olio di oliva e olio di pesce, sono disponibili in Europa e in Giappone, ma non ancora negli Stati Uniti.

I carboidrati sono somministrati sottoforma di glucosio idrato che fornisce 3,4 kcal/g nelle formule parenterali. Nelle formule enterali il glucosio è la fonte di carboidrati nelle cosiddette diete monomeriche. Queste diete forniscono proteine sotto forma di aminoacidi e grassi in minima quantità (3%) per soddisfare i fabbisogni di acidi grassi essenziali. Le formule monomeriche sono ideate per ottimizzare l'assorbimento in condizioni di seria compromissione intestinale. Queste formule, come le formule per immu-

TABELLA 73-3 VOLUMI DEI FLUIDI E CONTENUTO IN ELETTROLITI[a]

	l/die	Na	K	Cl	HCO_3	H
Assunzione orale	2-3					
Secrezioni enteriche						
Saliva	1-2	15	30	15	50	—
Succo gastrico	1,5-2	50-70	5-15	90-120	0	70-100
Bile	0,5-1,5	120-150	5-15	80-120	30-50	—
Succhi pancreatici	0,5-1	100-140	10	70-100	60-110	—
Intestino tenue	1-2	80-140	10-20	80-120	20-40	—

[a]Tutti in mEq/l.
Fonte: Adattata dal precedente capitolo di Lyn Howard, MD in *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

nonutrizione, sono abbastanza costose. Nelle diete polimeriche, la fonte di carboidrati è solitamente un polisaccaride osmoticamente meno attivo, le proteine sono generalmente proteine di soia o caseinati e il grasso è presente in quantità che vanno dal 25 al 50%. Tali formule sono generalmente ben tollerate dai pazienti con intestino di normale lunghezza e alcune di esse sono perfino accettabili per l'assunzione orale quando sono di buona palatabilità.

FABBISOGNI DI PROTEINE O AMINOACIDI

Sebbene l'assunzione dietetica raccomandata di proteine sia 0,8 g/kg/die, fabbisogni massimali di 1,5 g/kg si verificano nel paziente malnutrito. Nel paziente gravemente catabolico questo maggiore livello minimizza le perdite proteiche. Nei pazienti che richiedono un SNS in terapia intensiva, è raccomandato almeno 1 g/kg, con quantitativi maggiori fino a 1,5 g/kg compatibilmente con il volume da somministrare e la funzione epatica e renale. Le formule standard enterali e parenterali contengono proteine a elevato valore biologico e soddisfano i fabbisogni per gli otto aminoacidi essenziali. In condizioni di intolleranza alle proteine, come per esempio nell'insufficienza renale ed epatica, possono essere prese in considerazione miscele di aminoacidi modificate. Nell'insufficienza epatica, miscele a elevato contenuto di aminoacidi a catena ramificata sembrano migliorare la prognosi. Aminoacidi essenziali come l'arginina e la glutamina possono anche apportare un ulteriore beneficio se supplementate in quantità adeguate.

Il bilancio proteico (di azoto) fornisce una misura dell'efficacia della nutrizione per via enterale o parenterale. Esso è calcolato come l'introito proteico/6,25, poiché le proteine sono composte in media di 16% di azoto (N), meno l'urea urinaria delle 24 ore (*urine urea N*, UUN), più 4 g di N, che riflette le altre perdite giornaliere di N. Nel paziente critico un bilancio leggermente negativo di 2-4 g di N/die è normalmente raggiungibile con un apporto proteico che consente un bilancio lievemente positivo nel paziente in fase di recupero. Ogni g di N rappresenta approssimativamente 30 g di massa magra.

FABBISOGNI DI MINERALI E VITAMINE

I fabbisogni parenterali di elettroliti, vitamine ed elementi traccia sono riassunti nelle tabelle 73-4, 73-5 e 73-6. Modificazioni degli elettroliti sono necessarie quando sono presenti importanti perdite gastrointestinali da drenaggio nasogastrico o perdite intestinali da fistole o per diarrea o attraverso le stomie. In questi casi si verificano anche ulteriori perdite di calcio, magnesio e zinco. Perdite urinarie eccessive o perdite di potassio con l'anfotericina o di magnesio con il cisplatino o nell'insufficienza renale rendono necessari aggiustamenti dell'apporto di sodio, potassio, magnesio, fosforo e dell'equilibrio acido-base. Il fabbisogno di vitamine e oligoelementi viene soddisfatto attraverso la somministrazione quotidiana di una formulazione completa parenterale di vitamine e di oligoelementi e con la somministrazione di adeguate quantità di formule di nutrizione enterale che contengono questi micronutrienti.

TABELLA 73-4 SUPPLEMENTI ELETTROLITICI QUOTIDIANI PER LA NUTRIZIONE PARENTERALE

Elettrolita	Equivalente parenterale delle RDA	Introito abituale
Sodio		1-2 mEq/kg + integrazione, ma può essere anche 5-40 mEq/die
Potassio		40-100 mEq/die + integrazione per perdite anomale
Cloro		Come richiesto per l'equilibrio acido-base, di solito 2:1 o 1:1 con acetato
Acetato		Come richiesto per l'equilibrio acido-base
Calcio	10 mEq	10-20 mEq/die
Magnesio	10 mEq	8-16 mEq/die
Fosforo	30 mmol	20-40 mmol/die

RDA = LARN (livelli di assunzione raccomandata di nutrienti).

TABELLA 73-5 FABBISOGNO PARENTERALE DI VITAMINE PER GLI ADULTI

Vitamine	Valori recentemente aggiornati
Vitamina A	3300 IU
Tiamina (B_1)	6 mg
Riboflavina (B_2)	3,6 mg
Niacina (B_3)	40 mg
Acido folico	600 µg
Acido pantotenico	15 mg
Piridossina (B_6)	6 mg
Cianocobalamina (B_{12})	5 µg
Biotina	60 µg
Acido ascorbico (C)	200 mg
Vitamina D	200 IU
Vitamina E	10 IU
Vitamina K[a]	150 µg

[a]È disponibile un prodotto che non contiene la vitamina K. È consigliata una supplementazione di vitamina K alla dose di 2-4 mg/sett. in pazienti che non assumono terapia anticoagulante orale

TABELLA 73-6 SUPPLEMENTI PARENTERALI DI MICROELEMENTI PER ADULTI[a]

Metalli traccia	Introito
Zinco	2,5-4 mg/die con aggiunta 10-15 mg/die per litro di feci o perdite per ileostomia
Rame	0,5-1,5 mg/die, rischio di ritenzione in caso di ostruzione delle vie biliari
Manganese	0,1-0,3 mg/die, rischio di ritenzione in caso di ostruzione delle vie biliari
Cromo	10-15 µg/die
Selenio	20-100 µg/die, necessario in NP a lungo termine, facoltativo in NPT a breve termine
Molibdeno	20-120 µg/die, necessario in NP a lungo termine, facoltativo in NP a breve termine
Iodio	75-150 µg/die, necessario in NP a lungo termine, facoltativo in NP a breve termine

[a]Sono disponibili in commercio prodotti che contengono i primi 4, i primi 5 e i primi 7 di questi minerali nelle quantità consigliate.
Abbreviazioni: NP, nutrizione parenterale; NPT, nutrizione parenterale totale.

NUTRIZIONE PARENTERALE

TECNICHE DI INFUSIONE E MONITORAGGIO DEL PAZIENTE

La nutrizione parenterale per vena periferica ha delle limitazioni legate alla osmolarità e al volume delle miscele nutrizionali che si possono somministrare. Le soluzioni che contengono più del 3% di aminoacidi e più del 5% di glucosio (290 kcal/l) sono scarsamente tollerate per vena periferica. I lipidi per via parenterale (20%) possono essere forniti per aumentare la quantità di calorie somministrate. Un volume totale di 2,5 l è necessario per fornire una quantità di proteine di 60 g e di 1680 kcal totali. Tuttavia il rischio di significativa morbilità e mortalità, derivante dall'incompatibilità dei sali di calcio e di fosfato, è più alto nelle soluzioni a bassa osmolarità e a basso contenuto di glucosio. La nutrizione parenterale per vena periferica è generalmente impiegata come supplemento alla nutrizione orale e non è ottimale per il paziente critico. La nutrizione parenterale periferica può trarre beneficio dalla somministrazione di piccole quantità di eparina a 1000 U/l e dall'infusione simultanea di miscele di emulsioni lipidiche per ridurre l'osmolarità, ma il volume ridotto limita comunque il valore di questo tipo di terapia. I cateteri venosi centrali a inserzione periferica (*peripherally inserted central catheters*, PICC) possono essere usati a breve termine per somministrare, per via parenterale, soluzioni glucosate concentrate al 20-25% di destrosio e al 4-7% di aminoacidi, evitando, nello stesso tempo, alcune delle complicanze del posizionamento di un catetere venoso centrale. Con i PICC, tuttavia, il flusso può essere influenzato dalla postura e i cateteri non possono essere sostituiti su guida per il controllo delle infezioni. Per queste ragioni, nel paziente critico sono preferibili i cateteri a inserzione centrale. L'inserzione in succlavia è il metodo meglio tollerato dal paziente ed è il più facile da eseguire. L'inserzione in giugulare è associata a minore probabilità di rischio di pneumotorace. L'approccio femorale è sconsigliabile a causa di maggiore probabilità di infezione del catetere. Per la nutrizione domiciliare a lungo termine i cateteri tunnellizzati e quelli totalmente impiantabili – port – riducono il rischio di infezione e sono meglio accettati dai pazienti. Comunque, i cateteri tunnellizzati richiedono il posizionamento in sala operatoria.

I cateteri sono costituiti di silicone, di poliuretano o di cloruro di polivinile. I cateteri in silicone sono meno trombogenici e i migliori per la tunnellizzazione. Il poliuretano è preferibile per i cateteri temporanei. Il cambio di medicazione, con garze asciutte a intervalli di tempo regolari, dovrebbe essere eseguito da personale infermieristico esperto nella gestione del catetere per evitare infezioni. Le soluzioni di clorexidina sono più efficaci dell'alcol o dei composti a base di iodio. L'adeguato monitoraggio dei pazienti in NP è riassunto nella tabella 73-7.

TABELLA 73-7 MONITORAGGIO DEL PAZIENTE IN NUTRIZIONE PARENTERALE[a]	
Dati clinici da controllare quotidianamente	
Senso generale di benessere	
Forza dimostrata nello scendere dal letto, camminando, resistendo a un esercizio	
Segni vitali compreso temperatura, pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria	
Bilancio idrico: peso diverse volte nella settimana, introito liquidi (enterale e parenterale) vs perdite liquide (urine, feci, drenaggio gastrico, lesioni cutanee, stomie)	
Presidi per la nutrizione parenterale: pompa, catetere, filtro, medicazione	
Composizione della miscela nutrizionale	
Dati di laboratorio quotidiani	
Glicemia con striscia reattiva	Tre volte/die fino a compenso
Glicemia, Na, K, Cl, HCO_3, azotemia	Giornalmente fino a compenso e stabilizzazione, poi due volte a settimana
Creatinina sierica, albumina, PO_4, Ca, Mg, Hb/Hct, GB	Basale, poi due volte a settimana
INR	Basale, poi settimanalmente
Micronutrienti	Come indicato caso per caso

Nota: GB, globuli bianchi; Hb, emoglobina; Hct, ematocrito; INR, rapporto internazionale normalizzato.
Fonte: Adattata dal capitolo di Lyn Howard, MD, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed.
[a] Il monitoraggio clinico e laboratoristico, di norma, è molto meno frequente nel paziente stabile in NP domiciliare. [N.d.C.]

COMPLICANZE

Meccaniche Il posizionamento di un catetere venoso centrale dovrebbe essere eseguito da personale esperto e addestrato e con l'uso di tecniche di asepsi per limitare le principali e più comuni complicanze, quali lo pneumotorace e la puntura o trauma arterioso involontario. Il corretto posizionamento del catetere nella vena cava superiore, distalmente alla giunzione con la giugulare o con la vena succlavia e non direttamente contro la parete vascolare, deve essere verificato radiologicamente.
La trombosi correlata al catetere si può verificare nella sede di inserzione della vena e si può estendere fino a inglobare tutto il catetere. L'infezione del catetere predispone alla trombosi così come alla risposta infiammatoria sistemica. L'aggiunta di 6000 U di eparina nella miscela parenterale quotidiana, nel paziente ospedalizzato con cateteri temporanei, riduce il rischio di formazione di depositi di fibrina e di infezioni da catetere. I cateteri temporanei che formano un trombo devono essere rimossi e, secondo il quadro clinico di base, i pazienti vanno trattati con anticoagulanti. La terapia trombolitica può essere presa in considerazione nei pazienti con cateteri a permanenza, in relazione alla facilità di sostituzione del catetere e della presenza di un accettabile accesso venoso alternativo. Il warfarin a basse dosi, 1 mg/die, riduce il rischio di trombosi dei cateteri a permanenza usati per la nutrizione parenterale domiciliare, ma nei pazienti che hanno trombosi ricorrenti correlate a cateteri a permanenza può essere necessaria una terapia anticoagulante completa. Una recente disposizione della Food and Drug Administration americana di riformulare i prodotti multivitaminici per via parenterale, così da includere la vitamina K a dosi di 150 μg al giorno, può influenzare significativamente l'efficacia della terapia con warfarin a basse dosi. È disponibile una versione priva di vitamina K per i pazienti che ricevono questa terapia. I cateteri si possono occludere per via meccanica o per la presenza di fibrina sulla punta o per i lipidi, i sali minerali o i farmaci che si accumulano all'interno del lume. Queste occlusioni possono essere trattate con eparina a basso dosaggio per la fibrina, con la somministrazione di alcol al 70% per i lipidi, con acido cloridrico 0,1 *N* per i precipitati minerali, con acido cloridrico 0,1 *N* e con idrossido di sodio 0,1 *N* per i farmaci a seconda del loro pH.

Metaboliche I problemi più comuni connessi alla NP sono il sovraccarico idrico e l'iperglicemia (Tab. 73-8). Il destrosio ipertonico stimola la secrezione insulinica molto più di un normale pasto orale. Poiché l'insulina è un potente ormone antinatriuretico e antidiuretico, l'iperinsulinemia porta a ritenzione di sodio e fluidi. In assenza di perdite gastrointestinali o di disfunzione renale, una ritenzione netta di fluidi è probabile quando la loro somministrazione supera i 2000 ml/die. Uno stretto controllo del peso corporeo e anche dell'escrezione di fluidi è pertanto necessario per prevenire questa complicanza. In assenza di una significativa alterazione della funzione renale il contenuto di sodio delle urine è verosimilmente <10 mEq/l. La somministrazione di sodio in limitate quantità (40 mEq/die) e l'uso contemporaneo di glucosio e lipidi nelle miscele nutrizionali parenterali, per ridurre le quantità di glucosio e di sodio totali, contribuiranno a ridurre la ritenzione di fluidi. Se il contenuto totale di glucosio della miscela parenterale viene incrementato troppo rapidamente nei pazienti già gravemente malnutriti elevate concentrazioni di insulina aumentano il trasporto intracellulare di potassio, magnesio e fosforo e possono precipitare la pericolosa sindrome da rialimentazione. È di solito preferibile iniziare la NP con meno di 200 g di glucosio/die per valutare la tolleranza glucidica. Per mantenere il controllo glicemico può essere aggiunta alla formulazione parenterale insulina pronta e le dosi di insulina possono essere aumentate proporzionalmente con l'aumento della quantità di glucosio somministrato. Come regola generale, i pazienti con diabete insulino-dipendente richiedono circa il doppio del loro normale dosaggio insulinico quando sono sottoposti a NPT a 20-25 kcal/kg, soprattutto in conseguenza della somministrazione di glucosio per via parenterale e di una certa dispersione di insulina nel contenitore stesso della miscela per NPT. Per una stima approssimativa, la quantità di insulina può essere fornita in proporzione alla quantità di calorie somministrate come NPT e come se queste fossero state fornite con alimenti naturali. L'insulina può essere aggiunta alla miscela parenterale. L'insulina pronta sottocute può essere somministrata per migliorare il compenso glicemico, come verificato da un controllo glicemico ogni 6 ore. Circa i due terzi della quantità totale giornaliera possono essere aggiunti nella miscela nutrizionale alla prescrizione del giorno successivo, con la possibilità di supplementi di insulina sottocute, se necessario. L'aumento della concentrazione della

TABELLA 73-8 ALTERAZIONI METABOLICHE SPECIFICHE E RELATIVA TERAPIA

Alterazioni	Cause	Azioni correttive con NP
Iponatremia	Aumento dell'acqua corporea totale o riduzione del sodio totale corporeo	Ridurre l'acqua libera o aumentare il sodio
Ipernatriemia	Si verifica di solito con l'eccesso di soluzioni isotoniche o ipertoniche seguite da somministrazioni di diuretici con eliminazione dell'acqua libera; si può anche presentare con disidratazione e normale sodio totale corporeo	Aumentare l'acqua libera per determinare un bilancio idrico positivo conservando il bilancio di sodio e cloro
Ipopotassiemia	Apporto inadeguato rispetto al fabbisogno	Somministrare supplementi
	Diuresi eccessiva, disfunzione tubulare	Somministrare supplementi
	Carenza di magnesio	Aumentare il magnesio NP
	Alcalosi metabolica	Correggere l'alcalosi
	Iperinsulinemia	Mantenere costante la NP, aumentare il potassio
Iperpotassiemia	Eccessiva somministrazione	Ridurre supplementi
	Acidosi metabolica	Valutare alcalosi, trattare con sali di acetato e ridurre il potassio per NP
	Deterioramento renale	Valutare paziente e correggere la NP come indicato caso per caso
Ipocalcemia	Risposta reattiva alla somministrazione di fosforo	Aumentare il calcio
	Conseguenza di malattia critica	Aumentare il calcio
	Grave malassorbimento	Supplementare il calcio
Ipercalcemia	Eccesso di somministrazione o malattia (cancro, iperparatiroidismo)	Ridurre o eliminare il calcio
Ipomagnesiemia	Aumentati fabbisogni per terapia diuretica, alcolismo, malnutrizione, malassorbimento	Supplementare il magnesio
	Condizioni cliniche critiche	Supplementare il magnesio
Ipofosfatemia	Introito inadeguato per fabbisogni correlati a malnutrizione, uso di alcol	Supplementare il fosforo
	Aumentato introito di calcio	Usare supplementi
Iperfosfatemia	Eccesso di somministrazione o deterioramento della funzione renale	Ridurre il fosforo
Iperazotemia	Infusione di aminoacidi in eccesso o deterioramento della funzione renale	Ridurre gli aminoacidi, ma considerare la dialisi se non può essere somministrato 1 g di proteine per kg di peso corporeo per lunghi periodi di tempo

NPT dovrebbe essere effettuato, una volta ottenuto un accettabile compenso glicemico e le unità di insulina sono state proporzionalmente adattate alle calorie aggiunte sotto forma di glucosio e aminoacidi. Esistono alcune regole generali, piuttosto conservative. Considerando l'effetto clinico negativo dell'iperglicemia, potrebbe essere necessario somministrare una terapia con infusione continua di insulina, separatamente, secondo un protocollo standard, per ottenere il controllo iniziale prima di passare alla NPT. Una volta che questo sia stato definito, le unità di insulina possono essere aggiunte alla miscela di NP. Anche uno squilibrio acido-base è possibile durante la NP. Le formule aminoacidiche sono tamponate, ma i pazienti critici sono suscettibili all'acidosi metabolica, spesso dovuta alle alterazioni tubulari renali. L'uso dei sali di acetato di sodio e di potassio della miscela nutrizionale può aiutare a risolvere questo problema. I sali di bicarbonato non dovrebbero essere usati perché non sono compatibili con la stabilità delle miscele parenterali. Il drenaggio nasogastrico porta ad alcalosi ipocloremica che può essere tenuta sotto controllo facendo attenzione al bilancio del cloro. Occasionalmente, l'acido cloridrico può essere necessario per ottenere una risposta più rapida o quando la terapia diuretica limita la possibilità di somministrare cloruro di sodio. Possono essere aggiunti da 100 mEq/l a 150 mEq di acido cloridrico in una miscela di NP senza lipidi.

Infezioni L'infezione del catetere venoso centrale raramente si verifica nelle prime 72 ore. La comparsa di febbre durante questo periodo generalmente è dovuta a infezioni in un'altra sede o a un'altra causa. Se la febbre si sviluppa durante la NP, è necessario verificare il sito di inserzione del catetere e, se questo appare pulito, bisogna sostituire il catetere su guida con prelievo di emocolture attraverso il catetere e colture della punta del catetere. Se queste colture sono negative, come accade nella maggior parte dei casi, si può continuare a usare il nuovo catetere. Se una coltura è positiva per germi relativamente non patogeni, come lo *Staphylococcus epidermidis*, bisogna considerare un secondo cambio su guida con ripetute colture o sostituire il catetere secondo la situazione clinica. Se le colture sono positive per più batteri patogeni o per funghi, come la *Candida albicans*, è necessario rimuovere il catetere e posizionarne uno nuovo in un'altra sede. Se iniziare o meno il trattamento antibiotico richiede una decisione clinica, la crescita di *C. albicans* dall'emocultura in un paziente in NP, va sempre trattata perché le conseguenze del mancato trattamento potrebbero essere gravi.

Il rischio di infezione da catetere può essere minimizzato limitando l'uso del catetere alla sola NP, evitando i prelievi ematici e le somministrazioni di farmaci. L'infezione del catetere venoso centrale rappresenta una grave complicanza con una mortalità del 12-25%. Le infezioni di un catetere venoso centrale dedicato alla nutrizione si dovrebbero verificare con frequenza <3 per 1000 giorni/catetere. I cateteri per NP domiciliare infetti possono essere trattati attraverso il catetere stesso, senza una sua rimozione, particolarmente se il germe in causa è *S. epidermidis*. La rimozione del biofilm e del deposito di fibrina con trattamento locale del catetere con infusione intraluminale di eparina può aumentare le probabilità di eradicazione. La cosiddetta "lock therapy" antibiotica con alto dosaggio di antibiotici, con o senza eparina in aggiunta alla terapia sistemica, può migliorare l'efficacia. La sepsi con ipotensione richiede l'immediata rimozione del catetere sia in caso di NP temporanea che permanente.

NUTRIZIONE ENTERALE

POSIZIONAMENTO DELLA SONDA E MONITORAGGIO DEL PAZIENTE

I tipi di sonda per nutrizione enterale, i metodi di inserzione, i loro impieghi clinici e le potenziali complicanze sono riassunti nella tabella 73-9. I differenti tipi di formule per NE sono elencati nella tabella 73-10. I pazienti sottoposti a NE sono a rischio di molte delle stesse complicanze metaboliche osservate nei pazienti che ricevono NP e dovrebbero essere monitorizzati nello stesso modo. La NE può essere una fonte di problemi simili ma non dello stesso grado di quelli della NP, poiché la risposta insulinica alla NE è circa la metà di quella osservata per la NP. Le miscele per la NE hanno composizione fissa in elettroliti e contengono generalmente basse quantità di sodio e quantità più elevate di potassio. I disturbi dell'equilibrio acido-base sono osservati con minore frequenza in corso di NE. I sali di acetato possono essere aggiunti alla miscela per trattare l'acidosi metabolica cronica. Il cloruro di calcio può essere aggiunto per trattare una lieve alcalosi metabolica cronica. I farmaci e altre aggiunte alle miscele per nutrizione enterale possono ostruire la sonda (per es., il cloruro di calcio può interagire con le miscele a base di caseinati e produrre precipitati insolubili di calcio caseinato) e possono ridurre l'efficacia di alcuni farmaci (per es., la fenitoina). Poiché le sonde di piccolo calibro sono facilmente dislocate, la posizione della sonda dovrebbe essere controllata a intervalli di tempo regolari aspirando e misurando il pH del secreto intestinale (<4 nello stomaco, >6 nel digiuno).

COMPLICANZE

Aspirazione I pazienti debilitati con ritardo di svuotamento gastrico, alterazione della deglutizione e tosse sono a rischio di aspirazione; ciò specie per quei pazienti che sono in ventilazione meccanica. L'aspirazione tracheale può indurre tosse e rigurgito gastrico e le cuffie sui tubi endotracheali o la tracheotomia raramente proteggono contro l'aspirazione. Le misure preventive includono: l'inclinazione della testata del letto di 30 gradi, l'uso di atten-

TABELLA 73-9 NUTRIZIONE ENTERALE PER SONDA

Tecnica tipo/inserzione	Usi clinici	Possibili complicanze
Sondino nasogastrico		
Misure esterne: narice, orecchio, sterno; sonda irrigidita con ghiaccio o mandrino; verificare la posizione iniettando aria e con l'auscultazione, o con radiografia	Condizioni cliniche a breve termine (settimane) o periodi più lunghi con inserzioni intermittenti; somministrazione per boli più semplice, ma è meglio tollerata l'infusione continua con l'uso di pompa	Aspirazione; ulcerazione del tessuto nasale o esofageo che può determinare stenosi
Sondino nasoduodenale		
Misure esterne: narice, orecchio, spina iliaca anteriore superiore; sonda irrigidita con mandrino e inserita attraverso il piloro in corso di fluoroscopia o con guida endoscopica	Condizioni cliniche di breve durata in corso di alterazione di svuotamento gastrico o in caso di perdite prossimali; richiede infusione continua con uso di pompa	Retrazione spontanea nello stomaco (verificare la posizione aspirando il contenuto, pH >6); frequente diarrea, consigliato l'uso di miscele con fibre
Sonda per gastrostomia		
Impianto percutaneo per via endoscopica, radiologica o chirurgica; una volta che sia stato stabilito il tragitto, può essere trasformato in "bottone" gastrico	Condizioni cliniche a lungo termine, disturbi della deglutizione, o alterato assorbimento intestinale che richieda infusione continua	Aspirazione; irritazione intorno alla stomia; perdite peritoneali; migrazione del palloncino e ostruzione del piloro
Sonda per digiunostomia		
Impianto percutaneo per via endoscopica o radiologica attraverso il piloro o endoscopicamente o chirurgicamente direttamente nel digiuno	Condizioni cliniche di lunga durata con alterato svuotamento gastrico; richiede infusione continua con pompa; l'impianto diretto per via endoscopica è meglio tollerato dal paziente	Ostruzione o spostamento della sonda; fistola digiunale in caso di sonda di calibro maggiore; diarrea da rapido svuotamento; infiammazione delle suture chirurgiche di ancoraggio
Sonda per gastrodigiunostomia combinata		
Impianto percutaneo per via endoscopica o radiologica o chirurgica; derivazione intragastrica per aspirazione gastrica continua o intermittente; derivazione digiunale per nutrizione enterale	Utilizzato per pazienti con alterato svuotamento gastrico e alto rischio per aspirazione; per pazienti con pancreatite acuta o con perdite prossimali	Ostruzione particolarmente delle sonde digiunali di piccolo calibro

Note: Tutte le sonde piccole sono a rischio di ostruzione, particolarmente se utilizzate per infusione di compresse sminuzzate. Nei pazienti in nutrizione enterale a lungo termine le sonde per gastrostomia e per digiunostomia possono essere sostituite attraverso un piccolo "bottone" quando sia stato stabilito l'esatto transito.
Fonte: Adattata dal capitolo di Lyn Howard, MD, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed.

ti protocolli infermieristici per la somministrazione della miscela, la combinazione della nutrizione enterale con quella parenterale e l'impiego della nutrizione postpilorica. La nutrizione per sonda non deve essere interrotta se il residuo gastrico è <300 ml, a meno che non ci siano altri segni di intolleranza gastrointestinale come nausea, vomito o distensione addominale. La nutrizione continua, con l'uso delle pompe, è meglio tollerata per via intragastrica ed è essenziale per la nutrizione diretta nel digiuno. Per quanto riguarda la nutrizione nell'intestino tenue, i residui sono trascurabili, ma dolore e distensione addominale dovrebbero essere sempre tenuti sotto controllo.

Diarrea La nutrizione enterale è spesso associata a diarrea, specialmente se la funzione addominale è compromessa da una sottostante malattia o da farmaci, particolarmente antibiotici a largo spettro. La diarrea può essere controllata con l'uso di un'infusione continua, con una formula contenente fibre o con l'aggiunta di un antidiarroico alla miscela. Tuttavia, l'infezione da *Clostridium difficile*, che è una frequente causa di diarrea in pazienti sottoposti a nutrizione per sonda, dovrebbe essere esclusa prima di usare farmaci antidiarroici. Gli anti-H2 possono anche essere di aiuto riducendo la quantità di fluidi che giunge nel colon. La diarrea, associata a nutrizione enterale, non implica necessariamente un inadeguato assorbimento di nutrienti, oltre che di acqua e di elettroliti. Gli aminoacidi e il glucosio sono particolarmente bene assorbiti nella parte superiore del tenue, tranne che nelle forme di compromissione intestinale o nelle forme di intestino molto corto. Dal momento che i nutrienti presenti nel lume intestinale possono esercitare effetti trofici sulla mucosa enterica è spesso appropriato insistere con la nutrizione enterale, malgrado la diarrea, anche se ciò rende necessario il supplemento di liquidi per via parenterale.

TABELLA 73-10 MISCELE ENTERALI

Caratteristiche della composizione	Indicazioni cliniche
Miscela entrale standard	
1. Prodotti dietetici completi (+)[a]	Consigliabile per molti pazienti che richiedono nutrizione entrale; alcune miscele possono essere assunte per via orale
a. Densità calorica 1 kcal/ml	
b. Proteine ~14% delle calorie totali, caseina, soia, lattoalbumina	
c. Carboidrati ~60% delle calorie totali, amido di mais idrolizzato, maltodestrine, saccarosio	
d. Lipidi ~30% delle calorie totali, olio di mais, di soia, di girasole ecc.	
e. Introito giornaliero raccomandato di tutti i minerali e le vitamine in >1500 kcal/die	
f. Osmolalità (mosmol/kg) ~300	
Miscele enterali modificate	
1. Densità calorica 1,5-2 kcal/ml (+)	Pazienti in restrizione di fluidi
2. a. Iperproteiche ~20-25% di proteine (+)	Pazienti critici
b. Proteine idrolizzate in piccoli peptidi (+)	Alterato assorbimento
c. ↑ arginina, glutamina, nucleotidi, acidi grassi omega 3 (+ + +)	Diete immunostimolanti
d. ↑ aminoacidi a catena ramificata, ↓ aminoacidi aromatici (+ + +)	Pazienti con insufficienza epatica intolleranti a >0,8 g/kg di proteine
e. Povere in proteine di alto valore biologico	Pazienti con insufficienza renale di breve durata per grave malattia
3. a. Ipolipidiche, parziale sostituzione con MCT (+)	Malassorbimento lipidico
b. ↑ lipidi >40% delle calorie totali (+ +)	Insufficienza polmonare con ritenzione di CO_2 durante l'uso di miscele standard, limitata utilità
c. ↑ lipidi da MUFA (+ +)	Miglioramento del compenso glicemico nei pazienti diabetici
d. ↑ lipidi da omega 3 e ↓ omega 6 acido linoleico (+ + +)	Migliorata ventilazione in ARDS
4. Fibre fornite con polisaccaridi della soia (+)	Migliorata evacuazione intestinale

[a]Costo: + economico, + + moderatamente costoso, + + + molto costoso.

Nota: ARDS, sindrome da insufficienza respiratoria acuta; MCT, trigliceridi a catena media; MUFA, acidi grassi monoinsaturi ω3 o ω6; omega 3 od omega 6, acidi grassi polinsaturi con doppio legame al carbonio 3 (oli di pesce) o al carbonio 6 (oli di vegetali).

Fonte: Adattata dal capitolo di Lyn Howard, MD, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano Lyn Howard, MD, autore nelle precedenti edizioni di questo capitolo per il suo contributo.

BIBLIOGRAFIA

AUGUST D et al: Evidence-based approach to optimal management of HPEN access. J Parenter Enteral Nutr 30:S5, 2006

BISTRIAN B, MCCOWEN K: Nutritional support in the adult intensive care unit: Key controversies. Crit Care Med 34:1525, 2006

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Reduction in central line–associated bloodstream infections among patients in intensive care units—Pennsylvania, April 2001–March 2005. MMWR 54:1013, 2005

DEBAVEYE Y, VAN DEN BERGHE G: Risks and benefits of nutritional support during critical illness. Annu Rev Nutr 26:513, 2006

KORETZ RL et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. Am J Gastroenterol 102(2):412, 2007

MILNE A et al: Meta-analysis: Protein and energy supplementation in older people. Ann Intern Med 144:37, 2006

PLANK LD, HILL GL: Energy balance in critical illness. Proc Nutr Soc 62:545, 2003

SIMPSON F, DOIG GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. Intensive Care Med 31:12, 2005

VAN DEN BERGHE G et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359, 2001

74 Biologia dell'obesità

Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

Avere la capacità di conservare l'energia in eccesso rispetto ai fabbisogni immediati è di importanza fondamentale in un mondo in cui il cibo non è sempre disponibile. Le cellule adipose, presenti nei depositi di tessuto adiposo, si sono adattate per conservare in modo efficiente l'energia in eccesso sotto forma di trigliceridi e, quando necessario, sono pronte a liberare l'energia di deposito come acidi grassi liberi da utilizzare in altre sedi. Questo meccanismo fisiologico, ben coordinato attraverso svariate vie ormonali e nervose, consente alla specie umana di poter sopravvivere al digiuno anche per alcuni mesi. Tuttavia, quando vi è abbondanza di cibo e si ha uno stile di vita sedentario, anche per effetto di una predisposizione genetica, questo sistema tende ad aumentare i depositi adiposi di energia e determina conseguenze sfavorevoli sulla salute.

DEFINIZIONE E MISURAZIONE

Obesità è la condizione clinica che identifica un eccesso di tessuto adiposo. Sebbene sia spesso considerata come equivalente all'aumento del peso corporeo, non sempre si tratta della stessa cosa; individui magri ma molto muscolosi possono infatti sembrare sovrappeso secondo sistemi convenzionali, ma in realtà non presentano un aumento dei depositi adiposi. Il peso corporeo è una variabile distribuita nella popolazione in modo continuo: è quindi piuttosto arbitraria una distinzione tra magro e obeso che abbia un vero significato clinico. L'obesità è pertanto definita più efficacemente valutandone la correlazione con morbilità e mortalità.

L'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), anche se non è una misura diretta di adiposità, è il metodo più utilizzato per valutare l'obesità e si ricava dal rapporto peso/altezza^2 (kg/m^2) **(Fig. 74-1)**. Altri metodi per quantificare l'obesità sono: l'antropometria (spessore delle pliche cutanee), la densitometria (peso in immersione in acqua), la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) e l'impedenza elettrica. Quando si utilizzano i dati delle tavole della Metropolitan Life, i BMI dei punti me-

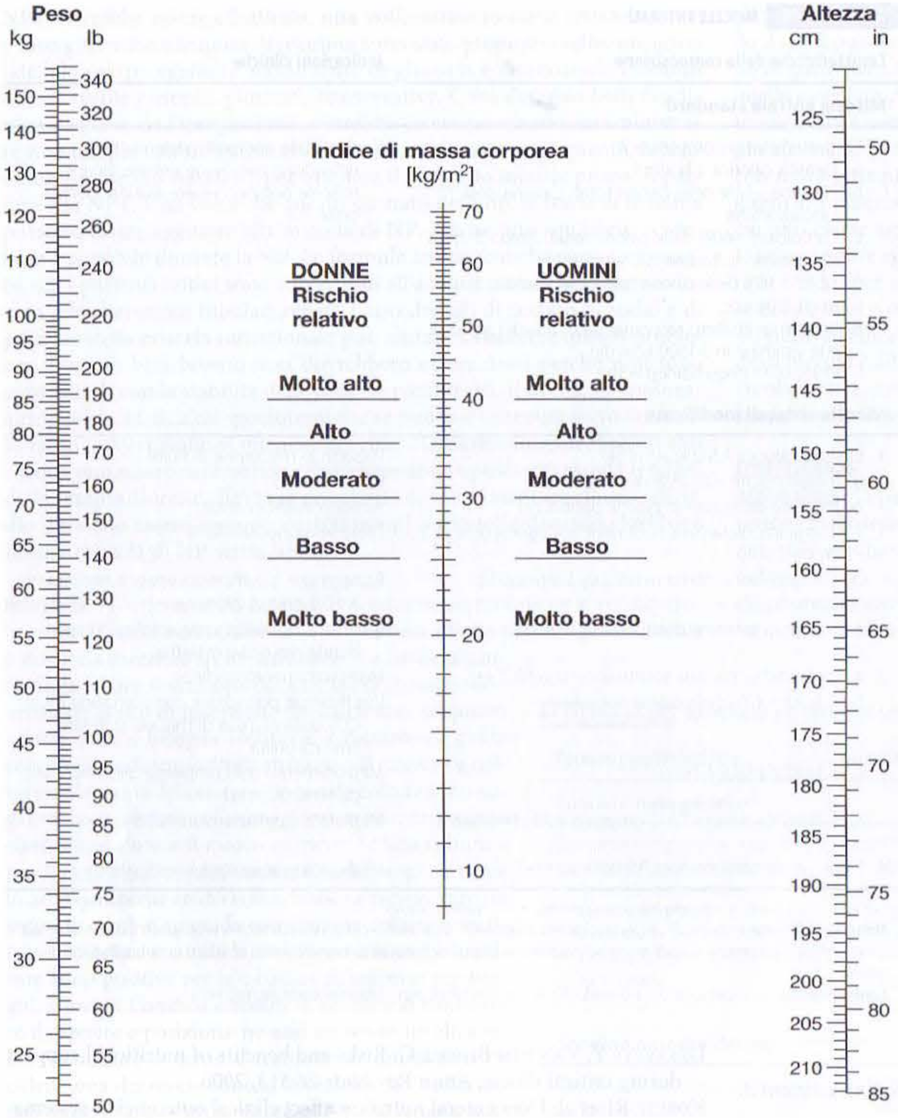


FIGURA 74-1 Nomogramma per la determinazione dell'indice di massa corporea. Per utilizzare questo nomogramma, servirsi di un righello per congiungere il peso corporeo (senza abiti) indicato in kilogrammi sulla linea di sinistra con l'altezza (senza scarpe) in centimetri indicata sulla linea di destra. L'indice di massa corporea viene indicato sulla scala centrale in unità metriche. *(Copyright 1979, George A. Bray, M.D.; riproduzione autorizzata.)*

di di tutte le altezze e costituzioni fisiche (strutture scheletriche) per uomini e donne sono compresi tra 19 e 26 kg/m²; a parità di BMI le donne hanno più grasso corporeo degli uomini. In base a dati univoci sulla morbilità, un BMI pari a 30 è considerato il valore inferiore per l'obesità per uomini e donne. Vasti studi epidemiologici suggeriscono che la morbilità per tutte le cause, metaboliche e cardiovascolari, inizia ad aumentare (anche se lentamente) quando il BMI è uguale o superiore a 25, suggerendo che il limite per l'obesità dovrebbe essere ridotto. Si preferisce però utilizzare il termine *sovrappeso* (invece di obeso) per indicare gli individui con BMI compreso tra 25 e 30. Un BMI tra 25 e 30 va considerato degno di attenzione medica e di intervento terapeutico, specialmente in presenza di fattori di rischio influenzati dall'adiposità, come ipertensione arteriosa e intolleranza al glucosio.

La distribuzione del tessuto adiposo in differenti depositi anatomici ha sostanziali implicazioni sulla morbilità. In particolare, il grasso intraddominale e addominale sottocutaneo ha maggiore importanza del grasso sottocutaneo della regione glutea e degli arti inferiori. Questa distinzione può essere operata facilmente misurando il rapporto vita-fianchi, che viene considerato anormale quando è superiore a 0,9 nelle donne e superiore a 1 negli uomini. Molte delle più gravi complicanze dell'obesità, come l'insulinoresistenza, il diabete, l'ipertensione, l'iperlipidemia e l'iperandrogenismo nelle donne, sono collegate più strettamente al grasso intraddominale e/o della parte superiore del corpo che all'adiposità totale (Cap. 236). Il meccanismo responsabile di questa associazione non è ancora conosciuto, ma può essere in relazione anche al fatto che gli adipociti intraddominali hanno maggiore attività lipolitica rispetto a quelli delle altre zone di deposito. La liberazione di acidi grassi liberi nella circolazione portale ha effetti metabolici sfavorevoli, specialmente sul fegato. Un'altra area di attiva ricerca è rappresentata dallo studio delle adipocitochine secrete dagli adipociti viscerali per meglio definirne il ruolo nelle complicanze sistemiche dell'obesità.

PREVALENZA

I dati dei National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) dimostrano che la percentuale della popolazione adulta americana con obesità (BMI >30) è aumentata dal 14,5% (1976-1980) al 30,5% (1999-2000). Circa il 64% degli adulti americani di età ≥ 20 anni è risultato sovrappeso o obeso (BMI >25) negli anni 1999-2000. L'obesità di alto grado (BMI ≥40) è aumentata e interessa il 4,7% della popolazione. L'aumento della prevalenza dell'obesità associata a complicanze è motivo di grave preoccupazione. L'obesità è più comune tra le donne e nelle classi meno abbienti; la sua prevalenza è in aumento anche fra i bambini a un ritmo molto preoccupante.

REGOLAZIONE FISIOLOGICA DEL BILANCIO ENERGETICO

L'evidenza scientifica dimostra che il peso corporeo è regolato da fattori ormonali e nervosi che influenzano i bracci effettori dell'apporto di energia e del suo dispendio. Questo complesso sistema di regolazione è necessario perché anche piccoli squilibri tra apporto e dispendio di energia possono avere, alla fine, importanti effetti sul peso corporeo. Per esempio, uno squilibrio positivo dello 0,3% in 30 anni determinerà un aumento di peso di 9 kg. Questa fine regolazione del bilancio energetico non può essere facilmente controllata attraverso il semplice calcolo delle calorie in relazione all'attività fisica. La regolazione e la disregolazione del peso corporeo dipendono piuttosto dalla complessa interazione di segnali ormonali e nervosi. In condizioni di peso stabile, i cambiamenti dovuti a iperalimentazione forzata o digiuno assoluto determinano modifiche fisiologiche che si oppongono a queste alterazioni. Infatti, con la perdita di peso aumenta l'appetito e il dispendio energetico si riduce; con l'iperalimentazione, si riduce l'appetito e aumenta il dispendio energetico. Quest'ultimo meccanismo di compenso frequentemente non funziona in modo efficiente, consentendo all'obesità di svilupparsi quando il cibo è abbondante e l'attività fisica è ridotta. Un importante regolatore di queste risposte adattive è la leptina, ormone prodotto dall'adipocita, che agisce attraverso circuiti cerebrali (prevalentemente nell'ipotalamo) per influenzare l'appetito, il dispendio energetico e le funzioni neuroendocrine (vedi oltre).

L'*appetito* è influenzato da molti fattori che vengono integrati dal cervello, principalmente a livello dell'ipotalamo (Fig. 74-2). I segnali che arrivano

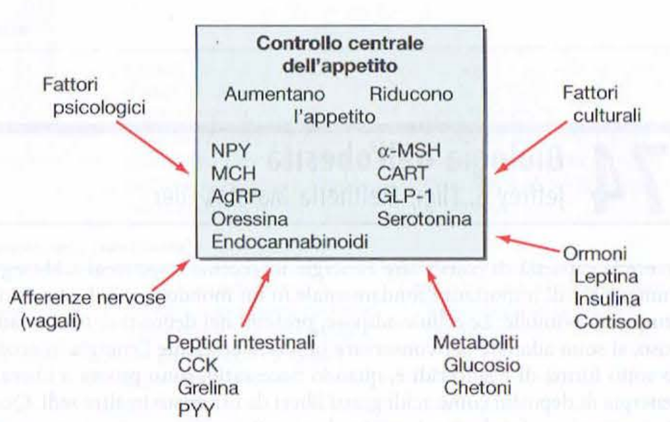


FIGURA 74-2 Fattori che regolano l'appetito attraverso effetti su circuiti nervosi centrali. Sono indicati alcuni dei fattori che aumentano o diminuiscono l'appetito. NPY, neuropeptide Y; MCH, ormone concentrante la melatonina; AgRP, peptide Agouti-correlato; MSH, ormone melanocito-stimolante; CART, trascritto cocaina- e amfetamina-correlato; GLP-1, peptide-1 glucagone-correlato; CCK, colecistochinina.

al centro ipotalamico sono di vario tipo: neurale afferente, ormonale e metabolico. Gli stimoli vagali sono particolarmente importanti poiché trasportano informazioni viscerali sulla distensione intestinale. I segnali ormonali comprendono la leptina, l'insulina, il cortisolo e peptidi gastrointestinali come la grelina che viene prodotta nello stomaco e stimola l'appetito, il peptide YY (PYY) e la colecistochinina, secreta nell'intestino tenue, che invia segnali al cervello attraverso un'azione diretta sui centri di controllo ipotalamici e/o attraverso il nervo vago. Alcuni metaboliti, compreso il glucosio, possono influenzare l'appetito, come si osserva nell'ipoglicemia, che genera il senso della fame; tuttavia, il glucosio in condizioni normali non è uno dei principali regolatori dell'appetito. Questi diversi segnali ormonali, metabolici e nervosi, agiscono influenzando l'espressione e la liberazione di vari peptidi ipotalamici come il neuropeptide Y (NPY), il peptide Agouti-correlato (*Agouti-related peptide*, AgRP), l'ormone α-melanocitostimolante (*α-melanocyte-stimulating hormone*, α-MSH) e l'ormone concentrante la melanina (*melanin-concentrating hormone*, MCH), che vengono integrati con altre vie mediante mediatori serotonergici, catecolaminergici e oppioidi (vedi oltre). Anche altri fattori, psicologici e culturali, sembrano avere un ruolo nell'espressione finale del senso di appetito. Se si escludono rare sindromi che coinvolgono la leptina, il suo recettore e il sistema della melanocortina, non sono noti difetti specifici di questo complesso sistema di controllo dell'appetito che influenzano i casi comuni di obesità.

Il *dispendio energetico* comprende le seguenti componenti: 1) metabolismo basale o a riposo; 2) costo energetico per il metabolismo e il deposito dei nutrienti; 3) effetto termico dell'esercizio fisico; 4) termogenesi adattativa, che varia in risposta all'apporto cronico di calorie (aumenta con l'aumento dell'apporto). In genere nel mondo occidentale il metabolismo basale rappresenta il 70% circa del dispendio energetico giornaliero, mentre l'attività fisica contribuisce per il 5-10%. In pratica, una quota molto significativa del consumo giornaliero di energia è fissa.

Alcuni modelli genetici nel ratto dimostrano che le mutazioni di alcuni geni (per es., delezione puntiforme del recettore dell'insulina nel tessuto adiposo) proteggono dall'obesità, apparentemente aumentando il dispendio energetico. La termogenesi adattativa si verifica nel *tessuto adiposo bruno* (*brown adipose tissue*, BAT) che ha un ruolo molto importante nel metabolismo energetico di molti mammiferi. Diversamente dal tessuto adiposo bianco, utilizzato per depositare energia sotto forma di lipidi, il BAT disperde l'energia depositata sotto forma di calore. Nel BAT una *proteina disaccoppiante* (*uncoupling protein*, UCP-1) mitocondriale dissipa il gradiente di idrogenioni nella catena ossidativa respiratoria e libera energia come calore. L'attività metabolica del BAT è aumentata dall'azione centrale della leptina, che agisce attraverso il sistema nervoso simpatico che innerva molto questo tessuto. Nei roditori, l'assenza di BAT è causa di obesità e diabete; la stimolazione di BAT con un agonista adrenergico specifico (β_3-agonista) protegge dal diabete e dall'obesità. Sebbene il BAT sia presente nell'uomo (specie nei neonati), il suo ruolo fisiologico non è ancora stabilito. Omologhi dell'UCP-1 (UCP-2 e -3) possono mediare il disaccoppiamento della respirazione mitocondriale in altri tessuti.

ADIPOCITA E TESSUTO ADIPOSO

Il tessuto adiposo è composto dalla cellula adiposa che deposita i lipidi e da un compartimento stromale/vascolare nel quale si trovano i preadipociti e i macrofagi. La massa adiposa aumenta per aumento di volume delle cellule adipose dovuto a deposizione di lipidi, ma anche per aumento del numero degli adipociti. Il tessuto adiposo degli obesi è caratterizzato anche da un aumentato numero di macrofagi infiltranti. La sequenza grazie alla quale le cellule adipose derivano da un preadipocita mesenchimale coinvolge una serie ben coordinata di passaggi differenziativi mediati da una cascata di specifici fattori di trascrizione. Uno dei principali fattori di trascrizione è il recettore γ dei perossisomi proliferatore-attivato (*peroxisome proliferator-activated receptor* γ, PPARγ), un recettore nucleare che lega i farmaci della classe dei tiazolidinedioni, insulino-sensibilizzanti, utilizzati nel trattamento del diabete tipo 2 (Cap. 338).

Sebbene l'adipocita sia stato generalmente considerato solo come sede di deposito del grasso, esso è anche una cellula endocrina che libera molte molecole in maniera ben modulata (Fig. 74-3). Queste molecole comprendono l'ormone leptina che regola il bilancio energetico, alcune citochine come il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α, l'interleuchina (IL)-6, fattori del complemento come il fattore D (conosciuto come *adipsina*), sostanze protrombotiche come l'inibitore dell'attivatore del plasminogeno I e una sostanza del sistema di regolazione della pressione arteriosa, l'angiotensinogeno. L'adiponectina, una proteina prodotta in abbondanza dal tessuto adiposo normale, i cui livelli sono ridotti nell'obesità, migliora la sensibilità insulinica e l'ossidazione lipidica e ha effetti di protezione vascolare, mentre la resistina e l'RBP4, i cui livelli sono aumentati nell'obesità, possono indurre insulinoresistenza. Questi fattori, e altri non ancora identificati, hanno tra l'altro un ruolo nella fisiologia dell'omeostasi dei lipidi, nella sensibilità all'insulina, nel controllo della pressione arteriosa e della coagulazione, e sono probabilmente coinvolti nello sviluppo delle malattie correlate all'obesità.

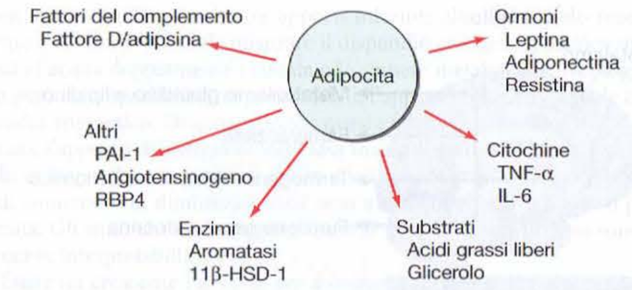


FIGURA 74-3 Fattori liberati dall'adipocita che possono influenzare i tessuti periferici. PAI, inibitore dell'attivatore del plasminogeno; RBP4, proteina 4 legante il retinale; TNF, fattore di necrosi tumorale.

EZIOLOGIA DELL'OBESITÀ

Sebbene le vie metaboliche e molecolari che regolano il bilancio energetico comincino a essere meglio conosciute, le cause dell'obesità sono tuttora poco note. Questo riflette in parte il fatto che l'obesità rappresenta un gruppo eterogeneo di alterazioni. A un certo livello la fisiopatologia dell'obesità sembra semplice: un apporto di nutrienti sempre eccessivo rispetto al livello di dispendio energetico. Tuttavia, data la complessità dei sistemi neuroendocrini e metabolici che regolano l'apporto, il deposito e il dispendio di energia, è stato difficile quantificare nella specie umana tutti i parametri principali (introito calorico e dispendio energetico) nel corso degli anni.

Ruolo dei geni rispetto all'ambiente L'obesità viene comunemente osservata all'interno di un gruppo familiare e l'ereditarietà del peso corporeo è simile a quella dell'altezza. L'ereditarietà di solito non è di tipo mendeliano; pertanto è difficile separare il ruolo dei fattori genetici da quello dei fattori ambientali. I figli adottivi di solito assomigliano ai genitori biologici più che a quelli adottivi per quanto riguarda l'obesità, il che fornisce un forte sostegno all'influenza genetica. Nello stesso modo, gemelli identici hanno BMI molto simili sia se cresciuti insieme sia se separati e i loro BMI sono molto più strettamente correlati di quelli dei gemelli dizigoti. Questi effetti genetici sembrano essere correlati sia all'apporto sia al dispendio calorico.

Quale che sia il ruolo dei geni, è evidente che l'ambiente ha un ruolo chiave nell'obesità, come evidenziato dal fatto che una carestia previene l'obesità anche negli individui maggiormente predisposti. Inoltre, il recente incremento della prevalenza dell'obesità negli Stati Uniti è stato troppo rapido per poter dipendere da modificazioni del patrimonio genetico. Indubbiamente i geni influenzano la suscettibilità all'obesità quando messi in relazione con diete specifiche e con la disponibilità dei nutrienti. Anche i fattori culturali sono importanti e sono correlati sia alla disponibilità e alla composizione della dieta sia ai cambiamenti dei livelli di attività fisica. Nelle società industrializzate l'obesità è più frequente tra le donne dei ceti più poveri, mentre nei Paesi in via di sviluppo le donne più ricche sono più spesso obese. Nei ragazzi, l'obesità risulta correlata al tempo trascorso guardando la televisione. Sebbene il ruolo della composizione della dieta nell'obesità sia controverso, le diete ricche di grassi possono facilitare l'obesità, specie quando ricche anche di carboidrati semplici (al contrario dei carboidrati complessi).

Ulteriori fattori ambientali possono contribuire all'aumento della prevalenza dell'obesità. Sia i dati epidemiologici che quelli sperimentali suggeriscono che la carenza di sonno faciliti l'aumento dell'obesità. Meno chiari nell'uomo sono i dati sulle alterazioni della flora intestinale e di riflesso sul bilancio energetico, nonché un possibile ruolo di infezioni virali obesogeniche.

Sindromi genetiche specifiche È noto da molti anni che l'obesità nei roditori è causata da un certo numero di mutazioni variamente distribuite nel genoma. Molte di queste mutazioni di un singolo gene causano iperfagia e riduzione del dispendio energetico, suggerendo l'esistenza di un legame tra questi due parametri dell'equilibrio energetico. L'identificazione della mutazione del gene *ob* nel topo geneticamente obeso (ob/ob) ha rappresentato un importante passo avanti nelle conoscenze in questo settore. Il topo ob/ob sviluppa grave obesità, insulinoresistenza e iperfagia, ma anche un metabolismo efficiente (diventa grasso anche se gli viene fornita la stessa

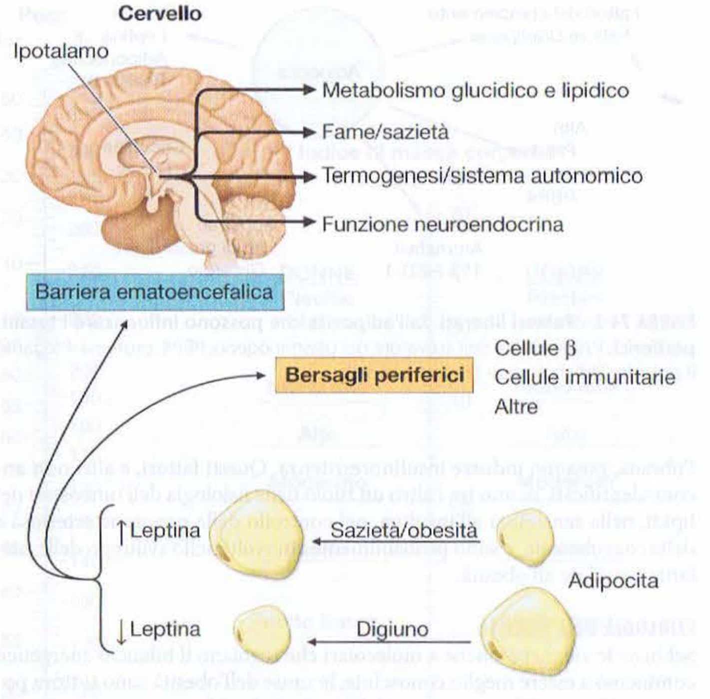


FIGURA 74-4 Il sistema fisiologico regolato dalla leptina. Livelli aumentati o ridotti di leptina agiscono attraverso l'ipotalamo per influenzare l'appetito, il dispendio energetico e la funzione neuroendocrina, e attraverso siti periferici per influenzare altri sistemi come il sistema immunitario.

quantità di calorie data ai suoi consimili magri). Il prodotto del gene *ob* è il peptide leptina, un nome di derivazione greca (da *leptos*, che significa sottile). La leptina è secreta dalle cellule adipose e agisce principalmente attraverso l'ipotalamo. Il suo livello di produzione fornisce un indice dei depositi adiposi di energia (Fig. 74-4). Alti livelli di leptina riducono l'apporto di cibo e aumentano il dispendio di energia. Un altro mutante murino, db/db, resistente alla leptina, presenta una mutazione del recettore della leptina e sviluppa una sindrome simile. Il gene *OB* è presente nell'uomo ed è espresso nel tessuto adiposo. Sono state descritte alcune famiglie con obesità grave a esordio precoce causata da mutazioni che inattivano la leptina o il recettore della leptina, dimostrando così la rilevanza biologica della leptina nell'uomo. L'obesità in questi individui inizia poco dopo la nascita, è marcata e si accompagna ad altre anomalie neuroendocrine. La più importante di queste è l'ipogonadismo ipogonadotropo, che si corregge con la somministrazione di leptina. Ipotiroidismo centrale e ritardo di crescita vengono osservati nel modello animale, ma la loro comparsa nell'essere umano con deficit di leptina è meno chiara. Finora non vi sono evidenze che mutazioni o polimorfismi del gene della leptina o del suo recettore abbiano un ruolo preminente nelle forme comuni di obesità.

Mutazioni di numerosi altri geni causano obesità nell'uomo (Tab. 74-1): ognuna di queste sindromi è piuttosto rara. Le mutazioni del gene che codifica per la proopiomelanocortina (POMC) determina grave obesità perché non viene sintetizzato α-MSH, un neuropeptide chiave che inibisce l'appetito nell'ipotalamo. L'assenza di POMC causa anche insufficienza surrenale secondaria per l'assenza di ormone adrenocorticotropo (ACTH), così come pelle chiara e capelli rossi determinati dall'assenza di α-MSH. Le mutazioni del proenzima convertasi 1 (PC-1) sono considerate causa di obesità poiché ostacolano la sintesi di α-MSH dal suo peptide precursore POMC. L'α-MSH si lega al recettore di tipo 4 della melanocortina (*type 4 melanocortin receptor*, MC4R), un recettore ipotalamico fondamentale che inibisce la fame. Mutazioni eterozigote di questo recettore sembrano essere responsabili di oltre il 5% dei casi di obesità grave. Questi cinque difetti genetici definiscono una via metabolica attraverso la quale la leptina (stimolando la POMC e aumentando l'α-MSH) limita l'assunzione di cibo e controlla il peso corporeo (Fig. 74-5).

In aggiunta a questi geni dell'obesità umana, gli studi su roditori hanno individuato numerosi altri candidati molecolari come mediatori ipotalamici dell'obesità o della magrezza nell'uomo. Il gene *tub* codifica per un peptide ipotalamico con funzione sconosciuta; la mutazione di questo gene causa obesità a esordio tardivo. Il gene *fat* codifica la carbossipeptidasi E, un enzima che modifica i peptidi; si ritiene che una mutazione di questo gene causi obesità alterando la produzione di uno o più neuropeptidi. L'AgRP viene espresso insieme all'NPY nei neuroni del nucleo arciforme. L'AgRP antagonizza l'azione dell'α-MSH a livello dei recettori MC4 e la sua sovraespressione induce obesità. Al contrario, un ratto con deficit del peptide MCH, la cui somministrazione induce ad alimentarsi, è magro.

Nell'uomo un certo numero di sindromi complesse con definita ereditarietà è stato associato all'obesità (Tab. 74-2). Sebbene non siano stati individuati al momento geni specifici, la loro identificazione è destinata ad ampliare le conoscenze sulle forme più comuni di obesità umana. Nella sindrome di Prader-Willi l'obesità si accompagna a bassa statura, ritardo mentale, ipogonadismo ipogonadotropo, ipotonia, mani e piedi piccoli, bocca a forma di pesce e iperfagia. Molti pazienti hanno una delezione del cromosoma 15, e una ridotta espressione della proteina di segnale necdina potrebbe essere una causa importante di un carente sviluppo neurale ipotalamico in questa malattia (Cap. 63). La sindrome di Bardet-Biedl è una malattia geneticamente eterogenea caratterizzata da obesità, ritardo mentale, retinite pigmentosa, malformazioni renali e cardiache, polidattilia e ipogonadismo ipogonadotropo. Sono stati identificati almeno otto loci genetici, e la sindrome di Bardet-Biedl potrebbe implicare difetti della funzione ciliare.

Altre sindromi specifiche associate a obesità • ***SINDROME DI CUSHING*** Sebbene i pazienti obesi presentino frequentemente obesità centrale, ipertensione e intolleranza al glucosio, non hanno gli altri segni specifici della sindrome di Cushing (Cap. 336). Nondimeno, l'ipotesi diagnostica di sindrome di Cushing viene spesso formulata. La produzione di cortisolo e i suoi metaboliti urinari (steroidi 17-OH) possono essere aumentati nell'obesità semplice. Tuttavia, diversamente dalla sindrome di Cushing, i livelli di cortisolo nel sangue e nelle urine in condizioni basali e in risposta al CRH (ormone di rilascio della corticotropina) o all'ACTH sono normali; il test di soppressione notturno con 1 mg di desametasone è normale nel 90% dei casi; nel restante 10% appare normale un test di soppressione standard di due giorni con desametasone a basse dosi. L'obesità può essere associata a una riattivazione locale del cortisolo nel tessuto adiposo da parte della 11β-idrossisteroido-deidrogenasi 1, un enzima che converte il cortisone in cortisolo.

IPOTIROIDISMO L'ipotesi di un ipotiroidismo deve essere considerata, ma è una causa poco comune di obesità; l'ipotiroidismo viene facilmente escluso dosando l'ormone tireostimolante (TSH). Gran parte dell'aumento di peso nell'ipotiroidismo è dovuta al mixedema (Cap. 335).

INSULINOMA I pazienti con insulinoma spesso aumentano di peso a causa dell'iperalimentazione a cui ricorrono per evitare i sintomi dell'ipoglicemia (Cap. 339). L'aumentata disponibilità di substrati, insieme

TABELLA 74-1 ALCUNI GENI CORRELATI ALL'OBESITÀ NELL'UOMO E NEL TOPO

Gene	Prodotto genico	Meccanismo dell'obesità	Nell'uomo	Nei roditori
Lep (ob)	Leptina, ormone derivato dal tessuto adiposo	La mutazione impedisce alla leptina di trasmettere il segnale della sazietà; il cervello percepisce la fame	Sì	Sì
LepR (db)	Recettore per la leptina	Come sopra	Sì	Sì
POMC	Proopiomelanocortina, precursore di numerosi ormoni e neuropeptidi	La mutazione impedisce la sintesi dell'ormone melanocitostimolante (MSH), segnale di sazietà	Sì	Sì
MC4R	Recettore 4 dell'MSH	La mutazione non consente di ricevere il segnale di sazietà dall'MSH	Sì	Sì
AgRP	Peptide Agouti-correlato, neuropeptide espresso nell'ipotalamo	L'aumentata espressione inibisce il segnale attraverso MC4R	No	Sì
PC-1	Proormone convertasi 1, enzima regolatore	La mutazione impedisce la sintesi del neuropeptide, probabilmente dell'MSH	Sì	No
Fat	Carbossipeptidasi E, enzima regolatore	Come sopra	No	Sì
Tub	Proteina ipotalamica a funzione sconosciuta	Disfunzione ipotalamica	No	Sì
TrkB	TrkB, un recettore per la neurotrofina	Iperfagia dovuta a un difetto ipotalamico non definito	Sì	Sì

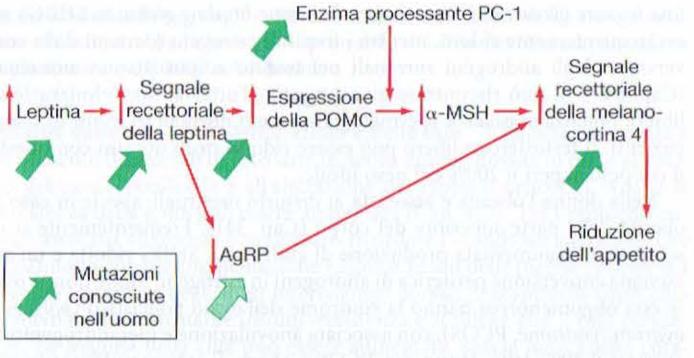


FIGURA 74-5 Principale via metabolica attraverso la quale la leptina agisce per regolare l'appetito e il peso corporeo. La leptina stimola, attraverso la proopiomelanocortina (POMC), i neuroni nell'ipotalamo per indurre l'aumento della produzione dell'ormone α-melanocitostimolante (α-MSH), che richiede l'enzima PC-1 (proenzima convertasi 1). L'α-MSH agisce come un agonista sui recettori di tipo 4 della melanocortina per inibire l'appetito, e il neuropeptide AgRP (peptide Agouti-correlato) agisce come un antagonista di questo recettore. Le mutazioni che causano obesità negli uomini sono indicate dalle frecce più dense.

agli elevati livelli di insulina, favorisce il deposito di energia sotto forma di grasso. Questo fenomeno può essere più marcato in alcuni individui, ma nella maggioranza dei casi è limitato.

CRANIOFARINGIOMA E ALTRE MALATTIE CHE COINVOLGONO L'IPOTALAMO Una disfunzione ipotalamica, causata da un tumore, da un trauma o da un'infiammazione, del sistema di controllo della sazietà, della fame e del dispendio energetico può determinare vari gradi di obesità (Cap. 333). È raro identificare una base anatomica per queste malattie. Una lieve disfunzione ipotalamica è probabilmente una causa di obesità più frequente di quanto possa essere documentato con le tecniche di immagine a disposizione. L'ormone della crescita (GH), che esercita un'azione lipolitica, è ridotto nell'obesità ed è aumentato durante la perdita di peso. Anche se i livelli di GH sono ridotti, la produzione del fattore di crescita insulino-simile (*insulin-like growth factor*, IGF) I (somatomedina) è normale, suggerendo che la soppressione del GH rappresenti una risposta compensatoria all'aumentato apporto calorico.

Patogenesi dell'obesità semplice L'obesità è la conseguenza dell'aumentato apporto calorico, o della riduzione del dispendio energetico, oppure della combinazione di queste due cause. Pertanto per identificare l'eziologia dell'obesità sarebbe opportuno misurare entrambi i parametri. Tuttavia, è praticamente impossibile effettuare misurazioni dirette e accurate dell'apporto calorico in individui in condizioni di vita normale. Gli individui obesi spesso tendono a riferire apporti inferiori alla realtà. Solo recentemente è divenuto possibile misurare il dispendio energetico cronico utilizzando l'acqua doppiamente marcata o le camere metaboliche. Nei soggetti con peso e composizione corporea stabili, l'apporto calorico è uguale al dispendio energetico. Di conseguenza, queste tecniche consentono di determinare l'apporto di energia in individui in condizioni normali di vita. Il livello di dispendio energetico è diverso nell'obesità stabile, durante i periodi di aumento o di diminuzione del peso e nelle condizioni di pre- o post-obesità. Gli studi che non tengono conto di questo fenomeno non sono facilmente interpretabili.

Esiste un crescente interesse per il concetto di "set point" del peso corporeo. Questa teoria è sostenuta dalla presenza di meccanismi fisiologici centrati intorno a un sistema sensibile nel tessuto adiposo che riflette i depositi di grasso e da un recettore (o "adipostato") situato nei centri ipotalamici. Quando le riserve di grasso sono vuote, il segnale dell'adipostato è ridotto e l'ipotalamo risponde stimolando la fame e riducendo il dispendio per risparmiare energia. Al contrario, quando le riserve abbondano, il segnale aumenta e l'ipotalamo risponde riducendo la sensazione di fame e aumentando il dispendio energetico. La recente scoperta del gene *ob* e della leptina e del gene *db*, il cui prodotto è il recettore per la leptina, fornisce importanti elementi per la base molecolare di questo concetto di fisiologia (vedi sopra).

Apporto calorico nell'obesità (l'obeso mangia più del magro?) Questa domanda ha stimolato molti dibattiti, anche a causa delle difficoltà metodologiche relative alla determinazione dell'apporto di cibo. Molti individui obesi ritengono di mangiare modeste quantità di cibo e questa affermazione è stata spesso confortata dai dati raccolti con i questionari alimentari. Tuttavia è stato stabilito che il dispendio energetico medio aumenta quanto più si diventa obesi, e ciò è dovuto principalmente all'aumento, relativo all'obesità, della massa magra metabolicamente attiva. Per le leggi della termodinamica, le persone obese devono necessariamente mangiare di più delle persone magre per mantenere il proprio maggiore peso. Può succedere, tuttavia, che un sottogruppo di individui predisposti all'obesità possa diventare obeso senza un aumento assoluto dell'apporto calorico.

Dispendio energetico nell'obesità Il dispendio energetico giornaliero totale medio è più alto negli individui obesi rispetto ai magri quando viene misurato in condizioni di peso stabile. Tuttavia, il dispendio energetico si riduce quando si perde peso, in parte per la perdita della massa magra e per la riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico. Quando si raggiunge un peso quasi normale e questo peso viene mantenuto per un certo tempo, (alcuni) individui obesi hanno un dispendio energetico inferiore rispetto a (alcuni) individui magri. Vi è anche una tendenza, per quelli che sviluppano obesità da bambini o da ragazzi, a presentare un più basso dispendio energetico a riposo rispetto a quelli che restano magri.

La base fisiologica della variabile entità del dispendio energetico (a un dato peso corporeo e per un determinato apporto calorico) è sostanzial-

TABELLA 74-2 SINDROMI DI OBESITÀ ASSOCIATE A IPOGONADISMO E RITARDO MENTALE

	Sindrome				
Caratteristiche	**Prader-Willi**	**Laurence-Moon-Biedl**	**Ahlstrom**	**Cohen**	**Carpenter**
Ereditarietà	Sporadica; due terzi presentano difetti	Autosomica recessiva	Autosomica recessiva	Probabilmente autosomica recessiva	Autosomica recessiva
Statura	Bassa	Normale; raramente bassa	Normale; raramente bassa	Alta o bassa	Normale
Obesità	Generalizzata, da moderata a grave; insorgenza a 1-3 anni	Generalizzata Esordio precoce; 1-2 anni	Tronco Esordio precoce; 2-5 anni	Tronco Media infanzia; a 5 anni	Tronco, glutei
Cranio e faccia	Diametro bifrontale ristretto Occhi a mandorla Strabismo Bocca a V Palato a grande arco	Non caratteristici	Non caratteristici	Alto ponte nasale Palato arcuato Bocca aperta Breve filtro	Macrocefalia Naso appiattito Palato arcuato
Arti	Mani e piedi piccoli Ipotonia	Polidattilia	Nessuna anomalia	Ipotonia Mani e piedi affusolati	Polidattilia Sindattilia Ginocchio valgo
Sistema riproduttivo	Ipogonadismo primario	Ipogonadismo primario	Ipogonadismo nei maschi ma non nelle femmine	Normale funzione gonadica o ipogonadismo ipogonadotropo	Ipogonadismo secondario
Altri aspetti	Ipoplasia dello smalto Iperfagia Temperamento collerico Voce nasale			Orecchie displasiche Pubertà ritardata	
Ritardo mentale	Lieve o moderato		Intelligenza normale	Lieve	Lieve

mente sconosciuta. Una mutazione del recettore adrenergico β_3 può essere associata a un aumentato rischio di obesità e/o insulinoresistenza in alcune popolazioni (ma non in tutte). Omologhi della proteina disaccoppiante del BAT, chiamate UCP-2 e UCP-3, sono stati identificati nei roditori e nell'uomo. La proteina UCP-2 è espressa ampiamente, mentre l'UCP-3 è espressa prevalentemente nel muscolo scheletrico. Queste proteine possono avere un ruolo nell'alterazione del bilancio energetico.

Una componente della termogenesi descritta recentemente, chiamata *termogenesi non da esercizio fisico* (*nonexercise activity thermogenesis*, NEAT), è stata collegata all'obesità. Si tratta della termogenesi che si determina per effetto di tutte quelle attività fisiche non sportive che si praticano nel corso della giornata, come il muoversi continuamente, le contrazioni muscolari spontanee e il mantenere la postura. La NEAT determina circa i due terzi dell'aumentato dispendio energetico giornaliero provocato dall'iperalimentazione. L'ampia variazione nella deposizione del grasso osservata negli individui iperalimentati può essere stimata in base all'entità dell'induzione della NEAT. Le basi molecolari della NEAT e la sua regolazione sono ancora sconosciute.

Leptina e obesità semplice La maggior parte degli obesi ha livelli aumentati di leptinemia, ma non presenta mutazioni della leptina o del recettore. Questi soggetti sembrano quindi avere una forma funzionale di "resistenza alla leptina". Alcuni dati, al momento non definitivi, suggeriscono che certi individui producono meno leptina per unità di massa grassa rispetto ad altri o hanno una forma di relativa carenza leptinica che predispone all'obesità. Non sono ancora stati stabiliti il meccanismo della resistenza alla leptina e la possibilità di superarlo con livelli aumentati di leptina. Alcuni dati sembrano indicare che la leptina non possa attraversare la barriera ematoencefalica quando aumentano le concentrazioni sieriche. È ormai evidente da studi condotti su animali che gli inibitori del segnale della leptina, come SOCS3 e PTP1b, sono coinvolti negli stati di leptinoresistenza.

CONSEGUENZE PATOLOGICHE DELL'OBESITÀ

(Vedi anche Cap. 75) L'obesità ha gravi effetti sulla salute. L'obesità è associata ad aumentata mortalità, con un aumento del 50-100% del rischio di morte per tutte le cause se confrontato con quello degli individui normopeso, prevalentemente dovuto a cause cardiovascolari. Obesità e sovrappeso insieme rappresentano la seconda causa di morte prevenibile negli Stati Uniti (circa 300 000 morti all'anno). La mortalità aumenta con l'aumento dell'obesità, particolarmente quando l'obesità è associata ad aumento del grasso intraddominale (vedi sopra). A causa dell'obesità, l'aspettativa di vita di un individuo moderatamente obeso potrebbe essere ridotta di 2-5 anni e un uomo di età compresa tra i 20 e i 30 anni con un BMI>45 può perdere anche 13 anni di vita. Risulta evidente che l'entità della compromissione dei vari organi a causa dell'obesità dipende dalla suscettibilità genetica che varia nella popolazione.

Insulinoresistenza e diabete tipo 2 Iperinsulinemia e insulinoresistenza si riscontrano costantemente nell'obesità, aumentano con l'aumento di peso e diminuiscono con il dimagrimento (Cap. 236). La resistenza insulinica è più strettamente correlata con i depositi di grasso intraddominale che con altri depositi adiposi. Il legame molecolare tra l'obesità e l'insulinoresistenza dei tessuti quali il grasso, il muscolo e il fegato è stato studiato per molti anni. I fattori maggiormente studiati sono: 1) l'insulina stessa, che causa una ridotta espressione recettoriale; 2) gli acidi grassi liberi, che sono aumentati e interferiscono con l'azione insulinica; 3) l'accumulo intracellulare dei lipidi; 4) vari peptidi circolanti prodotti dagli adipociti, comprese le citochine TNFα, l'IL-6 e l'RBP4; le "adipochine" adiponectina e resistina prodotte dagli adipociti hanno un'espressione alterata negli adipociti dei pazienti obesi e sono in grado di interferire con l'azione insulinica. Nonostante l'insulinoresistenza, molti individui obesi non sviluppano il diabete, e questo fa supporre che l'insorgenza del diabete richieda un'interazione tra insulinoresistenza indotta dall'obesità e altri fattori che predispongono al diabete, come un'alterazione della secrezione insulinica (Cap. 338). L'obesità, tuttavia, è un importante fattore di rischio per il diabete: infatti oltre l'80% dei pazienti diabetici tipo 2 è obeso. Il calo ponderale e l'esercizio muscolare, anche di modesta entità, sono associati con un'aumentata sensibilità all'insulina e spesso migliorano il controllo glicemico nel diabete.

Alterazioni del sistema riproduttivo Alterazioni che interessano il sistema riproduttivo sono associate all'obesità sia nell'uomo che nella donna. L'ipogonadismo maschile è associato ad aumento del tessuto adiposo, spesso distribuito secondo un aspetto tipicamente femminile. Negli uomini con peso superiore al 160% del peso ideale, il testosterone plasmatico e la globulina legante gli ormoni sessuali (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) sono frequentemente ridotti, mentre i livelli di estrogeni (derivati dalla conversione degli androgeni surrenali nel tessuto adiposo) sono aumentati (Cap. 340). Si può riscontrare ginecomastia. Tuttavia, mascolinizzazione, libido, potenza sessuale e spermatogenesi sono normali in molti di questi pazienti. Il testosterone libero può essere ridotto negli uomini con obesità il cui peso superi il 200% del peso ideale.

Nella donna l'obesità è associata ai disturbi mestruali, specie in caso di obesità della parte superiore del corpo (Cap. 341). Frequentemente si riscontrano un'aumentata produzione di androgeni, SHBG ridotta e un'aumentata conversione periferica di androgeni in estrogeni. Molte donne obese con oligomenorrea hanno la sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS), con associata anovulazione e iperandrogenismo ovarico; il 40% delle donne con PCOS è obeso. È interessante notare che molte donne non obese con PCOS sono anche insulinoresistenti, indicando che l'insulinoresistenza, l'iperinsulinemia o la loro combinazione sono la causa o contribuiscono alla fisiopatologia ovarica nella PCOS sia negli obesi che negli individui magri. Nelle donne obese con PCOS, il calo ponderale o il trattamento con farmaci insulino-sensibilizzanti spesso ristabilisce un ciclo mestruale normale, insieme a una riduzione dei livelli di estrone e a una normale secrezione di gonadotropine. L'aumentata conversione di androstenedione in estrogeno, che si verifica prevalentemente nelle donne con obesità pelvifemorale, può contribuire a un aumento dell'incidenza di cancro dell'utero nelle donne obese in post-menopausa.

Malattie cardiovascolari Nello studio di Framingham l'obesità è risultata essere un fattore di rischio indipendente per l'incidenza, in 26 anni di follow-up, di malattie cardiovascolari in uomini e donne (comprendendo malattia coronarica, vasculopatia cerebrale e insufficienza cardiaca congestizia). Il rapporto vita/fianchi può essere il migliore fattore predittivo di questi rischi. Quando vengono considerati anche gli effetti additivi dell'ipertensione e dell'intolleranza al glucosio associati all'obesità, l'effetto sfavorevole dell'obesità è ancora più evidente. L'effetto dell'obesità sulla mortalità cardiovascolare nelle donne può essere già osservato per valori di BMI di circa 25. L'obesità, specialmente quella addominale, è associata a un profilo lipidemico aterogeno, con aumento delle lipoproteine a bassa densità (LDL), delle lipoproteine a bassissima densità e dei trigliceridi e riduzione delle lipoproteine ad alta densità nonché con livelli ridotti di adiponectina, un'adipochina con azione di protezione vascolare (Cap. 350). L'obesità si associa anche a ipertensione. La misurazione della pressione arteriosa negli obesi richiede l'uso di bracciali più grandi per evitare artefatti tecnici. L'ipertensione indotta dall'obesità si associa ad aumento delle resistenze periferiche e della gittata cardiaca, con aumento del tono del sistema nervoso simpatico, aumentata sensibilità al sodio e ritenzione sodica mediata dall'insulina; spesso l'ipertensione risponde favorevolmente a un modesto calo ponderale.

Malattie respiratorie L'obesità è associata ad alcune alterazioni della funzione respiratoria. Queste comprendono una ridotta distensibilità della gabbia toracica, un aumento del lavoro respiratorio, un aumento della ventilazione al minuto dovuto ad aumento del metabolismo basale e una ridotta capacità polmonare totale con ridotta capacità funzionale residua (vedi Cap. 246). L'obesità severa può essere associata alla sindrome dell'apnea ostruttiva durante il sonno e alla sindrome "obesità-ipoventilazione" con ridotta risposta ventilatoria all'ipossia e all'ipercapnia (vedi Cap. 258). L'apnea notturna può essere ostruttiva (più frequentemente), di tipo centrale o mista ed è associata a ipertensione. Il calo ponderale (da 10 a 20 kg) può condurre a un sostanziale miglioramento, così come la riduzione di peso ottenuta dopo bypass gastrico o chirurgia restrittiva. La ventilazione a pressione positiva è stata utilizzata con successo in alcuni casi.

Calcolosi biliare L'obesità si associa ad aumentata secrezione biliare di colesterolo, con sovrasaturazione della bile e maggiore incidenza di calcoli biliari, in particolare di colesterolo (Cap. 305). Una persona con un peso oltre il 50% del peso ideale ha un'incidenza sei volte maggiore di sviluppare una calcolosi sintomatica. Paradossalmente, il digiuno o la dieta fortemente ipocalorica aumentano la sovrasaturazione della bile poiché si riduce la componente fosfolipidica. La colecistite indotta dal digiuno è una complicanza delle diete troppo restrittive.

Cancro L'obesità nei maschi è associata a una più alta mortalità per cancro, compresi il tumore dell'esofago, del colon, del retto, del pancreas, del fegato e della prostata; l'obesità nelle donne è associata a una maggiore mortalità per cancro della colecisti, delle vie biliari, della mammella, dell'endometrio, della cervice e dell'ovaio. Alcune di queste neoplasie possono essere dovute a un più alto tasso di conversione dell'androstenedione in estro-

ne nel tessuto adiposo degli individui obesi. Negli Stati Uniti è stato recentemente stimato che l'obesità è responsabile del 14% dei decessi per cancro negli uomini e del 20% nelle donne.

Malattie delle ossa, delle articolazioni e della cute L'obesità è associata a un aumento del rischio di osteoartrite, senza dubbio dovuta in parte al trauma del carico ponderale e all'alterazione dei rapporti articolari. Anche la prevalenza della gotta può essere aumentata (Cap. 327). Tra i problemi cutanei associati all'obesità è necessario ricordare l'acanthosis nigricans, che si manifesta con iperpigmentazione e ispessimento delle pieghe cutanee del collo, del gomito e degli spazi interfalangei dorsali. L'acanthosis rispecchia la gravità della sottostante insulinoresistenza e si riduce con il calo ponderale. La fragilità della cute può essere aumentata, specie nelle pliche cutanee, con maggiore rischio di infezioni fungine e parassitarie. Infine, anche la stasi venosa è aumentata nei pazienti obesi.

BIBLIOGRAFIA

Farooqi IS, O'Rahilly S: Genetics of obesity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1095, 2006

Flier JS: Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 116:337, 2004

Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 89:2548, 2004

Morton GJ et al: Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 443:289, 2006

Murphy KG et al: Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. Endocr Rev 27:719, 2006

Ogden CL et al: The epidemiology of obesity. Gastroenterology 132(6):2087, 2007

Ogden CL et al: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 295:1549, 2006

75 Valutazione e trattamento dell'obesità

Robert F. Kushner

Più del 66% della popolazione adulta degli Stati Uniti è attualmente definita in sovrappeso od obesa, e la prevalenza dell'obesità sta rapidamente aumentando nella maggior parte dei paesi industrializzati. Sulla base di dati statistici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il sovrappeso e l'obesità potrebbero rapidamente rimpiazzare i più tradizionali problemi di salute pubblica, come la malnutrizione e le malattie infettive, diventando così i principali responsabili di una cattiva salute. I bambini e gli adolescenti stanno inoltre divenendo sempre più obesi, indicando che l'attuale tendenza potrà ulteriormente aumentare in futuro. L'obesità è associata a un aumentato rischio di patologie come l'ipertensione, il diabete tipo 2, la dislipidemia, le malattie articolari degenerative e alcune neoplasie. È importante perciò che i medici regolarmente identifichino, valutino e trattino tutti i pazienti per l'obesità e per le comorbilità associate.

VALUTAZIONE

La U.S. Preventive Service Task Force degli Stati Uniti, raccomanda che i medici sottopongano tutti i pazienti adulti a una valutazione per obesità e offrano un'informazione approfondita e interventi comportamentali per promuovere una perdita di peso duratura. Questa raccomandazione è in accordo con le precedenti linee guida realizzate dal National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) e con quelle di altre numerose società mediche. Le cinque tappe principali per la valutazione dell'obesità sono descritte di seguito e includono: 1) un'anamnesi focalizzata alla valutazione dell'obesità; 2) un esame obiettivo per stabilire il grado e il tipo di obesità; 3) le comorbilità associate; 4) l'abitudine all'attività fisica e l'allenamento regolare; 5) la disponibilità del paziente ad attuare un cambiamento del suo stile di vita.

Anamnesi focalizzata alla valutazione dell'obesità Le informazioni dell'anamnesi dovrebbero rispondere alle seguenti sei domande:

- Quali fattori hanno contribuito all'obesità del paziente?
- In che modo l'obesità sta influenzando la salute del paziente?
- Qual è il livello di rischio del paziente dovuto all'obesità?
- Quali sono gli obiettivi e le aspettative del paziente?
- Il paziente è motivato a iniziare un programma di trattamento del peso?
- Qual è il tipo di aiuto di cui il paziente ha bisogno?

Sebbene, nella maggior parte dei casi, l'obesità possa essere attribuita a caratteristiche comportamentali, che influenzano dieta e attività fisica, l'anamnesi potrebbe suggerire cause secondarie che necessitano di ulteriori valutazioni. Le patologie da prendere in considerazione includono la sindrome dell'ovaio policistico, l'ipotiroidismo, la sindrome di Cushing e le alterazioni ipotalamiche. Da considerare, inoltre, è l'aumento di peso dovuto a farmaci. I farmaci più comunemente coinvolti comprendono gli antidiabetici (insulina, sulfaniluree, tiazolidinedioni), gli ormoni steroidei, gli psicotropi, gli stabilizzanti dell'umore (litio), gli antidepressivi (triciclici, inibitori delle monoaminossidasi, paroxetina, mirtazepina) e gli antiepilettici (acido valproico, gabapentin, carbamazepina). Altri farmaci, come gli antinfiammatori non steroidei e i calcio-antagonisti, possono causare edema periferico, ma non portano a un aumento del grasso corporeo.

La conoscenza delle attuali abitudini alimentari e dell'attività fisica svolta dal paziente può aiutare a identificare, oltre ai fattori che contribuiscono allo sviluppo dell'obesità, i comportamenti che saranno poi oggetto di trattamento correttivo. Queste informazioni sulla vita del paziente possono essere ottenute in maniera più precisa se si ricorre, durante la visita, anche all'uso di un questionario.

BMI e circonferenza vita Le misure fondamentali per valutare il grado di obesità sono tre: peso, altezza e circonferenza vita. L'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), calcolato come peso (kg)/altezza $(m)^2$, o come peso (libbre)/altezza $(pollici)^2 \times 703$, è usato per valutare il peso e il rischio di malattia (Tabb. 75-1 e 75-2). Il BMI è utilizzato in quanto fornisce una stima del grasso corporeo ed è correlato al rischio di malattia. Per gli abitanti della regione asiatica del Pacifico sono state proposte categorie per il sovrappeso e l'obesità con valori di BMI più bassi, dal momento che la popolazione appare a maggior rischio di alterazioni glucidiche e lipidiche a un peso inferiore.

Il grasso addominale in eccesso, valutato attraverso la misura della circonferenza vita o del rapporto vita/fianchi, è associato, in maniera indipendente a un aumento del rischio di diabete mellito e di malattie cardiovascolari. La circonferenza vita è un indicatore del tessuto adiposo viscerale e dovrebbe essere misurata secondo un piano orizzontale sopra le creste iliache. I valori limite, distinti per gruppo etnico e al di sopra dei quali aumenta il rischio per l'uomo e per la donna, sono stati definiti dall'International Diabetes Federation (Tab. 75-3).

Attività fisica e l'allenamento Alcuni studi prospettici hanno dimostrato che il grado di allenamento, valutato con un questionario o misurato con un test di sforzo fisico massimale, è un fattore predittivo importante per tutte le cause di mortalità, indipendente dal BMI e dalla composizione corporea. Queste osservazioni hanno chiarito l'utilità di valutare, durante la visita medica, l'esercizio fisico svolto dal paziente, così come della necessità dell'attività fisica nell'ambito dell'approccio terapeutico.

Comorbilità associate all'obesità La valutazione delle comorbilità dovrebbe essere basata sulla comparsa di sintomi, sui fattori di rischio e sul sospetto clinico. Tutti i pazienti dovrebbero effettuare un profilo lipidemico (colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi) e un dosaggio della glicemia insieme alla misurazione della pressione arteriosa. Sintomi e malattie che sono direttamente o indirettamente correlati all'obesità sono elencati nella tabella 75-4. Sebbene vi sia una varietà individuale, il numero e la gravità delle comorbilità organo-specifiche associate generalmente cresce con l'aumentare del grado di obesità. I pazienti a rischio assoluto molto elevato presentano le seguenti patologie: cardiopatia coronarica definita; presenza di altre malattie aterosclerotiche come arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale e malattia carotidea sintomatica; diabete tipo 2 e apnee notturne.

Valutazione della disponibilità del paziente al cambiamento Il tentativo di iniziare un cambiamento dello stile di vita quando il paziente non è pronto porta, generalmente, a frustrazione e può essere di ostacolo per i futuri sforzi di perdere peso. Nella valutazione vanno incluse la motivazione e il sostegno del paziente, gli eventi di vita stressanti, la condizione psichica, la disponibilità del tempo e le sue limitazioni e l'adeguatezza degli obiettivi e delle aspettative. La disponibilità può essere considerata come la risultante di due forze opposte: la motivazione o il desiderio del paziente a cambiare e la resistenza del paziente al cambiamento.

TABELLA 75-1 INDICE DI MASSA CORPOREA (BMI)

Peso (kg)	45,3	47,6	49,8	52,1	54,4	56,7	58,9	61,2	63,5	65,7	68	70,3	72,5	74,8	77,1	79,3	81,6
Altezza, (cm)	Indice di massa corporea (BMI)																
152	20	21	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
154	19	20	21	22	23	24	25	26	26	27	28	29	30	31	32	33	34
157	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32	33
160	18	19	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31	32
162	17	18	19	20	21	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	31
165	17	17	18	19	20	21	22	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30
167	16	17	18	19	19	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29
170	16	16	17	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28
172	15	16	17	17	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27
175	15	16	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27
177	14	15	16	17	17	18	19	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26
180	14	15	15	16	17	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25
182	14	14	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24
185	13	14	15	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24
187	13	13	14	15	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	22	23
190	12	13	14	14	15	16	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	22
193	12	13	13	14	15	15	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22
Peso (kg)	**83,9**	**86,1**	**88,4**	**90,7**	**92,9**	**95,2**	**97,5**	**99,7**	**102**	**104,3**	**106,5**	**108,8**	**111,3**	**113,4**	**130**	**150**	**180**
152	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	56	65	78
154	35	36	37	38	39	40	41	42	43	43	44	45	46	47	55	63	76
157	34	35	36	37	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	53	61	73
160	33	34	35	35	36	37	38	39	40	41	42	43	43	44	51	59	70
162	32	33	33	34	35	36	37	38	39	39	40	41	42	43	50	57	69
165	31	32	32	33	34	35	36	37	37	38	39	40	41	42	48	56	66
167	30	31	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	40	40	47	54	65
170	29	30	31	31	32	33	34	34	35	36	37	38	38	39	45	52	62
172	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36	37	38	44	51	61
175	27	28	29	30	30	31	32	32	33	34	35	35	36	37	43	49	59
177	27	27	28	29	29	30	31	32	32	33	34	34	35	36	42	48	58
180	26	26	27	28	29	29	30	31	31	32	33	33	34	35	40	46	56
182	25	26	26	27	28	28	29	30	31	31	32	33	33	34	39	45	54
185	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33	38	44	53
187	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	31	32	37	43	52
190	23	24	24	25	26	26	27	27	28	29	29	30	31	31	36	42	50
193	23	23	24	24	25	26	26	27	27	28	29	29	30	30	35	40	48

Un metodo utile per iniziare la valutazione della disponibilità è quello di "vincolare" l'interesse e la fiducia del paziente al cambiamento a una scala numerica. Questa tecnica consiste nel chiedere al paziente di quantificare il suo livello di interesse e di fiducia su una scala da 0 a 10, dove 0 vuol dire che perdere peso attualmente non è tanto importante (o che egli non ha fiducia) e 10 che è molto importante (o che egli ha molta fiducia). Questo esercizio aiuta a stabilire la disponibilità al cambiamento ed è inoltre utile come base per le decisioni successive.

T OBESITÀ

OBIETTIVO DELLA TERAPIA Obiettivo fondamentale della terapia è quello di migliorare le comorbilità associate all'obesità e di ridurre il rischio che si sviluppino in futuro. Le informazioni ottenute dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dai test diagnostici sono usate per determinare il livello di rischio e per creare un programma terapeutico **(Fig. 75-1)**. La decisione di quanto intensivo debba essere il trattamento del paziente e quali modalità usare viene stabilita in base al grado di rischio del paziente, alle sue aspettative e alle risorse disponibili. La terapia dell'obesità inizia sempre con la correzione dello stile di vita e successivamente può includere la terapia farmacologica e quella chirurgica, in base alla categoria del BMI **(Tab. 75-5)**. Un obiettivo realistico è stabilire una perdita di peso iniziale del 10% nell'arco di 6 mesi.

TABELLA 75-2 CLASSIFICAZIONE DEL PESO CORPOREO E DEL RISCHIO DI MALATTIA

	BMI (kg/m^2)	Classe di obesità	Rischio di malattia
Sottopeso	<18.5		
Normopeso	18.5–24.9		
Sovrappeso	25.0–29.9		Aumentato
Obesità lieve	30.0–34.9	I	Alto
Obesità moderata	35.0–39.9	II	Molto alto
Obesità grave	≥40	III	Estremamente alto

Fonte: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998; con modifiche.

CORREZIONE DELLO STILE DI VITA La cura dell'obesità rivolge l'attenzione ai tre elementi essenziali dello stile di vita: le abitudini alimentari, l'attività fisica e il cambiamento del comportamento. Dal momento che l'obesità è

TABELLA 75-3 VALORI DI CIRCONFERENZA VITA SPECIFICI PER POPOLAZIONE

Gruppo etnico	Circonferenza vita
Europei	
Uomini	>94 cm
Donne	>80 cm
Asiatici del Sud e cinesi	
Uomini	>90 cm
Donne	>80 cm
Giapponesi	
Uomini	>85 cm
Donne	>90 cm
Etnie del sud e del centro Americani	Utilizzare le raccomandazioni per gli asiatici fino a quando non saranno disponibili dati specifici
Africani sub-sahariani	Utilizzare misure europee fino a quando non saranno disponibili dati specifici
Mediterranei orientali e popolazioni medio-orientali (arabi)	Utilizzare misure europee fino a quando non saranno disponibili dati specifici

Fonte: KGMM Alberti et al. per l'IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, The metabolic syndrome – a new worldwide definition, *Lancet* 366:1059, 2005.

TABELLA 75-4 COMPROMISSIONI DI APPARATI CORRELATE ALL'OBESITÀ

Cardiovascolare
- Ipertensione
- Scompenso cardiaco
- Cuore polmonare
- Vene varicose
- Embolia polmonare
- Malattia coronarica

Endocrino
- Sindrome metabolica
- Diabete di tipo 2
- Dislipidemie
- Sindrome dell'ovaio policistico

Muscolo-scheletrico
- Iperuricemia e gotta
- Immobilità
- Osteoartrosi (ginocchia e anche)
- Lombalgia
- Sindrome del tunnel carpale

Psicologico
- Depressione/scarsa autostima
- Distorsione dell'immagine corporea
- Stigmatizzazione sociale

Cute e tegumenti
- Strie cutanee
- Pigmentazione da stasi delle gambe
- Cellulite, linfedema
- Intertrigine, arrossamento cutaneo
- Acanthosis nigricans
- Anomalie cutanee aspecifiche
- Idrosadenite suppurativa

Respiratorio
- Dispnea
- Apnea ostruttiva notturna
- Sindrome da ipoventilazione
- Sindrome di Pickwick
- Asma

Gastroenterico
- Malattia da reflusso gastroesofageo
- Steatosi epatica non alcolica
- Colelitiasi
- Ernie
- Cancro del colon

Genitourinario
- Incontinenza urinaria
- Glomerulopatia correlata all'obesità
- Ipogonadismo (maschio)
- Cancro mammella e utero
- Complicanze in gravidanza

Neurologico
- Ictus
- Ipertensione endocranica idiopatica
- Meralgia parestetica
- Demenza

TABELLA 75-5 GUIDA ALLA SCELTA DEL TRATTAMENTO

	Classe BMI				
Trattamento	**25-26,9**	**27-29,9**	**30-35**	**35-39,9**	**≥40**
Dieta, esercizio, terapia comportamentale	Con comorbilità	Con comorbilità	+	+	+
Farmacoterapia		Con comorbilità	+	+	+
Chirurgia				Con comorbilità	+

Fonte: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American association for the Study of Obesity (2000).

fondamentalmente una patologia legata a un alterato equilibrio dell'energia, tutti i pazienti devono imparare come e quando l'energia viene consumata (dieta), come e quando l'energia viene spesa (attività fisica) e come inserire queste informazioni nella loro vita quotidiana (terapia comportamentale). È stato dimostrato che con la correzione dello stile di vita si riesce a ottenere una piccola perdita di peso (di solito 3-5 kg) rispetto all'assenza di terapia o alla terapia tradizionale.

Terapia dietetica L'obiettivo della terapia dietetica è quello di ridurre la quantità totale delle calorie assunte. Le linee guida del NHLBI consigliano di iniziare il trattamento con una riduzione di 500-1000 kcal/die rispetto alla dieta abituale del paziente. Tale riduzione di calorie è in accordo con l'obiettivo di per-

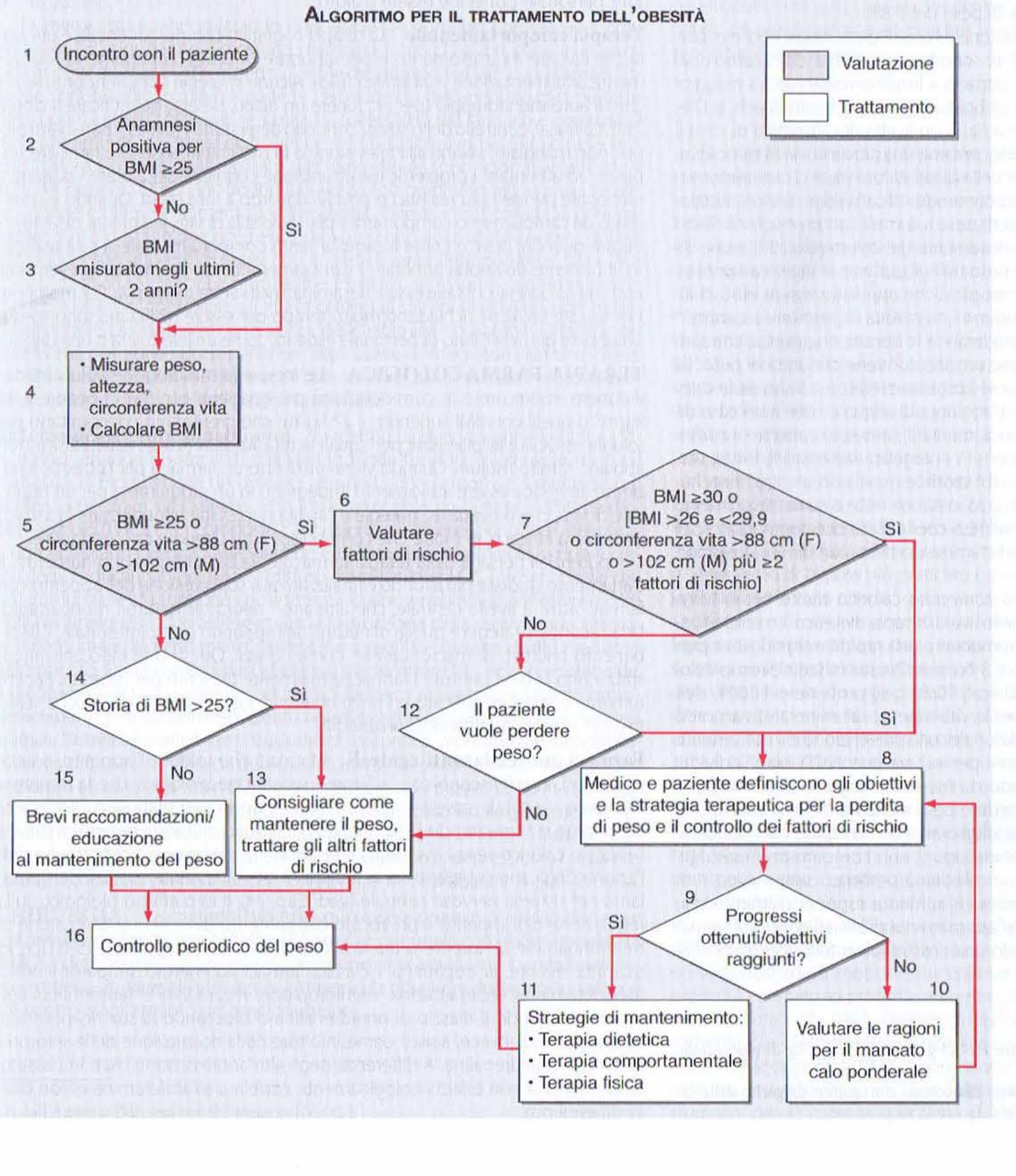


FIGURA 75-1 Algoritmo terapeutico. Questo algoritmo si riferisce esclusivamente alla valutazione del sovrappeso e dell'obesità e alle conseguenti decisioni. Esso non rispecchia altre valutazioni iniziali generali relative ad altre condizioni cliniche. BMI, indice di massa corporea. (*Da:* National Heart, Lung, and Blood Institute, *Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and Obesity in Adults: The evidence report,* Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, 1998.)

dere circa 0,5-1 kg alla settimana. Questo deficit di calorie può essere ottenuto suggerendo alimenti sostitutivi o alternativi alla dieta: per esempio, assumere porzioni più piccole, mangiare più frutta e verdura, consumare più cereali integrali, scegliere tagli di carne più magri e latticini scremati, ridurre i cibi fritti e l'uso di condimenti come grassi e oli e, infine, bere acqua al posto delle bevande caloriche. È importante che le informazioni nutrizionali siano personalizzate e che gli obiettivi siano pratici, realistici e raggiungibili.

La composizione dei macronutrienti della dieta può variare in base alle preferenze del paziente e alla condizione clinica. Le linee guida alimentari per gli americani formulate nel 2005 dal Dipartimento di Agricoltura degli Stati Uniti (vedi Cap. 70), che hanno come obiettivo la promozione della salute e la riduzione dei fattori di rischio, possono essere applicate al trattamento del paziente sovrappeso od obeso. Le raccomandazioni in esse contenute, includono: preferire una dieta ricca di cereali integrali, di frutta, di verdura e di fibre alimentari; consumare due porzioni (circa 250 g) di pesce ricco di acidi grassi omega-3 a settimana; ridurre il sodio a meno di 2300 mg/die; consumare tre tazze di latte magro (o la quantità equivalente di latticini parzialmente o totalmente scremati) al giorno; limitare il colesterolo a meno di 300 mg/die; contenere i grassi totali tra il 20 e il 35% delle calorie giornaliere e i grassi saturi a meno del 10%. Per l'applicazione di queste linee guida a uno specifico obiettivo calorico si rimanda al sito Internet www.mypyramid.gov. In base agli apporti alimentari di riferimento per i macronutrienti, aggiornati e pubblicati dall'Institute of Medicine, le calorie della dieta dovrebbero essere composte per il 45-65% da carboidrati, il 20-35% da grassi e il 10-35% da proteine.* Le linee guida raccomandano inoltre un'assunzione quotidiana di 38 g (per gli uomini) e di 25 g (per le donne) di fibre per le persone con più di 50 anni e di 30 g (per gli uomini) e 21g (per le donne) per quelle al di sotto dei 50 anni.

Dal momento che il controllo delle porzioni è una delle strategie più difficili da attuare per i pazienti, l'uso di prodotti precotti, come i sostitutivi dei pasti, è un consiglio semplice e attuabile. Esempi sono le portate surgelate, le bevande in lattina e le barrette. È stato dimostrato che l'uso dei sostitutivi del pasto durante la dieta ha portato a una perdita di peso del 7-8%.

Una questione attualmente in discussione è l'uso di diete ipoglicidiche e iperproteiche per perdere peso. Queste diete sono basate sul fatto che i carboidrati sono la causa principale dell'obesità e portano a insulino-resistenza. La maggior parte delle diete a basso contenuto di carboidrati (per es. la South Beach, la Dieta a Zona e la Dieta anti-zuccheri) consigliano un livello di carboidrati di circa il 40-46% dell'energia totale. La dieta Atkins contiene una percentuale di carboidrati che varia dal 5 al 15%, in base alla fase della dieta. Alcuni studi clinici randomizzati e controllati su queste diete a basso contenuto di carboidrati hanno mostrato che si ottiene una maggiore perdita di peso a 6 mesi con un miglioramento dei fattori di rischio coronarici, tra cui un aumento del colesterolo HDL e una diminuzione dei trigliceridi. La perdita di peso tra i gruppi non è statisticamente significativa a 1 anno; tuttavia, le diete ipoglicidiche appaiono essere efficaci almeno quanto quelle ipolipidiche nell'indurre una perdita di peso entro 1 anno.**

Un altro approccio dietetico da considerare è la densità energetica, che si riferisce al numero di calorie (energia) che un cibo contiene per unità di peso. Le persone tendono ad assumere un volume costante di cibo, incuranti delle calorie o del contenuto in macronutrienti. L'aggiunta di acqua o fibre a un cibo diminuisce la sua densità energetica e ne aumenta il peso senza alterare il contenuto calorico. Esempi di cibi a bassa densità energetica sono brodi, frutta, verdura, crema di avena e carne magra. I cibi secchi e quelli con un alto contenuto di grassi, come formaggio, tuorlo d'uovo, patatine fritte e carne rossa, hanno un'alta densità energetica. È stato dimostrato che le diete che contengono cibi a bassa densità energetica controllano la fame e portano a un diminuito apporto calorico e a perdita di peso.

Vengono talvolta prescritte diete a contenuto calorico molto basso (*very-low-calorie diets*, VLCD), come forma intensiva di terapia dietetica. Lo scopo fondamentale di una VLCD è quello di promuovere una rapida e significativa perdita di peso (13-23 kg) in un periodo di 3-6 mesi. Queste miscele preconfezionate di solito forniscono meno di 800 kcal, 50-80 g di proteine e il 100% dell'apporto giornaliero raccomandato per le vitamine e i sali minerali. In accordo con un documento della Task Force nazionale sulla prevenzione e il trattamento dell'obesità degli tati Uniti, le indicazioni per iniziare una VLCD sono: individui molto motivati con un'obesità di grado da moderato a grave (BMI >30), che hanno fallito con altre strategie per perdere peso e che hanno una condizione clinica che potrebbe immediatamente migliorare con un rapido calo ponderale. Queste condizioni includono il diabete tipo 2 non compensato, l'ipertrigliceridemia, le apnee ostruttive notturne e l'edema periferico sintomatico. Il rischio di formazione di calcoli della colecisti aumenta esponenzialmente con una perdita di peso superiore a 1,5 kg/settimana. La profilassi contro la formazione di calcoli della colecisti con acido ursodesossicolico (600 mg/die) è efficace nel ridurne il rischio. A causa della necessità di uno stretto controllo metabolico, queste diete sono di solito prescritte da medici specializzati nella terapia dell'obesità.

Attività fisica e terapia Sebbene l'esercizio fisico da solo risulti solo moderatamente efficace per ottenere una perdita di peso, la sua combinazione con le modificazioni dietetiche è l'approccio comportamentale più efficace per la terapia dell'obesità. Il ruolo più importante dell'esercizio fisico sembra essere quello del mantenimento del calo ponderale. Attualmente la raccomandazione minima per la salute pubblica riguardo all'attività fisica è quella di svolgere 30 min di attività fisica di moderata intensità, preferibilmente tutti i giorni della settimana. Si dovrebbe consigliare di concentrarsi su semplici modi per aggiungere l'attività fisica nella normale *routine* quotidiana attraverso tempo libero, escursioni e attività domestiche. Esempi possono essere: passeggiare, salire le scale, fare lavori in casa e nel cortile e impegnarsi in attività sportive. Un'utile strategia è quella di chiedere al paziente di indossare un contapassi per controllare il totale dei passi compiuti come parte delle attività giornaliera. Il numero dei passi è fortemente correlato con il livello di attività fisica. Alcuni studi hanno dimostrato che le attività quotidiane sono efficaci come i programmi strutturati di esercizio fisico nel favorire l'attività cardiorespiratoria e la perdita di peso. Le linee guida alimentari americane del 2005 riassumono con prove convincenti che, per mantenere la perdita di peso, sono necessari almeno 60-90 minuti (420-630 minuti a settimana) di attività fisica moderata ogni giorno (http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/). L'American College of Sport Medicine raccomanda che le persone in sovrappeso od obese, come primo obiettivo, aumentino gradualmente l'attività fisica moderata fino a un minimo di 150 minuti a settimana. Per un calo ponderale a lungo termine è comunque necessario un livello di esercizio fisico più intenso (per es., 200-300 minuti o 2000 kcal a settimana). Questi suggerimenti scoraggiano la maggior parte dei pazienti ed è necessario realizzarli gradualmente. Una consulenza con un esperto di attività fisica o con un allenatore personale potrebbe essere d'aiuto.

Terapia comportamentale La terapia cognitivo-comportamentale è utilizzata per favorire il cambiamento e per rafforzare i nuovi comportamenti relativamente all'alimentazione e all'attività fisica. Alcune strategie comprendono: tecniche di auto-monitoraggio (per es., tenere un diario, pesarsi, quantificare il cibo e l'attività fisica); controllo dello stress; controllo degli stimoli (per es., usare piatti piccoli, non mangiare davanti alla televisione o in macchina); sostegno familiare; imparare ad affrontare i problemi; ristrutturazione cognitiva per aiutare i pazienti a sviluppare pensieri più realistici e positivi riguardo a loro stessi. Quando è consigliato un cambiamento comportamentale dello stile di vita, il paziente deve identificare quando, dove e come il cambiamento comportamentale si sarà realizzato. Il paziente dovrebbe annotare i cambiamenti comportamentali preventivati, così che i progressi possano essere riesaminati nella visita successiva. Dal momento che queste tecniche richiedono molto tempo per essere realizzate, sono spesso sviluppate grazie all'aiuto di personale esperto, come un'infermiera o una dietista.

TERAPIA FARMACOLOGICA Le terapie farmacologiche adiuvanti dovrebbero essere prese in considerazione per i pazienti con BMI superiore a 30 kg/m^2 o quelli con BMI superiore a 27 kg/m^2 che presentano concomitanti patologie associate all'obesità e per i quali la terapia dietetica e l'attività fisica non abbiano fornito risultati. Quando viene prescritto un farmaco per l'obesità, il paziente dovrebbe essere attivamente impegnato in un programma per un nuovo stile di vita, che preveda le strategie e l'abilità necessarie per utilizzare il farmaco in maniera efficace, in modo che contribuisca a un ulteriore calo ponderale.

I potenziali bersagli della terapia farmacologia dell'obesità sono numerosi. Il trattamento studiato più a fondo è finalizzato alla soppressione dell'appetito con farmaci attivi a livello centrale, che alterano i neurotrasmettitori monoaminici. Una seconda strategia è quella di ridurre, nell'apparato gastrointestinale, l'assorbimento selettivo di macronutrienti come i grassi. Questi due meccanismi costituiscono la base per tutti i farmaci attualmente prescritti per l'obesità. Recentemente è stato identificato un terzo obiettivo, rappresentato dal blocco selettivo del sistema degli endocannabinoidi.

Farmaci anoressizzanti centrali I farmaci che tolgono l'appetito, o anoressizzanti, interferiscono con la fame – sensazione biologica che fa iniziare a mangiare – e con la sazietà – assenza di fame dopo aver mangiato. Diminuendo la fame e aumentando la sazietà, questi farmaci aiutano i pazienti a ridurre l'apporto calorico senza avere una sensazione di privazione. Siti bersaglio dell'azione degli anoressizzanti sono le regioni laterali e ventromediali dell'ipotalamo nel sistema nervoso centrale (vedi Cap. 74). Il loro effetto biologico sulla regolazione dell'appetito è provocato dall'aumento della neurotrasmissione di tre monoamine: la noradrenalina, la serotonina [5-idrossitriptamina (5-HT)] e, in quantità minore, la dopamina. I classici farmaci adrenergici simpatomimetici (benzfetamina, fendimetrazina, dietilpropione, mazindolo e fentermina) agiscono stimolando il rilascio di noradrenalina o bloccando la sua ricaptazione. La sibutramina, invece, agisce come inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. A differenza degli altri anoressizzanti usati in passato, la sibutramina non è farmacologicamente correlata all'amfetamina e non causa dipendenza.

* Si raccomanda comunque di non superare 1,2-1,3 g di proteine per kg di peso ideale. [*N.d.C.*]

** La dieta ipoglicemica è comunque in totale disaccordo con quanto suggerito dalle Linee Guida per una sana alimentazione. [*N.d.C.*]

La sibutramina è l'unico anoressizzante attualmente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA)* per un uso a lungo termine. Determina una riduzione media di circa il 5-9% del peso corporeo iniziale a 12 mesi. È stato dimostrato che la sibutramina aiuta a mantenere la perdita di peso per due anni. Gli effetti avversi riportati con maggiore frequenza sono mal di testa, bocca secca, insonnia e stipsi, che sono di solito lievi e ben tollerati. Il problema principale è l'aumento, dose-dipendente, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca che possono richiedere la sospensione del farmaco. Una dose di 10-15 mg/die porta a un aumento medio della pressione sistolica e diastolica di 2-4 mmHg e un aumento della frequenza cardiaca di 4-6 bpm. Per questo motivo, tutti i pazienti dovrebbero essere controllati attentamente e rivalutati entro un mese dall'inizio della terapia. Il rischio di effetti avversi sulla pressione arteriosa non è maggiore nei pazienti con ipertensione ben controllata rispetto ai normotesi; il farmaco non sembra causare alterazioni delle valvole cardiache. Le controindicazioni all'uso della sibutramina includono: ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica sintomatica, aritmie o anamnesi positiva per ictus. Come per gli altri farmaci per l'obesità, la perdita di peso indotta dalla sibutramina è maggiore se il farmaco è utilizzato in associazione con la terapia comportamentale; alla sospensione del farmaco si assiste a un aumento del peso corporeo.

Farmaci ad azione periferica L'orlistat è un idrogenato sintetico derivato da un inibitore naturale della lipasi, la lipostatina, prodotto dallo *Streptomyces toxytricini*. L'orlistat è un potente inibitore, lentamente reversibile, della lipasi carbossilestere pancreatica, gastrica e della fosfolipasi A2, che sono necessarie per l'idrolisi dei grassi alimentari in acidi grassi e monoacilgliceroli. Il farmaco agisce nel lume dello stomaco e del piccolo intestino formando un legame covalente con il sito attivo di queste lipasi. Assunto alla dose terapeutica di 120 mg tre volte al giorno, l'orlistat blocca la digestione e l'assorbimento di circa il 30% dei grassi provenienti dalla dieta. Dopo la sospensione del farmaco i grassi fecali di solito ritornano alla normale concentrazione entro 48-72 ore.

Numerosi studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, condotti per 1-2 anni, hanno dimostrato che dopo 1 anno l'orlistat porta a una perdita di peso di circa 9-10% rispetto al 4-6% del gruppo trattato con placebo. Essendo l'orlistat solo in minima parte (<1%) assorbito dall'apparato gastrointestinale, non ha effetti collaterali sistemici. La tollerabilità del farmaco è correlata al malassorbimento dei grassi della dieta e al loro successivo passaggio nelle feci. Eventi avversi a livello dell'apparato gastrointestinale sono riportati in almeno il 10% dei pazienti. Questi includono flatulenza con perdite fecali, urgenza fecale, feci grasse e oleose e aumentata defecazione. Questi effetti collaterali generalmente si manifestano precocemente, diminuiscono quando il paziente controlla meglio il suo apporto di grassi con la dieta e raramente portano i pazienti a ritirarsi dagli studi clinici. La mucillagine Psyllium, se assunta contemporaneamente, è utile per controllare gli effetti collaterali sull'apparato digerente indotti dall'orlistat. La concentrazione sierica delle vitamine liposolubili D ed E e del β-carotene potrebbe ridursi; pertanto l'assunzione di integratori vitaminici viene consigliata per prevenirne potenziali carenze. Nel 2007 l'orlistat è stato approvato come prodotto da banco negli Stati Uniti.

Sistema degli endocannabinoidi I recettori degli endocannabinoidi e i loro ligandi endogeni sono stati coinvolti in molte funzioni fisiologiche tra cui il mangiare, la modulazione del dolore, i comportamenti emotivi e il metabolismo periferico dei lipidi. La cannabis, con il suo principale costituente il Δ^9-tetraidrocannabinolo (THC), è un composto cannabinoide esogeno. Sono stati identificati due endocannabinoidi, l'anandamide e il 2-arachidonil-glicerolo, e due recettori degli endocannabinoidi il CB_1 (diffuso nel cervello) e il CB_2 (presente nelle cellule immunitarie). Si suppone che il sistema endocannabinoide del cervello controlli l'assunzione di cibo attraverso un'accentuazione della motivazione a trovare e consumare alimenti molto gradevoli e a regolare l'azione di altri mediatori dell'appetito. Il primo antagonista selettivo del recettore CB_1 endocannabinoide, il rimonabant, è stato scoperto nel 1994. Il farmaco antagonizza l'effetto oressigenico del THC e sopprime l'appetito quando somministrato da solo in modelli animali. Numerosi e importanti studi clinici prospettici, randomizzati e controllati, hanno dimostrato l'efficacia del rimonabant nel far perdere peso. I soggetti che ne hanno assunto una dose di 20 mg hanno perso in media 6,5 kg in 1 anno rispetto agli 1,5 kg dei soggetti che hanno ricevuto il placebo. Miglioramenti concomitanti sono stati osservati nella circonferenza vita e nei fattori di rischio cardiovascolare. I più comuni effetti collaterali includono la depressione, l'ansia e la nausea. Il processo di approvazione dell'FDA per il rimonabant è ancora in corso.

CHIRURGIA La chirurgia bariatrica può essere presa in considerazione per i pazienti con obesità grave (BMI ≥40 kg/m²) o per quelli con obesità moderata (BMI ≥35 kg/m²) ma con una grave condizione clinica associata. La perdita di peso si ottiene, in base all'intervento, attraverso la riduzione dell'apporto calorico e il ridotto assorbimento dei macronutrienti.

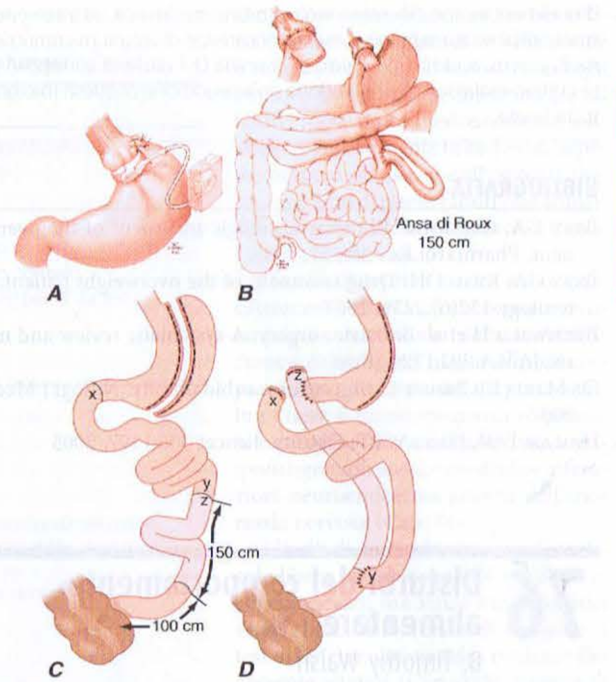


FIGURA 75-2 Interventi di chirurgia bariatrica. Esempi di interventi operatori usati per la manipolazione chirurgica del tratto gastrointestinale. ***A.*** Bendaggio gastrico per via laparoscopica (LAGB). ***B.*** Bypass gastrico alla Roux-en-y. ***C.*** Diversione biliopancreatica con switch duodenale. ***D.*** Diversione biliopancreatica. (*Da:* ML Kenrik, GF Dakin. Surgical approaches to obesity, *Mayo Clin Proc* 815:518, 2006; riproduzione autorizzata.)

Gli interventi chirurgici per perdere peso rientrano in una delle seguenti due categorie: restrittivi e restrittivi-malassorbitivi **(Fig. 75-2)**. Gli interventi restrittivi limitano la quantità di cibo che lo stomaco può contenere e rallentano la velocità di svuotamento gastrico. La gastroplastica con bendaggio verticale (VBG) è il prototipo di questa categoria, ma attualmente è realizzata molto meno frequentemente per la perdita di efficacia osservata negli studi clinici a lungo termine. Il bendaggio gastrico regolabile, impiantato per via laparoscopica (LASGB) e impiegando materiali in silicone, ha sostituito la VBG come l'intervento restrittivo attualmente più praticato. Il primo tipo di bendaggio è stato approvato negli Stati Uniti nel 2001. A differenza dei precedenti dispositivi, il diametro di questo bendaggio è regolabile attraverso la sua connessione con un piccolo serbatoio confezionato sottocute. L'aggiunta o la rimozione di soluzione idrosalina nel serbatoio riduce o aumenta il diametro interno del bendaggio, cambiando così l'ampiezza dell'apertura gastrica.

I tre interventi di bypass restrittivo-malassorbitivi combinano gli elementi della restrizione gastrica con una malnutrizione selettiva. Questi interventi includono: il bypass gastrico alla Roux-en-Y (RYGB), la diversione biliopancreatica (BPD) e la diversione biliopancreatica con switch duodenale (BPDDS) (Fig. 75-2). Il RYGB è l'intervento di bypass più praticato e più accettato; può essere effettuato con un'incisione "a cielo aperto" o per via laparoscopica.

Sebbene non vi siano recenti studi clinici randomizzati e controllati che confrontino la perdita di peso dopo trattamenti chirurgici e non, i dati di metanalisi e di grandi banche dati, ottenuti principalmente con studi osservazionali, suggeriscono che è la chirurgia bariatrica a essere più efficace come terapia per perdere peso per i pazienti con obesità grave. Questi interventi di solito portano a una perdita media del peso corporeo totale del 30-35% che viene mantenuta in circa il 60% dei pazienti dopo 5 anni. Generalmente la perdita di peso media è maggiore dopo gli interventi restrittivo-malassorbitivi rispetto a quella ottenuta con gli interventi restrittivi. Una grande quantità di dati sostiene l'impatto positivo della chirurgia bariatrica sulle patologie associate all'obesità, compresi il diabete, l'ipertensione, la sindrome da apnea ostruttiva durante il sonno, la dislipidemia e la steatosi epatica non alcolica.

La mortalità in seguito a chirurgia bariatrica è generalmente inferiore all'1% ma varia a seconda dell'intervento, dell'età e delle comorbilità del paziente e dell'esperienza del chirurgo. Tra le complicanze chirurgiche più frequenti vi sono la stenosi anastomotica e l'ulcera marginale (nel 5-15% dei pazienti), che si presenta con nausea protratta e vomito dopo i pasti o impossibilità a introdurre nella dieta i cibi solidi. Queste complicanze in genere sono trattate rispettivamente con dilatazione endoscopica con palloncino e con terapia antiacida. I pazienti sottoposti a LASGB non hanno alterazioni dell'assorbimento intestinale, ma una riduzione meccanica delle dimensioni e dello svuotamento dello stomaco; perciò carenze specifiche si verificano di rado, a meno che le abitu-

* E dall'Agenzia Europea per il Farmaco. [*N.d.C.*]

dini alimentari non diventino molto sbilanciate. Invece, gli interventi restrittivo-malassorbitivi aumentano il rischio di carenze di alcuni micronutrienti: vitamina B_{12}, ferro, acido folico, calcio e vitamina D. I pazienti sottoposti a interventi restrittivo-malassorbitivi richiedono un'integrazione di questi micronutrienti per tutta la vita.

BIBLIOGRAFIA

BRAY GA, GREENWAY FL: Pharmacologic treatment of the overweight patient. Pharmacol Rev 59:151, 2007

BRAY GA, RYAN DH: Drug treatment of the overweight patient. Gastroenterology 132(6):2239, 2007

BUCHWALD H et al: Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA 292:1724, 2004

DE MARIA EJ: Bariatric surgery for morbid obesity. N Engl J Med 356:2176, 2007

HASLAM DW, JAMES WPT: Obesity. Lancet 366:1197, 2005

KUSHNER RF: Roadmaps for clinical practice: Case studies in disease prevention and health promotion—assessment and management of adult obesity: A primer for physicians. Chicago, American Medical Association, 2003. (Available online at *www.ama-assn.org/ama/pub/category/10931.html*)

MCTIGUE KM et al: Screening and interventions for obesity in adults: Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 139:933, 2003. (Appendix tables available at *www.annals.org*)

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, NORTH AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY: Practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD, National Institutes of Health pub number 00-4084, Oct. 2000. Available online: *http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm*

PADWAL R et al: Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Obesity 27:1437, 2003

WADDEN TA et al: Lifestyle modification for the management of obesity. Gastroenterology 132(6):2226, 2007

76 Disturbi del comportamento alimentare

B. Timothy Walsh

L'anoressia nervosa e la bulimia nervosa sono caratterizzate da un grave disturbo del comportamento alimentare. La caratteristica principale dell'*anoressia nervosa* è il rifiuto di mantenere un peso corporeo minimamente normale. La *bulimia nervosa* è caratterizzata da ricorrenti episodi di iperalimentazione seguiti da comportamenti compensatori anomali, come il vomito auto-indotto. Anoressia nervosa e bulimia nervosa sono due sindromi cliniche distinte, ma presentano caratteristiche comuni. Entrambi i disturbi si manifestano principalmente in giovani donne precedentemente sane che diventano eccessivamente interessate all'immagine e al peso corporeo. Numerosi pazienti con bulimia nervosa hanno precedenti storie di anoressia nervosa e molti pazienti con anoressia nervosa finiscono con l'avere episodi di iperalimentazione e comportamenti compensatori. Nell'attuale classificazione diagnostica la netta distinzione tra anoressia nervosa e bulimia nervosa dipende dal peso corporeo: i pazienti con anoressia nervosa sono, per definizione, gravemente sottopeso, mentre i pazienti con bulimia nervosa hanno un peso corporeo normale o leggermente al di sopra della norma.

Il *disturbo da episodi di iperalimentazione compulsiva* (*binge eating disorder*, BED) è una sindrome recentemente descritta, caratterizzata da frequenti episodi di iperalimentazione compulsiva, simili a quelli presenti nella bulimia nervosa, in assenza di comportamenti compensatori anomali. I pazienti con BED sono tipicamente donne o uomini di media età obesi. Essi presentano ansia e depressione più frequentemente rispetto ai pazienti obesi senza BED. Non è noto se i pazienti con BED siano più a rischio di complicazioni mediche né quali strategie di trattamento siano indicate.*

ANORESSIA NERVOSA

EPIDEMIOLOGIA

Tra le donne la prevalenza nel corso della vita della sindrome completa dell'anoressia nervosa è di circa l'1%, considerando tutte le età della vita. L'anoressia nervosa è molto meno frequente nei maschi ed è più frequente nei Paesi in cui il cibo è abbondante e dove l'essere magri è associato con l'essere attraenti. Sono particolarmente a rischio i soggetti che svolgono un'attività nella quale la magrezza rappresenta un valore aggiunto, come nella danza o nel mondo della moda. L'incidenza dell'anoressia nervosa sembra essere aumentata negli ultimi decenni.

EZIOLOGIA

L'eziologia dell'anoressia nervosa non è nota, ma sembra essere una combinazione di fattori di rischio psicologici, biologici e culturali. L'abuso sessuale o psicologico e una storia familiare di disturbi dell'umore sono considerati fattori di rischio non specifici che aumentano la vulnerabilità nei confronti di svariati disturbi psichiatrici, tra cui l'anoressia nervosa.

I pazienti che sviluppano anoressia nervosa tendono a essere più ossessivi e perfezionisti dei loro coetanei. Il disturbo spesso comincia come una semplice dieta non distinguibile all'inizio da una qualunque dieta seguita da molte adolescenti e giovani donne. Con il progredire della perdita di peso, cresce la paura di recuperarlo; la dieta diviene sempre più restrittiva; le anomalie psicologiche, comportamentali e mediche aumentano. I disturbi del comportamento alimentare, anoressia nervosa compresa, possono svilupparsi nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 e si associano a un peggiore controllo glicemico con un'aumentata frequenza di complicanze (Cap. 338).

Numerosi disturbi fisiologici, comprese le anomalie nel sistema dei neurotrasmettitori, sono stati descritti nell'anoressia nervosa (vedi oltre). È difficile distinguere le modificazioni neurochimiche, metaboliche e ormonali che possono avere un ruolo nello sviluppo o nella cronicizzazione della sindrome, da quelle che sono secondarie al disturbo. La risoluzione, dopo il recupero del peso, di molte di queste anomalie fa pensare che esse non rivestano un ruolo fondamentale nell'eziologia della malattia.

I fattori genetici contribuiscono al rischio di insorgenza di anoressia nervosa; la sua incidenza è infatti maggiore nelle famiglie dove un membro ne è già affetto e la concordanza nei gemelli omozigoti è maggiore che nei gemelli eterozigoti. Tuttavia non sono stati identificati geni specifici.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'anoressia nervosa tipicamente inizia nella media-tarda adolescenza, talvolta in concomitanza di un evento di vita stressante come l'allontanamento da casa per motivi di studio (Tab. 76-1). Il disturbo talvolta si sviluppa nella prima pubertà, prima del menarca, ma raramente compare dopo i 40 anni. Nonostante siano sottopeso, i pazienti anoressici hanno irrazionalmente paura di ingrassare per la forte preoccupazione che il peso possa finire "fuori controllo". Essi inoltre presentano una distorsione della percezione dell'immagine corporea che si può esprimere in vari modi. Per esempio, nonostante siano emaciati, i pazienti con anoressia nervosa possono ritenere il loro corpo, o una parte di esso, molto grasso. Vivono, quindi, una perdita di peso come un successo molto gratificante, mentre un aumento rappresenta un fallimento personale. I pazienti anoressici raramente si lamentano per la fame o la fatica e spesso fanno molta attività fisica. I pazienti tendono a essere socialmente riservati e sempre più impegnati nel lavoro o nello studio, nel fare diete ed esercizio fisico. Con il progredire della perdita di peso, il pensiero del cibo domina la mente e intorno al cibo si sviluppano delle vere e proprie idiosincrasie. I pazienti anoressici a volte collezionano ossessivamente libri di cucina e ricette e possono essere attratti da occupazioni correlate al cibo.

Caratteristiche fisiche I soggetti anoressici mostrano tipicamente pochi sintomi fisici ma possono presentare intolleranza al freddo. La motilità ga-

* Già nel DSM III sono stati per la prima volta proposti criteri diagnostici per l'identificazione di un gruppo eterogeneo di disturbi alimentari definiti *disturbi non altrimenti specificabili* (DANAS) o anche *atipici* o *parziali*. Tali criteri sono stati poi sviluppati nell'ultima edizione del DSM-IV e sono gli stessi necessari per la diagnosi di anoressia nervosa o bulimia nervosa, ma non completamente soddisfatti; vengono inoltre considerati alcuni comportamenti anomali, quali masticare e poi sputare. L'incidenza dei DANAS è difficilmente valutabile: è stimata in circa il 3-5% nella popolazione cosiddetta "a rischio" (ballerine, atlete ecc.), anche se presso le strutture specialistiche circa il 40-50% delle richieste sembra riguardare soggetti con DANAS.

I DANAS rappresentano ancora un gruppo eterogeneo insufficientemente definito sia in termini di storia naturale che di evoluzione clinica. Ancora si discute se rappresentino un'entità nosografica autonoma o piuttosto il gradino iniziale dei disturbi più noti, ovvero l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa. Anche per quanto concerne il trattamento non vi è accordo; l'opinione corrente è di trattare i DANAS come l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa, in relazione alle prevalenti peculiarità comportamentali. [*N.d.C.*]

TABELLA 76-1 CARATTERISTICHE COMUNI DELL'ANORESSIA NERVOSA E DELLA BULIMIA NERVOSA

	Anoressia nervosa[a]	Bulimia nervosa
Caratteristiche cliniche		
Insorgenza	Media adolescenza	Tarda adolescenza/giovani adulti
Femmine:maschi	10:1	10:1
Prevalenza nelle donne	1%	1-3%
Peso	Marcatamente ridotto	Di solito normale
Ciclo mestruale	Assente	Di solito normale
Episodi di iperalimentazione	25-50%	Necessari per la diagnosi
Mortalità	Circa 5% per decennio di vita	Bassa
Segni fisici e laboratoristici[a]		
Cute/estremità	Lanugo Acrocianosi Edema	
Cardiovascolari	Bradicardia Ipotensione	
Gastrointestinali	Aumento modesto del volume delle ghiandole salivari Svuotamento gastrico rallentato Stipsi Aumento degli enzimi epatici	Aumento significativo del volume delle ghiandole salivari Erosioni dentali
Ematopoietici	Anemia normocromica normocitica Leucopenia	
Fluidi/elettroliti	Iperazotemia, ipercreatininemia Ipopotassiemia	Ipopotassiemia Ipocloremia Alcalosi
Endocrini	Ipoglicemia Estrogeni e testosterone ridotti LH e FSH ridotti Tiroxina ridotta TSH normale Cortisolo aumentato	
Ossei	Osteopenia	

[a] I pazienti con il sottotipo compulsivo/eliminatorio dell'anoressia nervosa possono anche presentare segni fisici e laboratoristici propri della bulimia nervosa.

Nota: FSH, ormone follicolostimolante; LH, ormone luteinizzante; TSH, ormone tireostimolante.

strointestinale è ridotta e ciò porta a rallentato svuotamento gastrico e a stipsi. Alcune donne che si sono ammalate di anoressia nervosa dopo il menarca hanno riferito che il loro ciclo mestruale è cessato prima di una significativa perdita di peso. Devono essere misurati peso e altezza per calcolare l'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI) (kg/m^2). I pazienti possono presentare bradicardia, ipotensione e lieve ipotermia. A volte si possono notare una crescita di peluria sottile e soffice (lanugo), specialmente sulla schiena, e alopecia. Un ingrossamento delle ghiandole salivari, associato al digiuno ma anche a iperalimentazione compulsiva seguita dal vomito, può far apparire il viso sorprendentemente pieno in contrasto con l'aspetto generale emaciato. L'acrocianosi delle dita è frequente e si possono riscontrare edemi periferici anche in assenza di ipoalbuminemia, particolarmente quando il paziente comincia a recuperare peso. Alcuni pazienti che assumono notevoli quantità di verdure ricche di vitamina A presentano un colorito giallastro della cute (*ipercarotenemia*), rilevabile specialmente sulle palme delle mani.

Anomalie biochimiche L'anemia normocromica microcitica è frequente, così come una leucopenia media-moderata con sproporzionata riduzione dei polimorfonucleati. La disidratazione può determinare livelli lievemente aumentati di azoto ureico e creatinina. Le transaminasi possono aumentare, anche durante la fase di rialimentazione. Il livello di proteine sieriche è di solito normale. La glicemia è spesso bassa e il colesterolo sierico può essere moderatamente elevato. L'alcalosi ipokaliemica suggerisce un vomito autoindotto o l'abuso di diuretici. L'iponatriemia è frequente e può essere conseguenza di un eccessivo apporto di liquidi e di anomalie nella secrezione dell'ormone antidiuretico.

Anomalie endocrine La regolazione di tutto il sistema endocrino è alterata nell'anoressia nervosa, ma le maggiori alterazioni si verificano soprattutto nel sistema riproduttivo. L'amenorrea è inizialmente di origine ipotalamica e riflette una diminuita produzione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH). Quando il GnRH esogeno viene somministrato in modo intermittente fisiologico, le risposte pituitarie dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolostimolante (FSH) si normalizzano, dimostrando l'assenza di un'anomalia primaria della ghiandola ipofisaria. Il deficit di gonadotropine che ne consegue determina un basso livello di estrogeni plasmatici nelle donne e un ridotto livello di testosterone negli uomini. Il generatore intermittente di GnRH ipotalamico è estremamente sensibile, particolarmente nelle donne, al peso corporeo, allo stress e all'esercizio fisico, e ognuno di questi fattori può contribuire all'*amenorrea ipotalamica* dell'anoressia nervosa (Cap. 341).

I livelli di leptina sierica sono marcatamente ridotti nell'anoressia nervosa come conseguenza della malnutrizione e della ridotta massa adiposa corporea. La riduzione della leptina sembra essere il fattore primario responsabile delle alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, così come di altre alterazioni neuroendocrine proprie dell'anoressia nervosa (Cap. 74).

I livelli di cortisolo sierico e di cortisolo libero urinario delle 24 ore sono in genere elevati, ma senza i caratteristici segni clinici dell'eccesso di cortisolo. I test di funzionalità tiroidea risultano lievemente alterati (Cap. 335). I livelli di tiroxina (T_4) e di T_4 libera sono di solito ai limiti inferiori della norma, i livelli di triiodotironina (T_3) sono ridotti e la reverse T_3 (rT_3) è elevata. Il livello dell'ormone tireostimolante (TSH) è normale o parzialmente soppresso. L'ormone della crescita è aumentato, ma il fattore di crescita simil-insulinico 1 (*insulin-like growth factor* 1, IGF-1), che è prodotto principalmente dal fegato, è diminuito come in altre condizioni di digiuno. Di solito nell'anoressia nervosa si osserva una diminuita densità ossea che riflette gli effetti delle numerose carenze nutrizionali, della riduzione degli steroidi gonadici e dell'aumento del cortisolo. L'entità della riduzione della densità ossea è proporzionale alla durata della malattia e i pazienti sono a rischio di fratture spontanee. Quando l'anoressia nervosa si sviluppa durante l'adolescenza può portare a una prematura interruzione della crescita ossea e al mancato raggiungimento dell'altezza attesa in età adulta.

Anomalie cardiache La gittata cardiaca è ridotta e, seppur raramente, si può riscontrare uno scompenso cardiaco congestizio durante rapida rialimentazione. L'elettrocardiogramma mostra di solito bradicardia sinusale, un QRS a basso voltaggio e anomalie non specifiche dell'onda ST-T. In alcuni pazienti si rileva un allungamento dell'intervallo QT_c che può predisporre a gravi aritmie, soprattutto in presenza di alterazioni elettrolitiche.

DIAGNOSI

La diagnosi di anoressia nervosa è basata sulla presenza di caratteristiche comportamentali, psicologiche e fisiche (Tab. 76-2). I criteri diagnostici, approvati ormai ovunque, sono tratti dal *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali* (DSM-IV) dell'American Psychiatric Association. Tali criteri includono un peso inferiore all'85% di quello atteso per età e altezza, che equivale approssivamente, per le donne adulte, a un BMI di 18,5 kg/m^2. Questo criterio basato sul peso è tuttavia arbitrario, e un paziente che presenti tutti gli altri criteri ma il cui peso sia tra l'85 e il 90% del peso atteso può comunque

TABELLA 76-2 CARATTERISTICHE DIAGNOSTICHE DELL'ANORESSIA NERVOSA

Rifiuto di mantenere un peso corporeo minimamente normale per l'età e l'altezza (ciò include il mancato aumento del peso corporeo durante il periodo di crescita che comporta un peso corporeo definitivo inferiore alla norma)
Paura di aumentare di peso o di diventare grassi
Distorsione dell'immagine corporea (cioè il sentirsi grassi nonostante il peso corporeo sia obiettivamente ai limiti bassi della norma o il minimizzare la gravità del sottopeso)
Amenorrea (questo criterio è soddisfatto anche se il ciclo mestruale è indotto dalla somministrazione di ormoni, come gli estrogeni)

essere definito anoressico. Gli attuali criteri diagnostici richiedono che le donne con anoressia nervosa non abbiano un ciclo mestruale spontaneo, ma alcune donne con le caratteristiche e le complicanze dell'anoressia nervosa riferiscono mestruazioni regolari. Nel DSM-IV sono specificati due sottotipi di anoressia nervosa che si escludono a vicenda. I pazienti la cui perdita di peso viene mantenuta principalmente con una restrizione calorica, e forse con un'attività fisica eccessiva, rientrano nel sottotipo "restrittivo" dell'anoressia nervosa. Il sottotipo bulimico ("compulsivo/eliminatorio") è caratterizzato da episodi di iperalimentazione compulsiva, vomito autoindotto e/o abuso di lassativi. I pazienti del sottotipo "bulimico" presentano un maggior rischio di sviluppare squilibri elettrolitici, sono più labili emotivamente e probabilmente più soggetti ad altri problemi di controllo degli stimoli, come l'abuso di droghe.

La diagnosi di anoressia nervosa generalmente può essere formulata sulla base della storia clinica caratterizzata da una marcata perdita di peso ottenuta con diete ipocaloriche ed esercizio fisico eccessivo e accompagnata da un ostinato rifiuto ad aumentare di peso. I pazienti anoressici spesso negano di avere gravi problemi e si presentano al medico accompagnati da familiari o amici preoccupati per la loro salute. Nei casi con presentazione atipica, devono essere considerate altre cause di notevole perdita di peso in giovani precedentemente in buona salute, tra cui le malattie infiammatorie intestinali, gli ostacoli allo svuotamento gastrico, i tumori del sistema nervoso centrale e altre neoplasie (Cap. 41).

PROGNOSI

Il decorso e l'evoluzione dell'anoressia nervosa sono estremamente variabili. Il 25-50% dei pazienti guariscono del tutto, con lievi conseguenze fisiche o psicologiche. Tuttavia molti pazienti continuano ad avere problemi di gestione del peso corporeo, di depressione e disturbi del comportamento alimentare, inclusa la bulimia. È rara l'obesità conseguente all'anoressia nervosa. La mortalità a lungo termine dell'anoressia nervosa è fra le più alte fra quelle riscontrabili in associazione con una malattia psichiatrica. Approssimativamente il 5% dei pazienti per decennio di follow-up muore per gli effetti fisici del digiuno cronico o per suicidio.

Praticamente tutte le alterazioni fisiologiche che si riscontrano nell'anoressia nervosa si possono ritrovare nelle altre forme di digiuno protratto e scompaiono o migliorano notevolmente con l'aumento di peso. Una preoccupante eccezione è rappresentata dalla riduzione della densità ossea, che può non risolversi del tutto, particolarmente quando l'anoressia nervosa inizia durante l'adolescenza, età in cui viene di solito raggiunto il picco di massa ossea.

T ANORESSIA NERVOSA

A causa dei marcati effetti fisiologici e psicologici del digiuno, è opinione comune che il recupero del 90% del peso corporeo atteso debba essere l'obiettivo primario della terapia dell'anoressia nervosa. Sfortunatamente, dal momento che molti pazienti rifiutano questo obiettivo, la terapia dell'anoressia nervosa è spesso causa di frustrazione per il paziente, per la famiglia e per il medico curante. Tipicamente i pazienti esagerano nel riferire la quantità di cibo da loro assunta e sminuiscono i loro sintomi. Alcuni pazienti ricorrono a espedienti per far sembrare aumentato il loro peso corporeo, per esempio bevendo moltissima acqua prima di essere pesati. Nel cercare di indurre il paziente a curarsi, può essere utile per il medico suscitare in lui la preoccupazione per problemi fisici (osteoporosi, astenia, sterilità ecc.) e, se possibile, educarlo sull'importanza del normalizzare lo stato di nutrizione per affrontare questi problemi. Il medico dovrebbe rassicurare il paziente sul fatto che l'aumento di peso non andrà mai fuori controllo e nello stesso tempo dare importanza all'assoluta necessità medica e psicologica di riguadagnare peso.

L'intensità del trattamento iniziale, inclusa l'ospedalizzazione, è determinata dal peso del paziente, dalla rapidità della recente perdita di peso e dalla gravità delle complicanze mediche e psichiche **(Fig. 76-1)**. L'ospedalizzazione può essere presa in considerazione per quei pazienti che hanno un peso inferiore al 75% del peso ideale, anche se gli esami ematochimici rientrano nei valori normali. Problemi medici acuti, come importanti squilibri idroelettrolitici, devono essere identificati e prontamente trattati, eventualmente ricorrendo all'ospedalizzazione. Il recupero nutrizionale può essere spesso raggiunto con un'alimentazione per via orale, e la nutrizione parenterale è raramente necessaria. Ai pazienti gravemente sottopeso devono essere fornite sufficienti calorie (arrivando gradualmente a 1200-1800 kcal al giorno), inizialmente ripartite in piccoli pasti, tra cibo e integratori nutrizionali liquidi per mantenere il peso e per stabilizzare l'equilibrio idroelettrolitico. Le calorie devono essere gradualmente aumentate per permettere il recupero di 1 o 2 kg per settimana, il che richiede un apporto di 3000-4000 kcal/die.* I pasti devono essere assunti sotto controllo, se possibile da parte di personale che sappia spiegare la necessità di consumare il cibo, che conosca l'importanza dell'impegno intrapreso e che sappia rassicurare il paziente sulle possibilità di miglioramento e guarigione. Il paziente ha grandi difficoltà psicologiche a comprendere la necessità di aumentare l'apporto di calorie e di solito è necessaria l'assistenza di psichiatri o psicologi esperti nel trattamento dell'anoressia nervosa.

I pazienti meno gravi possono essere curati con un programma ambulatoriale/ospedaliero con supervisione medica e psichiatrica, in cui l'assunzione dei pasti possa essere controllata ogni giorno. Il trattamento ambulatoriale può essere utile per i pazienti con forme lievi. Il peso deve essere controllato a intervalli frequenti, accordandosi su precisi obiettivi di aumento di peso, sapendo bene che se il livello di trattamento impiegato inizialmente non è adeguato, sarà necessario un trattamento più intensivo. Per i pazienti più giovani il coinvolgimento attivo dei familiari nel trattamento è di cruciale importanza, indipendentemente dal programma terapeutico.

Il trattamento psichiatrico si focalizza su due obiettivi. Prima di tutto il paziente necessita di un forte sostegno emotivo nel periodo di recupero del peso. I pazienti razionalmente si rendono conto della necessità di recuperare il peso corporeo, ma si oppongono fortemente all'incremento dell'apporto calorico e spesso, di nascosto, gettano via il cibo che viene loro fornito. In secondo luogo il paziente deve imparare a basare la propria autostima non sul raggiungimento di un peso inappropriatamente basso, ma sullo sviluppo di relazioni personali gratificanti e sulla realizzazione di ragionevoli obiettivi di studio e di lavoro. Sebbene ciò sia spesso possibile, alcuni pazienti con anoressia nervosa sviluppano altri gravi sintomi emozionali e comportamentali come depressione, autolesionismo, comportamenti ossessivo-compulsivi e ideazione suicidaria. Questi sintomi possono richiedere interventi terapeutici supplementari, in forma di psicoterapia, prescrizioni farmacologiche od ospedalizzazione.

Particolarmente nelle fasi iniziali del trattamento, i pazienti gravemente malnutriti possono sviluppare una "sindrome da rialimentazione" caratterizzata, tra l'altro, da ipofosfatemia, ipomagnesiemia e instabilità cardiovascolare. In caso di rapida rialimentazione è stata descritta dilatazione gastrica acuta. Come in altre forme di malnutrizione possono comparire ritenzione di liquidi ed edema, ma generalmente queste condizioni non richiedono specifici trattamenti in assenza di scompenso cardiaco, epatico o renale. Occasionalmente possono essere rilevati modesti e temporanei incrementi degli enzimi epatici. Occorre somministrare complessi multivitaminici ed è importante assicurare un adeguato apporto di vitamina D (400 UI/die) e di calcio (1500 mg/die) per limitare la perdita ossea.

Nessun farmaco psicotropo è considerato utile nel trattamento dell'anoressia nervosa; gli antidepressivi triciclici sono controindicati nei casi con prolun-

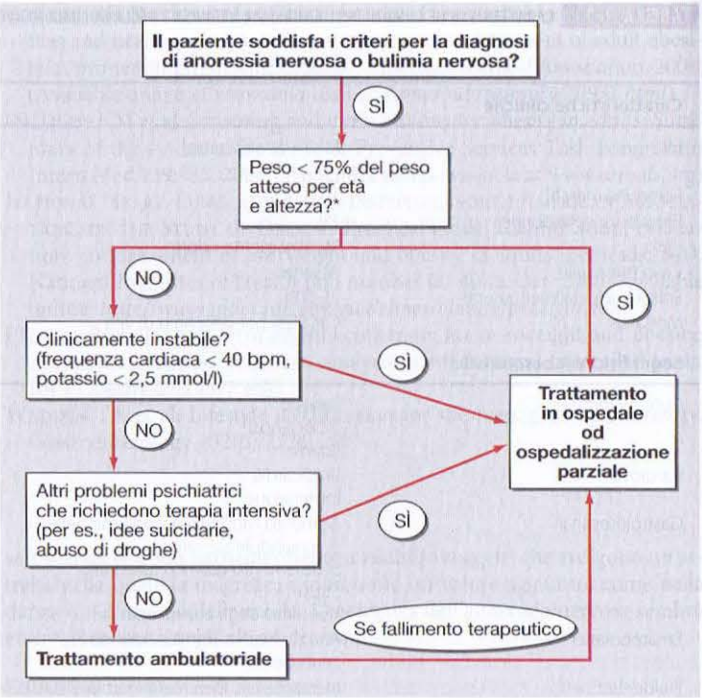


FIGURA 76-1 Algoritmo per il trattamento di base del paziente con anoressia nervosa o bulimia nervosa, basato sulle linee guida pratiche dell'American Psychiatric Association per il trattamento dei pazienti con disturbi del comportamento alimentare. * Sebbene il trattamento ambulatoriale possa essere preso in considerazione per i pazienti con anoressia nervosa che pesano più del 75% dell'atteso, il livello soglia per ricorrere a interventi più intensivi è inferiore se la perdita di peso è stata rapida e se il peso attuale è inferiore all'80% dell'atteso.

* Questo tipo di intervento viene effettuato pressoché esclusivamente negli Stati Uniti, al fine di ridurre la durata del recupero in opedale e, quindi, la spesa assicurativa. [*N.d.C.*]

gamento dell'intervallo QT_C. Le alterazioni del metabolismo del cortisolo e degli ormoni tiroidei non richiedono un trattamento specifico e vengono corrette dal recupero ponderale. Il trattamento estrogenico sembra avere un minimo impatto sulla densità ossea nei pazienti sottopeso, e il lieve beneficio derivante dal trattamento con bifosfonati è ampiamente superato dai rischi potenziali di questi farmaci nelle giovani donne.

BULIMIA NERVOSA

EPIDEMIOLOGIA

Nelle donne la bulimia ha una prevalenza dell'1-3%. Varianti di questo disturbo, come occasionali episodi di iperalimentazione compulsiva o condotte compensatorie, sono molto più frequenti e si manifestano nel 5-10% delle giovani donne. La frequenza della bulimia nervosa negli uomini è circa 1:10 rispetto a quella nelle donne. La prevalenza della bulimia nervosa è aumentata drammaticamente dagli inizi degli anni Settanta e Ottanta, ma si è stabilizzata in qualche modo negli ultimi anni.

EZIOLOGIA

Come nell'anoressia nervosa l'eziologia della bulimia nervosa è multifattoriale. I pazienti con bulimia nervosa hanno un'aumentata prevalenza di storia di obesità familiare o adolescenziale e ciò suggerisce che una predisposizione nei confronti dell'obesità può rendere più suscettibili a questo disturbo del comportamento alimentare. L'aumento marcato del numero di casi di bulimia nervosa negli ultimi 25 anni e la rarità di questa malattia nei Paesi sottosviluppati suggeriscono che i fattori culturali sono molto importanti. Alcune anomalie biologiche nei pazienti con bulimia nervosa possono perpetuare questa malattia una volta che si sia presentata. Queste comprendono anomalie della funzione serotoninergica del sistema nervoso centrale, coinvolta nella regolazione del comportamento alimentare e un'alterazione nel meccanismo di regolazione periferico della sazietà, compreso il rilascio di colecistochinina (CCK) nell'intestino tenue.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il paziente tipico con bulimia nervosa è una donna di peso normale di circa 20 anni, che riferisce episodi di iperalimentazione compulsiva seguiti da condotte eliminatorie per 5-10 volte alla settimana da 5-10 anni (Tab. 76-3). Tale disturbo del comportamento alimentare di solito si manifesta nella tarda adolescenza o nell'inizio dell'età adulta in un periodo durante il quale si segue una dieta ed è associato a depressione del tono dell'umore. La restrizione calorica autoimposta porta ad avere più fame e quindi a mangiare di più. Per contrastare l'aumento di peso, il paziente si induce il vomito, assume lassativi o diuretici o presenta altri comportamenti compensatori. Durante un episodio di iperalimentazione compulsiva il paziente con tale disturbo del comportamento alimentare tende a consumare una grande quantità di dolciumi con alto contenuto di grassi. Il comportamento compensatorio più frequente è il vomito autoindotto associato ad abuso di lassativi, ma sono state descritte varie altre tecniche, compresa quella di evitare l'iniezione di insulina da parte di pazienti diabetici. Inizialmente i pazienti possono provare un senso di soddisfazione nel poter mangiare cibi gustosi senza guadagnare peso. Comunque, con il progredire della malattia, i pazienti percepiscono una diminuzione della capacità di controllo sull'alimentazione. Tali episodi compulsivi aumentano in quantità e frequenza e sono provocati da vari fattori, come transitoria depressione, ansia, o dalla sensazione di aver mangiato troppo anche dopo un pasto normale. Nell'intervallo tra i vari episodi di iperalimentazione, i pazienti tentano di ridurre l'apporto calorico, il che fa aumentare la fame e li prepara per la successiva crisi di iperalimentazione compulsiva. Tipicamente, i pazienti con bulimia nervosa si vergognano del loro comportamento e si sforzano di tenere nascosto il disturbo alla famiglia. Come i pazienti con anoressia nervosa, i pazienti bulimici vivono con un'enfasi esagerata il peso e la loro immagine, come fondamenti della propria autostima. Molti pazienti con bulimia nervosa manifestano lievi sintomi di depressione. Alcuni pazienti presentano gravi disturbi comportamentali e del tono dell'umore, come tentativi di suicidio, promiscuità sessuale e abuso di alcol e di droghe. Sebbene inizialmente il vomito sia indotto dalla stimolazione manuale del riflesso faringeo, molti pazienti con bulimia nervosa sviluppano la capacità di indurre il vomito senza ricorrere a questa manovra. Raramente questi pazienti riferiscono l'uso abituale di sciroppi emetici. Lassativi e diuretici sono di solito assunti in grandi quantità (fino a 30 o 60 pillole di lassativi in un'unica occasione). La conseguente perdita di liquidi provoca disidratazione e una sensazione di svuotamento, ma incide poco sul bilancio calorico.

Le anomalie fisiche associate alla bulimia nervosa dipendono dai comportamenti eliminatori. Si può riscontrare un'ipertrofia non dolente delle ghiandole salivari bilateralmente (sialoadenosi). Si può notare una cicatrice o un callo sul dorso della mano dovuti al ripetuto trauma dei denti nei pazienti che si provocano manualmente il vomito. Il vomitare spesso e la continua esposizione della superficie linguale dei denti ai succhi gastrici porta a una perdita dello smalto dentale ed eventualmente alla frammentazione e all'erosione dei denti anteriori. Sorprendentemente le anomalie di laboratorio sono rare, ma l'ipokaliemia, l'ipocloremia e l'iponatriemia si possono riscontrare occasionalmente. Il vomito ripetuto può portare all'alcalosi, mentre l'abuso di lassativi può provocare una moderata acidosi metabolica. L'amilasi sierica può essere moderatamente elevata a causa dell'incremento degli isoenzimi salivari.

Gravi complicanze fisiche sono rare nella bulimia nervosa. Tuttavia, oligomenorrea e amenorrea sono più frequenti che nelle donne senza disturbi del comportamento alimentare. Le aritmie occasionalmente sono conseguenti agli squilibri idroelettrolitici. Sono state riportate rotture dell'esofago e dello stomaco che costituiscono eventi rischiosi per la vita. Alcuni pazienti che cronicamente hanno abusato di lassativi o diuretici sviluppano, quando smettono, temporanei edemi periferici presumibilmente dovuti agli alti livelli di aldosterone secondari alla deplezione persistente di liquidi ed elettroliti.

DIAGNOSI

Gli aspetti diagnostici salienti della bulimia nervosa sono i ripetuti episodi di iperalimentazione compulsiva seguiti da anomali e inappropriati comportamenti compensatori atti a evitare l'aumento di peso (Tab. 76-3). La diagnosi di bulimia nervosa richiede la franca ammissione da parte del paziente di una storia di frequenti episodi di iperalimentazione compulsiva seguiti da meccanismi impropri adottati per evitare l'aumento di peso. Molti pazienti con bulimia nervosa, che si rivolgono al medico per essere curati, sono afflitti dall'incapacità di controllare il loro comportamento alimentare, ma sono capaci di fornire informazioni dettagliate se ciò viene loro richiesto senza biasimarli e senza formulare giudizi negativi.

Come per l'anoressia nervosa, vi sono due sottotipi di bulimia nervosa, mutuamente esclusivi. I pazienti del sottotipo "*purging*" ricorrono a metodi compensatori per liberarsi direttamente di calorie e liquidi (per es., vomito autoindotto, abuso di lassativi o diuretici), mentre quelli del sottotipo "*nonpurging*" cercano di compensare gli episodi di iperalimentazione con digiuni o esercizio fisico eccessivo. I pazienti "*nonpurging*" tendono ad avere un peso più elevato e a essere meno soggetti a squilibri idroelettrolitici.

PROGNOSI

La prognosi della bulimia nervosa è più favorevole di quella dell'anoressia nervosa. Il tasso di mortalità è meno elevato e la guarigione totale avviene approssimamene nel 50% dei pazienti in circa 10 anni. Circa il 25% dei pazienti continua ad avere sintomi di bulimia nervosa per molti anni. Pochi pazienti con bulimia nervosa vanno successivamente incontro ad anoressia nervosa.

TABELLA 76-3 ASPETTI DIAGNOSTICI DELLA BULIMIA NERVOSA

Ricorrenti episodi di iperalimentazione compulsiva caratterizzati dal consumo di notevoli quantità di cibo in breve tempo, con sensazione di perdita di controllo nei confronti del cibo
Ricorrenti e inadeguati comportamenti che compensano gli episodi di iperalimentazione compulsiva come il vomito autoindotto
Coesistenza di episodi di iperalimentazione compulsiva e comportamenti compensatori almeno 3 volte alla settimana (in media) per 3 mesi
Preoccupazione eccessiva nei confronti dell'immagine corporea e del peso

Nota: se contemporaneamente vengono soddisfatti i criteri diagnostici dell'anoressia nervosa, viene posta la sola diagnosi di anoressia nervosa.

T BULIMIA NERVOSA

La bulimia nervosa può essere trattata in regime ambulatoriale (Fig. 76-1). La terapia cognitivo-comportamentale è un trattamento psicologico a breve termine (4-6 mesi), focalizzato sulla preoccupazione per l'immagine corporea e il peso, per le diete e per gli episodi di iperalimentazione e di comportamenti eliminatori che caratterizzano questo disturbo. I pazienti vengono invitati a tenere sotto controllo le circostanze, i pensieri e le emozioni associati agli episodi bulimici, a mangiare regolarmente e a mettere in discussione il loro associare il peso all'autostima. La terapia cognitivo-comportamentale può portare a una remissione dei sintomi nel 25-50% dei pazienti.

Numerosi studi in doppio cieco controllati con placebo hanno dimostrato che gli antidepressivi sono utili nel trattamento della bulimia nervosa, ma sono meno efficaci della terapia cognitivo-comportamentale. Sebbene in pratica sia stata stabilita l'efficacia di tutte le classi di antidepressivi, solo la fluoxetina, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, è stata approvata per l'utilizzo nella

bulimia nervosa dal Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti. Gli antidepressivi sono utili anche nei pazienti bulimici che non sono depressi e la dose di fluoxetina raccomandata per il trattamento della bulimia nervosa (60 mg/die) è più elevata di quella utilizzata solitamente per il trattamento della depressione. Queste osservazioni suggeriscono che differenti meccanismi possono essere alla base dell'utilità di questi farmaci nella bulimia nervosa e nella depressione.

Una piccola parte dei pazienti bulimici non risponde adeguatamente alla terapia cognitivo-comportamentale, agli antidepressivi o alle terapie combinate. Forme di trattamento più intensive, compresa l'ospedalizzazione, possono essere necessarie in tali pazienti.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders, third edition. Am J Psychiatry, 2006

CHAN JL, MANTZOROS CS: Role of leptin in energy-deprivation states: Normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. Lancet 366:74, 2005

KATZMAN DK: Medical complications in adolescents with anorexia: A review of the literature. Int J Eat Disord 37(Suppl):S52, 2005

KESKI-RAHKONEN A et al: Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. Am J Psychiatry 164(8):1259, 2007

KLEIN DA, WALSH BT: Eating disorders: Clinical features and pathophysiology. Physiol Behav 81:359, 2004

MEHLER PS: Clinical practice. Bulimia nervosa. N Engl J Med 349:875, 2003

SYSKO R, WALSH BT: A critical evaluation of the efficacy of self-help interventions for the treatment of bulimia nervosa and binge-eating disorder. Int J Eat Disord Oct 5 2007, epub ahead of print

YAGER J, ANDERSEN AE: Clinical practice. Anorexia nervosa. N Engl J Med 353:1481, 2005

PARTE 6: Oncologia ed ematologia

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO - FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA - BIBLIOTECA POLO CENTRALE

SEZIONE 1 PATOLOGIE NEOPLASTICHE

77 Approccio al paziente affetto da cancro

Dan L. Longo

L'applicazione delle moderne terapie (chirurgia, radioterapia, chemioterapia e terapia biologica) consente di guarire circa due terzi dei pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore. Ciò nonostante, i pazienti vivono la diagnosi di cancro come uno degli eventi più traumatici e radicali che abbiano mai affrontato. A prescindere dalla prognosi, la diagnosi comporta un cambiamento dell'immagine di sé e del proprio ruolo nella famiglia e sul lavoro. La prognosi di un soggetto in cui sia stata appena accertata una neoplasia pancreatica è la stessa di un paziente portatore di una stenosi aortica che manifesti i primi sintomi di insufficienza cardiaca (circa 8 mesi); il paziente cardiopatico può rimanere attivo e conservare intatta l'immagine della propria persona con una parte che funziona male, un organo malato ("un cuore scadente"). All'opposto, il paziente con neoplasia pancreatica ha una visione di sé complessivamente alterata ed è trattato diversamente dai familiari e da chiunque altro sia a conoscenza della diagnosi: è stato colpito e invaso da una malattia che può essere in ogni parte del corpo: ogni fastidio o dolore assume un significato angoscioso. Il cancro è un'eccezione alle interazioni coordinate tra cellule e organi. Le cellule di un organismo multicellulare sono programmate, di solito, a collaborare tra loro; molte malattie si sviluppano perché cellule specializzate non svolgono i loro compiti precipui: il tumore porta questo malfunzionamento un passo oltre. Non solo le cellule neoplastiche non svolgono più le loro funzioni specifiche, ma hanno anche un effetto patogeno a loro connaturato; la cellula tumorale compete con le cellule normali per sopravvivere, attraverso la mutabilità e la selezione naturale, in una rivisitazione del processo evolutivo. Una conseguenza del comportamento "traditore" della cellula tumorale è che il paziente si sente tradito dal suo stesso corpo: ha la percezione di avere una patologia a carico di tutto l'organismo e non solo di una parte di questo.

LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Negli Stati Uniti non esiste un registro nazionale dei tumori; l'incidenza della patologia tumorale è stimata sulla base dei dati raccolti dal *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), che riflettono l'incidenza e la mortalità in nove diversi siti degli Stati Uniti (rappresentando circa il 10% della popolazione americana) e dai dati relativi alla popolazione del *Bureau of the Census*. Nel 2007 sono stati diagnosticati 1,445 milioni di nuovi casi di cancro invasivo (in 766 860 uomini e 678 060 donne) e 559 650 persone (289 550 uomini e 270 100 donne) sono morte di tumore. La distribuzione percentuale di nuovi casi di cancro e di morte per tumore in base alla sede negli uomini e nelle donne è riportata nella tabella 77-1. Dal 1992, l'incidenza dei tumori sta declinando di circa il 2% ogni anno.

Il più importante fattore di rischio associato al cancro è l'età; due terzi dei casi si verificano in persone con più di 65 anni. In differenti sedi corporee l'incidenza delle neoplasie aumenta alla terza, quarta o quinta potenza in relazione all'età: è chiaro quindi che la possibilità di sviluppare un tumore è età-dipendente: tra zero e 39 anni un uomo su 72 e una donna su 51 si ammaleranno di cancro; tra 40 e 59 anni il rapporto sale a un uomo su 12 e una donna su 11, mentre tra 60 e 79 anni l'incidenza è di un uomo su 3 e di una donna su 5.

Complessivamente, gli uomini presentano un rischio del 45% di sviluppare un tumore in un dato momento nel corso della loro vita; per le donne tale rischio è invece il 37%.

Il cancro è la seconda causa principale di morte dopo le malattie cardiache. La mortalità da malattie cardiache ha subito una deflessione del 45% negli USA a partire dagli anni '90 e tale declino continua tuttora. Il cancro ha superato le patologie cardiache come prima causa di morte in persone al di sotto degli 85 anni di età (Fig. 77-1). Dopo 70 anni di ascesa, la mortalità da cancro ha cominciato a diminuire a partire dal 1997 (Fig. 77-2). Le prime cinque cause di morte per cancro per popolazione sono elencate nella tabella 77-2. In parallelo alla riduzione dell'incidenza si è registrato un prolungamento della sopravvivenza. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti di razza bianca è stata del 39% tra il 1960 e il 1963 e del 68% tra il 1996 e il 2002. I tumori, spesso, presentano un tasso di mortalità più alto negli individui di razza nera; la sopravvivenza a 5 anni è stata del 57% tra il 1996 e il 2002. L'incidenza e la mortalità variano tra i diversi gruppi etnici (Tab. 77-3). La ragione di queste differenze non è chiara.

CANCRO NEL MONDO

Nel 2002 11 milioni di nuovi casi di tumore e 7 milioni di morti per tumore sono stati riscontrati in tutto il mondo. Secondo un'analisi di distribuzione per regioni nel mondo, il 45% dei casi ha interessato l'Asia, il 26% l'Europa, Il 14,5% il Nordamerica, il 7,1% America centrale e meridionale, il 6% l'Africa e l'1% l'Australia e la Nuova Zelanda (Fig. 77-3). Il cancro del polmone è il più comune e anche la maggiore causa di morte per tumore. La sua incidenza è molto variabile, poiché colpisce solo 2 donne africane su 100 000 e 61 uomini nordamericani su 100 000. Il carcinoma della mammella è al secondo posto nel mondo; tuttavia, si inserisce al quinto posto come causa di decesso dopo il cancro del polmone,

TABELLA 77-1 DISTRIBUZIONE DELL'INCIDENZA E DELLA MORTALITÀ PER CANCRO NEL 2007

Maschi			Femmine		
Sedi di cancro	**%**	**Numero**	**Sedi di cancro**	**%**	**Numero**
Incidenza di cancro					
Prostata	29	218 890	Mammella	26	178 480
Polmone	15	114 760	Polmone	15	98 620
Colon-retto	10	79 130	Colon-retto	11	74 630
Vescica	7	50 040	Endometrio	6	39 080
Linfoma	4	34 200	Linfoma	4	28 990
Melanoma	4	33 910	Melanoma	4	26 030
Rene	4	31 590	Tiroide	4	25 480
Leucemia	3	24 800	Ovaio	3	22 430
Cavità orale	3	24 180	Rene	3	19 600
Pancreas	2	18 830	Leucemia	3	19 440
Altri organi	18	136 530	Altri organi	21	145 280
Tutte le sedi	100	776 860	Tutti le sedi	100	678 060
Morti per cancro					
Polmone	31	89 510	Polmone	26	70 880
Prostata	9	27 050	Mammella	15	40 460
Colon-retto	9	26 000	Colon-retto	10	26 180
Pancreas	6	16 840	Pancreas	6	16 530
Leucemia	4	12 320	Ovaio	6	15 280
Fegato	4	11 280	Leucemia	4	9470
Esofago	4	10 900	Linfoma	3	9060
Vescica	3	9630	Endometrio	3	7400
Linfoma	3	9600	Sistema nervoso centrale	2	5590
Rene	3	8080	Fegato	2	5500
Altri organi	24	68 340	Altri organi	23	63 750
Tutte le sedi	100	289 550	Tutte le sedi	100	270 100

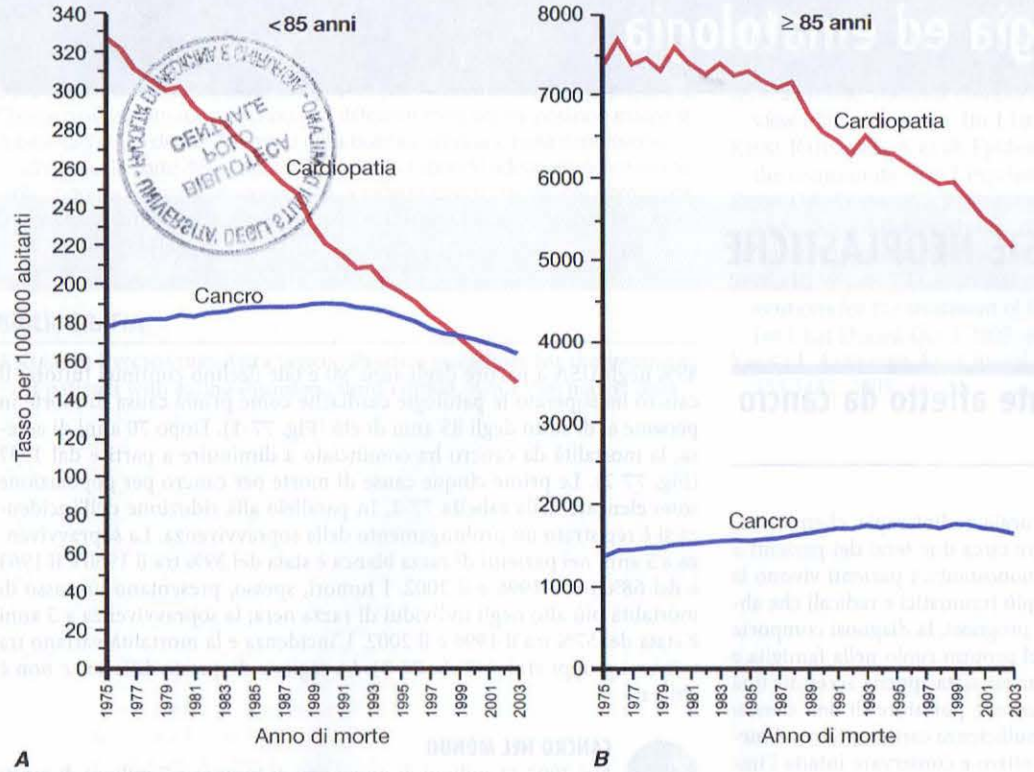


FIGURA 77-1 Mortalità per patologie cardiache e tumorali in persone più giovani e più anziane di 85 anni. ***A.*** In persone più giovani di 85 anni il cancro ha superato le patologie cardiache e mostra il tasso più alto di decessi. ***B.*** In persone più anziane di 85 anni la patologia cardiaca è di gran lunga la causa maggiore di morte.

dello stomaco, del fegato e del colon-retto. Tra le otto forme più comuni di cancro, i tumori al polmone (2 volte), alla mammella (3 volte), alla prostata (2,5 volte) e al colon-retto (3 volte) sono più comuni nei Paesi sviluppati rispetto a quelli meno sviluppati. D'altra parte, i tumori al fegato (2 volte), alla cervice (2 volte) e all'esofago (da 2 a 3 volte) sono più comuni nei Paesi meno sviluppati. L'incidenza di cancro allo stomaco è simile sia nei Paesi sviluppati sia in quelli non sviluppati, ma è più comune in Asia rispetto al Nordamerica o all'Africa. I tumori più comuni in Africa sono quelli della cervice, della mammella e del fegato. Si è stimato che ben nove fattori di rischio modificabili siano responsabili di più di un terzo dei tumori nel mondo. Questi includono, il fumo, l'assunzione di alcolici, l'obesità, l'inattività fisica, il basso consumo di frutta e verdura, la promiscuità sessuale, l'inquinamento dell'aria, i fumi abitativi da combustibili domestici e le iniezioni contaminate.

GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA CANCRO

Informazioni importanti sono ricavate dall'anamnesi e dall'esame obiettivo di routine. La durata della sintomatologia può far sospettare l'esistenza di una malattia perdurante da tempo; l'anamnesi patologica remota può svelare al medico l'esistenza di patologie di base che possono influenzare la scelta di un trattamento o spiegarne i particolari effetti collaterali. L'anamnesi sociale può mettere in luce l'esposizione occupazionale a carcinogeni o abitudini, come il fumo o il consumo di alcol, in grado di influenzare l'andamento della malattia e il suo trattamento. L'anamnesi familiare può suggerire una predispozione familiare ai tumori e la necessità di iniziare un programma di sorveglianza o altri interventi preventivi sui familiari sani. La valutazione globale del paziente può mettere in luce sintomi precoci di disseminazione metastatica o di sindromi paraneoplastiche.

DIAGNOSI

La diagnosi di certezza di una neoplasia richiede una biopsia tissutale invasiva e non dovrebbe essere mai posta senza avere ottenuto un campione adeguato di tessuto; gli esami non invasivi non sono sufficienti a definire un processo patologico come una neoplasia. Sebbene in certe condizioni cliniche, peraltro rare, come i noduli tiroidei, l'aspirazione con ago sottile sia una procedura diagnostica accettabile, in generale la diagnosi richiede l'asportazione di un frammento di tessuto sufficiente a permettere una valutazione attenta delle caratteristiche istologiche, del grado e dell'invasività del tumore, rendendo possibile l'ottenimento di ulteriori informazioni a livello molecolare, come l'espressione di marcatori di superficie cellulare, di particolari proteine cellulari tipiche di alcuni stipiti neoplastici o la presenza di marcatori molecolari come t(8;14), un tipo di traslocazione caratteristico del linfoma di Burkitt. Un numero crescente di dati indica come l'espressione di alcuni geni influenzi la prognosi e la risposta alla terapia (Capp. 79 e 80).

In alcuni casi il paziente si presenterà con un processo patologico metastatico diagnosticato come tumore maligno alla biopsia senza indizi che orientino verso una sede primitiva di neoplasia. Tutti gli sforzi dovrebbero essere compiuti per individuare la primitività del processo considerando l'età, il sesso, le sedi coinvolte, l'istologia e i marcatori tumorali e l'anamnesi personale e professionale del paziente. Particolare attenzione dovrebbe essere posta nell'individuare i casi per i quali esiste un trattamento efficace (Cap. 95).

Una volta posta la diagnosi di neoplasia maligna, il trattamento del paziente è meglio effettuato nell'ambito di un gruppo collaborativo multidisciplinare, comprendente il medico di base, l'oncologo medico, l'oncologo chirurgo, l'oncologo radioterapista, l'infermiere specializzato nell'assistenza ai malati neoplastici, il farmacista, gli assistenti sociali, gli specialisti di medicina riabilitativa e numerosi altri consulenti che lavorino in contatto stretto tra loro e con il paziente e la sua famiglia.

DEFINIZIONE DELL'ESTENSIONE DELLA MALATTIA E DELLA PROGNOSI

Priorità assoluta nella valutazione del paziente, dopo avere posto e comunicato al paziente la diagnosi di neoplasia maligna, è la determinazione dell'estensione della malattia. La guaribilità di un tumore è di solito inversamente proporzionale alla sua massa. Idealmente, una neoplasia dovrebbe essere diagnosticata prima che si sviluppino sintomi o nel corso di esami di *screening* (Cap. 78): in tal caso una percentuale molto alta di pazienti può essere guarita. Molti pazienti, tuttavia, si presentano già con sintomi dovuti al tumore, causati sia dall'effetto di lesione occupante spazio della neoplasia sia da alterazioni dovute alla produzione di citochine od ormoni da parte delle cellule neoplastiche.

Nella maggior parte delle neoplasie l'estensione della malattia è valutata attraverso una serie di esami invasivi e non invasivi: questo procedimento è definito *stadiazione.* Si distinguono due tipi di stadiazione: la *stadiazione clinica* è basata sull'esame obiettivo, sugli esami radiografici e scintigrafici, sulla tomografia computerizzata (TC) e su altre tecniche di diagnosi per immagine; la *stadiazione anatomopatologica* considera le informazioni ottenute attraverso gli interventi chirurgici, che possono comprendere la palpazione intraoperatoria, la resezione dei linfonodi regionali e/o dei tessuti in prossimità della neoplasia e l'ispezione e le biopsie di organi comunemente coinvolti nella disseminazione della malattia. La stadiazione anatomopatologica comprende l'esame istologico di tutti i tessuti asportati durante gli interventi chirurgici, che vanno dalle semplici biopsie linfonodali a procedure molto più complesse come la toracotomia, la mediastinoscopia o la laparotomia. La stadiazione chirurgica può essere un momento a sé stante oppure avvenire durante l'intervento di resezione radicale di un tumore primitivo.

La conoscenza della predilezione di particolari tumori a interessare organi e tessuti viciniori o a distanza è di notevole ausilio nell'indirizzare il processo stadiativo.

Le informazioni ricavate dalla stadiazione vengono utilizzate per definire se la malattia interessa un solo organo, coinvolge zone regionali ma non a distanza, oppure ha metastatizzato in sedi a distanza. Il sistema di stadiazione più utilizzato è il TNM (*tumor, nodes, metastasis*: tumore, linfonodi, metastasi) proposto dalla *International Union Against Cancer* e dall'*American Joint Commitee on Cancer* (AJCC). La classificazione TNM è basata sulle caratteristiche anatomiche della neoplasia e divide i tumori sul-

la base della dimensione della lesione primitiva (T1-4, dove i numeri più alti indicano dimensioni maggiori), della presenza di coinvolgimento linfonodale (di solito N0 e N1 per l'assenza o la presenza, rispettivamente, di stazioni linfonodali interessate da malattia, anche se per certe neoplasie esistono sistemi più elaborati di stadiazione) e della presenza di metastasi (M0 e M1 per l'assenza o la presenza, rispettivamente, di metastasi). Le varie combinazioni dei valori di T, N e M (e talvolta anche il grado istologico, G) sono quindi raggruppate in stadi, solitamente indicati con i numeri romani da I a IV; all'aumentare dello stadio aumenta la massa tumorale e diminuisce la guaribilità. Per alcuni tumori sono in uso altri sistemi di stadiazione anatomica, per esempio la classificazione di Dukes per il cancro colorettale, la classificazione dell'*International Federation of Gynecologists and Obstetricians* (FIGO) per le neoplasie ginecologiche e la classificazione di Ann Arbor per il linfoma di Hodgkin.*

Alcune neoplasie non possono essere stadiate sulla base di considerazioni anatomiche: i tumori che originano dal sistema emopoietico, come le leucemie, il mieloma e i linfomi, sono spesso già disseminati in fase di presentazione e non si diffondono come i tumori solidi. Per questo genere di neoplasie sono stati identificati altri fattori prognostici (Capp. 104-106).

Oltre alla massa tumorale, un secondo importante fattore che condiziona la risposta al trattamento è la riserva fisiologica del paziente. È probabile che pazienti allettati prima di sviluppare una neoplasia vadano incontro a un'evoluzione peggiore in relazione allo stadio rispetto ai pazienti pienamente attivi. La riserva fisiologica determina quanto il paziente sarà in grado di sopportare lo stress fisiologico imposto dal tumore e dalla terapia specifica. Questo complesso di fattori è difficile da quantificare. Si ricorre, pertanto, a indicatori "surrogati" come l'età e lo stato di validità ("performance status") di Karnofsky (Tab. 77-4). I pazienti in età avanzata e con un punteggio di Karnofsky ≤70 hanno una prognosi sfavorevole, a meno che il basso punteggio non sia una conseguenza reversibile del tumore.

In misura sempre maggiore, le caratteristiche biologiche del tumore vengono messe in relazione con la prognosi. L'espressione di particolari oncogeni, di geni che conferiscono resistenza ai farmaci o che regolano l'apoptosi e i processi di metastasi si è dimostrata in grado di influenzare la risposta alla terapia e la prognosi. La presenza di peculiari anormalità citogenetiche può influenzare la sopravvivenza. I tumori con indice di crescita elevato, quantificato studiando l'espressione di marcatori di proliferazione come l'antigene nucleare della cellula proliferante (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA), si comportano in maniera più aggressiva rispetto alle neoplasie con indice di crescita minore. Le informazioni ottenute studiando le caratteristiche intrinseche del tumore saranno quindi sempre più utilizzate al momento di stabilire la terapia. I geni ospiti coinvolti nel metabolismo dei farmaci possono influenzare la sicurezza e l'efficacia di alcuni trattamenti.

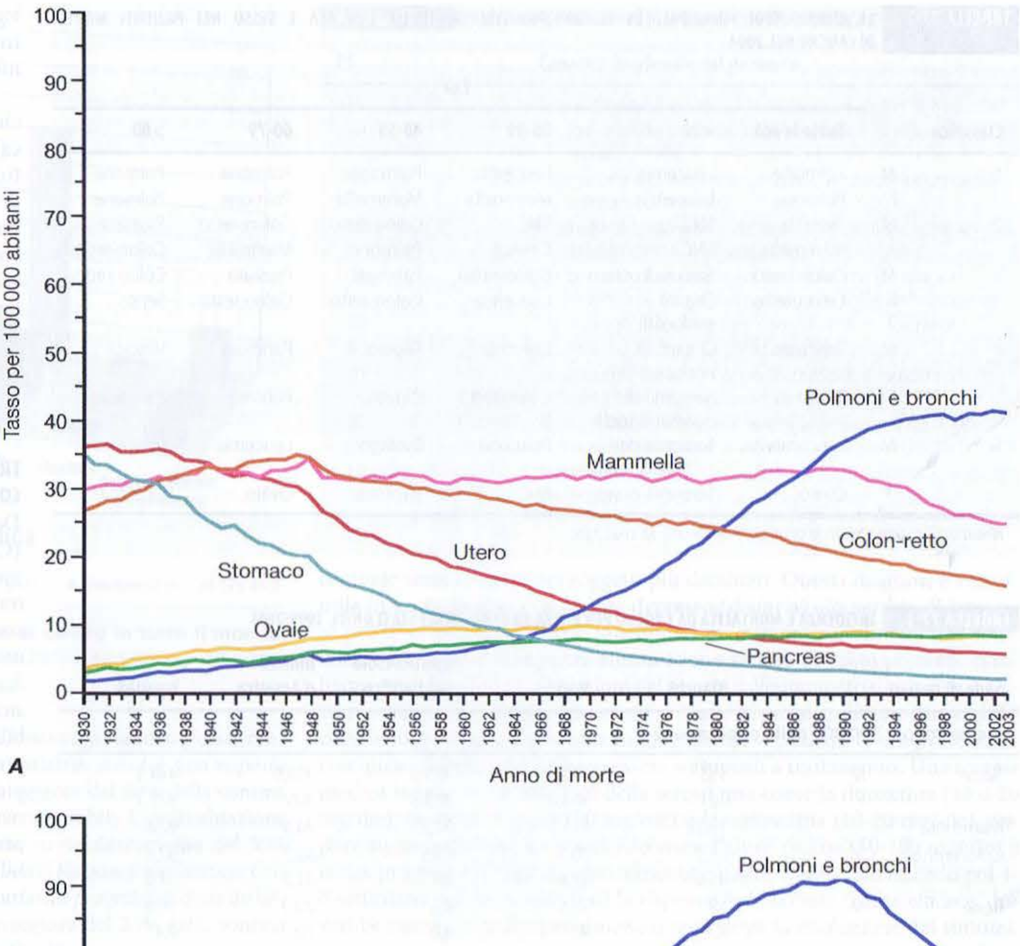


FIGURA 77-2 Andamento della mortalità da cancro negli USA nel periodo 1930-2003 per sede. (*A*) Femmine. (*B*) Maschi. Tassi per 100 000 abitanti corretti per età e rapportati alla popolazione standard nel 2000. (*Da:* Jemal et al.)

FORMULAZIONE DEL PROGRAMMA TERAPEUTICO

È possibile stabilire se l'approccio terapeutico sarà radicale oppure palliativo utilizzando i dati relativi all'estensione della malattia e alla prognosi e tenendo conto della volontà del paziente. La cooperazione tra i vari specialisti coinvolti nella cura dei tumori è della massima importanza nello stabilire il programma terapeutico. Per alcune neoplasie la che-

* L'*AJCC Manual for Staging Cancer*, 5ª ed., può essere richiesto a AJCC, 55 East Erie Street, Chicago, IL, 60611.

TABELLA 77-2 LE CINQUE SEDI PRINCIPALI DI TUMORI PRIMITIVI SUDDIVISE PER ETÀ E SESSO NEI PAZIENTI MORTI DI CANCRO NEL 2004

Classifica		Età: Tutte le età	<20	20-39	40-59	60-79	>80
1	M	Polmone	Leucemia	Leucemia	Polmone	Polmone	Polmone
	F	Polmone	Leucemia	Mammella	Mammella	Polmone	Polmone
2	M	Prostata	SNC	SNC	Colon-retto	Colon-retto	Prostata
	F	Mammella	SNC	Cervice	Polmone	Mammella	Colon-retto
3	M	Colon-retto	Sarcoma osseo	Colon-retto	Pancreas	Prostata	Colon-retto
	F	Colon-retto	Organi endocrini	Leucemia	Colon-retto	Colon-retto	Seno
4	M	Pancreas	Organi endocrini	Linfoma	Fegato	Pancreas	Vescica
	F	Pancreas	Sarcoma dei tessuti molli	Colon-retto	Ovaio	Pancreas	Pancreas
5	M	Leucemia	Sarcoma dei tessuti molli	Polmone	Esofago	Leucemia	Pancreas
	F	Ovaio	Sarcoma osseo	SNC	Pancreas	Ovaio	Linfoma

Nota: SNC, sistema nervoso centrale; F, femmina; M, maschio.

TABELLA 77-3 INCIDENZA E MORTALITÀ DA CANCRO PER RAZZA ED ETNIA NEGLI STATI UNITI, 1999-2003

Sede di cancro		Bianchi	Neri	Asiatici/Isole del Pacifico	Indiani d'America	Ispanici
Incidenza per 100 000 nella popolazione						
Tutte	M	555	639,8	385,5	359,9	444,1
	F	421,1	383,8	303,3	305	327,2
Mammella		130,8	111,5	91,2	74,4	92,6
Colon-retto	M	63,7	70,2	52,6	52,7	52,4
	F	45,9	53,5	38	41,9	37,3
Rene	M	18	18,5	9,8	20,9	16,9
	F	9,3	9,5	4,9	10	9,4
Fegato	M	7,2	11,1	22,1	14,5	14,8
	F	2,7	3,6	8,3	6,5	5,8
Polmone	M	88,8	110,6	56,6	55,5	52,7
	F	56,2	50,3	28,7	33,8	26,7
Prostata		156	243	104	70,7	141,1
Morti per 100 000 abitanti						
Tutte	M	239,2	331	144,9	153,4	166,4
	F	163,4	192,4	98,8	111,6	108,8
Mammella		25,4	34,4	12,6	13,8	16,3
Colon-retto	M	23,7	33,6	15,3	15,9	17,5
	F	16,4	23,7	10,5	11,1	11,4
Rene	M	6,2	6,1	2,6	6,8	5,5
	F	2,8	2,8	1,2	3,3	2,4
Fegato	M	6,3	9,6	15,5	7,8	10,7
	F	2,8	3,8	6,7	4	5
Polmone	M	73,8	98,4	38,8	42,9	37,2
	F	42	39,8	18,8	27	14,7
Prostata		26,7	65,1	11,8	18	22,1

Nota: F, femmina; M, maschio.

mioterapia, da sola o in associazione con la radioterapia, prima dell'intervento chirurgico radicale (la cosiddetta "terapia neoadiuvante") può migliorare la risposta, come sembra verificarsi nel carcinoma della mammella in stadio avanzato e nelle neoplasie della testa e del collo. Quando è necessario un approccio terapeutico combinato, il coordinamento tra oncologo medico, oncologo radioterapista e chirurgo è cruciale per ottenere risultati ottimali. A volte la chemio- e la radioterapia devono essere somministrate in serie, altre volte in parallelo; gli interventi chirurgici possono precedere o seguire altri approcci terapeutici. L'aspetto più importante nella programmazione di un programma terapeutico consiste nel seguire con meticolosità un protocollo convenzionale oppure inserire il paziente in uno studio clinico in corso che valuti l'efficacia di nuovi trattamenti. Modificazioni *ad hoc* di protocolli consolidati spesso compromettono i risultati terapeutici.

In passato la scelta delle opzioni terapeutiche era condizionata dalla cultura locale sia a livello universitario sia nella medicina di base. Attualmente è invece possibile, con l'ausilio di un personal computer, attraverso il collegamento a Internet,* accedere ai protocolli di trattamento convenzionale e a tutti gli studi clinici di ricerca approvati in Nordamerica.

Un medico capace ha molto da offrire anche ai pazienti per i quali un trattamento radicale non è un'opzione praticabile. Spesso sentimenti di colpa e frustrazione per l'incapacità di guarire il paziente, uniti ai pressanti impegni di lavoro, limitano notevolmente il tempo che il medico passa con il paziente sottoposto esclusivamente a terapie palliative: bisogna evitare questi comportamenti. Oltre ai farmaci somministrati per alleviare i sintomi (vedi oltre), è importante il conforto recato al paziente tenendogli la mano, svolgendo visite regolari e passando un po' di tempo a parlare con lui.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA E DELLE SUE COMPLICANZE

Data la tossicità delle terapie antitumorali (Cap. 81), la gestione del paziente significa attenzione alle complicanze della malattia e del trattamento oltre che ai problemi psicosociali correlati al tumore. A breve termine, durante un ciclo di terapia radicale intensiva lo stato funzionale del paziente può peggiorare; la tossicità indotta dal trattamento è meno accettabile se questo è puramente a scopo palliativo. I più comuni effetti collaterali della chemioterapia sono la nausea e il vomito (vedi oltre), la neutropenia febbrile (Cap. 82) e la mielosoppressione (Cap. 81); attualmente sono disponibili strumenti terapeutici che riducono fortemente gli effetti tossici acuti.

Tutti i nuovi sintomi che insorgono durante un ciclo di trattamento devono essere sempre considerati reversibili fino a prova contraria. L'attribuire in maniera fatalistica l'anoressia, la perdita di peso e l'ittero a una recidiva o a una progressione della neoplasia potrebbe causare la morte del paziente per una semplice, trattabile, colecistite; un'ostruzione intestinale, piuttosto che al tumore, potrebbe essere dovuta ad aderenze rimovibili. Le infezioni sistemiche, a volte sostenute da patogeni poco comuni, potrebbero essere una conseguenza dell'immunodepressione associata alla terapia antineoplastica. Alcuni farmaci per curare il cancro o le sue complicanze (per es., la nausea) sono in grado di produrre sintomi a livello del sistema nervoso centrale simili a quelli della malattia metastatica o di certe sindromi paraneoplastiche (secrezione inappropriata di ormone antidiuretico). Bisogna fare ogni sforzo per giungere a una diagnosi di certezza, anche attraverso ripetute biopsie.

Nella cura dei tumori un momento critico è la valutazione della risposta alla terapia. Oltre a un esame obiettivo scrupoloso, in cui tutti i siti di malattia vengano misurati e i valori riscontrati registrati nella cartella clinica in ordine cronologico, la valutazione della risposta di solito richiede periodici controlli attraverso esami di diagnostica per immagini i cui risultati erano anormali al momento della stadiazione. Se i reperti di questi esami si normalizzano, bisogna ripetere la biopsia dei tessuti precedentemente coinvolti per documentare una completa risposta in base a criteri anatomopatologici; le biopsie non sono usualmente richieste se la malattia residua è macroscopica-

* Il *National Cancer Institute* gestisce un database chiamato PDQ (*Physician Data Query*) che è accessibile attraverso Internet sotto il nome di *CancerNet* al sito wwwicic.nci.nih.gov/health.htm. Informazioni possono essere ottenute anche via fax utilizzando *CancerFax* al numero 301-402-5874. Informazioni ai pazienti sono anche fornite dal *National Cancer Institute* in almeno tre modi: attraverso Internet via *CancerNet* al sito www.icic.nci.nih.gov/patient.htm, attraverso il numero di fax fornito sopra o telefonando al numero 1-800-4-CANCER. Il controllo di qualità delle informazioni fornite è rigoroso.

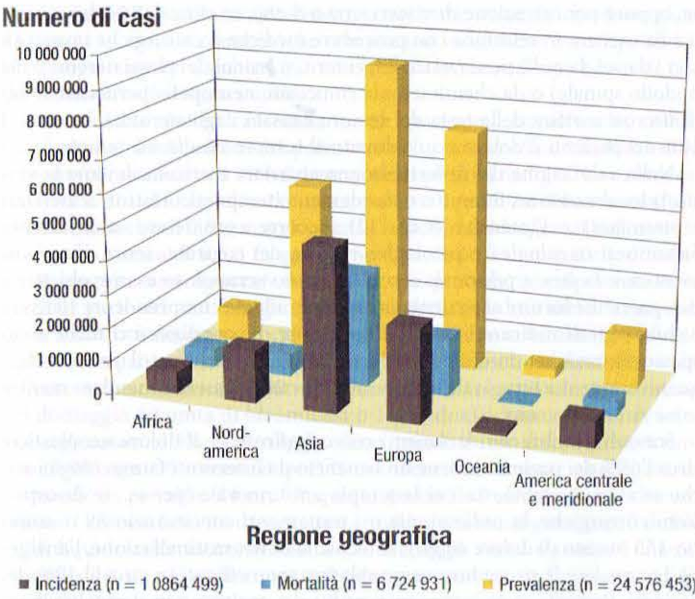


FIGURA 77-3 Incidenza annuale complessiva di cancro in tutto il mondo, mortalità e prevalenza a 5 anni per il periodo 1993-2001. (*Da:* Kamangar et al.)

mente visibile. Una *risposta completa* viene definita come la scomparsa completa delle lesioni, dei sintomi e dei segni di malattia, mentre una *risposta parziale* viene definita come una riduzione maggiore del 50% della somma dei diametri perpendicolari di tutte le lesioni misurabili. L'individuazione della risposta parziale può essere basata anche su un decremento del 30% della somma dei diametri più lunghi delle lesioni (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST). Si parla di *malattia progressiva* quando sono visibili nuove lesioni o un incremento maggiore del 25% della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di tutte le lesioni misurabili (o un incremento del 20% della somma dei diametri maggiori secondo il RECIST). La *malattia* è *stabile* se il tumore diminuisce o cresce senza però soddisfare i criteri precedentemente esposti. Alcune sedi di coinvolgimento (per es., l'osso) o particolari quadri patologici (come la linfangite polmonare o gli infiltrati polmonari diffusi) sono considerati non misurabili. Nessuna risposta può essere considerata completa senza un referto bioptico che documenti la scomparsa delle lesioni, ma in presenza di risposte parziali potrebbe non essere necessario procedere all'esame bioptico se non nel caso in cui una chiara, oggettiva (anche se non misurabile) progressione di malattia risulti avvenuta.

I marcatori tumorali possono essere utili nella gestione di pazienti affetti da particolari tipi di neoplasie, anche se valutare con certezza la risposta alla terapia esclusivamente con tali mezzi può essere difficile. In ogni caso, alcuni tumori producono o stimolano la produzione di marcatori che possono essere misurati nel siero e nelle urine e in alcuni pazienti l'aumento e la diminuzione di tali marcatori sono spesso associati, rispettivamente, all'incremento o al decremento della massa tumorale. Nella tabella 77-5 sono elencati alcuni marcatori utilizzati clinicamente. I marcatori non sono abbastanza specifici da permettere la diagnosi di una neoplasia maligna, ma una volta che un tumore sia stato diagnosticato e sia stato dimostrato che è associato a valori elevati di un determinato marcatore, questo può essere utilizzato per monitorare la risposta alla terapia.

Nella gestione del paziente il riconoscimento e la terapia della depressione sono una componente importante: nei pazienti neoplastici l'incidenza di depressione è del 25% e tale percentuale sembra salire nei soggetti più debilitati. Questa diagnosi è verosimile in un individuo con umore depresso (disforia) e/o perdita di interesse per le situazioni piacevoli (anedonia) perdurante per almeno due settimane. Tre o più dei seguenti sintomi sono inoltre di solito presenti: cambiamenti dell'appetito, alterazioni del sonno, rallentamento o agitazione psicomotoria, affaticamento, senso di colpa o mancanza di autostima, difficoltà a concentrarsi e presenza di idee suicide. I pazienti che si presentano con questi sintomi dovrebbero essere sottoposti a trattamento. Una terapia medica basata su un inibitore della serotonina come la fluoxetina (10 o 20 mg/die), la sertralina (50-150 mg/die) o la paroxetina (10-20 mg/die), oppure su un antidepressivo triciclico come l'amitriptilina (50-100 mg/die) o la desipramina (75-150 mg/die), dovrebbe essere tentata, attendendo poi 4-6 settimane perché si manifesti la risposta; se la terapia risulta efficace, dovrebbe essere protratta per almeno 6 mesi dopo la risoluzione dei sintomi.

TABELLA 77-4 INDICE DI PERFORMANCE DI KARNOFSKY (*PERFORMANCE STATUS*, PS)

PS	Capacità funzionale del paziente
100	Normale; non lamenta sintomi; nessun segno di malattia
90	Svolge una vita normale; segni o sintomi di malattia minori
80	Svolge una vita normale con qualche sforzo; alcuni segni o sintomi di malattia
70	In grado di badare a se stesso; incapace di svolgere le attività normali o di svolgere un lavoro attivo
60	Ha bisogno di assistenza occasionale, ma è capace di badare a se stesso per la maggior parte delle esigenze
50	Ha bisogno di assistenza e controlli medici frequenti
40	Disabile; ha bisogno di assistenza specializzata
30	Gravemente disabile; l'ospedalizzazione è indicata a meno che il decesso non sia imminente
20	Molto malato; necessaria l'ospedalizzazione e un supporto terapeutico attivo
10	Malato terminale
0	Deceduto

TABELLA 77-5 MARCATORI TUMORALI

Marcatori tumorali	Neoplasie	Condizioni non neoplastiche
Ormoni		
Gonadotropina corionica umana	Malattia gestazionale trofoblastica, carcinoma a cellule germinali delle gonadi	Gravidanza
Calcitonina	Carcinoma midollare della tiroide	
Catecolamine	Feocromocitoma	
Antigeni oncofetali		
α-fetoproteina	Carcinoma epatocellulare, carcinoma a cellule germinali delle gonadi	Cirrosi, epatite
Antigene carcinoembrionale	Adenocarcinomi del colon, del pancreas, del polmone, della mammella e dell'ovaio	Pancreatite, epatite, malattia infiammatoria intestinale, fumo di sigaretta
Enzimi		
Fosfatasi acida prostatica	Carcinoma della prostata	Prostatite, ipertrofia prostatica
Enolasi neurone-specifica	Carcinoma a piccole cellule del polmone, neuroblastoma, tumori neuroendocrini	
Lattico deidrogenasi	Linfoma, sarcoma di Ewing	Epatite, anemia emolitica, molte altre condizioni
Proteine associate ai tumori		
Antigene prostatico specifico (PSA)	Carcinoma della prostata	Prostatite, ipertrofia prostatica
Immunoglobuline monoclonali	Mieloma	Infezioni, MGUS[a]
CA-125	Tumore ovarico, alcuni linfomi	Mestruazioni, peritonite, gravidanza
CA 19-9	Carcinomi del colon, del pancreas e della mammella	Pancreatite, colite ulcerosa
CD 30	Linfoma di Hodgkin, linfoma a grandi cellule anaplastiche	–
CD 25	Leucemia a cellule capellute, leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto	–

[a] MGUS, gammopatia monoclonale di incerto significato.

Se non si ottiene una buona risposta usando i farmaci indicati, si possono utilizzare antidepressivi di altre classi. In aggiunta ai farmaci potrebbero essere di beneficio interventi psicosociali come la partecipazione a gruppi di supporto, la psicoterapia e la terapia per immagini guidata.

Molti pazienti, spesso bene informati e in stadi precoci di malattia, decidono di seguire approcci terapeutici non convenzionali o non provati quando appare loro chiaro che la medicina convenzionale non è in grado di essere curativa. Tali terapie, che hanno spesso basi aneddotiche e non avvalorate, non solo possono rivelarsi inutili per il paziente, ma addirittura dannose. I medici dovrebbero fare ogni sforzo per mantenere un dialogo aperto con i pazienti senza emettere giudizi, in modo tale che essi siano più invogliati a discutere gli schemi terapeutici che stanno effettivamente seguendo. La comparsa di una tossicità imprevista potrebbe indicare che è stata iniziata una terapia aggiuntiva.*

FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE E COMPLICANZE TARDIVE

Al termine della terapia le sedi che al suo inizio erano interessate dalla neoplasia devono essere riesaminate, di solito mediante radiografie e altre metodiche di diagnostica per immagini, e qualsiasi anormalità residua deve essere sottoposta a biopsia. Se vi sono ancora segni di malattia, il gruppo multidisciplinare che si è occupato del paziente deve affrontare una terapia di salvataggio; se il paziente è guarito grazie al trattamento intrapreso, deve essere seguito nel tempo con regolarità per accertare la comparsa di eventuali recidive di malattia. Non esistono linee guida relative a un *follow-up* ottimale; per molti anni la pratica di routine è stata quella di seguire il paziente mensilmente per 6-12 mesi, quindi ogni due mesi nell'anno successivo, ogni 3, 4 e 6 mesi, rispettivamente, nei tre anni seguenti e quindi con cadenza annuale. In occasione di ogni visita una batteria di esami di laboratorio, radiografici e di diagnostica per immagini era eseguita nella convinzione che fosse preferibile individuare una recidiva prima che essa divenisse sintomatica. Dove le procedure di *follow-up* sono state riviste criticamente, comunque, questo assunto si è dimostrato non vero. Studi sul carcinoma della mammella, sul melanoma, sui carcinomi del polmone e del colon e sui linfomi non sono riusciti a dimostrare che le recidive asintomatiche siano più curabili mediante una terapia di salvataggio rispetto a quelle sintomatiche. Anche alla luce degli enormi costi che hanno tutti questi test diagnostici e visto il loro mancato impatto sul miglioramento della sopravvivenza, sono emerse nuove linee guida che prevedono controlli meno frequenti, duranti i quali la raccolta dell'anamnesi e l'esame obiettivo rappresentano le indagini principali.

Con il passare del tempo la probabilità di una recidiva del tumore primitivo diminuisce: per molti tipi di neoplasia la sopravvivenza a 5 anni senza recidive significa la guarigione. Vi sono, in ogni caso, importanti problemi che riguardano i pazienti sottoposti a trattamento per neoplasia che devono essere considerati **(Cap. e13)**. Alcuni rappresentano una conseguenza della malattia, mentre altri sono correlati al trattamento. La comprensione di questi problemi legati alla malattia e al trattamento può favorire il loro riconoscimento e la loro gestione.

Malgrado queste preoccupazioni, la maggioranza dei pazienti guariti torna a svolgere una vita normale.

TERAPIE DI SUPPORTO

Il successo della terapia dei tumori dipende in grandissima misura dall'efficacia delle terapie di supporto. L'incapacità di controllare i sintomi della neoplasia e del trattamento può far sì che il paziente abbandoni un trattamento potenzialmente guaritivo. Di uguale importanza è il fatto che le cure di supporto sono il fattore più importante per la qualità della vita: anche quando la durata della vita non può essere prolungata ulteriormente, il medico deve fare ogni sforzo per preservarne la qualità. In molti studi clinici la misura della qualità della vita è divenuto uno dei più comuni parametri analizzati e, inoltre, la terapia palliativa è risultata avere un buon rapporto costi/benefici se adeguatamente strutturata. Un giusto credo dell'oncologia potrebbe essere guarire talora, prolungare la sopravvivenza spesso, migliorare la qualità sempre.

Dolore I pazienti affetti da neoplasie sono afflitti da dolore in proporzione variabile: il 25-50% presenta questo sintomo alla diagnosi, il 33% lamenta dolore in associazione alla terapia, mentre il 75% prova dolore con il progredire della malattia. Il dolore riconosce differenti origini: nel 70% dei pazienti è causato dal tumore (per invasione dell'osso, dei nervi o delle mucose, oppure per ostruzione di visceri cavi o dotti), in circa il 20% dei soggetti è da mettere in relazione con procedure mediche o chirurgiche invasive e con i danni da radiazioni (mucositi, enteriti o lesioni dei plessi nervosi o del midollo spinale) o da chemioterapia (mucositi, neuropatia periferica, flebiti, necrosi asettica della testa del femore causata dagli steroidi). In circa il 10% dei pazienti il dolore non è dovuto al tumore né alla sua terapia.

Nella valutazione del dolore bisogna accertare meticolosamente la storia, la localizzazione, il carattere, l'andamento temporale, i fattori scatenanti e attenuanti e l'intensità (Cap. 12); occorre considerare attentamente l'anamnesi oncologica e patologica remota del paziente, senza altresì dimenticare la storia personale e sociale e uno scrupoloso esame obiettivo. Bisognerebbe fornire al paziente una scala graduata comprendente 10 livelli e chiedergli di indicare l'intensità del dolore. Le condizioni cliniche sono spesso dinamiche; da ciò deriva la necessità di rivalutare il paziente frequentemente. La terapia del dolore non dovrebbe essere rimandata mentre se ne ricerca la causa.

Sono disponibili vari strumenti con cui affrontare il dolore neoplastico: circa l'85% dei pazienti ottiene un beneficio da interventi farmacologici anche se altre modalità, tra cui la terapia antitumorale (per es., le disostruzioni chirurgiche, la radioterapia o i trattamenti con stronzio-89 o samario-153 in caso di dolore osseo), le tecniche di neurostimolazione, l'analgesia regionale e le procedure neuroablative sono efficaci in circa il 12% dei pazienti. Pertanto, solo in una minoranza dei pazienti non si raggiunge un controllo adeguato del dolore dopo che siano state intraprese misure corrette. **Un approccio specifico alla terapia del dolore è discusso in dettaglio nel capitolo 11.**

Nausea I pazienti sottoposti a chemioterapia vomitano frequentemente (Cap. 81), con intensità che dipende dai farmaci usati per trattare la neoplasia. L'emesi può essere di tre tipi, a seconda dell'intervallo successivo allo stimolo irritante. L'*emesi acuta*, la forma più comune, insorge entro 24 ore dal trattamento; l'*emesi ritardata*, dopo 1-7 giorni, è più rara e solitamente è associata alla somministrazione di cisplatino; l'*emesi anticipatoria* avviene prima della somministrazione della chemioterapia e rappresenta una risposta condizionata agli stimoli visivi e olfattivi associati a una precedente somministrazione di chemioterapici.

L'emesi acuta è la forma meglio compresa; gli stimoli attivano segnali nelle zone d'innesco (*trigger*) chemiocettive a livello del bulbo, della corteccia cerebrale e, in periferia, del canale gastroenterico, che attivano a loro volta il centro del vomito nel midollo, centro motore responsabile del coordinamento delle attività motorie e secretorie che portano all'emesi. Nel processo sono coinvolti numerosi recettori, tra cui quelli per la dopamina, la serotonina, l'istamina, gli oppioidi e l'acetilcolina. Gli antagonisti per i recettori serotoninergici ondansetron e granisetron sono i farmaci più efficaci nel controllare l'emesi, ma sono gravati da un costo elevato.

Come per la scala dell'analgesia, la terapia dell'emesi dovrebbe essere adattata alla situazione: per gli agenti che provocano vomito in modo lieve o moderato, la proclorperazina, 5-10 mg *per os* o 25 mg per via intrarettale, si rivela efficace; il suo effetto aumenta se viene somministrata prima dell'infusione dei chemioterapici. Anche il desametasone, 10-20 mg per via endovenosa, è efficace quanto la proclorpromazina e sembra aumentarne l'effetto. Quando si usano agenti ad alto potenziale emetogeno, come il cisplatino, la mecloretamina, la dacarbazina e la streptozotocina, un'associazione di farmaci produce effetti migliori e la somministrazione dovrebbe iniziare da 6 a 24 ore prima dell'inizio del trattamento. Un regime efficace consiste nel somministrare l'ondansetron, 8 mg *per os* ogni 6 ore, il giorno prima della terapia e per via endovenosa il giorno del trattamento, associato a 20 mg di desametasone per via endovenosa. L'aggiunta di aprepitant orale (un antagonista della sostanza P/recettore 1 della neurochinina) a questo regime (125 mg al giorno 1, 80 mg nei giorni 2 e 3) riduce ulteriormente il rischio di vomito sia acuto sia ritardato. Anche l'emesi, come il dolore, è più facile da prevenire che da alleviare.

L'emesi ritardata può essere dovuta all'irritazione intestinale causata dalla terapia e può essere controllata dalla somministrazione per via orale di desametasone e metoclopramide, un antagonista dei recettori della dopamina che ad alte dosi è in grado di bloccare anche i recettori per la serotonina. La migliore strategia per contrastare l'emesi anticipatoria consiste nel controllare l'insorgenza del vomito durante i primi cicli in modo da evitare che il riflesso condizionato si instauri. Se queste misure non hanno successo, un trattamento antiemetico profilattico può essere d'aiuto. Alcuni studi sperimentali stanno valutando l'effetto della terapia comportamentale.

Versamenti Può esservi un accumulo anormale di liquidi nelle cavità pleuriche, nel pericardio e nel peritoneo. Se asintomatici, i versamenti maligni possono non richiedere alcuna terapia; se sintomatici e causati da neopla-

---

* Informazioni a proposito di metodi non sottoposti a sperimentazione possono essere ottenute dal *National Council Against Fraud*, Box 1276, Loma Linda, CA 92354 (USA) o dal *Center for Medical Consumers and Health Care Information*, 237 Thompson Street, New York, NY 10012 (USA).

sie che rispondono alla terapia sistemica, solitamente non richiedono alcuna terapia locale. I versamenti che complicano tumori che non rispondono alla terapia sistemica richiedono una terapia locale se l'aspettativa di vita del paziente è di almeno 6 mesi.

I versamenti pleurici causati da tumori possono contenere o no cellule neoplastiche: il carcinoma del polmone, della mammella e i linfomi sono responsabili di almeno il 75% dei versamenti pleurici maligni. La natura essudativa è di solito stabilita da un rapporto tra proteine del versamento e proteine sieriche di 0,5 o maggiore e tra la lattico deidrogenasi dell'essudato e quella sierica di 0,6 o maggiore. Se il paziente è sintomatico, di solito viene eseguita una toracentesi come prima procedura terapeutica: nella maggior parte dei casi il miglioramento sintomatico dura meno di un mese. Se i sintomi dovessero recidivare nell'arco di due settimane, è indicato il posizionamento di un drenaggio toracico: i liquidi sono aspirati fino a che il flusso non scende sotto 100 ml/24 ore. A questo punto vengono infuse nel drenaggio 60 unità di bleomicina o 1 g di doxiciclina in 50 ml di soluzione glucosata al 5%; il drenaggio viene quindi chiuso e il paziente è ruotato di 90° ogni 15 minuti; dopo 1-2 ore viene nuovamente ricollegato all'aspirazione per altre 24 ore. A questo punto il drenaggio viene disconnesso e l'accesso lasciato drenare per gravità. Se si raccolgono meno di 100 ml di liquido nelle successive 24 ore, il drenaggio viene rimosso e una radiografia del torace viene ripetuta il giorno successivo. Se l'emissione di liquidi dal drenaggio continua a un flusso inaccettabile, la sclerosi può essere ripetuta; la bleomicina può essere in qualche modo più efficace della doxiciclina, di solito il farmaco di prima scelta, ma è molto costosa. Se né la doxiciclina né la bleomicina consentono di ottenere il risultato sperato, può essere utilizzato il talco.

I versamenti pericardici sintomatici sono di solito trattati creando un tramite dal pericardio o eseguendo l'eversione della sierosa del pericardio. Se le condizioni del paziente non consentono l'intervento chirurgico, può essere tentata la sclerosi con doxiciclina o bleomicina.

L'ascite maligna è di solito trattata con ripetute paracentesi di piccoli volumi di liquido; se la neoplasia di base non risponde alla terapia sistemica, può essere inserito uno *shunt* peritoneo-venoso. Per quanto esista il timore di disseminare cellule maligne in circolo, metastasi diffuse sono di solito una complicanza rara. Le complicanze maggiori sono solitamente l'occlusione, lo stravaso e il sovraccarico di liquidi. Nei pazienti con malattia epatica grave vi è il rischio che si sviluppi uno stato di coagulazione intravascolare disseminata.

Nutrizione La neoplasia e il suo trattamento possono comportare una diminuzione dell'assunzione di cibo tale da causare perdita di peso e alterazioni nel metabolismo intermedio. L'importanza del problema è difficile da stabilire perché sono diverse le definizioni di cachessia neoplastica, ma molti pazienti con tumore in uno stadio avanzato calano di peso e perdono appetito. Molteplici fattori, sia di origine neoplastica (per es., la bombesina, la corticotropina) sia prodotti dall'organismo (per es., il fattore di necrosi tumorale, le interleuchine 1 e 6 e l'ormone della crescita), contribuiscono all'alterazione del metabolismo e si stabilisce un circolo vizioso nel quale il catabolismo proteico, l'intolleranza ai glucidi e la lipolisi non possono essere arrestati dall'assunzione di calorie.

Vi sono controversie su come stabilire lo stato nutrizionale e quando e come intervenire. Gli sforzi tesi a operare una quantificazione obiettiva hanno prodotto un indice nutrizionale prognostico che include i livelli di albumina, lo spessore cutaneo a livello del tricipite, i valori di transferrina e i test cutanei di ipersensibilità ritardata. Tuttavia, un approccio più semplice ha portato a definire la soglia di intervento quando la perdita di peso non spiegata superi il 10%, con livelli di transferrina sierica minori di 150 mg/dl e di albumina sierica minori di 3,4 g/dl.

La decisione è importante perché sembra che la terapia dei tumori sia sostanzialmente più tossica e meno efficace se il paziente è malnutrito; rimane in ogni caso controverso se un intervento nutrizionale sia in grado di modificare la storia naturale della malattia. La nutrizione enterale somministrata oralmente attraverso un sondino è da preferire alla nutrizione parenterale, a meno che il paziente non soffra di qualche patologia che compromette la funzione di assorbimento del tratto gastroenterico; è comunque da tenere presente che i rischi associati ai sondini per nutrizione enterale possono superare i benefici. Il megestrolo acetato, un agente progestinico, è da alcuni autori considerato un agente farmacologico in grado di migliorare lo stato di nutrizione. Le ricerche in questo campo, chiarendo i meccanismi citochimici, potrebbero fornire ulteriori strumenti.

Supporto psicosociale I bisogni psicosociali dei pazienti variano a seconda della situazione. I pazienti che iniziano un programma terapeutico sperimentano paura, ansia e depressione; l'immagine che il paziente ha di sé è spesso seriamente compromessa da interventi chirurgici deformanti e dalla perdita dei capelli. Le donne che ricevono consigli estetici che permettono loro di avere un aspetto migliore si sentono meglio. La perdita di controllo relativa all'organizzazione del proprio tempo di solito contribuisce al senso di vulnerabilità. La sostituzione degli impegni di lavoro e familiari con gli impegni provocati dalla terapia può creare stress enormi. Le disfunzioni sessuali sono decisamente comuni e bisogna discuterne apertamente con il paziente. Un gruppo terapeutico empatico è sensibile ai bisogni individuali del paziente e permette di ricercare un compromesso, in modo tale, però, che questa flessibilità non influisca negativamente sul programma terapeutico.

I pazienti che sopravvivono a un tumore presentano altri generi di problemi; spesso alla fine di una terapia manifestano timori correlati alla loro sopravvivenza. Sono necessari aggiustamenti per colmare le perdite sul piano fisico e gli handicap, reali o percepiti come tali. I pazienti possono essere preoccupati da lievi problemi fisici; hanno la sensazione di un calo della loro attività lavorativa e dal punto di vista professionale si sentono meno apprezzati; possono essere inoltre vittime di discriminazioni sul luogo di lavoro o da parte delle compagnie di assicurazione. Possono avere difficoltà nel tornare alla loro vita normale e possono nutrire sensi di colpa per essere sopravvissuti e sviluppare una sensazione di vulnerabilità ai raffreddori e ad altre malattie. Forse la paura più coinvolgente e minacciosa è il timore sempre presente di una recidiva ("sindrome di Damocle").

I pazienti in cui le terapie si sono dimostrate inefficaci devono affrontare altri tipi di problemi connessi con l'approssimarsi del termine della vita.

La morte e il morire Le più comuni cause di decesso per i pazienti neoplastici sono le infezioni (che provocano insufficienza cardiocircolatoria), l'insufficienza respiratoria, epatica o renale. L'ostruzione intestinale conduce al decesso per cachessia; il coinvolgimento del sistema nervoso centrale provoca convulsioni, coma e ipoventilazione centrale. Il 70% circa dei pazienti diviene dispnoico poco prima della morte. In ogni caso, passano di solito molti mesi tra la diagnosi di cancro e l'insorgenza di queste complicanze e durante questo periodo il paziente è seriamente preoccupato di morire. Il percorso di una terapia inefficace di solito è caratterizzato da tre tappe. All'inizio vi è ottimismo associato alla speranza di guarigione; quando il tumore recidiva il soggetto comprende di trovarsi di fronte a una malattia incurabile e una terapia palliativa viene iniziata allo scopo di convivere con la malattia; alla fine, riconoscendo che la morte è vicina, avviene un altro cambiamento. Il paziente immagina quanto di più negativo vi possa essere nel prepararsi al termine della vita e può attraversare diversi stadi nel suo rapporto con la malattia: possono esservi negazione, isolamento, ira, mercanteggiamento, depressione, accettazione e speranza. Naturalmente non tutti i pazienti passano attraverso tutti gli stadi e non tutti nello stesso ordine e allo stesso modo. In ogni caso, il capire come il paziente vive la diagnosi e si confronta con essa è un punto importante nella gestione di questa fase terminale.

È consigliabile parlare francamente con il paziente e con i suoi familiari riguardo al probabile andamento della malattia; questi discorsi possono essere difficili per il medico tanto quanto per il paziente e i suoi familiari. Il punto centrale del rapporto che si viene a creare è rassicurare gli interlocutori che ogni cosa che potrà portare conforto al paziente verrà fatta e che essi non verranno abbandonati. Molti pazienti preferiscono essere curati nella propria abitazione o in strutture di accoglienza piuttosto che in ospedale. L'American College of Physicians ha pubblicato un libro, dal titolo *Home Care Guide for Cancer: How to Care for Family and Friends at Home* (Guida al trattamento domiciliare delle neoplasie: cosa fare per la famiglia e gli amici a casa), che insegna un approccio per risolvere efficacemente i problemi che si presentano nell'assistenza domiciliare. Con una pianificazione appropriata dovrebbe essere possibile fornire al paziente l'assistenza medica necessaria, associata a supporti psicologici e spirituali che prevengano l'isolamento e la depersonalizzazione caratteristici dei decessi in ospedale.

L'assistenza a un paziente morente può essere gravosa per il medico; è stata descritta una sindrome denominata "burnout", caratterizzata da stanchezza, distacco da pazienti e colleghi e perdita di autostima. Il tentare di ridurre lo stress, il mantenere una vita equilibrata e il porsi obiettivi realistici aiutano a combattere questo disturbo.

Decisioni al termine della vita Sfortunatamente, una transizione lineare dagli obiettivi terapeutici curativi a quelli palliativi non può avvenire in tutti i casi, a causa dell'insorgenza di gravi complicanze legate alle terapie o alla rapida progressione della malattia. È considerato giustificato un supporto medico invasivo e vigoroso nel caso di problemi reversibili o legati alla terapia. D'altro canto, se la reversibilità della condizione è dubbia, i de-

sideri del paziente dovrebbero condizionare il livello della terapia medica; tali disposizioni dovrebbero essere chieste prima che la malattia entri nella fase terminale e riviste periodicamente. Informazioni in proposito possono essere ottenute dall'*American Association of Retired Persons*, 601 E Street, NW, Washington, DC 20049, 202-434-2277 o da *Choice in Dying*, 250 West 57th Street, New York, NY 10107, 212-366-5540. **Per una discussione esauriente sulla gestione del paziente al termine della vita si rimanda al capitolo 11.**

BIBLIOGRAFIA

GRUNBERG SM, HESKETH PJ: Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 329:1790, 1993

JEMAL A et al: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43, 2007

KAMANGAR F et al: Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 24:2137, 2006

LEVY MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 335:1124, 1996

THERASSE P et al: New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92:205, 2000

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *Clinical Practice Guideline Number 9, Management of Cancer Pain*. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research publication no. 94-0592, 1994

WALSH D et al: The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. Support Care Cancer 8:175, 2000

78 Prevenzione e diagnosi precoce dei tumori

Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

Una migliore comprensione della cancerogenesi ha fatto sì che diagnosi precoce e prevenzione (nota anche come controllo del cancro) andassero ben oltre l'identificazione e l'evitare gli agenti cancerogeni. Interventi specifici rivolti alla prevenzione nei soggetti a rischio e programmi di *screening* dedicati per la diagnosi precoce sono i nuovi obiettivi.

La cancerogenesi non è solo un evento, bensì un processo, un *continuum* di singoli mutamenti cellulari che intervengono nel tempo e portano a una crescente autonomia dei processi biologici. Prevenzione significa identificazione e manipolazione dei fattori genetici, biologici e ambientali nel cammino verso il cancro.

EDUCAZIONE E ABITUDINI SALUTARI

L'informazione su come evitare i fattori di rischio riconosciuti e adottare stili di vita salutari dà un contributo rilevante alla prevenzione. Il medico è un messaggero influente in tale campagna educativa. L'incontro tra medico e paziente fornisce l'opportunità di informare i pazienti sui pericoli del fumo di tabacco, sulle caratteristiche di uno stile di vita sano (che comprende dieta ed esercizio fisico), sui metodi comprovati di screening e sulla non esposizione ai raggi solari.

Smettere di fumare Il fumo di tabacco è il fattore di rischio per malattie cardiovascolari, polmonari e cancro più facilmente modificabile. I fumatori presentano il 33% di rischio durante la loro vita di morire prematuramente a causa di un cancro legato al tabacco o per malattie cardiovascolari e polmonari. Il tabagismo causa più morti legate a malattie cardiovascolari rispetto al cancro. Il cancro del polmone e i tumori di laringe, orofaringe, esofago, rene, vescica, pancreas e stomaco sono tutti legati al fumo.

La percentuale di mortalità per tumore del polmone è correlata al numero di sigarette fumate ogni giorno e al grado di inalazione del fumo. Il ricorso a sigarette a basso contenuto di catrame e nicotina non diminuisce il rischio in quanto il fumatore tende a fumarne in numero maggiore e a inalare più profondamente.

Chi smette di fumare ha un tasso di mortalità per cancro del polmone a dieci anni più basso del 30-50% rispetto a coloro che continuano a fumare, nonostante il fatto che alcune mutazioni genetiche indotte da agenti cancerogeni persistano per anni dopo aver smesso di fumare. Smettere o evitare di fumare significa salvare più vite rispetto a qualsiasi altra azione per la salute pubblica.

Il rischio da fumo di tabacco non è circoscritto al solo fumatore. Il fumo di tabacco nell'ambiente, più noto come fumo passivo, causa cancro del polmone e altre malattie cardiopolmonari nei non fumatori.

La prevenzione dal fumo di tabacco è un problema che coinvolge anche l'età pediatrica. Più dell'80% dei fumatori americani ha iniziato a fumare prima dei 18 anni. Quasi il 20% degli americani di età tra i 12 e 18 anni ha fumato almeno una sigaretta nel mese precedente. A questo riguardo, l'informazione agli adolescenti e ai giovani adulti è fondamentale nella prevenzione del fumo. Può essere utile anche un semplice avvertimento da parte del medico di non iniziare o di smettere di fumare. I medici, a ogni visita ambulatoriale, devono chiedere ai pazienti se fanno uso di tabacco, registrando le risposte e i parametri vitali, e chiedendo ai fumatori se desiderano assistenza per smettere di fumare.

I moderni approcci alle modalità con cui smettere di fumare riconoscono che il fumo provoca dipendenza (Cap. 390): colui che cessa di fumare passa attraverso diverse fasi riconoscibili, che vanno dall'idea di abbandonare questa abitudine a una fase attiva, in cui il fumatore smette di fumare, fino a una fase di mantenimento di tale comportamento. I fumatori che cessano completamente di fumare hanno maggiori probabilità di perseverare in questa condizione rispetto a quelli che riducono gradualmente il numero di sigarette fumate o che passano a sigarette con minore contenuto di nicotina o catrame. Più del 90% degli americani che hanno smesso definitivamente di fumare lo ha fatto senza partecipare a programmi organizzati, ma per qualcuno tali metodi possono essere utili. Il *Community Intervention Trial for Smoking Cessation* (COMMIT) è un programma che si è protratto per 4 anni; con esso si è dimostrato che i fumatori leggeri (<25 sigarette al giorno) presentano maggiori probabilità di trarre beneficio da semplici messaggi o programmi di interruzione del fumo. I tassi di interruzione sono stati del 30,6% nel gruppo di intervento e del 27,5% nel gruppo di controllo. Gli interventi del COMMIT non hanno avuto successo nei forti fumatori (>25 sigarette al giorno). Questi potrebbero necessitare di un intenso e ampio programma di cessazione del fumo di tabacco che comprenda assistenza psicologica, strategie comportamentali, aggiunte farmacologiche, come, per esempio, la sostituzione di nicotina (gomme, cerotti, spray, pastiglie, e inalatori) e bupropio.

Il fumo di sigaro è aumentato nell'ultimo decennio. I rischi per la salute legati ai sigari sono simili a quelli delle sigarette. Fumare uno o due sigari al giorno raddoppia il rischio di cancro orale ed esofageo; tre o quattro sigari al giorno aumentano di otto volte il rischio di cancro orale e di quattro volte il rischio di cancro esofageo. I rischi per usi occasionali non sono noti.

Il tabacco non fumato rappresenta la componente a più rapida crescita dell'industria del tabacco e costituisce un reale rischio per la salute. Il tabacco masticato è cancerogeno ed è legato alla carie, a gengivite, leucoplachia orale, cancro della cavità buccale. Gli effetti sistemici del tabacco non fumato possono aumentare il rischio per altre forme tumorali. Il cancro dell'esofago è correlato ad agenti cancerogeni del tabacco disciolti nella saliva, deglutiti, che vengono a contatto con l'esofago.

Attività fisica L'attività fisica è associata alla diminuzione del rischio di cancro del colon e della mammella. Diversi meccanismi sono stati proposti. Tuttavia, tali studi sono esposti a fattori di confondimento, quali errori di richiamo, associazione di attività fisica con altre abitudini salute-correlate ed effetti di neoplasie allo stato preclinico sull'attività fisica (causalità inversa). Incoraggiare gli adulti a impegnarsi in almeno 30 minuti di intensa attività fisica per 3 o più giorni alla settimana è un buon consiglio per la salute, sebbene i suoi effetti sull'incidenza del cancro non siano stati dimostrati.

Modificazione della dieta Studi internazionali di epidemiologia indicano che le diete ad alto contenuto di grassi sono associate a un aumento del rischio di cancro della mammella, del colon, della prostata, e dell'endometrio. Queste neoplasie hanno incidenza e mortalità più elevate nel mondo occidentale, dove i grassi costituiscono circa il 40-45% delle calorie totali. Nelle popolazioni a basso rischio per tali neoplasie i grassi forniscono <20% delle calorie della dieta.

Malgrado queste correlazioni, non è dimostrato che i grassi causino il cancro. Studi epidemiologici di coorte e caso-controllo hanno dato risultati contrastanti. Inoltre, la dieta costituisce un'esposizione altamente complessa a molte sostanze nutritive e chimiche. Diete a basso contenuto di grassi sono associate a molti cambiamenti alimentari, oltre alla semplice

sottrazione di grassi. Altri cambiamenti dello stile di vita sono ugualmente associati all'osservanza di una dieta a basso contenuto di grassi. Il *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS) ha valutato gli effetti di una dieta povera di grassi sulla recidiva di cancro della mammella in pazienti in postmenopausa precedentemente trattate. Pazienti con carcinoma mammario ed età media di 62 anni sono state sottoposte a una dieta standard (40% di grassi) o a una dieta povera di grassi (26% di grassi). A cinque anni, il carcinoma della mammella è recidivato nel 9,8% delle donne appartenenti al gruppo con dieta povera di grassi, rispetto al 12,4% delle donne con dieta standard.

In studi osservazionali, le fibre alimentari diminuiscono il rischio di polipi del colon e di cancro invasivo del colon. Tuttavia, gli effetti protettivi sul cancro da aumento di fibre e diminuzione di grassi alimentari non sono stati dimostrati nel contesto di uno studio clinico prospettico. I presunti meccanismi protettivi sono complessi e speculativi. Le fibre si legano ad acidi biliari ossidati generando prodotti di fibra solubili, come il butirrato, che può avere capacità differenzianti. Le fibre non incrementano la velocità del transito intestinale. Diete ricche di fibre potrebbero far diminuire il rischio di cancro della mammella e della prostata assorbendo e disattivando gli estrogeni e gli androgeni del contenuto intestinale quali agenti promotori. Tuttavia, due grandi studi prospettici di coorte condotti in oltre 100 000 professionisti della sanità non hanno mostrato alcuna correlazione tra l'assunzione di frutta e verdura e il rischio di cancro.

Il *Polyp Prevention Trial* ha randomizzato 2000 anziani, già portatori di polipi dell'intestino crasso asportati, a una dieta ad alto contenuto in fibre e basso contenuto in grassi rispetto a una dieta routinaria per quattro anni. Non è stata rilevata alcuna differenza nell'incidenza di polipi fra i due gruppi.

La *U.S. National Institutes of Health Women's Health Initiative*, lanciata nel 1994, è uno studio clinico a lungo termine che ha coinvolto più di 100 000 donne di età fra i 45 e i 69 anni, collocate in 22 gruppi di intervento. Alle partecipanti veniva somministrata un'integrazione di calcio e vitamina D, una terapia sostitutiva ormonale e un'assistenza psicologica al fine di aumentare l'esercizio fisico, mangiare cibi poveri di grasso e smettere di fumare. Lo studio ha mostrato che, mentre l'assunzione di grassi alimentari era significativamente inferiore nel gruppo di intervento, i tumori invasivi della mammella non erano ridotti nell'arco di un *follow-up* di 8 anni, rispetto al gruppo di controllo. La differenza di grassi alimentari tra i due gruppi era in media del 10%. Al momento, prove scientifiche, non stabiliscono il valore anticancerogeno di integratori vitaminici, minerali, o nutrizionali in quantità maggiori di quelli forniti da una dieta equilibrata. A ogni modo, consumare almeno cinque porzioni di frutta e verdura al giorno porta a una diminuzione dei grassi alimentari e a un aumento delle fibre; una dieta simile può ridurre il rischio di malattie cardiovascolari anche se non influisce sul cancro.

Equilibrio energetico Il rischio di cancro aumenta se l'indice di massa corporea è più di 25 kg/m^2. L'obesità fa aumentare il rischio di cancro del colon, della mammella (in postmenopausa), dell'endometrio, del rene (a cellule renali) e dell'esofago, sebbene non sia ancora stata stabilita una causalità.

Nell'obesità, il rischio di cancro del colon è aumentato da 1,5 a 2 negli uomini e da 1,2 a 1,5 nelle donne. Le donne obese in postmenopausa presentano un rischio maggiore dal 30 al 50% di sviluppare un tumore della mammella. Un'ipotesi per spiegare questa associazione è che il tessuto adiposo funga da deposito dell'aromatasi, che faciliterebbe la produzione di estrogeni. Il sovrappeso è legato anche a una minore sopravvivenza e al rischio maggiore di recidiva dopo il trattamento.

Riduzione dell'esposizione al sole I carcinomi cutanei non melanomatosi (basocellulari e a cellule squamose), sono provocati dall'esposizione cumulativa alle radiazioni ultraviolette. Il melanoma è messo in rapporto con l'esposizione acuta intermittente e i danni prodotti dalle radiazioni solari: le ustioni solari, specialmente durante l'infanzia e l'adolescenza, sono associate a un aumentato rischio di sviluppare un melanoma durante l'età adulta. La riduzione dell'esposizione al sole attraverso l'uso di indumenti protettivi e il cambiamento delle modalità di svolgimento di attività all'aperto sono stati invocati come mezzo per ridurre l'incidenza delle neoplasie cutanee. I filtri solari diminuiscono il rischio di cheratosi attinica, il precursore del carcinoma cutaneo a cellule squamose, ma il rischio di melanoma può essere aumentato. I filtri solari prevengono le ustioni, ma possono incoraggiare un'esposizione più prolungata al sole e potrebbero non filtrare le lunghezze d'onda che provocano il melanoma.

Interventi educativi mirati ad aiutare le persone a valutare attentamente il rischio di sviluppare un tumore della pelle hanno un certo impatto. L'autoesame delle caratteristiche del pigmento cutaneo associate a un aumentato rischio di melanoma, come la presenza di lentiggini, può essere utile nell'identificare persone ad alto rischio. Gli individui consapevoli di essere ad alto rischio tendono a seguire meglio le raccomandazioni volte a evitare la sovraesposizione alla luce solare. Possibili fattori di rischio associati allo sviluppo dei melanomi includono suscettibilità alle ustioni solari, un alto numero di nevi melanocitari benigni e la presenza di nevi atipici.

CHEMIOPREVENZIONE DELLE NEOPLASIE MALIGNE

La chemioprevenzione dei tumori si basa sull'uso di specifici agenti chimici, naturali o sintetici, per invertire, sopprimere o prevenire il processo di cancerogenesi prima dello sviluppo di una neoplasia maligna.

Il cancro si sviluppa attraverso un accumulo di mutazioni genetiche ed epigenetiche che rappresentano dei potenziali punti di intervento per la prevenzione del cancro stesso. Le modificazioni iniziali vanno sotto il nome di *iniziazione*. Alterazioni di questo tipo possono essere ereditate o acquisite attraverso l'azione di cancerogeni virali, fisici o chimici. Come molte patologie umane, anche il cancro si sviluppa in seguito a un'interazione tra fattori genetici e ambientali (Tab. 78-1). Gli stimoli che condizionano il progredire delle cellule iniziate lungo il processo della cancerogenesi e l'acquisizione di un fenotipo diverso vanno sotto il nome di *promotori*. Tra i promotori vi sono ormoni come gli androgeni, associati al carcinoma alla prostata, e gli estrogeni, associati ai carcinomi della mammella e dell'endometrio. La distinzione tra un iniziatore e un promotore è in qualche misura arbitraria; alcuni componenti del fumo di sigaretta sono cancerogeni "completi" perché agiscono sia come promotori sia come iniziatori. Le neoplasie possono essere prevenute o controllate interferendo con i fattori che causano l'iniziazione, la promozione o la progressione. I composti di interesse per la chemioprevenzione presentano spesso un'attività antiossidante, anti-infiammatoria, antiproliferativa o proapoptotica (o una combinazione).

TABELLA 78-1 CANCEROGENI SOSPETTI

Cancerogeni[a]	Neoplasia maligna associata
Agenti alchilanti	Leucemia mieloide acuta e carcinoma della vescica
Agenti immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina, corticosteroidi)	Linfoma non Hodgkin
Alcol etilico	Cancro del fegato, dell'esofago, della testa e del collo
Amianto	Cancro del polmone, della pleura, del peritoneo
Amine aromatiche (coloranti)	Carcinoma della vescica
Androgeni	Carcinoma prostatico
Arsenico	Cancro del polmone e della cute
Benzene	Leucemia mieloide acuta
Cloruro di vinile	Cancro epatico (angiosarcoma)
Cromo	Cancro del polmone
Dietilstilbestrolo (in epoca prenatale)	Carcinoma della vagina (a cellule chiare)
Estrogeni	Carcinoma dell'endometrio, del fegato e della mammella
Fenacetina	Cancro della pelvi renale e della vescica
Gas mostarda	Cancro del polmone, della testa e del collo, dei seni paranasali
Helicobacter pylori	Cancro gastrico, linfoma MALT dello stomaco
Idrocarburi policiclici	Cancro del polmone e della cute (specialmente carcinoma a cellule squamose della cute scrotale)
Luce solare (raggi ultravioletti)	Cancro della cute (carcinoma a cellule squamose o melanoma)
Polvere di nichel	Cancro del polmone e dei seni paranasali
Schistosomiasi	Carcinoma della vescica (a cellule squamose)
Tabacco (incluso quello per uso diverso dal fumo)	Cancro delle vie aerodigestive superiori e della vescica
Cloruro di vinile	Epatocarcinoma (angiosarcoma)
Virus del papilloma umano	Carcinoma della cervice, cancro della testa e del collo
Virus dell'epatite B e C	Epatocarcinoma
Virus di Epstein-Barr	Linfoma di Burkitt, linfoma nasale a cellule T
Virus dell'immunodeficienza umana	Linfoma non Hodgkin, sarcoma di Kaposi, carcinoma a cellule squamose (specialmente del tratto urogenitale) Papillomavirus umano
Virus T-linfotropo umano di tipo I (HTLV-I)	Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto

[a] Agenti che si ritiene agiscano come iniziatori e/o promotori del cancro.

Chemioprevenzione dei tumori delle vie aerodigestive superiori Il fumo di sigaretta causa lesioni epiteliali diffuse dei tessuti di testa-collo, dell'esofago e del polmone. I pazienti trattati per carcinoma a cellule squamose in queste sedi sono a rischio di sviluppare una seconda neoplasia (pari al 5% per anno) delle vie aerodigestive superiori. L'astenersi dal fumo, da parte dei pazienti trattati, non è in grado di ridurre decisamente l'incidenza di una seconda neoplasia maligna, anche se tale rischio diminuisce nei pazienti che non hanno mai sviluppato un tumore. L'astenersi dal fumo potrebbe interrompere le fasi precoci della cancerogenesi (come la metaplasia), ma non eserciterebbe alcun effetto negli stadi avanzati. Questa ipotesi della "cancerogenesi d'area" per i tumori delle vie aerodigestive superiori ha reso i pazienti "guariti" una popolazione importante per la chemioprevenzione delle seconde neoplasie.

La leucoplachia orale, una lesione premaligna comunemente riscontrata nei fumatori, è stata utilizzata come *marker* intermedio nella dimostrazione dell'attività chemiopreventiva attraverso piccoli studi clinici di breve durata, randomizzati e controllati con placebo. La risposta è stata associata a iper-regolazione del recettore β dell'acido retinoico (RAR-β). La terapia ad alte e relativamente tossiche dosi di isoretinoina (acido *cis*-retinoico 13) comporta una regressione della leucoplachia orale. Tuttavia, le lesioni si ripresentano nel momento in cui la terapia viene interrotta, suggerendo la necessità di una somministrazione prolungata. Dosi più tollerabili di isoretinoina non si sono dimostrate utili nella prevenzione del cancro di testa-collo. L'isoretinoina si è dimostrata inefficace nella prevenzione di secondi tumori in pazienti guariti di tumore al polmone non a piccole cellule al primo stadio; in verità, i tassi di mortalità erano addirittura aumentati nei soggetti che continuavano a fumare.

Lesioni premaligne dell'area orofaringea hanno risposto al retinolo, all'α-tocoferolo (vitamina E) e al selenio. Sono in corso ulteriori ricerche per definire l'attività di questi farmaci.

Diversi studi clinici su larga scala hanno valutato varie molecole nella chemioprevenzione del cancro al polmone in pazienti ad alto rischio. Nell'*α-tocopherol/β-carotene (ATBC) Lung Cancer Prevention trial* i partecipanti erano tutti fumatori maschi, di età fra i 50 e i 69 anni al momento dell'arruolamento. I partecipanti avevano fumato una media di un pacchetto di sigarette al giorno per 35 anni e nove mesi. Ai partecipanti è stato somministrato α-tocoferolo, β-carotene e/o placebo, secondo un disegno fattoriale randomizzato 2 x 2. Dopo un *follow-up* medio di 6 anni e un mese, l'incidenza di tumore al polmone e la mortalità erano statisticamente e significativamente aumentate in coloro che avevano ricevuto il β-carotene. L'α-tocoferolo non presentava alcun effetto sulla mortalità per cancro al polmone e nessuna prova suggeriva un'interazione tra i due farmaci. I pazienti che avevano ricevuto l'α-tocoferolo presentavano un'incidenza più alta di ictus emorragico.

Il *β-carotene and Retinal Efficacy Trial* (CARET) ha arruolato 17 000 americani fumatori e con esposizione all'asbesto. I soggetti eleggibili venivano randomizzati a uno di quattro bracci e ricevevamo β-carotene, retinolo e/o placebo in un disegno fattoriale 2×2. Anche questo studio ha dimostrato un effetto dannoso del β-carotene: un'incidenza di carcinoma polmonare di 5 per 1000 soggetti per anno nel gruppo placebo rispetto a 6 per 1000 soggetti per anno nel braccio che aveva assunto β-carotene.

I risultati dell'ATBC e del CARET dimostrano l'importanza di uno studio approfondito delle ipotesi di chemioprevenzione prima di un loro impiego su larga scala, in quanto tali risultati contraddicono una serie di studi osservazionali. Nello studio ATBC si è osservata la riduzione di un terzo dell'incidenza di cancro della prostata in coloro che avevano assunto l'α-tocoferolo, rispetto a coloro che non l'avevano assunto. Il *Physicians'Health Trial* non ha mostrato alcun cambiamento nel rischio di tumore del polmone per coloro che avevano assunto il β-carotene; pochissimi tra i suoi partecipanti erano fumatori, rispetto a quelli degli studi ATBC e CARET.

Chemioprevenzione del cancro del colon Molti studi clinici recenti o in corso, di prevenzione del cancro dell'intestino crasso sono basati sulla premessa che la maggioranza dei cancri si sviluppa da un preesistente polipo adenomatoso. Questi studi clinici impiegano la recidiva o la regressione dell'adenoma come surrogato per la prevenzione del carcinoma. I primi risultati suggeriscono che i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), quali piroxicam, sulindac e acido acetilsalicilico, possono prevenire la formazione di adenoma o provocare una regressione dei polipi adenomatosi. Il meccanismo d'azione dei FANS è sconosciuto, tuttavia si suppone che essi agiscano tramite la via della ciclossigenasi. Nel *Physicians'Health Trial*, l'acido acetilsalicilico non ha avuto alcun effetto sull'incidenza del carcinoma del colon, anche se il periodo considerato, 6 anni, potrebbe non essere stato sufficientemente lungo per valutare questo *end-point* in modo definitivo. Secondo una serie di studi, l'uso di FANS è associato a un rischio ridotto di polipi adenomatosi e di cancro invasivo. Tuttavia, studi clinici prospettici non hanno mostrato che i FANS prevengono il cancro del colon.

Gli inibitori della ciclossigenasi-2 (COX-2) potrebbero avere maggiore efficacia. In uno studio clinico controllato con placebo, un'alta dose di celecoxib ha ridotto la recidiva di polipi del colon-retto in pazienti con poliposi adenomatosa familiare. L'effetto sulla comparsa di cancro del colon è sconosciuto. Sono stati iniziati anche studi per la prevenzione di tumori sporadici del colon-retto con inibitori della COX-2, ma sono stati complicati dall'associazione di questi farmaci con malattia cardiovascolare.

Secondo studi epidemiologici, una dieta ricca di calcio riduce il rischio di cancro del colon. Il calcio lega gli acidi biliari agli acidi grassi, il che provoca la proliferazione dell'epitelio del colon. Si ipotizza che il calcio riduca l'esposizione intraluminale a tali composti. L'integrazione di calcio riduce del 20% il rischio di recidiva di polipi adenomatosi. Sono in corso studi clinici sull'influenza del calcio sugli *endpoint* di incidenza del cancro.

La *Women's Health Initiative* ha dimostrato che le donne in postmenopausa che assumevano premarin più progestinici mostravano il 44% di rischio in meno di cancro del colon-retto, rispetto alle donne che assumevano placebo. In più di 16 600 donne randomizzate seguite per una media di 5 anni e 6 mesi, si sono manifestati 43 tumori invasivi del colon-retto nel gruppo trattato con gli ormoni e 72 nel gruppo placebo. L'effetto favorevole sul cancro al colon è mitigato da un modesto aumento del rischio per malattie cardiovascolari e cancro della mammella associati a una terapia a base di estrogeni e progestinici. I tumori del colon-retto diagnosticati nelle donne che avevano assunto estrogeni e progestinici erano in uno stadio più avanzato rispetto a quelli diagnosticati in donne che avevano assunto placebo.

Secondo uno studio caso-controllo, le statine riducono l'incidenza di cancro del colon-retto. Tuttavia, una metanalisi sull'uso delle statine non ha mostrato alcun effetto protettivo sull'incidenza complessiva di cancro o sulla mortalità.

Chemioprevenzione del carcinoma della mammella La modulazione ormonale è stata studiata nella prevenzione primaria del carcinoma della mammella. Il tamoxifene è un antiestrogeno che possiede parziale attività agonista di tipo estrogenico in alcuni tessuti come l'endometrio e l'osso; una delle sue azioni è quella di stimolare la produzione del fattore di crescita trasformante β (TGFβ), che a sua volta diminuisce la proliferazione delle cellule mammarie. Negli studi clinici randomizzati controllati con placebo mirati a valutare il tamoxifene nella terapia sistemica adiuvante del carcinoma mammario, questo farmaco ha ridotto il numero di nuovi casi di cancro nella mammella controlaterale di oltre un terzo. In uno studio clinico di prevenzione controllato con placebo, che ha visto coinvolte più di 13 000 donne ad alto rischio, il tamoxifene ha ridotto del 49% il rischio di sviluppo di cancro della mammella (da 43,4 a 22 donne su 1000) dopo un *follow-up* medio di circa 6 anni. Lo studio dell'*International Breast Cancer Intervention Study* ha dato risultati simili. In entrambi, il tamoxifene ha ridotto anche le fratture ossee; si è notato un modesto aumento del rischio di tumore all'endometrio, infarto, embolia polmonare e trombosi venosa profonda. Il tamoxifene è stato approvato dalla *U.S. Food and Drug Administration* per la prevenzione del cancro della mammella in donne con alto rischio per questa malattia (1,66% di rischio in 5 anni secondo il modello di Gail: *http://www. nci. nih. gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional#Section_66*).

Uno studio clinico in cui si è messo a confronto il tamoxifene con un altro modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni, come il raloxifene, quest'ultimo è risultato paragonabile al tamoxifene nella prevenzione del carcinoma mammario. Il raloxifene è associato per lo più a tumori della mammella non invasivi, rispetto al tamoxifene; i farmaci sono simili nei rischi di altri tumori, fratture, cardiopatia ischemica e infarto. Dato che gli inibitori dell'aromatasi sono molto più efficaci del tamoxifene nella terapia adiuvante del cancro della mammella, si spera che essi siano più efficaci anche nella prevenzione. Tuttavia, non vi sono dati al riguardo.

Chemioprevenzione del carcinoma della prostata La finasteride è un inibitore della 5-α-reduttasi. Inibisce la conversione di testosterone in diidrotestosterone (DHT), un potente stimolatore della proliferazione cellulare prostatica. Il *Prostate Cancer Prevention Trial* ha sottoposto in modo randomizzato alla finasteride o al placebo uomini di età pari o superiore a 55 anni con rischio medio di cancro della prostata. Dopo 7 anni di terapia, l'incidenza di cancro della prostata era del 18,4% nel gruppo della finasteride e del 24,8% nel gruppo del placebo, una differenza statisticamente significativa. A ogni modo, nel gruppo della finasteride c'erano più pazienti con tumori con *score di Gleason* 7 o più se paragonati al braccio del placebo (6,4% contro 5,1%). Il significato clinico di questa osservazione è sconosciuto.

Il selenio è in corso di valutazione per la prevenzione del cancro della prostata, in base alle risultanze di ricerche di laboratorio, dati epidemiolo-

gici e un piccolo studio clinico randomizzato di prevenzione del carcinoma della pelle, il quale ha mostrato un numero particolarmente ridotto di tumori alla prostata in uomini che avevano assunto il selenio. Nel gruppo del placebo sono stati diagnosticati 16 tumori della prostata contro i 4 del gruppo trattato, tra gli 843 uomini che avevano iniziato la ricerca con un livello di antigene specifico prostatico nel siero inferiore a 4 ng/ml.

Lo studio ATBC su citato ha mostrato in seconda analisi che il rischio di cancro alla prostata si era ridotto del 33% negli uomini che avevano assunto l'α-tocoferolo (99 casi con il farmaco; 151 casi con il placebo). È in corso un trial prospettico randomizzato per valutare questi farmaci.

Vaccini e prevenzione tumorale Il cancro può essere causato da una serie di agenti infettivi. Le epatiti di tipo B e C sono legate all'epatocarcinoma, alcune specie di *human papilloma virus* (HPV) sono legate ai cancro della cervice e di testa e collo e l'*Helicobacter pylori* è associato al cancro e al linfoma gastrici. Il vaccino per proteggersi da tali agenti può ridurre il rischio associato a questi tumori.

Il vaccino contro l'epatite B previene sia l'epatite sia l'epatocarcinoma, entrambi associati all'infezione da virus B. Le autorità sanitarie della WHO stanno cercando di promuovere l'uso su larga scala del vaccino, soprattutto in Asia, dove la malattia è epidemica.

Il vaccino tetravalente anti-HPV (Gardasil) previene l'infezione dei quattro ceppi di virus 6, 11, 16 e 18. L'uso del vaccino è indicato in tutte le donne da 9 a 26 anni d'età. La riduzione dei quattro tipi di HPV potrebbe prevenire >70% del numero di cancri della cervice in tutto il mondo.

PREVENZIONE CHIRURGICA DEL CANCRO

In alcune persone alcuni organi sono a così alto rischio di sviluppare tumori che ne può essere consigliata la rimozione chirurgica. Donne con displasia grave della cervice vengono trattate con la conizzazione e occasionalmente persino con l'isterectomia. La colectomia è impiegata per la prevenzione del carcinoma del colon in soggetti con poliposi familiare e in quelli con colite ulcerosa.

La mastectomia profilattica bilaterale viene effettuata per la prevenzione del cancro della mammella in donne con predisposizione genetica. In una serie prospettica di 139 donne con mutazioni BRCA 1 e BRCA2, 76 avevano scelto di sottoporsi alla mastectomia profilattica e 63 a una stretta osservazione. A distanza di tre anni, non si sono diagnosticati casi di cancro alla mammella in chi aveva optato per l'intervento chirurgico, mentre otto del gruppo di osservazione avevano sviluppato il tumore. Secondo uno studio retrospettivo di coorte più ampio, la mastectomia profilattica potrebbe ridurre il rischio di tumore alla mammella del 90%. L'effetto di tale procedimento sulla mortalità, è sconosciuto. Gli studi osservazionali sono soggetti a una varietà di errori legati alla scelta di subire la chirurgia profilattica; quindi, tali studi possono dare una sopravvalutazione della magnitudine del beneficio.

Si ricorre alla chirurgia anche per gestire i tumori ormono-dipendenti. L'orchiectomia è un metodo efficace di sottrazione androgenica in caso di cancro alla prostata e l'ooforectomia è efficace nel cancro alla mammella ormone-dipendente.

SCREENING PER LE NEOPLASIE MALIGNE

Lo screening è il mezzo attraverso il quale si arriva alla diagnosi precoce, in individui asintomatici, con l'obiettivo di diminuire morbilità e mortalità. Sebbene lo screening possa salvare, potenzialmente, delle vite, verificandosi ciò per il cancro della cervice, del colon e probabilmente della mammella, esso è anche soggetto a una serie di errori che suggeriscono un beneficio quando invece non c'è. Gli errori possono persino mascherare un effetto negativo. Una diagnosi precoce non rappresenta, da sola, un beneficio per il paziente. Per divenire tale, lo screening deve rilevare la malattia il più precocemente possibile e il trattamento della malattia precoce deve portare a un risultato migliore rispetto a un trattamento iniziato quando la malattia diviene clinicamente manifesta. La mortalità causa-specifica, piuttosto che la sopravvivenza dopo la diagnosi, è il parametro più rappresentativo (vedi oltre).

Dato che gli screening sono eseguiti su soggetti asintomatici e in buona salute, essi dovrebbero offrire sostanziali probabilità che i benefici siano ben superiori ai danni. I test di screening e un loro uso appropriato dovrebbero essere valutati con estrema attenzione, prima che entrino a far parte di programmi su vasta scala nel contesto della sanità pubblica.

Gli esami, i test e le procedure di screening non sono in genere diagnostici ma indicano che una neoplasia potrebbe essere presente. La diagnosi verrà quindi posta seguendo un protocollo che di solito comprende una biopsia e un esame anatomopatologico.

Numerosi geni che conferiscono una predisposizione allo sviluppo di particolari malattie sono stati identificati e molti altri verranno individuati in un prossimo futuro. L'esecuzione di test per rilevare la presenza di questi geni aiuterà a definire le popolazioni a rischio. La capacità di prevedere lo sviluppo di una particolare neoplasia, oltre a offrire opzioni terapeutiche, potrà porre in futuro particolari problemi etici; potrebbe, in certi casi, consentire di intervenire tempestivamente per prevenire lo sviluppo di una neoplasia o per limitarne l'aggressività. I soggetti ad alto rischio saranno candidati ideali per la chemioprevenzione e gli esami di screening; in ogni caso, l'efficacia di questi interventi nella popolazione a rischio dovrà essere verificata. Attualmente i soggetti che fanno parte di categorie ad alto rischio per lo sviluppo di particolari neoplasie sono arruolati in programmi intensivi di screening. Sebbene questo approccio sia clinicamente prudente, non è ancora dato sapere se sarà in grado di salvare vite umane.

Accuratezza dello screening Nel descrivere l'accuratezza (capacità di identificare la malattia) dei test di screening sono utilizzati quattro indici: sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo (Tab. 78-2). La *sensibilità*, chiamata anche tasso di veri positivi, è la percentuale di persone che risultano positive al test di screening della malattia (cioè alla capacità del test di individuare la malattia quando è presente). La *specificità* è la proporzione di persone sane che risultano negative al test di screening; misura, cioè, la capacità del test di individuare correttamente l'assenza di una malattia. Il *valore predittivo positivo* è la proporzione di persone che risultano positive al test e hanno realmente la malattia; in modo simile, il *valore predittivo negativo* identifica le persone che risultano negative al test e non hanno la malattia. Sensibilità e specificità sono variabili relativamente indipendenti dalla prevalenza (o rischio) della malattia nella popolazione in esame, mentre il valore predittivo è fortemente dipendente dalla prevalenza della malattia.

I test di screening presentano notevoli vantaggi, sono efficaci ed economici quando la patologia in fase di studio è frequente tra la popolazione studiata; per essere di valore, tali test devono possedere un'alta specificità, mentre la sensibilità non deve essere necessariamente alta.

Errori potenziali dei test di screening Gli errori più comuni degli screening riguardano il tempo di anticipazione della diagnosi, la durata del campionamento e la selezione: tali errori possono far apparire un test vantaggioso quando realmente non lo è (o è addirittura dannoso). Utile o no, aumentando il numero di diagnosi di neoplasia, lo screening può creare la falsa impressione di una epidemia. Può anche produrre uno spostamento nella percentuale di pazienti con diagnosi in fase precoce che migliora le statistiche di sopravvivenza senza ridurre la mortalità (numero di morti da una data neoplasia in rapporto con il numero di soggetti a rischio). In questo caso la durata *apparente* della sopravvivenza misurata dalla data della diagnosi aumenta, senza che nuove vite vengano salvate o che cambi l'aspettativa di vita.

L'*errore di anticipazione della diagnosi* si verifica quando il test non ha alcuna influenza sulla storia naturale della malattia; la diagnosi è soltanto fatta più precocemente. Quando si verificano tali errori la sopravvivenza *appare* aumentata, ma non vi è un reale prolungamento della vita: l'unico

TABELLA 78-2 DETERMINAZIONE DEL VALORE DI UN TEST DIAGNOSTICO[a]

	Condizione presente	Condizione assente
Test positivo	*a*	*b*
Test negativo	*c*	*d*
a = vero positivo		
b = falso positivo		
c = falso negativo		
d = vero negativo		
Sensibilità	La proporzione di persone con la condizione di test positivo: $a/(a + c)$	
Specificità	La proporzione di persone senza la condizione di test negativo: $d/(b + d)$	
Valore predittivo positivo (PPV)	La proporzione di persone con un test positivo che presentano la condizione: $a/(a + b)$	
Valore predittivo negativo	La proporzione di persone con un test negativo che non presentano la condizione: $d/(c + d)$	
Prevalenza, sensibilità e specificità determinano il PPV		

$$PPV = \frac{\text{prevalenza} \times \text{sensibilità}}{(\text{prevalenza} \times \text{sensibilità}) + (1 - \text{prevalenza})(1 - \text{specificità})}$$

[a] Per patologie con bassa prevalenza, come il cancro, la scarsa specificità ha un enorme effetto avverso sul PPV, tanto che solo una piccola parte dei test positivi rappresenta veri positivi.

effetto del test è quello di prolungare il periodo di tempo in cui il soggetto è a conoscenza della malattia e la sua condizione di paziente.

L'*errore di durata del campionamento* si verifica quando neoplasie a crescita lenta, poco aggressive, sono individuate durante i test di screening. I cancri diagnosticati in seguito alla comparsa di sintomi tra successivi test di screening sono generalmente più aggressivi e i risultati del trattamento non altrettanto favorevoli. In forma estrema, tale errore è denominato *sovradiagnosi*, ovvero la diagnosi di "pseudopatologie". Il numero di neoplasie a lenta crescita è molto ampio: molte rispondono ai criteri istopatologici di malignità ma non divengono mai clinicamente significative o tali da causare il decesso del paziente. Questo problema deve essere considerato anche alla luce dell'osservazione che le neoplasie di più frequente riscontro insorgono più spesso in un'età in cui altre importanti cause di morte sono più comuni.

Gli *errori di selezione* devono essere presi in considerazione nella valutazione dei risultati di qualsiasi programma di screening: la popolazione che si sottopone più frequentemente al test può differire dalla popolazione generale su cui il test verrà applicato su larga scala. Gli individui studiati potrebbero essere stati esaminati perché portatori di una determinata caratteristica assente nella popolazione generale, come la presenza di una storia familiare fortemente positiva. I volontari arruolati negli studi potrebbero essere in generale più attenti alla propria salute e avere in questo modo una prognosi migliore e una mortalità più bassa, indipendentemente dai risultati dello screening. Questo fenomeno è definito *effetto del volontario sano.*

Possibili svantaggi dei test di screening I rischi legati all'esecuzione dei test di screening comprendono il rischio di provocare danni dovuti all'intervento di screening in sé, causati sia dalle ulteriori indagini a cui sono sottoposti i soggetti con risultato positivo (vero o falso), sia dalle terapie a cui sono sottoposti i soggetti che risultano essere veri positivi, anche se la loro vita è prolungata da tali terapie. La diagnosi e la terapia di neoplasie che non avrebbero mai dato segno di sé possono condurre agli svantaggi di sottoporre a trattamenti non necessari e di indurre nel paziente l'ansia provocata dalla diagnosi di un tumore. L'impatto psicosociale dello screening per i tumori può essere importante quando applicato all'intera società.

Valutazione dei test di screening Un corretto disegno degli studi può annullare alcuni errori dello screening e dimostrare i relativi rischi e benefici dello screening stesso. Uno studio clinico di screening randomizzato controllato, avente come *end-point* il tasso di mortalità causa-specifica, è lo strumento più efficace per un intervento di screening. Dovrebbe essere riportato anche il tasso di sopravvivenza complessivo per individuare l'effetto negativo dello screening e del trattamento sugli esiti di altre malattie (per es., le malattie cardiovascolari). In uno studio randomizzato una popolazione omogenea è divisa in due gruppi; a uno è fornita l'assistenza medica convenzionale (che potrebbe non comprendere alcuno screening), mentre l'altro è sottoposto al programma di screening. I due gruppi sono quindi seguiti nel tempo: lo screening è considerato efficace quando il gruppo sottoposto al test ha una mortalità causa-specifica migliore rispetto a quella del gruppo di controllo. Gli studi che dimostrano una riduzione nell'incidenza di malattia in stadio avanzato, un miglioramento della sopravvivenza o una diminuzione dello stadio alla diagnosi (e possibili errori) forniscono una minore evidenza del beneficio; tali criteri sono necessari, ma non sufficienti, per stabilire il valore di un test di screening.

Sebbene uno studio di screening randomizzato e controllato fornisca la prova più convincente della sua utilità, non è uno strumento perfetto. Se lo studio non è basato su tutta la popolazione, non si potrà sapere se lo screening potrà essere applicato su larga scala. Gli screening coinvolgono migliaia di soggetti e durano anni. Studi in grado di fornire risposte meno definitive sono quindi progettati e attuati per valutare l'efficacia delle pratiche di screening. Dopo gli studi clinici randomizzati, in ordine decrescente di potenza, si possono ottenere evidenze da studi controllati dall'interno, che utilizzino metodi di allocazione dell'intervento diversi dalla randomizzazione (per es., collocazione per data di nascita, data di visita); le risultanze di studi osservazionali analitici di coorte o di caso-controllo; i risultati di uno studio a serie multiple nel tempo con o senza intervento; le opinioni di autorevoli esperti, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi o rapporti del consenso di esperti (livello di evidenza più debole, in quanto persino gli esperti possono essere fuorviati dagli errori di cui sopra).

Screening per neoplasie maligne specifiche Per il cancro della cervice uterina, del colon e probabilmente della mammella, i programmi di screening ad ampio raggio producono benefici in certi gruppi di età. Un certo numero di organizzazioni ha valutato criticamente la necessità di adottare l'utilizzo di particolari test. Dato che tali gruppi non hanno utilizzato gli stessi criteri nella loro analisi, sono giunti a conclusioni differenti. La *U.S. Services Task Force* (USPSTF), la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* e l'*American Cancer Society* (ACS) hanno pubblicato linee guida per lo screening (Tab. 78-3). Potrebbe essere prudente sottoporre a sorveglianza speciale i soggetti ad alto rischio per lo sviluppo di una particolare neoplasia, a causa di una storia familiare o di un fattore genetico, ma pochi studi sono stati condotti per valutare l'impatto sulla mortalità di tali procedure in queste popolazioni di pazienti.

CANCRO DELLA MAMMELLA L'autopalpazione delle mammelle, l'esame clinico da parte di un medico e la mammografia sono stati considerati utili strumenti di screening. Il solo screening mammografico e quello accompagnato da esami clinici sono stati valutati in studi randomizzati controllati. La risonanza magnetica (RM) è in corso di valutazione e risulta essere più accurato della mammografia in donne ad alto rischio a causa di una predisposizione genetica, o in donne con un tessuto mammario molto denso.

TABELLA 78-3 RACCOMANDAZIONI PER LO SCREENING IN SOGGETTI ASINTOMATICI CON RISCHIO NELLA NORMA[a]

Test o procedura	USPSTF	Raccomandazioni dell'ACS	Raccomandazioni della CTFPHC
Sigmoidoscopia	Evidenza sufficiente per essere consigliata	≥ 50 anni : ogni 5 anni	Evidenza sufficiente
Ricerca del sangue occulto nelle feci	Oltre i 50 anni: ogni 1-2 anni	≥ 50 anni : ogni anno	Buone evidenze oltre i 50 anni
Colonscopia	Nessuna evidenza diretta	Oltre i 50 anni: ogni 10 anni	Nessuna evidenza diretta
Esplorazione rettale	Non raccomandata	Non raccomandata	Non raccomandata
Antigene prostatico specifico	Insufficienti evidenze per poterlo raccomadare	Uomini ≥ 50 anni: ogni anno	Sconsigliato
Pap test	Donne tra i 18 e i 65 anni: ogni 1-3 anni	Donne con cervice uterina: dopo 3 anni dal primo rapporto sessuale o a partire dai 21° anno di età. Ogni anno con Pap test standard; ogni 2 anni con test liquido	Evidenza sufficiente per poterlo includere nella valutazione della donna sessualmente attiva
Esplorazione della pelvi	Non raccomandata; consigliata la palpazione degli annessi durante l'esame eseguito per altri motivi	Donne tra i 18 e i 40 anni: ogni 1-3 anni con il Pap test; oltre i 40 anni: ogni anno	Non considerata
Autopalpazione della mammella	Non raccomandata	≥ 20 anni: mensilmente	Evidenza sufficiente per poterla escludere
Esame clinico della mammella	Insufficienti evidenze se noj associato alla ammografia	Donne tra i 20 e i 40 anni: ogni 3 anni; oltre i 40 anni: ogni anno	Donne tra i 50 e i 69 anni: ogni 1-2 anni
Mammografia	Donne tra i 50 e i 75 anni: ogni 1-2 anni (chiare evidenze)	Donne ≥ 40 anni: ogni anno	Tra i 50 e i 69 anni: ogni 1-2 anni
Esame completo della pelle	Insufficienti evidenze per poterlo raccomandare o sconsigliare	Esame periodico	Scarse evidenze per poterlo includere o escludere

[a] Questa tabella riassume le procedure di screening nella popolazione generale sulla base delle raccomandazioni dell'U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), dell'American Cancer Society (ACS) e della Canadian Task Force on Prevention Health Care (CTFPHC). Queste raccomandazioni si riferiscono a individui asintomatici che non presentino fattori di rischio, oltre a età e sesso, per le specifiche patologie.

Secondo una serie di studi, uno screening mammografico annuale o biennale, o una mammografia accompagnata dall'esame clinico delle mammelle ogni anno o due in donne al di sopra dei 50 anni con una percentuale di rischio normale riduce la mortalità per cancro della mammella. Ogni studio è stato criticato per errori del disegno. Nella maggior parte, il tasso di mortalità del cancro della mammella è diminuito del 20-30%. Gli esperti non sono d'accordo sul fatto di dover sottoporre o no a uno screening regolare donne a rischio intermedio di età compresa fra i 40 e i 49 anni (Tab. 78-3). Il significato dell'effetto dello screening in donne di età fra i 40 e i 49 anni dipende dal test statistico utilizzato. Un'analisi di otto grandi studi randomizzati non ha mostrato alcun beneficio dello screening mammografico in donne di età fra i 40 e i 49 anni dopo 5-7 anni dall'arruolamento. Tuttavia, un piccolo beneficio emerge a 10-12 anni, ma non è chiaro in quale proporzione questo beneficio sia attribuibile allo screening nelle donne che durante il *follow-up* passano nella categoria ≥ 50 anni. In studi di screening randomizzati di donne con età tra 50 e 69 anni, la diminuzione della mortalità inizia circa 5 anni dopo l'inizio dello screening. Circa la metà delle donne tra i 40 e 49 anni di età valutate annualmente presenta falsi positivi alla mammografia, che necessitano di ulteriore valutazione, inclusa, spesso, una biopsia. Il rischio dei falsi positivi dovrebbe essere discusso con la paziente.

Nessuno studio sull'autopalpazione delle mammelle ha mostrato un riduzione della mortalità; tuttavia viene indicato come misura di prudenza da molte organizzazioni. Un sostanziale numero di carcinomi della mammella viene inizialmente scoperto dalle pazienti. L'autopalpazione ha portato a un aumento nel numero di biopsie, senza peraltro ridurre la mortalità per carcinoma mammario.

Lo screening genetico per le mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2* e altri marcatori di rischio per il carcinoma della mammella ha identificato un gruppo di donne ad alto rischio. Purtroppo, non vi è ancora accordo su quando cominciare lo screening e sulla frequenza ottimale. La mammografia è meno sensibile nell'individuare un carcinoma mammario in donne portatrici di mutazioni di *BRCA* 1 e 2, forse perché questi tumori insorgono in donne più giovani in cui la mammografia risulta meno sensibile. In tali soggetti la RM potrebbe essere più efficace.

CARCINOMA DELLA CERVICE Lo screening con il test di Papanicolau diminuisce la mortalità per carcinoma della cervice. Una riduzione significativa si è registrata da quando questo test viene eseguito di routine. La maggioranza delle linee guida di screening raccomandano l'esecuzione del Pap test con regolarità in tutte le donne sessualmente attive da tre anni, o che lo siano state, o che abbiano raggiunto i 21 anni d'età. Con l'inizio dell'attività sessuale vi è il rischio di trasmissione del papillomavirus umano, il fattore eziologico più comune del cancro della cervice. L'intervallo raccomandato tra un test e l'altro varia da 1 a 3 anni. Donne di 30 anni o più che al test hanno avuto tre risultati normali consecutivi possono essere valutate ogni 2-3 anni. Non è noto se vi sia un limite massimo di età oltre il quale lo screening non è più utile, ma donne di età superiore a 70 anni che non hanno presentato anormalità nei 10 anni precedenti potrebbero decidere di interrompere lo screening.

CANCRO DEL COLON-RETTO La ricerca del sangue occulto nelle feci, l'esplorazione rettale, la sigmoidoscopia con strumento rigido o flessibile, gli studi radiografici con il bario e la colonscopia sono stati valutati come esami di screening dei tumori maligni del colon e del retto. La ricerca su base annua del sangue occulto nelle feci è in grado di ridurre di un terzo la mortalità da tale tipo di neoplasia. La sensibilità del test del sangue occulto nelle feci aumenta se i campioni vengono reidratati prima del test, ma a costo di una minore specificità. Il tasso di falsi positivi per il test reidratato di ricerca del sangue occulto è alto. Dall'1 al 5% delle persone esaminate risultano positivo. Soltanto tra il 2 e il 10% di coloro che hanno sangue occulto nelle feci ha un tumore e tra il 20 e il 30% presenta adenomi. L'alto tasso di falsi positivi del test del sangue occulto innalza drasticamente il numero di colonscopie.

Due studi caso-controllo indicano che uno screening regolare dei soggetti >50 anni con la sigmoidoscopia riduce la mortalità. Questo tipo di studi è soggetto a errori di selezione. Da un quarto a un terzo dei polipi può essere diagnosticato con lo strumento rigido; circa la metà è individuata con il sigmoidoscopio flessibile di 35 cm e dai due terzi ai tre quarti con lo strumento di 60 cm. La diagnosi di poliposi effettuata tramite la sigmoidoscopia dovrebbe condurre alla valutazione dell'intero colon con una colonscopia e/o il clisma opaco. Non si conosce l'intervallo più efficace per lo screening sigmoidoscopico, ma spesso è consigliato un intervallo di 5 anni. Alcuni studi caso-controllo suggeriscono che intervalli superiori ai 15 anni possono conferire un beneficio.

La colonscopia *una tantum* individua circa il 25% di lesioni più avanzate (polipi superiori ai 10 mm, adenomi villosi, polipi adenomatosi con alto grado di displasia, cancro invasivo) rispetto a un sola ricerca del sangue occulto associata alla sigmoidoscopia. La colonscopia è indicata per lo screening in soggetti ad alto rischio, come quelli con rettocolite ulcerosa o predisposizione familiare. Il numero di perforazioni è di 3/1000 per la coloscopia e 1/1000 per la sigmoidoscopia. È ancora oggetto di dibattito se la coloscopia sia eccessivamente costosa e invasiva quale strumento di screening nella popolazione a rischio standard. Sia l'esplorazione rettale sia il clisma opaco non sono sensibili come strumenti di indagine.

CANCRO DEL POLMONE La radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato sono stati valutati in studi randomizzati di screening del cancro del polmone. Non si è vista alcuna riduzione del tasso di mortalità, sebbene tutti gli studi controllati avessero un basso potere statistico. Perfino lo screening di soggetti ad alto rischio (fumatori) non ha mostrato benefici. La tomografia computerizzata (TC) spirale può diagnosticare i carcinomi del polmone agli stadi iniziali; peraltro, le percentuali di falsi positivi sono alte. Lo screening con TC spirale aumenta il numero di lesioni visualizzate e il numero di procedure diagnostiche e terapeutiche; tuttavia la sua efficacia sulla sopravvivenza non è nota.

CANCRO DELL'OVAIO La palpazione degli annessi, l'ecografia transvaginale e l'analisi di CA-125 nel siero sono stati considerati per lo screening del cancro ovarico. Tali test, da soli o in combinazione, non hanno una sensibilità e una specificità tali da essere raccomandati per uno screening di routine del cancro ovarico. I rischi e i costi legati all'alto numero di risultati falsi-positivi rappresentano un impedimento all'uso abituale di tali modalità per lo screening. La maggior parte delle commissioni di esperti è giunta alla conclusione che lo screening di routine del cancro ovarico non è indicato per quelle donne a rischio standard o con singoli familiari colpiti, ma potrebbe essere utile in famiglie con sindromi genetiche di cancro ovarico.

CANCRO DELLA PROSTATA Le modalità più comuni di screening del cancro della prostata sono l'esplorazione rettale e l'analisi dell'antigene prostatico specifico (PSA) nel siero. Test più recenti, come la misurazione di PSA libero e legato, devono essere ancora valutati appieno. Il grande rilievo attribuito al dosaggio del PSA ha fatto sì che il carcinoma prostatico sia diventato la neoplasia non cutanea più frequentemente diagnosticata nei maschi americani; lo screening di tale patologia porta con sé un rischio elevato di errori di anticipazione, di durata e di sovrastima della diagnosi e l'efficacia di questo screening è motivo di controversie anche tra gli esperti. Alcuni hanno espresso la preoccupazione che lo screening per il carcinoma prostatico, più che lo screening di altre neoplasie, possa produrre danni più che benefici. I test per la diagnosi precoce di tale patologia sono in grado di individuare con certezza molti casi di tumore asintomatico, ma la capacità di distinguere tra tumori potenzialmente letali ma guaribili e quelli che non rappresentano una minaccia per la salute o sono scarsamente pericolosi è ancora limitata. Gli uomini al di sopra dei 50 anni hanno una prevalenza molto alta di carcinomi prostatici indolenti, clinicamente non significativi. Nessuno studio ha evidenziato l'utilità dello screening e del trattamento del carcinoma della prostata.

Il braccio placebo dello studio *Prostate Cancer Prevention* ha mostrato che uno screening rigoroso di sette anni su uomini a basso rischio portava alla diagnosi di cancro della prostata in più del 12% dei pazienti. Inoltre, nel 15% degli uomini che avevano livelli normali di PSA e reperti normali all'esplorazione rettale si riscontrava dopo 7 anni un cancro della prostata all'esame bioptico, nonostante i test di screening fossero normali. Quindi, lo screening non era riuscito a individuare più malattia di quanta ne avesse rilevata e in più del 27% degli uomini prossimi ai 60 anni con rischio normale si era sviluppato un tumore della prostata.

L'efficacia del trattamento del cancro della prostata negli stadi iniziali è in corso di studio. Sia la chirurgia sia la radioterapia possono causare una morbilità significativa, come impotenza e incontinenza urinaria. La prostatectomia radicale messa a confronto con la semplice osservazione per i tumori della prostata diagnosticati clinicamente (non tramite screening) ha mostrato una lieve diminuzione del tasso di mortalità nel braccio chirurgico. Una vita ogni 18-20 uomini è stata salvata tra coloro che avevano subito una prostatectomia radicale. L'incontinenza urinaria e l'impotenza erano più comuni nel braccio chirurgico. L'attuale raccomandazione per lo screening è che quest'ultimo sia proposto a uomini oltre i 50 anni d'età, permettendo loro di fare una scelta dopo essere stati informati sui potenziali rischi e benefici (Tab. 78-3). Un uomo dovrebbe avere un'aspettativa di vita di almeno 10 anni per poter accedere allo screening. L'USPSTF ha raccolto evidenze insufficienti per poter raccomandare lo screening del cancro della prostata.

 CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO L'ecografia transvaginale e la biopsia endometriale sono stati proposti come test di screening per il cancro dell'endometrio. Non è stato evidenziato alcun beneficio con lo screening di routine. L'ecografia transvaginale e la biopsia endometriale sono indicati nella valutazione clinica del sanguinamento vaginale della postmenopausa, ma non sono considerati esami di screening in donne asintomatiche.

CANCRO DELLA CUTE L'ispezione di tutte le superfici cutanee da parte del paziente o di un operatore sanitario è utilizzata nello screening delle neoplasie cutanee. Non vi sono studi prospettici randomizzati che abbiano valutato l'eventuale diminuzione della mortalità; osservazioni epidemiologiche condotte in Scozia e in Australia indicano che i programmi di screening hanno abbassato lo stadio di malattia in cui viene posta diagnosi di melanoma. I programmi di screening potrebbero essere in grado di rinforzare la tendenza a evitare la luce solare e di promuovere altri comportamenti preventivi dei tumori cutanei.

BIBLIOGRAFIA

BACH PB et al: Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 297:953, 2007

BARRETT-CONNOR E et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 355:125, 2006

FISHER B et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 90:1371, 1998

FREEDLAND SJ, PARTIN AW: Prostate-specific antigen: Update 2006. Urology 67:458, 2006

HUMPHREY LL et al: Breast cancer screening: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 137:347, 2002

PRENTICE RL et al: Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. JAMA 295:629, 2006

WINAWER SJ et al: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: A consensus update by the Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 130:1872, 2006

SITI WEB

The Canadian Taskforce on Preventive Health Care
http://www.ctfphc.org/
The National Cancer Institute Cancernet
http://cancernet.nci.nih.gov/

79 Genetica del cancro

Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

IL CANCRO È UNA MALATTIA GENETICA

Il cancro si sviluppa attraverso una serie di alterazioni somatiche del DNA a cui consegue una proliferazione cellulare incontrollata. La maggior parte di queste alterazioni consiste in modificazioni della sequenza del DNA (cioè mutazioni). Tali alterazioni possono originare da errori casuali di replicazione, da esposizione a cancerogeni (per es., radiazioni) o da difetti nei processi di riparazione del DNA. Sebbene la maggior parte dei cancri insorga in maniera sporadica, in certe famiglie portatrici di una mutazione delle cellule germinali in un gene del cancro si osservano raggruppamenti familiari di neoplasie.

CENNI STORICI

Il concetto di genetica del cancro è relativamente nuovo. L'idea che la progressione del cancro sia determinata da mutazioni somatiche sequenziali in specifici geni è stata universalmente accettata solo negli ultimi 25 anni. Prima dell'avvento del microscopio si credeva che il cancro fosse composto di aggregati di muco o di altro materiale non cellulare. Dalla metà del diciannovesimo secolo divenne chiaro che i tumori erano ammassi di cellule e che queste cellule derivavano dalle cellule normali del tessuto nel quale il cancro originava. Comunque, la base molecolare della proliferazione incontrollata delle cellule cancerose era destinata a rimanere un mistero per un altro secolo. In quel periodo vennero elaborate numerose teorie sull'origine del cancro. Il grande biochimico Otto Warburg propose la teoria della combustione, secondo la quale il cancro era dovuto a un anomalo metabolismo dell'ossigeno: mentre le cellule normali necessitano di ossigeno, le cellule del cancro sarebbero state in grado di sopravvivere in sua assenza. Altri credevano che tutti i cancri fossero causati da virus e che il cancro fosse a tutti gli effetti una malattia contagiosa.

Alla fine, le osservazioni sul cancro che si verificava negli spazzacamini, gli studi sui raggi X e la chiara dimostrazione del ruolo causale del fumo di sigaretta nella genesi del cancro del polmone, insieme agli studi di B. Ames sulla mutagenesi chimica, furono sufficienti a convincere molti che il cancro origina da modificazioni del DNA. Anche se la teoria virale del cancro non risultò essere del tutto precisa, lo studio di alcuni retrovirus portò, nella seconda metà degli anni '70, alla scoperta dei primi *oncogeni* umani. Subito dopo, lo studio di famiglie con predisposizione genetica al cancro fu fondamentale per la scoperta dei *geni oncosoppressori*. La scienza che studia il tipo di mutazioni e le conseguenze di queste mutazioni nelle cellule tumorali è oggi conosciuta come *genetica del cancro*.

ORIGINE CLONALE E NATURA A PIÙ "TAPPE" DEL CANCRO

Quasi tutti i cancri originano da un'unica cellula; questa origine clonale è una caratteristica fondamentale nella distinzione tra neoplasia e iperplasia. Per la progressione da un fenotipo normale a uno francamente maligno è assolutamente necessario che si accumulino più eventi mutazionali. Il processo può essere visto come una microevoluzione darwiniana nella quale a ogni stadio successivo le cellule mutate acquisiscono un vantaggio di crescita che comporta un aumento del loro numero rispetto alle cellule vicine (Fig. 79-1). Si ritiene che per la progressione di una cellula da un fenotipo normale a uno francamente maligno si debbano accumulare da cinque a dieci mutazioni.

Si sta ora iniziando a comprendere la precisa natura delle alterazioni genetiche responsabili di alcuni tumori maligni e ad avere un'idea precisa dell'ordine con cui si verificano. L'esempio meglio studiato è il cancro del colon, nel quale le analisi del DNA proveniente da vari campioni tissutali che vanno dall'epitelio del colon normale all'adenoma e al carcinoma hanno identificato alcuni dei geni mutati nel processo (Fig. 79-2). Modelli di progressione simili si stanno identificando anche in altri tumori maligni.

PRINCIPALI CATEGORIE DI GENI DEL CANCRO

Vi sono due categorie principali di geni del cancro. Alla prima categoria appartengono i geni che influiscono direttamente sulla crescita cellulare in senso positivo (*oncogeni*) o negativo (*geni oncosoppressori*). Questi geni esercitano i loro effetti sulla crescita tumorale attraverso la loro capacità di controllare la divisione cellulare (nascita cellulare) o la morte cellulare (apoptosi). Nelle cellule normali gli oncogeni sono strettamente controllati. Nel-

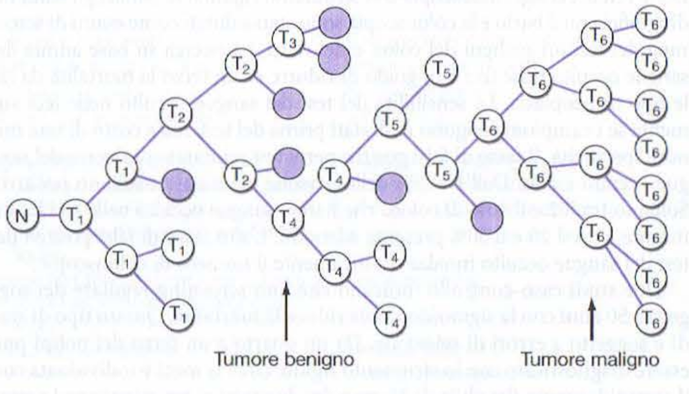


FIGURA 79-1 Sviluppo clonale "a tappe" di un tumore maligno. In questo diagramma una serie di cinque mutazioni cumulative (T1, T2, T4, T5, T6), ognuna delle quali è in grado di indurre da sola un modesto vantaggio proliferativo, conduce alla fine allo sviluppo di un tumore maligno. È da notare che non tutte queste alterazioni determinano progressione; per esempio, il clone T3 termina in un vicolo cieco. Nella maggior parte dei tumori il numero effettivo di mutazioni cumulative necessarie per la trasformazione da uno stato normale a uno maligno è sconosciuto. (*Da:* P Nowell, *Science* 194:23, 1976; riproduzione autorizzata.)

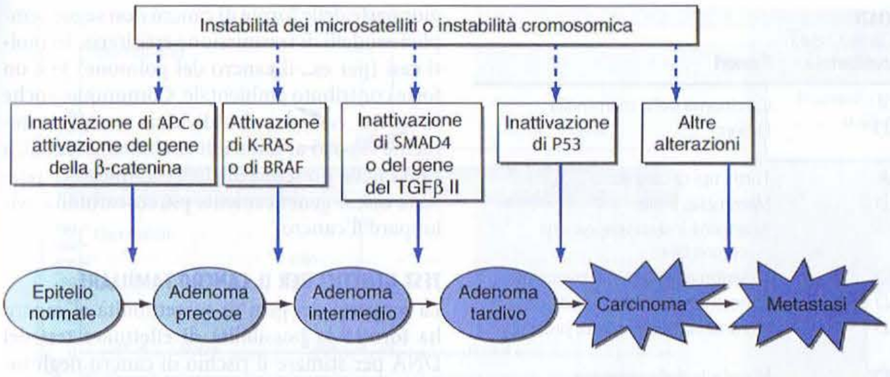


FIGURA 79-2 Stadi successivi di mutazioni somatiche nello sviluppo del carcinoma del colon. L'accumularsi di alterazioni di alcuni geni causa la progressione dall'epitelio normale al carcinoma conclamato, passando attraverso l'adenoma. L'instabilità genetica (dei microsatelliti o cromosomica) accelera la progressione aumentando la probabilità di mutazione a ogni stadio. I pazienti con poliposi familiare si trovano già al primo stadio di questo percorso, dato che ereditano un'alterazione del gene *APC* nelle cellule della linea germinale. TGF, fattore di crescita trasformante.

le cellule del cancro gli oncogeni acquisiscono mutazioni che allentano questo controllo e portano a un'aumentata attività del prodotto genico. Questo evento mutazionale si verifica tipicamente in un singolo allele dell'oncogene e agisce in modo dominante. Al contrario, la normale funzione dei geni oncosoppressori è di contenere la crescita cellulare ma tale funzione viene a mancare nel cancro. A causa della natura diploide delle cellule dei mammiferi, entrambi gli alleli devono essere resi inattivi per perdere completamente la funzione di un gene oncosoppressore, portando a un meccanismo recessivo a livello cellulare. Da queste idee e dagli studi effettuati sulla forma ereditaria di retinoblastoma, Knudson e altri hanno formulato la cosiddetta *two-hit hypothesis* ("ipotesi dei due colpi"), che, nella sua versione moderna, afferma che entrambe le copie di un gene oncosoppressore devono essere rese inattive nel cancro.

La seconda classe di geni tumorali, i *caretaker*, o "guardiani del genoma", non colpisce direttamente la crescita cellulare, bensì la capacità della cellula di mantenere l'integrità del suo genoma. Le cellule con deficit di tali geni presentano un elevato tasso di mutazioni in tutti i geni, inclusi gli oncogeni e oncosoppressori. Questo fenotipo "mutatore" è stato inizialmente ipotizzato da Loeb, per spiegare in che modo più eventi mutazionali richiesti per l'oncogenesi possono realizzarsi durante il corso della vita di un individuo. È stata ora osservata nel cancro una mutazione del fenotipo sia a livello delle sequenze nucleotidiche sia a livello cromosomico.

MECCANISMI DI INATTIVAZIONE DEI GENI ONCOSOPPRESSORI

I due tipi principali di lesioni somatiche osservate nei geni oncosoppressori durante lo sviluppo di un tumore sono le *mutazioni puntiformi* e le *delezioni ampie*. Mutazioni puntiformi nella regione di codificazione di geni oncosoppressori portano di frequente a prodotti di proteine troncate o non funzionali. Analogamente le delezioni producono la perdita di un prodotto funzionale e talora interessano l'intero gene o addirittura l'intero braccio cromosomico con conseguente perdita di eterozigosi (LOH) nel DNA tumorale rispetto al DNA del tessuto normale corrispondente (Fig. 79-3). La LOH nel DNA tumorale è considerata come caratteristica della presenza di un gene soppressore tumorale in un locus particolare e studi effettuati sulla LOH si sono dimostrati utili nel posizionamento clonale di molti geni soppressori tumorali. Il silenziamento genico, insieme all'ipermetilazione del promotore, è un altro meccanismo di inattivazione del gene soppressore tumorale. Il silenziamento è un cambiamento epigenetico piuttosto che un'alterazione di sequenza.

SINDROMI DI CANCRO FAMILIARE

Una piccola frazione di tumori si presenta in pazienti con predisposizione genetica. In queste famiglie, gli individui affetti posseggono una mutazione con perdita di funzione di un allele di un gene oncosoppressore o di un gene *caretaker*. In questi pazienti, le cellule tumorali mostrano una perdita dell'allele normale, come risultato di eventi somatici (mutazioni puntiformi o delezioni), in accordo con l'ipotesi di Knudson (Fig. 79-3). La maggior parte delle cellule di un individuo portatore di mutazione ereditata con perdita di funzione di un gene oncosoppressore è funzionalmente normale e solo le rare cellule che sviluppano una mutazione nell'allele normale mostreranno una crescita incontrollata. La normale funzione degli oncosoppressori è di limitare la crescita, di promuovere la differenziazione (geni *gatekeeper*) o di preservare l'integrità del genoma (geni *caretaker*).

Di sindromi con cancro familiare ne sono state riportate all'incirca 100, benché molte siano rare. La maggior parte viene ereditata come carattere autosomico dominante; tuttavia, alcune di quelle associate ad anomalie di riparazione del DNA (*xeroderma pigmentosum*, anemia di Fanconi, atassia teleangectasia) sono autosomiche recessive. Nella tabella 79-1 sono elencate numerose sindromi con predisposizione al cancro e riportati i geni responsabili. L'attuale paradigma afferma che i geni mutati nelle sindromi familiari possono essere bersagli di mutazioni somatiche anche nei tumori sporadici (non ereditari). Lo studio delle sindromi tumorali ha consentito di ottenere informazioni preziose per la comprensione dei meccanismi di progressione di molti tipi di tumore. In questa sezione è descritta in dettaglio la sindrome del carcinoma ereditario dell'intestino crasso, ma le stesse considerazioni generali possono essere applicate a tutte le sindromi tumorali elencate nella tabella 79-1.

La poliposi adenomatosa familiare (*familial adenomatous polyposis*, FAP) è una sindrome tumorale ereditaria dominante del colon dovuta a mutazioni germinali del gene oncosoppressore *adenomatous polyposis coli* (APC) situato sul cromosoma 5. I pazienti con questa sindrome sviluppano nel colon da centinaia a migliaia di adenomi. Ognuno di questi adenomi ha perso l'allele normale di *APC*, ma non ha ancora accumulato le mutazioni aggiuntive necessarie per la produzione di cellule maligne (Fig. 79-2). Tuttavia, tra le migliaia di adenomi benigni, alcuni acquisiranno invariabilmente ulteriori anomalie e un certo numero diventerà tumori francamente maligni. *APC* viene pertanto considerato un *gatekeeper* per la tumorigenesi del colon. La figura 79-4 mostra le mutazioni germinali e somatiche del gene *APC*. Non risulta ancora del tutto chiara la funzione della proteina APC, ma è probabile che essa induca la differenziazione e favorisca l'apoptosi di cellule del colon man mano che esse migrano lungo le cripte.

Al contrario della FAP, i pazienti con cancro ereditario del colon non poliposico (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC), o sindrome di Lynch, non sviluppano una poliposi multipla, ma solo un singolo adenoma o un piccolo numero di adenomi che progrediscono rapidamente verso il cancro. Solitamente si parla di HNPCC in presenza di una storia familiare caratterizzata da almeno tre soggetti di due generazioni in cui si è sviluppato un cancro del colon o dell'endometrio, e da almeno un indivi-

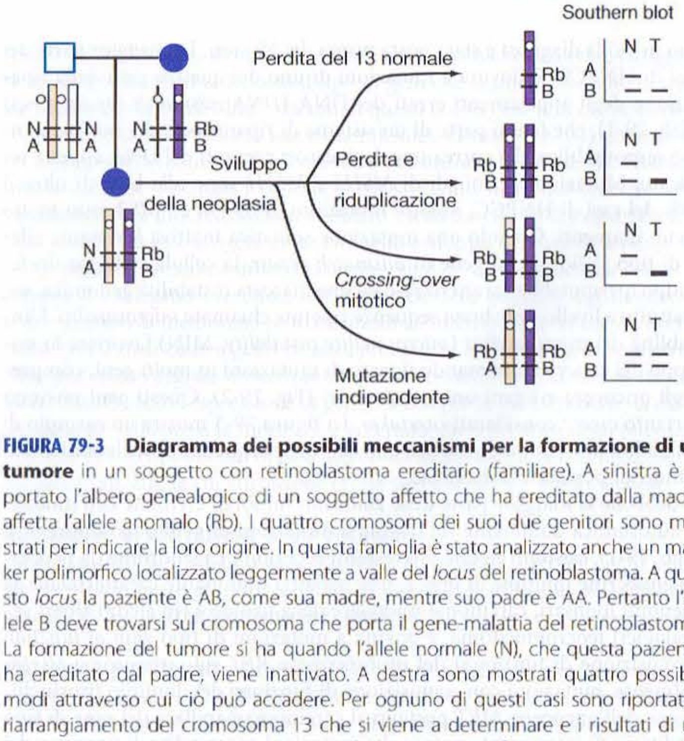


FIGURA 79-3 Diagramma dei possibili meccanismi per la formazione di un tumore in un soggetto con retinoblastoma ereditario (familiare). A sinistra è riportato l'albero genealogico di un soggetto affetto che ha ereditato dalla madre affetta l'allele anomalo (Rb). I quattro cromosomi dei suoi due genitori sono mostrati per indicare la loro origine. In questa famiglia è stato analizzato anche un marker polimorfico localizzato leggermente a valle del *locus* del retinoblastoma. A questo *locus* la paziente è AB, come sua madre, mentre suo padre è AA. Pertanto l'allele B deve trovarsi sul cromosoma che porta il gene-malattia del retinoblastoma. La formazione del tumore si ha quando l'allele normale (N), che questa paziente ha ereditato dal padre, viene inattivato. A destra sono mostrati quattro possibili modi attraverso cui ciò può accadere. Per ognuno di questi casi sono riportati il riarrangiamento del cromosoma 13 che si viene a determinare e i risultati di un Southern blot nel quale il tessuto normale è messo a confronto con il tessuto tumorale. Da notare che nelle prime tre situazioni l'allele normale (A) è stato perso nel tessuto tumorale, il che viene indicato come perdita di eterozigosità. (*Da*: TD Gelehrter e FS Collins, *Principles of Medical Genetics*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1990; riproduzione autorizzata.)

TABELLA 79-1 SINDROMI DA PREDISPOSIZIONE TUMORALE E GENI ASSOCIATI

Sindrome	Gene	Cromosoma	Ereditarietà	Tumori
Atassia teleangiectasia	*ATM*	11q22-q23	AR	Carcinoma della mammella
Sindrome linfoproliferativa autoimmune	*FAS*	10q24	AD	Linfomi
Sindrome di Bloom	*BLM*	15q26.1	AR	Tutti i tipi di cancro
Sindrome di Cowden	*PTEN*	10q23	AD	Mammella, tiroide
Poliposi adenomatosa familiare	*APC*	5q21	AD	Adenoma intestinale, cancro colorettale
Melanoma familiare	*p16INK4*	9p21	AD	Melanoma, cancro del pancreas
Tumore di Wilms familiare	*WT1*	11p13	AD	Cancro renale dell'infanzia
Cancro ereditario della mammella e dell'ovaio	*BRCA1* *BRCA2*	17q21 13q12.3	AD	Mammella, ovaio, colon, prostata
Cancro gastrico diffuso ereditario	*CD41*	16q22	AD	Neoplasia dello stomaco
Esostosi multiple ereditarie	*EXT1* *EXT2*	8q24 11p11-12	AD	Esostosi, condrosarcoma
Cancro ereditario della prostata	*HPC1*	1q24-25	AD	Carcinoma prostatico
Retinoblastoma ereditario	*RB1*	13q14.2	AD	Retinoblastoma, osteosarcoma
Cancro ereditario del colon non poliposico (HNPCC)	*MSH2* *MLH1* *MSH6* *PMS2*	2p16 3p21.3 2p16 7p22	AD	Carcinoma del colon, dell'endometrio, dell'ovaio, dello stomaco, dell'intestino tenue, dell'uretere
Carcinoma papillare renale ereditario	*MET*	7q31	AD	Tumore papillare renale
Poliposi giovanile	*SMAD4*	18q21	AD	Cancro del pancreas, neoplasie gastrointestinali
Sindrome di Li-Fraumeni	*TP53*	17p13.1	AD	Sarcoma, carcinoma della mammella
Neoplasia endocrina multipla di tipo 1	*MEN1*	11q13	AD	Paratiroidi, pancreas endocrino, ipofisi
Neoplasia endocrina multipla di tipo 2a	*RET*	10q11.2	AD	Carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma
Neurofibromatosi di tipo 1	*NF1*	17q11.2	AD	Neurofibroma, neurofibrosarcoma, tumore cerebrale
Neurofibromatosi di tipo 2	*NF2*	22q12.2	AD	Schwannoma vestibolare, meningioma, colonna vertebrale
Sindrome del carcinoma basocellulare (sindrome di Gorlin)	*PTCH*	9q22.3	AD	Carcinoma delle cellule basali, medulloblastoma, cisti mandibolari
Sclerosi tuberosa	*TSC1* *TSC2*	9q34 16p13.3	AD	Angiofibroma, angiomiolipoma renale
Sindrome di Von Hippel-Lindau	*VHL*	3p25-26	AD	Rene, cervelletto, feocromocitoma

Nota: AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva.

duo in cui la diagnosi è stata posta prima dei 50 anni. La maggior parte dei casi di HNPCC è dovuta a mutazioni di uno dei quattro geni della riparazione degli appaiamenti errati del DNA (*DNA mismatch repair genes*) (Tab. 79-1), che fanno parte di un sistema di riparazione che normalmente è responsabile della correzione degli errori presenti nel DNA appena replicato. Mutazioni germinali di *MSH2* e *MLH1* sono alla base di oltre il 60% dei casi di HNPCC, mentre mutazioni di *MSH6* e *PMS2* sono molto meno frequenti. Quando una mutazione somatica inattiva il restante allele di tipo "wild" di un gene di *mismatch repair*, la cellula sviluppa un fenotipo ipermutabile caratterizzato da una marcata instabilità genomica, soprattutto a livello delle brevi sequenze ripetute chiamate *microsatelliti*. L'instabilità dei microsatelliti (*microsatellite instability*, MIN) favorisce lo sviluppo del cancro aumentando il tasso di mutazioni in molti geni, compresi gli oncogeni e i geni oncosoppressori (Fig. 79-2). Questi geni possono pertanto essere considerati *caretaker*. La **figura 79-5** mostra un esempio di instabilità dimensionale allelica a livello delle sequenze dinucleotidiche in tumori di portatori di HNPCC.

Sebbene la maggior parte delle sindromi tumorali ereditate con modalità autosomica dominante sia dovuta a mutazioni di geni oncosoppressori (Tab. 79-1), esistono alcune interessanti eccezioni. La sindrome da neoplasie endocrine multiple di tipo 2, una malattia dominante caratterizzata da adenomi ipofisari, carcinoma midollare della tiroide e (in alcuni alberi genealogici) feocromocitoma, è dovuta a mutazioni di tipo *gain-of-function* (acquisizione di funzione) del protoncogene *RET* sul cromosoma 10. Similmente, mutazioni con acquisizione di funzione del dominio tirosinchinasico dell'oncogene *MET* portano al carcinoma papillare del rene di tipo ereditario. È interessante notare che mutazioni con perdita di funzione del gene *RET* causano una malattia completamente differente, la malattia di Hirschsprung [megacolon agangliare (Capp. 291 e 345)].

Sebbene le forme mendeliane di cancro qui descritte abbiano fornito molte informazioni circa i meccanismi di controllo della crescita, la maggior parte delle forme di cancro non segue semplici modelli di trasmissione ereditaria. In molti casi (per es., il cancro del polmone) vi è un forte contributo ambientale. Comunque, anche in questi casi alcuni individui, se sufficientemente esposti ai fattori di rischio ambientali, a causa della presenza di alleli modificatori, possono essere geneticamente più suscettibili a sviluppare il cancro.

TEST GENETICI PER IL CANCRO FAMILIARE

La scoperta dei geni di suscettibilità al cancro ha fornito la possibilità di effettuare test del DNA per stimare il rischio di cancro negli individui delle famiglie affette. Un algoritmo per la valutazione del rischio di cancro e per le decisioni da prendere nelle famiglie ad alto rischio con l'utilizzo di test genetici è mostrato nella **figura 79-6**. Dopo che in una famiglia è stata scoperta una mutazione, il successivo test sui familiari asintomatici può essere cruciale per la gestione del paziente. Un risultato negativo del test genetico rassicura questi individui sul fatto che il loro rischio di cancro non è aumentato rispetto a quello della popolazione generale ed evita loro di vivere per anni in preda all'ansia. Per contro, un risultato positivo del test può portare a un cambiamento della gestione clinica dell'individuo, con aumento della frequenza delle indagini di *screening* per il cancro e, quando fattibile e appropriata, l'adozione di misure di chirurgia profilattica. Le potenziali conseguenze negative di un risultato positivo del test comprendono le sofferenze psicologiche (ansia, depressione) e la discriminazione (assicurazione, lavoro). I test, pertanto, non devono essere effettuati senza un supporto psicologico che preceda e segua la rivelazione del risultato del test. Inoltre, la decisione di effettuare un test va presa tenendo presente la disponibilità di interventi efficaci contro il tipo particolare di cancro per il quale il test viene effettuato. A parte queste considerazioni, l'esecuzione di test genetici per alcune sindromi tumorali sembra comportare più benefici che rischi e attualmente molte compagnie offrono test per vari geni associati a predisposizione al cancro della mammella (*BRCA1* e *BRCA2*), al melanoma (*p16INk4*) e al cancro del colon (*APC* e i geni dell'HNPCC).

A causa dei problemi riguardanti i test genetici, come il costo, la specificità e la sensibilità, non è ancora appropriato estendere questi test alla popolazione generale. Comunque, l'esecuzione di alcuni test genetici può essere appropriata in alcune sottopopolazioni con riconosciuto aumento del rischio, anche in assenza di un'evidente storia familiare. Per esempio, due mutazioni del gene di suscettibilità al cancro della mammella *BRCA1*, 185delAG e 5382insC, presentano negli ebrei ashkenaziti una frequenza sufficientemente alta da giustificare il test genetico negli individui di questo gruppo etnico.

È importante che i risultati dei test genetici siano comunicati alle famiglie da consulenti genetisti qualificati. Al fine di garantire che le famiglie comprendano chiaramente i vantaggi, gli svantaggi e l'impatto che un test genetico potrebbe avere sulla gestione clinica e sulla psiche, i test genetici non dovrebbero mai essere effettuati prima di una consulenza psicologica. Nel comunicare i risultati di un test genetico alle famiglie è necessaria grande competenza. Per esempio, un errore comune è l'errata interpretazione del risultato di test genetici negativi. Per molti geni di predisposizione al cancro la sensibilità dei test genetici è solo del 70% o meno (cioè mutazioni causa di malattia possono essere identificate solo in ≤70 familiari testati ogni 100). Per questo motivo tali test dovrebbero di regola essere inizialmente eseguiti su un membro affetto della parentela (il familiare più giovane ancora in vita che ha avuto il cancro oggetto dell'indagine). Se in questo individuo non viene identificata alcuna mutazione, allora il test va considerato non informativo (Fig. 79-6) piuttosto che negativo (perché è possibile che in questo individuo, per motivi puramente tecnici, la mutazione non possa essere identificata con i test genetici standard). Daltro canto, se in questo individuo si riesce a identificare una mutazione, allora il test può essere effettuato anche in altri membri della famiglia e la sensibilità dei test successivi

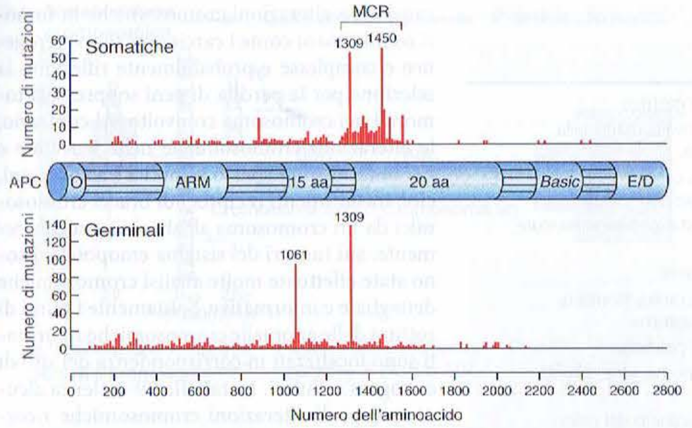


FIGURA 79-4 Mutazioni germinali e somatiche del gene oncosoppressore *APC*. *APC* codifica una proteina di 2843 aminoacidi con 6 domini principali: una regione di oligomerizzazione (O), ripetizioni armadillo (ARM), ripetizioni di 15 aminoacidi (15 AA), ripetizioni di 20 aminoacidi (20 AA), una regione basica (*Basic*) e un dominio coinvolto nel legame con EB1 e con *Drosophila discs large homologue* (E/D). È mostrata la posizione all'interno del gene *APC* di 650 mutazioni somatiche e di 826 mutazioni germinali (dal database APC consultabile sul sito Internet http://p53.free.fr). Gran parte di queste mutazioni comporta il troncamento della proteina APC. Le mutazioni germinali risultano distribuite piuttosto uniformemente fino al codone 1600 a eccezione di due *hotspot* di mutazione in corrispondenza degli aminoacidi 1061 e 1309, che insieme sono responsabili di un terzo delle mutazioni riscontrate nelle famiglie con poliposi adenomatosa familiare. Le mutazioni somatiche di *APC* nei tumori del colon sono raggruppate in un'area del gene nota come *mutation cluster region* (MCR). La localizzazione di questa regione indica che il dominio dei 20 aminoacidi riveste un ruolo cruciale nella soppressione tumorale. Da notare che nei tumori delle famiglie con poliposi adenomatosa familiare la perdita del secondo allele funzionale di *APC* si verifica spesso attraverso la perdita di eterozigosi.

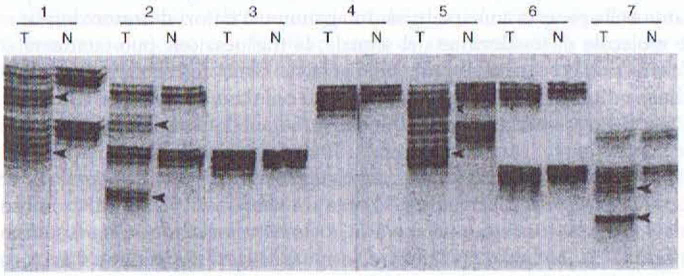


FIGURA 79-5 Dimostrazione dell'instabilità dei microsatelliti di un tessuto normale e di un tessuto tumorale di pazienti con cancro ereditario del colon non poliposico. In ognuno dei casi la corsia indicata con T contiene DNA di origine tumorale e la corsia indicata con N DNA proveniente da tessuto normale dello stesso paziente. Il marcatore (*D2S123*, localizzato sul cromosoma 2) è un microsatellite composto da una ripetizione *tandem* del dinucleotide CA, che varia in lunghezza da un cromosoma all'altro. Normalmente, comunque, nei tessuti somatici la lunghezza della ripetizione è stabile. In questo esempio sul DNA genomico è stata effettuata un'analisi mediante PCR (reazione a catena della polimerasi) e risultano evidenti nuovi alleli del marcatore nei tumori 1, 2, 5 e 7. Poiché il tessuto tumorale presenta un difetto nella riparazione degli appaiamenti errati del DNA, si sono verificate anomalie clonali in fase di copiatura della ripetizione di CA. Anche in alcuni geni funzionali si stanno verificando errori che alla fine condurranno al fenotipo maligno. (*Da*: LA Aaltonen et al., Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer, *Science* 260:812, 1993; riproduzione autorizzata. Copyright 1993 AAAS.)

sarà del 100% (perché in questo caso si sa che la mutazione presente nella famiglia può essere identificata mediante la tecnica di analisi utilizzata).

ONCOGENI NEL CANCRO UMANO

Inizialmente i tipi di oncogeni osservati nei tumori umani erano stati scoperti perché presenti nel genoma di retrovirus capaci di causare neoplasie nei polli, nei topi e nei ratti. Nel cancro umano gli omologhi cellulari di questi geni virali sono spesso il bersaglio di mutazioni o di un'anomala regolazione. Sebbene molti oncogeni siano stati scoperti a causa della loro presenza nei retrovirus, altri oncogeni, in particolare quelli coinvolti nelle traslocazioni caratteristiche di particolari leucemie e linfomi, sono stati isolati attraverso approcci genomici. Gli studiosi hanno clonato le sequenze localizzate nelle vicinanze delle traslocazioni cromosomiche osservate citogeneticamente e poi hanno dedotto il tipo di geni che erano il bersaglio di queste traslocazioni (vedi oltre). Alcuni di questi erano geni noti dei retrovirus [come *ABL*, coinvolto nella leucemia mieloide cronica (LMC)], mentre altri erano nuovi (come *BCL2*, coinvolto nel linfoma a cellule B). Nell'ambiente cellulare normale i protoncogeni svolgono un ruolo cruciale nella proliferazione e differenziazione cellulare. Nella tabella 79-2 è riportata una lista parziale degli oncogeni coinvolti nello sviluppo del cancro umano.

La normale crescita e differenziazione cellulare è controllata da fattori di crescita che si legano a recettori sulla superficie della cellula. I segnali generati dai recettori di membrana sono trasmessi all'interno della cellula attraverso cascate di segnali coinvolgenti chinasi, proteine G e altre proteine regolatrici. Alla fine, questi segnali influenzano nel nucleo l'attività di fattori di trascrizione che regolano l'espressione di geni cruciali per la proliferazione, la differenziazione cellulare e la morte. Si è accertato che i prodotti degli oncogeni operano in corrispondenza di passaggi critici di questa via di trasmissione del segnale (Cap. 80), la cui attivazione errata può portare alla tumorigenesi.

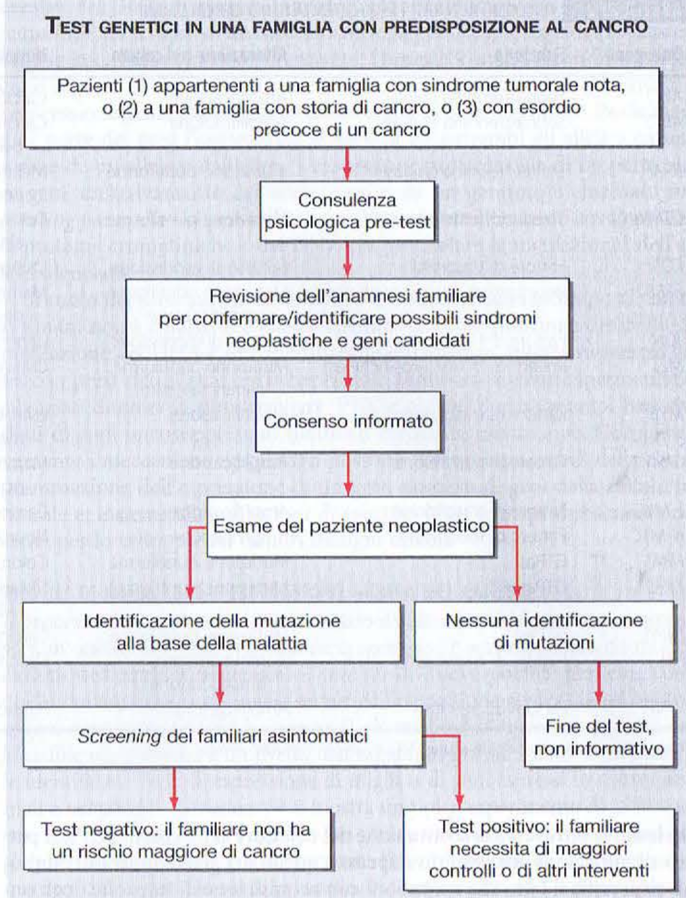


FIGURA 79-6 Algoritmo per l'esecuzione di test genetici in una famiglia con predisposizione al cancro. Il passaggio chiave consiste nell'identificazione di una mutazione in un paziente con cancro, il che consente di sottoporre al test membri della famiglia asintomatici. I familiari asintomatici che risultano positivi al test possono necessitare di ulteriori test o di trattamenti chirurgici, mentre gli altri non presentano un rischio di cancro superiore rispetto a quello della popolazione generale.

MECCANISMI DI ATTIVAZIONE DEGLI ONCOGENI

I meccanismi che regolano in senso positivo (attivano) gli oncogeni cellulari rientrano in tre grandi categorie: mutazione puntiforme, amplificazione del DNA e riarrangiamento cromosomico.

Mutazione puntiforme La mutazione puntiforme è un meccanismo frequente di attivazione degli oncogeni. Per esempio, mutazioni in uno dei geni *RAS* (*HRAS*, *KRAS* o *NRAS*) sono presenti in oltre l'85% dei carcinomi del pancreas e nel 50% dei cancri del colon, ma sono relativamente rare in altri tipi di tumore. È degno di nota – e in contrasto con la diversità di mutazioni trovata nei geni soppressori tumorali (Fig. 79-4) – che la maggior parte dei geni *RAS* contiene mutazioni puntiformi nei codoni 12, 13 o 16 (che conferiscono resistenza al GAP, una proteina che interagisce con RAS

TABELLA 79-2 ONCOGENI ALTERATI FREQUENTEMENTE NEI CANCRI UMANI

Oncogene	Funzione	Alterazione nel cancro	Neoplasia
AKT1	Serina/treonina chinasi	Amplificazione	Carcinoma gastrico
AKT2	Serina/treonina chinasi	Amplificazione	Cancro di ovaio, mammella, pancreas
BRAF	Serina/treonina chinasi	Mutazione puntiforme	Melanoma, cancro del colon-retto, neoplasie polmonari
CTNNB1	Trasduzione del segnale	Mutazione puntiforme	Colon, prostata, melanoma, cute, altre
FOS	Fattore di trascrizione	Eccesso di espressione	Osteosarcoma
ERBB2	Recettore di una tirosinchinasi	Mutazione puntiforme, amplificazione	Mammella, ovaio, stomaco, neuroblastoma
JUN	Fattore di trascrizione	Eccesso di espressione	Cancro del polmone
MET	Recettore di una tirosinchinasi	Mutazione puntiforme, riarrangiamento	Osteocarcinoma, rene, glioma
MYB	Fattore di trascrizione	Amplificazione	LMA, LMC, cancro del colon, melanoma
C-MYC	Fattore di trascrizione	Amplificazione	Mammella, colon, stomaco, polmone
L-MYC	Fattore di trascrizione	Amplificazione	Carcinoma polmonare, vescica
N-MYC	Fattore di trascrizione	Amplificazione	Neuroblastoma, cancro polmonare
HRAS	GTPasi	Mutazione puntiforme	Colon, polmone, pancreas
KRAS	GTPasi	Mutazione puntiforme	Melanoma, cancro del colon-retto, LMA
NRAS	GTPasi	Mutazione puntiforme	Carcinomi vari, melanoma
REL	Fattore di trascrizione	Riarrangiamento, amplificazione	Linfomi
WNT1	Fattore di crescita	Amplificazione	Retinoblastoma

Nota: LMA, leucemia mieloide acuta; LMC, leucemia mieloide cronica.

e lo inattiva attraverso la sostituzione del cofattore GTP con il GDP). Il pattern di mutazioni più ristretto rispetto a quello dei geni soppressori tumorali rispecchia il fatto che mutazioni con acquisizione di funzione degli oncogeni sono più difficili da ottenere rispetto alla semplice inattivazione. Infatti, l'inattivazione di un gene può essere prodotta attraverso l'introduzione di un codone di stop in qualsiasi punto della sequenza codificante, mentre le attivazioni richiedono precise sostituzioni in corrispondenza di residui che normalmente regolano in senso negativo l'attività della proteina codificata. La specificità delle mutazioni degli oncogeni fornisce particolari opportunità diagnostiche, poiché è più semplice individuare mutazioni in specifiche posizioni che non mutazioni disperse lungo l'intero gene (come nei geni oncosoppressori).

Amplificazione del DNA Il secondo meccanismo di attivazione degli oncogeni è l'amplificazione di sequenze del DNA, che porta a un'eccessiva espressione del prodotto genico. Questo aumento nel numero di copie di DNA può determinare alterazioni cromosomiche riconoscibili citogeneticamente, note come *regioni di colorazione omogenea* (*homogeneous staining regions*, HSR) se integrate all'interno di cromosomi, o come *double minutes* (dmins) se di tipo extracromosomico. Il riconoscimento di un'amplificazione del DNA si ottiene per mezzo di varie tecniche citogenetiche, come l'ibridazione genomica comparativa (*comparative genomic hybridization*, CGH) e l'ibridizzazione *in situ* con fluorescenza (*fluorescent in situ hybridization*, FISH), che consentono la visualizzazione di anomalie cromosomiche usando coloranti fluorescenti. Con queste tecniche può essere ispezionato l'intero genoma per la presenza di guadagni e perdite di sequenze di DNA, e in questo modo si possono individuare regioni cromosomiche che probabilmente contengono geni importanti per lo sviluppo o la progressione del cancro. Più recentemente si sono rese disponibili tecniche molecolari non citogenetiche per l'identificazione delle amplificazioni.

Sono noti numerosi geni che risultano amplificati nel cancro. Alcuni, come *NMYC* e *LMYC*, sono stati identificati perché presenti all'interno delle sequenze di DNA amplificato di un tumore e per la loro omologia con oncogeni noti. Poiché la regione amplificata spesso si estende per centinaia di migliaia di paia di basi, in alcuni tumori (in particolare nei sarcomi) può essere amplificato più di un oncogene. In molti casi i geni amplificati contemporaneamente comprendono *MDM2, GLI, CDK4* e *SAS*. Spesso la dimostrazione dell'amplificazione di un gene è indice di prognosi negativa. Per esempio, *ERBB2/HER2* e *NMYC* sono spesso amplificati rispettivamente nei cancri aggressivi della mammella e nel neuroblastoma.

Riarrangiamento cromosomico Le alterazioni cromosomiche forniscono importanti indicazioni sulle modificazioni genetiche che si verificano nel cancro. Le alterazioni cromosomiche in tumori solidi umani come i carcinomi sono eterogenee e complesse e probabilmente riflettono la selezione per la perdita di geni soppressori tumorali nel cromosoma coinvolto. Al contrario, le alterazioni cromosomiche nelle leucemie e nei linfomi sono spesso semplici traslocazioni, cioè trasferimenti reciproci di bracci cromosomici da un cromosoma all'altro. Conseguentemente, sui tumori del sistema emopoietico sono state effettuate molte analisi cromosomiche dettagliate e informative. Solitamente i punti di rottura delle anomalie cromosomiche ricorrenti sono localizzati in corrispondenza del sito di oncogeni cellulari. La tabella 79-3 elenca alcuni esempi di alterazioni cromosomiche ricorrenti nei tumori maligni e il gene o i geni riarrangiati o deregolati dal riarrangiamento cromosomico. Le traslocazioni sono particolarmente comuni nei tumori linfoidi, probabilmente perché questi tipi cellulari normalmente riarrangiano il loro DNA per generare recettori antigenici. Infatti, i geni dei recettori degli antigeni sono coinvolti frequentemente nelle traslocazioni, il che fa pensare che una non perfetta regolazione del riarrangiamento del gene del recettore possa essere coinvolta nella patogenesi. Un esempio è il linfoma di Burkitt, un tumore delle cellule B caratterizzato da una traslocazione reciproca tra i cromosomi 8 e 14. L'analisi molecolare dei linfomi di Burkitt ha dimostrato che i punti di rottura si localizzano all'interno o in prossimità del *locus MYC* sul cromosoma 8 e all'interno del *locus* della catena pesante delle immunoglobuline sul cromosoma 14, il che risulta nell'attivazione trascrizionale di *MYC*. Il potenziamento dell'attivazione mediato dalla traslocazione, sebbene non sia universale, sembra svolgere un ruolo importante nella progressione maligna. In aggiunta ai fattori di trascrizione e alle molecole di trasduzione del segnale, la traslocazione può condurre all'espressione eccessiva di proteine regolatrici del ciclo cellulare, come le cicline, e di proteine che regolano la morte cellulare, come bcl-2.

La prima anomalia cromosomica riproducibile identificata nei tumori maligni umani è stata il cromosoma Philadelphia della leucemia mieloide cronica. Questa anomalia citogenetica è generata da una traslocazione reciproca che porta l'oncogene *ABL*, una tirosinchinasi situata sul cromosoma 9, a essere localizzato vicino a *BCR* (*breakpoint cluster region*) sul cromosoma 22. La figura 79-7 illustra l'origine della traslocazione e il suo prodotto proteico. La conseguenza dell'espressione del prodotto del gene *BCR-ABL* è l'attivazione di vie di trasduzione del segnale che portano a una crescita cellulare svincolata dai segnali esterni normali. L'imatinib, un farma-

TABELLA 79-3 ESEMPI DI ONCOGENI IN CORRISPONDENZA DI TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE

Gene (cromosoma)	Traslocazione	Tumore maligno
ABL (9q34.1)-BCR (22q11)	(9;22)(q34;q11)	Leucemia mieloide cronica
ATF1 (12q13)-EWS (22q12)	(12;22)(q13;q12)	Melanoma maligno dei tessuti molli (MMSP)
BCL1 (11q13.3)-IgH (14q32)	(11;14) (q13;q32)	Linfoma a cellule mantellari
BCL2 (18q21.3)-IgH (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Linfoma follicolare
FLI1 (11q24)-EWS (22q12)	(11;22)(q24;q12)	Sarcoma di Ewing
LCK (1p34)-TCRB (7q35)	(1;7)(p34;q35)	Leucemia linfatica acuta a cellule T
MYC (8q24)-IgH (14q32)	(8;14)(q24;q32)	Linfoma di Burkitt, leucemia linfatica acuta a cellule B
WT1 (11p13)-EWS (22q12)	(11;22)(p13;q12)	Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde (DSRCT)
PAX3 (2q35)-FKHR/ALV (13q14)	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiosarcoma alveolare
PAX7 (1p36)-KHR/ALV (13q14)	(1;13)(p36;q14)	Rabdomiosarcoma alveolare
RET (10q11.2)	(10;17)(q11.2;q23)	Carcinomi papillari della tiroide

Fonte: R Hesketh, *The Oncogene and Tumor Suppressor Gene Facts Book*, 2ª ed, San Diego, Academic Press, 1997; riproduzione autorizzata.

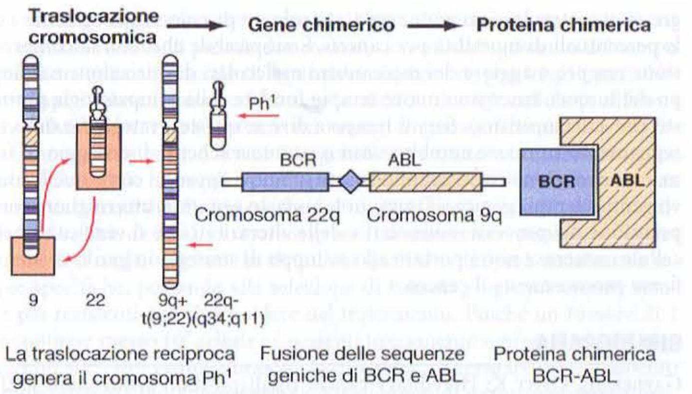


FIGURA 79-7 Traslocazione specifica osservata nella leucemia mieloide cronica. Il cromosoma Philadelphia (Ph) deriva da una traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22, con unione delle sequenze dell'oncogene *ABL* e del gene *BCR* in corrispondenza dei punti di rottura. La fusione di queste sequenze di DNA consente la formazione di una proteina di fusione completamente nuova con funzione modificata. (Per gentile concessione di ER Fearon e KR Cho; riproduzione autorizzata.)

co che blocca specificatamente l'attività di *BCR-ABL*, ha mostrato notevole efficacia e bassa tossicità in pazienti con leucemia mieloide cronica. La conoscenza delle alterazioni genetiche del cancro può portare alla progettazione di farmaci basata sui meccanismi molecolari e allo sviluppo di una nuova generazione di farmaci contro il cancro.

INSTABILITÀ CROMOSOMICA NEI TUMORI SOLIDI

In genere i tumori solidi, contenendo un numero anomalo di cromosomi, sono altamente aneuploidi; questi cromosomi mostrano anche alterazioni strutturali come traslocazioni, delezioni e amplificazioni. Il carcinoma del colon si è rivelato un modello particolarmente utile per lo studio dell'instabilità cromosomica (*chromosomal instability*, CIN). Come descritto precedentemente, alcuni casi familiari sono caratterizzati dalla presenza di MIN. Curiosamente queste due caratteristiche appaiono mutuamente esclusive nel cancro del colon, il che suggerisce che rappresentino meccanismi alternativi per la generazione di un fenotipo mutante in questa patologia (Fig. 79-2). Altri tipi di cancro manifestano raramente MIN ma presentano quasi sempre azioni. Le cellule normali possiedono diversi "posti di controllo" del ciclo cellulare, definite spesso come requisiti per il controllo di qualità che devono essere soddisfatti prima che agli eventi successivi venga consentito di avere luogo. La postazione di controllo del fuso, che assicura una corretta unione del cromosoma al fuso mitotico prima che venga consentito ai cromatidi di separarsi, è risultato difettoso in certi tumori. Sebbene siano stati scoperti alcuni geni candidati mutati in un piccolo numero di tumori, in generale i geni che, quando mutati, possono causare CIN non sono stati ancora identificati. L'identificazione della causa di CIN nei tumori è certamente un obiettivo ambito anche se non di agevole realizzazione, considerato che si ritiene che siano centinaia i geni che controllano la postazione di controllo della mitosi e gli altri processi cellulari che assicurano la corretta segregazione cromosomica. Indipendentemente dai meccanismi alla base della CIN, attualmente è possibile la misurazione del numero di alterazioni cromosomiche presenti nei tumori, con tecniche sia citogenetiche sia molecolari, e molti studi hanno dimostrato che queste informazioni possono essere utili a fini prognostici.

VIRUS E TUMORI

Certi tumori maligni umani sono associati a virus. Ne sono esempi il linfoma di Burkitt (virus di Epstein-Barr), il carcinoma epatocellulare (virus dell'epatite), il cancro della cervice [papillomavirus umano (HPV)] e la leucemia a cellule T (retrovirus). I meccanismi d'azione di questi virus sono vari, ma nelle cellule infettate implicano sempre l'attivazione di processi che favoriscono la crescita o l'inibizione di prodotti di geni oncosoppressori. Per esempio, le proteine dell'HPV E6 e E7 legano e inattivano, rispettivamente, gli oncosoppressori cellulari p53 e pRB. I virus non sono sufficienti per lo sviluppo del cancro, ma costituiscono un fattore di perturbazione nel processo a tappe multiple della cancerogenesi.

REGOLAZIONE EPIGENETICA DELL'ESPRESSIONE GENICA NEI TUMORI

Una *modificazione epigenetica* consiste in una alterazione del genoma trasmissibile alla progenie cellulare, che non implica una variazione nella sequenza del DNA. L'inattivazione del secondo cromosoma X nelle cellule femminili è l'esempio di un meccanismo epigenetico che impedisce l'espressione genica del cromosoma inattivato. Durante lo sviluppo embrionale alcune regioni di cromosomi provenienti da un genitore sono inattivate e l'espressione genica ha luogo dal cromosoma dell'altro genitore. Per la maggior parte dei geni l'espressione si verifica da entrambi gli alleli o casualmente da un allele o dall'altro. L'espressione preferenziale di un particolare gene esclusivamente dall'allele fornito da un genitore è chiamato *imprinting parentale* e si pensa che sia regolato da modificazioni covalenti delle proteine cromatiniche e del DNA (in particolare la metilazione) dell'allele silenziato.

Il ruolo dei meccanismi di controllo epigenetici nello sviluppo di tumori umani non è chiaro. Si è notato che una generale riduzione del livello di metilazione del DNA è una modificazione frequente. Inoltre numerosi geni, compresi alcuni geni oncosoppressori, sembrano divenire ipermetilati e silenziati durante la tumorigenesi. *VHL* e *p16INK4* sono esempi ben studiati di geni oncosoppressori inattivati mediante metilazione. Complessivamente i meccanismi epigenetici possono essere responsabili della riprogrammazione dell'espressione di un gran numero di geni della cellula tumorale e, insieme alle mutazioni di specifici geni, sono probabilmente decisivi per lo sviluppo dei tumori maligni umani.

PROFILI DI MUTAZIONE E ESPRESSIONE GENICA NEL CANCRO

Il processo di tumorigenesi, determinato da alterazioni in geni oncosoppressori, in oncogeni e nella regolazione epigenetica, è accompagnato da modificazioni dell'espressione genica. L'avvento di nuove potenti tecniche, come quella dei *microarray* e l'analisi seriale dell'espressione genica (*serial analysis of gene expression*, SAGE), ha consentito lo studio dell'espressione genica nelle cellule neoplastiche a un livello mai raggiunto prima. Infatti è ora possibile identificare livelli di espressione di migliaia di geni espressi in tessuti normali e neoplastici. La figura 79-8 mostra un tipico esperimento di cDNA *array*, con il quale si studia l'espressione genica nel cancro. Questa conoscenza globale dell'espressione genica consente l'identificazione di geni espressi in maniera differente e, in via di principio, la comprensione del complesso schema del circuito molecolare che regola i comportamenti normali e neoplastici. Questi studi hanno portato alla definizione del profilo molecolare dei tumori, che ha suggerito metodi generali per distinguere tumori con vari com-

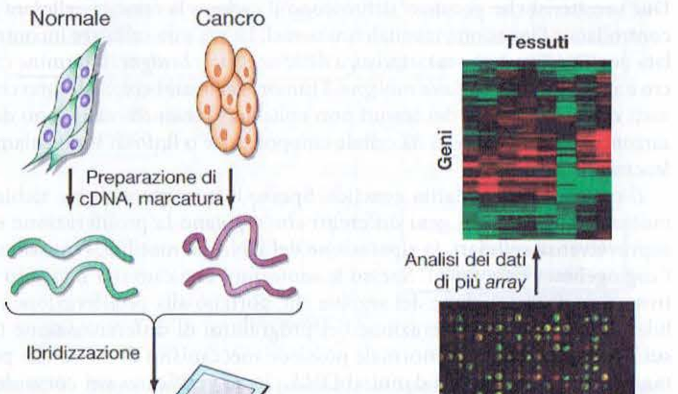


FIGURA 79-8 Un esperimento di cDNA *array*. L'RNA è preparato da cellule, trascritto in cDNA mediante trascrittasi inversa e marcato con coloranti fluorescenti (tipicamente, verde per le cellule normali e rosso per le cellule tumorali). Le sonde fluorescenti vengono mescolate e fatte ibridizzare con il cDNA *array*. Ogni punto sull'*array* è un frammento di cDNA che rappresenta un gene differente. L'immagine viene quindi acquisita con una macchina fotografica sensibile alla fluorescenza; i punti rossi indicano una maggiore espressione nel tumore rispetto al controllo normale, mentre i punti verdi rappresentano l'opposto. Segnali gialli indicano uguali livelli di espressione nei campioni normali e tumorali. Dopo avere raggruppato l'analisi di molti *array*, i risultati sono tipicamente rappresentati in forma grafica usando il software *Tree-view*; per ciascun campione si ha una rappresentazione codificata in colori dell'espressione genica di ogni gene sull'*array*.

portamenti biologici (classificazione molecolare), chiarendo vie importanti per lo sviluppo dei tumori e identificando bersagli molecolari per l'individuazione e la terapia del cancro. Le prime applicazioni pratiche di questa tecnologia hanno suggerito che la definizione del profilo di espressione genica globale può fornire informazioni prognostiche non evidenziabili con altri esami clinici o di laboratorio. Il *National Cancer Institute*, insieme con il *National Center for Biotechnology Information*, ha avviato il *Cancer Genome Anatomy Project* (CGAP) (*http://cgap.nci.nih.gov/*) per la raccolta di dati sull'espressione genica nei tessuti normali e maligni e renderli disponibili su Internet.

Inoltre, grazie al completamento dell'*Human Genome Project* (Progetto del Genoma Umano) e ai progressi nell'ambito delle tecnologie di sequenziamento, è stato possibile stilare il profilo mutazionale su larga scala del genoma tumorale. Centinaia di geni di una determinata via (per es., la via della MAPK) o appartenenti a una famiglia genica possono essere sequenziati sistematicamente in molti tumori, al fine di identificare i geni cruciali nella oncogenesi umana. Tale approccio è stato utilizzato per identificare diversi nuovi bersagli molecolari in vari tumori. Per esempio, sono state identificate mutazioni di *B-RAF* in un'ampia parte di melanomi, così come sono state riscontrate mutazioni di *PIK3CA* in un gran numero di tumori del colon, della mammella ed epatocellulari. Di recente, questo approccio è stato applicato a un gruppo mirato di geni, compresi i due terzi circa di tutti quelli noti per la codificazione delle proteine. Centinaia di geni che prima non erano coinvolti nei tumori si sono rivelati alterati nel cancro della mammella e in quello del colon-retto.

PROSPETTIVE FUTURE

Negli ultimi 25 anni vi è stata una "rivoluzione" nella genetica del cancro. L'identificazione di geni del cancro ha portato a una migliore comprensione del processo di tumorigenesi e ha avuto importanti ripercussioni su tutti i settori della biologia. Comunque, nonostante questi spettacolari progressi, si è complessivamente registrato solo un piccolo miglioramento delle percentuali di mortalità per cancro. È auspicabile che, con la comprensione sempre maggiore dei meccanismi molecolari di iniziazione e sviluppo dei tumori, emergano nuove terapie fondate sulla fisiopatologia piuttosto che sull'empirismo. Sarà il tempo a dire se queste strategie faranno assegnamento su nuove combinazioni o su nuovi schemi di dosaggio di farmaci convenzionali o se saranno basate su nuovi approcci come quelli coinvolgenti la terapia genica o l'immunoterapia. In aggiunta, una migliore comprensione dei processi molecolari e delle alterazioni che si verificano nelle cellule cancerose potrà portare allo sviluppo di strategie in grado di identificare precocemente il cancro.

BIBLIOGRAFIA

GARBER JE, OFFIT K: Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol 23:276, 2005

GOLUB TR et al: Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 286:531, 1999

JALLEPALLI PV, LENGAUER C: Chromosome segregation and cancer: Cutting through the mystery. Nat Rev Cancer 1:109, 2001

LOEB LA: Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. Cancer Res 51:3075, 1991

MUNGER K: Disruption of oncogene/tumor suppressor networks during human carcinogenesis. Cancer Invest 20:71, 2002

PARSONS DW et al: Colorectal cancer: Mutations in a signaling pathway. Nature 436:792, 2005

STRAUSBERG RL et al: In silico analysis of cancer through the Cancer Genome Anatomy Project. Trends Cell Biol 11:S66, 2001

VOGELSTEIN B, KINZLER KW: The multistep nature of cancer. Trends Genet 9:138, 1993

80 Biologia della cellula tumorale e angiogenesi

Robert G. Fenton, Dan L. Longo

Due caratteristiche peculiari definiscono il cancro: la crescita cellulare incontrollata e l'invasione tessutale/metastasi. La crescita cellulare incontrollata non invasiva è una caratteristica delle *neoplasie benigne*. Il termine cancro è sinonimo di *neoplasia maligna*. I tumori dei tessuti epiteliali sono chiamati *carcinomi*, quelli dei tessuti non epiteliali (mesenchimali) sono detti *sarcomi*. I tumori derivati da cellule emopoietiche o linfoidi sono chiamati *leucemie* o *linfomi*.

Il cancro è una malattia genetica. Spesso il fenotipo maligno richiede mutazioni in parecchi geni differenti che regolano la proliferazione e la sopravvivenza cellulari, la riparazione del DNA, la motilità, l'invasione e l'angiogenesi (Tab. 80-1). Spesso le mutazioni che causano il cancro attivano vie di trasduzione del segnale che portano alla proliferazione cellulare aberrante e all'alterazione dei programmi di differenziazione tessuto-specifici. La cellula normale possiede meccanismi di difesa che portano alla riparazione dei danni al DNA che si verificano nel corso della sua sintesi e della mitosi e in risposta ai mutageni ambientali; queste vie di riparazione sono spesso alterate nelle cellule tumorali. Quando una cellula normale subisce una quantità di danni tale da non riuscire a ripararli, attiva una via di suicidio per prevenire danni all'organo. In genere nelle cellule tumorali sono alterate anche queste vie di morte cellulare, il che porta alla sopravvivenza di cellule danneggiate che normalmente morirebbero. Le cellule tumorali vivono spesso in condizioni di bassa tensione d'ossigeno (ipossia) e di privazione nutrizionale: questa pressione selettiva porta allo sviluppo di varianti neoplastiche che sono in grado di sopravvivere in queste condizioni grazie alla regolazione in senso positivo di una serie di geni inducibili da parte dell'ipossia (vedi oltre). Le nuove caratteristiche fenotipiche acquisite comprendono quelle che facilitano l'invasione e il processo di metastatizzazione, come la capacità di aprirsi un varco attraverso le membrane basali, di migrare attraverso la matrice extracellulare e la rete vascolare e di generare nuovi vasi sanguigni per sostenere la colonizzazione di siti lontani. L'accumulo di lesioni genetiche può determinare una serie progressiva di fenotipi alterati riconoscibili, come avviene nel cancro del colon: iperplasia → adenoma → displasia → carcinoma *in situ* → carcinoma invasivo. Sono state identificate lesioni premaligne anche nei tumori della prostata, della mammella e del pancreas.

BIOLOGIA DELLA CELLULA TUMORALE

Il trattamento della maggior parte dei tumori umani con gli agenti citoriduttivi convenzionali non ha avuto successo a causa della cinetica di cre-

TABELLA 80-1 CARATTERISTICHE FENOTIPICHE DELLE CELLULE MALIGNE
Proliferazione cellulare incontrollata: perdita dei regolatori negativi (oncosoppressori, cioè Rb, p53) e incremento dei regolatori positivi (oncogeni, cioè *Ras, Myc*). Porta a un controllo anomalo del ciclo cellulare e comprende la perdita delle normali risposte di *checkpoint*.
Incapacità di differenziazione: arresto a uno stadio precedente a quello terminale. Possibile mantenimento di proprietà tipiche delle cellule staminali. (Si osserva frequentemente nelle leucemie a causa della repressione trascrizionale dei programmi di sviluppo, da parte dei prodotti genici di traslocazioni cromosomiche.)
Perdita delle normali vie apoptotiche: inattivazione di p53, potenziamento dei membri della famiglia Bcl-2. Questo difetto aumenta la sopravvivenza delle cellule con mutazioni oncogeniche e instabilità genetica e consente l'espansione clonale e la diversificazione all'interno del tumore senza l'attivazione delle vie fisiologiche di morte cellulare.
Instabilità genetica: difetti nelle vie di riparazione del DNA che portano o a mutazioni di singoli nucleotidi o di oligonucleotidi (come nell'instabilità dei microsatelliti, MIN) o alla più comune instabilità cromosomica (CIN) con conseguente insorgenza di aneuploidie. È causata dalla perdita di funzione di p53, BRCA1/2, di geni di riparazione degli appaiamenti errati, e di altri.
Perdita della senescenza replicativa: le cellule normali smettono di dividersi dopo 25-40 divisioni. L'arresto è mediato dalle vie di Rb, $p16^{Ink4a}$ e p53. L'ulteriore replicazione porta alla perdita dei telomeri, con crisi della cellula. Le cellule che sopravvivono spesso sono portatrici di anomalie cromosomiche grossolane.
Angiogenesi aumentata: è dovuta all'aumento dell'espressione genica di fattori proangiogenici (VEGF, FGF, IL-8) da parte delle cellule tumorali o stromali o alla perdita di regolatori negativi (endostatina, tumstatina, trombospondina).
Invasività: perdita dei contatti cellula-cellula (giunzioni comunicanti, caderine) e aumentata produzione di metalloproteinasi della matrice (MMP). Spesso assume la forma di transizione epitelio-mesenchimale (EMT). Le cellule epiteliali adese diventano simili a fibroblasti mobili.
Metastasi: diffusione delle cellule tumorali ai linfonodi o a sedi tessutali distanti. È limitata dalla capacità delle cellule tumorali di sopravvivere in un ambiente estraneo.
Elusione della risposta immunitaria: regolazione negativa delle molecole MHC di classe I e II; induzione della tolleranza delle cellule T; inibizione della normale attività delle cellule dendritiche e/o delle cellule T; sottopopolazione con perdita di antigeni ed eterogeneità clonale.

Nota: FGF, fattore di crescita dei fibroblasti; IL, interleuchina; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare.

scita simil-gompertziana dei tumori solidi (cioè la crescita è di tipo esponenziale nei tumori di piccole dimensioni, con un allungamento del tempo di duplicazione consensuale all'espansione del tumore; poiché gli agenti chemioterapici convenzionali colpiscono in modo mirato le cellule proliferanti, le cellule quiescenti all'interno dei tumori di grandi dimensioni sono relativamente resistenti). L'instabilità genetica è caratteristica della maggior parte delle cellule tumorali e predispone allo sviluppo di farmacoresistenza intrinseca e acquisita. Perciò, anche se i tumori derivano da una singola cellula (sono, cioè, clonali), i tumori di grandi dimensioni diventano molto eterogenei con molti subcloni, in alcuni dei quali si svilupperà resistenza a terapie specifiche, portando alla selezione di tumori progressivamente sempre più resistenti con il procedere del trattamento. Poiché un tumore di 1 cm contiene spesso 10^9 cellule e i pazienti tipicamente si presentano dal medico con 10^{10}-10^{11} cellule tumorali, la difficoltà d'impostare un trattamento curativo diventa più comprensibile. Lo sviluppo di agenti terapeutici progettati razionalmente e basati sul bersaglio (*target-based*), diretti cioè contro le specifiche alterazioni molecolari che distinguono le cellule maligne da quelle non maligne, è divenuto possibile grazie ai progressi raggiunti nella comprensione delle vie molecolari degli oncogeni e degli oncosoppressori. Questo capitolo descrive la convergenza della conoscenza scientifica, farmacologica e medica che ha portato alla terapia mirata del cancro.

APPROCCI TERAPEUTICI ALLE ANOMALIE DEL CICLO CELLULARE NEL CANCRO

Il meccanismo della divisione cellulare è sostanzialmente lo stesso in tutte le cellule che si dividono ed è stato conservato nel corso dell'evoluzione. Il processo assicura che la cellula duplichi accuratamente il proprio contenuto, specialmente i suoi cromosomi. Il ciclo cellulare è diviso in quattro fasi. Durante la fase M, i cromosomi replicati vengono separati e inseriti all'interno di due nuovi nuclei per mezzo della mitosi e il citoplasma viene diviso tra le due cellule figlie attraverso la citocinesi. Le altre tre fasi del ciclo cellulare sono chiamate *interfase*: G_1 (*gap 1*), durante la quale la cellula si prepara a effettuare la sintesi del DNA; S (sintesi del DNA), nel corso della quale il materiale genetico viene duplicato e non viene permessa alcuna ulteriore replicazione; G_2 (*gap 2*), durante la quale viene valutata la fedeltà della duplicazione del DNA e vengono corretti gli errori.

Una caratteristica del cancro è la perdita del controllo dei meccanismi che regolano la progressione del ciclo cellulare. La progressione da una fase del ciclo cellulare alla successiva è controllata dall'attivazione ordinata di chinasi ciclina-dipendenti (*cyclin-dependent kinases*, CDK), regolate da eventi di segnalazione che associano una risposta fisiologica della cellula al suo ambiente extracellulare. Nelle cellule normali, segnali molecolari specifici, chiamati *checkpoint*, impediscono la progressione da una fase del ciclo cellulare alla successiva fino a che non si sono completati tutti i processi fisiologici necessari. Le cellule tumorali presentano spesso difetti a livello dei *checkpoint* del ciclo cellulare. La transizione dalla fase G_1 alla fase S è un regolatore critico della proliferazione cellulare e lo stato di fosforilazione della proteina oncosoppressore del retinoblastoma (pRB) nel punto di restrizione della tarda fase G_1 determina se una cellula entrerà in fase S. Il complesso di CDK4 o CDK6 con cicline di tipo D forma una chinasi G_1-specifica, la cui attività è regolata da fattori di crescita, fattori trofici e interazioni cellula-cellula e cellula-matrice. La successiva formazione di un complesso CDK2/ciclina E attivo conduce a una completa fosforilazione di pRB, che rimuove i suoi effetti inibitori sul fattore di trascrizione E2F/DP1 che regola la fase S, consentendo l'attivazione di geni necessari per la fase S (come quelli della diidrofolato reduttasi, della timidina chinasi, della ribonucleotide reduttasi e della DNA polimerasi). L'attività dei complessi CDK/cicline può essere bloccata da inibitori delle CDK tra cui $p21^{Cyp1/Waf1}$, $p16^{Ink4a}$ e $p27^{Kip1}$ che arrestano la progressione della fase S impedendo la fosforilazione di pRB.

Si ritiene che le alterazioni genetiche che rendono la via del retinoblastoma non funzionante si verifichino in tutti i tumori umani. La perdita da parte della pRB della funzione di "guardiano" del punto di restrizione di G_1 consente alle cellule tumorali di iniziare un ciclo mitotico senza il normale *input* dai segnali esterni. Gli attuali tentativi terapeutici di correggere le alterazioni della via del retinoblastoma hanno adottato due approcci principali. Tutte le chinasi necessitano del legame di ATP (e del substrato) al sito attivo dell'enzima, seguito dal trasferimento del γ-fosfato ai residui di serina, treonina o tirosina del substrato. Il flavopiridolo è stato il primo inibitore delle CDK relativamente selettivo a essere identificato, con KI o $CD_{50}S$ (indici di attività inibitoria) nell'intervallo di 40-400 nM. Sebbene inizialmente si pensasse che il flavopiridolo impedisse la proliferazione delle cellule tumorali attraverso l'inibizione delle CDK del ciclo cellulare, ora è chiaro come il suo bersaglio critico sia la regolazione dell'allungamento della trascrizione da parte dei complessi CDK7/ciclina H e CDK9/ciclina T1. Sono in corso sperimentazioni cliniche di fase II del flavopiridolo; si sono ottenute risposte nella leucemia linfatica cronica dopo che era stato definito uno schema posologico al fine di ottimizzare la sua farmacocinetica. Gli sforzi dei laboratori sono concentrati sullo sviluppo di nuove classi di inibitori delle CDK in grado di colpire in modo mirato specifici complessi CDK/ciclina. Un secondo tentativo terapeutico per riconquistare il controllo della funzione della pRB è discusso più avanti e consiste nel revocare il silenziamento epigenetico del gene $p16^{Ink4a}$.

La proteina p53, il "guardiano del genoma", è un fattore trascrizionale sequenza-specifico la cui attività è regolata attraverso uno stretto controllo dei livelli della proteina. Normalmente i livelli di p53 sono mantenuti bassi grazie alla sua associazione con il prodotto dell'oncogene mdm2, che lega p53 e la trasporta fuori dal nucleo per la degradazione proteolitica. I livelli di p53 sono regolati da due vie di *checkpoint* che vengono attivate in risposta ai danni al DNA o alla proliferazione cellulare indotta dagli oncogeni (Fig. 80-1). La perdita di funzione di p53 abolisce questi *checkpoint* e consente alle cellule di evitare l'arresto del ciclo cellulare, la senescenza o l'apoptosi nonostante l'accumulo di mutazioni e una transizione anomala attraverso il ciclo cellulare.

La più comune alterazione genetica riscontrabile nei tumori umani (>50%) è una mutazione acquisita di p53; una mutazione costituzionale di p53 è l'alterazione genetica responsabile della sindrome neoplastica familiare di Li-Fraumeni. In molti tumori un allele di p53 sul cromosoma 17p è deleto e l'altro è mutato. Le mutazioni spesso eliminano la capacità di p53 di legare il DNA, che è necessaria per la sua attività come fattore di trascrizione e per le sue funzioni di oncosoppressore, e determinano anche elevati livelli intracellulari della proteina. L'inattivazione della via di p53 compromette l'arresto del ciclo cellulare, attenua l'apoptosi indotta dai danni al DNA o da altri stimoli e predispone la cellula all'instabilità cromosomica. Questa instabilità genomica aumenta enormemente la probabilità che le cellule prive di copie funzionanti di p53 acquisiscano ulteriori mutazioni e di-

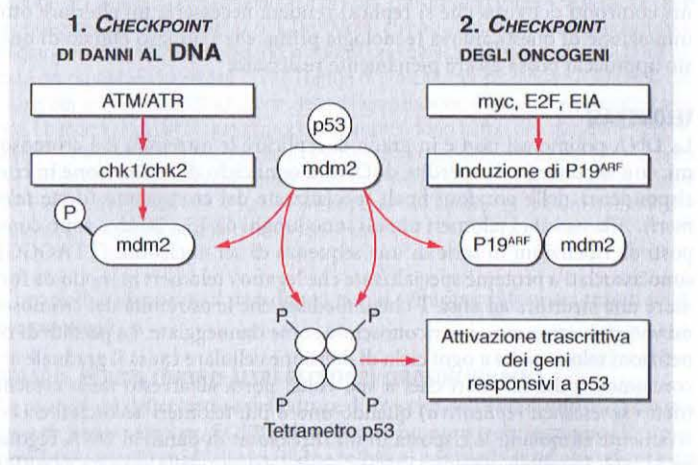


FIGURA 80-1 Induzione di p53 da parte di *checkpoint* dei danni al DNA e degli oncogeni. In risposta a stimoli nocivi, p53 e mdm2 vengono fosforilate dalle serina/treonina chinasi ATM e ATR (*ataxia telangiectasia mutated* e *ataxia telangiectasia related*), oltre che dalle chinasi di *checkpoint* immediatamente a valle di Chk1 e Chk2. Questo evento causa la dissociazione di p53 da mdm2, portando all'incremento dei livelli di proteina p53 e alla trascrizione dei geni che conducono all'arresto del ciclo cellulare ($p21^{Cip1/Waf1}$) o all'apoptosi (cioè i membri proapoptotici Noxa e Puma della famiglia Bcl-2). Tra i fattori che inducono p53 vi sono l'ipossia, i danni al DNA (causati dalle radiazioni ultraviolette, dalle radiazioni γ o dalla chemioterapia), l'esaurimento di ribonucleotidi e l'accorciamento del telomero. Un secondo meccanismo d'induzione di p53 è attivato da oncogeni come *Myc*, che promuove un'anomala transizione di fase G1/S. Questa via è controllata dal secondo prodotto del locus Ink4a, $p19^{ARF}$, codificato a partire da un *frame* di lettura alternativa sullo stesso filamento di DNA che codifica per $p16^{Ink4a}$. I livelli di Arf sono regolati in senso positivo da *Myc* eD E2F e Arf si lega a mdm2 sottraendo p53 dal suo effetto inibitorio. Questo *checkpoint oncogenico* porta alla morte o alla senescenza (un arresto irreversibile del ciclo cellulare in G1) delle cellule "rinnegate" che tentano di entrare nella fase S senza i segnali fisiologici appropriati. Sono state identificate cellule senescenti in pazienti le cui lesioni premaligne presentano oncogeni attivati, come, per esempio, i nevi displastici in cui è presente una forma attivata di BRAF (vedi oltre), che dimostrano come l'induzione della senescenza sia un meccanismo di protezione che opera nell'uomo per prevenire lo sviluppo di cellule neoplastiche.

ventino maligne. *In sintesi, è probabile che tutti i tumori umani abbiano alterazioni genetiche che inattivano le vie degli oncosoppressori p53 e Rb.*

I tumori che esprimono una p53 mutata sono più resistenti alla radioterapia e alla chemioterapia rispetto ai tumori con una p53 *wild-type*. Se nelle cellule tumorali potessero essere ristabilite le funzioni trascrizionali della p53 mutata, si potrebbe ottenere un'apoptosi massiva, mentre le cellule normali sarebbero protette in quanto esprimono livelli molto bassi di p53 *wild-type*. I ricercatori hanno esaminato i repertori di sostanze chimiche alla ricerca di composti in grado di inibire la crescita della cellula tumorale in maniera dipendente dalla p53 mutata. Un composto si è rivelato in grado di entrare nelle cellule e indurre la p53 mutata ad assumere una conformazione attiva, in modo tale da ripristinare l'attivazione trascrizionale p53-dipendente e indurre l'apoptosi in maniera selettiva. Questo composto possiede attività antitumorale anche nei modelli murini da xenotrapianto. Altri ricercatori hanno identificato un composto a basso peso molecolare, in grado di permeare le cellule, che inibisce le funzioni apoptotiche della p53 *wild-type* delle cellule normali dell'ospite. Questo composto protegge i topi dagli effetti tossici della radioterapia e della chemioterapia, che comprendono la mielosoppressione, la disfunzione gastrointestinale e la perdita dei peli. Nel loro insieme, questi approcci forniscono una dimostrazione del principio che la manipolazione farmacologica della funzione di p53 (mutata o *wild-type*) potrebbe potenziare enormemente l'efficacia terapeutica con contemporanea riduzione della tossicità.

La conoscenza degli eventi molecolari che governano la regolazione del ciclo cellulare ha portato allo sviluppo di virus che si replicano in maniera selettiva all'interno di cellule tumorali con precise alterazioni genetiche. Questi virus "oncolitici" comprendono adenovirus progettati per replicarsi in cellule tumorali che mancano di una p53 funzionante o che presentano difetti della via della pRB. Il primo gruppo comprende un adenovirus mutante che manca della proteina virale p55 (che lega e inibisce p53); esso si replica in maniera selettiva nelle cellule tumorali prive della funzione di p53. Questo virus si è dimostrato efficace in sperimentazioni cliniche di fase II su tumori della testa e del collo, specialmente quando combinato con 5-fluorouracile e cisplatino (risposta parziale o completa nel 50% dei casi). La complessità delle interazioni virus-ospite (cioè la risposta immunitaria nei confronti del virus che si replica) renderà necessaria un'ulteriore ottimizzazione di questa nuova tecnologia prima che l'utilizzo clinico di questo approccio possa essere pienamente realizzato.

TELOMERASI

La DNA polimerasi non è in grado di replicare le estremità dei cromosomi, con la conseguente perdita di DNA a ogni ciclo di replicazione in corrispondenza delle porzioni finali specializzate dei cromosomi (dette *telomeri*). Alla nascita i telomeri umani sono lunghi da 15 a 20 kb e sono composti da ripetizioni in serie di una sequenza di sei nucleotidi (TTAGGG); sono associati a proteine specializzate che legano i telomeri in modo da formare una struttura ad ansa T che impedisce che le estremità dei cromosomi vengano erroneamente riconosciute come danneggiate. La perdita di ripetizioni telomeriche a ogni ciclo di divisione cellulare causa il graduale accorciamento dei telomeri che, a sua volta, porta all'arresto della crescita (detto *senescenza replicativa*) quando uno o più telomeri accorciati eccessivamente stimolano la risposta di un *checkpoint* di danni al DNA regolato da p53. Le cellule possono evitare questo arresto della crescita se pRB e p53 non sono funzionanti, ma quando le estremità non protette dei cromosomi causano fusioni cromosomiche o altri disastrosi riarrangiamenti del DNA (denominati *crisi*) si verifica la morte cellulare. *Si ritiene che la capacità di evitare le limitazioni della crescita dipendenti dai telomeri rappresenti un passaggio critico nell'evoluzione della maggior parte dei tumori maligni.* Questo si verifica attraverso la riattivazione di espressione della telomerasi nelle cellule tumorali. La telomerasi è un enzima che aggiunge ripetizioni TTAGGG alle estremità 3′ dei cromosomi. Essa contiene una subunità catalitica con attività di trascrittasi inversa (hTERT) e una componente di RNA che funge da stampo per l'allungamento dei telomeri. La maggior parte delle cellule somatiche normali non esprime la telomerasi in quantità sufficienti a impedire l'accorciamento dei telomeri che si verifica a ogni divisione cellulare. Un'eccezione è rappresentata dalle cellule staminali (fra cui quelle che si trovano nei tessuti emopoietici, nell'epitelio intestinale e cutaneo e nelle cellule germinali) che necessitano di un'intensa divisione cellulare per mantenere l'omeostasi tissutale. Più del 90% dei tumori umani esprime elevati livelli di telomerasi che impediscono l'esaurimento dei telomeri e consentono una proliferazione cellulare illimitata. Gli esperimenti in vitro indicano che l'inibizione dell'attività della telomerasi porta all'apoptosi delle cellule tumorali. Gli sforzi maggiori sono tesi allo sviluppo di metodi in grado di inibire l'attività della telomerasi nelle cellule tumorali. L'attività di trascrittasi inversa della telomerasi è un eccellente bersaglio per molecole di piccole dimensioni. La componente proteica della telomerasi (hTERT) può agire come un antigene tumore-associato riconosciuto da linfociti T citotossici (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) antigene-specifici che lisano in vitro le cellule di tumori umani come il melanoma, il cancro della prostata, del polmone, della mammella e del colon. Sono in corso sperimentazioni cliniche di vaccini contro le telomerasi.

VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE COME BERSAGLI TERAPEUTICI NELLE CELLULE TUMORALI

A partire dalla scoperta dell'attività tirosinchinasica proteica dell'oncogene v-*src*, è diventato chiaro il ruolo centrale della fosforilazione della tirosina nelle risposte della cellula ai fattori di crescita. Molte tirosinchinasi agiscono al vertice delle vie di trasmissione del segnale e sono proteine transmembrana [recettori tirosinchinasici (*receptor tyrosine kinases*, RTK)] o sono associate a strutture in corrispondenza della membrana plasmatica (chinasi delle famiglie *Src*, Janus e *Fak*). Gli RTK sono glicoproteine transmembrana che vanno incontro a dimerizzazione in seguito al legame con il ligando, con attivazione dei loro domini tirosinchinasici citoplasmatici attraverso la trans-fosforilazione dell'ansa di attivazione indotta dalla vicinanza reciproca. I residui tirosinici del recettore o di proteine adattatrici (come IRS-1 o Shc) vengono fosforilati e agiscono come siti di aggancio per proteine contenenti domini SH2 (*Src-homology* 2) o PTB (*phosphotyrosine binding*), avviando così varie vie di trasduzione del segnale (Fig. 80-2). Normalmente l'attività delle tirosinchinasi è di durata limitata e viene annullata dalle proteine tirosinfosfatasi (*phosphotyrosine proteins*, PTP). Comunque, in molti tumori umani le tirosinchinasi o i componenti delle vie a valle vengono attivati in seguito a mutazione, amplificazione genica o traslocazioni cromosomiche. Queste vie sono diventate bersagli importanti delle terapie antitumorali a causa del loro ruolo nella regolazione della proliferazione e della sopravvivenza cellulari, della migrazione e dell'angiogenesi.

TERAPIA MIRATA CONTRO BCR-ABL CON IMATINIB: DIMOSTRAZIONE DI PRINCIPIO

Il prodotto proteico del cromosoma Philadelphia è presente in tutti i pazienti con leucemia mieloide cronica (LMC) e in circa il 30% dei pazienti con leucemia linfoide acuta (LLA) dell'adulto ed è rappresentato dalla proteina di fusione Brc-Abl. Sebbene il protoncogene c-*Abl* sia una proteina nucleare la cui attività chinasica è strettamente regolata, in quanto parte della via di risposta ai danni del DNA (essa induce, in realtà, l'arresto della crescita), la proteina di fusione Bcr-Abl è in gran parte citoplasmatica e possiede un dominio tirosinchinasico costitutivamente attivo. L'attività tirosinchinasica incontrollata di Bcr-Abl è necessaria per la sua azione trasformante. *L'inibitore della tirosinchinasi Abl, imatinib mesilato (Glivec), ha convalidato il concetto di un approccio mirato a livello molecolare nel trattamento del cancro.*

L'imatinib è un inibitore competitivo a basso peso molecolare del sito di legame dell'ATP di Bcr-Abl, di c-Abl, del recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (*platelet derived growth factor receptor*, PDGFR) e di c-Kit; esso, quindi, non è specifico in maniera assoluta per il prodotto dell'oncogene *Bcr-Abl* (Tab. 80-2). Gli studi clinici hanno dimostrato una notevole attività di questo agente nella LMC. In studi di fase II su 532 pazienti con LMC in fase cronica per i quali era fallito il trattamento con interferone, nel 95% dei casi si è ottenuta una risposta ematologica completa, con una percentuale di solo il 9% di recidive dopo un *follow-up* della durata media di 18 mesi. Con un *follow-up* di quasi 4 anni, il 75% dei pazienti in fase cronica trattati con imatinib si manteneva in stato di remissione. L'imatinib era attivo anche nella crisi blastica della LMC con un tasso di risposta del 52%, anche se le risposte avevano una breve durata (78% di recidive entro 1 anno). La recidiva durante il trattamento con imatinib era associata alla riattivazione della tirosinchinasi, o mediante amplificazione del locus *Bcr-Abl*, che porta all'aumento dei livelli di proteina Bcr-Abl, o, più frequentemente, a causa di mutazioni puntiformi all'interno del dominio chinasico di Bcr-Abl, con riduzione del legame dell'imatinib senza perdita dell'attività chinasica di Bcr-Abl. Questi dati costituiscono la dimostrazione genetica che il bersaglio dell'imatinib è la tirosinchinasi Bcr-Abl e che l'attività chinasica di Bcr-Abl è ancora necessaria per le cellule resistenti all'imatinib. Sono stati sviluppati due farmaci (dasatinib e nilotinib) che sono potenti inibitori della maggior parte dei mutanti resistenti all'imatinib; questi composti hanno dimostrato un'attività significativa in pazienti con LMC resistente all'imatinib.

L'imatinib ha dimostrato anche di possedere un'attività mirata in altre patologie, come i tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST), che sono rari tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale (stomaco e intestino tenue). In questa malattia, l'evento patogenetico a livello molecolare nella maggior parte dei pazienti è la mutazione del pro-

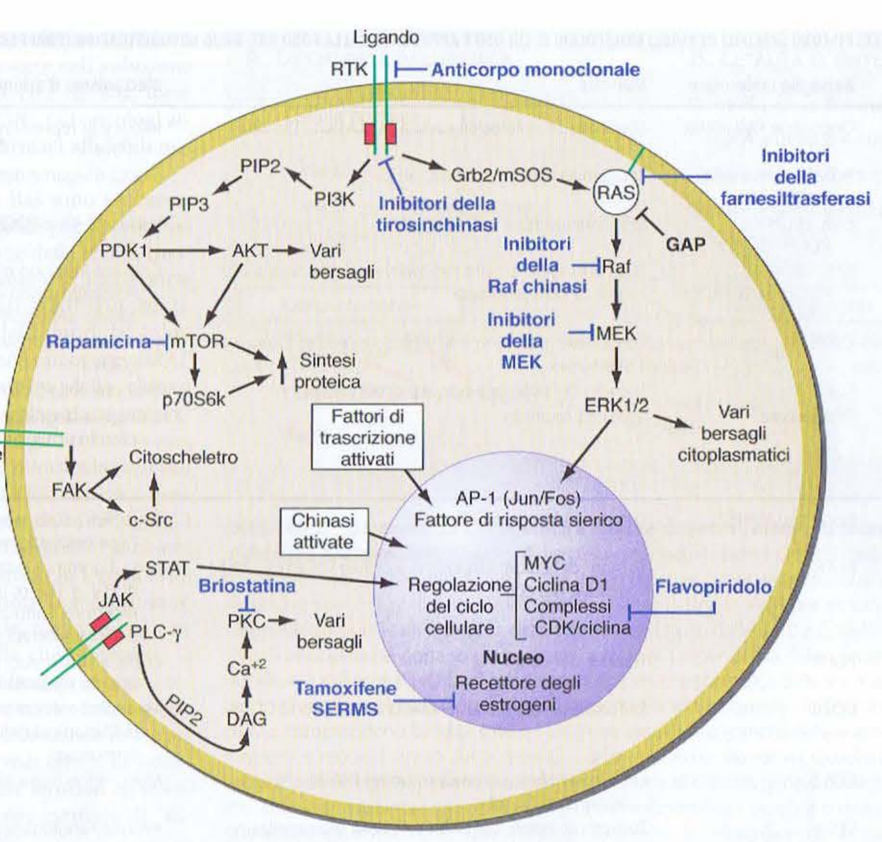


FIGURA 80-2 Approcci terapeutici che colpiscono in modo mirato le vie di trasduzione del segnale nelle cellule tumorali. I recettori tirosinchinasici (*receptor tyrosine kinases*, RTK) attivano tre vie di trasduzione del segnale principali. 1. Il protoncogene Ras viene attivato dal fattore di scambio dei nucleotidi guaninici Grb2/mSOS che induce il legame con Raf e l'attivazione delle chinasi a valle (MEK eD ERK1/2). 2. La PI3K attivata fosforila il lipide di membrana PIP_2 generando PIP_3 che agisce come sito di aggancio alla membrana per molte proteine cellulari, fra cui le serina/treonina chinasi PDK1 e Akt. PDK1 ha numerosi bersagli cellulari come Akt e mTOR. Akt fosforila proteine bersaglio che promuovono la resistenza all'apoptosi e la progressione del ciclo cellulare, mentre mTOR e il suo bersaglio p70S6K regolano in senso positivo la sintesi proteica, potenziando la crescita cellulare. 3. L'attivazione di PLC-γ porta alla formazione di diacilglicerolo (DAG) e all'aumento del calcio intracellulare, con attivazione di varie isoforme di PKC e di altri enzimi regolati dal sistema calcio/calmodulina. Altre vie di trasmissione del segnale importanti coinvolgono tirosinchinasi non recettoriali che sono attivate da citochine o recettori delle integrine. Le chinasi Janus (JAK) fosforilano i fattori di trascrizione STAT (*signal transducer and activator of transcription*) che si spostano nel nucleo e attivano i geni bersaglio. I recettori delle integrine mediano le interazioni della cellula con la matrice extracellulare (MEC), inducendo l'attivazione di FAK (*focal adhesion kinase*) e di c-Src, che attivano varie vie a valle, fra cui la modulazione del citoscheletro cellulare. Molte chinasi attivate e fattori di trascrizione migrano nel nucleo dove regolano la trascrizione genica, completando così la via iniziata dai segnali extracellulari, come i fattori di crescita, per modificare il fenotipo cellulare, per esempio con l'induzione della differenziazione o della proliferazione cellulare. I bersagli nucleari di questi processi comprendono fattori di trascrizione (per es., Myc, AP-1 e il fattore di risposta sierico) e l'apparato del ciclo cellulare (CDK e cicline). Per il trattamento dei tumori umani sono stati sviluppati inibitori di molte di queste vie. Esempi di inibitori che si stanno attualmente valutando nell'ambito di sperimentazioni cliniche sono racchiusi nel cerchio viola.

toncogene c-*Kit* che porta all'attivazione costitutiva di questo recettore tirosinchinasico in assenza del legame del suo ligando fisiologico, lo "stem cell factor". Circa il 10% dei GIST presenta mutazioni attivanti del PDGFRα invece che di c-*Kit*. Si ritiene che i GIST derivino da o abbiano una cellula staminale comune con le cellule interstiziali di Cajal che danno origine al plesso mioenterico del tratto gastrointestinale. L'imatinib, che inibisce il dominio chinasico di c-Kit, ha dimostrato un'attività significativa (più del 50% di risposte parziali, di solito con durata di 1-2 anni) in questo tumore refrattario alla chemioterapia. La resistenza all'imatinib insorge a causa di mutazioni secondarie in c-Kit e molti di questi tumori sono sensibili al trattamento con l'inibitore ad ampio spettro delle TK sunitinib, che ha attività contro c-Kit oltre che contro i recettori del PDGF e del fattore di crescita endoteliale vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Il sunitinib è approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti con GIST resistente all'imatinib o che sono intolleranti all'imatinib (Tab. 80-2). È interessante notare che i tumori con mutazioni nell'esone 11 della regione iuxtamembranosa di c-Kit sono particolarmente sensibili all'imatinib, mentre quelli con mutazioni nell'esone 9 (dominio extracellulare) rispondono meglio al sunitinib rispetto all'imatinib. In futuro, la terapia primaria per i GIST potrà essere determinata sulla base del difetto molecolare specifico in c-Kit. I pazienti con leucemia mielomonocitica cronica (LMMC, una malattia mieloproliferativa) presentano spesso una traslocazione Tel-PDGFR che conduce all'attivazione costitutiva del dominio chinasico dei PDGFR esclusivamente nelle cellule leucemiche. L'imatinib inibisce questa chinasi e ha dimostrato un'attività significativa in questa malattia. *Questi esempi sostengono il principio secondo cui colpire in modo mirato le vie di trasmisione del segnale nelle cellule tumorali può essere estremamente efficace conservando una tossicità minima, anche quando il farmaco non ha una specificità di bersaglio assoluta.* L'imatinib è diventato il paradigma per lo sviluppo di farmaci mirati in altre patologie.

TERAPIA MIRATA CONTRO ALTRI RECETTORI TIROSINCHINASICI

Le mutazioni del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) identificano un nuovo sottogruppo di tumori polmonari. Gli studi clinici di due inibitori competitivi ad alta affinità del sito di legame dell'ATP nel dominio chinasico degli EGFR, gefinitib ed erlotinib, hanno fornito conoscenze importanti circa la patogenesi del carcinoma polmonare non a piccole cellule (CPNPC) in diversi sottogruppi di pazienti. Gli studi di fase III hanno portato alla loro approvazione da parte della FDA, dopo che circa il 10-20% dei pazienti con tumore in stadio avanzato trattati con gefinitib o erlotinib come agenti singoli ha mostrato risposte inequivocabili. I pazienti che rispondevano al trattamento erano solitamente affetti da adenocarcinomi o da tumori broncoalveolari (non squamosi o a grandi cellule), erano donne, non fumatrici, originarie dell'Est asiatico. L'analisi della sequenza del gene *EGFR* nel DNA isolato dai tumori dei pazienti che rispondono al trattamento (per lo più non fumatori) ha dimostrato come la maggior parte di questi presenti mutazioni nel dominio chinasico con conseguente aumento dell'attività tirosinchinasica. Spesso, nei pazienti con alleli mutati si evidenziava mediante ibridazione *in situ* a fluorescenza (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) anche l'amplificazione del gene *EGFR*. Questi tumori mostravano un corredo cromosomico euploide, a differenza dei tumori dei pazienti fumatori, che erano più frequentemente aneuploidi e presentavano mutazioni nell'oncogene K-*Ras*. Infatti, la presenza di mutazioni di K-*Ras*, in assenza di mutazioni dell'EGFR, sembra definire un sottogruppo di pazienti con scarsa probabilità di risposta al trattamento con inibitori degli EGFR. È stato perciò proposto un modello secondo cui la patogenesi dei CPNPC in coloro che non

TABELLA 80-2 AGENTI CHE COLPISCONO SPECIFICI BERSAGLI MOLECOLARI IL CUI USO È APPROVATO DALLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) PER IL TRATTAMENTO DEL CANCRO

Farmaco	Bersaglio molecolare	Malattia	Meccanismo d'azione
Acido retinoico tutto-*trans* (ATRA)	Oncogene *PML-RARα*	Leucemia promielocitica acuta M3 LMA; t (15;17)	Inibisce la repressione della trascrizione da parte di *PML-RARα*
Imatinib (Glivec)	Bcr-Abl, c-Abl, c-Kit, PDGFR-α/β	Leucemia mieloide cronica; GIST	Blocca il legame dell'ATP al sito attivo della tirosinchinasi
Sunitinib (Sutent)	c-kit, VEGFR-2, PDGFR-β, Flt-3	GIST; carcinoma a cellule renali	Inibisce c-Kit e PDGFR attivati nei GIST; inibisce VEGFR nell'RCC
Sorafinib (Nexavar)	RAF, VEGFR-2, PDGFR-α/β, Flt-3, c-Kit	RCC; può avere attività nel melanoma se combinato con la chemioterapia	Colpisce in modo mirato la via di VEGFR nell'RCC. Possibile attività contro BRAF nel melanoma, nel cancro del colon e in altri tumori
Erlotinib (Tarceva)	EGFR	Tumore del polmone non a piccole cellule; tumore del pancreas	Inibitore competitivo per il sito di legame dell'ATP di EGFR
Gefitinib (Iressa)	EGFR	Tumore del polmone non a piccole cellule	Inibitore della tirosinchinasi di EGFR
Bortezomib (Velcade)	Proteosoma	Mieloma multiplo	Inibisce la degradazione proteolitica di molteplici proteine cellulari
Anticorpi monoclonali			
Trastuzumab (Erceptina)	Her2/Neu (ERBB2)	Tumore della mammella	Lega HER2 sulla superficie della cellula tumorale e induce l'internalizzazione del recettore
Cetuximab (Erbitux)	EGFR	Tumore del colon; carcinoma a cellule squamose della testa e del collo	Lega il dominio extracellulare di EGFR e blocca il legame di EGF e TGF-α; induce l'internalizzazione del recettore. Rafforza l'efficacia della chemioterapia e della radioterapia
Panitumomab (Vectibix)	EGFR	Tumore del colon	Come il cetuximab; probabilmente sono molto simili per quanto riguarda l'attività clinica
Rituximab (MAB-THERA)	CD20	Linfomi a cellule B e leucemie che esprimono CD20	Molteplici meccanismi possibili, fra cui l'induzione diretta dell'apoptosi della cellula tumorale e meccanismi immunitari
Alemtuzumab (Campath)	CD52	Leucemia linfatica cronica e tumori linfoidi che esprimono CD52	Meccanismi immunitari
Bevacizumab (Avastina)	VEGF	Tumori del colon, del polmone, della mammella; in attesa di dati per altri tumori	Inibisce l'angiogenesi mediante un legame a elevata affinità con il VEGF

Nota: EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; Flt-3, tirosina chinasi 3 fms-*like*; GIST, tumori stromali gastrointestinali; LMA, leucemia mieloide acuta; PDGFR, recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine; PML-RARα, leucemia promielocitica-recettore α dell'acido retinoico; RCC, carcinoma a cellule renali; t (15;17), traslocazione tra i cromosomi 15 e 17; TGF-α, fattore di crescita trasformante α; VEGFR, recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare.

hanno mai fumato seguirebbe una via nuova dipendente dall'EGFR attivato, in base al quale i tumori sarebbero *dipendenti* da questo oncogene e quindi altamente sensibili alla sua inibizione (vedi Fig. 80-7). In tumori diversi dai CPNPC non sono state identificate mutazioni nel dominio chinasico dell'EGFR. *Questi studi definiscono quindi una nuova via oncogenica per un tumore umano di una certa rilevanza e forniscono un mezzo per identificare sottogruppi di pazienti che con ogni probabilità rispondono alla terapia mirata.* L'EGFR *wild-type* è espresso da molti altri tumori umani e nel cancro del colon e della testa e del collo il trattamento mirato contro EGFR con un anticorpo monoclonale (cetuximab) ha dimostrato un incremento della sopravvivenza se associato con la chemioterapia o con la radioterapia.

HER2/*neu* è un bersaglio nel cancro della mammella umano. Il gene che codifica per HER2/*neu*, un membro della famiglia dell'EGFR, è amplificato in circa il 20% dei tumori mammari. I tumori che iperesprimono HER2/*neu* sono meno sensibili alla chemioterapia e i pazienti con questo tipo di tumori mostrano una sopravvivenza ridotta rispetto ai pazienti con livelli normali di HER2/*neu*. Il trastuzumab (erceptina) è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega HER2/*neu* sulla superficie delle cellule tumorali e induce l'internalizzazione del recettore, riducendone in tal modo il livello di espressione sulla superficie. Ciò porta all'inibizione della progressione del ciclo cellulare e rende le cellule tumorali più suscettibili all'induzione dell'apoptosi. Gli studi clinici di fase III hanno dimostrato che la combinazione di trastuzumab e chemioterapia aumentava significativamente i tassi di risposta e la sopravvivenza complessiva dei pazienti con malattia metastatica HER2-positiva e ciò ha portato all'approvazione del prodotto da parte della FDA. In più, cinque studi randomizzati hanno dimostrato che l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia, in qualità di adiuvante, nei pazienti con malattia HER2-positiva riduce il rischio di recidiva di circa il 50%. Questi studi sottolineano il ruolo patogenetico critico dell'iperespressione di HER2 in un sottogruppo di pazienti con tumore mammario.

Il PDGFR e il suo ligando, il fattore di crescita derivato dalle piastrine (*platelet derived growth factor*, PDGF), sono iperespressi in molti glioblastomi e in sottogruppi di melanomi, di tumori ovarici, pancreatici, gastrici, polmonari e prostatici. L'iperespressione del recettore del fattore di crescita degli epatociti c-MET è stata osservata in molti tumori umani ed è correlata a una prognosi negativa, forse a causa del suo ruolo nei processi di invasione e di metastatizzazione. Si stanno sviluppando per l'utilizzo clinico piccole molecole inibitrici di questi RTK. Come descritto più avanti, il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) e le famiglie di recettori RTK TIE ed EPH rappresentano bersagli terapeutici importanti per l'inibizione dell'angiogenesi.

Vie di trasmissione del segnale a valle degli RTK: Ras e PI3K Diversi prodotti di oncogeni e di geni oncosoppressori sono componenti di vie di trasduzione del segnale che scaturiscono dall'attivazione di RTK (Fig. 80-2). Le vie studiate in modo più approfondito sono quella della RAS/MAP chinasi (proteina attivata da mitogeni, *mitogen-activated protein*) e quella della PI3K (fosfatidil-inositolo-3 chinasi, *phosphatidylinositol-3-kinase*), che regolano entrambe vari processi nelle cellule neoplastiche, fra cui la progressione del ciclo cellulare, la resistenza ai segnali apoptotici, l'angiogenesi e la motilità cellulare. Lo sviluppo di inibitori di queste vie rappresenta una strada importante per lo sviluppo di farmaci antitumorali.

Mutazioni del protoncogene *Ras* si verificano in circa il 20% dei tumori umani e portano alla perdita, da parte della proteina Ras oncogenica, della capacità di rispondere alle proteine attivanti la GTPasi (*GTPase-activating proteins*, GAP). La proteina Ras legata al GTP, attivata in modo costitutivo, attiva a sua volta effettori a valle come le vie della MAP chinasi e di PI3K/Akt. I tumori del pancreas, del colon, del polmone e la LMA presentano frequentemente mutazioni di *Ras*, con l'allele K-*Ras* affetto con frequenza maggiore (85%) rispetto all'allele N-*Ras* (15%); mutazioni di H-*Ras* sono rare nei tumori umani. Inoltre, l'attività di *Ras* nelle cellule tumorali può essere incrementata da altri meccanismi, come la regolazione in senso positivo dell'attività degli RTK e la mutazione delle proteine GAP (per es., mutazioni di *NF1* nella neurofibromatosi di tipo I). Le proteine Ras sono localizzate sulla superficie interna della membrana plasmatica e richiedono modificazioni post-traduzionali come l'aggiunta di un gruppo lipidico farnesilico al residuo cisteinico del motivo carbossi-terminale CAAX-box. L'inibizione della farnesilazione di RAS mediante inibitori della farnesiltransferasi (*farnesyl-transferase inhibitors*, FTI) progettati in modo razionale ha dimostrato un'efficacia incoraggiante in modelli preclinici, la maggior parte dei quali ha utilizzato forme oncogeniche di H-Ras. Nonostante questo, le sperimentazioni cliniche degli FTI su pazienti i cui tumori possedevano mutazioni di *Ras* sono state deludenti, anche se è stata osservata una certa attività nella LMA. Sulla base di uno studio ulteriore sembra che in presenza di FTI la modificazione lipidica delle proteine K- e N-Ras avvenga con l'aggiunta di un lipide differente (geranilgeranile), attraverso l'azione della geranilgeranile transferasi I (GGT-I) che porta al ripristino della funzione di Ras. Così, sebbene gli FTI possiedano probabilmente at-

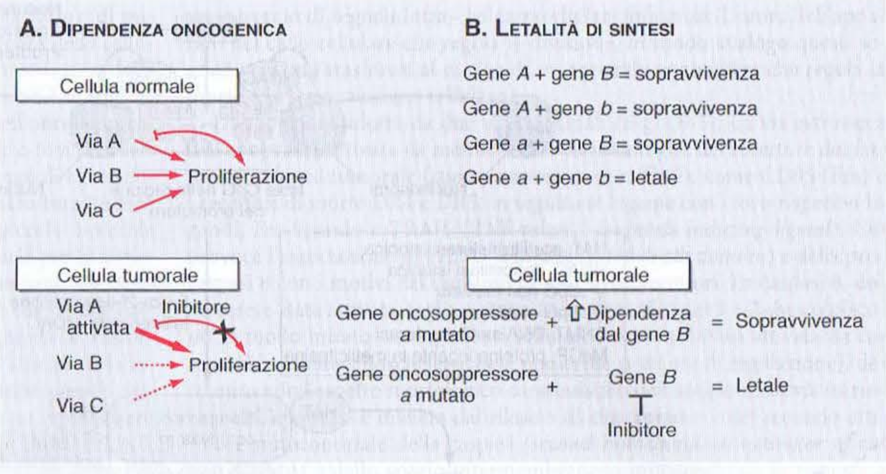


FIGURA 80-3 Dipendenza oncogenica e letalità di sintesi: elementi chiave per la scoperta di nuovi farmaci antitumorali. Quadro ***A.*** Le cellule normali ricevono dall'ambiente segnali che attivano vie di trasduzione del segnale (vie A, B e C) che insieme promuovono la transizione di fase G1-S e la progressione attraverso il ciclo cellulare. L'inibizione di una via (come la via A per mezzo di un inibitore mirato) non ha un effetto significativo a causa della ridondanza fornita dalle vie B e C. Nelle cellule neoplastiche le mutazioni oncogeniche portano nel corso del tempo alla dipendenza dalla via attivata, con la perdita di *input* significativi dalle vie B e C. La dipendenza della cellula neoplastica dalla via A la rende altamente vulnerale agli inibitori che colpiscono in modo mirato componenti di questa via. Esempi rilevanti dal punto di vista clinico comprendono Bcr-Abl (LMC), HER2/*neu* amplificato (cancro della mammella), recettori di EGF iperespressi o mutati (cancro del polmone) e *BRAF* mutato (melanoma). Quadro ***B.*** Si dice che i geni hanno un rapporto di letalità di sintesi quando la mutazione di ciascun gene da sola è tollerata dalla cellula, ma la mutazione di entrambi i geni è letale. Pertanto, nell'esempio, i geni *a* e *b* mutati sono in rapporto di letalità di sintesi; ciò implica che la perdita di un gene rende la cellula dipendente dalla funzionalità dell'altro gene. Nelle cellule tumorali la perdita di funzione di un gene oncosoppressore (con *gene A* è indicato il gene *wild-type* e con *gene a* quello mutato) può rendere le cellule tumorali dipendenti da una via alternativa di cui il *gene B* è uno dei componenti. Come mostrato nell'immagine, se si riesce a identificare un inibitore del *gene B*, si può causare la morte della cellula neoplastica senza danneggiare le cellule normali (che mantengono la funzione *wild-type* del *gene A*). Attualmente si possono eseguire *screening* ad alta efficienza che utilizzano coppie di linee cellulari isogeniche in cui una linea cellulare ha un difetto definito nella via di un oncosoppressore. Si possono identificare composti che uccidono selettivamente la linea cellulare mutata; i bersagli di tali composti sono in rapporto di letalità di sintesi con la via dell'oncosoppressore e sono potenzialmente bersagli importanti per futuri agenti terapeutici. È da notare che questo approccio consente la scoperta di farmaci che agiscono indirettamente su geni oncosoppressori deleti e quindi amplia enormemente la lista di bersagli tumorali rilevanti dal punto di vista fisiologico.

tività antitumorale in tumori umani selezionati, il loro meccanismo d'azione sembra consistere nell'inibizione della farnesilazione di proteine diverse da Ras, forse RhoB o RheB (un attivatore di mTOR). Gli oncologi attendono con ansia lo sviluppo di farmaci affidabili mirati contro Ras.

Anche le vie effettrici a valle di Ras sono un bersaglio verso cui sono indirizzati gli sforzi per lo sviluppo di terapie antitumorali. L'attivazione della serina/treonina chinasi Raf è indotta dal legame con Ras e porta all'attivazione della via della chinasi MAP (Fig. 80-2). Due terzi dei melanomi e il 10% dei tumori del colon presentano mutazioni attivanti nell'oncogene *BRAF* che portano all'attivazione costitutiva delle chinasi MAP/ERK (MEK) e delle chinasi regolate da segnali extracellulari (*extracellular signal-regulated kinases*, ERK1/2) situate a valle. Ciò porta alla fosforilazione dei bersagli citoplasmatici e nucleari di ERK e altera il quadro dell'espressione genica normale della cellula. Gli inibitori delle chinasi Raf (per es., il sorafinib) sono entrati in fase di sperimentazione clinica; la loro attività come agenti singoli contro i tumori che esprimono *BRAF* mutato si è rivelata deludente, ma in alcuni casi sembrano migliorare l'attività della chemioterapia. Il sorafinib ha anche un'attività significativa contro i recettori del VEGF e ciò può rendere conto della sua attività clinica osservata nei confronti di cellule di tumori renali altamente vascolarizzati (vedi oltre). Le cellule con *BRAF* mutato sono altamente sensibili all'inibizione di MEK, fornendo un'ulteriore esempio di "dipendenza oncogenica" (Fig. 80-3).

La PI3K è una chinasi lipidica eterodimerica che catalizza la conversione del fosfatidilinositolo difosfato (PIP_2) in fosfatidilinositolo trifosfato (PIP_3), che agisce come sito di aggancio alla membrana plasmatica per le proteine che contengono un dominio omologo con la plecstrina (*pleckstrin homology*, PH). Esse comprendono le serina/treonina chinasi Akt e PDK1 che sono a valle effettori chiave dell'azione di PI3K (Fig. 80-2). La via della PI3K è attivata nel 30-40% dei tumori umani e si ritiene che svolga un ruolo fondamentale nella sopravvivenza, nella proliferazione, nella crescita e nell'utilizzo del glucosio da parte della cellula tumorale. L'amplificazione o una mutazione puntiforme attivante del gene che codifica per la subunità catalitica della PI3K (p110) viene osservata nel 20-30% dei tumori della mammella, del colon, dell'encefalo, dello stomaco e dell'ovaio, mentre l'amplificazione del gene *Akt2* si verifica nei tumori della mammella, dell'ovaio e pancreas. L'oncosoppressore PTEN (*phosphatase with tensin homology*), una fosfatasi lipidica che agisce come segnale di spegnimento per PI3K attraverso la defosforilazione di PIP_3, è mutato in molti tumori umani, determinando l'attività incontrollata della via di PI3K. L'Akt promuove la sopravvivenza cellulare tramite l'attivazione del fattore di trascrizione NFκB (*nuclear factor of κB*); potenzia inoltre la progressione del ciclo cellulare attraverso l'inibizione della glicogeno sintetasi chinasi 3β (*glycogen synthetase kinase 3β*, GSK3β) e dei fattori di trascrizione FOXO, prevenendo così l'inattivazione di c-Myc, della β-catenina, della ciclina D1 e della ciclina E e bloccando la regolazione in senso positivo di $p27^{Kip1}$ e di Bim (una proteina che induce l'apoptosi). Inoltre, la crescita delle cellule tumorali richiede l'attivazione di due chinasi a valle, mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e p70S6K, le cui attività promuovono la traduzione degli mRNA cellulari. Si sta cercando di ottenere l'interruzione mirata della via di PI3K a vari livelli. Gli inibitori di mTOR, come la rapamicina e il suo derivato esterico più solubile temsirolimus (tem), uccidono selettivamente linee cellulari tumorali umane con mutazioni di PTEN e una regolazione in senso positivo dell'attività della via di PI3K. I dati clinici preliminari indicano che il tem ha attività nel carcinoma a cellule renali, forse attraverso il blocco della traduzione dell'mRNA del fattore di trascrizione inducibile da ipossia 1α (*hypoxia-inducible factor 1α*, HIF-1α), un mediatore delle risposte cellulari all'ipossia che per essere tradotto in maniera efficiente richiede l'attività di mTOR.

Gli RTK attivano altre vie di segnalazione. L'attivazione della fosfolipasi C-γ (PLC) determina l'idrolisi di PIP_2 in diacilglicerolo (DAG) e IP_3. Il DAG, insieme allo ione calcio (Ca^{2+}), attiva la proteinchinasi C (PKC), una famiglia di proteinchinasi serina/treonina-specifiche con differenti modalità di attivazione, localizzazioni subcellulari e substrati in diversi tipi di cellule. La PKC è il bersaglio degli esteri del forbolo che promuovono il tumore e la sua attivazione può modulare la proliferazione cellulare, il differenziamento e la tumorigenesi. L'inibitore della PKC briostatina 1 ha raggiunto le sperimentazioni cliniche di fase II e finora ha dimostrato solo una minima attività antitumorale. Tuttavia, si stanno sottoponendo a valutazione clinica un oligonucleotide antisenso diretto contro la PKC e numerose piccole molecole inibitrici che mostrano una maggiore selettività per le isoforme della PKC.

ALTERAZIONI DELLA TRASCRIZIONE GENICA NELLE CELLULE TUMORALI: RUOLO DELLE MODIFICAZIONI EPIGENETICHE

La struttura della cromatina regola l'ordine gerarchico della trascrizione genica sequenziale che governa il differenziamento e l'omeostasi tessutale. Un'alterazione del rimodellamento della cromatina causa un'espressione genica anomala e può indurre la proliferazione di cellule indifferenziate, portando al cancro. L'*epigenetica* è definita come l'insieme di modificazioni che alterano il quadro di espressione genica e persistono per almeno una divisione cellulare, ma non sono causate da cambiamenti nella sequenza del DNA. Le modificazioni epigenetiche comprendono le alterazioni della struttura della cromatina mediate dalla metilazione dei residui di citosina nei dinucleotidi CpG, le modificazioni degli istoni attraverso l'acetilazione o la metilazione, nonché modificazioni a livelli più alti della struttura cromosomica (Fig. 80-4). Le regioni di regolazione della trascrizione dei geni attivi contengono spesso un gran numero di dinucleotidi CpG (noti come *isole CpG*) che in circostanze normali rimangono non metilati. L'espressione di questi geni è controllata dall'associazione transitoria di proteine di repressione o di attivazione che regolano l'attivazione trascrizionale. Comunque, l'ipermetilazione delle regioni *promoter* è un meccanismo comune attraverso il quale nelle cellule tumorali i loci degli oncosoppressori vengono "silenziati" epigeneticamente. Perciò, un allele può essere inattivato mediante mutazione o delezione (come si verifica nella perdita di eterozigosità), mentre l'espressione dell'altro allele viene "silenziata" epigenetica-

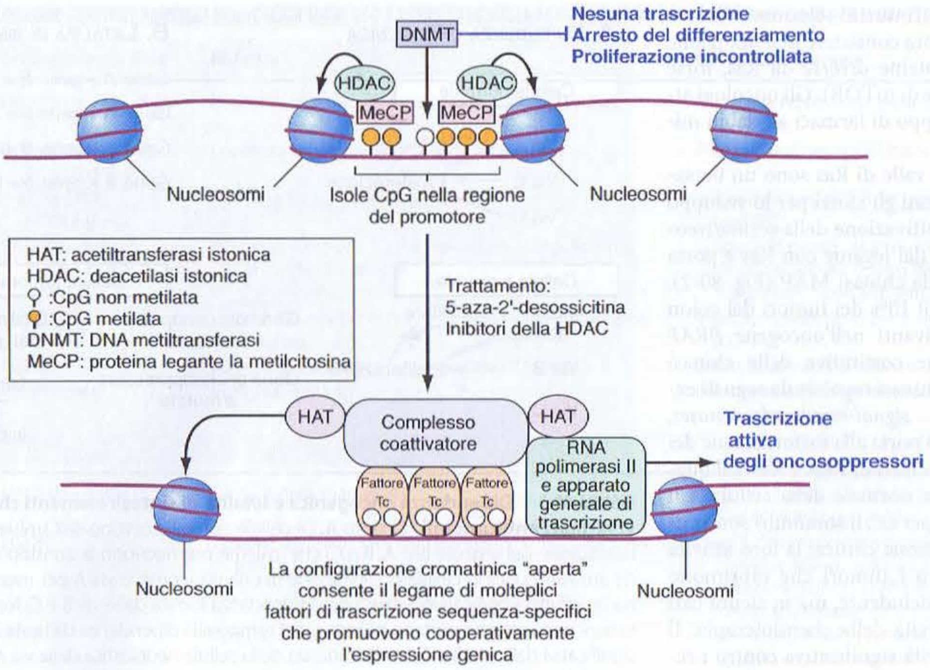


FIGURA 80-4 Regolazione epigenetica dell'espressione genica nelle cellule tumorali. Nelle cellule tumorali i geni oncosoppressori sono spesso "silenziati" epigeneticamente. Nella *parte superiore* dell'immagine, un'isola CpG all'interno delle regioni *promoter* ed *enhancer* del gene è stata metilata, con conseguente reclutamento di proteine che legano la metilcitosina (MECP) e dei complessi con attività istone-deacetilasica (HDAC). La cromatina si trova in una conformazione condensata, non permissiva, che inibisce la trascrizione. Sono in corso sperimentazioni cliniche che utilizzano la combinazione di agenti demetilanti come la 5-aza-2'-desossicitidina e inibitori delle HDAC, che insieme conferiscono alla cromatina una struttura aperta e permissiva (*parte inferiore*). I fattori di trascrizione si legano a sequenze di DNA specifiche nelle regioni *promoter* e, attraverso interazioni proteina-proteina, reclutano complessi di coattivatori dotati di attività acetiltransferasica (HAT) verso gli istoni. Questo potenzia l'inizio della trascrizione da parte della RNA polimerasi II e dei fattori di trascrizione generali a essa associati. Ha inizio l'espressione del gene oncosoppressore, con cambiamenti fenotipici che possono comprendere l'arresto della crescita, il differenziamento o l'apoptosi.

mente. I meccanismi che colpiscono in modo mirato gli oncosoppressori in questo tipo di silenziamento genico sono sconosciuti.

L'acetilazione dell'estremità aminoterminale degli istoni dei *core* H3 e H4 induce una conformazione aperta della cromatina che favorisce l'inizio della trascrizione. Le acetilasi degli istoni sono componenti dei complessi coattivatori reclutati in corrispondenza delle regioni *promoter/enhancer* da fattori di trascrizione sequenza-specifici durante l'attivazione dei geni (Fig. 80-4). Le deacetilasi degli istoni (*histone deacetylases*, HDAC, di cui il genoma umano ne codifica almeno 17) sono reclutate in corrispondenza dei geni da repressori trascrizionali e impediscono l'inizio della trascrizione. I residui di citosina metilata nelle regioni *promoter* si associano con proteine che legano la metilcitosina, le quali reclutano complessi proteici con attività HDAC. L'equilibrio tra la conformazione cromatinica permissiva e inibente è perciò ampiamente determinato dall'attività di fattori di trascrizione che modulano il "codice istonico" e lo stato di metilazione degli elementi genetici di regolazione dei geni.

Il *pattern* di trascrizione genica è anomalo in tutti i tumori umani e, in molti casi, la causa di ciò risiede in modificazioni di tipo epigenetico. A differenza di eventi genetici che alterano la struttura primaria del DNA (per es., le delezioni), le modificazioni epigenetiche sono potenzialmente reversibili e appaiono adatte per un intervento terapeutico. In molti tumori umani, come il tumore del pancreas e il mieloma multiplo, il promotore di $p16^{Ink4a}$ viene inattivato dalla metilazione, permettendo così l'attività incontrollata di CDK4/ciclina D e rendendo pRB non funzionale. Nelle forme sporadiche di tumore del rene, della mammella e del colon i geni von-Hippel Lindau (*VHL*), *breast cancer* 1 (*BRCA1*) e della serina/treonina chinasi 11 (*STK11*) sono, rispettivamente, silenziati epigeneticamente. Altri geni bersaglio comprendono l'inibitore delle CDK $p15^{Ink4b}$, la glutatione-S-transferasi (che elimina gli effetti tossici delle specie reattive dell'ossigeno) e la molecola E-caderina (importante per la formazione di giunzioni tra le cellule epiteliali). Il "silenziamento" epigenetico può verificarsi nelle lesioni premaligne e può riguardare geni coinvolti nella riparazione del DNA, predisponendo così a ulteriori danni genetici. Esempi comprendono MLH1 (*mut L homologue*) nel cancro ereditario non poliposico del colon (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC, detto anche sindrome di Lynch), che è di fondamentale importanza per la riparazione degli appaiamenti errati delle basi che si verificano durante la sintesi del DNA, e la 0^6-metilguanina-DNA-metiltranferasi, che rimuove gli addotti di guanina alchilati dal DNA ed è spesso "silenziata" nei tumori del colon, del polmone e nei tumori linfoidi.

Molte leucemie umane presentano traslocazioni cromosomiche che portano alla formazione di nuove proteine di fusione con attività enzimatiche che alterano la struttura della cromatina. La proteina di fusione PML-RAR, generata dalla t (15; 17) e osservata nella maggior parte dei casi di leucemia promielocitica acuta (LPA), si lega ai promotori di elementi responsivi all'acido retinoico e recluta HDAC verso questi promotori, inibendo efficacemente l'espressione genica. Ciò arresta il differenziamento allo stadio promielocitico e promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali. Il trattamento con dosi farmacologiche di acido tutto-*trans* retinoico (*all-trans retinoic acid*, ATRA), il ligando di RARα, determina attenuazione dell'attività HDAC e il reclutamento di coattivatori che portano al superamento del blocco del differenziamento. Questo differenziamento indotto delle cellule LPA ha migliorato notevolmente il trattamento di questi pazienti e ha fornito un modello di inversione per mezzo di farmaci delle modificazioni epigenetiche nel cancro. Comunque, per altre proteine di fusione associate alla leucemia, come le proteine di fusione AML-ETO e MLL, osservate nella LMA e nella LLA, non è noto alcun ligando. Si sta pertanto lavorando per determinare la base strutturale delle interazioni tra proteine di fusione generate dalle traslocazioni e proteine di rimodellamento della cromatina e per utilizzare queste informazioni al fine di progettare razionalmente piccole molecole in grado di impedire specifiche interazioni proteina-proteina. Si stanno sviluppando farmaci che bloccano l'attività enzimatica delle HDAC. Negli studi clinici, numerose classi chimiche differenti di inibitori delle HDAC hanno dimostrato un'attività antitumorale contro il linfoma cutaneo a cellule T (per es., vorinostat) e alcuni tumori solidi. Gli inibitori delle HDAC possono colpire in modo mirato le cellule tumorali attraverso una serie di meccanismi che comprendono la regolazione in senso positivo dei recettori di morte (DR4/5, FAS e i loro ligandi) e di $p21^{Cip1/Waf1}$, oltre all'inibizione di *checkpoint* del ciclo cellulare.

Notevoli sforzi sono anche rivolti al tentativo di far regredire l'ipermetilazione delle isole CpG che caratterizza molti tumori solidi. Farmaci che inducono la demetilazione del DNA, come la 5-aza-2′-desossicitidina, possono portare alla riespressione di geni "silenziati" nelle cellule tumorali con ripristino della loro funzione. Comunque la 5-aza-2′-desossicitidina ha una ridotta solubilità nell'acqua ed è mielosoppressiva. Si stanno sviluppando altri inibitori delle DNA metiltransferasi. Nelle sperimentazioni cliniche in corso, gli inibitori della metilazione del DNA vengono usati in associazione con gli inibitori delle HDAC. La speranza è che, attraverso la reversione delle modificazioni epigenetiche coesistenti, i *pattern* di trascrizione genica fuori controllo nelle cellule tumorali siano almeno parzialmente corretti.

Vie di trasduzione del segnale anomale attivano numerosi fattori di trascrizione che promuovono la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali. Questi comprendono i trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione (*signal transducer and activator of transcription*, STAT) STAT3 e STAT5, NFκB, la β-catenina (un componente della via dell'oncosoppressore APC), l'eterodimero di c-Jun e Fos, noto come AP-1, e c-Myc. Attualmente non si è in grado di colpire in modo mirato, per mezzo di agenti terapeutici, questi fattori di trascrizione. Tuttavia, approcci strutturali e molecolari potrebbero rendere possibile l'identificazione di piccole molecole in grado di inibire le interazioni proteina-proteina necessarie per la dimerizzazione del fattore di trascrizione o per l'interazione con proteine coattivatrici. È stata sviluppata una piccola molecola inibitrice che blocca l'associazione di Myc con il suo partner Max, inibendo in tal modo la trasformazione indotta da Myc. Molti fattori di trascrizione sono attivati dalla fosforilazione, che può essere prevenuta da inibitori delle tirosinchinasi o delle serina/treonina chinasi. Il fattore di trascrizione NFκB è un eterodimero composto dalle subunità p65 e p50 che si associano con un inibitore, IκB, nel citoplasma della cellula. In risposta ai segnali provenienti dai fattori di crescita o dalle citochine, una chinasi a multisubunità, detta IKK (IκB-chinasi), fosforila IκB e dirige la sua degradazione attraverso il sistema ubiquitina/proteosoma. NFκB, libero dal suo inibitore, si sposta nel nucleo e attiva i geni bersaglio, molti dei quali promuovono la sopravvivenza delle cellule tumorali. Nuovi farmaci, chiamati *inibitori proteosomici*, bloccano la proteolisi di IκB, prevenendo così l'attivazione di NFκB. Per ragioni non note, questo processo è selettivamente tossico per le cellule tumorali. Ulteriori studi hanno indicato che gli effetti antitumorali degli inibitori proteosomici sono più complessi e implicano l'inibizione della degradazione di varie proteine cellulari. Inibitori proteosomici [bortezomib (Velcade)] hanno dimostrato un'attività significativa in pazienti affetti da mieloma multiplo, con remissioni parziali o complete. Si stanno sviluppando anche inibitori della IKK, con la speranza di ottenere un blocco più selettivo della degradazione di IκB, racchiudendo così NFκB in un complesso inibitorio e rendendo la cellula tumorale più suscettibile nei confronti degli agenti che inducono l'apoptosi.

I recettori degli estrogeni (*estrogen receptors*, ER) e i recettori degli androgeni, membri della famiglia degli ormoni steroidei dei recettori nucleari, sono bersagli dell'inibizione ottenuta mediante farmaci usati, rispettivamente, nel trattamento dei tumori mammario e prostatico. Il tamoxifene, un agonista parziale e antagonista della funzione degli ER, è in grado di mediare la regressione tumorale nel tumore metastatico della mammella e può prevenire la ricaduta della malattia nell'ambito di un trattamento adiuvante, salvando migliaia di vite ogni anno. Il tamoxifene si lega all'ER e modula la sua attività trascrizionale, inibendola nella mammella ma promuovendola nell'osso e nell'epitelio uterino. Sono stati sviluppati modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), con la speranza di raggiungere una modulazione più utile dell'attività degli ER, cioè un'attività antiestrogenica nella mammella, nell'utero e nell'ovaio, ma estrogenica per l'osso, il cervello e i tessuti cardiovascolari. Gli inibitori dell'aromatasi, che bloccano la conversione degli androgeni in estrogeni nella mammella e nel tessuto adiposo sottocutaneo, hanno dimostrato una maggiore efficacia clinica rispetto al tamoxifene e vengono usati spesso come terapia di prima linea in pazienti con malattia ER-positiva (Cap. 86).

APOPTOSI

L'omeostasi tessutale necessita di un equilibrio tra la morte di cellule invecchiate e differenziate in modo terminale e il loro rinnovamento mediante proliferazione dei progenitori *committed*. I danni dei geni che regolano la crescita delle cellule staminali possono portare a risultati catastrofici per l'intero organismo. Tuttavia, gli eventi genetici che causano l'attivazione di oncogeni o la perdita di oncosoppressori, che dovrebbero portare alla proliferazione cellulare incontrollata, attivano invece vie di trasduzione del segnale che bloccano la proliferazione cellulare anomala. Queste vie possono portare alla morte cellulare programmata (*apoptosi*) o all'arresto irreversibile della crescita (*senescenza*). Così come un intreccio di segnali intra- ed extracellulari influenza il cuore dell'apparato del ciclo cellulare che regola la divisione, in modo analogo questi segnali vengono trasmessi al nucleo di un apparato enzimatico che regola la morte e la sopravvivenza cellulare.

L'apoptosi è indotta da due vie principali (Fig. 80-5). La via estrinseca dell'apoptosi è attivata da membri della superfamiglia del recettore del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), come CD95 (Fas) e i recettori di morte DR4 e DR5, in seguito al legame con i loro rispettivi ligandi, Fas-ligando e TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing-ligand*). Ciò provoca l'associazione di FADD (*Fas-associated death domain*) e della procaspasi 8 con i motivi del dominio di morte dei recettori. La caspasi 8, dopo essere stata attivata, taglia e attiva le caspasi effettrici 3 e 7 che colpiscono in modo mirato i componenti cellulari (come la DNasi attivata da caspasi, le proteine citoscheletriche e numerose proteine di regolazione), determinando l'aspetto morfologico caratteristico dell'apoptosi. La via intrinseca dell'apoptosi è iniziata dal rilascio di citocromo-c e del secondo attivatore mitocondriale delle caspasi (*second mitochondrial activator of caspasis*, SMAC) dallo spazio intermembranoso mitocondriale in risposta a vari stimoli nocivi, come i danni al DNA, la perdita di adesione alla matrice extracellulare, la proliferazione indotta da oncogeni e la riduzione dei

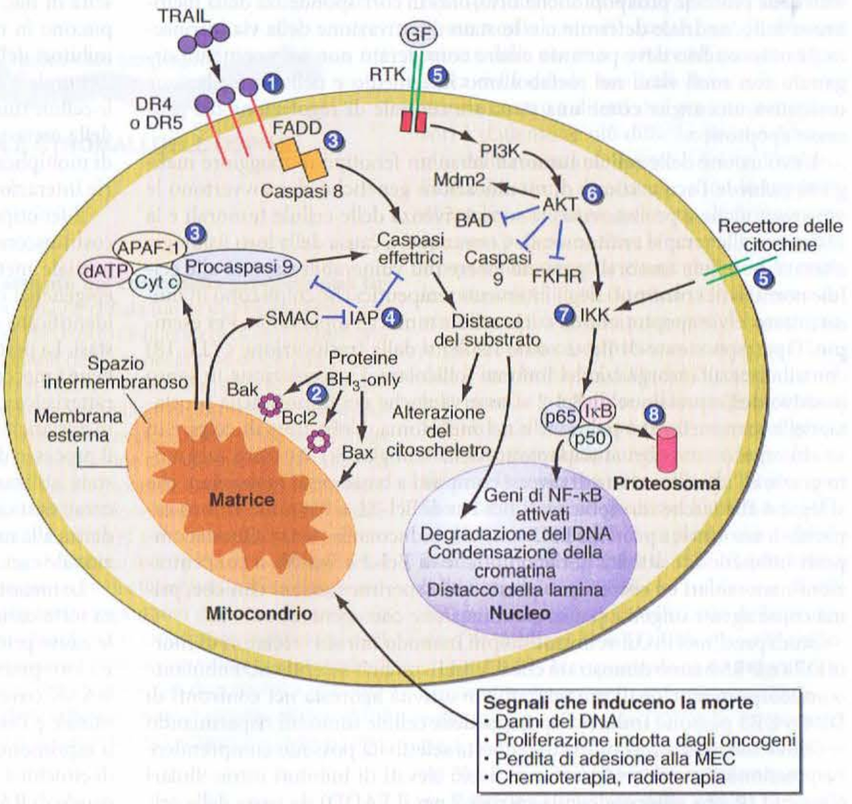


FIGURA 80-5 Strategie terapeutiche per bloccare le vie di sopravvivenza anomale nelle cellule neoplastiche. ***1.*** Nelle cellule tumorali la via estrinseca di apoptosi può essere indotta selettivamente dal TRAIL (il ligando dei recettori di morte 4 e 5) o da anticorpi monoclonali agonisti. ***2.*** L'inibizione dei membri antiapoptotici della famiglia Bcl-2 con oligonucleotidi antisenso o inibitori della tasca che lega BH_3 favorisce la formazione di pori Bak– o Bax-indotti nella membrana mitocondriale esterna. ***3.*** Il "silenziamento" epigenetico di APAF-1, della caspasi 8 e di altre proteine può essere superato utilizzando agenti demetilanti e inibitori delle deacetilasi istoniche. ***4.*** Gli inibitori delle proteine apoptotiche (IAP) bloccano l'attivazione delle caspasi; molecole inibitrici della funzione delle IAP di piccole dimensioni (con azione simile a SMAC) dovrebbero abbassare la soglia per l'apoptosi. ***5.*** Vie di trasduzione del segnale che iniziano con l'attivazione di recettori tirosinchinasici (RTK) o di recettori delle citochine favoriscono la sopravvivenza delle cellule tumorali attraverso numerosi meccanismi. L'inibizione della funzione recettoriale con anticorpi monoclonali, come il trastuzumab o il cetuximab, o l'inibizione dell'attività chinasica tramite molecole inibitrici di piccole dimensioni possono bloccare queste vie. ***6.*** La chinasi Akt fosforila molti regolatori dell'apoptosi promuovendo la sopravvivenza della cellula. Gli inibitori della Akt possono rendere le cellule tumorali più sensibili ai segnali che inducono apoptosi; comunque, la possibilità di effetti tossici nei confronti delle cellule normali può limitare il valore terapeutico di questi agenti. ***7*** e ***8.*** L'attivazione del fattore di trascrizione NFκB (composto dalle subunità p65 e p50) si verifica quando il suo inibitore, IκB, viene fosforilato dalla IκB-chinasi (IKK), con successiva degradazione di IκB da parte del proteosoma. L'inibizione dell'attività della IKK dovrebbe bloccare selettivamente l'attivazione dei geni bersagli di NFκB, molti dei quali favoriscono la sopravvivenza della cellula. L'uso degli inibitori della funzione del proteosoma è approvato dalla *Food and Drug Administration* ed essi funzionano in parte impedendo la distruzione di IκB, bloccando così la localizzazione nucleare di NFκB. Probabilmente, NFκB non è l'unico bersaglio degli inibitori del proteosoma.

fattori di crescita. Subito dopo il rilascio nel citoplasma, il citocromo c si associa con dATP, con la procaspasi 9 e con la proteina adattatrice APAF-1, determinando l'attivazione sequenziale della caspasi 9 e delle caspasi effettrici. SMAC si lega e blocca la funzione delle proteine che inibiscono l'apoptosi (*inhibitors of apoptosis proteins*, IAP), regolatori negativi dell'attivazione della caspasi.

Il rilascio dai mitocondri di proteine che inducono l'apoptosi è regolato da membri pro- e antiapoptotici della famiglia di Bcl-2. I membri antiapoptotici (per es., Bcl-2, Bcl-XL e Mcl-1) si legano alla membrana mitocondriale esterna attraverso la loro estremità carbossi-terminale, esponendo verso il citoplasma una tasca di legame idrofobica composta dai domini 1, 2 e 3 di omologia con Bcl-2, fondamentale per la loro attività. Alterazioni dei normali processi fisiologici in specifici compartimenti cellulari portano all'attivazione dei membri proapoptotici della famiglia BH3-*only* (come Bas, Bim, Bid, Puma, Noxa e altri) che possono alterare la conformazione delle proteine della membrana esterna Bax e Bak, le quali "oligomerizzano" formando pori nella membrana mitocondriale esterna, con conseguente rilascio di citocromo c. Se le proteine BH3-*only* vengono sequestrate da Bcl-2, Bcl-XL o Mcl-1, i pori non si formano e le proteine che inducono l'apoptosi non vengono rilasciate dal mitocondrio. I livelli relativi di espressione dei membri antiapoptotici della famiglia Bcl-2 rispetto ai livelli delle proteine proapoptotiche BH3-*only* in corrispondenza della membrana mitocondriale determinano lo stato di attivazione della via intrinseca. Il mitocondrio deve pertanto essere considerato non solo come un organulo con ruoli vitali nel metabolismo intermedio e nella fosforilazione ossidativa, ma anche come una struttura centrale di regolazione del processo apoptotico.

L'evoluzione delle cellule tumorali verso un fenotipo di maggiore malignità richiede l'acquisizione di modificazioni genetiche che sovvertono le vie apoptotiche e promuovono la sopravvivenza delle cellule tumorali e la resistenza alle terapie antitumorali. Comunque, a causa della loro fisiologia alterata, le cellule tumorali possono essere più vulnerabili rispetto alle cellule normali nei confronti degli interventi terapeutici che colpiscono in modo mirato le vie apoptotiche da cui le cellule tumorali dipendono. Per esempio, l'iperespressione di Bcl-2 come risultato dalla traslocazione t (14; 18) contribuisce all'insorgenza del linfoma follicolare. La regolazione in senso positivo dell'espressione di Bcl-2 si osserva anche nei tumori della prostata, della mammella, del polmone e nel melanoma. L'obiettivo di colpire in modo mirato i membri antiapoptotici della famiglia Bcl-2 è stato raggiunto grazie all'identificazione di diversi composti a basso peso molecolare che si legano alle tasche idrofobiche di Bcl-2 o di Bcl-XL e bloccano la loro capacità di associarsi a proteine BH3-*only* che inducono la morte. Questi composti inibiscono le attività antiapoptotiche di Bcl-2 e Bcl-XL a concentrazioni nanomolari ed entreranno presto nelle sperimentazioni cliniche, prima come agenti singoli e poi in combinazione con agenti citotossici.

Studi preclinici in cui venivano colpiti in modo mirato i recettori di morte DR4 e DR5 hanno dimostrato che il TRAIL umano solubile ricombinante o anticorpi monoclonali umanizzati con attività agonista nei confronti di DR4 o DR5 possono indurre l'apoptosi delle cellule tumorali risparmiando le cellule normali. I meccanismi di questa selettività possono comprendere l'espressione di recettori "esca" o di livelli elevati di inibitori intracellulari (come FLIP, che compete con la caspasi 8 per il FADD) da parte delle cellule normali ma non delle cellule tumorali. È stata evidenziata una sinergia tra l'apoptosi indotta da TRAIL e gli agenti chemioterapici. Per esempio, in alcuni tumori del colon è presente una proteina Bax mutata come risultato di difetti nella riparazione degli appaiamenti errati (MMR) e questi tumori sono resistenti al TRAIL. Comunque, la regolazione in senso positivo di Bak per mezzo della chemioterapia ripristina la capacità del TRAIL di attivare la via mitocondriale dell'apoptosi. In fase iniziale di sperimentazione clinica, anticorpi agonisti contro DR4 e DR5 e sequenze ricombinanti del TRAIL hanno portato alla stabilizzazione della crescita tumorale con alcuni casi di riduzione della massa tumorale; tuttavia, questi studi non hanno ancora mostrato che l'attività clinica è correlata con l'attivazione della via estrinseca dell'apoptosi.

Molte delle vie di trasduzione del segnale alterate nel cancro promuovono la sopravvivenza delle cellule tumorali (Fig. 80-5). Esse comprendono l'attivazione della via di PI3K/Akt, livelli aumentati del fattore di trascrizione NFκB e silenziamento epigenetico di geni come quelli codificanti per APAF-1 e per la caspasi 8. Ognuna di queste vie è il bersaglio di agenti terapeutici che, oltre a influenzare la proliferazione delle cellule tumorali o l'espressione genica, rendono le cellule tumorali più suscettibili all'apoptosi, favorendo in questo modo la sinergia quando sono associati ad agenti chemioterapici.

Alcune cellule tumorali resistono all'apoptosi indotta da farmaci attraverso l'espressione di uno o più membri della famiglia ABC delle pompe di efflusso ATP-dipendenti che mediano il fenotipo di resistenza multipla ai farmaci (*multidrug resistance*, MDR). Il prototipo, la glicoproteina P (*P-glycoprotein*, PGP), attraversa la membrana plasmatica 12 volte e ha due siti di legame per l'ATP. Alcuni chemioterapici (per es., le antracicline e gli alcaloidi della vinca) vengono riconosciuti dalla PGP quando entrano nella cellula e vengono pompati all'esterno. Numerosi studi clinici non sono riusciti a dimostrare che la farmacoresistenza può essere superata con inibitori della PGP. Tuttavia, i trasportatori ABC hanno specificità di substrato diverse e l'inibizione di un singolo membro della famiglia può non essere sufficiente per superare il fenotipo MDR. Si potrà ottenere una maggiore efficacia con terapie, progettate razionalmente, più mirate contro gli specifici trasportatori espressi dai diversi tipi di tumore.

METASTASI: DETERMINAZIONE DEL RISCHIO E SVILUPPO DI STRATEGIE TERAPEUTICHE

Le tre caratteristiche principali dell'invasione tessutale sono l'adesione delle cellule alla membrana basale, la proteolisi locale della membrana e il movimento della cellula attraverso il varco aperto nella membrana e nella matrice extracellulare. Le cellule maligne che guadagnano l'accesso al torrente circolatorio devono poi ripetere questi passaggi in un sito lontano, trovare una nicchia in cui essere ospitate in un tessuto estraneo e stimolare la crescita di nuovi vasi sanguigni. Attualmente esistono pochi farmaci che colpiscono in modo mirato direttamente il processo di metastatizzazione. Gli inibitori delle metalloproteinasi (vedi più avanti il paragrafo "Angiogenesi tumorale") rappresentano un tentativo iniziale di inibire la migrazione delle cellule tumorali all'interno dei vasi sanguigni e linfatici. La tappa limitante della metastatizzazione è la capacità delle cellule tumorali di sopravvivere e di moltiplicarsi nel nuovo microambiente del sito di metastatizzazione e varie interazioni ospite-tumore determinano l'esito finale (Fig. 80-6).

Il fenotipo metastatico può essere una caratteristica di tutte le cellule che costituiscono il tumore primitivo; è tuttavia probabile che varianti con potenziale metastatico originino come conseguenza degli eventi genetici ed epigenetici che caratterizzano la progressione tumorale (Fig. 80-6). È stato identificato un certo numero di geni candidati come soppressori di metastasi. La perdita di funzione di questi geni induce la metastatizzazione e, sebbene i meccanismi molecolari in molti casi non siano ancora chiari, una caratteristica comune è il potenziamento della capacità delle cellule tumorali metastatiche di superare i molti segnali apoptotici che incontrano durante il processo di metastatizzazione. L'analisi del profilo di espressione genica è stata utilizzata per studiare il processo metastatico al fine di identificare le caratteristiche distintive dei tumori primitivi che presentano un'elevata tendenza alla metastatizzazione e ha portato alla definizione di una base più razionale come guida nell'utilizzo della chemioterapia adiuvante.

Le metastasi ossee sono estremamente dolorose, causano fratture delle ossa sotto carico, possono determinare ipercalcemia e rappresentano una delle cause principali di morbilità nei pazienti affetti da cancro. Gli osteoclasti e i loro precursori derivati dai monociti esprimono il recettore di superficie RANK (*receptor activator of NFκB*), necessario per il differenziamento terminale e l'attivazione degli osteoclasti. Gli osteoblasti e altre cellule stromali esprimono il ligando di RANK, sia legato alla membrana sia sotto forma di citochina solubile. L'osteoprotegerina (OPG), un recettore solubile del ligando di RANK prodotto dalle cellule stromali, agisce come recettore "esca" per inibire l'attivazione di RANK. L'equilibrio relativo tra il ligando di RANK e l'OPG determina lo stato di attivazione di RANK sugli osteoclasti. Molti tumori aumentano l'attività osteoclastica attraverso la secrezione di sostanze come l'ormone paratiroideo (PTH), il peptide correlato al PTH, l'interleuchina (IL) 1 o il Mip1, che alterano l'equilibrio omeostatico del rimodellamento osseo aumentando la trasmissione del segnale di RANK. Un esempio è il mieloma multiplo, in cui le interazioni cellula tumorale-cellula stromale attivano gli osteoclasti e inibiscono gli osteoblasti, portando allo sviluppo di lesioni litiche multiple a carico dell'osso. L'inibizione del ligando di RANK attraverso la somministrazione endovenosa di OPG ricombinante o del dominio extracellulare di RANK legato al recettore Fc delle immunoglobuline (RANK-Fc) può prevenire l'ulteriore distruzione ossea. Anche i bisfosfonati sono inibitori efficaci della funzione osteoclastica che vengono utilizzati nel trattamento dei pazienti oncologici con metastasi ossee.

NUOVI CONCETTI PER LO SVILUPPO DI FARMACI ANTITUMORALI

CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE

È noto da tempo che solo una piccola frazione di cellule all'interno di un tumore è in grado di dare origine a colonie in vitro o di generare tumori con efficienza elevata quando iniettata in topi immunodeficienti NOD/SCID. Lavori attuali indicano che le nella leucemia mieloide umana acuta e cronica (LMA e LMC) è presente una piccola popolazione di cellule (meno

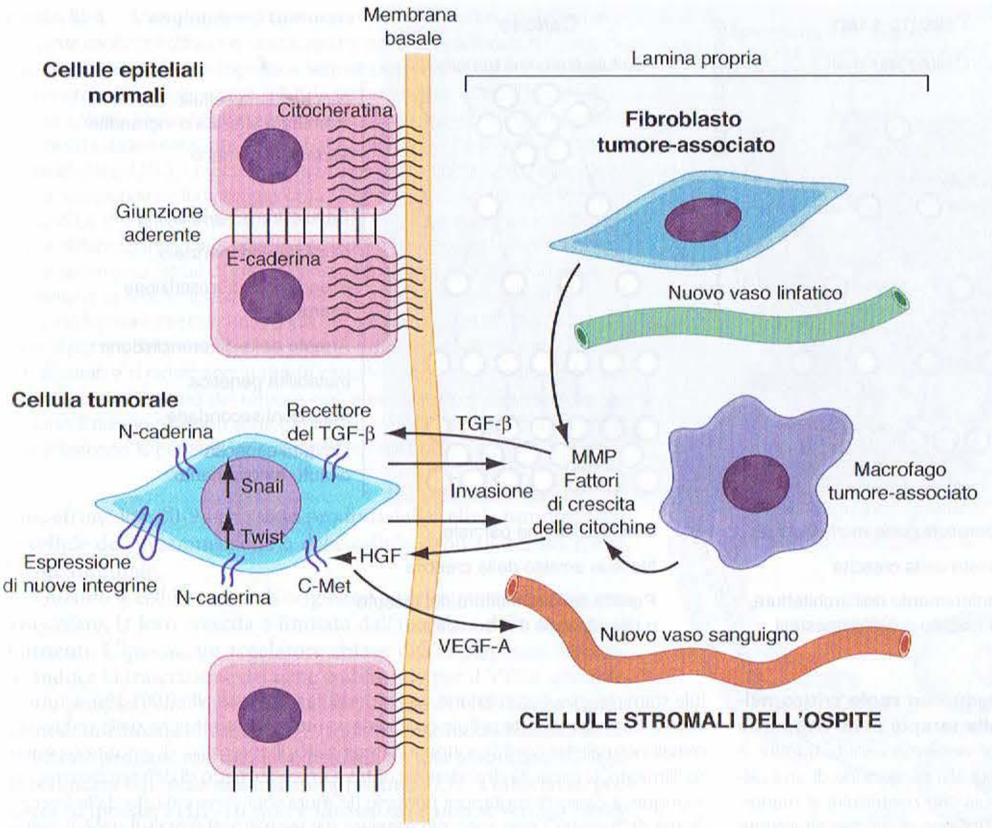


FIGURA 80-6 Le vie di segnalazione degli oncogeni vengono attivate nel corso della progressione tumorale e promuovono il potenziale metastatico. L'immagine mostra una cellula tumorale che ha subito una transizione epitelio-mesenchimale (*epithelial to mesenchymal transition*, EMT) sotto l'influenza di diversi segnali ambientali. I componenti critici di questo processo comprendono l'attivazione delle vie del fattore di crescita trasformante β (TGF-β) e del fattore di crescita degli epatociti (*hepatocyte growth factor*, HGF)/c-Met, oltre a cambiamenti di espressione delle molecole di adesione che mediano le interazioni cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare. Variazioni importanti di espressione genica sono mediate dalla famiglia dei repressori trascrizionali Snail e Twist (la cui espressione viene indotta dalle vie oncogeniche), con conseguente riduzione di espressione di E-caderina, un componente chiave delle giunzioni aderenti tra le cellule epiteliali. Questo processo, unitamente alla regolazione in senso positivo della N-caderina, a un cambiamento del *pattern* di espressione delle integrine (che mediano le associazioni cellula-matrice extracellulare, importanti per la motilità cellulare) e a una variazione di espressione da citocheratina a vimentina nei filamenti intermedi, porta al cambiamento fenotipico da cellule epiteliali adese altamente organizzate a cellule mobili e invasive con la morfologia tipica dei fibroblasti o delle cellule mesenchimali. Si ritiene che in alcuni tumori umani la EMT costituisca una tappa importante della via che porta alla formazione di metastasi. Le cellule stromali dell'ospite, in particolare i fibroblasti e i macrofagi tumore-associati, svolgono un ruolo importante nel modulare il comportamento della cellula tumorale attraverso la secrezione di fattori di crescita e di citochine proangiogeniche e di metalloproteinasi della matrice che degradano la membrana basale. VEGF-A, -C e -D vengono prodotti dalle cellule tumorali e dalle cellule stromali in risposta all'ipossia o a segnali oncogenici e stimolano la produzione di nuovi vasi sanguigni e di canali linfatici attraverso i quali le cellule tumorali metastatizzano ai linfonodi o ai tessuti.

dell'1%) con le caratteristiche proprie delle cellule staminali, come l'autorinnovamento illimitato e la capacità di causare leucemia se trapiantate nei topi in maniera seriale. Queste cellule hanno un fenotipo indifferenziato (Thy1$^-$CD34$^+$ CD38$^-$ e negativo per altri marcatori di differenziazione) e assomigliano per vari aspetti alle cellule normali, ma non sono più soggette al controllo omeostatico (Fig. 80-7). Anche i tumori solidi possono contenere una popolazione di cellule staminali. Le cellule staminali tumorali, come le loro controparti normali, possiedono un'illimitata capacità proliferativa e paradossalmente percorrono le fasi del ciclo cellulare molto lentamente; la crescita tumorale si verifica in gran parte a causa dell'espansione del *pool* di cellule staminali, della proliferazione incontrollata della popolazione di amplificazione (*transit amplifying*) e dell'inibizione delle vie apoptotiche (Fig. 80-7). La lenta progressione del ciclo cellulare, insieme con i livelli di espressione elevati dei membri antiapoptotici della famiglia Bcl-2 e delle pompe di efflusso dei farmaci della famiglia MDR, rende le cellule staminali tumorali meno vulnerabili alla chemioterapia e alla radioterapia antitumorali. Nella formulazione dell'ipotesi sull'esistenza di cellule staminali del cancro è implicita l'idea che il fallimento del tentativo di cura della maggior parte dei tumori umani sia dovuto al fatto che gli agenti terapeutici attuali non uccidono le cellule staminali. Se si riuscisse a identificare e isolare le cellule staminali tumorali, si potrebbero identificare e colpire in modo mirato le vie anomale di trasmissione del segnale che differenziano queste cellule dalle cellule staminali tessutali normali. Gli oncologi guardano con fiducia allo sviluppo di una nuova classe di sostanze che riescano ad attaccare direttamente le cellule che regolano la crescita tumorale.

DIPENDENZA DAGLI ONCOGENI E LETALITÀ DI SINTESI

I concetti di dipendenza dagli oncogeni e di letalità di sintesi hanno stimolato lo sviluppo di nuovi farmaci mirati contro le vie degli oncogeni e degli oncosoppressori. Come discusso precedentemente in questo capitolo e come riassunto nella figura 80-3, dal punto di vista fisiologico le cellule tumorali diventano dipendenti dalle vie di trasmissione del segnale contenenti oncogeni attivati. Ciò può influire sulla proliferazione (Ras e BRAF mutati, Myc iperespresso o tirosinchinasi attivate), sulla sopravvivenza (iperespressione di Bcl-2 o di NFκB), sul metabolismo cellulare (come si verifica quando HIF-1α e Akt aumentano la dipendenza dalla glicolisi) e, forse, sull'angiogenesi (produzione di VEGF, per es., nel carcinoma a cellule renali). In tali casi, l'inibizione mirata della via può portare all'uccisione specifica delle cellule tumorali. Invece, la terapia mirata contro i difetti dei geni oncosoppressori è stata molto più difficile, poiché il bersaglio della mutazione spesso è deleto. Tuttavia, l'identificazione di geni che sono in rapporto di letalità di sintesi nelle vie degli oncosoppressori può consentire la terapia mirata contro proteine necessarie unicamente alle cellule tumorali (Fig. 80-3, quadro *B*). Vi sono diversi esempi a questo proposito. Per esempio, la proteina oncosoppressore von Hippel-Landau è inattivata nel 60% dei carcinomi a cellule renali, portando all'iperespressione di HIF-1α e all'attivazione successiva dei geni a valle che stimolano l'angiogenesi, la proliferazione e la sopravvivenza cellulari e un alterato metabolismo del glucosio. L'mRNA di HIF-1α ha un'estremità 5′complessa che richiede indirettamente l'attività di mTOR (attraverso l'attivazione di p70S6K e l'inibizione di 4E-BP) per una traduzione efficiente della proteina. Gli inibitori di mTOR bloccano la traduzione di HIF-1α e possiedono una significativa attività clinica nel carcinoma a cellule renali. In questo caso, mTOR è in rapporto di letalità di sintesi con la perdita di VHL (Fig. 80-3) e la sua inibizione ha come conseguenza l'uccisione selettiva delle cellule tumorali. Concettualmente, ciò costituisce una giustificazione razionale per gli *screening* genetici volti a identificare altre combinazioni di letalità di sintesi coinvolgenti geni oncosoppressori noti e a sviluppare nuovi agenti terapeutici per colpire in modo mirato le vie da essi dipendenti.

Riassumendo, l'aumento delle conoscenze sulle anomalie genetiche e molecolari nelle cellule tumorali e i loro fenotipi correlati ha portato allo sviluppo e all'approvazione da parte della FDA di numerosi agenti farmacologici mirati per il trattamento del cancro (Tab. 80-2). Questa lista si allungherà per comprendere gli inibitori delle vie attualmente in corso di indagine e quelli che devono ancora essere scoperti e porterà alla produzione di nuovi farmaci di maggiore efficacia e minore tossicità rispetto a quelli attuali.

ANGIOGENESI TUMORALE

La crescita dei tumori primitivi e metastatici fino a dimensioni maggiori di alcuni millimetri richiede il reclutamento dei vasi sanguigni circostanti e di cellule dell'endotelio vascolare per sostenere le loro richieste metaboliche. Il limite di diffusione dell'ossigeno nei tessuti è di circa 100 μm. Un elemento critico nella crescita dei tumori primitivi e nella formazione di siti metastatici è il *switch* angiogenico, cioè la capacità del tumore di promuovere la formazione di nuovi capillari dai vasi preesistenti dell'ospite. Il *switch* angiogenico è una fase dello sviluppo tumorale che viene raggiunta quan-

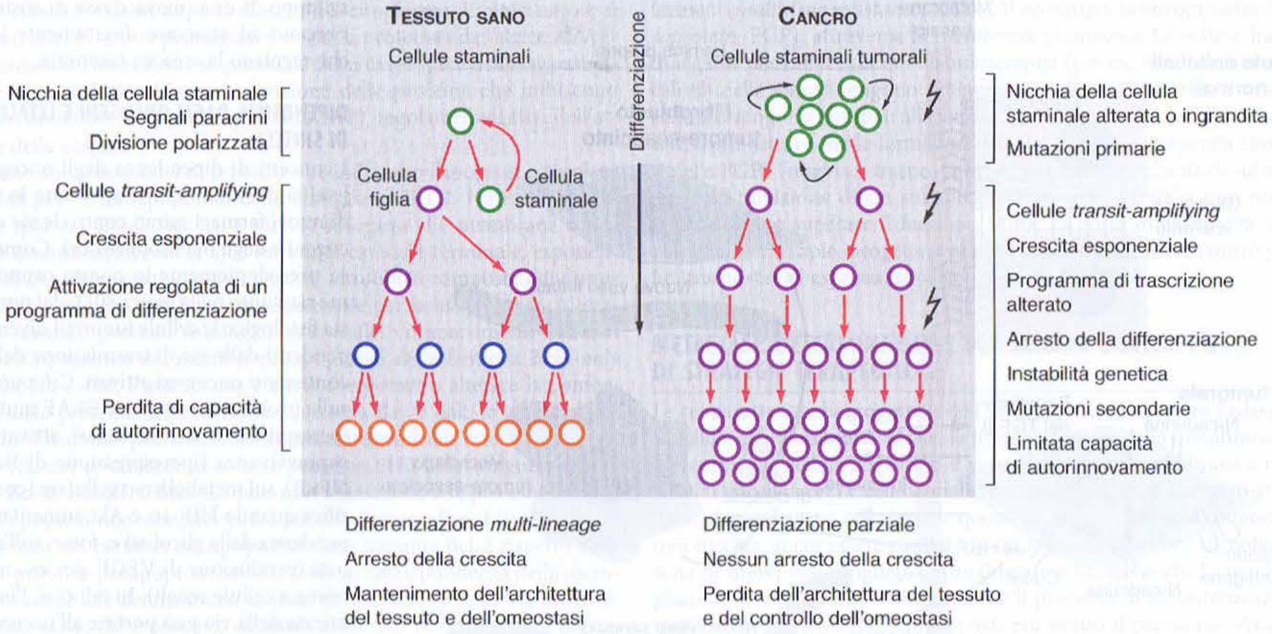


FIGURA 80-7 Le cellule staminali tumorali svolgono un ruolo critico nell'avvio, nella progressione e nella resistenza alla terapia delle neoplasie maligne. Nei tessuti normali (***a sinistra***) l'omeostasi viene mantenuta tramite la divisione asimmetrica delle cellule staminali, che porta alla formazione di una cellula figlia destinata al differenziamento e di una cellula che contribuirà al mantenimento del *pool* di cellule staminali. Ciò avviene all'interno di nicchie altamente specifiche, peculiari di ciascun tessuto, come quelle presenti nel midollo osseo in stretta vicinanza degli osteoblasti, o nel colon alla base delle cripte. Qui, segnali paracrini provenienti dalle cellule stromali, come sonic hedgehog e i ligandi di Notch, oltre alla regolazione in senso positivo della β-catenina e della telomerasi, aiutano le cellule staminali a mantenere la caratteristica dell'autorinnovamento illimitato e nello stesso tempo impediscono il differenziamento o la morte cellulare. Ciò si verifica in parte attraverso la regolazione positiva del repressore trascrizionale Bmi-1 e l'inibizione delle vie di p16^{Ink4a}/Arf e di p53. Le cellule figlie abbandonano la nicchia delle cellule staminali ed entrano in una fase proliferativa (in cui sono definite *transit-amplifying cells*) per un numero specifico di divisioni cellulari, durante le quali viene attivato un programma di sviluppo che alla fine dà origine a cellule completamente differenziate che hanno perso il loro potenziale proliferativo. Il rinnovamento cellulare è in equilibrio con la morte cellulare e l'omeostasi viene così mantenuta. In questo sistema gerarchico solo le cellule staminali vivono a lungo. Evidenze recenti hanno portato a formulare l'ipotesi che i tumori contengano cellule staminali che costituiscono una piccola frazione (pari allo 0,001-1%) di tutte le cellule tumorali. Queste cellule condividono molte caratteristiche delle cellule staminali normali, tra cui il fenotipo indifferenziato, il potenziale di autorinnovamento illimitato, la capacità di andare incontro a un certo grado di differenziazione; comunque, a causa di mutazioni primarie (le mutazioni sono indicate dalle frecce a forma di "fulmine") non sono più regolate dai segnali ambientali. Il *pool* di cellule staminali tumorali si espande e la sua progenie a rapida proliferazione può raggiungere le proprietà delle cellule staminali per mezzo di mutazioni aggiuntive, anche se si ritiene che la maggior parte di questa popolazione possieda una capacità proliferativa limitata. I programmi di differenziazione sono anomali a causa della riprogrammazione del *pattern* di trascrizione genica da parte delle vie di segnalazione oncogeniche. All'interno della popolazione tumorale *transit-amplifying*, l'instabilità genomica genera aneuploidie ed eterogeneità clonale e le cellule raggiungono un fenotipo completamente maligno con potenziale metastatico. L'ipotesi dell'esistenza di cellule staminali tumorali ha portato all'idea che le attuali terapie contro il cancro possano essere efficaci nell'uccidere la maggior parte delle cellule tumorali, ma non le cellule staminali tumorali, portando a una ricrescita dei tumori che si manifesta come recidiva del tumore o progressione della malattia. Sono in corso ricerche per identificare caratteristiche molecolari peculiari delle cellule staminali tumorali che possano portare allo sviluppo di nuovi agenti terapeutici in grado di colpirle in modo diretto.

do l'equilibrio dinamico tra i fattori pro- e antiangiogenici si sbilancia a favore della formazione di vasi in seguito agli effetti del tumore sull'ambiente posto nelle sue immediate vicinanze. Gli stimoli per l'angiogenesi tumorale comprendono l'ipossia, l'infiammazione e alterazioni genetiche in oncogeni e oncosoppressori che alterano l'espressione genica delle cellule tumorali. L'angiogenesi si compone in diversi passaggi comprendenti la stimolazione delle cellule endoteliali da parte dei fattori di crescita, la degradazione della matrice extracellulare da parte delle proteasi, la proliferazione delle cellule endoteliali e la migrazione all'interno del tumore con formazione eventuale di nuovi capillari.

I vasi sanguigni tumorali non sono normali; hanno un'architettura e un flusso ematico caotici. A causa dello squilibrio esistente tra i regolatori dell'angiogenesi come il VEGF e le angiopoietine (vedi oltre), i vasi tumorali sono tortuosi e dilatati, con un diametro incostante e un eccesso di diramazioni e connessioni. Il flusso ematico tumorale è variabile, con aree di ipossia e acidosi che portano alla selezione di subcloni resistenti all'apoptosi indotta da ipossia (spesso a causa della perdita dell'espressione di p53). Le pareti dei vasi tumorali hanno numerose aperture, giunzioni interendoteliali allargate e una membrana basale discontinua o assente; ciò contribuisce all'elevata permeabilità vascolare di tali vasi e, insieme all'assenza di vasi linfatici intratumorali funzionali, causa ipertensione interstiziale all'interno del tumore (che interferisce anche con la penetrazione di agenti terapeutici all'interno del tumore; Figg. 80-8, 80-9 e 80-10). I vasi sanguigni tumorali sono privi di cellule perivascolari come i periciti e le cellule muscolari lisce, che normalmente regolano il flusso in risposta alle necessità metaboliche tessutali.

A differenza dei vasi sanguigni normali, il rivestimento vascolare dei vasi tumorali non è rappresentato da uno strato omogeneo di cellule endoteliali, ma spesso consiste in un mosaico di cellule endoteliali e cellule tumorali; la presenza di canali vascolari ricavati da cellule tumorali, che possono essere rivestiti dalla matrice extracellulare secreta dalle cellule tumorali, è denominato "mimetismo vascolare" (*vascular mimicry*). Non è chiaro se le cellule tumorali costituiscano effettivamente gli elementi strutturali dei canali vascolari o se si tratti di cellule tumorali in transito all'interno o all'esterno dei vasi. Comunque, la prima ipotesi è sostenuta dall'evidenza che in alcuni tumori umani del colon le cellule tumorali possono costituire fino al 15% delle pareti vascolari. Le cellule endoteliali dei vasi sanguigni da neoangiogenesi sono diverse dalle cellule endoteliali quiescenti trovate nei vasi adulti, dove solo lo 0,01% di queste cellule è in fase di divisione. Durante l'angiogenesi tumorale le cellule endoteliali presentano un'elevata attività proliferativa ed esprimono numerose proteine della membrana citoplasmatica, caratteristiche dell'endotelio attivato, compresi recettori di fattori di crescita e molecole di adesione come le integrine.

MECCANISMI DI FORMAZIONE DEI VASI TUMORALI

I tumori utilizzano numerosi meccanismi per promuovere la propria vascolarizzazione e in tutti i casi sovvertono i normali processi angiogenetici per raggiungere questo scopo (Fig. 80-8). A volte cellule tumorali primitive o metastatiche hanno origine in prossimità dei vasi sanguigni dell'ospite, crescono intorno a questi vasi e ne utilizzano come parassiti i nutrienti, appropriandosi dell'apporto ematico locale. Comunque, la maggior parte dei vasi sanguigni tumorali deriva dal processo di gemmazione (*sprouting*), in cui i tumori secernono molecole trofiche angiogeniche, la più potente delle quali è il VEGF, che inducono la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali dell'ospite all'interno del tumore. Nell'angiogenesi normale e patologica la gemmazione è regolata da tre famiglie di RTK transmembrana espresse sulle cellule endoteliali e dai loro ligandi (VEGF, angiopoie-

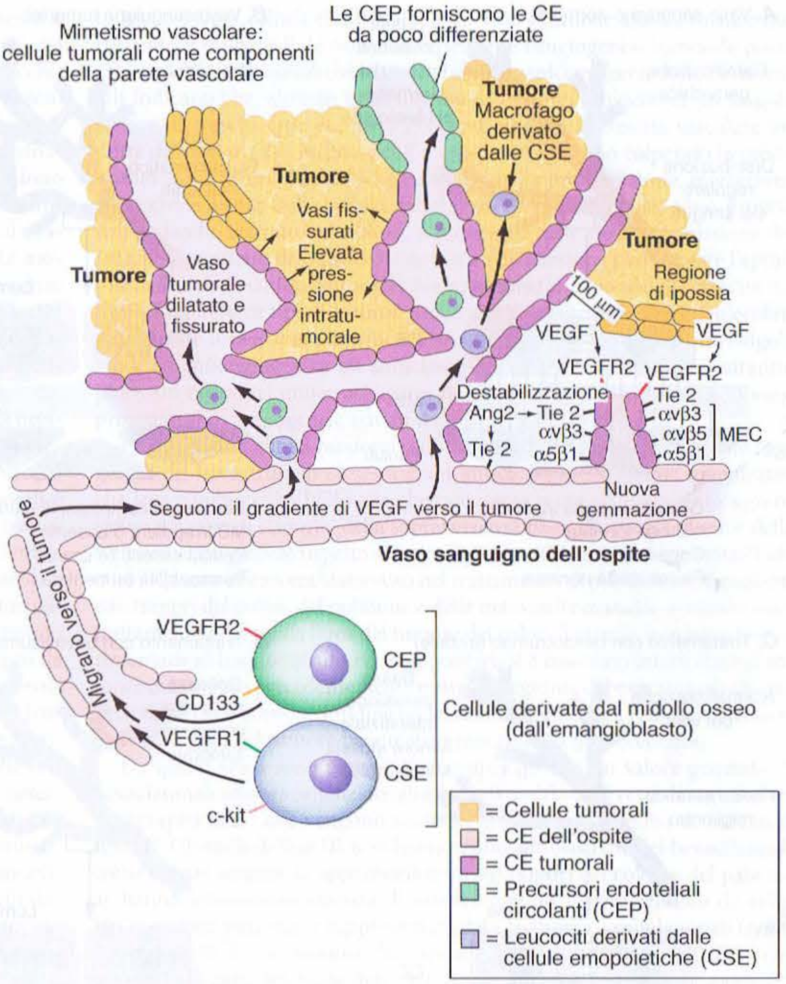


FIGURA 80-8 L'angiogenesi tumorale è un processo complesso coinvolgente molti tipi differenti di cellule che devono proliferare, migrare, invadere e differenziarsi in risposta a segnali provenienti dal microambiente tumorale. Le cellule endoteliali (CE) gemmano dai vasi dell'ospite in risposta a VEGF, bFGF, Ang2 e altri stimoli proangiogenici. La gemmazione è stimolata dalle interazioni VEGF/VEGFR2, Ang2/Tie-2 e integrine/matrice extracellulare (MEC). I precursori endoteliali circolanti derivati dal midollo osseo (*circulating endothelial precursor*, CEP) migrano nel tumore in risposta al VEGF e si differenziano in CE, mentre le cellule staminali emopoietiche si differenziano in leucociti, in particolare i macrofagi tumore-associati che secernono fattori di crescita angiogenici e producono MMP che rimodellano la MEC e liberano fattori di crescita. Le stesse cellule tumorali possono formare direttamente parte dei canali vascolari all'interno dei tumori. Il *pattern* di formazione vascolare è casuale: i vasi sono tortuosi, dilatati, fissurati e si ramificano in modo casuale. Ciò porta a un flusso ematico irregolare all'interno del tumore, con aree di acidosi e ipossia (che stimolano il rilascio di fattori angiogenici) ed elevate pressioni intratumorali che inibiscono la penetrazione di agenti terapeutici.

tine, efrine; Fig. 80-9), che sono prodotti dalle cellule tumorali, dalle cellule dell'infiammazione o dalle cellule stromali nel microambiente tumorale.

Quando le cellule tumorali originano o metastatizzano in un'area avascolare, la loro crescita è limitata dall'ipossia e dalla scarsità di nutrienti. L'ipossia, un regolatore chiave dell'angiogenesi tumorale, induce la trascrizione del gene codificante per il VEGF attraverso un processo che implica la stabilizzazione di HIF-1α. In condizioni di normossia i livelli di HIF-1α sono mantenuti bassi dalla distruzione proteosoma-mediata, regolata da una ubiquitina E3-ligasi codificata dal *locus* dell'oncosoppressore VLH. Tuttavia, in presenza di ipossia, l'HIF-1α non è idrossilato e non si verifica l'associazione con VHL; pertanto i livelli di HIF-1α aumentano e vengono indotti i geni bersaglio, fra cui quelli del VEGF, dell'ossido nitrico sintetasi (*nitric oxide synthetase*, NOS) e di Ang2. La perdita dei geni *VHL*, che si verifica nei carcinomi a cellule renali familiari e sporadici, conduce alla stabilizzazione di HIF-1α e all'induzione di VEGF. La maggior parte dei tumori possiede aree ipossiche a causa di un flusso ematico scarso e le cellule tumorali di queste aree si colorano positivamente per l'espressione di HIF-1α; nei tumori renali con delezione di *VHL* tutte le cellule tumorali esprimono livelli elevati di HIF-1α e l'angiogenesi VEGF-indotta porta a un'elevata densità microvascolare (da cui il termine *ipernefroma*).

Il VEGF e i suoi recettori sono necessari per la *vasculogenesi* (la formazione *de novo* di vasi sanguigni da cellule endoteliali in via di differenziazione, come si verifica durante lo sviluppo embrionale) e l'angiogenesi nel corso di processi normali (guarigione di ferite, formazione del corpo luteo) e patologici (angiogenesi tumorale, condizioni infiammatorie come l'artrite reumatoide). Il VEGF-A è una glicoproteina, legante l'eparina con almeno quattro isoforme (varianti di *splicing*), che regola la formazione dei vasi sanguigni legandosi agli RTK VEGFR1 e VEGFR2, espressi su tutte le cellule endoteliali e in un sottogruppo di cellule emopoietiche (Fig. 80-8). Il VEGFR2 regola la proliferazione, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali, mentre il VEGFR1 può agire come antagonista di R1 nelle cellule endoteliali, risultando probabilmente importante anche per il differenziamento degli angioblasti durante l'embriogenesi. Per la crescita e la sopravvivenza, i vasi tumorali sembrano essere più dipendenti dalla trasmissione del segnale mediata da VEGFR rispetto alle cellule endoteliali normali. Sebbene la trasmissione del segnale mediata da VEGF sia fondamentale per l'inizio dell'angiogenesi, questo è un processo complesso, regolato anche da al-

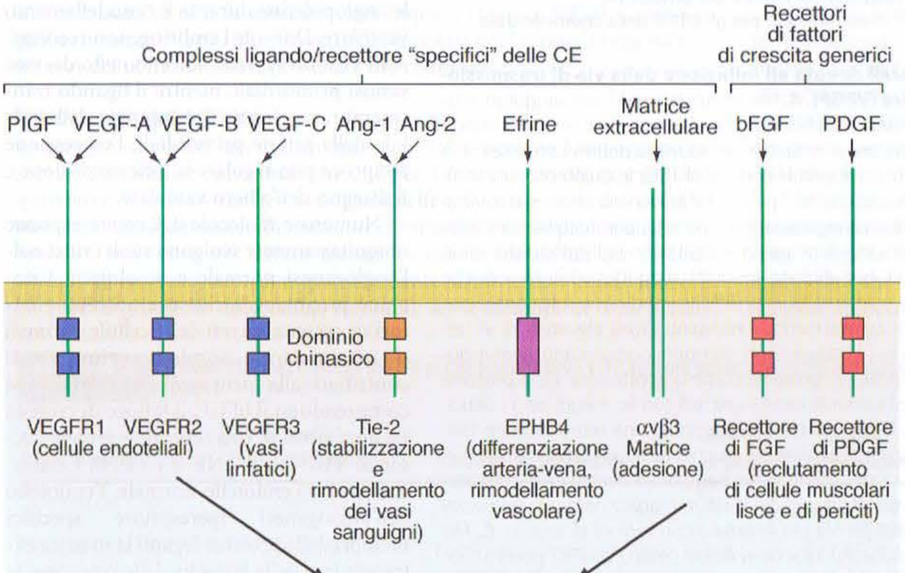


FIGURA 80-9 Determinanti molecolari critici della biologia delle cellule endoteliali. L'endotelio angiogenico esprime numerosi recettori che non si trovano nell'epitelio a riposo. Essi comprendono recettori tirosinchinasici (RTK) e integrine che si legano alla matrice extracellulare e mediano l'adesione, la migrazione e l'invasione delle cellule endoteliali. Le cellule endoteliali (CE) esprimono anche RTK (cioè i recettori di FGF e di PDGF) che si trovano su molti altri tipi cellulari. Le funzioni critiche mediate dagli RTK attivati comprendono la proliferazione, la migrazione e il potenziamento della sopravvivenza delle CE, così come la regolazione del reclutamento verso il tumore delle cellule perivascolari, dei precursori endoteliali circolanti che originano dal midollo osseo e delle cellule staminali ematopoietiche. La trasmissione intracellulare del segnale attraverso RTK CE-specifici utilizza vie molecolari che possono essere bersagli di future terapie antiangiogeniche.

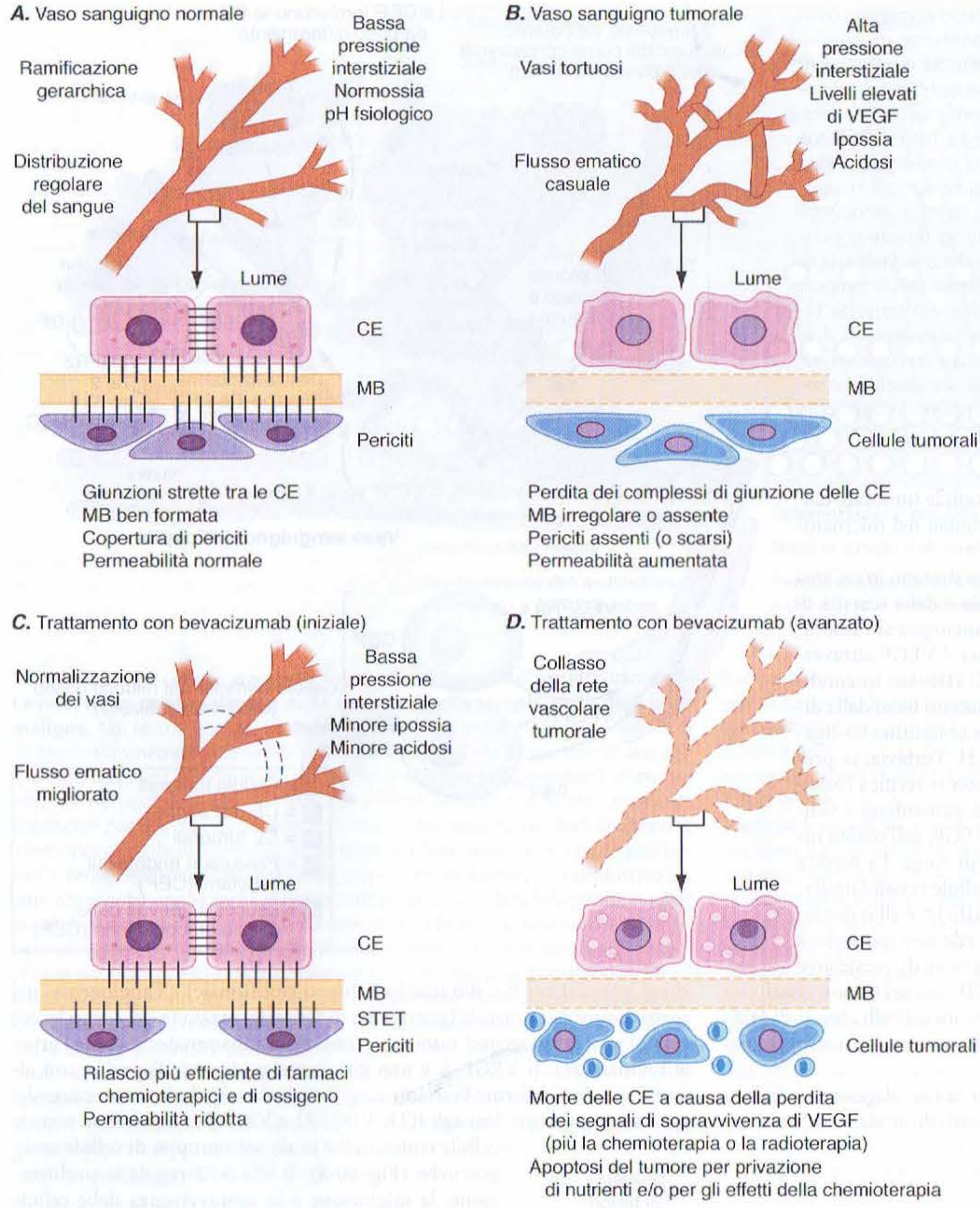


FIGURA 80-10 Normalizzazione dei vasi sanguigni tumorali dovuta all'inibizione della via di trasmissione del segnale del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). *A.* Nei tessuti normali i vasi sanguigni mostrano un *pattern* di ramificazione gerarchica regolare che consente la distribuzione di sangue nei tessuti in modo efficiente dal punto di vista spaziale e temporale, così da soddisfare le richieste metaboliche del tessuto (in alto). A livello microscopico si osservano le giunzioni strette mantenute tra le cellule endoteliali (CE), le quali sono adese alla membrana basale (MB), a sua volta spessa e uniformemente distribuita. I periciti formano uno strato circostante che fornisce segnali trofici alle CE e aiuta nel mantenimento di un adeguato tono vasale. La permeabilità vascolare è regolata, la pressione del liquido interstiziale è bassa e la tensione di ossigeno e il pH sono nell'ambito dei valori fisiologici. ***B.*** I tumori hanno vasi anomali con ramificazioni tortuose, dilatate, irregolari e tra loro comunicanti, che determinano un flusso sanguigno irregolare con aree di ipossia e acidosi. Questa difficile condizione seleziona eventi genetici, come la perdita di p53, che portano all'insorgenza di varianti tumorali resistenti. Livelli elevati di VEGF (secreto dalle cellule tumorali) distruggono la comunicazione tra le CE attraverso le giunzioni comunicanti, le giunzioni strette e le giunzioni aderenti tramite la fosforilazione scr-mediata di proteine come la connessina 43, la proteina 1 della *zonula occludens*, la VE-caderina e le α/β-catenine. I vasi tumorali hanno una MB sottile, irregolare e i periciti sono scarsi o assenti. Insieme, queste anomalie molecolari determinano lo sviluppo di una rete vascolare permeabile alle macromolecole del siero, che porta a una pressione interstiziale elevata nel tumore, la quale a sua volta può impedire la diffusione dei farmaci alle cellule tumorali. La situazione viene peggiorata dal legame e dall'attivazione delle piastrine nelle sedi in cui la MB si trova esposta, con il rilascio del VEGF immagazzinato e la formazione di coaguli microvascolari, che generano un flusso sanguigno ancora più anomalo con regioni di ipossia. ***C.*** Nei modelli sperimentali il trattamento con il bevacizumab o con anticorpi bloccanti diretti contro VEGFR2 porta a modifiche nella rete vascolare tumorale, definite con il termine di *normalizzazione vascolare*. Durante la prima settimana di trattamento, i vasi anomali vengono eliminati o le loro ramificazioni vengono sfoltite (*linee tratteggiate*), lasciando un *pattern* di ramificazione più normale. Le CE riacquistano in parte alcune delle loro caratteristiche normali, come la presenza di giunzioni cellula-cellula, l'adesione a una MB più normale e la copertura di periciti. Questi cambiamenti portano a una riduzione della permeabilità vascolare e della pressione interstiziale e a un incremento transitorio del flusso ematico all'interno del tumore. È da notare che nei modelli murini questo periodo di normalizzazione dura solo 5-6 giorni circa. ***D.*** Dopo un terapia anti-VEGF/VEGFR continua (che viene combinata spesso con la chemio- o la radioterapia), le CE muoiono portando alla morte della cellula tumorale (a causa o degli effetti diretti della chemioterapia o della mancanza di flusso ematico).

tre vie di trasmissione del segnale (Fig. 80-9). L'angiopoietina Ang1, prodotta dalle cellule stromali, si lega agli RTK delle cellule endoteliali Tie-2 e promuove l'interazione delle cellule endoteliali con la matrice extracellulare e le cellule perivascolari, come i periciti e le cellule muscolari lisce, per formare vasi non permeabili, privi di aperture. Il PDGF e il fattore di crescita basico dei fibroblasti (*basic fibroblast groth factor*, bFGF) aiutano a reclutare queste cellule perivascolari. L'Ang1 è necessaria per mantenere la quiescenza e la stabilità dei vasi sanguigni maturi e previene la permeabilizzazione vascolare normalmente indotta dal VEGF e dalle citochine infiammatorie.

Affinché il VEGF derivato dalle cellule tumorali avvii la gemmazione dai vasi dell'ospite, deve venire alterata la stabilità conferita dalla via Ang1/Tie2. Ciò si verifica attraverso la secrezione di Ang2 dalle cellule endoteliali che sono sottoposte a un attivo rimodellamento. Ang2 si lega a Tie2 ed è un inibitore competitivo dell'azione di Ang1: sotto l'influenza di Ang2 i vasi sanguigni preesistenti diventano più sensibili ai segnali di rimodellamento, con minore aderenza delle cellule endoteliali allo stroma e alle cellule perivascolari associate e maggiore risposta al VEGF. Pertanto Ang2 è necessario negli stadi iniziali dell'angiogenesi tumorale per destabilizzare l'albero vascolare, rendendo le cellule endoteliali dell'ospite più sensibili ai segnali angiogenici. Poiché le cellule endoteliali tumorali sono bloccate da Ang2, non vi è stabilizzazione in seguito all'interazione Ang1/Tie2 e i vasi sanguigni tumorali sono fissurati, emorragici e caratterizzati da una scarsa adesione delle cellule endoteliali allo stroma sottostante. Le cellule endoteliali tumorali che "gemmano" esprimono quantità elevate della proteina transmembrana efrina-B2 e del suo recettore, l'RTK EPH, la cui via di trasmissione del segnale sembra agire con le angiopoietine durante il rimodellamento vascolare. Durante l'embriogenesi i recettori EPH sono espressi sull'endotelio dei vasi venosi primordiali, mentre il ligando transmembrana efrina-B2 è espresso dalle cellule delle arterie primordiali; l'espressione reciproca può regolare la differenziazione e il disegno dell'albero vascolare.

Numerose molecole dell'ospite espresse ubiquitariamente svolgono ruoli critici nell'angiogenesi normale e patologica. Citochine proangiogeniche, chemochine e fattori di crescita secreti dalle cellule stromali o infiammatorie forniscono importanti contributi alla neovascolarizzazione; essi comprendono il bFGF, il fattore di crescita trasformante α (*transforming growth factor-α*, TGF-α), il TNF-α e l'IL-8. Contrariamente all'endotelio normale, l'endotelio dell'angiogenesi iperesprime specifici membri delle proteine leganti la matrice extracellulare della famiglia delle integrine, le quali mediano l'adesione, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali. Più precisamente, l'espressione delle integrine $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ e $\alpha_5\beta_1$ media la diffusione e la migrazione delle cellule endoteliali ed è necessaria per l'angiogenesi indotta da VEGF e bFGF, che, a loro volta, possono regolare in senso positivo l'espressione delle integri-

ne da parte delle cellule endoteliali. L'integrina $\alpha_v\beta_3$ si lega fisicamente a VEGFR2 a livello della membrana plasmatica e stimola la trasduzione del segnale in ogni recettore per favorire la proliferazione (attraverso una chinasi di adesione focale, src, PI3K e altre vie) e la sopravvivenza (attraverso l'inibizione di p53 e l'aumento del tasso di espressione di Bcl2/Bax). Inoltre, $\alpha_v\beta_3$ forma sulla superficie cellulare complessi con le metalloproteinasi della matrice (*matrix metalloproteinases*, MMP), proteasi che richiedono zinco, le quali scindono le proteine della matrice extracellulare, determinando il potenziamento della migrazione delle cellule endoteliali e il rilascio di fattori di crescita che legano l'eparina, come VEGF e bFGF. Le molecole di adesione delle cellule endoteliali possono essere regolate in senso positivo (cioè da VEGF, TNF-α) o negativo (da TGF-β); questa regolazione, insieme con il flusso ematico caotico, spiega la scarsità delle interazioni tra leucociti ed endotelio nei vasi sanguigni tumorali e può aiutare le cellule tumorali a sfuggire alla sorveglianza immunologica.

Cellule derivate da progenitori emopoietici del midollo osseo dell'ospite contribuiscono all'angiogenesi tumorale nell'ambito di un processo legato alla secrezione di VEGF e del fattore di crescita derivato dalla placenta (*placenta-derived growth factor*, PIGF) da parte delle cellule tumorali e dello stroma circostante. Il VEGF stimola la mobilizzazione verso i tumori e il reclutamento dei precursori delle cellule endoteliali circolanti (*circulating endothelial precursors*, CEP) e delle cellule staminali emopoietiche (CSE), che si "colocalizzano" nei tumori e sembrano cooperare alla formazione di nuovi vasi. I CEP esprimono VEGFR2, mentre le CSE esprimono VEGFR2, un recettore per VEGF e PIGF. Sia i CEP sia le CSE derivano da un precursore comune, l'emangioblasto. Si ritiene che i CEP si differenzino in cellule endoteliali, mentre il ruolo delle cellule derivate dalle CSE (come i macrofagi tumore-associati) potrebbe essere quello di secernere fattori angiogenetici necessari per la gemmazione e la stabilizzazione delle cellule endoteliali (VEGF, bFGF, angiopoietine) e di attivare le MMP, determinando il rimodellamento della matrice extracellulare e il rilascio di fattori di crescita. Nei modelli tumorali murini e nei tumori umani l'aumento dei CEP e di sottogruppi di CSE che esprimono i VEGFR può essere evidenziato in circolo, il che può essere correlato con l'aumento dei livelli sierici di VEGF. Non è ancora noto se i livelli di queste cellule abbiano un valore prognostico o se i cambiamenti che si verificano durante il trattamento siano correlati all'inibizione dell'angiogenesi tumorale. Si ignora anche se le CEP e le CSE che esprimono i VEGFR siano necessarie per mantenere l'integrità a lungo termine dei vasi tumorali formati.

All'interno dei tumori esistono anche i vasi linfatici. Lo sviluppo dei vasi linfatici tumorali è associato all'espressione di VEGFR3 e dei suoi ligandi VEGF-C e VEGF-D. Il ruolo di questi vasi nella metastatizzazione delle cellule tumorali verso i linfonodi regionali deve ancora essere determinato poiché, come discusso sopra, le pressioni interstiziali all'interno dei tumori sono elevate e la maggior parte dei vasi linfatici può trovarsi in uno stato "collassato" e non funzionale. Comunque, i livelli di VEGF-C sono significativamente legati alla presenza di metastasi nei linfonodi regionali nei tumori del polmone, della prostata e del colon-retto.

TERAPIA ANTIANGIOGENICA

La comprensione dei meccanismi molecolari che regolano l'angiogenesi tumorale può fornire opportunità uniche per il trattamento del cancro. L'acquisizione di farmacoresistenza da parte delle cellule tumorali, dovuta al loro elevato tasso intrinseco di mutazione, è una delle cause principali del fallimento terapeutico nei tumori umani. Le cellule endoteliali che costituiscono l'albero vascolare sono geneticamente stabili e non condividono le alterazioni genetiche delle cellule tumorali; le vie di apoptosi sono pertanto intatte. Ogni cellula endoteliale di un vaso tumorale aiuta a fornire nutrimento a molte cellule tumorali e, sebbene l'angiogenesi tumorale possa essere guidata da numerosi stimoli proangiogenici esogeni, dati sperimentali indicano che, almeno in alcuni tipi di tumore, il blocco di un singolo fattore di crescita (per es., del VEGF) può inibire la crescita vascolare indotta dal tumore. Gli inibitori dell'angiogenesi agiscono colpendo in modo mirato le vie molecolari critiche coinvolte nella proliferazione, migrazione e/o sopravvivenza delle cellule endoteliali, molte delle quali sono proprie dell'endotelio attivato nei tumori. L'inibizione delle vie di trasmissione del segnale dipendenti dai fattori di crescita e dall'adesione può indurre l'apoptosi delle cellule endoteliali con la concomitante inibizione della crescita tumorale. Differenti tipi di tumore utilizzano diversi meccanismi molecolari per attivare il *switch* angiogenico. Pertanto, è improbabile che una singola strategia antiangiogenica sia sufficiente per tutti i tumori umani; saranno piuttosto necessari numerosi agenti terapeutici, ciascuno adatto ai diversi programmi di angiogenesi attuati da tumori umani differenti.

Quattro studi clinici randomizzati di fase III hanno dimostrato che l'aggiunta del bevacizumab (Avastina; un anticorpo monoclonale umanizzato che lega e inibisce il VEGF) alla chemioterapia porta all'incremento significativo dei tassi di risposta, della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rispetto al trattamento con la sola chemioterapia (Tab. 80-3). Questo effetto era stato visto nel trattamento di prima linea di pazienti con tumori del colon, del polmone e della mammella in stadio avanzato e nel trattamento di seconda linea del tumore del colon. Tuttavia, non tutte le sperimentazioni hanno fornito risultati positivi; si è osservato infatti che nel tumore mammario precedentemente trattato l'aggiunta di bevacizumab alla capecitabina (una fluoropirimidina orale) non ne aumentava l'efficacia e lo stesso si verificava nel tumore pancreatico non trattato in precedenza.

Da questi studi sono emersi diversi principi con un valore generale. Il bevacizumab sembra potenziare gli effetti di molti tipi diversi di regimi chemioterapici attivi che vengono usati per trattare una gamma di differenti tumori. Gli studi di fase III non hanno dimostrato attività del bevacizumab come agente singolo; le sperimentazioni sui tumori del colon e del pancreas hanno evidenziato assenza di attività usando il bevacizumab da solo. Un'eccezione può essere rappresentata dal carcinoma a cellule renali (*renal cell cancer*, RCC), un tumore che dipende in modo specifico dal VEGF come risultato della delezione dell'oncosoppressore VHL e dell'attivazione del fattore di trascrizione HIF-1α (vedi sopra). Uno studio randomizzato di fase II sull'utilizzo di bevacizumab come agente singolo, somministrato a basse o ad alte dosi rispetto al trattamento con placebo in pazienti con RCC in stadio avanzato, ha dimostrato un allungamento significativo del tempo di progressione della malattia, una scoperta che merita ulteriori studi.

Sono stati studiati i meccanismi per mezzo dei quali il bevacizumab potenzia l'attività della chemioterapia e, forse, della radioterapia (Tab. 80-4). Si è supposto che l'inibizione del VEGF, specialmente nelle prime fasi del trattamento, porti alla normalizzazione del flusso sanguigno nei tumori (Fig. 80-10). Se somministrato in combinazione con la chemioterapia, il bevacizumab può potenziare la distribuzione di agenti citotossici al tumore e portare alla morte delle cellule tumorali e delle cellule endoteliali proliferanti. Con la prosecuzione della terapia antiangiogenica, viene inibita la crescita dei nuovi vasi tumorali, portando alla privazione nutrizionale e alla morte delle cellule tumorali.

Il bevacizumab viene somministrato per via endovenosa ogni 2-3 settimane (la sua emivita è di circa 20 giorni) e generalmente è ben tollerato. È stata notata la comparsa di ipertensione nella maggior parte delle sperimentazioni che utilizzano inibitori dei recettori del VEGF, ma solo il 10% dei pazienti necessita del trattamento con agenti antipertensivi e raramente

TABELLA 80-3 SPERIMENTAZIONI CLINICHE DI FASE III CHE DIMOSTRANO L'EFFICACIA DEL BEVACIZUMAB PER IL TRATTAMENTO DI TUMORI IN STADIO AVANZATO IN ASSOCIAZIONE CON LA CHEMIOTERAPIA

Tipo di tumore	Stadio del tumore	Trattamento precedente	Numero di pazienti	Regime chemioterapico	Esito
Cancro del colon	Metastatico	No	813	Irinotecano + 5-FU/LV ± bevacizumab	Aumento di OS (20,3 contro 15,6 mesi), di PFS (10,6 contro 6,2 mesi) e di RR (44,8 contro 34,8%)
Cancro del colon	Metastatico	Trattamento di seconda linea; trattamento precedente con irinotecano/5-FU	829	FOLFOX ± bevacizumab	Aumento di OS (12,9 contro 10,8 mesi), di PFS (7,2 contro 4,8 mesi) e di RR (21,8 contro 9,2%)
Cancro del polmone non a piccole cellule (esclusa l'istologia squamosa)	Metastatico	No	878	Carboplatino + paclitaxel ± bevacizumab	Aumento di OS (12,5 contro 10,2 mesi), di PFS (6,4 contro 4,5 mesi) e di RR (27,2 contro 10%)
Cancro della mammella	Recidivante o metastatico	No	722	Paclitaxel ± bevacizumab	Aumento di PFS (11 contro 6,2 mesi) e di RR (28 contro 14%)

Nota: 5-FU, 5-fluorouracile; FOLFOX, acido folinico (LV), 5-FU e oxaliplatino; LV, leucovoran; OS (*overall survival*), sopravvivenza globale; PFS (*progression-free survival*), sopravvivenza libera da progressione; RR (*response rate*), tasso di risposta.

TABELLA 80-4 MECCANISMI D'AZIONE DIL BEVACIZUMAB

1. Inibizione delle vie di segnale VEGF-dipendenti necessarie per la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali all'interno della rete vascolare del tumore. Questo processo può potenziare gli effetti tossici diretti della chemioterapia sulle cellule endoteliali tumorali
2. Inibizione della permeabilità vascolare, abbassamento della pressione interstiziale nei tumori e stimolazione della distribuzione di agenti terapeutici e di ossigeno (processo detto di *normalizzazione vascolare*).
3. Prevenzione della neoangiogenesi tra i cicli di chemioterapia, in modo da bloccare la nuova crescita tumorale.
4. Inibizione del reclutamento di cellule proangiogeniche derivate dal midollo osseo (i precursori endoteliali circolanti e i monociti) nella rete vascolare del tumore.
5. Blocco degli effetti potenziali diretti del VEGF sui tumori nei quali è stata descritta l'espressione di VEGFR2, per esempio le cellule di tumori del colon e del pancreas.
6. Annullamento dell'attività inibitrice di VEGF sulle cellule dendritiche, con conseguente stimolazione della risposta immunitaria antitumorale.

Nota: VEGF (R), (recettore del) fattore di crescita endoteliale vascolare.

è richiesta l'interruzione della terapia. Uno dei meccanismi con cui insorge ipertensione potrebbe essere la diminuzione della produzione di ossido nitrico da parte dei vasi indotta dal bevacizumab, che porta a vasocostrizione e ad aumento della pressione arteriosa. Effetti collaterali rari ma gravi del bevacizumab comprendono un aumento del rischio di eventi tromboembolici arteriosi, soprattutto l'ictus e l'infarto del miocardio, solitamente in pazienti al di sopra dei 65 anni di età con un'anamnesi positiva per malattie cardiovascolari. È stato notato un rischio aumentato di emorragia nei pazienti con tumore del polmone a istologia squamosa e tumori centrali di grandi dimensioni in prossimità dei grandi vasi sanguigni mediastinici. La cavitazione del tumore con rottura dei vasi e l'emottisi imponente portano all'esclusione dei tumori a cellule squamose dal trattamento con il bevacizumab. Questo effetto collaterale potenzialmente letale può esprimere in realtà un aumento dell'attività del bevacizumab in combinazione con la chemioterapia nei tumori a cellule squamose. Altre complicanze gravi comprendono perforazioni intestinali, osservate nell'1-3% dei pazienti (principalmente in quelli con tumori del colon e dell'ovaio).

Rimangono ancora da risolvere questioni importanti riguardo all'utilizzo clinico del bevacizumab. I pazienti sviluppano resistenza a questo agente terapeutico? Anche se i pazienti con tumori del colon, del polmone e della mammella in stadio avanzato traggono beneficio da regimi di trattamento contenenti il bevacizumab, pochi pazienti guariscono e la maggior parte va incontro a una ricaduta e muore a causa della malattia. Sebbene ci si aspetti una resistenza delle cellule tumorali agli agenti chemioterapici, non è chiaro fino a che punto le recidive riflettano la resistenza al bevacizumab (o non la riflettano affatto). Studi preclinici hanno dimostrato che l'inibizione delle vie angiogeniche mediate dal VEGF può selezionare varianti tumorali che utilizzano altri meccanismi angiogenici, come la secrezione della chemochina proangiogenica IL-8, un mediatore a valle della via mediata dagli EGFR. Ciò ha portato all'avvio di studi in cui il bevacizumab è stato combinato con il cetuximab o l'erlotinib (inibitori della trasmissione del segnale mediata dagli EGFR) e studi preliminari di fase II hanno mostrato l'efficacia di queste combinazioni in pazienti con tumori del colon e del polmone sottoposti a pesanti trattamenti precedenti.

L'esperienza con il bevacizumab suggerisce che l'inibizione della via mediata dal VEGF sarà più efficace se combinata con agenti mirati a colpire direttamente le cellule tumorali. Ciò sembra essersi realizzato con lo sviluppo di piccole molecole inibitrici (*small-molecule inhibitors*, SMI) che colpiscono l'attività del recettore tirosinchinasico del VEGF ma possiedono un'attività inibitoria anche sulle altre chinasi espresse dalle cellule tumorali e importanti per la loro proliferazione e la loro sopravvivenza. Il sunitinib, approvato dalla FDA per il trattamento dei GIST (vedi sopra e Tab. 80-2), è attivo contro i recettori di c-Kit mutati, ma colpisce in modo mirato anche i VEGFR e i PDGFR e ha mostrato una significativa attività antitumorale contro l'RCC metastatico, presumibilmente sulla base della sua attività antiangiogenica. Similmente, il sorafenib, sviluppato in origine come inibitore della chinasi Raf ma dotato di una potente attività contro i recettori del VEGF e del PDGF, aumenta la sopravvivenza libera da progressione nell'RCC. Pertanto, gli agenti terapeutici che colpiscono in modo mirato sia l'angiogenesi sia le vie di trasmissione del segnale specifiche del tumore possono avere un'efficacia maggiore contro un'ampia serie di tumori. Un *caveat* [espressione latina che significa "stai in guardia", *N.d.T.*] è che gli RCC e i GIST sono altamente dipendenti da vie di trasmissione del segnale uniche (mediate da VEGF e da c-Kit, rispettivamente), mentre la maggior parte dei tumori solidi utilizza un'insieme di vie di proliferazione e di sopravvivenza tra loro interconnesse, che sono ridondanti e probabilmente meno sensibili al trattamento mirato con un singolo agente terapeutico.

Il successo della terapia mirata contro l'angiogenesi tumorale ha accresciuto l'interesse per lo sviluppo di farmaci che colpiscono in modo mirato altri aspetti del processo angiogenico; alcuni di questi approcci terapeutici sono riassunti nella figura 80-11.

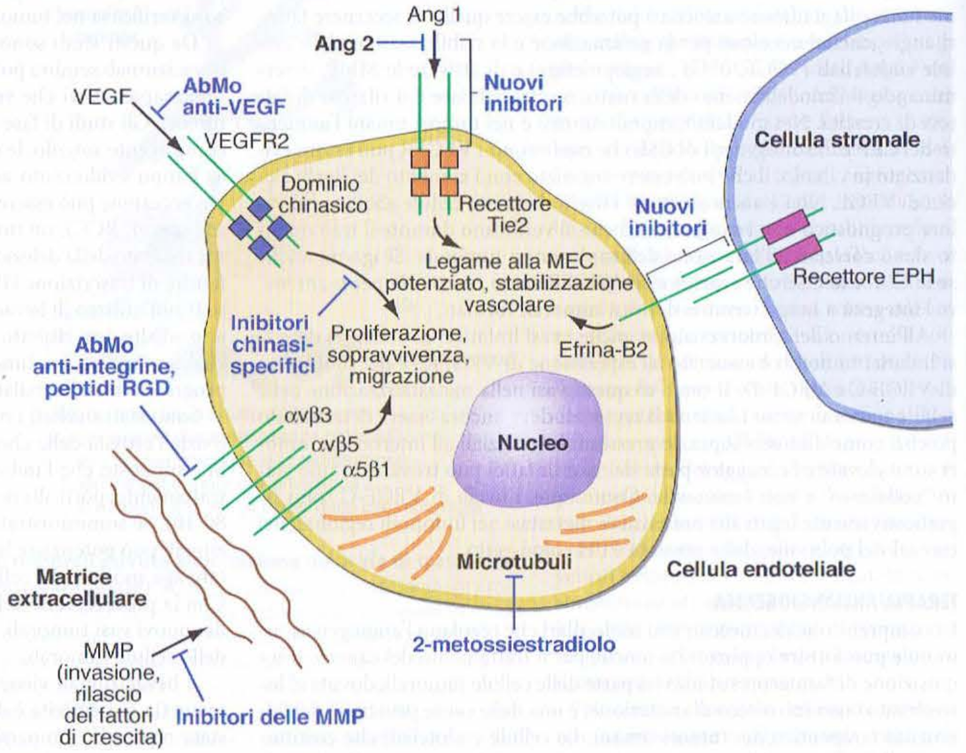


FIGURA 80-11 La conoscenza degli eventi molecolari che governano l'angiogenesi tumorale ha portato all'elaborazione di numerose strategie terapeutiche per bloccare la formazione di vasi sanguigni all'interno del tumore. Strategie terapeutiche efficaci che colpiscono in modo mirato il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) sono descritte nel testo. Altre vie di recettori tirosinchinasici specifici della cellula endoteliale (CE) costituiranno probabilmente dei bersagli futuri. Per la sopravvivenza della CE è necessario il legame dell'integrina $\alpha_v\beta_3$. Le integrine sono necessarie anche per la migrazione delle CE e sono regolatori importanti dell'attività delle metalloproteinasi (MMP) della matrice, che modulano il movimento delle CE attraverso la matrice extracellulare (MEC), oltre al rilascio di fattori di crescita legati. Strategie che colpiscono in modo mirato le integrine possono essere lo sviluppo di anticorpi bloccanti, di piccoli peptidi inibitori della via di segnale delle integrine e di peptidi contenenti la sequenza aminoacidica arg-gly-asp che impediscono il legame integrine-MEC. I peptidi derivati dalle proteine normali tramite proteolisi, tra cui l'endostatina e la tumstatina, inibiscono l'angiogenesi tramite meccanismi che interferiscono con la funzione delle integrine. Le vie di trasduzione del segnale che sono prive di regolazione nelle cellule neoplastiche regolano per via indiretta la funzione delle CE. L'inibizione dei recettori della famiglia EGF, il cui segnale è regolato in senso positivo in numerosi tumori umani (per es., nei tumori della mammella, del colon e del polmone), determina la regolazione in senso negativo di VEGF e IL-8 e contemporaneamente aumenta l'espressione della proteina antiangiogenica trombospondina 1. Le vie delle chinasi Ras/MAPK, PI3K/Akt e Src rappresentano importanti bersagli antitumorali che regolano anche la proliferazione e la sopravvivenza delle CE derivate dal tumore. La scoperta che le CE dei tessuti normali esprimono sulla loro superficie "addressine vascolari" tessuto-specifiche fa ipotizzare che potrebbe essere possibile colpire in modo mirato specifici sottotipi di CE. AbMo, anticorpi monoclonali; EPH, *erythropoietin-producing hepatocellular*; RGD, *arginine-glycine-aspartic acid*.

BIBLIOGRAFIA

BILD AH et al: Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. Nature 439:353, 2006

DAI Y, GRANT S: Targeting multiple arms of the apoptotic regulatory machinery. Cancer Res 67:2908, 2007

FERRARA N, KERBEL RS: Angiogenesis as a therapeutic target. Nature 438:967, 2005

FINKEL T et al: The common biology of cancer and ageing. Nature 448:767, 2007

HUBER MA et al: Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. Curr Opin Cell Biol 17:548, 2005

KAELIN JR WG: The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. Nat Rev Cancer 5:686, 2005

PANARES RL, GARCIA AA: Bevacizumab in the management of solid tumors. Expert Rev Anticancer Ther 7:434, 2007

SHARMA SV et al: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 7:169, 2007

SHERBENOU DW, DRUCKER BJ: Applying the discovery of the Philadelphia chromosome. J Clin Invest 117:2068, 2007

VOUSDEN KH, LANE DP: p53 in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 8:275, 2007

81 Principi di terapia antitumorale

Edward A. Sausville, Dan L. Longo

L'obiettivo della terapia antitumorale è l'eradicazione della neoplasia. Se questo traguardo non è raggiungibile, lo scopo della terapia diviene quello di alleviare i sintomi, prolungare la sopravvivenza e preservare la qualità di vita. Il detto "*primum non nocere*" non è il principio guida della terapia dei tumori. Quando la guarigione è possibile, il trattamento deve essere effettuato nonostante la certezza di grave tossicità, talora rischiosa per la vita. Qualsiasi terapia antitumorale è potenzialmente dannosa e può accadere che la sua applicazione produca tossicità e non benefici. L'indice terapeutico di molti interventi è abbastanza ristretto e molti trattamenti vengono effettuati al limite della tossicità. Per contro, quando l'obiettivo della terapia è la palliazione, una particolare attenzione a minimizzare la tossicità di terapie potenzialmente tossiche diventa l'obiettivo principale. Prescindendo dallo scenario clinico, il principio guida del trattamento antitumorale deve essere "*primum succurrere*", letteralmente "primo, aiutare in fretta". La chirurgia radicale, la terapia radiante iperfrazionata a largo campo, la chemioterapia ad alte dosi e dosi massimali di citochine come l'interleuchina 2 (IL-2) sono tutte terapie in grado di indurre tossicità ed effetti collaterali secondari nel 100% dei pazienti, solo una frazione dei quali otterrà beneficio. Una delle sfide della terapia antitumorale è usare varie modalità di trattamento, da sole o combinate, in modo da ottenere il massimo beneficio per il paziente.

La terapia antitumorale si divide in quattro categorie principali: chirurgia, radioterapia (compresa la terapia fotodinamica), chemioterapia (comprese l'ormonoterapia e la "terapia a bersaglio molecolare") e terapia biologica (tra cui l'immunoterapia e la terapia genica). Le diverse forme di terapia sono spesso usate in combinazione e i farmaci di una categoria possono agire con diversi meccanismi. Per esempio, agenti chemioterapici possono indurre la differenziazione cellulare e alcuni anticorpi (una forma di immunoterapia) possono essere utilizzati come vettori di radioattività. La chirurgia e la radioterapia sono considerate trattamenti locali, sebbene i loro effetti possano influenzare il comportamento del tumore in siti a distanza. La chemioterapia e la terapia biologica sono usualmente trattamenti sistemici. L'*oncologia*, cioè lo studio dei tumori, compreso l'approccio terapeutico, è una specialità multidisciplinare comprendente aree di competenza chirurgica, radioterapica e internistica. Il trattamento dei pazienti affetti da neoplasie ematologiche è spesso appannaggio di ematologi e oncologi medici.

Il tumore si comporta per molti aspetti come un organo che tenta di regolare la propria crescita. Tuttavia, i tumori non hanno un limite di crescita. Gli organi normali e i tumori condividono la proprietà di avere: 1) una popolazione di cellule in ciclo che si rinnova attivamente; 2) una popolazione di cellule quiescenti non in ciclo. Nei tumori le cellule che non sono in divisione sono eterogenee; alcune hanno subito un danno genetico troppo profondo per replicarsi, ma hanno difetti nei meccanismi di regolazione del processo apoptotico, che ne permettono la sopravvivenza; altre sopravvivono in carenza di nutrienti e ossigeno e alcune, in fase di quiescenza reversibile, possono essere riportate in ciclo ed espandersi se necessario (arresto reversibile della crescita). Le cellule private di nutrienti e ossigeno e gravemente compromesse non arrecano danni al paziente, che invece riceverà danni dalle cellule reversibilmente quiescenti, capaci di rimpiazzare cellule tumorali fisicamente rimosse o danneggiate dalle radiazioni o dalla chemioterapia. Tra queste vi sono le cellule staminali tumorali, le cui proprietà sono in corso di studio. La frazione di cellule staminali potrebbe rappresentare un nuovo bersaglio per terapie volte a ritardarne il rientro nel ciclo cellulare.

I tumori seguono una curva di crescita gompertziana (Fig. 81-1). La frazione di crescita di una neoplasia inizia a un ritmo pari al 100% con la prima divisione della cellula trasformata e declina in maniera esponenziale sino al momento della diagnosi, quando, in presenza di una massa compresa tra 1 e 5 × 10^9 cellule, la frazione di crescita si riduce solitamente all'1-4%. Pertanto, il picco di crescita avviene prima che il tumore diventi clinicamente rilevabile. Un aspetto chiave della progressione tumorale è la capacità di stimolare lo sviluppo di uno stroma di supporto attraverso l'angiogenesi e la produzione di proteasi che favoriscono l'invasione attraverso le membrane basali e le normali barriere tissutali (vedi Cap. 80). Specifici meccanismi cellulari promuovono l'ingresso e l'uscita delle cellule tumorali dal ciclo cellulare. Per esempio, quando un tumore recidiva dopo l'asportazione chirurgica o la chemioterapia, frequentemente la sua espansione è accelerata e la frazione di crescita del tumore è incrementata. Questo modello è simile a quanto avviene in organi che vanno incontro a rigenerazione. Una resezione parziale del fegato promuove un reclutamento di cellule nel ciclo cellulare e il volume del fegato resecato viene ricostituito. Similmente, il midollo osseo danneggiato dalla chemioterapia incrementa la propria crescita per rimpiazzare le cellule uccise. Invece, i tumori non riconoscono un limite nella loro espansione. Una gammopatia monoclonale di incerto significato può essere un esempio di neoplasia clonale con caratteristiche specifiche, che arrestano la sua crescita prima che venga raggiunta una massa tumorale con effetti letali. Una parte dei pazienti con questa alterazione può sviluppare un mieloma multiplo mortale, ma probabilmente questo avviene per l'accumularsi di lesioni genetiche addizionali. La comprensione dei meccanismi che regolano questo comportamento "simil-or-

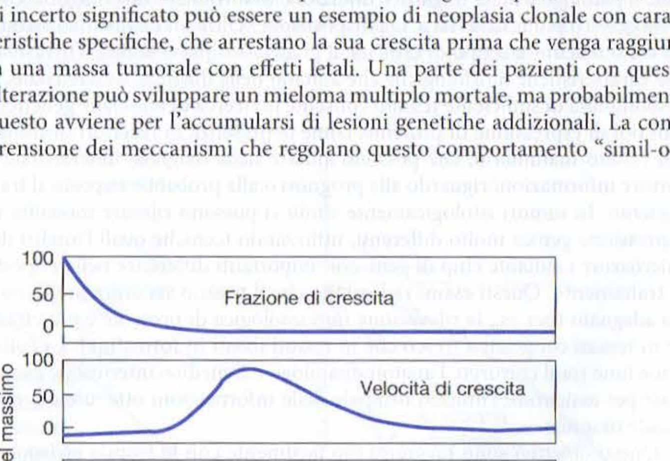


FIGURA 81-1 Curva di crescita tumorale gompertziana. La frazione di crescita di una neoplasia declina esponenzialmente nel tempo (*in alto*). La velocità di crescita di una neoplasia ha il suo picco prima che questa sia clinicamente rilevabile (*al centro*). La dimensione della massa cresce lentamente, passa attraverso una fase esponenziale e rallenta nuovamente man mano che il tumore raggiunge le dimensioni in cui intervengono limitazione dei nutrienti o meccanismi di autoregolazione o di regolazione da parte dell'ospite. La massima velocità di crescita (contrassegnata con una X) si osserva nel momento in cui la massa è a circa il 37% della sua massima grandezza. La neoplasia diviene rilevabile a una massa di circa 10^9 cellule (1 cm^3) e porta a morte il paziente a una massa di circa 10^{12} (1 kg). Gli sforzi volti alla riduzione della massa tumorale possono determinare un aumento della frazione e della velocità di crescita.

gano" del tumore potrebbe fornire conoscenze ulteriori per il controllo e la terapia dei tumori.

PRINCIPI DI CHIRURGIA DEI TUMORI

La chirurgia è usata nella prevenzione, nella diagnosi, nella stadiazione e nel trattamento (sia per la malattia localizzata che metastatizzata) dei tumori, nonché nella palliazione e nella riabilitazione.

PREVENZIONE

Lo sviluppo di un tumore può essere prevenuto dalla resezione chirurgica in quei pazienti che hanno lesioni premaligne (per es., lesioni premaligne di cute, colon, cervice) o che presentano un aumento del rischio di sviluppare un tumore per una malattia preesistente (colectomia nei pazienti con colite ulcerosa diffusa), oppure per la presenza di lesioni genetiche predisponenti (colectomia per poliposi familiare; tiroidectomia per la sindrome da neoplasie endocrine multiple di tipo 2 (MEN 2); mastectomia bilaterale od ovariectomia per sindromi familiari di carcinoma mammario od ovarico) o per anomalie di sviluppo (orchiectomia nei soggetti con testicolo non disceso). In alcuni casi, la chirurgia profilattica è più radicale rispetto alle procedure chirurgiche usate per trattare il tumore dopo che si sia sviluppato. La valutazione del rischio comprende molti fattori e dovrebbe essere effettuato con attenzione prima di consigliare al paziente provvedimenti terapeutici impegnativi. Per la prevenzione del carcinoma della mammella nei soggetti ad alto rischio, molti esperti consigliano come soglia un rischio del 20% di probabilità di sviluppare un carcinoma mammaro nei successivi 5 anni. Tuttavia, i timori del paziente rivestono un ruolo preponderante nel definire i candidati alla chirurgia preventiva. Il supporto psicologico e il grado di istruzione potrebbero non essere sufficienti per attenuare la paura di persone che hanno perso parenti prossimi per una neoplasia.

DIAGNOSI

Il principio fondamentale della diagnosi dei tumori maligni è ottenere quanto più tessuto possibile per l'esame istologico. Stante l'eterogeneità tumorale, il patologo è nella migliore condizione di formulare una diagnosi corretta quanto più tessuto ha a sua disposizione. Oltre all'esame microscopico volto a definire il tipo di crescita, il grado di atipia cellulare, l'invasività e le caratteristiche morfologiche che aiutano nella diagnosi differenziale, la disponibilità di sufficiente tessuto consente la ricerca di anomalie genetiche e di tipi di espressione di proteine, come la presenza di recettori ormonali nel cancro mammario, che possono aiutare nella diagnosi differenziale o fornire informazioni riguardo alla prognosi o alla probabile risposta al trattamento. In tumori istologicamente simili si possono rilevare modalità di espressione genica molto differenti, utilizzando tecniche quali l'analisi dei microarray mediante chip di geni, con importanti differenze nella risposta al trattamento. Questi esami richiedono che il tessuto sia utilizzato in modo adeguato (per es., la rilevazione immunologica di proteine è più efficace in tessuti congelati a fresco che in tessuti fissati in formalina). La collaborazione tra il chirurgo, l'anatomopatologo e il medico internista è essenziale per assicurare l'utilizzo ottimale delle informazioni ottenute dal materiale bioptico.

Questi obiettivi sono raggiunti più facilmente con la *biopsia escissionale*, con la quale viene rimossa l'intera massa tumorale e un piccolo margine di tessuto normale circostante. Se non si può effettuare una biopsia escissionale, la *biopsia incisionale* è la procedura di seconda scelta. In questo caso viene rimosso un cuneo di tessuto, cercando di includere nella biopsia la maggior parte possibile del diametro della superficie maggiore di taglio del tumore per minimizzare l'errore di campionamento. Le tecniche bioptiche che prevedono sezioni all'interno della massa tumorale presentano il rischio di agevolare la diffusione del tumore. Con l'*agobiopsia del centro della massa tumorale* si ottiene una quantità inferiore di tessuto, ma questa metodica spesso fornisce informazioni sufficienti per programmare un intervento chirurgico risolutivo. L'*agoaspirazione con ago sottile* generalmente fornisce solo una sospensione di cellule dall'interno della massa. Questa procedura è poco invasiva e, se positiva per la presenza di cellule maligne, può permettere l'inizio di una terapia sistemica quando la malattia metastatica è già evidente, o può fornire la base per programmare una chirurgia più meticolosa ed estesa.

STADIAZIONE

Come riportato nel capitolo 77, è importante, per la gestione del paziente, definire l'estensione della malattia. Le radiografie e altre metodiche di diagnostica per immagini possono aiutare nella definizione dello stadio clinico; tuttavia, la stadiazione patologica richiede la definizione dell'estensione del tumore, mediante biopsie tissutali ottenute con la chirurgia. Lo studio istologico dei campioni linfonodali ascellari nel carcinoma della mammella e dei linfonodi ottenuti per via laparotomica nei linfomi, nei carcinomi del testicolo, del colon e in altre neoplasie intraddominali fornisce informazioni fondamentali per programmare la terapia e può determinare la scelta del trattamento del tumore primitivo.

TERAPIA

La chirurgia è il mezzo più efficace per il trattamento di un tumore. Circa il 40% dei pazienti affetti da tumore guarisce, oggi, con la chirurgia. Sfortunatamente un'ampia frazione di pazienti con tumori solidi (circa il 60%) ha metastasi non accessibili alla chirurgia. Comunque, anche quando la malattia non è guaribile con la sola chirurgia, la rimozione del tumore può determinare importanti benefici, quali il controllo locale, la conservazione della funzione d'organo e il decremento di volume (che permette alla terapia che seguirà di agire più efficacemente), e può fornire informazioni sull'estensione della neoplasia utili alla stadiazione. La chirurgia radicale prevede, di solito, l'escissione completa del tumore, con un adeguato margine di tessuto normale circostante (il margine varia a seconda del tumore e dell'anatomia), evitando per quanto possibile la manipolazione della neoplasia per prevenire la diffusione vascolare e linfatica di cellule tumorali e minimizzare il rischio operatorio. L'estensione dell'intervento chirurgico a comprendere i linfonodi loco-regionali fornisce elementi prognostici, ma in genere non influenza la sopravvivenza.

L'approccio laparoscopico è impiegato sempre più spesso nella chirurgia di tumori primitivi addominali e peritoneali. Il grado di interessamento linfonodale può essere valutato mediante la tecnica del linfonodo sentinella, in cui il primo linfonodo che drena il tumore viene visualizzato iniettando nel sito tumorale un colorante durante l'intervento e resecando quindi il primo linfonodo che si colora di blu. La tecnica del linfonodo sentinella continua a essere oggetto di valutazione clinica, ma sembra fornire informazioni attendibili senza i rischi associati alla resezione di tutti i linfonodi regionali (linfedema, linfangiosarcoma). I progressi della chemioterapia adiuvante e della radioterapia dopo l'intervento chirurgico hanno permesso un sostanziale decremento dell'estensione della resezione chirurgica necessaria per ottenere i migliori risultati. Così, la tumorectomia seguita dalla terapia radiante è oggi efficace quanto la mastectomia radicale modificata per il carcinoma della mammella, e la chirurgia conservativa degli arti seguita dalla radioterapia e chemioterapia ha sostituito gli interventi chirurgici demolitivi comprendenti l'amputazione e la disarticolazione nel rabdomiosarcoma infantile. Interventi chirurgici meno demolitivi vengono oggi utilizzati per preservare la funzione d'organo, come nella patologia neoplastica laringea e vescicale. L'estensione degli interventi chirurgici necessari per il controllo ottimale e la guarigione è stata ridotta grazie anche ai progressi tecnologici: per esempio, l'introduzione della cucitrice meccanica circolare ha permesso di ridurre i margini (<2 cm) di tessuto sano asportati nel tumore del colon senza compromettere il controllo locale, e molti pazienti che avrebbero avuto colostomie possono conservare una normale anatomia.

In alcune situazioni, come nel carcinoma del testicolo con massa voluminosa, o nello stadio III del carcinoma della mammella, la chirurgia non viene utilizzata come primo trattamento. Dopo la biopsia a scopo diagnostico, si somministra la chemioterapia e/o la radioterapia per ridurre le dimensioni del tumore primitivo e per controllare la malattia micrometastatica, facendo seguire a questa terapia l'intervento chirurgico per rimuovere il tumore residuo. Questa strategia prende il nome di *terapia neoadiuvante*. Poiché la sequenza nel trattamento è fondamentale per il successo di questo approccio, che differisce sostanzialmente dal trattamento che prevede la chirurgia classica di prima linea, è cruciale la collaborazione tra il chirurgo oncologo, il radioterapista e il medico oncologo.

La chirurgia può essere guaritiva in pazienti con metastasi. Pazienti con metastasi polmonari da osteosarcoma possono essere guariti con la resezione delle lesioni polmonari. In pazienti con tumore del colon che hanno meno di cinque metastasi epatiche limitate a un solo lobo e nessuna metastasi extraepatica, la lobectomia può portare a una lunga sopravvivenza libera da malattia nel 25% dei casi in pazienti selezionati. La chirurgia può anche produrre effetti sistemici antitumorali. Nei casi di tumori ormonodipendenti, l'ooforectomia e/o la surrenalectomia possono controllare la produzione estrogenica e l'orchiectomia può ridurre la produzione di androgeni, con effetti positivi sulla crescita delle metastasi tumorali. Se la resezione della lesione primitiva avviene in presenza di metastasi, si può verificare un'accelerazione della crescita delle metastasi, probabilmente imputabile alla rimozione di una fonte di inibitori dell'angiogenesi e di regolatori della crescita correlati alla massa del tumore primitivo.

Nella scelta del chirurgo o del centro per il trattamento del tumore primitivo, occorre considerare il volume di interventi chirurgici per tumore

eseguiti sul sito. Studi condotti in diversi tumori mostrano che un maggior numero di interventi per anno è strettamente correlato al risultato. Inoltre, strutture con importanti sistemi di supporto – per esempio per team congiunti di chirurgia toracica e addominale con bypass cardiopolmonare, se necessario – possono permettere la resezione di alcuni tumori che altrimenti non sarebbe possibile.

TERAPIA PALLIATIVA

La chirurgia è spesso impiegata come terapia di supporto: inserzione di cateteri venosi centrali, controllo di versamenti pleurici, pericardici e ascitici, posizionamento di filtri cavali per embolia polmonare ricorrente, stabilizzazione di ossa fisiologicamente sottoposte a carico e indebolite dal tumore, controllo dei sanguinamenti ecc. Il bypass chirurgico di ostruzioni intestinali, delle vie urinarie o delle vie biliari può migliorare i sintomi e prolungare la sopravvivenza. La chirurgia può risolvere un dolore altrimenti intrattabile o correggere disfunzioni neurologiche (decompressione del midollo). La splenectomia può migliorare i sintomi e risolvere un ipersplenismo. La somministrazione di farmaci per via intratecale o intraepatica necessita del posizionamento chirurgico di appropriati sistemi infusivi. La chirurgia può correggere altri effetti secondari del trattamento, come aderenze o stenosi.

RIABILITAZIONE

Gli interventi chirurgici sono utili anche per riportare un paziente con tumore a una condizione di salute. La chirurgia ortopedica può essere necessaria per consentire un'adeguata deambulazione. La ricostruzione della mammella può avere un importante ruolo psicologico sulla percezione del "successo" della terapia da parte della paziente. La chirurgia plastica e ricostruttiva può correggere gli effetti di un trattamento che ha causato danni estetici.

PRINCIPI DI RADIOTERAPIA

PROPRIETÀ FISICHE ED EFFETTI BIOLOGICI

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è costante. Le radiazioni provengono dal sole e da altre fonti cosmiche, la terra, l'aria che respiriamo, il cibo che ingeriamo, oltre che dall'interno dei nostri corpi. La radioterapia si serve delle radiazioni per curare il cancro. Le radiazioni sono una forma fisica di trattamento che danneggia i tessuti nel suo percorso; la sua selettività per le cellule tumorali può essere dovuta a difetti della capacità di una cellula tumorale di riparare una lesione subletale del DNA o altri danni. Le radiazioni causano rotture del DNA e generano radicali liberi dall'acqua intracellulare che possono danneggiare le membrane cellulari, le proteine e gli organuli. Il danno da radiazione dipende dall'ossigeno; le cellule ipossiche presentano una maggiore resistenza. L'aumento della tensione di ossigeno sta alla base della sensibilizzazione alle radiazioni. I composti sulfidrilici interferiscono con la produzione di radicali liberi e possono conferire protezione dalle radiazioni.

La maggior parte dei danni cellulari indotti da radiazioni è dovuta alla formazione di radicali ossidrilici:

$$\text{Radiazione ionizzante} + H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$

$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\bullet$$

$$OH^\bullet \rightarrow \text{danno cellulare}$$

La curva dose-risposta delle cellule presenta sia componenti lineari che esponenziali. Il componente lineare deriva da rotture del doppio filamento del DNA prodotte da singoli insulti. Il componente esponenziale rappresenta rotture prodotte da insulti multipli (Fig. 81-2). Tracciando un grafico della frazione di cellule sopravvissute rispetto alla dose di raggi X o gamma, la curva presenta una spalla che riflette la riparazione cellulare del danno subletale, seguita da una porzione lineare che riflette la maggiore distruzione cellulare per dosi maggiori. Le caratteristiche che rendono una particolare cellula più sensibile o più resistente agli effetti biologici delle radiazioni non sono ancora state del tutto definite.

Sebbene le radiazioni possano interferire con numerosi processi cellulari, molti esperti ritengono che una cellula debba subire una rottura della doppia elica del DNA per poter essere uccisa. I fattori che influenzano la morte cellulare comprendono il D_0 del tumore (la dose necessaria a somministrare la media di un colpo letale a tutte le cellule di una popolazione), il D_q del tumore (la dose soglia – una misura della capacità della cellula di riparare il danno subletale), l'ipossia, la massa tumorale, la frazione di crescita, la durata del ciclo cellulare e la fase (le cellule in fase G_1 tardiva e in fase S sono più resistenti). Il tasso di risposta clinica non è indicativo; alcune cellule non muoiono dopo l'esposizione alle radiazioni finché non tentano di riprodursi.

Le radiazioni usate in terapia sono erogate secondo tre modalità: 1) *teleterapia*, fasci di radiazione generati a distanza e diretti al tumore nel corpo del paziente; 2) *brachiterapia*, con sorgenti radioattive incapsulate impiantate direttamente all'interno o nelle adiacenze del tessuto tumorale; 3) *terapia sistemica*, con radionuclidi indirizzati con modalità diverse al sito tumorale. La teleterapia è la forma di radioterapia più frequentemente utilizzata.

Le radiazioni provenienti da una qualsiasi sorgente diminuiscono di intensità in funzione del quadrato della distanza dalla sorgente (legge del quadrato inverso). Quindi, se la sorgente radioattiva è 5 cm al di sopra della superficie cutanea e il tumore è 5 cm al di sotto, l'intensità delle radiazioni sul tumore sarà $5^2/10^2$, ovvero il 25% dell'intensità a livello della cute. Per contro, se la sorgente radioattiva viene spostata a 100 cm dal paziente, l'intensità delle radiazioni sul tumore sarà $100^2/105^2$, cioè il 91% dell'intensità alla cute. La teleterapia mantiene l'intensità su un volume più ampio di tessuto bersaglio aumentando la distanza dalla sorgente alla superficie. Nella brachiterapia la distanza dalla sorgente alla superficie è minore, per cui il volume di trattamento efficace è piccolo.

I raggi X e i raggi gamma rappresentano le forme di radiazione più utilizzate per curare il cancro. Si tratta in entrambi i casi di onde elettromagnetiche, non particolate, che provocano l'emissione di un elettrone orbitale una volta assorbite. Questa emissione di un elettrone orbitale è detta *ionizzazione*. I raggi X sono generati da acceleratori lineari; i raggi gamma sono generati dalla disintegrazione di nuclei atomici in radioisotopi quali il cobalto e il radio. Dal punto di vista biologico, queste onde si comportano come pacchetti di energia, chiamati *fotoni*. Forme particellari di radiazione sono utilizzate in alcune circostanze. I fasci di elettroni hanno una penetrazione tissutale molto bassa e vengono utilizzati nella terapia di alcune patologie cutanee come la micosi fungoide. I fasci di neutroni possono mostrare una maggiore efficacia rispetto ai raggi X nel trattamento dei tumori delle ghiandole salivari. Tuttavia, a prescindere da questi usi specialistici,

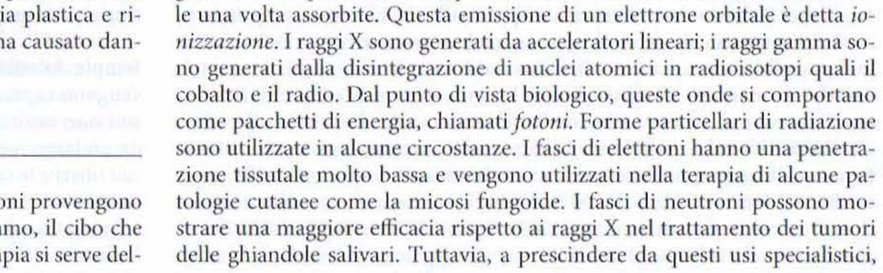


FIGURA 81-2 Andamento della curva di sopravvivenza delle cellule mammarie esposte a radiazioni. La frazione di cellule che sopravvive è riportata su scala logaritmica, mentre la dose è rappresentata su scala lineare. Per le particelle alfa o i neutroni a bassa energia (considerati ionizzanti ad alta densità), la curva dose/risposta è una linea retta dall'origine (cioè la sopravvivenza è una funzione esponenziale della dose). La curva di sopravvivenza può essere descritta da un solo parametro, la pendenza. Per i raggi X o i raggi gamma (considerati ionizzanti a bassa densità), la curva dose/risposta della dose presenta una iniziale pendenza lineare, seguita da una spalla; a dosi più alte la curva tende a diventare nuovamente lineare. ***A.*** I dati sperimentali seguono una funzione lineare quadratica. Vi sono due componenti dell'uccisione cellulare: una è proporzionale alla dose (αD), mentre l'altra è proporzionale al quadrato della dose (βD²). La dose a cui le componenti lineari e quadratiche si eguagliano è il rapporto α/β. La pendenza della curva lineare-quadratica si modifica di continuo, ma risulta ben correlata ai dati sperimentali per i primi decenni di sopravvivenza. ***B.*** La curva è definita dalla pendenza iniziale (D_1), da quella finale (D_0) e da un parametro che rappresenta l'ampiezza della spalla, ovvero *n* o Dq. (*Da:* EJ Hall, *Radiobiology for the Radiologist*, 5ª ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000; riproduzione autorizzata.)

forme particolari di radiazione come neutroni, protoni e mesoni negativi, che dovrebbero provocare un maggiore danno tissutale a causa dell'elevato trasferimento di energia lineare e dipendere meno dall'ossigeno, non hanno ancora trovato una vasta applicabilità nel trattamento del cancro.

Vi sono alcuni parametri che influenzano il danno tissutale provocato dalle radiazioni. Le cellule ipossiche sono relativamente resistenti. Le cellule quiescenti sono più resistenti di quelle in fase moltiplicativa. Oltre a questi parametri biologici, sono cruciali anche le caratteristiche fisiche delle radiazioni. L'energia delle radiazioni determina la sua capacità di penetrare il tessuto. Raggi di ortovoltaggio a bassa energia (150-400 kV) si disperdono nel momento in cui colpiscono il corpo, nello stesso modo in cui la luce diffonde quando colpisce le particelle dell'aria. Tali raggi provocano un danno maggiore ai tessuti normali viciniori, mentre la quantità di radiazione che raggiunge il tumore è minore. La radiazione a megavoltaggio (>1 MeV) ha una dispersione laterale molto bassa; ciò produce un effetto di risparmio della cute, una distribuzione più omogenea dell'energia delle radiazioni e un maggiore deposito dell'energia al tumore, o *volume bersaglio*. I tessuti attraversati dai raggi per raggiungere il tumore sono definiti *volume di transito*. La dose massima al volume bersaglio è spesso causa di complicanze nei tessuti compresi nel volume di transito, mentre la dose minima al volume bersaglio influenza la probabilità di recidiva tumorale. L'obiettivo è l'omogeneità della dose sul volume bersaglio.

La dose di radiazione viene quantificata in base alla quantità di radiazione assorbita dal paziente: non si basa sulla quantità di radiazioni generate dalla macchina. Il *rad* (*radiation absorbed dose*, o dose di radiazione assorbita) è definito come 100 erg di energia per grammo di tessuto. L'unità di misura del Sistema Internazionale per il rad è il Gray (Gy); 1 Gy = 100 rad. La dose di radiazioni viene misurata applicando dei rilevatori sulla superficie corporea o calcolando la dose su manichini con forma e consistenza simili a quelle umane. La dose di radiazioni ha tre determinanti: dose totale assorbita, numero di frazioni e durata. Un errore frequente è quello di omettere il numero di frazioni e la durata del trattamento. È come se dicessimo che un corridore ha completato la corsa in 20 s senza conoscere la distanza percorsa. Il tempo potrebbe essere molto buono per una corsa di 200 m ma scadente per una distanza di 100 m. Quindi, un trattamento radiante tipico dovrebbe essere descritto come "4500 cGy somministrati a un dato bersaglio (per es., il mediastino) in 5 settimane con frazioni di 180 cGy". La maggior parte dei programmi di terapia radiante radicale prevede una seduta al giorno, per 5 giorni alla settimana, in frazioni tra i 150 e i 200 cGy.

Composti che vengono incorporati nel DNA e che ne alterano la stereochimica (per es., le fluoropirimidine e il cisplatino) aumentano gli effetti delle radiazioni. Anche l'idrossiurea, altro inibitore della sintesi del DNA, potenzia gli effetti delle radiazioni. Alcuni composti che producono deplezione di tioli (per es., la butionina sulfoximina) possono anch'essi potenziare gli effetti delle radiazioni. L'ipossia è uno dei principali fattori che interferiscono con gli effetti delle radiazioni.

APPLICAZIONE AI PAZIENTI

Teleradioterapia La radioterapia può essere utilizzata, da sola o in combinazione con la chemioterapia, nel trattamento con intenti guaritivi di tumori localizzati e nel controllo del tumore primitivo nella malattia metastatica. La terapia viene pianificata con l'utilizzo di un simulatore che consente di definire il campo o i campi di trattamento in base alle caratteristiche anatomiche del paziente. L'individualizzazione del trattamento prevede l'utilizzo di una schermatura di piombo costruita per la definizione del campo e per limitare, di conseguenza, l'esposizione del tessuto sano alle radiazioni. Spesso le radiazioni vengono erogate da due o tre posizioni differenti. Il trattamento con tecnica conformazionale tridimensionale permette il rilascio di dosi maggiori di radiazioni al volume bersaglio, evitando nel contempo di aumentare le complicanze nel volume di transito.

La radioterapia è parte integrante del trattamento con intento guaritivo di molte neoplasie, tra cui il carcinoma mammario, il linfoma di Hodgkin, le neoplasie della testa e del collo, il cancro della prostata e i tumori maligni ginecologici. La radioterapia è inoltre in grado di attenuare i sintomi della malattia (effetto palliativo) in un'ampia gamma di condizioni: riduzione del dolore osseo provocato da patologie metastatiche, controllo delle metastasi cerebrali, regressione delle compressioni del midollo spinale e dell'ostruzione della vena cava superiore, riduzione volumetrica delle masse dolorose e ripristino della pervietà delle vie aeree a rischio di ostruzione. In situazioni di alto rischio la radioterapia può prevenire il coinvolgimento leptomeningeo e le metastasi cerebrali, rispettivamente nella leucemia acuta e nel carcinoma polmonare.

Brachiterapia La brachiterapia consiste nel posizionamento di una fonte sigillata di radiazioni nel contesto del tumore o delle sue adiacenze e la sua rimozione dopo un certo periodo di tempo, calcolato accuratamente al fine di permettere il rilascio di una dose specifica di radiazioni al tumore. Questo tipo di approccio viene spesso utilizzato per trattare tumori cerebrali e tumori maligni della cervice uterina. I limiti della brachiterapia sono il ridotto raggio d'azione delle radiazioni (legge del quadrato inverso) e l'impossibilità di configurare il trattamento al volume bersaglio. Il tessuto sano può subire un'esposizione tossica alle radiazioni, con conseguente enterite o cistite da radiazioni nel cancro della cervice o danno cerebrale nelle neoplasie cerebrali.

Radionuclidi e radioimmunoterapia Il medico nucleare o il radioterapista oncologo possono somministrare radionuclidi a scopo terapeutico. Lo iodio 131 è utilizzato nel trattamento del cancro della tiroide in quanto lo iodio viene naturalmente assorbito in modo preferenziale dalla tiroide. Tale isotopo radioattivo emette raggi gamma che distruggono sia la tiroide sana che le cellule tumorali. Lo stronzio 89 e il samario 153 sono due radionuclidi che sono preferenzialmente captati dalle ossa, in particolare nei siti di neo-osteogenesi. Entrambi sono in grado di controllare le metastasi ossee e il dolore a esse correlato, ma determinano mielosoppressione quale effetto tossico dose-limitante.

Anticorpi monoclonali e altri ligandi possono essere legati a radioisotopi per coniugazione (isotopi non metallici) o chelazione (isotopi metallici), e il corrispondente bersaglio molecolare presente nella cellula tumorale può favorire la concentrazione preferenziale del radionuclide nel tumore. L'anti-CD20 marcato con iodio 131 o con ittrio 90 è attivo nel linfoma a cellule B e altri anticorpi marcati sono in fase di valutazione. La captazione dello iodio marcato da parte della tiroide viene bloccata dallo iodio freddo. La tossicità dose-limitante è rappresentata dalla mielosoppressione.

Terapia fotodinamica Alcuni composti chimici (porfirine, ftalocianine) vengono captati selettivamente dalle cellule cancerose attraverso meccanismi non ancora completamente definiti. Quando la luce, di solito emessa da un laser, incide sulle cellule contenenti questi composti, si creano radicali liberi e le cellule muoiono. Le ematoporfirine e la luce sono sempre più utilizzate nel trattamento del cancro cutaneo, dell'ovaio, del polmone, del colon-retto e dell'esofago. L'effetto palliativo in caso di recidive locali di malattia avanzata può talvolta essere particolarmente marcato e duraturo.

TOSSICITÀ

Sebbene la radioterapia sia quasi sempre erogata verso un'area localizzata, possono insorgere effetti sistemici come astenia, anoressia, nausea e vomito, correlati in parte al volume del tessuto irradiato, al frazionamento delle dosi, ai campi di radiazione e alla suscettibilità individuale. L'osso è fra gli organi maggiormente radio-resistenti; gli effetti delle radiazioni interessano principalmente i bambini e comprendono la fusione prematura della cartilagine di accrescimento epifisaria. I testicoli, le ovaie e il midollo osseo sono, al contrario, gli organi che presentano la maggiore sensibilità alle radiazioni. Tutte le aree di midollo osseo comprese nel campo irradiato vengono distrutte. Organi che presentano una minore rigenerazione cellulare, come il cuore, il muscolo scheletrico e i nervi, hanno un maggiore grado di resistenza agli effetti delle radiazioni. Negli organi radio-resistenti l'endotelio vascolare è il componente maggiormente sensibile. Gli organi con maggiore rinnovamento cellulare nell'ambito della normale omeostasi, come il sistema ematopoietico e la mucosa del tratto intestinale, sono maggiormente sensibili alle radiazioni. Gli effetti tossici acuti includono infiammazione delle mucose, eritema cutaneo (ulcerazioni nei casi gravi), oltre a tossicità midollare. Spesso queste forme di tossicità possono essere alleviate dall'interruzione del trattamento.

La tossicità cronica ha maggiore rilevanza clinica. L'irradiazione della regione testa-collo è causa frequente di insufficienza tiroidea. La cataratta e il danneggiamento della retina possono portare a cecità. Le ghiandole salivari cessano di produrre saliva, il che porta a carie dentarie e dentatura scadente. Anche il gusto e l'olfatto possono essere compromessi. L'irradiazione del mediastino triplica il rischio di infarto miocardico letale. Altri effetti vascolari tardivi sono la pericardite costrittiva cronica, la fibrosi polmonare, la stenosi di visceri cavi, la sezione trasversa del midollo spinale e l'enterite da raggi. Una grave forma di tossicità tardiva è rappresentata dallo sviluppo di tumori solidi secondari all'interno o nelle adiacenze del campo d'irradiazione. Tali tumori possono insorgere in qualunque organo o tessuto, con un'incidenza annua pari all'1% a partire dalla seconda decade successiva al trattamento. Alcuni organi presentano una suscettibilità variabile alla carcinogenesi da radiazioni. Una donna che si sottopone a terapia radiante con irradiazione a mantellina per linfoma di Hodgkin all'età di 25 anni, presenta un rischio del 30% di sviluppare un cancro mammario entro i 55 anni di età. Ciò è paragonabile, per importanza, alle sindromi ere-

ditarie di cancro mammario. Le donne trattate nello stesso modo dopo i 30 anni, invece, presentano un incremento del rischio di cancro mammario basso o persino assente. Nessun dato indica l'esistenza di una dose soglia di radiazioni terapeutiche al di sotto della quale l'incidenza di tumori secondari si riduce. È stata documentata un'elevata incidenza di tumori secondari in pazienti che ricevono dosi di soli 1000 cGy.

PRINCIPI DI CHEMIOTERAPIA

L'*oncologia medica* è la sottospecialità della medicina interna che si occupa e disegna il programma terapeutico dei pazienti affetti da tumore, in collaborazione con il chirurgo oncologo e il radioterapista. Tra le principali competenze dell'oncologo medico vi è l'uso di farmaci che possono esercitare un effetto benefico sulla storia naturale della malattia o influenzare favorevolmente la qualità di vita del paziente. In generale, la guaribilità di un tumore è inversamente proporzionale al volume tumorale e direttamente proporzionale alla dose di farmaco.

OBIETTIVI DELL'AZIONE FARMACOLOGICA

I farmaci chemioterapici possono essere usati per il trattamento di tumori in fase attiva e clinicamente manifesti. La tabella 81-1 (punto A) elenca i tumori considerati guaribili con gli agenti chemioterapici disponibili, nella malattia disseminata o metastatica. Se un tumore è localizzato a un singolo sito, si dovrebbero prendere in considerazione prima la terapia chirurgica o la radioterapia, dal momento che questi trattamenti possono essere guaritivi a livello locale. La chemioterapia può essere impiegata se questi approcci si rivelano inefficaci nell'eradicazione di una neoplasia localizzata, o come parte di un approccio terapeutico combinato come terapia primaria di un tumore clinicamente localizzato. In questo caso, il trattamento può consentire la *conservazione d'organo* quando la chemioterapia viene somministrata in concomitanza alla radioterapia, come nei tumori della laringe o di altri siti delle vie aeree superiori, o può contribuire a sensibilizzare le cellule tumorali alle radiazioni, quando viene somministrata per esempio a pazienti sottoposti a radioterapia per un tumore del polmone o della cervice (Tab. 81-1, punto B). La chemioterapia può essere utilizzata come trattamento adiuvante, cioè in aggiunta alla chirurgia (Tab. 81-1, punto C) o alla radioterapia dopo che tutta la malattia clinicamente evidente sia stata rimossa. Questo impiego della chemioterapia può avere potenzialità guaritive nelle neoplasie mammarie e colorettali in quanto si propone di distruggere le micrometastasi già presenti al momento della terapia loco-regionale. Come precedentemente notato, tumori di piccole dimensioni possiedono frequentemente un'elevata frazione di crescita e possono quindi essere intrinsecamente più sensibili all'azione degli agenti antiproliferativi. La chemioterapia è comunemente impiegata in regimi a dosi "convenzionali". In generale, queste dosi producono effetti collaterali acuti reversibili, che consistono principalmente in mielosoppressione transitoria, con o senza tossicità gastrointestinale (generalmente nausea), che sono oggi facilmente controllabili. L'impiego di regimi di chemioterapia ad alte dosi parte dall'osservazione che la curva dose-risposta per molti farmaci antitumorali è piuttosto ripida, cosicché un aumento della dose può produrre un marcato incremento dell'effetto terapeutico benché al costo di tossicità potenzialmente fatali che impongono un'immediata terapia di supporto, in genere come infusione di cellule staminali ematopoietiche del paziente (*trapianto autologo*) o di donatori compatibili per i loci di istocompatibilità (*trapianto allogenico*). Regimi ad alte dosi hanno, nondimeno, un sicuro potenziale guaritivo in definite situazioni cliniche (Tab. 81-1, punto D).

Karnofsky fu tra i primi a saggiare l'efficacia di un agente chemioterapico, quantificando attentamente il suo effetto sulla massa tumorale e usando queste misure per decidere, secondo criteri obiettivi, se proseguire il trattamento in un determinato paziente o se effettuare un'ulteriore valutazione della potenzialità di un farmaco. Una risposta parziale (RP) è convenzionalmente definita come una riduzione del tumore di almeno il 50% in un'area bidimensionale; una risposta completa (RC) prevede la scomparsa di tutto il tumore; la progressione si riferisce a un incremento superiore al 25% rispetto alle dimensioni di base o alla miglior risposta, oppure alla comparsa di nuove lesioni; la malattia "stabile" non rientra in nessuna delle categorie descritte sopra. Nuovi sistemi di valutazione utilizzano misure unidimensionali, ma l'intento è simile nella rigorosa valutazione dell'evidenza di attività dei farmaci e della loro utilità per il paziente.

Se la guarigione non è raggiungibile, la chemioterapia può essere utilizzata con intento palliativo per alleviare alcuni degli effetti del tumore sul paziente. I tumori più frequenti che possono essere trattati con un intento palliativo sono elencati nella tabella 81-1 (punto E). Di solito i sintomi correlati al tumore consistono in dolore, perdita di peso o in sintomi locali correlati all'effetto massa della neoplasia sulle strutture sane. I pazienti trattati con intento palliativo dovrebbero conoscere la diagnosi e le limitazioni del trattamento proposto, avere accesso alla terapia di supporto e presentare un soddisfacente "performance status" (PS) [secondo gli algoritmi di valutazione, come quelli di Karnofsky o dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)]. I pazienti con ECOG 0 (PS 0) non hanno sintomi; i pazienti con PS 1 hanno sintomi moderati, che non richiedono trattamento; quelli con PS 2 hanno sintomi che richiedono qualche trattamento; in quelli con PS 3 i sintomi sono disabilitanti, ma tuttavia consentono una deambulazione per oltre il 50% del giorno; nei pazienti con PS 4, invece, la deambulazione è possibile per meno del 50% della giornata. Solo i pazienti con PS compreso tra 0 e 2 sono in genere considerati adatti a ricevere un trattamento palliativo (non guaritivo). Se vi è la possibilità di ottenere la guarigione, possono essere trattati anche pazienti con performance status basso, ma la prognosi è di solito peggiore rispetto a pazienti in buone condizioni generali trattati con schemi terapeutici simili.

Un'importante prospettiva che il medico di primo intervento può illustrare al paziente e alla famiglia di fronte a tumori incurabili, è che dato il valore limitato della chemioterapia in alcuni momenti della storia naturale della malattia, *cure palliative* o approcci basati su case di cura per malati terminali (*hospice*), con un'attenzione meticolosa e continua al sollievo sintomatico e con un sostegno alle famiglie, psicologico e spirituale, dovrebbero essere attentamente considerati come un valido programma terapeutico (vedi Cap. 11). Ottimizzare la qualità della vita, piuttosto che tentare di allungarla, diviene un valido intervento. I pazienti che affrontano l'avanzamento incombente della malattia come minaccia alla loro vita spesso scelgono di sottoporsi a trattamenti tossici di nessun valore potenziale; il supporto del medico di base nel favorire l'accesso a opzioni palliative o basate sull'*hospice* può rivelarsi decisivo nel fornire ai pazienti la base per compiere scelte ragionevoli.

TABELLA 81-1 TUMORI GUARIBILI DALLA CHEMIOTERAPIA

A. Tumori in stadio avanzato con possibilità di guarigione
- Leucemia mieloide acuta e linfoide acuta (pediatrica e dell'adulto)
- Malattia di Hodgkin (pediatrica e dell'adulto)
- Alcuni tipi di linfomi (pediatrici e dell'adulto)
- Neoplasie delle cellule germinali
  - Carcinoma embrionale
  - Teratocarcinoma
  - Seminoma o disgerminoma
  - Coriocarcinoma
- Neoplasia trofoblastica (coriocarcinoma) gestazionale
- Neoplasie pediatriche
  - Tumore di Wilms
  - Rabdomiosarcoma embrionale
  - Sarcoma di Ewing
  - Neuroepitelioma periferico
  - Neuroblastoma
- Carcinoma del polmone a piccole cellule
- Carcinoma ovarico

B. Tumori in stadio avanzato guaribili con chemioterapia e radioterapia
- Carcinoma squamoso (testa e collo)
- Carcinoma squamoso (ano)
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma della cervice uterina
- Carcinoma del polmone non a piccole cellule (stadio III)
- Carcinoma del polmone a piccole cellule

C. Tumori guaribili con chemioterapia come adiuvante alla chirurgia
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma colorettale[a]
- Sarcoma osteogenico
- Sarcoma dei tessuti molli

D. Tumori guaribili con chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali
- Recidive di leucemie, linfoidi e mieloidi
- Recidive di linfomi, Hodgkin e non Hodgkin
- Leucemia mieloide cronica
- Mieloma multiplo

E. Tumori sensibili alla chemioterapia, con buona palliazione ma non guarigione
- Carcinoma della vescica
- Leucemia mieloide cronica
- Leucemia a cellule capellute
- Leucemia linfatica cronica
- Linfomi (alcuni tipi)
- Mieloma multiplo
- Carcinoma gastrico
- Carcinoma della cervice
- Carcinoma endometriale
- Sarcoma dei tessuti molli
- Cancro della testa e del collo
- Carcinoma surrenale
- Neoplasie delle cellule insulari
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma colorettale
- Carcinoma renale

F. Tumori in stadio avanzato che rispondono scarsamente alla chemioterapia
- Carcinoma pancreatico
- Neoplasie del tratto biliare
- Carcinoma renale
- Carcinoma della tiroide
- Carcinoma della vulva
- Carcinoma del polmone non a piccole cellule
- Carcinoma della prostata
- Melanoma
- Carcinoma epatocellulare

[a] Il retto può essere trattato anche con radioterapia.

FARMACI ANTITUMORALI: PANORAMICA E PRINCIPI D'USO

Esistono quattro tipi principali di farmaci antineoplastici. I *chemioterapici tradizionali* derivano, storicamente, dall'osservazione empirica che queste "piccole molecole" (in genere con peso molecolare <1500 Da) potevano determi-

nare una regressione importante di tumori sperimentali negli animali. Il bersaglio principale di queste molecole è il DNA o la separazione del DNA in cromosomi durante la mitosi. I *farmaci a bersaglio* si riferiscono a piccole molecole, o farmaci "biologici" (in genere macromolecole come anticorpi o citochine), strutturati e sviluppati per interagire con un preciso bersaglio molecolare importante nel mantenimento della neoplasia, oppure espresso selettivamente dalle cellule tumorali. Come descritto nel capitolo 80, i tumori che riescono ad attecchire lo fanno con l'attivazione di vie biochimiche che portano a una proliferazione incontrollata attraverso l'azione, per esempio, di prodotti di oncogeni, perdita degli inibitori del ciclo cellulare o perdita della regolazione della morte cellulare, e hanno acquisito la capacità di riprodurre i cromosomi in modo indefinito, invadere, metastatizzare e sfuggire al sistema immunitario. Le terapie bersaglio cercano di trarre vantaggio, per l'effetto terapeutico, dalla biologia che è alla base dell'aberrante comportamento cellulare. Le *terapie ormonali* (la prima forma di terapia bersaglio) puntano su percorsi biochimici che sono alla base della funzione degli estrogeni e degli androgeni come base terapeutica nel cancro mammario, alla prostata, all'utero e di origine ovarica. I *farmaci biologici* sono di solito macromolecole con un bersaglio specifico (per es., anti-fattore di crescita o anticorpi anti-citochine), oppure con la capacità di orchestrare o regolare la risposta immunitaria dell'ospite nel senso della distruzione delle cellule tumorali. Quindi, le terapie biologiche comprendono non solo anticorpi, ma anche citochine e terapie geniche.

L'efficacia di ogni farmaco è determinata dalla dose alla quale produce un risultato utile (effetto terapeutico; nel caso di agenti antitumorali è rappresentato dalla tossicità per le cellule tumorali) rapportata agli effetti tossici. L'*indice terapeutico* è il grado di separazione tra dose terapeutica e dose tossica. Farmaci sicuramente efficaci hanno un alto indice terapeutico e questo di solito avviene quando il bersaglio del farmaco è presente nel compartimento causa di malattia e assente nel compartimento normale. Classicamente, la tossicità selettiva di un farmaco per un organo è determinata dall'espressione di un bersaglio del farmaco chemioterapico, oppure dall'accumulo o dall'eliminazione differenziale del farmaco stesso a livello di comparti in cui la tossicità risultante sarà, rispettivamente, maggiore o minore. Gli attuali farmaci chemioterapici hanno purtroppo come bersaglio strutture presenti sia nei tessuti tumorali che nei tessuti normali. Pertanto, essi hanno indici terapeutici relativamente ristretti.

In seguito alla dimostrazione di attività in modelli animali, i chemioterapici convenzionali vengono ulteriormente studiati per definire uno schema ottimale di somministrazione e giungere a una formulazione farmacologica disegnata per una certa via di somministrazione a schedula. Il saggio della sicurezza del farmaco in due specie animali con la stessa schedula di somministrazione identifica la dose di inizio negli studi di fase I nell'uomo. Questa consiste in una frazione, di solito da un sesto a un decimo, della dose che provoca tossicità facilmente reversibile nella specie animale più sensibile. Si somministrano quindi dosi crescenti del farmaco durante lo studio di fase I fino a produrre una tossicità reversibile. La tossicità dose-limitante (TDL) definisce la dose che determina effetti tossici non accettabili nella pratica clinica di routine, permettendo la definizione della *dose massima tollerata* (DMT). Il manifestarsi della tossicità viene correlato, quando possibile, alle concentrazioni del farmaco nel plasma. Dosaggi pari o di poco inferiori alla DMT vengono solitamente utilizzati per gli studi di fase II, dove una dose predeterminata è somministrata a un gruppo relativamente omogeneo di pazienti con una determinata neoplasia per valutare se un farmaco sia in grado di determinare la regressione del tumore. Un agente antineoplastico "attivo" ha percentuali di risposta parziale di almeno il 20-25%, con effetti collaterali reversibili non pericolosi per la vita, e può venire successivamente utilizzato negli studi di fase III, per verificarne l'"efficacia" rispetto alla terapia convenzionale o all'assenza di terapia.

La risposta clinica, definita come riduzione del volume del tumore, è il più immediato indicatore dell'attività del farmaco. Per essere clinicamente efficace, la risposta deve tradursi in beneficio clinico. Ciò è convenzionalmente stabilito come l'effetto sulla sopravvivenza globale, o quanto meno come un prolungamento del tempo di progressione della malattia. Sono in corso studi per quantificare gli effetti degli agenti antitumorali sulla qualità di vita. Gli studi clinici sui farmaci tumorali si servono tradizionalmente di una scala che quantifica il grado di tossicità, dove il grado I non richiede alcun trattamento, il grado II richiede spesso trattamenti sintomatici ma non mette a rischio la vita del paziente, il grado III comprende effetti potenzialmente pericolosi per la vita se non trattati, il grado IV effetti di solito pericolosi per la vita e il grado V effetti che conducono alla morte del paziente.

Lo sviluppo dei farmaci a bersaglio procede in modo del tutto diverso. Sebbene vengano ancora condotti studi di fase I-III, l'analisi molecolare dei tumori umani può definire in modo più preciso i bersagli presenti nel tumore del paziente e dovrebbe consentirne la selezione per arricchire tutte le fasi degli studi di pazienti potenzialmente sensibili al farmaco in quanto possiedono il bersaglio nel tumore. Possono così essere disegnati studi clinici atti a definire il comportamento del farmaco in rapporto al suo bersaglio. Idealmente, la concentrazione plasmatica in grado di colpire il bersaglio, essendo nota la determinazione della DMT, non è più necessaria. Piuttosto, la correlazione della tossicità per il paziente nel momento in cui si raggiunge la "dose biologica ottimale" diventa un obiettivo più rilevante per gli studi di fase I o di fase II iniziale con i farmaci a bersaglio.

Valide strategie di trattamento farmacologico dei tumori, comprendenti chemioterapici convenzionali, farmaci a bersaglio, trattamenti ormonali o sostanze biologiche, possono avere una di due risultanze valutabili: possono indurre la morte delle cellule tumorali con conseguente riduzione delle dimensioni del tumore e incremento della durata della sopravvivenza, oppure prolungare il tempo alla progressione. Un altro possibile risultato è l'induzione di *differenziazione* o quiescenza delle cellule tumorali con perdita del potenziale riproduttivo e riacquisizione di caratteristiche fenotipiche simili a quella delle cellule normali. L'arresto della differenziazione delle cellule tumorali potrebbe essere un fattore chiave nella patogenesi di alcune forme di leucemia.

La morte cellulare è un processo strettamente regolato. La *necrosi* fa riferimento alla morte cellulare indotta, per esempio, da un danno fisico con le caratteristiche del rigonfiamento e della rottura della membrana cellulare. L'*apoptosi*, o morte cellulare programmata, è un processo altamente ordinato, in cui le cellule rispondono a stimoli definiti con la morte, ricapitolando il processo fisiologico di morte cellulare ordinata osservato durante l'ontogenesi. *Anoikis* è un termine che si riferisce alla morte delle cellule epiteliali dopo la loro rimozione dal normale *milieu*, in particolare dal contatto intercellulare. I chemioterapici antitumorali possono causare sia necrosi che apoptosi. L'apoptosi è caratterizzata dalla condensazione della cromatina (che dà origine ai corpi apoptotici) e da coartazione seguita, nell'animale vivo, dalla fagocitosi da parte delle cellule stromali circostanti senza segni di infiammazione. Questo processo è regolato sia dai sistemi di trasduzione del segnale, che promuovono la distruzione della cellula dopo che si è raggiunto un certo livello di danno, sia in risposta a specifici recettori sulla superficie cellulare, che mediano i segnali di morte cellulare. La modulazione dell'apoptosi mediante manipolazione delle vie di trasduzione del segnale è emersa come la base per comprendere i meccanismi d'azione dei farmaci e per elaborare nuove strategie volte a migliorarne l'impiego.

Una visione generale del meccanismo d'azione delle terapie antitumorali è che l'interazione tra il chemioterapico e il suo bersaglio induce una "cascata" di successivi segnali. Questi segnali portano infine alla morte cellulare mettendo in atto una "fase di esecuzione" in cui proteasi, nucleasi e regolatori endogeni del percorso della morte cellulare vengono attivati **(Fig. 81-3)**.

I farmaci a bersaglio differiscono dai chemioterapici per il fatto che essi non causano in modo indiscriminato lesioni macromolecolari, ma regolano l'azione di percorsi particolari. Per esempio, la proteina di fusione tirosinchinasi $p210^{bcr\text{-}abl}$ è responsabile del mantenimento dello stato trasformato nella leucemia mieloide cronica e l'HER-2/neu stimola la proliferazione di alcuni tumori mammari. Il tumore può essere definito come "dipendente" dalla funzione di queste molecole, nel senso che senza l'azione continua di queste vie di segnale la cellula tumorale non può sopravvivere. In questo contesto i farmaci a bersaglio possono modificare la "soglia" del tumore per l'apoptosi senza creare, di fatto, lesioni molecolari come la rottura diretta del filamento di DNA o alterazioni funzionali della membrana cellulare.

Mentre i meccanismi apoptotici sono importanti nel regolare la proliferazione cellulare e il comportamento delle cellule tumorali in vitro, non è chiaro se in vivo tutte le azioni dei chemioterapici che portano alla morte della cellula possano essere attribuiti a tali meccanismi. Tuttavia, alterazioni di molecole che regolano l'apoptosi sono chiaramente correlate alla prognosi (per es., l'iperespressione di *bcl2* in certi linfomi conferisce una prognosi sfavorevole; l'espressione proapoptotica di *bax* è associata a una prognosi migliore dopo chemioterapia per carcinoma ovarico). Sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio la relazione tra i meccanismi che regolano la morte e la sopravvivenza cellulare.

Si ritiene che la resistenza ai farmaci possa trarre origine dalla collocazione delle cellule in una fase del ciclo non appropriata per consentirne la diffusione da parte del chemioterapico, da un diminuito ingresso o aumentato efflusso, dal metabolismo del farmaco o da un'alterazione del bersaglio del farmaco, per esempio in seguito a mutazione o iperespressione. In effetti, la p170PGP (p170 P-glicoproteina; prodotto del gene *mdr*) è stata riconosciuta, in esperimenti con cellule in coltura, come mediatore dell'efflusso dei chemioterapici dalle cellule resistenti. Certe neoplasie, in particolare i tumori ematopoietici, hanno una prognosi sfavorevole se esprimono alti livelli di p170PGP e si è tentato di modulare la funzione di questa proteina con varie strategie.

Associazioni di chemioterapici che agiscono con meccanismi diversi (per es., un agente alchilante più un antimetabolita, più un inibitore del fuso mitotico) si sono dimostrate più efficaci rispetto ai singoli farmaci. Sono state elaborate particolari combinazioni che impiegavano farmaci i cui effetti tossici sull'ospite erano, per quanto possibile, distinti. Mano a mano che si rendono disponibili farmaci con meccanismi d'azione innovativi, combinazioni di chemioterapici con farmaci a bersaglio potranno massimizzare le possibilità di influenzare i percorsi comunicativi vitali del tumore.

CHEMIOTERAPICI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELLE NEOPLASIE

La tabella 81-2 elenca i chemioterapici usati comunemente nella terapia delle neoplasie e gli aspetti clinici principali relativi al loro uso. I farmaci e le schedule elencati sono esempi di regimi dimostratisi ben tollerati e utili; le specifiche dosi da somministrare a un particolare paziente possono variare leggermente nell'ambito di un determinato protocollo di trattamento o piano terapeutico. Significative variazioni dei dosaggi devono essere attentamente valutate per evitare o prevedere la tossicità. Nella tabella 81-2 non sono inclusi i farmaci diretti contro i recettori ormonali, in quanto gli effetti collaterali sono generalmente quelli legati all'interruzione o all'aumento degli effetti dell'ormone e le dosi impiegate sono, nella maggior parte dei casi, quelle in grado di saturare adeguatamente il relativo recettore ormonale. I farmaci elencati possono essere utilmente raggruppati in tre categorie generali: 1) farmaci che danneggiano il DNA; 2) farmaci che danneggiano i microtubuli; 3) farmaci a bersaglio molecolare.

Farmaci che interagiscono direttamente con il DNA

La replicazione del DNA avviene durante la sintesi o fase S del ciclo cellulare, mentre la segregazione dei cromosomi contenenti il DNA già replicato avviene nella fase M, o mitosi. Le "fasi gap" G1 e G2 precedono rispettivamente le fasi S e M. Tradizionalmente gli agenti chemioterapici sono stati suddivisi in agenti non fase-specifici, che possono agire in qualsiasi fase del ciclo cellulare, e agenti fase-specifici, che richiedono che la cellula si trovi in una particolare fase del ciclo cellulare per causare il massimo effetto. Una volta che l'agente ha agito, le cellule possono avanzare verso "checkpoint" del ciclo cellulare in cui il danno legato al farmaco può essere identificato e successivamente riparato, oppure la cellula può essere avviata all'apoptosi. Una funzione importante di alcuni geni di soppressione tumorale, come p53, potrebbe essere quella di modulare la funzione di checkpoint.

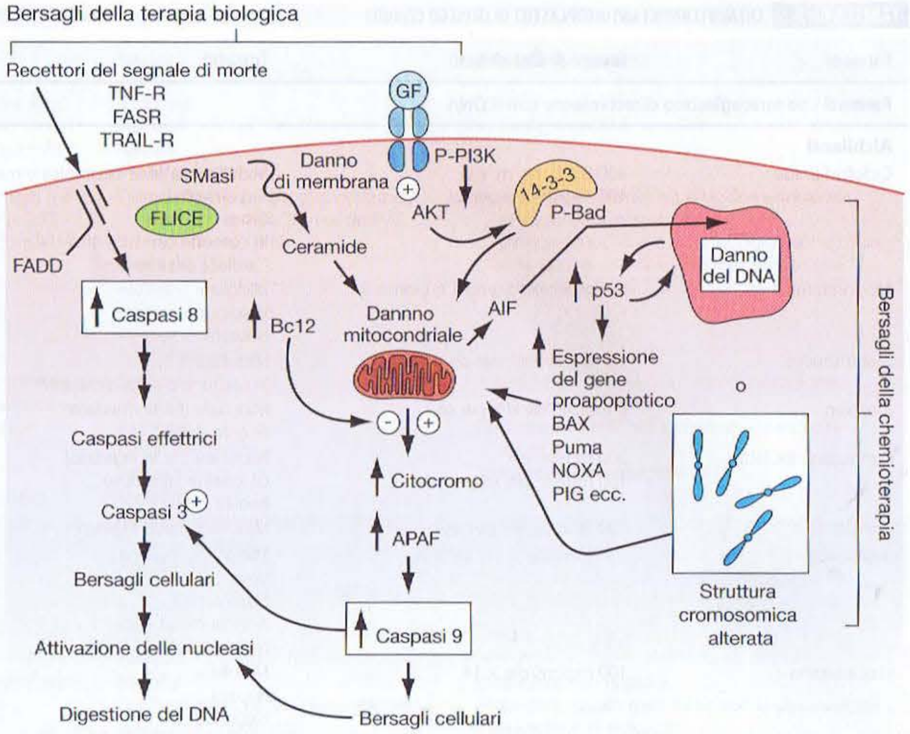


FIGURA 81-3 Integrazione delle risposte di morte cellulare. La morte cellulare attraverso un meccanismo apoptotico richiede una partecipazione attiva della cellula. In risposta all'interruzione del fattore di crescita (GF) o alla propagazione di alcuni segnali di morte delle citochine (per es., recettore del fattore di necrosi tumorale, TNF-R), vi è l'attivazione a monte della proteasi aspartil-cisteina (caspasi), che poi digerisce in modo diretto le proteine citoplasmatiche e nucleari, sfociando nell'attivazione della caspasi a valle; ciò provoca l'attivazione della nucleasi, che sfocia nella caratteristica frammentazione del DNA che rappresenta una caratteristica dell'apoptosi. Gli agenti chemioterapici che provocano lesioni al DNA o che alterano la funzione mitotica sembrano attivare degli aspetti di questo processo attraverso il danno che in ultimo è trasferito ai mitocondri, forse attraverso l'attivazione della trascrizione genica i cui prodotti possono modulare o creare la tossicità di radicali liberi. In aggiunta, un danno di membrana con l'attivazione di sfingomielinasi determina una produzione di ceramidi, che possono avere un'azione diretta sui mitocondri. La proteina antiapoptotica bcl2 attenua la tossicità mitocondriale, mentre i prodotti di geni proapoptotici come il bax antagonizzano l'azione di bcl2. I mitocondri danneggiati rilasciano il citocromo C e un "fattore attivante l'apoptosi" (APAF), che può attivare direttamente la caspasi 9, con conseguente propagazione di un segnale diretto ad altre caspasi "a valle" attraverso l'attivazione di proteasi. Il fattore inducente l'apoptosi (AIF) è anch'esso rilasciato dai mitocondri e può quindi traslocare nel nucleo, legarsi al DNA e generare radicali liberi che danneggiano ulteriormente il DNA. Uno stimolo addizionale proapoptotico è la proteina bad, che può formare un eterodimero con i membri della famiglia del gene bcl2 per antagonizzare l'apoptosi, sebbene il sequestro della proteina bad come fosfo-bad possa essere ritardato attraverso le proteine adattatrici 14-3-3. La fosforilazione di bad è mediata dall'azione della chinasi AKT in un un modello che permette di definire come i fattori di crescita che attivano questa chinasi possano ritardare l'apoptosi e promuovere la sopravvivenza cellulare.

FORMAZIONE DI LEGAMI COVALENTI CON IL DNA I farmaci alchilanti, come classe, sono non fase-specifici. Essi danno origine, sia spontaneamente che dopo metabolismo all'interno della cellula normale o tumorale, a intermedi reattivi, che modificano covalentemente le basi del DNA. Questo porta a legami crociati delle eliche del DNA o alla formazione di rotture nel DNA come risultato di tentativi di riparazione. Il DNA "rotto" o con legami crociati è intrinsecamente incapace di completare la normale replicazione o divisione cellulare; in aggiunta, è un potente attivatore dei punti di controllo del ciclo cellulare e attiva anche le vie di trasmissione del segnale in grado di innescare il processo di apoptosi. Appartenendo a una singola classe di composti, gli agenti alchilanti condividono gli effetti tossici, tra i quali rientrano la mielosoppressione, l'alopecia, la disfunzione gonadica, le mucositi e la fibrosi polmonare. Essi differiscono notevolmente, tuttavia, nel profilo di tossicità su singoli organi. Come classe, essi condividono anche la capacità di indurre "seconde" neoplasie, in particolare leucemie, molti anni dopo l'uso, soprattutto se impiegati a basse dosi per periodi prolungati.

La ciclofosfamide è inattiva sino a quando non viene metabolizzata dal fegato a 4-idrossi-ciclofosfamide, che si scinde in un composto alchilante, in cloroacetilaldeide e acroleina. Quest'ultima può causare cistite chimica e pertanto la somministrazione di ciclofosfamide deve essere associata ad abbondante idratazione. Se grave, la cistite può essere efficacemente trattata con mercaptoetansulfonato (MESNA). Le malattie epatiche riducono l'attivazione del farmaco. Un quadro di polmonite interstiziale sporadica che conduce alla fibrosi polmonare può accompagnare l'uso di ciclofosfamide e le alte dosi impiegate negli schemi di condizionamento per il trapianto di midollo osseo possono causare danni cardiaci. L'ifosfamide è un analogo della ciclofosfamide, anch'essa attivata a livello epatico, sebbene più lentamente, e richiede obbligatoriamente la co-somministrazione di MESNA per prevenire danni alla vescica. In seguito all'uso di ifosfamide possono comparire effetti sul sistema nervoso centrale, che includono sonnolenza, confusione e psicosi, con un'incidenza correlata alla bassa superficie corporea o alla presenza di nefrectomia.

Altri agenti alchilanti sono di impiego meno frequente. La mostarda azotata (mecloretamina) è il prototipo di questa classe; decomponendosi rapidamente in soluzione acquosa dà origine a uno ione carbonico bifunzionale. Deve essere somministrata in breve tempo dopo la preparazione e infusa attraverso un accesso venoso di grosso calibro. È un potente vescicante e l'infiltrazione del tessuto può essere trattata dal punto di vista sintomatologico con la somministrazione intralesionale di tiosolfato alla concentrazione 1/6 *M*. Anche in assenza di infiltrazione può svilupparsi frequentemente una tromboflebite asettica. Può essere usata topicamente come soluzione diluita nei linfomi cutanei, con una notevole incidenza di reazioni da ipersensibilità. Dopo somministrazione endovenosa causa moderata nausea.

Il clorambucile causa mielosoppressione dose-dipendente, azospermia, nausea ed effetti collaterali polmonari. Il busulfano può causare alopecia,

TABELLA 81-2 CHEMIOTERAPICI ANTINEOPLASTICI DI IMPIEGO COMUNE

Farmaco	Esempi di dosi abituali	Tossicità	Interazioni, commenti
Farmaci che interagiscono direttamente con il DNA			
Alchilanti			
Ciclofosfamide	400-2000 mg/m^2 e.v. 100 mg/m^2/die per os	Midollare (la serie piastrinica è meno coinvolta) Cistiti In comune con tutti gli alchilanti[a] Cardiaca (ad alte dosi)	È richiesto un metabolismo epatico per attivarla a fosforamide mostarda + acroleina Il MESNA protegge contro i danni alla vescica da alte dosi
Mecloretamina	6 mg/m^2 e.v. giorno 1 e giorno 8	Midollare Vescicante Nausea	Uso topico nel linfoma cutaneo
Clorambucile	1-3 mg/m^2/die per os	Midollare In comune con gli alchilanti[a]	
Melfalan	8 mg/m^2/die × 5 per os	Midollare (nadir ritardato) GI (alte dosi)	Una ridotta funzione renale ritarda l'eliminazione
Carmustina (BCNU)	200 mg/m^2 e.v. 150 mg/m^2 per os	Midollare (nadir ritardato) GI, epatite (alte dosi) Renale	
Lomustina (CCNU)	100-300 mg/m^2 per os	Midollare (nadir ritardato)	
Ifosfamide	1,2 g/m^2/die × 5 + MESNA	Mielosoppressione Vescicale Neurologica Acidosi metabolica Neuropatia	Isomero analogo della ciclofosfamide Più solubile nei lipidi Maggiore attività nelle neoplasie testicolari e nei sarcomi MESNA necessario
Procarbazina	100 mg/m^2/die × 14	Midollare Nausea Neurologica In comune con gli alchilanti[a]	È richiesto un metabolismo epatico e tissutale Effetto simile al disulfirano con l'etanolo Agisce come i MAOI Elevata pressione arteriosa dopo cibi ricchi di tirosina
Dacarbazina (DTIC)	375 mg/m^2 e.v. giorno 1 e giorno 15	Midollare Nausea Sindrome simil-influenzale	Attivazione metabolica
Temozolomide	150-200 mg/m^2/die ogni 28 giorni o 75 mg/m^2/die × 6-7 settimane	Nausea/vomito Cefalea/astenia Stipsi	Mielosoppressione (infrequente)
Altretamina (esametilmelamina)	260 mg/m^2/die × 14-21, divisi in 4 dosi per os	Nausea Neurologica (in modo oscillante) Neuropatia Midollare di grado minore	Attivazione epatica I barbiturici aumentano/la cimetidina diminuisce
Cisplatino	20 mg/m^2/die × 5 e.v. 1 ogni 3-4 settimane o 100-200 mg/m^2/dose e.v. ogni 3-4 settimane	Nausea Neuropatia Uditiva Midollare, piastrine > globuli bianchi Renale Mg^{2+}, Ca^{2+}	Mantenere un'abbondante diuresi; diuresi osmotica, monitorare ingresso/uscita di K^+, Mg^{2+} Emetogeno: è richiesta profilassi Piena dose se CrCl > 60 ml/min e la diuresi forzata è tollerata
Carboplatino	365 mg/m^2 e.v. ogni 3-4 settimane aggiustata secondo CrCl	Midollare, piastrine > globuli bianchi Nausea Renale (alte dosi)	Dosi ridotte basate sulla CrCl: ad AUC di 5-7 mg/ml al min [AUC = dose/(CrCl + 25)]
Oxaliplatino	130 mg/m^2 ogni 3 settimane in 2 ore o 85 mg/m^2 ogni 2 settimane	Nausea Anemia	Neurotossicità autoreversibile; neurotossiciità sensitiva cronica cumulativa con la dose; spasmo laringofaringeo reversibile
Antibiotici antitumorali			
Bleomicina	15-25 mg/die × 5 e.v. in bolo o e.v. continua	Polmonare Alterazioni cutanee Fenomeno di Raynaud Ipersensibilità	Inattivata dalla bleomicina-idrolasi (diminuita nel polmone/cute) L'O_2 rinforza la tossicità polmonare La riduzione della CrCl indotta dal cisplatino può incrementare la tossicità a livello cutaneo/polmonare Ridurre la dose se CrCl < 60 ml/min
Actinomicina D	10-15 μg/kg/die × 5 e.v. in bolo	Midollare Nausea Mucositi Vescicante Alopecia	Interazione con radiazioni
Mitomicina C	6-10 mg/m^2 ogni 6 settimane	Midollare Vescicante Sindrome uremico-emolitica Polmonare CV: insufficienza cardiaca	Trattamento dei carcinomi superficiali della vescica con infusione intravescicale Tossicità midollare tardiva Tossicità midollare cumulativa
Etoposide (VP16-213)	100-150 mg/m^2/die e.v. × 3-5 giorni, o 50 mg/m^2/die per os × 21 giorni, o sino a 1500 mg/m^2/per dose (alte dosi con supporto di cellule staminali)	Midollo (globuli bianchi > piastrine) Alopecia Ipotensione Ipersensibilità (rapida e.v.) Nausea Mucositi (alte dosi)	Metabolismo epatico-renale 30% Dosi ridotte con insufficienza renale Schema dipendente (5 giorni meglio di 1) Leucemogenesi tardiva Accentuazione azione antimetaboliti

(Segue)

TABELLA 81-2 CHEMIOTERAPICI ANTINEOPLASTICI DI IMPIEGO COMUNE (CONTINUA)

Farmaco	Esempi di dosi abituali	Tossicità	Interazioni, commenti
Topotecan	20 mg/m^2 e.v. ogni 3-4 settimane in 30 min, *o* 1,5-3 mg/m^2 ogni 3-4 settimane in 24 ore, *o* 0,5 mg/m^2/die per 21 giorni	Midollare Mucositi Nausea Moderata alopecia	Riduzione della dose con insufficienza renale; non tossicità epatica
Irinotecan (CPT II)	100-150 mg/m^2 e.v. in 90 min ogni 3-4 settimane, *o* 30 mg/m^2/die in 120 ore	Diarrea: "forma precoce" con crampi, vampate, vomito; "forma tardiva" dopo diverse dosi Midollare Alopecia Nausea Vomito Polmonare	Il profarmaco richiede eliminazione enzimatica per attivare il farmaco "SN 38" "Diarrea precoce" come dovuta a escrezione biliare Diarrea tardiva, uso di loperamide ad alte dosi (2 mg ogni 2-4 ore)
Doxorubicina e daunorubicina	45-60 mg/m^2 dose ogni 3-4 settimane, *o* 10-30 mg/m^2 dose ogni settimana, *o* regime di infusione continua	Midollare Mucositi Alopecia CV: acuta/cronica Vescicante	Aggregati di eparina; la co-somministrazione ne aumenta l'eliminazione Paracetamolo e BCNU aumentano la tossicità epatica Interazione con radiazioni
Idarubicina	10-15 mg/m^2 e.v. ogni 3 settimane, *o* 10 mg/m^2/die e.v. × 3	Midollare Cardiaca (inferiore alla doxorubicina) Nessuna accertata Epirubicina 150 mg/m^2 e.v. ogni 3 settimane Midollare Cardiaca Nessuna accertata	
Mitoxantrone	12 mg/m^2/die × 3, *o* 12-14 mg/m^2 ogni 3 settimane	Midollare Cardiaca (inferiore alla doxorubicina) Vescicante (moderata) Urine, sclere, unghie blu	Interagisce con l'eparina Alopecia e nausea minori che con la doxorubicina Interazione con radiazioni
Farmaci che interagiscono indirettamente con il DNA			
Antimetaboliti			
Deossicoformicina	4 mg/m^2 e.v. ogni 2 settimane	Nausea Immunosoppressione Neurologica Renale	Escreta nelle urine Dose ridotta per insufficienza renale Inibisce l'adenosina deaminasi
6-Mercaptopurina	75 mg/m^2 per os *o* sino a 500 mg/m^2 per os (alte dosi)	Midollare Epatica Nausea	Biodisponibilità variabile Metabolizzata dalla xantina ossidasi Diminuire la dose con allopurinolo Tossicità incrementata da deficit di tiopurina metiltrasferasi
6-Tioguanina	2-3 mg/kg/die sino a 3-4 settimane	Midollare Epatica Nausea	Biodisponibilità variabile Tossicità incrementata da deficit di tiopurina metiltrasferasi
Azatioprina	1-5 mg/kg/die	Midollare Epatica Nausea	Metabolizza a 6-MP, dunque ridurre la dose con allopurinolo Tossicità incrementata da deficit di tiopurina-metiltransferasi
2-Clorodeossiadenosina	0,09 mg/kg/die × 7 in infusione continua	Midollare Renale Febbre	Indicazione elettiva: tricoleucemia
Idrossiurea	20-50 mg/kg/die (secondo il peso corporeo) per os, *o* 1-3 g/die	Midollare Nausea Mucositi Alterazioni cutanee Raramente renale, epatica, polmonare, SNC	Diminuire la dose con insufficenza renale Aumenta l'effetto degli antimetaboliti
Metotrexato	15-30 mg/die per os *o* i.m. × 3-5 *o* 30 mg ai giorni 1 e 8, *o* 1,5-12 g/m^2/die (con leucovorin)	Midollare Epatica/polmonare Tubuli renali Mucositi	Recupero con leucovorin Escreto nelle urine Dose ridotta in caso di insufficienza renale I FANS aumentano la tossicità renale
5-Fluorouracile	375 mg/m^2/die e.v. × 5, *o* 600 mg/m^2 e.v. nei giorni 1 e 8	Midollare Mucositi Neurologica Alterazioni cutanee	Tossicità rinforzata dal leucovorin Il deficit di diidropirimidina-deidrogenasi aumenta la tossicità Metabolizzata nei tessuti
Capecitabina	665 mg/m^2 in infusione continua; 1250 mg/m^2 2 volte al giorno per 2 settimane ogni 3; 829 mg/m^2 2 volte al giorno per 2 settimane ogni 3 + 60 mg/die di leucovorin	Diarrea Sindrome mano-piede	Profarmaco del 5-FU dovuto al metabolismo intratumorale
Citosina arabinoside	100 mg/m^2/die × 7 in infusione continua *o* dose di 1-3 g/m^2 in bolo e.v.	Midollare Mucositi Neurologica (ad alte dosi) Congiuntiviti (ad alte dosi) Edema polmonare non cardiogeno	Rinforza l'attività degli agenti alchilanti Metabolizzata nei tessuti mediante deaminazione

(*Segue*)

Farmaco	Esempi di dosi abituali	Tossicità	Interazioni, commenti
Azacitidina	750 mg/m² alla settimana, o 150-200 mg/m²/die × 5-10 in bolo o continua e.v.	Midollare Nausea Epatica Neurologica Mialgia	Uso limitato alla leucemia L'alterata metilazione del DNA modifica l'espressione genica
Gemcitabina	1000 mg/m² e.v. alla settimana × 7	Midollare Nausea Epatica Febbre/"sindrome influenzale"	
Fludarabina fosfato	25 mg/m²/die e.v. × 5	Midollare Neurologica Polmonare	Diminuire la dose con insufficienza renale Metabolizzata a F-ara, convertita a F-ara ATP nelle cellule dalla deossicitidina chinasi
Asparaginasi	25 000 UI/m² ogni 3-4 settimane, o 6000 UI/m²/die a giorni alterni per 3-4 settimane, o 1000-2000 UI/m² per 10-20 giorni	Sintesi proteica Fattori della coagulazione Glucosio Albumina Ipersensibilità SNC Pancretite Epatica	Blocca l'azione del metotrexato
Pemetrexed	200 mg/m² ogni 3 settimane	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Interazione con folato/vitamina B_{12} Cautela nell'insufficienza renale
Agenti antimitotici			
Vincristina	1-1,4 mg/m² alla settimana	Vescicante Midollare Neurologica GI: ileo/stipsi, ipotonicità della vescica; SIADH CV	Eliminazione epatica Riduzione della dose se la bilirubina > 1,5 mg/dl Regime di profilassi per la funzionalità intestinale
Vinblastina	6-8 mg/m² alla settimana	Vescicante Midollare Neurologica (meno comune, ma simile allo spettro degli altri alcaloidi della vinca) Ipertensione Sindrome di Raynaud	Eliminazione epatica Riduzione della dose come con la vincristina
Vinorelbina	15-30 mg/m² alla settimana	Vescicante Midollare Allergica/broncospasmo (immediato) Dispnea/tosse (subacuta) Neurologica (meno significativa, ma simile allo spettro degli altri alcaloidi della vinca)	Eliminazione epatica
Paclitaxel	135-175 mg/m² in infusione per 24 ore, o 175 mg/m² in infusione per 3 ore, o 140 mg/m² in infusione per 96 ore, o 250 mg/m² in infusione per 24 ore più G-CSF	Ipersensibilità Midollare Mucositi Alopecia Neuropatia sensoriale Disturbi della conduzione cardiaca Nausea (infrequente)	Premedicazione con steroidi, inibitori H_1 e H_2 Eliminazione epatica Riduzione della dose come con la vincristina
Docetaxel	100 mg/m² in infusione per 1 ora ogni 3 settimane	Ipersensibilità Sindrome da ritenzione idrica Midollare Dermatologica Neuropatia sensoriale Nausea (infrequente) Modesta stomatite	Premedicazione con steroidi, inibitori H_1 e H_2
Estramustina fosfato	14 mg/kg/die divisi in 3-4 dosi con acqua, 2 ore o più dopo i pasti Evitare cibi ricchi di Ca^{2+}	Nausea Vomito Diarrea Insufficienza cardiaca congestizia Trombosi Ginecomastia	
NAB-Paclitaxel (legato a proteine)	260 mg/m² ogni 3 settimane	Neuropatia Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Cautela nell'insufficienza epatica
Farmaci a bersaglio molecolare			
Imatinib	400 mg/die in infusione continua	Nausea Edema periorbitale	Mielosoppressione non frequente nei tumori solidi
Tretinoina	45 mg/m²/die fino a risposta completa + regimi a base di antracicline nella LPA	Teratogeno Cutanea	Sindrome da differenziazione della LPA: infiltrati/disfunzione polmonare; versamento pleurico/pericardico; febbre
Bexarotene	300-400 mg/m²/die o in infusione continua	Ipercolesterolemia Ipertrigliceridemia Cutanea Teratogeno	Ipotiroidismo centrale

(Segue)

TABELLA 81-2 CHEMIOTERAPICI ANTINEOPLASTICI DI IMPIEGO COMUNE (CONTINUA)

Farmaco	Esempi di dosi abituali	Tossicità	Interazioni, commenti
Gemtuzumab ozogamicina	9 mg/m² in 2 ore ogni 2 settimane, di solito seguiti da chemioterapia o trapianto midollare	Neutropenia Trombocitopenia Epatica	Sindrome post-infusione: febbre, brividi, ipotensione Rara malattia veno-occlusiva epatica Mucositi non comuni
Denileukin deftitox	9-18 μg/kg/die × 5 giorni ogni 3 settimane	Nausea/vomito Brividi, febbre Astenia Epatica	Ipersensibilità acuta: ipotensione, vasodilatazione, rash, senso di costrizione toracica Danneggiamento vascolare: ipotensione, edema, ipoalbuminemia, eventi trombotici (IMA, TVP, ictus)
Gefitinib	250 mg per os al giorno	Rash Diarrea	Negli Stati Uniti solo con miglioramenti documentati in precedenza
Erlotinib	150 mg per os al giorno	Rash Diarrea	1 ora prima, 2 ore dopo i pasti
Dasatinib	70 mg per os 2 volte al giorno	Cambiamenti epatici Rash Neutropenia Trombocitopenia	
Sorafenib	400 mg per os 2 volte al giorno	Diarrea Sindrome mano-piede Altri rash	
Sunitinib	50 mg per os al giorno per 4 su 6 settimane	Fatigue Diarrea Neutropenia	
Altri farmaci			
Triossido di arsenico	0,16 mg/kg/die fino a 50 giorni nella LPA	↑QT$_c$ Neuropatia periferica Dolore muscoloscheletrico Iperglicemia	Sindome da differenziazione della LPA (vedi sopra: tretinoina)

[a] Effetti comuni a tutti gli alchilanti: alopecia, tossicità, polmonare, infertilità, teratogenesi.

Nota: 6-MP, 6-mercaptopurina; AUC, area sotto la curva; CrCl, clearance della creatinina; CV, cardiovascolare; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; G-CSF, fattore stimolante le colonie granulocitarie; GI, gastrointestinale; IMA, infarto miocardico acuto; LPA, leucemia promielocitica acuta; MAOI, inibitori delle monoaminoossidasi; MESNA, mercaptoetansulfonato; SIADH, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico; SNC, sistema nervoso centrale; TVP, trombosi venose profonde.

tossicità polmonare e profonda mielosoppressione, ma è scarsamente linfocitopenizzante. Il suo uso di routine nel trattamento della leucemia mieloide cronica (LMC) è oggi sostituito dall'imatinib o dal desatinib, ma questo farmaco è ancora impiegato nei regimi di preparazione per il trapianto di midollo. Il melfalan mostra una variabile biodisponibilità per via orale e si lega strettamente all'albumina e alla glicoproteina acida α_1. La mucosite sembra essere l'effetto collaterale più importante; il farmaco svolge la maggiore attività nel mieloma multiplo.

Le nitrosouree vengono scisse in molecole carbossilanti che non solo causano un tipo distinto di danno, diretto contro le coppie di basi del DNA, ma possono anche alterare covalentemente le proteine. Esse condividono la caratteristica di causare una tossicità sul midollo osseo relativamente ritardata, che può essere cumulativa e di lunga durata. La streptozocina è unica nella sua struttura simile al glucosio, che le conferisce una specifica tossicità per le cellule insulari del pancreas (per i cui tumori è preminentemente indicata) e per il parenchima renale, con il quadro della sindrome di Fanconi, che comprende aminoaciduria, glicosuria e acidosi tubulare renale. La metil CCNU (lomustina) causa un danno glomerulare e tubulare diretto, correlato al tempo e alla dose totale di esposizione.

La procarbazina è metabolizzata nel fegato e probabilmente nelle cellule tumorali, producendo una varietà di radicali liberi e sostanze alchilanti. In aggiunta alla mielosoppressione, causa effetti ipnotici e di altro tipo sul sistema nervoso centrale, tra cui incubi. Può causare una sindrome simil-disulfiram dopo ingestione di etanolo. L'altretamina (chiamata in passato esametilmelamina) e il thiotepa possono dare origine chimicamente ad agenti alchilanti, sebbene la natura del danno al DNA che essi determinano non sia stata ben caratterizzata. Il thiotepa può essere somministrato per via intratecale nel trattamento della meningite neoplastica. La dacarbazina (DTIC) è attivata nel fegato e produce cationi di metil-diazonio altamente reattivi. Causa solo modesta mielosoppressione dalla ventunesima alla venticinquesima giornata dalla somministrazione, ma induce nausea intensa in prima giornata. La temozolomide è strutturalmente correlata alla dacarbazina, ma la sua molecola è stata sintetizzata per essere attivata mediante idrolisi non enzimatica dalle cellule tumorali ed è biodisponibile per via orale.

Il cisplatino è stato scoperto casualmente osservando che batteri presenti nelle soluzioni elettrolitiche non erano in grado di dividersi. Solo la configurazione *cis*-diamino è attiva come agente antitumorale. È stato ipotizzato che nell'ambiente intracellulare un atomo di cloro venga perduto da ciascuna posizione, venendo rimpiazzato da una molecola di acqua. La molecola risultante, caricata positivamente, è un efficiente interreattore bifunzionale del DNA, inducendo la formazione di legami crociati contenenti platino. La somministrazione del cisplatino deve essere associata ad abbondante idratazione e diuresi forzata con mannitolo per prevenire danni renali; anche mantenendo un'abbondante idratazione è tuttavia comune un graduale decremento della funzionalità renale associato a un'anemia significativa. L'ipomagnesiemia accompagna frequentemente l'uso di cisplatino e può portare a ipocalcemia e a una sintomatologia tetanica. Un altro effetto tossico comunemente osservato è una neuropatia sensitivo-motoria a calza e a guanto. Una perdita dell'udito si osserva in circa il 50% dei pazienti trattati con le dosi convenzionali. Il cisplatino è fortemente emetogeno, richiedendo una profilassi con agenti antiemetici. La mielosoppressione è meno evidente rispetto ad altri agenti alchilanti. La tossicità vascolare cronica è un effetto inusuale e include il fenomeno di Raynaud e la malattia coronarica. Il carboplatino possiede meno nefro-, oto- e neurotossicità. Tuttavia, con questo farmaco la mielosoppressione è più frequente e, poiché esso viene esclusivamente eliminato per via renale, devono essere effettuati aggiustamenti della posologia basati sulla determinazione della clearance della creatinina, attraverso l'uso dei vari nomogrammi dosimetrici. L'oxaliplatino è un analogo del platino con notevole attività nel carcinoma del colon refrattario ad altri trattamenti. Si tratta di un farmaco preminentemente neurotossico.

ANTIBIOTICI ANTITUMORALI E INIBITORI DELLE TOPOISOMERASI Gli antibiotici antitumorali sono sostanze prodotte da batteri, che in natura sembrano fornire una difesa chimica contro altri microrganismi ostili. Come classe farmacologica rappresentano composti che si legano direttamente al DNA e possono frequentemente andare incontro a reazioni di trasferimento di elettroni, generando radicali liberi in stretta prossimità del DNA. Questo porta a un danno del DNA, che si manifesta nella forma di rotture della singola catena e nella formazione di legami intercatenari. Gli inibitori delle topoisomerasi includono prodotti naturali o sostanze semisintetiche derivate dalle piante, che modificano gli enzimi che regolano la capacità del DNA di svolgere la propria elica per permettere la normale replicazione o trascrizione. Questi enzimi comprendono la topoisomerasi I, che crea rotture di singoli filamenti che poi si ricongiungono in seguito al passaggio dell'altro filamento di DNA attraverso la rottura. La topoisomerasi II crea rotture della doppia elica attraverso cui passa un altro segmento di DNA duplex

prima della ricongiunzione. Il danno al DNA prodotto da questi farmaci può verificarsi in ogni fase del ciclo cellulare, ma le cellule tendono ad arrestarsi in S o G_2 in presenza di alterazioni delle vie di trasduzione di p53 e Rb per effetto di un difetto dei checkpoint delle cellule tumorali. A causa del ruolo della topoisomerasi I nella formazione della forcella di duplicazione, gli inibitori della topoisomerasi I provocano la morte cellulare se le lesioni sono prodotte durante la fase S.

La doxorubicina si può intercalare nel DNA, alterandone la struttura e la replicazione e interferendo con la funzione della topoisomerasi II. Può anche subire reazioni di riduzione accettando elettroni nel suo anello chinonico, con possibilità di andare incontro a riossidazione con formazione radicali di ossigeno. Causa mielosoppressione dose-dipendente, alopecia, nausea e mucositi. In aggiunta, può indurre cardiotossicità acuta in forma di aritmie atriali e ventricolari, che raramente hanno significato clinico importante. Al contrario, dosi cumulative superiori a 550 mg/m^2 sono associate a un'incidenza di miocardiopatia cronica del 10%. L'incidenza di miocardiopatia sembra correlata allo schedula di somministrazione (picco di concentrazione sierica); l'impiego di basse dosi, somministrazioni ripetute o l'infusione continua sembrano meglio tollerati rispetto a esposizioni a dosi intermittenti più alte. Della cardiotossicità è stata ritenuta responsabile l'ossidoriduzione dell'antraciclina catalizzata dal ferro piuttosto che l'azione della topoisomerasi. La cardiotossicità è correlata al picco di livello sierico del farmaco; pertanto, dosi più basse e l'infusione continua hanno minore probabilità di causare danno cardiaco. La cardiotossicità della doxorubicina è aumentata quando viene somministrata insieme al trastuzumab, l'anticorpo anti-HER2/*neu*. Sia una pregressa terapia radiante che l'interazione con radiazioni somministrate contemporaneamente sono una causa frequente di complicanze locali. Il farmaco è un potente vescicante, con necrosi tissutale che compare dal 4° al 7° giorno dopo uno stravaso; per questo motivo l'infusione deve essere effettuata sfruttando un accesso venoso di calibro adeguato a flusso rapido. Il dexrazossano è un antidoto per lo stravaso da doxorubicina. Il farmaco è metabolizzato dal fegato, per cui le dosi devono essere ridotte del 50-75% in presenza di disfunzioni epatiche. La daunorubicina è strettamente correlata alla doxorubicina ed è stata introdotta inizialmente per il trattamento della leucemia, ove rimane componente importante di regimi chemioterapici con finalità guaritive; è preferita alla doxorubicina per il minor numero di episodi di mucosite e la più bassa tossicità per il colon. Anche l'idarubicina viene utilizzata nel trattamento della leucemia mieloide acuta, e grazie alla sua attività può essere preferibile alla daunorubicina. L'incapsulamento liposomiale della daunorubicina ha attenuato la tossicità cardiaca e l'attività antitumorale nel sarcoma di Kaposi e nel cancro ovarico.

La bleomicina è una miscela di glicopeptidi che hanno la caratteristica unica di formare complessi con gli ioni Fe^{2+} quando siano anche legati al DNA. L'ossidazione del Fe^{2+} dà origine a superossido e radicali ossidrilici. Il farmaco è di interesse clinico, poiché causa scarsa mielosoppressione o non la causa affatto. È eliminato rapidamente, ma l'aumentata tossicità cutanea e polmonare in presenza di ridotta funzionalità renale impone una riduzione della dose del 50-75% in caso di clearance della creatinina inferiore a 25 ml/min. La bleomicina non è vescicante e può essere somministrata per via endovenosa, intramuscolare o sottocutanea. Gli effetti collaterali più frequenti comprendono febbre e brividi, eritema del volto e fenomeno di Raynaud. Una crisi ipertensiva può far seguito a una rapida somministrazione endovenosa e per evitare reazioni anafilattiche, osservate con le prime preparazioni del farmaco, è consigliabile somministrare una dose test di 0,5-1 unità prima del resto della dose intera. La complicanza più temuta del trattamento con bleomicina è la fibrosi polmonare, scarsamente o per nulla sensibile al trattamento (per es., glucocorticoidi), la cui incidenza aumenta per dosaggi cumulativi superiori a 300 unità. Il più precoce indicatore di questo evento avverso è il declino della DL_{CO}, ma anche la sospensione del trattamento immediatamente dopo la rilevazione della riduzione della DL_{CO} può non essere sufficiente a prevenire un ulteriore declino della funzione respiratoria. La molecola è inattivata da una bleomicina idrolasi, la cui concentrazione è diminuita nella cute e nel polmone. Poiché il trasporto bleomicina-dipendente di elettroni è legato alla presenza di O_2, la tossicità della bleomicina può manifestarsi dopo un'esposizione transitoria a una PI_{O_2} molto alta. In tale contesto, nel corso di interventi chirurgici, i pazienti con una precedente esposizione alla bleomicina devono essere ossigenati con la PI_{O_2} più bassa possibile, sufficiente a mantenere un'adeguata ossigenazione tissutale.

La mitomicina C va incontro a una riduzione della sua funzione di chinone per generare un agente alchilante bifunzionale del DNA. È un farmaco antineoplastico ad ampio spettro, responsabile di numerosi e imprevedibili eventi avversi, tra i quali il broncospasmo ritardato insorgente 12-14 ore dopo la somministrazione, e una sindrome da fibrosi polmonare cronica più frequente alle dosi di 50-60 mg/m^2. È stata descritta una miocardiopatia, particolarmente in pazienti che hanno ricevuto una precedente radioterapia. La sindrome uremico-emolitica provoca una mortalità compresa tra il 25 e il 50% ed è scarsamente trattabile con la terapia di supporto convenzionale e l'exsanguinotrasfusione. La mitomicina è un vescicante potente e causa nausea e vomito marcati. Può essere usata per la somministrazione intravescicale nel trattamento radicale dei tumori della vescica transizionali superficiali, e in associazione con la radioterapia per il trattamento a scopo guaritivo del carcinoma anale.

Il mitoxantrone è un composto di sintesi, disegnato per riprodurre le caratteristiche della doxorubicina, ma con minore cardiotossicità. Esso è quantitativamente meno cardiotossico (paragonando il rapporto cardiotossicità/dosi terapeuticamente efficaci), ma dosi cumulative superiori a 150 mg/m^2 si associano al 10% di casi di cardiotossicità. Il farmaco causa anche alopecia. Casi di leucemia promielocitica acuta (LPA) si sono presentati poco tempo dopo l'esposizione al mitoxantrone, soprattutto nel trattamento adiuvante del cancro mammario. Mentre la leucemia chemioterapia-correlata è solitamente di tipo mieloide acuto, la LPA che si manifesta dopo l'esposizione al mitoxantrone presenta la tipica traslocazione cromosomica t(15;17) della LPA, ma i punti di rottura della traslocazione sembrano essere in corrispondenza dei siti della topoisomerasi II che sarebbero i siti preferenziali dell'azione del mitoxantrone, il che collega chiaramente l'azione del farmaco all'insorgere della leucemia.

L'etoposide è un derivato sintetico del prodotto vegetale podofillotossina e si lega direttamente alla topoisomerasi II e al DNA in un complesso ternario reversibile. In questa posizione, stabilizza l'intermedio covalente nell'azione catalizzata dall'enzima dove questo è legato al DNA. Questo legame al DNA "alcali-labile" è stato storicamente la prima chiave dell'esistenza di un enzima come la topoisomerasi. Il farmaco causa, quindi, un arresto soprattutto in fase G_2, in seguito all'attivazione di un punto di controllo del DNA danneggiato. Gli effetti clinici principali sono mielosoppressione, nausea e ipotensione transitoria correlata alla velocità di infusione del farmaco. L'etoposide è un vescicante di media intensità, ma è relativamente poco tossico per gli organi maggiori. Quando somministrati ad alte dosi o con somministrazioni molto ravvicinate, gli inibitori delle topoisomerasi possono causare una leucemia acuta, associata ad anomalie cromosomiche coinvolgenti la regione cromosomica 11q23, in una percentuale che può giungere all'1% dei pazienti trattati.

La camptotecina, isolata dagli estratti di un albero cinese, ha dimostrato attività antileucemica. I primi studi clinici con il sale sodico del lattone di camptotecina idrolizzato avevano mostrato tossicità con scarsa attività antitumorale. L'identificazione della topoisomerasi I come bersaglio delle camptotecine e la necessità di preservare la struttura del lattone hanno portato a ulteriori tentativi di identificare membri attivi di questa famiglia. La topoisomerasi è responsabile dell'apertura dell'elica del DNA mediante l'introduzione di interruzioni della singola elica e consentendo la rotazione di un'elica sull'altra. In fase S, le interruzioni indotte dalla topoisomerasi I che non sono prontamente riparate portano al progressivo allontanamento della forcella di replicazione dall'estremità dell'elica del DNA. Il danno del DNA è un potente segnale per l'induzione dell'apoptosi. Le camptotecine promuovono la stabilizzazione del DNA legato all'enzima in un complesso detto "clivabile", in modo analogo a quanto avviene con l'etoposide e la topoisomerasi II. Il topotecan è un derivato della camptotecina approvato per l'uso nei tumori ginecologici e nel carcinoma polmonare a piccole cellule. La tossicità è limitata alla mielosoppressione e alla mucosite. Il CPT-11, o irinotecan, è una camptotecina con attività nel carcinoma del colon. In aggiunta alla mielosoppressione, causa diarrea secretiva correlata agli effetti tossici di un metabolita chiamato SN-38; la diarrea può essere trattata efficacemente con loperamide o con octreotide.

Farmaci interferenti indirettamente con la funzione del DNA: antimetaboliti Una definizione ampia degli antimetaboliti dovrebbe comprendere quei composti con una struttura simile ai precursori delle purine o pirimidine o molecole che interferiscono con la loro sintesi. Gli antimetaboliti possono causare indirettamente danni al DNA, attraverso la loro incorporazione nel DNA o una sregolazione dei tempi di replicazione o progressione della sintesi del DNA, o alterando la funzione degli enzimi responsabili della biosintesi delle purine e pirimidine. Il massimo dell'azione tossica viene espletato sulle cellule in fase S, e il grado di tossicità aumenta con la durata di esposizione. Le manifestazioni tossiche più comuni includono stomatite, diarrea e mielosoppressione. Questi farmaci non provocano neoplasie secondarie.

Il metotrexato inibisce la diidrofolato riduttasi, che rigenera i folati ridotti a partire dai folati ossidati, derivanti dalla trasformazione della deossiuridina monofosfato in timidina monofosfato. In assenza di folati ridotti, le cellule vanno incontro a morte per carenza di timina. L'N^5-tetraidro-

folato e l'N^5-formiltetraidrofolato (leucovorin) possono aggirare il blocco e salvare le cellule dall'effetto del metotrexato, che è mantenuto all'interno delle cellule mediante poliglutamazione. Il farmaco, al pari degli altri folati ridotti, viene trasportato all'interno delle cellule da una molecola di trasporto dei folati. Alte concentrazioni del farmaco possono aggirare questa molecola e permetterne la diffusione direttamente dentro le cellule. Queste proprietà hanno suggerito l'elaborazione di regimi contenenti "alte dosi" di metotrexato con salvataggio con levofolinato del midollo osseo e delle mucose, come componente di interventi terapeutici con intenti guaritivi dell'osteosarcoma – terapia adiuvante – e nelle neoplasie ematologiche del bambino e dell'adulto. Il metotrexato è eliminato dal rene sia mediante filtrazione glomerulare che secrezione tubulare, e la tossicità è aumentata da disfunzione renale e da farmaci come i salicilati, il probenecid e gli antinfiammatori non steroidei, secreti attraverso il tubulo renale. Con una funzionalità renale normale, 15 mg/m^2 di leucovorin sono sufficienti per dosi comprese tra 10^{-8} e 10^{-6} *M* di metotrexato in 3 o 4 somministrazioni. Tuttavia, in caso di ridotta clearance della creatinina, devono essere somministrate dosi da 50 a 100 mg/m^2, sino a che i livelli di metotrexato non scendano al di sotto di 5×10^{-8} *M*. In aggiunta all'effetto mielosoppressivo e all'irritazione delle mucose, il metotrexato può causare, ad alte dosi, insufficienza renale da cristallizzazione nei tubuli renali; perciò i regimi ad alte dosi richiedono alcalinizzazione delle urine con mantenimento di un elevato flusso mediante idratazione. Il metotrexato può essere sequestrato nelle raccolte del terzo spazio e ritornare nella circolazione generale causando mielosoppressione prolungata. Effetti collaterali meno frequenti includono un incremento reversibile delle transaminasi e una sindrome polmonare simile alle reazioni da ipersensibilità. Basse dosi croniche di metotrexato possono causare fibrosi epatica. Quando viene somministrato nello spazio intratecale, il metotrexato può causare aracnoidite chimica e disfunzioni del sistema nervoso centrale.

Il pemetrexed è un antimetabolita diretto contro i folati. Si tratta di un farmaco "multibersaglio", dal momento che inibisce l'attività di diversi enzimi, tra cui la timidilato sintetasi, la diidrofolato riduttasi e la glicinamide ribonucleotide formiltrasferasi, influenzando così la sintesi dei precursori degli acidi nucleici sia pirimidinici che purinici. Per evitare significativi effetti tossici sui tessuti normali, i pazienti a cui viene somministrato il pemetrexed dovrebbero ricevere anche un'integrazione di vitamina B_{12} e di folato a basse dosi. Il pemetrexed svolge una notevole attività contro alcuni tumori polmonari e, in combinazione con il cisplatino, anche contro i mesoteliomi.

Il 5-fluorouracile (5FU) rappresenta un primo esempio di disegno "razionale" di un farmaco, originato dall'osservazione che le cellule tumorali incorporano l'uracile radiomarcato nel DNA più efficacemente delle cellule normali, specialmente nel tratto intestinale. Il 5FU è metabolizzato nella cellula a 5'FdUMP, che inibisce la timidilato sintetasi (TS). In aggiunta, l'incorporazione di questa molecola può portare a rotture monocatenarie e anche l'RNA può erroneamente incorporare il FUMP. Il 5FU è metabolizzato dalla diidropirimidino deidrogenasi, e un deficit di questo enzima può portare a un'eccessiva tossicità del 5FU. La biodisponibilità del farmaco per via orale non è affidabile, ma sono stati sviluppati analoghi del 5FU somministrabili per via orale, come la capecitabina, che possiedono un'attività almeno equivalente a quella di vari tipi di somministrazione parenterale del 5FU nelle neoplasie refrattarie. La somministrazione endovenosa di 5FU provoca soppressione midollare dopo breve infusione e a stomatite dopo infusione prolungata. Il leucovorin potenzia l'attività del 5FU promuovendo la formazione del complesso ternario covalente comprendente 5FU, folato ridotto e TS. Tossicità meno frequenti comprendono disfunzioni del sistema nervoso centrale, con segni preminentemente cerebellari, e tossicità degli endoteli, che si evidenzia con manifestazioni trombotiche, tra cui embolia polmonare e infarto miocardico.

La citosina arabinoside (ara-C) è incorporata nel DNA dopo formazione di ara-CTP, con citotossicità nella fase S. Schedule di infusione continua hanno la massima efficacia, con captazione cellulare massima compresa tra 5 e 7 μM. L'ara-C può essere somministrata per via intratecale. Gli effetti collaterali comprendono nausea, diarrea, stomatite, congiuntivite chimica, atassia cerebellare. La gemcitabina è un derivato della citosina simile all'ara-C, in quanto viene incorporata nel DNA dopo anabolismo in trifosfato, rendendolo suscettibile a rottura e sintesi riparativa, in ciò differendo dall'ara-C in quanto le lesioni gemcitabina-indotte sono pochissimo efficientemente rimosse. Contrariamente all'ara-C, la gemcitabina è efficace in una varietà di tumori solidi, con limitate tossicità non ematopoietiche. La 6-tioguanina e la 6-mercaptopurina (6MP) sono usate nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta. Somministrate per via orale hanno biodisponibilità variabile. La 6MP è metabolizzata dalla xantina ossidasi e quindi richiede una riduzione del dosaggio quando usata in concomitanza con l'allopurinolo.

La fludarabina fosfato è un profarmaco dell'adenina arabinoside (F-ara-A) disegnato con l'intento di diminuire la sensibilità dell'ara-A all'adenosina deaminasi. L'F-ara-A è incorporata nel DNA e può causare citotossicità ritardata anche in cellule con bassa frazione di crescita, come nella leucemia linfatica cronica e nel linfoma follicolare a cellule B. Oltre alla mielosoppressione, possono verificarsi disfunzioni del sistema nervoso centrale e periferico e deplezione di linfociti T, con possibile sviluppo di infezioni opportunistiche. La 2-clorodeossiadenosina è una molecola simile con attività nella leucemia a cellule capellute. La 2-deoxicoformicina inibisce l'adenosina deaminasi, con il risultato di un incremento dei livelli di dATP. Questo causa inibizione della ribonucleotide riduttasi, con aumentata suscettibilità all'apoptosi, particolarmente delle cellule T. L'insufficienza renale e disfunzioni a carico del sistema nervoso centrale rappresentano tossicità importanti in aggiunta all'immunosoppressione. L'idrossiurea inibisce la ribonucleotide riduttasi, con blocco delle cellule in fase S. È biodisponibile per via orale ed è impiegata con successo nel trattamento acuto delle patologie mieloproliferative.

L'asparaginasi è un enzima batterico che causa la scissione dell'asparagina extracellulare richiesta per la sintesi proteica in alcune cellule leucemiche. Ciò blocca in modo efficace la sintesi del DNA delle cellule tumorali, dato che la sintesi del DNA richiede la sintesi contemporanea delle proteine. Il risultato dell'effetto dell'asparaginasi è quindi molto simile a quello degli antimetaboliti. Poiché l'asparaginasi è una proteina estranea, sono molto comuni reazioni di ipersensibilità, così come effetti su organi, quali il pancreas e il fegato, che richiedono normalmente la sintesi ininterrotta di proteine. Ciò può condurre a una minore secrezione di insulina, con conseguente iperglicemia accompagnata o meno da iperamilasemia, e anomalie della coagulazione. L'uso dell'asparaginasi deve essere accompagnato da uno stretto monitoraggio della coagulazione. Paradossalmente, a causa della deplezione di fattori anticoagulanti a rapido turnover nei pazienti trattati con l'asparaginasi si possono riscontare anche trombosi, che colpiscono soprattutto il sistema nervoso centrale.

Inibitori del fuso mitotico I microtubuli sono strutture cellulari che danno origine al fuso mitotico durante la metafase; in interfase essi sono i costituenti del citoscheletro con cui sono principalmente connesse la motilità e l'attività di secrezione cellulare. I microtubuli sono formati da multimeri ripetitivi non covalenti composti da un eterodimero di subunità α e β della proteina tubulina. La vincristina lega i dimeri di tubulina, con il risultato che i microtubuli vengono disaggregati. Questo porta al blocco della crescita cellulare in fase M; tuttavia sono evidenti anche effetti tossici in fase G_1 e in fase S. La vincristina è metabolizzata nel fegato e un aggiustamento della posologia è richiesto in caso di disfunzioni epatiche. È un potente vescicante e lo stravaso può essere trattato con applicazione di calore locale e infiltrazione con ialuronidasi. Alle dosi usate per via endovenosa nella pratica clinica, è frequente l'insorgenza di neurotossicità sotto forma di una neuropatia periferica con distribuzione "a guanto e a calza". Effetti neurologici acuti comprendono dolore alla mandibola, ileo paralitico, ritenzione urinaria e la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico. Non si osserva mielosoppressione. La vinblastina è simile alla vincristina, con la differenza che tende a essere più mielotossica, con maggiore incidenza di trombocitopenia, stomatite e mucosite. La vinorelbina è un alcaloide della vinca che sembra presentare differenze in termini di resistenza rispetto alla vincristina e alla vinblastina: questo farmaco può essere somministrato oralmente.

I taxani comprendono il paclitaxel e il docetaxel. Questi farmaci differiscono dagli alcaloidi della vinca in quanto stabilizzano i microtubuli impedendone la depolimerizzazione. I microtubuli "stabilizzati" funzionano in modo anomalo e non sono in grado di andare incontro alle modificazioni strutturali e funzionali richieste per il completamento del ciclo cellulare. I taxani sono tra gli antineoplastici più attivi nei tumori solidi, efficaci nei tumori ovarici, nel carcinoma della mammella, nel sarcoma di Kaposi e nei tumori del polmone. Sono somministrati per via endovenosa, e il paclitaxel richiede l'uso di un agente veicolante contenente cremophor, che può causare reazioni da ipersensibilità. La premedicazione con desametasone (20 mg oralmente o endovena 12 e 6 ore prima del trattamento), difenidramina (50 mg) e cimetidina (300 mg), entrambe 30 minuti prima della somministrazione, riduce, ma non annulla, il rischio di reazioni di ipersensibilità. Il docetaxel viene fornito in una formulazione con polisorbato 80, che può causare ritenzione di liquidi in aggiunta alle reazioni da ipersensibilità. I pazienti devono essere frequentemente premedicati con desametasone, con o senza antistaminici. Una formulazione di paclitaxel legato a proteine (chiamata *nab-paclitaxel*) ha un'attività quanto meno equivalente a quella della formulazione originaria e si associa a un minor rischio di reazioni da ipersensibilità. Il paclitaxel può anche causare reazioni da ipersensiblità, mielosoppressione,

neurotossicità nella forma di perdita della sensibilità con distribuzione a "guanto-calza" e parestesie. Disturbi del ritmo cardiaco sono stati osservati in studi clinici di fase I e II, più comunemente sotto forma di bradicardia asintomatica ma anche, sebbene molto più raramente, di vari gradi di blocco atrio-ventricolare. Questi effetti non sono stati clinicamente significativi nella maggioranza dei pazienti. Il docetaxel causa mielosoppressione e neuropatia di grado simile. Reazioni da ipersensibilità, comprendenti broncospasmo, dispnea e ipotensione di vario grado, sono meno frequenti, ma sono state osservate fino nel 25% dei casi trattati. La ritenzione idrica sembra derivare da una sindrome da trasudazione di liquidi dal letto capillare (*capillary-leak syndrome*), che può peggiorare versamenti preesistenti. Eruzioni cutanee possono complicare la somministrazione di docetaxel, comparendo soprattutto come manifestazioni maculopapulari pruriginose che interessano gli avambracci, ma sono state descritte anche fissurazione delle unghie e depigmentazione cutanea. La stomatite è più frequente che con il paclitaxel.

L'estramustina è stata originariamente sintetizzata come derivato della mostarda, potenzialmente utile in neoplasie dotate di recettori per gli estrogeni. Tuttavia, non è stata dimostrata alcuna interazione con il DNA. Stranamente, il farmaco causava arresto in metafase, e uno studio successivo ha potuto evidenziarne il legame alle proteine associate ai microtubuli, con conseguente anomala funzione dei microtubuli stessi. L'estramustina si lega alle proteine leganti l'estramustina (*estramustine-binding proteins*, EMBP), che sono presenti particolarmente nel tessuto tumorale prostatico. Il farmaco è somministrato per via orale nel trattamento del carcinoma prostatico. Effetti collaterali avversi, legati in parte alla componente estrogenica, si manifestano fino nel 10% dei casi trattati e includono sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale e cardiovascolare, con possibile aggravamento dell'insufficienza cardiaca e fenomeni tromboembolici. Ginecomastia e dolenzia dei capezzoli possono anche essere presenti.

Farmaci ormonali La famiglia delle molecole correlate ai recettori per gli ormoni steroidei è emersa come bersaglio prominente di piccole molecole utili nel trattamento dei tumori. Quando sono legati ai rispettivi ligandi, questi recettori possono alterare la trascrizione genica e, in certi tessuti, indurre l'apoptosi. L'effetto farmacologico è la riproduzione fedele o la parodia degli effetti del farmaco sul tessuto non trasformato, anche se in taluni casi gli effetti sul tumore sono indiretti.

I glucocorticoidi sono generalmente somministrati ad alte dosi "in polsi" nelle leucemie e nei linfomi, ove inducono apoptosi delle cellule tumorali. Sindrome di Cushing e una soppressione inattesa della funzione surrenalica da brusca sospensione di alte dosi di glucocorticoidi possono essere complicanze significative, insieme alle infezioni opportunistiche frequenti nei pazienti immunodepressi. Tra queste va menzionata in particolare la polmonite da *Pneumocystis*, che classicamente compare pochi giorni dopo avere completato un ciclo di glucocorticoidi ad alte dosi.

Il tamoxifene è un antagonista parziale dei recettori per gli estrogeni; ha attività antitumorale dieci volte maggiore in pazienti con carcinoma della mammella che esprimono recettori per gli estrogeni, rispetto a quelli che hanno un livello di espressione basso o nullo. Gli effetti collaterali comprendono aumento del rischio di complicanze cardiovascolari legate alla componente estrogenica, quali fenomeni tromboembolici, e un modesto aumento di incidenza di carcinoma endometriale dopo un uso prolungato (generalmente >5 anni). Agenti progestinici, tra cui il medrossiprogesterone acetato, androgeni (compreso il fluoximesterone) e, paradossalmente, estrogeni hanno approssimativamente lo stesso grado di attività nel trattamento primario dei tumori della mammella che possiedono elevati livelli di proteine recettoriali per gli estrogeni. Gli estrogeni non vengono usati spesso a causa dei loro importanti effetti sull'apparato cardiovascolare e sull'utero.

Il termine *aromatasi* si riferisce a una famiglia di enzimi che catalizzano la formazione di estrogeni in diversi tessuti, tra cui l'ovaio e il tessuto adiposo periferico, e in alcune cellule tumorali. Gli inibitori delle aromatasi sono di due tipi: gli analoghi steroidei irreversibili come l'exemestano e gli inibitori non steroidei reversibili come l'anastrozolo e il letrozolo. L'anastrozolo è superiore al tamoxifene nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario della postmenopausa con tumore primitivo positivo per i recettori degli estrogeni. Il trattamento con letrozolo apporta benefici se istituito dopo la terapia con tamoxifene. Tra gli effetti avversi degli inibitori dell'aromatasi può esservi un aumento del rischio di osteoporosi.

Il cancro della prostata viene tradizionalmente trattato mediante la sottrazione degli androgeni. Il dietilstilbestrolo (DES) in virtù del suo effetto estrogenico nell'ipotalamo, induce una subregolazione dell'ormone ipotalamico luteinizzante (LH), determinando una minore produzione di testosterone da parte del testicolo. Per questa ragione, l'orchiectomia ha un'efficacia paragonabile a quella di dosi moderate di DES, inducendo una risposta nell'80% dei pazienti con tumori della prostata non pretrattati, ma senza gli importanti effetti cardiovascolari del DES quali gli episodi trombotici e l'esacerbazione della cardiopatia ischemica. Qualora l'orchiectomia non sia accettata dal paziente, la soppressione degli androgeni di origine testicolare può essere ottenuta con gli agonisti dell'ormone del rilascio dell'LH (LHRH), quali leuprolide e goserelin. Queste molecole causano una stimolazione continua del recettore del LHRH, con perdita della sua normale attività pulsatile e conseguente diminuzione della secrezione di LH dall'ipofisi anteriore. Quindi, come primo trattamento ormonale del tumore della prostata, si può scegliere l'orchiectomia o la leuprolide, ma non si devono associare entrambi i trattamenti. Non è certo che l'aggiunta di antagonisti degli androgeni, quali la flutamide o la bicalutamide, possa apportare un beneficio addizionale per quanto concerne la durata complessiva della risposta. L'uso combinato dell'orchiectomia o di leuprolide più flutamide viene definito *blocco androgenico totale*.

I tumori sensibili a una prima terapia ormonale possono frequentemente rispondere ad altre procedure di manipolazione ormonale. Perciò, tumori della mammella che hanno precedentemente risposto al tamoxifene hanno, alla recidiva, concrete possibilità di risposta alla sospensione del trattamento con il tamoxifene o all'aggiunta di un inibitore dell'aromatasi o di un progestinico. Parimenti, un iniziale trattamento di un tumore della prostata con leuprolide più flutamide può essere seguito, alla progressione della malattia, da una risposta alla risomministrazione della flutamide. Queste risposte possono derivare dalla rimozione degli antagonisti dai recettori mutanti dell'ormone steroideo, che sono divenuti dipendenti dalla presenza dell'antagonista, come promotore della replicazione cellulare.

Strategie addizionali per il trattamento dei tumori della mammella e della prostata refrattari che possiedono recettori per gli ormoni steroidei possono essere indirizzati al controllo della produzione di androgeni ed estrogeni da parte delle ghiandole surrenali, rispettivamente dopo orchiectomia e ooforectomia. Quindi, l'aminoglutetimide o il ketoconazolo possono essere usati per bloccare la sintesi surrenale interferendo con gli enzimi del metabolismo degli ormoni steroidei. La somministrazione di questi farmaci richiede la concomitante terapia sostitutiva con idrocortisone e l'aggiunta di dosi addizionali di glucocorticoidi in caso di stress fisiologico.

Meccanismi umorali possono essere alla base di complicanze insorgenti in associazione con alcune neoplasie. Tumori surrenali possono causare una sindrome di Cushing o sindromi da iperincrezione di estrogeni o androgeni. Il mitotano può contrastare questi effetti riducendo la sintesi degli ormoni steroidei. Neoplasie delle cellule insulari possono causare diarrea disabilitante, che richiede un trattamento con octreotide, un analogo della somatostatina. I tumori secernenti prolattina possono essere trattati efficacemente con l'agonista dopaminergico bromocriptina.

TERAPIE BERSAGLIO

Una migliore comprensione della biologia della cellula tumorale ha suggerito numerosi nuovi bersagli per la scoperta e lo sviluppo di farmaci antitumorali. Questi comprendono: i prodotti di oncogeni e geni oncosoppressori; le vie di regolazione della morte cellulare; i mediatori dell'immortalità cellulare, come la telomerasi; le molecole responsabili del rimodellamento del microambiente come le proteasi o i fattori angiogenici. La differenza essenziale nello sviluppo di molecole che bloccano elettivamente questi processi è che la base per la scoperta di potenziali farmaci deve essere fondata sulla rilevanza del relativo bersaglio nella biologia del tumore più che sulla selezione del farmaco in base alla regressione delle cellule tumorali in colture tissutali o in animali. Gli esempi che seguono riflettono la rapida evoluzione dell'attività di ricerca clinica in questo settore. La figura 81-4 riassume il meccanismo d'azione dei farmaci a bersaglio molecolare approvati dalla FDA.

Neoplasie ematopoietiche L'imatinib ha come bersaglio il sito di legame dell'ATP alla proteinchinasi tirosinica $p210^{bcr\text{-}abl}$ che si forma come risultato della traslocazione cromosomica 9,22 che dà origine al cromosoma Philadelphia nella leucemia mieloide cronica. L'Imatinib è superiore all'interferone associato alla chemioterapia nel trattamento iniziale della fase cronica di questa malattia. Esso ha una minore attività durante la fase blastica, in cui le cellule possono avere acquisito ulteriori mutazioni di $p210^{bcr\text{-}abl}$ o altre lesioni genetiche. I suoi effetti collaterali sono relativamente tollerabili nella maggior parte dei pazienti e comprendono disfunzione epatica, diarrea e ritenzione idrica. Raramente i pazienti a cui viene somministrato l'imatinib presentano una riduzione della funzione cardiaca, che può persistere dopo la sospensione del farmaco. La qualità della risposta all'imatinib entra nella decisione di indirizzare o meno il paziente con leucemia mieloide cronica al trapianto. Il nilotinib è un inibitore della proteinchinasi tirosinica con spettro d'attività simile all'imatinib, ma con maggiore potenza e, forse, migliore tollerabilità. Il dasatinib, altro inibitore delle oncoproteine

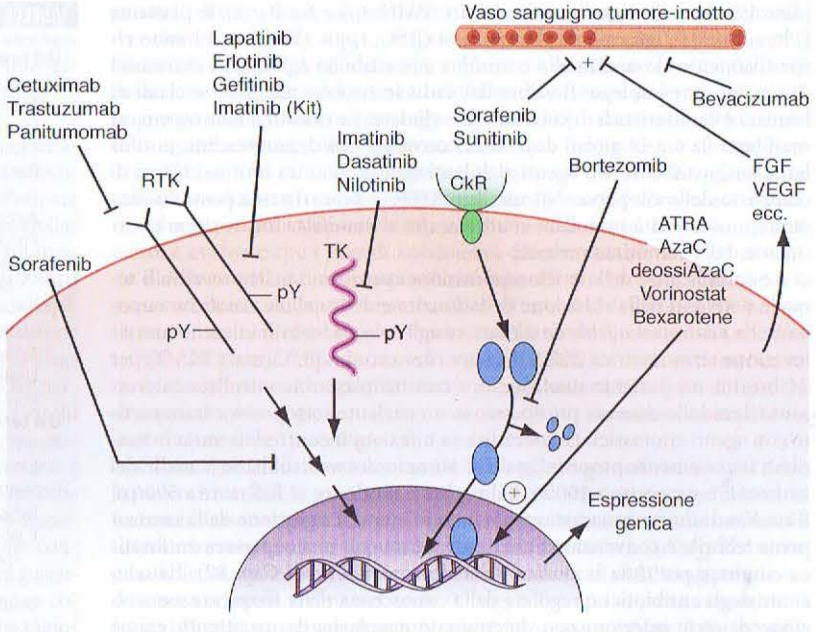


FIGURA 81-4 Sito d'azione dei farmaci a bersaglio. I segnali che procedono dai recettori tirosinchinasici dei fattori di crescita (RTK), quali EGF-R, erb2 o c-kit, possono essere interrotti dal lapatinib, dall'erlotinib, dal gefitinib e dall'imatinib, che agiscono sul sito del legame dell'ATP, o dal cetuximab, dal trastuzumab o dal panitumomab. Le tirosinchinasi (TK) che non sono stimolate direttamente dai fattori di crescita, come p210 bcr-abl o src, possono essere inibite dall'imatinib, dal dasatinib o dal nilotinib. I segnali proiettati a valle dai recettori dei fattori di crescita possono essere contrastati dall'inibitore "multichinasico" sorafenib, che agisce su c-raf e, nel raggiungere il nucleo, modificano l'espressione genica che è a sua volta influenzata da modulatori trascrizionali quali il vorinostat (che ha come bersaglio l'istone deacetilasi), i derivati dell'azacitidina (il cui bersaglio è la metiltrasferasi del DNA), o i modulatori dei recettori dei retinoici acido retinoico tutto-trans (ATRA) o bexarotene. I recettori delle citochine (CkR) rappresentano uno stimolo per la degradazione della subunità inibitrice del fattore di trascrizione NFκB da parte del proteosoma. Il bortezomib inibisce questo processo e può prevenire l'attivazione dei geni NFκB-dipendenti, fra gli altri effetti riguardanti la crescita. Il sorafenib e il sunitinib, agendo come inibitori dei recettori del VEGF, possono modulare la funzione dei vasi sanguigni tumorali attraverso la loro azione sulle cellule endoteliali, mentre il bevacizumab ha come bersaglio lo stesso processo attraverso il legame con il VEGF.

p210$^{bcr\text{-}abl}$, è attivo in presenza di alcune varianti mutate di p210$^{bcr\text{-}abl}$ che sono refrattarie all'imatinib e che emergono durante la terapia con imatinib o affiorano de novo. Il dasatinib svolge anche un'azione inibitoria nei confronti delle chinasi appartenenti alla famiglia delle tirosinchimasi src; questa attività può contribuire ai suoi effetti sui tumori ematologici e suggerisce un suo possibile ruolo nei tumori solidi ove le src-chinasi sono attive. L'unico mutante che resiste al dasatinib è T315I; è in via di sviluppo una nuova classe di inibitori, detti inibitori della chinasi aurora, che dovrebbe risolvere questo problema.

L'acido trans-retinoico tutto-*trans* (*all-trans-retinoil acid*, ATRA) ha come bersaglio il recettore PML dell'acido retinoico (RAR) proteina di fusione α, che deriva dalla traslocazione cromosomica 15,17, responsabile della maggior parte delle forme di leucemia promielocitica acuta. Somministrato per via orale, provoca la differenziazione dei promielociti neoplastici in granulociti maturi e riduce il tasso di complicanze emorragiche. Gli effetti avversi comprendono cefalea, con o senza pseudotumor cerebri, e tossicità a livello gastrointestinale e cutaneo. Un altro retinoide attivo è il bexarotene, ligando sintetico del recettore X dei retinoidi, che mostra attività nel linfoma cutaneo a cellule T.

Il bortezomib è un inibitore del proteasoma, un complesso di proteasi a subunità multiple, responsabile della degradazione selettiva di proteine importanti nel regolare l'attivazione dei fattori di trascrizione, compresi NFκb e proteine che regolano la progressione del ciclo cellulare. Esso mostra attività nel mieloma multiplo e in alcuni linfomi. Gli effetti avversi comprendono neuropatia, ipotensione ortostatica (con o senza iponatriemia) e trombocitopenia reversibile.

Il vorinostat è un inibitore delle istone-deacetilasi, responsabili del mantenimento del corretto orientamento degli istoni sul DNA, in preparazione dell'attività trascrizionale. Gli istoni acetilati permettono l'ingresso di fattori di trascrizione e, quindi, una maggiore espressione di geni che vengono selettivamente repressi nei tumori. Il risultato può essere una differenziazione con l'emergere di un fenotipo cellulare più simile a quello normale, oppure il blocco del ciclo cellulare con espressione di regolatori endogeni della progressione del ciclo cellulare. Il vorinostat è stato approvato per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T, ove produce una drammatica scomparsa delle lesioni cutanee con pochissimi effetti collaterali.

Gli inibitori della metiltrasferasi del DNA, come la 5-azacitidina e la 2'-deossi-5-azacitidina, possono anch'essi incrementare la trascrizione dei geni "silenziati" durante lo sviluppo di un tumore, determinando la demetilazione delle citosine metilate che vengono acquisite come modificazione "epigenetica" del DNA (cioè dopo che il DNA si è replicato). Originariamente questi farmaci erano considerati antimetaboliti, ma in effetti essi sono utili nel trattamento delle sindromi mielodiplastiche e in alcune leucemie a basse dosi. Combinazioni di inibitori della metiltrasferasi del DNA e inibitori delle istone-deacetilasi potrebbero rappresentare un nuovo approccio per ri-regolare la funzione della cromatina.

Le tossine veicolate (*targeted toxins*) utilizzano macromolecole, come gli anticorpi e le citochine, con elevata affinità per molecole della superficie cellulare, quali un antigene di differenziazione leucemica, verso cui un anticorpo può veicolare una potente citotossina legata covalentemente (per es., gemtuzumab ozogamicin, un farmaco legato a un anti-CD33) o un fattore di crescita come l'IL-2 che veicola una tossina (sotto forma di tossina difterica del denileukin diftitox) verso cellule che esprimono il recettore per IL-2. Il valore di questi approcci a bersaglio è rappresentato, oltre che dalla massimizzazione dell'indice terapeutico basato sull'espressione differenziale del bersaglio nei tumori (in contrasto con l'assenza di espressione nelle cellule normali), dal fatto che la selezione dei pazienti da trattare può sfruttare la determinazione del bersaglio nel tumore.

Tumori solidi Gli antagonisti del fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor*, EGF) agiscono sul sito di legame dell'ATP del recettore tirosinchinasico dell'EGF. Negli studi clinici iniziali il gefitinib ha prodotto risposte in una piccola percentuale di pazienti con tumori polmonari non a piccole cellule. Gli effetti collaterali erano di solito accettabili e consistevano soprattutto in rash cutanei e diarrea. Si è scoperto che il gefitinib possiede attività antitumorale principalmente nel sottogruppo di pazienti con tumori portatori di mutazioni attivanti il recettore dell'EGF. Spesso, i pazienti che sviluppano resistenza al gefitinib hanno mutazioni aggiuntive dell'enzima, in modo simile a quanto osservato nella leucemia mieloide cronica resistente all'imatinib. L'erlotinib è un altro antagonista del recettore tirosinchinasico dell'EGF che ha mostrato attività alquanto superiore rispetto al gefitinib nel carcinoma polmonare non a piccole cellule. Anche i pazienti con recettori dell'EGF non mutato possono trarre beneficio dal trattamento con erlotinib. Il lapitinib è un antagonista tirosinchinasico di EGFR e c-erbB2 con attività nei tumori mammari refrattari all'anticorpo anti-erbB2.

In aggiunta alla chinasi di p210$^{bcr\text{-}abl}$, l'imatinib inibisce anche la tirosinchinasi c-kit attivata nei sarcomi stromali gastrointestinali (GIST), così come il recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF-R) attivato per traslocazione in alcuni sarcomi. L'imatinib ha trovato collocazione clinica nel trattamento di queste neoplasie, precedentemente refrattarie alla chemioterapia. Gli antagonisti "multibersaglio" delle chinasi sono piccole molecole dirette contro il sito dell'ATP, che inibiscono più di una proteinchinasi. Farmaci di questo genere, che agiscono in misura significativa contro il recettore tirosinchinasico del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-R) hanno attività nel carcinoma a cellule renali. Il sorafenib è un antagonista del VEGF-R che interferisce anche con la funzione della proteinchinasi serina-treonina *raf*. Il sunitinib ha un'attività anti-VEGF-R, anti-PDGF-R e anti c-kit. Esso produce apprezzabili risposte e stabilizzazione nel carcinoma a cellule renali e nei GIST. Gli effetti collaterali di entrambi i farmaci sono per la maggior parte accettabili e consistono in astenia e diarrea. In seguito all'uso di sorafenib si può riscontare la sindrome mano-piede, con eritema e desquamazione delle estremità distali, che richiede in alcuni casi modificazioni della dose. Il temsirolimus, un inibitore di mTOR, mostra attività nel cancro renale e mammario. Causa talora iperlipidemia (10%), mielosoppressione (10%) e, raramente, tossicità polmonare.

COMPLICANZE ACUTE DELLA CHEMIOTERAPIA ANTINEOPLASTICA

Mielosoppressione I comuni chemioterapici citotossici interferiscono per lo più con funzione del midollo osseo. La titolazione di questo effetto definisce la dose massima tollerata del farmaco per una data schedula di somministrazione. La normale cinetica del processo replicativo delle cellule del sangue influenza la sequenza e la sensibilità di ciascuno degli elementi cor-

puscolati. I leucociti polimorfonucleati (PMN; $t_{1/2}$ = 6 a 8 ore), le piastrine (Plt; $t_{1/2}$ = 5 a 7 giorni) e i globuli rossi (REC; $t_{1/2}$ = 120 giorni) hanno rispettivamente elevata, media e minima suscettibilità agli agenti citotossici di più comune impiego. Il valore del nadir in risposta alle diverse classi di farmaci è caratteristica di ciascun tipo cellulare. La massima neutropenia si manifesta da 6 a 14 giorni dopo dosi convenzionali di antracicline, antifolati e antimetaboliti. Gli agenti alchilanti differiscono tra loro nei tempi di comparsa della citopenia. Nitrosouree, DTIC e procarbazina possono mostrare una tossicità midollare ritardata, che si manifesta anche dopo 6 settimane dalla somministrazione.

Le complicanze della mielosoppressione consistono nelle prevedibili sequele derivanti della riduzione della funzione delle cellule ematiche circolanti. La *neutropenia febbrile* si riferisce agli episodi febbrili (almeno una rilevazione termometrica ≥38,5 °C, o tre rilevazioni >38 °C, ma <38,5 °C per 24 ore) in un paziente neutropenico con neoplasia incontrollata interessante il midollo osseo o, più spesso, in un paziente sottoposto a trattamento con agenti citotossici. La mortalità da infezioni incontrollate varia in maniera inversamente proporzionale al numero dei neutrofili. Se il nadir dei neutrofili è superiore a 1000/μl, il rischio è modesto; se inferiore a 500/μl, il rischio di morte è marcatamente incrementato. La gestione della neutropenia febbrile è convenzionalmente effettuata con una copertura antibiotica empirica per tutta la durata della neutropenia (vedi Cap. 82). La selezione degli antibiotici è regolata dalla conoscenza della frequente associazione di certe infezioni con determinate neoplasie; da un attento esame obiettivo (con ispezione dei siti di apposizione di cateteri, dei denti, delle superfici mucose e degli orifizi genitali e perirettali); la radiografia del torace, la colorazione di Gram e le colture di sangue, urine ed escreato (qualora presente) per l'identificazione di un possibile sito d'infezione. Se tale ricerca è negativa, è consigliabile iniziare la somministrazione empirica di un antibiotico β-lattamico a largo spettro con attività sullo *Pseudomonas*, come il ceftazidime. L'aggiunta di vancomicina a comprendere potenziali porte d'ingresso a livello della cute, finché queste ultime non siano state escluse o non si siano dimostrate contenenti germi sensibili alla meticillina, ovvero di metronidazolo o imipenem per potenziali siti addominali o altro causati da batteri anaerobi, riflettono altrettanto varianti terapeutiche consone al quadro clinico. La coesistenza di una compromissione polmonare indirizza a un gruppo particolare di potenziali patogeni, quali *Legionella*, *Pneumocystis* e agenti fungini, che possono richiedere ulteriori approfondimenti diagnostici con broncoscopia e lavaggio broncoalveolare. I pazienti con neutropenia febbrile possono essere stratificati in due gruppi prognostici. Il primo, con neutropenia prevista di breve durata, in assenza di ipotensione o sintomi di localizzazione addominale o altre, può essere trattata con successo anche con una terapia orale, per esempio ciprofloxacina o moxifloxacina, oppure amoxicillina/acido clavulanico. Il gruppo a prognosi meno favorevole comprende i pazienti nei quali la neutropenia attesa è prolungata, vi sono segni di sepsi e compromissione di organo, particolarmente polmoniti. Chiaramente questi pazienti richiedono l'adeguamento del regime antibiotico alla condizione clinica di base, con frequente aggiunta, su base empirica, di agenti antifungini, qualora la febbre persista per più di 7 giorni senza che l'agente patogeno o il sito di infezione siano stati identificati.

La trasfusione di granulociti non ha alcun ruolo nella gestione della neutropenia febbrile, a causa alla loro breve emivita e fragilità meccanica e per la possibile insorgenza di sindrome da compromissione polmonare con leucostasi dopo la loro somministrazione. Invece i *fattori stimolanti le colonie* (*colony stimulating factors*, CSF) vengono impiegati per aumentare la produzione di PMN da parte del midollo. I fattori che agiscono sui progenitori precoci delle cellule ematopoietiche, come l'IL-1, l'IL-3 e il fattore stimolante le cellule staminali, non si sono dimostrati clinicamente utili quanto quelli che agiscono sulle fasi più tardive e su specifiche linee cellulari, quali il G-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti) o il GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi), l'eritropoietina (EPO), la trombopoietina, l'IL-6 e IL-11. I CFS possono facilmente essere usati indiscriminatamente nella pratica oncologica. Le condizioni cliniche in cui il loro utilizzo è sicuramente indicato sono limitate. L'American Society of Clinical Oncology ha messo a punto le linee guida per l'uso del G-CSF e del GM-CSF nella pratica clinica (Tab. 81-3).

La *profilassi primaria* (per es., a breve distanza dal completamento della chemioterapia per ridurre il nadir della leucopenia) con G-CSF in pazienti sottoposti a chemioterapia è associata a un'incidenza di neutropenia febbrile pari al 20%. Regimi "dose-densi", in cui il riciclo della chemioterapia si intende completato senza allungamento del tempo di somministrazione della dose dei farmaci, possono anch'essi risultare utili ma ciò deve essere fatto solo nell'ambito di uno studio clinico. In diversi studi, la somministrazione di G-CSF ha ridotto l'incidenza di neutropenia febbrile del 50%. La maggior parte dei pazienti, tuttavia, è trattata con chemioterapie che non comportano un così alto rischio di neutropenia febbrile e in molti casi, quindi, G-CSF e GM-CSF non dovrebbero essere somministrati come trattamento primario. Solo particolari circostanze, quali una storia documentata di neutropenia febbrile con lo stesso regime terapeutico nello stesso paziente o in una determinata categoria di pazienti (per es., ultrasessantacinquenni con linfoma aggressivo trattati con chemioterapia con intento guaritivo), un'estesa compromissione midollare per precedente radioterapia o chemioterapia, o la presenza di ferite attive ed esposte o infezioni in siti profondi, possono richiedere un trattamento primario con G-CSF o GM-CSF. Non è giustificata la somministrazione di G-CSF o GM-CSF a pazienti neutropenici apirettici o a pazienti con neutropenia febbrile a "basso rischio", e lo stesso vale per pazienti sottoposti a un trattamento chemio-radioterapico concomitante, in particolar modo quelli con neoplasie toraciche. D'altra parte, la somministrazione di G-CSF è ragionevole in pazienti con neutropenia febbrile ad alto rischio ed evidenza di compromissione d'organo, come la sindrome settica, un'infezione fungina invasiva, l'ospedalizzazione in concomitanza con l'insorgere della febbre, polmonite, grave neutropenia (<0,1 × 10^9/l) o età superiore ai 65 anni.

La *profilassi secondaria* si riferisce alla somministrazione di CFS a pazienti che hanno presentato complicanze neutropeniche dopo un precedente ciclo di chemioterapia; la riduzione o l'allungamento del tempo di somministrazione della dose possono essere una valida alternativa. La somministrazione di G-CSF o GM-CSF viene per convenzione iniziata tra le 24 e le 72 ore dopo il completamento della chemioterapia e continuata finché non si raggiunge un livello di PMN di 10 000/μl, a meno che non venga utilizzata un preparazione "depot" di G-CSF come il peg-filgrastim, nel qual caso una dose è somministrata almeno 14 giorni prima della successiva seduta di chemioterapia. Inoltre, pazienti con leucemia mieloide sottoposti a terapia di induzione possono avere una lieve riduzione della durata della neutropenia se il G-CSF viene somministrato dopo il termine della chemioterapia, e ciò può essere di particolare utilità nei pazienti anziani; tuttavia, l'influenza sui risultati a lungo termine non è definita. Il GM-CSF ha

TABELLA 81-3 INDICAZIONI PER L'USO CLINICO DI G-CSF O GM-CSF

Usi preventivi

Con il primo ciclo di chemioterapia (cosiddetta somministrazione primaria di CSF)
- Non necessaria nella routine di base
- Usare se la probabilità di neutropenia febbrile è ≥20%
- Usare se il paziente ha neutropenia preesistente o infezioni in corso
- Pazienti di età >65 anni trattati per linfoma a scopo curativo o altro tipo di tumore trattato con farmaci simili
- Basso performance status
- Precedente chemioterapia estesa
- Regimi ad alte dosi in una sperimentazione clinica o con prove evidenti di un beneficio

Con successivi cicli se la neutropenia febbrile si è già manifestata (cosiddetta somministrazione secondaria di CSF)
- Non necessaria dopo neutropenia non febbrile di breve durata
- Usare se il paziente ha avuto neutropenia febbrile in un ciclo precedente
- Usare se una neutropenia prolungata (anche senza febbre) ritarda la terapia

Usi terapeutici

Pazienti neutropenici afebbrili
- Nessuna evidenza di beneficio

Pazienti neutropenici febbrili
- Nessuna evidenza di beneficio
- È possibile una certa propensione all'uso in presenza di deterioramento clinico per sepsi, polmonite o infezioni fungine, ma il beneficio non è chiaro

Nel trapianto di cellule staminali da midollo osseo o sangue periferico
- Usare per mobilizzare le cellule staminali dal midollo
- Usare per accelerare la ripresa mieloide

Nella leucemia mieloide acuta
- G-CSF: scarsa utilità o nessun beneficio
- GM-CSF: nessun beneficio e può essere nocivo

Nelle sindromi mielodisplasiche
- Nessun beneficio di routine
- Uso intermittente nei pazienti con neutropenia e infezioni ricorrenti

Quali dosi e quali schemi dovrebbero essere usati?

G-CSF: 5 μg/kg/die sottocute
GM-CSF 250 μg/m² sottocute
Peg-filgrastim: una dose di 6 mg 24 ore dopo la chemioterapia

Quando dovrebbe iniziare e finire la terapia?

Quando indicata, iniziare 24-72 ore dopo la chemioterapia
Continuare sino a che la conta neutrofila assoluta raggiunge 10 000/μl
Non usare contemporaneamente a chemioterapia o radioterapia

Nota: G-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti; GM-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi.
Fonte: American Society of Clinical Oncology.

probabilmente un'utilità più limitata del G-CSF, con un impiego per il momento limitato a pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo autologo, sebbene nella maggior parte dei casi una comparazione diretta tra i due farmaci non sia stata ancora condotta. Il GM-CSF può provocare maggiori effetti collaterali sistemici.

Gradi pericolosi di piastrinopenia solitamente non complicano il trattamento dei pazienti con tumori solidi che ricevono chemioterapia citotossica (con la possibile eccezione di alcuni regimi contenenti carboplatino), ma sono frequenti in alcune neoplasie ematologiche con infiltrazione midollare. Sanguinamento grave da trombocitopenia può verificarsi con un'incidenza aumentata in presenza di un tasso piastrinico inferiore a 20 000/μl ed è particolarmente frequente con una conta piastrinica inferiore a 5000/μl.

Il preciso punto critico di quando sottoporre un paziente a trasfusione è in corso di valutazione in uno studio randomizzato. Questo aspetto è importante non solo a causa dei costi di trasfusioni frequenti, ma anche perché trasfusioni di piastrine non necessarie espongono il paziente a rischi di allosensibilizzazione e perdita di valore delle trasfusioni successive a causa della rapida eliminazione dal circolo, nonché al rischio di infezioni e ipersensibilità che è caratteristico di qualsiasi trasfusione. Trasfusioni profilattiche per mantenere le piastrine al di sopra di 20 000/μl, sono ragionevoli in pazienti con leucemia stressati dalla febbre o da patologie concomitanti (la soglia per una trasfusione è 10 000/μl in pazienti con tumori solidi e senza altre diatesi emorragiche o fattori di stress fisiologico come febbre o ipotensione, un livello che potrebbe essere considerato ragionevole anche per i pazienti con leucemia che presentano trombocitopenia ma non stress o emorragie). Al contrario, pazienti con sindromi mieloproliferative possono avere piastrine funzionalmente alterate nonostante il numero sia normale, e in questi pazienti si dovrebbe considerare la trasfusione di piastrine da donatore normale in caso di sanguinamento. Al fine di minimizzare il rischio di sanguinamento del paziente trombocitopenico sono importanti una revisione dei farmaci assunti al fine di evitare l'esposizione agli antinfiammatori non steroidei e il mantenimento di adeguati livelli dei fattori della coagulazione per garantire valori normali o pressoché normali del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina parziale attivato.

Certe citochine hanno mostrato, in studi clinici, la capacità di aumentare il numero di piastrine (per es., IL-6, IL-1, trombopoietina), ma i reali benefici clinici e la sicurezza di questi trattamenti non sono ancora stati dimostrati. L'utilizzo dell'IL-11 (oprelvekin) è approvato per situazioni in cui è prevista trombocitopenia; tuttavia i suoi effetti sulla conta piastrinica sono modesti ed è frequente l'insorgenza di effetti collaterali quali cefalea, febbre, malessere, sincope, aritmie cardiache e ritenzione idrica.

L'anemia secondaria a chemioterapia può essere trattata con trasfusione di globuli rossi concentrati. La soglia per l'indicazione alla trasfusione è un livello emoglobinico inferiore a 8 g/dl, ovvero se in virtù della compromissione funzionale di organi importanti o della presenza di patologie associate (per es., coronaropatia ischemica) è richiesta una concentrazione emoglobinica superiore a 9 g/dl. I pazienti per i quali è previsto un trattamento di durata superiore a 2 mesi con un regime "fisso", per i quali si prevede un fabbisogno trasfusionale continuo, sono candidati al trattamento con EPO per mantenere l'emoglobina tra 9 e 10 g/dl. In caso di adeguate riserve di ferro e livelli di EPO sierica inferiori a 100 ng/ml, l'EPO al dosaggio di 150 U/kg tre volte alla settimana può produrre un lento incremento dell'emoglobina nell'arco di 2 mesi di trattamento. Le formulazioni a rilascio ritardato (depot) possono essere somministrate con cadenza più bassa. Non è chiaro se elevati livelli di emoglobina, fino a 11-12 g/dl, producano un miglioramento della qualità della vita che giustifichi un più intensivo uso dell'EPO. I tentativi di ottenere livelli fino a 12 g/dl sono stati associati a un'aumentata incidenza di trombosi e mortalità. L'EPO può salvare le cellule ipossiche dalla morte e contribuire alla radioresistenza tumorale. Ciò potrebbe costituire uno svantaggio per quanto concerne i tumori, ma un grande vantaggio in condizioni di ischemia cardiaca e ictus.

Nausea e vomito Il più comune effetto collaterale della chemioterapia è la nausea, associata o meno a vomito. La nausea può essere acuta (entro 24 ore dalla chemioterapia), ritardata (oltre le 24 ore) o anticipatoria. I pazienti possono essere anche stratificati in gruppi a seconda del rischio di suscettibilità alla nausea e al vomito, con un rischio più alto nei giovani, nelle donne e nei pazienti pesantemente pretrattati senza anamnesi di abuso di alcol o droghe, ma con anamnesi positiva per cinetosi o malattia del risveglio. I farmaci altamente emetogenici (>90%), comprendono mecloretamina, sreptozotocina, DTIC, ciclofosfamide (a dosi >1500 mg/m^2) e cisplatino; farmaci moderatamente emetogenici (30-90% di rischio) sono il carboplatino, la citosina arabinoside (>1 mg/m^2), l'ifosfamide, la ciclofosfamide alle dosi convenzionali e le antracicline; farmaci a basso potenziale emetogeno (10-30%) comprendono fluorouracile, taxani, etoposide e bortezomib; il rischio è minimo (<10%) con gli anticorpi, la bleomicina, il busulfano, la fludaribina e gli alcaloidi della vinca. L'*emesi* è un riflesso causato dalla stimolazione del centro del vomito nel bulbo. Lo stimolo al centro del vomito giunge dalla *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) e da stimoli afferenti dal tratto gastroenterico, dalla corteccia cerebrale e dal cuore. Le diverse "sindromi" emetiche richiedono approcci terapeutici distinti. In aggiunta, un riflesso condizionato può contribuire all'insorgenza del vomito anticipatorio, che si presenta dopo ripetuti cicli di chemioterapia. In base a quanto detto, è evidente che i presidi antiemetici differiscono nei loro siti di azione e nelle caratteristiche temporali del loro effetto. La combinazione o la sequenza di farmaci appartenenti a classi diverse è di fondamentale importanza per trattare con successo il vomito e la nausea indotti dalla chemioterapia. Di grande importanza nel migliorare l'effetto degli antiemetici sono la somministrazione profilattica di presidi antiemetici, l'uso di tecniche di supporto psicologico quali il mantenimento in un ambiente amichevole, il "counseling" psicologico e la rassicurazione.

Gli antagonisti della serotonina (5HT3) e gli antagonisti del recettore della neurochina (NK1) sono utili nei regimi di chemioterapia ad alto rischio. La combinazione agisce sia nei siti periferici gastrointestinali che nei loci del sistema nervoso centrale deputati al controllo di nausea e vomito. Per esempio, il bloccante serotoninergico dolasetron, alla dose di 100 mg per via endovenosa od orale, il desametasone, 12 mg, e l'aprepitant, un antagonista di NK1, 125 mg per os, vengono somministrati in associazione il giorno della somministrazione di chemisterapie altamente emetogeniche, con ripetizione del desametasone (8 mg) e dell'aprepitant (80 mg) nei giorni 2 e 3 per prevenzione della nausea ritardata. Antagonisti alternativi della 5HT3 comprendono l'ondansetron, somministrato alla dose di 0,15 mg/kg per via endovenosa per tre dosi appena prima e 4 o 8 ore dopo la chemioterapia, il palanosetron, 0,25 mg nell'arco di 30 s-30 min prima della chemioterapia, e il granisetron, somministrato in singola dose da 0,01 mg/kg appena prima della chemioterapia. L'emesi provocata da regimi chemioterapici moderatamente emetogenici, può essere prevenuta con un 5HT3-antagonista e desametasone nei pazienti che non ricevono combinazioni di doxorubicina e ciclofosfamide; quest'ultima combinazione richiede 5HT3/desametasone/aprepitant il primo giorno e il solo aprepitant nei giorni 2 e 3. L'emesi da regimi emetogenici a bassa intensità può essere prevenuta con 8 mg di desametasone da solo o con presidi diversi, discussi di seguito.

Le fenotiazine antidopaminergiche agiscono direttamente sulla CTZ. Comprendono la proclorperazina, da somministrare alla dose di 10 mg per via intramuscolare o endovenosa, 10-25 mg oralmente o 25 mg per via rettale ogni 4 o 6 ore sino a un massimo di 4 somministrazioni, e la tietilperazina, al dosaggio di 10 mg, potenzialmente per qualunque via di somministrazione ogni 6 ore. L'aloperidolo è un butirrofenone antagonista dopaminergico somministrato alla dose di 0,5-1 mg per via intramuscolare od orale ogni 8 ore. Gli antistaminici come la difenidramina hanno una scarsa attività antiemetica intrinseca, ma sono frequentemente impiegati per prevenire o trattare reazioni distoniche, che possono complicare l'uso di agenti antidopaminergici. Il lorazepam è una benzodiazepina a breve durata d'azione, dotata di effetto ansiolitico, utile per aumentare l'efficacia di una varietà di farmaci quando usata alla dose di 1 o 2 mg per via intramuscolare, endovenosa od orale ogni 4-6 ore. La metoclopramide agisce sui recettori periferici dopaminergici per aumentare lo svuotamento gastrico ed è usata ad alte dosi per regimi fortemente emetizzanti (da 1 a 2 mg/kg per via endovenosa 30 minuti prima della chemioterapia, quindi ogni 2 ore sino a un massimo di 3 dosi addizionali); dosi endovenose di 10-20 mg ogni 6-8 ore, se necessario, o 50 mg oralmente 4 ore prima e 8 e 12 ore dopo la chemioterapia, sono usate per regimi moderatamente emetizzanti.

Il δ-9-tetraidrocannabinolo è un antiemetico alquanto debole se raffrontato ad altri farmaci disponibili sul mercato, ma può essere utile per la nausea persistente; è impiegato per via orale alla dose di 10 mg ogni 3-4 ore, secondo necessità.

Diarrea Regimi che comprendono infusione di fluorouracile e/o irinotecan possono produrre una grave diarrea. Similmente alla sindrome del vomito, la diarrea indotta da chemioterapia può verificarsi immediatamente o a distanza di oltre 48-72 ore dopo la somministrazione dei farmaci. Bisogna prestare una grande attenzione al mantenimento dell'idratazione e alla reintegrazione degli elettroliti, se necessario per via endovenosa, istituendo nel contempo un trattamento antimotilità, per esempio con alte dosi di loperamide, iniziando con 4 mg alla prima comparsa della diarrea e 2 mg ripetuti ogni 2 ore fino a quando si raggiungono 12 ore senza perdita di feci. L'octreotide (100-150 μg), un analogo della somatostatina, o un preparato a base di oppiacei, può essere preso in considerazione nei pazienti che non rispondono alla loperamide.

Mucosite L'irritazione e l'infiammazione delle mucose, particolarmente di quella orale e anale, con potenziale coinvolgimento del tratto gastrointestinale, possono far seguito alla chemioterapia citotossica. La mucosite è dovuta al danno causato alle cellule che proliferano alla base dell'epitelio squamoso o nelle cripte intestinali. Le terapie attuali, che comprendono anestetici e preparati in grado di creare barriera, possono apportare un sollievo sintomatico nei casi lievi. Il palifermin, o fattore di crescita dei cheratinociti, un membro della famiglia dei fattori di crescita fibroblastici, è efficace nel prevenire le gravi mucositi da chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali nella terapia delle neoplasie maligne ematologiche. Esso previene anche le mucositi da radiazioni.

Alopecia I chemioterapici determinano gradi variabili di alopecia. Le antracicline, gli agenti alchilanti e gli inibitori delle topoisomerasi causano invariabilmente un'alopecia quasi totale, se somministrati alle dosi terapeutiche. Gli antimetaboliti sono associati ad alopecia in modo più variabile. Un supporto psicologico e il ricorso a presidi cosmetici devono essere incoraggiati, mentre le "cuffie da chemioterapia", che abbassano la temperatura del cuoio capelluto per diminuire il grado di alopecia, andrebbero evitate, in particolare durante il trattamento con intenti guaritivi di neoplasie quali le leucemie e i linfomi o nella terapia adiuvante del carcinoma della mammella. Il cuoio capelluto riccamente vascolarizzato può ospitare micrometastasi o malattia metastatica.

Disfunzioni gonadiche e gravidanza La sospensione dell'ovulazione e l'azoospermia si manifestano invariabilmente dopo l'utilizzo di regimi contenenti agenti alchilanti e inibitori delle topoisomerasi. La durata di questi effetti varia con l'età e il sesso. Maschi trattati per malattia di Hodgkin con regimi contenenti mecloretamina e procarbazina divengono definitivamente sterili, mentre la fertilità è reversibile dopo regimi contenenti cisplatino, vinblastina o etoposide e dopo terapia con bleomicina per carcinoma testicolare. La crioprservazione dello sperma prima del trattamento può essere presa in considerazione al fine di fornire un sostegno ai pazienti che probabilmente andranno incontro a sterilità in seguito al trattamento. Le femmine sviluppano amenorrea con anovulazione dopo terapia con agenti alchilanti, ma è probabile il ritorno di mestruazioni regolari se il trattamento è completato prima dei 30 anni, mentre ciò è poco probabile dopo i 35 anni. Comunque, anche le donne che recuperano un regolare ritmo mensile vanno incontro a menopausa precoce. Dal momento che la durata e l'entità della diminuita fertilità possono essere difficili da prevedere, alle pazienti dovrebbero essere consigliati metodi contraccettivi efficaci, preferibilmente mediante dispositivi di barriera, durante e dopo la terapia. La ripresa dei tentativi per il concepimento dovrebbe essere considerata nel contesto della prognosi. La terapia ormonale sostitutiva può essere intrapresa in donne che non hanno un tumore sensibile agli ormoni. Nelle pazienti che hanno avuto un tumore ormono-sensibile trattato con modalità locali convenzionali, la pratica clinica indurrebbe a sconsigliare la terapia ormonale sostitutiva, ma ciò è oggetto di attuali studi clinici in corso.

I chemioterapici hanno effetti variabili sulle possibilità di successo di una gravidanza (vedi Cap. 7). Tutti tendono ad aumentare il rischio di una conclusione sfavorevole della gravidanza se somministrati durante il primo trimestre e, quando possibile, dovrebbero essere messe in atto strategie per ritardare la chemioterapia oltre questo periodo, qualora la paziente desideri portare a termine la gravidanza. Nel secondo e terzo trimestre le pazienti possono essere trattate con la maggior parte dei regimi terapeutici per le più comuni neoplasie che colpiscono la donna in età fertile, con l'eccezione degli antimetaboliti, particolarmente gli antifolici, che hanno notevoli effetti teratogeni e tossici per il feto per tutta la durata della gravidanza. La necessità di somministrare una chemioterapia antitumorale solo raramente si associa di per sé a quella di interrompere una gravidanza in atto, sebbene ciascuna strategia di trattamento, in queste circostanze, debba essere adattata ai bisogni individuali della paziente. Gli effetti cronici del trattamento antitumorale sono descritti nel **capitolo e13**.

TERAPIA BIOLOGICA

L'obiettivo della terapia biologica è la manipolazione dell'interazione ospite-tumore in favore dell'ospite. Teoricamente gli approcci biologici dovrebbero riflettere una curva dose-risposta con forma a campana, dove l'effetto biologico massimo è minore della massima dose tollerata. Tuttavia, prove empiriche e le esperienze passate hanno portato alla scoperta che numerosi trattamenti biologici possono produrre effetti antitumorali, anche se quasi tutti sono maggiormente attivi alla dose massima tollerata. Come classe, le terapie biologiche possono essere distinte dai farmaci a bersaglio molecolare in quanto spesso richiedono una risposta attiva (per es., riespressione di geni silenti o espressione di antigeni) da parte delle cellule tumorali o da parte dell'ospite (per es., effetti immunologici) per dare origine all'effetto terapeutico. Ciò può essere contrastato con la risposta antiproliferativa o apoptotica, più strettamente definita, che è lo scopo ultimo degli agenti a bersaglio molecolare discussi in precedenza. Tuttavia, le strategie per valutare e impiegare le terapie a bersaglio molecolare e quelle biologiche hanno molti aspetti in comune.

MEDIATORI IMMUNI DEGLI EFFETTI ANTITUMORALI

Lo sviluppo di una neoplasia in un individuo è la conseguenza del fallimento della capacità del sistema immunitario di contrastare efficacemente il tumore. Le neoplasie hanno molti modi per resistere alla risposta immunitaria: 1) presentano spesso solo esili differenze rispetto alla controparte normale; 2) sono capaci di ridurre l'espressione dei loro antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità, mascherandoli efficacemente per evitarne il riconoscimento da parte delle cellule T; 3) sono inefficienti nella presentazione degli antigeni al sistema immunitario; 4) possono nascondersi in un involucro protettivo di fibrina per minimizzare il contatto con i meccanismi di sorveglianza; 5) sono in grado di produrre una varietà di molecole solubili, tra le quali potenziali bersagli immunologici, che possono distrarre il sistema immunitario dal riconoscimento della cellula tumorale o uccidere le cellule immunitarie effettrici. Alcuni prodotti della cellula inizialmente orientano la risposta immune in direzione opposta rispetto all'immunità cellulare (riducendo la risposta T_H1 a favore della risposta T_H2; vedi Cap. 308) e determinando, in ultima analisi, difetti delle cellule T, che divengono incapaci di attivarsi e di svolgere la loro attività citotossica. In aggiunta, il trattamento antitumorale possiede un effetto di soppressione dell'immunità dell'ospite. Si stanno valutando varie strategie per superare questi ostacoli.

Immunità cellulo-mediata In effetti, l'evidenza più convincente che il sistema immunitario può esercitare effetti antitumorali clinicamente significativi giunge dal trapianto di midollo osseo allogenico. Cellule T adottive trasferite dal donatore si espandono nell'ospite portatore del tumore, riconoscendo il tumore come soggetto estraneo e mediando importanti effetti antitumorali (reazione verso il tumore). Sono stati sviluppati tre tipi di interventi sperimentali per trarre vantaggio dalla capacità delle cellule T di uccidere le cellule tumorali.

1. Cellule T allogeniche possono essere trasferite ai soggetti affetti da tumore secondo tre modalità principali: nel contesto della procedura di trapianto di midollo osseo allogenico, come trasfusioni di linfociti puri dopo la ripresa midollare che segue il trapianto di midollo osseo allogenico e come trasfusioni di linfociti puri in seguito a terapia immunosoppressiva, ma non mieloablativa (i cosiddetti minitrapianti). In ciascuna di queste modalità, le cellule effettrici sono cellule T del donatore, che riconoscono il tumore come tessuto estraneo, probabilmente attraverso differenze minori di istocompatibilità. Il rischio maggiore di questa terapia è lo sviluppo di una malattia da trapianto contro l'ospite per la somiglianza del profilo antigenico della neoplasia e delle cellule normali dell'ospite. Questo approccio è altamente efficace in alcune neoplasie ematologiche.
2. Cellule T autologhe sono rimosse dall'ospite affetto da tumore, manipolate in vitro in diversi modi, e reinfuse al paziente. Le due principali modalità di manipolazione di cellule T autologhe prevedono: a) sviluppo di cellule T antigene tumorale-specifiche ed espansione in grande numero ex vivo per diverse settimane prima della reinfusione; b) attivazione delle cellule ex vivo per un breve periodo con stimolatori policlonali come l'anti-CD3 e l'anti-CD28 e tentativo di espansione nell'ospite, con stimolazione (per es., mediante IL-2) dopo trasferimento adottivo. La rimozione delle cellule dal paziente per brevi periodi permette ai linfociti T di superare i difetti indotti dal tumore e di acquisire la capacità di circolare e localizzarsi nei siti della malattia in maniera più efficace rispetto alle cellule che sono state in coltura per molte settimane. Singoli centri hanno avuto esperienze positive con l'uno o l'altro di questi approcci, ma ancora non è noto quale dei due metodi produca risultati migliori.
3. I vaccini antitumorali mirano a potenziare l'immunità cellulare T. La scoperta che oncogeni mutanti espressi solo a livello intracellulare possono essere riconosciuti come bersagli dalle cellule T citotossiche ha aumentato notevolmente le possibilità di sviluppo di un vaccino antitumorale. Grazie a ciò non è più così difficile trovare differenze tra cellule tumorali e cellule normali. Comunque, permangono notevoli difficoltà nell'allestire un sistema in grado di presentare efficientemente peptidi tumore-specifici in modo da innescare le cellule T. Le cellule tumorali sono altamente inefficienti nella presentazione dei propri antigeni alle cellule T in occasione della presentazione antigenica primaria (innesco o *priming*). L'innesco è prodotto con l'intervento di specifiche cellule presentanti l'antigene (cellule dendritiche). Così, numerosi sistemi sperimentali mirano a ottenere l'innesco delle cellule T dell'ospite contro i peptidi tumore-

associati. Adiuvanti dei vaccini come il GM-CSF sembrano in grado di attrarre le cellule presentanti l'antigene in un sito cutaneo contenente un antigene tumorale. Questo approccio è risultato capace di eradicare un residuo microscopico di malattia nel linfoma follicolare e dare origine a cellule T tumore-specifiche. Cellule presentanti l'antigene purificate possono essere stimolate con cellule tumorali, oppure con le loro membrane o particolari antigeni, e somministrate come un vaccino. Cellule tumorali possono essere transfettate con geni che attraggono le cellule presentanti l'antigene. Sono anche in via di sperimentazione altre ipotesi. In una variazione sul tema del trasferimento adottivo, il vaccino antitumorale può essere somministrato a un midollo osseo normale e alle cellule linfoidi del donatore di un trapianto allogenico, in modo da potenziare la capacità del sistema immune del donatore di riconoscere specificamente gli antigeni tumorali. I vaccini contro i virus che causano tumori sono sicuri ed efficaci. Il vaccino per l'epatite B previene il carcinoma epatocellulare e un vaccino trivalente per il papillomavirus umano previene l'infezione da parte di sottotipi virali che rendono conto attualmente del 70% dei tumori cervicali. Questi vaccini non sono efficaci nei pazienti che hanno sviluppato un cancro indotto da virus. Vari vaccini in fase sperimentale hanno dimostrato, in studi preliminari, un'attività contro il mieloma multiplo, alcuni linfomi e melanomi.

Anticorpi In generale, gli anticorpi non sono molto efficaci nell'uccidere le cellule neoplastiche. Poiché il tumore sembra suscitare una produzione anticorpale da parte dell'ospite più che determinare una risposta cellulo-mediata, si è dedotto che gli anticorpi potessero essere più prontamente disponibili nella difesa antitumorale. Molti pazienti hanno anticorpi nel siero diretti contro la neoplasia, ma questi non sembrano in grado di influenzare la progressione della malattia. Perciò, la capacità di produrre grandi quantità di anticorpi ad alta affinità diretti contro un tumore con la tecnica dell'ibridoma ha portato all'applicazione degli anticorpi monoclonali nel trattamento delle neoplasie.

L'efficacia clinica antitumorale è stata ottenuta utilizzando anticorpi in cui le regioni di combinazione agli antigeni vengono innestate su prodotti umani di geni delle immunoglobine (chimerizzati o umanizzati), o derivano de novo da topi con loci umani dei geni delle immunoglobine. Sono dunque diventati strumenti affidabili dell'armamentario oncologico anticorpi utilizzabili nell'uomo contro la molecola CD20 espressa sui linfomi a cellule B (rituximab) e contro il recettore HER-2/*neu* iperespresso nei carcinomi epiteliali, specialmente il carcinoma della mammella (trastuzumab). Ciascun anticorpo usato da solo può determinare regressione tumorale (il rituximab più del trastuzumab) ed entrambi appaiono potenziare gli effetti della combinazione con la chemioterapia somministrata dopo l'anticorpo. Gli anticorpi anti-CD52 mostrano attività nella leucemia linfoide cronica e nelle neoplasie maligne delle cellule T. Gli anticorpi diretti contro l'EGF-R (come il cetuximab e il panitumomab) sono attivi nel cancro del colon-retto refrattario alla chemioterapia, soprattutto se utilizzati per aumentare l'attività di una chemioterapia concomitante, e nella terapia primaria dei tumori della testa e del collo trattati con radioterapia. Il meccanismo d'azione non è chiaro. Gli effetti diretti sul tumore potrebbero sia realizzarsi attraverso un effetto antiproliferativo, sia stimolare la partecipazione di meccanismi dell'ospite che coinvolgono cellule immunitarie o una risposta complemento-mediata agli anticorpi legati alle cellule tumorali. In alternativa, l'anticorpo potrebbe alterare il rilascio di fattori paracrini che promuovono la sopravvivenza delle cellule tumorali.

L'anticorpo anti-VEGF bevacizumab esercita un effetto antitumorale modesto se utilizzato singolarmente, ma in combinazione con chemioterapici migliora il grado di riduzione del volume tumorale e aumenta il tempo alla progressione della malattia nei tumori del colon-retto, del polmone e della mammella. Il meccanismo dell'effetto non è chiaro e può essere correlato alla capacità dell'anticorpo di alterare il rilascio e la captazione chemioterapici da parte del tumore.

Gli effetti collaterali comprendono reazioni di ipersensibilità legate all'infusione, di solito limitate alla prima somministrazione, che possono essere gestite con profilassi con glucocorticoidi o antistaminici. In aggiunta, sono emerse sindromi diverse con i diversi anticorpi. Gli anticorpi anti-EGF-R causano un'eruzione cutanea acneiforme che risponde scarsamente al trattamento con creme a base di steroidi. Il trastuzumab (anti-HER-2) può inibire la funzione cardiaca, soprattutto nei pazienti precedentemente esposti ad antracicline. Il bevacizumab dà luogo a una serie di effetti collaterali di significato medico, tra cui ipertensione, proteinuria, emorragia e perforazioni gastrointestinali, in presenza o in assenza di interventi chirurgici precedenti.

La coniugazione degli anticorpi con farmaci e tossine è stata discussa in precedenza; anche gli agenti prodotti mediante coniugazione degli anticorpi con isotopi, agenti fotodinamici e altre sostanze tossiche possono essere attivi. I radioconiugati contro CD20 sono stati approvati per l'impiego nei linfomi (ibritumomab tiuxetan, mediante impiego di ittrio-90 o di ^{131}I-tositumomab). Altri coniugati sono associati a problemi non ancora risolti (per es., antigenicità, instabilità, scarsa penetrazione tumorale).

Citochine Nell'uomo sono note più di 70 proteine e glicoproteine diverse dotate di effetti biologici: IFNα, -β, -γ, IL-1 sino alla -29 (finora), la famiglia dei fattori di necrosi tumorale [tra cui la linfotossina, il ligando inducente l'apoptosi legato al TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligard*, TRAIL), il ligando del CD40 e altri], e la famiglia delle chemochine. Solo una parte di queste è stata studiata per un possibile utilizzo contro le neoplasie e solamente l'IFNα e l'IL-2 sono impiegati di routine.

Circa 20 geni differenti codificano per l'IFNα e i loro effetti biologici sono indistinguibili. L'interferone induce l'espressione di molti geni, inibisce la sintesi proteica ed esercita numerosi effetti differenziati su processi cellulari diversi. I suoi effetti antitumorali sembrano essere antagonizzati in vitro dalla timidina, suggerendo che la sua azione coinvolga anche la sintesi de novo del timidilato. Le due forme ricombinanti commercialmente disponibili sono l'IFNα2a e l'IFNα2b. In generale, gli effetti antitumorali sono in relazione con il dosaggio e l'IFN è più efficace a dosi vicine alla dose massima tollerata. L'IFN non è guaritivo per alcun tumore, ma può indurre risposte parziali nel linfoma follicolare, nella leucemia a cellule capellute, nella leucemia mieloide cronica, nel melanoma e nel sarcoma di Kaposi. È stato usato nel trattamento adiuvante del melanoma in stadio II, nel mieloma multiplo e nel linfoma follicolare. I suoi effetti sulla sopravvivenza sono controversi. L'IFN causa febbre, astenia e sindrome simil-influenzale, malessere, mielosoppressione e depressione, e può indurre malattie autoimmuni clinicamente significative.

Si ritiene che l'IL-2 eserciti i suoi effetti antitumorali indirettamente attraverso l'aumento della funzione immunitaria. La sua attività biologica è la promozione della crescita e dell'attività delle cellule T e delle cellule natural killer (NK). Alte dosi di IL-2 possono determinare regressione tumorale in alcuni pazienti con melanoma metastatizzato e carcinoma renale. Circa il 2-5% dei pazienti può andare incontro a remissioni complete che sono durature, diversamente da ogni altro trattamento di questi tumori. L'IL-2 produce una miriade di effetti collaterali: deplezione del volume intravascolare, sindrome da perdita di liquidi intravascolari attraverso i capillari (*capillary leak sindrome*), sindrome da distress respiratorio dell'adulto, ipotensione, febbre, brividi, eruzioni cutanee, compromissione renale ed epatica. Il paziente richiede sovente misure di supporto della pressione arteriosa e terapia intensiva per il controllo della tossicità. Comunque, una volta interrotta la somministrazione, la maggior parte degli effetti collaterali regredisce completamente entro 3 o 6 giorni.

TERAPIA GENICA

La terapia genica non è stata ancora approvata per l'uso clinico di routine. Diverse strategie sono in corso di studio; tra queste vi sono l'impiego di virus privi di attività replicativa ma che esprimono geni in grado di favorire l'azione di farmaci o di inibire la crescita delle cellule tumorali, di virus in grado di replicarsi, ma solo nelle cellule tumorali, di virus che possono esprimere antigeni nel contesto del tumore e quindi provocare una risposta immunitaria mediata dall'ospite. Un fattore chiave nel successo di questi approcci sarà rappresentato dalla definizione di vettori virali sicuri, che eludano la risposta immunitaria dell'ospite e colpiscano efficacemente il tumore o l'ambiente delle cellule tumorali. Altre strategie di terapia genica potrebbero impiegare oligonucleotidi costruiti a fini terapeutici e capaci di colpire l'espressione di geni importanti nel mantenimento della vitalità delle cellule tumorali.

RINGRAZIAMENTI

Stephen M. Hahn ed Eli Glatstein hanno contribuito alla stesura del capitolo sulla radioterapia della precedente edizione; parte del loro materiale è stato utilizzato in questo capitolo.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 24:3187, 2006

———: Guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol 24:2932, 2006

CHABNER BA, LONGO DL (eds): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

FOLKMAN J: Angiogenesis: An organizing principle for drug discovery? Nat Rev Drug Discov 6:273, 2007

KRAUSE DS, VAN ETTEN RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med 353:17, 2005

82 Infezioni nei pazienti affetti da neoplasie

Robert Finberg

Le infezioni sono una causa frequente di morte e ancor più di morbilità nei pazienti affetti da una grande varietà di neoplasie. Studi autoptici hanno dimostrato che la maggior parte dei decessi che si verificano nelle leucemie acute e più della metà delle morti associate ai linfomi sono causate direttamente dalle infezioni. Anche i pazienti affetti da tumori solidi, in seguito all'utilizzo di regimi chemioterapici più aggressivi, sono diventati più suscettibili al rischio di morire per infezione. Fortunatamente, l'impegno crescente nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze infettive provocate dal cancro ha portato una diminuzione delle percentuali di mortalità associate alle infezioni e molto probabilmente si progredirà in questa direzione. Ciò deriva da tre momenti fondamentali:

1. Il concetto di terapia antibiotica "empirica precoce" ha ridotto le percentuali di mortalità nei pazienti con leucemia e batteriemia dall'84% nel 1965 al 44% nel 1972. Con la maggior disponibilità (e l'utilizzo precoce) di antibiotici ad ampio spettro questo dato è calato al 20-36%.
2. La terapia antimicotica "empirica" ha portato a una diminuzione dell'incidenza di infezioni micotiche disseminate: nei trial clinici, le percentuali di mortalità variano ora dal 7% al 21%. Un agente antifungino viene somministrato, nell'ipotesi di una probabile infezione micotica, a pazienti neutropenici che, dopo 4-7 giorni di terapia antibiotica, sono febbrili ma non presentano colture positive.
3. L'utilizzo di antibiotici in pazienti neutropenici senza febbre come profilassi ad ampio spettro contro le infezioni potrebbe far decrescere ulteriormente sia la mortalità sia la morbilità..

Una predisposizione materiale alle infezioni può essere causata dalla produzione da parte delle neoplasie di interruzioni della barriera cutanea (Tab. 82-1); un carcinoma cutaneo a cellule squamose, per esempio, può invadere l'epidermide, permettendo ai batteri di guadagnarsi un ingresso nel tessuto sottocutaneo con il conseguente sviluppo di cellulite. Anche la chiusura artificiale di orifizi normalmente pervi può predisporre alle infezioni; l'ostruzione neoplastica di un uretere può causare un'infezione delle vie urinarie, mentre l'occlusione di un dotto biliare può essere alla base di una colangite. Una parte delle normali difese dell'ospite dipende dal continuo svuotarsi dei visceri; se ciò non avviene, i pochi batteri presenti a causa di batteriemia o del transito locale si possono moltiplicare e produrre un'infezione.

Un problema simile affligge i pazienti i cui linfonodi siano stati escissi in seguito a chirurgia radicale, in particolare quelli che hanno subito una dissezione completa dei linfonodi. Una condizione clinica comune che segue la mastectomia è lo sviluppo di cellulite (causata di solito da streptococchi e stafilococchi) favorita da linfedema e/o da un drenaggio linfatico inadeguato. Nella maggior parte dei casi il problema può essere risolto attraverso misure locali volte a prevenire l'accumulo di liquidi e la formazione di fissurazioni cutanee, ma nei casi refrattari è necessario iniziare una profilassi antibiotica.

Un problema vitale, comune a molti pazienti neoplastici, è la perdita della funzione di eliminazione dei microrganismi da parte del sistema reticoloendoteliale che segue alla splenectomia, intervento che può essere eseguito nell'ambito del trattamento della leucemia a cellule capellute, della leucemia linfatica cronica e della leucemia mieloide cronica, nonché della malattia di Hodgkin. La mancanza della milza predispone questi pazienti allo sviluppo di infezioni fatali, anche dopo che la malattia di base è stata trattata con successo. L'asportazione della milza in seguito a trauma predispone in maniera simile l'ospite sano alle infezioni minacciose per la vita che complicano la splenectomia. Al paziente splenectomizzato dovrebbero essere esposti i rischi d'infezione da parte di alcuni microrganismi come il protozoo Babesia (Cap. 204) e *Capnocytophaga canimorsus* (in passato denominato fermentatore disgonico 2 o DF-2), un batterio presente nella bocca degli animali (Capp. 140 ed **e14**). Poiché i batteri incapsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*) sono i microrganismi maggiormente associati a sepsi post-splenectomia, i pazienti splenectomizzati dovrebbero essere vaccinati (e rivaccinati) (Tab. 82-2 e Capp. 116) contro i polisaccaridi capsulari di questi patogeni. Da parte di molti autori viene consigliato di fornire ai pazienti splenectomizzati piccole dosi di antibiotici attivi contro *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* per evitare l'insorgenza di sepsi fatali, a rapido sviluppo, nel caso in cui essi non potessero consultare immediatamente un medico dopo l'insorgenza di febbre o di altri sintomi di infezione batterica. A questo scopo è ragionevole scegliere qualche compressa di amoxicillina/acido clavulanico.

Il grado di sospetto relativo a infezioni da parte di determinati microrganismi dipende dal tipo di tumore che è stato diagnosticato (Tab. 82-3). La diagnosi di mieloma multiplo o LLC dovrebbe mettere in allarme i medici sulla possibilità di ipogammaglobulinemia. Anche se la terapia sostitutiva con immunoglobuline può essere efficace, in molti casi gli antibiotici somministrati preventivamente sono un metodo più economico e conveniente per prevenire le infezioni batteriche nei pazienti affetti da LLC con ipogammaglobulinemia. I pazienti affetti da leucemia linfatica acuta o da linfomi non Hodgkin e tutti i pazienti neoplastici trattati con alte dosi di steroidi (oppure con regimi chemioterapici contenenti steroidi) dovrebbero ricevere, per tutto il periodo della chemioteraopia, un trattamento antibiotico preventivo contro *Pneumocystis* (Tab. 82-3). Oltre a un'aumentata suscettibilità ad alcune infezioni, i pazienti affetti da neoplasie sono caratterizzati da modalità di presentazione dei sintomi di infezione del tutto particolari.

SINDROMI SPECIFICHE PER APPARATI

SINDROMI CUTANEO-SPECIFICHE

Lesioni cutanee sono comuni in pazienti affetti da patologia tumorale e la loro comparsa potrebbe permettere la diagnosi di infezioni batteriche o mi-

TABELLA 82-1 NORMALI BARRIERE DIFENSIVE FISIOLOGICHE DELL'ORGANISMO LA CUI INTERRUZIONE PUÒ PREDISPORRE A INFEZIONI NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE

Tipo di difesa	Lesione specifica	Cellule coinvolte	Microrganismi	Neoplasie associate	Patologia
Barriere fisiche	Fissurazioni cutanee	Cellule epiteliali cutanee	Stafilococchi, streptococchi	Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo	Cellulite, infezioni cutanee estese
Svuotamento di raccolte liquide	Occlusione degli orifizi: ureteri, dotto biliare, colon	Cellule epiteliali luminali	Bacilli Gram-negativi	Neoplasie renali, ovariche, biliari, metastasi di molti carcinomi	Batteriemia rapidamente fatale, infezioni delle vie urinarie
Circolo linfatico	Dissezione linfonodale	Linfonodi	Stafilococchi, streptococchi	Chirurgia del carcinoma mammario	Cellulite
Eliminazione splenica dei microrganismi	Splenectomia	Cellule reticoloendoteliali spleniche	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Linfoma di Hodgkin, leucemia	Sepsi rapidamente fatale
Fagocitosi	Granulocitopenia	Granulociti (neutrofili)	Stafilococchi, streptococchi, microrganismi enterici, funghi	Leucemia a cellule capellute, leucemia mieloide acuta e leucemia linfatica acuta	Batteriemia
Immunità umorale	Carenza di anticorpi	Linfociti B	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Leucemia linfatica cronica, mieloma multiplo	Infezioni da microrganismi capsulati, sinusite, polmonite
Immunità cellulare	Carenza di linfociti T	Linfociti T e macrofagi	*Mycobacterium tuberculosis, Listeria*, herpesvirus, miceti, altri parassiti intracellulari	Linfoma di Hodgkin, leucemia, linfoma a cellule T	Infezioni da batteri, parassiti e funghi intracellulari

TABELLA 82-2 VACCINAZIONI NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA

	Utilizzo in specifici pazienti		
Vaccino	**Chemioterapia intensiva**	**Linfoma di Hodgkin**	**Trapianto di cellule staminali emopoietiche**
Difterite-tetano[a]	Serie primaria e richiami, se necessario	Nessuna indicazione specifica	12, 14 e 24 mesi dopo il trapianto
Poliomielite[b]	Completare la serie primaria e i richiami	Nessuna indicazione specifica	12, 14 e 24 mesi dopo il trapianto
Haemophilus influenzae di tipo b coniugato	Serie primaria e richiami nei bambini	Immunizzazione prima della terapia e richiamo dopo 3 mesi	12 e 24 mesi dopo il trapianto
Epatite A	Non raccomandato di routine	Non raccomandato di routine	Non raccomandato di routine
Epatite B	Ciclo completo	Nessuna indicazione specifica	12, 14 e 24 mesi dopo il trapianto
Polisaccaride pneumococcico 23-valente[c]	Ogni 5 anni	Immunizzazione prima della terapia e richiamo dopo 3 mesi	12, 14 e 24 mesi dopo il trapianto
Coniugato meningococcico tetravalente[d]	Deve essere somministrato ai pazienti splenectomizzati e a quelli che vivono in aree endemiche, compresi gli sudenti delle scuole superiori che alloggiano in convitto	Deve essere somministrato a i pazienti splenectomizzati e a quelli che vivono in aree endemiche, compresi gli sudenti delle scuole superiori che alloggiano in convitto	Deve essere somministrato a i pazienti splenectomizzati e a quelli che vivono in aree endemiche, compresi gli sudenti delle scuole superiori che alloggiano in convitto
Influenza	Immunizzazione stagionale	Immunizzazione stagionale	Immunizzazione stagionale
Morbillo/parotite/varicella	Controindicato	Controindicato durante la chemioterapia	Dopo 24 mesi in pazienti senza malattia del trapianto contro l'ospite
Virus varicella-zoster	Controindicato	Controindicato	Controindicato

[a] La combinazione Td (tetano-difterite) è attualmente raccomandata per gli adulti. In passato i vaccini per la pertosse non erano raccomandati per i bambini al di sopra dei 6 anni. Tuttavia, dati recenti indicano che il prodotto Tdap (tetano-difterite-pertosse acellulare) è sicuro ed efficace anche negli adulti.
[b] Il vaccino con virus vivo è controindicato; si dovrebbero usare vaccini con virus inattivato.
[c] Il vaccino coniugato ottenuto da sette sierotipi di pneumococchi viene attualmente raccomandato solo per i bambini. È prevedibile fin d'ora che i vaccini futuri includeranno più sierotipi e saranno raccomandati anche per gli adulti.
[d] Indicato attualmente per persone di età compresa tra 11 e 55 anni.

cotiche. Se la cellulite provocata da microrganismi cutanei come *Streptococcus* o *Staphylococcus* è frequente, nei pazienti neutropenici, cioè quelli con leucociti polimorfonucleati (PMN) funzionali <500/µl, e nei pazienti con alterazioni del drenaggio sanguigno e linfatico possono svilupparsi infezioni da microrganismi non comuni. Macule o papule all'apparenza innocue potrebbero rappresentare il primo segnale di sepsi da batteri o da funghi nei pazienti immunocompromessi (Fig. 82-1). Nell'ospite neutropenico una macula progredisce rapidamente verso l'ectima gangrenoso, una lesione non dolorosa, circolare e necrotica, formata da un'escara nera o grigio-nera centrale, con eritema circostante. L'ectima gangrenoso, localizzata solitamente nelle zone non sottoposte a pressione (distinguendosi, così, dalla necrosi causata da insufficienza vascolare), è spesso associato a sepsi da *Pseudomonas aeruginosa* (Cap. 145), anche se può essere causato da altri batteri.

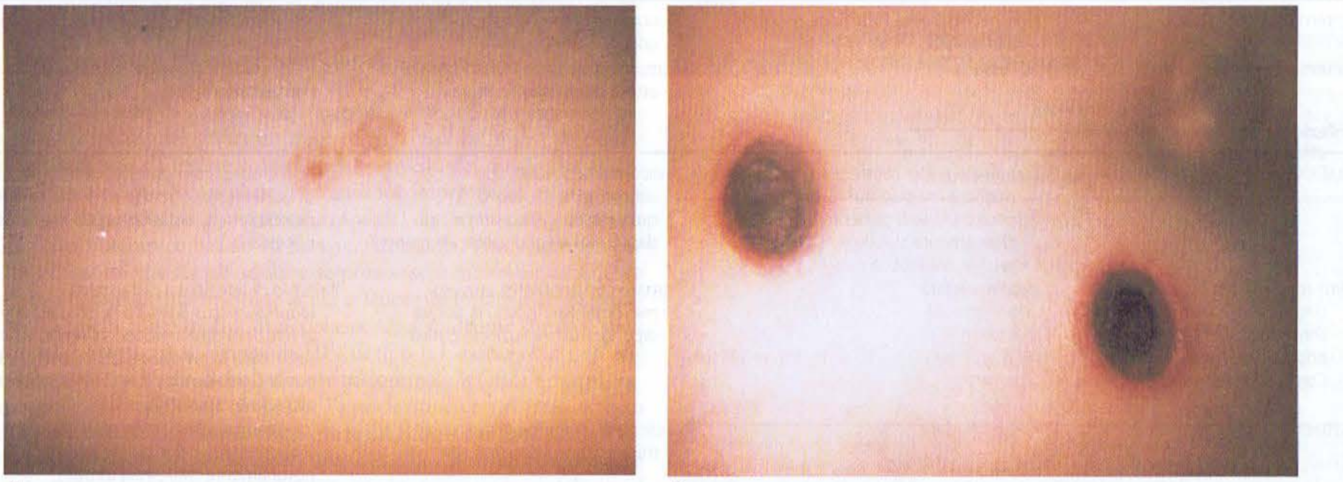
TABELLA 82-3 INFEZIONI ASSOCIATE A TIPI SPECIFICI DI NEOPLASIE

Neoplasia	Anomalia immunitaria di base	Microrganismi responsabili di infezioni
Mieloma multiplo	Ipogammaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
Leucemia linfatica cronica	Ipogammaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
Leucemia linfatica acuta e leucemia mieloide acuta	Granulocitopenia, lesioni cutanee e delle mucose	Batteri Gram-positivi e Gram-negativi extracellulari, miceti
Linfoma di Hodgkin	Anomalia funzionale delle cellule T	Patogeni intracellulari (*Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium*)
Linfomi non Hodgkin e leucemia linfatica acuta	Terapia steroidea, alterata funzione delle cellule B e T	*Pneumocystis*
Carcinomi del colon e del retto	Anomalie locali[a]	*Streptococcus bovis* (batteriemia)
Leucemia a cellule capellute	Alterata funzione delle cellule T	Patogeni intracellulari (*Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, Mycobacterium avium*)

[a] La ragione di questa associazione non è stata ancora ben definita.

Anche la candidemia (Cap. 196) è associata a diverse lesioni cutanee e si presenta in genere in forma di esantema maculopapulare; la biopsia cutanea può rappresentare il metodo migliore per giungere alla diagnosi definitiva.

Gli streptococchi di gruppo A e *Staphylococcus aureus*, microrganismi virulenti che di solito colonizzano la pelle (Cap. 119), causano la *cellulite*, un'infezione acuta disseminata della cute. Questo processo infettivo tende a essere circoscritto nell'individuo normale, ma può diffondersi rapidamente nei



A B

FIGURA 82-1 ***A.* Papule legate a batteriemia da *Escherichia coli*** in un paziente neutropenico con leucemia linfatica acuta. ***B.*** Le stesse lesioni il giorno successivo.

TABELLA 82-4 MICRORGANISMI VEROSIMILMENTE RESPONSABILI DI INFEZIONI NEI PAZIENTI GRANULOCITOPENICI

Cocchi Gram-positivi	*Enterobacter* spp.
Staphylococcus epidermidis	*Serratia* spp.
Staphylococcus aureus	*Acinetobacter* spp.[a]
Streptococcus viridans	*Citrobacter* spp.
Enterococcus faecalis	Bacilli Gram-positivi
Streptococcus pneumoniae	Difteroidi
Bacilli Gram-negativi	Bacillo JK[a]
Escherichia coli	Miceti
Klebsiella spp.	*Candida* spp.
Pseudomonas aeruginosa	*Aspergillus* spp.
Pseudomonas non *aeruginosa* spp.[a]	

[a] Spesso associati all'uso di cateteri per via venosa.

pazienti neutropenici. Una lesione cutanea molto piccola potrebbe portare alla formazione di cellulite, caratterizzata da dolore ed eritema: nei pazienti affetti spesso mancano segni di infezione (per es., raccolte di pus). Un'infezione che causerebbe la formazione di un foruncolo in un individuo normale può richiedere persino l'amputazione in un paziente con leucemia. Una risposta eccessiva a un processo infettivo modesto in un individuo normale può essere il primo segno di una leucemia; fortunatamente, è più probabile che i pazienti granulocitopenici vadano incontro a infezioni prodotte da particolari tipi di microrganismi (Tab. 82-4), facilitando così la scelta dell'antibiotico appropriato più di quanto sarebbe possibile altrimenti (vedi oltre "Terapia antivirale"). È essenziale riconoscere la cellulite precocemente e trattarla aggressivamente. I pazienti neutropenici e quelli sottoposti a terapia antibiotica per altre ragioni possono sviluppare una cellulite sostenuta da patogeni meno comuni (per es., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* o miceti). Risulta essenziale il trattamento precoce anche di lesioni all'apparenza innocue al fine di prevenire la necrosi e la perdita di tessuto. Un sbrigliamento chirurgico può rendersi talvolta necessario in fase precoce, allo scopo di impedire la disseminazione, ma può spesso essere eseguito dopo la chemioterapia, quando aumentano i livelli di leucociti polimorfonucleati.

La *sindrome di Sweet*, o *dermatosi neutrofila febbrile*, è stata originariamente descritta in donne con leucocitosi. La malattia è caratterizzata dalla presenza di globuli bianchi a livello del derma inferiore, associata allo sviluppo di edema dei corpi papillari. Paradossalmente la malattia è ora solitamente osservata nei pazienti con neutropenia neoplastica, spesso associata a leucemia acuta, ma a volte anche ad altri tumori. La sindrome di Sweet si presenta con papule o noduli rossi o di colore rosso-bluastro, che tendono a confluire e a formare placche nettamente delimitate: l'edema potrebbe far pensare alla presenza di vescicole, ma alla palpazione le lesioni appaiono solide e probabilmente la malattia non è caratterizzata dalla comparsa di vescicole. Spesso le lesioni si trovano a livello di viso, tronco e arti; sulle gambe possono essere confuse con quelle dell'eritema nodoso. L'insorgenza delle lesioni è accompagnata spesso da febbre alta e aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES). Il quadro clinico risponde prontamente alla somministrazione di glucocorticoidi; questi vengono utilizzati inizialmente ad alte dosi (60 mg/die di prednisone) e quindi a un dosaggio progressivamente minore fino alla sospensione nell'arco di 2-3 settimane.

Dati recenti indicano che l'*eritema multiforme* con coinvolgimento delle mucose è spesso associato a infezione da virus herpes simplex (HSV) ed è distinguibile dalla sindrome di Stevens-Johnson, frequentemente associata all'uso di farmaci, che tende ad avere una diffusione maggiore. Entrambe queste sindromi sono comuni nei pazienti con neoplasie, dato che essi sono sia immunodepressi (e quindi suscettibili a infezioni da herpesvirus) sia intensamente trattati con farmaci (e quindi predisposti allo sviluppo della sindrome di Stevens-Johnson).

Le *citochine*, utilizzate sia come adiuvanti sia nella terapia iniziale dei tumori, possono causare di per sé eruzioni caratteristiche, complicando così ulteriormente la diagnosi differenziale. Questo fenomeno è un problema particolare che interessa i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo (Cap. 126) che, oltre a mostrare i consueti esantemi causati da citochine, chemioterapici e antibiotici, sono affetti dalla malattia del trapianto contro l'ospite.

INFEZIONI CORRELATE ALLA PRESENZA DI CATETERI

I cateteri venosi, in ragione del loro utilizzo frequente nella chemioterapia e della loro suscettibilità alle infezioni (Cap. 125), pongono un problema fondamentale nella gestione dei pazienti oncologici. Alcune infezioni provocate dai cateteri possono essere trattate con antibiotici, mentre in altri casi i cateteri devono essere rimossi (Tab. 82-5). Se nel paziente è stato posizionato un catetere "tunnelizzato" (comprendente un sito di ingresso, un tunnel sottocutaneo e un sito d'uscita), la comparsa di una stria rossa in corrispondenza del percorso sottocutaneo (tunnel) è sufficiente a imporre la pronta rimozione del catetere. La mancata asportazione del catetere in queste circostanze causa estese celluliti e necrosi tissutale.

Le infezioni del sito di uscita sono più comuni di quelle del tunnel e sono spesso caratterizzate da eritema attorno al punto in cui il catetere penetra nella cute. Nel caso di infezioni sostenute da stafilococchi coagulasi-negativi (Cap. 129), molti autori raccomandano il ricorso a una terapia a base di vancomicina. Il trattamento delle infezioni causate da stafilococchi coagulasi-positivi spesso dà risultati deludenti e quindi, se possibile, è consigliabile rimuovere il catetere; bisogna comportarsi in modo simile, secondo il parere di molti, anche in presenza di infezioni sostenute da *Pseudomonas aeruginosa* e da specie di *Candida*, difficili da trattare e che, quando divengono setticemiche, sono spesso fatali. Le infezioni da catetere causate da *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas* spp., *Agrobacterium* spp. e *Acinetobacter baumannii*, così come da *Pseudomonas* non *aeruginosa*, sono generalmente molto difficili da eradicare con la sola terapia antibiotica. Allo stesso modo, l'isolamento di *Bacillus*, *Corynebacterium* e *Mycobacterium* spp. deve indurre alla rapida rimozione del catetere.

SINDROMI SPECIFICHE DELL'APPARATO DIGERENTE

Malattie dell'apparato digerente prossimale • ***INFEZIONI DELLA BOCCA*** Il cavo orale contiene molti batteri aerobi e anaerobi (Cap. 157), che spesso si

TABELLA 82-5 APPROCCIO ALLE INFEZIONI DA CATETERE VENOSO IN PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI

Presentazione clinica	Rimozione del catetere	Antibiotici	Commenti
Segni di infezione, emocolture negative			
Eritema del sito di uscita	Non necessaria se l'infezione risponde alla terapia	Si inizia di solito una terapia contro i cocchi Gram-positivi	Gli stafilococchi coagulasi-negativi sono gli agenti più comuni
Eritema del tunnel	Necessaria	Trattamento contro i Gram-positivi in attesa degli esami colturali	La mancata rimozione del catetere può causare complicazioni
Infezioni con emocolture positive			
Stafilococchi coagulasi-negativi	La rimozione del catetere è l'opzione migliore ma può non essere necessaria se il paziente è clinicamente stabile e risponde alla terapia antibiotica	Si incomincia di solito con vancomicina (Linezolid, quinupristin/dalfopristin e daptomicina sono valide alternative)	Se non ci sono controindicazioni, la rimozione del catetere è l'opzione migliore. In questo caso la terapia antibiotica può non essere necessaria
Altri cocchi Gram-positivi (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*); bacilli Gram-positivi (*Bacillus*, *Corynebacterium* spp.)	Raccomandata	Trattare con antibiotici attivi sui microrganismi isolati; la durata dipende dall'evoluzione clinica	Il rischio di infezioni a distanza da *Staphylococcus aureus* e la difficoltà a trattare le infezioni da enterococchi rendono necessaria la rimozione del catetere. Inoltre, i bacilli Gram-postivi spesso non rispondono alla sola terapia antibiotica
Batteri Gram-negativi	Raccomandata	Impiegare un antibiotico al quale i microrganismi risultino sensibili	Microrganismi come *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas* e *Burkholderia* sono notoriamente difficili da trattare.
Funghi	Raccomandata	—	Le infezioni fungine del catetere venoso sono molto difficili da trattare

comportano da commensali dell'ospite. Gli effetti antimetabolici dei chemioterapici inducono una riduzione delle difese dell'organismo, causando ulcerazioni della mucosa orale e la potenziale invasione da parte della flora residente. Ulcerazioni orali affliggono molti pazienti durante i cicli di chemioterapia e sono state messe in relazione con la batteriemia da streptococchi viridanti. L'utilizzo del fattore di crescita dei cheratinociti (palifermin) alla dose di 60 μg/kg/die per 3 giorni prima della chemioterapia e della radioterapia *total-body* è di provata efficacia nella prevenzione delle ulcere mucose dopo il trapianto di cellule staminali. Il fluconazolo è efficace nel trattamento di infezioni sia locali (mughetto) sia sistemiche (esofagite) da *Candida albicans*. Nuovi azoli (come il voriconazolo) presentano la stessa efficacia.

Il *noma* (o *cancrum oris*) è una malattia invasiva dei tessuti molli e duri del cavo orale e dei siti adiacenti, frequentemente osservata nei bambini malnutriti, che può dar luogo a necrosi e gangrena. Esiste una forma tipica, che si manifesta nell'ospite immunocompromesso, che si ritiene dovuta all'invasione tissutale da parte di *Bacteroides, Fusobacterium* e altri microrganismi residenti normalmente del cavo orale; questa forma è associata allo scadimento delle condizioni generali, a una scarsa igiene orale e all'immunosoppressione.

I virus, particolarmente l'herpes simplex, sono una delle cause principali di morbilità nei pazienti immunocompromessi, in cui provocano gravi mucositi. L'aciclovir, somministrato a scopo sia preventivo sia terapeutico, si è dimostrato efficace.

INFEZIONI ESOFAGEE Nella diagnosi differenziale dell'esofagite, che di solito si presenta con dolore retrosternale che segue la deglutizione, bisogna considerare l'infezione da herpes simplex e la candidosi, entrambe facilmente trattabili.

Malattie dell'apparato digerente distale La candidosi epatica (Cap. 196) è causata dall'invasione epatica (di solito a partenza da una fonte gastrointestinale) nel paziente neutropenico; è particolarmente comune negli individui trattati per leucemia acuta e solitamente si manifesta sotto il profilo sintomatologico al momento in cui la neutropenia si risolve. Il quadro clinico è caratterizzato da febbre che non risponde alla terapia antibiotica, da dolore e dolorabilità addominale o nausea e da livelli elevati di fosfatasi alcalina in un paziente con una patologia maligna ematologica che ha superato di recente una fase di neutropenia. La diagnosi di questa malattia (che si può presentare in modo torpido e durare per diversi mesi) è basata sul reperimento dei lieviti e delle pseudoife nelle lesioni granulomatose. L'ecografia e la tomografia computerizzata (TC) epatica possono individuare le lesioni a "occhio di bue" e in alcuni casi la risonanza magnetica (RM) può rilevare la presenza di piccole lesioni non visibili con altre tecniche di diagnostica per immagine. Sia il quadro istologico (la risposta granulomatosa) sia il momento d'insorgenza della malattia (risoluzione della fase di neutropenia e innalzamento del numero di polimorfonucleati) indicano che la risposta dell'ospite a *Candida* è un importante fattore di sviluppo della malattia. In molti casi, malgrado i microrganismi possano essere visibili istologicamente, le colture delle biopsie risultano negative. Il termine *candidosi epatosplenica* o *epatica* sarebbe in effetti da evitare perché spesso la malattia coinvolge i reni e altri tessuti; è più appropriata la definizione *candidosi disseminata cronica*. La diagnosi è spesso basata sui reperti di diagnostica per immagini (RM, TC), a causa del rischio di sanguinamento legato a una eventuale biopsia epatica. Per la terapia si utilizza l'amfotericina B, spesso per diversi mesi, fino alla scomparsa di tutte le manifestazioni di malattia, mentre il fluconazolo può essere utilizzato nei pazienti ambulatoriali. L'impiego di altri antimicotici e di terapie di associazione non è stato ancora sufficientemente valutato.

Tiflite La *tiflite*, definita a volte colite necrotizzante, colite neutropenica, enteropatia necrotizzante, sindrome ileociecale o ciechite, è una sindrome clinica caratterizzata da febbre e dolorabilità a livello del quadrante addominale inferiore destro in un paziente immunocompromesso ed è quindi generalmente osservata nei pazienti neutropenici che sono stati sottoposti a un ciclo chemioterapico basato su farmaci citotossici. Può essere più comune tra i bambini che tra gli adulti e sembra essere molto più frequente tra i pazienti con leucemia mieloide acuta o leucemia linfatica acuta, piuttosto che tra quelli con altri tipi di neoplasia. Una sindrome simile è stata riportata nei pazienti con infezione da HIV di tipo 1. L'esame obiettivo evidenzia dolorabilità a livello del quadrante addominale inferiore destro, associata o no a dolorabilità di rimbalzo; l'associazione con diarrea, spesso sanguinolenta, è comune e frequentemente la diagnosi è confermata dal rinvenimento di un'ansa ciecale ispessita alla TC, alla RM o all'ecografia. Le radiografie dell'addome possono mostrare una massa in sede ciecale, ma i mezzi migliori per giungere alla diagnosi sono la TC con mezzo di contrasto e la RM. Molti casi sono trattati esclusivamente con la terapia medica, anche se talvolta è necessario procedere a un intervento chirurgico per prevenire la perforazione ischemica. La malattia viene associata in qualche caso a emocolture positive (che di solito consentono di isolare bacilli aerobi Gram-negativi) e per una ampio spettro di batteri è raccomandata la terapia (in particolar modo per i bacilli Gram-negativi probabilmente presenti nella flora intestinale). In caso di perforazione è indicata la chirurgia.

Diarrea causata da *Clostridium difficile* I pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia sono predisposti a sviluppare diarrea provocata da *Clostridium difficile* (Cap. 123); possono quindi risultare positivi alla presenza della tossina prima di essere sottoposti a una terapia antibiotica. Tali pazienti sono ovviamente soggetti a sviluppare diarrea da *Clostridium difficile* anche in conseguenza della pressione esercitata dagli antibiotici. *Clostridium difficile* deve sempre essere considerato come possibile causa di diarrea nei pazienti affetti da neoplasie che sono stati sottoposti a terapia antibiotica.

SINDROMI SPECIFICHE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Meningite La presenza di meningite in un paziente affetto da linfoma o leucemia linfatica cronica, sottoposto a un regime chemioterapico (in particolare con steroidi) per la presenza di tumori solidi, oppure nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, indica la possibilità di un'infezione criptococcica o da *Listeria*. I pazienti splenectomizzati, come descritto in precedenza, sono suscettibili allo sviluppo di rapide sepsi fatali sostenute da batteri capsulati (tra cui *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*). In modo simile, pazienti con deficit anticorpali (come quelli affetti da leucemia linfatica cronica, quelli sottoposti a intensa chemioterapia o a trapianto di midollo osseo) sviluppano facilmente infezioni sostenute da questi batteri. Altri pazienti oncologici, tuttavia, a causa di deficit dell'immunità cellulare, sono probabilmente ad alto rischio per lo sviluppo di una meningite sostenuta da altri patogeni (Tab. 82-3).

Encefalite Lo spettro delle malattie che danno luogo a encefaliti virali è più vasto nei pazienti immunocompromessi. Una predisposizione alle infezioni da parte di microrganismi intracellulari simili a quelli riscontrati nei pazienti affetti da AIDS (Cap. 182) è nota nei pazienti oncologici sottoposti 1) a chemioterapia citotossica ad alte dosi, (2) a chemioterapia che colpisce la funzione delle cellule T (fludarabina) o 3) a terapia con anticorpi che eliminano selettivamente le cellule T (per es., anti-CD3) o l'attività delle citochine. L'infezione da virus varicella-zoster (VZV) è stata associata a encefalite, che potrebbe essere provocata da una vasculite da VZV. Infezioni virali croniche possono essere associate a demenza e sintomi encefalitici e la diagnosi di leucoencefalopatia progressiva multifocale dovrebbe essere presa in considerazione qualora un paziente sottoposto a chemioterapia sviluppi una forma di demenza (Tab. 82-6). Altre anomalie del sistema nervoso centrale che entrano nella diagnosi differenziale delle infezioni comprendono l'idrocefalo normoteso e la vasculite causata da irradiazione del sistema nervoso centrale. La RM aiuta a differenziare queste condizioni.

Masse cerebrali Le lesioni provocate da masse cerebrali si manifestano più spesso con cefalea associata o no a febbre o ad anomalie neurologiche. Le infezioni connesse a tali lesioni possono essere causate da batteri (in particolare *Nocardia*), funghi (in particolare *Cryptococcus o Aspergillus*) o parassiti (*Toxoplasma*). Anche la malattia linfoproliferativa associata al virus

TABELLA 82-6 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE

	Predisposizione sottostante	
Reperti TC o RM	**Neutropenia prolungata**	**Deficit dell'immunità cellulare**[a]
Lesioni occupanti spazio	Ascesso cerebrale da *Aspergillus* Ascesso cerebrale da *Nocardia* Ascesso cerebrale da *Cryptococcus*	Toxoplasmosi EBV-LPD
Encefalite diffusa	LMP (virus J-C)	Infezioni da VZV, CMV, HSV, HHV-6, virus J-C (LMP), *Listeria*

[a] Terapia con glucocorticoidi ad alte dosi, chemioterapia citotossica.

Abbreviazioni: CMV, citomegalovirus; EBV-LPD, malattia linfoproliferativa da virus di Epstein-Barr; HHV-6, herpes virus umano di tipo 6; HSV, virus herpes simplex; LMP, leucoencefalopatia multifocale progressiva; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; VZV, virus varicella-zoster.

TABELLA 82-7 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEGLI INFILTRATI POLMONARI NEI PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI

	Cause di polmonite	
Infiltrato	**Infettive**	**Non infettive**
Localizzato	Batteri, *Legionella*, micobatteri	Emorragia locale o embolia, tumore
Nodulare	Miceti (*Aspergillus, Mucor*), *Nocardia*	Recidiva di tumore
Diffuso	Virus (in particolare, citomegalovirus), *Chlamydophila, Pneumocystis, Toxoplasma gondii*, micobatteri	Insufficienza cardiaca congestizia, polmonite attinica, danno polmonare da farmaci, emorragia alveolare diffusa (descritta dopo trapianto di midollo osseo)

di Epstein-Barr (EBV) può produrre masse cerebrali singole o multiple. Per la diagnosi definitiva può essere necessaria la biopsia.

INFEZIONI POLMONARI

La polmonite (Cap. 251) che insorge nei pazienti immunocompromessi può essere difficile da diagnosticare perché le metodiche tradizionali di diagnosi dipendono dalla presenza dei neutrofili. Una polmonite batterica in un paziente granulocitopenico può esordire senza espettorato purulento, o addirittura senza nessuna espettorazione, e può non produrre alcun segno obiettivo indicativo della presenza di un consolidamento polmonare (rantoli od ottusità).

Nei pazienti granulocitopenici affetti da febbre persistente o ricorrente la radiografia del torace è di aiuto nel localizzare un'infezione, oltre che nel determinare quali esami dovrebbero essere svolti e quali opzioni terapeutiche dovrebbero essere prese in considerazione (Tab. 82-7). Le difficoltà che si incontrano nel trattamento di un paziente con un infiltrato polmonare sono legate in parte alla difficoltà di eseguire opportune procedure diagnostiche. Quando la conta piastrinica viene aumentata, mediante trasfusioni, fino a un livello adeguato, spesso è diagnostico l'esame microscopico e microbiologico del liquido ottenuto dal broncolavaggio alveolare. Su tale campione occorre eseguire indagini per *Mycoplasma, Chlamydophila, Legionella, Nocardia*, per i miceti e i più comuni patogeni batterici. Bisogna inoltre tenere in considerazione la possibilità di una polmonite da *Pneumocistys*, specialmente nei pazienti affetti da linfoma o da leucemia linfatica acuta non sottoposti a profilassi con trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX). La caratteristica dell'infiltrato può essere di aiuto nel decidere le ulteriori manovre diagnostiche e terapeutiche; lesioni nodulari indirizzano verso la diagnosi di polmonite fungina causata, per esempio, da *Aspergillus* o *Mucor*. Queste lesioni possono essere meglio diagnosticate mediante procedure bioptiche mirate.

Le specie di *Aspergillus* (Cap. 197) possono colonizzare la pelle e le vie respiratorie causando una malattia sistemica fatale. Sebbene tali microrganismi siano in grado di produrre il cosiddetto aspergilloma in una cavità preesistente o dar luogo all'aspergillosi allergica broncopolmonare, il problema principale posto da questo agente è la malattia invasiva, spesso causata da *Aspergillus fumigatus* o *Aspergillus flavus*. Questi microrganismi accedono ai vasi sanguigni dopo avere colonizzato il sistema respiratorio e possono provocare, fin dall'esordio dell'infezione, eventi trombotici o embolici. Il rischio di sviluppare infezioni da *Aspergillus* è direttamente correlato alla durata del periodo di neutropenia; se tale intervallo di tempo è prolungato, la presenza di colture di controllo positive a livello nasofaringeo può indicare che vi è il rischio di sviluppare la malattia in tempi successivi.

I pazienti con infezione da *Aspergillus* spesso si presentano con pleurodinia e febbre, a volte associate a tosse; l'emottisi può essere un grave segno. La radiografia del torace può dimostrare la presenza di infiltrati focali o noduli recenti, mentre la TC può mettere in evidenza un quadro caratterizzato da un infiltrato simile a una massa, circondato da un'area di debole attenuazione. La presenza del segno della semiluna alla radiografia o alla TC del torace, in cui la massa tende a evolvere verso la cavitazione centrale, è tipica dell'infezione invasiva ma può anche caratterizzare la lesione in via di risoluzione.

Oltre a causare una malattia polmonare, *Aspergillus* può invadere l'organismo dal naso e dal palato, penetrando in profondità nei seni paranasali; la comparsa di un'area discromica a livello delle vie nasali o sul palato duro dovrebbe spingere a un'accurata ricerca di *Aspergillus*. In tale situazione può essere necessario uno sbrigliamento chirurgico. Le infezioni del catetere causate da *Aspergillus* richiedono di solito sia la rimozione del catetere sia l'istituzione di un'adeguata terapia antifungina.

La presenza di infiltrati interstiziali diffusi fa pensare a una polmonite virale, parassitaria o da *Pneumocystis*. Se il paziente presenta un quadro simile alla radiografia del torace, è ragionevole iniziare una terapia empirica con TMP-SMX (contro *Pneumocystis*) e un chinolonico (contro *Chlamydophyla, Mycoplasma* e *Legionella*) e un derivato dell'eritromicina (per es., azitromicina), mentre si prende in considerazione l'attuazione di procedure diagnostiche invasive. In qualche occasione potrebbero essere utili anche esami non invasivi, come la colorazione dell'espettorato per evidenziare la presenza di *Pneumocystis* e il test sulle urine per la ricerca di *Legionella*. Nei pazienti sottoposti a trapianto che risultano sieropositivi al citomegalovirus, è opportuna la determinazione della carica di citomegalovirus nel siero. I test in grado di determinare la carica virale (che aiutano il medico a operare una stima quantitativa) hanno sostituito la semplice determinazione delle IgG sieriche, che documenta soltanto una pregressa esposizione al virus. Virus che nell'ospite immunocompetente causano esclusivamente infezioni delle vie aeree superiori, come il virus respiratorio sinciziale, i virus influenzali e parainfluenzali, possono dare origine a polmoniti fatali negli individui con sistema immunitario compromesso. In questi casi si dovrebbe prendere in considerazione un tentativo di diagnosi precoce attraverso l'aspirato nasofaringeo allo scopo di istituire prontamente una terapia mirata.

La bleomicina è il farmaco che più di frequente causa alterazioni polmonari; altri farmaci in causa sono gli alchilanti (come la ciclofosfamide, il clorambucil e il melfalan), le nitrosuree (carmustina [BCNU], lomustina [CCNU] e metil-CCNU), il busulfan, la procarbazina, il metotrexato e l'idrossiurea. Sia le polmoniti infettive sia quelle non infettive (da farmaci e radiazioni) provocano febbre e alterazioni radiografiche del torace: la diagnosi differenziale di un infiltrato polmonare in un paziente sottoposto a chemioterapia comprende un ampio numero di condizioni (Tab. 82-7). La biopsia può essere molto importante per la diagnosi definitiva, dato che il trattamento della polmonite attinica (che può rispondere prontamente agli steroidi) o da farmaci è differente da quella della forma infettiva. Sfortunatamente, in circa il 30% dei casi non si arriva a una diagnosi sicura, anche dopo l'esecuzione di una broncoscopia.

La biopsia chirurgica polmonare è la procedura diagnostica più attendibile, ma in molte situazioni può essere sostituita dalla biopsia toracoscopica. Quando non si riesce a ottenere un campione bioptico, può essere tentata una terapia empirica con un chinolonico o l'eritromicina (o un derivato dell'eritromicina come l'azitromicina), oppure con TMP-SMX (nel caso di infiltrati diffusi), amfotericina B o altri antimicotici (nel caso di infiltrati nodulari). In questi casi i rischi dovrebbero essere soppesati attentamente: se vengono somministrati farmaci inappropriati, la terapia può risultare tossica e inefficace e ciò potrebbe comportare più rischi di quelli associati all'esecuzione di una biopsia.

INFEZIONI CARDIOVASCOLARI

I pazienti affetti da linfoma di Hodgkin sono particolarmente predisposti a sviluppare un'infezione persistente da *Salmonella*, che in alcuni casi, spesso nei pazienti anziani, può interessare il distretto vascolare. L'utilizzo di cateteri per via venosa introdotti nell'atrio destro è associato a un'alta incidenza di endocardite batterica, legata presumibilmente a lesioni valvolari seguite da batteremia. È stata descritta un'endocardite trombotica non batterica associata a diverse neoplasie maligne (frequentemente tumori solidi) e al trapianto di midollo; il riscontro di un nuovo soffio cardiaco in relazione con eventi embolici suggerisce la diagnosi di questa malattia a eziologia sconosciuta, in cui le emocolture sono negative.

SINDROMI ENDOCRINE

Sono state descritte infezioni di organi endocrini nei pazienti immunocompromessi. Le infezioni tiroidee da *Candida* possono essere di diagnosi difficile durante il periodo neutropenico. Questa può essere definita con una scintigrafia con globuli bianchi marcati con indio o con una scintigrafia con gallio dopo la risalita della conta dei neutrofili. L'infezione da citomegalovirus causa un'infiammazione del surrene, con o senza insufficienza ghiandolare. Il manifestarsi di un'insufficienza endocrina improvvisa in un paziente immunocompromesso può essere segno di infezione in un organo bersaglio.

INFEZIONI MUSCOLOSCHELETRICHE

Infezioni conseguenti a una compromissione vascolare che conduce alla gangrena possono intervenire allorché il tumore riduce l'apporto ematico ai muscoli, alle ossa o alle articolazioni. Il procedimento per diagnosticare e trattare simili infezioni è simile a quello che si segue nell'ospite normale, tenendo però presenti le seguenti limitazioni:

1) a *livello diagnostico* l'assenza di segni clinici causata dalla mancanza di granulociti nel paziente neutropenico deve indurre il clinico a una maggiore aggressività nel prelievo di tessuto a scopo diagnostico, piuttosto che basarsi su segni obiettivi;

2) a *livello terapeutico* potrebbe essere necessario procedere all'asportazione chirurgica del tessuto infetto, ma solitamente è difficile intervenire chirurgicamente su un paziente che è stato appena sottoposto a chemioterapia, a causa sia della carenza di piastrine (che aumenta il rischio emorragico) sia del deficit di globuli bianchi (che aumenta il rischio di infezioni secondarie). Un'emocoltura positiva per *Clostridium perfringens* – un microrganismo comunemente associato a gangrena gassosa – può avere significati diversi (Cap. 135). Infezioni causate dal passaggio in circolo di microrganismi intestinali come *Streptococcus bovis* e *Clostridium perfringens* possono avere origine spontaneamente da lesioni dell'apparato digerente distale (tumori o polipi), le quali, in alternativa, possono fungere da porta di ingresso per una malattia invasiva. Occorre considerare attentamente il quadro clinico allo scopo di definire, in ciascun caso, la terapia adeguata.

INFEZIONI RENALI E URETERALI

Infezioni delle vie urinarie sono comuni nei pazienti con compromissione della canalizzazione degli ureteri (Tab. 82-1). Nel paziente immunocompromesso, *Candida*, che ha una predilezione per il rene, può invadere quest'organo sia per via ematogena sia per via ascendente (attraverso gli ureteri e la vescica). La presenza di "agglomerati fungini" o di una candiduria persistente indica una malattia invasiva. La miceturia persistente (sia da *Aspergillus* sia da *Candida*) dovrebbe indurre a ricercare con attenzione la presenza di un sito di infezione renale.

Alcuni virus si osservano soltanto nei pazienti immunocompromessi: il virus BK (poliomavirus hominis 1) è stato isolato dalle urine di pazienti sottoposti a trapianto di midollo e, come gli adenovirus, si può associare alla cistite emorragica, che di solito regredisce con il ridursi dell'immunosoppressione. Vi sono segnalazioni aneddotiche relative al trattamento di infezioni da virus BK e adenovirus con cidofovir.

ALTERAZIONI CHE PREDISPONGONO ALLE INFEZIONI (Tab. 82-1)

SISTEMA LINFATICO

Esula dagli scopi di questo capitolo spiegare in dettaglio come tutte le alterazioni immunitarie causate dai tumori e dalla chemioterapia comportino un rischio di infezione. Le alterazioni del sistema immunitario sono discusse in altre parti di questo volume. Come notato in precedenza, i pazienti con carenza di anticorpi sono predisposti allo sviluppo di infezioni da batteri capsulati (tra cui *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*). Le infezioni causate da un deficit della risposta cellulare sono descritte nel capitolo 182. È da notare, comunque, che i pazienti sottoposti a chemioterapia intensiva per qualsiasi forma neoplastica hanno difetti importanti non solo a carico del numero di granulociti, ma anche della funzione linfocitaria. Pertanto in questi pazienti, e specialmente in quelli sottoposti a terapia con glucocorticoidi o con farmaci che inibiscono l'attivazione delle cellule T o l'induzione delle citochine, si dovrebbe iniziare una profilassi anti-*Pneumocystis*.

SISTEMA EMOPOIETICO

I primi studi effettuati negli anni '60 hanno evidenziato un drastico aumento dell'incidenza di infezioni (fatali e non fatali) nei pazienti oncologici con meno di 500 neutrofili/μl. Studi recenti hanno rilevato 48,3 eventi infettivi ogni 100 pazienti neutropenici (con meno di 1000 granulociti/μl) con tumori ematologici e solidi e 46,3 infezioni ogni 1000 giorni di rischio.

I pazienti neutropenici sono in genere suscettibili alle infezioni causate da una grande varietà di batteri: per questa ragione è importante iniziare prontamente una terapia antibiotica diretta contro i patogeni sospettati. Questi pazienti sono soggetti a infezioni da batteri Gram-positivi e Gram-negativi presenti comunemente sulla pelle e nell'intestino (Tab. 82-4); dato che la terapia con agenti a spettro ristretto comporta l'insorgenza di infezioni da microrganismi non sensibili, il trattamento iniziale dovrebbe mirare ai patogeni più comunemente in causa nell'ospite neutropenico (Fig. 82-2).

T INFEZIONI NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE

TERAPIA ANTIBATTERICA Sono stati saggiati innumerevoli schemi terapeutici antibatterici nei pazienti oncologici neutropenici. Il principale rischio di infezione è legato al grado di neutropenia causato dalla malattia o dalla terapia. Molti studi importanti hanno coinvolto casistiche limitate nelle quali i risultati sono stati generalmente buoni, senza tuttavia che fosse possibile rilevare differenze statisticamente significative tra i regimi utilizzati. Ogni paziente neutropenico con febbre dovrebbe essere considerato individualmente, ponendo particolare attenzione alle infezioni pregresse e al recente utilizzo di antibiotici. Diverse linee guida sono utili per iniziare la terapia in questi pazienti (Fig. 82-2):

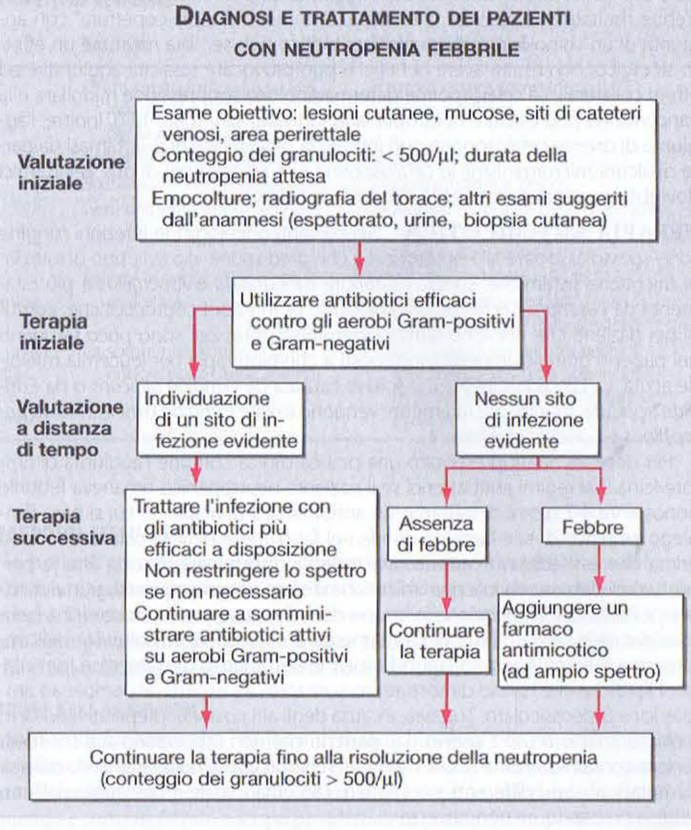


FIGURA 82-2 Algoritmo diagnostico-terapeutico in un paziente neutropenico con febbre.

1. È necessario utilizzare inizialmente antibiotici attivi sia sui batteri Gram-positivi sia sui batteri Gram-negativi (Tab. 82-4).
2. Un aminoglicoside o un antibiotico privo di buona attività contro i microrganismi Gram-positivi (per es. ciprofloxacina o aztreonam) non è adeguato, da solo, in questo tipo di situazione.
3. L'agente utilizzato dovrebbe riflettere sia l'epidemiologia sia il tipo di resistenze ospedaliere.
4. In molti ospedali un regime antibiotico contenente solo una cefalosporina di terza generazione è appropriato (se l'uso è giustificato dal quadro delle resistenze).
5. Molti schemi convenzionali sono adatti a pazienti che non sono stati sottoposti a una profilassi antibiotica di base. Lo sviluppo di febbre in un paziente trattato con antibiotici influenza la scelta della terapia successiva, che potrebbe avere come bersaglio microrganismi resistenti o microrganismi noti per essere causa di infezioni in pazienti a cui sono stati somministrati antibiotici.
6. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'impiego di un trattamento antibiotico per via orale per pazienti a "basso rischio" con febbre e neutropenia è una procedura sicura. Pazienti ambulatoriali per i quali si preveda un periodo di neutropenia inferiore a 10 giorni e che non presentino problemi medici concomitanti (come ipotensione, compromissione polmonare, dolore addominale) possono essere classificati come a basso rischio e trattati con un regime orale a largo spettro.
7. Diversi studi su larga scala hanno indicato come la profilassi con un fluorochinolone (ciprofloxacina o levofloxacina) riduca le percentuali di morbilità e mortalità tra i pazienti senza febbre in cui si preannuncia una neutropenia di lunga durata.

Il regime antibiotico iniziale dovrebbe essere modificato sulla base dei risultati degli esami colturali (Fig. 82-2). Le emocolture forniscono i risultati migliori sui quali basare la terapia; colture di materiale prelevato da superfici come la cute e le mucose possono fornire informazioni fuorvianti. Nel caso di una sepsi o di un'altra infezione sostenuta da Gram-positivi, è importante impiegare un antibiotico appropriato. Quantunque non sia auspicabile lasciare il paziente scoperto, l'aggiunta progressiva di antibiotici alla terapia non è consigliabile, a meno che non vi siano fondate ragioni cliniche o microbiologiche. La terapia progressiva pianificata (l'aggiunta ripetuta ed empirica di un farmaco dopo l'altro in assenza di dati colturali) in molti casi non è efficace e può avere conseguenze deleterie. La semplice aggiunta di un altro antibiotico per il timore che sia presente un'infezione da Gram-negativi è una pratica di dubbia efficacia. La sinergia mostrata dai β-lattamici e dagli aminoglicosidi contro alcuni microrganismi Gram-negativi (specialmente *P. aeruginosa*) fornisce il fondamento logico per l'utilizzo di queste due classi di antibiotici, sebbene analisi recenti facciano rite-

nere che l'efficacia non aumenti con l'aggiunta degli aminoglicosidi, mentre potrebbe risultarne accresciuta la tossicità. Una mera "doppia-copertura" con aggiunta di un chinolone o di un altro antibiotico non sembra mostrare un effetto sinergico, non risulta avere benefici e può provocare tossicità aggiuntive ed effetti collaterali. Le cefalosporine determinano una soppressione midollare e la vancomicina può causare neutropenia in individui sani (Cap. 127). Inoltre, l'aggiunta di diverse cefalosporine può indurre la produzione di β-lattamasi da parte di alcuni microrganismi; le cefalosporine e le associazioni di due β-lattamici dovrebbero essere evitate nelle infezioni da *Enterobacter*.

TERAPIA ANTIMICOTICA Nei pazienti oncologici le infezioni fungine sono spesso associate alla neutropenia, che predispone allo sviluppo di infezioni micotiche sistemiche, spesso sostenute da *Candida* e *Aspergillus* e più raramente da *Fusarium, Trichosporon* e *Bipolaris*. Le infezioni criptococciche, comuni nei pazienti che ricevono farmaci immunosoppressori, sono poco frequenti nei pazienti granulocitopenici sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloide acuta. La candidosi invasiva è spesso causata da *Candida albicans* o da *Candida tropicalis*, mentre più raramente vengono isolate *Candida krusei, Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*.

Per decenni ha rappresentato una pratica clinica comune l'aggiunta di amfotericina B ai regimi antibatterici se il paziente neutropenico rimaneva febbrile nonostante 4-7 giorni di trattamento antibiotico. Il principio su cui si basa l'impiego empirico di tale farmaco risiede nel fatto che è difficile coltivare i miceti prima che essi abbiano causato una malattia disseminata, e sono alte le percentuali di decesso da infezioni micotiche disseminate nei pazienti granulocitopenici. Prima dell'introduzione in terapia dei più recenti azoli, l'amfotericina B era considerata la pietra miliare del trattamento antimicotico. L'insolubilità dell'amfotericina B ha comportato l'introduzione in commercio di numerose formulazioni lipidiche che hanno dimostrato minore tossicità rispetto al complesso amfotericina B-deossicolato. Tuttavia, a causa degli alti costi dei preparati lipidici, in molti centri il loro uso è riservato ai pazienti che non rispondono alla consueta terapia con amfotericina B. Dal momento che gli effetti collaterali delle diverse formulazioni sono differenti, non appare raccomandabile il passaggio dall'uno all'altro preparato, se non necessario.

Benché il fluconazolo risulti efficace nel trattamento delle infezioni causate da diverse specie di *Candida*, il suo impiego nelle infezioni gravi da miceti in pazienti immunocompromessi è limitato dal ridotto spettro d'azione: infatti, non è attivo nei confronti di *Aspergillus* e delle specie di *Candida* non *albicans*. L'introduzione in terapia di nuovi azoli ad ampio spettro (come il voriconazolo e il posaconazolo) ha fornito una nuova possibilità per il trattamento delle infezioni da *Aspergillus* (comprese le infezioni del sistema nervoso centrale, in cui l'amfotericina B è solitamente inefficace). In effetti, l'esperienza accumulata indica che questi farmaci possono sostituire l'amfotericina B come trattamento cardine, grazie alla loro minore tossicità e alla migliore penetrazione nel liquor e in altre sedi. È necessario essere consapevoli del fatto che lo spettro d'azione di ogni azolo è leggermente differente dagli altri e che nessun antimicotico può essere considerato efficace contro tutti i miceti. Per esempio, mentre il voriconazolo è attivo nei confronti di *Pseudallescheria boydii*, l'amfotericina B non lo è; tuttavia, il voriconazolo non è attivo contro *Mucor*. Studi recenti suggeriscono un ruolo per il posaconazolo come agente profilattico nei pazienti con neutropenia prolungata. **Per una discussione dettagliata sulla terapia antimicotica, si rimanda al capitolo 191.**

Le echinocandine (come il caspofungin) sono utili nel trattamento delle infezioni provocate da *Candida* azolo-resistente. Studi in corso stanno valutando l'utilizzo di tali agenti in associazione, con il fine di determinare se il trattamento con diversi agenti antifungini possa portare a risultati migliori.

TERAPIA ANTIVIRALE La disponibilità di una varietà di agenti attivi contro gli herpesvirus, fra cui nuovi agenti con uno spettro di attività più ampio, ha fatto aumentare l'attenzione per il trattamento delle infezioni virali, che rappresentano uno dei problemi maggiori nei pazienti oncologici. Le patologie virali provocate dagli herpesvirus sono numerose. Infezioni gravi (e a volte fatali) dovute all'HSV e al citomegalovirus sono ben documentate e le infezioni da VZV potrebbero essere fatali nei pazienti sottoposti a chemioterapia. I ruoli dell'herpesvirus umano (HHV) 6 e di HHV-8 (herpesvirus nel sarcoma di Kaposi) nei pazienti oncologici sono in via di definizione (Cap. 175). Anche se l'esperienza clinica risulta più estesa con l'aciclovir, che può essere utilizzato per fini sia terapeutici sia profilattici, una serie di farmaci derivati offre vantaggi rispetto a questo agente **(Tab. 82-8)**.

In aggiunta al gruppo degli herpesvirus, alcuni virus respiratori (specialmente il virus respiratorio sinciziale) potrebbero causare gravi infezioni nei pazienti oncologici. Quantunque la vaccinazione contro i virus influenzali sia raccomandata (vedi oltre), essa può essere inefficace in questa popolazione di pazienti. La disponibilità di farmaci antivirali attivi nei confronti dei virus influenzali fornisce al medico ulteriori opzioni per il trattamento di questi pazienti **(Tab. 82-9)**.

TABELLA 82-8 AGENTI ANTIVIRALI ATTIVI VERSO GLI HERPESVIRUS

Agente	Descrizione	Spettro	Tossicità	Altri problemi
Aciclovir	Inibisce la HSV-polimerasi	HSV, VZV (± CMV, EBV)	Raramente ha effetti collaterali; ad alte dosi può provocare cristalluria	Sicurezza accertata; primo agente antivirale utilizzato
Famciclovir	Profarmaco del penciclovir (un analogo della guanosina)	HSV, VZV (± CMV)	Associato a cancro nei topi	Emivita efficace più lunga rispetto all'aciclovir
Valaciclovir	Profarmaco dell'aciclovir; migliore assorbimento	HSV, VZV (± CMV)	Associato a microangiopatia trombotica in uno studio su pazienti immuno-compromessi	Migliore assorbimento orale ed emivita efficace più lunga rispetto all'aciclovir; può essere somministrato in singola dose giornaliera per la profilassi
Ganciclovir	Inibitore della polimerasi più potente; più tossico dell'aciclovir	HSV, VZV CMV, HHV-6	Soppressione midollare	La neutropenia può rispondere al G-CSF e al GM-CSF
Valganciclovir	Profarmaco del ganciclovir; migliore assorbimento	HSV, VZV CMV, HHV-6	Soppressione midollare	–
Cidofovir	Analogo nucleotidico della citosina	HSV, VZV, CMV; ha una buona attività in vitro contro l'adenovirus e altri virus	Nefrotossico, soppressione midollare	Si somministra e.v. una volta la settimana
Foscarnet	Acido fosfonoformico; inibisce la DNA polimerasi virale	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Nefrotossico; comuni le alterazioni elettrolitiche	Solo e.v.

Abbreviazioni: ±, l'agente ha attività parziale ma non sufficiente per il trattamento dell'infezione; CMV, citomegalovirus; e.v., per via endovenosa; EBV, virus di Epstein-Barr; G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*), fattore stimolante le colonie di granulociti; GM-CSF (*granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*), fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi; HHV, herpesvirus umano; HSV, virus herpes simplex; VZV, virus varicella-zoster.

ALTRE MODALITÀ DI TRATTAMENTO

Un'altra modalità per affrontare le problematiche del paziente neutropenico febbrile è quella di aumentare la popolazione di neutrofili. Sebbene le trasfusioni di granulociti risultino efficaci nella terapia della sepsi da Gram-negativi, esse non sembrano svolgere alcun ruolo nella profilassi. A causa dei costi, del rischio di reazioni da leucoagglutinine (che è diminuito con il miglioramento delle procedure di separazione cellulare) e del rischio di trasmissione del citomegalovirus da donatori non sottoposti a screening (che si è ridotto in seguito all'impiego di filtri), la trasfusione di granulociti è riservata ai pazienti che non rispondono agli antibiotici. Questa terapia è efficace per le sepsi accertate da Gram-negativi resistenti agli antibiotici, particolarmente nei casi in cui il periodo di neutropenia previsto risulti limitato nel tempo. La dimostrata utilità del fattore stimolante le colonie di granulociti (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) nella mobilizzazione dei neutrofili e i progressi delle tecniche di conservazione dei neutrofili potrebbero rendere questa opzione più utile rispetto al passato.

Diverse citochine, tra cui il G-CSF e il GM-CSF, stimolano il recupero dei neutrofili e di conseguenza diminuiscono il periodo di massima vulnerabilità alle infezioni fatali. Il ruolo di queste citochine nella pratica medica di routine è ancora oggetto di dibattito; molti raccomandano il loro uso solo quando la neutropenia sia grave e prolungata. Gli effetti collaterali sono febbre, ipossia, versamenti pleurici e sierositi (Cap. 308). Dato che non esistono dimostrazioni che le citochine somministrate di routine diminuiscano il rischio di morte e in considerazione dei costi elevati, il loro utilizzo non è entrato nella pratica clinica abituale di tutti i centri. Il ruolo di altre citochine, come l'M-CSF e l'interferone γ, nel prevenire o trattare le infezioni nel paziente neutropenico è in fase di studio.

Una volta che la neutropenia si sia risolta, il paziente non è più a maggior rischio di infezioni. Tuttavia, a seconda dei farmaci somministrati, gli in-

TABELLA 82-9 ALTRI AGENTI ANTIVIRALI UTILI PER IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE

Agente	Descrizione	Spettro	Tossicità	Altre considerazioni
Amantadina, rimantadina	Agiscono sul capside virale	Solo influenza A	Effetti meno frequenti su SNC, intorno al 5-10%, per la rimantadina	Possono essere somministrati come profilassi
Zanamivir	Inibitore della neuraminidasi	Influenza A e B	Solitamente ben tollerato	Solo per inalazione
Oseltamivir	Inibitore della neuraminidasi	Influenza A e B	Solitamente ben tollerato	Somministrazione per os
Pleconaril	Blocca il legame degli enterovirus e la separazione dell'acido nucleico dal capside	90% degli enterovirus, 80% dei rhinovirus	Generalmente ben tollerato	Diminuisce la durata della meningite; disponibile solo per uso compassionevole
Interferoni	Citochine con ampio spettro di attività	Utilizzati topicamente per le verruche, per via sistemica per le epatiti	Febbre, mialgie, soppressione midollare	Non si sono dimostrati utili nella infezione da CMV; impiego limitato dalla tossicità
Ribavirina	Analogo delle purine (il preciso meccanismo d'azione è sconosciuto)	Teoricamente ad ampio spettro; utilità accertata contro RSV, virus della febbre Lassa e virus dell'epatite (in associazione con l'interferone)	La somministrazione endovenosa causa anemia	Somministrata per aerosol nelle infezioni da RSV (efficacia incerta); approvata per l'uso in bambini con malattie cardiache/polmonari

Abbreviazioni: CMV, citomegalovirus; RSV, virus respiratorio sinciziale; SNC, sistema nervoso centrale.

dividui che proseguono trattamenti chemioterapici presentano un rischio maggiore di sviluppare certe malattie. Tutti coloro a cui viene somministrata un'elevata dose di steroidi (tra cui molti pazienti in terapia per un linfoma diffuso) dovrebbero essere trattati con TMP-SMX per prevenire l'infezione da *Pneumocystis*. I pazienti affetti da leucemia linfatica acuta dovrebbero essere sottoposti a tale profilassi per tutta la durata del trattamento.

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE

EFFETTI DELL'AMBIENTE

L'insorgenza di epidemie fatali da *Aspergillus* è stata posta in relazione in molti ospedali con la presenza di materiali di costruzione. La correlazione tra numero di spore e rischio di infezione indica la necessità di un impianto molto efficiente di condizionamento dell'aria negli ospedali che trattano un alto numero di pazienti neutropenici. L'impiego di camere a flusso laminare e della profilassi antibiotica ha diminuito il numero di episodi infettivi in questi pazienti, anche se non tutti i centri utilizzano di routine il flusso laminare a causa delle spese che gravano su tali misure e della mancata dimostrazione che riducano drasticamente le percentuali di decesso. Alcuni ospedali utilizzano l'"isolamento inverso": il personale sanitario e i visitatori indossano camici e guanti. Dato che la maggior parte delle infezioni sviluppate da questi pazienti è dovuta a microrganismi che colonizzano la loro cute e il loro intestino, l'efficacia di tali misure rimane dubbia e dati clinici preliminari non ne giustificano l'impiego. L'accurato lavaggio delle mani da parte di tutto il personale sanitario che si occupa di un paziente neutropenico dovrebbe essere la regola, per evitare il diffondersi di agenti resistenti.

La presenza di elevata carica batterica (in particolare di *Pseudomonas aeruginosa*) in certi cibi, specialmente nelle verdure fresche, ha portato a consigliare diete speciali con scarsa presenza batterica. Una dieta basata su cibo cucinato e in scatola è soddisfacente per la maggior parte dei pazienti neutropenici e non comporta sofisticate procedure di disinfezione o sterilizzazione. Non vi sono peraltro studi a sostegno di questo tipo di restrizione dietetica. È raccomandabile consigliare ai pazienti di evitare il consumo di cibi avanzati, di cibo da asporto e di prodotti caseari non pastorizzati.

MISURE FISICHE

Sebbene pochi studi abbiano affrontato l'argomento, i pazienti oncologici sono predisposti allo sviluppo di infezioni causate da alterazioni anatomiche (per es., il linfedema provocato dalla dissezione linfonodale dopo una mastectomia radicale). I chirurghi possono fornire linee guida specifiche per il trattamento di questi pazienti e gli stessi pazienti possono trarre beneficio da consigli derivanti dal buon senso su come evitare infezioni in tali aree.

TERAPIA SOSTITUTIVA CON IMMUNOGLOBULINE

Molti pazienti con mieloma multiplo o leucemia linfatica cronica presentano deficit immunoglobulinici come conseguenza della malattia; inoltre, tutti i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo sono ipogammaglobulinemici per un certo periodo dopo il trapianto. Tuttavia, le attuali raccomandazioni riservano la terapia sostitutiva con immunoglobuline per via venosa (IgEV) ai pazienti con ipogammaglobulinemia grave (<400 mg/dl) e prolungata. La profilassi antibiotica ha dimostrato di essere più economica ed efficace nel prevenire le infezioni nella maggior parte dei pazienti ipogammaglobulinemici con leucemia linfatica cronica. L'uso di routine della terapia sostitutiva con IgEV non è quindi raccomandato.

RAPPORTI SESSUALI

Nei pazienti gravemente immunocompromessi è raccomandato l'uso del profilattico. Qualsiasi pratica sessuale in cui vi sia esposizione orale a feci è da evitare. I pazienti neutropenici devono essere informati della necessità di evitare ogni pratica che possa comportare traumi, in quanto invasioni batteriche e sepsi fatali possono verificarsi anche in seguito a tagli microscopici.

PROFILASSI ANTIBIOTICA

Molti studi indicano che l'utilizzo di fluorochinoloni per via orale previene le infezioni e porta a diminuzione della percentuale di decessi fra i pazienti gravemente neutropenici. Il fluconazolo previene le infezioni da *Candida* quando è somministrato a scopo profilattico in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo. L'utilizzo di agenti antimicotici ad ampio spettro (per es., il posaconazolo) sembra essere più efficace. La profilassi nei confronti di *Pneumocystis* è obbligatoria per i pazienti affetti da LLA e per i pazienti colpiti da cancro sottoposti a regimi chemioterapici contenenti glucorticoidi.

VACCINAZIONI NEI PAZIENTI NEOPLASTICI

In generale, i pazienti sottoposti a chemioterapia rispondono meno ai vaccini rispetto agli individui immunocompetenti. D'altro canto, essi hanno una maggiore necessità di vaccinarsi. Ciò spiega perché vi siano molti dubbi riguardo a tale trattamento. Le proteine purificate e i vaccini attenuati non sono quasi mai controindicati e dovrebbero essere somministrati al paziente anche durante la chemioterapia; a tutti gli adulti, per esempio, dovrebbero essere somministrati i richiami con le anatossine difterica e tetanica nei tempi stabiliti, e anche la vaccinazione stagionale contro l'influenza. Tuttavia, se possibile, le vaccinazioni non dovrebbero essere somministrate durante il ciclo chemioterapico. Se il paziente dovesse seguire un trattamento della durata di molti mesi e fosse indicata la vaccinazione (per es., quella effettuata in autunno contro l'influenza), questa dovrebbe essere somministrata a metà del ciclo, nel momento più lontano possibile dalla somministrazione di antimetaboliti che interferiscono con la risposta immunitaria. I vaccini contro i polisaccaridi del meningococco e dello pneumococco dovrebbero essere somministrati al paziente, se possibile, prima della splenectomia. Il vaccino coniugato contro *Haemophilus influenzae* di tipo b dovrebbe essere somministrato a tutti i pazienti sottoposti a splenectomia.

In generale i vaccini con virus (o batteri) vivi non dovrebbero essere somministrati ai pazienti durante la chemioterapia, a causa del rischio di infezioni disseminate. La tabella 82-2 riassume le raccomandazioni relative alle vaccinazioni.

BIBLIOGRAFIA

Bohlius J et al: Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 3:CD003189, 2004

Gafter-Gvili A et al: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 4:CD004386, 2005

Hall K et al: Diagnosis and management of long-term central venous catheter infections. J Vasc Interv Radiol 15:327, 2004

Paul M et al: Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 57:176, 2006

Ullmann AJ et al: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 356:335, 2007

83 Tumori cutanei

Arthur J. Sober, Hensin Tsao, Carl V. Washington

MELANOMA

Le lesioni pigmentate sono i reperti più frequentemente osservati durante l'esame obiettivo della cute. La sfida consiste nel distinguere i melanomi cutanei, che sono potenzialmente letali, dalle altre lesioni che, tranne rare eccezioni, sono benigne. Nella figura 83-1 sono mostrati alcuni esempi di lesioni pigmentate benigne e maligne.

EPIDEMIOLOGIA

I melanomi originano dai melanociti derivati dalla cresta neurale; le cellule pigmentate sono presenti normalmente nell'epidermide e talvolta nel derma. Questo tumore colpisce ogni anno circa 62 000 individui negli Stati Uniti ed è all'origine di 7910 decessi. Il melanoma rappresenta il quinto tumore maligno più comune nei maschi (5% delle neoplasie maligne) e il sesto nelle femmine (4% delle neoplasie maligne).* Il tumore può colpire adulti di ogni età, ma anche soggetti giovani (a partire dall'adolescenza); possiede caratteristiche cliniche peculiari che permettono di distinguerlo nel momento in cui è possibile curarlo tramite un'asportazione chirurgica; si localizza sulla superficie cutanea, rendendosi quindi visibile. L'incidenza è aumentata in maniera drastica (6% l'anno dal 1973 al 1980, poi 3% l'anno). Attualmente il rischio relativo cumulativo è 1:53 nei maschi e 1:78 nelle femmine. Il motivo di questo incremento è ancora incerto, ma potrebbe riguardare la maggiore esposizione solare per motivi ricreativi, specialmente in gioventù. I soggetti con origini etniche simili che emigrano dopo l'infanzia in Paesi molto soleggiati (per es., Israele e Australia) hanno tassi di melanoma inferiori rispetto a soggetti della stessa età nati in questi Paesi o che vi sono arrivati prima dei 10 anni di età. Gli individui maggiormente predisposti allo sviluppo di un melanoma sono quelli con carnagione chiara, capelli rossi o biondi, occhi blu e lentiggini, che si abbronzano poco e che si scottano facilmente. In un esame della letteratura, 9 studi su 11 hanno messo in relazione l'aumentato rischio di melanoma con pregresse ustioni solari. Altri fattori correlati a un aumento del rischio sono una storia familiare di melanoma (circa 1 su 10 pazienti con melanoma ha un familiare con melanoma), la presenza di un nevo clinicamente atipico (nevo displastico) o di un nevo melanocitico congenito gigante, la presenza di un numero di nevi melanocitici comuni più elevato della media e l'immunosoppressione (Tab. 83-1). Gli individui con 50 o più nevi di diametro ≥2 mm hanno un rischio aumentato di 64 volte. Circa il 30% dei melanomi origina nell'ambito di un nevo. Alcuni individui con melanomi primitivi multipli e/o una forte storia familiare presentano mutazioni trasmissibili del gene CDKN2A. Il melanoma è relativamente raro nei soggetti con cute molto scura. Popolazioni con cute scura (per es., quelle dell'India e del Portorico), i neri e gli abitanti dell'Est asiatico hanno percentuali di incidenza inferiori di 10-20 volte rispetto a popolazioni con cute più chiara. In accordo con il ruolo dell'esposizione solare, l'incidenza è inversamente correlata alla latitudine di residenza; a qualsiasi latitudine, le persone con cute scura hanno una minore incidenza. Il melanoma è eccezionale nei bambini di età inferiore a 14 anni.

* In Italia, attualmente, il melanoma ha un'incidenza di 12-14 casi per 100 000 abitanti. [*N.d.C.*]

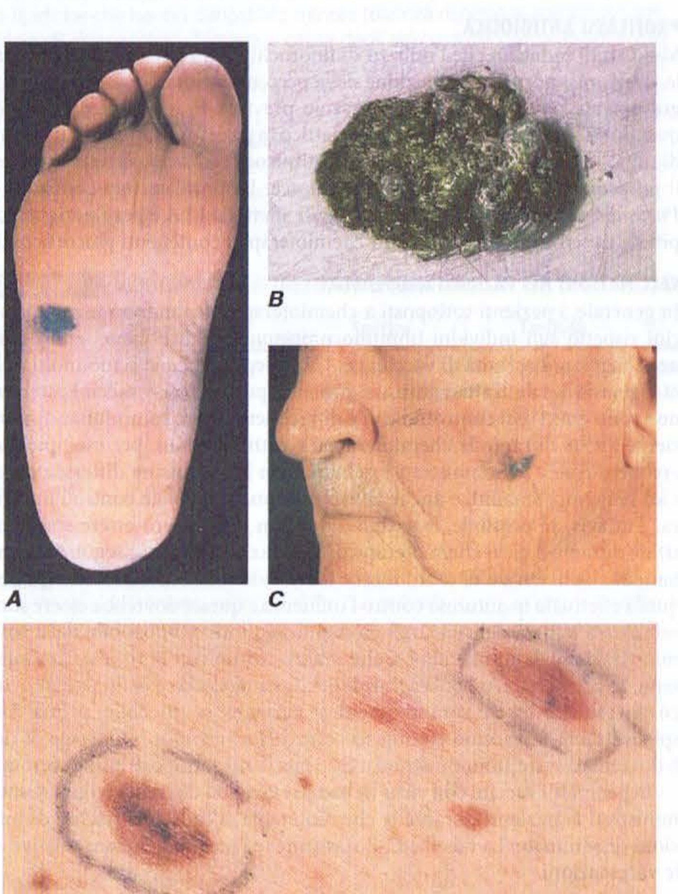


FIGURA 83-1 Lesioni pigmentate maligne e atipiche. Il melanoma più comune è il melanoma a diffusione superficiale (qui non mostrato). ***A.*** Il melanoma acrale lentigginoso è il più comune melanoma nei neri, negli asiatici e ispanici e compare come una macula o una placca iperpigmentata su palme e piante, che aumenta di dimensioni. È presente una diffusione laterale del pigmento. ***B.*** Il melanoma nodulare si manifesta più frequentemente come un nodulo nero a rapida crescita, spesso ulcerato o crostoso. ***C.*** La lentigo maligna melanoma compare sulle aree fotoesposte come una macula o una placca grande, iperpigmentata, con bordi irregolari e pigmentazione disomogenea. ***D.*** I nevi displastici sono lesioni melanocitiche con forma e pigmentazione irregolari, che possono essere associate al melanoma familiare.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Vi sono quattro tipi di melanoma cutaneo (Tab. 83-2). In tre di questi – *melanoma a diffusione superficiale, lentigo maligna melanoma* e *melanoma acrale lentigginoso* – la lesione ha una fase di crescita superficiale (denominata radiale) durante la quale si accresce di dimensioni ma non si estende in profondità. È durante questo periodo che il melanoma ha maggiori possibilità di essere curato tramite l'escissione chirurgica. Il quarto tipo – *melanoma nodulare* – non possiede una fase riconoscibile di crescita radiale e solitamente si presenta come una lesione profondamente invasiva, con possibili metastasi precoci. Quando i tumori iniziano a penetrare profondamente nella cute, sono nella cosiddetta fase di crescita verticale. I melanomi in fase di crescita radiale sono caratterizzati da bordi irregolari e talvolta frastagliati, da alterazioni del pattern pigmentario e da variazioni di colore.

Nel 70% delle lesioni precoci il paziente nota un aumento dimensionale o cambiamenti di colore. Sanguinamento, ulcerazione e dolore rappresentano segni tardivi e sono di scarso aiuto nel riconoscimento precoce. Il melanoma a diffusione superficiale è la variante più comune nella popolazione bianca. I melanomi che insorgono su nevo displastico (vedi oltre) sono solitamente di questo tipo. Il dorso è la sede più comune negli uomini. Nelle donne sono sedi comuni il dorso e gli arti inferiori (dal ginocchio alla caviglia). I melanomi nodulari sono noduli di colore scuro, marrone-nero o blu-nero. La lentigo maligna melanoma è solitamente confinata in sedi cronicamente danneggiate dal sole (volto, collo, dorso delle mani) di soggetti anziani. Il melanoma acrale lentigginoso compare su palme, piante,

TABELLA 83-1 FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI AL MELANOMA CUTANEO

Rischio elevato (rischio aumentato più di 50 volte)
Nevo costantemente in trasformazione
Nevi clinicamente atipici in pazienti con 2 familiari affetti da melanoma
Età adulta (rispetto a età infantile)
Più di 50 nevi con diametro ≥ 2 mm
Rischio intermedio (rischio aumentato di circa 10 volte)
Anamnesi familiare positiva per melanoma
Presenza di alcuni nevi clinicamente atipici
Nevi congeniti (?)
Etnia bianca (rispetto alle etnie nere o dell'Est asiatico)
Anamnesi personale positiva per pregresso melanoma
Basso rischio (rischio aumentato di 2-4 volte)
Immunosoppressione
Sensibilità alla luce solare o eccessiva esposizione solare

Fonte: AR Rhodes et al., JAMA 258:3146, 1987; con modifiche.

TABELLA 83.2 CARATTERISTICHE CLINICHE DEL MELANOMA

Tipo	Sede	Età media alla diagnosi, anni	Tempo conosciuto di esistenza della lesione, anni	Colore
Melanoma tipo lentigo maligna	Superfici fotoesposte, in particolare la regione malare della guancia e la tempia	70	5-20* o più	Nelle porzioni piane, predominanti le sfumature brune e marroni, ma occasionalmente presenti quelle grigio-bianche; nei noduli, sfumature bruno-rosse, grigio-blu, nero-blu
Melanoma a diffusione superficiale	Qualsiasi sede (più comune sulla superficie alta del dorso e, nelle donne, sulle gambe)	40-50	1-7	Sfumature di colore marrone miste a rosso-blu (violacee), nero-blu, bruno-rosso, e spesso rosa-bianche; il bordo della lesione è, almeno in parte, visibilmente e/o palpatoriamente rilevato
Melanoma nodulare	Qualsiasi sede	40-50	Da mesi a meno di 5 anni	Blu-rosso (viola) o nero-blu, sia di colore uniforme sia misto con marrone o nero
Melanoma acrale lentigginoso	Palme, piante, letto ungueale, mucose	60	1-10	Nelle porzioni piane predomina il marrone scuro; nelle lesioni rilevate (placche) predomina il marrone-nero o il blu-nero

* Durante la maggior parte di questo lasso di tempo, il suo precursore, la lentigo maligna, resta confinata all'epidermide.
Fonte: AJ Sober, in *Pathophysiology of Dermatologic Disease*, NA Soter, HB Baden (eds), New York, McGraw-Hill, 1984; con modifiche.

letto ungueale e mucose. Quantunque questa forma compaia anche nella razza bianca, è notevolmente più frequente (insieme con il melanoma nodulare) nella razza nera e nelle popolazioni dell'Est dell'Asia.

Si riconosce anche un quinto tipo di melanoma, il *melanoma desmoplastico*. Tale variante è associata a reazione fibrotica nei confronti del tumore, invasione del tessuto nervoso e maggiore tendenza alla recidiva locale. Occasionalmente, i melanomi possono essere amelanotici e in questi casi la diagnosi è istologica, ottenuta attraverso la biopsia di un nodulo cutaneo di nuova insorgenza o in via di modificazione o con sospetto di carcinoma basocellulare (vedi oltre).

FATTORI PROGNOSTICI

Il più importante fattore prognostico è lo stadio al momento del riconoscimento. Fortunatamente, la maggioranza dei melanomi viene diagnosticata negli stadi clinici I e II. Il sistema di stadiazione revisionato per il melanoma dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) si basa sulla profondità microscopica del tumore primario (spessore di Breslow), sulla presenza di ulcerazione, sul coinvolgimento linfonodale e sulla presenza di malattia metastatica diffusa agli organi interni (Tab. 83-3). Alcune sedi anatomiche possono modificare la prognosi. Le sedi favorevoli sembrano essere l'avambraccio e la gamba (escluso il piede), mentre sedi non favorevoli comprendono capillizio, mani, piedi e mucose. In generale, le donne con malattia in stadio I o II hanno una sopravvivenza maggiore rispetto agli uomini, forse in parte grazie a una diagnosi più precoce; le donne hanno frequentemente melanomi agli arti inferiori, sede dove l'autoriconoscimento è più semplice e la prognosi migliore. I soggetti anziani, soprattutto i maschi oltre i 60 anni, hanno prognosi peggiori. Ciò è spiegato in parte dalla tendenza a una diagnosi tardiva (e quindi a uno spessore maggiore) negli uomini e da un maggior tasso, sempre nei maschi, di melanomi acrali (palmo-plantari), che hanno una prognosi negativa. Il melanoma può recidivare dopo molti anni. Circa il 10-15% delle recidive si sviluppa per la prima volta dopo più di 5 anni dal trattamento della lesione primaria. Il lasso di tempo per la comparsa della recidiva è inversamente proporzionale allo spessore del tumore. Uno schema prognostico alternativo proposto da Clark per gli stadi clinici I e II del melanoma si basa sul livello anatomico di invasione della cute: il livello I è intraepidermico (in situ); il livello II penetra il derma papillare; il livello III si estende al derma papillare; il livello IV penetra nel derma reticolare; infine, il livello V penetra nel grasso sottocutaneo. La sopravvivenza a 5 anni è, rispettivamente, del 100, 95, 82, 71 e 49%.

STORIA NATURALE

I melanomi possono raggiungere le vie linfatiche o il torrente circolatorio. Le metastasi precoci si localizzano spesso ai linfonodi regionali. La linfoadenectomia può controllare l'eventuale metastatizzazione precoce regionale. Fegato, polmone, ossa ed encefalo sono sedi comuni di metastasi per via ematica, ma possono essere colpite anche altre sedi inusuali, come la camera anteriore dell'occhio. Il trattamento della malattia metastatica è insoddisfacente.

GESTIONE DEL PAZIENTE

In ogni paziente deve essere esaminata l'intera superficie cutanea, compresi capillizio e mucose. È importante una buona illuminazione della stanza e una lente con ingrandimento da 7 a 10 volte è utile per valutare le variazioni di pigmentazione. Devono essere messi in luce con l'anamnesi i fattori di

TABELLA 83-3 PROGNOSI DEL MELANOMA IN BASE ALLO SPESSORE (DI BRESLOW) E AGLI STADI AJCC REVISIONATI: PERCENTUALI DI SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI

Stadio AJCC	Spessore, mm	Ulcerazione	Coinvolgimento linfonodale	Metastasi a distanza
0	In situ	No	No	No
IA	<1	No	No	No
IB	<1	Sì	No	No
	1,01-2	No	No	No
IIA	1,01-2	Sì	No	No
	2,01-4	No	No	No
IIB	2,01-4	Sì	No	No
	>4	No	No	No
IIC	>4	Sì	No	No
IIIA	Qualsiasi	No	Sì	
			1 linfonodo con malattia microscopica	No
			2-3 linfonodi con malattia microscopica	No
IIIB	Qualsiasi	Sì	1 linfonodo con malattia microscopica	No
	Qualsiasi	Sì	2-3 linfonodi con malattia microscopica	No
	Qualsiasi	No	1 linfonodo con malattia macroscopica	No
	Qualsiasi	No	2-3 linfonodi con malattia macroscopica	No
	Qualsiasi	Qualsiasi	Malattia in transito o satellite senza coinvolgimento linfonodale	No
IIIC	Qualsiasi	Sì	1 linfonodo con malattia macroscopica	No
		Sì	2-3 linfonodi con malattia macroscopica	No
		Qualsiasi	≥4 linfonodi con metastasi o coinvolgimento, oppure metastasi in transito o satelliti, o linfonodi con metastsi	No
IV	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Sì

Nota: AJCC, American Joint Commission for Cancer.

rischio rilevanti. Ogni lesione sospetta dovrebbe essere biopsiata, valutata da uno specialista o fotografata per il *follow-up*. L'esame dei linfonodi e la palpazione dei visceri addominali fanno parte delle manovre di stadiazione nel sospetto di melanoma. In caso fossero presenti un melanoma o nevi clinicamente atipici (nevi displastici), si dovrebbe consigliare al paziente di far visitare gli altri membri della famiglia. È stato infatti descritto il ritrovamento di melanomi in stadio precoce durante lo *screening* dei familiari.

La prevenzione del melanoma è basata sulla protezione dal sole. Dovrebbe essere raccomandato l'utilizzo costante di uno schermo solare ad ampio spettro UVA/UVB con fattore di protezione ≥15 e di indumenti protettivi, nonché di evitare l'esposizione solare nelle ore centrali della giornata. Il paziente dovrebbe essere informato sulle caratteristiche cliniche del

melanoma e avvisato di riferire qualsiasi variazione dimensionale, o di qualsiasi tipo, delle lesioni pigmentate. Alcuni opuscoli informativi sono disponibili presso l'*American Cancer Society*, l'*American Academy of Dermatology*, il *National Cancer Institute* e la *Skin Cancer Foundation*. L'autovalutazione a intervalli di 6-8 settimane può aumentare le probabilità di notare un cambiamento. L'importanza di *follow-up* regolari nei pazienti con melanoma o con nevi clinicamente atipici (nevi displastici) deve essere sottolineata, poiché queste visite possono favorire il riconoscimento precoce di tumori primitivi.*

Lesioni che precedono il melanoma I nevi clinicamente atipici, detti anche *nevi displastici*, compaiono in alcune famiglie affette da melanoma. In alcuni gruppi familiari i melanomi compaiono quasi esclusivamente nei soggetti con nevi displastici. In altre famiglie i nevi possono non essere presenti in tutti i soggetti con un rischio aumentato di melanoma. I melanomi possono insorgere su nevi clinicamente atipici o su cute normale (in quest'ultimo caso il nevo funge da *marker* di aumentato rischio).
È stato riportato che gli individui con nevi clinicamente atipici e una forte storia familiare di melanoma possono avere un rischio complessivo superiore al 50% di sviluppo di un melanoma. La tabella 83-4 riporta gli aspetti caratteristici dei nevi clinicamente atipici che li differenziano dai nevi acquisiti benigni. Il numero dei nevi clinicamente atipici può variare da uno a molte centinaia. Essi hanno solitamente un aspetto diverso dagli altri. I bordi sono spesso indistinti e il *pattern* pigmentario è molto più vario che nei nevi benigni acquisiti. Del 90% dei pazienti con melanoma in cui la malattia viene considerata sporadica (ossia pazienti che non hanno un'anamnesi familiare positiva per melanoma), circa il 40% ha nevi clinicamente atipici, rispetto al 5-10% della popolazione generale. È necessario promuovere ulteriori studi sulla frequenza dei nevi clinicamente atipici affinché vi sia una maggiore unanimità riguardo alle loro caratteristiche cliniche e istologiche. L'osservazione che melanomi sporadici possono insorgere in associazione con un nevo clinicamente atipico fa di questa lesione il più importante precursore del melanoma. Precursori meno frequenti comprendono il nevo melanocitico congenito gigante. I nevi melanocitici congeniti sono presenti alla nascita o compaiono nel periodo neonatale (forma tardiva). Il *nevo melanocitico gigante*, chiamato anche nevo a "costume da bagno" o a "mantellina" è una rara malformazione che colpisce da 1 ogni 30 000 a 1 ogni 100 000 individui. Questi nevi hanno solitamente un diametro ≥20 cm e possono ricoprire più della metà della superficie corporea. I nevi giganti spesso compaiono insieme a molteplici piccoli nevi congeniti. I bordi sono netti e possono essere presenti peli. Le lesioni sono solitamente di colore marrone scuro e possono comprendere aree sia più chiare sia più scure. Il pigmento è distribuito in modo casuale. La superficie è liscia, rugosa o cerebriforme e può variare da una zona all'altra della lesione.

È stato stimato un rischio di sviluppo di melanoma durante la vita pari al 6%. Il rischio è maggiore prima dei 5 anni di età e quasi altrettanto elevato tra i 5 e i 10 anni. Il riconoscimento precoce di un melanoma in queste lesioni è molto difficile a causa dell'origine del melanoma primario dal derma profondo o dal tessuto sottocutaneo, nonché per la grandezza e l'aspetto non omogeneo della lesione. Un'escissione preventiva precoce può essere effettuata tramite un'asportazione programmata seguita da un innesto cutaneo di spessore intermedio. Non tutte le cellule neviche a rischio possono essere rimosse chirurgicamente; alcune possono infatti penetrare nei muscoli o nel sistema nervoso centrale al di sotto del nevo. Attualmente non esistono linee guida condivise per il trattamento dei nevi congeniti giganti. Il *nevo melanocitico congenito piccolo o medio*, che colpisce l'1% circa di tutti gli individui, appare di solito come una lesione rilevata di colorito bruno chiaro o scuro, con superficie liscia o papillomatosa. Il bordo è netto e la lesione può essere orientata lungo le linee di clivaggio della pelle. Nell'aspetto a "sale e pepe" possono coesistere iper- e ipopigmentazioni follicolari. La lesione può presentare un eccesso di peli comuni piuttosto folti. Il rischio di insorgenza di melanoma nell'ambito di queste lesioni non è noto, ma pare relativamente basso. Il trattamento dei nevi melanocitici congeniti piccoli e medi rimane controverso. Nei nevi melanocitici congeniti piccoli, i melanomi si manifestano dopo la pubertà, diversamente dai melanomi nei nevi melanocitici congeniti giganti, che tendono a manifestarsi in un'età molto più precoce. Melanomi possono insorgere anche nell'ambito di nevi composti e intradermici. Complessivamente, è stato stimato che in un individuo di 20 anni il rischio complessivo che un dato nevo si trasformi in melanoma entro l'età di 80 anni è circa 0,03% (1 caso su 3164) nei maschi e 0,009% (1 caso su 10 800) nelle femmine.

Diagnosi differenziale Lo scopo della diagnosi differenziale è distinguere le lesioni pigmentate benigne dal melanoma e dai suoi precursori. Se viene considerata la possibilità di un melanoma, allora è appropriato eseguire una biopsia. Nel tentativo di individuare un vero melanoma, possono essere asportate anche lesioni simulatrici ma benigne. La tabella 83-5 raggruppa le caratteristiche distintive delle lesioni benigne che possono essere confuse con un melanoma. Il riconoscimento precoce di un melanoma può essere agevolato dall'applicazione della "regola ABCD": A – asimmetria, le lesioni benigne sono solitamente simmetriche; B – bordi irregolari, la maggioranza dei nevi ha bordi netti e distinti; C – colore variegato, le lesioni benigne solitamente hanno una pigmentazione uniforme chiara o scura; D – diametro >6 mm (dimensioni della gomma di una matita). Di questi criteri, il più debole è il diametro superiore a 6 mm poiché attualmente una parte significativa di melanomi è diagnosticata con diametro inferiore a 6 mm. Inoltre, le caratteristiche descritte sono meno utili per il riconoscimento del melanoma nodulare, che può essere simmetrico e avere colore uniforme. Il criterio "diverso" [dagli altri] è stato da alcuni sostituito a quello di "diametro". È stata proposta l'aggiunta di una "E", a indicare l'evoluzione, dal momento che la presenza di altre caratteristiche può risultare maggiormente significativa se la lesione sta cambiando.

Biopsia Qualsiasi lesione cutanea pigmentata che abbia cambiato dimensione o forma o che abbia altre caratteristiche indicative di melanoma va sottoposta alla biopsia. La tecnica raccomandata è una biopsia escissionale a tutto spessore, poiché facilita la valutazione patologica della lesione, permette un'accurata misurazione dello spessore se la lesione è un melanoma e ne costituisce il trattamento se la lesione è benigna. Sono controindicate la *shave-biopsy* o il *curettage* nel caso di sospetto melanoma. Per lesioni di grandi dimensioni o in sedi anatomiche dove non possa essere eseguita una biopsia escissionale (per es., il volto, le mani o i piedi), è accettabile eseguire una biopsia incisionale della porzione più nodulare o scura; questa deve includere la fase di crescita verticale del tumore primario, se presente. La biopsia incisionale non sembra facilitare la diffusione del melanoma.

Stadiazione Una volta confermata la diagnosi di melanoma, il tumore deve essere stadiato per determinare prognosi e trattamento. L'anamnesi deve essere volta a evidenziare sintomi di metastasi, come malessere, perdita di peso, cefalee, disturbi del *visus* o dolore osseo. L'esame obiettivo dovrebbe essere rivolto soprattutto alla cute, ai linfonodi regionali, al sistema nervoso centrale, al fegato e alla milza. In assenza di segni o sintomi di metasta-

* In Italia ogni anno viene organizzato lo *Skin Cancer Day*: in tale giorno si eseguono visite gratuite presso strutture dermatologiche pubbliche e private aderenti all'iniziativa e si possono ritirare pubblicazioni informative. [*N.d.C.*]

TABELLA 83-4 CARATTERISTICHE CLINICHE CHE DIFFERENZIANO I NEVI ATIPICI DAI NEVI ACQUISITI BENIGNI

Caratteristica clinica	Nevo clinicamente atipico	Nevo acquisito benigno
Colore	Variabile mescolanza di *beige*, marrone, nero o rosso-rosa nel contesto del singolo nevo; i nevi possono sembrare totalmente diversi dagli altri	Uniforme, dal color camoscio al marrone
Forma	Bordi irregolari; la pigmentazione può sfumare nella cute circostante; porzione maculare alla sommità del nevo	Rotondo; bordi netti, ben definiti tra il nevo e la cute circostante; può essere piano o rilevato
Dimensione	Solitamente con diametro >6 mm; il diametro può essere >10 mm e occasionalmente <6 mm	Solitamente con diametro <6 mm
Numero	Spesso molto numerosi (>100), ma occasionalmente può esservene uno solo	In una forma tipica nell'adulto, da 10 a 40 diffusi sull'intera superficie cutanea; circa il 15% dei pazienti non ha nevi
Localizzazione	Zone fotoesposte; il dorso è la sede più comune, ma nevi displastici si possono ritrovare anche al capillizio, alle mammelle e ai glutei	Solitamente sulle superfici cutanee fotoesposte al di sopra della vita; capillizio, mammelle e glutei sono raramente interessati

Fonte: RJ Friedman et al. (eds), *Cancer of the Skin*, Philadelphia, Saunders, 1991; con modifiche.

TABELLA 83-5 LESIONI PIGMENTATE CHE DEVONO ESSERE DISTINTE DAL MELANOMA CUTANEO E DAI SUOI PRECURSORI

Nevo blu	Colon bronzo o blu ceruleo, blu-grigio; stabile nel tempo. Il 50% compare sul dorso di mani e piedi. Le lesioni sono solitamente singole, piccole, da 3 mm a meno di 1 cm. Deve essere distinto dal melanoma nodulare
Nevo composto	Di forma tonda od ovale, ben definito, con bordi arrotondati. Può essere cupoliforme o papillomatoso; il colore varia, da quello della cute normale a un marrone molto scuro, ma i singoli nevi hanno un colore relativamente omogeneo
Emangioma	Nodulo cupoliforme rossastro, viola o blu. Sbiancamento della lesione dopo compressione con un vetrino per microscopio. Deve essere distinto dal melanoma nodulare
Nevo giunzionale	Lesione da piana a lievemente rilevata. Bordi netti. Visibile una punteggiatura pigmentaria, soprattutto con la lente d'ingrandimento
Lentigo giovanile solare	Lesione piana, uniformemente marrone o marrone scuro, con bordi netti. Le lentiggini solari sono lesioni acquisite in sedi di fotoesposizione cronica (volto e dorso delle mani). Le lesioni misurano da 2 mm a 1 cm o più. Alla lente d'ingrandimento mostrano una pigmentazione reticolare.
Carcinoma basocellulare pigmentato	Bordi papulosi. Può avere un'ulcerazione centrale. Solitamente in sedi fotoesposte e in pazienti anziani. Il paziente abitualmente ha occhi marrone scuro e capelli castano scuro o neri
Dermatofibroma pigmentato	La lesione non è ben demarcata, è dura e si introflette se viene compressa lateralmente. Solitamente è localizzata agli arti e di dimensioni inferiori a 6 mm
Cheratosi seborroica	Lesione ruvida a bordi netti che appare cerea e "incollata"; varia dal color carne al marroncino, fino al bruno scuro. La presenza di tappi cheratinici sulla superficie è d'aiuto per distinguere le lesioni scure dal melanoma
Ematoma subungueale	Colore marrone-rossastro. Quando la lesione oltrepassa il letto ungueale, si rende visibile un'area chiara curva
Tatuaggio (medico o traumatico)	Nei tatuaggi medici le lesioni sono piccoli punti pigmentati, spesso blu o verdi, che delimitano un'area regolare (rettangolo). I tatuaggi traumatici sono irregolari e la pigmentazione può apparire nera

si, per la stadiazione è indicata l'esecuzione di poche indagini di laboratorio o radiologiche. A parte una radiografia del torace e, a volte, i test di funzionalità epatica, non sono indicati altri esami di laboratorio o strumentali di routine, se l'anamnesi o l'esame obiettivo non evidenziano metastasi in un organo specifico. In particolare, la scintigrafia e la tomografia computerizzata di fegato e milza hanno un rapporto costi/benefici troppo alto. Quando vi sia evidenza di metastasi devono essere sottoposte ad adeguati esami le sedi preferenziali di diffusione, come fegato, polmoni, ossa ed encefalo. I pazienti sono classificati in quattro stadi clinici (Tab. 83-3)

T TERAPIA DEL MELANOMA

TERAPIA CHIRURGICA Nel caso di diagnosi di melanoma primitivo cutaneo è necessaria l'asportazione chirurgica della lesione con un margine di cute sana, per rimuovere tutte le cellule maligne e minimizzare la possibilità di recidive locali. L'ampiezza del margine di cute sana è fonte di controversie. Da uno studio prospettico e randomizzato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che comparava margini di 1 e 3 cm in 612 pazienti con melanoma (spessore ≤2 mm), è risultato che vi era un maggior tasso di recidive locali per il margine di dimensioni minori, ma non si registravano differenze per quanto riguardava le percentuali di metastasi linfonodali o a distanza, sopravvivenza libera da malattia o sopravvivenza complessiva. Anche un altro studio randomizzato su vasta scala che metteva a confronto margini chirurgici di 2 e 4 cm per lesioni di spessore medio (da 1 a 4 mm) non ha evidenziato differenze significative della sopravvivenza complessiva. Per un melanoma primitivo possono essere raccomandati i seguenti margini: *in situ*, 0,5 cm; invasivo fino a 1 mm di spessore, 1 cm; oltre 1 mm di spessore, 2 cm. Per lesioni localizzate al volto, alle mani e ai piedi, il rispetto di questi margini deve lasciare il posto a considerazioni individuali sul ricorso forzato alla chirurgia e sulla minimizzazione della morbilità. In tutti i casi, comunque, la presenza del grasso sottocutaneo nei campioni bioptici facilita l'adeguata misurazione dello spessore e dei margini chirurgici da parte del patologo.

Biopsia del linfonodo sentinella La biopsia del linfonodo sentinella (*sentinel node biopsy*, BLNS) ha preso il posto della dissezione linfonodale regionale elettiva nella valutazione dello stato dei linfonodi regionali. Il linfonodo o i linfonodi iniziali che drenano dalla sede primitiva sono identificati per mezzo dell'iniezione di un colorante blu e di un radioisotopo intorno all'area. Successivamente, l'identificazione del linfonodo o dei linfonodi drenanti iniziali avviene attraverso il riconoscimento del distretto del linfonodo o dei linfonodi colorati in blu e/o di quello o di quelli con elevato assorbimento del radioisotopo. I linfonodi così identificati vengono asportati e sottoposti ad attenta valutazione istopatologica, con preparazione di sezioni in serie colorate con ematossilina-eosina e con colorazioni immunoistochimiche che identificano i melanociti. Lo studio del linfonodo sentinella è un elemento di notevole valore nella stadiazione e, nel caso di biopsia negativa, può sostituire la necessità della dissezione linfonodale completa. I pazienti con lesioni di spessore inferiore a 0,75 mm hanno una prognosi eccellente e non sono candidati alla BLNS, a meno che siano presenti altre caratteristiche a rischio elevato (ulcerazione, biopsia a piatto con interessamento della base ecc.). All'altro estremo, i pazienti con lesioni di spessore superiore a 4 mm hanno un rischio così alto di metastasi a distanza che il riscontro della malattia a livello linfonodale non modifica l'evoluzione clinica finale. Un sottogruppo di pazienti con lesioni di spessore intermedio può avere un beneficio in termini di sopravvivenza dalla dissezione linfonodale. La BLNS può essere utile in pazienti selezionati che possano trarre beneficio da una terapia adiuvante, ma il suo beneficio in termini di sopravvivenza resta ancora da provare.

TERAPIA ADIUVANTE PER LA MALATTIA LINFONODALE Per i pazienti liberi da malattia, ma con alto rischio di metastasi, è necessaria una terapia adiuvante che completi quella chirurgica, per distruggere le micrometastasi, prolungare la sopravvivenza libera da malattia e aumentare le percentuali di guarigione. Sono state tentate molte vie, ma senza successo. Una terapia adiuvante con interferone α2b può essere in grado di migliorare in alcuni soggetti la sopravvivenza libera da malattia e quella generale, in particolare nei pazienti con metastasi linfonodali (malattia in stadio III). La *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti ha approvato un protocollo con interferone ad alto dosaggio come adiuvante, che consiste in 20 milioni di U/m^2 per via endovenosa, 5 giorni alla settimana per 4 settimane, seguito da 10 milioni di U/m^2 per via sottocutanea 3 volte alla settimana per 11 mesi. In un'ampia percentuale di pazienti tali dosi di interferone si associano a grave tossicità, tra cui malattia simil-influenzale e peggioramento dello stato generale. Nella maggior parte dei pazienti la tossicità regredisce prontamente a dosaggi inferiori e quando la terapia viene sospesa.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA METASTATICA Il melanoma può metastatizzare a qualsiasi organo interno e l'encefalo è la sede più frequente. Il melanoma metastatico è solitamente incurabile, con sopravvivenza generalmente inferiore a 1 anno per pazienti con metastasi viscerali. Lo scopo del trattamento, pertanto, è solitamente palliativo. I pazienti con metastasi linfonodali e ai tessuti molli hanno un decorso migliore rispetto a quelli con metastasi epatiche e cerebrali. Le metastasi limitate ai soli linfonodi (malattia in stadio III dell'AJCC) giustificano una resezione linfonodale terapeutica. L'asportazione chirurgica di una singola metastasi polmonare o di una lesione metastatica in una zona cerebrale accessibile può prolungare la sopravvivenza. La radiochirurgia stereotassica si è rivelata efficace nel trattamento di metastasi encefaliche isolate. La terapia radiante può essere utile in caso di tumori o metastasi recidivanti. I pazienti con malattia regionale in stadio avanzato limitata a un arto possono trarre beneficio da una terapia perfusionale ipertermica dell'arto con melfalan. Sono state riportate elevate percentuali di risposta completa associata a una significativa attenuazione della sintomatologia.

Alcuni farmaci e terapie biologiche hanno dimostrato una minima attività antitumorale (percentuali di risposta parziale dal 15 al 20%) nel melanoma metastatico: la decarbazina (DTIC); le nitrosuree carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU); analoghi del platino come cisplatino e carboplatino; alcaloidi della vinca come vincristina, vinblastina e vindesina; i taxani paclitaxel e docetaxel; l'interferone α; l'interleuchina 2 (IL-2). Anche se di limitata efficacia, la dacarbazina in monoterapia è ancora considerata il trattamento di riferimento. Sono in corso sperimentazioni nel tentativo di definire combinazioni maggiormente efficaci. L'IL-2 produce percentuali di risposta simili a quelle di altri farmaci citotossici; d'altra parte, le dosi efficaci causano in maggior misura tossicità che effetto chemioterapico. Sono state osservate percentuali di risposta superiori al 50% con l'uso di IL-2 per via intradermica e sottocutanea.

Il melanoma può esprimere antigeni sulla superficie cellulare che possono essere riconosciuti dalle cellule immunitarie dell'ospite. Questi antigeni associati al melanoma possono, da soli o in combinazione, rendere attuabile lo sviluppo di strategie vaccinali contro il melanoma.

Queste strategie si basano sull'utilizzo di proteine tumurali purificate come immunogeni e di cellule tumorali geneticamente alterate per sollecitare una risposta delle cellule T. Approcci sperimentali alternativi hanno tentato di aumentare il numero delle cellule T specifiche per il tumore (ottenendole sia dal tumore come linfociti infiltranti il melanoma, sia dal sangue periferico dopo vaccinazione) in vitro, trasferendole poi ai pazienti in gran quantità. Inoltre, sono stati testati anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni tumorali. Sono attualmente in sperimentazione anche molecole attive sul ciclo cellulare. Tutti questi approcci sperimentali richiedono ulteriori sviluppi prima di essere applicabili su vasta scala. I progressi nel trattamento della malattia metastatica potrebbero essere applicabili anche nell'ambito della terapia adiuvante.

L'assenza di una terapia curativa per i pazienti con melanoma metastatico sottolinea l'importanza della diagnosi precoce e della prevenzione al fine di ri-

durre la mortalità per melanoma. I pazienti con melanoma in stadio 4 devono essere curati da un oncologo con esperienza nel trattamento di pazienti con malattia in fase avanzata. Le sperimentazioni cliniche potrebbero rappresentare un'opzione per questi pazienti.

TUMORI CUTANEI MALIGNI NON MELANOMA

I tumori cutanei maligni non melanoma (*nonmelanoma skin cancer*, NMSC) sono i tumori della cute più frequenti negli Stati Uniti, con un'incidenza annuale stimata maggiore di 1,5 milioni di casi. I carcinomi basocellulari (CBC) rappresentano il 70-80% di tutti gli NMSC. I carcinomi spinocellulari (CSC), nonostante rappresentino solo il 20% circa degli NMSC, sono maggiormente significativi a causa della loro capacità di metastatizzare (Fig. 83-2) e sono responsabili di più di 2400 decessi ogni anno. Le percentuali di incidenza sono aumentate notevolmente negli ultimi decenni.

EZIOLOGIA

Le cause del CBC e del CSC sono multifattoriali. L'esposizione cumulativa alla luce solare, principalmente allo spettro ultravioletto B (UVB), è il fattore più significativo. Dati recenti fanno ritenere che i raggi ultravioletti A (UVA) potrebbero essere più cancerogeni di quanto si ritenesse in passato. Altri fattori associati a una maggiore incidenza di tumori cutanei sono: sesso maschile, età avanzata, origini celtiche, carnagione chiara, tendenza a scottarsi facilmente al sole e lavoro all'aperto. L'incidenza di questi tumori aumenta con il diminuire della latitudine. La maggior parte di essi si sviluppa nelle zone fotoesposte del volto e del collo. I tumori sono più frequenti sul lato sinistro del corpo negli Stati Uniti, mentre lo sono sul lato destro in Inghilterra, probabilmente a causa dell'esposizione asimmetrica durante la guida. Poiché lo strato protettivo di ozono terrestre va via via assottigliandosi, è prevedibile un ulteriore aumento dell'incidenza dei tumori cutanei. In alcune aree geografiche l'esposizione all'arsenico presente nei pozzi d'acqua o in sorgenti industriali può aumentare in modo significativo il rischio di CBC e CSC. Nelle persone affette, i tumori cutanei possono comparire anche senza segni clinici di intossicazione cronica arsenicale (per es., cheratosi arsenicali). Meno comune è invece l'esposizione a idrocarburi aromatici ciclici presenti in catrame, fuliggine o schisto. Il rischio di CSC della mucosa orale o del labbro è maggiore nei fumatori. I papillomavirus umani e le radiazioni UV agiscono come cocarcinogeni.

I fattori dell'ospite associati a un rischio aumentato di tumori cutanei comprendono l'immunosoppressione dovuta a malattia o a farmaci. I pazienti trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva cronica sono particolarmente soggetti al CSC. La frequenza dei tumori maligni della cute è proporzionale alla durata dell'immunosoppressione e all'estensione dell'esposizione solare sia prima sia dopo il trapianto. Il cancro della cute è comune in pazienti con infezione da HIV e in questi casi può essere maggiormente aggressivo. Altri fattori includono le radiazioni ionizzanti, le cicatrici da ustioni termiche e le ulcerazioni croniche. Alcune malattie ereditarie sono associate ai tumori cutanei (per es., albinismo, xeroderma pigmentoso e sindrome del nevo basocellulare). Mutazioni nel gene oncosoppressore *patch* sono state implicate nello sviluppo del CBC.

PRESENTAZIONE CLINICA

Gli NMSC sono spesso asintomatici, sebbene nelle lesioni in stadio avanzato possano comparire ulcerazioni con scarsa tendenza alla guarigione, sanguinamento o dolore.

Carcinoma basocellulare Il CBC è un tumore maligno costituito da cellule simili a quelle dello strato basale dell'epidermide e delle strutture epiteliali degli annessi. Il sottotipo meno invasivo di CBC, il *CBC superficiale*, si manifesta classicamente con placche eritematose e desquamanti sul tronco, che si allargano lentamente. Questo sottotipo di CBC può essere confuso con dermatosi benigne di tipo infiammatorio, soprattutto con l'eczema nummulare e la psoriasi. Il CBC si può inoltre manifestare come un piccolo nodulo perlaceo a lenta crescita, spesso con piccole teleangectasie capillari in superficie (*CBC nodulare*). La presenza occasionale di melanina in questa varietà di CBC nodulare (*CBC pigmentato*) può determinarne la confusione clinica con il melanoma. Il *CBC morfeiforme* (*fibrosante*) e il *CBC micronodulare*, i sottotipi a maggiore invasività, si manifestano come placche biancastre o giallastre, dure, piane o lievemente depresse, isolate. I bordi sono caratteristicamente indistinti e questa è una caratteristica associata a una capacità potenzialmente maggiore di invasività subclinica.

Carcinoma spinocellulare Il *CSC cutaneo* primitivo è una neoplasia maligna delle cellule epidermiche cheratinizzanti. Può crescere rapidamente e metastatizzare. Le caratteristiche cliniche possono essere molteplici. Più comunemente appare come un nodulo eritematoso ulcerato o come un'erosione sulla cute o sul labbro inferiore, ma si può presentare anche come una papula verrucosa o come una placca. Le teleangectasie sono rare. I margini di questo tumore possono essere mal definiti ed esso può invadere le strutture sottostanti. Il CSC cutaneo può comparire ovunque sulla pelle, ma solitamente si manifesta su cute fotodanneggiata. Una neoplasia correlata, il cheratoacantoma, compare tipicamente come una papula cupoliforme con un crate-

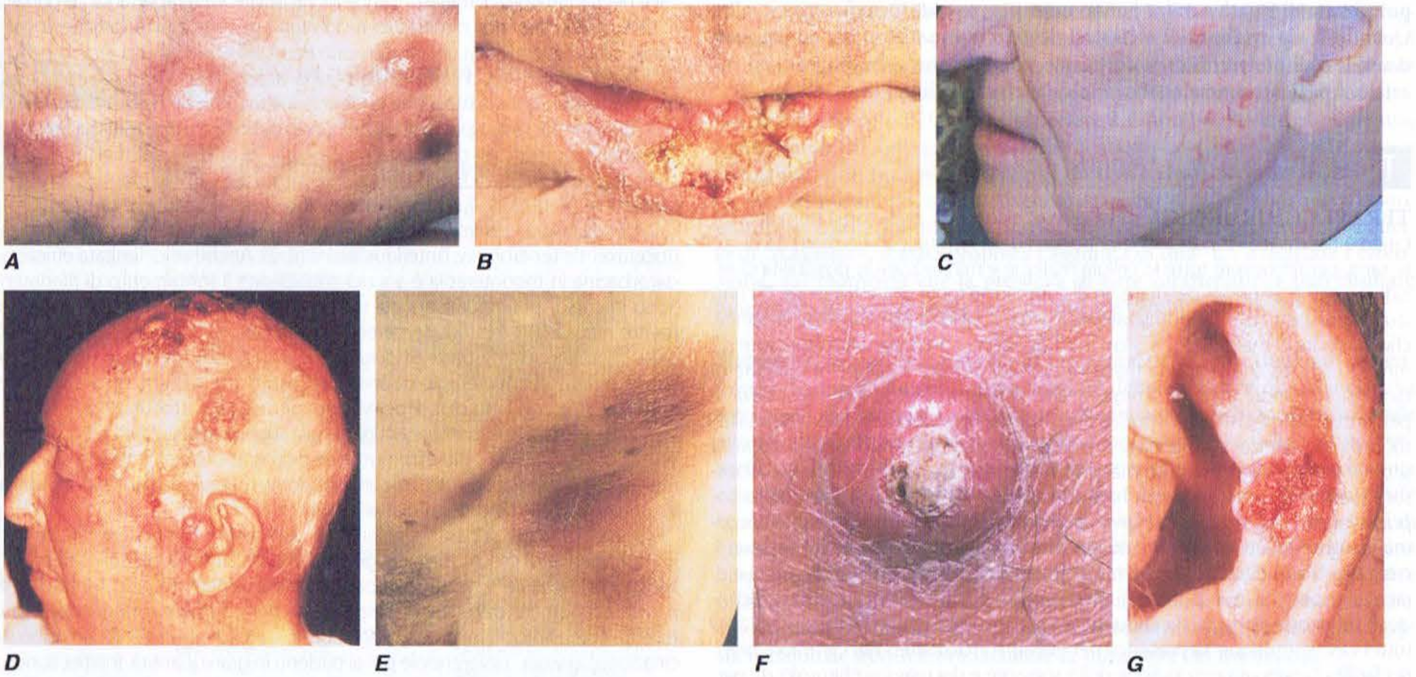


FIGURA 83-2 Neoplasie cutanee. ***A.*** Il linfoma non Hodgkin interessa la cute con tipici noduli violacei color prugna. ***B.*** Carcinoma spinocellulare, qui rappresentato come placca ipercheratosica crostosa e parzialmente erosa del labbro inferiore. Altre sedi tipiche sono le aree fotoesposte come testa, collo, mani e arti. ***C.*** Le cheratosi attiniche sono chiazze e papule eritematose ipercheratosiche su cute fotoesposta. Insorgono in adulti di età media o avanzata e hanno potenzialità di evoluzione maligna. ***D.*** Il carcinoma metastatico della cute è caratterizzato da noduli dermici infiammatori, spesso ulcerati. ***E.*** La micosi fungoide è un linfoma cutaneo a cellule T, in questo paziente nella fase in placca. ***F.*** Il cheratoacantoma è un carcinoma spinocellulare a basso grado di malignità che si presenta come un nodulo esofitico con un cratere centrale ripieno di cheratina. ***G.*** Questo carcinoma basocellulare mostra ulcerazione centrale e un bordo teleangectasico, rotondeggiante, perlaceo.

re cheratosico centrale, aumenta di dimensioni rapidamente e solitamente regredisce senza terapia. Questa lesione è difficilmente differenziabile dal CSC.

La *cheilite* e le *cheratosi attiniche*, entrambe forme premaligne del CSC, si manifestano come papule ipercheratosiche su cute fotoesposta. Il potenziale di degenerazione maligna delle lesioni non trattate varia dallo 0,25% al 20%. La *malattia di Bowen*, forma *in situ* del CSC, si manifesta come una placca eritematosa desquamante. Il trattamento delle lesioni premaligne e *in situ* riduce il rischio di successiva invasività.

STORIA NATURALE

Carcinoma basocellulare L'evoluzione naturale del CBC è quella di una neoplasia a invasività locale che lentamente aumenta di dimensioni. Il grado di distruzione locale e il rischio di recidiva variano secondo la dimensione, la durata, la sede e il sottotipo istologico del tumore, il numero di recidive e le caratteristiche del paziente. Per le localizzazioni al centro del volto, alle orecchie o al capillizio si presuppone un rischio maggiore. I CBC più piccoli, pigmentati, cistici o superficiali rispondono bene alla maggior parte delle terapie. Le lesioni di dimensioni maggiori e i sottotipi micronodulare e morfeiforme possono essere più aggressivi. Il potenziale metastatico del CBC è stato stimato tra lo 0,0028 e lo 0,1%. Nelle persone affette sia da CBC sia da CSC vi è un rischio maggiore di sviluppare ulteriori tumori cutanei: il valore stimato è superiore al 40% in 5 anni.

Carcinoma spinocellulare L'evoluzione naturale del CSC dipende dalle caratteristiche sia del tumore sia dell'ospite. I tumori che insorgono su cute danneggiata dal sole hanno un potere metastatico inferiore rispetto a quelli che insorgono su cute fotoprotetta. La metastatizzazione del CSC, che si verifica in una percentuale di casi stimata tra lo 0,3 e il 5,2%, si manifesta più frequentemente a livello dei linfonodi drenanti regionali. I tumori che compaiono al labbro inferiore e all'orecchio hanno un potenziale di metastatizzazione vicino al 13% e all'11%, rispettivamente. Il potenziale di metastasi di CSC che insorgono su cicatrici, ulcerazioni croniche e superfici genitali o mucose è più alto. La percentuale complessiva di metastasi per i tumori recidivanti si avvicina al 30%. I tumori di grandi dimensioni, scarsamente differenziati, profondi, con invasione perineurale o linfatica, hanno spesso un comportamento aggressivo. I tumori multipli a rapida crescita e comportamento aggressivo possono rappresentare una sfida terapeutica in pazienti immunocompromessi.

T TERAPIA DEI TUMORI CUTANEI MALIGNI NON MELANOMA

Carcinoma basocellulare Le modalità di trattamento del CBC più frequentemente utilizzate comprendono: diatermocoagulazione e *curettage*, escissione, crioterapia, radioterapia, laser, chirurgia micrografica di Mohs (*Mohs micrographic surgery*, MMS), 5-fluorouracile topico e immunomodulanti topici. La scelta del trattamento dipende dalle caratteristiche del tumore, dall'età del paziente, dalle condizioni cliniche, dalle preferenze del paziente e da altri fattori. Diatermocoagulazione e *curettage* rimangono la metodica più comunemente utilizzata dai dermatologi. Questo metodo viene selezionato per tumori a basso rischio (per es., un piccolo tumore primario di sottotipo poco aggressivo in una sede favorevole). L'escissione, che offre il vantaggio di un controllo istologico, viene solitamente eseguita in caso di tumori più aggressivi o situati in sedi ad alto rischio, oppure, in molti casi, per ragioni estetiche. La crioterapia con azoto liquido può essere utilizzata per alcuni tumori a basso rischio, ma richiede attrezzature sofisticate (criosonde) per poter essere efficace nelle neoplasie avanzate. La radioterapia, sebbene non utilizzata così spesso come le terapie chirurgiche, offre garanzie eccellenti di riuscita in molti casi di CBC. È adatta a pazienti che non possono sottoporsi a terapie chirurgiche e come ausilio alla chirurgia in caso di tumori ad alto rischio. I pazienti giovani non sarebbero candidati adatti al trattamento radioterapico, a causa del rischio di radiodermiti e carcinogenesi a lungo termine. Sebbene la tecnologia nello sviluppo dei laser progredisca sempre più rapidamente, la loro efficacia a lungo termine nel trattamento di lesioni infiltrative o recidivanti è ancora sconosciuta. D'altra parte la MMS, un tipo di escissione chirurgica molto particolare che permette un attento controllo istologico e la conservazione di tessuto non affetto, è associata a tassi di guarigione superiori al 98%. È la modalità di trattamento preferita per lesioni recidivanti, in sedi ad alto rischio, oppure di grandi dimensioni con margini indefiniti e in sedi dove è necessario conservare più tessuto possibile (per es., le palpebre). L'utilizzo del 5-fluorouracile topico dovrebbe essere limitato ai CBC superficiali. Una nuova linea di prodotti topici, gli immunomodulanti, sembra essere promettente nel trattamento dei CBC superficiali e anche nodulari. L'imiquimod, una crema abbastanza ben tollerata, ha superato con successo studi clinici di fase III ed è attualmente in commercio. La chemioterapia intralesionale (5-fluorouracile e INF) e la terapia fotodinamica (che si avvale dell'attivazione selettiva di un farmaco fotoattivo tramite la luce visibile) sono state utilizzate con successo in pazienti con numerosi tumori. Una

TABELLA 83-6 ALTRI TUMORI CUTANEI MALIGNI NON MELANOMA

Tipo di tumore	Localizzazione più comune	Percentuale di recidiva[a]	Percentuale di metastasi
Fibroxantoma atipico	Testa e collo	21	4
Carcinoma a cellule di Merkel	Testa e collo	40	75
Dermatofibrosarcoma protuberans	Tronco	50	1
Carcinoma sebaceo	Palpebra	12	30
Carcinoma annessiale microcistico	Volto	50	1 caso
Porocarcinoma	Arti	20	10
Carcinoma eccrino	Testa e collo	36	11
Angiosarcoma	Testa e collo	75	75

[a] Si tratta delle maggiori percentuali di recidiva riportate, misurate prima della difusione della chirurgia micrografica di Mohs.

endonucleasi topica (lozione liposomiale T4N5) si è rivelata in grado di riparare il DNA e può ridurre la percentuale di NMSC nello xeroderma pigmentoso.

Carcinoma spinocellulare La terapia del CSC dovrebbe essere basata sull'analisi dei fattori di rischio che influenzano il comportamento biologico del tumore. Questi comprendono le dimensioni, la sede e il grado di differenziazione istologica del tumore, così come l'età e le condizioni fisiche del paziente. L'escissione chirurgica, la MMS e la radioterapia sono metodiche standard di terapia. Crioterapia, diatermocoagulazione e *curettage* sono stati utilizzati con successo per lesioni premaligne e per piccoli tumori primari. Le metastasi vengono trattate tramite dissezione linfonodale, irradiazione o entrambe. L'acido 13-*cis*-retinoico (1 mg/die *per os*) più interferone α (3 milioni di U/die, per via sottocutanea o intramuscolare) può determinare una risposta parziale nella maggioranza dei pazienti. Una chemioterapia sistemica combinata che includa il cisplatino può essere anche utilizzata a scopo palliativo in alcuni pazienti.

PREVENZIONE

Poiché la maggioranza dei tumori cutanei è correlabile a un'esposizione cronica alle radiazioni UV, l'informazione fornita dal medico al paziente può ridurne notevolmente l'incidenza. Particolare rilievo dovrebbe essere posto sulle misure preventive a partire dall'infanzia. I pazienti dovrebbero capire che il danno causato dagli UVB inizia precocemente, sebbene i tumori si sviluppino dopo anni. Deve essere incoraggiato l'utilizzo regolare di filtri solari e indumenti protettivi. Si raccomanda di evitare i centri di abbronzatura e l'esposizione nelle ore centrali della giornata (dalle ore 10 alle 14). Le lesioni precancerose e *in situ* dovrebbero essere trattate precocemente. Il riscontro precoce di piccoli tumori rende il trattamento più semplice, con alti tassi di guarigione e basse percentuali di morbilità. Nei pazienti con storia clinica di tumore cutaneo deve essere consigliato un *follow-up* a lungo termine per evidenziare la comparsa di eventuali recidive, metastasi o nuovi tumori della pelle. La chemioprofilassi che utilizza retinoidi sintetici è utile nel controllo di nuove lesioni in pazienti con tumori multipli.

ALTRI TUMORI CUTANEI MALIGNI NON MELANOMA

Le neoplasie degli annessi cutanei e i sarcomi dei tessuti fibroso, mesenchimale, adiposo e vascolare rappresentano dall'1 al 2% degli NMSC (Tab. 83-6). Pochi tumori possiedono una prognosi così infausta come il carcinoma a cellule di Merkel, un tumore maligno altamente aggressivo derivato dalla cresta neurale, che ha una percentuale di metastasi del 75% e una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 30-40%. Altri tumori come il *sarcoma di Kaposi* correlato a HIV, indotto da herpes virus umano di tipo 8, hanno un decorso più torpido. La recente diminuzione marcata dell'incidenza di questo tumore è correlabile alla somministrazione di una terapia antivirale molto efficace.

RINGRAZIAMENTI
Katarina G. Chiller, MD, e Howard K. Koth, MD, hanno contribuito alla stesura di questo capitolo nella 16ª edizione, da cui è stato tratto materiale per questa nuova edizione.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN CANCER SOCIETY: Website at *www.cancer.org*

BALCH CM et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 19:3622, 2001

BALCH CM et al: Final version of the AJCC staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 19:3635, 2001

Drake LA et al: Guidelines of care of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 26:117, 1992

——— et al: Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 28:628, 1993

Geisse JK et al: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 47:390, 2002

Johnson TM et al: Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: Update of current concepts, Arch Dermatol 140:107, 2004

Morton DL et al: Sentinel-node biopsy on nodal observation in melanoma. N Engl J Med 355:1307, 2006

Petrella T et al: Single agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: A systematic review. Cancer Treat Rev 2007 [epub ahead of print] PMID: 17562357

Rigel DS et al: ABCDE: An evolving concept in the early diagnosis of melanoma. Arch Dermatol 141:1032, 2005

Tsao H et al: Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 351:998, 2004

84 Neoplasie maligne della testa e del collo

Everett E. Vokes

I carcinomi della testa e del collo originano dalle mucose nei distretti della testa e del collo e sono caratteristicamente a cellule squamose. Questa categoria di neoplasie comprende i tumori dei seni paranasali, del cavo orale, del rinofaringe, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe. I tumori delle ghiandole salivari si distinguono dai più comuni carcinomi della testa e del collo per l'eziologia, l'anatomia patologica, la presentazione clinica e la terapia. **Per i tumori maligni della tiroide si rimanda al capitolo 335.**

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Il numero di nuovi casi di carcinomi della testa e del collo negli Stati Uniti è stato pari a 40 500 nel 2006, rappresentando circa il 3% dei tumori maligni negli adulti. L'incidenza mondiale va oltre il mezzo milione di casi l'anno. Nel Nordamerica e in Europa questi carcinomi originano di solito dal cavo orale, dall'orofaringe o dalla laringe, mentre il carcinoma rinofaringeo è più comune nei Paesi mediterranei e dell'Estremo Oriente.

EZIOLOGIA E GENETICA

Negli Stati Uniti l'alcol e il tabacco sono i fattori di rischio più comuni nella carcinogenesi dei tumori della testa e del collo. Anche il tabacco da masticare può essere un agente eziologico dei carcinomi orali. Altri cancerogeni potenziali sono la marijuana e l'esposizione ad agenti tossici nell'ambiente di lavoro, comprendente la raffinazione del nichel, l'esposizione a fibre tessili e la lavorazione del legno.

Anche fattori dietetici possono contribuire alla trasformazione neoplastica. L'incidenza del cancro della testa e del collo è più elevata nelle persone che consumano meno frutta e vegetali. Alcune vitamine, tra cui i carotenoidi, possono risultare protettive se incluse in una dieta equilibrata. Integratori di retinoidi, come l'acido *cis*-retinoico, non si sono mostrati protettivi nei confronti dei tumori della testa e del collo (o del cancro del polmone) e possono far aumentare il rischio nei fumatori attivi.

Alcuni tumori della testa e del collo possono avere un'eziologia virale. Il DNA del papillomavirus umano (*human papilloma virus*, HPV) è stato individuato in tessuti tumorali orali e tonsillari e può predisporre al cancro del cavo orale o delle tonsille indipendentemente dall'utilizzo di tabacco e alcol. Questi tumori possono manifestarsi anche in giovane età. L'incidenza di tumori della testa e del collo legati all'HPV potrebbe essere in aumento. L'infezione da virus di Epstein-Barr virus (EBV) è associata al cancro rinofaringeo. Il carcinoma rinofaringeo si verifica endemicamente in alcuni Paesi dell'area del Mediterraneo e dell'Estremo Oriente. In questi Paesi il titolo di anticorpi contro il virus di Epstein-Barr può essere utilizzato per lo screening di popolazioni ad alto rischio. Il carcinoma rinofaringeo si associa anche ad altri fattori ambientali, come il consumo di pesce salato.

Per i tumori delle ghiandole salivari non sono stati identificati fattori di rischio specifici.

ANATOMIA PATOLOGICA, CARCINOGENESI E BIOLOGIA MOLECOLARE

I carcinomi a cellule squamose della testa e del collo possono essere divisi in tre categorie: *ben differenziati*, *moderatamente differenziati* e *scarsamente differenziati*. I tumori scarsamente differenziati hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli ben differenziati. Tra i carcinomi del rinofaringe, il meno comune carcinoma differenziato a cellule squamose va tenuto distinto da quelli non cheratinizzanti e indifferenziati (linfoepitelioma), che contengono anche infiltrati di linfociti normali.

I tumori delle ghiandole salivari possono originare dalle ghiandole salivari maggiori (parotide, sottomandibolare, sottolinguale) o da quelle minori (localizzate nella sottomucosa delle vie aerodigestive superiori). La maggior parte dei tumori della parotide è di natura benigna, mentre la metà dei tumori delle ghiandole sottomandibolare e sottolinguale e delle ghiandole salivari minori è di natura maligna. Tra i tumori maligni sono compresi i carcinomi mucoepidermoide e adenoidocistico e gli adenocarcinomi.

La superficie mucosa dell'intera faringe è esposta ad agenti cancerogeni (alcol e tabacco) ed è a rischio per lo sviluppo di lesioni premaligne o maligne, come l'eritroplachia o la leucoplachia (iperplasia, displasia), che possono evolvere nel carcinoma invasivo. In alternativa, si possono sviluppare tumori sincroni o metacroni. Infatti, nel corso del tempo, i pazienti con carcinomi della testa e del collo in stadio precoce sono esposti a un maggior rischio di mortalità associato a una seconda neoplasia piuttosto che alla recidiva della malattia primitiva.

Le neoplasie maligne secondarie della testa e del collo non sono indotte dalla terapia ma, al contrario, rappresentano il risultato dell'esposizione della mucosa delle vie aerodigestive superiori agli stessi agenti cancerogeni che hanno causato la neoplasia primitiva. Queste neoplasie secondarie possono svilupparsi nelle regioni della testa e del collo, nei polmoni o nell'esofago. In rari casi, si può sviluppare un sarcoma indotto da radiazioni dopo radioterapia per un cancro della testa e del collo.

Delezioni e altre alterazioni cromosomiche, coinvolgenti più frequentemente i cromosomi 3p, 9p, 17p e 13q, sono state identificate nell'ambito di lesioni maligne o premaligne della testa e del collo, così come mutazioni di geni oncosoppressori come il gene *p53*. L'amplificazione degli oncogeni è meno comune, ma è stata descritta la sovraespressione di PRAD-1/bcl-1 (ciclina D1), bcl-2, fattore di crescita trasformante β e recettore del fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). La sovraespressione di EGFR si dimostrata molto comune e la sua entità sembra presentare un'importanza prognostica.

Campioni operatori della neoplasia con margini di resezione negativi all'esame istopatologico ("resezione completa") possono presentare ai margini cellule tumorali residue non identificabili, istologicamente caratterizzate da mutazioni del gene *p53*. Perciò, l'identificazione di una mutazione specifica tumorale del gene *p53* in alcuni margini di resezione chirurgica fenotipicamente normali può indicare la persistenza di malattia residua. I pazienti con coinvolgimento submicroscopico dei margini presentano una prognosi peggiore rispetto a pazienti con margini realmente negativi.

QUADRO CLINICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La maggioranza di tumori della testa e del collo si presenta in soggetti con più di 50 anni, benché queste neoplasie possano comparire anche in individui più giovani, pur in assenza di fattori di rischio noti. Le manifestazioni variano in funzione dello stadio e della sede primitiva del tumore. Pazienti con segni e sintomi non specifici nelle regioni della testa e del collo devono essere sottoposti a esame otorinolaringoiatrico, specialmente se i sintomi persistono per più di 2-4 settimane.

Il cancro del rinofaringe non dà luogo ad alcun sintomo in fase precoce. Tuttavia, occasionalmente può determinare un'otite media sierosa unilaterale (dovuta a ostruzione della tuba di Eustachio), ostruzione nasale unilaterale o bilaterale, oppure epistassi. Il carcinoma del rinofaringe in fase avanzata causa neuropatie dei nervi cranici.

I carcinomi del cavo orale si presentano con ulcere torpide, alterazioni dell'occlusione dentaria o lesioni dolorose. I tumori della base della lingua o dell'orofaringe possono determinare una riduzione della mobilità della lingua e alterazioni dell'eloquio. I cancri dell'orofaringe e dell'ipofaringe raramente determinano sintomi in fase precoce, ma possono causare faringodinia e/o otalgia.

La raucedine può essere un segno precoce del carcinoma della laringe e in caso di persistenza richiede una valutazione specialistica con eventuale laringoscopia indiretta e/o studi radiografici. Se una lesione della testa o del collo, trattata inizialmente con antibiotici, non si risolve entro breve tempo, è indicato un approfondimento diagnostico; la prosecuzione della terapia antibiotica comporta il rischio di non diagnosticare precocemente una neoplasia maligna.

A prescindere dalla sede, i carcinomi della testa e del collo in fase avanzata possono causare dolore intenso, otalgia, ostruzione delle vie aeree, neuropatie dei nervi cranici, trisma, odinofagia, disfagia, riduzione della motilità della lingua, formazione di fistole, coinvolgimento della cute e linfoadenopatia cervicale massiva, unilaterale o bilaterale. Alcuni pazienti presentano linfoadenomegalia senza che sia possibile identificare la lesione primitiva per via endoscopica o bioptica; questi pazienti vengono considerati portatori di un carcinoma di origine sconosciuta (Fig.84-1). Se la linfoadenomegalia interessa la parte superiore del collo e le cellule neoplastiche sono di origine squamosa all'esame istopatologico, la neoplasia probabilmente deriva dagli epiteli di rivestimento della testa o del collo. Tuttavia, cellule tumorali localizzate nei linfonodi sovraclaveari possono provenire anche da una lesione primitiva del torace o dell'addome.

L'esame obiettivo deve comprendere l'ispezione di tutte le superfici mucose visibili e la palpazione del collo, della lingua e del pavimento della bocca. Oltre ai tumori manifesti, si possono osservare anche leucoplachia (placca mucosa bianca) o eritroplachia (placca mucosa rossa); tali lesioni "premaligne" possono essere espressione di iperplasia, displasia o carcinoma in situ. È consigliabile effettuare una biopsia di tutte le lesioni visibili o palpabili. Un esame più approfondito può essere effettuato da un otorinolaringoiatra. Altre procedure diagnostiche utili per la stadiazione includono la tomografia computerizzata (TC) della testa e del collo per identificare l'estensione della malattia. In caso di interessamento linfonodale i pazienti devono essere sottoposti a un controllo per la ricerca di metastasi a distanza, che può consistere nell'esecuzione della radiografia del torace o della scintigrafia ossea. La procedura definitiva per la stadiazione è rappresentata dall'esame endoscopico nel paziente anestetizzato, comprendente la laringoscopia diretta, l'esofagoscopia e la broncoscopia; nel corso di tali procedure è possibile effettuare biopsie multiple per stabilire la diagnosi e l'estensione della malattia primitiva e per identificare lesioni precancerose o neoplasie secondarie.

I carcinomi della testa e del collo sono classificati secondo il sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer. Questa classificazione è diversa in funzione della specifica sede anatomica (Tabb. 84-1 e 84-2). A una prima diagnosi si riscontrano metastasi a distanza in meno del 10% dei pazienti, ma in casistiche autoptiche il coinvolgimento microscopico di polmoni, ossa o fegato è risultato più comune, soprattutto in pazienti con malattia linfonodale del collo avanzata. Le moderne tecniche di diagnosi per immagini potrebbero in futuro accrescere il numero di pazienti a cui vengono diagnosticate metastasi a distanza clinicamente individuabili.

Nei pazienti con metastasi linfonodali e malattia primitiva non localizzabile la diagnosi dovrebbe essere effettuata dopo exeresi dei linfonodi. Se il risultato dell'esame istopatologico indica la presenza di un carcinoma a cellule squamose, è necessario effettuare una panendoscopia, biopsie di tutte le aree sospette e biopsie mirate delle sedi primitive comuni, come il rinofaringe, le tonsille, la base della lingua e i seni piriformi.

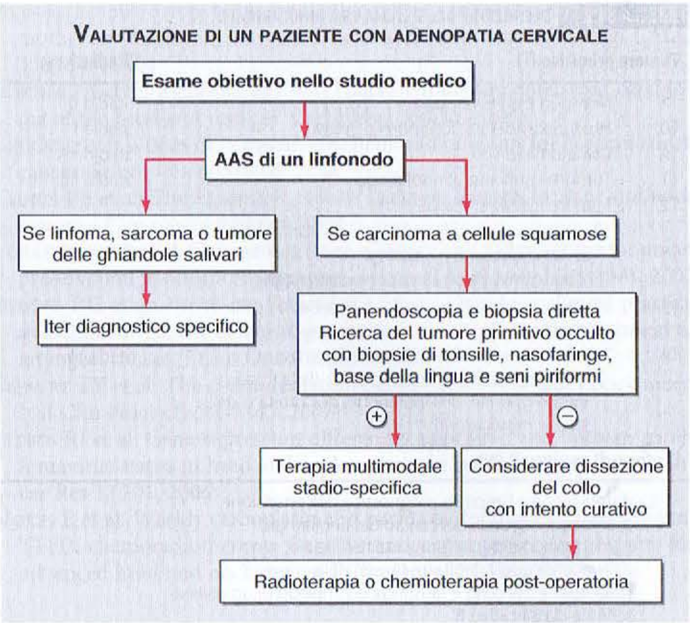


FIGURA 84-1 Valutazione di un paziente con adenopatia cervicale senza lesione mucosa primitiva: algoritmo diagnostico. AAS, apirazione con ago sottile.

TABELLA 84-1 CLASSIFICAZIONE TNM DEI CARCINOMI DELLA TESTA E DEL COLLO (ESCLUSO IL CARCINOMA RINOFARINGEO)

Sede primitiva del tumore (T)

Grado T	Orofaringe	Ipofaringe
T1	0-2 cm	0-2 cm
T2	2,1-4 cm	>1 sede, 2-4 cm
T3	>4 cm	>4 cm
T4a	Invasione della laringe, della muscolatura della lingua, del muscolo pterigoideo mediale, del palato duro, della mandibola	Invasione della cartilagine tiroide/cricoide, dell'osso ioide, della tiroide, dell'esofago o dei tessuti molli del compartimento centrale
T4b	Invasione del muscolo pterigoideo laterale, delle lamine pterigoidee, del rinofaringe laterale, della base del cranio o della carotide interna	Invasione della fascia prevertebrale o dell'arteria carotide interna, o coinvolgimento delle strutture mediastiniche

Linfonodi regionali (N)

NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi linfonodali unilaterali, di dimensione massima ≤6 cm, al di sopra della regione sovraclaveare
N2	Metastasi linfonodali bilaterali, di dimensione massima ≤6 cm, al di sopra della regione sovraclaveare
N3	Metastasi linfonodali >6 cm e/o nella regione sovraclaveare N3a: >6 cm N3b: estensione alla regione sovraclaveare

Metastasi a distanza (M)

MX	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Stadiazione

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Stadio IVB	T4b	Ogni T	M0
	Ogni N	N3	M0
Stadio IVC	Ogni T	Ogni N	M1

T NEOPLASIE MALIGNE DELLA TESTA E DEL COLLO

I pazienti affetti da cancro della testa e del collo possono essere classificati in tre gruppi clinici: con malattia localizzata; con malattia localmente avanzata; con malattia metastatica e/o recidivante. Comorbilità associate all'abuso di tabacco e alcol possono influenzare il successo della terapia e costituiscono elementi di rischio a lungo termine per i pazienti che sono guariti dalla malattia.

MALATTIA LOCALIZZATA Circa un terzo dei pazienti si presenta con malattia localizzata, cioè con lesioni T1 o T2 (stadio I o II) senza coinvolgimento linfonodale o metastasi a distanza.

TABELLA 84-2 DEFINIZIONE DEL SISTEMA TNM RINOFARINGEO

Tumore primitivo (T)	
TX	Non può essere valutato
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore confinato al rinofaringe
T2	Tumore esteso ai tessuti molli
	T2a: tumore esteso all'orofaringe e/o alle cavità nasali senza estensione parafaringea
	T2b: ogni tumore con estensione parafaringea
T3	Il tumore coinvolge le strutture ossee e/o i seni paranasali
T4	Tumore con estensione intracranica e/o coinvolgimento dei nervi cranici, della fossa infratemporale, dell'ipofaringe, dell'orbita o dello spazio masticatorio
Linfonodi regionali (N)	
	La distribuzione e l'impatto prognostico dell'estensione ai linfonodi regionali del cancro del rinofaringe, particolarmente per le forme indifferenziate, sono differenti da quelli degli altri tumori delle mucose della testa e del collo e giustificano l'impiego di un diverso schema classificativo N
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi linfonodali unilaterali, di dimensione massima ≤6 cm, al di sopra della regione sovraclaveare
N2	Metastasi linfonodali bilaterali, di dimensione massima ≤6 cm, al di sopra della regione sovraclaveare
N3	Metastasi linfonodali >6 cm e/o nella regione sovraclaveare
N3a	Dimensioni maggiori di 6 cm
N3b	Estensione alla regione sovraclaveare

Stadiazione			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIA	T2a	N0	M0
Stadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T2b	N1	M0
Stadio III	T1	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
	Ogni T	N3	M0
	Ogni T	Ogni N	M1

Queste lesioni vengono trattate radicalmente con la chirurgia o la radioterapia. La scelta della modalità differisce in base alla collocazione anatomica e all'esperienza del centro di cura. La radioterapia è spesso preferibile nei casi di carcinoma laringeo per preservare la funzione vocale, mentre si preferisce l'approccio chirurgico in presenza di piccole lesioni del cavo orale al fine di evitare le complicanze a lungo termine delle radiazioni, come la xerostomia e il deterioramento dei denti. La sopravvivenza complessiva a 5 anni è del 60-90%. La maggior parte delle recidive, di solito locali, si verifica entro i primi 2 anni successivi alla diagnosi.

MALATTIA AVANZATA IN SEDE LOCALE O REGIONALE

Malattie localmente avanzate o a estensione regionale – cioè malattie con un'ampia massa tumorale principale e/o metastasi linfonodali – rappresentano il primo stadio di presentazione in più del 50% dei pazienti. Anche questi pazienti possono essere trattati con lo scopo di eradicare la malattia, ma non con la chirurgia o la radioterapia da sole. La modalità terapeutica più efficace è l'associazione, in varia combinazione, di chirurgia, chemioterapia e radioterapia. A questo proposito il migliore approccio è l'associazione della chemioterapia con la radioterapia. Tale modalità può essere attuata sia come trattamento principale in pazienti con malattie non operabili, seguendo un approccio tale da preservare l'organo, oppure in fase post-operatoria in caso di tumori in stadio intermedio operabili.

Chemioterapia di induzione Con questa strategia, i pazienti ricevono la chemioterapia [di solito cisplatino e fluorouracile (5-FU)] prima della chirurgia e della radioterapia. La maggior parte dei pazienti sottoposti a tre cicli mostra una riduzione del tumore e la risposta è clinicamente completa in più della metà dei pazienti. Questa terapia sequenziale multimodale permette la preservazione dell'organo colpito nei pazienti con cancro laringeo e ipofaringeo, consentendo di ottenere percentuali di guarigione più alte rispetto alla sola radioterapia, utilizzando combinazioni di farmaci, tra cui cisplatino, 5-FU e un taxano.

Chemioradioterapia concomitante Con la strategia concomitante, la chemioterapia e la radioterapia vengono somministrate simultaneamente piuttosto che sequenzialmente. Poiché la maggior parte dei pazienti con cancro della testa e del collo presenta recidive nella medesima regione anatomica, questo approccio si propone di distruggere, con la chemioterapia, le cellule neoplastiche resistenti alle radiazioni. Con il ricorso alla chemioradioterapia, la tossicità è aumentata (in special modo con l'insorgere di mucositi di grado 3 o 4 nel 70-80% dei casi). Tuttavia, metanalisi di trial randomizzati hanno documentato un miglioramento dell'8% del tasso di sopravvivenza stimato a 5 anni con l'uso concomitante di chemioterapia e radioterapia. I risultati sembrano addirittura più favorevoli quando vengono utilizzate combinazioni di farmaci più aggressive, anche se non sono stati ancora confermati in trial randomizzati. La sopravvivenza a 5 anni è del 34-50%. Inoltre, la chemioradioterapia produce una migliore sopravvivenza senza necessità di procedere alla laringectomia (preservazione dell'organo), rispetto alla sola radioterapia, in pazienti con cancro della laringe. L'uso della radioterapia insieme al cisplatino ha prodotto un marcato incremento della sopravvivenza in pazienti con tumore rinofaringeo avanzato.

Il successo della chemioradioterapia concomitante in pazienti con malattia non resecabile ha portato a sperimentare un approccio simile nei pazienti con neoplasia resecabile come terapia post-operatoria, ma finora non si è rilevato un convincente miglioramento rispetto alla sola radioterapia post-operatoria. La chemioradioterapia produce un miglioramento significativo rispetto alla sola radioterapia post-operatoria anche in quei pazienti i cui tumori mostrano caratteristiche di rischio più alte, come diffusione oltre le stazioni linfonodali, coinvolgimento multiplo di linfonodi o margini di resezione positivi all'intervento chirurgico.

L'anticorpo monoclonale che si lega all'EGFR (cetuximab) aumenta le percentuali di sopravvivenza se somministrato durante la radioterapia. Il blocco dell'EGFR produce una sensibilizzazione alle radiazioni, con effetti collaterali più lievi rispetto agli agenti chemioterapici tradizionali. Si sta studiando l'integrazione del cetuximab negli attuali schemi chemioradioterapici standard.

MALATTIE RECIDIVANTI E/O METASTATICHE

Il 10% dei pazienti si presenta con malattia metastatica e oltre la metà dei pazienti con malattia avanzata locoregionale va incontro a recidiva, nel 20% dei casi al di fuori della regione della testa e del collo. I pazienti che vanno incontro a recidive e/o presentano una malattia metastatica sono, salvo rare eccezioni, trattati con intento palliativo. Alcuni pazienti necessitano di una radioterapia locale o regionale per il controllo della sintomatologia dolorosa; nei restanti casi viene somministrata la chemioterapia. La frequenza di risposta alla chemioterapia varia mediamente dal 30 al 50%, la durata della risposta è in media di soli 3 mesi e la sopravvivenza mediana è di 6-8 mesi. La chemioterapia, pertanto, offre un beneficio transitorio e sintomatico. In questo contesto, tra i farmaci attivi come agenti singoli vi sono il metotrexato, il 5-FU, il cisplatino, il paclitaxel e il docetaxel. Vengono frequentemente utilizzate associazioni di cisplatino e 5-FU, carboplatino e 5-FU e cisplatino o carboplatino e paclitaxel o docetaxel. Le terapie dirette contro l'EGFR, fra cui anticorpi monoclonali (per es., cetuximab) e inibitori della tirosinchinasi (TKI) nella via di trasmissione del segnale (erlotinib o gefitinib) hanno un'efficacia intorno al 10% se impiegate come agenti singoli. Gli effetti collaterali più comuni sono in genere rappresentati da esantema acneiforme e diarrea (quest'ultima per i TKI). L'effetto sulla sopravvivenza di questi agenti, in associazione con farmaci convenzionali o innovativi come gli inibitori dell'angiogenesi, sono in corso di valutazione.

CHEMIOPREVENZIONE

Il β-carotene e l'acido *cis*-retinoico possono portare a una regressione della leucoplachia. Tuttavia, l'acido *cis*-retinoico non riduce l'incidenza di secondi tumori.

COMPLICANZE DELLA TERAPIA

Le complicanze derivanti dal trattamento dei tumori della testa e del collo sono di solito legate all'estensione dell'intervento chirurgico e all'esposizione alle radiazioni delle normali strutture tissutali. Attualmente, l'estensione della chirurgia è stata limitata oppure questa è stata completamente sostituita da chemioterapia e radioterapia come approccio iniziale. Le complicanze acute della radioterapia comprendono mucositi e disfagia; tra le complicanze a lungo termine vi sono xerostomia, perdita del senso del gusto, ridotta motilità della lingua, neoplasie secondarie, disfagia e fibrosi del collo. Le complicanze della chemioterapia variano in funzione dello schema impiegato e di solito comprendono mielodepressione, mucositi, nausea, vomito e nefrotossicità (associata alla somministrazione di cisplatino).

Gli effetti collaterali a carico delle mucose legati alla terapia possono causare malnutrizione e disidratazione. Molti centri valutano eventuali problemi di dentizione prima di iniziare il trattamento e alcuni posizionano

sonde per l'alimentazione artificiale al fine di assicurare il controllo dell'idratazione e l'apporto alimentare. In circa il 50% dei pazienti si sviluppa un ipotiroidismo iatrogeno ed è pertanto necessario monitorare la funzione tiroidea.

TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

La maggioranza dei tumori benigni delle ghiandole salivari è trattata con approccio chirurgico, mentre i pazienti con tumori invasivi vengono sottoposti a radioterapia e chirurgia. L'irradiazione con neutroni può essere particolarmente efficace. Questi tumori tendono a recidivare in sede regionale; il carcinoma adenoidocistico ha la tendenza a recidivare lungo il percorso dei tronchi nervosi. Metastasi a distanza possono manifestarsi anche 10-20 anni dopo la diagnosi iniziale. In caso di malattia metastatica la terapia ha solo un intento palliativo ed è in genere rappresentata dalla chemioterapia con doxorubicina e/o cisplatino.

BIBLIOGRAFIA

ADELSTEIN DJ et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 21:92, 2003

BERNIER J et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350:1945, 2004

BONNER JA et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 354:567, 2006

BROCKSTEIN B, VOKES EE: Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol 31:786, 2004

COHEN EE et al: The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. J Clin Oncol 22:1743, 2004

FORASTIERE AA et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349:2091, 2003

PFISTER DG et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 24:3693, 2006

SEIWERT TY et al: The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 4:145, 2007

SLEBOS RJ et al: Gene expression differences associated with human papillomavirus status in head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 12:701, 2006

VOKES E et al: Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy: Curative and organ preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 21:320, 2003

85 Neoplasie del polmone

John D. Minna, Joan H. Schiller

LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Nel 2007 il carcinoma primitivo del polmone ha interessato 114 760 uomini e 98 620 donne negli Stati Uniti; l'86% è deceduto entro 5 anni dalla diagnosi, il che ne ha fatto la causa principale di morte per cancro sia nell'uomo sia nella donna. L'incidenza di tumore del polmone raggiunge il picco massimo nella fascia di età tra 55 e 65 anni. Il tumore polmonare rende conto del 29% di tutti i decessi per neoplasia (31% negli uomini e 26% nelle donne). Negli Stati Uniti, ogni anno, il tumore del polmone è responsabile di una maggiore mortalità rispetto a quella causata dalla somma dei tumori della mammella, del colon e della prostata; muoiono più donne ogni anno per tumore polmonare che per tumore della mammella. La mortalità per tumore polmonare corretta per l'età è in diminuzione tra i maschi, mentre nelle donne è stabile o addirittura in aumento. Questi tassi di mortalità sono associati all'abitudine al fumo: le iniziative volte alla cessazione del fumo intraprese 40 anni addietro sono in gran parte responsabili delle variazioni d'incidenza e di mortalità nei maschi. Al contrario, le donne hanno cominciato a fumare in misura consistente circa 10-15 anni più tardi rispetto agli uomini; per le donne vi è pertanto la necessità di incrementare le iniziative per favorire la cessazione dell'abitudine al fumo. La percentuale totale di sopravvivenza dei pazienti con tumore del polmone a 5 anni (15%) è pressoché raddoppiata negli ultimi 30 anni. Il miglioramento è dovuto ai progressi raggiunti nei trattamenti combinati di chirurgia, radioterapia e chemioterapia. L'International Agency for Research on Cancer ha stimato che nel 2007 si sarebbero registrati, in tutto il mondo, oltre 1,18 milioni di decessi per tumore polmonare e ha previsto che intorno al 2030 i morti saranno 10 milioni l'anno. Ciò significa un caso di tumore al polmone ogni 3 milioni di sigarette fumate. Il carcinoma primitivo del polmone rimane pertanto un grave problema di salute pubblica, con una prognosi generalmente infausta.

ANATOMIA PATOLOGICA

Il termine *cancro del polmone* è solitamente riservato ai tumori che originano dall'epitelio respiratorio (bronchi, bronchioli e alveoli). I mesoteliomi, i linfomi e i tumori stromali (sarcomi) sono tenuti distinti dai tumori epiteliali. Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'88% di tutte le neoplasie polmonari primitive è composto da quattro tipi cellulari principali (Tab. 85-1). Questi sono rappresentati dal *carcinoma squamoso* o *epidermoide*, dal *carcinoma a piccole cellule* (detto anche a "chicchi d'avena" o microcitoma), dall'*adenocarcinoma* (compreso il carcinoma bronchioloalveolare) e dal *carcinoma a grandi cellule*. La percentuale restante comprende i carcinomi indifferenziati, i carcinoidi, i tumori delle ghiandole bronchiali (inclusi il carcinoma adenoidocistico e i tumori mucoepidermoidi) e altri tipi di tumori più rari. I vari tipi cellulari hanno differente origine ed evoluzione e rispondono diversamente alle terapie; pertanto, il primo passo per scegliere una terapia appropriata consiste nel disporre di una diagnosi istologica corretta da parte di un anatomopatologo esperto. Negli ultimi 25 anni, per cause non ancora identificate, l'adenocarcinoma ha preso il posto del carcinoma epidermoide quale istotipo più frequente e l'incidenza del carcinoma a piccole cellule è in declino.

Le maggiori decisioni riguardo al trattamento sono prese sulla base dell'ipotesi che un tumore sia classificato come tumore a piccole cellule (*small cell lung carcinoma*, SCLC) o come una delle varietà di tumore non a piccole cellule (*non-small cell lung carcinoma*, NSCLC), comprendenti il carcinoma squamoso, l'adenocarcinoma, il carcinoma a grandi cellule, il carcinoma bronchioloalveolare e varianti miste di questi tumori. Le distinzioni istologiche tra SCLC e NSCLC sono le seguenti: l'SCLC ha cellule con citoplasma scarso, nuclei ipercromatici piccoli, disegno sottile della cromatina e nucleoli indistinti, e si presenta con strati cellulari diffusi, mentre l'NSCLC ha cellule con citoplasma abbondante, nuclei pleiomorfi con trama grossolana della cromatina, nucleoli prominenti e si presenta con un'architettura squamosa o ghiandolare. Tra le distinzioni molecolari, gli SCLC mostrano caratteristiche neuroendocrine che sono assenti negli NSCLC, produzione di specifici ormoni peptidici [come l'ormone adrenocortico-

TABELLA 85-1 FREQUENZA, INCIDENZA CORRETTA PER L'ETÀ E PERCENTUALI DI SOPRAVVIVENZA ASSOCIATE AI DIFFERENTI TIPI ISTOLOGICI DI CANCRO POLMONARE[a]

Tipo istologico	Frequenza (%)	Incidenza corretta per l'età	Percentuale di sopravvivenza a 5 anni (tutti gli stadi)
Adenocarcinoma (e sottotipi)	32	17	17
Carcinoma bronchioloalveolare	3	1,4	42
Carcinoma a cellule squamose (epidermoide)	29	15	15
Carcinoma a piccole cellule	18	9	5
Carcinoma a grandi cellule	9	5	11
Carcinoide	1	0,5	83
Carcinoma mucoepidermoide	0,1	<0,1	39
Carcinoma adenoidocistico	<0,1	<0,1	48
Sarcoma e altri tumori di tessuti molli	0,1	0,1	30
Tutti gli altri e i carcinomi non classificati	11	6	ND
Totale	100	52	14

[a] I dati sulla frequenza istologica e sui tassi di incidenza corretti per l'età per 100 000 abitanti degli Stati Uniti provengono da 60514 casi di cancro polmonare invasivo interessante tutte le razze e ambedue i sessi negli anni 1983-1987, raccolti dal Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program del National Cancer Institute; i tassi di sopravvivenza relativi a 5 anni per tutti gli stadi, tutte le razze ed entrambi i sessi provengono dai dati del SEER relativi a 87 128 carcinomi negli anni 1978-1986.
ND, non disponibile.
Fonte: Travis et al; dati riassuntivi, *Cancer* 75:191, 1995.

tropo (ACTH), l'arginina vasopressina (AVP), il fattore natriuretico atriale (ANF), il peptide di rilascio della gastrina (GRP)] e differenze nelle alterazioni degli oncogeni e dei geni tumore-soppressori (gli SCLC hanno mutazioni di *RB* nel 90% dei casi e anormalità di *p16* nel 10%, ma non presentano mai mutazioni di *KRAS* ed *EGFR*, mentre gli NSCLC hanno mutazioni di *RB* solo nel 20% dei casi, mutazioni di *p16* nel 50%, mutazioni di *KRAS* nel 30% e mutazioni di *EGFR* in circa il 10%). Entrambi i tipi presentano frequenti mutazioni di *p53* (>70% negli SCLC e >50% negli NSCLC), perdita dell'allele *3p* (>90% in entrambi i tipi), espressione di telomerasi (>90% in entrambi i tipi) e metilazione dei promotori tumore-soppressori in geni multipli (>80% per entrambi i tipi, spesso includendo gli stessi geni, compreso *RASSF1A*). Gli SCLC sono inizialmente molto sensibili alla polichemioterapia (>70% di risposte, con il 30% di risposte complete) e alla radioterapia (>90% di risposte), ma molti vanno incontro a recidiva. Diversamente, gli NSCLC hanno una riduzione obiettiva del volume tumorale con la radioterapia nel 30-50% dei casi e rispondono alla polichemioterapia nel 20-35% dei casi. All'atto della presentazione, gli SCLC di solito hanno già metastatizzato, tanto da rendere poco plausibile la guarigione con l'intervento chirurgico e, data la loro sensibilità alla chemioterapia, sono trattati principalmente mediante chemioterapia con o senza radioterapia. La chemioterapia comporta chiaramente una riduzione dei sintomi e un miglioramento della sopravvivenza. Al contrario, gli NSCLC che sono clinicamente localizzati al momento della presentazione possono essere trattati sia con la chirurgia sia con la radioterapia. L'effetto benefico della chemioterapia negli NSCLC è palliativo riguardo ai sintomi e migliora in misura modesta la sopravvivenza.

Sebbene sia importante differenziare un SCLC da un NSCLC per motivi sia terapeutici sia prognostici, è meno rilevante identificare i sottotipi istologici di NSCLC. A qualunque stadio, l'istologia degli NSCLC non è un fattore prognostico di rilievo e, in passato, i differenti sottotipi di NSCLC venivano raramente trattati in maniera diversa. Tuttavia, gli adenocarcinomi polmonari (spesso con caratteristiche di carcinoma bronchioloalveolare) possono rispondere alla terapia mirata verso il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Inoltre, i pazienti con carcinoma squamoso possono non essere candidati alla terapia antiangiogenica, a causa di un elevato rischio di emorragia (vedi oltre).

L'85% dei pazienti con tumore polmonare di tutti i tipi istologici è rappresentato da fumatori o ex fumatori. Dei 213 380 nuovi casi annuali di tumore polmonare, il 50% si sviluppa in ex fumatori. Con l'aumento delle campagne per l'abolizione del fumo, il numero degli ex fumatori tenderà ad aumentare e questi soggetti diventeranno candidati importanti per una diagnosi precoce e per strategie di chemioprevenzione.

Tutti i tipi istologici di tumore polmonare sono dovuti al fumo di sigaretta. Tuttavia, il tumore polmonare può presentarsi anche in individui che non hanno mai fumato. L'adenocarcinoma rappresenta il tipo di neoplasia polmonare maggiormente comune nei non fumatori, nelle donne e nei pazienti giovani (con meno di 45 anni). Nei non fumatori con adenocarcinoma polmonare si deve tenere presente la possibilità che la localizzazione primitiva del tumore sia extrapolmonare. Di solito il carcinoma squamoso e quello a piccole cellule si localizzano nelle zone centrali dei campi polmonari e hanno una crescita endobronchiale, mentre l'adenocarcinoma e il carcinoma a grandi cellule tendono a presentarsi come noduli o masse periferiche con interessamento pleurico. I carcinomi squamosi e quelli a grandi cellule vanno incontro a cavitazione nel 10-20% dei casi. Il carcinoma bronchioloalveolare (*bronchioloalveolar carcinoma*, BAC) è un sottotipo di adenocarcinoma che cresce lungo gli alveoli, senza invasione, e può presentarsi radiograficamente come un addensamento singolo, una lesione multinodulare diffusa o un infiltrato sfumato e all'esame TC come un'opacità a "vetro smerigliato". Il rapporto maschi:femmine è 1:1, e pur essendo associato al fumo, il BAC è spesso riscontrato anche nei non fumatori. Istologicamente, il BAC puro è relativamente raro. Più comune risulta l'adenocarcinoma con caratteristiche BAC. Il BAC può presentarsi in forma mucinosa, che tende a essere multicentrica, e in forma non mucinosa, che tende a essere solitaria. Molte delle mutazioni riscontrate nei tumori polmonari in soggetti non fumatori si verificano negli adenocarcinomi con proprietà istologiche del BAC.

EZIOLOGIA

La maggioranza dei carcinomi polmonari è causata da agenti cancerogeni primari e secondari inalati attraverso il fumo di sigaretta. La prevalenza del fumo di sigaretta negli Stati Uniti è del 28% negli uomini e del 25% nelle donne di età uguale o superiore a 18 anni; circa il 38% degli studenti delle scuole superiori fuma. Il rischio relativo di sviluppare il cancro del polmone viene accresciuto di circa 13 volte dal fumo attivo e di circa 1,5 volte dalla prolungata esposizione passiva. La broncopneumopatia cronica ostruttiva, notoriamente legata al fumo, aumenta ulteriormente il rischio di sviluppare un tumore del polmone. La percentuale di morte per cancro del polmone è correlata alla somma totale (spesso espressa in "pacchetti di sigarette per anno") delle sigarette fumate; per un uomo che fuma due pacchetti al giorno per 20 anni il rischio è incrementato dalle 60 alle 70 volte, rispetto a un non fumatore. Al contrario, le probabilità di sviluppare un tumore del polmone decrescono con la cessazione del fumo, ma non ritornano mai ai livelli del non fumatore. Anche nelle donne l'aumento dell'incidenza del tumore polmonare risulta associato alla maggiore diffusione del fumo di sigaretta. Le donne, per una data esposizione, hanno un più alto rischio relativo rispetto agli uomini (circa 1,5 volte). Questa differenza di sesso può essere dovuta a una maggiore suscettibilità delle donne ai cancerogeni del tabacco, sebbene i dati siano controversi.

Circa il 15% dei cancri del polmone si presenta in soggetti che non hanno mai fumato. La maggioranza di questi si riscontra nelle donne. Il motivo di tale differenza di sesso non è noto, ma potrebbe essere correlato a fattori ormonali.

Gli sforzi per ottenere la cessazione dal fumo sono prioritari. Comunque, smettere di fumare è estremamente difficile, giacché l'abitudine al fumo rappresenta una potente dipendenza dalla nicotina (vedi Cap. 390). L'abitudine al fumo ha una componente sia biologica sia psicosociale. Diversi metodi sono disponibili per aiutare soggetti motivati a smettere di fumare: supporto psicologico, terapia comportamentale, somministrazione sostitutiva di nicotina (gomme da masticare, cerotto, spray sublinguale, inalatore), farmaci antidepressivi (buproprione). Tuttavia, a un anno dall'inizio delle terapie per la cessazione dal fumo, queste sono efficaci solo nel 20-25% dei soggetti. Pertanto, è molto importante prevenire l'abitudine al fumo, e questa prevenzione primaria deve essere indirizzata ai bambini, poiché l'abitudine al fumo inizia durante l'adolescenza.

Le radiazioni sono un'altra causa ambientale di tumore polmonare. I soggetti esposti ad alti livelli di radon o che sono sottoposti a terapie radianti toraciche presentano una maggiore incidenza di tumore del polmone, in particolare se fumatori.

BIOLOGIA E PATOGENESI MOLECOLARE

Studi di genetica molecolare hanno dimostrato l'acquisizione da parte delle cellule neoplastiche polmonari di lesioni genetiche, comprendenti l'attivazione di oncogeni dominanti e l'inattivazione di oncogeni recessivi o tumore-soppressori (vedi Capp. 79 e 80). Le cellule tumorali possono avere bisogno di accumulare un consistente numero (forse ≥20) di tali lesioni. Una piccola sottopopolazione (forse <1%) di cellule nel contesto di una massa tumorale è responsabile del comportamento maligno di tutto il tumore; queste cellule sono indicate come "cellule staminali" del tumore. Come parte di questo concetto, la grande maggioranza delle cellule di un tumore maligno discendono dalle cellule staminali e, pur essendo clonalmente correlate alla sottopopolazione delle cellule staminali, non possono rigenerare esse stesse l'intero fenotipo maligno, come la malattia metastatica e il potenziale riproduttivo illimitato. È molto importante identificare le cellule staminali poiché il buon risultato della terapia richiederà l'eradicazione della componente staminale. Le cellule staminali possono essere più resistenti alla chemioterapia del grosso della massa tumorale. Le caratteristiche che distinguono le cellule staminali tumorali dalle rimanenti cellule del tumore non sono state definite e confermate.

Attivazione degli oncogeni dominanti Le alterazioni degli oncogeni dominanti comprendono: mutazioni puntiformi nelle regioni di codifica della famiglia degli oncogeni RAS (in particolare del gene *KRAS* nell'adenocarcinoma polmonare); mutazioni nel dominio della tirosinchinasi dell'EGFR, ritrovate negli adenocarcinomi dei non fumatori (circa il 10% negli Stati Uniti con tassi >50% nei pazienti non fumatori dell'Asia Centrale); mutazioni occasionali di *BRAF* e *PIK3KA* o attivazione della via PIK3KA/AKT/mTor; amplificazione, riarrangiamento e/o perdita del controllo di trascrizione degli oncogeni appartenenti alla famiglia *myc* (c, N– e L-*myc*; cambiamenti in *C-myc* sono stati ritrovati nei tumori non a piccole cellule, mentre alterazioni in tutti i membri della famiglia *myc* sono stati riscontrati negli SCLC); iperespressione di bcl-2 e altre proteine antiapoptotiche; sovraespressione di altri membri della famiglia EGFR, come Her-2/neu ed ERBB3; attivazione dell'espressione del gene della telomerasi in più del 90% dei tumori polmonari. Gli studi sull'intero genoma stanno identificando altri oncogeni dominanti amplificati o mutati, i quali potrebbero diventare nuovi importanti bersagli terapeutici.

Inattivazione dei geni onco-soppressori È stato identificato un ampio numero di geni onco-soppressori (oncogeni recessivi), i quali sono inattivati nel corso dell'oncogenesi polmonare. Ciò accade di solito in seguito a una

mutazione inattivante di un allele acquisita dal tumore [osservata, per es., nei geni onco-soppressori *p53* e del *retinoblastoma* (RB)] oppure all'inattivazione acquisita dal tumore dell'espressione mediante la metilazione di un promotore di DNA (osservata, per es., nel caso dei geni tumore-soppressori *p16* e *RASSF1A*), che è quindi associata alla perdita fisica dell'allele normale (perdita dell'eterozigosi). Questo lascia la cellula tumorale solo con l'allele funzionalmente inattivo e conseguente perdita della funzione di regolazione della crescita da parte del gene tumore-soppressore. Gli approcci *genome-wide* hanno permesso di identificare molti di questi geni implicati nella patogenesi del tumore polmonare, quali *p53, RB, RASSF1A, SEMA3B, SEMA3F, FUS1, p16, LKB1, RARβ* e *FHIT*. Diversi geni onco-soppressori sul cromosoma 3p sembra siano implicati nella patogenesi di quasi tutti i tumori del polmone. La perdita allelica in questa regione si verifica precocemente nell'oncogenesi polmonare, anche nell'epitelio polmonare istologicamente normale danneggiato dal fumo.

Fattori di crescita autocrini Il gran numero di lesioni genetiche ed epigenetiche dimostra che il carcinoma del polmone, come molte neoplasie maligne epiteliali, è un processo multifasico che probabilmente necessita dell'intervento sia di cancerogeni che causano mutazioni ("iniziazione") sia di promotori tumorali. La prevenzione può essere diretta contro entrambi questi processi. Le cellule del carcinoma polmonare producono molti ormoni peptidici ed esprimono recettori per questi ormoni, che possono promuovere la crescita tumorale con meccanismo "autocrino".

Nel fumo di sigaretta si producono derivati della nicotina altamente cancerogeni. In tutti gli istotipi di cancro polmonare le cellule neoplastiche (e le cellule dalle quali esse derivano) esprimono recettori nicotinici per l'acetilcolina. La nicotina attiva percorsi di segnale nelle cellule normali e tumorali che bloccano l'apoptosi. Pertanto, la nicotina stessa potrebbe essere direttamente implicata nella patogenesi del tumore polmonare, sia come mutageno sia come promotore tumorale.

Predisposizione ereditaria Sebbene una predisposizione ereditaria allo sviluppo del cancro polmonare non sia comune, diverse caratteristiche indicano la possibilità di una familiarità. Mutazioni ereditate dei geni *rb* (pazienti affetti da retinoblastoma che sopravvivono fino all'età adulta) e *p53* (sindrome di Li-Fraumeni) possono condurre allo sviluppo di un cancro del polmone. I familiari di primo grado di portatori di cancro del polmone hanno un rischio aumentato di 2-3 volte di sviluppare neoplasie polmonari o altri carcinomi, molti dei quali non sono correlati al fumo. Si è riscontrato che un gene non ancora identificato nella regione cromosomica 6q23 segrega in famiglie ad alto rischio di sviluppo di cancri polmonari di qualsiasi tipo istologico. Infine, alcuni polimorfismi del sistema enzimatico P450 (che metabolizza i carcinogeni) o dei genotipi di fragilità cromosomica (suscettibilità mutagena) sono associati allo sviluppo del cancro polmonare. L'utilizzo di una qualsiasi di queste differenze ereditarie per identificare gli individui ad alto rischio di sviluppo di cancro polmonare potrebbe essere utile per l'identificazione precoce e nei tentativi di prevenzione.

Terapia mirata alle alterazioni molecolari Una dettagliata conoscenza della patogenesi molecolare dovrebbe essere applicabile ai nuovi metodi di diagnosi precoce, prevenzione e trattamento del cancro polmonare. Due esempi comprendono l'EGFR e il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF). L'EGFR appartiene alla famiglia dei protoncogeni ERBB (HER), che comprendono EGFR (ERBB1), Her2/neu (ERBB2) HER3 (ERBB3) e HER4 (ERBB4), tutti recettori della superficie cellulare che consistono in un dominio extracellulare legante il ligando, una struttura transmembrana e un dominio tirosinchinasico (TK) intracellulare. Il legame del ligando al recettore attiva la dimerizzazione del recettore e l'autofosforilazione di TK. dando luogo a una cascata di eventi intracellulari che portano a un aumento della proliferazione cellulare, angiogenesi, metastasi e riduzione dell'apoptosi. Un'eccessiva espressione della proteina EGFR o l'amplificazione del gene *EGFR* è stata riscontrata in una percentuale pari al 70% degli NSCLC.

Sono state identificate mutazioni attivanti/oncogeniche (in genere un *missense* o una piccola mutazione di delezione) nel dominio TK dell'EGFR. Queste alterazioni sono riscontrate più comunemente nelle donne, in pazienti dell'Asia Centrale che non hanno mai fumato e in soggetti con adenocarcinoma e istologia BAC. Questo è anche il gruppo di pazienti che più probabilmente mostra risposte impressionanti ai farmaci che inibiscono l'attivazione di TK (inibitori tirosinchinasici, TKI). Le mutazioni di *EGFR* non sono quasi mai rilevate in tumori diversi da quelli del polmone, né nei carcinomi polmonari con mutazioni di *KRAS*. Queste mutazioni, spesso associate all'amplificazione del gene *EGFR*, di solito conferiscono sensibilità ai TKI di EGFR (come gefitinib o erlotinib), risultando in risposte del tumore clinicamente utili che, purtroppo, non sono ancora permanenti. In molti casi lo sviluppo di resistenza ai TKI di EGFR è associato allo sviluppo di un'altra mutazione nel gene *EGFR* (mutazione *T790M*) o all'amplificazione dell'oncogene *c-met*. Tuttavia, altri farmaci con attività di TKI di EGFR, a cui i tumori polmonari con tali mutazioni di resistenza potrebbero rispondere sono in via di sviluppo, così come farmaci mirati all'oncogene *c-met* e ai suoi percorsi.

La scoperta della mutazione/amplificazione di *EGFR* che è responsabile della crescita del cancro polmonare e la drammatica risposta di tali tumori alla terapia orale con TKI di EGFR hanno promosso un'intensa ricerca volta a scoprire altri farmaci indirizzati contro le alterazioni oncogeniche nel tumore polmonare. Un esempio importante di altro bersaglio è il VEGF che, seppur non mutato, è abnormemente prodotto dal tumore polmonare e stimola l'angiogenesi tumorale (vedi Cap. 80). Spesso il VEGF è espresso in eccesso nel tumore polmonare e l'aumento della densità dei microvasi nel tumore che ne risulta è collegata a una prognosi infausta. Un anticorpo monoclonale contro il ligando VEGF, bevacizumab, possiede effetti antitumorali significativi quando è usato con la chemioterapia nei tumori polmonari (vedi oltre).

Profili molecolari predittivi di sopravvivenza e risposta Così come la presenza di mutazioni e amplificazioni nel dominio TK dell'EGFR rappresenta un eccellente indicatore della risposta ai TKI dell'EGFR, sono attivamente ricercati fattori predittivi molecolari di risposta alla chemioterapia tradizionale e a nuovi farmaci a bersaglio. I tumori del polmone possono essere identificati da un punto di vista molecolare, al momento della diagnosi, al fine di ottenere informazioni che forniscano indicazioni sulla sopravvivenza e identifichino i farmaci ai quali è più probabile che il tumore risponda. Un esempio è l'identificazione delle alterazioni nei percorsi di riparazione del DNA nel cancro polmonare, che potrebbe predire la resistenza alla chemioterapia. I pazienti i cui tumori mostrano bassa attività delle proteine ERCC1 di gruppo 1 di escissione-riparazione e complementazione crociata mostrano di solito una prognosi peggiore, poiché sono incapaci di riparare gli addotti del DNA nel tumore. Tuttavia, l'analisi retrospettiva dimostra che, quando trattati con cisplatino, i pazienti con tumori che esprimono bassi livelli di attività ERCC1 sembrano migliorare, poiché non sono in grado di riparare gli addotti del DNA causati dal cisplatino, mentre i pazienti con alta attività ERRC1 hanno di fatto risultati peggiori con la chemioterapia con cisplatino. Sebbene queste "firme" di proteine o di espressione genica debbano ancora essere avvalorate da ampi studi prospettici, è possibile che tali informazioni permettano future terapie modulate sulle caratteristiche del tumore del singolo paziente. Gli studi proteomici basati sulla spettroscopia di massa hanno individuato quadri specifici di proteine nel siero dei pazienti, uno dei quali permette la diagnosi precoce mentre l'altro può predire la sensibilità o la resistenza ai farmaci. Tuttavia, questi metodi non sono stati ancora certificati e potrebbero risultare difficili da attuare nel contesto dell'assistenza al paziente.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il cancro polmonare provoca la comparsa di segni clinici e sintomi soggettivi dovuti alla crescita locale del tumore, all'invasione o all'ostruzione di strutture adiacenti, alla crescita nei linfonodi regionali da diffusione per via linfatica e all'interessamento di sedi distanti da disseminazione ematica, nonché effetti a distanza di prodotti del tumore (sindrome paraneoplastica) (vedi Capp. 96 e 97).

Sebbene il 5-15% dei pazienti affetti da tumore polmonare sia identificato quando è ancora asintomatico, di solito come risultato di una radiografia al torace di routine, oppure attraverso l'utilizzo dell'esame TC come *screening*, la maggior parte dei pazienti presenta qualche segno o sintomo. La tosse, l'emottisi, la presenza di sibili e stridori respiratori, la dispnea e la polmonite ostruttiva (febbre e tosse produttiva) sono segni e sintomi secondari alla crescita centrale o endobronchiale del tumore primitivo. Lo sviluppo periferico del tumore primitivo polmonare causa dolore dovuto alla compromissione pleurica o della parete toracica, tosse, dispnea da insufficienza restrittiva e i sintomi dell'ascesso polmonare in caso di escavazione del tumore. La diffusione del tumore nel torace (per contiguità o per metastasi ai linfonodi regionali) può causare ostruzione della trachea, compressione sull'esofago (che provoca disfagia), paralisi del nervo laringeo ricorrente con conseguente disfonia, paralisi del nervo frenico (che comporta innalzamento dell'emidiaframma e dispnea) e paralisi del simpatico con sindrome di Horner (enoftalmo, ptosi, miosi e anidrosi ipsilaterale). Il versamento pleurico è spesso causa di dispnea. La *sindrome di Pancoast* o *del tumore del solco superiore* deriva dalla diffusione locale di un tumore dell'apice polmonare con interessamento dell'VIII nervo cervicale e del primo e del secondo nervo toracico. La sindrome è caratterizzata da dolore alla spalla, che si irradia all'arto superiore nel lato ulnare, spesso con riscontro radiologico di erosioni distruttive a carico della prima e della seconda costa. Spesso la sin-

 drome di Horner e quella di Pancoast possono coesistere. Altri problemi conseguenti alla diffusione regionale comprendono la *sindrome della vena cava superiore* da ostruzione vascolare, l'interessamento del pericardio e del cuore con tamponamento, aritmie e insufficienza cardiaca, l'ostruzione dei linfatici che è causa di versamento pleurico e la diffusione linfangitica polmonare che provoca ipossiemia e dispnea. Inoltre, il carcinoma bronchioloalveolare può diffondersi attraverso i bronchi e proliferare sulla superficie degli alveoli, compromettendo la diffusione dell'ossigeno e causando insufficienza respiratoria, dispnea, ipossiemia e marcata espettorazione.

All'autopsia una *compromissione metastatica extratoracica* viene riscontrata in oltre il 50% dei pazienti con carcinoma squamoso, nell'80% dei pazienti con adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule e in più del 95% dei pazienti con microcitoma. In pratica possono verificarsi metastasi da cancro del polmone in ogni apparato. Tra i problemi clinici che frequentemente insorgono in relazione a metastasi extratoraciche del carcinoma polmonare vi sono le metastasi cerebrali con cefalea, nausea e deficit neurologici, le metastasi ossee con dolore e fratture patologiche, l'invasione midollare con ipoplasia e leucoeritroblastosi, le metastasi epatiche con alterazioni biochimiche del fegato, ostruzione biliare, anoressia e dolore, le metastasi linfonodali sovraclaveari e talvolta ascellari e inguinali e le sindromi da compressione del midollo spinale per metastasi epidurali od ossee. Metastasi ai surreni sono comuni, ma raramente causano insufficienza surrenalica.

Nei pazienti con carcinoma polmonare si possono spesso riscontrare le cosiddette *sindromi paraneoplastiche*, che possono anche rappresentare i sintomi di esordio o di ripresa della malattia. Inoltre, le sindromi paraneoplastiche possono simulare una patologia metastatica e portare, se non individuate, a una terapia palliativa non idonea, anziché a un trattamento con intento radicale. Spesso la sindrome paraneoplastica può regredire se il trattamento del tumore è efficace. In alcuni casi la fisiopatologia della sindrome paraneoplastica è nota, in modo particolare quando il tumore secerne un ormone con attività biologica (vedi Cap. 96). Tuttavia, in molte altre circostanze la fisiopatologia non è nota. Sintomi sistemici quali anoressia, cachessia, calo ponderale (osservato nel 30% dei pazienti), febbre e immunosoppressione sono caratteristici delle sindromi paraneoplastiche a eziologia sconosciuta. Nel 12% dei pazienti si osservano *sindromi endocrine*: ipercalcemia e ipofosfatemia, causate dalla produzione ectopica di paratormone (PTH) o, più comunemente, di un peptide correlato al PTH da parte dei tumori squamosi; iponatriemia, secondaria alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico o, verosimilmente, di peptide natriuretico atriale da parte del carcinoma a piccole cellule; secrezione ectopica di corticotropina (ACTH) da parte del carcinoma a piccole cellule. La secrezione di ACTH solitamente provoca ulteriori squilibri elettrolitici, prevalentemente ipokaliemia, rispetto alle modificazioni corporee tipiche della sindrome di Cushing da adenoma ipofisario.

Le *sindromi connettivo-scheletriche* comprendono dita a bacchetta di tamburo nel 30% dei casi (di solito nei carcinomi non a piccole cellule) e osteoartropatia polmonare ipertrofizzante nell'1-10% dei casi (usualmente nell'adenocarcinoma), con periostite e ippocratismo digitale che causano dolore, fragilità e rigonfiamenti (individuabili alla scintigrafia ossea) sulla superficie dei segmenti ossei interessati. Le *sindromi neurologiche miopatiche* si riscontrano solamente nell'1% dei pazienti, ma sono gravissime: fra queste vi sono la *sindrome miastenica di Lambert-Eaton* e la cecità retinica nel carcinoma a piccole cellule, mentre le neuropatie periferiche, la degenerazione cerebellare subacuta, la degenerazione corticale e la polimiosite sono descritte in tutti i tipi di cancro polmonare. Molte di queste affezioni sono causate da reazioni autoimmuni, come lo sviluppo di anticorpi contro i canali del calcio nella sindrome di Lambert-Eaton (vedi Cap. 97). Coagulopatie, diatesi trombogena e manifestazioni ematologiche si manifestano nell'1-8% dei pazienti e comprendono la tromboflebite migrante (*sindrome di Trousseau*), l'endocardite trombotica non batterica (cachettica o marantica) con episodi embolici arteriosi, la coagulazione intravascolare disseminata con fenomeni emorragici e, infine, l'anemia, la granulocitosi e la leucoeritroblastosi. La complicanza trombotica è, di solito, un fattore prognostico negativo. Manifestazioni cutanee come la dermatomiosite e l'acanthosis nigricans sono rare (1%), e altrettanto infrequenti sono manifestazioni renali rappresentate dalla sindrome nefrosica o dalla glomerulonefrite (<1%).

DIAGNOSI E STADIAZIONE

SCREENING

La maggior parte dei pazienti affetti da tumore polmonare si presenta in fase avanzata, sollevando un quesito sullo *screening* in grado di rilevare questi tumori a uno stadio precoce, ovvero quando sono, teoricamente, più guaribili. Il ruolo dello screening per i pazienti ad alto rischio (per esempio i fumatori abituali o ex fumatori con più di 50 anni) per individuare gli stadi precoci del tumore è dibattuto. I risultati prodotti da cinque studi randomizzati di screening negli anni '80 sulla radiografia del torace con o senza esame citologico dell'espettorato non hanno mostrato alcun impatto sulla mortalità specifica per tumore polmonare in pazienti ad alto rischio, sebbene tumori negli stadi più precoci fossero stati rilevati nei gruppi presi in esame. Questi studi sono stati criticati per il loro disegno e le loro analisi statistiche, ma hanno condotto alle raccomandazioni attuali di non usare questi strumenti per lo screening di un tumore polmonare. Nonostante ciò, la TC spirale o elicoidale a dosi basse, senza contrasto, in sezioni sottili, è emersa quale nuovo possibile strumento per lo screening del tumore polmonare. La TC spirale è una scansione nella quale solo il parenchima polmonare viene esaminato, senza l'utilizzo del mezzo di contrasto intravenoso e la necessità di un medico presente in sede d'esame. La scansione può essere eseguita di solito velocemente (con un solo respiro) e implica piccole dosi di radiazioni. In uno studio non randomizzato su ex fumatori e fumatori abituali condotto dall'*Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP) è stato dimostrato che la TC a basse dosi presenta una sensibilità maggiore rispetto alla radiografia del torace nel rilevare noduli al polmone e cancro negli stadi precoci. Anche la sopravvivenza dalla data della diagnosi è lunga (la sopravvivenza stimata a 10 anni è del 92% nei pazienti con NSCLC al primo stadio riscontrato allo screening). Gli altri studi non randomizzati sull'esame TC come screening, relativi a ex fumatori o fumatori abituali asintomatici, hanno inoltre riscontrato che i casi di tumore polmonare in fase precoce venivano diagnosticati più frequentemente utilizzando l'esame TC come screening rispetto a quelli attesi dai dati di incidenza tradizionali. Tuttavia, nel gruppo esaminato non è stata notata alcuna riduzione nel numero dei casi di tumore in fase avanzata, o di mortalità da cancro polmonare. Pertanto, la TC spirale sembra diagnosticare un numero maggiore di tumori senza però migliorare la mortalità a esso correlata. I dubbi riguardano l'influenza di errori attesa-tempo, errori lunghezza-tempo ed eccesso di diagnosi (tumori che crescono così lentamente che è improbabile siano causa di morte per un paziente). L'eccesso di diagnosi è un problema ben radicato nello screening del tumore della prostata, ma è sorprendente che alcuni tumori del polmone non siano fatali. Tuttavia, molti dei piccoli adenocarcinomi identificati come opacità a "vetro smerigliato "all'esame TC sembrano presentare tempi di raddoppiamento così lunghi (>400 giorni) da non arrecare mai danni al paziente. Sebbene lo screening TC rilevi il tumore al polmone nell'1-4% dei pazienti analizzati in un periodo di 5 anni, esso rileverà anche un numero sostanziale di lesioni polmonari falsamente positive (dal 25% al 75% in casistiche diverse), le quali necessitano di un follow-up e rivalutazione. Il trattamento adeguato di queste piccole lesioni non è definito. Trattamenti non necessari per questi pazienti possono includere una toracotomia e resezione del polmone, aggiungendo così costi, mortalità e morbilità associati al trattamento. È stato completato un ampio studio clinico randomizzato sullo screening con la TC dei cancri del polmone (*National Lung Cancer Screening Trial*), che includeva 55 mila persone e che nei prossimi anni fornirà dati definitivi sulla possibilità che lo screening riduca la mortalità dovuta al cancro polmonare. Fino a quando questi risultati non diverranno accessibili, un esame TC di screening per il tumore al polmone non può essere consigliato per nessun gruppo a rischio. Per quei pazienti che vogliono sottoporsi a screening, i medici devono discutere i possibili benefici e i rischi di tale esame, incluso il rischio di un esame falsamente positivo, che potrebbe richiedere altre TC di follow-up, e possibilmente biopsie per dimostrare la malignità di un tumore che può anche non mettere a rischio la vita del paziente.

DIAGNOSI

Una volta che i segni clinici, i sintomi soggettivi e gli accertamenti di base abbiano indicato la presenza di una neoplasia polmonare, è necessario giungere a una diagnosi istologica. Il tessuto neoplastico da esaminare può essere ottenuto in vari modi: attraverso biopsie bronchiali o transbronchiali durante la broncoscopia a fibre ottiche; dalla biopsia dei linfonodi durante mediastinoscopia; dal campione operatorio al momento della resezione chirurgica definitiva; tramite biopsia percutanea di un linfonodo ingrossato, di una massa di tessuto molle, di una lesione osteolitica, di tessuto midollare o di una lesione pleurica; attraverso l'aspirazione con ago sottile di masse tumorali toraciche o extratoraciche sotto guida TC; da un versamento pleurico di natura maligna se si riesce a ottenere un'adeguata quantità di cellule. Nella maggior parte dei casi l'anatomopatologo dovrebbe essere in grado di stabilire una diagnosi certa della malignità epiteliale e distinguere un tumore a piccole cellule da un tumore non a piccole cellule.

STADIAZIONE

La stadiazione del carcinoma polmonare si divide in due parti: la prima riguarda la definizione della localizzazione del tumore (stadiazione anatomica), mentre la seconda consiste nello stabilire il grado di sopportabilità del paziente nei confronti dei vari trattamenti antitumorali (stadiazione fisiologica). In un paziente con carcinoma polmonare non a piccole cellule è fondamentale procedere alla stadiazione anatomica del tumore per determinare se sia possibile asportarlo con una tecnica chirurgica convenzionale come la lobectomia o la pneumonectomia (valutazione di *resecabilità*) e valutare le condizioni cardiorespiratorie del paziente per decidere se sia in grado di sopportare una procedura chirurgica di questo tipo (valutazione di *operabilità*).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule Nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, specialmente in previsione di un trattamento chirurgico o della radioterapia, è opportuno usare il sistema di stadiazione internazionale TNM (Tab. 85-2). I vari gradi T (dimensione del tumore), N (coinvolgimento linfonodale regionale) e M (presenza o assenza di metastasi a distanza) sono combinati tra loro in modo da formare differenti gruppi di stadiazione. All'atto della diagnosi circa un terzo dei pazienti presenta una malattia sufficientemente localizzata da permettere un approccio chirurgico o radioterapico con intento guaritivo (pazienti con malattia allo stadio I o II e alcuni pazienti con malattia allo stadio IIIA), un terzo ha una malattia con metastasi a distanza (pazienti con malattia allo stadio IV) e il terzo rimanente è portatore di una malattia locale o regionale che può essere sottoposta o meno a un tentativo terapeutico a scopo guaritivo (alcuni pazienti con malattia allo stadio IIIA e i pazienti con malattia allo stadio IIIB; vedi oltre). Questo sistema di stadiazione fornisce un'utile informazione prognostica.

Carcinoma polmonare a piccole cellule Per il microcitoma si usa un sistema semplice, a due stadi. In questo sistema per *malattia in stadio limitato* (circa il 30% dei pazienti con microcitoma) si intende malattia confinata a uno degli emitoraci e ai linfonodi regionali (comprendendo i linfonodi mediastinici, quelli ilari controlaterali e i sovraclaveari, in genere omolaterali), mentre tutti i casi che sconfinano oltre i limiti dati dalla precedente definizione (circa il 70% dei pazienti) definiscono la *malattia estesa*. Le indagini cliniche impiegate nella stadiazione sono l'esame obiettivo, gli esami radiologici, la TC e l'esame del midollo osseo. In parte, la definizione di stadio limitato è in relazione con le possibilità o meno della radioterapia di riuscire a circoscrivere un dato tumore con il campo di irradiazione e con dosi tollerabili. Quindi, l'interessamento dei linfonodi sovraclaveari controlaterali e del nervo laringeo ricorrente e l'ostruzione della vena cava superiore sono tutte condizioni che si possono considerare nell'ambito della malattia in stadio limitato, mentre il tamponamento cardiaco, il versamento pleurico metastatico e la compromissione bilaterale del parenchima polmonare sono generalmente manifestazioni della malattia estesa, per l'ampiezza del campo di irradiazione necessaria a comprendere la malattia in tutta la sua estensione.

PROCEDURE DI STADIAZIONE

(Tab. 85-3) Tutti i pazienti con carcinoma polmonare devono essere sottoposti a un'anamnesi e a un esame obiettivo completi, unitamente alla valutazione di tutti gli altri problemi di ordine medico, dello stato fisico generale e della perdita di peso subita. È necessario eseguire una TC del torace e dell'addome con mezzo di contrasto. La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) offre una sensibilità adeguata all'individuazione sia della malattia intratoracica sia di quella metastatica. La PET è utile nella valutazione del mediastino e dei noduli polmonari solitari. Un valore di assorbimento standardizzato (*standardized uptake value*, SUV) superiore a 2,5 è altamente sospetto di malignità. Falsi negativi possono essere riscontrati nel diabete, in tumori a crescita lenta come il BAC, in infezioni concomitanti come la tubercolosi e in lesioni con dimensioni inferiori a 8 mm. Falsi positivi possono anche essere osservati nelle infezioni e nelle malattie granulomatose. Pertanto, la PET non dovrebbe essere mai utilizzata da sola per diagnosticare un tumore polmonare, un coinvolgimento mediastinico o delle metastasi. Al contrario, la sua prima funzione è quella di guidare la biopsia mediastinica con finalità di stadiazione e aiutare a identificare le aree interessate da metastasi. La broncoscopia a fibre ottiche fornisce materiale per l'esame patologico e informazioni sulle dimensioni del tumore, la sua sede, il grado di ostruzione bronchiale (per esempio, valutazione della resecabilità) e le recidive.

La radiografia del torace e la TC sono indispensabili per valutare le dimensioni del tumore e il coinvolgimento linfonodale; vecchi radiogrammi del torace sono utili per effettuare confronti. Le immagini fornite dalla TC del torace e dell'addome superiore vengono impiegate nella stadiazione preoperatoria del carcinoma polmonare non a piccole cellule allo scopo di identificare la compromissione dei linfonodi mediastinici e l'estensione alla pleura, per accertare l'eventuale presenza di malattia occulta a livello addominale (per es., del fegato o dei surreni) e nella pianificazione della radioterapia con intento curativo. L'interessamento linfonodale mediastinico dovrebbe essere tuttavia documentato istologicamente, qualora questo riscontro influenzi le decisioni terapeutiche. Di conseguenza, risulta di estrema importanza esaminare i linfonodi con la mediastinoscopia o la toracotomia per stabilire la presenza o l'assenza di interessamenti linfonodali di tipo N2 o N3 e per prendere o meno in considerazione un approccio chirurgico radicale nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cel-

TABELLA 85-2 SISTEMA INTERNAZIONALE TNM (TUMORE, LINFONODI, METASTASI) DI STADIAZIONE DEL CANCRO DEL POLMONE

		Sopravvivenza a 5 anni, %	
Stadio	**Descrizione TNM**	**Stadio clinico**	**Stadio patologico-chirurgico**
IA	T1 N0 M0	61	67
IB	T2 N0 M0	38	57
IIA	T1 N1 M0	34	55
IIB	T2 N1 M0	24	39
IIB	T3 N0 M0	22	38
IIIA	T3 N1 M0	9	25
	T1-2-3 N2 M0	13	23
IIIB	T4 N0-1-2 M0	7	<5
	T1-2-3-4 N3 M0	3	<3
IV	Ogni T ogni N M1	1	<1

Descrizione delle caratteristiche del tumore (T)

T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere rilevato, o il tumore è rilevabile dalla presenza di cellule maligne nell'escreato o nel lavaggio bronchiale, ma non è visualizzato dalle metodiche di imaging o dalla broncoscopia
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore <3 cm nel diametro maggiore, circondato da polmone o pleura viscerale, senza evidenza broncoscopica di invasione oltre il bronco lobare in direzione prossimale (bronco principale non coinvolto)
T2	Tumore con una delle seguenti caratteristiche: >3 cm nella dimensione maggiore; coinvolge il bronco principale, ≥2 cm distalmente alla carena; invade la pleura viscerale; associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva, che si estende all'ilo, ma non coinvolge l'intero polmone
T3	Tumore di qualunque dimensione, che invade direttamente uno dei seguenti siti: parete toracica (compresi i tumori del solco superiore), diaframma, pleura mediastinica, pericardio parietale; oppure tumore nel bronco principale <2 cm distalmente alla carena, ma senza coinvolgimento della carena; oppure associato ad atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone
T4	Tumore di qualunque dimensione, che invade uno dei seguenti siti: mediastino, cuore, grandi vasi, trachea, esofago, corpo vertebrale, carena; oppure tumore con versamento maligno[a] pleurico o pericardico, o con noduli tumorali satelliti nel lobo omolaterale del tumore primitivo

Descrizione del coinvolgimento linfonodale (N)

NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi ai linfonodi omolaterali peribronchiali e/o ilari omolaterali e coinvolgimento dei linfonodi intrapolmonari per estensione diretta del tumore primitivo
N2	Metastasi ai linfonodi mediastinici e/o subcarenali omolaterali
N3	Metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni, omolaterali e controlaterali, o sovraclaveari

Descrizione delle metastasi a distanza (M)

MX	La presenza di metastasi a distanza non può essere valutata
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza presenti[b]

[a] La maggior parte dei versamenti pleurici associati al tumore del polmone è di natura neoplastica. Tuttavia, in alcuni pazienti con multipli esami citopatologici negativi di un versamento pleurico o pericardico non ematico, non essudativo, che il giudizio clinico non pone in relazione al tumore, il versamento dovrebbe essere escluso come elemento di stadiazione e la malattia del paziente stadiata come T1, T2 o T3.

[b] Noduli tumorali polmonari metastatici distinti, situati nel lobo polmonare omolaterale, non sede del tumore primitivo, sono classificati come M1.

Fonte: CF Mountain, Revision in the Inernational System for Staging of Lung Cancer, *Chest* 111:1710, 1997; con modifiche, riproduzione autorizzata.

TABELLA 85-3 PROCEDURE DI STADIAZIONE PRE-TRATTAMENTO NEI PAZIENTI CON CANCRO POLMONARE

Tutti i pazienti

Anamnesi ed esame obiettivo completi
  Determinazione del "performance status" e del calo ponderale
Esame emocromocitometrico con conta piastrinica
Misurazione di elettroliti sierici, glucosio e calcio; esami di funzionalità epatica e renale
Elettrocardiogramma
Test cutaneo per la tubercolosi
Radiografia del torace
TC toracica e addominale
TC o RM cerebrale e scintigrafia ossea se gli studi precedenti suggeriscono la presenza di metastasi in questi organi
Broncoscopia a fibre ottiche con lavaggio, spazzolamento e biopsia di lesioni sospette, tranne nei casi in cui vi siano controindicazioni mediche o l'esito dell'indagine non influisca sulla scelta terapeutica (per es., paziente in stadio terminale)
Radiografia di lesioni ossee sospette rilevate alla TC o sintomatiche
Esame radiografico con pasto baritato se sussistono sintomi esofagei
Esami di funzionalità polmonare ed emogasanalisi arteriosa se sussistono segni o sintomi di insufficienza respiratoria
Biopsia delle lesioni sospette accessibili se la diagnosi istologica non è stata ancora eseguita o se per il trattamento o per la stadiazione risulta determinante l'interessamento o meno di queste lesioni da parte della neoplasia

Pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule che non presentano controindicazioni alla chirurgia radicale o alla radioterapia con o senza chemioterapia*

Tutte le procedure sopra menzionate più le seguenti:
PET per valutare il mediastino e individuare metastasi
Esami di funzionalità polmonare ed emogasanalisi arteriosa
Esami emocoagulativi
TC o RM cerebrale in presenza di sintomi suggestivi
Prova da sforzo cardiopolmonare in caso di performance status o prove di funzionalità polmonare ai limiti inferiori
  Se viene pianificata una resezione chirurgica, valutazione chirurgica del mediastino con mediastinoscopia o toracotomia
  Se il paziente è a basso rischio chirurgico o è candidato alla radioterapia: biopsia con aspirazione transtoracica ad ago sottile o biopsia con pinza transbronchiale di lesioni periferiche se il materiale della fibrobroncoscopia di routine è negativo

Pazienti con microcitoma o carcinoma non a piccole cellule in fase avanzata

Per il microcitoma accertato, tutte le procedure indicate alla voce "Tutti i pazienti" più le seguenti:
  Broncoscopia a fibre ottiche con lavaggio e biopsia
  TC o RM cerebrale
  Aspirazione midollare e biopsia
Per il carcinoma polmonare non a piccole cellule o per una neoplasia a istologia indeterminata, tutte le procedure indicate alla voce "Tutti i pazienti" più le seguenti:
  Broncoscopia a fibre ottiche, se indicata per la presenza di emottisi, ostruzione, polmonite o assenza di diagnosi istologica di cancro
  Biopsia di sospette lesioni neoplastiche accessibili al fine di ottenere una diagnosi istologica o nel caso la terapia possa essere modificata dal reperimento della neoplasia
  Biopsia da aspirazione transtoracica con ago sottile o biopsia transbronchiale con pinza delle lesioni periferiche se la broncoscopia a fibre ottiche è negativa e se non esiste altro materiale per la diagnosi istologica
  Toracentesi diagnostica e terapeutica se è presente un versamento pleurico

* Pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule e metastasi extratoraciche, versamento pleurico con cellule neoplastiche o malattia intratoracica estesa oltre i confini di tollerabilità di accesso alla radioterapia.
Nota: PET, tomografia a emissione di positroni; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

lule allo stadio I, II o III, indipendentemente dalla positività o negatività della PET. Una mediastinoscopia preoperatoria potrebbe essere inutile in pazienti con linfonodi di normali dimensioni (alla TC) che risultano negativi alla PET, dal momento che la scoperta delle micrometastasi è improbabile che alteri il trattamento preoperatorio della malattia, anche se il campionamento dei linfonodi dovrebbe avvenire in sede operatoria. È stata elaborata una nomenclatura standard relativa alla sede dei linfonodi coinvolti dal cancro (Fig. 85-1). Allo stesso modo, a meno che le anomalie riscontrate alla TC non siano inequivocabili, sarebbe opportuno confermare, attraverso tecniche come l'aspirazione con ago sottile, la malignità di lesioni extratoraciche sospette nel caso in cui il paziente possa essere sottoposto a un trattamento radicale. Nel carcinoma polmonare a piccole cellule le immagini fornite dalla TC vengono utilizzate per pianificare un trattamento radiante del torace e nella valutazione della risposta alla chemio- e alla radioterapia. Nelle valutazioni di controllo dei pazienti sottoposti a chirurgia o radioterapia (metodiche che possono rendere difficile l'interpretazione delle radiografie convenzionali), la TC è in grado di rilevare con precisione l'eventuale recidiva del tumore.

Se, in base alla sintomatologia o ai reperti obiettivi, si suppone l'interessamento metastatico di un organo, si devono richiedere le relative indagini scintigrafiche scheletriche o la TC cerebrale, come pure radiografie di qualsiasi lesione ossea sospetta. Ogni lesione tumorale sospetta che sia accessibile dovrebbe essere sottoposta a biopsia se le decisioni sul trattamento dipendono dalla diagnosi istologica.

Nei pazienti in cui la radiografia del torace evidenzi la presenza di una massa e non esistano significative controindicazioni alla terapia chirurgica o radiante, si deve procedere alla valutazione del mediastino. Gli approcci variano a seconda dei diversi centri e comprendono l'esecuzione di una TC del torace e della mediastinoscopia (per i tumori del lato destro), l'attuazione in tutti i pazienti di una mediastinotomia laterale (per le lesioni del lato sinistro), la toracotomia con stadiazione del mediastino. Nei pazienti con patologia tumorale confinata al torace ma oltre i limiti di resecabilità e quindi candidati a una chemioterapia neoadiuvante associata a chirurgia o alla radioterapia curativa con o senza chemioterapia, si eseguono ulteriori indagini solo allo scopo di valutare i sintomi specifici. Nei pazienti affetti da un carcinoma non a piccole cellule, non guaribile, vengono eseguite tutte le procedure generali di stadiazione; la broncoscopia a fibre ottiche è indicata in caso di emottisi, di ostruzione o di polmonite, mentre nel caso in cui vi sia un versamento pleurico viene effettuata la toracentesi con esame citologico (e, ove sussista l'indicazione, il drenaggio attraverso la parete toracica). Di regola sarebbe opportuno confermare tramite un aspirato con ago sottile la malignità di un reperto radiografico di lesione isolata (come un aumento di volume del surrene) prima di rinunciare a un trattamento con intento curativo.

STADIAZIONE DEL CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE

Nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule la stadiazione preterapeutica comprende la valutazione generale del tumore polmonare con TC toracoaddominale (per l'elevato coinvolgimento epatico e surrenale) e la broncoscopia a fibre ottiche con broncolavaggio e biopsie per determinare l'estensione del tumore prima della terapia, la TC cerebrale (poiché il 10% dei pazienti presenta metastasi); l'aspirato e la biopsia del midollo osseo (poiché nel 20-30% dei pazienti vi è un'invasione midollare) e la scintigrafia ossea se sintomi o altri reperti suggeriscono un'estensione della malattia in queste sedi. Le biopsie del midollo osseo e le aspirazioni vengono raramente eseguite, data la bassa incidenza di metastasi al midollo osseo isolate. La TC toracoaddominale è molto utile per valutare e seguire la risposta del tumore alla terapia e la TC toracica è utile nel pianificare le "finestre" per la radioterapia del torace.

In qualunque momento si sviluppino segni o sintomi di una compressione del midollo spinale o di una leptomeningite in pazienti con cancro del polmone di qualsiasi tipo istologico, devono essere eseguiti una TC spinale o una risonanza magnetica (RM) e l'esame del liquor per valutare se sia necessaria una terapia locale (radioterapia) in sede di compressione e una chemioterapia intratecale (in genere con metotrexato) nel caso si sia riscontrata la presenza di cellule tumorali. Si effettua, inoltre, una TC cerebrale o una RM per ricercare eventuali metastasi cerebrali, che spesso si associano a metastasi nel midollo spinale o leptomeningee.

VALUTAZIONE DI RESECABILITÀ E DI OPERABILITÀ

Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule le principali controindicazioni alla terapia chirurgica radicale sono le seguenti: metastasi a distanza in sede extratoracica, sindrome della vena cava superiore, paralisi delle corde vocali e, nella maggior parte dei casi, del nervo frenico, versamento pleurico metastatico, tamponamento cardiaco, tumore a meno di 2 cm dalla carena tracheale (non trattabile con la chirurgia, ma potenzialmente guaribile con la radioterapia), metastasi ai linfonodi sovraclaveari, metastasi linfonodali nel mediastino controlaterale (potenzialmente trattabili con la radioterapia), compromissione del tronco principale dell'arteria polmonare. I versamenti pleurici sono generalmente ritenuti maligni a prescindere dalla positività citologica, in particolare se sono essudatizi, emorragici, e non hanno un'altra possibile eziologia. La maggior parte dei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule ha una malattia non resecabile; comunque, se i reperti clinici suggeriscono la possibilità di una resezione (più comune in caso di lesioni periferiche), questa opzione dovrebbe essere presa in considerazione.

STADIAZIONE FISIOLOGICA

I pazienti con carcinoma polmonare hanno spesso segni di compromissione cardiorespiratoria e problemi medici di altro tipo, dovuti sia alla presen-

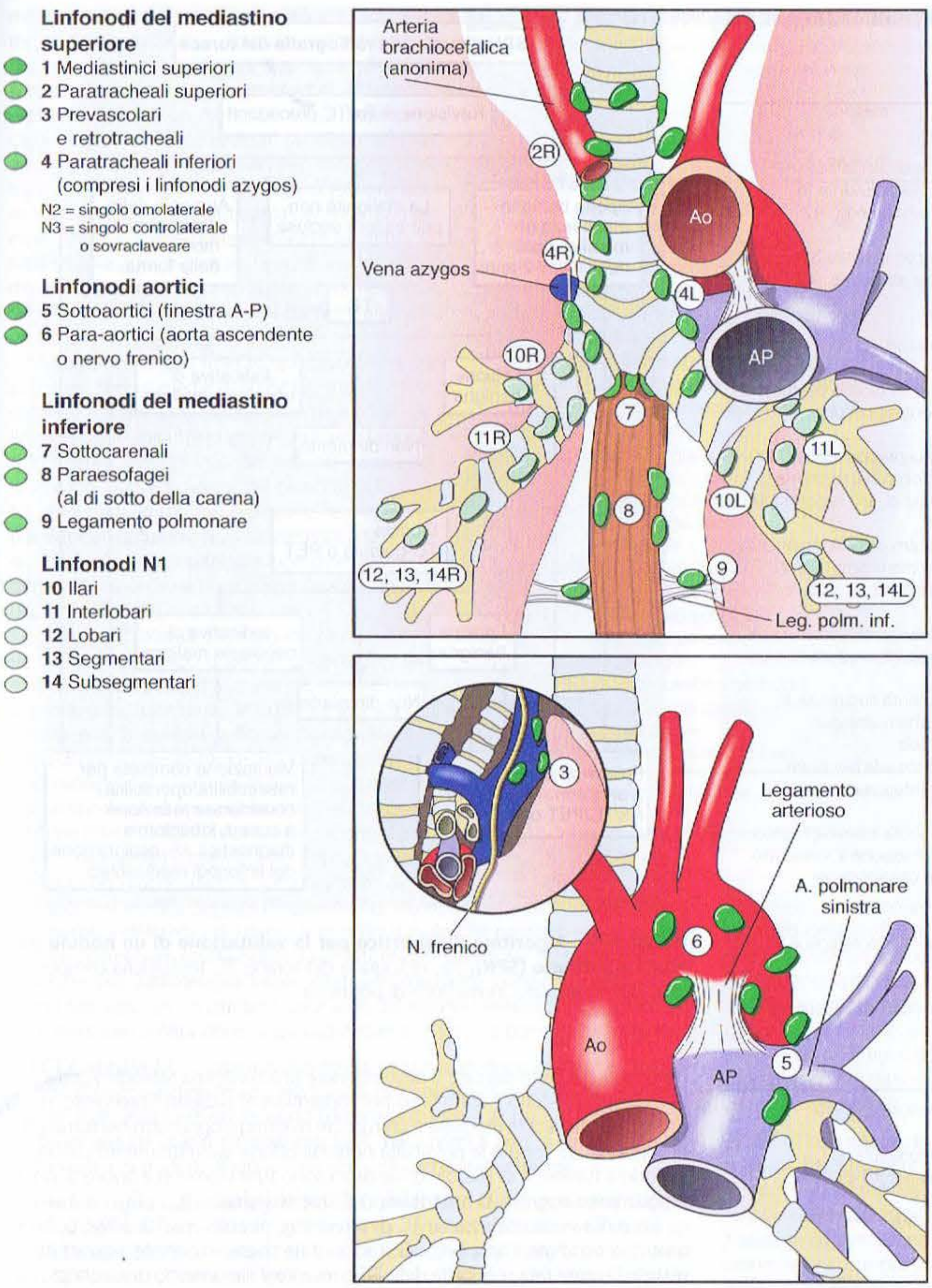


FIGURA 85-1 Stazioni linfonodali regionali per la stadiazione del cancro del polmone. Ao, aorta; AP, arteria polmonare. (*Da:* CE Mountain, C Dresler, *Chest* 111:1718, 1997; riproduzione autorizzata.)

za di una broncopneumopatia cronica ostruttiva sia ad altre forme di patologia internistica. Per migliorare la loro condizione clinica dovrebbero essere affrontati i problemi correggibili (per es., anemia, alterazioni idroelettrolitiche, infezioni e aritmie), il fumo deve essere sospeso e deve essere impostata un'appropriata terapia fisica. Poiché prima dell'intervento non sempre è possibile prevedere se sarà sufficiente una lobectomia o se si dovrà ricorrere a una pneumonectomia, un atteggiamento precauzionale è quello di limitare il campo della chirurgia ablativa ai pazienti teoricamente in grado di tollerare anche una pneumonectomia. Oltre a una condizione fisica scadente, una controindicazione assoluta alla chirurgia toracica è costituita da un'anamnesi di infarto miocardico nei 3 mesi precedenti, dal momento che il 20% di questi pazienti muore per recidiva di infarto; un'anamnesi di infarto nei 6 mesi precedenti è, invece, una controindicazione relativa. Altre controindicazioni maggiori riguardano le aritmie gravi incontrollate, un FEV_1 (volume espiratorio forzato in 1 s) inferiore a 1 l, ritenzione di CO_2 (con P_{CO_2} a riposo >45 mmHg), DLCO inferiore a 40% e grave ipertensione polmonare. L'intervento chirurgico richiede un'attenta valutazione quando il FEV_1 è 1,1-2 l oppure inferiore all'80% del valore stimato, mentre un FEV1 superiore a 2,5 l o inferiore all'80% del valore stimato di solito consente una pneumonectomia. Nei pazienti con funzione polmonare ai limiti inferiori, ma con tumore resecabile, è possibile definire l'operabilità sotto il profilo fisiologico ricorrendo al test da sforzo cardiopolmonare. Tale test fornisce una stima del consumo massimo di ossigeno ($\dot{V}_{O_2}$max). Un $\dot{V}_{O_2}$max inferiore a 15 ml/kg per minuto è predittivo di alto rischio di complicanze post-operatorie.

T CANCRO DEL POLMONE

L'approccio generale al trattamento dei pazienti con cancro polmonare è riassunto nella **tabella 85-4**. I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a smettere di fumare, in particolare se saranno sottoposti alla terapia chirurgica e alla radioterapia. Nei soggetti che abbandonano il fumo il decorso della malattia è più favorevole rispetto a coloro che continuano a fumare.

TRATTAMENTO DEI CARCINOMI OCCULTI E IN STADIO 0 Nella non comune condizione in cui l'esame citologico dell'espettorato o il lavaggio bronchiale rivelino la presenza di cellule tumorali maligne, ma la radiografia del torace sia negativa, (stadio tumorale TX), è necessario individuare la lesione. Più del 90% delle volte questa può essere localizzata mediante un esame accurato, in anestesia generale, dell'albero bronchiale con il broncoscopio a fibre ottiche, prelevando in più punti una serie di campioni tramite biopsia e spazzolamento. Spesso in questi pazienti si riscontrano un carcinoma in situ o lesioni neoplastiche multicentriche. Attualmente le raccomandazioni sono per una chirurgia il più possibile conservativa, che consenta la rimozione del tumore e al tempo stesso la conservazione del parenchima polmonare, anche se i margini di resezione del bronco sono positivi per carcinoma in situ. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti portatori di tumore occulto è del 60% circa. In questi pazienti è consigliabile che le visite di controllo siano ravvicinate, data l'alta incidenza di una seconda neoplasia polmonare primitiva (5% per paziente per anno). Un nuovo approccio al carcinoma in situ e alle lesioni multicentriche si avvale della somministrazione sistemica di ematoporfirina (che si localizza nelle aree tumorali e le sensibilizza alla luce), seguita da fototerapia in broncoscopia.

NODULO POLMONARE SOLITARIO E OPACITÀ A "VETRO SMERIGLIATO" Occasionalmente, quando per una radiografia del torace o un esame TC eseguito per altro motivo, un paziente si presenta con rilievo accidentale di nodulo polmonare solitario asintomatico (*solitary pulmonary nodule*, SPN), definito come addensamento radiologico completamente circondato da polmone normale areato, con margini circoscritti, di qualunque forma, di solito con diametro maggiore da 1 a 6 cm, deve essere deciso se rimuovere o rivalutare il nodulo. Le dimensioni di questi noduli rinvenuti all'esame TC per il tumore polmonare potrebbero anche essere tali da richiede una biopsia. Negli adulti circa il 35% di queste lesioni è di natura maligna e la maggioranza è costituita da un carcinoma primitivo polmonare, mentre nei non fumatori al di sotto dei 35 anni di età solo meno dell'1% è di natura maligna. Si procede allora alla raccolta di un'anamnesi particolareggiata indagando anche sull'abitudine al fumo, all'esame obiettivo, all'esecuzione dei test di laboratorio di routine, di una TC toracica e di una broncoscopia a fibre ottiche, confrontando i reperti con una vecchia radiografia del torace.

La PET è utile per rilevare tumori del polmone di diametro superiore a 7-8 mm. Se non si riesce immediatamente a chiarire il problema diagnostico, la presenza dei seguenti fattori di rischio rende fortemente indicata la resezione chirurgica al fine di pervenire a una diagnosi istologica: anamnesi positiva per fumo di sigaretta; età uguale o superiore a 35 anni; lesione relativamente estesa; assenza di calcificazione; presenza di sintomatologia toracica; atelettasia, polmonite o adenopatie associate; crescita della lesione al raffronto con una radiografia o TC precedente; PET positiva. Attualmente solo due criteri radiografici risultano fortemente indicativi della natura benigna di un nodulo solitario polmonare: la mancanza di crescita in un periodo maggiore di 2 anni e particolari aspetti calcificativi. La presenza di calcificazione non esclude di per sé la malignità. Tuttavia, un nido di densità centrale, punteggiature multiple, calcificazioni "a occhio di bue" (granuloma) e "a popcorn" (amartoma) sono tutte immagi-

TABELLA 85-4 QUADRO RIASSUNTIVO DELL'APPROCCIO AL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON CANCRO DEL POLMONE

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

- Stadi IA, IB, IIA, IIB e alcuni IIIA:
  - Resezione chirurgica per gli stadi IA, IB, IIA e IIB
  - Resezione chirurgica con dissezione completa dei linfonodi mediastinici e valutazione dell'opportunità di una chemioterapia neoadiuvante in presenza di malattia allo stadio IIIA con "minimo coinvolgimento N2" (scoperta alla toracotomia o alla mediastinoscopia)
  - Considerare la radioterapia post-operatoria nei pazienti con malattia N2
- Stadio IB: discussione dei rischi/benefici della chemioterapia adiuvante; non somministrata di routine
- Stadio II: chemioterapia adiuvante
  - Radioterapia con intento curativo per pazienti "non operabili"
- Stadio IIIA con tipi selezionati di tumori T3:
  - Tumori con invasione della parete toracica (T3): resezione in blocco del tumore con parete toracica coinvolta e valutazione dell'opportunità di una radioterapia post-operatoria
  - Tumori del solco superiore (di Pancoast) (T3): radioterapia preoperatoria (3000-4500 cGy) e chemioterapia seguite da resezione in blocco del polmone e della parete toracica con valutazione dell'opportunità di una radioterapia post-operatoria
  - Coinvolgimento prossimale delle vie aeree (a meno di 2 cm dalla carena) senza interessamento linfonodale mediastinico: resezione a manicotto (*sleeve resection*), se possibile preservando il polmone distale normale, oppure pneumonectomia
- Stadio IIIA "avanzato, esteso, con malattia N2 clinicamente evidente" (scoperta preoperatoriamente) e malattia allo stadio IIIB che può essere irradiata con una "finestra" di ampiezza accettabile:
  - Radioterapia più chemioterapia concomitante potenzialmente curative se le condizioni fisiche generali sono accettabili; altrimenti chemioterapia sequenziale seguita da radioterapia o radioterapia da sola
  - Prendere in considerazione la chemioterapia neoadiuvante e la resezione chirurgica in presenza di malattia allo stadio IIIA con interessamento N2 avanzato
- Malattia allo stadio IIIB con invasione della carena (T4) ma senza coinvolgimento N2: valutare la possibilità di una pneumonectomia con resezione a manicotto della trachea e rianastomosi diretta al bronco principale controlaterale
- Stadio IV e malattia allo stadio IIIB in fase avanzata:
  - Radioterapia delle sedi locali sintomatiche
  - Chemioterapia per pazienti ambulatoriali: considerare la chemioterapia e il bevacizumab in pazienti selezionati
  - Drenaggio di versamenti pleurici neoplastici estesi
  - Prendere in considerazione la resezione del tumore primitivo e della metastasi nel caso di metastasi cerebrale o surrenale isolata

Carcinoma a piccole cellule

- Stadio limitato (condizioni fisiche generali buone): polichemioterapia più radioterapia del torace
- Stadio esteso (condizioni fisiche generali buone): polichemioterapia
- Pazienti in cui il tumore risponde completamente alla terapia (tutti gli stadi): radioterapia cranica a scopo preventivo
- Pazienti con condizioni fisiche generali scadenti (tutti gli stadi):
  - Polichemioterapia a dosi modificate
  - Radioterapia palliativa

Tutti i pazienti

- Radioterapia di metastasi cerebrali, compressione del midollo spinale, lesioni ossee osteolitiche da carico, lesioni locali sintomatiche (paralisi di nervi, ostruzione delle vie aeree, emottisi nel carcinoma non a piccole cellule o a piccole cellule che non risponde alla chemioterapia)
- Diagnosi e trattamento appropriati di altri problemi medici e terapia di supporto durante la chemioterapia
- Incoraggiamento a smettere di fumare
- Inserimento in uno studio clinico in caso di idoneità

ni fortemente indicative di una lesione benigna. Un algoritmo per valutare un nodulo polmonare solitario è illustrato nella **figura 85-2**.

Quando precedenti radiografie non sono disponibili, la PET è negativa, i caratteristici quadri calcificativi assenti, è ragionevole l'approccio esposto di seguito. I pazienti non fumatori di età inferiore a 35 anni possono essere seguiti con TC ogni 3 mesi per un anno e quindi annualmente. In presenza di accrescimento della lesione, si rende necessaria la diagnosi istologica. Per i pazienti di età superiore a 35 anni e per tutti coloro con anamnesi positiva per fumo di sigaretta deve essere eseguita una diagnosi istologica senza considerare se la lesione sia positiva o negativa alla PET, poiché i tumori a crescita lenta, come il BAC, possono essere negativi alla PET. Il campione per la diagnosi istologica può essere ottenuto al momento della resezione del nodulo o, se il paziente è ad alto rischio operatorio, tramite chirurgia toracica videoassistita (*video-assisted thoracic surgery*, VATS). Alcuni centri preferiscono sempre l'accertamento preoperatorio di tali lesioni mediante aspirazione con ago sottile; tuttavia, in caso di lesioni positive occorre procedere alla resezione e in caso di reperto citologico negativo,

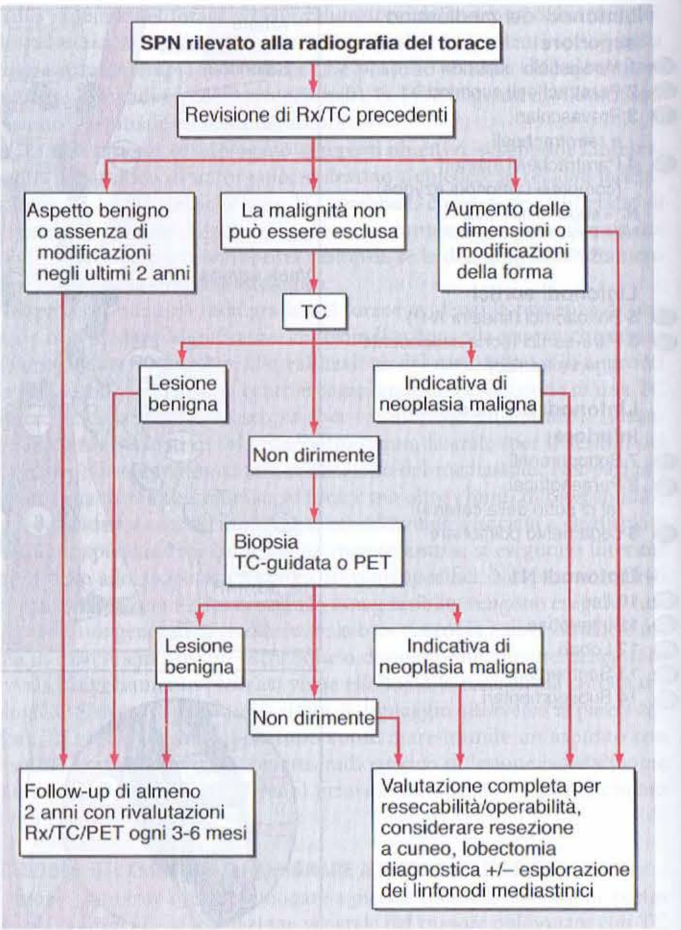


FIGURA 85-2 Algoritmo diagnostico per la valutazione di un nodulo polmonare solitario (SPN). (Rx, radiografia del torace; TC, tomografia computerizzata; PET, tomografia a emissione di positroni).

nella maggior parte dei casi, si deve ottenere una conferma istologica con il prelievo bioptico. Molto è stato fatto per risparmiare ai pazienti l'intervento, ma la probabilità elevata di riscontrare un tumore maligno (soprattutto nei fumatori al di sopra dei 35 anni) e le possibilità notevoli offerte dal trattamento chirurgico quando il tumore è di piccole dimensioni sono tutti elementi a favore di un atteggiamento aggressivo nei confronti di queste lesioni.

Sin dall'avvento dell'esame TC di screening, piccole opacità a "vetro smerigliato" (*ground-glass opacities*, GGO) sono state spesso osservate, soprattutto in quanto l'aumentata sensibilità della TC consente il rilevamento di lesioni più piccole. Molte GGO, quando sottoposte a biopsia, sono risultate BAC. Alcune GGO sono semiopache e sono definite GGO "parziali". Frequentemente crescono più lentamente, presentano un'iperplasia adenomatosa atipica e rappresentano lesioni dal significato prognostico non chiaro. Al contrario, le GGO "solide" presentano un livello di crescita più veloce e di solito sono, dal punto di vista istologico, adenocarcinomi tipici.

CARCINOMA NON A PICCOLE CELLULE NSCLC stadi I e II

Chirurgia Nei pazienti con NSCLC in stadio IA, IB, IIA e IIIB (Tab. 85-2) che possono tollerare un intervento chirurgico, il trattamento di elezione è la resezione polmonare. Se la rimozione completa è possibile, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per malattia N0 (assenza di metastasi ai linfonodi locoregionali) è del 60-80%, a seconda delle dimensioni del tumore. La sopravvivenza a 5 anni cade al 50% se N1 (coinvolgimento dei linfonodi ilari).

L'estensione della resezione è materia di decisione chirurgica basata sui reperti esplorativi. Gli studi clinici hanno dimostrato che la lobectomia è superiore alla resezione a cuneo nella riduzione del tasso di recidive locali. La pneumonectomia è riservata ai pazienti con tumori che coinvolgono lobi multipli o tumori molto centrali e a pazienti con riserva polmonare eccellente. Inoltre, i pazienti sottoposti a pneumonectomia destra, dopo chemioterapia di induzione o radioterapia (vedi oltre), presentano un alto tasso di mortalità e dovrebbero essere attentamente selezionati prima dell'intervento chirurgico. La resezione a cuneo o quella segmentaria (potenzialmente con la VATS) sono riservate ai pazienti con scarsa riserva polmonare e lesioni periferiche piccole.

Radioterapia con intento guaritivo I pazienti con malattia in stadio I e II che rifiutano l'intervento o che non sono candidati alla resezione chirurgica sono avviati alla radioterapia esclusiva con intento guaritivo. La decisione di som-

ministrare una terapia radiante ad alte dosi, potenzialmente radicale, dipende dall'estensione della malattia e dal volume del torace che deve essere irradiato. Pazienti con metastasi a distanza, versamento pleurico maligno o interessamento cardiaco non sono considerati candidati alla radioterapia esclusiva. La sopravvivenza a lungo termine è del 20% per tutti gli stadi di tumore polmonare sottoposti a radioterapia con intento guaritivo. Oltre a essere potenzialmente guaritiva, la radioterapia può migliorare la qualità e la durata della vita, attraverso il controllo del tumore primitivo e la prevenzione di sintomi connessi alle recidive locali nel polmone.

Il trattamento con intento guaritivo necessita in genere di dosi medie di 60-64 Gy, mentre l'irradiazione palliativa del torace si ferma a 30-45 Gy. Il fattore base limitante maggiore riguarda la quantità di parenchima polmonare e di altri organi del torace che sono compresi nel piano terapeutico, tra cui il midollo spinale, il cuore e l'esofago. Nei pazienti con patologia polmonare associata di grado maggiore, il piano terapeutico deve essere ridimensionato a causa degli effetti deleteri delle radiazioni sulla funzione polmonare.

L'effetto collaterale più comune dell'irradiazione del torace a scopo guaritivo è l'esofagite. Altri effetti collaterali includono: astenia, mielite da radiazione (rara), polmonite interstiziale attinica che a volte può progredire a fibrosi polmonare. Il rischio di polmonite attinica è proporzionale alla dose di radiazioni e al volume di polmone compreso nel campo. La sindrome clinica completa (dispnea, febbre e infiltrati radiografici corrispondenti alla sede di trattamento) si presenta nel 5% dei casi ed è trattata con glucocorticoidi. L'esofagite acuta da radiazione si verifica durante il trattamento, ma normalmente si risolve spontaneamente, a differenza dei danni al midollo spinale, che possono essere permanenti e dovrebbero essere evitati da un'attenta pianificazione del trattamento. La brachiterapia (radioterapia locale effettuata mediante posizionamento di impianti radioattivi in un catetere nella sede del tumore) costituisce un modo per somministrare un'alta dose locale risparmiando il tessuto normale circostante.

NSCLC stadio IA I pazienti con NSCLC in stadio IA dopo resezione chirurgica non ricevono alcuna terapia ma sono ad alto rischio di recidiva (circa 2-3% all'anno) o di sviluppare un secondo tumore polmonare primitivo. È ragionevole pertanto seguire questi pazienti con la TC per i primi 5 anni e considerare l'arruolamento in studi di diagnosi precoce e di chemioprevenzione.

Chemioterapia adiuvante per NSCLC stadi IB e II Una metanalisi di più di 4300 pazienti ha mostrato una tendenza verso un miglioramento della sopravvivenza del 5% a 5 anni con una terapia adiuvante basata sul cisplatino ($p = 0{,}08$). Successivamente, tre studi randomizzati non hanno mostrato alcun vantaggio significativo sulla sopravvivenza, nonostante l'impiego di regimi chemioterapici adiuvanti più "moderni". Tuttavia, da allora almeno altri tre studi clinici randomizzati e due metanalisi hanno mostrato vantaggi di sopravvivenza in risposta a terapie adiuvanti post-operatorie **(Tab. 85-5)**. Di conseguenza, la chemioterapia adiuvante è ormai raccomandata ai pazienti con NSCLC con buon performance status e in stadio IIA o IIB, anche se il beneficio è modesto.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nello stadio IB è ancora indefinito. L'analisi di sottogruppi di tutti gli studi randomizzati non ha mostrano alcun beneficio nei pazienti in stadio IB. Uno studio clinico limitato ai pazienti IB e basato sull'uso di carboplatino e paclitaxel (uno dei regimi più comunemente usati per la malattia avanzata) ha rilevato un rapporto di rischio (*hazard ratio*, HR) dello 0,8 (20% di riduzione di rischio di morte con la chemioterapia adiuvante), che non è statisticamente significativo. Pertanto, ai pazienti con NSCLC in stadio IB non viene somministrata abitualmente la terapia adiuvante.

Radioterapia adiuvante per NSCLC stadi I e II Dopo un'apparente completa resezione, la radioterapia post-operatoria adiuvante non migliora la sopravvivenza e può effettivamente essere dannosa in termini di sopravvivenza per malattia N0 o N1.

Tumori del solco superiore o di Pancoast I cancri non a piccole cellule del solco polmonare superiore, responsabili della sindrome di Pancoast, sembrano comportarsi diversamente rispetto al cancro polmonare in altre sedi e sono solitamente trattati con radioterapia e chirurgia. I pazienti con questi carcinomi dovrebbero sottoporsi alle stesse procedure di stadiazione preoperatoria, compresa la mediastinoscopia, TC e PET, per determinare le dimensioni del tumore, e l'esame neurologico (talvolta con studi sulla conduzione dei nervi) per documentare il coinvolgimento o la compressione di nervi nella regione interessata.

TABELLA 85-5 STUDI RANDOMIZZATI SULLA CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE NEL CANCRO POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE

Studio	Terapia	Numero di pazienti	Sopravvivenza a 5 anni (%)	Sopravvivenza mediana	Rapporto di rischio (HR) (intervallo di confidenza 95%)	*p*
ECOG 3590 (II-IIIA)	Chirurgia → RT contro Chirurgia + RT concomitante post-op + cis/etoposide	242 246	39 33	39 mesi contro 38 mesi	0,93 (0,74-1,18)	0,56
ALPI (I-IIIA)	Sola chirurgia contro Chirurgia + mitomicina/vindesina/cisplatino post-op	603 606	51 43	NR	0,96 (0,8-1,1)	0,59
Big Lung Trial (I-IIIB)	Sola chirurgia contro Chirurgia + chemioterapia post-op[a]	189 192		33 mesi 34 mesi	1,02 (0,77-1,35)	0,9
IALT IB-IIIA	Sola chirurgia contro Chirurgia + cis + VP16/vinca post-op	405 361	40 44,5	NR	0,86 (0,76-0,98)	<0,03
UFT IA-IB	Sola chirurgia contro Chirurgia + UFT post-op	488 469	85 88	–	0,71 (0,52-0,98)	0,04
CALGB IB (ASCO 06)	Sola chirurgia contro Chirurgia + carbo/paclitaxel post-op	172 172	57 59	78 mesi 95 mesi	0,8 (0,6-1,07)	0,10
NCI-C IB-II	Sola chirurgia contro Chirurgia + cis/vinorelbina post-op	241 241	54 69	73 mesi 94 mesi	0,69 (0,52-0,91)	0,04
ANITA IB, II, IIIA	Sola chirurgia contro Chirurgia + cis/vinorelbina post-op	433 407	43 51	44 mesi 66 mesi	0,79 (50-88,5)	0,017

[a]Chemioterapici consentiti: mitomicina, cisplatino, ifosfamide; mitomicina, vinblastina, cisplatino; cisplatino, vindesina; cisplatino, vinorelbina.

Nota: RT, radioterapia; NR, non riportato; UFT, tegafur e uracile.

Se la mediastinoscopia è negativa, approcci guaritivi possono essere usati nel trattamento della sindrome di Pancoast, nonostante la sua apparente natura localmente invasiva. Gli studi con i migliori risultati riportati hanno impiegato simultaneamente la radioterapia preoperatoria (30 Gy in 10 frazioni), il cisplatino e l'etoposide, seguiti da resezione in blocco del tumore e della parete toracica coinvolta dopo 3-6 settimane; il 65% dei campioni toracotomici dimostrava o una completa risposta o un residuo microscopico della malattia alla valutazione anatomopatologica. Il tasso di sopravvivenza è stato di 2 anni per il 55% di tutti i pazienti idonei e del 70% per i pazienti sottoposti a una resezione completa.

NSCLC con malattia T3, N0 (stadio IIB) Il sottogruppo di pazienti con malattia T3, N0 (che non si presenta come tumore di Pancoast) era inizialmente considerato in stadio III. Tuttavia, ha una diversa storia naturale e una diversa strategia terapeutica rispetto allo stadio III N2 ed è oggi classificato come stadio IIB. I pazienti con invasione della parete toracica periferica devono subire una resezione delle coste coinvolte e del polmone sottostante. I difetti della parete toracica sono poi riparati con la muscolatura della parete toracica o una rete di Marlex e metilmetacrilato. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni si è innalzato dal 5 al 30-35% e la chemioterapia adiuvante viene usualmente raccomandata.

NSCLC stadio III Il trattamento del NSCLC localmente avanzato è uno dei problemi più controversi nella terapia del tumore polmonare. Trattamenti alternativi comprendono terapie locali (interventi chirurgici o radioterapia) unite a chemioterapie sistemiche per controllare le micrometastasi. L'interpretazione dei risultanti degli studi clinici che hanno coinvolto pazienti con malattia localmente avanzata è stata offuscata da numerosi problemi, tra cui variazioni delle tecniche diagnostiche, sistemi diversi di stadiazione, popolazioni di pazienti eterogenee con tumori che variavano dallo stadio IIIA non voluminoso (N1 clinico ed N2 chirurgico, nonostante la mediastinoscopia fosse negativa) all'N2 (adenopatie ingrandite, chiaramente visibili alla radiografia del torace o coinvolgimento di multipli livelli linfonodali), alla malattia in stadio IIIB chiaramente inoperabile. Per la gestione di questi pazienti è essenziale un approccio di gruppo che coinvolga la pneumologia, la chirurgia toracica, l'oncologia medica e la radioterapia.

NSCLC stadio IIIA ***Stadio IIIA non voluminoso (nonbulky)*** L'intervento chirurgico per la malattia N2 è un'area controversa nel trattamento del tumore polmonare. I pazienti con malattia N2 possono essere divisi in pazienti che presentano malattia "minima" (coinvolgimento microscopico di un solo linfonodo scoperto con la toracotomia o la mediastinoscopia) e la più comune malattia voluminosa (bulky) "avanzata", clinicamente evidente alla TC e scoperta prima dell'intervento. I pazienti con riscontro incidentale di malattia N2 al momento della resezione dovrebbero sottoporsi a chemioterapia adiuvante.

Stadio IIIA voluminoso (bulky) Nessuna evidenza suggerisce che pazienti con coinvolgimento voluminoso dei linfonodi mediastinici omolaterali su più

livelli (N2) abbiano una migliore percentuale di sopravvivenza con la chirurgia e la chemioterapia pre- o post-operatorie rispetto alla chemioterapia più radioterapia. Questo importante quesito è stato posto nello studio intergruppo 0139 multicentrico randomizzato, comprendente pazienti con malattia patologica allo stadio N2 trattati con una dose di 45 Gy di terapia radiante di induzione, più due cicli di cisplatino ed etoposide per ridurre le dimensioni del tumore. I pazienti erano quindi randomizzati in due bracci, uno di resezione chirurgica di eventuale tumore residuo, l'altro di *boost* aggiuntivo di radioterapia e due ulteriori cicli di chemioterapia. Sebbene sia stato osservato un significativo miglioramento della sopravvivenza a 5 anni libera da progressione per i pazienti randomizzati alla resezione chirurgica (22% contro 11%; $p = 0{,}017$), la differenza di sopravvivenza globale a 5 anni, pur essendo a favore della chirurgia (22% contro 11%; $p = 0{,}10$), non è statisticamente significativa. Ciò è importante poiché la mortalità associata al trattamento è maggiore nel braccio chirurgico (8% contro 2%), con la maggior parte dei decessi che si verifica in pazienti sottoposti a pneumonectomia. I pazienti che presentano una persistente malattia N2 in seguito a chemioterapia neoadiuvante hanno mostrato un decorso assai scadente, che ha indotto alcuni oncologi a concludere che la chirurgia per lo stadio IIIA voluminoso dovrebbe essere effettuata solo in pazienti con assenza di linfonodi mediastinici dopo terapia neoadiuvante. Il ruolo principale della chemioterapia neoadiuvante è quello di controllare la malattia micrometastatica, ma se la malattia macroscopica non è sensibile alla chemioterapia è improbabile che la malattia microscopica possa essere da questa controllata. Pertanto la rimozione chirurgica del tumore primitivo dopo tale chemioterapia è presumibilmente inutile. Ugualmente, la chemioterapia neoadiuvante generalmente non dovrebbe essere usata per rendere operabile un tumore inoperabile. Un'eccezione a questo approccio è la malattia T4, N0 o T4, N1 (stadio IIIB, vedi oltre) per la quale la chemioterapia preoperatoria può indurre una sufficiente riduzione volumetrica da permettere che una malattia non resecabile diventi resecabile. La chemioterapia può permettere la resezione delle pareti toraciche per la diretta estensione del tumore, la pneumectomia tracheale a manica (*sleeve*) e la lobectomia a manica per lesioni prossime alla carena.

NSCLC voluminoso stadio IIIA e IIIB senza versamento pleurico La presenza di linfonodi N2 interessati dovrebbe avere conferma istologica, poiché i linfonodi ingranditi rilevati dalla TC risulteranno negativi per la presenza di metastasi nel 30% dei pazienti. Chemioterapia più radioterapia è il trattamento di elezione per pazienti in stadio IIIA o IIIB voluminoso senza versamento pleurico (stadio IIIB "secco"). Studi clinici randomizzati hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza mediana e a lungo termine con l'uso della chemioterapia seguita da radioterapia, rispetto alla sola radioterapia. Successivi studi clinici randomizzati hanno evidenziato che la somministrazione simultanea di chemioterapia e radioterapia migliora il tasso di sopravvivenza rispetto alla somministrazione sequenziale di chemioterapia e radioterapia, anche se provoca maggiori effetti collaterali quali astenia, esofagite e neutropenia. Frequentemente, vengono anche somministrati 2-3 cicli di chemioterapia aggiuntiva. Tuttavia, non è chiaro se questi ulteriori cicli debbano essere somministrati prima o dopo la chemioradiazione, quali siano i farmaci ottimali e se le dosi debbano essere attenuate durante la radiazione ma somministrate più frequentemente (più basse dosi di farmaci potrebbero "sensibilizzare" il tumore alla radioterapia, ma non rimuovere da sole altre localizzazioni microscopiche).

CARCINOMA NON A PICCOLE CELLULE DISSEMINATO Trattamento sintomatico della malattia metastatica I pazienti che presentano un NSCLC metastatico hanno una prognosi sfavorevole, come i pazienti con versamento pleurico. Se non trattati, la sopravvivenza mediana per entrambi questi gruppi è di 4-6 mesi. Sono spesso trattati allo stesso modo. Il trattamento medico tradizionale, un utilizzo giudizioso di farmaci per il dolore, l'uso appropriato di radioterapia e chemioterapia in regime ambulatoriale sono alla base di tale trattamento.

Radioterapia palliativa I pazienti in cui il tumore primario causa urgenti e gravi sintomi come ostruzione bronchiale con polmonite, emottisi, ostruzione delle vie aeree superiori o della vena cava superiore, compressione del cervello o del midollo spinale o metastasi ossee dolorose devono essere sottoposti a radioterapia del tumore primitivo per alleviare questi sintomi. Normalmente la radioterapia è somministrata a 30-40 Gy in 2-4 settimane, con intento palliativo. La radioterapia allevia i sintomi intratoracici: emottisi, nell'84%; sindrome della vena cava superiore, nell'80%; dispnea, nel 60%; tosse, nel 60%; atelettasia, nel 23%; paralisi delle corde vocali, nel 6%. Il tamponamento cardiaco (trattato con pericardiocentesi e terapia radiante al cuore), le metastasi ossee dolorose (con sollievo nel 66%), la compressione cerebrale o midollare e il coinvolgimento del plesso brachiale possono anch'essi essere trattati in modo palliativo con la radioterapia.

Le *metastasi al cervello* sono spesso sedi isolate di recidiva in pazienti con adenocarcinoma al polmone altrimenti controllati con chirurgia o radioterapia. Esse sono normalmente trattate con radioterapia e, in casi altamente selezionati, con resezione chirurgica. Normalmente, in aggiunta alla radioterapia, per le metastasi al cervello e la compressione del midollo spinale viene somministrato il desametasone (25-100 mg/die in 4 dosi refratte), poi rapidamente ridotto alla dose più bassa in grado di alleviare i sintomi. A causa dell'alta frequenza di metastasi al cervello è stato ipotizzato l'uso della radioterapia dell'intero encefalo a scopo profilattico (*prophylactic cranial irradiation*, PCI), somministrata prima che la malattia metastatica diventi evidente. Tuttavia, non è stato dimostrato il valore della PCI. Lo screening di pazienti asintomatici con TC cranica per evidenziare lesioni prima che le metastasi diventino clinicamente evidenti non ha mostrato vantaggi.

I *versamenti pleurici* sono comuni e sono normalmente trattati con la toracentesi. Se si ripresentano e sono sintomatici, può essere usato un catetere pleurico o un tubo di drenaggio toracico, con successiva pleurodesi con un agente sclerosante come talco per via intrapleurica, bleomicina o tetraciclina. Questi agenti sclerosanti possono essere somministrati attraverso un tubo di drenaggio toracico o, nel caso del talco, attraverso insufflazione torascopica. Nel primo caso, la cavità toracica è completamente drenata. Viene instillata xilocaina all'1% (15 ml), seguita da 50 ml di soluzione fisiologica. Quindi l'agente sclerosante è dissolto in 100 ml di soluzione fisiologica e tale soluzione viene iniettata attraverso il tubo di drenaggio toracico. Questo viene chiuso per 4 ore, se tollerato dal paziente, che viene ruotato da un lato e dall'altro per favorire la distribuzione dell'agente sclerosante. Il tubo toracico è rimosso dopo 24-48 ore, dopo che il volume di drenaggio è diventato modesto (in genere <100 ml/24 ore). Anche se gli agenti sclerosanti sono stati ampiamente utilizzati, un catetere pleurex è equivalente a un tubo di drenaggio toracico ed è meglio tollerato dal paziente. In questa situazione, il catetere pleurex è inserito attraverso sottocute e può rimanere in sede per settimane. Il paziente periodicamente svuota il catetere in un sacchetto ad hoc, quando necessario.

Le *lesioni intrabronchiali sintomatiche* che recidivano dopo l'intervento chirurgico o la radioterapia, o che si sviluppano in pazienti la cui funzionalità polmonare è gravemente compromessa, sono difficili da trattare con la terapia convenzionale. La laserterapia a neodimio-YAG (ittrio-alluminio-granato), attuata mediante un fibroscopio ottico flessibile (di solito in anestesia generale), può rappresentare una misura palliativa nell'80-90% dei pazienti, persino quando il tumore abbia recidivato dopo radioterapia. Altri metodi per ridurre l'ostruzione delle vie aeree causata dal tumore sono la radioterapia eseguita tramite brachiterapia, la terapia fotodinamica con agenti fotosensibilizzanti e l'impiego di stent endobronchiali.

Chemioterapia La chemioterapia allevia i sintomi, migliora la qualità della vita e aumenta la sopravvivenza dei soggetti con diagnosi recente di NSCLC allo stadio IV, particolarmente nei pazienti con buon performance status. Se la sopravvivenza mediana dei pazienti non trattati è di circa 4-6 mesi e la sopravvivenza a un anno raggiunge appena il 5-10%, con la polichemioterapia la sopravvivenza mediana è di 8-10 mesi, il 30-35% raggiunge l'anno di sopravvivenza e il 10-15% sopravvive a 2 anni. La chemioterapia produce una risposta obiettiva del tumore nel 20-30% dei pazienti, pur essendo però completa in meno del 5%. In aggiunta, analisi di farmacoeconomia hanno constatato che la chemioterapia ha un buon rapporto costo/efficacia in termini palliativi nello stadio IV degli NSCLC. Tuttavia, l'uso della chemioterapia per l'NSCLC richiede esperienza clinica e un'attenta valutazione per bilanciare i potenziali vantaggi e la tossicità in questi pazienti.

La *chemioterapia dei pazienti non pretrattati* e con buon performance status consiste nella somministrazione di due farmaci ("doppietta"). Tradizionalmente uno dei due farmaci è il cisplatino o carboplatino, mentre l'altro farmaco è un taxano (paclitaxel o docetaxel), la gemcitabina o un alcaloide della vinca come la vinorelbina. Non è stata osservata alcuna differenza di rilievo nei risultati tra le varie "doppiette", sebbene essi differiscano in termini di schedula, effetti collaterali e costi. La chemioterapia citotossica di prima linea è normalmente somministrata per 4–6 cicli; nessun vantaggio è emerso nel continuare la stessa chemioterapia più a lungo. Dopo 4-6 cicli la chemioterapia è solitamente interrotta e il paziente è costantemente seguito per l'eventuale progressione del tumore, allorché la chemioterapia di seconda linea può essere avviata se il performance status del paziente rimane buono. La nausea che si accompagna alla chemioterapia di primo livello è generalmente di lieve entità, soprattutto quando sono usati gli antagonisti 5-HT3 della serotonina come antiemetici. La perdita di capelli dipende dal regime scelto e dovrebbe essere discussa con il paziente. Tutti i regimi provocano mielosoppressione, ma l'incidenza di neutropenia febbrile, episodi emorragici o anemia che richiede trasfusioni è bassa. Il supporto di fattori di crescita è raramente necessario. I pazienti anziani, senza significative condizioni di comorbilità, beneficiano della chemioterapia e la tollerano allo stesso modo dei giovani. Invece, i pazienti con performance status scadente sembrano ottenere minori vantaggi.

Il docetaxel e il pemetrexed sono farmaci di seconda linea per pazienti che hanno presentato una progressione della malattia durante la chemioterapia di prima linea e continuano ad avere un buon performance status. Il docetaxel migliora la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale rispetto alle migliori terapie di supporto e il pemetrexed ha circa la stessa efficacia del docetaxel, ma con minori effetti collaterali.

Terapia mirata verso il fattore di crescita vascolare endoteliale Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale contro il VEGF che migliora il tasso di risposta, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale nei pazienti in stadio avanzato della malattia, se combinato alla chemioterapia (pa-

clitaxel/carboplatino). Secondo uno studio, la sopravvivenza mediana e la sopravvivenza a 1 e 2 anni in risposta alla chemioterapia più il bevacizumab sono pari a 12,3 mesi, 51% e 23% in confronto ai 10,3 mesi, 44% e 15% della sola chemioterapia, rispettivamente (HR = 0,79, p = 0,003). La sopravvivenza a 1 anno superiore al 50% e quella a 2 anni superiore al 20% rappresentano un significativo miglioramento della prognosi a lungo termine. La dose di bevacizumab somministrata in questo studio è stata di 15 mg/kg per via venosa ogni 3 settimane. Gli effetti collaterali del bevacizumab comprendono emorragia, ipertensione e proteinuria, e gli effetti collaterali emorragici rendono questo agente rischioso da utilizzare. I pazienti con carcinoma squamoso non possono assumere bevacizumab perché tendono a presentare episodi emorragici gravi. I pazienti con metastasi cerebrali, emoftoe, disturbi emorragici o che necessitano di anticoagulanti non sono idonei al trattamento con bevacizumab. Nonostante queste limitazioni e con una cauta selezione dei pazienti, emorragie significative vengono rilevate in non più del 4% dei pazienti.

Terapia mirata verso il recettore del fattore di crescita epidermico L'erlotinib è un inibitore orale dell'EGFR-chinasi usato come seconda e terza linea di terapia degli NSCLC. Risposte cliniche sono state notate in una vasta percentuale del piccolo sottogruppo di pazienti con tumori associati a mutazioni dell'EGFR. È stata anche osservata una prolungata sopravvivenza con il trattamento basato sui TKI dell'EGFR in alcuni pazienti i cui tumori mostrano un'amplificazione del gene EGFR o una maggiore espressione del recettore. Gli effetti collaterali dell'erlotinib differiscono da quelli della chemioterapia, caratterizzati da perdita di capelli, nausea e neutropenia, ma includono eruzioni cutanee acneiformi e diarrea. Per i pazienti i cui tumori rispondono alla terapia con TKI dell'EGFR sono stati notati sostanziali vantaggi clinici.

CARCINOMA A PICCOLE CELLULE Il cancro polmonare a piccole cellule è una malattia sensibile alla chemioterapia. I pazienti con malattia limitata presentano un alto tasso di risposta (60-80%), con il 10-30% di risposte complete. Il tasso di risposta in pazienti con malattia estesa è leggermente inferiore (50%) e la risposta è quasi sempre parziale. La regressione del tumore normalmente si verifica rapidamente, nei primi due cicli di trattamento, e assicura una rapida riduzione dei sintomi correlati al tumore.

La chemioterapia prolunga significativamente la sopravvivenza. I pazienti non trattati con SCLC in stadio limitato hanno una sopravvivenza mediana di 12 settimane; la sopravvivenza mediana con chemioterapia è di 18 mesi e la sopravvivenza a lungo termine (3 anni) è del 30-40%. La sopravvivenza mediana per i pazienti in stadio avanzato è pari a 9 mesi; meno del 5% dei pazienti sopravvive 2 anni. Pertanto, sebbene inizialmente risponda alla terapia, gran parte dei pazienti con SCLC recidiva; ciò è presumibilmente dovuto alla comparsa di resistenza alla chemioterapia.

Chemioterapia La combinazione di chemioterapia più utilizzata per il cancro polmonare a piccole cellule è l'etoposide più cisplatino o carboplatino, somministrati ogni 3 settimane in regime ambulatoriale per 4-6 cicli. L'aumento dell'intensità di dose aggiunge tossicità senza apparente beneficio sulla sopravvivenza. Una terapia di supporto appropriata (antiemetici, supporto idrico con cisplatino, monitoraggio della conta ematica e degli esami ematochimici, monitoraggio dei segni di sanguinamento o infezione e, se richiesto, l'uso di eritropoietina) e l'aggiustamento del dosaggio della chemioterapia sulla base del nadir della conta granulocitaria sono essenziali.

La prognosi dei pazienti che recidivano è scadente. I pazienti recidivanti dopo più di 3 mesi dal completamento della chemioterapia iniziale (con malattia definita, in questo caso, chemiosensibile) presentano una sopravvivenza mediana di 4-5 mesi; i pazienti che non rispondono alla chemioterapia iniziale o che recidivano nei primi 3 mesi (malattia chemiorefrattaria) presentano una sopravvivenza mediana di soli 2-3 mesi. I pazienti con malattia chemiosensibile possono essere trattati nuovamente con il regime iniziale. Il topotecan ha una modesta attività come terapia di seconda linea; i pazienti possono essere anche inseriti in studi clinici per la sperimentazione di nuovi farmaci.

Considerazioni sulla terapia del SCLC con malattia limitata ***Chemioradioterapia*** La radioterapia al torace è associata a un piccolo ma significativo miglioramento della sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con SCLC in stadio limitato (5% a 3 anni). La chemioterapia somministrata contemporaneamente alla radioterapia è più efficace della chemioterapia sequenziale, ma aumenta significativamente il numero di esofagiti e la tossicità ematica. In uno studio randomizzato, radiazioni iperfrazionate due volte al giorno sono state confrontate con un regime monogiornaliero. In entrambi i casi le radiazioni venivano somministrate contemporaneamente con 4 cicli di cisplatino ed etoposide. La sopravvivenza era significativamente maggiore con il regime bigiornaliero (la sopravvivenza mediana era di 23 mesi, rispetto ai 19 dell'altro braccio, e la sopravvivenza a 5 anni era del 26% rispetto al 16%). Il regime a 2 somministrazioni giornaliere induce però un numero maggiore di esofagiti di grado 3 e tossicità polmonare. I pazienti dovrebbero essere attentamente selezionati per la chemioterapia e la radioterapia concomitanti, sulla base delle condizioni generali e della riserva polmonare.

La PCI riduce significativamente lo sviluppo di metastasi cerebrali (che si verificano in circa due terzi dei pazienti che non ricevono PCI) e offrono qualche piccolo vantaggio in termini di sopravvivenza (5%) in pazienti che hanno presentato una risposta completa alla chemioterapia di induzione. I deficit delle capacità cognitive dopo l'utilizzo della PCI sono rari e spesso è difficile riconoscere gli effetti causati dalla chemioterapia rispetto al normale invecchiamento.

Radioterapia palliativa La radioterapia palliativa è un importante componente del trattamento del paziente affetto da SCLC. L'irradiazione del cranio spesso allevia i segni e i sintomi delle metastasi cerebrali. Nel caso di lesioni progressive sintomatiche nel torace o in altre sedi critiche, se la radioterapia non è stata ancora somministrata in tali sedi può essere somministrata a dosi piene (per es., 40 Gy erogati alla massa tumorale toracica).

Chirurgia Sebbene la resezione chirurgica non sia raccomandata di routine nel SCLC, alcuni pazienti occasionali soddisfano i criteri per la resecabilità (malattia in stadio I o II con negatività dei linfonodi mediastinici). Spesso questa diagnosi istologica è posta in alcuni pazienti solo attraverso un riesame dei campioni di tessuto resecato. Tuttavia, quando questi pazienti con SCLC sono identificati, dovrebbero essere sottoposti a chemioterapia convenzionale per il SCLC. Casistiche retrospettive hanno riportato un alto tasso di guarigione se la chemioterapia viene utilizzata in fase post-operatoria, sebbene non sia chiaro quale potrebbe essere l'esito della sola chemioterapia, dato il relativo basso volume di malattia in questi pazienti.

PREVENZIONE DEL CANCRO POLMONARE

Dissuadere i bambini dal prendere l'abitudine al fumo e aiutare gli adolescenti che fumano a smettere rappresentano la forma più efficace di prevenzione del tumore polmonare. I programmi di cessazione del fumo hanno successo nel 5-20% dei volontari. La scarsa efficacia è dovuta alla natura di dipendenza della nicotina, che provoca la stessa dipendenza dell'eroina.

La chemioprevenzione è un approccio sperimentale che dovrebbe ridurre i rischi di tumore polmonare, ma i benefici non sono stati ancora dimostrati. Due agenti ipotizzati per la chemioprevenzione, la vitamina E e il β-carotene, in realtà aumentano il rischio di cancro polmonare nei forti fumatori.

NEOPLASIE POLMONARI BENIGNE

Fra le neoplasie benigne, che rappresentano meno del 5% di tutti i tumori primitivi del polmone, vi sono gli adenomi e gli amartomi bronchiali (90%) e un gruppo di neoplasie molto rare (tumori epiteliali come i papillomi bronchiali e i polipi fibroepiteliali; tumori mesenchimali come i condromi, i fibromi, i lipomi, gli emangiomi, i leiomiomi, gli pseudolinfomi; tumori di origine mista come i teratomi; altre patologie come l'endometriosi). L'approccio diagnostico e terapeutico principale (chirurgia) è, per tutti questi tumori, sostanzialmente lo stesso. Tali neoplasie possono presentarsi come masse a sviluppo centrale, responsabili di ostruzione delle vie aeree, tosse, emottisi e polmoniti. Le masse possono essere o meno visibili alla radiografia del torace, ma risultano di solito accessibili alla broncoscopia a fibre ottiche. Altre volte possono essere asintomatiche e presentarsi come noduli polmonari solitari, da valutare secondo lo schema descritto per i noduli polmonari solitari. In ogni caso, l'estensione dell'exeresi chirurgica va decisa durante l'intervento; di solito si ricorre a una procedura di tipo conservativo con adeguata ricostruzione.

ADENOMA BRONCHIALE

Gli adenomi bronchiali (per l'80% centrali) sono lesioni endobronchiali a lenta crescita; essi rappresentano il 50% di tutte le neoplasie polmonari benigne. Dall'80 al 90% sono carcinoidi, dal 10 al 15% tumori adenocistici (cilindromi) e dal 2 al 3% tumori mucoepidermoidi. Gli adenomi si manifestano in pazienti di età variabile dai 15 ai 60 anni (età media: 45 anni) come lesioni intrabronchiali, spesso sintomatiche da molti anni. I pazienti possono presentare tosse cronica, emottisi ricorrenti od ostruzione con atelettasia, collabimento di un lobo o polmonite e formazione di un ascesso polmonare.

Qualsiasi tipo di adenoma bronchiale, a causa del suo sviluppo endobronchiale e della localizzazione spesso centrale, è di solito evidenziabile con la broncoscopia a fibre ottiche ed è con questa tecnica che si ottiene il frammento di tessuto necessario per la diagnosi istologica. Poiché questi tumori sono ipervascolarizzati, occorre prospettare l'evenienza di un sanguinamento profuso successivo alla biopsia mediante broncoscopia. Gli adenomi bronchiali devono essere trattati come tumori potenzialmente maligni e perciò richiedono la rimozione non soltanto per alleviare i sintomi, ma anche perché possono essere invasivi o recidivare localmente, dare metastasi e provocare sindromi paraneoplastiche. L'escissione chirurgica è il trattamento principale per tutti i tipi di adenoma bronchiale. L'estensione della resezione chirurgica viene decisa durante l'intervento, ma dovrebbe essere la più conservativa possibile. Spesso sono sufficienti la broncotomia con escissione loca-

le, la resezione a manicotto, la resezione segmentaria o la lobectomia. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni dalla resezione chirurgica è del 95%, ma scende al 70% se sono infiltrati i linfonodi regionali. La terapia dei carcinoidi polmonari metastatici è tuttora poco chiara, dato che questi tumori possono essere asintomatici oppure comportarsi come il carcinoma a piccole cellule (vedi Cap. 344). Per determinare se e quando sia necessaria la chemioterapia o la radioterapia è necessario accertare l'andamento e l'istologia della malattia.

CARCINODE E ALTRI TUMORI NEUROENDOCRINI

I tumori neuroendocrini del polmone rappresentano uno spettro di entità patologiche, compresi i carcinoidi tipici, i carcinoidi atipici e i tumori neuroendocrini a grandi cellule, oltre che gli SCLC. Gli SCLC e i tumori neuroendocrini a grandi cellule sono tumori neuroendocrini di alto grado e generalmente dovrebbero essere trattati come gli SCLC. Per contro, i carcinoidi tipici e quelli atipici sono tumori di basso grado o di grado intermedio che richiedono differenti approcci terapeutici e, in generale, sono resistenti alla chemioterapia (vedi Cap. 44). I carcinoidi, come i microcitomi, possono secernere altri ormoni, come l'ACTH o l'arginina vasopressina, e quindi causare sindromi paraneoplastiche che si risolvono con l'asportazione chirurgica della neoplasia. Raramente, quando danno metastasi (di solito al fegato), i carcinoidi possono provocare la sindrome da carcinoide, con rossore cutaneo, broncospasmo, diarrea e valvulopatie cardiache, che non si osserva nel microcitoma. I carcinoidi con caratteri di maggiore aggressività all'esame istologico (definiti *carcinoidi atipici*) metastatizzano nel 70% dei casi ai linfonodi regionali, al fegato e alle ossa, mentre i carcinoidi con aspetto istologico tipico hanno una frequenza di metastasi del 5%. Il tumore neuroendocrino a grandi cellule è un NSCLC ad alto grado con caratteristiche neuroendocrine. Questi tumori sono caratterizzati da caratteristiche istologiche simili al tumore a piccole cellule, ma le cellule sono più grandi. La prognosi dei pazienti con tumore neuroendocrino a grandi cellule è significativamente peggiore rispetto a quella dei pazienti con carcinoidi atipici o tumore a grandi cellule classico. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 21% per i pazienti con tumore neuroendocrino a grandi cellule, del 65% per i pazienti con carcinoidi atipici e del 90% per il carcinoide tipico.

TIMOMI

Vedi capitolo e12.

AMARTOMI

Gli amartomi polmonari hanno il picco di incidenza all'età di 60 anni e sono più frequenti negli uomini che nelle donne. Per quanto riguarda l'aspetto istologico, contengono componenti di tessuto polmonare normale (muscolatura liscia e connettivo), ma a struttura non organizzata. Hanno in genere localizzazione periferica, sono clinicamente silenti e presentano un comportamento benigno. In assenza di reperti radiologici patognomonici di amartoma (come le calcificazioni "a popcorn"), tali forme vanno in genere asportate chirurgicamente a scopo diagnostico, specialmente se il paziente è un fumatore. La VATS minimizza le complicanze chirurgiche.

METASTASI POLMONARI

Il polmone è spesso sede di metastasi di neoplasie a origine primitiva extrapolmonare. Di solito le metastasi sono giudicate inguaribili. Tuttavia, si possono verificare due condizioni particolari. La prima è la comparsa alla radiografia del torace di un addensamento polmonare solitario in un paziente di cui è noto un tumore primitivo extratoracico. Questa opacità può rappresentare una metastasi o un carcinoma polmonare primitivo. Poiché l'andamento del carcinoma polmonare è peggiore di quello della maggioranza degli altri tumori, è opportuno comportarsi nei confronti di un nodulo polmonare solitario che compaia in un paziente con tumore extratoracico noto come se fosse un carcinoma polmonare primitivo, in particolare in un paziente fumatore con più di 35 anni di età. Se una valutazione meticolosa di altre possibili sedi di carcinoma dà risultati negativi, si effettua la resezione del nodulo. In secondo luogo, in alcuni casi i noduli polmonari metastatici multipli possono essere resecati con intento di radicalità. Questa strategia è solitamente consigliata se dopo una stadiazione accurata viene accertato che: 1) il paziente può tollerare la resezione polmonare contemplata; 2) il tumore primitivo è stato definitivamente ed efficacemente trattato (intervallo libero da malattia >1 anno; 3) la resezione polmonare programmata è in grado di rimuovere tutta la malattia metastatica. I pazienti con tumore primitivo non controllato e altre metastasi extrapolmonari non sono idonei per la resezione chirurgica. Tra i tumori primitivi le cui metastasi polmonari sono asportate con intento radicale vi sono gli osteosarcomi e i sarcomi dei tessuti molli, i tumori del colon e del retto, della cervice e del corpo dell'utero, i carcinomi della testa e del collo, della mammella, del testicolo e delle ghiandole salivari, i melanomi e i tumori maligni della vescica e del rene. In casistiche selezionate le percentuali di sopravvivenza a 5 anni sono del 20-30% e i risultati più brillanti sono stati ottenuti nei pazienti con metastasi da osteosarcoma, in cui la resezione delle metastasi polmonari (che richiede talvolta ripetute toracotomie) sta diventando l'approccio standard di trattamento con intento guaritivo.

BIBLIOGRAFIA

Black C et al: Population screening for lung cancer using computed tomography: Is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. Thorax 62:131, 2007

Eberhardt W et al: Chemoradiation paradigm for the treatment of lung cancer. Nat Clin Pract Oncol 3:188, 2006

Hayes DN et al: Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. J Clin Oncol 24:5079, 2006

Sato M et al: Molecular genetics of lung cancer and translation to the clinic. J Thorac Oncol 2:327, 2007

Stinnett S et al: Role of chemotherapy for palliation in the lung cancer patient. J Support Oncol 5:19, 2007

Subramanian J, Govindan R: Lung cancer in never smokers: A review. J Clin Oncol 25:561, 2007

Sun S et al: Of molecules and cancer stem cells: Novel therapeutic strategies for lung cancer. J Clin Invest 117, 2007

Wright G et al: Surgery for non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Thorax 61:597, 2006

86 Carcinoma della mammella

Marc E. Lippman

Il carcinoma della mammella è una proliferazione maligna delle cellule epiteliali che rivestono i dotti o lobuli della mammella. Nel 2007, negli Stati Uniti sono stati registrati circa 180 510 casi di cancro invasivo della mammella, con 40 910 morti. I tumori epiteliali della mammella rappresentano il cancro più comune nelle donne (esclusi i tumori cutanei) e rendono conto di circa un terzo di tutti i tumori femminili. Grazie ai progressi nel trattamento e alla diagnosi più precoce, la mortalità per cancro della mammella negli Stati Uniti ha iniziato a diminuire in misura sostanziale. Questo capitolo non prende in esame i tumori maligni rari della mammella, come i sarcomi e i linfomi, essendo incentrato sui tumori epiteliali. Il tumore della mammella umano è una malattia clonale; ciò significa che una singola cellula trasformata – il prodotto di una serie di mutazioni somatiche (acquisite) o germinali – è in ultima analisi in grado di esprimere totalmente il potenziale maligno. Perciò il carcinoma della mammella può esistere per lungo tempo sia come malattia non invasiva, sia come malattia invasiva ma non metastatica. Queste osservazioni hanno risvolti significativi sotto il profilo clinico.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Non più del 10% dei tumori umani della mammella è legato direttamente a mutazioni della linea germinale. Diversi geni sono stati implicati in casi di familiarità. La sindrome di Li-Fraumeni è caratterizzata da mutazioni intrinseche del gene soppressore tumorale (oncosoppressore) p53, che portano a un aumento dell'incidenza di cancro della mammella, di sarcoma osteogenico e di altre neoplasie. Sono state altresì segnalate mutazioni ereditarie del gene *PTEN*.

Un altro gene oncosoppressore, *BRCA-1*, è stato identificato sul locus cromosomico 17q21; questo gene codifica per una proteina *zinc finger* ("dita di zinco") il cui prodotto può fungere da fattore trascrizionale. Il gene sembra essere coinvolto nella riparazione genica. Donne che ereditano un allele mutato di questo gene da uno dei genitori hanno almeno il 60-80% di probabilità di sviluppare durante la vita un tumore della mammella e circa il 33% di sviluppare un tumore ovarico. Il rischio è più elevato nelle donne nate dopo il 1940, presumibilmente a causa dell'effetto favorente dei fattori ormonali. I soggetti maschili portatori di un allele mutante del gene mostrano un'aumentata incidenza di cancro della

prostata e della mammella. Un quarto gene, chiamato *BRCA-2*, localizzato sul cromosoma 13q12, è anch'esso associato a un'aumentata incidenza di carcinoma mammario nell'uomo e nella donna.

Mutazioni della linea germinale di *BRCA-1* e *BRCA-2* possono essere facilmente rilevate; le pazienti con queste mutazioni possono essere consigliate appropriatamente sul follow-up. Tutte le donne con anamnesi familiare significativa per tumore della mammella dovrebbero fare riferimento a programmi di screening genetico di massa ogni qualvolta possibile, particolarmente se discendenti degli ebrei ashkenazi, che hanno un'alta frequenza di una specifica mutazione di *BRCA-1* (delezione di adenina e guanina in posizione 185).

Ancor più importante del ruolo che questi geni rivestono nelle forme ereditarie di tumore della mammella potrebbe essere il loro ruolo nel cancro sporadico. La mutazione di p53 è presente, come difetto acquisito, in circa il 40% dei tumori mammari umani. Mutazioni acquisite di *PTEN* si verificano in circa il 10% dei casi. Non è stata riscontrata la mutazione di *BRCA-1* nel carcinoma sporadico. Comunque, in alcuni tumori della mammella sono state riscontrate una ridotta espressione dell'mRNA di *BRCA-1* (forse dovuta a metilazione del gene) e un'anomala localizzazione cellulare della proteina codificata da *BRCA-1*. La perdita di eterozigosi di *BRCA-1* e *BRCA-2* suggerisce che l'attività di soppressione tumorale possa essere annullata nei casi sporadici. Infine, l'aumentata espressione di un oncogene dominante riveste un ruolo in circa un quarto dei casi di tumore della mammella. Il prodotto di questo gene, membro della superfamiglia dei recettori del fattore di crescita epidermico, è chiamato *erbB2* (HER-2, neu) ed è iperespresso in questi tumori mammari per amplificazione del gene; questa iperespressione può contribuire alla trasformazione dell'epitelio mammario e può essere bersaglio di efficaci trattamenti sistemici sia adiuvanti che nella terapia della malattia metastatica.

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma della mammella è una neoplasia ormono-dipendente. Le donne prive di ovaie funzionanti, mai sottoposte a terapia sostitutiva con estrogeni, non sviluppano il carcinoma della mammella. In questa neoplasia il rapporto maschi/femmine è pari a 1:150. In molte neoplasie epiteliali maligne la registrazione in scala logaritmica dell'incidenza in funzione dell'età mostra come per ogni anno di età si abbia un aumento lineare. Un grafico analogo costruito per il carcinoma della mammella mostra due componenti: lo stesso incremento lineare, ma con riduzione della pendenza in età menopausale. I tre fattori nella vita di una donna che hanno il maggiore impatto sull'incidenza del carcinoma della mammella sono l'età di comparsa del menarca, l'età alla prima gravidanza a termine e l'età di insorgenza della menopausa. Le donne con menarca a 16 anni hanno solo il 50-60% del rischio di sviluppare il carcinoma della mammella rispetto alle donne con menarca a 12 anni. In modo analogo, l'insorgenza della menopausa 10 anni prima dell'età media di comparsa (52 anni), sia naturale che indotta chirurgicamente, riduce di circa il 35% il rischio di carcinoma della mammella. Rispetto alle nullipare, le donne che hanno avuto una prima gravidanza a termine entro i 18 anni hanno un rischio di sviluppare un carcinoma della mammella più basso del 30-40%. Perciò la durata dell'epoca fertile – in particolare dell'epoca fertile precedente la prima gravidanza a termine – è una componente sostanziale del rischio totale di carcinoma della mammella. Questi tre fattori, menarca, età al momento della prima gravidanza a termine e menopausa, sono responsabili del 70-80% della variazione di frequenza del carcinoma della mammella osservata nei diversi Paesi. Una metanalisi ha dimostrato che la durata dell'allattamento materno è correlata a una riduzione sostanziale del rischio, che risulta indipendente sia dalla parità che dall'età della prima gravidanza a termine.

Le variazioni su scala mondiale dell'incidenza di questa neoplasia hanno fornito alcune delle più importanti informazioni sulla cancerogenesi ormonale. Una donna nordamericana che sopravvive fino all'età di 80 anni ha una probabilità su nove di sviluppare un carcinoma invasivo della mammella. Una donna asiatica ha un rischio di carcinoma della mammella 5-10 volte inferiore rispetto a quello di una donna nordamericana o europea. Le donne asiatiche hanno concentrazioni significamente più basse di estrogeni e progesterone. Queste differenze non possono essere spiegate solo sulla base di una diversità genetica, perché le donne asiatiche che vivono nei Paesi occidentali hanno un rischio identico a quello delle donne occidentali. Queste migranti, e ancor più le loro figlie, differiscono inoltre significativamente dalle donne asiatiche che vivono in Asia per altezza e peso; l'altezza e il peso sono regolatori critici dell'epoca del menarca e hanno effetti significativi sulla concentrazione plasmatica di estrogeni.

Il ruolo eziologico della dieta è controverso. Sebbene vi siano dati a favore di un legame tra le calorie totali, l'apporto di grassi e rischio di tumore della mammella, l'esatto ruolo dei grassi nella dieta non è provato. L'aumentato apporto calorico contribuisce al rischio di carcinoma della mammella con diverse modalità: menarca più precoce, età più avanzata alla menopausa e incremento della concentrazione di estrogeni in postmenopausa, che riflette l'aumentata attività aromatasica nel tessuto adiposo. Anche l'assunzione moderata di alcol aumenta il rischio attraverso meccanismi ignoti. La supplementazione di acido folico sembra modificare il rischio nelle donne che fanno uso di alcolici, ma non rappresenta un fattore protettivo aggiuntivo nelle donne che non ne fanno uso. Raccomandazioni a favore dell'astensione dall'alcol devono essere soppesate in rapporto ad altre situazioni sociali e al possibile effetto cardioprotettivo di una moderata assunzione di alcolici.

La comprensione del ruolo potenziale degli ormoni esogeni è di straordinaria importanza, perché milioni di donne americane fanno uso di contraccettivi orali e si sottopongono a terapia sostitutiva ormonale dopo la menopausa. La più affidabile metanalisi sull'uso di contraccettivi orali suggerisce che questi agenti abbiano, al massimo, un modesto effetto nell'aumentare il rischio di neoplasia mammaria. Al contrario, i contraccettivi orali offrono un sostanziale effetto protettivo contro i tumori epiteliali dell'ovaio e il carcinoma dell'endometrio. Molto più controversi sono i dati relativi alla terapia ormonale sostitutiva nella donna in menopausa. I dati derivati dallo studio prospettico randomizzato Women's Health Initiative (WHI) hanno dimostrato che l'associazione di estrogeni coniugati equini e progestinici aumenta il rischio di carcinoma della mammella e di eventi avversi cardiovascolari, ma riduce l'incidenza di fratture ossee e carcinoma del colon. Nel complesso, gli eventi negativi erano più numerosi nelle donne sottoposte a terapia sostitutiva. Uno studio randomizzato WHI parallelo, condotto su più di 12 000 donne per definire il ruolo degli estrogeni coniugati in donne isterectomizzate, non ha dimostrato un significativo aumento dell'incidenza. Una metanalisi degli studi non randomizzati di terapia ormonale sostitutiva suggerisce che la maggior parte dei benefici precedentemente attribuiti al suddetto trattamento possa essere giustificata dal più elevato stato socio-economico di coloro che ne fanno uso, fatto che è presumibilmente associato a un più facile accesso alle cure sanitarie e a una condotta di vita più sana. Alcuni potenziali benefici della terapia ormonale sostitutiva, quali un possibile effetto di protezione sulla funzione cognitiva correlata all'età, non sono stati presi in considerazione dal WHI. Il trattamento ormonale sostitutivo è in rapida rivalutazione, ma sembrano esservi serie preoccupazioni sull'utilizzo a lungo termine della terapia ormonale sostitutiva, per lo meno in relazione al rischio di cancro mammario e di malattie cardiovascolari. Tale trattamento aumenta i tassi di ricaduta in donne con precedente diagnosi di cancro della mammella.

In aggiunta agli altri fattori, le radiazioni possono rappresentare un fattore di rischio nelle donne giovani. Le donne esposte alle radiazioni per ripetuti esami radioscopici (200-300 cGy) o per il trattamento del linfoma di Hodgkin (>3600 Gy) prima dell'età di 30 anni hanno un rischio sostanzialmente maggiore di carcinoma mammario, mentre esposizioni dopo i 30 anni di età sembrano avere effetti minimi.

VALUTAZIONE DEI NODULI DELLA MAMMELLA IN UOMINI E DONNE

Poiché la mammella è sede comune di neoplasie potenzialmente fatali nella donna e poiché può essere frequentemente sede di malattie sistemiche in entrambi i sessi, la valutazione delle mammelle è una parte essenziale dell'esame obiettivo. Purtroppo, i medici generali frequentemente non esaminano la mammella nell'uomo e nelle donne, preferendo solitamente indirizzare le pazienti al ginecologo. Poiché vi è un'associazione plausibile tra diagnosi precoce e prognosi, è dovere di ogni medico rilevare eventuali anomalie della mammella allo stadio più precoce possibile e istituire un definito programma diagnostico. È per questa ragione che tutte le donne dovrebbero essere istruite all'autoesame dei seni. Sebbene il tumore mammario nell'uomo sia inusuale, lesioni unilaterali dovrebbero essere valutate come nelle donne, tenendo presente che la ginecomastia nell'uomo può talvolta iniziare unilateralmente ed è spesso asimmetrica.

Di fatto, tutti i tumori della mammella sono diagnosticati mediante biopsia di un nodulo scoperto alla mammografia o attraverso la palpazione. Sono stati sviluppati algoritmi per aumentare le probabilità di diagnosi e ridurre la frequenza di biopsie non necessarie (Fig. 86-1).

NODULO MAMMARIO PALPABILE

Le donne dovrebbero essere decisamente incoraggiate a esaminare le loro mammelle mensilmente. Uno studio cinese di dubbia validità suggerisce che ciò non modifica la sopravvivenza, ma stante la sua innocuità, questa manualità dovrebbe sempre essere consigliata alle donne. Nel peggiore dei casi essa può aumentare le probabilità di scoprire una massa di dimensioni inferiori, che può essere trattata con un intervento chirurgico più limitato. L'esame della mammella dovrebbe essere effettuato da parte del medico in condizioni di

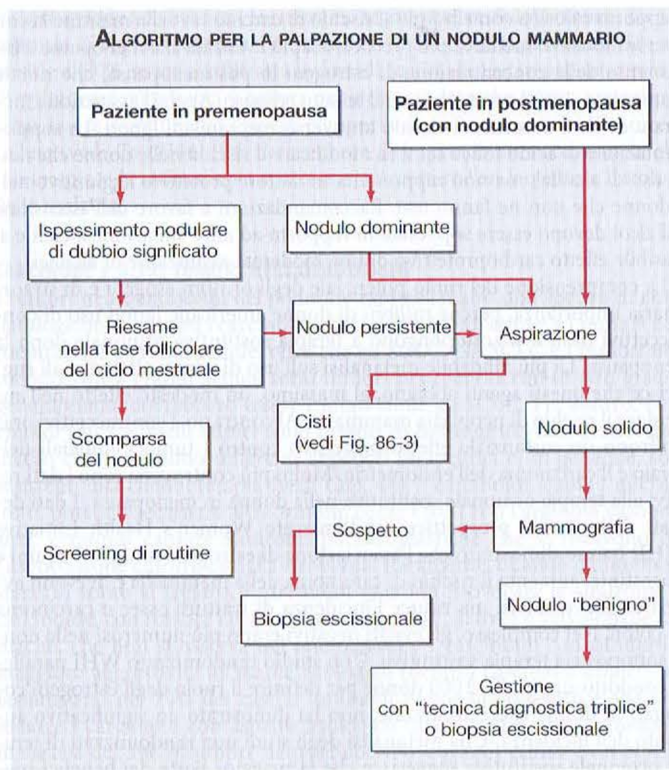


FIGURA 86-1 **Approccio a un nodulo palpabile della mammella.**

buona illuminazione, in modo da poter identificare retrazioni e altre modificazioni della cute. Devono essere ispezionati capezzolo e areole, e dovrebbe essere compiuto un tentativo per ottenere della secrezione dal capezzolo. Tutti i gruppi di linfonodi regionali devono essere esaminati e ogni lesione va misurata. Sebbene alcune alterazioni caratteristiche abbiano maggiori probabilità di essere di natura neoplastica (lesioni dure, irregolari, adese o fisse, o non dolorose), l'esame fisico da solo non può escludere la malignità. Anche una mammografia negativa in presenza di una piccola massa persistente nella mammella non ne esclude la malignità. Le lesioni palpabili richiedono il ricorso a procedure diagnostiche aggiuntive, incluso l'accertamento bioptico.

Nelle donne in premenopausa, lesioni apparentemente benigne o di dubbia natura all'esame fisico dovrebbero essere riesaminate a 2-4 settimane di distanza, durante la fase follicolare del ciclo mestruale. I giorni 5-7 del ciclo sono il periodo migliore per l'esame della mammella. Una massa dominante in una donna in postmenopausa, o una massa dominante che persista per tutto il ciclo mestruale in una donna in premenopausa, dovrebbe essere sottoposta ad agoaspirato o valutata dal chirurgo. Se viene aspirato liquido non ematico, la manovra può essere considerata come diagnosica (cisti) e terapeutica. Lesioni solide, persistenti, ricorrenti e complesse, così come le cisti ematiche, richiedono la mammografia e la biopsia, sebbene in pazienti selezionate la cosiddetta tecnica diagnostica triplice (palpazione, mammografia, aspirazione) possa essere utilizzata per evitare la biopsia (Figg. 86-1, 86-2 e 86-3). L'ecografia può essere usata al posto dell'agoa-

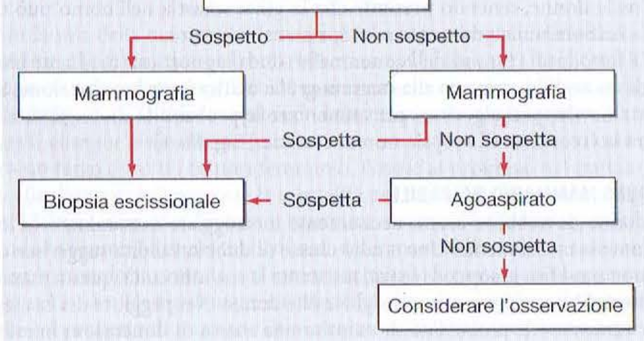


FIGURA 86-2 **Tecnica della "tripla diagnosi".**

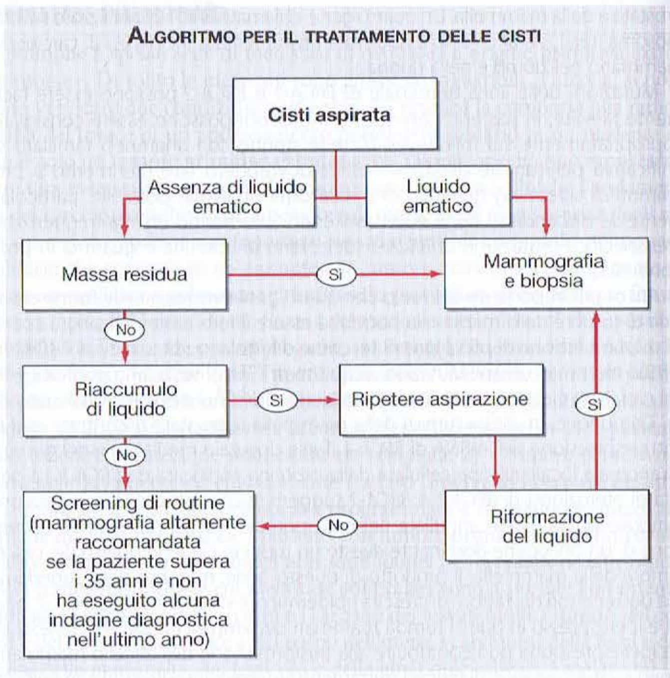


FIGURA 86-3 **Diagnosi e trattamento delle cisti mammarie.**

spirato per distinguere le cisti dalle lesioni solide; non tutte le masse solide sono però rilevate da questo esame e quindi una massa palpabile, non visualizzabile agli ultrasuoni, deve essere considerata solida.

Diversi punti sono essenziali nell'esecuzione di questi alberi decisionali. Primo, l'analisi del rischio non fa parte del processo decisionale: la presenza o l'assenza di fattori di rischio non può essere utilizzata per escludere la biopsia. Secondo, l'agoaspirato con ago sottile dovrebbe essere eseguito solo in centri con provata capacità di ottenere questi campioni e analizzarli. Sebbene la probabilità di tumore sia bassa nello scenario "triplo negativo" (sensazione di piccola massa benigna, mammografia negativa e agoaspirato negativo), in realtà questa non è totalmente assente e sia la paziente che il medico devono tenere presente il rischio legato all'1% di falsi negativi. Terzo, tecniche addizionali come la risonanza magnetica (RM), l'ecografia e la scintigrafia con sestamibi non possono essere usate per escludere la necessità di una biopsia, benché in rare circostanze esse possano indurre all'esecuzione di una biopsia.

ALTERAZIONI ALLA MAMMOGRAFIA

La *mammografia diagnostica* non deve essere confusa con la *mammografia di screening*, che è parte di un programma di prevenzione di popolazione. La mammografia diagnostica è mirata a valutare il resto della mammella prima di effettuare una biopsia o, occasionalmente, è una componente della strategia del triplo esame per escludere una biopsia immediata.

Lievi anomalie rilevate allo screening mammografico di massa dovrebbero essere valutate attentamente mediante compressione o visione ingrandita. Tra queste anomalie rientrano le microcalcificazioni a grappolo, immagini radiopache (specialmente se spiculate) e distorsioni del disegno mammario di nuova comparsa o ingrandite. Per alcune lesioni non palpabili l'ecografia può essere utile, sia per identificare cisti sia per guidare l'esame bioptico. In assenza di una lesione palpabile e con mammografia inequivocabilmente negativa, la paziente dovrebbe seguire un programma di monitoraggio di routine, appropriato alla sua età.

Se una lesione mammografica non palpabile ha un basso indice di sospetto, un monitoraggio radiologico ogni 3-6 mesi appare ragionevole. L'accertamento di lesioni sospette e indeterminate è reso oggi più complesso dall'avvento delle biopsie stereotassiche. Morrow e collaboratori hanno suggerito che queste procedure siano indicate per lesioni probabilmente benigne ma che richiedono biopsia, vale a dire nei casi in cui l'esame elimina la necessità di ricorrere alla chirurgia. Quando una lesione ha un'elevata probabilità di essere maligna, la biopsia a cielo aperto dovrebbe essere effettuata con la tecnica di localizzazione mediante ago o filo metallico. Altri hanno proposto un uso più ampio della biopsia stereotassica per lesioni non palpabili, in base a considerazioni economiche e per il fatto che la diagnosi consente una più precoce pianificazione del trattamento. Tuttavia, la diagnosi stereotassica di una lesione maligna non elimina la necessità di procedure chirurgiche definitive, soprattutto se si vuole procedere alla conser-

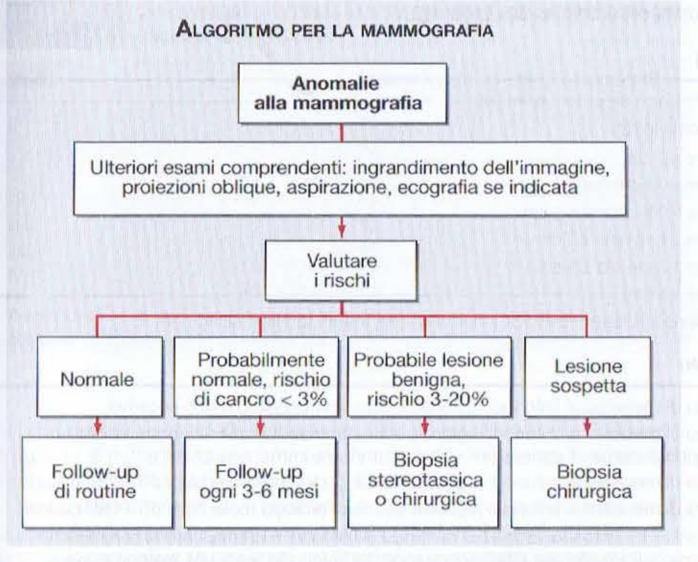


FIGURA 86-4 Approccio alle alterazioni rilevate alla mammografia.

vazione della mammella. Per esempio, dopo una biopsia mammaria con localizzazione mediante ago o filo metallico (escissione locale) di una neoplasia diagnosticata stereotassicamente, può rendersi necessaria un'altra escissione per ottenere una negativizzazione istologica dei margini. In buona parte queste decisioni vengono prese in base alla prevalente tipologia di pazienti afferenti a un determinato centro e alla disponibilità di risorse per biopsie stereotassiche. Un ragionevole approccio diagnostico è riportato nella figura 86-4.

NODULO MAMMARIO NELLA DONNA IN GRAVIDANZA O DURANTE L'ALLATTAMENTO

Durante la gravidanza la mammella si ingrandisce sotto l'influenza di estrogeni, progesterone, prolattina e gonadotropina placentare. La lattazione è soppressa dal progesterone, che blocca gli effetti della prolattina. Dopo il parto, la produzione di latte è promossa dalla caduta dei livelli del progesterone, che non contrasta più gli effetti della prolattina. Lo sviluppo di una massa dominante durante la gravidanza o l'allattamento non dovrebbe essere mai attribuita ai cambiamenti ormonali. Una massa mammaria deve essere trattata nella donna in gravidanza con la stessa sollecitudine che nelle altre donne. Un tumore della mammella si sviluppa in 1 ogni 3000-4000 gravidanze. Dal punto di vista dello stadio, il tumore della mammella nelle pazienti in gravidanza non è differente dal tumore della mammella nelle pazienti non gravide prima della menopausa. Tuttavia, le donne in gravidanza spesso presentano una malattia in stadio più avanzato, essendo la massa mammaria frequentemente ignorata e/o a causa della stimolazione ormonale endogena. La presenza di noduli mammari persistenti in una donna gravida o che allatta *non deve* essere attribuita a lesioni benigne in base ai soli riscontri dell'esame obiettivo. Queste pazienti vanno rapidamente inviate dallo specialista per una valutazione diagnostica.

NODULI BENIGNI DELLA MAMMELLA

Circa 1 sola ogni 5-10 biopsie della mammella porta alla diagnosi di tumore, sebbene la percentuale di biopsie positive possa variare nei diversi Paesi e nei differenti contesti clinici. (Queste differenze possono essere legate all'interpretazione, a considerazioni medico-legali e alla disponibilità della mammografia.) La grande maggioranza dei noduli mammari benigni è dovuta alla malattia "fibrocistica", un termine descrittivo che indica la presenza di piccole cisti contenenti liquido e modesta iperplasia delle cellule epiteliali e del tessuto. Comunque, la malattia fibrocistica è una diagnosi istologica e non clinica, e le donne sottoposte a biopsia con reperti benigni hanno un rischio maggiore di sviluppare un tumore della mammella rispetto alle donne non sottoposte a biopsia. Il gruppo di donne con proliferazione delle cellule duttali o lobulari (circa il 30% delle pazienti), particolarmente la componente minoritaria (3%) con iperplasia atipica, ha un rischio quattro volte maggiore di sviluppare un tumore della mammella rispetto alle donne non sottoposte a biopsia, e l'incremento del rischio è di circa nove volte per le donne appartenenti a questa categoria che hanno anche un genitore di primo grado affetto. Dunque, è richiesto un attento monitoraggio di queste pazienti. Al contrario, pazienti con biopsia benigna senza iperplasia atipica sono a basso rischio e possono essere seguite con un follow-up di routine.

SCREENING

Il tumore della mammella è virtualmente unico tra i tumori epiteliali degli adulti, per il fatto che lo screening effettuato con mammografia annuale migliora la sopravvivenza. La metanalisi di tutti gli studi randomizzati di screening mammografico dimostra in modo conclusivo una riduzione del 25-30% del rischio di morte da carcinoma mammario nelle donne con più di 50 anni sottoposte a screening annuale: i dati per le donne di età tra i 40 e 50 anni sono simili. Sebbene lo screening mammografico sia ancora oggetto di controversia, gran parte dei dati disponibili depone nettamente a favore. La rianalisi di studi randomizzati condotti in passato suggerisce che lo screening potrebbe non essere utile. Quantunque i difetti di progettazione di alcuni degli studi più vecchi non possano essere corretti retrospettivamente, molti esperti, compresi quelli dell'American Society of Clinical Oncology e dell'American Cancer Society, continuano a sostenere che lo screening conferisca sostanziali benefici. Inoltre, la drastica riduzione della mortalità per carcinoma della mammella osservata nell'ultimo decennio non è verosimilmente attribuibile soltanto al miglioramento della terapia. Sembra prudente raccomandare una mammografia annuale per donne che hanno compiuto i 40 anni. Sebbene nessuno studio randomizzato sull'autoesame della mammella abbia mai dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza, il maggior beneficio di questa pratica è l'identificazione di tumori suscettibili di terapia locale conservativa. Il progresso delle tecnologie mammografiche, inclusa la mammografia digitale, l'uso abituale di immagini ingrandite e la maggiore esperienza nell'interpretazione mammografica, associata a tecniche diagnostiche più recenti (RM, risonanza magnetica spettroscopica, tomografia a emissione di positroni ecc.) rendono possibile identificare i tumori della mammella in maniera più affidabile e a uno stadio più precoce. Lo screening mediante tecniche differenti dalla mammografia non è indicato; tuttavia, le giovani donne portatrici di mutazioni di *BRCA-1* o *BRCA-2* possono trarre beneficio dallo screening con la RM, la cui elevata sensibilità compensa la ridotta specificità.

STADIAZIONE

Una corretta stadiazione delle pazienti con tumore della mammella è di straordinaria importanza. Non solo permette di formulare un'accurata prognosi, ma in molti casi la decisione terapeutica è basata largamente sulla classificazione TNM (tumore primitivo, linfonodi regionali, metastasi) (Tab. 86-1). I confronti storici dovrebbero essere effettuati con cautela, dal momento che la stadiazione è cambiata varie volte negli ultimi 20 anni. La stadiazione attualmente in uso è complessa e implica significative modificazioni della prognosi a seconda dello stadio, se confrontata con i precedenti sistemi di staging.

T CANCRO DELLA MAMMELLA

CARCINOMA PRIMITIVO DELLA MAMMELLA La chirurgia conservativa diretta alla rimozione del tumore primitivo e realizzata con l'exeresi del nodulo con o senza irradiazione della mammella produce sopravvivenze simili (o persino leggermente superiori) a quelle ottenute con procedure invasive come la mastectomia o la mastectomia radicale modificata, con o senza successiva terapia radiante. La radioterapia post-tumorectomia riduce notevolmente il rischio di recidiva nella stessa mammella. Sebbene la conservazione della mammella comporti un rischio maggiore di recidiva, la sopravvivenza a 10 anni è sovrapponibile a quella ottenibile con la chirurgia radicale. La radioterapia postoperatoria dei linfonodi regionali dopo mastectomia è anch'essa associata a un miglioramento della sopravvivenza. Dal momento che la radioterapia può anche ridurre la quota di recidive locali o regionali, essa dovrebbe essere attentamente considerata dopo la mastectomia in donne con tumori primitivi ad alto rischio (per es., T2, margini positivi, linfonodi positivi). Attualmente, negli Stati Uniti, circa un terzo delle donne è trattato con nodulectomia. La chirurgia conservativa della mammella non è indicata in tutte le pazienti; non lo è generalmente per tumori di diametro superiore a 5 cm (o per tumori di minori dimensioni se la mammella è piccola), per tumori coinvolgenti il complesso areola-capezzolo, per tumori associati a malattia intraduttale estesa, interessante più quadranti, per donne con anamnesi di collagenopatie vascolari e per pazienti che non sono motivate alla conservazione della mammella o non hanno facile accesso alla radioterapia. Tuttavia, questi gruppi probabilmente non corrispondono a più di un terzo delle pazienti trattate con mastectomia. In ogni caso, un numero consistente di donne viene ancora trattato con la mastectomia, mentre queste pazienti potrebbero evitare questa procedura, e probabilmente l'eviterebbero, se fossero opportunamente consigliate.

La presenza di un'estesa componente intraduttale è un fattore di rischio di recidiva nella mammella, così come altre variabili cliniche. Il coinvolgimento dei linfonodi ascellari e dei vasi linfatici ed ematici da parte di metastasi tumorali in

sede mammaria si associa a un aumento del rischio di recidiva nella mammella, ma non rappresenta una controindicazione al trattamento conservativo. Se si escludono queste pazienti, dopo exeresi del nodulo con margini di resezione negativi, la conservazione della mammella si associa a recidiva nella stessa mammella in meno del 10% dei casi. La sopravvivenza delle pazienti con recidiva intramammaria è peggiore rispetto a quella delle pazienti in cui non si verifica tale evento. Perciò, la recidiva nella mammella è un fattore prognostico sfavorevole per la sopravvivenza a lungo termine, anche se *non è la causa* delle metastasi a distanza. Se la recidiva determinasse la comparsa di metastasi a distanza, le donne sottoposte a tumorectomia, in cui si osserva una maggiore frequenza di recidiva nella mammella, dovrebbero avere una sopravvivenza ridotta rispetto a quelle sottoposte a mastectomia, il che non accade. La maggior parte delle pazienti dovrebbe consultare un radioterapista oncologo prima di prendere una decisione definitiva in merito alla terapia locale. Comunque, un approccio clinico multidisciplinare, in cui il chirurgo, il radioterapista oncologo, l'oncologo medico e il medico generale cooperano nella valutazione della paziente e programmano il trattamento, è generalmente considerato di maggior beneficio per la paziente.

Terapia adiuvante L'impiego della terapia sistemica dopo trattamento locale del carcinoma della mammella conduce a un significativo aumento della sopravvivenza. Più di un terzo delle donne che altrimenti morirebbero per metastasi da tumore della mammella possono rimanere libere da malattia se trattate con l'appropriato regime farmacologico somministrato per via sistemica.

Fattori prognostici I più importanti fattori prognostici sono compresi nella *stadiazione*. Le dimensioni del tumore e lo stato dei linfonodi ascellari forniscono informazioni abbastanza accurate in merito al rischio di recidiva. La relazione tra lo stadio anatomopatologico e la sopravvivenza a 5 anni è riportata nella **tabella 86-2**. Per la maggioranza delle pazienti la necessità di ricorrere alla terapia adiuvante può essere definita esclusivamente su questa base. In assenza di coinvolgimento linfonodale, l'invasione dei microvasi (sia capillari sia canali linfatici) nel contesto del tumore è considerata pressocché equivalente all'interessamento linfonodale. La controversia maggiore riguarda le donne con prognosi intermedia. *Raramente vi sono giustificazioni all'impiego della chemioterapia adiuvante nella maggior parte delle pazienti con tumori di dimensioni inferiori a 1 cm e linfonodi ascellari negativi.* Il rilevamento di cellule neoplastiche in circolo o nel midollo osseo è associato a un aumento del tasso di ricadute. La più interessante acquisizione in questo campo è l'impiego di microarray di espressione genica per l'analisi di "pattern" di espressione genica tumorale. Diversi gruppi hanno definito in maniera indipendente profili genici in grado di fornire indicazioni attendibili sulla sopravvivenza libera da malattia e globale, in maniera molto più accurata di ogni singola variabile prognostica. La loro affidibilità è attualmente in corso di verifica in studi prospettici randomizzati. Inoltre, sono stati descritti anche profili genici che consentono di trarre indicazioni sulle risposte alla terapia endocrina e a specifici farmaci chemioterapici. Si è cercato di individuare altre variabili prognostiche e alcune appaiono influenzare la sopravvivenza globale e libera da malattia. Ciò che non è del tutto chiaro è se forniscano informazioni aggiuntive alla stadiazione anatomopatologica.

Lo *stato dei recettori per estrogeni e progestinici* ha valore prognostico. I tumori che mancano di uno o entrambi i recettori sono associati a un maggior rischio di recidiva rispetto a tumori in cui i recettori sono presenti.

Diverse tecniche per la *misurazione della velocità di crescita del tumore* possono fornire informazioni sul rischio di recidiva precoce. L'analisi della fase S con la citometria è la tecnica più accurata, ma anche la valutazione indiretta della fase S, utilizzando antigeni associati al ciclo cellulare come il PCNA (Ki67), è adeguata. I tumori con elevata proporzione di cellule in fase S sono a maggior rischio di recidiva e in questi casi la chemioterapia offre il massimo beneficio in termini di sopravvivenza. La valutazione del contenuto di DNA in base alla ploidia è di valore modesto, presentando i tumori non diploidi una prognosi leggermente peggiore.

TABELLA 86-1 STADIAZIONE DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Tumore primitivo (T)	
T0	Nessun segno di tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumore ≤ 2 cm
T1a	Tumore > 0,1 cm ma ≤ 0,5 cm
T1b	Tumore > 0,5 cm ma ≤ 1 cm
T1c	Tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm
T2	Tumore > 2 cm ma ≤ 5 cm
T3	Tumore > 5 cm
T4	Estensione alla parete toracica, infiammazione, lesioni satellite, ulcerazioni
Linfonodi regionali (N)	
pN0(i–)	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali, esame immunoistochimico negativo
pN0(i+)	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali, esame immunoistochimico positivo, nessun gruppo di cellule di dimensioni > 0,2 mm all'esame immunoistochimico
pN0(mol–)	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali, esame di biologia molecolare (RT-PCR)[a] negativo
pN0(mol+)	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali, esame di biologia molecolare (RT-PCR)[a] positivo
pN1	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari o metastasi ai linfonodi mammari interni con malattia microscopica evidenziata dall'asportazione del linfonodo sentinella, ma non evidente clinicamente
pN1mi	Micrometastasi linfonodali (> 0,2 mm, nessuna > 2 mm)
pN1a	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari
pN1b	Metastasi ai linfonodi mammari interni con malattia microscopica evidenziata dall'asportazione del linfonodo sentinella, ma non evidente clinicamente[b]
pN1c	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e metastasi ai linfonodi mammari interni con malattia microscopica evidenziata dall'asportazione del linfonodo sentinella, ma non *clinicamente evidente*.[b] (In presenza di più di 3 linfonodi ascellari positivi, i linfonodi mammari interni sono classificati come pN3b per sottolineare l'aumentata aggressività clinica del tumore)
pN2	Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari o evidente positività clinica dei linfonodi mammari interni *in assenza* di metastasi ai linfonodi ascellari
pN3	Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari o metastasi ai linfonodi infraclavicolari o evidente positività clinica dei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di 1 o più linfonodi ascellari positivi, o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche clinicamente non evidenti nei linfonodi mammari interni, o metastasi ai linfonodi sovraclaveari omolaterali
Metastasi a distanza (M)	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza (inclusa la diffusione ai linfonodi sovraclaveari omolaterali)

Raggruppamento in stadi

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadio IIIB	T4	Ogni N	M0
	Ogni T	N3	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

[a] RT-PCR, reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

[b] Clinicamente evidente è definito come individuato tramite indagini radiologiche (esclusa la linfoscintigrafia) o attraverso l'esame clinico.

Fonte: American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. La fonte originale è l'AJCC Cancer Staging Manual, sesta edizione (2002), pubblicato da Springer-New York, *www.springeronline.com*.

La *classificazione istologica* del tumore è stata anch'essa utilizzata come fattore prognostico. I tumori con alto grado nucleare sono associati a maggior rischio di recidiva rispetto a tumori con grado basso. La riproducibilità di questa misurazione è accettabile qualora vengano utilizzate misure semiquantitative come il punteggio di Elston.

Anche la presenza di *alterazioni molecolari del tumore* si è dimostrata utile ai fini prognostici. I tumori che iperesprimono *erbB2* (HER-2/neu) o che hanno il gene p53 mutato sono caratterizzati da una prognosi peggiore. Un particolare interesse si è concentrato sull'aumentata espressione di *erbB2*, stimata con metodi istochimici o ibridizzazione in situ fluorescente (FISH). I tumori che iperesprimono *erbB2* hanno maggiori probabilità di rispondere a regimi chemiotera-

TABELLA 86-2 SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI IN BASE ALLO STADIO DI PRESENTAZIONE DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Stadio	Sopravvivenza a 5 anni (% di pazienti)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fonte: National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER); con modifiche.

pici con doxorubicina ad alte dosi; inoltre, tale iperespressione è predittiva della risposta al trattamento con anticorpi diretti contro HER-2/neu (trastuzumab) e con un inibitore della tirosinchinasi di HER-2/neu.

Per crescere il tumore deve generare una nuova rete vascolare (vedi Cap. 80). La presenza di una maggiore quantità di microvasi neoformati all'interno di un tumore, in particolare se localizzati nei cosiddetti "punti caldi" (*hot spots*) è associata a una prognosi peggiore. Ciò può assumere una rilevanza ancora maggiore alla luce dell'introduzione di terapie mirate con farmaci antiangiogenetici, come per esempio il bevacizumab (avastin).

Altre variabili impiegate per valutare la prognosi comprendono le proteine associate a invasività, come la collagenasi di tipo IV, la catepsina D, il recettore per l'attivatore del plasminogeno e il gene *nm23* soppressore delle metastasi. Nessuna di queste variabili è stata ampiamente accettata come fattore prognostico valido per la scelta terapeutica. Un altro problema posto dall'interpretazione dei fattori prognostici sopra elencati deriva dal fatto che pochi sono stati analizzati nell'ambito di studi comprendenti un numero adeguato di pazienti.

Schemi di terapia adiuvante La terapia adiuvante consiste nell'impiego di terapie sistemiche in pazienti con malattia nota che sono stati sottoposti a terapia locale ma che sono a rischio di recidiva. La scelta dell'appropriato regime di chemioterapia o ormonoterapia adiuvante è, in alcune situazioni, oggetto di controversie. Le metanalisi hanno contribuito a definire ampi limiti per la terapia, ma non si sono dimostrate utili per la scelta di regimi ottimali o del regime indicato in particolari sottogruppi di pazienti. Un quadro riassuntivo delle raccomandazioni è riportato nella **tabella 86-3**. In generale, le pazienti in età premenopausale in cui risulti indicata almeno una forma di terapia adiuvante dovrebbero essere sottoposte a polichemioterapia. L'antiestrogeno tamoxifene migliora la sopravvivenza nelle donne in premenopausa con positività per i recettori degli estrogeni e deve essere aggiunto al completamento della chemioterapia. Anche la castrazione profilattica può essere associata a un sostanziale beneficio di sopravvivenza (soprattutto nelle pazienti positive per i recettori degli estrogeni), ma questa pratica non è molto diffusa negli Stati Uniti.

I dati relativi alle pazienti in età postmenopausale sono anch'essi controversi. L'impatto della chemioterapia adiuvante è quantitativamente meno chiaro rispetto a quello osservato nelle donne in età premenopausale, benché sia stato dimostrato un effetto positivo sulla sopravvivenza. In generale, la prima decisione riguarda la scelta tra la terapia endocrina e la chemioterapia. Il tamoxifene migliora la sopravvivenza indipendentemente dallo stato dei linfonodi ascellari, ma il miglioramento è modesto nelle pazienti in cui è presente un coinvolgimento linfonodale multiplo. Per questi motivi, nelle pazienti in età postmenopausale che non presentino controindicazioni mediche e che abbiano più di un linfonodo positivo si utilizza la chemioterapia; il tamoxifene viene somministrato in genere simultaneamente o successivamente. Nelle donne in età postmenopausale in cui la terapia sistemica risulti vantaggiosa pur in presenza di una prognosi favorevole, il tamoxifene può essere impiegato da solo. Studi clinici con ampia casistica hanno dimostrato la superiorità degli inibitori dell'aromatasi rispetto al solo tamoxifene nell'ambito della terapia adiuvante. Sfortunatamente l'ottimale pianificazione terapeutica non è a oggi chiara. Il trattamento con tamoxifene per 5 anni seguito dalla terapia con un inibitore dell'aromatasi, la strategia inversa, o anche il passaggio a un inibitore dell'aromatasi dopo 2-3 anni di tamoxifene hanno dimostrato di essere superiori al solo tamoxifene. Non vi sono, al momento, valide informazioni che permettano una scelta tra i tre inibitori dell'aromatasi approvati per l'impiego in clinica. Ampi studi clinici attualmente in corso aiuteranno a fornire una risposta a questi quesiti.

La maggioranza dei confronti tra i vari regimi chemioterapici mostra solo differenze modeste, sebbene siano stati osservati piccoli vantaggi con i regimi contenenti doxorubicina.

Una particolare modalità terapeutica – la chemioterapia neoadiuvante, primaria o preoperatoria – comporta la somministrazione della terapia adiuvante prima della chirurgia definitiva o della radioterapia. Poiché il tasso di risposta obiettiva delle pazienti con carcinoma della mammella alla terapia sistemica in questo contesto supera il 75%, molte pazienti vengono "ristadiate" a un livello più basso e possono essere candidate a terapie conservative. Tuttavia, non è stato dimostrato un aumento della sopravvivenza con questo approccio.

Altri regimi adiuvanti ancora in fase di studio comprendono l'impiego di taxani come il paclitaxel e il docetaxel, nonché terapie basate su modelli cinetici e biologici alternativi. In tali approcci dosi elevate di un singolo farmaco vengono utilizzate separatamente in regimi ciclici dose intensi. Pazienti con linfonodi positivi trattate con doxorubicina-ciclofosfamide per quattro cicli, seguiti da quattro cicli di terapia con un taxano, hanno presentato un significativo incremento dei tassi di sopravvivenza, rispetto alle pazienti trattate solo con l'associazione doxorubicina-ciclofosfamide; ciò si è osservato in particolare nelle donne con tumore negativo per i recettori estrogenici. Inoltre, la somministrazione delle stesse combinazioni di farmaci alle medesime dosi, ma a intervalli di tempo più brevi (ogni 2 settimane con supporto di fattori di crescita ematopoietici a confronto con il regime standard trisettimanale) è risultata essere ancora più efficace. Nel 25% delle donne con iperespressione di HER-2/neu, l'aggiunta di trastuzumab, somministrato dapprima contemporaneamente a un taxano e successivamente in monoterapia per la durata di un anno dal termine del trattamento chemioterapico, determina un significativo incremento della sopravvivenza. Sebbene sia necessario un più lungo follow-up, questo rappresenta attualmente lo standard di trattamento per la maggior parte delle donne con cancro della mammella HER-2/neu-positivo. La cardiotossicità, immediata e a lungo termine, rimane un elemento di preoccupazione e per tale motivo si stanno compiendo ulteriori sforzi per ricercare regimi chemioterapici non contenenti antracicline. La terapia a dosi molto alte con trapianto di cellule staminali quale modalità adiuvante non si è dimostrata superiore al trattamento con dosi standard e non deve essere impiegata di routine.

TERAPIA SISTEMICA DELLA MALATTIA METASTATICA Circa la metà delle pazienti trattate per carcinoma della mammella apparentemente localizzato sviluppa una malattia metastatica. Benché un esiguo numero di queste pazienti possa godere di lunghe remissioni associando la terapia locale e quella sistemica, la maggioranza va incontro al decesso con malattia metastatica. Metastasi ai tessuti molli, alle ossa e ai visceri (polmoni e fegato) rappresentano isolatamente circa un terzo delle recidive iniziali. Tuttavia, all'epoca del decesso la maggioranza delle pazienti presenta coinvolgimento osseo. Le recidive possono comparire in qualunque momento dopo la terapia primaria. Circa metà delle recidive da tumore della mammella si verifica dopo più di 5 anni dalla terapia iniziale.

TABELLA 86-3 SUGGERIMENTI PER LA TERAPIA ADIUVANTE

Gruppo di età	Stato dei linfonodi[a]	Stato dei recettori ormonali (RO)	Dimensione del tumore	Raccomandazioni
Premenopausa	Positività	Qualsiasi	Qualsiasi	Polichemioterapia + tamoxifene se RO-positivo + trastuzumab in caso di tumore HER-2/neu-positivo
Premenopausa	Negatività	Qualsiasi	>2 cm o 1-2 cm in presenza di fattori prognostici sfavorevoli	Polichemioterapia + tamoxifene se RO-positivo + trastuzumab in caso di tumore HER-2/neu-positivo
Postmenopausa	Positività	Negatività	Qualsiasi	Polichemioterapia + trastuzumab in caso di tumore HER-2/neu-positivo
Postmenopausa	Positività	Positività	Qualsiasi	Inibitore dell'aromatasi e tamoxifene con o senza chemioterapia + trastuzumab in caso di tumore HER-2/neu-positivo
Postmenopausa	Negatività	Positività	>2 cm o 1-2 cm in presenza di fattori prognostici sfavorevoli	Inibitore dell'aromatasi e tamoxifene + trastuzumab in caso di tumore HER-2/neu-positivo
Postmenopausa	Negatività	Negatività	>2 cm o 1-2 cm in presenza di fattori prognostici sfavorevoli	Valutare il ricorso alla polichemioterapia + trastuzumab in caso di tumore HER-2/neu-positivo

[a] Definito dall'esame istologico.

È pressoché sempre necessario effettuare delle biopsie per diagnosticare la malattia metastatica, poiché tale diagnosi modifica drasticamente la prognosi e deve pertanto essere posta con certezza. Ogni oncologo ha esperienza di pazienti con tubercolosi, calcoli della colecisti, sarcoidosi, iperparatiroidismo primitivo e persino altre neoplasie maligne come il mieloma multiplo trattate erroneamente come se fossero state affette da recidiva di carcinoma della mammella. Si tratta di un errore disastroso che giustifica la necessità di eseguire biopsie in virtualmente ogni paziente al momento della presentazione della malattia metastatica.

La scelta della terapia ottimale implica la considerazione della necessità di una terapia locale, una valutazione delle condizioni generali della paziente e dello stato dei recettori ormonali, oltre che il giudizio clinico. Essendo la terapia sistemica palliativa, la tossicità potenziale deve essere soppesata in rapporto alle percentuali di risposta. Diverse variabili influenzano la risposta alla terapia sistemica. Per esempio, la presenza di recettori per gli estrogeni e il progesterone rappresenta una forte indicazione per la terapia ormonale. Di contro, le pazienti con breve intervallo libero da malattia, con coinvolgimento viscerale rapidamente progressivo, con malattia linfangitica polmonare o con interessamento intracranico difficilmente rispondono alla terapia endocrina.

In molti casi la terapia sistemica può essere rinviata mentre la paziente viene sottoposta a terapia locale appropriata. L'efficacia della radioterapia e talvolta della chirurgia nell'alleviare i sintomi derivanti dalla malattia metastatica, in particolare in caso di interessamento osseo, non deve essere sottovalutata. Molte pazienti con interessamento osseo esclusivo o dominante possono presentare un decorso indolente della malattia. In tali circostanze la chemioterapia sistemica ha solo effetti modesti, mentre la radioterapia può apportare benefici di lunga durata. Altri trattamenti sistemici, come lo stronzio 89 e/o i bisfosfonati, possono avere un discreto effetto palliativo, pur senza indurre una risposta oggettiva. La maggior parte delle pazienti con malattia metastatica e sicuramente tutte quelle che presentano coinvolgimento osseo dovrebbero essere contemporaneamente sottoposte a terapia con bisfosfonati. Poiché obiettivo primario della terapia è il mantenimento di condizioni di benessere il più a lungo possibile, tutti gli sforzi devono essere orientati alla prevenzione delle complicanze più temibili della malattia metastatica, quali le fratture dello scheletro assiale e la compressione midollare. La comparsa di dolore recente alla schiena in una paziente con carcinoma della mammella richiede indagini approfondite; attendere la comparsa di sintomi neurologici può avere effetti catastrofici. In aggiunta a ciò, il coinvolgimento metastatico di organi endocrini può determinare disfunzioni importanti, come insufficienza surrenalica e ipopituitarismo. In modo analogo, un'ostruzione dell'albero biliare o un danno funzionale di altri organi può essere trattato con una terapia locale piuttosto che sistemica.

Terapia endocrina Il tessuto mammario normale è estrogeno-dipendente. Sia il carcinoma primitivo sia quello metastatico possono conservare questa caratteristica. Il modo migliore per valutare se il tumore è ormono-dipendente è l'analisi dei livelli di recettori per gli estrogeni e il progesterone. Nel caso di tumori con positività dei recettori per gli estrogeni ma negatività di quelli per il progesterone, si registrano percentuali di risposta pari a circa il 30%. Nei tumori che esprimono entrambi i tipi di recettori le risposte raggiungono il 70%. Se nessun tipo di recettore è espresso, la percentuale di risposta è inferiore al 10%. L'analisi recettoriale fornisce informazioni che consentono di formulare un'indicazione corretta alla terapia endocrina rispetto alla chemioterapia. Grazie all'assenza di tossicità e in considerazione del fatto che molte pazienti in cui la determinazione dei recettori è negativa rispondono alla terapia, il trattamento ormonale dovrebbe essere tentato virtualmente in tutte le pazienti con malattia metastatica. Le terapie endocrine di cui oggi disponiamo sono riassunte nella **tabella 86-4**. La scelta della terapia ormonale è di solito determinata dal profilo di tossicità e dalla disponibilità. Nella maggior parte delle pazienti la terapia ormonale iniziale dovrebbe prevedere un inibitore dell'aromatasi piuttosto che il tamoxifene. Nel sottogruppo di donne che sono ER e/o PgRT, ma anche HER-2/neu positive, i tassi di risposta agli inibitori dell'aromatasi sono significativamente molto più alti rispetto al trattamento con tamoxifene. Sono in fase di studio anche nuovi antiestrogeni "puri", privi di effetti agonisti. Sono stati riportati casi di riduzione delle dimensioni del tumore in risposta alla sospensione del tamoxifene (così come alla sospensione di dosi farmacologiche di estrogeni). Nelle donne in premenopausa la sintesi degli estrogeni endogeni può essere inibita dagli analoghi dell'ormone stimolante il rilascio di ormone luteinizzante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH). Nelle pazienti che rispondono alla terapia ormonale iniziale possono essere tentate terapie endocrine aggiuntive, come il trattamento con progestinici, estrogeni e androgeni; il meccanismo d'azione di queste ultime terapie non è noto. Le pazienti che rispondono alla terapia endocrina hanno almeno il 50% di probabilità di rispondere a una seconda terapia ormonale. Non è infrequente registrare una risposta a due o tre terapie ormonali somministrate in sequenza; invece, la combinazione di terapie ormonali e chemioterapia non sembra utile. La sopravvivenza mediana delle pazienti con malattia metastatica è di circa 2 anni e molte pazienti, in particolare quelle più anziane o con malattia ormono-dipendente, rispondono alla terapia endocrina per 3-5 anni o anche più.

TABELLA 86-4 MODALITÀ DI TERAPIA ENDOCRINA NEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Terapia	Note
Castrazione	In donne in età premenopausale
Chirurgica	
LHRH-agonisti	
Antiestrogeni	
Tamoxifene	Utile in donne in età pre- e postmenopausale
Antiestrogeni "puri"	Risposta osservata in pazienti resistenti al tamoxifene e agli inibitori dell'aromatasi
Surrenalectomia chirurgica	Raramente impiegata come seconda linea
Inibitori dell'aromatasi	Bassa tossicità; attualmente rappresentano la prima scelta in caso di malattia metastatica
Alte dosi di progestinici	Comunemente scelta di quarta linea, dopo gli inibitori dell'aromatasi, il tamoxifene e il fulvestrant
Ipofisectomia	Raramente utilizzata
Androgeni o estrogeni	Plausibili come quarta linea; potenzialmente tossici

Nota: LHRH, ormone stimolante il rilascio di ormone luteinizzante.

Chemioterapia Diversamente dalle altre neoplasie epiteliali, il carcinoma della mammella risponde a diversi farmaci chemioterapici: antracicline, alchilanti, taxani e antimetaboliti. Diverse combinazioni di tali farmaci determinano un certo aumento della risposta, ma modesto risulta l'impatto sulla durata della risposta o sulla sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia. La scelta tra le diverse polichemioterapie dipende frequentemente dall'eventuale precedente somministrazione di chemioterapia adiuvante e, in caso affermativo, dal tipo di chemioterapia. Mentre le pazienti trattate con terapia adiuvante comprendente ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile (CFM) possono rispondere successivamente alla stessa combinazione chemioterapica in caso di malattia metastatica, la maggioranza degli oncologi impiega farmaci a cui la paziente non è stata precedentemente esposta. Al momento dell'eventuale progressione della malattia dopo polichemioterapia, è pratica comune trattare la paziente con la monochemioterapia. Data la tossicità significativa di molti farmaci, l'utilizzo di un singolo farmaco potenzialmente efficace minimizza la tossicità, risparmiando alla paziente l'esposizione a farmaci che avrebbero uno scarso impatto. Purtroppo, nessun test mirato alla selezione del farmaco più efficace per una data paziente si è dimostrato utile.

La maggioranza degli oncologi impiega sia le antracicline sia il paclitaxel nel trattamento di seconda linea. La scelta deve essere tuttavia soppesata in base alle necessità individuali. I risultati di uno studio randomizzato suggeriscono che il docetaxel possa essere superiore al paclitaxel. Una formulazione di paclitaxel in nanoparticelle (abraxane) sembra promettente.

L'utilizzo dell'anticorpo umanizzato contro *erbB2* (trastuzumab) in combinazione con il paclitaxel può migliorare la percentuale della risposta e la sopravvivenza in pazienti con malattia metastatica nelle quali il tumore iperesprime *erbB2*. L'aumento della sopravvivenza è modesto nelle pazienti con malattia metastatica; Analogamente, l'utilizzo del bavacizumab ha incrementato il tasso e la durata delle risposte al paclitaxel. Risposte obiettive in pazienti pretrattate possono inoltre essere ottenute con la gemcitabina, la capecitabina, la navelbina e l'etoposide per via orale.

Chemioterapia ad alte dosi e trapianto di midollo osseo autologo Con il trapianto di midollo osseo autologo associato a dosi elevate di un singolo chemioterapico si possono ottenere risposte obiettive anche in pazienti pluritrattate. Tuttavia, le risposte sono raramente durature e nom modificano il decorso clinico nella maggioranza delle pazienti con malattia metastatica avanzata.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA IN STADIO III In una percentuale compresa tra il 10 e il 25% di pazienti la malattia è diagnosticata quando è già localmente avanzata, o in stadio III. Molti di questi tumori sono tecnicamente operabili mentre altri, in particolare le neoplasie che coinvolgono la parete toracica, il carcinoma infiammatorio e i tumori con linfonodi ascellari fissi, non possono essere trattati inizialmente con la chirurgia. Benché nessuno studio randomizzato abbia dimostrato l'efficacia della chemioterapia adiuvante, questo approccio è oggi ampiamente accettato. Più del 90% delle pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato mostra una risposta parziale o migliore a regimi di polichemioterapia comprendenti le antracicline. L'istituzione precoce di questo trattamento riduce le dimensioni della massa tumorale e rende la paziente frequentemente candidata alla chirurgia di salvataggio e/o alla radioterapia. Queste pazienti dovrebbero essere trattate con programmi multidisciplinari, coordinando gli interventi di chirurgia, radioterapia e chemioterapia sistemica. Questi approcci determinano una sopravvivenza libera da malattia a lungo termine in circa il 30-50% delle pazienti.

PREVENZIONE DEL TUMORE DELLA MAMMELLA Le donne con tumore della mammella sono a rischio di sviluppare un tumore della mammella controlaterale con una frequenza approssimativa pari allo 0,5% per anno. Quando il tamoxifene è somministrato a queste pazienti come adiuvante, la per-

centuale di sviluppo di tumori della mammella controlaterale si riduce. In altri tessuti, il tamoxifene ha effetti simil-estrogenici utili, quali preservazione della densità minerale ossea e riduzione protratta dei livelli ematici del colesterolo. Tuttavia, il tamoxifene ha sull'utero un effetto simil-estrogenico, il che comporta un aumento del rischio di carcinoma endometriale (0,75% di incidenza dopo 5 anni di tamoxifene). Inoltre, questo farmaco è associato anche a un aumento del rischio di formazione di cataratta. Il Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) ha rilevato che l'assunzione del farmaco per 5 anni comporta una riduzione di più del 49% nello sviluppo di tumore mammario tra le donne con un rischio di almeno 1,66%. Il raloxifene ha mostrato una potenza simile di prevenzione del cancro della mammella, ma può avere diversi effetti sull'osso e sul cuore. I due farmaci sono stati messi a confronto in uno studio clinico prospettico randomizzato di prevenzione (lo studio STAR). I due farmaci sono approssimativamente equivalenti nel prevenire il cancro della mammella, con riscontro di un minor numero di eventi tromboembolici e cancro endometriale nelle pazienti trattate con raloxifene; tuttavia, poiché il raloxifene non riduce l'insorgenza di cancri non invasivi in maniera efficace quanto il tamoxifene, non è emersa con chiarezza la superiorità di uno dei due farmaci.

TUMORE DELLA MAMMELLA NON INVASIVO Il carcinoma della mammella si sviluppa da una serie di modificazioni molecolari nelle cellule epiteliali, che conducono a comportamenti biologici sempre più aggressivi. L'aumentato ricorso alla mammografia e il progresso nelle tecniche di diagnosi mammografica hanno consentito di porre sempre più spesso la diagnosi di carcinoma non invasivo. Queste lesioni si suddividono in due categorie: carcinoma duttale in situ e carcinoma lobulare in situ (neoplasia lobulare). Il trattamento di queste due entità cliniche è oggetto di controversia.

Carcinoma duttale in situ Per carcinoma duttale in situ (CDIS) si intende la proliferazione maligna di cellule epiteliali mammarie all'interno dei dotti. Può essere difficile operare una differenziazione anatomopatologica tra iperplasia atipica e CDIS. Almeno un terzo dei casi di carcinoma duttale in situ non trattati evolve entro 5 anni nel carcinoma invasivo. Per molti anni il trattamento convenzionale di questa patologia è stata la mastectomia. Tuttavia, il trattamento di tale entità patologica con l'exeresi del nodulo e la radioterapia produce sopravvivenze sovrapponibili a quelle ottenute con la mastectomia nelle pazienti con carcinoma della mammella invasivo. In uno studio randomizzato la combinazione di resezione ampia e irradiazione nel trattamento del CDIS ha prodotto una sostanziale riduzione della percentuale di recidive locali rispetto alla sola resezione ampia con margini negativi. Ciò nonostante, la sopravvivenza nei due bracci dello studio è risultata identica. Purtroppo, nessuno studio ha confrontato queste modalità terapeutiche con la mastectomia. L'aggiunta di tamoxifene alla chirurgia/radioterapia del CDIS migliora ulteriormente il controllo locale. Non vi sono, invece, dati circa l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi.

Svariati fattori prognostici possono essere utili per identificare le pazienti a rischio di recidiva locale dopo tumorectomia da sola o seguita dalla radioterapia. Questi comprendono malattia estesa, età inferiore a 40 anni e caratteristiche citologiche come necrosi, basso grado di differenziazione nucleare o sottotipo comedocarcinoma con iperespressione di *erbB2*. Alcuni dati indicano che un'escissione adeguata, con margini liberi, si associa a basse percentuali di recidiva. Quando questo tipo di chirurgia è attuato in combinazione con la radioterapia, la recidiva (che di solito si manifesta nello stesso quadrante) incide con una frequenza del 10% o meno. Dato che circa la metà di queste recidive è di tipo invasivo, nel 5% circa dei casi si svilupperà un carcinoma infiltrante. La mortalità attesa per queste pazienti è pari a circa l'1%, un valore che si avvicina alla mortalità associata al CDIS trattato con la mastectomia. Benché questa ipotesi non sia stata confermata, attualmente è ragionevole raccomandare che nelle pazienti con CDIS apparentemente localizzato che desiderino conservare la mammella si proceda a un trattamento chirurgico adeguato, comprendente un esame anatomopatologico meticoloso, seguito da radioterapia e tamoxifene. Nelle pazienti con CDIS non è necessario procedere alla linfoadenectomia ascellare. Più controversa è la questione relativa al trattamento ottimale in caso di aree di invasione. A causa di una significativa probabilità (10-15%) di coinvolgimento dei linfonodi ascellari, anche quando la lesione primitiva mostra solo un grado microscopico di invasione è prudente procedere alla dissezione almeno dei linfonodi ascellari di livello 1 e 2 in tutte le pazienti con qualunque grado di invasione, sebbene questo intervento possa essere sostituito dalla biopsia del linfonodo sentinella. Il trattamento ulteriore è dettato dalla presenza di interessamento linfonodale.

Carcinoma lobulare La proliferazione di cellule citologicamente maligne all'interno dei lobuli è denominata *neoplasia lobulare*. In circa il 30% delle pazienti con adeguata escissione locale della lesione si sviluppa un carcinoma della mammella invasivo (di solito un carcinoma duttale infiltrante) nei successivi 15-20 anni. La localizzazione omolaterale eguaglia all'incirca quella controlaterale. Perciò si può ritenere che la neoplasia lobulare sia una lesione premaligna gravata da un elevato rischio di trasformazione maligna piuttosto che una forma maligna in sé; alla luce di queste considerazioni, il trattamento aggressivo non appare giustificato. La maggioranza delle pazienti dovrebbe essere trattata con tamoxifene per 5 anni e seguita con mammografie annuali e un esame obiettivo semestrale. Ulteriori analisi molecolari di queste lesioni consentiranno di individuare le pazienti a rischio di progressione, che richiedono terapie aggiuntive, e coloro per cui un semplice follow-up risulta adeguato.

CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE Il carcinoma della mammella è circa 150 volte più frequente nella donna che nell'uomo; nel 2006 1720 soggetti di sesso maschile hanno sviluppato un cancro mammario negli Stati Uniti. Esso si presenta solitamente con un nodulo unilaterale nella mammella e raramente viene diagnosticato precocemente. Data la scarsa quantità di tessuto molle e la natura inattesa dell'evento, sono comuni le forme localmente avanzate. Quando il carcinoma della mammella maschile viene confrontato con l'equivalente femminile per età e stadio, la prognosi è identica. Benché la ginecomastia possa essere unilaterale o asimmetrica, qualsiasi massa unilaterale in un maschio di oltre 40 anni deve essere attentamente valutata e sottoposta a esame bioptico. D'altra parte, l'ingrandimento bilaterale e simmetrico delle mammelle raramente è indicativo di un carcinoma della mammella ed è quasi invariabilmente dovuto a una patologia endocrina o all'effetto di farmaci. Deve essere tenuto presente, tuttavia, che il rischio di carcinoma è molto più elevato nei soggetti maschili con ginecomastia; in tali individui una grossolana asimmetria delle mammelle deve far sospettare la presenza di un tumore. Il carcinoma della mammella nel maschio viene trattato con la mastectomia e la dissezione dei linfonodi ascellari (mastectomia radicale modificata). I pazienti con malattia localmente avanzata devono essere trattati con la radioterapia. Circa il 90% presenta recettori per gli estrogeni e circa il 60% dei casi di malattia metastatica risponde alla terapia ormonale. Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato la terapia adiuvante del carcinoma della mammella maschile. Tuttavia, due esperienze storiche indicano che la malattia risponde bene alla terapia adiuvante sistemica e, se non sussistono controindicazioni cliniche, devono essere applicati al maschio gli stessi criteri per l'impiego della terapia adiuvante nelle femmine.

Le sedi di recidiva e lo spettro di risposta ai regimi chemioterapici sono identici in entrambi i sessi.

TABELLA 86-5 **LINEE GUIDA DI SORVEGLIANZA PER IL CANCRO DELLA MAMMELLA**

Provvedimenti ed esami	Frequenza
Raccomandati	
Anamnesi, sintomi, esame obiettivo	Ogni 3-6 mesi × 3 anni; ogni 6-12 mesi × 2 anni; poi annualmente
Autoesame della mammella	Mensilmente
Mammografia	Annualmente
Esame pelvico	Annualmente
Educazione della paziente sui sintomi di recidiva	In corso
Coordinamento del trattamento	In corso
Non raccomandati	
Esame emocromocitometrico	
Esami ematochimici	
Radiografia del torace	
Scintigrafia ossea	
Ecografia epatica	
Tomografia computerizzata di torace, addome o pelvi	
Marcatore tumorale CA 15-3	
Marcatore tumorale CEA	

Fonte: *Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines*, ASCO Education Book, Autunno 1997.

MONITORAGGIO DEI PAZIENTI CON TUMORE DELLA MAMMELLA

Nonostante la disponibilità di tecniche di diagnostica per immagini sofisticate e costose e di un ampio numero di esami per la ricerca di marcatori tumorali sierici, la sopravvivenza non è influenzata dalla diagnosi precoce della recidiva. Le linee guida sulla sorveglianza sono riportate nella tabella 86-5.

BIBLIOGRAFIA

Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 353:2747, 2005

Citron ML et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast can-

cer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. J Clin Oncol 21:1431, 2003

Cleator S et al: Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. Lancet Oncol 8:235, 2007

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 365:1687, 2005

———: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 366:2087, 2005

Giordano S et al: Breast cancer in men. Ann Intern Med 137:678, 2002

Ingle JN et al: Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North central cancer treatment group trial N0032. J Clin Oncol 24:1052, 2006

Jakesz R et al: Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 366:455, 2005

Partridge A, Schapira L: Pregnancy and breast cancer. Oncology 19:693, 2005

Romond EH et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1673, 2005

Santen RJ, Mansel R: Benign breast disorders. N Engl J Med 353:275, 2005

Shapiro CL, Winer EL (eds): Late effects of treatment and survivorship issues in early-stage breast cancer. Sem Oncol 30:729, 2003

87 Neoplasie maligne dell'apparato gastroenterico

Robert J. Mayer

Le neoplasie dell'apparato gastroenterico rappresentano il secondo tipo più frequente di cancro non cutaneo negli Stati Uniti e la seconda causa principale di morte per neoplasia nella popolazione americana.

CANCRO DELL'ESOFAGO

INCIDENZA ED EZIOLOGIA

Negli Stati Uniti il cancro dell'esofago è relativamente poco frequente ma è caratterizzato da un'elevata mortalità. Nel 2007 questa neoplasia è stata diagnosticata in 13 940 americani e ha causato 15 560 decessi. L'incidenza del cancro dell'esofago nel mondo è estremamente variabile: è elevata nell'area asiatica, che si estende dalle sponde meridionali del Mar Caspio, a ovest, alle regioni settentrionali della Cina, a est, interessando zone dell'Iran, dell'Asia centrale, dell'Afghanistan, della Siberia e della Mongolia. Esistono anche sacche ad alta incidenza in aree diverse fra loro come Finlandia, Irlanda, Curaçao, Africa sudorientale e Francia nordoccidentale. Nel Nordamerica e in Europa occidentale la malattia è molto più frequente nella razza nera che in quella bianca, nei maschi rispetto alle femmine, nei soggetti di età superiore a 50 anni e nelle classi con basso livello socioeconomico.

Una varietà di fattori causali è stata implicata nello sviluppo di questa patologia (Tab. 87-1). Negli Stati Uniti il cancro dell'esofago si presenta sia come carcinoma squamocellulare sia come adenocarcinoma. L'eziologia del carcinoma squamocellulare è correlata all'eccessivo consumo di alcol, associato o meno al fumo di sigaretta. Il rischio relativo aumenta con la quantità d'alcool consumato e di sigarette fumate, e questi due fattori agiscono sinergisticamente. Il consumo di whisky è correlato a un rischio maggiore che non quello di vino o birra. Il carcinoma squamocellulare è stato anche associato all'ingestione di nitriti, al fumo di oppiacei, alle tossine micotiche contenute nei vegetali sott'aceto, al danno della mucosa dovuto alla cronica e frequente esposizione a tè bollente, all'ingestione di alcali, alle stenosi post-attiniche e all'acalasia cronica. Significato eziologico è stato anche attribuito alla presenza di membrana associata a glossite e deficit di ferro (sindrome di Plummer-Vinson o di Paterson-Kelly), all'ipercheratosi delle palme delle mani o delle piante dei piedi (tilosi palmare e plantare) e a un deficit alimentare di molibdeno, zinco e vitamina A.

TABELLA 87-1 ALCUNI FATTORI EZIOLOGICI ASSOCIATI AL CANCRO DELL'ESOFAGO

Eccessiva assunzione di alcol
Fumo di sigaretta
Ingestione di altri cancerogeni
Nitrati (convertiti in nitriti)
Fumo di oppiacei
Tossine fungine in verdure conservate
Danno a livello della mucosa da agenti fisici
Tè bollente
Ingestione di alcali
Stenosi post-attiniche
Acalasia cronica
Suscettibilità dell'ospite
Membrana esofagea con glossite e deficit di ferro (sindrome di Plummer-Vinson o di Paterson-Kelly)
Ipercheratosi congenita e ispessimento della cute delle palme delle mani e delle piante dei piedi (tilosi palmare e plantare)
Carenze alimentari di molibdeno, zinco, vitamina A (?)
Sprue celiaca (?)
Reflusso gastrico persistente (esofago di Barrett) nel caso di adenocarcinoma

Negli Stati Uniti, per ragioni non chiare, negli ultimi 30 anni è leggermente diminuita l'incidenza di cancro esofageo squamocellulare sia nella popolazione nera sia in quella bianca, mentre è salita in maniera impressionante l'incidenza dell'adenocarcinoma esofageo, in particolare tra i maschi bianchi. L'adenocarcinoma insorge nell'esofago distale in presenza di malattia da reflusso gastroesofageo cronica e di metaplasia gastrica dell'epitelio (esofago di Barrett), quest'ultima più frequente tra gli obesi. Esso origina dalla displasia cilindrica dell'epitelio dell'esofago distale. Nell'epitelio displastico sono individuabili aneuploidia e mutazioni del gene *p53*, anche prima che vi siano le caratteristiche istologiche di neoplasia franca. Questo tipo di adenocarcinoma si comporta clinicamente come gli adenocarcinomi gastrici, e rappresenta attualmente più del 60% dei cancri esofagei.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Circa il 10% dei tumori maligni esofagei colpisce il terzo superiore dell'esofago (porzione cervicale), il 35% il terzo medio, il 55% il terzo inferiore. Il carcinoma squamocellulare e l'adenocarcinoma non possono essere distinti tra loro radiologicamente o endoscopicamente.

I sintomi d'esordio nella maggior parte dei pazienti sono rappresentati da disfagia progressiva, inizialmente per i solidi e quindi per i liquidi, e da rapido calo ponderale. Al momento della comparsa dei sintomi la malattia è in genere inguaribile; la disfagia, infatti, si manifesta solo quando più del 60% della circonferenza dell'esofago è interessata dal cancro. La disfagia si può associare a dolore alla deglutizione (odinofagia), a dolore che si irradia al torace o alla schiena, a rigurgito o vomito, a polmonite ab ingestis. Il più delle volte la malattia interessa i linfonodi adiacenti e sovraclaveari, il fegato, i polmoni, i foglietti pleurici e le ossa. Nelle fasi avanzate possono formarsi fistole tracheoesofagee. Come in altri carcinomi a cellule squamose, può comparire ipercalcemia anche in assenza di metastasi ossee. Ciò dipende probabilmente dalla secrezione, da parte delle cellule tumorali, di un peptide con attività simile a quella del paratormone (vedi Cap. 96).

DIAGNOSI

La strategia di sorveglianza citologica ed endoscopica per il carcinoma nei soggetti con esofago di Barrett si è dimostrata efficace nell'individuazione della displasia ad alto grado, ma non ha condotto al miglioramento della prognosi nei pazienti portatori di carcinoma individuati durante la sorveglianza stessa. Gli esami contrastografici di routine sono in grado di dimostrare lesioni esofagee già sintomatiche. Diversamente dalle formazioni leiomiomatose benigne, che determinano stenosi del lume con disegno mucoso conservato, il carcinoma è caratterizzato dalla presenza di lesioni ulcerose a raggiera della mucosa associate a una più profonda infiltrazione con caratteristiche simili all'acalasia. Un esame radiologico, anche se tecnicamente adeguato, dell'esofago visualizza con difficoltà i tumori più piccoli, potenzialmente asportabili. Per questo motivo è consigliabile un'indagine endoscopica con prelievo bioptico in tutti i pazienti in cui si sospetti una patologia dell'esofago, al fine di evidenziare il tumore e ottenere una conferma istopatologica della diagnosi. Dato che i soggetti a rischio di sviluppare un carcinoma a cellule squamose dell'esofago (fumatori e bevitori) hanno anche un rischio maggiore di insorgenza di altre neoplasie, come il carcinoma del polmone e i tumori della testa e del collo, questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a un controllo endoscopico anche della laringe, della trachea e dei bronchi. È ovviamente necessaria anche un'attenta ispezione del fondo gastrico (mediante retroflessione dell'endosco-

pio). In un terzo dei casi le biopsie risultano negative per l'impossibilità di attuare prelievi sufficientemente profondi attraverso la mucosa normale sollevata dal carcinoma. L'esame citologico del materiale ottenuto attraverso lo spazzolato (*brushing*) del tumore completa le biopsie convenzionali e dovrebbe essere eseguito di routine. L'eventuale estensione del tumore al mediastino e ai linfonodi paraortici dovrebbe essere valutata mediante una tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome e un'ecografia endoscopica. La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) risulta utile nella valutazione della resecabilità, in quanto fornisce informazioni accurate sull'interessamento dei linfonodi mediastinici.

T CANCRO DELL'ESOFAGO

La prognosi nei pazienti con cancro dell'esofago è sfavorevole. Meno del 5% sopravvive a 5 anni. L'atteggiamento di molti medici è quindi orientato verso un trattamento puramente sintomatico. L'escissione chirurgica di tutto il tessuto neoplastico macroscopicamente visibile (resezione totale) è possibile solo nel 45% dei casi e spesso lascia residui tumorali ai margini della resezione. In passato la mortalità associata all'esofagectomia totale era superiore al 5-10% a causa della comparsa di fistole anastomotiche, di ascessi subfrenici e di complicanze respiratorie, Circa il 20% dei pazienti che superano l'intervento sopravvive a 5 anni. Quanto a efficacia i risultati della terapia radiante (da 5500 a 6000 cGy) per il carcinoma squamocellulare non sono diversi da quelli dell'intervento chirurgico; la radioterapia risparmia ai pazienti le complicanze post-operatorie, ma spesso non consente un soddisfacente miglioramento dei sintomi da ostruzione. L'interpretazione dei risultati della chemioterapia è resa difficile dall'ambiguità della definizione di "risposta" e dalle condizioni fisiche scadenti di molti pazienti. Ciò nonostante, si è documentata un'apprezzabile riduzione della massa tumorale nel 15-20% dei casi trattati con monoterapia e nel 30-60% dei pazienti sottoposti a schemi polichemioterapici comprendenti il cisplatino. L'impiego di una combinazione di chemioterapia e terapia radiante, seguite o meno da un tentativo di resezione chirurgica, sembra essere in grado di apportare un beneficio. L'associazione di radioterapia e chemioterapia migliora la sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia. In base ai risultati di studi clinici randomizzati di piccole dimensioni, l'utilizzo di chemioterapia e radioterapia preoperatorie seguite da resezione chirurgica sembra prolungare la sopravvivenza rispetto ai controlli; alcune segnalazioni suggeriscono che il trattamento chirurgico non apporti ulteriori benefici nei casi in cui la combinazione di chemio-radioterapia abbia determinato una significativa riduzione della massa tumorale.

Per quanto riguarda i pazienti con cancro esofageo incurabile e non resecabile chirurgicamente, le problematiche principali sono il trattamento della disfagia, della malnutrizione e delle fistole tracheoesofagee. Gli approcci palliativi includono ripetute dilatazioni endoscopiche, il posizionamento chirurgico di gastro- o digiunostomie per la nutrizione e l'idratazione, nonché il posizionamento endoscopico di protesi metalliche espansibili per superare la stenosi neoplastica. La folgorizzazione endoscopica delle lesioni stenosanti con il laser rappresenta la tecnica più promettente.

TUMORI DELLO STOMACO

ADENOCARCINOMA GASTRICO

Incidenza ed epidemiologia Per ragioni ancora oscure, l'incidenza e la mortalità del cancro gastrico sono diminuite significativamente negli ultimi 75 anni. Negli Stati Uniti il tasso di mortalità per cancro gastrico è sceso da 28 a 5,8 per 100 000 nei maschi, mentre nelle femmine si è passati da 27 a 2,8. Ciò nonostante sono stati diagnosticati negli Stati Uniti, nel 2007, 21 260 nuovi casi di cancro gastrico e 11 210 pazienti sono morti per questa causa. L'incidenza del cancro gastrico è diminuita globalmente, ma rimane alta in Giappone, Cina, Cile e Irlanda.

Il rischio di cancro gastrico sembra essere più elevato tra le classi meno abbienti. Negli emigranti da aree ad alta incidenza verso regioni a bassa incidenza il rischio rimane lo stesso, mentre nei figli si avvicina a quello della popolazione autoctona. Queste osservazioni fanno ipotizzare la presenza di un rischio ambientale (probabilmente cancerogeni alimentari) che agisce fin dai primi anni di vita.

Anatomia patologica Circa l'85% delle neoplasie gastriche è rappresentato da adenocarcinomi e il restante 15% da linfomi non Hodgkin, da tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) e leiomiosarcomi. Gli adenocarcinomi gastrici si possono suddividere in due forme: *tipo diffuso*, caratterizzato dall'infiltrazione diffusa di elementi cellulari isolati, con ispessimento della parete gastrica e senza formazione di masse; *tipo intestinale*, caratterizzato da cellule neoplastiche fra loro riunite a formare strutture tubulari simil-ghiandolari. La prima forma è più frequente nei pazienti più giovani, interessa tutto lo stomaco, compreso il cardias, con conseguente riduzione della distensione parietale (la cosiddetta linite plastica o aspetto a "borraccia di cuoio") e presenta una prognosi più grave. Le lesioni di tipo intestinale sono spesso ulcerate, interessano più frequentemente l'antro e la piccola curvatura gastrica e sono spesso precedute da lesioni precancerose di lunga durata. L'incidenza del carcinoma diffuso è uguale nella maggior parte delle popolazioni, mentre il tipo intestinale predomina nelle aree geografiche ad alto rischio ed è meno diffuso nelle regioni in cui il cancro gastrico appare in declino. Probabilmente nei due tipi di adenocarcinoma gastrico sono coinvolti differenti fattori eziologici. Negli Stati Uniti circa il 30% dei tumori gastrici origina nella porzione distale dello stomaco, il 20% nella porzione intermedia e oltre il 37%, attualmente, nel terzo prossimale. Il restante 13% interessa l'intero viscere.

Eziologia Il continuo apporto di elevate concentrazioni di nitrati in cibi essiccati, affumicati e salati sembra associarsi a un alto rischio. Si ritiene che i nitrati siano trasformati in nitriti cancerogeni da parte di batteri (Tab. 87-2) introdotti attraverso alimenti parzialmente avariati e consumati in abbondanza dalle classi meno agiate in tutto il mondo. Questo effetto può essere dovuto anche a batteri come l'*Helicobacter pylori*, che determina riduzione dell'acidità gastrica e proliferazione batterica nello stomaco. Gli effetti dell'eradicazione dell'*H. pylori* sul conseguente rischio di cancro gastrico nelle aree ad alta incidenza è in fase di studio. La riduzione di acidità può essere dovuta sia alla rimozione chirurgica, eseguita 15-20 anni prima mediante gastrectomia parziale, delle cellule acidosecernenti dell'antro gastrico per ulcera peptica benigna, sia alla comparsa di acloridria, gastrite atrofica e anche anemia perniciosa nel soggetto anziano. Controlli endoscopici ripetuti in pazienti con gastrite atrofica hanno dimostrato la presenza di aree di metaplasia intestinale, che può portare ad atipie cellulari con eventuale trasformazione neoplastica. Poiché la riduzione di incidenza del cancro gastrico negli Stati Uniti riflette una diminuzione di lesioni distali, ulcerate, di tipo intestinale, è ipotizzabile che la migliore conservazione dei cibi e la disponibilità, anche per le classi meno agiate, di impianti di refrigerazione degli alimenti abbiano comportato una minore introduzione di batteri. L'*H. pylori* non è stato associato alla forma diffusa di cancro gastrico che insorge in sede più prossimale.

Sono stati inoltre presi in considerazione numerosi altri fattori eziologici. È stata ipotizzata una relazione con l'ulcera gastrica e i polipi adenomatosi, ma i dati a favore di un rapporto causa-effetto non sono convincenti. L'incapacità di distinguere tra ulcere gastriche benigne e piccoli carcinomi ulcerati può giustificare questa presunta associazione. La presenza di una marcata ipertrofia plicale (malattia di Ménétrier) con aspetto polipoide è stata associata a una maggiore frequenza di trasformazione maligna, anche se non si tratta di veri polipi adenomatosi. Gli individui di gruppo sanguigno A hanno una maggiore incidenza di cancro gastrico di quelli di gruppo 0; quest'osservazione può essere correlata a differenze nella secrezione di muco, che determinano una differente protezione dai carcinogeni. Una mutazione germinale del gene della caderina E, ereditata con modalità autosomica dominante e codificante una proteina di adesione cellulare, è stata associata a una più alta incidenza di cancri gastrici occulti in giovani portatori asintomatici. Le ulcere duodenali non sono associate al cancro gastrico.

Caratteristiche cliniche I carcinomi gastrici superficiali e suscettibili di asportazione chirurgica in genere sono asintomatici. Con l'aumento dell'estensione del tumore il paziente può accusare disturbi vaghi a livello dei

TABELLA 87-2 BATTERI CHE CONVERTONO I NITRATI IMPLICATI NELL'EZIOPATOGENESI DEL CARCINOMA GASTRICO[a]

Fonti esogene di batteri che convertono i nitrati:
- Alimenti contaminati da batteri (frequentemente consumati dalle classi socioeconomiche meno agiate, che presentano una più elevata incidenza di malattia; l'incidenza complessiva è diminuita in seguito al miglioramento della conservazione e alla refrigerazione delle derrate alimentari)
- Infezione da *Helicobacter pylori* (?)

Fattori endogeni che favoriscono la proliferazione nello stomaco di batteri che convertono i nitrati:
- Ridotta acidità gastrica
- Pregresso intervento chirurgico gastrico (antrectomia), con periodo di latenza di 15-20 anni
- Gastrite atrofica e/o anemia perniciosa
- Terapia prolungata con antagonisti dei recettori istaminici H_2 (?)

[a] L'ipotesi è che i batteri convertano i nitrati introdotti con la dieta in nitriti ad azione cancerogena.

quadranti addominali superiori, che possono variare da un vago senso di pienezza postprandiale fino a un dolore marcato e persistente. L'anoressia, spesso con modesta nausea, è molto comune ma non rappresenta il sintomo d'esordio. Si può osservare calo ponderale. Nelle forme piloriche sono particolarmente evidenti nausea e vomito, mentre in quelle cardiali la disfagia e la sazietà precoce possono essere i sintomi prevalenti. Non esistono segni obiettivi precoci; il reperto di una massa sta a indicare una crescita che dura da lungo tempo, con estensione regionale.

Il carcinoma gastrico si diffonde per interessamento diretto transparietale dei tessuti perigastrici e infiltra, talvolta, il pancreas, il colon o il fegato. La malattia si diffonde anche attraverso i linfatici o i foglietti peritoneali. Sono frequenti le metastasi ai linfonodi intraddominali e sovraclaveari, così come all'ovaio (tumore di Krukenberg), alla regione periombelicale ("nodulo di suor Mary Joseph") o al cavo di Douglas (segno del gradino di Blumer, palpabile all'esplorazione rettale o vaginale); in alcuni casi è presente ascite maligna. Il fegato è l'organo maggiormente interessato dalle metastasi per via ematogena.

La presenza di anemia sideropenica nei maschi e di sangue occulto nelle feci in entrambi i sessi rende indispensabile la ricerca di eventuali lesioni gastroenteriche. Una valutazione accurata è particolarmente importante nei pazienti con gastrite atrofica o anemia perniciosa. Segni obiettivi più rari associati al cancro gastrico sono la tromboflebite migrante, l'anemia emolitica microangiopatica e l'acanthosis nigricans.

Diagnosi L'esame radiologico con doppio mezzo di contrasto è l'indagine più semplice in un paziente con disturbi epigastrici e consente di evidenziare anche piccole lesioni mucose. È necessario distendere lo stomaco nel corso di ogni esame radiologico, dal momento che una ridotta distensibilità può rappresentare l'unico indizio di un'infiltrazione carcinomatosa diffusa. La diagnosi di ulcera gastrica può essere precoce ma è spesso impossibile distinguere radiograficamente i caratteri di benignità o malignità; la localizzazione anatomica dell'ulcera non è di per sé indice di assenza o presenza di un tumore maligno.

Le ulcere gastriche che all'esame radiologico hanno caratteristiche benigne pongono problemi particolari. Alcuni specialisti non ritengono indispensabile un controllo endoscopico se l'aspetto radiologico è quello tipico di una lesione benigna, se un successivo controllo dopo 6 settimane dimostra la completa guarigione e se un ulteriore esame dopo diversi mesi è normale. Tuttavia, in tutti i pazienti con ulcera gastrica sembra indispensabile procedere, al fine di escluderne la malignità, all'esecuzione di biopsie e all'esame citologico di campioni raccolti mediante spazzolamento. È molto importante diagnosticare le ulcere gastriche maligne prima che si verifichi la penetrazione nel tessuto circostante; infatti le lesioni precoci, cioè limitate alla mucosa e alla sottomucosa, guariscono in più dell'80% dei casi. Poiché è difficile distinguere clinicamente o radiologicamente i carcinomi dai linfomi gastrici, le biopsie endoscopiche devono essere molto profonde, in considerazione della localizzazione sottomucosa dei tumori linfatici.

La stadiazione del carcinoma gastrico è riportata nella tabella 87-3.

TABELLA 87-3 STADIAZIONE DEL CARCINOMA GASTRICO

			Dati forniti dall'American College of Surgeons	
Stadio	**TNM**	**Caratteristiche**	**Numero di casi (%)**	**Sopravvivenza a 5 anni (%)**
0	TisN0M0	Negatività linfonodale; limitato alla mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Negatività linfonodale; invasione della lamina propria o della sottomucosa	7	59
IB	T2N0M0	Negatività linfonodale; invasione della tonaca muscolare	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Positività linfonodale; invasione oltre la mucosa, ma comunque all'interno della parete	17	29
		oppure		
	T3N0M0	Negatività linfonodale; estensione attraverso la parete		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Positività linfonodale; invasione della tonaca muscolare o estensione attraverso la parete	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Negatività linfonodale; aderenza al tessuto circostante	14	9
IV	T4N2M0	Positività linfonodale; aderenza al tessuto circostante	30	3
		oppure		
	T1-4N0-2M1	Metastasi a distanza		

T ADENOCARCINOMA GASTRICO

L'asportazione chirurgica completa del tumore con resezione dei linfonodi adiacenti rappresenta l'unica possibilità di terapia radicale. Tuttavia ciò è possibile in meno di un terzo dei casi. La gastrectomia subtotale rappresenta il trattamento di scelta nelle forme distali, mentre in quelle prossimali è necessaria una gastrectomia subtotale o totale. Un'estesa linfadenectomia associata a questi interventi sembra conferire un rischio aggiuntivo di complicanze, senza migliorare la sopravvivenza. Nella maggior parte dei pazienti la prognosi dopo completa resezione chirurgica è influenzata sfavorevolmente dal grado di invasione parietale, dall'interessamento dei linfonodi regionali, dall'invasione vascolare e dalla presenza di una quantità anomala di DNA (cioè di aneuploidia). Di conseguenza la probabilità di sopravvivenza a 5 anni per il 25-30% dei pazienti che possono essere sottoposti a resezione radicale di un carcinoma gastrico è pari a circa il 20% per le neoplasie distali e a meno del 10% per quelle prossimali. Sono state descritte recidive sino a 8 anni dopo l'intervento chirurgico. In assenza di ascite o di estese metastasi epatiche e peritoneali, anche nei pazienti non candidati a un intervento chirurgico radicale può essere utile l'escissione della lesione primitiva. La riduzione della massa tumorale rappresenta anche la migliore terapia palliativa e può aumentare l'efficacia delle terapie successive.

L'adenocarcinoma gastrico è relativamente radioresistente e richiede dosi radianti superiori alla soglia di tolleranza delle strutture circostanti, come la mucosa intestinale e il midollo spinale. Di conseguenza l'impiego principale della radioterapia è limitato al trattamento del dolore. La radioterapia da sola, dopo resezione completa del tumore, non è in grado di prolungare la sopravvivenza. Nelle forme inoperabili confinate all'epigastrio la sopravvivenza nei pazienti trattati con 3500-4000 cGy non è diversa da quella dei controlli non trattati; tuttavia, la contemporanea somministrazione di 5-fluorouracile (5-FU), che è un eccellente radiosensibilizzante, è in grado di prolungare lievemente la sopravvivenza.

La somministrazione di combinazioni di farmaci citotossici a pazienti con cancro gastrico avanzato è stata associata a risposte parziali in percentuali variabili tra il 30 e il 50% dei casi, fornendo un beneficio ai pazienti che rispondono al trattamento. Tali combinazioni di farmaci hanno generalmente incluso il cisplatino, in associazione con epirubicina e 5-FU per infusione, oppure con irinotecan. Nonostante questo incoraggiante tasso di risposte, sono rare le remissioni complete, le risposte parziali sono transitorie e l'influenza complessiva dei protocolli terapeutici con farmaci multipli sulla sopravvivenza non è chiara. L'uso della sola chemioterapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico con resezione completa del cancro gastrico ha aumentato soltanto di poco la sopravvivenza. Tuttavia, la polichemioterapia somministrata prima e dopo l'intervento chirurgico (terapia perioperatoria) riduce il tasso di recidive e prolunga la sopravvivenza, e lo stesso vale per la chemio-radioterapia post-operatoria.

LINFOMA GASTRICO PRIMITIVO

Il linfoma primitivo dello stomaco è relativamente raro, rappresentando meno del 15% delle neoplasie gastriche e circa il 2% di tutti i linfomi. Tuttavia lo stomaco è la più comune localizzazione extralinfonodale dei linfomi e la frequenza del linfoma gastrico è aumentata negli ultimi 25 anni. La diagnosi differenziale con l'adenocarcinoma è difficile: entrambi i tumori sono più frequenti nella sesta decade di vita, si manifestano con dolore epigastrico, senso di sazietà precoce e astenia, e presentano un aspetto, all'esame radiologico con mezzo di contrasto, di ulcere con pliche ispessite a raggiera. L'esame citologico dei campioni ottenuti mediante spazzolamento consente talvolta di porre la diagnosi di linfoma, ma in genere sono necessarie biopsie in corso di gastroscopia o di laparotomia. Spesso le biopsie gastriche sono negative perché, essendo state eseguite in superficie, non consentono di evidenziare infiltrazioni linfatiche profonde. Anche dal punto di vista macroscopico il linfoma è simile all'adenocarcinoma, sia come lesione vegetante ulcerata localizzata nel corpo o nell'antro che come processo diffuso che interessa tutta la sottomucosa gastrica e si estende fino al duodeno. La maggior parte dei tumori linfatici dello stomaco è costituita da linfomi non Hodgkin a cellule B. Il coinvolgimento dello stomaco da parte del linfoma di Hodgkin è molto raro. All'esame istopatologico questi tumori possono variare da formazioni superficiali ben differenziate (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) a linfomi a grandi cellule ad alto grado di malignità. Come nel caso dell'adenocarcinoma gastrico, l'infezione da *Helicobacter pylori* aumenta il rischio di insorgenza di un linfoma gastrico in generale e del linfoma MALT in particolare. I linfomi gastrici si dif-

fondono inizialmente ai linfonodi locoregionali (spesso all'anello di Waldeyer) e successivamente possono andare incontro a disseminazione. La stadiazione dei linfomi gastrici è simile a quella degli altri linfomi (vedi Cap. 105).

T LINFOMA GASTRICO PRIMITIVO

Il linfoma gastrico primitivo risponde alla terapia più dell'adenocarcinoma e ciò sottolinea l'importanza di una diagnosi corretta. Poiché circa il 50% dei linfomi gastrici MALT va incontro a regressione dopo il trattamento antibiotico per eradicare l'infezione da *Helicobacter pylori*, questa terapia andrebbe sempre considerata prima di proporre a questi pazienti l'intervento chirurgico, la radioterapia o la chemioterapia. La mancata risposta a tale trattamento antimicrobico è stata associata a una specifica alterazione cromosomica, ovvero t(11,18). Sebbene la risposta alla terapia antimicrobica sia piuttosto duratura, i pazienti che rispondono positivamente dovrebbero essere sottoposti a periodici controlli endoscopici poiché non è chiaro se il clone neoplastico venga eliminato o solamente represso. La gastrectomia subtotale, seguita solitamente da chemioterapia combinata, ha portato a tassi di sopravvivenza a 5 anni che oscillano tra il 40 e il 60% nei pazienti con linfomi ad alto grado localizzati. L'indicazione a una procedura chirurgica maggiore è stata messa in dubbio, in particolare nei pazienti con evidenza radiologica preoperatoria di coinvolgimento linfonodale, per i quali la chemioterapia [CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) più rituximab], anche da sola, è una terapia efficace. Il ruolo della radioterapia post-operatoria non è ancora ben definito poiché la maggior parte delle recidive si sviluppa in siti distanti.

SARCOMA GASTRICO (NON LINFATICO)

I leiomiosarcomi e i GIST rappresentano circa l'1-3% di tutti i tumori dello stomaco. Il più delle volte interessano le pareti anteriore e posteriore del fondo e sono caratterizzati da ulcere emorragiche. Anche lesioni istologicamente benigne possono comportarsi in modo maligno. Questi tumori raramente invadono i visceri contigui; tipicamente non metastatizzano ai linfonodi, ma possono invadere il fegato e i polmoni. Il trattamento di scelta è l'escissione chirurgica. La terapia combinata va utilizzata nei pazienti con metastasi. In tutti questi tumori dovrebbe essere ricercata una mutazione del recettore di *c-kit*. I GIST non rispondono alla chemioterapia convenzionale; tuttavia circa il 50% dei pazienti con questo tipo di tumore presenta risposte obiettive e mostra un aumento della sopravvivenza quando è trattato con l'imatinib mesilato, un inibitore selettivo della tirosinchinasi di *c-kit*. Molti pazienti affetti da GIST in cui il tumore è divenuto refrattario all'imatinib traggono beneficio da una successiva terapia con il sunitinib, un altro inibitore della tirosinchinasi di *c-kit*.

CANCRO DEL COLON-RETTO

INCIDENZA

Il cancro colorettale è secondo solo a quello del polmone quale causa di morte per cancro negli Stati Uniti; nel 2007 si sono verificati 153 760 nuovi casi e 52 180 decessi sono stati causati da questa forma di cancro. L'incidenza è rimasta sostanzialmente invariata negli ultimi 30 anni, mentre il tasso di mortalità si è ridotto, in particolar modo negli individui di sesso femminile. Il cancro colorettale insorge generalmente in individui di età superiore a 50 anni.

POLIPI E PATOGENESI MOLECOLARE

La maggior parte dei carcinomi colorettali, indipendentemente dall'eziologia, deriva da polipi adenomatosi. Il polipo è un'evidente protrusione della superficie della mucosa e viene classificato dal punto di vista anatomopatologico in amartoma non neoplastico (*polipo giovanile*), mucosa iperplastica proliferante (*polipo iperplastico*) e polipo adenomatoso. Solo gli adenomi costituiscono lesioni precancerose e solo una minoranza si trasforma in una neoplasia maligna. Studi di screening di popolazione e dati autoptici hanno dimostrato che circa il 30% della popolazione in età media e il 50% dei soggetti in età avanzata presentano polipi adenomatosi del colon; tuttavia, meno dell'1% dei polipi si trasforma in una lesione maligna. I polipi sono, nella maggior parte dei casi, asintomatici e quindi rimangono clinicamente silenti. Inoltre, in meno del 5% dei pazienti con polipi la ricerca del sangue occulto nelle feci è positiva.

Sono state osservate alterazioni molecolari nei polipi adenomatosi, nelle lesioni displastiche e nei polipi che contengono microscopici aggregati di cellule neoplastiche (carcinoma in situ). Si ritiene che queste lesioni riflettano tappe successive nella trasformazione della normale mucosa del colon in carcinoma invasivo. Tra gli eventi molecolari che sostengono il processo di cancerogenesi vi sono: mutazioni puntiformi del protoncogene K-*ras*; ipometilazione del DNA che causa attivazione di geni; delezione di DNA (*perdita allelica*) in corrispondenza di un gene oncosoppressore come il gene della poliposi adenomatosa del colon, *APC*, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 (5q21); perdita allelica di un gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 18q (il cosiddetto gene deleto del cancro colorettale o *DCC*); perdita allelica nel cromosoma 17p associata a mutazioni del gene oncosoppressore *p53* (vedi Fig. 79-2). Quindi, la modificazione del ritmo proliferativo della mucosa colica, che determina la progressione verso il polipo e successivamente il carcinoma, può essere dovuta all'attivazione mutazionale di un oncogene, seguita e accompagnata dalla perdita di geni che, normalmente, inibiscono la cancerogenesi. Non è ancora del tutto chiaro se le alterazioni genetiche debbano manifestarsi sempre in un ordine ben preciso. In base a questa teoria, tuttavia, il cancro si svilupperebbe solo nei polipi in cui hanno luogo quasi tutte (se non tutte) queste mutazioni.

Clinicamente, la probabilità che un polipo adenomatoso si trasformi in una neoplasia dipende dall'aspetto macroscopico, dalle caratteristiche istologiche e dalle dimensioni della lesione. I polipi adenomatosi sono peduncolati (con gambo) o sessili (a base piatta); le neoplasie si sviluppano più frequentemente da polipi sessili. Istologicamente i polipi adenomatosi appaiono tubulari, villosi (cioè papillari) o tubulovillosi. Gli adenomi villosi, la maggior parte dei quali è sessile, si trasformano in neoplasia maligna tre volte più spesso degli adenomi tubulari. La probabilità che una lesione polipoide del colon contenga un carcinoma invasivo dipende dalla dimensione del polipo stesso e quindi è minima (<2%) per lesioni che misurano meno di 1,5 cm, intermedia (2-10%) per lesioni di 1,5-2,5 cm e significativa (10%) per lesioni maggiori di 2,5 cm.

Dopo avere identificato un polipo adenomatoso è necessario studiare endoscopicamente o radiologicamente tutto il colon, perché in circa un terzo dei casi si rilevano lesioni anche in altre zone. Successivamente la colonscopia andrebbe ripetuta periodicamente, anche in assenza di una precedente diagnosi di neoplasia, in quanto questi pazienti hanno una probabilità del 30-50% di sviluppare un altro adenoma e presentano un rischio elevato di sviluppare un carcinoma colorettale. I polipi adenomatosi richiedono più di 5 anni di crescita prima di diventare clinicamente significativi; è pertanto inutile ripetere la colonscopia più spesso di una volta ogni 3 anni.

EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio associati allo sviluppo del cancro colorettale sono elencati nella tabella 87-4.

Dieta Nella maggior parte dei casi di cancro colorettale l'eziologia sembra essere legata a fattori ambientali. La malattia si verifica più spesso nelle popolazioni di ceto socioeconomico elevato che vivono in aree urbane. Studi epidemiologici condotti in vari Paesi hanno documentato una correlazione diretta tra mortalità per cancro colorettale e consumo pro capite di calorie, proteine della carne e oli e grassi della dieta, così come accade per l'aumento della concentrazione sierica di colesterolo e la mortalità per malattia coronarica. Le variazioni geografiche d'incidenza non sembrano essere correlate a differenze genetiche, dato che gruppi migratori tendono a presentare percentuali d'incidenza del cancro del colon tipiche dei loro Paesi adottivi. Inoltre, gruppi di popolazioni come i mormoni e gli avventisti della chiesa del Settimo Giorno, le cui abitudini di vita e usanze alimentari differiscono abbastanza da quelle dei loro vicini, presentano un'incidenza e un tasso di mortalità per cancro colorettale significativamente più bassi di quelli attesi, mentre la comparsa di cancro colorettale è aumentata in Giappone da quando la popolazione ha adottato una dieta più "occidentale". Si ritiene quindi che gli schemi dietetici influenzino lo sviluppo del cancro colorettale. Per spiegare questa correlazione sono state proposte almeno tre ipotesi, nessuna delle quali è pienamente soddisfacente.

GRASSI ANIMALI È stato ipotizzato che l'ingestione di grassi animali, presenti nelle carni rosse e nelle carni trattate, determini un aumento della pro-

TABELLA 87-4 FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI CANCRO COLORETTALE

Dieta
Grassi animali
Sindromi ereditarie (ereditarietà autosomica dominante)
Poliposi del colon
Sindrome non poliposica (sindrome di Lynch)
Malattia infiammatoria intestinale
Batteriemia da *Streptococcus bovis*
Ureterosigmoidostomia
Fumo di sigaretta (?)

porzione di batteri anaerobi nella microflora intestinale, con conseguente conversione dei normali acidi biliari in carcinogeni. Questa ipotesi stimolante è sostenuta da diverse segnalazioni di un aumento di anaerobi fecali nelle feci di pazienti con cancro colorettale. Inoltre, è stato osservato un significativo aumento del rischio di insorgenza di adenomi e carcinomi colorettali in pazienti con elevati livelli sierici di colesterolo che assumono una dieta ricca di grassi animali (ma non vegetali).

INSULINO-RESISTENZA Il gran numero di calorie presenti nelle diete "occidentali", in combinazione con l'inattività fisica, è stato associato a una più alta prevalenza di obesità. Gli individui obesi sviluppano insulino-resistenza, con aumentati livelli di insulina circolante che portano a un incremento della concentrazione di fattore di crescita simil-insulinico di tipo I (*insulin-like growth factor I*, IGF-I). Questo fattore di crescita sembra stimolare la proliferazione della mucosa intestinale.

FIBRE Contrariamente a quanto si riteneva in passato, i risultati di trial randomizzati e di studi caso-controllo hanno dimostrato che le diete a base di fibre o ricche di frutta e verdura non prevengono in alcun modo le recidive di adenomi del colon-retto o l'insorgenza del cancro colorettale. L'insieme dei dati epidemiologici, tuttavia, suggerisce che la dieta, in particolare se a elevato contenuto di grassi animali e calorie, rimane il più importante fattore eziologico per il cancro colorettale.

FATTORI EREDITARI E SINDROMI

Poiché fino al 25% dei pazienti con cancro del colon-retto ha un'anamnesi familiare positiva per questa malattia, è ipotizzabile una predisposizione ereditaria. Le neoplasie ereditarie colorettali si dividono in due gruppi: le ben studiate ma poco frequenti sindromi poliposiche (Tab. 87-5) e le sempre meglio definite e più frequenti sindromi non poliposiche.

Poliposi del colon La poliposi del colon (poliposi familiare del colon) è una malattia rara caratterizzata dalla comparsa di migliaia di polipi adenomatosi in tutto l'intestino crasso. Viene trasmessa con modalità autosomica dominante; nei rari pazienti con anamnesi familiare negativa si ritiene che questa malattia sia causata da una mutazione spontanea. La poliposi del colon è associata a una delezione sul braccio lungo del cromosoma 5 (che include il gene *APC*, da *adenomatous polyposis coli*), sia nelle cellule neoplastiche (mutazione somatica) sia in quelle normali (mutazione della linea germinale). La perdita di materiale genetico (cioè la perdita allelica) comporta un'assenza di geni oncosoppressori i cui prodotti proteici inibirebbero normalmente la crescita neoplastica. La presenza di tumori dei tessuti molli e ossei e di carcinomi della papilla di Vater, in aggiunta ai polipi del colon, caratterizza un sottogruppo di poliposi del colon conosciuto come *sindrome di Gardner*, mentre la comparsa di tumori maligni del sistema nervoso centrale associata a poliposi del colon definisce la *sindrome di Turcot*. In tutte queste condizioni i polipi del colon sono raramente presenti prima della pubertà, ma sono in genere evidenti nei pazienti affetti entro i 25 anni di età. Se la poliposi non viene trattata chirurgicamente, prima dei 40 anni si sviluppa un cancro colorettale praticamente in tutti i pazienti. La poliposi del colon è stata ampiamente studiata e sembra risultare da un difetto della mucosa del colon che determina un ritmo proliferativo anomalo e una compromissione dei meccanismi di riparazione del DNA. Una volta individuati i polipi multipli, i pazienti dovrebbero essere sottoposti a colectomia totale. La tecnica di anastomosi ileoanale permette di rimuovere l'intero intestino conservando lo sfintere anale. La terapia medica con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come il sulindac e inibitori della ciclossigenasi-2 come il celecoxib può ridurre il numero e le dimensioni dei polipi nei pazienti con poliposi del colon, ma tale effetto è solo temporaneo e non è stato dimostrato che i FANS siano in grado di ridurre il rischio di cancro. La colectomia rimane la terapia/misura preventiva d'elezione in questi pazienti. I figli di pazienti con poliposi del colon, che sono spesso ancora in età prepuberale quando questa malattia viene diagnosticata nel genitore, hanno un rischio del 50% di sviluppare questa lesione preneoplastica e devono essere attentamente controllati una volta all'anno attraverso una sigmoidoscopia con strumento flessibile sino all'età di 35 anni. La proctosigmoidoscopia è la metodica più adatta per lo screening di questi pazienti perché i polipi tendono a distribuirsi uniformemente tra intestino cieco e regione anale; risultano quindi inutili metodiche più invasive e costose come la colonscopia o il clisma opaco. La ricerca del sangue occulto nelle feci è un esame di screening inadeguato. Esiste una tecnica alternativa, ma ancora in fase sperimentale, che consente di identificare i portatori di questa malattia ereditaria: la ricerca della mutazione del gene *APC* nel DNA estratto da cellule mononucleate periferiche. La dimostrazione di questa mutazione embrionale consente di porre una diagnosi definitiva prima che si sviluppino i polipi.

Cancro ereditario del colon non poliposico Il cancro ereditario del colon di tipo non poliposico, noto anche come sindrome di Lynch, è un'altra malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante che ha le seguenti caratteristiche: tre o più familiari sono affetti da cancro colorettale diagnosticato istologicamente, uno dei quali è un familiare di primo grado degli altri due; uno o più casi di cancro colorettale sono stati diagnosticati all'interno di una famiglia in soggetti con meno di 50 anni; almeno due generazioni sono state colpite da tumore colorettale. A differenza della poliposi del colon, la sindrome di Lynch è caratterizzata da una frequenza particolarmente alta di neoplasie nella porzione prossimale del colon. L'età mediana di comparsa di questo adenocarcinoma è inferiore a 50 anni, cioè 10-15 anni inferiore all'età mediana di comparsa nella popolazione generale. Sebbene abbiano un aspetto istologico scarsamente differenziato, i tumori del colon prossimale nella sindrome del cancro del colon ereditario di tipo non poliposico hanno una prognosi migliore dei tumori sporadici dei pazienti d'età simile. Le famiglie con cancro ereditario del colon non poliposico comprendono spesso individui con neoplasie primitive multiple; nelle donne è frequente l'associazione tra cancro colorettale e carcinoma ovarico o endometriale. I componenti di queste famiglie devono essere sottoposti a controlli colonscopici ogni 2 anni, iniziando all'età di 25 anni, associati a periodiche ecografie pelviche e a biopsie endometriali nelle donne a rischio; tuttavia, l'utilità clinica di questa strategia di screening non è stata ancora confermata. La sindrome di Lynch è associata a mutazioni embrionali di numerosi geni, soprattutto di *hMSH2* sul cromosoma 2 e di *hMLH1* sul cromosoma 3. Queste mutazioni, determinando errori nella replicazione del DNA e instabilità del DNA per alterazione del meccanismo di riparazione degli errori di accoppiamento delle basi, causano una proliferazione anomala delle cellule e lo sviluppo di neoplasie. L'esecuzione del test per la ricerca di "instabilità dei microsatelliti" sulle cellule tumorali dei pazienti con cancro colorettale di età inferiore a 50 anni e anamnesi familiare positiva per cancro colorettale o endometriale può permettere di identificare i pazienti con questa sindrome. Il test può essere eseguito mediante analisi molecolare del DNA o colorazione immunoistochimica di tessuto incluso in paraffina.

TABELLA 87-5 SINDROMI POLIPOSICHE GASTROINTESTINALI EREDITARIE (AUTOSOMICHE DOMINANTI)

Sindrome	Distribuzione dei polipi	Tipo istologico	Trasformazione maligna	Lesioni associate
Poliposi familiare del colon	Intestino crasso	Adenoma	Frequente	Nessuna
Sindrome di Gardner	Intestino tenue e intestino crasso	Adenoma	Frequente	Osteomi, fibromi, lipomi, cisti epidermoidi, ampullomi, ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina
Sindrome di Turcot	Intestino crasso	Adenoma	Frequente	Tumori cerebrali
Sindrome non poliposica (sindrome di Lynch)	Intestino crasso (spesso prossimale)	Adenoma	Frequente	Tumori endometriali e ovarici
Sindrome di Peutz-Jeghers	Intestino tenue e intestino crasso, stomaco	Amartoma	Rara	Pigmentazione mucocutanea, tumori dell'ovaio, della mammella, del pancreas, dell'endometrio
Poliposi giovanile	Intestino tenue e intestino crasso, stomaco	Amartoma, con rara progressione ad adenoma	Rara	Diverse anomalie congenite

MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

(Vedi anche Cap. 289) Il cancro colorettale rappresenta una complicanza non infrequente nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale di lunga dura-

ta; lo sviluppo di una neoplasia sembra verificarsi più comunemente nei pazienti con colite ulcerosa che in quelli con colite granulomatosa, ma tale impressione può derivare in parte dalla difficoltà nel differenziare queste due condizioni. Il rischio di cancro colorettale in un paziente con malattia infiammatoria intestinale è relativamente basso durante i primi 10 anni successivi all'esordio della malattia, ma sembra poi aumentare a un tasso di circa lo 0,5-1% l'anno. La frequenza di cancro in questi pazienti sintomatici varia tra l'8 e il 30% dopo 25 anni; il rischio è generalmente più alto nei pazienti giovani con pancolite.

La sorveglianza per la possibile insorgenza di cancro nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale è insoddisfacente; sintomi come diarrea ematica, crampi addominali e ostruzione, che possono segnalare la comparsa di un tumore, sono simili ai disturbi dei pazienti con malattia florida. Nei soggetti con storia di malattia infiammatoria intestinale che dura da 15 anni o più e che continuano a presentare esacerbazioni, la rimozione chirurgica del colon può ridurre significativamente il rischio di cancro, eliminando anche l'organo bersaglio del disturbo gastrointestinale cronico sottostante. Il valore di tecniche di sorveglianza come la colonscopia con biopsie della mucosa e spazzolamento per l'esame citologico nei pazienti paucisintomatici con malattia infiammatoria intestinale cronica è incerto. La mancanza di uniformità dei criteri anatomopatologici che caratterizzano la displasia e l'assenza di dati che confermino che tale sorveglianza riduce lo sviluppo di cancro con esito letale hanno reso controverse queste pratiche costose.

ALTRE CONDIZIONI AD ALTO RISCHIO

Batteriemia da *Streptococcus bovis* Per ragioni sconosciute, gli individui che sviluppano un'endocardite o una setticemia sostenuta da questo batterio fecale sembrano avere un'alta incidenza di tumori colorettali occulti e anche di neoplasie dell'apparato gastroenterico superiore; sembra perciò opportuna una sorveglianza endoscopica o radiologica in questi pazienti.

Fumo di sigaretta Il fumo di sigaretta è associato allo sviluppo di adenomi colorettali, soprattutto nei soggetti che fumano da più di 35 anni. Non esiste ancora una spiegazione biologica per questa associazione epidemiologica.

PREVENZIONE PRIMARIA

Molte sostanze naturali e sintetiche somministrabili per via orale sono state valutate come possibili inibitori del cancro del colon. I farmaci che risultano più efficaci sono l'acido acetilsalicilico e altri FANS perché, inibendo la sintesi delle prostaglandine, inibiscono anche la proliferazione cellulare. L'assunzione regolare di acido acetilsalicilico riduce sia lo sviluppo di adenomi e carcinomi del colon sia la mortalità da cancro colorettale. Essa sembra diminuire anche la probabilità d'insorgenza di nuovi adenomi premaligni dopo trattamento per un pregresso carcinoma del colon. Questo effetto inibitorio sulla cancerogenesi del colon aumenta con il prolungarsi della durata di somministrazione del farmaco e con l'aumentare della dose. Supplementi orali di acido folico e di calcio riducono il rischio di polipi adenomatosi e di cancro colorettale, come dimostrato in studi caso-controllo. Le vitamine antiossidanti (come l'acido ascorbico, i tocoferoli e il β-carotene) sono inefficaci nel ridurre l'incidenza dello sviluppo di altri adenomi in pazienti già sottoposti a rimozione chirurgica di un adenoma del colon. La terapia sostitutiva con estrogeni riduce il rischio di cancro colorettale nelle donne, probabilmente per un effetto sulla sintesi e composizione della bile o grazie alla riduzione della sintesi di IGF-I. È possibile che la riduzione di mortalità per cancro colorettale osservata nelle donne, non altrimenti giustificabile, sia da attribuire all'uso diffuso della terapia estrogenica sostitutiva in età postmenopausale.

SCREENING

Il criterio razionale su cui poggiano i programmi di screening del cancro colorettale è che l'identificazione precoce di neoplasie di piccole dimensioni e superficiali in individui asintomatici migliori l'efficacia della terapia chirurgica. Questi programmi di screening vengono consigliati soprattutto a individui con familiari di primo grado affetti dalla neoplasia. In questi soggetti il rischio relativo di sviluppare un cancro colorettale è infatti pari a 1,75 e può addirittura essere maggiore se il familiare affetto è stato colpito prima dell'età di 60 anni. L'uso della rettosigmoidoscopia come strumento di prevenzione e di indagine di massa di primo livello era stato proposto in base all'osservazione che circa il 60% delle lesioni precoci è localizzato nel retto-sigma. Per ragioni non chiare, comunque, nella scorsa decade si è verificato un decremento del numero di lesioni dell'intestino crasso a livello del retto, a favore di localizzazioni più prossimali. Pertanto sono sorti dei dubbi sulla capacità della rettosigmoidoscopia con endoscopio rigido di diagnosticare un numero sufficiente di lesioni occulte, tale da giustificare il rapporto costi/benefici di tale indagine. La sigmoidoscopia con endoscopio flessibile consente di visualizzare, nelle mani di un operatore esperto, il colon fino a 60 cm dalla rima anale, con conseguente aumento delle possibilità di individuare lesioni neoplastiche. Questa tecnica non permette, in ogni caso, di esplorare il restante colon trasverso e ascendente.

La maggior parte dei programmi volti all'individuazione precoce del cancro colorettale ha posto l'accento sull'esplorazione rettale digitale e la ricerca del sangue occulto fecale. L'esplorazione digitale del retto dovrebbe essere parte integrante di ogni esame obiettivo nell'adulto con più di 40 anni, anche perché rappresenta il migliore test di screening per il carcinoma della prostata nell'uomo, un componente dell'esplorazione pelvica nella donna e una manovra non costosa per la rilevazione di masse rettali. Lo sviluppo del test Hemoccult ha facilitato notevolmente la ricerca di sangue occulto nelle feci; sfortunatamente, anche quando venga eseguito in maniera ottimale, esso presenta importanti limitazioni come tecnica di screening. Approssimativamente il 50% dei pazienti con cancro colorettale documentato presenta un test Hemoccult fecale negativo, legato alle caratteristiche di sanguinamento intermittente di questi tumori. Allorché vengano esaminate coorti casuali di soggetti asintomatici, dal 2 al 4% presenta feci positive all'Hemoccult. Sono stati riscontrati cancri colorettali solo in meno del 10% di questi soggetti "positivi al test" mentre sono stati evidenziati polipi benigni in un ulteriore 20-30%; di conseguenza, non risulterà presente una neoplasia colorettale nella maggior parte degli individui asintomatici con presenza di sangue occulto nelle feci. Ciò nonostante, i soggetti che risultino positivi al test Hemoccult dovrebbero necessariamente essere sottoposti a ulteriori indagini comprendenti la sigmoidoscopia, il clisma opaco e/o la coloscopia – procedure che non solo sono fastidiose e costose, ma anche associate a un rischio, basso ma definito, di complicanze significative. I costi aggiuntivi di questi studi sarebbero giustificabili se si potesse accertare che la minoranza dei pazienti con neoplasia occulta riscontrata grazie al test Hemoccult ha una prognosi migliore e una sopravvivenza prolungata. Studi prospettici controllati hanno dimostrato che vi è una riduzione statisticamente significativa della mortalità per cancro colorettale nei soggetti sottoposti a screening annuale. Questo dato, tuttavia, è emerso solamente dopo oltre 13 anni di follow-up, comportando costi molto elevati, dato che tutti i soggetti positivi al test (la maggior parte dei quali era falsamente positiva) vennero controllati con colonscopia. Inoltre, è molto probabile che questi controlli coloscopici abbiano fornito l'opportunità di prevenire lo sviluppo di neoplasie mediante l'eliminazione di polipi adenomatosi potenzialmente premaligni; nella coorte di soggetti sottoposti a screening annuale, infatti, si è registrata una riduzione del 20% dell'incidenza di cancro.

Le tecniche di screening per il cancro dell'intestino crasso nei soggetti asintomatici rimangono insoddisfacenti. L'adesione della popolazione generale a qualunque strategia di diagnosi precoce del cancro colorettale finora proposta è risultata scarsa. Attualmente, l'American Cancer Society consiglia la ricerca del sangue occulto nelle feci con il test Hemoccult ogni anno e l'esecuzione della sigmoidoscopia con strumento flessibile ogni 5 anni a partire dai 50 anni nei soggetti asintomatici che non presentano fattori di rischio per cancro colorettale. L'American Cancer Society ha proposto un "esame totale del colon" (colonscopia o clisma opaco a doppio contrasto) ogni 10 anni come alternativa al test Hemoccult associato alla sigmoidoscopia periodica. La colonscopia si è dimostrata superiore al clisma opaco a doppio contrasto nello screening e più sensibile della strategia che prevede la ricerca del sangue occulto nelle feci e la sigmoidoscopia con strumento flessibile nell'identificazione di adenomi villosi, adenomi displastici o carcinomi. Non è ancora chiaro se l'esecuzione della colonscopia ogni 10 anni a partire dall'età di 50 anni sia valida in termini di rapporto costi/benefici e se sofisticate tecniche radiologiche ("coloscopia virtuale") possano in futuro sostituirla come mezzo di screening. Sono necessarie tecniche di screening più efficaci, che potrebbero forse basarsi sulle alterazioni molecolari rilevate in questi tumori. È attualmente in fase di valutazione l'analisi del DNA fecale finalizzata alla ricerca delle mutazioni multiple associate al cancro colorettale.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Sintomi d'esordio I sintomi variano a seconda della localizzazione anatomica del tumore. Dato che le feci sono relativamente liquide quando passano dalla valvola ileocecale nel colon destro, le neoplasie insorgenti nel cieco e nel colon ascendente possono divenire abbastanza voluminose senza determinare sintomi ostruttivi o alterazioni degne di nota dell'alvo. Le lesioni del colon destro sono generalmente ulcerate, determinando una perdita ematica fecale cronica e insidiosa senza cambiamenti nell'aspetto delle feci; di conseguenza, i pazienti con tumori del colon ascendente presentano spesso sintomi quali affaticamento, palpitazioni e persino angina pectoris, riscontrandosi anche anemia ipocromica microcitica indicativa di deficit di ferro. Dato che il cancro può sanguinare in modo intermittente, un

FIGURA 87-1 Clisma opaco a doppio contrasto aria-bario che rivela un tumore sessile del cieco in un paziente con anemia sideropenica e feci positive al test al guaiaco. In sede operatoria si è accertato che la lesione era un adenocarcinoma allo stadio II.

test per la ricerca di sangue occulto fecale su un campione casuale può essere negativo; pertanto, la presenza inspiegabile di anemia sideropenica in ogni adulto (con la possibile eccezione di donne multipare in premenopausa) obbliga a un'accurata visualizzazione endoscopica e/o radiologica dell'intero intestino crasso (Fig. 87-1).

Poiché le feci si solidificano a mano a mano che proseguono lungo il colon trasverso e discendente, i tumori che insorgono in queste sedi tendono a impedirne il passaggio, determinando l'insorgere di crampi addominali, occasionale ostruzione e anche perforazione. Le radiografie dell'addome spesso evidenziano caratteristiche lesioni anulari costrittive (a "torsolo di mela" o a "porta-tovagliolo") (Fig. 87-2).

Le neoplasie che insorgono nel retto-sigma sono spesso associate a ematochezia, tenesmo e restringimento del calibro delle feci; l'anemia è un re-

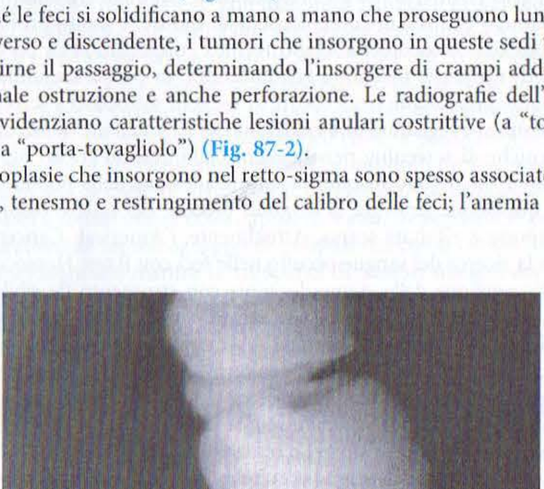


FIGURA 87-2 Adenocarcinoma stenosante, anulare, del colon discendente. Questo quadro radiologico viene definito "a torsolo di mela" ed è sempre altamente indicativo di malignità.

perto infrequente. Questi sintomi possono condurre i pazienti e i medici che li hanno in cura a sospettare la presenza di emorroidi, ma la proctorragia e/o l'alterazione dell'alvo richiedono un'esplorazione digitale del retto e una rettosigmoidoscopia.

Stadiazione, fattori prognostici e caratteristiche di diffusione Nei pazienti con cancro colorettale la prognosi dipende strettamente dal grado di penetrazione della neoplasia nella parete intestinale e dalla presenza sia di interessamento linfonodale regionale che di metastasi a distanza. Queste variabili sono state incorporate nel sistema di stadiazione introdotto da Dukes e recentemente applicate al sistema di classificazione TNM, nel quale T rappresenta il grado di penetrazione neoplastica, N l'interessamento dei linfonodi regionali e M le metastasi a distanza (Fig. 87-3). Le lesioni superficiali che non coinvolgono i linfonodi regionali e non attraversano la sottomucosa (T_1) o la tonaca muscolare (T_2) sono definite neoplasie allo *stadio* I (T_{1-2}-N_0M_0); i pazienti con tumori che sono penetrati attraverso la muscolatura ma che non hanno ancora coinvolto i linfonodi hanno una malattia allo *stadio* II ($T_3N_0M_0$). L'interessamento dei linfonodi regionali definisce lo *stadio* III ($T_xN_1M_0$); la diffusione metastatica ad altri organi come fegato, polmoni e osso indica lo *stadio* IV ($T_xN_xM_1$). A meno che non vi siano segni macroscopici di metastasi, è impossibile determinare con precisione lo stadio della malattia prima dell'intervento chirurgico e dell'analisi anatomopatologica dei campioni operatori. Non è chiaro se l'identificazione di metastasi linfonodali con tecniche di immunoistochimica abbia le stesse implicazioni prognostiche dell'individuazione di metastasi tramite le normali tecniche di microscopia ottica.

La maggior parte delle recidive dopo resezione chirurgica di un cancro colorettale si verifica entro i primi 4 anni dall'intervento, rendendo il limite dei 5 anni un indicatore di guarigione abbastanza attendibile. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con cancro colorettale è strettamente associata allo stadio del tumore (Fig. 87-3). Questa probabilità sembra essere aumentata negli ultimi decenni sulla base di un confronto tra stadiazioni chirurgiche simili. La spiegazione più plausibile di questo miglioramento è una più accurata stadiazione intraoperatoria e anatomopatologica. In particolare, un'attenzione più precisa ai dettagli anatomopatologici ha consentito di accertare che la prognosi conseguente alla resezione di un cancro colorettale non è semplicemente correlata alla presenza o all'assenza di interessamento linfonodale regionale, ma può essere stabilita più precisamente sulla base del numero di linfonodi coinvolti (cioè da 1 a 4 rispetto a 5 o più linfonodi). Altri fattori predittivi di prognosi negativa dopo resezione chirurgica radicale includono la penetrazione del tumore nel grasso pericolico attraverso la parete intestinale, un aspetto istologico scarsamente differenziato, la perforazione e/o aderenze tumorali a organi adiacenti (con aumento del rischio di recidiva anatomica in sedi contigue) e l'invasione venosa da parte del tumore (Tab. 87-6). Indipendentemente dallo stadio clinicopatologico, un'elevazione preoperatoria della concentrazione plasmatica dell'antigene carcinoembrionale (CEA) è indicativa di una possibile recidiva tumorale. La presenza nelle cellule neoplastiche di aneuploidia e di specifiche delezioni cromosomiche, come la perdita allelica nel cromosoma 18q (che coinvolge il gene *DCC*), si associa a un elevato rischio di diffusione metastatica, soprattutto nei pazienti con malattia allo stadio II ($T_3N_0M_0$). Al contrario, la presenza dell'instabilità dei microsatelliti nelle cellule del tumore indica una prognosi migliore. Contrariamente alla maggior parte degli altri carcinomi, la prognosi negli individui con cancro colorettale non è influenzata dalle dimensioni della lesione primitiva, a parità di interessamento linfonodale e di differenziazione istologica.

Il cancro colorettale metastatizza in genere ai linfonodi regionali o al fegato attraverso la circolazione venosa portale. Il fegato rappresenta la sede più frequente di metastasi; è il sito iniziale di diffusione a distanza in un terzo dei cancri colorettali recidivanti e risulta interessato in oltre i due terzi di questi pazienti all'epoca del decesso. In generale, il cancro colorettale si diffonde raramente al polmone, ai linfonodi sovraclaveari, all'osso o all'encefalo senza prima diffondersi al fegato; un'eccezione importante a questa regola si verifica nei pazienti con tumori primitivi del retto distale, da cui le cellule tumorali possono raggiungere il plesso venoso paravertebrale, evitando il sistema venoso portale e raggiungendo quindi i polmoni o i linfonodi sovraclaveari senza interessare il fegato. In passato la sopravvivenza mediana dopo la scoperta di metastasi a distanza variava da 6-9 mesi (epatomegalia, alterati indici di funzionalità epatica) a 24-30 mesi (piccolo nodulo epatico identificato inizialmente in seguito all'elevazione dei livelli di CEA e successivamente mediante TC), ma attualmente la prognosi sta migliorando grazie all'efficace terapia sistemica.

T CANCRO DEL COLON-RETTO

La resezione chirurgica radicale è il trattamento di prima scelta per le lesioni maligne dell'intestino crasso. Prima dell'intervento chirurgico dovrebbero essere

eseguite indagini per la ricerca di metastasi che includano un accurato esame obiettivo, una radiografia del torace, una valutazione biochimica della funzionalità epatica e il dosaggio dei livelli plasmatici di CEA. Se possibile, dovrebbe essere eseguita una pancoloscopia per identificare neoplasie e/o polipi a sviluppo sincrono. Il riscontro di metastasi non dovrebbe precludere l'intervento chirurgico nei pazienti con sintomi correlati al tumore rappresentati da sanguinamento gastrointestinale od ostruzione, ma può spesso determinare l'esecuzione di una procedura operativa meno radicale. All'atto della laparotomia dovrebbe essere esaminata l'intera cavità peritoneale (con particolare attenzione al fegato, alla pelvi e all'emidiaframma) e dovrebbe essere accuratamente ispezionato e palpato l'intero tratto del colon. Dopo remissione successiva a una resezione completa, i pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente per 5 anni mediante esame obiettivo semestrale ed esami biochimici annuali; se il paziente non è stato sottoposto a una pancoloscopia preoperatoriamente, questa dovrebbe essere eseguita nei primi mesi dopo l'intervento. Alcuni preferiscono effettuare il dosaggio dei livelli di CEA a intervalli di 3 mesi, data la sensibilità di questo test come marcatore di recidiva tumorale altrimenti non rilevabile. È indicata una successiva sorveglianza endoscopica o radiologica del colon, probabilmente a intervalli di 3 anni, dato che i pazienti guariti hanno il 3-5% di probabilità di sviluppare un ulteriore cancro intestinale nel corso della loro vita e un rischio maggiore del 15% di comparsa di polipi adenomatosi. Le recidive sull'anastomosi sono infrequenti nei pazienti con cancro colorettale, se i margini di resezione risultavano adeguati e liberi da tumore. La validità dell'esecuzione di periodiche TC dell'addome allo scopo di individuare i segni di recidive precoci e asintomatiche è oggetto di dibattito; alcuni esperti raccomandano l'esecuzione di tale indagine annualmente per i primi 3 anni dopo l'intervento.

La radioterapia sulla pelvi viene generalmente raccomandata nei pazienti con cancro rettale, data la probabilità del 20-25% di recidive regionali dopo resezione chirurgica completa di tumori allo stadio II e III, specialmente se questi sono penetrati nella sierosa. Questo allarmante tasso di recidive locali sembra essere dovuto al fatto che gli spazi anatomici all'interno della pelvi limitano l'estensione della resezione e la ricca rete linfatica a livello della parete pelvica immediatamente adiacente al retto facilita la diffusione precoce di cellule maligne a un tessuto chirurgicamente inaccessibile. L'esecuzione di una dissezione netta anziché smussa (*escissione mesorettale totale*) sembra in grado di ridurre la probabilità di recidiva locale della malattia a circa il 10%. La radioterapia, sia pre- che post-operatoria, riduce la probabilità di recidive pelviche ma non migliora la sopravvivenza. La radioterapia preoperatoria è consigliata nei pazienti con tumori del retto particolarmente estesi e potenzialmente non resecabili, dal momento che queste neoplasie anatomicamente fisse possono ridursi sufficientemente da permetterne la successiva rimozione chirurgica. La radioterapia non è invece efficace nel trattamento primario del cancro del colon.

Nei pazienti con cancro colorettale la terapia sistemica è divenuta più efficace; il 5-fluorouracile (5-FU) rimane ancora il farmaco principale nel trattamento di questa malattia. Risposte parziali possono essere ottenute in una percentuale di pazienti compresa tra il 15 e il 20%. Sebbene la probabilità di risposta sembri essere in qualche modo maggiore nei pazienti con metastasi epatiche allorché il 5-FU venga infuso direttamente nell'arteria epatica anziché in una vena periferica, il trattamento intrarterioso rimane comunque costoso e tossico e non sembra prolungare in maniera apprezzabile la sopravvivenza. La somministrazione concomitante di acido folinico (leucovorin) incrementa l'efficacia del 5-FU nei pazienti con cancro colorettale in fase avanzata, aumentando presumibilmente il legame del 5-FU al suo enzima bersaglio, la timidilato sintasi. La probabilità di risposta parziale è triplicata quando l'acido folinico viene associato al 5-FU; tuttavia, l'effetto sulla sopravvivenza è solo minimo; rimane anche da definire la dose ottimale. Il 5-FU viene generalmente somministrato per via endovenosa, ma può essere assunto anche per via orale sotto forma di capecitabina, con efficacia apparentemente sovrapponibile.

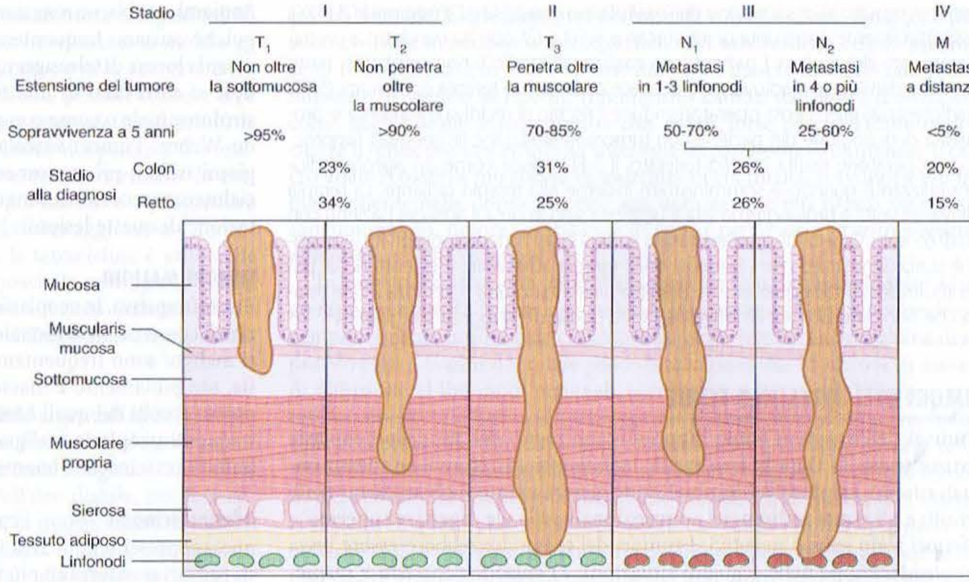


FIGURA 87-3 Stadiazione e prognosi dei pazienti con carcinoma del colon-retto.

L'irinotecan (CPT-11), un inibitore specifico della topoisomerasi 1, prolunga la sopravvivenza rispetto alle sole cure palliative nei pazienti con progressione di malattia durante il trattamento con 5-FU. Inoltre, la somministrazione di irinotecan in associazione con il 5-FU e il leucovorin (LV) incrementa il tasso di risposta e la sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica. Il *regime FOLFIRI* è il seguente: 180 mg/m^2 di irinotecan in infusione di 90 min il giorno 1; 400 mg/m^2 di LV in infusione di 2 ore durante la somministrazione di irinotecan, immediatamente seguito da un bolo di 400 mg/m^2 di 5-FU e dalla sua infusione continua in 64 ore alla dose di 2,4-3 mg/m^2 ogni 2 settimane. La diarrea rappresenta il principale effetto collaterale dell'irinotecan. L'oxaliplatino, un analogo del platino, incrementa anch'esso il tasso di risposta se viene somministrato in associazione con il 5-FU e il LV come trattamento iniziale nei pazienti con malattia metastatica. Il *regime FOLFOX* è il seguente: LV (400 mg/m^2 al giorno) in infusione di 2 ore, seguito da un bolo di 5-FU (400 mg/m^2 al giorno) e dalla sua infusione in 22 ore (1200 mg/m^2 al giorno) ogni 2 settimane, in associazione con 85 mg/m^2 di oxaliplatino in infusione di 2 ore il giorno 1. L'oxaliplatino determina frequentemente una neuropatia sensitiva dose-dipendente che generalmente si risolve dopo la fine del trattamento. I regimi terapeutici FOLFIRI e FOLFOX hanno pari efficacia.

Nei pazienti con cancro del colon-retto avanzato si sono dimostrati efficaci anche gli anticorpi monoclonali. Il cetuximab e il panitumumab sono diretti contro il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), una glicoproteina transmembrana coinvolta nelle vie di trasduzione di segnale che partecipano alla regolazione della crescita e della proliferazione delle cellule tumorali. Sia il cetuximab che il panitumumab, se somministrati in monoterapia, hanno dimostrato di apportare benefici solo in una piccola percentuale di pazienti pretrattati; il cetuximab sembra avere una sinergia terapeutica con alcuni agenti chemioterapici come l'irinotecan, anche in pazienti precedentemente resistenti a tale farmaco. Ciò suggerisce che il cetuximab possa indurre un superamento della resistenza cellulare alla chemioterapia citotossica. L'utilizzo sia del cetuximab che del panitumumab può portare all'insorgenza di un rash acneiforme, il cui sviluppo e la cui gravità sono correlati alla probabilità di efficacia della terapia. Gli inibitori della tirosinchinasi dell'EGFR, come l'erlotinib, non sembrano essere efficaci nel cancro del colon-retto.

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) e si ritiene che agisca come un agente antiangiogenetico. L'aggiunta del bevacizumab alle combinazioni contenenti irinotecan e al regime FOLFOX porta a un miglioramento dei risultati ottenibili con la sola chemioterapia. L'utilizzo del bevacizumab può condurre ipertensione, proteinuria e un aumento delle probabilità di eventi tromboembolici.

Nei pazienti con metastasi epatiche singole, senza evidenze cliniche o radiologiche di diffusione della malattia ad altri organi, dovrebbe essere presa in considerazione la resezione epatica parziale. Questa procedura consente infatti una sopravvivenza a 5 anni del 25-30% se è eseguita da chirurghi con esperienza e in pazienti selezionati.

La somministrazione di 5-FU e LV per 6 mesi dopo la resezione, in pazienti con tumore allo stadio III, porta a una diminuzione del 40% del tasso di recidiva e a un aumento del 30% della sopravvivenza. La probabilità di recidive si riduce ulterior-

TABELLA 87-6 FATTORI PREDITTIVI DI PROGNOSI SFAVOREVOLE DOPO RESEZIONE CHIRURGICA TOTALE DI UN CANCRO COLORETTALE

Diffusione del tumore ai linfonodi regionali
Numero dei linfonodi regionali coinvolti
Penetrazione del tumore attraverso la parete intestinale
Aspetto istologico scarsamente differenziato
Perforazione
Aderenza del tumore a organi vicini
Invasione venosa
Elevati livelli preoperatori di antigene carcinoembrionale (CEA) (> 5 ng/ml)
Aneuploidia
Specifiche delezioni cromosomiche (per es., perdita allelica nel cromosoma 18q)

mente in seguito all'associazione dell'oxaliplatino con 5-FU e LV (regime FOLFOX); inaspettatamente, l'aggiunta di irinotecan a 5-FU e LV non ha condotto a un miglioramento dei risultati. I pazienti con malattia in stadio II non sembrano trarre beneficio dalla terapia adiuvante. Nel cancro del retto la terapia combinata (5-FU e radioterapia) pre- o post-operatoria riduce il rischio di recidiva e aumenta la probabilità di guarigione dei pazienti con tumore in stadio II e III, nei quali l'approccio preoperatorio risulta meglio tollerato. Il 5-FU agisce come un agente radiosensibilizzante quando è somministrato insieme alla terapia radiante. La terapia adiuvante volta a prolungare la vita è utilizzata solo in circa il 50% dei pazienti con più di 65 anni. Questa distinzione basata sull'età è del tutto inappropriata in quanto è stato dimostrato che i benefici della terapia adiuvante si estendono ai pazienti ultrasessantacinquenni, che peraltro presentano una tolleranza a tale terapia che non differisce significativamente da quella dei soggetti più giovani.

TUMORI DELL'INTESTINO TENUE

I tumori dell'intestino tenue rappresentano meno del 3% delle neoplasie gastrointestinali. Data la loro rarità, la diagnosi corretta viene spesso posta in ritardo. I sintomi addominali sono generalmente vaghi e scarsamente definiti e gli esami radiologici convenzionali delle vie digestive superiori e inferiori sono spesso negativi. I tumori del tenue dovrebbero essere presi in considerazione nelle seguenti situazioni: 1) episodi ricorrenti e inspiegabili di dolore addominale crampiforme; 2) episodi intermittenti di ostruzione intestinale, specialmente in assenza di malattia infiammatoria intestinale o di precedenti interventi chirurgici sull'addome; 3) intussuscezione in età adulta; 4) evidenza di sanguinamento intestinale cronico in presenza di una radiografia convenzionale con mezzo di contrasto negativa. La procedura diagnostica di scelta è costituita da un accurato studio baritato del tenue; l'accuratezza diagnostica può essere aumentata infondendo il bario attraverso un sondino nasogastrico posizionato nel duodeno (enteroclisi).

TUMORI BENIGNI

In generale è difficile ottenere indicazioni circa le caratteristiche istopatologiche dei tumori benigni del tenue solamente su base clinica e radiologica; la sintomatologia dei tumori benigni non ha un carattere distintivo, essendo rappresentata più frequentemente da dolore, ostruzione ed emorragia. Questi tumori sono scoperti generalmente durante la quinta e sesta decade di vita, più spesso nel tenue distale che in quello prossimale. I tumori benigni più comuni sono adenomi, leiomiomi, lipomi e angiomi.

Adenomi Questi tumori comprendono quelli a cellule insulari e delle ghiandole di Brunner e gli adenomi polipoidi. Gli *adenomi a cellule insulari* sono occasionalmente situati al di fuori del pancreas e le sindromi a essi associate vengono discusse nel capitolo 344. Gli *adenomi delle ghiandole di Brunner* non sono realmente neoplasie, ma rappresentano un'ipertrofia o un'iperplasia delle ghiandole duodenali sottomucose; appaiono come piccoli noduli nella mucosa duodenale che secernono un muco alcalino altamente viscoso. Nella maggior parte dei casi si tratta di un riscontro radiologico incidentale, non essendo presente alcun disturbo clinico specifico.

Adenomi polipoidi Circa il 25% dei tumori benigni dell'intestino tenue è costituito da adenomi polipoidi (Tab. 87-5). Questi possono presentarsi come una lesione polipoide singola o, meno comunemente, come adenomi villosi papillari. Come per il colon, la forma sessile o papillare del tumore è talvolta associata a un carcinoma concomitante. Occasionalmente, nei pazienti con sindrome di Gardner si possono sviluppare adenomi premaligni del tenue; tali lesioni sono generalmente situate nel duodeno. Tumori polipoidi multipli possono essere presenti in tutto il tenue (e, occasionalmente, nello stomaco e nel colon-retto) nell'ambito della sindrome di Peutz-Jeghers; i polipi sono usualmente rappresentati da amartomi (polipi giovanili) con un basso potenziale di degenerazione maligna. Depositi mucocutanei di melanina e tumori dell'ovaio, della mammella, del pancreas e dell'endometrio sono associati a questa condizione autosomica dominante.

Leiomiomi Queste neoplasie prendono origine dalla muscolatura liscia intestinale e sono generalmente intramurali, interessando la mucosa sovrastante; l'ulcerazione della mucosa può causare emorragia gastrointestinale di varia gravità. Frequentemente la sintomatologia consiste in dolore addominale a carattere crampiforme o intermittente.

Lipomi Questi tumori si presentano con frequenza maggiore nell'ileo distale e a livello della valvola ileocecale; hanno un aspetto radiolucente caratteristico, sono in genere intramurali e asintomatici, ma possono occasionalmente essere associati a sanguinamento.

Angiomi Sebbene non siano vere neoplasie, queste lesioni sono importanti poiché causano frequentemente sanguinamento intestinale; possono assumere la forma di teleangectasie o emangiomi. Teleangectasie intestinali multiple si osservano in una forma non ereditaria confinata all'apparato gastrointestinale o come componente della sindrome ereditaria di Osler-Rendu-Weber. Tumori vascolari possono anche assumere la forma di emangiomi isolati, più comunemente a livello del digiuno. L'angiografia, specialmente in corso di sanguinamento, è la procedura di scelta per la valutazione di queste lesioni.

TUMORI MALIGNI

Pur infrequenti, le neoplasie maligne dell'intestino tenue si osservano in pazienti con enterite regionale di lunga durata, sprue celiaca o AIDS. I tumori maligni sono frequentemente associati a febbre, calo ponderale, anoressia, sanguinamento e massa addominale palpabile. Dopo i carcinomi ampollari (molti dei quali hanno origine dai dotti biliari o pancreatici), le più frequenti neoplasie maligne del tenue sono costituite da adenocarcinomi, linfomi, carcinoidi e leiomiosarcomi.

Adenocarcinomi Sono i carcinomi primitivi più comuni dell'intestino tenue, rappresentando circa il 50% delle neoplasie maligne in tale sede; questi tumori si osservano più frequentemente nel duodeno distale e nel digiuno prossimale, dove tendono a ulcerarsi e causare emorragia od ostruzione. Radiologicamente possono essere confusi con un'ulcera duodenale cronica o con la malattia di Crohn se il paziente ha un'enterite regionale di lunga durata. La diagnosi viene posta al meglio con l'endoscopia e la biopsia con visione diretta. La resezione chirurgica costituisce il trattamento di scelta.

Linfomi L'interessamento linfomatoso dell'intestino tenue può essere primitivo o secondario; una diagnosi di linfoma intestinale primitivo richiede la conferma istologica di neoplasia linfoproliferativa in un contesto clinico in cui siano assenti un'adenopatia palpabile ed epatosplenomegalia e non vi sia evidenza di linfoma all'esame radiologico del torace, alla TC e all'esame dello striscio di sangue periferico o dell'aspirato e della biopsia midollare. In generale sono presenti sintomi riferibili al tenue, usualmente accompagnati da una lesione individuabile anatomicamente. Il linfoma intestinale secondario si riferisce al coinvolgimento intestinale da parte di una neoplasia linfatica maligna estesasi a partire dai linfonodi mesenterici o retroperitoneali (vedi Cap. 105).

Il linfoma intestinale primitivo rende conto di circa il 20% dei tumori maligni dell'intestino tenue. Quasi tutte queste neoplasie sono rappresentate da linfomi non Hodgkin con aspetto istologico diffuso a grandi cellule di derivazione T-cellulare. Il linfoma intestinale coinvolge con frequenza decrescente l'ileo, il digiuno e il duodeno, uno schema che rispecchia la quantità relativa di cellule linfatiche normali in queste aree anatomiche. Il rischio di linfoma dell'intestino tenue è aumentato nei pazienti con storia di malassorbimento (per es., per sprue celiaca), enterite regionale e funzione immunologica depressa dovuta a sindromi da immunodeficienza congenita, pregresso trapianto d'organo, alterazioni autoimmunitarie o AIDS.

Lo sviluppo di masse localizzate o nodulari che restringono il lume dà luogo a dolore periombelicale (accentuato dal pasto) e a calo ponderale, vomito ed occlusione intestinale occasionale. La diagnosi di linfoma del tenue può essere sospettata in base al riscontro radiologico di quadri comprendenti infiltrazione e ispessimento delle pliche mucose, noduli mucosi, aree di ulcerazioni irregolari o stasi del mezzo di contrasto. La diagnosi può essere confermata dall'esplorazione e dalla resezione chirurgica dei segmenti interessati. Un linfoma intestinale può essere occasionalmente diagnosticato mediante biopsia perorale della mucosa intestinale; poiché la malattia interessa principalmente la lamina propria, tuttavia, sono generalmente richieste biopsie chirurgiche a tutto spessore.

La resezione del tumore è la modalità di trattamento iniziale. Sebbene la radioterapia post-operatoria sia stata impiegata in alcuni pazienti dopo resezione totale, si preferisce un trattamento sistemico a breve termine (tre cicli) con polichemioterapia. La frequente presenza di malattia endoaddominale diffusa al momento della diagnosi e l'occasionale multicentricità del tumore spesso rendono impossibile una resezione totale. La probabilità di remissione sostenuta o di guarigione è di circa il 75% nei pazienti con malattia localizzata, ma solo del 25% o meno negli individui con linfoma non resecabile. Nei pazienti con tumori non resecabili la chemioterapia può causare una perforazione dell'intestino.

Una forma particolare di linfoma del tenue caratterizzata dall'interessamento diffuso di tutto l'intestino è stata descritta per la prima volta in ebrei orientali e arabi ed è stata denominata *malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue*, *linfoma mediterraneo* o *malattia delle catene pesanti* α. Si tratta di un tumore a cellule B. La presentazione tipica include diarrea e

steatorrea croniche associate a vomito e crampi addominali; si può anche osservare ippocratismo digitale. Una caratteristica interessante in molti soggetti affetti da questa malattia è la presenza nel sangue e nelle secrezioni intestinali di una IgA anomala che contiene una catena pesante α breve ed è priva di catene leggere; si sospetta che le catene α anomale siano prodotte da plasmacellule infiltranti il tenue. Il decorso clinico dei pazienti con malattia immunoproliferativa del tenue è generalmente caratterizzato da esacerbazioni e remissioni, con decesso generalmente dovuto o a progressiva malnutrizione e cachessia o allo sviluppo di un linfoma aggressivo. La somministrazione per via orale di antibiotici come le tetracicline è utile nelle fasi precoci di questa malattia, indicando una possibile eziologia infettiva. La chemioterapia è stata utilizzata nelle fasi terminali della malattia con risultati variabili. I risultati migliori si ottengono dalla combinazione di antibiotici e chemioterapia.

Carcinoidi I carcinoidi hanno origine dalle cellule argentaffini delle cripte di Lieberkühn e si ritrovano a partire dal duodeno distale fino al colon ascendente, aree caratterizzate da una comune origine embriologica. Oltre il 50% dei carcinoidi intestinali si riscontra a livello dell'ileo distale, per la maggior parte in prossimità della valvola ileocecale; la maggioranza dei carcinoidi intestinali è asintomatica e a bassa potenzialità maligna, ma possono verificarsi metastasi e invasione che danno luogo alla sindrome da carcinoide (vedi Cap. 344).

Leiomiosarcomi Spesso i leiomiosarcomi hanno un diametro maggiore di 5 cm e possono essere palpabili all'esame obiettivo addominale; sono comuni il sanguinamento, l'ostruzione e la perforazione. Queste neoplasie dovrebbero essere analizzate per ricercare l'espressione di forme mutate del recettore *c-kit* (che caratterizzano i GIST) e la presenza di metastasi che giustificano il trattamento con imatinib mesilato o, nei pazienti refrattari all'imatinib, con sunitinib.

CANCRO DELL'ANO

Il cancro dell'ano rappresenta l'1-2% dei tumori maligni dell'intestino crasso e la maggior parte di queste lesioni ha origine nel canale anale, l'area anatomica che si estende dall'anello anorettale a una zona situata approssimativamente a metà tra la linea pettinata (o dentata) e il margine anale. I carcinomi che insorgono prossimalmente alla linea pettinata (cioè nella zona di transizione tra la mucosa ghiandolare del retto e l'epitelio squamoso dell'ano distale) sono conosciuti come tumori basaloidi, cuboidali o cloacogenici; circa un terzo dei cancri dell'ano appartiene a questo tipo istologico. Le neoplasie maligne che insorgono distalmente alla linea pettinata sono a cellule squamose, si ulcerano più frequentemente e rappresentano approssimativamente il 55% dei cancri anali. La prognosi nei pazienti con cancro dell'ano basaloide e quella dei soggetti con cancro a cellule squamose è identica a parità di dimensioni del tumore e di diffusione linfonodale.

Il cancro anale è associato a infezione da papillomavirus umano, lo stesso virus implicato nell'eziologia del cancro cervicale. Il virus viene trasmesso per via sessuale. L'infezione può derivare da condilomi acuminati che possono evolvere in neoplasie intraepiteliali o in carcinoma a cellule squamose. Il rischio di cancro anale è aumentato tra i maschi omosessuali, probabilmente in seguito ai ripetuti traumatismi causati dai rapporti anali, così come negli uomini e nelle donne con AIDS, forse perché l'immunodeficienza li rende più suscettibili all'infezione da papillomavirus umano. Il cancro anale si osserva più spesso in individui di età media, si sviluppa più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini ed è più spesso associato a sanguinamento, dolore, sensazione di massa perianale e prurito perianale al momento della diagnosi.

In passato il trattamento di scelta per questo tipo di tumore è stato a lungo rappresentato dalla chirurgia radicale (resezione addominoperineale con campionamento linfonodale e colostomia permanente). La probabilità di sopravvivenza a 5 anni dopo tale procedura variava dal 55 al 70% in assenza di diffusione ai linfonodi regionali, scendendo a meno del 20% in caso di interessamento dei linfonodi. Un approccio terapeutico alternativo, basato sulla combinazione di radioterapia esterna e chemioterapia, ha dato luogo alla scomparsa, documentata mediante prelievi bioptici, di tutto il tumore in più dell'80% dei pazienti la cui lesione iniziale era di dimensioni inferiori ai 3 cm. In questi pazienti si sono verificate recidive tumorali in meno del 10% dei casi, il che significa che circa il 70% dei pazienti con cancro anale può essere guarito mediante trattamento non chirurgico. La chirurgia dovrebbe essere riservata a quella minoranza di individui in cui viene riscontrato un tumore residuo dopo trattamento iniziale radio- e chemioterapico.

BIBLIOGRAFIA

Crump W et al: Lymphoma of the gastrointestinal tract. Semin Oncol 26:324, 1999

Demetri GD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472, 2002

Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. N Engl J Med 349:2241, 2003

Hohenberger P, Gretschel S: Gastric cancer. Lancet 362:305, 2003

Lynch HT, De la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 348:919, 2003

Meyerhardt JA, Mayer RJ: Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 352:476, 2005

Rostrum A et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 146:376, 2007

Ryan DP et al: Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 342:792, 2000

Spechler SJ: Barrett's esophagus. N Engl J Med 346:836, 2002

Uemura N et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784, 2001

Walsh JME, Terdiman JP: Colorectal cancer screening. JAMA 289:1288, 2003

Weitz J et al: Colorectal cancer. Lancet 365:153, 2005

Wolan BM et al: Adjuvant treatment of colorectal cancer. CA Cancer Clin J 57:168, 2007

88 Tumori del fegato e delle vie biliari

Brian I. Carr

CARCINOMA EPATOCELLULARE

INCIDENZA

Il carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) è una delle più comuni neoplasie maligne nel mondo. L'incidenza globale annua è pari circa a 1 milione di casi, con un rapporto maschi/femmine di circa 4:1. Il tasso di incidenza coincide con quello di mortalità. Nel 2007 negli Stati Uniti si sono verificati 19 160 nuovi casi e 16 780 decessi. Nei paesi a bassa incidenza, come gli Stati Uniti, il tasso di mortalità nei maschi è di 1,9 per 100 000 all'anno; nelle aree a incidenza intermedia, quali l'Austria e il Sudafrica, i tassi annui di mortalità sono compresi tra 5,1 e 20 per 100 000; nelle aree a elevata incidenza, come l'Asia (Cina e Corea), i tassi di mortalità arrivano a essere tra 23,1 e 150 per 100 000 all'anno (Tab. 88-1). L'incidenza di epatocarcinoma negli Stati Uniti è pari a circa 3 per 100 000 individui, con una significativa variabilità legata al sesso, all'etnia e alle aree geografiche. Questi tassi sono in rapido aumento e possono pertanto risultare sottostimati. Negli Stati Uniti circa 4 milioni di soggetti sono portatori cronici del virus dell'epatite C (*hepatitis C virus*, HCV). Circa il 10%, pari a 400 000 individui, probabilmente svilupperà una cirrosi. Circa il 5% di questi ultimi, ovvero 20 000 persone, può sviluppare ogni anno epatocarcinoma. Considerando anche gli altri due comuni fattori predisponenti, il virus dell'epatite B (*hepatitis B virus*, HBV) e il consumo cronico di alcol, sembra possibile una stima di 60 000 nuovi casi annui di HCC. Lo sviluppo di strategie di immunizzazione per l'HBV e l'HCV e la diagnosi precoce, attraverso lo screening dei pazienti a rischio di sviluppare HCC, probabilmente determineranno in futuro un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti affetti da epatocarcinoma.

EPIDEMIOLOGIA

Punti caldi endemici sono segnalati in aree della Cina e dell'Africa subsahariana, dove si hanno sia elevati tassi di portatori di epatite B endemica sia contaminazione di alimenti, depositi di granaglie, acqua potabile e del suolo da parte di micotossine. I fattori ambientali sono importanti: i Giapponesi che vivono in Giappone hanno una più elevata incidenza di quelli che vivono alle Hawaii, che a loro volta hanno un'incidenza più alta di quelli che vivono in California.

FATTORI EZIOLOGICI

Cancerogeni chimici Il cancerogeno chimico naturale ubiquitario probabilmente meglio studiato e più potente è un prodotto del fungo *Aspergillus*, chiamato aflatossina B_1. Questa muffa con la re-

TABELLA 88-1 TASSI DI INCIDENZA PER EPATOCARCINOMA AGGIUSTATI PER ETÀ

	Individui per 100 000 per anno	
Paese	**Maschi**	**Femmine**
Argentina	6,0	2,5
Brasile, Recife	9,2	8,3
Brasile, San Paolo	3,8	2,6
Mozambico	112,9	30,8
Sud Africa, Cape: bianchi	26,3	8,4
Sud Africa, Cape: neri	1,2	0,6
Senegal	25,6	9,0
Nigeria	15,4	3,2
Gambia	33,1	12,6
Birmania	25,5	8,8
Giappone	7,2	2,2
Corea	13,8	3,2
Cina, Shangai	34,4	11,6
India, Bombay	4,9	2,5
India, Madras	2,1	0,7
Gran Bretagna	1,6	0,8
Francia	6,9	1,2
Italia, Varese	7,1	2,7
Norvegia	1,8	1,1
Spagna, Navarra	7,9	4,7

lativa aflatossina può essere ritrovata nei depositi di granaglie in luoghi caldo-umidi, dove arachidi e riso sono conservati in ambienti non refrigerati. La contaminazione degli alimenti da aflatossina ben si correla con i tassi di incidenza in Africa e, in una certa misura, in Cina. In aree endemiche della Cina, anche animali da allevamento, come le anatre, sono affetti da HCC. I cancerogeni più potenti sembrano essere i prodotti naturali di piante, funghi e batteri, come le arborescenze contenenti alcaloidi della pirrolizidina così come l'acido tannico e il safrolo. Inquinanti, quali i pesticidi e gli insetticidi, sono noti cancerogeni nei roditori.

Epatiti Studi clinici sia di tipo caso-controllo che di coorte hanno evidenziato una forte associazione tra tassi di portatori cronici di epatite B e incidenza di HCC. Fra i postini maschi di Taiwan positivi per HBsAg (*hepatitis B surface antigen*) è stato riscontrato un rischio di epatocarcinoma 98 volte più alto rispetto ai soggetti HbsAg-negativi. L'incidenza di HCC nei nativi dell'Alaska è marcatamente aumentata in relazione a un'elevata prevalenza di infezione da HBV. L'epatocarcinoma HBV-correlato può trarre origine da aree di parenchima epatico in cui si sia verificato un processo di distruzione e successiva proliferazione e non necessariamente da una cirrosi franca. Si pensa che l'incremento dei tassi di incidenza di HCC nei Giapponesi negli ultimi tre decenni sia HCV-correlato. Un protocollo di intervento su larga scala, promosso dalla World Health Organization (WHO), è attualmente seguito in Asia e prevede la vaccinazione dei neonati contro il virus dell'epatite B. Nei neri dell'Africa l'epatocarcinoma non è associato a cirrosi grave ma è scarsamente differenziato e molto aggressivo. Nonostante tra i Bantù del Sudafrica si registri un'uniformità nell'incidenza di portatori di HBV, in Mozambico tra la popolazione che vive lungo la costa e quella che vive nell'interno vi è una differenza di 9 volte in termini di incidenza di HCC. Queste differenze sono attribuite a un'ulteriore assunzione per via alimentare dell'aflatossina B_1 e di altre micotossine cancerogene. L'intervallo tra l'infezione da HCV su base trasfusionale e un conseguente epatocarcinoma è mediamente di circa 30 anni. I pazienti con epatocarcinoma HCV-correlato tendono ad avere una cirrosi più frequente e avanzata, mentre nell'epatocarcinoma HBV-correlato solo il 50% dei pazienti presenta cirrosi; i restanti hanno un'epatite cronica attiva (Cap. 300).

Altri fattori eziologici È da tempo riconosciuta l'associazione del 75-85% tra epatocarcinoma e la relativa cirrosi, più tipicamente una cirrosi macronodulare nel Sudest Asiatico, ma anche una cirrosi micronodulare (alcolica) in Europa e negli Stati Uniti (Cap. 302). Non è ancora chiaro se la cirrosi stessa sia un fattore predisponente allo sviluppo di HCC o se le cause della cirrosi siano gli effettivi fattori cancerogeni. Comunque, circa il 20% dei pazienti statunitensi con epatocarcinoma non è portatore di cirrosi. Numerose condizioni morbose sono associate a un aumentato rischio di epatocarcinoma con cirrosi (Tab. 88-2), fra cui epatiti, abuso di alcol, epatite cronica attiva autoimmune, cirrosi criptogenetica e steatoepatite non alcolica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH). Un'associazione meno comune è quella con la cirrosi biliare primitiva e con diverse malattie metaboliche, quali l'emocromatosi, la malattia di Wilson, il deficit di α_1- antitripsina, la tirosinemia, la porfiria cutanea tarda, le glicogenosi di tipo 1 e 3, la citrullinemia e l'orotico aciduria. L'eziologia dell'epatocarcinoma, in quel 20% di pazienti che non presenta cirrosi, non è chiara e la storia naturale della malattia non è ben definita.

TABELLA 88-2 FATTORI DI RISCHIO PER EPATOCARCINOMA

Comuni	Inusuali
Cirrosi di qualsiasi eziologia	Cirrosi biliare primitiva
Infezione cronica da epatite B o C	Emocromatosi
Consumo cronico di etanolo	Deficit di α_1 antitripsina
Steatoepatite non-alcolica	Malattie da accumulo di glicogeno
Aflatossina B_1 o altre micotossine	Citrullinemia
	Porfiria cutanea tarda
	Tirosinemia ereditaria
	Malattia di Wilson

CARATTERISTICHE CLINICHE

Nei pazienti affetti da epatocarcinoma i sintomi includono dolore addominale, calo ponderale, astenia, senso di ripienezza e distensione addominale, ittero e nausea (Tab. 88-3). I segni e sintomi di esordio differiscono alquanto tra le aree ad alta e a bassa incidenza. Il sintomo più comune nelle popolazioni ad alto rischio, soprattutto i neri sudafricani, è il dolore addominale, mentre solo il 40-50% dei pazienti cinesi e giapponesi si presenta con tale sintomo. Il senso di distensione addominale può essere una conseguenza dell'ascite, secondaria a una sottostante malattia epatica cronica, o può essere conseguente a un rapido aumento dimensionale della massa tumorale. Occasionalmente una necrosi

TABELLA 88-3 CARCINOMA EPATOCELLULARE: MODALITÀ DI PRESENTAZIONE CLINICA, COME RILEVATA DAL LIVER CANCER CENTER DELL'UNIVERSITÀ DI PITTSBURGH ($n = 547$)

	Numero di pazienti (%)
Sintomi	
Nessun sintomo	129 (24)
Dolore addominale	219 (40)
Altro (sviluppo di anemia e di altre varie patologie)	64 (12)
Esami clinici routinari (elevati LFT)	129 (24)
Calo ponderale	112 (20)
Riduzione dell'appetito	59 (11)
Astenia/malessere	83 (15)
Ittero	30 (5)
Screening routinario con TC in pazienti con cirrosi nota	92 (17)
Sintomi associati alla cirrosi (edema malleolare, senso di distensione addominale, incremento della circonferenza addominale, prurito, sanguinamento gastrointestinale)	98 (18)
Diarrea	7 (1)
Rottura della massa tumorale	1
Caratteristiche del paziente	
Età media (anni)	56 ± 13
Maschi:Femmine	3:1
Etnia	
Caucasica	72%
Mediorientale	10%
Asiatica	13%
Afroamericana	5%
Cirrosi	81%
Assenza di cirrosi	19%
Caratteristiche del tumore	
Numero di localizzazioni neoplastiche epatiche	
1	20%
2	25%
3 o più	65%
Invasione della vena porta	75%
Unilobare	25%
Bilobare	75%

Nota: LFT, *liver function test* (test di funzionalità epatica).

centrale o un'emorragia acuta all'interno del cavo peritoneale possono portare a morte. Nei paesi con un programma attivo di sorveglianza l'epatocarcinoma tende a essere diagnosticato a uno stadio più precoce, quando i sintomi possono essere correlati solo alla patologia epatica coincidente. L'ittero è generalmente determinato da un'ostruzione dei dotti intraepatici causata dall'epatopatia concomitante. L'ematemesi può insorgere come conseguenza di varici esofagee, secondarie a ipertensione portale. Nel 3-12% dei soggetti affetti si riscontra dolore osseo, ma l'autopsia evidenzia metastasi ossee in circa il 20% dei pazienti. I soggetti affetti da epatocarcinoma possono essere asintomatici.

Segni obiettivi L'epatomegalia è il più comune segno obiettivo e si manifesta nel 50-90% dei pazienti. Reperti patologici all'auscultazione dell'addome si rilevano nel 6-25% dei casi e l'ascite nel 30-60% dei pazienti. Dovrebbe essere prelevato un campione di liquido ascitico per un'analisi citologica. La splenomegalia è, nella maggior parte dei casi, secondaria a ipertensione portale. Altri segni comuni sono il calo ponderale e l'esaurimento muscolare, soprattutto in presenza di tumori di grandi dimensioni o in rapida crescita. Una febbre di origine sconosciuta si rileva nel 10-50% dei pazienti. Possono essere presenti i segni di una malattia epatica cronica, come ittero, dilatazione del reticolo venoso addominale superficiale, eritema palmare, ginecomastia, atrofia testicolare ed edema periferico. A seguito dell'invasione delle vene sovraepatiche da parte dell'epatocarcinoma può manifastarsi una sindrome di Budd-Chiari; il sospetto può insorgere in pazienti con ascite associata a distensione addominale e con fegato aumentato di volume e dolente (Cap. 302).

Sindromi paraneoplastiche Nell'epatocarcinoma la maggior parte delle sindromi paraneoplastiche è costituita da alterazioni biochimiche non associate a sintomatologia clinica. Queste includono ipoglicemia (spesso causata da un'insufficienza epatica in fase terminale), eritrocitosi, ipercalcemia, ipercolesterolemia, disfibrinogenemia, sindrome da carcinoide, aumentati valori di globulina legante la tiroxina, modifiche nei caratteri sessuali secondari (ginecomastia, atrofia testicolare e pubertà precoce) e porfiria cutanea tarda. Una lieve ipoglicemia compare in epatocarcinomi a rapida crescita e rientra nel quadro della fase terminale della malattia; può insorgere anche un'ipoglicemia grave, le cui cause non sono chiare. Nel 3-12% dei pazienti compare eritrocitosi e nel 10-40% ipercolesterolemia. Un'elevata percentuale di pazienti sviluppa trombocitopenia o leucopenia, non conseguenti a infiltrazione midollare da parte della neoplasia, come accade in altri tipi di tumore.

STADIAZIONE

Anche se viene talvolta utilizzato il sistema di stadiazione TNM (*t*umore primitivo, linfo*n*odi regionali, *m*etastasi), istituito dall'American Joint Commission for Cancers (AJCC), attualmente è di uso comune il più recente sistema Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), in quanto tiene conto della cirrosi, come fa anche il sistema Okuda (Tab. 88-4). Sono stati proposti altri sistemi di stadiazione che non hanno però ancora ottenuto il consenso da parte della comunità scientifica. I tumori a migliore prognosi sono quelli al I stadio, con neoplasia solitaria di diametro inferiore a 2 cm, senza invasione vascolare. Fattori prognostici sfavorevoli includono la presenza di ascite, invasione vascolare e diffusione linfonodale. In particolare l'invasione vascolare, che può essere micro o macroscopica (visibile con TC), ha un notevole peso sulla prognosi. La maggior parte dei tumori di grandi dimensioni presenta un'invasione vascolare microscopica, perciò una stadiazione completa si può generalmente ottenere solo dopo resezione chirurgica. Lo stadio III della malattia comprende tumori con linfonodi sia positivi sia negativi. I pazienti al III stadio con linfonodi positivi hanno una prognosi grave e solo pochi sopravvivono a 1 anno. Nel IV stadio la prognosi è grave, anche dopo resezione o trapianto, e la sopravvivenza a 1 anno è rara. Okuda e collaboratori hanno messo a punto un sistema di stadiazione, basato interamente su aspetti clinici, che comprende il contributo della sottostante epatopatia. I pazienti al III stadio secondo Okuda hanno una prognosi infausta, perché in genere non possono essere avviati a una resezione chirurgica radicale e le loro condizioni epatiche di solito precludono l'impiego di trattamenti chemioterapici (Tab. 88-4).

TABELLA 88-4 SISTEMI DI STADIAZIONE CLIP E OKUDA PER IL CARCINOMA EPATOCELLULARE

Classificazione CLIP

	Punti		
Variabili	**0**	**1**	**2**
i. Numero di noduli tumorali	Singolo	Molti	-
Sostituzione del parenchima epatico da parte del tumore (%) [a]	<50	<50	>50
ii. Score Child-Pugh	A	B	C
iii. Livelli di α-fetoproteina (ng/ml)	<400	≥400	-
iv. Trombosi venosa portale (TC)	No	Sì	-

Stadi CLIP (score = somma dei punti): CLIP 0, 0 punti; CLIP 1, 1 punto; CLIP 2, 2 punti; CLIP 3, 3 punti.

Classificazione Okuda

Dimensione del tumore[a]		**Ascite**		**Albumina (g/l)**		**Bilirubina (mg/dl)**	
≥50% (+)	<50 (−)	+ (+)	− (−)	≤3 (+)	>3 (−)	≥3 (+)	<3 (−)

Stadi Okuda: stadio 1, tutti (−); stadio 2, 1 o 2 (+); stadio 3, 3 o 4 (+).

[a] Porzione di fegato occupato dalla neoplasia.
Nota: CLIP, Cancer of the Liver Italian Program.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Carcinoma epatocellulare

Anamnesi ed esame obiettivo L'anamnesi è importante nel valutare la presenza di possibili fattori predisponenti, quali una storia di epatite o ittero, trasfusioni di sangue, assunzione di droghe per via endovenosa. Dovrebbe essere indagata un'eventuale anamnesi familiare positiva per epatocarcinoma o epatite; inoltre dovrebbe essere effettuata una dettagliata anamnesi personale allo scopo di documentare un'esposizione professionale, nell'ambito industriale, a possibili cancerogeni, così come l'assunzione di contraccettivi ormonali. L'esame clinico dovrebbe includere la valutazione dei segni di un'eventuale epatopatia associata, quali ittero, ascite, edemi periferici, nevi aracniformi, eritema palmare e calo ponderale. La palpazione dell'addome permette di evidenziare l'epatomegalia, un'eventuale presenza di masse sospette o ascite, nodularità o distensione a livello epatico o splenomegalia ed è parte integrante della valutazione globale del *performance status* clinico e dell'inquadramento psicosociale.

Analisi sierologiche L'α-fetoproteina (AFP) è un marcatore tumorale sierico di epatocarcinoma; tuttavia negli Stati Uniti risulta aumentato solo in circa la metà dei pazienti. L'altro parametro largamente utilizzato è la des-γ-carbossiprotrombina (DCP), proteina indotta dall'assenza di vitamina K (PIVKA-2). Questa proteina risulta incrementata nell'80% dei pazienti con epatocarcinoma ma può essere elevata anche in individui con deficit di vitamina K e lo è sempre dopo l'assunzione di warfarin. Tale fattore può essere predittivo di invasione della vena porta. In un paziente che si presenti con una massa epatica di nuova diagnosi o con altri fattori indicativi di un recente scompenso epatico dovrebbe essere effettuato il dosaggio dell'antigene carcinoembrionario (CEA), della vitamina B_{12}, dell'AFP, della ferritina, del PIVKA-2 e degli anticorpi antimitocondrio; inoltre, dovrebbero essere effettuati i test standard di funzionalità epatica, tra cui il tempo di protrombina (PT), il tempo di tromboplastina parziale (PTT), l'albumina, le transaminasi, la γ-glutamiltranspeptidasi e la fosfatasi alcalina. Una riduzione della conta piastrinica e leucocitaria può essere indicativa di ipertensione portale con associato ipersplenismo. Dovrebbero essere effettuati i test sierologici per il virus dell'epatite A, B e C. Se gli esami sierologici per HBV o HCV risultano positivi è necessario richiedere il dosaggio quantitativo di HBV DNA o HCV RNA.

Accertamenti radiologici L'esame ecografico del fegato è un eccellente metodo di screening. Le due anomalie vascolari caratteristiche sono l'ipervascolarizzazione della massa tumorale (neovascolarizzazione o abnorme vascolarizzazione da parte delle arterie che nutrono la neoplasia) e la trombosi, causata dall'invasione neoplastica del sistema portale peraltro normale. Per determinare in modo accurato la dimensione e l'estensione della massa neoplastica e la presenza di invasione del sistema portale dovrebbe essere effettuata una TC spirale/trifasica dell'addome e della pelvi, con bolo rapido di mezzo di contrasto, allo scopo di identificare le lesioni vascolari tipiche dell'epatocarcinoma. L'invasione della vena porta si presenta generalmente con un'ostruzione e una dilatazione del vaso. Occorre effettuare una TC del torace per escludere la presenza di metastasi. Anche la risonanza magnetica, soprattutto se si utilizzano i più nuovi mezzi di contrasto, può fornire informazioni dettagliate. L'ethiodol è un'emulsione di olio etiodato che viene trattenuta dai tumori epatici e può essere somministrata per iniezione attraverso l'arteria epatica (5-15 ml)

per poi ottenere immagini TC dopo una settimana. Per i tumori di piccole dimensioni l'iniezione di ethiodol è molto utile prima dell'esecuzione della biopsia perché il riscontro istologico della sua presenza è una prova del fatto che l'ago è stato inserito nella massa sospetta. Un confronto prospettico tra TC trifasica, risonanza magnetica con gadolinio, ecografia e tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) ha dimostrato risultati equivalenti per TC, risonanza magnetica ed ecografia, mentre quelli della PET non sono stati giudicati soddisfacenti.

Diagnosi patologica La conferma istologica della presenza di epatocarcinoma si ottiene mediante biopsia epatica della massa sotto guida ecografica associata a biopsia random del parenchima epatico circostante. Il rischio emorragico è maggiore rispetto alle altre neoplasie in quanto il tumore è ipervascolarizzato e perché i pazienti presentano spesso trombocitopenia e riduzione dei fattori della coagulazione. Il rischio di sanguinamento è ancora maggiore in presenza di ascite. Raramente si incontrano difficoltà nella localizzazione del tumore. L'agoaspirato può fornire una quantità di materiale sufficiente per la diagnosi di cancro ma si preferisce l'agobiopsia. Per effettuare una diagnosi differenziale tra epatocarcinoma e adenocarcinoma metastatico deve essere esaminata l'architettura tissutale; può essere utilizzata anche la tecnica laparoscopica. Nei pazienti in cui si sospetta un interessamento dei vasi portali deve essere effettuata con prudenza un'agobiopsia della vena porta. La sua infiltrazione è un criterio di esclusione per il trapianto epatico in pazienti con epatocarcinoma.

SCREENING DELLE POPOLAZIONI AD ALTO RISCHIO

Non è stato dimostrato che lo screening per questa neoplasia possa salvare delle vite umane. Studi prospettici, effettuati nei soggetti ad alto rischio, hanno dimostrato una superiorità, in termini di sensibilità, dell'ecografia rispetto al dosaggio dell'AFP. Uno studio italiano su pazienti cirrotici ha permesso di identificare un'incidenza annua di epatocarcinoma del 3%, ma non ha dimostrato che uno screening aggressivo permetta di incrementare il tasso di tumori diagnosticati in una fase potenzialmente guaribile. Le strategie di prevenzione, inclusa la vaccinazione di massa contro i virus epatitici, hanno maggiori probabilità di essere efficaci rispetto allo screening. Nonostante l'assenza di linee guida formalmente riconosciute, la maggior parte dei medici richiede un dosaggio semestrale dell'AFP ed effettua una TC (o un'ecografia) nei pazienti ad alto rischio (portatori di HBV, cirrosi HCV-correlata, storia familiare di epatocarcinoma).

T CARCINOMA EPATOCELLULARE

La maggior parte dei pazienti con epatocarcinoma presenta due patologie a livello epatico, la cirrosi e l'epatocarcinoma, ciascuno dei quali è un fattore indipendente di morte. La presenza di cirrosi generalmente pone limitazioni alla resezione chirurgica, a terapie ablative e all'impiego della chemioterapia. Perciò la valutazione del paziente e la programmazione terapeutica devono tenere in considerazione la gravità della malattia epatica non neoplastica di fondo. Le scelte nel trattamento clinico di un paziente con epatocarcinoma possono essere complesse **(Fig. 88-1)**. La storia naturale di tale neoplasia è molto variabile. I pazienti che si presentano con una malattia in fase avanzata (invasione vascolare, presenza di sintomi, diffusione extraepatica) hanno una sopravvivenza media di circa 4 mesi, con o senza trattamento. I risultati presenti in letteratura sulle terapie disponibili per questa neoplasia appaiono di difficile interpretazione. La sopravvivenza non sempre è una misura affidabile dell'efficacia di un trattamento a causa degli effetti sfavorevoli sulla sopravvivenza stessa da parte dell'epatopatia associata. Un gruppo multidisciplinare che comprenda un epatologo, un radiologo interventista, un chirurgo oncologico, un chirurgo trapiantista e un oncologo medico, è fondamentale per una gestione integrata dei pazienti affetti da epatocarcinoma.

I E II STADIO DELL'HCC I tumori in uno stadio precoce sono trattati con successo utilizzando diverse tecniche, fra cui la resezione chirurgica, l'ablazione locale (termica o con radiofrequenze) e l'iniezione locale di sostanze, quali l'etanolo o l'acido acetico. Poiché la maggior parte dei pazienti con epatocarcinoma ha un difetto a carico di tutto il parenchima epatico cirrotico, essi sono a rischio di sviluppare tumori epatici primitivi multipli metacroni. Molti soggetti, avendo una grave epatopatia associata, non sono in grado di sopportare una resezione chirurgica massiva di parenchima epatico; nel futuro potranno essere candidati a un trapianto ortotopico di fegato. Un importante principio per il trattamento dell'epatocarcinoma in uno stadio precoce è quello di utilizzare terapie che mirino a preservare l'organo focalizzandosi sul trattamento sia della neoplasia sia della cirrosi concomitante.

Resezione chirurgica Un intervento di epatectomia estesa è a rischio elevato (5-10% di mortalità) a causa della concomitante epatopatia e del rischio di sviluppare un'insufficienza epatica. Alcune volte può essere effettuata preoperatoriamente l'occlusione della vena porta, allo scopo di indurre in atrofia il lobo interessato dall'epatocarcinoma e determinare un'ipertrofia compensatoria della porzione di fegato non interessato dalla neoplasia, permettendo una resezione più sicura. L'ecografia intraoperatoria è utile allo scopo di programmare un corretto approccio chirurgico. Nei pazienti cirrotici ogni intervento di chirurgia epatica estesa può condurre a un'insufficienza epatica. La classificazione Child-Pugh dell'insufficienza epatica (Cap. 295) è un attendibile fattore prognostico della tollerabilità del trattamento chirurgico e solamente i pazienti in classe Child A dovrebbero essere candidati a intervento di resezione epatica. I pazienti in classe Child B e C affetti da epatocarcinoma al I e II stadio dovrebbero essere indirizzati al trapianto epatico ortotopico, se appropriato, così come i pazienti con ascite o con recente storia di sanguinamento da varici. Sebbene la resezione chirurgica per via laparotomica sia la tecnica più affidabile, dal punto di vista del paziente potrebbe essere preferibile un approccio per via laparoscopica, utilizzando l'ablazione con radiofrequenze (*radiofrequency ablation*, RFA) o l'iniezione percutanea di etanolo (*percutaneous ethanol injection*, PEI). Al momento attuale non sono state effettuate adeguate analisi comparative delle tre

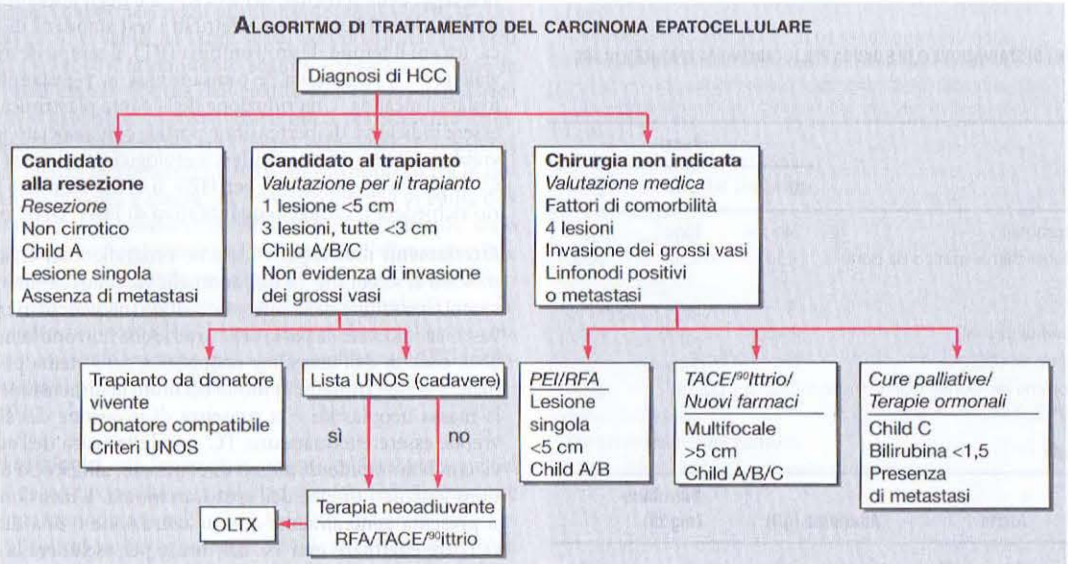


FIGURA 88-1 Approccio terapeutico ai pazienti affetti da carcinoma epatocellulare. L'inquadramento clinico iniziale ha lo scopo di valutare l'estensione tumorale e l'eventuale concomitante compromissione epatica funzionale su base cirrotica. I pazienti sono classificati in candidabili e non alla resezione chirurgica o in candidati al trapianto epatico. OLTX, trapianto ortotopico di fegato; TACE, chemioembolizzazione per via transarteriosa; PEI, iniezione percutanea di etanolo; RFA, ablazione con radiofrequenze. Child A/B/C fa riferimento alla classificazione Child-Pugh dell'insufficienza epatica.

tecniche sopra citate e, pertanto, la scelta del trattamento è generalmente basata sulle specifiche capacità professionali.

Tecniche di ablazione locale L'ablazione della neoplasia mediante radiofrequenze si basa sull'utilizzo del calore. La dimensione massima delle sonde a disposizione permette di ottenere un'area necrotica di 7 centimetri, che risulterebbe adeguata per una neoplasia di 3-4 centimetri. Il calore distrugge con efficacia le cellule neoplastiche all'interno della zona necrotica. Il trattamento di tumori localizzati in vicinanza dei rami portali maggiori può determinare danno e ostruzione a carico della via biliare. Ciò limita il numero di tumori che risultano idonei, da un punto di vista anatomico, a essere sottoposti a questa tecnica. La RFA può essere effettuata per via percutanea sotto guida TC o ecografica, o per via laparoscopica, sotto guida ecografica.

Terapia iniettiva locale Sono stati somministrati per iniezione locale all'interno della massa tumorale numerosi farmaci, fra cui soprattutto l'etanolo. Il tessuto dell'epatocarcinoma relativamente morbido, nel contesto di un parenchima cirrotico di consistenza dura, permette l'iniezione di elevati volumi di etanolo all'interno della massa neoplastica senza che si diffonda nel parenchima circostante o si disperda al di fuori dei confini dell'organo. La tecnica PEI causa diretta distruzione delle cellule neoplastiche ma in maniera non selettiva, danneggiando anche le cellule normali circostanti. Generalmente richiede varie somministrazioni (mediamente tre), mentre l'ablazione con radiofrequenze richiede una sola applicazione. La dimensione massima del tumore suscettibile di trattamento è pari a 3 centimetri, anche ricorrendo a iniezioni multiple.

Trapianto epatico Una possibile opzione per le neoplasie al I e II stadio, in un contesto cirrotico, è il trapianto ortotopico di fegato (*orthotopic liver transplant*, OLTX), con una sopravvivenza che si avvicina a quella dei pazienti non neoplastici. L'OLTX si associa a un'eccellente sopravvivenza libera da tumore (≥70% a 5 anni) nei pazienti con una singola lesione ≤5 centimetri o con un numero di noduli pari o inferiore a 3, ciascuno di dimensione inferiore ai 3 centimetri. Il trapianto non viene più effettuato nei casi di HCC in stadio avanzato, dato l'elevato tasso di ricadute della malattia. Il sistema di valutazione, che veniva precedentemente utilizzato nei pazienti candidati al trapianto per stabilirne la priorità, portava a tempi di attesa troppo lunghi per i soggetti con epatocarcinoma, fatto per cui alcuni tumori raggiungevano uno stadio troppo avanzato durante il periodo di attesa di un donatore. Pertanto, in attesa del trapianto, venivano utilizzate diverse "terapie ponte", fra cui l'ablazione con radiofrequenze (RFA), l'iniezione locale di etanolo (PEI) e la chemioembolizzazione per via transarteriosa (*transarterial chemoembolization*, TACE). Questi trattamenti pre-trapianto permettono ai pazienti di rimanere più a lungo in lista d'attesa, concedendo loro maggiori possibilità di essere sottoposti a tale intervento. Resta da chiarire se questo si traduca in un prolungamento della sopravvivenza post-trapianto. Inoltre non è noto se i pazienti i cui tumori sono stati trattati prima del trapianto vadano incontro a un rischio di ricaduta previsto in base allo stato del tumore al momento del trapianto (per es., dopo ablazione locale) o se seguano l'andamento stabilito dai parametri della neoplasia, presenti prima di tale trattamento. Il sistema di punteggio dell'United Network for Organ Sharing (UNOS), che stabilisce nel ricevente i criteri di priorità, attualmente include un punteggio aggiuntivo per i pazienti affetti da HCC. Il successo dei programmi di trapianto epatico da donatore vivente ha fatto sì che i pazienti con epatocarcinoma ricevano il trapianto più precocemente e spesso per tumori di maggiori dimensioni piuttosto che di dimensioni limitate.

Terapia adiuvante Il ruolo della chemioterapia adiuvante per i pazienti sottoposti a resezione o a trapianto ortotopico di fegato rimane incerto. Non sono stati evidenziati chiari vantaggi in termini di sopravvivenza libera da malattia o globale né per la terapia adiuvante né per quella neoadiuvante, anche se una metanalisi di diversi studi ha evidenziato un significativo incremento della sopravvivenza libera da malattia e globale. L'analisi di studi sulla chemioterapia sistemica adiuvante postoperatoria non ha dimostrato benefici in termini di sopravvivenza libera da malattia o globale, ma singoli studi sulla TACE e il ^{131}I-ethiodol neoadiuvante hanno mostrato un'aumentata sopravvivenza dopo resezione.

III E IV STADIO DELL'HCC Per i pazienti al III stadio esistono opzioni chirurgiche limitate. Nei soggetti non cirrotici un'epatectomia invasiva è praticabile, sebbene la prognosi non sia buona. I pazienti affetti da cirrosi in classe Child A possono essere sottoposti a resezione, ma la lobectomia si associa a significativa morbilità e mortalità e la prognosi a lungo termine è sfavorevole. Ciò nonostante una piccola percentuale di pazienti andrà incontro a una lunga sopravvivenza, fatto che giustifica, qualora sia fattibile, un tentativo di resezione. A causa dello stadio avanzato, anche resezioni apparentemente eseguite con successo, possono essere seguite a breve da recidive. Questi pazienti non sono candidati al trapianto a causa degli elevati tassi di ricadute, a meno che non si ottenga prima, con una terapia neoadiuvante, una riduzione di stadio. La riduzione di dimensione del tumore primitivo permette di effettuare una chirurgia di minor impatto e la posposizione dell'intervento chirurgico fa sì che un'eventuale diffusione extraepatica di malattia divenga evidenziabile con le tecniche di immagine, evitando un trapianto inutile. La prognosi è cattiva per i tumori al IV stadio, per i quali non vi è alcuna indicazione al trattamento chirurgico.

TABELLA 88-5 ALCUNI STUDI CLINICI RANDOMIZZATI SULLA CHEMIOEMBOLIZZAZIONE PER VIA TRANSARTERIOSA EPATICA NEL CARCINOMA EPATOCELLULARE

Autore	Anno	Farmaci 1	Farmaci 2	Effetti sulla sopravvivenza
Kawaii	1992	Doxorubicina + embolizzazione	Embolizzazione	No
Chang	1994	Cisplatino + embolizzazione	Embolizzazione	No
Hatanaka	1995	Cisplatino, doxorubicina + embolizzazione	Lo stesso + ethiodol	No
Uchino	1993	Cisplatino, doxorubicina + FU per via orale	Lo stesso + tamoxifene	No
Lin	1988	Embolizzazione	Embolizzazione + FU endovena	No
Yoshikawa	1994	Epirubicina + ethiodol	Epirubicina	No
Pelletier	1990	Doxorubicina + Gelfoam	Nessuno	No
Trinchet	1995	Cisplatino + Gelfoam	Nessuno	No
Bruix	1998	Spirali e Gelfoam	Nessuno	No
Pelletier	1998	Cisplatino + ethiodol	Nessuno	No
Trinchet	1995	Cisplatino + Gelfoam	Nessuno	No
Pelletier	1998	Cisplatino + ethiodol	Nessuno	No
Lo	2002	Cisplatino + ethiodol	Nessuno	Sì
Llovet	2002	Doxorubicina + ethiodol	Nessuno	Sì

Nota: FU, fluorouracile.

Chemioterapia sistemica È stato condotto un numero elevato di studi clinici, controllati e non, utilizzando la maggior parte delle principali classi di farmaci chemioterapici. Nessun agente, singolo o in combinazione, somministrato per via sistemica, determina in maniera riproducibile un tasso di risposte almeno pari al 25% o un qualsiasi effetto sulla sopravvivenza.

Chemioterapia regionale In contrapposizione ai risultati insoddisfacenti ottenuti con la chemioterapia sistemica, diversi farmaci somministrati attraverso l'arteria epatica hanno dimostrato di essere attivi nell'epatocarcinoma confinato al fegato **(Tab. 88-5)**. Due studi clinici randomizzati controllati hanno evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza, ricorrendo alla chemioembolizzazione per via transarteriosa (TACE) in un sottogruppo selezionato di pazienti. Uno ha previsto l'uso della doxorubicina e l'altro del cisplatino. Anche se pochissimi composti hanno dimostrato di avere una concentrazione preferenziale a livello epatico, alcuni farmaci come il cisplatino, la doxorubicina, la mitomicina C e, forse, la neocarcinostatina, producono sostanziali risposte obiettive se somministrati a livello locoregionale. Sono disponibili pochi dati sull'infusione continua attraverso l'arteria epatica nell'epatocarcinoma, tuttavia studi pilota con il cisplatino hanno dimostrato risposte incoraggianti. Dal momento che i dati disponibili non hanno previsto una stratificazione delle risposte o della sopravvivenza sulla base dello stadio TNM, è difficile stabilire una prognosi a lungo termine in relazione all'estensione tumorale. La maggior parte degli studi sulla chemioterapia regionale attraverso l'arteria epatica utilizza anche farmaci embolizzanti quali ethiodol, particelle di spugna di gelatina (gelfoam), amido (spherex) o microsfere. Due prodotti costituiti da microsfere utilizzano particelle di dimensioni comprese tra 40 e 120, 100 e 300, 300 e 500 e infine 500 e 1000 μm. Il diametro ottimale delle particelle da utilizzare nella TACE è ancora da definirsi. Tassi di risposte obiettive significativamente più elevati sembrano derivare dalla somministrazione per via arteriosa di farmaci in associazione a diverse tecniche di occlusione dell'arteria epatica in confronto a qualsiasi forma di trattamento chemioterapico sistemico fino a oggi impiegato. L'utilizzo diffuso di diverse forme di embolizzazione in aggiunta alla chemioterapia ha incrementato la tossicità del trattamento, che determina, in più del 60% dei pazienti, febbre frequente ma transitoria, dolore addominale e anoressia. Inoltre, più del 20% dei pazienti ha un peggioramento dell'ascite o un transitorio innalzamento delle transaminasi. Sono frequenti anche spasmi dell'arteria cistica e colecistiti. Tuttavia si sono anche ottenute risposte più elevate. Le tossicità epatiche associate all'embolizzazione possono essere ridotte utilizzando microsfere degradabili di amido, con un tasso di risposte pari al 50-60%. Un problema di rilievo nel dimostrare gli eventuali vantaggi in termini di sopravvivenza dei pazienti responsivi alla TACE è che molti soggetti vanno incontro a exitus a causa della concomitante cirrosi

TABELLA 88-6 ALCUNI NUOVI TRATTAMENTI MEDICI PER IL CARCINOMA EPATOCELLULARE

Anticorpi diretti contro il recettore dell'EGF
Erlotinib, gefitinib
Antagonisti chinasici, sorafenib
Vitamina K
IL-2
^{131}I-ethiodol
^{131}I-ferritina
^{90}Ittrio microsfere
^{166}Olmio
Irradiazione conformazionale tridimensionale
Radioterapia a fasci di protoni ad alte dosi
Strategie antiangiogenetiche, bevacizumab

Nota: EGF, *epidermal growth factor* (fattore di crescita epidermico); IL, interleuchina.

e non della patologia neoplastica. In ogni caso il miglioramento della qualità della vita è uno scopo legittimo delle terapie locoregionali.

Terapie sperimentali Sono in corso di valutazione diverse terapie (**Tab. 88-6**). Gli anticorpi diretti contro il recettore del fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor*, EGF) e gli inibitori chinasici dello stesso recettore sono in fase di sperimentazione clinica, così come varie terapie antiangiogenetiche. Non sono stati ancora riportati gli effetti sulla sopravvivenza. Il sorafenib, somministrato per via orale, aumenta la sopravvivenza media da 6 a 9 mesi nell'epatocarcinoma avanzato non resecabile. Nel trattamento dell'epatocarcinoma sono state utilizzate diverse modalità di *terapia radiante*, fra cui la radioterapia a fasci esterni e quella conformazionale. Le epatiti indotte da radiazioni rimangono un importante problema dose-limitante. Il beta-emittente puro ^{90}ittrio unito a microsfere di vetro o resina è stato valutato in studi di fase II sull'epatocarcinoma e dimostra effetti incoraggianti sulla sopravvivenza, con minime tossicità. Devono ancora essere condotti studi randomizzati. In considerazione della sua attività inibitoria nei confronti dell'epatocarcinoma, sono stati condotti studi clinici utilizzando la vitamina K ad alte dosi. Questa idea è basata sulla caratteristica alterazione biochimica rilevata nei pazienti con epatocarcinoma, consistente in elevati livelli plasmatici di protrombina immatura (DCP o PIVKA-2), dovuta a un difetto nell'attività della protrombina carbossilasi, un enzima vitamina K-dipendente. Due studi giapponesi randomizzati sull'utilizzo della vitamina K dimostrano una riduzione degli eventi tumorali. Viene incoraggiata la partecipazione dei pazienti a studi clinici, allo scopo di valutare l'efficacia di nuovi trattamenti.

SINTESI

Modalità più comuni di presentazione

1. Paziente con storia nota di epatite, ittero o cirrosi, con alterazioni riscontrate in ecografia o TC, o con innalzamento dei valori di AFP o DCP (PIVKA-2).
2. Paziente con riscontro, in corso di accertamenti routinari, di alterati test di funzionalità epatica.
3. Inquadramento radiologico in pazienti cirrotici candidati a trapianto di fegato.
4. Sintomi suggestivi di epatocarcinoma quali cachessia, dolore addominale o febbre.

Anamnesi ed esame clinico

1. Ittero, astenia, prurito (lesioni da grattamento), tremori o disorientamento.
2. Epatomegalia, splenomegalia, ascite, edemi periferici, segni cutanei di insufficienza epatica.

Valutazione clinica

1. Analisi ematochimiche: emocromo completo (splenomegalia), test di funzionalità epatica, ammoniemia, elettroliti, α-fetoproteina e DCP (PIVKA-2), calcemia e magnesiemia; indagini sierologiche per epatite B e C (se positive, dosaggio quantitativo dell'HBV DNA o dell'HCV RNA), livelli di neurotensina (specifica per l'epatocarcinoma fibrolamellare).
2. TC spirale trifasica dinamica del fegato (se non adeguata, procedere con RM); TC del torace; endoscopia del tratto gastroenterico superiore e inferiore (per varici, sanguinamenti, ulcere); TC encefalo (solo in presenza di sintomi che lo richiedano).
3. Biopsia della neoplasia e, separatamente, del parenchima epatico circostante.

Terapia (Vedi anche Fig. 88-1)

1. HCC di dimensione inferiore a 2 cm: ablazione con radiofrequenze, iniezione percutanea di etanolo o resezione chirurgica.
2. HCC di dimensione superiore a 2 cm, senza invasione vascolare: resezione epatica, ablazione con radiofrequenze o trapianto ortotopico di fegato.
3. Tumori multipli unilobari o tumore con invasione vascolare: chemioembolizzazione per via transarteriosa.
4. Tumori bilobari, senza invasione vascolare: chemioembolizzazione per via transarteriosa con trapianto ortotopico di fegato per pazienti con tumori responsivi.
5. HCC con diffusione extraepatica o innalzamento della bilirubina: studi clinici di fase I e II.

ALTRI TUMORI EPATICI PRIMITIVI

HCC FIBROLAMELLARE

Questa variante meno comune di epatocarcinoma ha caratteristiche biologiche differenti rispetto all'epatocarcinoma dell'adulto. In questo particolare tipo di neoplasia non sembrano essere coinvolti i fattori eziologici noti dell'epatocarcinoma. Si manifesta tipicamente nei giovani adulti, soprattutto negli adolescenti, e più frequentemente nel sesso femminile. Non si associa a un innalzamento dei valori di AFP, ma i pazienti presentano, tipicamente, elevati livelli ematici di neurotensina, normali test di funzionalità epatica e assenza di cirrosi. Gli aspetti radiologici sono simili a quelli dell'HCC, eccetto che per una meno frequente invasione della vena porta rispetto al tipo dell'adulto. Sebbene sia spesso multifocale a livello epatico, e pertanto non resecabile, e le metastasi siano comuni, soprattutto al polmone o ai linfonodi locoregionali, la sopravvivenza è spesso migliore rispetto all'epatocarcinoma tipico dell'adulto. I tumori candidabili a resezione si associano a una sopravvivenza a 5 anni pari o superiore al 50%. Nel corso di accertamenti routinari, i pazienti si presentano spesso con epatomegalia, calo ponderale ingiustificato, febbre o alterazioni dei test di funzionalità epatica. Queste masse epatiche di notevoli dimensioni sono indicative di una lenta crescita. La resezione chirurgica è l'opzione migliore di trattamento anche per le metastasi, dal momento che in questi tumori la chemioterapia risulta molto meno efficace che nell'HCC tipico dell'adulto. Nonostante siano riportati diversi casi di trapianto ortotopico di fegato in pazienti con epatocarcinoma fibrolamellare, questi soggetti generalmente muoiono a causa di recidive neoplastiche, con un ritardo di 2-5 anni rispetto al trapianto nei pazienti con epatocarcinoma tipico dell'adulto. Sono riportate aneddotiche risposte al trattamento TACE con cisplatino più gemcitabina.

EMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE

Questa rara neoplasia vascolare degli adulti è generalmente multifocale e può associarsi a una prolungata sopravvivenza, anche in presenza di metastasi che comunemente si localizzano a livello polmonare. Generalmente non è presente una cirrosi concomitante. Dal punto di vista istologico questi tumori hanno solitamente caratteristiche borderline di malignità ed esprimono l'antigene del fattore VIII a conferma della loro origine endoteliale. Il trapianto ortotopico di fegato può associarsi a una prolungata sopravvivenza.

COLANGIOCARCINOMA

Il termine colangiocarcinoma (CCC) si riferisce tipicamente ad adenocarcinomi che producono mucina (differenti dall'HCC) a origine dai dotti biliari. Essi sono suddivisi, in base al loro sito di origine, in intraepatici, ilari (o centrali, circa il 65% dei CCC) e periferici (o distali, circa il 30% dei CCC). Insorgono in un contesto cirrotico meno frequentemente dell'HCC, eccetto che nel caso della cirrosi biliare primitiva. I tumori nodulari che originano a livello della biforcazione del dotto biliare comune sono chiamati *tumori di Klatskin* e sono spesso associati alla presenza di una colecisti collassata, reperto che richiede una visualizzazione dell'intero albero biliare. L'approccio ai colangiocarcinomi periferici e centrali è abbastanza differente. L'incidenza sembra essere in aumento negli Stati Uniti. Anche se la maggior parte dei colangiocarcinomi non ha un'eziologia nota, sono stati identificati diversi fattori predisponenti, quali la colangite sclerosante primitiva, una condizione di autoimmunità (10-20% dei pazienti con PSC) e, nella popolazione asiatica, il distoma epatico, specialmente da *Opistorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis*. Il colangiocarcinoma sembra inoltre essere associato con ogni possibile causa di infiammazione e danno cronico delle vie biliari, con l'epatopatia alcolica, con la coledocolitiasi, con le cisti coledociche (10%) e la malattia di Caroli. Le più comuni manifestazioni cliniche sono rappresentate da ittero in assenza di dolore, spesso associato a prurito e calo ponderale, e dalla presenza di feci acoliche. La diagnosi viene posta attraverso biopsia, percutanea in caso di lesioni epatiche periferiche o, più comunemente, sotto visione diretta attraverso colangiopancreatografia retrograda per via endoscopica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP), in caso di lesioni centrali. Le colorazioni dei preparati istologici neoplastici risultano spesso positive per le citocheratine 7, 8 e 19 e negative per la citocheratina 20. Il solo accertamento istologico non per-

mette, comunque, di effettuare una diagnosi differenziale tra colangiocarcinoma e metastasi da neoplasia primitiva del colon o del pancreas. I marcatori tumorali sierici non sembrano essere specifici, ma il CEA, il CA 19-9 e il CA-125 sono spesso elevati nei pazienti affetti da colangiocarcinoma e risultano utili nel monitorare la risposta al trattamento. La valutazione radiologica prevede inizialmente il ricorso all'ecografia, che risulta utile nel visualizzare dilatazioni delle vie biliari, e poi alla RM, alla colangiopancreatografia a risonanza magnetica (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) o alla TC spirale. La tecnica invasiva dell'ERCP è necessaria in un secondo tempo per visualizzare l'albero biliare e ottenere una biopsia o, a scopo terapeutico, per risolvere l'ostruzione di un tratto biliare attraverso il posizionamento di uno stent interno. Se questa tecnica fallisce è necessario posizionare un drenaggio biliare percutaneo, facendo sì che il materiale biliare fluisca esternamente in un dispositivo di raccolta. I tumori centrali tendono spesso a invadere la porta hepatis e frequente è il coinvolgimento dei linfonodi locoregionali da parte della neoplasia.

T COLANGIOCARCINOMA

Il CCC ilare è resecabile in circa il 30% dei pazienti e generalmente comporta una resezione del dotto biliare e una linfadenectomia. Tipicamente la sopravvivenza è di circa 24 mesi e le recidive insorgono principalmente nell'area di resezione, anche se in circa il 30% dei casi si manifestano a livello polmonare ed epatico. Il trattamento del CCC distale, che interessa i dotti biliari principali, prevede generalmente una resezione dei dotti biliari extraepatici, associata spesso a una pancreaticoduodenectomia. La sopravvivenza nelle due forme è paragonabile. In considerazione dell'elevato tasso di recidive locoregionali o di positività dei margini chirurgici, molti pazienti vengono avviati a radioterapia adiuvante postoperatoria. Non è stato accertato un effetto di tale trattamento sulla sopravvivenza. La brachiradioterapia intraluminale ha anch'essa dato promettenti risultati. In uno studio è stato dimostrato un incremento della sopravvivenza utilizzando la terapia fotodinamica. In questa tecnica il porfimer sodico viene iniettato per via endovenosa e successivamente sottoposto a fotoattivazione intraluminale con laser a luce rossa. L'OLTX è stato valutato per il trattamento dei tumori non resecabili, ma la sopravvivenza a 5 anni era pari circa al 20%, pertanto l'iniziale entusiasmo è andato esaurendosi. Tuttavia la radioterapia neoadiuvante associata a trattamento chemioterapico a scopo radiosensibilizzante ha dimostrato, in un centro, un aumento dei tassi di sopravvivenza in pazienti affetti da CCC sottoposti a OLTX; è necessaria una conferma di tali dati. Nei CCC non candidabili a resezione sono stati valutati svariati farmaci chemioterapici, sia in termini di attività che di beneficio per la sopravvivenza. La maggior parte di essi si è dimostrata inattiva. Tuttavia la gemcitabina, somministrata sia per via sistemica sia attraverso l'arteria epatica, ha mostrato risultati promettenti. È in corso di valutazione la combinazione di questo farmaco con altri e con un trattamento radiante.

CANCRO DELLA COLECISTI

Il cancro della colecisti presenta una prognosi ancora più sfavorevole del CCC, con una sopravvivenza generalmente pari o inferiore a 6 mesi. Si manifesta più frequentemente nel sesso femminile che in quello maschile (4:1), a differenza dell'HCC e del CCC, ed è più comune del colangiocarcinoma. La maggior parte dei pazienti ha una storia di calcolosi biliare, ma pochissimi pazienti tra quelli con calcolosi biliare sviluppano un cancro della colecisti (circa lo 0,2%). Si manifesta con caratteristiche simili al CCC ed è spesso diagnosticato casualmente a seguito di intervento chirurgico per calcolosi o colecistite. La presentazione clinica è tipicamente quella di una colecistite cronica, caratterizzata da dolore cronico a livello dell'ipocondrio destro e da calo ponderale. I marcatori sierici sono utili, ma non specifici, e comprendono il CEA e il CA 19-9. La TC o l'MRCP rivelano la presenza di una massa colecistica. Il cardine del trattamento è l'intervento chirurgico, o la colecistectomia semplice o quella radicale nella malattia in stadio I o II, rispettivamente. La sopravvivenza a 5 anni è pari quasi al 100% nello stadio I ed è compresa tra il 60% e il 90% nello stadio II. Le neoplasie in stadio più avanzato hanno prognosi peggiore e molte non sono resecabili. La radioterapia adiuvante, utilizzata nei casi di interessamento linfonodale locale, non ha dimostrato benefici in termini di sopravvivenza. Come accade per il CCC, la chemioterapia non risulta di alcuna utilità nel cancro della colecisti in stadio avanzato o metastatico.

CARCINOMA DELL'AMPOLLA DI VATER

Questo tumore origina entro i due centimetri distali del dotto biliare comune e nella maggior parte dei casi è un adenocarcinoma (90%). I linfonodi locoregionali sono comunemente coinvolti (50%) e il fegato rappresenta il più frequente sito metastatico. La manifestazione clinica più comune è l'ittero e molti pazienti presentano anche prurito, calo ponderale e dolore in regione epigastrica. L'inquadramento iniziale prevede l'esecuzione di un'ecografia addominale allo scopo di valutare un interessamento vascolare, una dilatazione della via biliare e lesioni epatiche. Le indagini successive prevedono la TC o la RM e, soprattutto, la MRCP. La terapia più efficace è rappresentata dalla resezione chirurgica, mediante pancreaticoduodenectomia con preservazione del piloro, un approccio chirurgico aggressivo che si associa a una maggiore sopravvivenza rispetto alla resezione locale. I tassi di sopravvivenza a 5 anni sono pari al 25% circa nei pazienti operabili con coinvolgimento linfonodale e al 50% circa nei pazienti senza coinvolgimento linfonodale. Diversamente dal CCC, si ritene che al momento della diagnosi circa l'80% dei pazienti possa essere sottoposto a resezione. La chemioterapia o la radioterapia a scopo adiuvante non hanno dimostrato benefici in termini di sopravvivenza. Per i tumori metastatici il trattamento chemioterapico è attualmente sperimentale.

METASTASI EPATICHE

Derivano principalmente da neoplasie primitive del colon, del pancreas e della mammella, ma possono originare da neoplasie primitive in qualsiasi altro organo. I melanomi oculari sono inclini a metastatizzare al fegato. La diffusione di tali neoplasie a livello epatico, generalmente, si associa a una prognosi sfavorevole. Le metastasi epatiche da neoplasia del colon-retto e della mammella venivano trattate con infusione continua di chemioterapici attraverso l'arteria epatica. Tuttavia l'introduzione di terapie sistemiche più efficaci per questi tipi di neoplasie, soprattutto l'aggiunta dell'oxaliplatino nei regimi chemioterapici per il cancro colorettale, ha comportato una riduzione del ricorso all'infusione attraverso l'arteria epatica. In uno studio randomizzato con un'ampia casistica sull'utilizzo della chemioterapia per via sistemica in confronto alla via infusionale in associazione a quella sistemica, in pazienti con metastasi epatiche da neoplasia del colon-retto, sottoposti a resezione, coloro che erano stati trattati con terapia infusionale non avevano mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza, principalmente a causa di una diffusione extraepatica della malattia. Negli Stati Uniti per il trattamento di metastasi epatiche da neoplasia primitiva colorettale sono stati approvati preparati con resine e ^{90}ittrio. Questa modalità terapeutica, sia da sola sia in associazione alla chemioterapia, è in corso di valutazione in molti centri. La palliazione può essere ottenuta con la chemioembolizzazione, l'iniezione percutanea di etanolo o l'ablazione con radiofrequenze.

NEOPLASIE EPATICHE BENIGNE

I più comuni tumori epatici benigni sono tre e tutti si manifestano più frequentemente nel sesso femminile. Essi sono gli *emangiomi*, gli *adenomi* e l'*iperplasia nodulare focale* (*focal nodular hyperplasia*, FNH). Quest'ultima è tipicamente benigna e generalmente non necessita di alcun trattamento. Gli emangiomi sono i più comuni e sono forme completamente benigne. Non richiedono alcun trattamento a meno che la loro crescita espansiva diventi sintomatica. Gli adenomi sono associati all'assunzione di contraccettivi orali. Essi possono determinare dolore e sanguinamenti o andare incontro a rottura, causando complicanze acute. Gli aspetti di maggior interesse per il medico sono il loro basso potenziale di trasformazione maligna e un rischio di sanguinamento pari al 30%. Per queste ragioni si stanno impiegando risorse per poter differenziare al meglio radiologicamente queste tre entità cliniche. Una volta diagnosticata una massa epatica, generalmente si prescrive ai pazienti di interrompere l'assunzione di steroidi sessuali dal momento che talvolta si può ottenere una regressione dell'adenoma. Gli adenomi possono raggiungere ragguardevoli dimensioni, comprese tra 8 e 15 centimetri. In considerazione delle loro dimensioni, della potenzialità, seppur bassa, di trasformazione maligna e del rischio di sanguinamento, essi vengono generalmente resecati. La tecnica radiologica di maggior utilità nella diagnosi differenziale è la TC trifasica eseguita secondo il protocollo per lo studio dell'HCC, ovvero con un bolo rapido per acquisire le immagini in fase arteriosa, insieme a immagini successive dilazionate nel tempo, in fase venosa. Gli adenomi non insorgono generalmente in un contesto cirrotico, benché sia gli adenomi che gli epatocarcinomi appaiano intensamente vascolarizzati in TC nella fase arteriosa ed entrambi possano presentare aree emorragiche (il 40% degli adenomi). Tuttavia gli adenomi hanno margini uniformi e ben definiti e assumono il contrasto in maniera omogenea, soprattutto nelle immagini ritardate, in fase venosa portale, quando l'epatocarcinoma non risulta più contrastato. L'iperplasia nodulare focale si presenta con una caratteristica area centrale cicatriziale ipovascolarizzata nella fase arteriosa e ipervascolarizzata nelle immagini TC della fase ritardata. La risonanza magnetica nucleare risulta ancora più sensibile nel visualizzare l'area centrale caratteristica dell'iperplasia nodulare focale.

BIBLIOGRAFIA

FURUKAWA H et al: Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 13:393, 2006

GOIN JE et al: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres. J Vasc Interv Radiol 16:161, 2005

LOVET JM et al: A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 131:1758, 2006
PARIKH S, HYMAN D: Hepatocellular cancer: A guide for the internist. Am J Med 120:194, 2007
STEEL JL et al: Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancer. Ann Oncol 17:304, 2006
THORGEIRSSON S et al: Molecular prognostication of liver cancer: End of the beginning. J Hepatol 44:798, 2006

89 Cancro del pancreas

Yu Jo Chua, David Cunningham

Oltre il 90% dei cancri pancreatici sono adenocarcinomi duttali del pancreas esocrino. Questi tumori colpiscono la testa pancreatica con una frequenza doppia rispetto al resto dell'organo e tendono a essere aggressivi, manifestandosi spesso quando sono localmente inoperabili o hanno già metastatizzato a distanza. I pazienti affetti da tale neoplasia hanno una prognosi sfavorevole, con una sopravvivenza a 5 anni del solo 5%. In questo capitolo la trattazione del cancro pancreatico sarà limitata agli adenocarcinomi duttali. Altri istotipi di neoplasie pancreatiche includono i tumori a cellule insulari e i tumori neuroendocrini (Cap. 344).

INCIDENZA ED EZIOLOGIA

Epidemiologia Negli Stati Uniti il rischio di una diagnosi di cancro del pancreas nel corso della vita è pari a 1,27%. Si stima che negli Stati Uniti approssimativamente 37 170 persone avranno un carcinoma del pancreas nel corso del 2007. Sulla base della prognosi sfavorevole sono attese 33 370 morti per questa malattia nello stesso anno, rendendola la quarta più importante causa di morte da cancro. L'età media alla diagnosi è di 72 anni, con un picco di incidenza tra i 65 e gli 84 anni; è raramente diagnosticato al di sotto dei 50 anni di età. L'incidenza è lievemente maggiore negli uomini che nelle donne ed è inoltre più elevata negli afroamericani che nei caucasici.

Eziologia Il fumo di sigaretta, l'obesità e la pancreatite cronica non ereditaria sembrano essere fattori di rischio. Per quel che riguarda il fumo, il rischio sembra aumentare in relazione al numero di sigarette fumate e si riduce al venir meno dell'abitudine al fumo. Un'associazione meno chiara e talvolta contraddittoria è stata osservata per altri fattori quali la dieta, il consumo di caffè e alcol, una precedente gastrectomia parziale o colecistectomia e l'infezione da *Helicobacter pylori*. È stata inoltre dimostrata, su base epidemiologica, un'associazione tra diabete mellito e cancro pancreatico; tuttavia, rimane incerto se il diabete sia una condizione antecedente o conseguente al cancro.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Il 5-10% dei pazienti con cancro del pancreas ha anche un parente di primo grado affetto, dato che suggerisce il coinvolgimento in taluni casi di fattori genetici. In questi pazienti la malattia sembrerebbe insorgere in età più precoce rispetto ai casi sporadici. Il rischio di sviluppare tale neoplasia risulta aumentato in maniera sia diretta sia indiretta in alcune sindromi, quali la pancreatite cronica ereditaria, la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome di Von Hippel-Lindau, la sindrome familiare da lesioni precancerose cutanee multiple e melanoma, l'atassia-teleangectasia, la sindrome di Gardner [una variante della poliposi adenomatosa familiare (*familial adenomatous polyposis*, FAP)] e la sindrome di Lynch II, un sottotipo del cancro ereditario del colon-retto non associato a poliposi (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC). I forti fumatori che presentano anche delezioni in omozigosi del gene della glutatione-S transferasi T1 (GSTT1), un enzima che metabolizza i cancerogeni, possono essere particolarmente a rischio. Mutazioni attivanti l'oncogene *K-ras* sono individuate in quasi tutti i casi di cancro pancreatico. In questo tipo di neoplasia si riscontrano, inoltre, mutazioni associate a perdita di funzione di diversi geni oncosoppressori, incluso p53, il gene *CDKN2A* (anche chiamato *multiple tumor suppressor-1 gene*, che conduce in molti casi alla perdita di funzione di p16), *DPC4* e *BRCA2*. Una caratteristica pressoché unica del cancro del pancreas è la combinazione di mutazioni di *K-ras* e *CDKN2A*.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Esordio clinico Le più comuni manifestazioni cliniche con cui si presenta il cancro del pancreas sono il dolore (presente in più dell'80% dei pazienti affetti da malattia localmente avanzata o metastatica), l'ittero ostruttivo, il calo ponderale e l'anoressia. I pazienti itterici possono presentare anche prurito, feci acoliche e urine ipercromiche; spesso tali soggetti sono affetti da tumori della testa pancreatica e tendono a essere diagnosticati più precocemente e in uno stadio più iniziale. Altri sintomi sono più subdoli, cosicché, in assenza di ittero, l'intervallo tra l'insorgenza della neoplasia e la diagnosi si può allungare. Il dolore, per esempio, è un sintomo più frequente nei pazienti con lesioni del corpo o della coda, sedi in cui il tumore primitivo ha più probabilità di raggiungere maggiori dimensioni e di invadere gli organi adiacenti (come i nervi splancnici) prima di diventare clinicamente evidente; spesso questi pazienti hanno una malattia inoperabile al momento della diagnosi. Il dolore, se presente, è spesso avvertito come sordo e localizzato ai quadranti superiori dell'addome, talvolta irradiato al dorso e, in maniera caratteristica, può diminuire se il paziente si flette in avanti. Inizialmente può essere intermittente e accentuarsi con i pasti. Questi pazienti possono andare incontro a un importante calo ponderale, che può dipendere da una combinazione di anoressia, senso di sazietà precoce, malassorbimento o diarrea/steatorrea. Altre meno comuni manifestazioni cliniche di esordio sono l'intolleranza glucidica (in particolare nei due anni precedenti la diagnosi di cancro), pregresse pancreatiti, la tromboflebite superficiale migrante (sindrome di Trousseau), un'emorragia gastrointestinale da varici e la splenomegalia.

Esame clinico I pazienti con malattia in stadio precoce possono non presentare alterazioni evidenti all'esame obiettivo. In alcuni casi la malattia si manifesta con ittero; in questi soggetti si può apprezzare una colecisti distesa non dolente (segno di Courvoisier) al di sotto dell'arcata costale destra. I pazienti con malattia in stadio più avanzato possono presentare una massa addominale, epatomegalia, splenomegalia o ascite. Può esserci interessamento da parte del tumore di un linfonodo in sede sovraclaveare sinistra (linfonodo di Virchow), oppure all'esplorazione rettale si possono apprezzare, nel cavo di Douglas, i segni di una diffusione peritoneale.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

Tecniche di immagine (Fig. 89-1) L'ecografia è spesso utilizzata come indagine iniziale nei pazienti con ittero o con sintomi meno specifici quali un senso di fastidio a livello dei quadranti addominali superiori e permette di valutare le vie biliari, la colecisti, il pancreas e il fegato. La TC è preferibile all'ecografia, anche se più costosa, poiché è in minor misura operatore-dipendente, più riproducibile e meno suscettibile a interferenze determinate dal meteorismo intestinale. La sensibilità e la specificità della TC sono marcatamente incrementate dall'utilizzo di un protocollo per scansioni pancreatiche con moderni scanner multistrato. La TC può evidenziare una massa pancreatica, una dilatazione delle vie biliari o del dotto pancreatico, una diffusione a distanza al fegato, ai linfonodi regionali o al peritoneo (e/o in associazione ad ascite). La TC spirale con contrasto per via endovenosa può essere utile anche nel valutare l'eradicabilità della lesione, fornendo informazioni sull'interessamento di importanti strutture vascolari quali l'asse celiaco, i vasi mesenterici superiori e portali. Anche la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) è largamente utilizzata nella diagnostica del cancro pancreatico, soprattutto nei casi in cui la TC e l'ecografia non individuino la massa e può rivelare la presenza di ostruzioni a livello sia del dotto pancreatico sia del dotto biliare comune. L'ERCP può anche essere utilizzata per effettuare un brushing per esame citologico a livello di zone stenotiche o per posizionare stent allo scopo di risolvere un ittero ostruttivo. L'ecografia endoscopica può risultare utile nella diagnosi di piccole lesioni (inferiori a 2-3 cm di diametro) e, in alcuni casi, per ottenere una stadiazione locale e valutare l'invasione delle principali strutture vascolari. Si può ricorrere a un agoaspirato ecoguidato per ottenere una conferma citologica, soprattutto in pazienti con malattia potenzialmente operabile (vedi oltre). La risonanza magnetica (RM) non offre alcun vantaggio rispetto alla TC nella valutazione routinaria dei pazienti con possibile cancro del pancreas, mentre la colangiopancreatografia a risonanza magnetica (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) può essere superiore alla TC nel definire l'anatomia del dotto pancreatico e dell'albero biliare, poiché è in grado di fornire l'immagine dei dotti sia al di sopra sia al di sotto della stenosi. La sensibilità dell'MRCP è comparabile a quella dell'ERCP ma non richiede la somministrazione di mezzo di contrasto per il sistema duttale ed è perciò gravata da minore morbilità. L'MRCP può essere utile nel caso in cui l'incannulamento del dotto pancreatico tramite ERCP non sia stato possibile o ri-

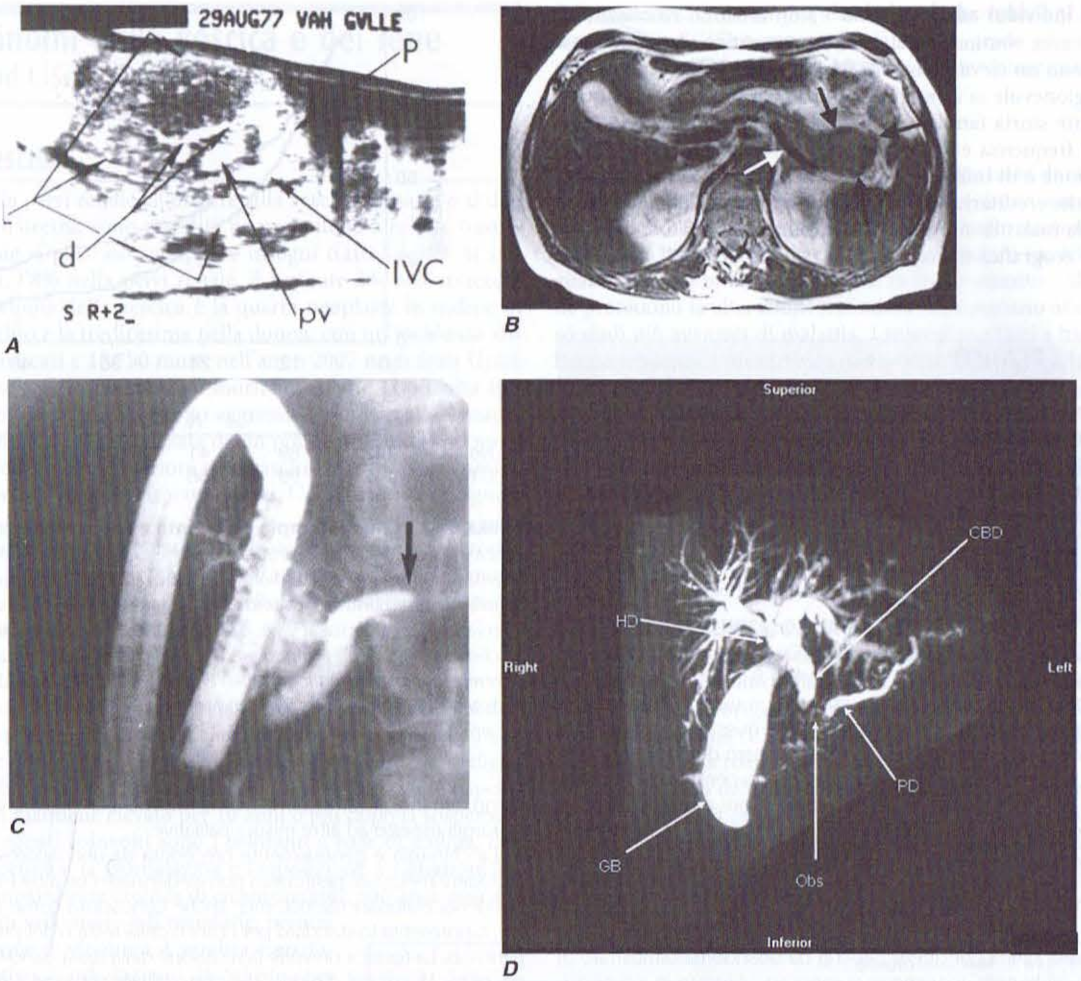


FIGURA 89-1 Carcinoma del pancreas. ***A.*** Immagine ecografica di un carcinoma pancreatico (P), dotti biliari intraepatici dilatati (d), vena porta (pv) dilatata e vena cava inferiore (IVC). ***B.*** Scansione TC di un carcinoma pancreatico (*frecce scure*). ***C.*** Endoscopia retrograda che evidenzia una netta interruzione del dotto di Wirsung (*freccia*). ***D.*** Colangiopancreatografia a risonanza magnetica che evidenzia ostruzione (Obs) del dotto pancreatico (PD). Sono indicati la colecisti (GB), il dotto epatico (HD) e il dotto biliare comune (CBD).

sulti difficoltoso, come per esempio nei casi in cui la normale anatomia è stata modificata da precedenti interventi chirurgici. La tomografia a emissione di positroni con ^{18}F-fluoro-2 desossiglucosio (FDG-PET) può essere utile per escludere la presenza di metastasi occulte a distanza in pazienti con malattia localizzata e candidati a chirurgia o in pazienti con malattia localizzata non resecabile in corso di valutazione per un trattamento chemioradioterapico.

Diagnosi istologica e citologica I pazienti con malattia potenzialmente operabile, e quelli nei quali le tecniche di immagine abbiano evidenziato una lesione fortemente sospetta, spesso vengono avviati direttamente alla chirurgia senza una precedente conferma istologica di cancro. Questa scelta deriva da ipotesi teoriche sul fatto che l'effettuazione di un agoaspirato percutaneo possa tradursi in una disseminazione intraperitoneale o lungo il tragitto dell'agobiopsia. Inoltre una citologia negativa non può essere un'evidenza sufficiente a escludere l'intervento chirurgico, in particolare in presenza di piccole lesioni. Si utilizza sempre più frequentemente l'agoaspirato ecoguidato, anche nei pazienti con malattia potenzialmente resecabile, dal momento che il rischio di una disseminazione intraperitoneale di cellule neoplastiche è minore. Altri metodi per ottenere campioni per analisi citologiche sono la raccolta dei succhi pancreatici o il brushing di lesioni duttali ottenuto tramite ERCP.

Marcatori sierici Il marcatore sierico più largamente utilizzato nelle neoplasie pancreatiche è l'antigene cancro-associato 19-9 (CA 19-9). Sono riportate una sensibilità e una specificità di circa l'80-90% e il valore di tale marcatore è da considerarsi un dato suggestivo, piuttosto che confirmatorio, della diagnosi di cancro pancreatico. I livelli sierici di CA 19-9 possono risultare elevati in pazienti itterici in assenza di patologia neoplastica. I valori di CA 19-9 possono avere implicazioni prognostiche, per il frequente riscontro di livelli molto alti in pazienti con malattia inoperabile. Nella malattia avanzata i pazienti trattati con chemioterapia, che presentavano elevati livelli pretrattamento di CA 19-9, sono risultati avere una minore sopravvivenza, mentre i pazienti nei quali i livelli del marcatore diminuiscono nel corso della terapia hanno una prognosi migliore. Una valutazione periodica di questo marcatore risulta utile nel monitoraggio delle risposte al trattamento nei soggetti con cancro associato a elevati livelli di CA 19-9. In pazienti con tumori completamente resecati, il follow-up con dosaggi periodici del CA 19-9 è utile per il riscontro di eventuali recidive.

Stadiazione In considerazione della prognosi sfavorevole, l'importanza di ottenere una stadiazione clinica dettagliata è limitata. La distinzione clinicamente più rilevante è quella tra pazienti con malattia potenzialmente resecabile con intento di guarigione e pazienti con malattia avanzata nei quali il trattamento diventa palliativo (Tab. 89-1).

TABELLA 89-1 STADIAZIONE DEL CARCINOMA PANCREATICO

	Stadio per gruppi	Stadiazione TLM[a]
Localizzato resecabile	I	T1-2 L0 M0
	II	T3 L0 M0 o T1-3 L1 M0
Localmente avanzato	III	T4 L (qualsiasi) M0
Metastatico	IV	T (qualsiasi) L (qualsiasi) M1

[a] TLM, tumore, linfonodi, metastasi.

Nota: T1: tumore limitato al pancreas, ≤2 cm; T2: tumore limitato al pancreas, >2 cm; T3: tumore esteso oltre il pancreas ma senza coinvolgimento dell'asse celiaco o dell'arteria mesenterica superiore; T4: il tumore coinvolge l'asse celiaco o l'arteria mesenterica superiore (tumore primitivo non resecabile); L0: assenza di metastasi ai linfonodi regionali (i linfonodi regionali sono i linfonodi peripancreatici, inclusi i linfonodi lungo l'arteria epatica, l'asse celiaco e le regioni pilorica e splenica); L1: presenza di metastasi ai linfonodi regionali; M0: assenza di metastasi a distanza; M1: presenza di metastasi a distanza.

Fonte: Greene, Page; con modifiche, riproduzione autorizzata.

Sorveglianza negli individui ad alto rischio Non esistono raccomandazioni per uno screening routinario del cancro pancreatico, dato che i test disponibili forniscono un elevato tasso di falsi positivi. Tuttavia, lo screening può essere ragionevole in alcuni individui ad alto rischio, come quelli con un'importante storia familiare, anche se la programmazione temporale ottimale, la frequenza e il metodo dello screening non sono noti. Una raccomandazione è di iniziare lo screening all'età di 35 anni nei pazienti con pancreatite ereditaria, oppure 10 anni prima dell'età più precoce di comparsa della malattia in un familiare, utilizzando la TC spirale, seguita dall'indagine ecografica nei casi in cui i risultati della TC non siano conclusivi.

T CANCRO PANCREATICO

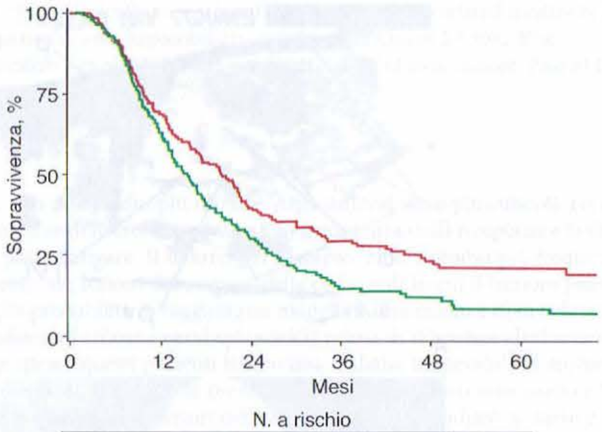
La presenza di sintomi e un *performance status* compromesso sono aspetti significativi nel trattamento dei pazienti con cancro pancreatico, dal momento che questi fattori possono avere un impatto fortemente negativo sulla possibilità di effettuare in sicurezza una chemioterapia o di sottoporre il paziente a un trattamento chirurgico radicale. Per esempio, i pazienti con una sindrome da malassorbimento secondaria a insufficienza pancreatica possono essere trattati con una supplementazione di enzimi pancreatici, poiché per il trattamento ottenere un controllo efficace dei sintomi è un obiettivo importante quanto il prolungamento della sopravvivenza.

CANCRO PANCREATICO AVANZATO Questi pazienti hanno una malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile e costituiscono la maggioranza dei soggetti di nuova diagnosi. Non esiste alcun ruolo per una chirurgia riduttiva o per resezioni parziali, dal momento che queste procedure presentano gli stessi rischi di una resezione radicale, senza però determinare un sicuro aumento della sopravvivenza. Molti pazienti possono però trarre beneficio dal posizionamento per via endoscopica di uno stent biliare o duodenale e, in taluni casi, da procedure di blocco o ablazione di plessi nervosi. Meno spesso è necessario ricorrere a un bypass chirurgico intestinale.

La gemcitabina, analogo della deossicitidina, somministrata in monoterapia (gemcitabina 1000 mg/m^2 a cadenza settimanale per 7 settimane seguite da 1 settimana di pausa, quindi settimanalmente per 3 settimane ogni 4) è attualmente il trattamento di scelta per questi pazienti da quando ha dimostrato di determinare un "clinical benefit" (parametro composito, utilizzato in alcuni studi clinici su tale neoplasia, per valutare il beneficio indotto sui sintomi dal trattamento) e un prolungamento della sopravvivenza in confronto al 5-fluorouracile. La sopravvivenza media osservata con la gemcitabina in monoterapia in studi randomizzati è di circa 6 mesi, con una sopravvivenza a 12 mesi approssimativamente del 18%. Inoltre due studi randomizzati hanno mostrato un incremento della sopravvivenza aggiungendo la somministrazione della fluoropirimidina orale capecitabina (gemcitabina 1000 mg/m^2 nei giorni 1, 8 e 15 in associazione a capecitabina 1660 mg/m^2 nei giorni 1-21, con ripetizione ogni 28 giorni) o dell'inibitore tirosinchinasico del recettore del fattore di crescita epidermico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) erlotinib (gemcitabina a dosaggio standard in associazione a erlotinib 100 mg/die). L'incremento della sopravvivenza ottenuto con entrambe queste associazioni appare simile e l'aggiunta della capecitabina non sembra aumentare la tossicità di questo regime terapeutico rispetto alla monoterapia con gemcitabina. Entrambe le combinazioni dovrebbero, pertanto, essere prese in considerazione come possibili opzioni per il trattamento di questi pazienti. La scelta di un trattamento di seconda linea nel cancro pancreatico è limitata, anche se potrebbe esserci un ruolo emergente per regimi chemioterapici basati sull'oxaliplatino; ai pazienti performanti, non responsivi al trattamento di prima linea, dovrebbe essere proposta la partecipazione a studi clinici. Alcuni di questi, tuttora in corso, stanno valutando i potenziali benefici ottenibili dall'introduzione di altri nuovi farmaci bersaglio-mirati nel trattamento del cancro pancreatico, generalmente in associazione alla gemcitabina.

In pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile può essere utile una chemioterapia associata a radioterapia a fasci esterni, sia come trattamento iniziale che come consolidamento dopo una chemioterapia di induzione.

MALATTIA OPERABILE La resezione chirurgica completa effettuata in pazienti con malattia localizzata (stadio I o II), nei quali sia stata esclusa la presenza di metastasi a distanza tramite una precedente TC addomino-pelvica e una TC o una radiografia del torace, è potenzialmente guaritiva. Tuttavia questo tipo di chirurgia è possibile solo nel 10-15% dei pazienti, molti dei quali andranno incontro a recidive di malattia. Infatti la sopravvivenza a 5 anni con la sola chirurgia, riportata in studi randomizzati, è circa del 10%, anche se dati più recenti hanno mostrato migliori risultati. L'andamento tende a essere più favorevole in pazienti con linfonodi negativi, tumori più piccoli (inferiori a 3 cm), margini di resezione negativi e tumori ben differenziati. Nonostante una prognosi infausta a lungo termine, questi pazienti hanno tuttavia una migliore sopravvivenza con la chirurgia rispetto ad altre misure palliative.



N. a rischio						
No CT —	142	89	41	18	11	7
CT —	147	99	56	38	22	11

FIGURA 89-2 Chemioterapia adiuvante e sopravvivenza. Curve di sopravvivenza (Kaplan-Meier) dell'European Study Group for Pancreatic Cancer 1 (ESPAC1), che ha confrontato la chemioterapia adiuvante vs. nessuna chemioterapia (CT) adiuvante in pazienti con cancro pancreatico resecato (hazard ratio di morte, 0,71; intervallo di confidenza al 95%, da 0,55 a 0,92; $p = 0,009$). *(Da JP Neoptolemos, DD Stocken, H Friess, et al.: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350:1200-1210, 2004. Copyright 2004, Massachusetts Medical Society; riproduzione autorizzata.)*

La chirurgia è generalmente preceduta da una laparoscopia allo scopo di escludere metastasi peritoneali non evidenziate con altre indagini stadiative. La duodenocefalopancreatectomia, anche conosciuta come procedura di Whipple, rappresenta lo standard per i cancri della testa o del processo uncinato del pancreas. La tecnica prevede la resezione della testa pancreatica, del duodeno, dei primi 15 cm del digiuno, del dotto biliare comune e della colecisti, e una gastrectomia parziale, con anastomosi pancreatica e biliare localizzata a 45-60 cm prossimalmente alla gastrodigiunostomia. I tassi di mortalità perioperatoria sono scesi a meno del 5%, dato che riflette lo sviluppo di una maggiore esperienza nella tecnica chirurgica e nella gestione perioperatoria di questi pazienti. Tuttavia questo tipo di chirurgia è altamente specialistico e dovrebbe idealmente essere praticata da chirurghi specializzati, in centri dedicati e con un'ampia casistica.

Il trattamento adiuvante per pazienti con cancro pancreatico resecato in maniera radicale è oggetto di controversia, con approcci terapeutici diversi tra Stati Uniti ed Europa, sulla base dei risultati di studi clinici randomizzati differenti, condotti sulle due coste dell'Atlantico. Negli Stati Uniti si preferisce una chemioradioterapia postoperatoria con fluoropirimidine, seguita da una chemioterapia adiuvante. In Europa, sulla base di uno studio randomizzato di grandi dimensioni (European Study Group for Pancreatic Cancer 1 o ESPAC1) che ha dimostrato un beneficio, in termini di sopravvivenza, della chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile (5FU) **(Fig. 89-2)**, questo approccio terapeutico è più comunemente praticato.

BIBLIOGRAFIA

Alexakis N et al: Current standards of surgery for pancreatic cancer. Br J Surg 91:1410, 2004

Barugola G et al: The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer. JOP 8(Suppl 1):132, 2007

Chua YJ, Cunningham D: Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 20:327, 2006

DiMagno EP et al: AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinomas. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 117:1464, 1999

Greene FL, Page DL (eds.): *Exocrine Pancreas, AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed, New York, Springer, pp 157–164, 2002

Neoptolemos JP et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350:1200, 2004

Willett CG et al: Locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 23:4538, 2005

90 Carcinomi della vescica e del rene

Howard I. Scher, Robert J. Motzer

CANCRO DELLA VESCICA

Le vie urinarie, dalla pelvi renale all'uretere, alla vescica urinaria e ai due terzi prossimali dell'uretra, sono rivestite da un epitelio a cellule transizionali. Le neoplasie si possono sviluppare in ogni tratto: il 90% si sviluppa nella vescica, l'8% nella pelvi renale, il restante 2% nell'uretere o nell'uretra. Il carcinoma della vescica è la quarta neoplasia in ordine di frequenza nel maschio e la tredicesima nella donna, con un'incidenza stimata di 67 160 nuovi casi e 13 750 morti nell'anno 2007 negli Stati Uniti. Il rapporto di quasi 5:1 tra incidenza e mortalità riflette la più alta frequenza della variante superficiale, meno aggressiva, rispetto alla variante invasiva e metastatizzante caratterizzata da un più elevato indice di mortalità. L'incidenza è tre volte superiore nei maschi rispetto alle femmine e due volte superiore nei bianchi rispetto ai neri. L'età media alla diagnosi è di 65 anni.

Una volta diagnosticate, le neoplasie dell'urotelio mostrano policronotropismo – ovvero la tendenza a recidivare nel tempo in diversi segmenti uroteliali. Pertanto, sino a che è presente urotelio, è necessario un continuo controllo delle vie urinarie.

EPIDEMIOLOGIA

Si ritiene che il fumo di sigaretta sia implicato in più del 50% delle neoplasie uroteliali diagnosticate negli uomini e fino nel 40% di questi tumori nelle donne. Il rischio di sviluppare una neoplasia maligna uroteliale nei maschi fumatori è aumentato da due a quattro volte rispetto ai non fumatori e si mantiene elevato per 10 anni o più dopo la sospensione del fumo. Altri agenti coinvolti sono i coloranti a base di anilina, farmaci come la fenacetina e la clornafazina e l'esposizione a radiazioni ionizzanti. La somministrazione cronica di ciclofosfamide può anch'essa aumentare il rischio di sviluppare tali neoplasie, mentre una supplementazione di vitamina A sembra esercitare un ruolo protettivo. L'infestazione da *Schistosoma haematobium*, un parassita diffuso in molti Paesi in via di sviluppo, è associata a un'aumentata incidenza sia dei carcinomi squamosi sia di quelli transizionali della vescica.

ANATOMIA PATOLOGICA

I sottotipi clinici sono raggruppati in tre categorie: il 75% è superficiale, il 20% invade la tonaca muscolare e il 5% è metastatico all'esordio. La stadiazione endovescicale del tumore è basata sul tipo di crescita e sulla profondità di invasione: le lesioni classificate come Ta presentano una modalità di crescita esofitica; il carcinoma in situ (CIS) origina sulla superficie e tende all'invasione. Il sistema di stadiazione TNM (tumore, linfonodi, metastasi) è illustrato nella **figura 90-1**. Circa la metà dei tumori invasivi si presenta inizialmente come una lesione superficiale che successivamente progredisce. I tumori sono inoltre classificati in base al grado di differenziazione. Le lesioni di grado I (neoplasie altamente differenziate), solo raramente progrediscono verso uno stadio più alto, mentre le neoplasie di grado III vanno incontro a progressione.

Più del 95% delle neoplasie uroteliali negli Stati Uniti ha origine dalle cellule transizionali. I carcinomi a cellule squamose con cheratinizzazione rappresentano il 3%, gli adenocarcinomi il 2% e i carcinomi a piccole cellule (con sindromi paraneoplastiche) meno dell'1%. Gli adenocarcinomi si sviluppano soprattutto in corrispondenza dei resti dell'uraco nell'ambito della cupola vescicale o nei tessuti periuretrali; alcuni assumono un aspetto istologico caratterizzato da cellule ad anello con castone. I linfomi e i melanomi sono rari. Le neoplasie a cellule transizionali, che sono le più comuni, si presentano come lesioni papillari a basso grado che si accrescono intorno a uno stroma centrale. Questi tumori sono molto friabili, hanno una tendenza al sanguinamento, sono ad alto rischio di recidiva, ma solo raramente tendono a progredire verso la forma più invasiva, caratterizzata da un più alto indice di mortalità. Al contrario, il carcinoma in situ (CIS) è una neoplasia ad alto grado ed è considerato il precursore delle neoplasie infiltranti la tonaca muscolare, contrassegnate da una più elevata mortalità.

PATOGENESI

La natura multicentrica della malattia e l'alto tasso di recidive hanno portato a postulare la preesistenza di alterazioni interessanti l'intero urotelio, che determinano una predisposizione alla trasformazione maligna. Analisi di genetica molecolare suggeriscono che le lesioni superficiali e invasive seguano percorsi molecolari distinti, in cui le primitive aberrazioni oncogene precedono le alterazioni secondarie, che portano alla progressione verso stadi più avanzati di malattia. I tumori papillari a basso grado che non hanno tendenza a invadere e a metastatizzare presentano un'attivazione costituzionale della via di trasduzione del segnale dipendente dal recettore tirosinchinasico Ras e un'elevata frequenza di mutazioni del recettore 3 per il fattore di crescita fibroblastico (FGFR 3). Al contrario, i carcinomi in situ e i tumori invasivi presentano una più elevata frequenza di alterazioni geniche a carico di *TP53* e *RB*. In tutti gli stadi clinici, inclusi Tis, T1 e T2 o lesioni di maggiori dimensioni, i tumori con alterazioni a livello di *p53*, *p21* e/o *RB* si associano a un più elevato rischio di recidiva, metastatizzazione e morte.

PRESENTAZIONE CLINICA, DIAGNOSI E STADIAZIONE

L'80-90% dei pazienti presenta ematuria, soprattutto in presenza di neoplasie a crescita esofitica. La vescica è la più comune fonte di macroematuria (40%), ma all'origine di questo segno si riscontra più frequentemente una cistite benigna (22%) che non una neoplasia della vescica (15%) (vedi Cap. 45). La microematuria è più frequentemente di origine prostatica (25%); solo il 2% delle neoplasie della vescica causa microematuria. Qualora si documenti la presenza di ematuria in assenza di una causa evidente, è necessario eseguire un esame citologico urinario e visualizzare le vie urinarie mediante tomografia computerizzata (TC), urografia e cistoscopia. La ricerca dell'ematuria come test di screening in individui asintomatici au-

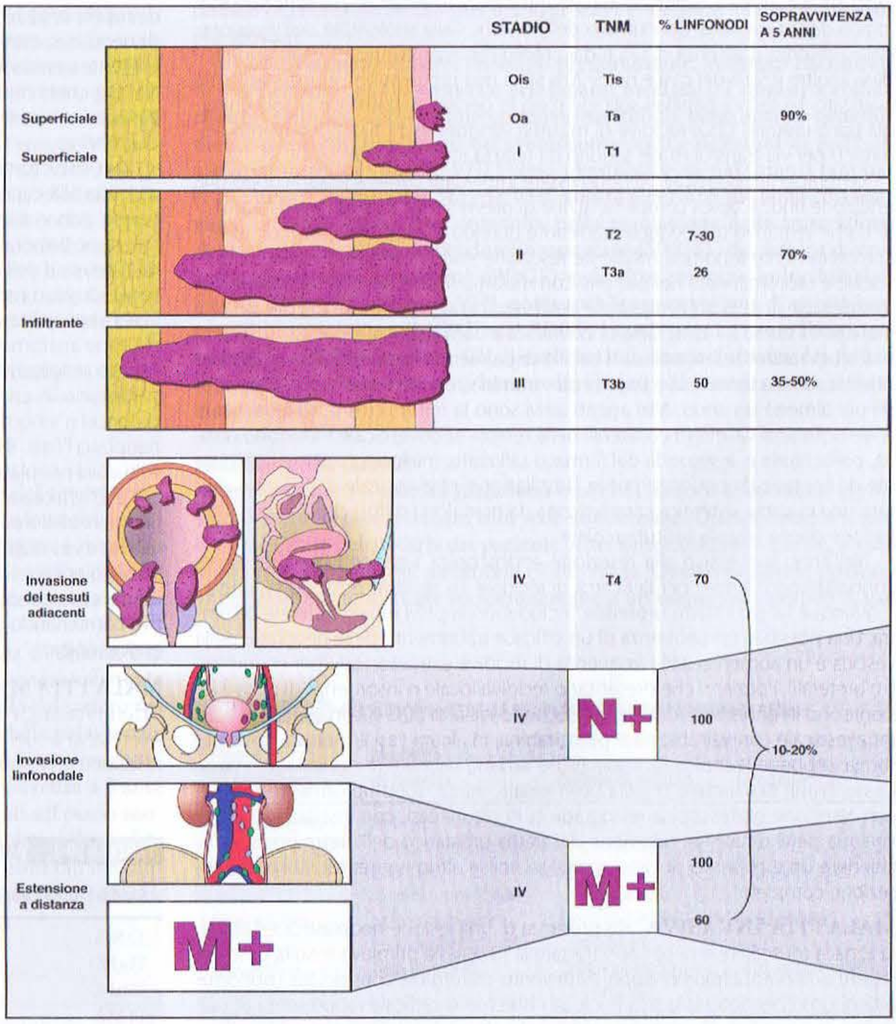


FIGURA 90-1 Stadiazione del carcinoma vescicale. TNM, tumore, linfonodi, metastasi.

menta la percentuale di diagnosi dei tumori a uno stadio precoce, ma non la sopravvivenza. L'ostruzione degli ureteri causa spesso dolore al fianco. Raramente la sintomatologia riferibile a una patologia metastatica è la prima manifestazione della malattia.

La valutazione endoscopica comprende anche l'esecuzione di un esame da effettuarsi sotto anestesia per stabilire se è presente una massa palpabile. Viene inserito nella vescica un endoscopio flessibile ed effettuata una scarificazione della mucosa. L'ispezione visiva comprende la localizzazione, la misura e il conteggio delle lesioni, così come la descrizione del tipo di crescita (lesione solida o papillare). Tali immagini vengono spesso registrate. Tutte le neoformazioni visibili dovrebbero essere asportate e dovrebbe essere prelevato un campione di muscolo sottostante la lesione per determinare la profondità dell'invasione neoplastica. Aree di mucosa apparentemente normale sono sottoposte a biopsia con modalità random per escludere altre localizzazioni. L'analisi di queste informazioni permette di stabilire se vi è stata una completa resezione della neoplasia. Qualora l'esame citologico risulti positivo ma non sia evidenziabile una neoplasia a livello della vescica, è necessario eseguire la cateterizzazione selettiva con eplorazione delle alte vie urinarie. L'indagine ecotomografica, la TC e/o la risonanza magnetica (RM) possono aiutare a determinare se la neoplasia si estende al grasso perivescicale (T3) e a documentare l'eventuale coinvolgimento linfonodale. Le metastasi a distanza sono indagate mediante TC del torace e dell'addome, RM, PET o scintigrafia ossea. Lesioni di grado T0 presentano crescita esofitica; lesioni tipo CIS sono superficiali ma tendono a invadere i tessuti sottostanti. Il sistema di stadiazione TNM è illustrato nella figura 90-1.

T CANCRO DELLA VESCICA

L'approccio terapeutico dipende dall'eventuale invasione della tonaca muscolare, dal coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali e dalla presenza di metastasi a distanza. La probabilità di diffusione aumenta con l'aumentare del T.

MALATTIA SUPERFICIALE In presenza di tumori in stadio iniziale il trattamento prevede una resezione completa per via endoscopica con o senza terapia intravescicale. L'eventuale terapia intravescicale è dettata dal sottotipo istologico della neoplasia, dal numero delle lesioni, dalla profondità dell'invasione, dalla presenza o assenza di CIS e dai precedenti anamnestici. Si verificano recidive in oltre il 50% dei casi e nel 5-20% si ha una progressione a uno stadio più avanzato. Le lesioni papillari solitarie sono in genere trattate con la sola chirurgia trans-uretrale. CIS e recidive di malattia vengono trattati con intervento chirurgico per via trans-uretrale, seguito da terapia intravescicale.

Le terapie intravescicali possono essere impiegate come adiuvanti dopo una resezione endoscopica completa, al fine di prevenire le recidive, o più raramente come tentativo terapeutico eradicante quando la neoplasia non può essere completamente asportata mediante resezione endoscopica. La terapia intravescicale è raccomandata nei pazienti con malattia ricorrente, con coinvolgimento superiore al 40% della superficie della vescica, in presenza di CIS diffuso o di malattia in stadio T1. La terapia endovescicale convenzionale, basata sui risultati di studi randomizzati, utilizza il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) in sei instillazioni a cadenza settimanale, seguite da somministrazioni di mantenimento mensili per almeno un anno. Altri agenti attivi sono la mitomicina C, l'interferone e la gemcitabina. Gli effetti collaterali della terapia endovescicale includono disuria, pollachiuria e, a seconda del farmaco utilizzato, mielodepressione o dermatite da contatto. Seppur raramente, l'instillazione intravescicale di BCG può causare una malattia sistemica caratterizzata da granulomi diffusi che richiede l'istituzione di una terapia antitubercolare.

Nell'anno successivo alla resezione endoscopica i pazienti devono essere controllati ogni 3 mesi per la ricerca di recidive. Le recidive possono svilupparsi ovunque lungo il tratto uroteliale, includendo la pelvi renale, l'uretere o l'uretra. Una possibile conseguenza di un efficace trattamento delle neoplasie della vescica è un aumento della frequenza di recidive extravescicali (per es., uretrali o ureterali). I pazienti che presentano recidiva locale o insorgenza di nuove lesioni sono in genere trattati con un secondo ciclo di BCG o con chemioterapia intravescicale con valrubicina o gemcitabina. In alcuni casi è indicata la cistectomia, sebbene le indicazioni specifiche vadano valutate in ogni singolo caso. Le neoplasie dell'uretere o della pelvi renale, infatti, sono tipicamente trattate con resezione endoscopica retrograda o, in alcuni casi, con instillazione attraverso la pelvi renale. Le neoplasie del tratto prostatico dell'uretra possono richiedere un intervento di cistectomia, se non è altrimenti effettuabile una resezione completa.

MALATTIA INVASIVA In presenza di una lesione neoplastica estesa alla tonaca muscolare è necessario trattare la neoplasia primitiva e, sulla base dei reperti anatomopatologici dopo l'intervento chirurgico, considerare l'opportunità di una chemioterapia sistemica. La cistectomia radicale rappresenta attualmente la terapia di riferimento, anche se in alcuni casi selezionati possono essere indicati approcci terapeutici più conservativi, come una completa resezione della neoplasia per via endoscopica, una cistectomia parziale o una combinazione di chemioterapia sistemica e radioterapia pelvica dopo resezione della neoplasia. In alcuni Paesi l'irradiazione della pelvi viene sempre eseguita. Negli Stati Uniti è riservata ai pazienti non idonei alla cistectomia radicale o con malattia locale non resecabile, oppure viene attuata nell'ambito di protocolli sperimentali nel tentativo di risparmiare la vescica.

La cistectomia radicale è indicata in presenza di neoplasie che invadano la tonaca muscolare e che non siano eradicabili mediante resezione segmentale, di tumori a basso grado non controllabili mediante approccio conservativo (per es., in caso di frequenti recidive multicentriche che non rispondono alla terapia mediante instillazione locale), di tumori ad alto grado (T1G3) associati a CIS o di lesioni che determinino una sintomatologia vescicale tale da compromettere la qualità di vita del paziente, come per esempio la pollachiuria o l'ematuria.

La cistectomia radicale è un intervento chirurgico maggiore e richiede un'adeguata valutazione e preparazione nel periodo preoperatorio. La procedura prevede l'asportazione della vescica e dei linfonodi pelvici e il confezionamento di un serbatoio per l'urina. I linfonodi francamente anomali a una valutazione macroscopica intraoperatoria vanno valutati istologicamente mediante sezioni congelate. Se tale valutazione evidenzia la presenza di metastasi, è spesso opportuno interrompere l'intervento. Nei pazienti di sesso maschile l'intervento comporta l'asportazione della vescica, delle vescichette seminali e della porzione prossimale dell'uretra. All'intervento chirurgico segue impotenza erettile, a meno che si riesca a preservare i nervi responsabili dell'erezione. Nelle pazienti di sesso femminile l'intervento prevede l'asportazione della vescica, dell'uretra, dell'utero e degli annessi uterini, della parete anteriore della vagina e della fascia circostante.

In passato, per consentire il flusso urinario si praticava un'ureterostomia esterna e si posizionava un contenitore adeso alla parete addominale. Attualmente, nella maggior parte dei pazienti, o viene impiantato un serbatoio sottocutaneo ottenuto con l'utilizzo di un segmento di intestino, o viene confezionata una neovescica ortotopica. In circa il 70% dei pazienti di sesso maschile si confeziona una neovescica. Con un serbatoio sottocutaneo, il 65-85% dei pazienti non va incontro a incontinenza notturna e l'85-90% non presenta incontinenza diurna. I serbatoi cutanei vengono svuotati mediante cateterismi intermittenti. Le neovesciche ortotopiche si svuotano in modo più naturale. Il confezionamento di una neovescica ortotopica è controindicato in presenza di insufficienza renale, di incapacità a eseguire autonomamente il cateterismo, di neoplasia esofitica o CIS nell'uretra. Un CIS disseminato nella vescica rappresenta una controindicazione relativa a causa dell'alto rischio di recidive uretrali. La concomitante presenza di una malattia infiammatoria cronica intestinale (colite ulcerosa o malattia di Crohn) può controindicare l'uso di un tratto di intestino.

Una cistectomia parziale può essere considerata quando la neoplasia è circoscritta alla cupola vescicale, è possibile ottenere almeno 2 cm di margine indenne, non vi è evidenza di CIS in altre sedi e la capacità della vescica dopo la resezione tumorale è sufficiente. Questo avviene nel 5-10% dei casi. I carcinomi dell'uretere e della pelvi renale vengono trattati con nefroureterectomia con rafia vescicale in modo tale da rimuovere la neoplasia.

La probabilità di recidiva dopo l'intervento chirurgico è funzione della stadiazione anatomopatologica della malattia, dell'invasione linfatica o vascolare e del coinvolgimento linfonodale. Le recidive di malattia, quando si verificano, si sviluppano in un periodo mediano di un anno (range tra 0,04 e 11,1 anni). La prognosi a lungo termine varia in base alla stadiazione e al tipo istologico della neoplasia **(Tab. 90-1)**. Il numero di linfonodi rimossi durante l'intervento, coinvolti dalla neoplasia o indenni, riveste valore prognostico.

La chemioterapia (descritta più avanti) ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con malattia invasiva, ma solo se combinata con un trattamento vescicale radicale, mediante cistectomia radicale o terapia radiante. Per la maggior parte dei pazienti la sola chemioterapia è inadeguata a eradicare localmente la neoplasia. Studi sperimentali stanno valutando strategie conservative combinando chemio- e radioterapia in pazienti con tumori rimossi per via endoscopica.

MALATTIA METASTATICA Il primo obiettivo nel trattamento della malattia metastatica è quello di ottenere una remissione completa con la sola chemioterapia o con un regime terapeutico combinato di chemioterapia seguita da resezione chirurgica della malattia residua, come nel trattamento dei tumori a

TABELLA 90-1 SOPRAVVIVENZA DOPO TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CARCINOMA VESCICALE

Stadio istopatologico	Sopravvivenza a 5 anni, %	Sopravvivenza a 10 anni, %
T2,N0	89	87
T3a,N0	78	76
T3b,N0	62	61
T4,N0	50	45
Qualsiasi T,N1	35	34

TABELLA 90-2 TRATTAMENTO DEL CARCINOMA VESCICALE

Natura della lesione	Approccio terapeutico
Superficiale	Rimozione endoscopica seguita solitamente da terapia intravescicale
Malattia invasiva	Cistectomia ± chemioterapia sistemica (prima o dopo la chirurgia)
Malattia metastatica	Chemioterapia curativa o palliativa (in base ai fattori prognostici) ± chirurgia

cellule germinali. È possibile porsi come obiettivo la cura o la terapia palliativa in base alla probabilità di risposta completa alla chemioterapia mediante l'utilizzo di fattori prognostici, come il Karnofsky Performance Status (KPS) (<80%), e alla modalità di diffusione linfonodale o viscerale (fegato, polmone, ossa). Nei pazienti con nessuno, uno o due fattori di rischio, la probabilità di remissione completa è rispettivamente del 38, 25 e 5%, con sopravvivenza mediana rispettivamente di 33, 13,4 e 9,3 mesi. I pazienti con compromissione delle condizioni generali, coinvolgimento di organi solidi e metastasi ossee raramente sopravvivono a lungo. Anche la tossicità varia in funzione del rischio, in questo gruppo di pazienti la mortalità legata al trattamento con i diversi schemi di terapia combinata si aggira intorno al 3-4%.

CHEMIOTERAPIA Alcuni farmaci chemioterapici si sono dimostrati efficaci in monoterapia: cisplatino, paclitaxel e gemcitabina sono considerati i più attivi. La terapia standard prevede l'associazione di due, tre o quattro farmaci. Con l'utilizzo di diverse associazioni di farmaci, quali metotrexato, vinblastina, doxorubicina e cisplatino (M-VAC), cisplatino e paclitaxel (PT), gemcitabina e cisplatino (GC) oppure gemcitabina, paclitaxel e cisplatino (GTC), sono state ottenute percentuali di risposta superiori al 50%. L'associazione M-VAC era considerata la terapia di riferimento, ma i suoi effetti tossici, tra cui neutropenia, febbre, mucosite, danno renale e uditivo e neuropatie periferiche, hanno portato allo sviluppo di schemi alternativi.

Sono stati inoltre condotti studi riguardo all'uso della chemioterapia neoadiuvante e adiuvante. In un trial clinico randomizzato sono stati confrontati pazienti con carcinoma della vescica trattati con tre cicli di M-VAC seguiti da cistectomia radicale e pazienti trattati con la sola cistectomia; i pazienti del primo gruppo hanno mostrato una sopravvivenza mediana di 6,2 anni e una sopravvivenza a 5 anni del 57%, contro i 3,8 anni di sopravvivenza mediana e il 42% di sopravvivenza a 5 anni del gruppo trattato con il solo intervento chirurgico. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio internazionale che prevedeva tre cicli di cisplatino, metotrexato e vinblastina (CMV), seguiti o da cistectomia radicale o da terapia radiante. La decisione di istituire un trattamento adiuvante dipende dal rischio di recidiva dopo la cistectomia. Le indicazioni a effettuare una chemioterapia adiuvante includono la presenza di metastasi linfonodali, l'estensione extravescicale del tumore o la presenza di invasione vascolare nei campioni di tessuto asportato. Un altro studio sulla terapia adiuvante ha evidenziato che quattro cicli di CMV ritardano la comparsa di recidiva; tuttavia, l'impatto sulla sopravvivenza non è ancora chiaro. Ulteriori studi stanno valutando combinazioni basate sui taxani e sulla gemcitabina.

Il trattamento delle neoplasie della vescica è riassunto nella **tabella 90-2**.

CARCINOMA DELLA PELVI RENALE E DELL'URETERE

Ogni anno si verificano circa 2500 casi di cancro della pelvi renale e dell'uretere; quasi tutti sono carcinomi a cellule transizionali simili al cancro vescicale dal punto di vista biologico e morfologico. Questo tumore può essere anche associato ad abuso cronico di fenacetina e alla nefropatia dei Balcani, una nefrite interstiziale cronica endemica in Bulgaria, Grecia, Bosnia-Herzegovina e Romania.

Il sintomo più frequente è la macroematuria in assenza di dolore, e la malattia è generalmente individuata alla pielografia endovenosa effettuata per l'ematuria. Le modalità di diffusione sono simili a quelle del cancro vescicale. Per la malattia a basso-grado localizzata a livello della pelvi renale e dell'uretere, la nefroureterectomia (inclusa l'escissione dell'uretere distale con una porzione della vescica) è associata a una sopravvivenza a 5 anni dell'80-90%. I tumori più invasivi o quelli meno differenziati sul piano istologico sono a più elevato rischio di recidiva locale e di metastasi. La malattia metastatica viene trattata con gli agenti chemioterapici utilizzati nel cancro vescicale e la prognosi è simile a quella del carcinoma a cellule transizionali metastatico di origine vescicale.

CARCINOMA A CELLULE RENALI

I carcinomi a cellule renali rappresentano il 90-95% delle neoplasie che colpiscono il rene. Caratteristiche importanti di tali neoplasie sono la resistenza agli agenti citotossici, la non frequente ma riproducibile risposta a immunomodulatori come l'interferone α e l'interleuchina 2 (IL-2) e una variabilità del decorso clinico nei pazienti con malattia metastatica, compresi casi aneddotici di remissioni spontanee.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza del carcinoma a cellule renali è in continuo aumento e, attualmente, negli Stati Uniti si avvicina ai 51 000 casi all'anno e determina 13 000 decessi. Il rapporto maschi/femmine è di 2:1. Il picco di incidenza è tra i 50 e i 70 anni, anche se questa neoplasia può essere diagnosticata a ogni età. Molti fattori ambientali sono stati studiati come possibili cause favorenti; la principale associazione è quella con il fumo di sigaretta (responsabile del 20-30% dei casi). Il rischio è aumentato anche nei pazienti con rene policistico acquisito associato a insufficienza renale in fase terminale, così come nei pazienti con sclerosi tuberosa. La maggior parte dei casi è sporadica, anche se sono state segnalate alcune forme familiari. Una di queste è associata alla sindrome di von Hippel-Lindau (VHL), che predispone al carcinoma a cellule renali, all'emangioma della retina, all'emangioblastoma del midollo spinale e del cervelletto e al feocromocitoma. Circa il 35% dei pazienti con sindrome di VHL sviluppa un carcinoma a cellule renali. Anche nei parenti di primo grado dei pazienti affetti da sindrome di VHL è stato osservato un'aumento dell'incidenza.

ANATOMIA PATOLOGICA E GENETICA

Le neoplasie a cellule renali rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori con differenti caratteristiche istologiche, genetiche e cliniche, spaziando da forme benigne a forme maligne di alto grado (Tab. 90-3). Queste neoplasie sono classificate su base morfologica e istologica. Le categorie includono i carcinomi a cellule chiare (60% dei casi), i carcinomi papillari (dal 5 al 15%), i tumori cromofobi (dal 5 al 10%), gli oncocitomi (dal 5 al 10%) e i tumori dei dotti collettori o dei dotti di Bellini (<1%). I tumori papillari tendono a essere bilaterali e multifocali. I tumori cromofobi hanno un decorso clinico più insidioso e meno aggressivo e gli oncocitomi vengono considerati neoplasie benigne. Al contrario, i carcinomi dei dotti di Bellini, che si ritiene abbiano origine dai dotti collettori all'interno della midollare renale, sono molto rari ma aggressivi e tendono a colpire pazienti più giovani.

I tumori a cellule chiare, l'istotipo predominante, vengono riscontrati in più dell'80% dei pazienti che sviluppano metastasi. I tumori a cellule chiare originano dalle cellule epiteliali dei tubuli prossimali e generalmente presentano delezioni del cromosoma 3p. Le delezioni di 3p21-26 (dove è localizzato il gene *VHL*) sono identificate sia nei tumori familiari che in quelli sporadici. Il gene VHL codifica per una proteina con funzione di oncosoppressore, coinvolta nella regolazione della trascrizione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e di altre proteine inducibili dall'ipossia. L'inattivazione di VHL porta a un'iperespressione di questi agonisti dei recettori per il VEGF e il PDGF, i quali promuovono l'angiogenesi e la crescita tumorale. Gli agenti che inibiscono l'attività dei fattori di crescita proangiogenetici hanno dimostrato di esercitare un'attività antitumorale.

PRESENTAZIONE CLINICA

I segni e sintomi d'esordio includono ematuria, dolore addominale e presenza di una massa ai fianchi o in sede addominale. Questa classica triade è riscontrabile nel 10-20% dei pazienti. Altri sintomi sono la febbre, il calo ponderale, l'anemia e il varicocele (Tab. 90-4). Queste neoplasie possono anche essere diagnosticate incidentalmente a un esame radiografico. L'uso

TABELLA 90-3 CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE EPITELIALI DI ORIGINE RENALE

Tipo di carcinoma	Modalità di crescita	Cellule di origine	Citogenetica
A cellule chiare	Acinare o sarcomatoide	Tubulo prossimale	3p–
Papillare	Papillare o sarcomatoide	Tubulo prossimale	+7, +17, –Y
Cromofobo	Solido, tubulare o sarcomatoide	Dotti collettori corticali	Ipodiploide
Oncocitico	Nidi tumorali	Dotti collettori corticali	Non determinata
Dei dotti collettori	Papillare o sarcomatoide	Dotti collettori midollari	Non determinata

TABELLA 90-4 SEGNI E SINTOMI RISCONTRABILI NEI PAZIENTI CON CARCINOMA A CELLULE RENALI

Segno o sintomo di presentazione	Incidenza, %
Triade classica: ematuria, dolore al fianco, massa palpabile al fianco	10-20
Ematuria	40
Dolore al fianco	40
Massa palpabile	25
Calo ponderale	33
Anemia	33
Febbre	20
Ipertensione arteriosa	20
Alterazioni della funzione epatica	15
Ipercalcemia	5
Eritrocitosi	3
Neuromiopatia	3
Amiloidosi	2
Aumento della velocità di eritrosedimentazione	55

diffuso di tecniche di diagnostica per immagini (come TC, ecografia e RM), ha portato a un aumento delle diagnosi precoci e del riscontro occasionale di masse renali in corso di esami eseguiti per motivi clinici diversi. Il numero crescente di diagnosi di neoplasia renale in stadio precoce ha contribuito all'aumento del tasso di sopravvivenza a 5 anni e ha condotto allo sviluppo di tecniche chirurgiche che permettono di evitare la perdita di nefroni funzionanti (nefrectomie parziali). A queste neoplasie sono state associate alcune sindromi paraneoplastiche quali eritrocitosi, ipercalcemia, insufficienza epatica su base non metastatica (sindrome di Stauffer) e disfibrinogenemia acquisita. L'eritrocitosi è riscontrabile alla presentazione clinica solo in circa il 3% dei pazienti. L'anemia, un segno di malattia in stadio avanzato, è più comune.

Gli esami da eseguire nella valutazione di un paziente con sospetta neoplasia a cellule renali comprendono: TC dell'addome e della pelvi; radiografia del torace; esame completo delle urine con citologia urinaria. La TC del torace risulta indicata qualora, sulla base della radiografia del torace, si sospetti una malattia metastatica. La RM è utile nella valutazione della vena cava inferiore nei casi in cui si sospetti un coinvolgimento della stessa da parte del tumore o la presenza di un trombo. Nella pratica clinica ogni massa solida renale deve essere considerata di natura maligna sino a prova contraria; è necessario giungere a una diagnosi definitiva. Se non si dimostra la presenza di metastasi, è indicato l'intervento chirurgico anche in presenza di invasione della vena renale. La diagnosi differenziale delle masse renali comprende lesioni cistiche, neoplasie benigne (adenoma, angiomiolipoma, oncocitoma), lesioni infiammatorie (pielonefriti o ascessi) e altre neoplasie primitive o metastatiche. Tra le altre neoplasie maligne che possono colpire il rene vi sono i carcinomi a cellule transizionali della pelvi renale, i sarcomi, i linfomi e il tumore di Wilms. Tutte queste forme rappresentano cause meno frequenti di masse renali rispetto alle neoplasie a cellule renali.

STADIAZIONE E PROGNOSI

Due sistemi di stadiazione d'uso comune sono la classificazione di Robson e il sistema di stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). In accordo con il sistema AJCC, si considerano in stadio I i tumori con diametro massimo inferiore a 7 cm e confinati al rene, in stadio II i tumori pari o superiori a 7 cm e confinati al rene, in stadio III i tumori che si estendano attraverso la capsula renale ma restino confinati all'interno della fascia di Gerota (IIIa) o con interessamento di un singolo linfonodo ilare (N1) e in stadio IV i tumori che coinvolgano gli organi adiacenti (esclusa la ghiandola surrenale) o con interessamento di linfonodi multipli, oppure con metastasi a distanza. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dipende dallo stadio: maggiore del 90% nello stadio I, pari all'85% nello stadio II, al 60% nello stadio III e al 10% nello stadio IV.

T CARCINOMA A CELLULE RENALI

TUMORI LOCALIZZATI L'approccio terapeutico di riferimento per le neoplasie in stadio 1 e 2 e per alcuni casi selezionati in stadio 3 è la nefrectomia radicale. Questa procedura prevede la rimozione completa della fascia di Gerota e del suo contenuto, compresi il rene, il surrene omolaterale e i linfonodi ilari adiacenti. Il ruolo della linfadenectomia regionale è controverso. L'estensione della malattia alla vena renale o alla vena cava inferiore (stadio III) non rappresenta una controindicazione all'intervento chirurgico, anche se è necessario un bypass cardiopolmonare. Metà di questi pazienti presenta una sopravvivenza prolungata se il tumore viene resecato. Nei pazienti con un solo rene, in base alla dimensione e alla localizzazione della lesione, può essere indicato un approccio conservativo, per via laparotomica o laparoscopica, volto a risparmiare nefroni.

Un simile approccio, accompagnato da nefrectomia radicale controlaterale, può essere indicato anche in pazienti con neoplasie bilaterali. Tecniche di nefrectomia parziale sono selettivamente impiegate per resecare masse di piccole dimensioni in pazienti con rene controlaterale normale. La terapia adiuvante, dopo questo tipo di intervento chirurgico, non determina un aumento della sopravvivenza, anche in casi con prognosi sfavorevole.

MALATTIA AVANZATA Il ruolo della chirurgia nei pazienti con malattia metastatica è limitato. Tuttavia, pazienti sottoposti a nefrectomia che vanno incontro a singola recidiva asportabile possono sopravvivere a lungo. Nei pazienti che presentano metastasi già alla diagnosi, possibili indicazioni all'intervento di nefrectomia sono il controllo del dolore o il trattamento di un'emorragia a livello del tumore primitivo. Anche una nefrectomia citoriduttiva, eseguita prima di un trattamento sistemico, aumenta la sopravvivenza in pazienti attentamente selezionati con tumori in stadio IV.

Il carcinoma a cellule renali metastatico è altamente resistente alla chemioterapia e solo raramente risponde a terapie con citochine quali l'IL-2 o l'IFNα. L'interferone α e l'interleuchina-2 determinano regressioni nel 10-20% dei pazienti, ma solo occasionalmente queste risposte sono durevoli.

La situazione si è modificata in maniera sostanziale da quando due trial randomizzati su larga scala hanno stabilito un ruolo per la terapia anti-angiogenetica in questa malattia, come preannunciato dagli studi genetici. Questi studi hanno valutato separatamente due agenti anti-angiogenetici somministrati per via orale, il sorafenib e il sunitinib, i quali inibiscono la via del segnale di recettori tirosinchinasici attraverso il VEGFR e il PDGFR. Entrambi si sono dimostrati efficaci come terapia di seconda linea in pazienti con malattia in progressione durante il trattamento con citochine; ciò ha portato alla loro approvazione per il trattamento del carcinoma a cellule renali in fase avanzata da parte degli organi competenti. Uno studio randomizzato di fase III che ha messo a confronto il sunitinib e l'IFNα ha rilevato una superiorità in termini di efficacia del sunitinib, con un profilo accettabile di tollerabilità. Tale trial ha decretato il passaggio dal trattamento standard di prima linea con IFNα a quello con sunitinib. Quest'ultimo è generalmente somministrato per via orale a un dosaggio di 50 mg/die per quattro settimane su sei. La diarrea è il principale effetto collaterale. Il sorafenib è solitamente somministrato per via orale a un dosaggio di 400 mg due volte al giorno. Oltre alla diarrea, altri effetti tossici comprendono rash, affaticabilità e la sindrome mano-piede. Il temsirolimus, un inibitore del *mammalian target of rapamicin* (mTOR), è anch'esso attivo in pazienti pretrattati. Il dosaggio abituale è di 25 mg settimanali per via endovenosa.

La prognosi del carcinoma a cellule renali metastatico è molto variabile; uno studio ha permesso di identificare, come fattori prognostici negativi, una mancata nefrectomia, un KPS inferiore a 80, una bassa emoglobinemia, un elevato livello di calcio sierico e un anomalo valore della lattico deidrogenasi (LDH). I pazienti con nessuno, uno o due, e tre o più fattori presentano una sopravvivenza mediana di 24, 12 e 5 mesi rispettivamente. Questi tumori possono avere un decorso clinico imprevedibile e protratto. Può essere preferibile accertare l'evolutività della malattia prima di considerare approcci terapeutici potenzialmente tossici.

BIBLIOGRAFIA

Black PC et al: Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. J Clin Oncol 24:5528, 2006

Brassell SA, Kamat AM: Contemporary intravesical treatment options for urothelial carcinoma of the bladder. J Natl Compr Canc Netw 4:1027, 2006

Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 353:2477, 2005

Huang WC et al: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: A retrospective cohort study. Lancet Oncol 7:735, 2006

Mitra AP et al: Molecular pathways in invasive bladder cancer: New insights into mechanisms, progression, and target identification. J Clin Oncol 24:5552, 2006

Motzer RJ et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 295:2516, 2006

Nelson EC et al: Renal cell carcinoma: Current status and emerging therapies. Cancer Treat Rev 33:299, 2007

Sugano K, Kakizoe T: Genetic alterations in bladder cancer and their clinical applications in molecular tumor staging. Nature Clin Pract 3:642, 2006

Winquist E et al: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis. J Urol 171:561, 2004

91 Patologia benigna e maligna della prostata

Howard I. Scher

La frequenza delle patologie prostatiche, sia benigne che maligne, aumenta con l'aumentare dell'età. Studi autoptici su soggetti deceduti nell'ottava decade di vita hanno evidenziato la presenza di iperplasia in più del 90% dei casi e di neoplasie maligne in più del 70% degli individui. L'alta prevalenza di queste patologie nella popolazione anziana, che spesso presenta più cause concomitanti di morbidità e mortalità, impone un approccio diagnostico e terapeutico rischio-modulato. Questo può essere realizzato considerando queste patologie come una serie di stati clinico-patologici. Ogni stato rappresenta un'entità clinica distinta per cui gli interventi andrebbero regolati in base ai sintomi presenti in quel preciso momento o al rischio di sviluppare una sintomatologia o di morire a causa di quella malattia entro un determinato arco di tempo (Fig. 91-1). Nelle patologie proliferative benigne, i sintomi correlati alla frequenza minzionale, le infezioni e il rischio di ostruzione devono essere tali da compensare gli effetti collaterali e le complicanze della terapia medica o chirurgica. Nelle neoplasie maligne, l'opportunità di un intervento terapeutico deve essere valutata in base ai sintomi, al rischio di progressione della malattia o di morte, alla morbilità legata all'intervento stesso e alla comorbilità di patologie preesistenti.

ANATOMIA NORMALE E PATOLOGICA

La prostata è localizzata nella pelvi ed è circondata dal retto, dalla vescica, dai plessi venosi periprostatico e dorsale, responsabili della funzione erettile, e dallo sfintere urinario, responsabile del controllo minzionale passivo. La prostata è costituita da ghiandole tubulo-alveolari ramificate, organizzate in lobuli e circondate dallo stroma. L'unità funzionale è l'acino prostatico, costituito da una componente epiteliale, formata da cellule epiteliali, basali e neuroendocrine, e da una componente stromale comprendente fibroblasti e cellule muscolari lisce. I due compartimenti sono separati da una membrana basale. L'antigene prostatico specifico (*prostate specific antigen*, PSA) e la fosfatasi acida sono prodotti dalle cellule epiteliali. Sia le cellule epiteliali che le cellule stromali della prostata esprimono i recettori per gli androgeni e la loro crescita è androgeno-dipendente. Il testosterone, il principale ormone androgeno circolante, viene convertito nella ghiandola in diidrotestosterone dall'enzima 5α-riduttasi.

La porzione periuretrale della ghiandola aumenta di volume durante la pubertà e dopo i 55 anni di età a causa della proliferazione di cellule non maligne nella zona di transizione che circonda l'uretra. La maggior parte delle neoplasie si sviluppa nella zona periferica, e spesso può essere evidente alla palpazione nel corso dell'esplorazione digitorettale (EDR).

CANCRO DELLA PROSTATA

Nel 2007, negli Stati Uniti sono stati diagnosticate circa 218 890 neoplasie della prostata e 27 050 soggetti sono morti a causa di questa patologia. Il numero assoluto di morti per carcinoma prostatico è diminuito negli ultimi 5 anni; questo è stato attribuito da alcuni alla diffusione dell'utilizzo di strategie diagnostiche basate sul PSA. Tuttavia, come evidenziato da studi prospettici randomizzati, lo screening non migliora la sopravvivenza. Il paradosso della gestione della malattia consiste nel fatto che sebbene essa rimanga la seconda causa di morte da tumore nel maschio, solo 1 uomo su 8 con cancro della prostata muore della malattia.

EPIDEMIOLOGIA

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il rischio di neoplasia prostatica aumenta di un fattore 2 se un familiare di primo grado ne è affetto e di un fattore 4 se i parenti affetti sono due o più. Attualmente si ritiene che il 40% delle neoplasie a insorgenza precoce e il 5-10% di tutte le neoplasie prostatiche siano ereditarie. Il cancro della prostata colpisce le diverse etnie in maniera differente. A parità di età i maschi afroamericani, rispetto ai bianchi, hanno sia un maggior numero di lesioni da "neoplasia prostatica intraepiteliale" (*prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN), lesione precancerosa, sia tumori di maggiori dimensioni, probabilmente a causa dei livelli di testosterone più elevati. La PIN è tipicamente multifocale e altamente instabile. Varianti polimorfiche del gene del recettore degli androgeni, del gene C17 del citocromo P450 e del gene della steroido-5α-riduttasi di tipo II (*SRD5A2*) sono state implicate nelle variazioni di incidenza.

L'incidenza di riscontri autoptici di neoplasie prostatiche è simile in tutto il mondo, mentre varia l'incidenza della malattia clinica. Sembra, perciò, che i fattori ambientali svolgano un ruolo nell'insorgenza della patologia. Si ritiene che una dieta ricca di lipidi, come l'acido α-linoleico, o di idrocarburi aromatici policiclici, che si formano durante la cottura delle carni rosse, incrementi il rischio. Il rischio di carcinoma prostatico aumenta negli uomini asiatici quando essi emigrano in occidente, analogamente a quanto avviene nelle donne asiatiche per il cancro della mammella. Sembrano svolgere un ruolo protettivo fattori come l'isoflavonoide genisteina (che inibisce la 5α-riduttasi), gli ortaggi che contengono il sulfurafano isotiocianato, i retinoidi come il licopene (contenuto nei pomodori) e gli inibitori della biosintesi del colesterolo (le statine). Anche gli antiossidanti α-tocoferolo e selenio possono ridurre il rischio di neoplasia prostatica.

Lo sviluppo di una neoplasia prostatica è un processo multistadio. Un evento precoce è l'ipermetilazione del promotore del gene GSTP1, che determina la perdita di funzione di un gene in grado di detossificare sostanze cancerogene. Si ritiene che anche l'infiammazione possa svolgere un ruolo, in base all'evidenza che molte neoplasie prostatiche si sviluppano nelle adiacenze di una lesione denominata atrofia infiammatoria proliferativa (*proliferative inflammatory atrophy*, PIA). Questo fa ipotizzare un ruolo svolto anche dal danno ossidativo.

DIAGNOSI E TERAPIA IN BASE ALLO STATO CLINICO

Il continuum della malattia – dall'insorgenza di una lesione preneoplastica invasiva localizzata alla prostata, all'emergenza di una lesione metastatica sintomatica, fino all'evento mortale finale – può durare decenni. La gestione dei singoli momenti è centrata sui rischi che vengono definiti considerando la malattia come un insieme di stati clinici (Fig. 91-1). Ogni stato è definito dal punto di vista operativo, in base alla presenza o meno di una diagnosi di neoplasia e, in caso affermativo, della presenza o assenza di metastasi evidenziabili con le tecniche di diagnostica per immagini e ai livelli ematici di testosterone. Secondo tale modello, il paziente occupa un solo stato clinico e vi rimane fino alla progressione. A ogni valutazione, la decisione di iniziare un trattamento e la scelta dello stesso si basano sul rischio determinato dalla neoplasia rispetto alle cause di mortalità che possono essere presenti in un certo individuo. Ne consegue che più la neoplasia è avanzata, più forte è l'indicazione al trattamento. Per i soggetti senza una diagnosi di neoplasia, la decisione di sottoporsi agli esami di screening diagnostico si basa sulla probabilità della presenza di una neoplasia clinicamente significativa. Per i pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico, il modello degli stati clinici considera la probabilità di sviluppare sintomi o di morire a causa di quella neoplasia. Perciò, un paziente con carcinoma prostatico localizzato sottoposto ad asportazione radicale della neoplasia rimane nella classe di malattia localizzata fino a quando il PSA si mantiene indosabile. Il tempo che il paziente trascorre all'interno della stessa classe rappresenta la misura dell'efficacia dell'intervento terapeutico, quantunque possano trascorrere anni prima di poterne valutare gli effetti. Poiché molti pazienti con neoplasia in fase attiva non sono a rischio di sviluppare metastasi, di presentare sintomi o di morire, il modello degli stati clinici consente la distinzione tra *guarigione* – ossia l'eliminazione di tutte le cellule neoplastiche, che rappresenta l'obiettivo terapeutico primario del trattamento della maggior parte delle neoplasie – e *controllo della neoplasia*, che prevede di rallentare la sua evoluzione e di controllarne i sintomi sino alla morte del paziente per cause diverse dal cancro. Persino in presenza di una recidiva, non è sempre necessario un trattamento immediato. Piuttosto, come avviene alla diagnosi, l'indicazione al trattamento deve essere valutata in base alla durata della malattia e ai disturbi che determina nell'individuo, in relazione al rapporto rischi/benefici della terapia che è stata presa in considerazione.

PAZIENTI SENZA DIAGNOSI DI NEOPLASIA PROSTATICA

Prevenzione Si stanno studiando diversi agenti potenzialmente in grado di ridurre il rischio di neoplasia prostatica clinicamente evidente. In uno studio clinico multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, il Prostate Cancer Prevention Trial, è stata testata la finasteride, un inibitore della 5α-

FIGURA 91-1 Stati clinici del carcinoma prostatico. PSA, antigene prostatico specifico.

riduttasi, in uomini di età maggiore o uguale a 55 anni. La frequenza del carcinoma prostatico registrata è stata del 18,4% nei pazienti trattati con finasteride (803 su 4364) e del 24,4% nei pazienti trattati con placebo. Le preoccupazioni iniziali circa il fatto che le neoplasie insorte nei pazienti trattati con finasteride presentassero un alto grado di malignità [37% (280 su 757) contro il 22% (237 su 1068) nei pazienti trattati con placebo] si sono dimostrate in realtà un artefatto della riduzione di volume delle cellule epiteliali maligne nei pazienti trattati con finasteride. Non è stato osservato alcun effetto sulla sopravvivenza. Anche la vitamina E e il selenio vengono attualmente sottoposti a valutazione come agenti protettivi (studio SELECT).

Esame obiettivo La diagnosi di neoplasia prostatica si basa sulla sintomatologia, su un'EDR anomala o un elevato PSA sierico. L'anamnesi urologica si dovrebbe concentrare sui sintomi legati all'ostruzione distale, sulla continenza urinaria, sulla potenza sessuale o su alterazioni del quadro eiaculatorio.

L'EDR fornisce informazioni sulle dimensioni della prostata, sulla sua consistenza e sull'eventuale presenza di anomalie nell'ambito della ghiandola o nei tessuti circostanti. Molte neoplasie si sviluppano nella zona periferica e sono palpabili all'EDR. I carcinomi sono duri, nodulari e irregolari, mentre un aumento di consistenza può essere dovuto a ipertrofia prostatica benigna (*benign prostatic hypertrophy*, BPH), a calcoli o a neoplasie. Nel complesso, il 20-25% degli individui con EDR anomala è affetto da neoplasia.

Antigene prostatico specifico Il PSA è una serinproteasi simile alla callicreina in grado di lisare il coagulo spermatico. È prodotta dalle cellule epiteliali prostatiche sia normali che neoplastiche. Il PSA è specifico per la prostata, ma non per il cancro della prostata, e il suo incremento nel siero può essere dovuto a prostatite, a BPH e neoplasia prostatica. L'esecuzione di una biopsia prostatica può innalzare i livelli di PSA fino a 10 volte per un periodo di 8-10 settimane. Il valore del PSA sierico non è influenzato dall'EDR. Il PSA circola nel sangue sotto forma di complessi inattivi insieme agli inibitori delle proteasi α_1-antichimotripsina e β_2-microglobulina e la sua emivita nel siero è di 2-3 giorni. Se la prostata viene rimossa chirurgicamente, i suoi livelli dovrebbero essere indeterminabili. La ricerca di tale antigene mediante immunoistochimica può essere utilizzata per effettuare la diagnosi di cancro prostatico.

L'impiego del PSA per la diagnosi precoce di neoplasia prostatica maligna è stato introdotto nel 1994, ma vi sono controversie circa il suo utilizzo. L'American Cancer Society raccomanda ai medici di proporre la determinazione del PSA e l'esecuzione di un'EDR con scadenza annuale agli uomini di età superiore a 50 anni con aspettativa di vita superiore ai 10 anni; questa raccomandazione riguarda gli uomini fino a 76 anni di età. Per gli afroamericani e per coloro che hanno familiarità per carcinoma della prostata, i controlli dovrebbero iniziare dall'età di 45 anni. Le raccomandazioni dell'American Urologic Association sono simili, con l'aggiunta di una nota relativa al fatto che i rischi e i benefici dell'esecuzione di questi esami non sono definiti. La National Comprehensive Cancer Network consiglia l'esecuzione dei test a partire dai 40 anni, adattando gli esami aggiuntivi ai valori medi età-specifici. L'American College of Physicians suggerisce ai medici di "descrivere i potenziali benefici e i danni noti correlati ai test di screening" e di "individualizzare la decisione di eseguire gli screening". I valori del PSA possono variare senza una ragione evidente; pertanto, un valore anomalo dovrebbe essere confermato prima di procedere a ulteriori indagini.

I criteri di indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica a scopo diagnostico legati ai valori del PSA sono cambiati nel tempo. L'obiettivo è quello di aumentare la sensibilità dell'indagine nei soggetti più giovani, caratterizzati da una maggiore probabilità di morire a causa della neoplasia, e di ridurre la diagnosi di neoplasie con un basso potenziale di malignità nei soggetti in età avanzata, la cui mortalità è più probabilmente legata a cause diverse dalla neoplasia. Gli intervalli di riferimento specifici per l'età prevedono l'abbassamento del limite superiore dell'intervallo di normalità per i soggetti giovani e il suo innalzamento per la popolazione anziana. Le diverse soglie di anormalità modificano la sensibilità e la specificità dell'esame. Il limite oltre il quale si ha l'indicazione all'esecuzione della biopsia è di 4 ng/ml, ma da molti gruppi questo limite viene abbassato 2,6 ng/ml per i soggetti di età inferiore a 60 anni, poiché è stato osservato che in quasi la metà dei soggetti con questo valore di PSA esso si innalza fino ai 4 ng/ml nell'arco di un periodo di tempo relativamente breve (4 anni) e che, al momento della diagnosi, quasi un terzo delle neoplasie prostatiche maligne risulta diffuso oltre i confini della ghiandola. La maggior parte del PSA si trova in forma di complesso con l'α_1-chimotripsina (ACT); solo una piccola percentuale è in forma "libera". Una diagnosi più accurata per i pazienti con PSA compreso tra 4 e 10 ng/ml si ottiene considerando che il rischio di neoplasia è inferiore al 10% se il PSA libero è superiore al 25%, ma può arrivare fino al 56% nei soggetti con PSA libero inferiore al 10%. La misura della densità del PSA è stata introdotta per correggere il valore totale del PSA considerando il contributo fornito dall'ipertrofia prostatica benigna. La densità del PSA viene calcolata dividendo il valore del PSA nel siero per il peso della prostata stimato in base all'ecografia transrettale (*transrectal ultrasound*, TRUS). Valori inferiori a 0,1 ng/ml per cm^3 indicano un'ipertrofia prostatica benigna, mentre valori superiori a 0,15 sono suggestivi di carcinoma. La *velocità del PSA* è il cambiamento della concentrazione del PSA nel tempo ed è espressa più comunemente come tempo di raddoppiamento del PSA. È particolarmente utile nel caso di soggetti che presentano un graduale aumento del PSA nell'ambito di valori apparentemente normali. Per i soggetti con PSA al di sopra dei 4 ng/ml, un aumento superiore a 0,75 ng/ml all'anno suggerisce la presenza di un carcinoma, mentre per i soggetti con valori di PSA più bassi un incremento al di sopra di 0,5 ng/ml all'anno dovrebbe suggerire l'indicazione alla biopsia. Per esempio, un aumento da 2,5 a 3,9 ng/ml nell'arco di un anno impone un approfondimento diagnostico. Quando i livelli di PSA sono compresi tra 4 e 10 ng/ml, l'indicazione alla biopsia è data dalla misura del PSA libero e complessato. Nei pazienti con carcinoma il PSA libero tende ad avere valori inferiori. Sono stati impiegati, inoltre, i valori dei rapporti tra PSA libero e totale, tra PSA complessato e totale e tra PSA libero e complessato. In una casistica è stato osservato un aumento di specificità del 20% utilizzando come valori normali un rapporto libero/totale superiore a 0,15, complessato/totale inferiore a 0,7 e libero/complessato superiore a 0,25.

Le strategie diagnostiche basate sulla determinazione del PSA hanno modificato lo spettro delle manifestazioni cliniche della malattia. Attualmente, il 95-99% delle neoplasie di nuova diagnosi è clinicamente localizzato, il 40% non è palpabile e, di queste, il 70% è confinato alla ghiandola. Gli svantaggi della diffusione dell'esame del PSA sono rappresentati dall'identificazione e dal trattamento di neoplasie con un potenziale di malignità così basso da non ridurre la sopravvivenza o produrre sintomi nel corso della vita del paziente. Gli effetti collaterali della terapia, tra cui l'impotenza, l'incontinenza e le alterazioni della motilità intestinale, non sono accettabili per questi pazienti. Sono in corso sperimentazioni cliniche con l'obiettivo di saggiare l'effettiva utilità dello screening nel modificare la morbilità e la mortalità della neoplasia prostatica. Fino a quando non saranno disponibili i risultati di questi studi, è consigliabile che i soggetti decidano se sottoporsi al test solo dopo essere stati opportunamente informati.

La figura 91-2 illustra un algoritmo diagnostico basato sull'utilizzo dell'EDR e del PSA. In generale, l'esecuzione di una biopsia è indicata se l'EDR è anomala o il PSA è alterato. Il 25% dei soggetti con PSA superiore a 4 ng/ml ed EDR anomala è affetto da neoplasia, così come il 17% dei soggetti con PSA compreso tra 2,5 e 4 ng/ml ed EDR normale.

Biopsia prostatica La diagnosi di carcinoma prostatico viene posta mediante agobiopsia con guida ecografia per via transrettale. La visualizzazione diretta mediante ecografia o risonanza magnetica (RM) garantisce un campionamento di tutte le zone della ghiandola. Viene suggerito il prelievo di un minimo di sei campioni, tre dal lobo destro e tre dal lobo sinistro e, se clinicamente indicato, un prelievo bioptico separato della zona di transizione. Più comunemente, è consigliato il prelievo di 12-14 campioni per aumentare il potere diagnostico. I pazienti affetti da prostatite devono sottoporsi a un ciclo di terapia antibiotica prima della biopsia. I soggetti con PSA alterato e biopsia negativa devono ripetere la biopsia.

Ogni frustolo della biopsia viene analizzato per ricercare la presenza di neoplasia e la quota neoplastica viene quantificata in base all'estensione del tumore all'interno del frustolo e alla percentuale di frustolo coinvolta.

Anatomia patologica La proliferazione non invasiva delle cellule epiteliali all'interno dei dotti viene definita *neoplasia prostatica intraepiteliale* (PIN). La PIN è un precursore del cancro, ma non tutte le PIN danno luogo a carcinomi invasivi. Più del 95% delle neoplasie diagnosticate è costituita da adenocarcinomi; i restanti sono carcinomi squamosi, carcinomi a cellule transizionali, neoplasie neuroendocrine o, raramente, carcinosarcomi. La prostata è raramente sede di metastasi, ma in alcuni casi il cancro del colon o il cancro vescicale a cellule di transizione invade la ghiandola per contiguità. Quando viene effettuata una diagnosi di carcinoma prostatico, l'indice di aggressività istologica viene valutato assegnando un punteggio secondo il sistema di Gleason, in cui il *pattern* istologico predominante e secondario della ghiandola sono valutati e tradotti in un punteggio che varia da 1 (ben differenziato) a 5 (indifferenziato), quindi sommati a dare un punteggio totale variabile da 2 a 10 per ogni carcinoma. L'area meno differenziata della neoplasia (cioè quella con il grado istologico più elevato) spesso ne de-

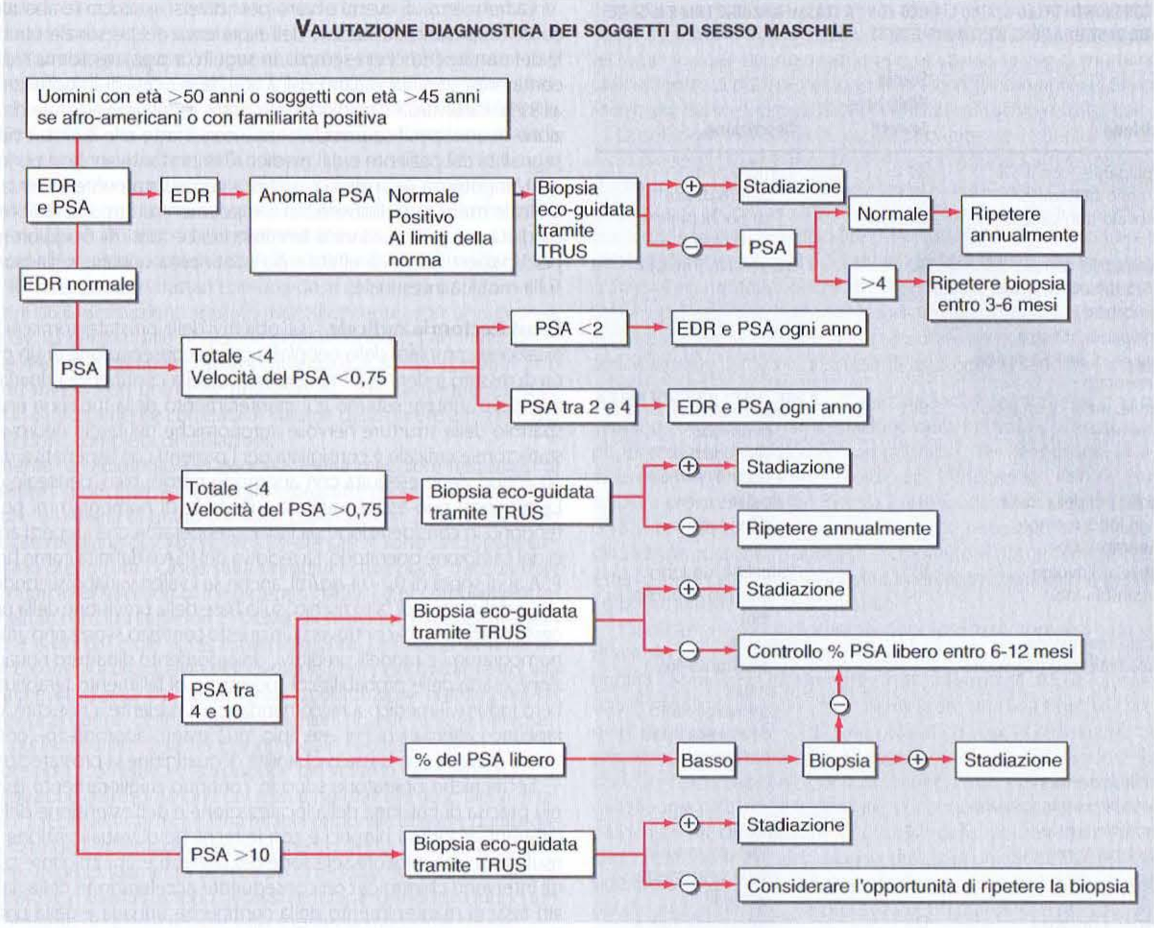


FIGURA 91-2 Algoritmo per la valutazione diagnostica di soggetti di sesso maschile in base all'esplorazione digitorettale (EDR) e ai valori dell'antigene prostatico specifico (PSA). TRUS, ecografia transrettale.

termina il comportamento biologico. Vengono registrate anche la presenza o l'assenza di invasione perineurale e la diffusione extracapsulare.

Stadiazione del carcinoma della prostata Il sistema di stadiazione TNM comprende categorie di neoplasie che sono palpabili all'EDR, neoplasie identificabili esclusivamente in seguito all'aumento del PSA (T1c), neoplasie palpabili ma clinicamente confinate alla ghiandola (T2) e neoplasie che sono diffuse al di fuori della ghiandola (T3 e T4) (Tab. 91-1). La valutazione della neoplasia in base alla sola EDR è inaccurata poiché non fornisce informazioni sull'estensione della malattia all'interno della ghiandola, sulla presenza o assenza di invasione della capsula, sul coinvolgimento delle vescichette seminali e sull'estensione della malattia ai linfonodi. A causa dell'inadeguatezza dell'EDR, i criteri di stadiazione sono stati revisionati in modo da includere anche i risultati della diagnostica per immagini. Sfortunatamente, nessun singolo esame ha dimostrato di essere sufficientemente accurato nell'indicare la stadiazione della malattia, la presenza di patologia confinata alla ghiandola, il coinvolgimento delle vescichette seminali o la diffusione linfonodale.

L'ecografia transrettale (TRUS) è la tecnica per immagini più frequentemente usata per valutare il tumore primitivo, ma il suo principale utilizzo consiste nel guidare l'esecuzione delle biopsie prostatiche, non nella determinazione della stadiazione. Nessun riscontro tramite TRUS è in grado di indicare con sicurezza la presenza di neoplasia. La tomografia computerizzata (TC) è scarsamente sensibile e specifica nell'indagare l'estensione extraprostatica della malattia ed è meno precisa della RM nella visualizzazione dei linfonodi. In generale, la RM eseguita con bobina endorettale è migliore della TC nell'identificazione della neoplasia e nella valutazione dell'estensione locale della malattia. Le immagini T1-pesate producono un segnale elevato a livello del tessuto adiposo periprostatico, del plesso venoso periprostatico, dei tessuti perivescicolari, dei linfonodi e del midollo osseo. Le immagini T2-pesate permettono di valutare l'architettura interna della ghiandola e le vescichette seminali. Sebbene questa tecnica non possieda sensibilità e specificità elevate, la maggior parte delle neoplasie emette un segnale di debole intensità, a differenza del segnale ad alta intensità proveniente dalla zona circostante normale. La RM è anche utile nella programmazione della terapia chirurgica e della radioterapia.

L'esame scintigrafico dello scheletro viene utilizzato per valutare l'eventuale diffusione della malattia al tessuto osseo. Questa indagine è sensibile ma relativamente non specifica, poiché la presenza di aree con assorbimento elevato del tracciante non è sempre collegata alla presenza di metastasi. Un assorbimento alterato può essere dovuto a fratture in via di guarigione, artrite, malattia ossea di Paget e altre condizioni patologiche. Una scintigrafia ossea realmente positiva è rara se il PSA è inferiore a 8 ng/ml ed è infrequente se il PSA è inferiore a 10 ng/ml, a meno che il tumore non abbia un elevato grado di malignità.

T CANCRO DELLA PROSTATA

MALATTIA CLINICAMENTE LOCALIZZATA I tumori clinicamente localizzati sono quelli non metastatici dopo avere effettuato la stadiazione.* I pazienti con malattia localizzata possono essere sottoposti a prostatectomia radicale, a radioterapia oppure essere solamente seguiti mediante sorveglianza attiva. La scelta terapeutica richiede la considerazione di diversi fattori: la presenza di sintomi, la probabilità che la neoplasia non trattata possa causare disturbi al paziente nel corso della vita e, quindi, richieda un trattamento, e la possibilità che il tumore possa essere guarito con un singolo provvedimento terapeutico diretto alla prostata o richieda sia la terapia locale che quella sistemica per l'eradicazione. Poiché la maggioranza delle neoplasie diagnosticate viene ritenuta clinicamente significativa, la maggior parte dei pazienti viene sottoposta a trattamento.

In letteratura non vi sono dati che forniscano una chiara evidenza della superiorità di uno di questi approcci. Il confronto dei risultati dei differenti approcci terapeutici è limitato dalla mancanza di studi clinici prospettici, da errori di campionamento e dalla variabilità degli obiettivi che vengono posti. Gli obiettivi primari sono il controllo della neoplasia e della morbilità legata al trattamento. L'indice di controllo della neoplasia, comunque, varia a seconda dei metodi utilizzati negli studi. Spesso viene misurato il tempo che intercorre tra l'intervento te-

* La tomografia a emissione di positroni (PET) con l'impiego di fluorocolina si è dimostrata utile nella stadiazione. [*N.d.C.*]

TABELLA 91-1 CONFRONTO DELLO STADIO CLINICO CON LA CLASSIFICAZIONE TNM E IL SISTEMA DI STADIAZIONE WHITMORE-JEWETT

Stadio TNM	Descrizione	Stadio Whitmore-Jewett	Descrizione
T1a	Non palpabile, con il 5% o meno di tessuto resecato con cancro	A1	Tumore ben differenziato su pochi prelievi da un lobo
T1b	Non palpabile, con più del 5% di tessuto resecato con cancro	A2	Interessamento più diffuso
T1c	Non palpabile, rilevato a causa di un PSA sierico aumentato		
T2a	Palpabile, metà di un lobo o meno	BIN	Palpabile, meno di un lobo, circondato da tessuto normale
T2b	Palpabile, più della metà di un lobo, ma non entrambi i lobi	B1	Palpabile, meno di un lobo
T2c	Palpabile, coinvolge entrambi i lobi	B2	Palpabile, un lobo intero o entrambi i lobi
T3a	Palpabile, estensione unilaterale extracapsulare	C1	Palpabile, extracapsulare, senza coinvolgimento delle vescichette seminali
T3b	Palpabile, estensione bilaterale extracapsulare		
T3c	Il tumore invade le vescichette seminali	C2	Palpabile, con coinvolgimento delle vescichette seminali
M1	Metastasi a distanza	D	Malattia metastatica

Fonte: FF Schroder et al, TNM classification of prostate cancer. *Prostate* (Suppl.) 4:129, 1992; American Joint Committee on Cancer, 1992; con modifiche.

rapeutico e un nuovo aumento del PSA, poiché gli effetti della terapia sulla progressione metastatica o sulla sopravvivenza potrebbero non essere evidenti per anni. In virtù della sua emivita plasmatica di 3 giorni, il PSA non dovrebbe essere dosabile nel sangue a partire dalla quarta settimana successiva all'intervento di prostatectomia radicale. Se il PSA rimane dosabile, la malattia non viene considerata eradicata. Dopo radioterapia, al contrario, il PSA non diventa indosabile perché le cellule non maligne della ghiandola rimaste continuano a produrlo, anche se tutte le cellule neoplastiche sono state eliminate. Analogamente, non vi è un'adeguata definizione di controllo della neoplasia per un paziente seguito mediante sorveglianza attiva poiché, in assenza di terapia, i valori di PSA vanno incontro a un continuo aumento. Altri *outcome* sono il tempo di progressione obiettivabile (locale o sistemica) e la sopravvivenza in relazione alla neoplasia o complessiva; questi obiettivi, tuttavia, potrebbero richiedere anni per una corretta definizione.

Più avanzata è la neoplasia, più bassa è la probabilità di controllo locale e più alta è la probabilità di recidiva sistemica. È importante ricordare che le prognosi dei tumori nell'ambito dello stesso stadio, T1, T2 e T3, sono molto variabili. Alcune neoplasie in stadio T3 sono guaribili con la sola terapia locale, mentre alcune neoplasie in stadio T1 hanno un'elevata probabilità di recidiva sistemica e la loro eradicazione richiede la combinazione della terapia locale e sistemica. In particolare, per le neoplasie in stadio T1c la stadiazione non è sufficiente per stabilire la prognosi e selezionare il trattamento; devono essere considerati altri fattori. Molti gruppi hanno sviluppato modelli prognostici basati sulla combinazione dello stadio T alla diagnosi, del punteggio di Gleason e del valore del PSA alla diagnosi. Alcuni usano dei livelli-soglia distinti per la definizione di categorie (PSA <10 o ≥ 10; punteggio di Gleason $\leq 6,7$ o ≥ 8); altri sono strutturati come nomogrammi che utilizzano il PSA e il punteggio di Gleason come variabili continue. Questi algoritmi sono impiegati per determinare l'estensione della malattia (confinata alla ghiandola o non confinata alla ghiandola, linfonodi negativi o positivi) e la possibilità di utilizzare un indice di successo terapeutico basato sulla valutazione del PSA, specifico per il trattamento locale in considerazione. Sono stati elaborati nomogrammi specifici per la prostatectomia radicale, per la radioterapia da sorgente esterna e per la brachiterapia (impianto locale di sostanze radiogene). Tali nomogrammi vengono continuamente aggiornati e arricchiti di parametri clinici e di fattori biologici. Le tecniche chirurgiche, le modalità di irradiazione e i criteri per l'applicazione della sorveglianza attiva sono in continuo aggiornamento e perfezionamento; il trattamento eseguito nell'anno influenza la prognosi indipendentemente da altri fattori. I miglioramenti rendono le scelte terapeutiche un processo dinamico.

La frequenza di eventi avversi per i diversi approcci terapeutici varia a seconda dell'approccio utilizzato e dell'esperienza del personale sanitario responsabile del trattamento. Per esempio, in seguito a prostatectomia radicale, i casi di incontinenza urinaria variano dal 2 al 47% e i casi di impotenza sessuale dal 25 all'89%. Parte della variabilità è da porre in relazione con la modalità di definizione di una specifica complicanza e con il fatto che la stessa non viene sempre segnalata dal paziente o dal medico. È importante anche il periodo di valutazione. L'impotenza sessuale si manifesta immediatamente dopo la prostatectomia radicale ma si può risolvere nel tempo, mentre dopo la radioterapia non è immediata ma può instaurarsi lentamente. Le fonti di maggiore preoccupazione per i pazienti sono gli effetti sulla continenza urinaria, sulla potenza sessuale e sulla motilità intestinale.

Prostatectomia radicale Gli obiettivi della prostatectomia radicale sono l'eradicazione completa della neoplasia con la conservazione di un margine chirurgico di tessuto indenne, il mantenimento della continenza urinaria grazie al risparmio dello sfintere esterno e il mantenimento della funzione erettile grazie al risparmio delle strutture nervose autonomiche del fascio neurovascolare. La prostatectomia radicale è consigliata per i pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni e viene eseguita con approccio retropubico, perineale o laparoscopico. La prognosi può essere valutata sulla base di nomogrammi post-operatori che tengono in considerazione sia fattori preoperatori che i reperti anatomopatologici del campione operatorio. La recidiva del PSA è definita come l'innalzamento del PSA al di sopra di 0,2-0,4 ng/ml, anche se i valori variano secondo le casistiche.

La definizione di "alto rischio" sulla base della previsione della probabilità di successo o fallimento è controversa. In questo contesto, si possono utilizzare solamente nomogrammi e modelli predittivi. Un argomento dibattuto riguarda la quantificazione esatta delle probabilità di successo o di fallimento terapeutico che dovrebbero indurre il medico a raccomandare, e il paziente a ricercare, un approccio terapeutico alternativo. Per esempio, può essere appropriato consigliare a un paziente giovane con bassa probabilità di guarigione la prostatectomia radicale.

Le tecniche operatorie sono in continuo miglioramento grazie alla sempre più precisa definizione della localizzazione e dell'estensione della neoplasia con differenti algoritmi bioptici e con le tecniche di visualizzazione per immagini. Il risultato è una migliore selezione dei pazienti e una migliore pianificazione degli interventi chirurgici, con conseguente accelerazione della riabilitazione e più alti tassi di mantenimento della continenza urinaria e della potenza sessuale. I fattori associati all'incontinenza urinaria comprendono l'età avanzata e una minore lunghezza dell'uretra. Anche la tecnica chirurgica impiegata (a cielo aperto, laparascopica o robotizzata), oltre all'abilità e l'esperienza del chirurgo, è un fattore importante per il risparmio del fascio neurovascolare e lo sviluppo di stenosi in corrispondenza dell'anastomosi. In uno studio condotto in un centro universitario, il 6% dei pazienti ha mostrato lieve incontinenza da sforzo [*stress urinary continence*, SUI (con necessità di un pannolone al giorno)], il 2% SUI moderata (più di un pannolone al giorno) e lo 0,3% SUI grave (con necessità di uno sfintere urinario artificiale). A un anno di distanza, il 92% dei pazienti risultava completamente continente. Invece, i risultati di uno studio multicentrico eseguito negli Stati Uniti su pazienti assistiti da Medicare ha evidenziato che a 3, 12 e 24 mesi dall'intervento, rispettivamente il 58, il 35 e il 42% dei pazienti indossavano costantemente il pannolone e il 24, l'11 e il 15% riferivano una perdita abbondante di urine.

I fattori associati alla ripresa della funzione erettile comprendono la giovane età, la qualità della funzione erettile prima dell'intervento e l'assenza di danneggiamento del fascio neurovascolare. Se entrambi i fasci neurovascolari vengono preservati, la funzione erettile si ristabilisce in periodo mediano compreso tra 4 e 6 mesi. La potenza sessuale si riduce della metà se viene danneggiato un solo fascio nervoso. Nei casi in cui l'escissione della neoplasia richiede l'asportazione di entrambi i fasci, è stato tentato il trapianto del nervo surale. Complessivamente, la disponibilità di farmaci come il sildenafil, di candelette di alprostadil per uso intrauretrale e di vasodilatatori da iniettare nei corpi cavernosi ha permesso a molti pazienti di ripristinare una funzione erettile soddisfacente.

Al fine di migliorare la prognosi postchirurgica dei pazienti ad alto rischio è stata tentata la terapia ormonale neoadiuvante. I risultati di diversi grandi studi che hanno valutato l'efficacia di 3 o di 8 mesi di terapia antiandrogena prima dell'intervento hanno evidenziato una riduzione dei livelli di PSA nel siero del 96%, una diminuzione del volume della prostata del 34% e una riduzione della positività dei margini di resezione chirurgica dal 41 al 17%. Sfortunatamente, la terapia ormonale non ha portato a un aumento della durata della remissione senza recidiva del PSA. Quindi, la terapia ormonale neoadiuvante non viene raccomandata.

Radioterapia La radioterapia può essere somministrata mediante una sorgente esterna, con l'impianto di sorgenti radioattive all'interno della ghiandola o con una combinazione delle due modalità.

Radioterapia da sorgente esterna Le attuali tecniche di irradiazione da sorgente esterna utilizzano piani di trattamento spaziale tridimensionali con modulazione dell'intensità della radioterapia (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT), al fine di massimizzare la dose di radiazioni dirette alla prostata e di ridurre al minimo l'irradiazione dei tessuti sani circostanti. L'avvento dell'IMRT ha permesso una superiore definizione della curva di isodose, consentendo un ulteriore aumento di irra-

diazione della neoplasia e la riduzione dell'esposizione dei tessuti normali circostanti. Questi progressi hanno consentito la somministrazione, sicura per il paziente, di dosi superiori a 80 Gy con maggiore tasso di risposta locale e minori effetti collaterali.

L'indice di controllo della neoplasia dopo radioterapia è stato definito attraverso vari criteri che comprendono un abbassamento del PSA a livelli inferiori a 0,5 o 1 ng/ml, valori di PSA che non aumentano nel tempo e una biopsia della prostata negativa 2 anni dopo la fine della terapia. Una recidiva del PSA si ha quando si registrano tre valori consecutivi del PSA in aumento rispetto al valore registrato al nadir e il tempo di recidiva è indicato come un aumento di 2 ng/ml o maggiore rispetto al valore nadir post-trattamento.

La dose dell'irradiazione è importante. Un PSA nadir inferiore a 1 ng/ml è stato osservato nel 90% dei pazienti trattati con una dose compresa tra 75,6 e 81,9 Gy, contro il 76 e il 56% dei pazienti trattati, rispettivamente, con una dose di 70,2 Gy e di 64,8 Gy. La percentuale di biopsie positive dopo 2,5 anni dal trattamento è stata del 4% nei pazienti trattati con una dose di 81 Gy, contro il 27 e il 36% nei pazienti trattati con una dose di 75,5 e 70,2 Gy. La frequenza delle complicanze rettali è direttamente correlata al volume della parete anteriore del retto che riceve la dose completa di radiazioni.

Complessivamente, la radioterapia è associata a una maggiore frequenza di complicanze intestinali (principalmente diarrea e proctite) rispetto alla chirurgia. Una tossicità rettale o urinaria di grado 3 è stata osservata nel 2,1% dei pazienti trattati con una dose mediana di 75,6 Gy. Nell'1% dei casi si sono sviluppate stenosi uretrali di grado 3 e in tutti i casi è stata eseguita la resezione transuretrale della prostata (*transurethral resection of the prostate*, TURP). I dati cumulativi ottenuti dai pazienti trattati con dosi superiori a 70 Gy indicano una frequenza di effetti tossici di grado 3 e 4 del 6,9 e del 3,5%, rispettivamente. La frequenza della disfunzione erettile è correlata alla qualità dell'erezione prima del trattamento, alla dose somministrata e alla durata del trattamento. La disfunzione erettile post-radioterapia è correlata al danno delle strutture vascolari, non delle fibre nervose.

È stata anche studiata l'utilità della terapia ormonale neoadiuvante in associazione con la radioterapia. L'obiettivo è la riduzione del volume della prostata e, di conseguenza, la riduzione dell'esposizione dei tessuti normali alla dose piena di radiazioni e del tasso di recidive sistemiche. Una terapia ormonale di breve durata determina una riduzione degli effetti tossici e un aumento del tasso di risposta locale, ma per ottenere un prolungamento del tempo di recidiva del PSA e abbassare il rischio di progressione metastatica sono necessarie terapie ormonali a lungo termine (2-3 anni). L'impatto di queste terapie sulla sopravvivenza non è chiaro.

Brachiterapia La brachiterapia prevede l'impianto di sorgenti radioattive direttamente nel contesto della prostata. Si basa sul principio che la dose di energia radiante che colpisce un tessuto è inversamente proporzionale al quadrato della distanza tra il tessuto stesso e la sorgente (vedi Cap. 81). L'obiettivo è di colpire la prostata con una dose elevata di radiazioni, limitando l'esposizione dei tessuti circostanti. Le tecniche standard si sono evolute dal posizionamento manuale intraoperatorio all'attuale sistema informatizzato che sfrutta le informazioni provenienti dalla TC e dall'ecografia ed elabora una ricostruzione della neoplasia con ottimizzazione della dose e della distribuzione dell'energia radiante. L'impianto viene eseguito per via transperineale, senza esposizione chirurgica, sfruttando tecniche di visualizzazione in tempo reale.

Il miglioramento delle tecniche di brachiterapia ha portato a una marcata riduzione delle recidive locali con minor tasso di complicanze. In una casistica di 197 pazienti seguiti per un periodo mediano di 3 anni, la sopravvivenza libera da recidiva del PSA a 5 anni è stata del 98, 90 e 89%, rispettivamente, per i pazienti con PSA preoperatorio tra 0 e 4 ng/ml, tra 4 e 10 ng/ml e superiore a 10 ng/ml. In un'altra casistica, 201 pazienti sono stati sottoposti a biopsia dopo il trattamento: l'80% delle biopsie è risultato negativo, il 17% indeterminato e il 3% positivo. I risultati non si sono modificati in seguito a un follow-up più lungo. Ciò nonostante, molti medici ritengono che sia più opportuno riservare la brachiterapia ai pazienti con indice prognostico favorevole o intermedio.

La brachiterapia è ben tollerata, sebbene la maggior parte dei pazienti riferisca un aumento della frequenza minzionale e urgenza minzionale che possono durare per diversi mesi. Nel 2-4% dei casi è stata osservata incontinenza urinaria. Un più alto tasso di complicanze è stato rilevato nei pazienti che erano stati sottoposti in precedenza a TURP o che presentavano sintomi ostruttivi prima del trattamento. La proctite è stata osservata in meno del 2% dei pazienti.

Sorveglianza attiva La sorveglianza attiva, precedentemente descritta come *attesa vigile o differimento della terapia*, prevede il monitoraggio della malattia a intervalli fissi mediante EDR, misurazione del PSA e biopsie ripetute della prostata, se indicate, ma senza alcun intervento terapeutico fino a quando non compaiono segni di progressione della neoplasia. La valutazione della progressione può essere basata sulle variazioni del PSA, sulla crescita locale della neoplasia, sulla comparsa di sintomi o di metastasi. Tale pratica si è sviluppata sulla base di studi condotti su pazienti anziani, affetti da neoplasie ben differenziate, in cui non vi era stata progressione clinica significativa della malattia per lunghi periodi, durante i quali i pazienti erano deceduti per malattie intercorrenti. In una revisione strutturata della letteratura, è stato osservato che la sopravvivenza media a 10 anni era del 93% nei pazienti trattati con prostatectomia radicale, del 74% nei pazienti trattati con radioterapia da sorgente esterna e dell'84% nei pazienti sottoposti a sorveglianza attiva. Elementi in contrasto con questo approccio sono emersi da uno studio clinico randomizzato condotto in Svezia, in cui sono state confrontate la prostatectomia radicale e la sorveglianza attiva. Dopo un follow-up medio di 6,2 anni, i pazienti trattati con prostatectomia radicale hanno mostrato un più basso rischio di morte correlato alla neoplasia rispetto ai pazienti sottoposti alla sorveglianza attiva (4,6% contro 8,9%) e un rischio più basso di progressione metastatica (rischio relativo pari a 0,63).

La selezione dei casi è di importanza critica e i criteri di selezione dei pazienti ai quali è applicabile in modo sicuro la sorveglianza attiva sono oggetto di intenso studio. In una recente casistica di pazienti sottoposti a prostatectomia, è stato stimato che il 10-15% era affetto da una neoplasia priva di significato clinico. Una conseguenza della multifocalità della malattia è lo scarso potere predittivo dei reperti anatomopatologici ottenuti da un'agobiopsia, anche quando vengono eseguiti prelievi multipli. Sono stati sviluppati dei normogrammi per aiutare a individuare i pazienti che possono essere seguiti in modo sicuro con la sorveglianza attiva e, dal momento che la loro accuratezza predittiva sta aumentando, si può anticipare che in futuro più pazienti risulteranno candidati a questo approccio.

AUMENTO DEL PSA Questa condizione si riferisce ai pazienti che presentano come unica manifestazione della malattia un innalzamento del PSA dopo intervento chirurgico e/o radioterapia. Per definizione, la lesione non deve essere rilevabile con esami radiologici. Il problema centrale in questi pazienti è stabilire se l'aumento del PSA sia espressione di una recidiva locale, di una recidiva sistemica o di entrambe. In teoria, le neoplasie che vanno incontro a recidiva locale possono rispondere a un ulteriore trattamento locale, la radioterapia esterna per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico e la prostatectomia per i pazienti trattati con radioterapia.

L'indicazione alla radioterapia dopo prostatectomia si basa spesso sui riscontri patologici in sede chirurgica, poiché gli esami radiologici, come la TC e la scintigrafia ossea, sono tipicamente non informativi. Alcuni autori raccomandano una metodica chiamata Prostascint scan, una scintigrafia con anticorpi radiomarcati diretti contro l'antigene prostatico specifico di membrana (*prostate-specific membrane antigen*, PSMA), espresso a elevati livelli sulle cellule epiteliali prostatiche, come supporto per la decisione. La localizzazione dell'anticorpo a livello della loggia prostatica fa pensare a una recidiva locale; una localizzazione extrapelvica predice il probabile insuccesso della radioterapia. Altri autori raccomandano l'esecuzione di una biopsia dell'anastomosi uretrovescicale prima di considerare un'eventuale radioterapia. Fattori predittivi della risposta alla radioterapia di salvataggio sono la presenza di un margine di resezione positivo, un basso grado istologico secondo Gleason, un lungo intervallo di tempo tra l'intervento chirurgico e la recidiva del PSA, un prolungato tempo di raddoppiamento del PSA e un basso valore del PSA (<0,5-1 ng/ml) all'inizio del trattamento. La radioterapia, in genere, non è raccomandata nei casi in cui il PSA si mantiene persistentemente elevato dopo la prostatectomia, indice che la malattia si è diffusa al di fuori del letto prostatico ed è improbabile che possa essere tenuta sotto controllo con la radioterapia.

Nei pazienti con PSA in aumento dopo la radioterapia è indicata la prostatectomia di salvataggio se all'esordio la malattia si presentava come "guaribile", se la persistenza della malattia è stata documentata da una biopsia prostatica e se non vi è evidenza di metastasi agli esami radiologici. Sfortunatamente, nella maggior parte delle casistiche i criteri di selezione dei pazienti non sono ben definiti e la morbidità è elevata. Allo stato attuale quasi tutti i pazienti diventano impotenti dopo la prostatectomia radicale di salvataggio e circa il 45% presenta incontinenza urinaria completa o da sforzo. Non sono infrequenti gravi sanguinamenti, contratture del collo della vescica e danni alla parete del retto.

In molti casi un aumento del PSA dopo la prostatectomia o la radioterapia indica una malattia metastatica subclinica. In questi casi l'indicazione al trattamento dipende, in parte, dalla probabilità che il paziente sviluppi una malattia metastatica evidente agli esami strumentali e in quale intervallo di tempo. Il fatto che un approccio terapeutico immediato non sia necessario è stato dimostrato in uno studio in cui i pazienti non hanno ricevuto una terapia sistemica fino a quando non è stata documentata la presenza di una malattia metastatica. Nel complesso, il tempo mediano di progressione metastatica è stato di 8 anni e il 63% dei pazienti con PSA in aumento non ha sviluppato metastasi in un periodo di 5 anni. I fattori associati a progressione comprendono il grado secondo Gleason del tumore primario, il tempo di recidiva e il tempo di raddoppiamento del PSA. Nei pazienti con punteggio di Gleason uguale o superiore a 8, la probabilità di progressione metastatica è stata del 37, 51 e 71% rispettivamente a 3, 5 e 7 anni. Considerando gli stessi intervalli di tempo, con un tempo di recidiva inferiore a 2 anni e un tempo di raddoppiamento del PSA prolungato (> 10 mesi), la frazione di pazienti con diffusione metastatica è del 23, 32 e 53% contro il 47, 69 e 79% se il tempo di raddoppiamento è breve (< 10 mesi). La difficoltà nel prevedere il decorso della malattia nel caso di aumento del PSA è rappresentata dal fatto che la maggior parte dei pazienti viene sottoposta a qualche tipo di trattamento prima dello sviluppo di metastasi. Ciò nonostante, modelli predittivi sono in continuo perfezionamento. Il tempo di raddoppiamento del PSA ha un valore prognostico per la sopravvivenza. In uno studio, tutti i pazienti deceduti per carcinoma prostatico avevano tempi di raddoppiamento del PSA uguali o inferiori a 3 mesi. Molti oncologi suggeriscono il trattamento quando il tempo di raddoppiamento del PSA è uguale o inferiore a 12 mesi.

MALATTIA METASTATICA: SOGGETTI NON CASTRATI La malattia metastatica in soggetti non castrati è riferita a quei pazienti con metastasi

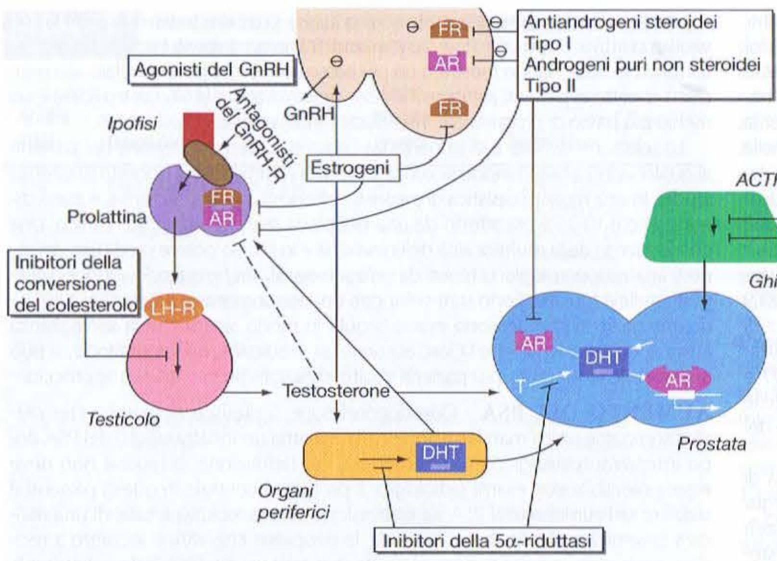


FIGURA 91-3 Siti d'azione delle diverse terapie ormonali.

evidenziabili mediante diagnostica per immagini e livelli misurabili di testosterone (non castrati). Possono essere pazienti con nuova diagnosi o con recidiva di malattia dopo trattamento di una neoplasia localizzata. Tra i sintomi della malattia metastatica è compreso il dolore per l'interessamento osseo, anche se molti pazienti sono asintomatici nonostante una diffusione estesa della malattia. I sintomi da compromissione del midollo (mieloftisi), coagulopatia o compressione del midollo spinale sono meno comuni.

Il trattamento di riferimento per la malattia metastatica in soggetti non castrati è la soppressione degli androgeni con procedure mediche o chirurgiche. Più del 90% degli ormoni maschili è sintetizzato dai testicoli, meno del 10% è sintetizzato dalle ghiandole surrenali. L'orchiectomia chirurgica è considerata lo standard, ma è poco accettata dai pazienti. Le terapie mediche si basano su farmaci che riducono i livelli di testosterone e sugli antiandrogeni, che si legano al recettore degli androgeni ma non lo attivano **(Fig. 91-3)**.

Farmaci che riducono i livelli di testosterone Tra gli agenti farmacologici che abbassano i livelli di testosterone vi sono gli analoghi iperagonisti dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), gli estrogeni e i progestinici. Gli estrogeni come il dietilstilbestrolo sono diventati obsoleti a causa del rischio di complicanze vascolari quali ritenzione di liquidi, flebiti, emboli e ictus. Gli analoghi del GnRH (leuprolide acetato e goserelina acetato) producono inizialmente un aumento della concentrazione dell'ormone luteinizzante e dell'ormone follicolo-stimolante, seguito da una regolazione negativa dei recettori ipofisari, con il risultato di una castrazione chimica. Il loro impiego è stato approvato sulla base di confronti randomizzati che hanno evidenziato un'analoga efficacia rispetto al dietilstilbestrolo, con maggiore sicurezza di impiego (in particolare una riduzione della tossicità cardiovascolare). L'iniziale aumento della concentrazione di testosterone può determinare una recrudescenza della malattia. Perciò, questi farmaci sono controindicati nei pazienti con sintomatologia ostruttiva importante, dolore correlato alla neoplasia o compromissione del midollo spinale.

I farmaci che riducono la concentrazione di testosterone determinano l'insorgenza di una sindrome da sottrazione di androgeni caratterizzata da vampate di calore, debolezza, astenia, impotenza, riduzione della massa muscolare, cambiamenti della personalità, anemia, depressione e riduzione della densità ossea. Le alterazioni ossee possono essere prevenute con l'impiego di bisfosfonati e la supplementazione di vitamina D e calcio. Gli analoghi del GnRH portano anche a una modificazione della composizione corporea e inducono intolleranza al glucosio. I pazienti che li assumono sviluppano la sindrome metabolica.

Antiandrogeni Gli antiandrogeni non steroidei come la flutamide, la bicalutamide e la nilutamide bloccano il legame degli androgeni con il loro recettore. Se si somministra un antiandrogeno da solo, i livelli di testosterone rimangono invariati o aumentano. Rispetto alle terapie che abbassano i livelli di testosterone, gli antiandrogeni causano meno vampate di calore, minori effetti sulla libido, minore perdita di tessuto muscolare, minori cambiamenti di personalità e minore perdita di tessuto osseo. La ginecomastia rimane un problema importante, ma può essere in parte alleviata dal tamoxifene.

Gli antiandrogeni erano stati inizialmente approvati per contrastare l'iniziale recrudescenza della malattia da somministrazione di analoghi del GnRH. Questi farmaci sono stati studiati sia come monoterapia che come parte di una terapia combinata di blocco degli androgeni (chiamata anche blocco androgeno massimale). La maggior parte degli studi clinici randomizzati suggerisce che i risultati del trattamento siano inferiori quando gli antiandrogeni sono utilizzati da soli. La bicalutamide, somministrata anche a dosi di 150 mg (tre volte la dose raccomandata), era associata a più breve tempo alla progressione e a una sopravvivenza inferiore rispetto a quanto si verificava in seguito a castrazione chirurgica nei pazienti con malattia metastatica accertata. Ciò nonostante, alcuni pazienti possono accettare una prognosi potenzialmente inferiore in cambio di una migliore qualità della vita.

La terapia combinata di blocco degli androgeni, che viene ottenuto con la somministrazione concomitante di un antiandrogeno e di un analogo del GnRH o l'orchiectomia chirurgica, è stata sviluppata per inibire l'effetto degli androgeni sia testicolari che surrenalici. I risultati cumulativi di studi randomizzati, che hanno coinvolto migliaia di pazienti, non hanno dimostrato vantaggi derivanti dalla combinazione di un antiandrogeno con l'orchiectomia chirurgica, mentre le analisi separate di studi in cui era stato associato un antiandrogeno con un analogo del GnRH hanno rilevato un lieve (<10%) vantaggio in termini di sopravvivenza. Una metanalisi di tutti gli studi riguardanti il blocco combinato degli androgeni ha concluso che tale approccio non è più efficace. Nella pratica clinica, la maggior parte dei pazienti trattati con un analogo del GnRH riceve in associazione un antiandrogeno nelle prime 2-4 settimane di terapia a protezione dal fenomeno del *flare-up* (cioè l'aumento transitorio iniziale del testosterone).

Terapia ormonale intermittente Altra modalità per ridurre gli effetti collaterali della soppressione degli androgeni è la somministrazione intermittente dei farmaci. Tale approccio è stato proposto come metodo per prevenire la selezione di cellule resistenti alla soppressione degli androgeni. L'ipotesi è che, consentendo l'innalzamento dei livelli di testosterone, le cellule che sopravvivono alla soppressione ormonale saranno indotte a seguire una via di differenziamento normale. In questo modo, le cellule sopravvissute, che vengono lasciate proliferare in presenza di androgeni, manterranno la sensibilità alla successiva soppressione degli androgeni. Il trattamento in clinica ha una durata variabile da 2 a 6 mesi oltre il punto di massima risposta. Quando la terapia viene sospesa, i livelli di testosterone endogeno aumentano e i sintomi associati al trattamento ormonale si attenuano. Anche i livelli del PSA iniziano ad aumentare e, oltre un certo livello, la terapia viene reintrodotta. Con questo approccio sono stati documentati numerosi cicli di regressione e proliferazione della neoplasia nei singoli pazienti. Non è noto se la terapia intermittente aumenti, diminuisca o non influenzi la durata complessiva della sensibilità alla soppressione degli androgeni. Dati preliminari indicano che questo approccio può essere ritenuto sicuro, ma sono necessari i dati a lungo termine per valutare il decorso nei soggetti con bassi valori di PSA. È in corso uno studio clinico che si propone di rispondere a tale domanda.

Esiti della soppressione degli androgeni Gli effetti antitumorali delle diverse strategie di soppressione degli androgeni sono simili e il decorso clinico è prevedibile: si ha una risposta iniziale, poi un periodo di stabilità in cui le cellule sono quiescenti e non proliferano, seguito, dopo un periodo variabile di tempo, da un aumento del PSA e dalla ripresa della crescita visualizzabile alla scintigrafia come una lesione resistente alla castrazione. La terapia androgeno-soppressiva non è guaritiva poiché le cellule che sopravvivono alla castrazione sono già presenti alla diagnosi. In rapporto alle manifestazioni della malattia, i livelli di PSA ritornano nella norma nel 60-70% dei pazienti e nel 50% dei casi si ha una sensibile regressione della malattia; si registra un miglioramento del quadro scintigrafico nel 25% dei pazienti, mentre nella maggior parte dei casi la scintigrafia ossea rimane invariata. La durata della sopravvivenza è inversamente proporzionale all'estensione della malattia nel momento in cui viene iniziata la soppressione degli androgeni.

Una questione aperta è se la terapia ormonale debba essere somministrata come terapia adiuvante dopo l'intervento di prostatectomia o la radioterapia del tumore primitivo, oppure nel momento in cui si registra un aumento del PSA, o si debba attendere fino a quando la malattia non diviene metastatica o sintomatica. Gli studi clinici a sostegno del precoce inizio della terapia avevano spesso una potenza insufficiente per il raggiungimento della significatività dell'effetto osservato o sono stati criticati sul piano metodologico. Uno di questi studi, benché avesse dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con radioterapia e 3 anni di soppressione androgenica in confronto a quelli trattati con la sola radioterapia, è stato criticato per la sopravvivenza scadente del gruppo di controllo. Un altro studio, che ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza in pazienti con linfonodi positivi randomizzati alla castrazione medica o chirurgica immediata o alla sola osservazione ($p = 0{,}02$), è stato criticato perché gli intervalli di confidenza delle distribuzioni della sopravvivenza a 5 e a 8 anni si sovrapponevano tra i due gruppi. In un grande studio randomizzato sono state paragonate l'ormonoterapia precoce e quella tardiva (orchiectomia o analogo del GnRH) in pazienti con neoplasia localmente avanzata o malattia metastatica asintomatica; è risultato che i pazienti trattati precocemente avevano una minore tendenza a progredire da M0 a M1, a sviluppare una sintomatologia dolorosa e a morire a causa della neoplasia prostatica. Questo studio è stato criti-

cato perché il tempo di attesa per l'inizio della terapia nel gruppo di pazienti sottoposti a trattamento tardivo è stato giudicato troppo lungo. In un altro studio, pazienti trattati con chirurgia radicale, radioterapia o sorveglianza attiva sono stati randomizzati e trattati con bicalutamide (150 mg) o placebo; la terapia ormonale ha determinato una significativa riduzione della percentuale di pazienti che sviluppavano metastasi ossee a distanza di 2 anni (9% nel gruppo trattato con bicalutamide, 13,8% nel gruppo trattato con placebo). Questi risultati non sono stati accettati, in parte perché sono stati trattati troppi pazienti a basso rischio e perché non è stato dimostrato alcun effetto sulla sopravvivenza. Queste critiche sono valide; l'influenza netta della terapia ormonale precoce sulla sopravvivenza, tuttavia, è simile a quella osservata nelle pazienti con carcinoma della mammella, patologia in cui la terapia ormonale adiuvante viene attuata di routine.

MALATTIA METASTATICA: SOGGETTI CASTRATI La malattia resistente alla castrazione si può manifestare in molti modi. In alcuni pazienti vi è un aumento del PSA senza variazioni radiografiche e senza l'insorgenza di nuovi sintomi. In altri si osservano un aumento del PSA e una progressione ossea della malattia, in presenza o in assenza di sintomi. Altri ancora possono presentare interessamento dei tessuti molli, con o senza metastasi ossee; in altri la malattia interessa i visceri. La prognosi, molto variabile, può essere formulata mediante nomogrammi sviluppati per la valutazione della malattia metastatica resistente alla castrazione. È importante sottolineare che, nonostante il fallimento del trattamento ormonale di prima linea, la maggior parte di queste neoplasie rimane sensibile alla terapia ormonale di seconda e di terza linea. La resistenza alla castrazione non è indice di ormono-refrattarietà della neoplasia. L'aumento del PSA è un indicatore della persistenza della trasduzione del segnale lungo l'asse attivato dai recettori degli androgeni.

Le manifestazioni della malattia in questo gruppo di pazienti rendono difficoltosa la valutazione di farmaci e di protocolli di trattamento, poiché non sono applicabili i tradizionali indicatori di risultato basati sulla regressione della neoplasia. La scintigrafia ossea può essere insufficiente per la valutazione di modificazioni delle lesioni ossee e nessun indicatore di risultati basato sulle variazioni del PSA può essere considerato un reale surrogato del beneficio in termini di sopravvivenza. È essenziale definire gli obiettivi terapeutici prima di iniziare il trattamento, giacché esistono standard diversi di trattamento per le diverse manifestazioni della malattia. Gli obiettivi terapeutici non devono essere definiti solo dalla sopravvivenza, in quanto tra gli scopi da perseguire vi sono la riduzione dei sintomi e il ritardo nell'insorgenza delle metastasi o di nuovi sintomi della malattia.

La gestione dei pazienti castrati con malattia metastatica richiede in primo luogo la documentazione dell'effettivo stato di castrazione. I pazienti trattati con solo antiandrogeno che presentano elevati livelli sierici di testosterone dovrebbero essere innanzitutto trattati con un analogo del GnRH o con orchiectomia e osservati per valutare la risposta. I pazienti trattati con antiandrogeni in associazione con un analogo del GnRH devono sospendere l'antiandrogeno, poiché circa il 20% tende a rispondere a questa sospensione selettiva. Qualunque risposta si verifica entro settimane dall'interruzione della flutamide, ma possono essere necessarie da 8 a 12 settimane nei pazienti trattati con nilutamide e bicalutamide a causa della loro lunga emivita. Al momento della progressione della malattia è possibile somministrare un antiandrogeno differente, dal momento che alcune neoplasie non mostrano resistenza crociata per questi farmaci. Una considerazione aggiuntiva in tale situazione è che una produzione significativa di androgeni continua da parte del surrene e che una delle modificazioni di tipo adattativo/selettivo, che si verifica all'interno del tumore stesso, consiste nella regolazione positiva degli enzimi surrenalici di sintesi, portando all'instaurarsi di un meccanismo di segnalazione autocrina. In questi casi risultano spesso efficaci anche dosi elevate di ketoconazolo, che inibisce la sintesi degli androgeni surrenalici. Altri ormoni che possono essere efficaci sono gli estrogeni, i progestinici e i glucocorticoidi. I farmaci citotossici devono essere considerati quando viene meno la risposta ormonale, o il ritmo di progressione della malattia suggerisce la necessità di un approccio più aggressivo.

Il mitoxantrone è stato il primo agente citotossico approvato per la terapia palliativa del dolore secondario a malattia metastatica in soggetti castrati. I risultati hanno dimostrato che la chemioterapia sistemica può lenire il dolore in assenza di un beneficio in termini di sopravvivenza. In questo studio, i pazienti trattati con mitoxantrone presentavano una maggiore riduzione del dolore, facevano minor uso di oppiacei e accusavano meno astenia. Nel 2004 il docetaxel è stato indicato quale farmaco citotossico standard per il trattamento di prima linea di questi pazienti, sulla base di uno studio che ha evidenziato come il doxetacel, nella somministrazione trisettimanale, fosse superiore alla terapia settimanale e al mitoxantrone. I risultati sono stati confermati in un secondo studio basato sul confronto tra il trattamento con estramustina e doxetacel e quello con mitoxantrone. L'aggiunta dell'estramustina ha prodotto una significativa tossicità senza un evidente miglioramento della sopravvivenza, per cui questo farmaco è stato successivamente omesso. Il docetaxel e altri farmaci ad effetto mirato sui microtubuli determinano l'abbassamento del PSA nel 50% dei pazienti, una regressione della malattia misurabile nel 25% dei casi e il miglioramento e la prevenzione del dolore.

Il controllo del dolore rappresenta una componente cruciale della terapia. Una terapia palliativa ottimale richiede di accertare se i sintomi e le metastasi siano focali o diffusi e se la malattia minacci il midollo spinale, la cauda equina o la base cranica. I sintomi neurologici richiedono una valutazione tempestiva poiché la perdita di una funzione può essere irreversibile se non viene affrontata in tempo. Sedi singole di dolore o aree isolate di coinvolgimento neurologico prevedono, come migliore forma di trattamento, la radioterapia esterna. Poiché spesso la malattia è diffusa, il trattamento palliativo in una sede è frequentemente seguito dall'insorgenza di sintomi in un'altra sede che non ha ricevuto radiazioni.

Dal momento che la malattia tende ad avere una diffusione soprattutto a livello osseo, due radioisotopi con tropismo per l'osso, ^{89}Sr (metastron) e ^{89}Sm-EDTMP (quadramet), sono stati approvati per la terapia palliativa del dolore, anche se non hanno effetti sui livelli del PSA o sulla sopravvivenza. È stata osservata una minore insorgenza di dolore in nuove sedi e una minore necessità di radioterapia nei pazienti trattati con uno di questi isotopi rispetto ai pazienti trattati solo con la radioterapia esterna. Inoltre, i pazienti selezionati in modo casuale per essere sottoposti al trattamento con ^{89}Sr associato a doxorubicina dopo la chemioterapia di induzione presentavano meno eventi avversi ossei e una sopravvivenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con la sola doxorubicina. Sono in corso studi per confermare questi dati. L'aggiunta del bisfosfonato zoledronato alla terapia standard in pazienti con malattia resistente alla castrazione ha determinato una minore insorgenza di eventi avversi ossei rispetto al gruppo trattato con terapia standard più placebo. Gli eventi avversi ossei comprendevano microfratture, l'insorgenza di dolore in nuove sedi e la necessità di radioterapia. I bisfosfonati hanno un duplice ruolo: proteggere dalla perdita di tessuto osseo associata alla soppressione degli androgeni e prevenire gli eventi scheletrici.

MALATTIA BENIGNA

SINTOMI

L'ipertrofia prostatica benigna può causare esitazione minzionale, pollachiuria, mitto debole, svuotamento incompleto e perdite postminzionali. La gravità di questi sintomi può essere quantificata dal paziente stesso con l'impiego di questionari come l'American Urological Association Symptom Index (Tab. 91-2), anche se la gravità dei sintomi non sempre risulta corre-

TABELLA 91-2 INDICE DEL SISTEMA AUA

	Punteggio dei sintomi dell'AUA (cerchiare un numero di ciascuna riga)					
Domande	**Mai**	**Meno di 1 volta su 5**	**Meno della metà delle volte**	**Circa la metà delle volte**	**Più della metà delle volte**	**Quasi sempre**
Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto la sensazione di incompleto svuotamento della vescica alla fine della minzione?	0+	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto urinare meno di 2 ore dopo la minzione precedente?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto smettere di urinare e riprendere più volte durante la minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto difficoltà nel ritardare la minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto un flusso urinario debole?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto spingere o sforzarsi per iniziare a urinare?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese, quante volte ha dovuto alzarsi per urinare dall'ora in cui è andato a letto all'ora in cui si è svegliato?	0 (nessuna)	1 (1 volta)	2 (2 volte)	3 (3 volte)	4 (4 volte)	5 (5 volte)
Somma dei 7 numeri indicati (Punteggio AUA)________						

Nota: AUA, American Urological Association.
Fonte: Barry MJ et al., *J Urol* 148:1549, 1992; riproduzione autorizzata.

lata alle dimensioni della ghiandola. L'aumentata resistenza al flusso urinario determina una diminuzione dell'elasticità della vescica, con conseguente nicturia, urgenza minzionale e, alla fine, ritenzione urinaria. Un episodio di ritenzione urinaria può essere precipitato da infezioni, tranquillanti, antistaminici e alcol. La prostatite spesso si associa a dolore e aumento di consistenza della ghiandola. Tipicamente, i sintomi rimangono stabili nel tempo e non si ha ostruzione.

PROCEDURE DIAGNOSTICHE E TERAPIA

I pazienti asintomatici, indipendentemente dal volume della prostata, non richiedono alcun trattamento, mentre quelli con difficoltà minzionali, ematuria macroscopica, infezioni ricorrenti o calcoli urinari sono candidati all'intervento chirurgico. Nei pazienti sintomatici l'uroflussometria è in grado di identificare quelli con normale flusso urinario che non trarrebbero alcun beneficio dall'intervento e quelli con alto residuo postminzionale che necessitano di ulteriori provvedimenti. L'analisi del diagramma pressione-flusso è utile nell'individuare le disfunzioni primitive della vescica. L'esame citoscopico è raccomandato nei casi in cui si documenti ematuria e, come esame preoperatorio, per visualizzare le porzioni distali delle vie urinarie. Un esame radiologico delle vie urinarie superiori è raccomandato nei pazienti con ematuria, anamnesi di litiasi urinaria o di altre patologie delle vie urinarie.

Le terapie mediche per l'ipertrofia prostatica benigna comprendono gli inibitori della 5α-riduttasi e gli α-bloccanti. La finasteride (10 mg/die per os) e altri inibitori della 5α-riduttasi, che bloccano la conversione del testosterone in diidrotestosterone, riducono il volume della prostata, aumentano la velocità del flusso urinario e alleviano i sintomi. Inoltre, abbassano i livelli del PSA del 50% e di questo si deve tenere conto quando si utilizza il PSA per porre indicazione all'esecuzione della biopsia prostatica.

Gli α-bloccanti come la terazosina (1-10 mg per os prima del riposo notturno) agiscono diminuendo il tono della muscolatura liscia del collo vescicale e aumentano il picco della velocità del flusso urinario. Non vi sono dati che dimostrino la capacità di tali farmaci di influenzare la progressione della malattia.

Gli approcci chirurgici comprendono la resezione transuretrale della prostata (TURP), l'incisione transuretrale e l'asportazione della ghiandola per via retropubica, sovrapubica o perineale. Altre tecniche che possono essere impiegate sono la TULIP (*transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy*), l'impianto di stent e l'ipertermia.

BIBLIOGRAFIA

LOBLAW DA et al: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 25:1596, 2007

LOEB S, CATALONA WJ: Prostate-specific antigen in clinical practice. Cancer Letters 249:30, 2007

NELSON WG et al: Prostate cancer. N Engl J Med 349:366, 2003

SCHER HI, HELLER G: Clinical states in prostate cancer: Toward a dynamic model of disease progression. Urology 55:323, 2000

TANNOCK IM et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502, 2004

THOMPSON IM et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 349:215, 2003

THORPE A, NEAL D: Benign prostatic hyperplasia. Lancet 366:1359, 2003

YAO SL, DIPAOLA RS: Evidence-based approach to prostate cancer follow-up. Semin Oncol 30:390, 2003

92 Cancro del testicolo

Robert J. Motzer, George J. Bosl

I tumori primitivi a cellule germinali (*germ cell tumors*, GCT) del testicolo, che derivano dalla trasformazione maligna delle cellule germinali primordiali, rappresentano il 95% di tutte le neoplasie testicolari. Raramente i GCT originano in sede extragonadica, come il mediastino, il retroperitoneo e, molto raramente, la ghiandola pineale. Questa neoplasia è da porre in giusto rilievo in considerazione della giovane età dei pazienti, della capacità di differenziazione totipotente delle cellule tumorali e delle possibilità elevate di guarigione; più del 95% di tutti i pazienti in cui è stata posta di recente la diagnosi di tumore del testicolo vengono guariti. L'esperienza nella gestione dei GCT ha portato a migliori risultati in termini di successo.

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Nel 2007 sono stati diagnosticati negli Stati Uniti circa 7920 nuovi casi di GCT; l'incidenza è in calo dopo essere lentamente aumentata negli ultimi 40 anni. Il tumore si verifica più frequentemente tra i 20 e i 40 anni. Una massa testicolare in un uomo con più di 50 anni deve essere considerata un linfoma fino a prova contraria. I GCT del testicolo sono almeno 4-5 volte più frequenti nei bianchi rispetto agli afroamericani e una maggiore incidenza è stata osservata in Scandinavia e in Nuova Zelanda rispetto a quella registrata negli Stati Uniti.

EZIOLOGIA E GENETICA

Il criptorchidismo si associa a un incremento del rischio di diverse volte di sviluppo di un GCT. I testicoli ritenuti in addome sono esposti a un rischio maggiore rispetto ai testicoli ritenuti nel canale inguinale. L'orchipessia precoce riduce il rischio di GCT e aumenta la probabilità di conservare il testicolo. Se un testicolo ritenuto in addome non può essere posizionato nello scroto, deve essere rimosso. Circa il 2% dei soggetti maschi con GCT insorto in un testicolo svilupperà un tumore primitivo nell'altro testicolo. Le sindromi da femminilizzazione testicolare aumentano il rischio di GCT testicolare, mentre la sindrome di Klinefelter è associata ai GCT del mediastino.

La presenza di un isocromosoma del braccio corto del cromosoma 12 [i(12p)] è patognomonica dei GCT di qualsiasi istotipo. Un numero eccessivo di copie del 12p presenti nella forma di i(12p) oppure come aumentato numero di 12p o di cromosomi aberranti è evidente in tutte le forme di GCT, ma non sono ancora stati definiti i geni sul 12p coinvolti nella patogenesi.

QUADRO CLINICO

Una massa testicolare non dolente è segno patognomonico di neoplasia testicolare. Più frequentemente, i pazienti si presentano con sintomi di dolenzia o tumefazione testicolare che possono far sospettare un'epididimite e/o un'orchite. In tali circostanze è accettabile un ciclo di terapia antibiotica. Tuttavia, se i sintomi persistono o permangono anomalie residue, vi è l'indicazione a effettuare un'ecografia testicolare.

L'esame ecografico del testicolo è indicato quando si sospetti una neoplasia maligna testicolare e se vi è persistenza di edema o dolore al testicolo. Se l'esame documenta la presenza di una massa testicolare, è necessario procedere a un'orchiectomia inguinale radicale. Dato che il testicolo si sviluppa originariamente dalla cresta genitale, la sua vascolarizzazione sanguigna e linfatica origina all'interno dell'addome e discende con il testicolo nello scroto. L'approccio inguinale consente di evitare l'interruzione delle barriere anatomiche con possibile diffusione della malattia per altre vie.

Il dolore lombare dovuto a presenza di metastasi retroperitoneali è frequente e va distinto dal dolore muscoloscheletrico. La dispnea da metastasi polmonari è meno frequente. I pazienti con aumentati livelli sierici di gonadotropina corionica umana (hCG) possono presentare ginecomastia. Un ritardo nella diagnosi si associa alla presenza di stadi di malattia più avanzati e potenzialmente a una compromissione della sopravvivenza.

Il sistema di stadiazione dei GCT del testicolo comprende la determinazione dei valori sierici di α-fetoproteina, hCG e lattato deidrogenasi (LDH). Dopo l'orchiectomia sono indicate la radiografia del torace e la tomografia computerizzata (TC) addominopelvica. La TC del torace è indicata solo se si sospetta un coinvolgimento ilare o mediastinico. Per *malattia allo stadio I* si intende la malattia confinata al testicolo, all'epididimo e al funicolo spermatico; *malattia allo stadio II* significa malattia limitata ai linfonodi retroperitoneali (regionali); per *malattia allo stadio III* si intende malattia estesa oltre il retroperitoneo, con coinvolgimento di sedi linfonodali sopradiaframmatiche o di visceri. La stadiazione può essere "clinica" – definita esclusivamente sulla base dell'esame obiettivo, della valutazione dei marcatori ematici e della diagnostica per immagini – o "anatomopatologica" – basata sulle risultanze di procedure operatorie. I linfonodi regionali che drenano la linfa testicolare sono collocati nel retroperitoneo.

Il drenaggio linfatico regionale del testicolo avviene nel retroperitoneo e l'apporto ematico origina dai grandi vasi (per il testicolo destro) o dai vasi renali (per il testicolo sinistro). Pertanto, le stazioni linfonodali coinvolte nel caso di tumore testicolare destro sono i linfonodi fra la vena cava e l'aorta subito al di sotto dei vasi renali. Nel caso di tumore testicolare sinistro i primi linfonodi coinvolti sono i linfonodi laterali all'aorta (para-aortici) e quelli al di sotto dei vasi renali. In entrambi i casi la successiva diffusione linfonodale avviene inferiormente e controlateralmente e, meno frequente-

mente, al di sopra dell'ilo renale. Il coinvolgimento linfatico può estendersi in direzione cefalica ai linfonodi retrocrurali, mediastinici posteriori e sopraclaveari. Il trattamento dipende dalle caratteristiche istopatologiche del tumore (seminoma o non seminoma) e dallo stadio clinico (Tab. 92-1).

TABELLA 92-1 STADIAZIONE E TRATTAMENTO DEI TUMORI A CELLULE GERMINALI

		Terapia	
Stadio	**Estensione della malattia**	**Seminoma**	**Non seminoma**
I	Solo testicolare, assenza di invasione vascolare o linfatica (T1)	Radioterapia	RPLND o sorveglianza
IB	Solo testicolare, con invasione vascolare o linfatica (T2), o estensione attraverso la tonaca albuginea (T2), o coinvolgimento del funicolo spermatico (T3) o dello scroto (T4)	Radioterapia	RPLND
IIA	Linfonodi < 2 cm	Radioterapia	RPLND o chemioterapia, spesso seguita da RPLND
IIB	Linfonodi 2-5 cm	Radioterapia	RPLND con o senza chemioterapia adiuvante o chemioterapia seguita da RPLND
IIC	Linfonodi > 5 cm	Chemioterapia	Chemioterapia, spesso seguita da RPLND
III	Metastasi a distanza	Chemioterapia	Chemioterapia, spesso seguita da chirurgia (biopsia o resezione)

Nota: RPLND, dissezione linfonodale retroperitoneale.

ANATOMIA PATOLOGICA

I GCT si suddividono in seminomi e non seminomi. I GCT non seminomatosi sono più frequenti nel terzo decennio di vita, possono manifestare il completo spettro della differenziazione cellulare embrionale e adulta, e comprendono quattro varietà istopatologiche: carcinoma embrionale, teratoma, coriocarcinoma e tumore del seno endodermico (sacco vitellino). Il coriocarcinoma, composto sia da citotrofoblasti che da sinciziotrofoblasti, è la conseguenza della differenziazione maligna in trofoblasto ed è invariabilmente associato alla secrezione di hCG. Il tumore del seno endodermico è la controparte maligna del sacco vitellino fetale e si associa alla secrezione di α-fetoproteina. Il carcinoma embrionale puro può secernere α-fetoproteina, hCG o entrambe, essendo l'espressione biochimica del processo differenziativo. Il teratoma è composto da cellule somatiche derivanti da uno o più foglietti germinali (ectoderma, mesoderma, endoderma). Ciascuno di questi sottotipi istologici può presentarsi da solo o in combinazione con altri. I non seminomi tendono a metastatizzare precocemente ai linfonodi retroperitoneali e al parenchima polmonare. Circa un terzo dei pazienti si presenta con malattia limitata al testicolo (stadio I), un terzo con metastasi retroperitoneali (stadio II) e un terzo con più estese metastasi linfonodali sopradiaframmatiche o viscerali (stadio III).

Il seminoma rappresenta circa il 50% di tutti i GCT, l'età mediana di insorgenza è intorno al quarto decennio e generalmente presenta un decorso clinico più torpido. La maggioranza dei pazienti (70% dei casi) si presenta con malattia in stadio I, il 20% in stadio II e circa il 10% in stadio III; metastasi polmonari o in altri visceri sono rare. La radioterapia è la terapia di scelta nei pazienti con malattia in stadio I e con malattia in stadio II e linfonodi di diametro massimo inferiore a 5 cm. Quando il tumore contiene sia una componente di seminoma sia una componente di non seminoma, il trattamento è dettato dalla componente più aggressiva rappresentata dal non seminoma e dalla mancata riposta alla radioterapia dei non seminomi.

MARCATORI TUMORALI

Il monitoraggio accurato dei marcatori sierici tumorali rappresentati dall'α-fetoproteina e dall'hCG è essenziale nel trattamento dei pazienti con GCT, essendo questi marcatori importanti sia per la diagnosi che per la prognosi, oltre che per il monitoraggio della risposta terapeutica e il riconoscimento precoce delle recidive. Circa il 70% dei pazienti con GCT non seminomatoso metastatico presenta valori plasmatici elevati di α-fetoproteina e/o hCG. Mentre le concentrazioni sieriche di hCG possono aumentare sia nel seminoma che nel non seminoma, l'α-fetoproteina aumenta esclusivamente nei pazienti con non seminoma. Il reperto di livelli elevati di α-fetoproteina in un paziente il cui tumore è stato diagnosticato come seminoma puro indica l'esistenza di una componente non seminomatosa occulta e la terapia deve essere quella del non seminoma. La LDH non è specifica come l'α-fetoproteina o l'hCG, ma i suoi livelli aumentano nel 50-60% dei casi di non seminoma metastatico e nell'80% dei casi di seminoma in fase avanzata.

Il dosaggio di α-fetoproteina, hCG e LDH deve essere effettuato prima e dopo l'orchiectomia. Le elevate concentrazioni sieriche di α-fetoproteina e hCG decadono secondo una cinetica di primo ordine; l'emivita dell'hCG è di 24-36 ore e quella dell'α-fetoproteina di 5-7 giorni. L'α-fetoproteina e l'hCG devono essere misurate a intervalli regolari durante e dopo il trattamento. La ricomparsa di livelli elevati di hCG e/o α-fetoproteina o la mancata caduta dei livelli di questi marcatori sono indicatori di persistenza o recidiva del tumore.

T CANCRO DEL TESTICOLO

NON SEMINOMA IN STADIO I Se dopo orchiectomia (per malattia allo stadio clinico I), gli esami radiologici e l'esame obiettivo non segnalano la presenza di malattia e i livelli sierici di α-fetoproteina e hCG sono normali o, se elevati, si riducono in accordo con l'emivita di tali molecole, i pazienti possono essere trattati mediante dissezione dei linfonodi retroperitoneali (*retroperitoneal lymph node dissection*, RPLND) con conservazione dei nervi, oppure indirizzati alla sola sorveglianza. I linfonodi retroperitoneali sono interessati (stadio anatomopatologico II) nel 20-50% dei casi. La scelta tra un protocollo di sorveglianza o la RPLND dipende dall'esame anatomopatologico del tumore primitivo. Se questo non mostra segni di invasione linfatica o vascolare ed è limitato al testicolo (T1), entrambe le opzioni sono accettabili. Se si osserva invasione linfatica o vascolare o il tumore si estende alla tonaca albuginea, al funicolo spermatico o allo scroto (T2-T4), non è corretto limitarsi alla sorveglianza. Entrambi gli approcci consentono la guarigione oltre il 95% dei pazienti.

La RPLND è l'intervento convenzionale di rimozione dei linfonodi regionali che drenano il testicolo (linfonodi retroperitoneali). L'intervento rimuove i linfonodi omolaterali alla sede primitiva e i linfonodi adiacenti alla prima zona di drenaggio. La RPLND standard (bilaterale modificata) rimuove tutto il tessuto linfonodale fino alla biforcazione dei grossi vasi, includendo i linfonodi iliaci omolaterali. I principali effetti a lungo termine di questo intervento sono l'eiaculazione retrograda e l'infertilità. La RPLND con conservazione dei tronchi nervosi, eseguita dopo l'identificazione e la dissezione delle singole fibre nervose, evita la lesione dei nervi simpatici responsabili dell'eiaculazione. L'eiaculazione normale è conservata in circa il 90% dei pazienti. I pazienti con malattia allo stadio anatomopatologico I sono tenuti in osservazione e solo quelli che vanno incontro a recidiva (meno del 10%) richiedono un'ulteriore terapia. Se i linfonodi retroperitoneali risultano coinvolti all'atto della RPLND, la decisione riguardo alla chemioterapia adiuvante viene presa sulla base dell'estensione della malattia retroperitoneale (vedi oltre).

La sorveglianza è un'opzione di trattamento della malattia allo stadio clinico I quando non vi è evidenza di invasione linfatica e vascolare (T1). In questa situazione solo il 20-30% dei pazienti avrà una malattia allo stadio II all'esame anatomopatologico, derivandone che la maggioranza delle RPLND in tale situazione non ha significato terapeutico. La sorveglianza e la RPLND producono sopravvivenze a lungo termine sovrapponibili. La partecipazione del paziente è essenziale perché la sorveglianza abbia successo. I pazienti devono essere seguiti attentamente con esame obiettivo periodico, esame radiologico del torace, TC dell'addome e determinazione dei marcatori tumorali. Il tempo mediano alla recidiva è di circa 7 mesi e recidive tardive (più di 2 anni) sono rare. Il 70-80% dei pazienti che non va incontro a recidiva non richiede ulteriori interventi dopo l'orchiectomia; il trattamento è riservato a quelli che recidivano. Quando il tumore primitivo è classificato come T2-T4 (estensione oltre il testicolo e l'epididimo o segni di invasione linfatica o vascolare), si preferisce la RPLND con conservazione dei nervi. Circa il 50% di questi pazienti ha uno stadio anatomopatologico II ed è destinato a ricadere in assenza di RPLND.

NON SEMINOMA IN STADIO II I pazienti con adenopatia retroperitoneale omolaterale limitata (maggiore diametro dei linfonodi pari o inferiore a 3 cm e normali livelli di α-fetoproteina e hCG) vengono generalmente sottoposti a RPLND bilaterale modificata come primo approccio terapeutico. Livelli aumentati di α-fetoproteina, di hCG o di entrambi indicano la presenza di metastasi oltre il retroperitoneo; in questi casi viene impiegata la chemioterapia. La percentuale di recidiva dopo una RPLND eseguita correttamente è molto bassa. A seconda dell'estensione della malattia, le opzioni terapeutiche nel periodo postoperatorio includono o la sorveglianza o due cicli di chemioterapia adiuvante. La sorveglianza è l'approccio da preferire nei pazienti con metastasi resecate "di piccolo volume" (tutti i linfonodi con metastasi tumorali di diametro ≤2 cm *e* meno di 6 linfonodi coinvolti) perché la probabilità di recidiva è di circa un terzo o

anche inferiore. Per i pazienti che recidivano, è indicata la chemioterapia modulata dal rischio (vedi oltre). Poiché una recidiva si verifica nel 50% dei pazienti con metastasi di "grosso volume" (più di 6 linfonodi interessati *o* almeno un linfonodo metastatico con diametro >2 cm o estensione extralinfonodale), sono indicati due cicli di chemioterapia adiuvante, con guarigione di almeno il 98% dei pazienti. I regimi contenenti etoposide (20 mg/die per m^2 di superficie corporea dal giorno 1 al giorno 5) con o senza bleomicina (30 unità/die nei giorni 2, 9, e 16), somministrati a intervalli di 3 settimane, sono efficaci e ben tollerati.

SEMINOMA IN STADIO I E II L'orchiectomia inguinale seguita dalla radioterapia retroperitoneale determina la guarigione definitiva di circa il 98% dei pazienti con seminoma in stadio I. La dose di radiazioni (2500-3000 cGy) è bassa e ben tollerata e le recidive nel campo di irradiazione sono irrilevanti. In circa il 2% dei pazienti la recidiva è costituita da malattia sopradiaframmatica o sistemica. È stata proposta la sorveglianza come opzione terapeutica e alcuni studi pubblicati hanno rilevato che la probabilità di recidiva è di circa il 15%. L'intervallo libero è di 12-15 mesi e recidive tardive (dopo più di 5 anni) sono più frequenti rispetto ai non seminomi. La recidiva è generalmente trattata con la chemioterapia. Nel seminoma in stadio I clinico la sorveglianza non può essere raccomandata.

La malattia retroperitoneale limitata (stadi IIA e IIB) viene trattata con la radioterapia. Non si ricorre all'utilizzo di campi sopradiaframmatici in via profilattica. La recidiva nel mediastino anteriore è un evento insolito. Circa il 90% dei pazienti sopravvive senza recidive in presenza di masse retroperitoneali di diametro inferiore a 5 cm. La chemioterapia iniziale è preferibile in caso di malattia in stadio IIC, dato che circa un terzo dei pazienti con malattia massiva ("bulky") va incontro a recidiva.

CHEMIOTERAPIA DEI GCT IN FASE AVANZATA Indipendentemente dall'istologia, i pazienti con malattia in stadio IIC o III vengono trattati con la chemioterapia. I programmi di polichemioterapia contenenti cisplatino a dosi di 100-120 mg/m^2 più etoposide a dosi di 500 mg/m^2 per ciclo guariscono il 70-80% dei pazienti, con o senza bleomicina, in base alla stratificazione per rischio (vedi oltre). Una risposta completa (la totale scomparsa di ogni evidenza clinica del tumore all'esame obiettivo e radiografico unitamente al rilievo di livelli sierici normali di α-fetoproteina e hCG per un mese o più) si verifica dopo la sola chemioterapia nel 60% dei pazienti, e un altro 10-20% di essi raggiunge l'assenza di malattia dopo resezione chirurgica di tutte le masse residue. Dosi minori di cisplatino determinano minori tassi di sopravvivenza.

La tossicità causata da quattro cicli del regime cisplatino, bleomicina, etoposide (BEP) è significativa. Nausea, vomito e perdita di capelli si verificano nella maggioranza dei pazienti, benché la nausea e il vomito risultino oggi più facilmente controllati grazie ai moderni regimi antiemetici. È frequente la mielodepressione, mentre una tossicità polmonare sintomatica da bleomicina si verifica in circa il 5% dei casi. La mortalità indotta dal trattamento, conseguente al manifestarsi di neutropenia con setticemia e di insufficienza polmonare causata dalla bleomicina, interessa l'1-3% dei pazienti. La riduzione dei dosaggi per evitare la mielodepressione è raramente indicata. Tossicità permanente a lungo termine include la nefrotossicità (ridotta filtrazione glomerulare e perdita persistente di magnesio), l'ototossicità e la neuropatia periferica. Quando si somministra la bleomicina con iniezioni in bolo settimanali, si ha la comparsa del fenomeno di Raynaud nel 5-10% dei pazienti trattati. Meno frequentemente sono riportati danni ai piccoli vasi, comprendenti attacchi ischemici transitori e infarto miocardico.

CHEMIOTERAPIA RISCHIO-MODULATA In considerazione del fatto che la chemioterapia non riesce a guarire tutti i pazienti e che il trattamento chemioterapico può determinare tossicità significativa, i pazienti vengono stratificati in un "gruppo a basso rischio" e in un "gruppo ad alto rischio" in base al quadro clinico preterapeutico. Per i pazienti a basso rischio, l'obiettivo è di ottenere la massima efficacia con la minima tossicità; per quelli del gruppo ad alto rischio, l'obiettivo è di identificare la terapia più efficace con una tossicità tollerabile.

L'International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) ha valutato i criteri per assegnare i pazienti a tre gruppi di rischio (basso, intermedio, alto) **(Tab. 92-2)**. Il livello-soglia dei marcatori è stato inserito nella stadiazione TNM (tumore primitivo, linfonodi regionali, metastasi) revisionata dei GCT. Quindi, l'attuale stadiazione TNM è basata sia sull'anatomia (sede ed estensione di malattia) sia sulla biologia (livelli dei marcatori e istologia). Il seminoma si classifica nel gruppo di rischio basso o intermedio in base all'assenza o presenza di metastasi viscerali non polmonari. Non esiste una categoria ad alto rischio per il seminoma. I livelli dei marcatori non hanno un ruolo nella definizione di rischio per il seminoma. Le neoplasie non seminomatose sono classificate in categorie a rischio basso, intermedio o alto in base alla sede del tumore primitivo, alla presenza o assenza di metastasi viscerali non polmonari e ai livelli dei marcatori.

Per circa il 90% di pazienti della classe a basso rischio, quattro cicli di etoposide e cisplatino (EP) o tre cicli di BEP producono una risposta, duratura, con tossicità acuta e cronica minima. La tossicità polmonare è assente quando non si utilizza la bleomicina ed è rara quando la terapia è limitata a 9 settimane; la mielosoppressione con neutropenia febbrile è meno frequente e il tasso di mortalità da trattamento è trascurabile. Circa il 75% dei pazienti a rischio intermedio

TABELLA 92-2 CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO PER I TUMORI A CELLULE GERMINALI AVANZATI, SECONDO L'INTERNATIONAL GERM CELL CANCER CONSENSUS GROUP (IGCCCG)

Rischio	Non seminomi	Seminomi
Basso	Sede primitiva: gonadi o retroperitoneo	Ogni sede primitiva
	Metastasi viscerali non polmonari assenti	Metastasi viscerali non polmonari assenti
	AFP < 1000 ng/ml	Ogni LDH e hCG
	β-hCG < 5000 mU/ml	
	LDH < 1,5 volte la norma	
Intermedio	Sede primitiva: gonadi o retroperitoneo	Ogni sede primitiva
	Metastasi viscerali non polmonari assenti	Metastasi viscerali non polmonari presenti
	AFP 1000-10000 ng/ml	
	β-hCG 5000-50000 mU/ml	Qualsiasi livello di LDH e hCG
	LDH 1,5-10 volte la norma	
Alto	Sede primitiva: mediastino	Non esistono pazienti con prognosi negativa
	Metastasi viscerali non polmonari presenti	
	AFP ≥ 10000 ng/ml	
	β-hCG > 50000 mU/ml	
	LDH > 10 volte la norma	

Nota: AFP, α-fetoproteina; hCG, gonadotropina corionica umana; LDH, lattato deidrogenasi.
Fonte: International Germ Cell Cancer Consensus Group.

e il 45% di quelli ad alto rischio ottengono una remissione completa duratura con 4 cicli di BEP; nessun altro regime terapeutico si è dimostrato superiore. È pertanto necessario lo sviluppo di una terapia più efficace per una popolazione di pazienti.

CHIRURGIA POST-CHEMIOTERAPIA La resezione delle metastasi residue dopo il completamento della chemioterapia è parte integrante della terapia. Se l'esame istopatologico iniziale indica la presenza di un non seminoma e i valori dei marcatori si sono normalizzati, tutte le sedi di malattia residua devono essere resecate. In generale, la malattia residua retroperitoneale richiede la RPLND bilaterale modificata. La toracotomia (uni- o bilaterale) e la dissezione dei linfonodi del collo sono raramente necessarie per rimuovere lesioni residue a livello mediastinico, polmonare e cervicale. Tessuto tumorale maligno residuo (seminoma, carcinoma embrionario, tumore del sacco vitellino o coriocarcinoma), teratoma maturo e tessuto necrotico con fibrosi sono presenti, rispettivamente, nel 15%, nel 40% e nel 45% dei campioni operatori. La frequenza di teratoma o di neoplasia attiva è maggiore nella malattia residua mediastinica. Se sono presenti tessuto necrotico o teratoma maturo, non è necessaria un'ulteriore chemioterapia. Se è presente neoplasia residua totalmente escissa, vengono somministrati ancora due cicli di chemioterapia.

Se l'istologia iniziale è di seminoma puro, il teratoma maturo è raramente presente e il reperto più comune è costituito da residuo necrotico. In caso di malattia residua retroperitoneale, una completa RPLND è tecnicamente difficile per l'estesa fibrosi postchemioterapica. È sufficiente la sola osservazione quando non sono evidenti anomalie alla TC. La presenza di accumulo di traccianti alla tomografia a emissione di positroni (PET) è correlata alla presenza di seminoma attivo nei residui e impone la loro rimozione o biopsia.

CHEMIOTERAPIA DI SALVATAGGIO Circa il 20-30% dei pazienti con GCT in fase avanzata non ottiene una risposta completa duratura dopo la chemioterapia di prima linea. La combinazione di cisplatino, ifosfamide e vinblastina (VeIP) produce la guarigione in circa il 25% dei pazienti in seconda linea. In questo contesto l'efficacia della terapia può essere aumentata sostituendo la vinblastina con il paclitaxel. Il paziente ha maggiori probabilità di ottenere una risposta completa duratura se il tumore primitivo era a livello testicolare e la recidiva si è manifestata dopo una completa remissione ottenuta dalla chemioterapia di prima linea con cisplatino. Al contrario, se non vi è stata una remissione completa o se il tumore primitivo di tipo non seminomatoso è localizzato al mediastino, raramente la chemioterapia di salvataggio alle dosi usuali è utile. In questi casi le opzioni terapeutiche comprendono la chemioterapia ad alte dosi, trattamenti sperimentali o la resezione chirurgica.

La chemioterapia intensiva con alte dosi di carboplatino (superiori a 1500 mg/m^2) più etoposide (dosi superiori a 1200 mg/m^2), con o senza ciclofosfamide o ifosfamide, con supporto di cellule staminali periferiche o da midollo osseo autologo, produce risposte nel 25-40% dei pazienti che non hanno risposto alla chemioterapia di salvataggio con ifosfamide. Circa metà delle risposte complete persiste nel tempo. La terapia ad alte dosi è il trattamento di elezione in questa popolazione di pazienti. Il paclitaxel è attivo anche in pazienti pretratta-

ti e sembra promettente nei programmi di combinazione a dosi elevate. La guarigione è ancora possibile in alcuni pazienti recidivanti.

TUMORI A CELLULE GERMINALI EXTRAGONADICI E CARCINOMI DELLA LINEA MEDIANA DI INCERTA ISTOGENESI

La prognosi e il trattamento di pazienti con GCT extragonadici dipendono dall'esame istopatologico del tumore e dalla sede di origine. Tutti i pazienti con diagnosi di GCT extragonadico devono eseguire un'ecografia testicolare. Quasi tutti i pazienti con seminoma retroperitoneale o mediastinico raggiungono remissioni complete e durature con BEP o EP. Le caratteristiche cliniche dei pazienti con non seminomi primitivi retroperitoneali sono simili a quelle dei pazienti con analoghi tumori a sede primitiva testicolare e un'approfondita valutazione evidenzia un GCT del testicolo in circa i due terzi dei casi. Al contrario, un non seminoma primitivo del mediastino si associa a prognosi sfavorevole, con meno di un terzo dei pazienti guariti con la terapia convenzionale (quattro cicli di BEP). I pazienti con diagnosi di non seminoma mediastinico primitivo sono considerati ad alto rischio e dovrebbero essere arruolati in studi clinici tendenti a identificare regimi chemioterapici potenzialmente più efficaci. Inoltre, il non seminoma mediastinico si associa a disturbi ematologici, come la leucemia mieloide acuta, le sindromi mielodisplastiche e la trombocitosi essenziale, non in relazione con una precedente chemioterapia. Questi disturbi ematologici sono particolarmente refrattari al trattamento. I tumori non seminomatosi aventi qualsivoglia sede primaria possono subire una trasformazione in altri istotipi maligni quali il rabdomiosarcoma embrionale o l'adenocarcinoma: si parla in questi casi di trasformazione maligna. L'isocromosoma i(12p) è stato identificato all'interno delle cellule trasformate, a indicare l'origine clonale dei GCT.

Sono stati anche descritti un certo numero di casi di pazienti (solitamente maschi) con tumori scarsamente differenziati di origine non nota e non associati a secrezione di α-fetoproteina o hCG; alcuni (10-20%) vengono trattati con chemioterapia convenzionale a base di cisplatino. L'isocromosoma i(12p) è presente in circa il 25% di tali neoplasie (la frazione cisplatino-sensibile), il che conferma la loro origine da cellule germinali primitive. Tale rilievo è anche predittivo della risposta alla chemioterapia con cisplatino e della relativa sopravvivenza a lungo termine. Questi tumori sono eterogenei; in tale contesto possono essere presenti anche tumori neuroepiteliali e linfomi.

FERTILITÀ

L'infertilità è un'importante conseguenza del trattamento dei GCT. Inoltre, è spesso presente una preesistente infertilità o ipofertilità. Azoospermia e/o oligospermia sono presenti alla diagnosi in almeno il 50% dei pazienti con GCT testicolari. Alterazioni dell'eiaculazione sono secondarie a RPLND e un danno alle cellule germinali può derivare dalle chemioterapie contenenti cisplatino. Le tecniche con risparmio delle fibre nervose, che consentono di preservare i nervi simpatici retroperitoneali, hanno ridotto l'incidenza di eiaculazione retrograda nei pazienti candidati a questo intervento. La spermatogenesi può ritornare in alcuni pazienti dopo la chemioterapia. Tuttavia, a causa di un rischio significativo di compromissione della capacità riproduttiva, l'esame e la criopreservazione dello sperma in una banca del seme devono essere fortemente raccomandati a tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

Bosl GJ et al: Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 337:242, 1997

——— et al: Cancer of the testis, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1269–1294

Chaganti RSK, Houldsworth J: Genetics and biology of human male germ cell tumors. Cancer Res 60:1475, 2000

International Germ Cell Cancer Consensus Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15:594, 1997

Kondagunta GV et al: Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. J Clin Oncol 23: 9290, 2005

Moore CJ et al: Management of difficult germ-cell tumors. Oncology 20:1565, 2006

Motzer R et al: Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J Clin Oncol 18:1173, 2000

Sonpaude G et al: Management of recurrent testicular germ cell tumors. Oncologist 12:51, 2007

93 Neoplasie maligne ginecologiche

Robert C. Young

CANCRO DELL'OVAIO

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Il cancro dell'ovaio può svilupparsi da tre distinti tipi cellulari, le cellule germinali, le cellule stromali e le cellule epiteliali, il che comporta una diversa storia naturale della malattia, con differente evoluzione clinica e, conseguentemente, anche un approccio terapeutico e gestionale mirato. Le neoplasie epiteliali sono la forma più comune delle tre e la principale causa di morte per neoplasie ginecologiche negli Stati Uniti. Nel 2007 sono stati diagnosticati 22 430 nuovi casi, con 15 280 decessi. I tumori epiteliali dell'ovaio sono responsabili del 5% di tutti i decessi per neoplasia nel sesso femminile negli Stati Uniti; muoiono più donne per questo tipo di malattia che per il carcinoma della cervice e quello dell'endometrio considerati insieme.

L'incidenza specificamente correlata all'età dei tumori maligni ovarici più comuni aumenta progressivamente e raggiunge il picco massimo nell'ottavo decennio. I tumori epiteliali, a differenza dei tumori stromali e delle cellule germinali, sono infrequenti prima dei 40 anni.

Studi epidemiologici indicano incidenze maggiori in donne con storia familiare di malattia, in quelle esposte ad asbesto o talco, in quelle che abitano in nazioni industrializzate e, infine, in donne con disturbi della funzione ovarica quali infertilità, nulliparità e aborti ripetuti. L'utilizzo di farmaci induttori dell'ovulazione, come il clomifene, è stato anch'esso correlato al cancro ovarico, ma gli studi condotti sinora hanno portato a risultati contrastanti. Fattori protettivi sono, invece, la gravidanza (ogni gravidanza riduce il rischio del 10%), l'allattamento e la legatura delle tube. I contraccettivi orali riducono il rischio di cancro ovarico sia nelle pazienti con anamnesi familiare di neoplasia sia nella popolazione generale. Molte di queste riduzioni del rischio sono a sostegno dell'ipotesi dell'"ovulazione incessante" alla base dell'eziologia del cancro ovarico, la quale implica che un processo aberrante di riparazione dell'epitelio superficiale sia essenziale per lo sviluppo del carcinoma ovarico. La terapia estrogenica sostitutiva dopo la menopausa non sembra incrementare il rischio di cancro ovarico, sebbene il suo utilizzo sia fortemente diminuito dopo che lo studio HTR ha dimostrato un aumento del rischio cardiovascolare.

I casi familiari rappresentano circa il 10% di tutti i tumori maligni ovarici e una storia familiare di cancro ovarico è un fattore di rischio maggiore. Le donne con un familiare di primo grado affetto hanno un rischio pari al 5%, rispetto all'1,6% della popolazione generale. Nelle famiglie con due o più familiari di primo grado affetti il rischio può superare il 50%. Si riconoscono due tipi di tumori maligni con ricorrenza familiare a ereditarietà autosomica dominante: 1) sindrome del tumore mammella/ovaio; 2) sindrome familiare neoplastica di Lynch di tipo II, che include oltre al cancro ovarico anche il carcinoma colorettale non poliposico e il carcinoma dell'endometrio.

EZIOLOGIA E GENETICA

Nelle donne con forme ereditarie di cancro ovarico-mammario, sono stati identificati due loci coinvolti nella predisposizione a queste neoplasie: *BRCA-1*, localizzato sul cromosoma 17q12-21, e *BRCA-2*, situato sul cromosoma 13q12-13. Entrambi sono geni oncosoppressori e le corrispondenti proteine nucleari interagiscono con RAD51, il quale è responsabile dell'integrità del genoma. Entrambi i geni sono grandi, e sono state descritte numerose mutazioni; le più frequenti sono mutazioni non senso o di tipo *frameshift*; l'86% di queste mutazioni produce prodotti proteici troncati. Le conseguenze molecolari delle molte altre alterazioni di questi geni, che includono numerose mutazioni non senso, sono sconosciute. Il rischio cumulativo di tumore ovarico in presenza di mutazioni di *BRCA-1* o *-2* è del 25%. I geni mutati possono essere ereditati da entrambi i genitori, il che rende necessaria la raccolta di un'anamnesi familiare completa. I soggetti maschi appartenenti a tali famiglie hanno un rischio aumentato di carcinoma della prostata.

La sindrome di Lynch di tipo II è associata a un aumento del rischio di cancro ovarico. Le donne affette spesso sono più giovani (età <50 anni). La

predisposizione deriva da una mutazione nella linea germinale dei geni di riparazione del DNA (*MSH2, MLH1, MLH6, PMS1* e *PMS2*). Poiché il rischio di sviluppare una neoplasia ovarica e un cancro dell'endometrio è elevato, è necessaria un'intensa attività di screening e spesso viene presa in considerazione la chirurgia preventiva.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nel 70% delle pazienti con cancro ovarico la diagnosi viene posta quando la malattia si è già estesa oltre la pelvi. La comparsa di dolore e distensione addominale e sintomi urinari di solito indica una fase avanzata della malattia. Il cancro ovarico localizzato è generalmente asintomatico. Tuttavia, l'aumento progressivo di un tumore ovarico localizzato può determinare la comparsa di pollachiuria e stipsi. Raramente la torsione di una massa ovarica determina la comparsa di dolore addominale acuto o il quadro di addome acuto. Diversamente dal carcinoma della cervice o dal carcinoma endometriale, sanguinamento o perdite vaginali sono raramente presenti nelle fasi iniziali. La diagnosi precoce della malattia di solito avviene in seguito alla palpazione di una massa annessiale asintomatica nel corso di un'esplorazione pelvica di routine, o come reperto incidentale durante un intervento chirurgico per altre cause. Tuttavia, la maggioranza delle masse ovariche identificate all'esame obiettivo, specie nelle donne in premenopausa, è rappresentata da cisti benigne di tipo funzionale, che caratteristicamente scompaiono dopo 1-3 cicli mestruali. Masse annessiali che si presentano in donne prima del menarca o dopo la menopausa sono più frequentemente patologiche. Una massa pelvica, fissa, irregolare e solida è di solito un tumore dell'ovaio. Lo studio ecografico generalmente evidenzia cisti complesse con componenti solide. Altre cause di masse annessiali includono fibromi uterini peduncolati, endometriosi, neoplasie ovariche benigne e lesioni infiammatorie dell'intestino.

La valutazione delle pazienti con sospetto cancro ovarico deve comprendere la misurazione dei livelli sierici del marcatore tumorale CA-125. Circa l'80-85% delle pazienti con carcinoma ovarico presenta livelli di CA-125 pari o superiori a 35 U/ml. Anche altri tumori maligni possono dar luogo a livelli elevati di CA-125, come il carcinoma dell'endometrio, della cervice, della tuba, del pancreas, della mammella, del polmone e del colon. Condizioni non maligne che possono essere associate a valori moderatamente elevati di CA-125 comprendono la gravidanza, l'endometriosi, la malattia infiammatoria pelvica, i fibromi uterini, i versamenti sierosi, pleurici o peritoneali, non neoplastici. Circa l'1% delle donne normali ha livelli sierici di CA-125 superiori a 35 U/ml. Comunque, in donne in età postmenopausale con una massa pelvica asintomatica e livelli di CA-125 pari o superiori a 65 U/ml la sensibilità del test è del 97% e la sua specificità del 78%.

SCREENING

Diversamente dalle pazienti con malattia in fase avanzata all'atto della diagnosi, le pazienti con cancro ovarico in fase precoce (stadi I e II) sono comunemente trattabili con la terapia convenzionale. Per tale motivo le procedure di screening dovrebbero avere un impatto sulla percentuale di guarigione della malattia. Benché l'esplorazione pelvica e il CA-125 possano talvolta permettere di identificare la malattia in una fase precoce, si tratta di procedure di screening poco sensibili. L'ecografia transvaginale è spesso utilizzata, ma presenta un significativo numero di risultati falsamente positivi, in particolare modo nelle donne in età premenopausale. Le immagini ottenute con il color-Doppler in associazione con l'ecografia transvaginale possono migliorare l'accuratezza e ridurre l'elevato rischio di risultati falsamente positivi.

Il dosaggio del CA-125 presenta limitazioni significative come metodica di screening. Metà delle donne con cancro ovarico in stadio I e II ha normali valori di CA-125. Sono stati effettuati tentativi per migliorare la sensibilità e la specificità con la combinazione di procedure diverse, di solito l'ecografia transvaginale e i livelli di CA-125. In uno studio di screening condotto su 22000 donne, 42 risultarono positive allo screening e 11 avevano un cancro ovarico (di cui 7 in fase avanzata). Inoltre, 8 donne con screening negativo svilupparono cancro ovarico. Ne deriva che la percentuale di risultati falsamente positivi sarebbe tale da portare a un gran numero di laparotomie non necessarie (perché negative) nell'ipotesi che la positività allo screening implicasse un'esplorazione chirurgica. Nel Regno Unito è in corso un ampio studio di screening volto a confrontare in modo prospettico le diverse tecniche utilizzate con i controlli. Fino a quando i risultati di questo trial non saranno disponibili, la Consensus Conference dei National Institutes of Health ha sconsigliato l'impiego dello screening per il cancro ovarico nella popolazione generale, in assenza di fattori di rischio noti per la malattia. Sebbene nessuna evidenza dimostri che lo screening di massa possa migliorare la sopravvivenza, molti medici usano l'esame pelvico annuale, l'ecografia transvaginale e il CA-125 per seguire pazienti con anamnesi familiare di tumore ovarico, sindrome di Lynch di tipo II o sindrome da tumore ovarico/mammario.

Nuove tecnologie di proteomica sono state utilizzate al fine di identificare i pattern di proteine associati alla malattia in fase precoce. Studi preliminari hanno identificato tutte le 50 pazienti in stadio I, con una sensibilità del 100%, una specificità del 95% e un valore predittivo positivo del 94%. Tuttavia, ne hanno limitato l'utilità la difficoltà riscontrata nel replicare i risultati, la variabilità degli stessi in funzione dei differenti sistemi di spettroscopia utilizzati e la tendenza degli algoritmi di intelligenza artificiale a uniformare i dati. La maggioranza delle proteine identificate è rappresentata da reagenti di fase acuta ed è necessario un esteso frazionamento per identificare quelle cancro-specifiche.

ANATOMIA PATOLOGICA

I tumori epiteliali rappresentano la maggioranza (85%) delle neoplasie ovariche. Essi possono essere benigni (50% dei casi), maligni (33% dei casi) o a basso potenziale maligno (16% dei casi), questi ultimi definiti anche "borderline". I carcinomi "borderline" hanno caratteristiche citologiche di malignità ma non invadono lo stroma ovarico. Più del 75% si presenta in fase precoce e generalmente si manifesta nella quarta o quinta decade di vita. In genere la sopravvivenza a 10 anni è dell'80-90%.

Si distinguono cinque sottotipi principali di tumori epiteliali dell'ovaio: sierosi (50%), mucinosi (25%), endometrioidi (15%), a cellule chiare (5%) e il tumore di Brenner (1%), quest'ultimo derivante dall'urotelio. I tumori epiteliali benigni sono quasi sempre sierosi o mucinosi e si sviluppano in donne di età compresa tra 20 e 60 anni. Sono frequentemente di grandi dimensioni (20-30 cm), bilaterali e tipicamente cistici. I tumori epiteliali maligni si presentano in donne con più di 40 anni.

Benché la maggioranza dei tumori ovarici sia di tipo epiteliale, altre due categorie di tumori ovarici – i tumori stromali e i tumori delle cellule germinali, hanno origine cellulare differenziata, presentazione clinica e storia naturale diverse (vedi oltre).

Metastasi all'ovaio possono originare da carcinomi della mammella, del colon, dello stomaco e del pancreas. Il tumore di Krukenberg è stato classicamente descritto come masse ovariche bilaterali derivanti da carcinomi gastrointestinali mucosecernenti.

STADIAZIONE E FATTORI PROGNOSTICI

La laparotomia è spesso la procedura primaria per definire la diagnosi e fornire un'accurata stadiazione. Tecniche diagnostiche meno invasive possono essere d'aiuto nella definizione dell'estensione di malattia: esse includono la radiografia del torace, la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) dell'addome e l'ecografia addominopelvica. Sintomi riferibili ad alterazioni della funzione vescicale o renale possono essere valutati mediante cistoscopia o pielografia endovenosa.

Un'accurata laparotomia stadiativa, con istero-annessiectomia bilaterale, consente di stabilire lo stadio e l'estensione della malattia e permette di effettuare una citoriduzione della massa tumorale nelle pazienti con malattia avanzata. Una laparotomia adeguata implica un'incisione longitudinale di lunghezza sufficiente a garantire un esame accurato del contenuto addominale. Si devono valutare la presenza e la quantità del liquido ascitico studiandone la citologia. Il tumore primitivo deve essere esaminato per la presenza di escrescenze, aderenze tenaci e rottura. È necessaria un'attenta ispezione visiva e manuale del diaframma e della superficie peritoneale. È altresì necessario procedere a un'omentectomia parziale e devono essere ispezionate le logge paracoliche. I linfonodi pelvici, così come quelli para-aortici nella regione dell'ilo renale, devono essere sottoposti a biopsia. Dato che l'intervento chirurgico definisce lo stadio, stabilisce la prognosi e fornisce le indicazioni per la terapia successiva, deve essere eseguito da un chirurgo con competenza specifica nella stadiazione del carcinoma ovarico. Alcuni studi hanno dimostrato che nelle pazienti operate da un ginecologo oncologo la malattia era stata stadiata correttamente nel 97% dei casi, mentre le percentuali si riducevano al 52 e al 35% quando la malattia era stata stadiata, rispettivamente, da ostetrici/ginecologi e chirurghi generali. Alla fine del processo di stadiazione, nel 23% delle donne la malattia è in stadio I (neoplasia limitata all'ovaio o alle ovaie), nel 13% in stadio II (malattia confinata alla pelvi vera e propria), nel 47% in stadio III (malattia diffusa ma confinata all'addome) e nel 16% in stadio IV (diffusione extrapelvica ed extraaddominale). La sopravvivenza a 5 anni è correlata allo stadio della malattia, risultando pari al 90-95% nello stadio I, al 70-80% nello stadio II, al 25-50% nello stadio III e all'1-5% nello stadio IV (Tab. 93-1).

La prognosi del cancro dell'ovaio dipende non solo dallo stadio, ma anche dall'estensione della malattia residua e dal grado istologico. Le pazienti che si presentano con malattia in fase avanzata, ma che risultano prive di residui significativi di malattia dopo l'intervento chirurgico, hanno una sopravvivenza mediana di 39 mesi, rispetto ai 17 mesi delle pazienti con resezione subottimale della massa tumorale.

TABELLA 93-1 STADIAZIONE DELLE NEOPLASIE GINECOLOGICHE MALIGNE E RELATIVA SOPRAVVIVENZA

Stadio	Neoplasie ovariche	Sopravvivenza a 5 anni (%)	Neoplasie endometriali	Sopravvivenza a 5 anni (%)	Neoplasie cervicali	Sopravvivenza a 5 anni (%)
0	–		–		Carcinoma in situ	100
I	Confinate all'ovaio	90	Confinate al corpo	89	Confinate all'utero	85
II	Confinate alla pelvi	70	Coinvolgenti il corpo e la cervice	80	Diffuse oltre l'utero ma senza raggiungere la parete pelvica	65
III	Diffusione intraddominale	15-20	Estese oltre l'utero ma non oltre la pelvi vera e propria	30	Estese alla parete pelvica e/o al terzo inferiore della vagina	35
IV	Diffusione extraddominale	1-5	Estese oltre la pelvi vera e propria o coinvolgenti la vescica o il retto	9	Diffuse alla mucosa della vescica o del retto o estese oltre la pelvi vera e propria	7

Se la chirurgia iniziale non produce una malattia residua minima, un secondo intervento chirurgico a scopo citoriduttivo è stato proposto dopo tre cicli di chemioterapia; in unno studio tale approccio è stato associato a un aumento di 6 mesi della sopravvivenza mediana. Un altro studio randomizzato, in cui veniva inizialmente realizzato una citoriduzione chirurgica più aggressiva non ha confermato tale beneficio.

La prognosi, nei tumori epiteliali, dipende in misura significativa anche dal grado istologico e in misura minore dall'istotipo. Benché gli anatomopatologi utilizzino sistemi di grading diversi, la prognosi migliore è riservata ai tumori bene o moderatamente differenziati e quella peggiore ai sottotipi istologici scarsamente differenziati. La sopravvivenza tipica a 5 anni, indipendentemente dallo stadio della malattia, risulta essere la seguente: carcinoma ben differenziato, 88%; moderatamente differenziato, 58%; scarsamente differenziato, 27%.

Il significato prognostico dei livelli pre- e post-operatori di CA-125 non è ben definito. Il CA-125 riflette generalmente il volume della massa tumorale e alti livelli sono solitamente indicativi di un tumore non resecabile e di sopravvivenza scadente. Livelli post-operatori elevati indicano di solito la presenza di malattia residua. La velocità di declino del CA-125 durante la terapia iniziale o i livelli assoluti dopo uno o tre cicli di chemioterapia risultano correlati alla prognosi, ma non sufficientemente accurati per guidare la decisione nel singolo caso. Anche qualora i livelli di CA-125 scendano fino a valori normali dopo la chirurgia o la chemioterapia, una laparotomia di seconda istanza (*second look*) riconosce la presenza di malattia residua nel 60% delle pazienti.

Fattori genetici e biologici possono influenzare la prognosi. L'aumento dei livelli tumorali di p53 si associa a una prognosi peggiore in caso di malattia avanzata. La presenza di recettori per il fattore di crescita dell'epidermide nel carcinoma ovarico si associa a una riduzione della sopravvivenza libera da malattia, mentre l'aumentata espressione di HER-2/neu ha dato esiti prognostici discordanti. HER-2/neu è iperespresso nel 20% dei cancri dell'ovaio e in questo sottogruppo di pazienti sono state ottenute risposte al trastuzumab.

T CANCRO DELL'OVAIO

La scelta della terapia nelle pazienti con cancro ovarico dipende dallo stadio, dall'estensione del tumore residuo e dal grado istologico. In generale, le pazienti vengono suddivise in tre gruppi principali: 1) pazienti con malattia precoce (stadi I e II) e presenza o assenza di malattia residua microscopica; 2) pazienti con malattia in fase avanzata (stadio III), ma con malattia residua minima (dimensioni inferiori a 1 cm) dopo la chirurgia iniziale; 3) pazienti con massa tumorale residua voluminosa e malattia avanzata (stadio III o IV).

Le pazienti in stadio I, senza malattia residua e con tumore ben differenziato o moderatamente differenziato non necessitano di terapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico e la loro sopravvivenza a 5 anni supera il 95%. In tutte le altre pazienti con malattia in fase precoce e nei casi di tumore in stadio I con grado istologico caratterizzato da prognosi sfavorevole va intrapresa una chemioterapia adiuvante a base di platino. In ampi studi prospettici randomizzati è stato dimostrato che la terapia adiuvante aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale dell'8% (82% contro 74%, $p = 0{,}008$).

Nelle pazienti con malattia in fase avanzata (stadio III) ma con malattia residua limitata o senza malattia residua dopo chirurgia citoriduttiva (circa il 50% di tutte le pazienti con malattia in stadio III), il trattamento primario consiste nella polichemioterapia a base di platino. Circa il 70% delle donne risponde alla polichemioterapia iniziale e il 40-50% delle donne mostra una completa regressione della malattia. Sfortunatamente, solo circa la metà di queste pazienti risulta libera da malattia anche alla riesplorazione chirurgica. Benché diverse combinazioni chemioterapiche si siano dimostrate attive, uno studio prospettico randomizzato di confronto fra paclitaxel e cisplatino da una parte e paclitaxel e carboplatino dall'altra, in pazienti con malattia avanzata dopo chirurgia, ha rilevato una sostanziale equivalenza in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza totale, ma con tossicità significativamente ridotta della combinazione contenente carboplatino. Per tali ragioni la chemioterapia con paclitaxel (175 mg/mq in infusione di 3 ore) e carboplatino, dosato a un'AUC (*area under the curve*) di 7,5 è la scelta terapeutica più indicata per le pazienti con malattia avanzata non precedentemente trattate.

In tre studi randomizzati nei quali è stata utilizzata la chemioterapia intraperitoneale (IP) è stato osservato un aumento della sopravvivenza, sia libera da malattia che globale, rispetto al regime con somministrazione degli stessi farmaci per via endovenosa. Tuttavia, l'aumento della tossicità (neuropatia, nefropatia e complicanze correlata al catetere) è stato significativo e solo circa il 40% delle pazienti è stato in grado di completare la terapia. Inoltre, va sottolineato come la dose ottimale e il protocollo di trattamento della terapia IP non siano ancora stati ben definiti e non sia stata condotta alcuna comparazione prospettica fra tale modalità terapeutica e quella standard a base di paclitaxel e carboplatino. Il ruolo preciso della terapia IP nel trattamento delle forme avanzate di cancro ovarico è pertanto ancora da definire.

Le pazienti con malattia avanzata (stadi III e IV) e malattia residua voluminosa sono generalmente trattate con una combinazione di platino e paclitaxel; benché la prognosi sia peggiore, la sopravvivenza a 5 anni può raggiungere il 15-20%.

Tradizionalmente le pazienti che presentano un'eccellente risposta iniziale alla chemioterapia, senza evidenza clinica di malattia, vengono sottoposte a una laparotomia di seconda istanza (*second-look* chirurgico). Tale intervento di per sé non aumenta la sopravvivenza globale e, al di fuori degli studi clinici, il suo uso di routine non è più raccomandato. La terapia di mantenimento può incrementare la sopravvivenza libera da progressione, ma non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza totale.

Le pazienti con malattia avanzata che vanno incontro a una recidiva dopo la terapia iniziale sono di solito non guaribili, ma possono trarre benefici significativi da un intervento chirurgico limitato che corregga un'ostruzione intestinale, da una radioterapia localizzata che riduca la pressione o il dolore causato da lesioni occupanti spazio o da metastasi, nonché dalla chemioterapia palliativa. La scelta della chemioterapia a scopo palliativo dipende dal regime iniziale impiegato per il trattamento e dalla comparsa di resistenza ai farmaci. Le pazienti in cui si ottiene una regressione completa della malattia di durata superiore a 6 mesi spesso rispondono alla reintroduzione degli stessi agenti chemioterapici; ciò, invece, accade di rado in quelle che presentano recidive in un periodo di tempo inferiore dopo il trattamento iniziale. I progestinici, il tamoxifene e gli inibitori dell'aromatasi inducono una risposta nel 5-15% dei casi, con effetti collaterali minimi. Altri agenti in grado di indurre una risposta in più del 15% delle pazienti che presentano una recidiva dopo l'iniziale polichemioterapia sono la gemcitabina, il topotecan, la doxorubicina liposomiale e il bevacizumab.

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale indirizzato contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*vascular endothelial growth factor*, VEGF); negli studi iniziali si è evidenziato un tasso di risposta del 17% in pazienti pesantemente pretrattate. Tuttavia, in alcuni di questi studi sono state riportate ipertensione, trombosi e perforazione intestinale.

Le pazienti con neoplasie a basso potenziale di malignità, quando trattate con la sola chirurgia, presentano un maggiore tasso di sopravvivenza (80-90%), anche in caso di malattia avanzata; la radioterapia e la chemioterapia non determinano un miglioramento della prognosi.

TUMORI OVARICI DELLE CELLULE GERMINALI

Meno del 5% di tutti i tumori ovarici origina dalle cellule germinali. Essi comprendono il teratoma, il disgerminoma, tumori del seno endodermico e il carcinoma embrionale. I tumori delle cellule germinali si osservano ge-

neralmente in donne giovani (75% delle neoplasie ovariche maligne in donne con meno di 30 anni), hanno una storia naturale insolitamente aggressiva e possono essere eradicati con approcci chemioterapici e chirurgici meno estesi e non sterilizzanti. Numerose sono le segnalazioni di bambini sani nati da donne guarite da queste neoplasie.

Questo gruppo di tumori comprende tre istotipi principali: 1) tumori benigni (principalmente cisti dermoidi); 2) tumori maligni che originano da cisti dermoidi; 3) tumori maligni primitivi delle cellule germinali, quali disgerminomi, tumori del sacco vitellino, teratomi immaturi, carcinomi embrionali e coriocarcinomi.

Le cisti dermoidi sono teratomi cistici rivestiti di epidermide e talora di appendici cutanee. Contengono spesso capelli e frammenti ossei calcificati o denti e possono essere individuate occasionalmente mediante radiografia dell'addome. Sono quasi sempre guaribili mediante resezione chirurgica. Approssimativamente l'1% di questi tumori presenta elementi maligni, solitamente carcinomi a cellule squamose.

I tumori maligni delle cellule germinali sono solitamente voluminosi (dimensione mediana di 16 cm) e raramente bilaterali, tranne il disgerminoma (bilaterale nel 10-15% dei casi). Nella donna giovane il classico sintomo d'esordio è rappresentato da dolore addominale o pelvico. I livelli sierici di gonadotropina corionica umana (β-hCG) e di α-fetoproteina sono utili sia per la diagnosi sia per il trattamento di queste pazienti. Prima dell'avvento della chemioterapia, la chirurgia estesa era il trattamento di routine; attualmente essa è sostituita da un'attenta valutazione del grado di estensione della malattia, seguita da resezione della massa tumorale e preservazione di un ovaio, dell'utero e del collo uterino, se possibile. Ciò consente di mantenere la fertilità in molte donne con questa patologia. Dopo stadiazione chirurgica il 60-75% delle pazienti ha una malattia in stadio I e il 25-30% in stadio III. Gli stadi II e IV sono rari.

La maggioranza dei tumori delle cellule germinali viene trattata con la chemioterapia successiva all'intervento chirurgico. Regimi chemioterapici simili a quelli usati nel carcinoma del testicolo, come per esempio lo schema BEP (bleomicina, etoposide, cisplatino) per un totale di 3 o 4 cicli a intervalli di 21 giorni, hanno prodotto sopravvivenze a lungo termine del 95% in pazienti con malattia in stadio I-III. Questo regime è il trattamento di scelta per tutti i tumori maligni delle cellule germinali a eccezione del teratoma immaturo di grado I e in stadio I (dove la sola chirurgia è sufficiente) e, forse, il disgerminoma in fase precoce, in cui vengono impiegati la chirurgia e la radioterapia.

Il disgerminoma è l'equivalente ovarico del seminoma testicolare. Il tumore è molto sensibile alla radioterapia. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è pari al 100% nelle pazienti in stadio precoce e al 61% in quelle con malattia in stadio III. Sfortunatamente l'uso della radioterapia rende molte pazienti sterili. Il regime BEP è ugualmente o addirittura più efficace e non causa infertilità. In pazienti con resezione chirurgica incompleta trattate con lo schema BEP, la sopravvivenza libera da malattia a 2 anni è pari al 95% e non si è osservata sterilità. La polichemioterapia (BEP) ha sostituito la radioterapia post-operatoria come trattamento di elezione in donne con disgerminoma ovarico.

TUMORI STROMALI DELL'OVAIO

I tumori stromali costituiscono meno del 10% dei tumori ovarici. Sono classificati secondo il tessuto stromale coinvolto: granulosa, teca, cellule di Sertoli, cellule di Leydig e tumori stromali produttori di collagene. I tumori stromali a cellule della teca o della granulosa si sviluppano più frequentemente nei primi tre decenni di vita. I tumori a cellule della granulosa producono spesso estrogeni e determinano disturbi del ciclo mestruale, emorragie e pubertà precoce. Nel 5% delle pazienti si sviluppa un carcinoma endometriale, forse in relazione con il persistente iperestrogenismo. I tumori a cellule di Sertoli e di Leydig, se funzionali, sintetizzano androgeni con risultante virilizzazione o irsutismo. Il 75% di questi tumori si presenta allo stadio I e può essere trattato con l'isterectomia totale addominale e salpingo-ooforectomia bilaterale. Generalmente i tumori delle cellule stromali sono a lenta crescita e recidive possono affiorare 5-10 anni dopo la terapia chirurgica iniziale. Marker sierici quali l'estradiolo, l'inibina e la sostanza di inibizione mülleriana possono essere utili per il monitoraggio delle pazienti. Poiché né la radioterapia né la chemioterapia sembrano essere efficaci, il trattamento di prima scelta resta quello chirurgico.

I tumori ovarici stromali e quelli delle cellule germinali fanno talvolta parte di complesse sindromi ereditarie. La sindrome di Peutz-Jeghers (pigmentazione mucocutanea, poliposi intestinale) è associata a sviluppo di neoplasie ovariche a cellule stromali nella donna e a tumore delle cellule di Sertoli nell'uomo. A una disgenesia gonadica (genotipo 46XY o mosaicismo per le linee cellulari contenenti il cromosoma Y) si associa lo sviluppo di gonadoblastomi, mentre le donne affette da sindrome del carcinoma nevoide basocellulare presentano un aumento del rischio di fibromi ovarici.

CARCINOMA DELLA TUBA DI FALLOPPIO

Le tube di Falloppio rappresentano una sede molto rara di cancro delle vie genitali femminili, benché la loro superficie epiteliale sia di gran lunga più estesa di quella dell'ovaio (il cui tumore epiteliale è circa 20 volte più frequente). Negli Stati Uniti si registrano circa 300 nuovi casi ogni anno; nel 90% dei casi si tratta di adenocarcinomi siero-papilliferi, nei rimanenti casi di tumori a cellule transizionali, endometrioidi o mesodermici misti. Mutazioni di *BRCA-1* e *-2* vengono riscontrate nel 16% dei casi. Le caratteristiche macroscopiche e microscopiche e la diffusione del tumore sono simili a quelle del carcinoma dell'ovaio, ma possono essere distinte se il tumore origina dall'endosalpinge, dove l'epitelio tubarico mostra aspetti di transizione tra forme benigne e maligne, e se l'ovaio e l'endometrio sono normali o minimamente coinvolti. La diagnosi differenziale include il carcinoma ovarico primitivo o metastatico, la salpingite cronica, la salpingite tubercolare, la salpingite istmica nodosa e gli artefatti da cauterizzazione.

Diversamente dal cancro ovarico, le pazienti spesso accusano precocemente sintomi, in genere rappresentati da perdite ematiche vaginali postmenopausali, dolore e leucorrea. La stadiazione chirurgica è simile a quella dei tumori ovarici e la prognosi è in relazione con l'estensione della malattia residua e con lo stadio. Le pazienti con malattia agli stadi I e II vengono generalmente trattate con la sola chirurgia o con la chirurgia e la radioterapia pelvica, benché non vi siano prove convincenti a favore di un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni dopo radioterapia (sopravvivenza a 5 anni in caso di malattia in stadio I del 74% rispetto al 75%, e di malattia in stadio II del 43% rispetto al 48%). Le pazienti con malattia in stadio III o IV vengono trattate con gli stessi regimi chemioterapici impiegati nei tumori maligni dell'ovaio in fase avanzata e la sopravvivenza a 5 anni è sovrapponibile (20% per lo stadio III e 5% per lo stadio IV).

CANCRO DELL'UTERO

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma dell'endometrio è la neoplasia pelvica maligna più comune nella donna. Ogni anno vengono diagnosticati negli Stati Uniti circa 39 080 nuovi casi, nella maggioranza dei quali (75%) la malattia è confinata all'utero al momento della diagnosi e risulta pertanto guaribile. I 7400 decessi registrati ogni anno rendono il carcinoma dell'utero l'ottava causa di morte per neoplasie maligne nella donna. Si tratta di una patologia tipica dell'epoca postmenopausale, benché il 25% dei casi si verifichi in donne di età inferiore a 50 anni e il 5% in donne con meno di 40 anni. La malattia è diffusa nell'Europa dell'Est e negli Stati Uniti, mentre è rara in Asia.

La proliferazione endometriale è soggetta al controllo degli estrogeni e una prolungata e incontrastata esposizione a questi ormoni, sia di origine endogena che da fonti esogene, svolge un ruolo cruciale nell'eziologia. Fattori di rischio per lo sviluppo del cancro dell'endometrio sono l'obesità, l'ipofertilità, il menarca precoce, la menopausa tardiva e l'anovulazione cronica. I tumori delle cellule della granulosa dell'ovaio, che secernono estrogeni, possono esordire con un carcinoma endometriale sincrono. L'esposizione cronica non bilanciata agli estrogeni incrementa il rischio di neoplasia endometriale e le donne che assumono il tamoxifene per il trattamento o la prevenzione del carcinoma mammario presentano un rischio che è circa doppio rispetto alla popolazione generale.

La sindrome di Lynch si manifesta in famiglie con una mutazione autosomica dominante dei geni di riparazione del DNA *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, con conseguente predisposizione al cancro del colon non poliposico, al cancro ovarico e a quello endometriale. Il rischio stimato di sviluppare un cancro dell'endometrio nell'arco della vita è del 40-60%, con un'età media di insorgenza di circa 50 anni.

Diversamente dal cancro colorettale, il rischio di neoplasia endometriale non risulta ridotto nei portatori della mutazione di *MSH6*. La maggior parte delle donne ha malattia in stadio I alla diagnosi e la sopravvivenza è generalmente buona (88% a 5 anni). Non sono ancora state stabilite sicure strategie di screening elettivo del carcinoma dell'endometrio per le famiglie portatrici del gene di Lynch.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il carcinoma endometriale si manifesta più comunemente nel sesto e nel settimo decennio di vita. I sintomi comprendono perdite vaginali (90% dei casi), sanguinamento postmenopausale (80%) e leucorrea (10%). Il rischio di cancro dell'endometrio associato a perdite postmenopausali aumenta con l'aumentare dell'età (9% a 50 anni, 60% a 80 anni). La valutazione di tali

pazienti dovrebbe comprendere l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'esplorazione pelvica, seguiti dalla biopsia dell'endometrio o dalla dilatazione e dal raschiamento frazionati. Procedure ambulatoriali come la biopsia endometriale o il raschiamento mediante aspirazione possono essere utilizzate, ma sono conclusive solo se positive.

ANATOMIA PATOLOGICA

Il 75-80% dei tumori maligni dell'endometrio è rappresentato da adenocarcinomi e la prognosi dipende dallo stadio, dal grado istologico e dall'entità dell'invasione del miometrio. I tumori di grado I sono adenocarcinomi ben differenziati, quelli di grado II contengono aree solide, mentre i tumori di grado III sono solidi o indifferenziati. Adenocarcinomi con differenziazione squamosa si osservano nel 10% delle pazienti; la forma meglio differenziata è conosciuta come *adenoacantoma*, mentre la forma scarsamente differenziata è definita *carcinoma adenosquamoso*. Altre forme meno frequenti comprendono il carcinoma mucinoso (5%) e il carcinoma siero-papillifero (meno del 10%). Quest'ultimo tipo istologico ha una storia naturale simile a quella del carcinoma ovarico e dovrebbe essere trattato allo stesso modo. Forme istologiche più rare sono i carcinomi secernenti (2%), a cellule ciliate, a cellule chiare e indifferenziati.

STADIAZIONE

La stadiazione del carcinoma dell'endometrio si basa sulla chirurgia per la definizione dell'estensione della malattia e la profondità dell'invasione del miometrio. Deve essere eseguita un'isterectomia totale per via addominale con salpingo-ovariectomia bilaterale, e va prelevato un campione di liquido peritoneale. Sezioni congelate del campione operatorio vengono allestite allo scopo di definire l'istologia, il grading e la profondità di invasione. Se indicato, viene realizzata una linfoadenectomia pelvica e paraaortica. Dopo la valutazione e la stadiazione, circa il 75% delle pazienti presenta una malattia in stadio I, il 13% in stadio II, il 9% in stadio III e il 3% in stadio IV. La sopravvivenza a 5 anni si riduce con l'aumentare dello stadio: 89% per lo stadio I, 73% per lo stadio II, 52% per lo stadio III e 17% per lo stadio IV (vedi Tab. 93-1).

T CANCRO DELL'UTERO

Le pazienti con carcinoma endometriale non complicato in stadio I sono trattate in modo efficace con l'isterectomia totale e la salpingo-ooforectomia bilaterale. È stata utilizzata la radioterapia in fase pre- o post-operatoria ma, benché si riducano le recidive a carico della cupola vaginale, non si ha un impatto significativo sulla sopravvivenza. Nelle donne con carcinomi scarsamente differenziati, invasione miometriale profonda o esteso coinvolgimento del segmento uterino inferiore o della cervice è raccomandata l'irradiazione intracavitaria o esterna.

Circa il 15% delle donne si presenta con un carcinoma dell'endometrio esteso alla cervice (stadio II), per cui il trattamento di queste pazienti dipende dall'estensione del coinvolgimento cervicale. Nei casi con invasione cervicale superficiale il trattamento è lo stesso delle pazienti con malattia in stadio I, mentre nei casi con estesa invasione della cervice è necessario procedere all'isterectomia radicale o alla radioterapia preoperatoria seguita dall'isterectomia extrafasciale. Una volta che la malattia si è estesa al di fuori dell'utero fino alla pelvi vera e propria (stadio III), il trattamento comprende sia la chirurgia che la radioterapia. Le pazienti che presentano l'interessamento di un ovaio o della tuba rispondono generalmente bene a questa terapia, con sopravvivenze a 5 anni dell'80%. Le altre pazienti con malattia in stadio III estesa oltre le regioni annessiali e quelle con carcinomi sierosi dell'endometrio hanno una prognosi decisamente più sfavorevole (sopravvivenza a 5 anni del 15%). Nelle pazienti con linfonodi paraaortici metastatici (stadio IIIC) o con interessamento dell'addome superiore (stadio IV) si è evidenziato un incremento della sopravvivenza con la chemioterapia contenente platino, rispetto alle pazienti sottoposte alla sola radioterapia addominale.

Le pazienti con malattia in stadio IV (oltre l'addome o con invasione del retto o della vescica) vengono trattate in modo sintomatico con l'irradiazione, la chirurgia e la chemioterapia a base di platino. I progestinici inducono una risposta in circa il 25% dei casi. I tumori ben differenziati rispondono quasi sempre e la risposta risulta correlata al livello di espressione dei recettori per il progesterone nel tumore. I progestinici più comunemente impiegati sono l'idrossiprogesterone, il megestrolo e il desossiprogesterone, responsabili di risposte simili, nonché l'antiestrogeno tamoxifene che produce una risposta nel 10-15% delle pazienti in caso di terapia di salvataggio.

La chemioterapia non ottiene risultati di rilievo nel carcinoma endometriale in fase avanzata. I farmaci singolarmente più attivi, con risposte fino al 20% o più, sono rappresentati dal cisplatino, dal carboplatino, dalla doxorubicina, dall'epirubicina e dal paclitaxel. Combinazioni di farmaci con o senza progestinici danno luogo a percentuali di risposta paragonabili a quelle ottenute con i singoli farmaci.

CANCRO DELLA CERVICE UTERINA

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma della cervice era in passato la più comune causa di morte per tumore nel sesso femminile, ma nel corso degli ultimi 30 anni la mortalità è diminuita del 50%, grazie alla diffusione dello screening con Pap test. Nel 2007 si sono registrati all'incirca 11 150 nuovi casi di tumore invasivo della cervice e sono stati rilevati più di 50 000 casi di carcinoma in situ. Si sono verificati 3670 decessi a causa di questa malattia e si stima che circa l'85% delle pazienti decedute non avesse mai eseguito il Pap test.

Il cancro cervicale è la terza forma di cancro più frequente su scala mondiale e rimane la neoplasia ginecologica più comune nei Paesi poveri. È più comune nelle classi socioeconomiche inferiori, nelle donne con inizio precoce dell'attività sessuale e/o partner multipli e nelle fumatrici.

EZIOLOGIA E GENETICA

La trasmissione venerea del papillomavirus umano (HPV) ha un importante ruolo eziologico. Sono stati isolati più di 66 tipi di HPV e molti sono associati ai condilomi genitali. I tipi comunemente correlati al carcinoma cervicale sono il 16, 18, 31, 33, 52 e 58, ma il 70% dei casi è associato all'HPV-16 e all'HPV-18. Questi e molti altri sono associati anche alla neoplasia cervicale intraepiteliale (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). La proteina prodotta dall'HPV-16, proteina E7, lega e inattiva il gene oncosoppressore Rb, mentre la proteina E6 dell'HPV-18 presenta sequenze omologhe al grande antigene T di SV40 e ha la capacità di legare e inattivare il gene oncosoppressore p53. Le proteine E6 ed E7 sono sia necessarie sia sufficienti a determinare la trasformazione delle cellule in vitro. Gli eventi di legame e inattivazione possono spiegare l'effetto cancerogeno dei virus (vedi Cap. 178).

SCREENING E PREVENZIONE

La vaccinazione contro i sottotipi di HPV a maggiore potenziale cancerogeno sembra essere una strategia efficace nella prevenzione del tumore della cervice uterina. I vaccini sono realizzati con particelle simil-virali inattivate che non risultano infettive ma sono dotate di un'elevata immunogenicità. In uno studio in doppio cieco su 2393 donne, la somministrazione di un vaccino quadrivalente contro l'HPV 16, 18, 6 e 11 ha consentito di prevenire l'infezione virale e nelle donne vaccinate non si è osservato alcun caso di CIN correlato all'HPV-16. La FDA ha approvato l'utilizzo di queso vaccino in pazienti di età compresa tra i 9 e i 26 anni; va sottolineato che per essere efficace il vaccino deve essere somministrato prima dell'esposizione al virus. Un altro studio, nel quale viene valutato un vaccino bivalente (per i sottotipivirali 16 e 18), è in corso. Entrambi i vaccini appaiono molto efficaci nel prevenire l'infezione da parte dei sottotipi virali verso i quali sono diretti, garantendo una protezione per almeno 4-5 anni dal completamento della vaccinazione (3 iniezioni nell'arco di 6 mesi). Poiché non viene conferita una protezione contro tutti i sottotipi virali oncogenici, le pazienti devono continuare a eseguire regolari controlli mediante Pap-test.

L'infezione non complicata da HPV delle vie genitali femminili distali può progredire fino alla CIN. Questa lesione precede il carcinoma invasivo ed è classificata come lesione intraepiteliale squamosa di basso grado, di alto grado o come carcinoma in situ. Il carcinoma in situ presenta evidenze citologiche di neoplasia senza invasione della membrana basale e può persistere immodificato per 10-20 anni; tuttavia, alla fine, nella maggior parte dei casi evolve verso il carcinoma invasivo.

Lo striscio di Papanicolaou presenta un'accuratezza del 90-95% nell'identificare lesioni precoci come la CIN, ma è meno sensibile nel diagnosticare il tumore quando sono presenti forme invasive o masse fungoidi. Infiammazione, necrosi ed emorragia possono essere responsabili di strisci falsamente positivi, rendendo necessaria la biopsia sotto controllo colposcopico di qualunque lesione cervicale visibile, indipendentemente dal risultato del Pap test. L'American Cancer Society raccomanda che dopo l'inizio dell'attività sessuale, o dopo i 20 anni, si effettuino due Pap test in un anno. Se negativi, gli strisci devono essere ripetuti ogni 3 anni fino all'età di 65 anni. Lo striscio vaginale può avere esito normale (includendo alterazioni benigne, reattive o riparative), oppure si possono rilevare cellule squamose atipiche di incerto significato; può essere in grado di escludere una lesione intraepiteliale squamosa di alto grado, o di individuare una CIN di basso o alto grado o una neoplasia francamente maligna. Le donne con cellule squamose atipiche di incerto significato o CIN di basso grado dovrebbero ripetere lo striscio a 3 e 6 mesi ed essere sottoposte al test per l'HPV. Le donne con CIN di alto grado o striscio francamente maligno dovrebbero eseguire una biopsia cervicale diretta con colposcopia. La colposcopia è una tecnica che impiega un microscopio binoculare e, applicando acido acetico al 3% sulla mucosa della cervice, consente di rilevare le aree

Stadiazione del carcinoma della cervice

Stadio	0	I	II	III	IV
Estensione del tumore	Carcinoma in situ	Confinato alla cervice	Malattia che si estende al di fuori della cervice ma non raggiunge le pareti pelviche o il terzo inferiore della vagina	Malattia che raggiunge le pareti pelviche o il terzo inferiore della vagina	Invasione della vescica o del retto o presenza di metastasi a distanza
Sopravvivenza a 5 anni	100%	85%	65%	35%	7%
Stadio alla diagnosi		47%	28%	21%	4%

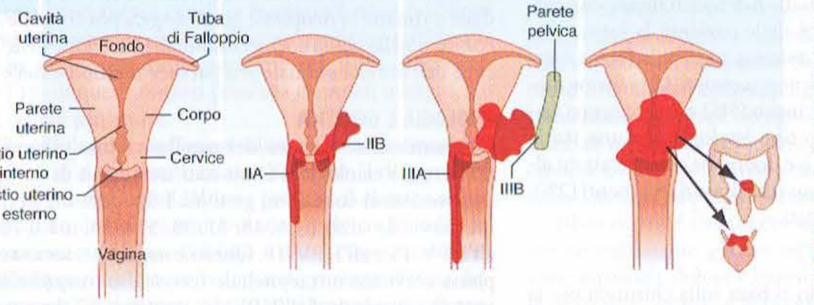


FIGURA 93-1 Rappresentazione anatomica degli stadi del carcinoma della cervice, definita per sede, estensione tumorale, frequenza di presentazione e sopravvivenza a 5 anni.

alterate in quanto queste appaiono biancastre. Queste aree possono essere biopsiate direttamente. La conobiopsia è ancora richiesta quando si sospetta un tumore endocervicale, quando la colposcopia è inadeguata, quando la biopsia mostra un carcinoma microinvasivo, oppure quando si nota una discrepanza tra lo striscio vaginale e i reperti della colposcopia. La sola conobiopsia è terapeutica per la CIN in molte pazienti, benché una procedura meno invasiva come l'elettrocauterizzazione possa risultare sufficiente.

Circa l'70% dei cancri invasivi della cervice è costituito da tumori a cellule squamose; il 20-25% da adenocarcinomi e il 2-5% da tumori adenosquamosi con strutture epiteliali e ghiandolari.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E STADIAZIONE

Le pazienti affette da neoplasia della cervice uterina sono in genere asintomatiche e la malattia viene scoperta nel corso di un esame pelvico di routine. Altre si presentano con perdite ematiche anomale o sanguinamento postcoitale che può aumentare fino a costituire una grave emorragia intermestruale o mestruale. Altri sintomi sono rappresentati da secrezione vaginale giallastra, dolore lombosacrale, edema degli arti inferiori e sintomi urinari.

La stadiazione del carcinoma della cervice è clinica e viene completata dall'esplorazione pelvica in anestesia e dalla cistoscopia e proctoscopia. Si richiedono generalmente una radiografia del torace, la pielografia endovenosa e la TC, mentre la RM può essere impiegata per valutare l'estensione extracervicale. Lo stadio 0 corrisponde al carcinoma in situ; lo stadio I alla malattia confinata alla cervice; lo stadio II alla malattia che si è estesa oltre la cervice senza raggiungere le pareti pelviche o il terzo inferiore della vagina; lo stadio III alla malattia che si è estesa alle pareti pelviche o al terzo inferiore della vagina o è causa di idronefrosi; lo stadio IV al tumore che ha invaso la mucosa della vescica o del retto o si è esteso oltre la pelvi vera e propria (Fig 93-1). La sopravvivenza a 5 anni è dell'85% allo stadio I, del 65% allo stadio II, del 35% allo stadio III e del 7% allo stadio IV (vedi Tab. 93-1).

T CANCRO DELLA CERVICE UTERINA

Il carcinoma in situ (stadio 0) può essere trattato con la conobiopsia o l'isterectomia addominale. Nelle pazienti con malattia allo stadio I i risultati sono equivalenti sia con l'isterectomia radicale che con la radioterapia. Le pazienti con malattia in stadio II, III o IV sono trattate in prima istanza con la radioterapia esterna o intracavitaria, oppure mediante terapia combinata. La linfoadenectomia retroperitoneale non ha un ruolo terapeutico provato. L'exenteratio pelvica è divenuta progressivamente sempre più rara in rapporto al migliore controllo ottenuto con la radioterapia. Tuttavia, talvolta trova ancora indicazione in caso di malattia recidivante o persistente a localizzazione assiale.

Nelle donne con malattia localmente avanzata (stadi IIB-IVA) la chemioterapia contenente platino, somministrata contemporaneamente alla radioterapia, migliora la sopravvivenza se confrontata con la sola radioterapia. Un regime di comune impiego è quello con cisplatino, 75 mg/m^2 in 4 ore, seguito da 4 giorni di 5-fluorouracile (5-FU) somministrato per infusione in 96 ore nei giorni da 1 a 5 della radioterapia. Vengono poi somministrati due cicli ulteriori di chemioterapia a intervalli di 3 settimane. Tre studi randomizzati hanno dimostrato che la chemioterapia con platino riduce il rischio di recidiva del 30-50% in pazienti con malattia in diversi stadi e con differenti presentazioni cliniche, nonché che il tasso di sopravvivenza viene incrementato sia in caso di grosso tumore in stadio I, sia in tutte le condizioni di malattia localmente avanzata (stadi IIB-IV).

La chemioterapia ha anche un ruolo palliativo nelle pazienti con malattia avanzata non resecabile o malattia recidivante. Farmaci attivi, con tassi di risposta superiori al 20%, sono il cisplatino, il paclitaxel, la vinorelbina, l'ifosfamide e il topotecan. La combinazione di cisplatino e topotecan è leggermente più vantaggiosa, in termini di sopravvivenza, rispetto al solo cisplatino.

NEOPLASIE GESTAZIONALI DEL TROFOBLASTO

Le malattie gestazionali del trofoblasto sono un gruppo di affezioni correlate che spaziano dalla mola idatiforme benigna alle neoplasie maligne del trofoblasto (tumori trofoblastici della placenta e coriocarcinoma). Le forme maligne corrispondono a meno dell'1% dei tumori maligni ginecologici e possono essere guarite con appropriata chemioterapia. Negli Stati Uniti la morte per queste malattie è diventata rara.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza è di circa un caso ogni 1500 gravidanze negli Stati Uniti, ma è circa 10 volte maggiore in Asia. La maternità in età superiore a 45 anni è un fattore di rischio per la mola idatidea. Anche una storia precedente di gravidanza molare è un fattore di rischio. Il coriocarcinoma si verifica circa in 1 su 25000 gravidanze o in 1 su 20000 nati vivi. Una pregressa mola idatiforme è un fattore di rischio per coriocarcinoma. Una donna con pregressa gravidanza molare ha una probabilità 1000 volte superiore di sviluppare un coriocarcinoma rispetto a una donna con una precedente gravidanza a termine.

ANATOMIA PATOLOGICA ED EZIOLOGIA

Le neoplasie trofoblastiche si suddividono in base alla morfologia in mola idatiforme parziale o completa, mola invasiva, trofoblastoma del sito placentare e coriocarcinoma. La mola idatiforme è caratterizzata da gruppi di villi con degenerazione idropica, iperplasia del trofoblasto e assenza di vasi fetali. La mola invasiva si differenzia solo per l'invasione del miometrio. I tumori trofoblastici del sito placentare sono costituiti prevalentemente da cellule del citotrofoblasto derivanti dall'impianto placentare. Il coriocarcinoma è costituito da tessuto trofoblastico anaplastico con elementi del citotrofoblasto e del sinciziotrofoblasto e assenza di villi.

La mola completa deriva da una disomia uniparentale in cui la perdita dei geni materni (23 autosomi più il cromosoma X) si verifica per meccanismi ignoti ed è seguita dalla duplicazione del genoma aploide paterno (23 autosomi più il cromosoma X). Raramente (5% dei casi) la mola deriva dalla fertilizzazione dispermica di un uovo vuoto, con genotipo 46XX o 46XY. La mola parziale risulta dalla fertilizzazione dispermica di un uovo con ritenzione del corredo cromosomico aploide materno che dà luogo a una triploidia diandrica (vedi Cap. 56).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La gravidanza molare si associa generalmente a perdite ematiche nel primo trimestre e a un'eccessiva dimensione dell'utero rispetto all'età gestazionale. Circa il 45% delle pazienti presenta cisti ovariche tecali-luteiniche evidenziabili all'ecografia. I livelli di β-hCG, sono in genere marcatamente elevati; attività cardiaca e parti fetali sono assenti. La diagnosi viene posta generalmente dopo l'espulsione di aggregati "a grappolo d'uva" dall'utero, ma anche la dimostrazione ecografica della presenza di mola può essere diagnostica. Le pazienti con sospetta gravidanza molare necessitano di un esame radiologico del torace, un esame pelvico accurato e il monitoraggio settimanale dei livelli di β-hCG.

T NEOPLASIE GESTAZIONALI DEL TROFOBLASTO

Nelle pazienti con mola idatiforme si deve procedere alla revisione della cavità uterina associata al controllo post-operatorio dei livelli di β-hCG. Nella maggio-

ranza delle donne (80%) il titolo di β-hCG declina progressivamente entro 8-10 giorni dallo svuotamento (l'emivita è di 24-36 ore). Le pazienti devono essere controllate mensilmente e non iniziare una nuova gravidanza per almeno un anno. Le pazienti con mola invasiva alla revisione strumentale della cavità vengono trattate con l'isterectomia e la chemioterapia. Circa la metà delle pazienti con coriocarcinoma sviluppa il tumore dopo una gravidanza molare; l'altra metà dopo un aborto, una gravidanza ectopica o, raramente, una gravidanza normale a termine.

La chemioterapia si utilizza in caso di neoplasia trofoblastica e spesso come chemioprofilassi dopo l'evacuazione chirurgica della mola, al fine di ridurre il rischio di tumori postmolari. Viene utilizzata anche in caso di mola idatiforme, qualora i livelli di β-hCG aumentino o restino al plateau o nel caso compaiano metastasi. Le pazienti con mola invasiva o coriocarcinoma devono sottoporsi a chemioterapia. Numerosi regimi risultano efficaci nelle pazienti a basso rischio, incluso il metotrexato alla dose di 30 mg/m^2 per via intramuscolare con frequenza settimanale finché i titoli di β-hCG si normalizzano. Tuttavia, una terapia con metotrexato (1 mg per kg di peso corporeo) somministrato a giorni alterni per 4 giorni e leucovorin (0,1 mg/kg) per via endovenosa somministrato 24 ore dopo il metotrexato si associa a percentuali di eradicazione superiori al 90% e minore tossicità. Si continua con cicli intermittenti fino a quando i titoli di β-hCG diventano non dosabili per 3 settimane consecutive e successivamente le pazienti vengono controllate ogni mese per un anno.

Le pazienti con tumori ad alto rischio (livelli elevati di β-hCG, malattia comparsa dopo meno di 4 mesi da una precedente gravidanza, metastasi epatiche o cerebrali, insuccesso della monochemioterapia) sono trattate inizialmente con la polichemioterapia. L'EMA-CO (una combinazione ciclica priva di resistenza crociata comprendente etoposide, metotrexato e actinomicina D alternata a ciclofosfamide e vincristina), l'associazione cisplatino-bleomicina-vinblastina e l'associazione cisplatino-etoposide-bleomicina sono regimi efficaci. L'EMA-CO è attualmente il regime di prima scelta nelle pazienti con malattia ad alto rischio in considerazione dell'eccellente sopravvivenza (superiore all'80%) e della minore tossicità. L'uso dell'etoposide comporta un rischio pari all'1,5% di sviluppare nel corso della vita una leucemia acuta mieloide (rischio relativo pari a 16) e altri tumori solidi. A causa di questo problema, gli schemi terapeutici contenenti etoposide dovrebbero essere riservati a pazienti con caratteristiche ad alto rischio. Le pazienti con metastasi epatiche o cerebrali vengono trattate con irradiazione locale nei siti di metastasi, in associazione con la chemioterapia. L'osservazione a lungo termine di pazienti trattate per neoplasie trofoblastiche non ha dimostrato rischi di complicanze materne o anomalie fetali nelle successive gravidanze.

BIBLIOGRAFIA

Champion V et al: Quality of life in long-term survivors of ovarian germ cell tumors: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 105:687, 2007

Koutsky LA: A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. N Engl J Med 347:1645, 2002

Lindor NM et al: Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch Syndrome. JAMA 296:1507, 2006

Modugno F: Ovarian Cancer and High Risk Women Symposium Presenters. Ovarian cancer and high-risk women: Implications for prevention, screening and early detection. Gynecol Oncol 91:15, 2003

Ozols RF et al: Phase III study of cisplatin/paclitaxel compared with carboplatin/paclitaxel in patients with optimally resected stage III epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 21:3194, 2003

Randall ME et al: Randomized phase III trial of whole abdominal irradiation vs. doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 24:36, 2006

Rose PG: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer. N Engl J Med 351:2489, 2004

Solomon D et al: The 2001 Bethesda System. JAMA 287:2114, 2002

Stehman FB et al: Innovations in the treatment of invasive cervical cancer. Cancer 98:2052, 2003

Trimbos JB: International Collaborative Neoplasm Trial I and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 95:105, 2003

Wright JD, Mutch DG: Treatment of high-risk gestational trophoblastic tumors. Clin Obstet Gynecol 46:593, 2003

Young RC et al: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective trials. N Engl J Med 327:1021, 1990

94 Sarcomi dei tessuti molli, sarcomi dell'osso e metastasi ossee

Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

I sarcomi sono neoplasie mesenchimali rare (meno dell'1% di tutte le neoplasie) che derivano dall'osso e dai tessuti molli. Questi tumori sono generalmente di origine mesodermica, sebbene un piccolo numero abbia derivazione dal neuroectoderma e siano biologicamente distinti dalle più comuni neoplasie epiteliali. I sarcomi colpiscono soggetti di ogni età; i bambini di età inferiore a 15 anni sono affetti nel 15% dei casi, mentre il 40% dei sarcomi si verifica in soggetti di età superiore ai 55 anni. I sarcomi sono fra le neoplasie maligne più frequenti dell'infanzia e rappresentano la quinta causa di morte per tumore nei bambini. I sarcomi possono essere divisi in due gruppi: quelli che derivano dall'osso e quelli che originano dai tessuti molli.

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

I tessuti molli sono rappresentati da muscoli, tendini, grasso, tessuto fibroso, sinovia, vasi e nervi. Circa il 60% dei sarcomi delle parti molli colpisce gli arti, con una frequenza negli arti inferiori tre volte maggiore di quella osservata per gli arti superiori. Il 30% origina nel tronco e fra questi il 40% si verifica nel retroperitoneo. Il restante 10% interessa la testa e il collo.

INCIDENZA

Nel 2007 si sono verificati circa 9220 nuovi casi di sarcomi dei tessuti molli negli Stati Uniti. L'incidenza annua corretta per l'età è pari a circa 3 ogni 100 000 abitanti; tuttavia, l'incidenza varia con l'età. I sarcomi dei tessuti molli costituiscono lo 0,7% di tutte le neoplasie nella popolazione generale, mentre nei bambini questo tipo di tumore rappresenta il 6,5%.

EPIDEMIOLOGIA

La trasformazione maligna di un tumore benigno delle parti molli è estremamente rara, con l'eccezione dei tumori maligni delle guaine dei nervi periferici (neurofibrosarcoma e schwannoma maligno) che nei pazienti con neurofibromatosi possono avere origine da neurofibromi. Diversi fattori eziologici sono stati chiamati in causa nella patogenesi dei sarcomi dei tessuti molli.

Fattori ambientali Solo in rari casi i sarcomi possono avere origine posttraumatica o da pregresse ferite; possono invece svilupparsi su pregresse cicatrici chirurgiche, ustioni, fratture o in vicinanza di un corpo estraneo. I cancerogeni chimici, come gli idrocarburi policiclici, l'asbesto e la diossina, possono avere un ruolo nella patogenesi.

Cause iatrogene I sarcomi ossei o dei tessuti molli si presentano in pazienti affetti da neoplasie sottoposti a radioterapia. Il tumore quasi sempre prende origine nella zona irradiata. Il rischio aumenta progressivamente col tempo.

Virus Il sarcoma di Kaposi in pazienti con infezione da HIV tipo 1, il sarcoma di Kaposi classico e la forma che compare in soggetti omosessuali HIV-negativi sono causati dall'herpes virus umano (HHV 8) (vedi Cap. 175). Nessun altro sarcoma è associato a questo virus.

Fattori immunologici L'immunodeficienza congenita o acquisita, inclusa quella derivante dall'impiego di farmaci immunosoppressivi, incrementa il rischio di sviluppare sarcomi.

CONSIDERAZIONI GENETICHE La sindrome di Li-Fraumeni è una sindrome neoplastica a carattere familiare in cui gli individui colpiti presentano una mutazione del gene oncosoppressore p53 e un'aumentata incidenza di sarcomi dei tessuti molli e di altre neoplasie, come il carcinoma della mammella, l'osteosarcoma, i tumori cerebrali, le leucemie e il carcinoma del surrene (vedi Cap. 79). La neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1, forma periferica, o malattia di Recklinghausen) è caratterizzata da neurofibromi multipli e macchie color caffèlatte. I neurofibromi solo sporadicamente si trasformano in tumori maligni delle guaine dei nervi periferici. Il gene della NF-1 è situato nella regione pericentromerica del cromosoma 17 e codifica per la neurofibromina, una proteina oncosoppressiva con azione attivante la GTPasi che inibisce la funzione di Ras (vedi Cap. 374). Nei pazienti con retinoblastoma ereditario la mutazione nel-

le cellule della linea germinale del locus Rb-1 (cromosoma 13q14) è associata allo sviluppo di un osteosarcoma nei soggetti che sopravvivono al retinoblastoma e a sarcomi dei tessuti molli non correlati alla radioterapia. Occasionalmente altri tumori dei tessuti molli, come i tumori desmoidi, i lipomi, i leiomiomi, i neuroblastomi e i paragangliomi, presentano una predisposizione di tipo familiare.

Il 90% dei sarcomi sinoviali presenta una caratteristica traslocazione cromosomica t(X;18)(p11;q11) coinvolgente un fattore nucleare di trascrizione localizzato sul cromosoma 18 chiamato SYT e due punti di rottura sul cromosoma X. I pazienti con traslocazioni sul secondo punto di rottura (SSX2) possono avere una sopravvivenza più lunga, rispetto a quelli con traslocazione coinvolgente SSX1.

Il fattore di crescita insulino-simile (*insulin-like growth factor*, IGF) di tipo 2 è prodotto da alcuni sarcomi e può agire come fattore di crescita autocrino e come fattore di motilità che promuove la diffusione delle metastasi. L'IGF-2 stimola la crescita attraverso i recettori IGF-1, ma i suoi effetti sulla motilità si esplicano attraverso altri recettori. L'IGF-2, se secreto in grandi quantità, può causare ipoglicemia (vedi Capp. 96 e 339).

CLASSIFICAZIONE

In base al grado di differenziazione possono essere individuati circa 20 tipi di sarcomi. Per esempio, il rabdomiosarcoma presenta al suo interno fibre muscolari scheletriche con striature trasversali; il leiomiosarcoma contiene fasci intrecciati di cellule fusiformi con caratteristiche proprie delle cellule muscolari lisce; i liposarcomi contengono adipociti. Quando non è possibile una tipizzazione precisa, i tumori vengono definiti *sarcomi non classificabili*. Tutti i sarcomi ossei possono originare anche dai tessuti molli (per es., l'osteosarcoma extrascheletrico). L'entità clinica denominata *istiocitoma maligno fibroso* comprende un gran numero di tumori classificati in precedenza fra i fibrosarcomi o come varianti pleomorfe di altri sarcomi ed è caratterizzata da una combinazione di cellule fusate (fibrose) e rotonde (istiocitiche) disposte a ripiani con frequenti cellule giganti e aree di pleomorfismo.

Dal punto di vista terapeutico la maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli può essere raggruppata in un'unica categoria. Tuttavia, alcuni specifici tumori hanno caratteristiche distinte. Per esempio, il liposarcoma può avere comportamenti diversi. I liposarcomi pleomorfi e quelli indifferenziati si comportano come gli altri sarcomi altamente maligni; al contrario, i liposarcomi ben differenziati (meglio definiti come *tumori lipomatosi atipici*) non presentano una tendenza alla metastatizzazione. I liposarcomi mixoidi metastatizzano raramente e quando ciò si verifica preferiscono sedi inusuali che contengono tessuto adiposo, come il retroperitoneo, il mediastino e il tessuto sottocutaneo. I rabdomiosarcomi, il sarcoma di Ewing e altri sarcomi a piccole cellule tendono a essere più aggressivi e sono più sensibili alla chemioterapia rispetto ai tipici sarcomi dei tessuti molli.

I tumori delle cellule stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal cell tumors*, GIST), in passato classificati come leiomiosarcomi gastrointestinali, vengono attualmente considerati un'entità a sé stante nell'ambito dei sarcomi dei tessuti molli. La cellula da cui essi originano assomiglia alla cellula interstiziale di Cajal che controlla la peristalsi. Nella maggior parte dei GIST maligni sono presenti mutazioni in grado di attivare il gene c-*kit* determinando la fosforilazione ligando-indipendente e l'attivazione del recettore tirosinchinasico per KIT, con conseguente tumorigenesi.

DIAGNOSI

Il quadro di esordio più comune è rappresentato da una massa asintomatica. Possono essere presenti sintomi meccanici riferibili alla compressione, alla trazione o all'intrappolamento di muscoli e nervi. Tutte le masse di nuova formazione, persistenti o caratterizzate da crescita rapida, dovrebbero essere sottoposte a biopsia con ago sottile (agoaspirato dal centro della massa) o praticando una piccola incisione a cielo aperto in modo che i bordi possano essere compresi in una successiva escissione della massa senza compromettere la resezione definitiva. I sarcomi tendono a metastatizzare per via ematica piuttosto che per via linfatica; metastasi linfonodali avvengono nel 5% dei casi, eccetto che nei sarcomi epitelioidi e della sinovia, nel sarcoma a cellule chiare (melanoma delle parti molli), nell'angiosarcoma e nel rabdomiosarcoma, dove una localizzazione linfonodale può essere riscontrata nel 17% dei casi. Per la maggior parte dei sarcomi la sede più comune di metastasi è il parenchima polmonare. Fanno eccezione i GIST che originano nell'apparato gastroenterico, i quali metastatizzano al fegato, i liposarcomi mixoidi, che preferiscono il tessuto adiposo, e i sarcomi a cellule chiare, che possono provocare metastasi ossee. Le metastasi al sistema nervoso centrale sono rare, a eccezione del sarcoma alveolare.

Diagnostica per immagini Nel caso dei tumori degli arti o della testa e del collo la visualizzazione della sede primitiva si ottiene con l'esame radiologico convenzionale o con la risonanza magnetica (RM); nei tumori del torace, dell'addome o della cavità retroperitoneale è più indicata la tomografia computerizzata (TC). Per la visualizzazione delle metastasi polmonari assume importanza la radiografia o la TC del torace. A seconda dei sintomi, dei segni o delle caratteristiche istopatologiche del tumore, possono essere indicati altri esami radiologici.

STADIAZIONE E PROGNOSI

Il grado istologico, la relazione con i piani fasciali e le dimensioni del tumore primitivo sono i più importanti fattori prognostici. L'attuale sistema di stadiazione revisionato dall'American Joint Commission on Cancer (AJCC) è riportato nella tabella 94-1. La prognosi è legata allo stadio. In assenza di metastasi la guarigione è la regola, ma può essere guarito anche un piccolo numero di pazienti con metastasi. La maggior parte dei pazienti con malattia in stadio IV muore entro 6-12 mesi, ma alcuni pazienti possono vivere per molti anni con una malattia lentamente progressiva.

T SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI

I pazienti in stadio I AJCC sono adeguatamente trattati con la sola chirurgia; quelli in stadio II sono candidati alla radioterapia adiuvante e quelli in stadio III possono trarre vantaggio dalla chemioterapia adiuvante. Pazienti in stadio IV sono trattati primariamente con la chemioterapia associata o meno ad altre modalità.

TERAPIA CHIRURGICA I sarcomi dei tessuti molli tendono a crescere lungo i piani delle fasce muscolari, dove incontrano meno resistenza. Di conseguenza, i tessuti molli circostanti vengono compressi e formano una pseudocapsula che conferisce al sarcoma la caratteristica di una lesione ben capsulata. Ciò invariabilmente trae in inganno in quanto la rimozione del tumore insieme alla capsula o l'escissione marginale di queste lesioni è accompagnata da una probabilità del 50-90% di una recidiva locale. In presenza di una lesione locale la procedura chirurgica usuale è l'asportazione radicale con margine libero comprendente il sito della biopsia. L'impiego di radio- e/o chemioterapia a scopo adiuvante migliora le possibilità di controllo del tumore localmente e consente il ricorso a una chirurgia conservativa degli arti con una percentuale di controllo (85-90%) della crescita comparabile con quella ottenuta da escissioni radicali o dall'amputazione. Gli approcci che consentono il salvataggio dell'arto trovano indicazione, tranne quando non è possibile ottenere margini chirurgici liberi, oppure i rischi correlati alla somministrazione di radiazioni sono troppo elevati, o sono coinvolte le strutture neurovascolari, con serie conseguenze funzionali per l'arto in caso di intervento.

RADIOTERAPIA La radioterapia esterna è adiuvante all'approccio chirurgico finalizzato a risparmiare l'arto

TABELLA 94-1 SISTEMA DI STADIAZIONE AJCC PER I SARCOMI

Grado istologico (G)	Dimensioni del tumore (T)	Stato dei linfonodi (N)	Metastasi (M)
Ben differenziato (G1)	≤5 cm (T1)	Non coinvolti (N0)	Assenti (M0)
Moderatamente differenziato (G2)	>5 cm (T2)	Coinvolti (N1)	Presenti (M1)
Scarsamente differenziato (G3)	Coinvolgimento fascia superficiale (Ta)		
Indifferenziato (G4)	Coinvolgimento fascia profonda (Tb)		

Stadio della malattia	Sopravvivenza a 5 anni, %
Stadio I	
A: G1,2; T1a,b; N0; M0	
B: G1,2; T2a; N0; M0	98,8
Stadio II	
A: G1,2; T2b; N0; M0	
B: G3,4; T1; N0; M0	
C: G3,4; T2a; N0; M0	81,8
Stadio III G3,4; T2b; N0; M0	51,7
Stadio IV	<20
A: ogni G; ogni T; N1; M0	
B: ogni G; ogni T; ogni N; M1	

coniugato al migliore controllo locale della malattia. La radioterapia preoperatoria permette l'uso di campi più piccoli e dosi minori, ma determina una percentuale maggiore di complicanze a livello della ferita chirurgica. La radioterapia post-operatoria deve essere somministrata su zone più ampie comprendenti l'intero campo chirurgico e in dosi maggiori per compensare l'ipossia nel territorio operato. La brachiterapia o la terapia interstiziale, in cui la fonte di radiazione è inserita nel campo tumorale, sono di efficacia comparabile (tranne che nelle lesioni a basso grado), richiedono meno tempo e sono meno costose.

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE La chemioterapia rappresenta il trattamento cardine dei tumori primitivi neuroectodermici di Ewing e dei rabdomiosarcomi. Una metanalisi di 14 studi clinici randomizzati ha rilevato un miglioramento altamente significativo nel controllo locale e nella sopravvivenza libera da malattia in favore della chemioterapia comprendente la doxorubicina. La sopravvivenza complessiva risultava incrementata del 4% per tutte le sedi e del 7% per i sarcomi degli arti. Un regime chemioterapico comprendente un'antraciclina e l'ifosfamide associate a fattori di crescita ha migliorato la sopravvivenza globale delle forme ad alto rischio (alto grado, tumore primario ≥5 cm, o recidiva locale) di sarcomi dei tessuti molli delle estremità.

MALATTIA AVANZATA I sarcomi metastatici dei tessuti molli sono per la maggior parte incurabili, ma i pazienti che raggiungono una remissione completa ottengono lunghi tempi di sopravvivenza in percentuali che giungono sino al 20%. Pertanto, obiettivo del trattamento è quello di determinare una remissione completa con la chemioterapia (<10%) e/o con la terapia chirurgica (30-40%). La resezione chirurgica delle metastasi, quando possibile, costituisce parte integrante del trattamento. Alcuni pazienti traggono giovamento dalla ripetuta escissione chirurgica delle metastasi. I due chemioterapici più attivi sono la doxorubicina e l'ifosfamide. Questi farmaci dimostrano una spiccata relazione dose-risposta nei sarcomi. La gemcitabina, con o senza docetaxel, è ormai divenuta una consolidata terapia di seconda linea e si rivela particolarmente attiva nei pazienti con leiomiosarcoma. Anche la dacarbazina ha una modesta attività. I taxani hanno un effetto selettivo negli angiosarcomi, mentre vincristina, etoposide e irinotecan sono efficaci nei rabdomiosarcomi e nei sarcomi di Ewing. L'imatinib mesilato agisce selettivamente sulla funzione tirosinchinasica KIT e costituisce la terapia standard dei GIST avanzati/metastatici.

SARCOMI DELL'OSSO

INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

I sarcomi ossei sono più rari di quelli dei tessuti molli; costituiscono solo lo 0,2% di tutte le neoplasie e nel 2007 si sono verificati circa 2370 nuovi casi negli Stati Uniti. Alcune lesioni ossee benigne hanno potenzialità di trasformazione maligna. Gli encondromi e gli osteocondromi possono trasformarsi in condrosarcomi; la displasia fibrosa, l'infarto dell'osso e la malattia ossea di Paget possono dare origine all'istiocitoma fibroso maligno o all'osteosarcoma.

CLASSIFICAZIONE

Tumori benigni I tumori ossei benigni più comuni, tutti di origine cartilaginea, sono l'encondroma, l'osteocondroma, il condroblastoma e il fibroma condromixoide. Mentre l'osteoma osteoide e l'osteoblastoma sono di origine ossea, il fibroma e il fibroma desmoplastico originano dal tessuto fibroso; l'emangioma è di derivazione vascolare, mentre il tumore a cellule giganti ha un'origine ignota.

Tumori maligni I tumori maligni più comuni dell'osso sono quelli che originano dalle plasmacellule (vedi Cap. 106). I quattro tumori maligni di origine non emopoietica sono l'osteosarcoma, il condrosarcoma, il sarcoma di Ewing e l'istiocitoma fibroso maligno. Tumori maligni rari sono il cordoma (che prende origine dalla notocorda), il tumore maligno a cellule giganti, l'adamantinoma (di origine sconosciuta) e l'emangioendotelioma (di origine vascolare).

Sistema di stadiazione della Musculoskeletal Tumor Society I sarcomi dell'osso sono stadiati secondo il sistema della Musculoskeletal Tumor Society, basato sul grado istologico e sulla localizzazione compartimentale. Un numero romano riflette il grado di malignità tumorale: lo stadio I è a basso grado, lo stadio II ad alto grado e lo stadio III include i tumori di ogni grado che coinvolgono linfonodi o determinano metastasi a distanza. In aggiunta, al tumore è assegnata una lettera che riflette la sua localizzazione compartimentale. I tumori designati con A sono intracompartimentali (confinati allo stesso compartimento del tessuto molle del tumore iniziale), mentre i tumori designati con B sono extracompartimentali (si estendono nel compartimento del tessuto molle adiacente o nell'osso). Il sistema di stadiazione TNM è riportato nella tabella 94-2.

TABELLA 94-2 SISTEMA DI STADIAZIONE PER I SARCOMI DELL'OSSO

Tumore primitivo (T)	TX	Il tumore primitivo non può essere valutato
	T0	Assenza di segni del tumore primitivo
	T1	Tumore di dimensione massima ≤8 cm
	T2	Tumore di dimensione massima >8 cm
	T3	Tumori discontinui nella sede ossea primitiva
Linfonodi regionali (N)	NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
	N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
	N1	Metastasi nei linfonodi regionali
Metastasi a distanza (M)	MX	La presenza di metastasi a distanza non può essere valutata
	M0	Assenza di metastasi a distanza
	M1	Metastasi a distanza
	M1a	Polmone
	M1b	Altre sedi a distanza
Grado istologico (G)	GX	Il grado non può essere definito
	G1	Ben differenziato – basso grado
	G2	Moderatamente differenziato – basso grado
	G3	Scarsamente differenziato – alto grado
	G4	Indifferenziato – alto grado (il sarcoma di Ewing viene sempre classificato G4)

Raggruppamento in stadi

Stadio IA	T1	N0	M0	G1,2 basso grado
Stadio IB	T2	N0	M0	G1,2 basso grado
Stadio IIA	T1	N0	M0	G3,4 alto grado
Stadio IIB	T2	N0	M0	G3,4 alto grado
Stadio III	T3	N0	M0	Ogni G
Stadio IVA	Ogni T	N0	M1a	Ogni G
Stadio IVB	Ogni T	N1	Ogni M	Ogni G
	Ogni T	Ogni N	M1b	Ogni G

OSTEOSARCOMA

L'osteosarcoma, che costituisce circa il 45% di tutti i sarcomi ossei, è una neoplasia a cellule fusiformi che produce sostanza osteoide (osso non mineralizzato) oppure osso. Circa il 60% di tutti gli osteosarcomi si sviluppa in bambini e adolescenti nel secondo decennio di vita, mentre circa il 10% colpisce soggetti nel terzo decennio di vita. In generale, i sarcomi che si manifestano nel quinto e sesto decennio di vita sono secondari a radioterapia o a trasformazione maligna di lesioni ossee benigne, come la malattia ossea di Paget. I maschi sono colpiti con una frequenza da 1,5 a 2 volte superiore rispetto alle femmine. L'osteosarcoma ha una predilezione per le metafisi delle ossa lunghe e i segmenti ossei più colpiti sono l'estremità distale del femore, la tibia e l'omero prossimale. La classificazione dell'osteosarcoma è complessa, anche se il 75% di questi tumori rientra nella categoria "convenzionale o classica", comprendente gli osteosarcomi osteoblastici, condroblastici e fibroblastici. Il restante 25% viene classificato nella categoria "varianti" in base a: 1) caratteristiche cliniche – è il caso dell'osteosarcoma della mascella, dell'osteosarcoma post-radioterapia e dell'osteosarcoma di Paget; 2) caratteristiche morfologiche, come l'osteosarcoma teleangectasico, l'osteosarcoma a piccole cellule e l'osteocitoma fibroso maligno; 3) sede, come l'osteosarcoma paraostale o periostale. La diagnosi in genere richiede una valutazione sintetica delle caratteristiche cliniche, radiologiche e morfologiche. I pazienti si presentano tipicamente con dolore e tumefazione della zona interessata. All'esame radiologico si osservano una lesione distruttiva con aspetto tarlato, una reazione periostale caratterizzata da spiculata ("a sprazzo di sole") e un manicotto di osso periostale neoformato al margine della massa di tessuto molle (triangolo di Codman). Per definire il grado di distruzione ossea e il livello di calcificazione del tumore primitivo l'esame di scelta è la TC, mentre per delineare l'estensione intramidollare e nei tessuti molli si ricorre preferibilmente alla RM. Per la diagnosi di metastasi polmonari sono indicati l'esame radiologico e la TC del torace. Le metastasi ossee sono evidenziate dalla scintigrafia ossea. Quasi tutti gli osteosarcomi sono ipervascolarizzati. L'esame angiografico non è utile per la diagnosi, ma è il test più sensibile per valutare la risposta alla chemioterapia preoperatoria. La diagnosi istopatologica si ottiene mediante un'agobiopsia, quando possibile, o una biopsia a cielo aperto con incisione appropriata, che non comprometta una futura resezione chirurgica conservativa. La maggior parte degli osteosarcomi ha un alto grado di malignità. Il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza a lungo termine è la sensibilità alla chemioterapia. La che-

mioterapia preoperatoria, seguita dalla chirurgia con salvataggio dell'arto (che può essere portata a termine in più dell'80% dei pazienti) e dalla chemioterapia post-operatoria, è il trattamento di scelta. I farmaci efficaci sono doxorubicina, ifosfamide, cisplatino e metotrexato ad alte dosi, con leucovorin per la protezione del midollo. Le varie combinazioni di questi farmaci attualmente impiegate hanno avuto tutte pressoché lo stesso successo. Nell'osteosarcoma degli arti la percentuale di sopravvivenza a lungo termine varia dal 60 all'80%. L'osteosarcoma è radioresistente e la radioterapia non ha alcun ruolo in questo tipo di neoplasie. L'istiocitoma fibroso maligno viene considerato nell'ambito degli osteosarcomi e quindi viene trattato allo stesso modo.

CONDROSARCOMA

Il condrosarcoma, che rappresenta circa il 20-25% di tutti i sarcomi ossei, è una neoplasia che colpisce gli adulti e le persone anziane, con un picco di incidenza fra il quarto e il sesto decennio di vita. Interessa preferibilmente le ossa piatte, in particolare il cingolo scapolare e quello pelvico, ma può anche interessare le porzioni diafisarie delle ossa lunghe. I condrosarcomi possono insorgere de novo oppure in seguito a trasformazione maligna di un encondroma o, raramente, della capsula cartilaginea di un osteocondroma; hanno un andamento torpido e si manifestano tipicamente con dolore e tumefazione. All'esame radiologico la lesione può presentare un aspetto lobulato con calcificazioni maculate, punteggiate o ad anello della matrice cartilaginea. All'esame radiologico e istologico è difficile differenziare il condrosarcoma a bassa malignità dalle lesioni ossee benigne. Pertanto la diagnosi è influenzata dalla storia clinica e dall'esame obiettivo. L'insorgenza di dolore, la presenza di segni di infiammazione e il progressivo aumento delle dimensioni della massa sono elementi indicativi di malignità. La classificazione istolopatologica è complessa, ma la maggior parte dei tumori rientra nell'ambito della categoria classica o convenzionale. Come gli altri sarcomi ossei, i condrosarcomi a elevato grado di malignità metastatizzano ai polmoni. La maggior parte dei condrosarcomi è resistente alla chemioterapia convenzionale e i principali provvedimenti terapeutici sono costituiti dalla resezione chirurgica del tumore primitivo, delle recidive e delle metastasi polmonari. Tuttavia, vi sono due varianti istologiche per le quali questa regola non è valida. Il condrosarcoma anaplastico è un tumore a basso grado di malignità che può differenziarsi in un osteosarcoma a elevato grado di malignità o in un istiocitoma fibroso maligno, un tumore sensibile alla chemioterapia. Anche il condrosarcoma mesenchimale, una varietà rara formata da elementi a piccole cellule, è sensibile alla chemioterapia e viene trattato come il sarcoma di Ewing.

SARCOMA DI EWING

Il sarcoma di Ewing, che costituisce il 10-15% di tutti i sarcomi ossei, è frequente nell'adolescenza e raggiunge il picco di incidenza nel secondo decennio di vita. Colpisce tipicamente la diafisi delle ossa lunghe ma possiede anche un'affinità per le ossa piatte. L'esame radiologico può dimostrare la caratteristica reazione periostale "a buccia di cipolla", con una voluminosa massa di tessuto molle meglio evidenziabile con la TC o la RM. La massa è composta di ripetuti strati di cellule bluastre, piccole e rotonde, e può essere confusa con un linfoma, con il rabdomiosarcoma embrionale e con il carcinoma a piccole cellule. La presenza di p30/32, il prodotto del gene *mic-2* (situato nella regione pseudoautosomica dei cromosomi X e Y), costituisce un marcatore di superficie cellulare del sarcoma di Ewing e di altri membri di una famiglia di tumori denominati *tumori periferici del neuroectoderma primitivo* (*peripheral primitive neuroectodermal tumors*, PNET). La maggior parte dei PNET ha origine dai tessuti molli; essi comprendono il neuroepitelioma, il tumore di Askin (della gabbia toracica) e l'estesioneuroblastoma. Un'altra caratteristica delle cellule del sarcoma di Ewing è la presenza di citoplasma ripieno di glicogeno alla colorazione immunoistochimica con l'acido periodico di Schiff. L'anomalia citogenetica classica che si associa a questa neoplasia (e ad altri PNET) è una traslocazione reciproca dei bracci lunghi dei cromosomi 11 e 22, t(11;22), che crea un prodotto chimerico del gene con funzione sconosciuta, con componenti dal gene *fli-1* sul cromosoma 11 e dal gene *ews* sul cromosoma 22. Questa neoplasia è molto aggressiva e pertanto viene considerata una malattia sistemica. Sedi frequenti di metastasi sono il polmone, l'osso e il midollo osseo. La polichemioterapia sistemica è il principale provvedimento terapeutico, spesso impiegato prima della chirurgia. Sono efficaci chemioterapici quali la doxorubicina, la ciclofosfamide e l'ifosfamide, l'etoposide, la vincristina e la dactinomicina. Il trattamento locale del tumore primitivo prevede la resezione chirurgica con preservazione dell'arto o la radioterapia. Se il trattamento è adeguato, i pazienti con lesioni al di sotto del gomito o della regione mediana della gamba presentano una sopravvivenza a 5 anni dell'80%. Il sarcoma di Ewing è un tumore guaribile, anche in presenza di metastasi evidenti, soprattutto nei bambini di età inferiore a 11 anni.

METASTASI OSSEE

Il tessuto osseo costituisce sede frequente di metastasi a partenza dal carcinoma della prostata, della mammella, del polmone, del rene, della vescica e della tiroide, nonché da linfomi e sarcomi. Le metastasi da carcinomi della prostata, della mammella e del polmone costituiscono l'80% di tutte le metastasi ossee. Le metastasi ossee sono più frequenti dei tumori ossei primitivi. In generale, le cellule tumorali raggiungono il tessuto osseo per via ematogena, ma si può osservare anche un'invasione per contiguità da masse originate nei tessuti molli adiacenti. In ordine di frequenza decrescente, i segmenti ossei più frequentemente coinvolti sono le vertebre, il femore prossimale, il bacino, le coste, lo sterno, l'omero prossimale e il cranio. Le metastasi ossee possono essere asintomatiche o provocare dolore, tumefazione, una sintomatologia come da compressione di una radice nervosa del midollo spinale, frattura patologica o mieloftisi (sostituzione del midollo). In caso di estesa distruzione ossea si possono osservare anche sintomi riferibili a ipercalcemia.

Il dolore è il sintomo più frequente. Di solito si sviluppa gradualmente nel corso di settimane, è localizzato e spesso è più intenso nelle ore notturne. Quando pazienti con dolore alla schiena presentano segni e sintomi neurologici, è indicata la valutazione di emergenza di una posibile sindrome da compressione midollare (vedi Cap. 270). Nei pazienti affetti da neoplasia le metastasi ossee rappresentano il principale fattore peggiorativo della qualità di vita.

La presenza di tumore nel tessuto osseo può determinare osteolisi, osteogenesi o entrambe. Le lesioni osteolitiche si formano quando le cellule tumorali producono sostanze che stimolano direttamente il riassorbimento osseo (steroidi simil-vitamina D, prostaglandine o il peptide correlato al paratormone), oppure citochine che possono indurre la formazione di osteoclasti (come l'interleuchina 1 e il fattore di necrosi tumorale). Lesioni osteoblastiche si osservano quando il tumore produce citochine che attivano gli osteoblasti. In generale, le lesioni puramente osteolitiche si evidenziano meglio con l'esame radiologico convenzionale, anche se diventano evidenti solo quando le loro dimensioni superano il centimetro. Queste lesioni si associano frequentemente a ipercalcemia e all'escrezione di peptidi contenenti idrossiprolina, fattori indicativi di distruzione della matrice ossea. Quando prevale l'attività osteoblastica, le lesioni possono essere messe bene in evidenza con la scintigrafia ossea sistemica (sensibile alla neoformazione ossea), mentre all'esame radiologico si può osservare un aumento della densità ossea oppure osteosclerosi. Le lesioni osteoblastiche si associano a elevati livelli in circolo di fosfatasi alcalina che, quando presente a concentrazioni molto alte, può determinare ipocalcemia. Sebbene alcuni tumori causino soprattutto lesioni osteolitiche (per es., il carcinoma del rene) e altri determinino prevalentemente lesioni osteoblastiche (per es., il carcinoma della prostata), la maggior parte delle metastasi è di entrambi i tipi, con un decorso in cui la prevalenza può essere dell'uno o dell'altro tipo.

Nei pazienti anziani, in particolare nelle donne, bisogna talvolta distinguere le lesioni metastatiche dall'osteoporosi vertebrale. Nell'osteoporosi la corticale è quasi sempre risparmiata, mentre viene regolarmente distrutta in caso di metastasi ossee.

T METASTASI OSSEE

Il trattamento delle metastasi ossee dipende dalla neoplasia primitiva e dai sintomi. Alcuni tipi sono suscettibili di guarigione (linfomi Hodgkin e non Hodgkin); altre vengono trattate solo a scopo palliativo. La radioterapia locale allevia il dolore osseo. Alcune neoplasie ormono-sensibili possono essere trattate con antiormoni (antiandrogeni nel carcinoma della prostata, antiestrogeni nel carcinoma della mammella). Lo stronzio 89 e il samario 153 sono radionuclidi che si fissano all'osso e possono esercitare un effetto antitumorale e produrre sollievo sintomatologico. I bisfosfonati, come il pamidronato, possono alleviare il dolore e inibire il riassorbimento osseo, mantenendo la densità minerale ossea e riducendo il rischio di fratture nei pazienti con metastasi osteolitiche da carcinoma mammario e mieloma multiplo. È raccomandato un attento monitoraggio degli elettroliti sierici e della creatinina. La somministrazione mensile previene l'insorgenza di complicanze cliniche a livello osseo e può ridurre l'incidenza delle metastasi ossee nelle donne con tumore della mammella. Quando l'integrità di un segmento osseo degli arti viene messa a rischio da una metastasi espansiva

refrattaria alla radioterapia, è indicato un fissaggio osseo interno ortopedico a scopo profilattico. La sopravvivenza è legata alla prognosi della neoplasia primitiva. Nelle fasi terminali il dolore osseo è frequente e necessita di un trattamento con dosi adeguate di analgesici maggiori. **Per la terapia dell'ipercalcemia si rimanda al capitolo 347.**

BIBLIOGRAFIA

BORDEN EC et al: Soft tissue sarcomas of adults: State of the translational science. Clin Cancer Res 9:1941, 2003

HELMAN LJ, MELTZER P: Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 3:685, 2003

MOCELLIN S et al: Adult soft tissue sarcomas: Conventional therapies and molecularly targeted approaches. Cancer Treat Rev 32:9, 2006

PISTERS PW et al: Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 25:1003, 2007

SCURR M, JUDSON I: How to treat the Ewing's family of sarcomas in adult patients. Oncologist 11:65, 2006

VERWEIJ J et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: Randomized trial. Lancet 364:1127, 2004

95 Neoplasie a sede primitiva ignota

Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

Si parla di neoplasia a sede primitiva ignota (*carcinoma of unknown primary*, CUP) quando esiste la dimostrazione bioptica (principalmente di tipo epiteliale) di malignità, ma la sede anatomica di origine rimane non identificata nonostante siano state messe in essere tutte le possibili indagini diagnostiche. Il CUP è una delle dieci forme neoplastiche più frequentemente diagnosticate a livello mondiale e rappresenta approssimativamente il 3-5% di tutti i casi di cancro. La maggioranza dei ricercatori non comprende in questa categoria i linfomi, i melanomi e i sarcomi metastatici che non presentano una sede primitiva nota, perché per questi tumori esistono specifici trattamenti basati sullo stadio di malattia e sull'istologia, che possono guidarne il trattamento.

Le indagini clinico-diagnostiche di questa patologia comprendono l'anamnesi, l'esame obiettivo, esami di laboratorio, comprensivi di funzionalità renale ed epatica ed emocromo, l'esame radiologico del torace, la TC addomino-pelvica, la mammografia nelle donne e il PSA (*prostate-specific antigen*) nei maschi. In considerazione della sempre maggiore disponibilità di sofisticate tecniche di diagnostica per immagini e di terapie bersagliomirate che hanno dimostrato efficacia in diversi tumori, all'oncologo spetta la decisione sul numero di indagini diagnostiche da prescrivere. In particolar modo, egli deve considerare quanto le eventuali ulteriori procedure diagnostiche possano indirizzare la scelta del trattamento e modificare la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente.

I motivi per cui un tumore si può presentare come CUP rimangono poco chiari. Un'ipotesi è che il tumore primitivo possa andare incontro a regressione dopo aver metastatizzato o che rimanga di dimensioni tali da non poter esser rilevato con le attuali tecniche diagnostiche. È possibile inoltre che il CUP ricada all'interno di un continuum di differenti presentazioni cliniche di malattia e che in questo caso il tumore primitivo possa essere stato contenuto o eliminato dalle difese naturali dell'organismo. Un'altra ipotesi è che il CUP possa rappresentare una specifica manifestazione di malignità che dia luogo a un'incrementata diffusione e sopravvivenza metastatica in rapporto al tumore primitivo. Peraltro deve ancora essere chiarito se le metastasi del CUP identificano davvero un clone che è geneticamente e fenotipicamente unico.

BIOLOGIA DELLE NEOPLASIE A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

Non sono state identificate caratteristiche peculiari dei CUP che li differenziano dalle metastasi di tumori primitivi a sede conosciuta. Sono state rinvenute delle alterazioni a carico dei cromosomi 1 e 12 e altre complesse anomalie cromosomiche. Nel 70% dei soggetti affetti da CUP, con adenocarcinoma o carcinoma indifferenziato metastatico, è stata descritta la presenza di aneuploidia. In alcuni casi di CUP è stata studiata la sovraespressione di diversi geni, fra cui *Ras*, *bcl-2* (40%), her-2 (11%) e *p53* (26-53%), che sembra però non avere effetto sulla risposta alla terapia e sulla sopravvivenza. È stato anche studiato il comportamento dell'angiogenesi nel CUP in confronto a quanto accade nelle metastasi da neoplasia primitiva nota, ma i dati non sono stati univoci.

VALUTAZIONE CLINICA

È essenziale ottenere un'accurata storia clinica del paziente affetto da CUP, con particolare attenzione a pregressi interventi chirurgici, a lesioni precedentemente rimosse e all'anamnesi familiare, al fine di valutare potenziali neoplasie ereditarie. L'esame obiettivo deve essere altrettanto accurato e comprendere l'esplorazione rettale nel maschio e l'esame ginecologico e senologico nelle femmine. Vanno inoltre determinati il performance status, lo stato nutrizionale, le comorbilità ed eventuali complicanze correlate alla neoplasia, in quanto potenzialmente influenti nella definizione del programma terapeutico.

Ruolo dei marcatori tumorali sierici e della citogenetica La maggior parte dei marcatori tumorali, quali CEA, CA 125, CA 19-9 e CA 15-3, anche se elevati, non sono specifici e non sono utili nell'identificazione della sede primitiva. Nei soggetti maschi con adenocarcinoma e metastasi osteoblastiche deve essere eseguito il dosaggio del PSA. I pazienti con PSA elevato devono essere trattati come se fossero affetti da una neoplasia della prostata. In pazienti con carcinoma indifferenziato o poco differenziato (specie in caso di tumore della linea mediana), livelli elevati di gonadotropina corionica umana β (*human chorionic gonadostropin*, β-hCG) e α-fetoproteina (AFP) suggeriscono la possibilità che si tratti di un tumore delle cellule germinali extragonadico (del testicolo). Gli studi di citogenetica hanno avuto in passato un ruolo importante, anche se l'interpretazione dei risultati di quegli studi può essere problematica. Nell'opinione di chi scrive, con la disponibilità delle tecniche di immunoistochimica, l'analisi citogenetica è solo di rado indicata. Essa è riservata a tumori indifferenziati, con quadro immunoistochimico non conclusivo, e ai pazienti in cui esista un ragionevole sospetto di linfoma.

Ruolo delle tecniche di diagnostica per immagini La radiografia del torace fa sempre parte dell'iter diagnostico del paziente affetto da CUP, ma è spesso negativa, specialmente nei casi di malattia di piccolo volume. La TC del torace, dell'addome e della pelvi può essere d'aiuto nella ricerca della lesione primitiva, nella definizione dell'estensione della malattia e nella selezione del sito più idoneo all'esecuzione di una biopsia. Studi condotti in passato suggeriscono che il sito primario è evidenziato nel 20-35% dei pazienti sottoposti a TC addomino-pelvica, sebbene in base all'attuale definizione tali casi non andrebbero più considerati CUP. Tali studi indicano un'incidenza di sede primitiva latente del 20%, che oggi è diventata inferiore al 10% con le più sofisticate tecniche di *imaging*.

La mammografia deve essere eseguita in tutte le donne con adenocarcinoma metastatico, specialmente in quelle con adenocarcinoma e linfoadenopatia ascellare isolata. La RM mammaria è una tecnica di riconosciuta utilità nello studio delle pazienti con neoplasia occulta a sospetta primitività mammaria (dopo esito negativo di mammografia ed ecografia mammaria). I risultati di tali indagini diagnostiche possono influenzare l'approccio chirurgico; una RM mammaria con esito negativo predice una scarsa probabilità di rinvenire una neoplasia alla mastectomia.

Un iter terapeutico convenzionale per CUP del collo (linfoadenopatia cervicale e tumore primitivo ignoto) comprende la TC o RM della regione e indagini invasive, quali la laringoscopia diretta e indiretta, la broncoscopia e l'endoscopia del tratto digerente prossimale. Nei pazienti con CUP del collo è raccomandata la tonsillectomia ipsilaterale o bilaterale, con esame istopatologico. La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) con [^{18}]F-fluorodesossiglucosio (FDG) è un esame utile in questi pazienti e può guidare la biopsia, determinare l'estensione della malattia, facilitare la scelta del trattamento più appropriato, inclusa la programmazione dei campi di radioterapia, e favorire il monitoraggio della malattia. Diversi studi hanno valutato l'utilità della PET nei pazienti con CUP della regione cervicale. Questi studi hanno arruolato un numero limitato di pazienti; il tumore primitivo è stato identificato in circa il 21-30% dei casi.

Il contributo diagnostico della PET nella valutazione del CUP a sede extracervicale è controverso. La PET o la PET-TC sono di aiuto nella diagnosi del tumore primario nel 20-35% dei casi. La PET-TC può essere utile nei pazienti candidati a exeresi chirurgica di metastasi singola, poiché la presenza di malattia al di fuori del sito metastatico può modificare il comportamento postchirurgico.

TABELLA 95-1 PRINCIPALI TIPI ISTOLOGICI DELLE NEOPLASIE A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

Istologia	Percentuale
Adenocarcinoma, da ben differenziato a moderatamente differenziato	60
Tumore a cellule squamose	5
Adenocarcinoma poco differenziato, carcinoma poco differenziato	30
Tumore neuroendocrino	2
Neoplasia indifferenziata	3

Le indagini più invasive, quali l'endoscopia del tratto digerente superiore, la colonscopia e la broncoscopia, sono riservate ai pazienti sintomatici o a quelli in cui, da esami di laboratorio o da reperti istologici, sia ipotizzabile una buona probabilità di identificazione del sito primitivo.

DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA DI NEOPLASIA A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

Una dettagliata valutazione anatomopatologica dei tessuti maggiormente accessibili a un prelievo bioptico è necessaria in caso di CUP.

Lo studio anatomopatologico si avvale tipicamente della colorazione con ematossilina-eosina e dell'immunoistochimica. L'impiego del microscopio elettronico è attualmente raro, benché possa rivelarsi utile nella scelta terapeutica.

Esame al microscopio ottico Un adeguato campione di tessuto prelevato mediante aspirazione con ago sottile o biopsia con ago bioptico deve anzitutto essere colorato con ematossilina-eosina e quindi osservato al microscopio ottico. Con tale tecnica, circa il 60% dei CUP è rappresentato da adenocarcinomi, mentre il 5% è costituito da carcinomi a cellule squamose. Nel restante 30% si tratta di lesioni classificate come adenocarcinomi e carcinomi poco differenziati o neoplasie poco differenziate. Una piccola percentuale di casi viene classificata come tumore neuroendocrino (2%), tumore misto (carcinomi adenosquamosi o sarcomatoidi) o neoplasia indifferenziata (Tab. 95-1).

Ruolo dell'immunoistochimica Le colorazioni immunoistochimiche utilizzano anticorpi legati a perossidasi e diretti contro specifici antigeni tumorali utilizzati per la definizione dell'istogenesi. Il numero delle colorazioni immunoistochimiche disponibili è in continua crescita. Tuttavia, in caso di CUP, più non significa necessariamente meglio, e l'immunoistochimica deve essere usata in congiunzione con il quadro clinico e la diagnostica per immagini per la scelta della migliore terapia. In tale contesto la continua interazione tra clinico e patologo è essenziale. Nessuna colorazione è specifica al 100% e devono essere evitati gli eccessi interpretativi. Fra i marcatori attualmente disponibili, quelli più specifici sono il PSA e la tireoglobulina, positivi nella neoplasia prostatica e tiroidea, rispettivamente. Peraltro tali neoplasie sono raramente causa di CUP, per cui le indicazioni di questi esami possono essere limitate. La figura 95-1 mostra un semplice algoritmo di immunoistochimica nei pazienti con CUP. Nella tabella 95-2 sono elencate ulteriori indagini potenzialmente utili nella definizione dell'istogenesi tumorale. Un algoritmo più dettagliato può migliorare l'accuratezza diagnostica, ma anche rendere l'approccio più complesso.

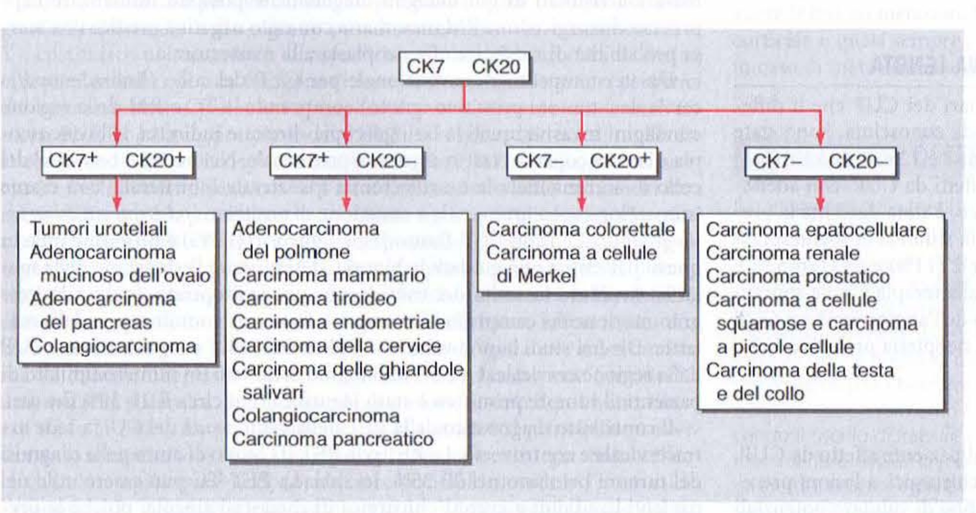


FIGURA 95-1 Algoritmo dei marcatori citocheratinici (CK7 e CK20) nella diagnosi di neoplasia a sede primitiva ignota.

TABELLA 95-2 ANALISI IMMUNOISTOCHIMICHE UTILI NELLA DIAGNOSI DI NEOPLASIA A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

Marcatore tissutale	Diagnosi
Recettori per gli estrogeni e per il progesterone	Cancro mammario
BRST-1	Cancro mammario
Gross cystic disease fibrous protein-15	Cancro mammario
Fattore di trascrizione tiroideo 1	Cancro polmonare e tiroideo
Tireoglobulina	Cancro della tiroide
Cromogranina, sinaptofisina, enolasi neurono-specifica	Cancro neuroendocrino
CDX-2	Cancro gastrointestinale
Calretinina, mesotelina	Mesotelioma
Antigene comune leucocitario	Linfoma
S-100, HMB-45	Melanoma
URO-III, trombomodulina	Cancro della vescica
α-Fetoproteina	Cancro epatocellulare, tumore a cellule germinali
β-Gonadotropina corionica umana	Tumore a cellule germinali
Antigene prostatico specifico	Cancro della prostata

Con l'utilizzo dei marcatori immunoistochimici, l'analisi al microscopio elettronico, che è costosa e richiede tempi relativamente lunghi, è raramente necessaria.

Esistono 20 sottotipi di citocheratine (CK), con pesi molecolari differenti e diversa espressione in diverse linee cellulari e neoplasie. Sono stati utilizzati anticorpi monoclonali diretti contro specifici sottotipi di CK al fine di classificare le neoplasie per sito d'origine; i marcatori immunoistochimici più comunemente usati nei CUP sono CK7 e CK20. CK7 è positivo nei tumori polmonari, ovarici, dell'endometrio e della mammella ed è negativo in quelli del tratto gastrointestinale distale, mentre CK20 è normalmente espresso dall'epitelio gastrointestinale, dall'urotelio e dalle cellule di Merkel. La positività di CK20 e la contemporanea negatività di CK7 sono fortemente indicative di un tumore del colon; il 75-95% dei tumori del colon esprime questo pattern immunoistochimico. La negatività di CK20 e la contemporanea positività di CK7 sono invece suggestivi di tumore del polmone, della mammella, dell'ovaio, dell'endometrio e del tratto pancreaticobiliare; peraltro alcuni di questi possono anche essere positivi per CK20. Il fattore di trascrizione nucleare CDX-2, che è il prodotto di un gene homeobox necessario all'organogenesi intestinale, è spesso utilizzato nella diagnosi dei tumori gastrointestinali.

Il fattore di trascrizione tiroideo 1 (*thyroid transcription factor 1*, TTF-1) è una proteina nucleare contenente un omeodominio di 38 kDa, che ha un ruolo nell'attivazione della trascrizione durante l'embriogenesi tiroidea, diencefalica e degli epiteli respiratori. La positività per TTF-1 nucleare è tipica dei tumori tiroidei e polmonari. Riguardo a questi ultimi, circa il 68% degli adenocarcinomi e il 25% dei carcinomi squamosi risultano positivi per TTF-1 e questo è di aiuto nella diagnosi differenziale tra le neoplasie polmonari primitive e gli adenocarcinomi metastatici alla pleura, al mediastino o al parenchima polmonare.

La diagnosi differenziale tra il mesotelioma pleurico e l'adenocarcinoma del polmone può essere difficile. La calretinina, il gene-1 del tumore di Wilms (WT-1) e la mesotelina sono stati individuati come possibili marcatori del mesotelioma.

La proteina-15 presente nel liquido delle cisti mammarie (*gross cystic disease fibrous protein*-15), un monomero di 15 kDa, è un marcatore di differenziazione apocrina che si riscontra nel 62-72% dei carcinomi mammari. UROIII, una citocheratina ad alto peso molecolare, la trombomodulina e CK20 sono i marcatori utilizzati nella diagnosi delle lesioni di origine uroteliale.

RUOLO DEL DNA MICROARRAY E DELLA RT-PCR NELLE NEOPLASIE A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

È evidente che, in assenza di una sede primitiva identificata, il trattamento dei CUP è una sfida. Il riscontro diagnostico, con le attuali tecniche di diagnostica per immagini e immunoistochimiche, è possibile in circa il 20-30% dei pazienti. L'utilizzo dei profili di espressione ge-

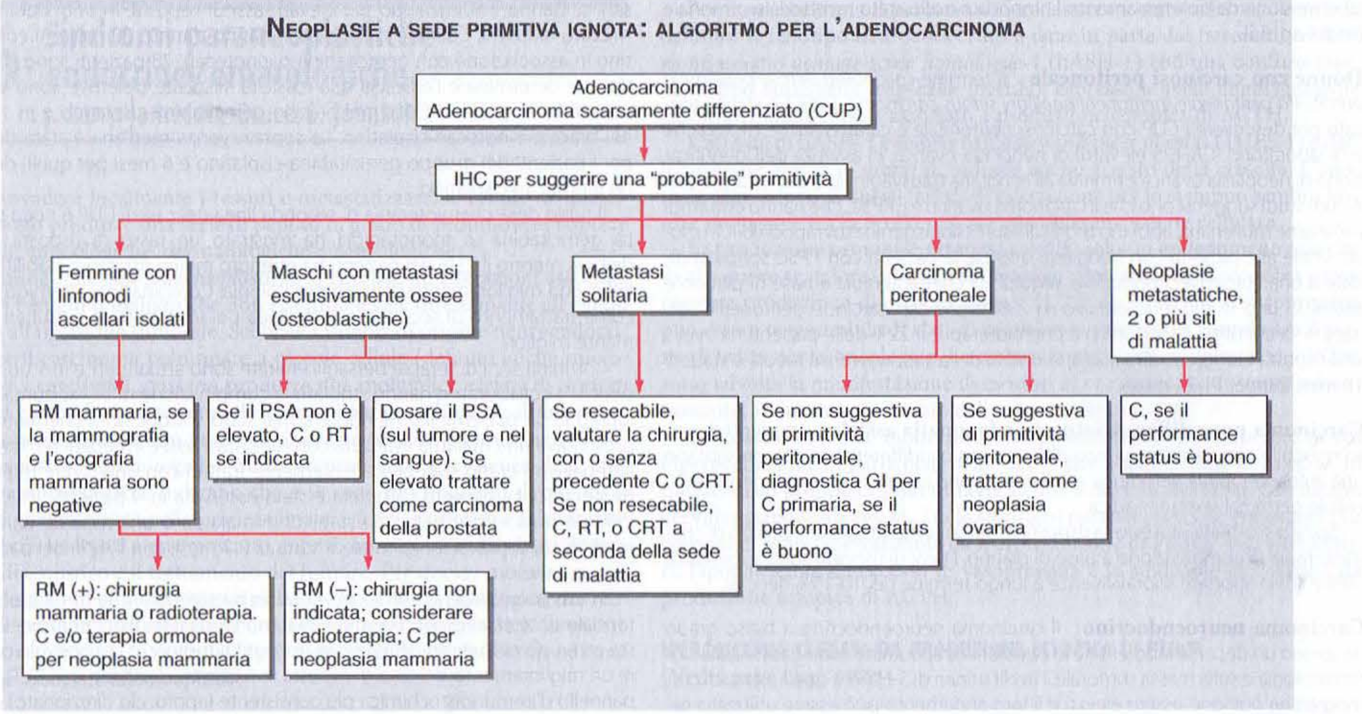


FIGURA 95-2 Algoritmo terapeutico per l'adenocarcinoma e l'adenocarcinoma scarsamente differenziato. C, chemioterapia; IHC, immunoistochimica; GI, gastrointestinale; CRT, chemioradioterapia; RT, radioterapia; PSA, antigene prostatico specifico; RM, risonanza magnetica.

nica ha mantenuto la promessa di incrementare in modo sostanziale queste percentuali: essi vengono più comunemente generati mediante l'utilizzo di RT-PCR (*reverse trascriptase polymerase chain reaction*) o DNA microarray.

Sono stati sviluppati appositi programmi di intelligenza artificiale ("neuronal network") al fine di formulare algoritmi predittivi a partire dai profili di espressione genica. Tipicamente si utilizzano gruppi di geni estratti dai profili di neoplasie a origine nota (e preferibilmente dalle localizzazioni metastatiche della malattia), per l'istruzione del software. Il programma può essere utilizzato per fornire indicazioni sull'origine di un tumore tipo e, presumibilmente, del vero CUP. Inoltre possono rivelarsi utili in caso di CUP i database di espressione genica delle più comuni neoplasie che attualmente stanno diventando disponibili. Gli studiosi hanno utilizzato i dati di espressione provenienti dai tessuti sani normalmente differenziati, al fine di identificare i profili di espressione conservati presenti nei tessuti neoplastici e da qui formulare un'ipotesi sul tessuto d'origine. Questo approccio si è dimostrato efficace in test effettuati in cieco su neoplasie a origine nota e sulle rispettive localizzazioni metastatiche. Tuttavia, poiché per definizione il sito primario non è identificabile nei CUP, la conferma della validità di tali approcci nell'individuazione della sede di malattia in questi casi può risultare difficoltosa, e al momento ogni ipotesi deve essere supportata dalle correlazioni cliniche e anatomopatologiche. Sono attualmente in corso studi prospettici di conferma del ruolo della caratterizzazione molecolare nei CUP.

T NEOPLASIE A SEDE PRIMITIVA IGNOTA

CONSIDERAZIONI GENERALI Il trattamento dei CUP è in continua, seppur lenta, evoluzione. La sopravvivenza media nella maggior parte dei pazienti con malattia metastatica è di circa 6-10 mesi. La chemioterapia sistemica è la modalità di trattamento primario nella maggior parte dei casi; tuttavia l'integrazione oculata di differenti approcci terapeutici, quali quello chirurgico e radioterapico, senza tralasciare l'eventualità di un periodo di sola osservazione, è importante nel trattamento in generale di questa patologia (**Figg. 95-2** e **95-3**). Fra i fattori prognostici sono inclusi lo stato di validità (performance status), la sede e il numero delle metastasi, l'eventuale risposta al trattamento chemioterapico e i livelli sierici di lattico deidrogenasi (*lactate dehydrogenase*, LDH). Culine e collaboratori, utilizzando il performance status e i livelli di LDH, hanno sviluppato un modello prognostico che consente l'assegnazione dei pazienti a due sottogruppi con prognosi diversa. È auspicabile che questo modello sia utilizzato in futuri studi prospettici. Molte delle diagnosi di CUP ricadono nella categoria a prognosi favorevole. Altre, come le forme metastatiche, hanno prognosi infausta.

TRATTAMENTO DEL SOTTOGRUPPO A PROGNOSI FAVOREVOLE **Donne con adenopatia ascellare isolata** Donne con adenopatia ascellare isolata e diagnosi di adenocarcinoma o carcinoma devono essere trattate allo stesso modo dello stadio II o III di neoplasia mammaria. Tali pazienti devono essere sottoposte a una RM mammaria se la mammografia e l'ecografia mammaria sono negative. La radioterapia della mammella ipsilaterale è indicata se la RM mammaria è positiva. La chemioterapia e/o la terapia ormonale sono indicate in relazione all'età della paziente (stato pre- o postmenopausale),

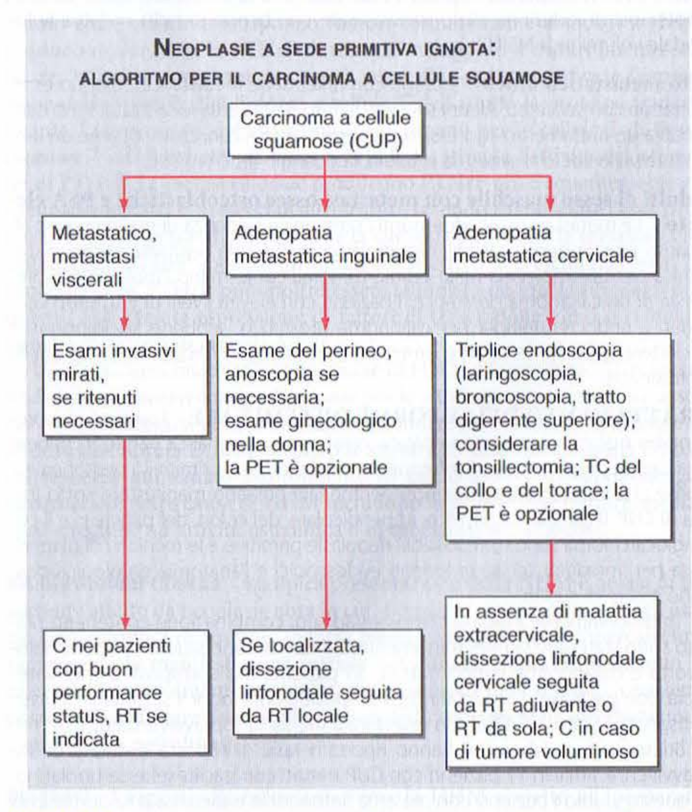


FIGURA 95-3 Algoritmo terapeutico del carcinoma squamocellulare nelle neoplasie a origine sconosciuta. TC, tomografia computerizzata; PET, tomografia a emissione di positroni; RT, radioterapia; C, chemioterapia.

all'estensione dell'interessamento linfonodale e allo stato recettoriale ormonale (vedi Cap. 86).

Donne con carcinosi peritoneale Il termine *carcinoma sieroso papillare a primitività peritoneale* (*peritoneal papillary serous carcinoma*, PPSC) è stato utilizzato per descrivere i CUP con carcinosi peritoneale e caratteristiche istologiche e di laboratorio (CA-125 elevato) di neoplasia ovarica, in assenza dell'identificazione di neoplasia ovarica primitiva all'ecografia transvaginale o alla laparotomia. Alcuni studi suggeriscono che il carcinoma ovarico e il PPSC, che hanno entrambi un'origine mulleriana, abbiano profili di espressione genica sovrapponibili. In modo simile alle pazienti con neoplasia ovarica, le pazienti con PPSC sono candidate a una chirurgia citoriduttiva, seguita da chemioterapia a base di platino e taxani. In uno studio retrospettivo su 258 donne con carcinosi peritoneale sottoposte a chirurgia citoriduttiva e chemioterapia, il 22% delle pazienti ha avuto una risposta completa di malattia; la durata della sopravvivenza media è stata di 18 mesi (range: 11-24 mesi).

Carcinoma poco differenziato con adenopatia assiale I pazienti di sesso maschile con carcinoma poco differenziato o indifferenziato che presentano una linfoadenopatia della linea mediana devono essere valutati per neoplasia a cellule germinali extragonadica.

Spesso si ottiene una buona risposta al trattamento mediante l'utilizzo di chemioterapia di combinazione a base di platino. I tassi di risposta sono superiori al 50% e sono riportate sopravvivenze a lungo termine nel 10-15% dei casi.

Carcinoma neuroendocrino Il carcinoma neuroendocrino a basso grado ha spesso un decorso indolente e le decisioni terapeutiche sono basate sulla sintomatologia e sulla massa tumorale. I livelli urinari di 5-HIAA e quelli sierici di cromogranina possono essere elevati e il loro andamento può essere utilizzato nel monitoraggio della malattia. Spesso il paziente viene trattato solo con analoghi della somatostatina, per alleviare la sintomatologia ormone-correlata (diarrea, vampate di rossore al viso, nausea). La terapia mirata al controllo locale della malattia o quella sistemica sono indicate solo nel caso in cui il paziente sia sintomatico, con dolore localizzato secondario a una crescita significativa delle lesioni metastatiche o i sintomi ormono-correlati non siano controllati dalla endocrinoterapia. I pazienti con carcinoma neuroendocrino di alto grado vengono trattati come quelli con il carcinoma polmonare a piccole cellule e sono sensibili alla chemioterapia; il 20-25% di tali pazienti ha una risposta completa e più del 10% sopravvive più di 5 anni.

Adenopatia cervicale con diagnosi di carcinoma a cellule squamose I pazienti con carcinoma a cellule squamose in stadio iniziale che interessa i linfonodi cervicali sono candidati a dissezione linfonodale cervicale e radioterapia; tali trattamenti possono portare a una lunga sopravvivenza. Il ruolo della chemioterapia in tali pazienti è incerto, sebbene la chemioradioterapia o la chemioterapia di induzione siano spesso usate con beneficio nella malattia linfonodale voluminosa N2/N3.

Sito metastatico unico Pazienti con unica sede metastatica possono essere trattati con successo. Alcuni soggetti, affetti da malattia localizzata, sono candidati a un trattamento aggressivo multimodale; in alcuni casi si ottiene un lungo intervallo libero di malattia e, talora, la guarigione.

Adulti di sesso maschile con metastasi ossee osteoblastiche e PSA elevato Le metastasi osteoaddensanti come unica evidenza di malattia sono alquanto rare; in questi casi, gli elevati valori di PSA o la positività immunoistoclinica per tale molecola nelle cellule tumorali confermano l'ipotesi della presenza di un carcinoma prostatico. I pazienti con elevati livelli di PSA sono candidati a endocrinoterapia per carcinoma prostatico, sebbene sia importante escludere la presenza di altre primitività tumorali (più frequentemente quella polmonare).

TRATTAMENTO DELLE FORME DISSEMINATE I pazienti che presentano malattia metastatica epatica, cerebrale e surrenalica hanno in genere una cattiva prognosi. Non è infrequente che le forme a primitività peritoneale e quelle che inducono una carcinosi peritoneale possano manifestarsi sotto forma di CUP. Il carcinoma gastrico, appendicolare, del colon, del pancreas e il colangiocarcinoma sono tutti possibili neoplasie primitive e le tecniche di diagnostica per immagini, gli accertamenti endoscopici e l'anatomia patologica possono essere di ausilio.

Tradizionalmente i regimi chemioterapici di combinazione contenenti platino sono stati utilizzati nel trattamento dei CUP. In uno studio di fase II, Hainsworth e collaboratori hanno trattato 55 pazienti, mai sottoposti a chemioterapia, con paclitaxel, carboplatino ed etoposide orale ogni 3 settimane. Il tasso di risposta è stato del 47%, con una durata media di sopravvivenza di 13,4 mesi. Briasoulis e collaboratori hanno riportato tassi di risposta e durata di sopravvivenza simili in 77 pazienti con CUP trattati con paclitaxel e carboplatino. In questo studio i pazienti con malattia linfonodale e pleurica e le donne con carcinosi peritoneale hanno avuto un tasso di risposta più elevato e una durata di sopravvivenza globale di 13 e 15 mesi, rispettivamente. Gli studi che hanno sperimentato nuovi farmaci, come gemcitabina, irinotecan e farmaci a bersaglio, stanno evidenziando più elevati tassi di risposta. In uno studio randomizzato di fase II, Culine e collaboratori hanno trattato 80 pazienti con cisplatino in associazione con gemcitabina o irinotecan; 78 pazienti sono stati valutati per determinare l'efficacia e la tossicità. Risposte obiettive sono state osservate in 21 pazienti (55%) nel braccio gemcitabina-cisplatino e in 15 (38%) nel braccio irinotecan-cisplatino. La sopravvivenza mediana è stata di 8 mesi per i pazienti del gruppo gemcitabina-cisplatino e 6 mesi per quelli del gruppo irinotecan-cisplatino.

Il ruolo della chemioterapia di seconda linea nei casi di CUP è poco definito. La gemcitabina in monoterapia ha mostrato un tasso di risposta parziale dell'8%, mentre il 25% dei pazienti ha ottenuto minori risultati o stabilità di malattia, con miglioramento della sintomatologia. Combinazioni chemioterapiche come trattamento di seconda o terza linea possono portare a risultati leggermente migliori.

Combinazioni di terapie bersaglio-mirate sono attualmente in studio. Hainsworth e collaboratori hanno studiato la combinazione di bevacizumab ed erlotinib in 51 pazienti. Il 25% non era mai stato sottoposto a chemioterapia e presentava una malattia avanzata con metastasi ossee ed epatiche, mentre gli altri pazienti erano stati precedentemente trattati con uno o due regimi chemioterapici. La risposta completa è stata osservata in 4 pazienti (8%), e in 30 (59%) è stata evidenziata una stabilità di malattia o una risposta parziale. La mediana di sopravvivenza totale è stata di 8,9 mesi, con il 42% dei pazienti vivi a un anno.

In passato i pazienti con CUP venivano trattati con schemi terapeutici potenzialmente efficaci per diversi tipi di tumori. Con il miglioramento delle risposte ottenuto nell'ultimo decennio in tipi noti di tumore, è ragionevole prevedere un miglioramento dei tassi di risposta in pazienti selezionati con CUP. Con un pannello d'immunoistochimica più consistente (approccio direzionato) e i nuovi dati molecolari, sarà possibile elaborare per i pazienti con CUP un algoritmo sempre più individualizzato.

RIASSUNTO

I pazienti con CUP devono essere sottoposti a una valutazione diagnostica mirata alla ricerca della neoplasia primitiva, sulla base dei dati clinici e anatomopatologici. Un sottogruppo di pazienti ha una malattia favorevole dal punto di vista prognostico, sulla base di criteri clinici e istologici, e può beneficiare di trattamenti aggressivi ottenendo una sopravvivenza anche prolungata. Tuttavia, per la maggioranza dei pazienti che si presentano con malattia avanzata la prognosi rimane scadente, con precoce sviluppo di resistenza ai farmaci citotossici disponibili. La ricerca sul fenotipo metastatico potrà migliorare le conoscenze della biologia dei CUP. Rimane da chiarire se il clone che dà luogo ai CUP sia distinto, dal punto di vista molecolare per genotipo e fenotipo, dalle metastasi da neoplasia primitiva nota. La determinazione di specifici assetti molecolari correlati ai CUP e di selezionati *target* biochimici potrà aiutare a sfruttare le terapie bersaglio-mirate anche in queste entità nosologiche.

BIBLIOGRAFIA

ABBRUZZESE JL et al: The biology of unknown primary tumors. Semin Oncol 20:238, 1993

BUGAT R et al: Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer 89(Suppl 1):S59, 2003

CULINE S et al: Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: Results of a randomized phase II study—trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). J Clin Oncol 21:3479, 2003

DENNIS JL, OIEN KA: Hunting the primary: novel strategies for defining the origin of tumours. J Pathol 205:236, 2005

GRECO FA, HAINSWORTH JD: One-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol 24(6 Suppl 19):S19, 1997

KENDE AI et al: Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the gastrointestinal tract. Histopathology 42:137, 2003

LOBINS R, FLOYD J: Small cell carcinoma of unknown primary. Semin Oncol 34:39, 2007.

OLSON JA Jr et al: Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 7:411, 2000

RUSTHOVEN KE et al: The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer 101:2641, 2004

VARADHACHARY GR et al: Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 100:1776, 2004

96 Sindromi paraneoplastiche endocrine/ematologiche

J. Larry Jameson, Bruce E. Johnson

Oltre a invadere localmente i tessuti e metastatizzare, le cellule neoplastiche possono produrre una serie di peptidi in grado di promuovere risposte ormonali, ematologiche, dermatologiche e neurologiche.

Il termine *sindromi paraneoplastiche* si riferisce ad alterazioni associate a tumori benigni o maligni che non risultino legate direttamente all'effetto massa o all'invasione tumorale. Sebbene i tumori di origine neuroendocrina, come il carcinoma polmonare a piccole cellule (definito anche microcitoma) e i carcinoidi, possano produrre una molteplice varietà di ormoni peptidici e siano frequente causa di sindromi paraneoplastiche, di fatto qualunque tipo di tumore è in gradò di produrre ormoni o citochine o di indurre risposte immunologiche. Studi accurati sulla prevalenza delle sindromi paraneoplastiche indicano che esse sono più frequenti di quanto si apprezzi generalmente nella pratica clinica; i segni, i sintomi e le alterazioni metaboliche legati a esse possono, infatti, non essere individuati durante l'iter diagnostico e il trattamento del tumore. Per questo motivo, in caso di manifestazioni clinicamente atipiche in un paziente oncologico dovrebbe essere presa in considerazione una sindrome paraneoplastica. In questo capitolo sono passate in rassegna le più comuni sindromi endocrine ed ematologiche associate alle neoplasie.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE ENDOCRINE

Eziologia Gli ormoni possono essere prodotti da una fonte eutopica o ectopica. Il termine "eutopico" si riferisce alla produzione di un ormone a livello del suo normale tessuto di origine, mentre è "ectopica" la produzione da una fonte tissutale atipica. Per esempio, l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) è sintetizzato in maniera eutopica dalle cellule corticotrope dell'ipofisi anteriore, ma può essere sintetizzato in sede ectopica da un microcitoma. Poiché sono molti gli ormoni i quali, oltre che da una determinata fonte endocrina, sono prodotti in piccole quantità anche da una molteplice varietà di tessuti, il concetto di sintesi ectopica implica sovente una variazione di tipo quantitativo piuttosto che una variazione assoluta dell'espressione tissutale. Il termine *espressione ectopica* è tuttavia molto radicato e si riferisce all'anomala fisiologia associata alla produzione ormonale neoplastica. Oltre agli elevati livelli di ormoni, l'espressione ectopica si caratterizza tipicamente per un'anomala regolazione della sintesi ormonale (per es., un controllo da feedback alterato) e della processazione peptidica (con conseguente presenza di precursori di maggiori dimensioni e non processati).

Anche se per spiegare la produzione ormonale ectopica è stata ipotizzata una serie di meccanismi molecolari differenti, tale processo resta parzialmente incompreso. In rari casi l'espressione ormonale aberrante può essere spiegata dai riarrangiamenti genetici. Da una traslocazione del gene per l'*ormone paratiroideo* (PTH) derivano, per esempio, gli elevati livelli di PTH riscontrati in un carcinoma ovarico, probabilmente perché il riarrangiamento genetico porta il gene per il PTH sotto il controllo di fattori di regolazione ovaio-specifici. Un fenomeno simile è ben documentato in molte forme di leucemie e linfomi, in cui riarrangiamenti a carico di geni somatici, oltre ad alterare la funzione e la differenziazione cellulare, conferiscono un vantaggio per la crescita (Cap. 105). Sebbene, in casi particolari, i riarrangiamenti genetici possano essere la causa di produzione ormonale ectopica, tale meccanismo è probabilmente il meno comune, dal momento che molti sono i tumori associati a un'eccessiva produzione di un'ampia gamma di peptidi, mentre è probabile che nella maggior parte dei casi di produzione ormonale ectopica siano implicati meccanismi di sdifferenziazione cellulare. A sostegno di questo concetto vi sono alcune osservazioni: molti tumori sono scarsamente differenziati da un punto di vista istologico e alcuni prodotti tumorali, come la gonadotropina corionica umana (hCG), la proteina correlata al paratormone *(PTH-related protein*, PTHrP) e l'α-fetoproteina, sono caratteristici di un'espressione genica che avviene nelle fasi più precoci dello sviluppo. La tendenza di alcuni tumori a produrre ormoni particolari (per es., i carcinoma squamocellulari producono PTHrP) indicherebbe inoltre una parziale sdifferenziazione o la depressione di alcune vie metaboliche particolari. Tali profili di espressione sono probabilmente guidati da alterazioni della repressione trascrizionale, cambiamenti della metilazione del DNA o altri fattori che regolano la differenziazione cellulare. In accordo con questa teoria, in molti tumori solidi vi sarebbero "cellule staminali neoplastiche" scarsamente differenziate, una sottopopolazione di cellule in grado di dare origine a nuovi tumori.

Per il microcitoma il percorso differenziativo è stato relativamente ben definito. Il fenotipo neuroendocrino è dato in parte dal fattore di trascrizione umano *achaete-scute homologue-1* (hASH-1) con una conformazione di tipo *basic-helix-loop-helix* (bHLH), espresso a livelli abnormemente elevati nel microcitoma associato a produzione ectopica di ACTH.

L'attività di hASH-1 è inibita dall'*hairy enhancer of split-1* (HES-1) e dalle proteine Notch in grado di indurre anche arresto della crescita. L'anomala espressione di questi fattori di trascrizione per lo sviluppo sembra fornire un legame tra la proliferazione e la differenziazione cellulare.

La produzione ormonale ectopica sarebbe solo un epifenomeno associato al tumore se, talora, non si manifestasse clinicamente. L'eccessiva e non regolata produzione di ormoni come l'ACTH, la PTHrP o la vasopressina può essere responsabile di stati di morbilità importanti e complicare il piano di trattamento oncologico. Le endocrinopatie paraneoplastiche, inoltre, sono talvolta la manifestazione di esordio di un tumore sottostante misconosciuto, inducendone l'inizio della ricerca diagnostica.

Sono state descritte molte sindromi paraneoplastiche endocrine in cui l'iperproduzione di particolari ormoni è legata a specifici tipi di tumore. In questo vasto gruppo ci sono tuttavia alcune sindromi ricorrenti che meglio si evidenziano (Tab. 96-1). Tra le sindromi paraneoplastiche endocrine più comuni ci sono l'ipercalcemia da iperproduzione di PTHrP e di altri fattori, l'iponatriemia da eccesso di vasopressina e la sindrome di Cushing da produzione ectopica di ACTH.

IPERCALCEMIA CAUSATA DA PRODUZIONE ECTOPICA DI PTHrP

(Vedi anche Cap. 347)

Eziologia L'ipercalcemia umorale maligna *(humoral hypercalcemia of malignancy*, HHM) si manifesta in una percentuale fino al 20% dei pazienti affetti da neoplasie ed è più frequente nei tumori di polmone, testa e collo, cute, esofago mammella, apparato genitourinario, oltre che nel mieloma multiplo e nei linfomi. Nonostante siano diverse le cause umorali di HHM, tale condizione e più spesso associata all'aumentata produzione di PTHrP. Oltre ad agire come fattore umorale circolante, la PTHrP può essere prodotta anche da metastasi ossee (per es., carcinoma della mammella, mieloma multiplo), con conseguente osteolisi locale e ipercalcemia.

Il fatto che la PTHrP sia strutturalmente analoga al PTH e si leghi ai recettori del PTH spiega i reperti biochimici simili di HHM e iperparatiroidismo. La PTHrP svolge un ruolo chiave nello sviluppo scheletrico, oltre a regolare la proliferazione cellulare e la differenziazione in altri tessuti, come cute, midollo osseo, mammella e follicoli piliferi. Il meccanismo di induzione della PTHrP nelle neoplasie non è completamente conosciuto, ma è noto che i tessuti che ospitano tumori comunemente associati a HHM producono di norma la PTHrP durante lo sviluppo o il rinnovamento cellulare. Mutazioni in alcuni oncogeni, come *Ras*, possono attivare l'espressione della PTHrP. Nel linfoma a cellule T dell'adulto la proteina transattivante Tax, prodotta dal virus linfotropo umano per le cellule T di tipo I *(human T-cell lynphotropic virus-I*, HTLV-I), stimola l'attività del *promoter* di PTHrP. Le metastasi ossee producono PTHrP più frequentemente rispetto alle metastasi presenti in altri tessuti, facendo ritenere che l'osso produca fattori in grado di aumentarne la sintesi, oppure che le metastasi che sintetizzano PTHrP abbiano un vantaggio selettivo di crescita nell'osso. La produzione di PTHrP può inoltre essere stimolata da mutazioni negli oncogeni, dall'alterata espressione di fattori di trascrizione virali o cellulari, nonché da fattori di crescita locali.

Un'altra causa relativamente comune di HHM è la produzione in eccesso di 1,25-diidrossivitamina D. Come per le patologie granulomatose associate a ipercalcemia, i linfomi possono produrre un enzima che converte la 25-idrossivitamina D nella forma più attiva 1,25-diidrossivitamina D, con conseguente aumentato assorbimento di calcio attraverso l'apparato gastroenterico. Altre cause di HHM includono la produzione tumore-mediata di citochine ad attività osteolitica e di mediatori della flogosi.

Manifestazioni cliniche La tipica presentazione della HHM è quella di un paziente affetto da neoplasia nota in cui si evidenzi un'ipercalcemia agli esami ematochimici di routine, mentre meno frequentemente l'ipercalcemia rappresenta la manifestazione iniziale del tumore. Soprattutto quando la calcemia è notevolmente aumentata (>3,5 mmol/l [>14 mg/dl]), i pazienti possono manifestare astenia, alterazioni dello stato mentale, disidratazione o sintomi da nefrolitiasi.

Diagnosi I reperti che orientano verso la HHM rispetto all'iperparatiroidismo primitivo sono una neoplasia nota, l'esordio recente dell'ipercalcemia e livelli sierici di calcio molto elevati. Come avviene nell'iperparatiroidismo, l'ipercalcemia provocata dalla PTHrP si accompagna a iper-

TABELLA 96-1 SINDROMI PARANEOPLASTICHE CAUSATE DA PRODUZIONE ORMONALE ECTOPICA

Sindrome paraneoplastica	Ormone ectopico	Varietà tumorali tipiche[a]
Tipi comuni		
Ipercalcemia maligna	Proteina correlata al paratormone (PTHrP)	Squamocellulari (testa-collo, polmone, cute), tumori mammari, genitourinari, gastrointestinali
	1,25-diidrossivitamina D	Linfomi
	Paratormone (PTH) (raro)	Tumori polmonari, ovarici
	Prostaglandina E2 (PGE2) (rara)	Tumori renali, polmonari
Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)	Vasopressina	Tumori polmonari (squamocellulari), gastrointestinali, genitourinari, ovarici
Sindrome di Cushing	Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	Tumori polmonari (a piccole cellule, carcinoide bronchiale, adenocarcinoma, squamosi), timici, delle insule pancreatiche, carcinoma midollare della tiroide
	Ormone stimolante la secrezione di corticotropina (CRH) (raro)	Tumori delle insule pancreatiche, carcinoidi, tumori polmonari, prostatici
	Espressione ectopica di peptide inibitore gastrico (GIP), ormone luteinizzante (LH)/gonadotropina corionica umana (hCG), altri recettori accoppiati alla proteina G (rari)	Iperplasia surrenale macronodulare
Tipi meno comuni		
Ipoglicemia non insulare	Fattore di crescita insulino-simile II (IGF-II)	Tumori mesenchimali, sarcomi, tumori surrenali, epatici, gastrointestinali, renali, prostatici
	Insulina (rara)	Cervice (carcinoma a piccole cellule)
Femminilizzazione in soggetti maschi	Gonadotropina corionica umana (hCG)[b]	Tumori testicolari (embrionale, seminomi), germinomi, coriocarcinomi, tumori polmonari, epatici, delle insule pancreatiche
Diarrea o ipermotilità intestinale	Calcitonina[c]	Tumori polmonari, del colon, mammari, carcinoma midollare della tiroide
	Peptide vasoattivo intestinale (VIP)	Tumori pancreatici, feocromocitomi, tumori esofagei
Tipi rari		
Osteomalacia oncogenica	Fosfatonina (fattore di crescita fibroblastico 23 [FGF 23])	Emangiopericitomi, osteoblastomi, fibromi, sarcomi, tumori a cellule giganti, tumori prostatici, tumori polmonari
Acromegalia	Ormone stimolante la secrezione dell'ormone della crescita (GHRH)	Tumori delle insule pancreatiche, carcinoidi bronchiali e in altre sedi
	Ormone della crescita (GH)	Tumori polmonari, tumori delle insule pancreatiche
Ipertiroidismo	Ormone tireostimolante (TSH)	Mola idatiforme, tumori embrionali, struma ovarica
Ipertensione	Renina	Tumori iuxtaglomerulari, renali, polmonari, pancreatici, ovarici

[a] Sono elencate solo le varietà tumorali più comuni. Nella maggior parte delle sindromi ormonali ectopiche è stato rilevato che svariati tumori sono in grado di produrre uno o più ormoni.
[b] L'hCG è prodotta con modalità eutopica dai tumori del trofoblasto. Alcuni tumori producono quantità sproporzionate di subunità α o β della hCG. Raramente, elevati livelli di hCG provocano ipertiroidismo a causa di un debole legame con il recettore per il TSH.
[c] La calcitonina è prodotta con modalità eutopica dal carcinoma midollare della tiroide ed è utilizzata come marcatore tumorale.

calciuria e ipofosfatemia. La determinazione del PTH è utile per escludere l'iperparatiroidismo primitivo: nella HHM dovrebbe essere soppresso, così come elevati livelli di PTHrP confermano la diagnosi (risulta aumentata in circa l'80% dei pazienti ipercalcemici affetti da tumore). I livelli di 1,25-diidrossivitamina D possono essere aumentati nei pazienti con linfoma.

T IPERCALCEMIA UMORALE MALIGNA

La terapia della HHM consiste nella rimozione dell'eccesso di calcio nella dieta, nella terapia farmacologica o nelle eventuali terapie per via endovenosa. Dovrebbe inoltre essere somministrato fosforo per via orale (per es., 250 mg di Neutra-Phos da 3 a 4 volte al giorno) fino a che il valore di fosforemia superi 10 mmol/l (3 mg/dl). La reidratazione con soluzione fisiologica è utilizzata per diluire il calcio sierico e favorire la sua eliminazione nelle urine. La diuresi forzata con furosemide o altri diuretici dell'ansa può aumentare l'escrezione di calcio, ma aggiunge relativamente pochi benefici tranne che nell'ipercalcemia pericolosa per la vita. Quando utilizzati, i diuretici dell'ansa dovrebbero essere somministrati solo dopo una reidratazione completa e operando un attento controllo del bilancio idrico. I bisfosfonati, come il pamidronato (da 30 a 90 mg per via venosa), lo zoledronato (da 4 a 8 mg per via venosa) e l'etidronato (7,5 mg/kg/die per via orale per 3-7 giorni consecutivi), possono ridurre la calcemia nell'arco di 1-2 giorni e sopprimere il rilascio di calcio per parecchie settimane. Le infusioni di bisfosfonati possono essere ripetute, anche se nella terapia cronica possono essere utilizzati i bisfosfonati per via orale. Nei casi di grave ipercalcemia, qualora non siano possibili la reidratazione e il trattamento con bisfosfonati, oppure in caso di risposta troppo lenta, dovrebbe essere presa in considerazione la dialisi. Farmaci impiegati in precedenza, come la calcitonina e la mitramicina, hanno una limitata utilità, essendo oggi disponibili i bisfosfonati. Qualora sia necessaria la rapida correzione di una grave ipercalcemia può essere impiegata la calcitonina, da 2 a 8 U/kg sottocute ogni 6-12 ore. L'ipercalcemia associata ai linfomi, al mieloma multiplo o alle leucemie può rispondere al trattamento con corticosteroidi (per es., prednisone, da 40 a 100 mg per os suddivisi in quattro somministrazioni).

SIADH ASSOCIATA A PRODUZIONE TUMORALE ECTOPICA DI VASOPRESSINA

(Vedi anche Cap. 46)

Eziologia La vasopressina è un ormone antidiuretico prodotto normalmente dall'ipofisi posteriore. La sua produzione ectopica, da parte di tumori, è una causa comune di sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH), che si verifica in almeno la metà dei pazienti affetti da microcitoma. Alcuni meccanismi compensatori, come un ridotto senso della sete, la produzione dell'aldosterone e l'inibizione di peptide natriuretico atriale (*atrial natriuretic peptide*, ANP) possono contrastare lo sviluppo di iponatriemia nei pazienti con eccessiva produzione di vasopressina. I tumori con caratteristiche neuroendocrine, come i carcinoidi e il microcitoma, rappresentano l'origine più comune di una produzione ectopica di vasopressina, anche se essa può verificarsi in altre forme di tumore polmonare e in presenza di lesioni del sistema nervoso centrale (SNC), oltre che in tumori del distretto testa-collo, genitourinari, gastrointestinali e ovarici. Il meccanismo di attivazione del gene della vasopressina in questi tumori è sconosciuto, ma spesso coinvolge la concomitante espressione dell'adiacente gene per l'ossitocina, facendo ipotizzare una derepressione a livello di tale *locus*.

Manifestazioni cliniche La maggior parte dei pazienti con secrezione ectopica di vasopressina è asintomatica ed è identificata in seguito al riscontro di iponatriemia nel corso di esami biochimici di routine. I sintomi possono comprendere astenia, letargia, nausea, confusione, depressione dello stato mentale e convulsioni. La gravità dei sintomi riflette la rapidità dell'esordio, così come l'entità dell'iponatriemia. Nella maggior parte dei casi

l'iponatriemia si sviluppa lentamente, anche se può essere esacerbata dall'infusione di liquidi per via endovenosa o dall'inizio di nuove terapie farmacologiche. Il senso della sete è tipicamente soppresso.

Diagnosi I reperti diagnostici della produzione ectopica di vasopressina sono gli stessi di quelli della SIADH da altre cause (Capp. 46 e 334). L'iponatriemia e la ridotta osmolalità sierica si manifestano nell'ambito di un'osmolalità urinaria aumentata o inappropriatamente normale. A meno che non vi sia concomitante deplezione di volume, la sodiuria è normale o aumentata. Dovrebbero essere escluse altre cause di iponatriemia, fra cui gli stati di insufficienza renale, surrenale o tiroidea. Le fonti fisiologiche di stimolazione della vasopressina (lesioni del sistema nervoso centrale, pneumopatie, nausea), i meccanismi adattativi circolatori (ipotensione, insufficienza cardiaca, cirrosi epatica) e i farmaci, come molti chemioterapici, dovrebbero essere presi in considerazione come possibili cause di iponatriemia. Per formulare la diagnosi di solito non è necessaria la determinazione della vasopressina.

T SIADH ASSOCIATA A PRODUZIONE TUMORALE ECTOPICA DI VASOPRESSINA

Nella maggior parte dei pazienti con produzione ectopica di vasopressina si sviluppa iponatriemia nell'arco di parecchie settimane o mesi. L'alterazione dovrebbe essere corretta in maniera graduale, tranne che in presenza di alterazioni dello stato mentale o qualora vi sia il rischio di convulsioni. Sebbene il trattamento del tumore sottostante possa ridurre la produzione ectopica di vasopressina, va considerato non solo che tale risposta è lenta, ma che potrebbe anche non esservi. La restrizione di liquidi a una quantità inferiore a quella della diuresi più le perdite insensibili è di solito sufficiente a correggere parzialmente l'iponatriemia. Perché la restrizione idrica sia efficace è comunque richiesto un attento monitoraggio della quantità e del tipo di liquidi assunti per os o infusi per via endovenosa. I preparati salini per os o le soluzioni saline non sono utili a meno che vi sia una concomitante deplezione di volume. Per inibire l'azione della vasopressina sul tubulo renale distale può essere utilizzata la demeclociclina (da 150 a 300 mg per os da 3 a 4 volte al giorno), anche se l'inizio della sua azione è relativamente lento (1-2 settimane). Il conivaptan, un antagonista non peptidico del recettore V_2, può essere somministrato sia per via orale (20-120 mg due volte al dì) sia per infusione endovenosa (10-40 mg) ed è particolarmente efficace quando utilizzato in associazione con la restrizione idrica nell'iponatriemia euvolemica. La grave iponatriemia (Na <115 mEq/l) e le alterazioni dello stato mentale possono richiedere un trattamento con infusioni ipertoniche (3%) o soluzioni fisiologiche associate a furosemide per favorire l'eliminazione dell'acqua libera. La velocità di correzione della natriemia dovrebbe essere lenta (da 0,5 a 1 mEq/l per ora) al fine di prevenire un rapido scambio di liquidi e il possibile sviluppo di mielinolisi pontina centrale.

SINDROME DI CUSHING DA PRODUZIONE ECTOPICA DI ACTH

(Vedi anche Cap. 336)

Eziologia La produzione ectopica di ACTH è responsabile del 10-20% dei casi di sindrome di Cushing, particolarmente comune nei tumori neuroendocrini. La causa di produzione ectopica di ACTH di gran lunga più comune è il carcinoma polmonare a piccole cellule (>50%), seguito dal carcinoide timico (15%), dai tumori delle cellule insulari (10%), dal carcinoide bronchiale (10%), da altri carcinoidi (5%) e dai feocromocitomi (2%). Come già sottolineato, il meccanismo di produzione ectopica dell'ACTH nei tumori neuroendocrini sembra essere legato all'espressione di fattori trascrizionali che guidano le vie della differenziazione cellulare. La produzione ectopica di ACTH è provocata dall'aumentata espressione del gene per la proopiomelanocortina (POMC) che codifica per l'ACTH, l'ormone stimolante i melanociti (MSH), la β-lipotropina e numerosi altri peptidi. In molti tumori vi è un'abbondante, ma aberrante, espressione del gene POMC da parte di un *promotor* interno, in posizione prossimale al terzo esone, che codifica per l'ACTH. Poiché tale prodotto manca della sequenza di segnale necessaria per la processazione della proteina, esso non viene secreto. L'aumentata produzione di ACTH origina invece da una meno abbondante ma non regolata espressione di POMC da parte della stessa sede promotrice utilizzata nell'ipofisi. Poiché i tumori mancano di molti degli enzimi necessari a processare il polipeptide POMC, esso è tipicamente rilasciato in forma di multipli e voluminosi frammenti biologicamente inattivi, insieme a quantità relativamente piccole di ACTH interamente processato e quindi attivo.

Raramente può essere prodotto l'ormone stimolante la secrezione di corticotropina (*corticotropin releasing hormone*, CRH) da parte di tumori insulari pancreatici, carcinoma polmonare a piccole cellule, tumori midollari della tiroide, carcinoidi o tumori prostatici. In presenza di livelli sufficientemente elevati il CRH può causare ipertrofia ipofisaria corticotropa e sindrome di Cushing. I tumori che producono CRH talora sintetizzano anche ACTH, facendo ipotizzare un meccanismo paracrino per la produzione di ACTH.

Un diverso meccanismo per la sindrome di Cushing, indipendente dall'ACTH, coinvolge l'espressione ectopica di vari recettori associati alla proteina G nei noduli surrenali. L'espressione ectopica del recettore per il peptide inibitorio gastrico (*gastric inhibitory peptide*, GIP) è l'esempio meglio caratterizzato di tale meccanismo. In questo caso i pasti inducono la secrezione di GIP, che a sua volta stimola inappropriatamente la crescita surrenale e la produzione di glucocorticoidi

Manifestazione cliniche Gli aspetti clinici dell'ipercortisolemia sono riscontrabili solo in una piccola parte di pazienti con documentata produzione ectopica di ACTH. I pazienti con sindrome da ACTH ectopico manifestano generalmente un incremento ponderale e una ridistribuzione centripeta del grasso di minore entità, probabilmente perché l'esposizione a un'eccessiva quantità di glucocorticoidi è relativamente breve e perché la cachessia riduce la tendenza all'aumento ponderale e alla deposizione di grasso. La sindrome da ACTH ectopico si associa a molte manifestazioni cliniche che la differenziano dalle altre cause di sindrome di Cushing (per es., adenomi ipofisari, adenomi surrenalici, eccesso di glucocorticoidi da cause iatrogene). Le manifestazioni metaboliche della sindrome da ACTH ectopico sono dominate dalla ritenzione idrica e da ipertensione, ipokaliemia, alcalosi metabolica, intolleranza glucidica e, spesso, psicosi da steroidi. Livelli molto elevati di ACTH possono spesso provocare iperpigmentazione e può esservi anche un aumento di attività dell'MSH derivato dal peptide precursore POMC. Livelli eccezionalmente elevati di glucocorticoidi in pazienti con produzione ectopica di ACTH possono provocare marcata fragilità cutanea e facilità alle ecchimosi. Inoltre, i livelli di cortisolo sono spesso eccedenti rispetto all'attività dell'enzima renale 11β-idrossisteroidodeidrogenasi di tipo II, che normalmente inattiva il cortisolo e ne impedisce il legame ai recettori mineralcorticoidi renali. In conseguenza di ciò, oltre all'eccesso di mineralcorticoidi prodotti in seguito alla stimolazione delle ghiandole surrenali da parte dell'ACTH, gli elevati livelli di cortisolo agiscono anche attraverso il recettore per i mineralcorticoidi provocando una grave ipokaliemia

Diagnosi La diagnosi di sindrome da ACTH ectopico non è di solito difficile nell'ambito di una neoplasia nota. I livelli di cortisolo libero urinario sono fluttuanti, ma tipicamente più di 2-4 volte quelli normali. I livelli di ACTH plasmatico sono di solito superiori a 22 pmol/l (>100 pg/ml). Livelli soppressi di ACTH escludono la diagnosi e orientano verso una sindrome di Cushing causata da un meccanismo ACTH-indipendente (per es., glucocorticoidi di origine esogena o surrenale). Al contrario di quanto avviene con l'ACTH di origine ipofisaria, la maggior parte delle fonti ectopiche di ACTH non risponde alla soppressione steroidea. Il desametasone ad alte dosi (8 mg per os) sopprime il cortisolo sierico misurato alle ore 8 del mattino (riduzione del 50% rispetto al valore basale) in circa l'80% degli adenomi ipofisari producenti ACTH, ma nel 90% dei casi non ha la capacità di sopprimere l'ACTH ectopico. I carcinoidi bronchiali e quelli di altra natura rappresentano eccezioni ben documentate a queste regole generali, dal momento che tali fonti ectopiche di ACTH possono presentare una regolazione a feedback indistinguibile da quella degli adenomi ipofisari, comprendente anche la soppressione da desametasone ad alte dosi e la risposta dell'ACTH al blocco surrenale con metirapone. In un paziente affetto da sindrome di Cushing ACTH-dipendente può essere utilizzata la cateterizzazione del seno petroso qualora la fonte di ACTH non sia chiara. Dopo stimolazione con CRH, un rapporto di 3:1 tra l'ACTH presente nel seno petroso e quello periferico è fortemente indicativo di un'origine ipofisaria dell'ormone. Le tecniche di diagnostica per immagini sono inoltre utili nella valutazione di sospetti carcinoidi, permettendone la biopsia e la caratterizzazione della produzione ormonale mediante l'impiego di speciali colorazioni.

T SINDROME DI CUSHING CAUSATA DA PRODUZIONE ECTOPICA DI ACTH

La morbilità associata alla sindrome da ACTH ectopico può essere importante. I pazienti possono manifestare depressione o alterazioni della personalità a causa di valori di cortisolemia eccezionalmente elevati. Le alterazioni metaboliche sono rappresentate da diabete mellito e da ipokaliemia, con ulteriore peggioramento dell'astenia neoplastica. La più lenta guarigione delle ferite e la predi-

sposizione alle infezioni possono complicare il trattamento chirurgico della neoplasia, mentre le infezioni opportunistiche, causate da microrganismi come *Pneumocystis carinii* e funghi, sono spesso la causa di morte nei pazienti con produzione di ACTH ectopico. A seconda della prognosi e del piano terapeutico relativo alla neoplasia sottostante, sono spesso applicate misure diverse per ridurre i livelli di cortisolo. Sebbene il trattamento della neoplasia possa operare tale riduzione, essa è di norma insufficiente a riportare il cortisolo a livelli normali. La surrenalectomia non è praticabile nella maggior parte di tali pazienti, ma dovrebbe essere considerata nei casi in cui la neoplasia di base sia inoperabile e la prognosi sia invece favorevole (per es., carcinoide). La terapia medica con ketoconazolo (200-400 mg per os in 2 somministrazioni giornaliere), metirapone (250-500 mg per os ogni 6 ore), mitotane (3-6 g per os in 4 somministrazioni giornaliere, a scalare per mantenere bassi livelli di produzione di cortisolo) o altri agenti in grado di bloccare la sintesi o l'azione degli steroidi rappresenta spesso l'approccio più pratico per il trattamento dell'ipercortisolismo associato a produzione ectopica di ACTH (Cap. 333). Per evitare l'insufficienza surrenale dovrebbe essere effettuata una terapia sostitutiva con glucocorticoidi, ma molti pazienti, alla fine, manifesteranno una progressione nonostante il blocco farmacologico.

IPOGLICEMIA TUMORE-ASSOCIATA CAUSATA DA ECCESSIVA PRODUZIONE DI IGF-II

(Vedi anche Cap. 339) Tumori mesenchimali, emangiopericitomi, tumori epatocellulari, carcinomi del surrene e molti altri tumori di grosse dimensioni si sono dimostrati capaci di produrre eccessive quantità di precursore del fattore di crescita insulino-simile II (*insulin-like growth factor II*, IGF-II), in grado di formare un legame debole con i recettori per l'insulina e un legame forte con quelli per l'IGF-I, con conseguenti azioni insulino-simili. Il gene che codifica per l'IGF-II è situato su un *locus* del cromosoma 11p15 che è normalmente "imprinted" (cioè la sua espressione deriva esclusivamente da un singolo allele parentale). L'espressione biallelica del gene per l'IGF-II si osserva in un sottogruppo di tumori e depone per una perdita di metilazione o di *imprinting* quale meccanismo di induzione genica. Oltre all'aumentata produzione di IGF-II, anche la sua biodisponibilità è aumentata a causa di complesse alterazioni delle proteine di legame circolanti. L'aumentata quantità di IGF-II sopprime l'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) e l'insulina, con conseguente riduzione della proteina 3 legante l'IGF (IGFBP-3), di IGF-I e della subunità acido-labile (*acid-labile subunit*, ALS). La riduzione di ALS e di IGFBP-3, che di norma sequestrano l'IFG II, ne causa la collocazione anomala in un piccolo complesso circolante che ha un migliore accesso ai tessuti bersaglio dell'insulina. Per tale ragione i livelli di IGF-II circolante possono anche non essere marcatamente aumentati, nonostante si verifichi ipoglicemia. Oltre all'ipoglicemia mediata dall'IGF-II, i tumori possono sostituire il parenchima epatico in quantità sufficiente a compromettere la gluconeogenesi.

Nella maggior parte dei casi il tumore che provoca ipoglicemia è clinicamente manifesto e l'ipoglicemia si sviluppa in relazione con il digiuno. La diagnosi viene posta documentando l'ipoglicemia e valori di insulina soppressi in associazione con sintomi di ipoglicemia. I livelli di IGF-II sierici possono non essere aumentati (i test per l'IGF-II possono non rilevare i suoi precursori). L'aumentata espressione di IGF-II mRNA è stata riscontrata nella maggior parte di questi tumori. Dovrebbe essere eliminato qualsiasi farmaco potenzialmente ipoglicemizzante, sebbene il trattamento della neoplasia di base, quando possibile, possa ridurre la predisposizione all'ipoglicemia. Spesso si rendono necessari pasti frequenti o la somministrazione di glucosio per via endovenosa, soprattutto durante il sonno o il digiuno, con lo scopo di prevenire l'ipoglicemia. Per aumentare la produzione di glucosio sono stati inoltre utilizzati glucagone, GH e glucocorticoidi.

GONADOTROPINA CORIONICA UMANA

La hCG è composta da due subunità, α e β, e può essere prodotta come ormone intatto, dotato di attività biologica, o come subunità non legate tra loro, biologicamente inerti. La produzione ectopica di hCG intatta si verifica più spesso in associazione con tumori embrionali, tumori testicolari, tumori delle cellule germinali, germinomi extragonadici, neoplasie polmonari, epatomi e tumori insulari pancreatici. Può esservi produzione eutopica di hCG nel caso di neoplasie del trofoblasto. Modesti livelli di hCG o la presenza di una sola subunità α o β sono stati descritti in un'ampia gamma di tumori. La produzione della subunità α della hCG è particolarmente frequente nei tumori polmonari e in quelli insulari pancreatici. Nell'uomo elevati livelli di hCG stimolano la steroidogenesi e l'attività aromatasica nelle cellule testicolari di Leydig, con il risultato di un'aumentata produzione di estrogeni e sviluppo di ginecomastia. Una pubertà precoce nei giovani maschi o una ginecomastia nell'uomo adulto dovrebbe indurre a eseguire il dosaggio della hCG e a prendere in considerazione un tumore testicolare o un'altra fonte di hCG ectopico; la maggior parte delle donne è asintomatica. I livelli di hCG sono facilmente misurabili mediante test immunoradiometrici sensibili. Il trattamento deve essere mirato alla neoplasia di base.

OSTEOMALACIA ONCOGENICA

L'osteomalacia oncogenica ipofosfatemica, denominata anche osteomalacia tumore-indotta, è caratterizzata da una marcata riduzione del fosforo sierico e da una perdita renale di fosfati, con conseguente ipostenia muscolare, dolori ossei e osteomalacia. I livelli di calcio e PTH nel siero sono normali, mentre sono ridotti quelli di 1,25-diidrossivitamina D. L'osteomalacia oncogenica è di solito causata da tumori mesenchimali benigni, quali emangiopericitomi, fibromi o tumori a cellule giganti, spesso localizzati alle estremità scheletriche o alla testa. È stata anche descritta in caso di sarcomi e in pazienti affetti da tumore polmonare o prostatico. L'asportazione del tumore risolve l'alterazione, a conferma della sua base umorale. Il fattore fosfaturico presente in circolo è denominato *fosfatonina*: esso inibisce il riassorbimento tubulare renale dei fosfati e la conversione della 25-idrossivitamina D a 1,25-diidrossivitamina D a livello renale. La fosfatonina è stata identificata con il fattore di crescita fibroblastico 23 (FGF23). Livelli aumentati di FGF23 si riscontrano in molti, ma non in tutti i pazienti affetti da osteomalacia osteogenica. L'alterazione è caratterizzata da reperti biochimici simili a quelli che si osservano nelle mutazioni inattivanti del gene *PHEX*, causa dell'ipofosfatemia ereditaria legata al cromosoma X. Il gene *PHEX* codifica per una proteasi che inattiva il FGF23. La terapia consiste, quando possibile, nella rimozione del tumore, nonché nel fornire supplementi di fosfato e di vitamina D. Il trattamento con octreotide riduce la perdita di fosfato in alcuni pazienti con tumori che esprimono il sottotipo 2 del recettore per la somatostatina. La scintigrafia con octreotide può essere utile nell'individuazione di tali tumori.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE EMATOLOGICHE

Nella maggior parte dei pazienti con disturbi mieloproliferativi l'aumento dei granulociti, delle piastrine e degli eosinofili è determinato dalla proliferazione di elementi mieloidi conseguente alla malattia sottostante piuttosto che a sindromi paraneoplastiche. Le sindromi paraneoplastiche ematologiche nei pazienti con tumori solidi sono meno ben caratterizzate rispetto alle sindromi endocrine perché l'ormone o gli ormoni prodotti ectopicamente o le citochine responsabili non sono stati identificati nella maggior parte di questi tumori (Tab. 96-2). La gravità della sindrome paraneoplastica procede di pari passo con il decorso della neoplasia.

ERITROCITOSI

La produzione ectopica di eritropoietina da parte delle cellule tumorali è responsabile della maggior parte delle eritrocitosi paraneoplastiche. L'eri-

TABELLA 96-2 SINDROMI PARANEOPLASTICHE EMATOLOGICHE

Sindrome	Proteine	Tumori tipicamente associati alla sindrome
Eritrocitosi	Eritropoietina	Carcinoma renale Epatocarcinoma Emangioblastoma cerebellare
Granulocitosi	G-CSF GM-CSF IL-6	Cancro polmonare Carcinomi gastrointestinali Neoplasie ovariche Neoplasie genitourinarie Malattia di Hodgkin
Trombocitosi	IL-6	Cancro polmonare Carcinomi gastrointestinali Carcinoma della mammella Neoplasie ovariche Linfoma
Eosinofilia	IL-5	Linfoma Leucemia Cancro polmonare
Tromboflebite	Sconosciuta	Cancro polmonare Cancro pancreatico Carcinomi gastrointestinali Carcinoma della mammella Neoplasie genitourinarie Neoplasie ovariche Carcinoma della prostata Linfoma

Nota: G-CFS, fattore stimolante le colonie di granulociti; GM-CSF, fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi; IL, interleuchina.

tropoietina prodotta ectopicamente stimola la produzione di eritrociti nel midollo osseo aumentando l'ematocrito. Altre linfochine e ormoni prodotti dalle cellule tumorali possono stimolare la secrezione di eritropoietina, ma non è stato dimostrato che ciò possa determinare eritrocitosi.

La maggior parte dei pazienti con eritrocitosi presenta un ematocrito elevato (superiore al 52% negli uomini e al 48% nelle donne) che viene identificato con un esame emocromocitometrico di routine. Il 3% circa dei pazienti con carcinoma a cellule renali, il 10% dei pazienti con epatocarcinoma e il 15% dei pazienti con emangioblastoma cerebellare presentano eritrocitosi. Nella maggioranza dei casi l'eritrocitosi è asintomatica.

Nei pazienti con eritrocitosi dovuta a cancro del rene, epatocarcinoma o tumore maligno del SNC si deve effettuare una misurazione della massa eritrocitaria. Se questa risulta elevata, deve essere misurata l'eritropoietina sierica. I pazienti caratterizzati dalla presenza di particolari tipi di tumore, con livelli di eritropoietina elevati e nessun'altra spiegazione plausibile di eritrocitosi (per es., un'emoglobinopatia che determini aumento dell'affinità per l'O_2; Cap. 58), devono essere ritenuti affetti da una sindrome paraneoplastica.

T ERITROCITOSI

La resezione radicale della neoplasia di solito risolve l'eritrocitosi. Se la neoplasia non può essere resecata o trattata efficacemente con la radioterapia o la chemioterapia, si può ricorrere al salasso che può controllare qualsiasi sintomo legato all'eritrocitosi.

GRANULOCITOSI

Circa il 30% dei pazienti con tumori solidi presenta granulocitosi (conta dei granulociti superiore a 8000/μl). In circa la metà dei casi di granulocitosi associata a neoplasia la granulocitosi ha un'eziologia non paraneoplastica identificabile (infezioni, necrosi tumorale, somministrazione di glucocorticoidi ecc.). Gli altri pazienti presentano proteine nelle urine e nel siero che stimolano la crescita delle cellule del midollo osseo. Tumori e linee cellulari neoplastiche provenienti da pazienti con carcinomi vescicali e polmonari si sono dimostrati capaci di produrre il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) e/o l'interleuchina 6 (IL-6). Tuttavia, l'eziologia della granulocitosi risulta non ben caratterizzata nella maggior parte dei pazienti.

I pazienti con granulocitosi sono quasi sempre asintomatici e la conta differenziale dei globuli bianchi non presenta spostamenti verso forme immature di neutrofili. Una granulocitosi si verifica nel 40% dei pazienti con carcinomi polmonari e gastroenterici, nel 20% dei pazienti con carcinoma della mammella, nel 30% dei pazienti con neoplasie cerebrali e ovariche, nel 20% dei pazienti affetti da morbo di Hodgkin e nel 10% dei pazienti con carcinoma a cellule renali. Nei pazienti con malattia in fase avanzata si osserva più frequentemente granulocitosi rispetto ai pazienti con malattia in fase iniziale.

La granulocitosi paraneoplastica non richiede trattamento e si risolve quando viene trattato con successo il tumore che ne è responsabile.

TROMBOCITOSI

Circa il 35% dei pazienti con trombocitosi (piastrine >400 000/μl) ha una neoplasia. L'IL-6, una molecola che si ritiene possa essere responsabile della trombocitosi paraneoplastica, stimola la produzione di piastrine in vivo e in vitro. Alcuni pazienti affetti da neoplasia e trombocitosi presentano livelli plasmatici elevati di IL-6. Un'altra molecola che si ritiene possa esserne responsabile è la trombopoietina, un ormone peptidico che stimola la proliferazione dei megacariociti e la produzione di piastrine. L'eziologia della trombocitosi rimane comunque non chiara nella maggior parte dei casi.

I pazienti con trombocitosi sono quasi tutti asintomatici. Non esiste un legame definito tra la trombocitosi e la trombosi nei pazienti con neoplasie. La trombocitosi è presente nel 40% dei pazienti con carcinomi polmonari e gastrointestinali, nel 20% dei pazienti con neoplasie della mammella e dell'ovaio e nel 10% dei pazienti con linfoma. I pazienti con trombocitosi hanno maggiore probabilità di avere una malattia in stadio avanzato e una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti con normali livelli piastrinici. La trombocitosi paraneoplastica non è trattabile.

EOSINOFILIA

L'eosinofilia è presente in circa l'1% dei pazienti affetti da neoplasia. I tumori e le linee di cellule tumorali provenienti da pazienti con linfomi o leucemie possono produrre IL-5, che stimola la crescita degli eosinofili. L'attivazione della trascrizione dell'IL-5 nei linfomi e nelle leucemie può essere associata alla traslocazione del braccio lungo del cromosoma 5, su cui mappano il gene dell'IL-5 e di altre citochine.

I pazienti con eosinofilia sono tipicamente asintomatici. L'eosinofilia è presente nel 10% dei pazienti con linfoma, nel 3% dei pazienti con cancro polmonare e, sporadicamente, in pazienti con carcinomi della mammella, del rene, gastroenterici e della cervice uterina. I pazienti con conta degli eosinofili particolarmente elevata (>5000/μl) possono presentare dispnea e ronchi. Una radiografia del torace può dimostrare la presenza di infiltrati polmonari diffusi da penetrazione e attivazione degli eosinofili nei polmoni.

T EOSINOFILIA

La terapia definitiva è diretta al trattamento della neoplasia di base: il tumore deve essere resecato o trattato con la radio- o la chemioterapia. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano dispnea ed eosinofilia i sintomi si risolvono con l'impiego di glucocorticoidi per via orale o per inalazione.

TROMBOFLEBITE

Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare sono le più comuni condizioni trombotiche nei pazienti neoplastici. Tromboflebiti migranti o ricorrenti possono essere la manifestazione iniziale di un tumore. Approssimativamente il 15% dei pazienti in cui si sviluppa una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare ha un cancro già diagnosticato (Cap. 111). La coesistenza di trombosi venosa periferica con un carcinoma viscerale, in particolare un tumore del pancreas, è chiamata *sindrome di Trousseau*.

Patogenesi I pazienti con tumore sono predisposti a fenomeni tromboembolici perché sono spesso allettati o immobilizzati e perché i tumori possono ostruire o rallentare il flusso sanguigno. Anche la presenza di cateteri venosi per lunghi periodi predispone alla trombosi. Inoltre, la coagulazione può essere attivata dalla secrezione di procoagulanti o citochine da parte di cellule tumorali o cellule infiammatorie associate, oppure dall'adesione o aggregazione piastrinica. Le specifiche molecole responsabili dell'aumentato rischio tromboembolico non sono state ancora identificate.

Oltre a essere il cancro una causa di trombosi secondaria, una patologia primitiva caratterizzata da trombofilia può associarsi al cancro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi si associa per esempio a un'ampia varietà di manifestazioni patologiche e in circa il 20% dei pazienti che ne sono affetti è presente un tumore. Tra i pazienti oncologici con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il 35-45% andrà incontro a un evento trombotico.

Manifestazioni cliniche I pazienti affetti da neoplasia in cui si sviluppa una trombosi venosa profonda presentano di solito edema o dolore all'arto inferiore e l'esame obiettivo evidenzia dolore alla palpazione, calore e arrossamento. I pazienti che presentano embolia polmonare sviluppano dispnea, dolore toracico e sincope e all'esame obiettivo si rilevano tachicardia, cianosi e ipotensione. Nel 5% circa dei pazienti senza storia di tumore in cui viene posta una diagnosi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare verrà posta diagnosi di tumore entro un anno. I tumori più comunemente associati a episodi tromboembolici comprendono i carcinomi del polmone, del pancreas, gastrointestinali, ovarici e genitourinari, i linfomi e le neoplasie cerebrali. I pazienti affetti da neoplasie sottoposti a procedure chirurgiche che necessitano dell'anestesia generale hanno un rischio del 20-30% di andare incontro a una trombosi venosa profonda.

Diagnosi La diagnosi di trombosi venosa profonda nei pazienti con un tumore è eseguita con la pletismografia a impedenza o mediante ecografia con compressione bilaterale delle vene dell'arto inferiore. I pazienti con un segmento venoso non comprimibile hanno una trombosi venosa profonda. Se l'ecografia con compressione è normale ed esiste un forte sospetto clinico di trombosi venosa profonda, dovrebbe essere eseguita una flebografia per visualizzare un difetto di riempimento del lume. L'aumento del D-dimero non è altrettanto predittivo di trombosi venosa profonda sia nei pazienti neoplastici sia nei pazienti senza tumore.

I pazienti che presentano sintomi e segni di embolia polmonare dovrebbero essere valutati con radiografia del torace, elettrocardiogramma, emogasanalisi arteriosa e scintigrafia ventilazione-perfusione. I pazienti con difetti di perfusione segmentaria hanno un'embolia polmonare. Quelli con reperti ventilatori-perfusivi equivoci dovrebbero essere valutati, come descritto sopra, per escludere una trombosi venosa profonda agli arti inferiori. Se si rileva una trombosi venosa profonda, dovrebbe essere iniziata la terapia anticoagulante. Se non si riscontra trombosi venosa profonda, va considerata l'opportunità di eseguire un'angiografia polmonare.

I pazienti senza diagnosi di tumore che si presentano con un episodio iniziale di tromboflebite o embolia polmonare non necessitano di ulteriori test per la ricerca di neoplasie dopo un'attenta anamnesi e l'esame obietti-

vo. Alla luce delle numerose sedi possibili di neoplasia, l'esecuzione di test diagnostici in un paziente asintomatico non ha una base logica. Tuttavia, se il trombo è refrattario al trattamento convenzionale o si trova in una sede inusuale, oppure se la tromboflebite è migrante o ricorrente, sono indicati ulteriori tentativi per dimostrare la presenza di una neoplasia.

T TROMBOFLEBITE

I pazienti con tumore e diagnosi di trombosi venosa profonda o embolia polmonare dovrebbero essere trattati inizialmente con eparina endovenosa non frazionata o eparina a basso peso molecolare, per almeno 5 giorni, e warfarin (da iniziare entro 1 o 2 giorni). La dose di warfarin dovrebbe essere aggiustata per mantenere l'INR (*international normalized ratio*) tra 2 e 3. Nei pazienti con trombosi venosa profonda prossimale e controindicazioni relative alla terapia eparinica (metastasi cerebrali emorragiche o versamento pericardico) deve essere preso in considerazione il posizionamento di un filtro nella vena cava inferiore (filtro di Greenfield) per prevenire l'embolia polmonare. Il warfarin deve essere somministrato per 3-6 mesi. Un approccio alternativo consiste nella somministrazione di eparina a basso peso molecolare per 6 mesi. Nei pazienti affetti da neoplasia, sottoposti a interventi di chirurgia maggiore, deve essere presa in considerazione la profilassi eparinica o l'applicazione di gambali pneumatici. Nelle pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia e nei pazienti con cateteri venosi a permanenza deve essere valutata l'opportunità di procedere a un trattamento preventivo (1 mg/die di warfarin).

Le sindromi paraneoplastiche cutanee sono discusse nel capitolo 54. Le sindromi paraneoplastiche neurologiche sono trattate nel capitolo 97.

BIBLIOGRAFIA

AL-TOURAH AJ et al: Paraneoplastic erythropoietin-induced polycythemia associated with small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol 24:2388, 2006

DELELLIS RA, XIA L: Paraneoplastic endocrine syndromes: A review. Endocr Pathol 14:303, 2003

EMEL EA et al: Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 91:2055, 2006

GABRILOVICH M et al: Paraneoplastic polymyositis associated with squamous cell carcinoma of the lung. Chest 129(6):1721, 2006

JAN DE BEUR SM: Tumor-induced osteomalacia. JAMA 294:1260, 2005

JONES PA, BAYLIN SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet 3:415, 2002

STEWART AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005

97 Sindromi neurologiche paraneoplastiche

Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

Con il termine "malattie neurologiche paraneoplastiche" (MNP) si intende un insieme di sindromi correlate al cancro che possono colpire qualsiasi parte del sistema nervoso (Tab. 97-1). Sono da considerare come effetti remoti della neoplasia, causati da un meccanismo differente dalla metastasi o da qualsiasi altra complicanza diretta della neoplasia stessa, come per esempio coagulopatia, ictus, condizioni metaboliche e nutrizionali, infezioni, effetti collaterali della terapia per la malattia neoplastica di base. Nel 60% dei pazienti i sintomi neurologici precedono la diagnosi di cancro. Complessivamente, le MNP clinicamente disabilitanti si verificano nello 0,5-1% di tutti i pazienti con patologia neoplastica, ma si osservano nel 2-3% dei pazienti con neuroblastoma o con carcinoma polmonare a piccole cellule o microcitoma (*small-cell lung cancer*, SCLC) e nel 30-50% dei pazienti con timoma o con mieloma osteosclerotico.

TABELLA 97-1 SINDROMI PARANEOPLASTICHE DEL SISTEMA NERVOSO

Sindromi dell'encefalo, del tronco cerebrale e del cervelletto
Encefalite focale
Encefalite corticale
Encefalite limbica
Encefalite del tronco cerebrale
Disfunzione cerebellare
Disfunzione autonomica
Degenerazione cerebellare paraneoplastica
Opsoclono-mioclono
Sindromi del midollo spinale
Mielopatia subacuta necrotizzante
Disfunzioni del motoneurone
Mielite
Sindrome della persona rigida
Sindromi dei gangli delle radici dorsali
Neuronopatia sensitiva
Interessamento a livelli multipli
Encefalomielite[a], neuronopatia sensitiva, disfunzioni autonomiche
Sindromi dei nervi periferici
Neuropatia periferica sensitivo-motoria subacuta e cronica
Vasculiti dei nervi e dei muscoli
Neuropatia associata a gammopatie monoclonali maligne
Ipereccitabilità del nervo periferico
Neuropatia autonomica
Sindromi a carico della giunzione neuromuscolare
Sindrome miastenica di Lambert-Eaton
Miastenia gravis
Sindromi muscolari
Polimiosite/dermatomiosite
Miopatia acuta necrotizzante
Sindromi che colpiscono il sistema visivo
Retinopatia associata a neoplasia maligna (RAN)
Retinopatia associata a melanoma (RAM)
Uveite (solitamente in associazione con encefalomielite)

[a] Comprende l'encefalite corticale, limbica o del tronco cerebrale, la disfunzione cerebellare e la mielite.

PATOGENESI

La maggior parte delle MNP è mediata da proteine neuronali (antigeni onconeurali) espresse dal tumore. Nelle MNP del sistema nervoso centrale (SNC) è stata spesso identificata una reazione immunitaria anticorpo-mediata (Tab. 97-2); solitamente questi anticorpi reagiscono con il tumore e il loro riscontro nel siero o nel liquido cerebrospinale (liquor) è fortemente sospetta per la presenza di una neoplasia maligna. Gli antigeni bersaglio sono costituiti di solito da proteine intracellulari, che svolgono un ruolo nello sviluppo e nella funzionalità neuronale. Alcuni degli anticorpi reagiscono con epitopi localizzati in domini proteici critici, con conseguente alterazione della funzione proteica fino all'apoptosi neuronale. La maggior parte delle MNP del SNC, oltre che agli anticorpi onconeuronali, si associa a infiltrati di CD4+ e CD8+, attivazione microgliale, gliosi e perdita neuronale in misura variabile. Le cellule T infiltranti spesso sono in relazione con la degenerazione neuronale sottostante, evento che suggerisce un ruolo patogenetico di primaria importanza: la citotossicità mediata dalle cellule T sembra contribuire direttamente alla morte cellulare nell'ambito di tali MNP, così che sia il meccanismo immune cellulo-mediato sia quello umorale partecipano alla patogenesi di molte MNP. Questa immunopatogenesi complessa è alla base della resistenza alla terapia di molte fra queste condizioni.

Gli antigeni di superficie delle cellule neuronali possono essere bersaglio di anticorpi in alcuni pazienti con encefalite paraneoplastica. Solo pochi di questi antigeni sono stati identificati; tra questi vi sono le subunità NR1/NR2 del recettore dell'NMDA (Fig. 97-1) e i canali per il potassio voltaggio-dipendenti (*voltage-gated potassium channels*, VGKC). Tali disturbi sono maggiormente sensibili all'immunoterapia rispetto a quelli associati a risposte di tipo immunitario nei confronti di antigeni intracellulari.

È stato dimostrato un ruolo patogenetico diretto nelle MNP solo per quattro degli anticorpi elencati nella tabella 97-2: tutti sono in grado di provocare patologie differenti a carico del sistema nervoso periferico. Essi sono: anticorpi anti-canali del calcio voltaggio-dipendenti tipo P/Q (*voltage-gated calcium channels*, VGCC) in pazienti con la sindrome miastenica di Lambert-Eaton (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, LEMS); anticorpi anti-recettori dell'acetilcolina in pazienti con miastenia gravis; anticorpi anti-VGKC in alcuni pazienti con ipereccitabilità dei nervi periferici (neuromiotonia); anticorpi diretti contro i recettori gangliari per l'acetilcolina in alcuni pazienti affetti da neuropatia autonomica. Questi quattro tipi di anticorpi condividono alcune caratteristiche comuni: sono rivolti contro molecole di superficie cellulare e il loro trasferimento passivo ad animali da esperimento riproduce la malattia. La plasmaferesi o l'immunomodulazione mediante l'uso di immunoglobuline e.v. (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) solitamente migliora il quadro neurologico. Ciascuna di queste patologie può manifestarsi in assenza di patologia neoplastica e pertanto il

TABELLA 97-2 ANTICORPI ANTINEURONALI PARANEOPLASTICI, SINDROMI E NEOPLASIE ASSOCIATE

Anticorpo	Sindrome	Neoplasie associate
Anti-Hu (ANNA-1)	EMP (in particolare l'encefalite corticale, limbica, del tronco cerebrale e la disfunzione cerebellare), NSP, disfunzione autonomica	SCLC e altri tumori neuroendocrini
Anti-Yo (PCA-1)	DCP	Neoplasie ovariche e altre neoplasie ginecologiche, carcinoma della mammella
Anti-Ri (ANNA-2)	DCP, encefalite del tronco cerebrale, opsoclono-mioclono	Neoplasie della mammella, ginecologiche, SCLC
Anti-Tr	DCP	Linfoma di Hodgkin
Anti-Zic	DCP, encefalomielite	SCLC e altri tumori neuroendocrini
Anti-CV_2/CRMP5	EMP, DCP, corea, neuropatia periferica, uveite	SCLC, timoma, altri
Anti-proteine Ma[a]	Encefalite limbica, ipotalamica, del tronco cerebrale (raramente DCP)	Neoplasie a cellule germinali del testicolo, carcinoma polmonare, altri tumori solidi
Anti-subunità NR1/NR2 del recettore dell'NMDA	Encefalite con pronunciati sintomi psichiatrici, crisi epilettiche, ipoventilazione	Teratoma ovarico
Anti-amfifisina	Sindrome della persona rigida, EMP	Mammella, SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS, DCP	SCLC, linfoma
Anti-AChR[b]	MG	Timoma
Anti-VGKC[b]	Ipereccitabilità del nervo periferico (neuromiotonia), encefalite limbica	Timoma, SCLC, altri
Anti-recoverina	Retinopatia associata a neoplasia maligna (RAN)	SCLC e altri
Anti-cellule bipolari della retina	Retinopatia associata a melanoma (RAM)	Melanoma

[a] I pazienti con anticorpi anti-Ma2 solitamente sono uomini con carcinoma del testicolo. I pazienti con ulteriori anticorpi rivolti contro altre proteine Ma sono uomini o donne con diverse tipologie di tumori solidi.
[b] Questi anticorpi si riscontrano in associazione o meno con una neoplasia maligna.
Nota: AchR, recettore acetilcolinico; DCP, degenerazione cerebellare paraneoplastica; EMP, encefalomielite paraneoplastica; LEMS, sindrome miastenica di Lambert-Eaton; MG, miastenia gravis; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; NSP, neuronopatia sensitiva paraneoplastica; SCLC, microcitoma; VGCC, canali del calcio voltaggio-dipendenti; VGKC, canali del potassio voltaggio-dipendenti.

riscontro di tali anticorpi non è necessariamente indicativo della presenza di un cancro.

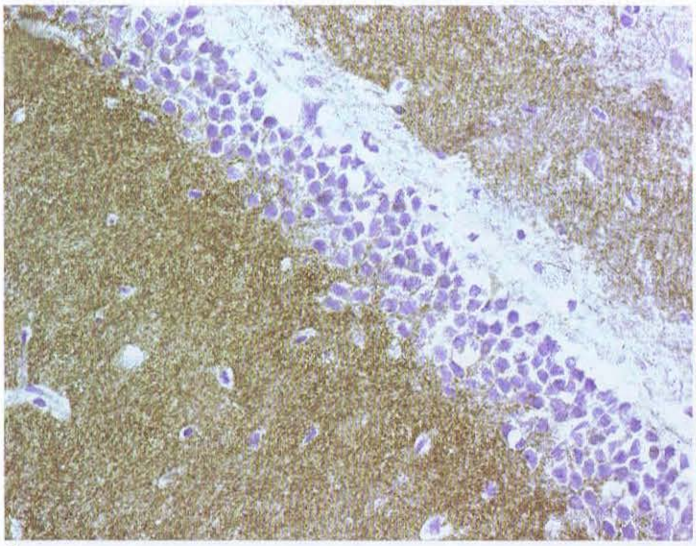
Altre MNP sono probabilmente immuno-mediate, sebbene l'antigene sia tuttora sconosciuto; fra queste, vi sono alcune sindromi neuropatiche infiammatorie e miopatie. Inoltre, molti pazienti affetti da una tipica sindrome neurologica paraneoplastica sono anticorpo-negativi.

Ancora, per altre MNP la causa resta oscura. Fra queste vi sono alcune neuropatie che si osservano negli stadi terminali di malattia neoplastica e una certa quota di neuropatie associate a discrasie plasmacellulari o a linfoma, senza evidenza di infiltrati infiammatori o di depositi di immunoglobuline, crioglobuline o amiloide.

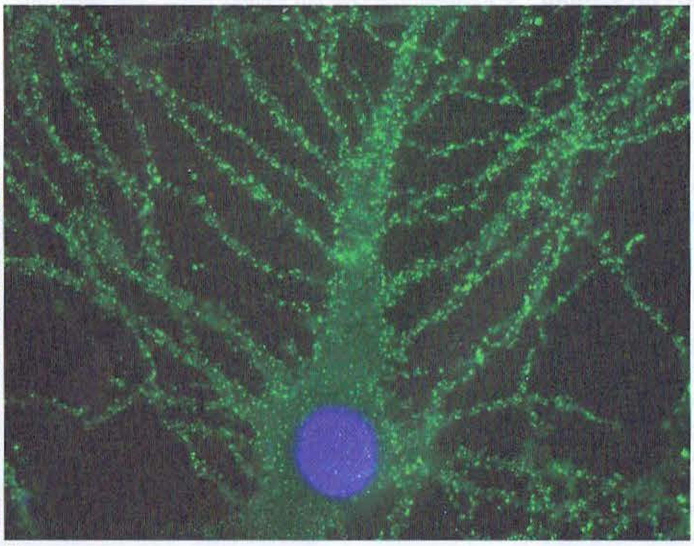
APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattie neurologiche paraneoplastiche

La diagnosi e il trattamento delle MNP può essere difficoltoso per diverse ragioni. Innanzitutto, i sintomi fanno la loro comparsa prima che la presenza del tumore sia nota. Secondariamente, la sindrome neurologica evolve in modo rapidamente progressivo, provocando un deficit neurologico grave e solitamente irreversibile nell'arco di un breve periodo di tempo. Il rapido controllo del tumore migliora il decorso delle MNP, come è dimostrato da evidenze cliniche, e pertanto lo scopo principale del medico deve essere il pronto riconoscimento della sintomatologia come paraneoplastica, al fine di identificare e trattare il tumore sottostante.

MALATTIE NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E DEI GANGLI DELLE RADICI DORSALI Quando i sintomi sono a carico dell'encefalo, del midollo spinale o dei gangli delle radici dorsali, il sospetto di MNP solitamente si basa su una combinazione di rilievi clinici, radiografici e liquorali; in questi casi è spesso molto difficile ottenere una biopsia del tessuto colpito e i rilievi neuropatologici non sono specifici per MNP, sebbene siano utili per escludere altre patologie (per es., metastasi, infezioni). Inoltre, non esistono esami radiografici o elettrofisiologici che siano diagnostici per le MNP. La presenza di anticorpi antineuronali (Tab. 97-2) può essere utile nella diagnosi, a patto che si tengano presenti le seguenti precauzioni: 1) gli anticorpi sono riscontrati solo nel 40-50% delle MNP del SNC; 2) gli anticorpi possono essere presenti sia nel siero sia nel liquor, ma in alcuni pazienti solo il liquor è positivo (in particolare con gli anticorpi anti-Tr e anti-Ma); 3) gli anticorpi (solitamente a basso titolo) sono presenti in una proporzione variabile di pazienti con patologia neoplastica senza MNP; 4) vi è una correlazione imperfetta fra titolo anticorpale e decorso della malattia neurologica; 5) alcuni anticorpi si associano a sindromi simili, con una specificità anticorpale che spesso è legata al tipo di tumore (per es., la degenerazione cerebellare si associa agli anticorpi anti-Tr se si tratta di una malattia di Hodgkin, mentre si associa agli anticorpi anti-Yo se il tumore è ovarico o mammario); 6) alcuni anticorpi possono essere presenti nel siero o nel liquor dello stesso paziente (per es., anti-Hu e anti-CV_2/CRMP5).



A



B

FIGURA 97-1 Anticorpi diretti contro le subunità NR1/NR2 del recettore NMDA in un paziente con encefalite paraneoplastica e teratoma ovarico. ***A.*** Sezione del giro dentato dell'ippocampo di ratto immunomarcato con gli anticorpi della paziente (colorazione marrone). La reattività predomina nello strato molecolare, che è altamente rappresentato nei processi dendritici. ***B.*** Reattività anticorpale in colture di neuroni ippocampali di ratto; l'intensa marcatura in verde è dovuta agli anticorpi diretti contro le subunità NR1/NR2 dei recettori dell'NMDA.

FIGURA 97-2 RM con modalità *fluid attenuated inversion recovery* in un paziente con encefalite limbica e anticorpi diretti contro i canali del potassio voltaggio dipendenti. Da notare l'anomala iperintensità del segnale a carico delle porzioni mediali dei lobi temporali.

La risonanza magnetica (RM) e lo studio del liquor sono importanti nell'escludere le complicanze neurologiche da diffusione diretta della neoplasia, in particolare nel caso di malattia metastatica e leptomeningea. Nella maggior parte delle MNP le immagini RM non sono specifiche. L'encefalite limbica paraneoplastica di solito è caratterizzata da tipiche alterazioni RM nei lobi temporali mesiali (vedi oltre), ma rilievi analoghi sono osservabili anche nell'ambito di altre patologie [per es., encefalite limbica non paraneoplastica con anticorpi contro il VSKC, encefalite da herpesvirus umano (HHV) 6 (Fig. 97-2)]. Il profilo liquorale di un paziente con MNP del SNC o dei gangli delle radici dorsali tipicamente presenta una pleiocitosi lieve-moderata (<200 cellule mononucleate, con predominanza di linfociti), un aumento della concentrazione di proteine, sintesi intratecale di IgG e presenza variabile di bande oligoclonali.

MALATTIE NEUROLOGICHE PARANEOPLASTICHE DEL NERVO E DEL MUSCOLO Se i sintomi coinvolgono il nervo periferico, la giunzione neuromuscolare o il muscolo, la diagnosi di una specifica MNP viene solitamente stabilita sulla base dei rilievi clinici, elettrofisiologici e patologici. L'anamnesi, i sintomi d'accompagnamento (per es., anoressia e perdita di peso) e il tipo di sindrome suggeriscono il numero e il tipo di esami volti a dimostrare la presenza di una neoplasia. Per esempio, la frequente associazione fra LEMS e SCLC deve indirizzare a una tomografia computerizzata (TC) di torace e addome o a una tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) di tutto il corpo e, nel caso le indagini diano risultato negativo, lo screening per la ricerca tumorale deve essere ripetuto periodicamente per almeno 3 anni dopo la diagnosi neurologica. All'opposto, la debole associazione fra polimiosite e neoplasia pone il dubbio sulla necessità di ripetere lo screening per individuare un'eventuale neoplasia. Nei pazienti con neuropatia periferica di origine incerta deve essere considerata un'immunofissazione sierica e urinaria; il rilievo di una gammopatia monoclonale suggerisce la necessità di indagini ulteriori per scoprire una patologia maligna a carico delle cellule B o delle plasmacellule. Nelle neuropatie paraneoplastiche gli anticorpi antineuronali utili dal punto di vista diagnostico sono limitati agli anti-CV_2/CRMP5 e agli anti-Hu.

Per qualsiasi tipo di MNP, nel caso in cui gli anticorpi antineuronali siano negativi, la diagnosi si affida alla dimostrazione della presenza di patologia neoplastica e all'esclusione di altre patologie neurologiche legate al tumore o indipendenti. La PET è spesso in grado di dimostrare patologie neoplastiche non evidenziate con altre indagini.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE NEUROLOGICHE SPECIFICHE (Tab. 97-3)

ENCEFALOMIELITE ED ENCEFALITE FOCALE PARANEOPLASTICA

Il termine *encefalomielite* descrive un processo infiammatorio con interessamento multifocale del sistema nervoso, che coinvolge l'encefalo, il tronco cerebrale, il cervelletto e il midollo spinale. Spesso si associa a disfunzioni del sistema autonomo e dei gangli delle radici dorsali. In ciascun paziente le manifestazioni cliniche sono determinate dall'area o dalle aree prevalentemente interessate, ma spesso l'esame anatomopatologico evidenzia anomalie (infiltrati infiammatori, perdita neuronale, gliosi) che si estendono oltre le zone sintomatiche. Alcune sindromi clinicopatologiche si manifestano singolarmente o in associazione: 1) *encefalite corticale*, che può esordire come "epilessia parziale continua"; 2) *encefalite limbica*, caratterizzata da confusione, depressione, agitazione, ansia, grave deficit di memoria a breve termine, crisi parziali complesse, demenza: la RM mostra anomalie unilaterali o bilaterali dei lobi temporali mediali, in particolare nelle sequenze T2 e FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), che talvolta assumono il contrasto; 3) *encefalite del tronco cerebrale*, che si manifesta con disturbi della motilità oculare (nistagmo, opsoclono, paresi sopranucleare o nucleare), paresi dei nervi cranici, disartria, disfagia, disfunzioni autonomiche centrali; 4) *atassia cerebellare della marcia e degli arti*; 5) *mielite*, che provoca sintomi da motoneurone inferiore

TABELLA 97-3 GUIDA ALLE SINDROMI PARANEOPLASTICHE E NON PARANEOPLASTICHE ANTICORPO-ASSOCIATE[a]

	Anticorpi		
	Paraneoplastici		
Sindrome	Frequenti	Poco frequenti	Non paraneoplastici
Encefalite limbica	Ma2, Hu, CV_2/CRMP5, *anti-NR1/NR2 del recettore dell'NMDA*	Tr, VGKC	VGKC
Degenerazione cerebellare	Yo, Tr, P/Q VGCC, Hu, *Zic*, Ri, CV_2/CRMP5, Ma1-2	*MGluR1; MAZ*	Gliadina, GAD
Encefalite ipotalamica, del tronco cerebrale	Ma2, Hu	CV_2/CRMP5	
Encefalomielite	Hu, *Zic*	CV_2/CRMP5, Ri, amfifisina	
Corea	CV_2/CRMP5		
Opsoclono-mioclono	Ri	Hu, Ma2, Yo	
Sindrome della persona rigida	Amfifisina	*Gefirina*, Ri	GAD
INP (neuromiotonia)	VGKC		VGKC
Miastenia gravis	AChR		AChR, MuSK
LEMS	VGCC tipo P/Q	*MysB*	VGCC tipo P/Q
Neuronopatia sensitiva	Hu		
Neuropatia assonale sensitivo-motoria	Hu, CV_2/CRMP5Hu		Gammopatia monoclonale (proteina M)[b]
Neuropatia autonomica	Hu	CV_2/CRMP5, AChR gangliare	AChR gangliare
Neuropatia demielinizzante prevalentemente sensitiva		MAG, anticorpi gangliosidici: spesso macroglobulinemia di Waldenström	MAG, anticorpi gangliosidici, spesso presenti con MGUS
Retinopatia paraneoplastica	Recoverina (RAN), anticorpi anti-cellule bipolari (RAM), *anti-enolasi*	*Proteine Tubby-like, RNF*	*Anti-enolasi*

[a] Anticorpi convalidati da più di un laboratorio e/o conoscenza della sequenza proteica dell'antigene bersaglio.
[b] La proteina M solitamente non ha attività anticorpale.
Nota: Per gli anticorpi riportati in *corsivo* non è disponibile un test commerciale. AChR, recettore acetilcolinico; GAD, decarbossilasi dell'acido glutammico; INP, ipereccitabilità del nervo periferico; LEMS, sindrome miastenica di Lambert-Eaton; MAG, glicoproteina associata alla mielina; MGUS, gammopatia monoclonale di significato incerto; RAM, retinopatia associata a melanoma; RAN, retinopatia associata a neoplasia; RNF, recettore nucleare fotorecettore specifico; VGCC, canali del calcio voltaggio-dipendenti; VGKC, canali del potassio voltaggio-dipendenti.

o superiore, mioclono, rigidità muscolare, spasmi; 6) *disfunzioni autonomiche*, come conseguenza di un interessamento del nevrasse a livelli multipli, fra i quali l'ipotalamo, il tronco cerebrale, i nervi autonomici (vedi neuropatia autonomica). Le aritmie cardiache, l'ipotensione posturale e l'ipoventilazione centrale sono frequenti cause di morte in pazienti con encefalomielite.

Le encefalomieliti e le encefaliti focali paraneoplastiche di solito si associano a SCLC, ma sono state individuate molte altre neoplasie responsabili. I pazienti con SCLC e una di queste sindromi spesso hanno anticorpi anti-Hu nel siero e nel liquor; gli anticorpi anti-CV_2/CRMP5 si osservano meno frequentemente e alcuni di questi pazienti possono manifestare corea o uveite. Gli anticorpi anti-Ma si associano a encefalite limbica e del tronco cerebrale e talora a sintomi cerebellari (Fig. 97-3). Alcuni pazienti sviluppano ipersonnia, cataplessia e grave ipocinesia. Le anomalie alla RM sono frequenti, tra cui quelle descritte in presenza di encefalite limbica e variabile interessamento dell'ipotalamo, dei gangli della base e della porzione superiore del tronco cerebrale. Gli anticorpi diretti contro le subunità NR1/NR2 del recettore NMDA sono associati a una grave encefalite, potenzialmente letale, ma sensibile al trattamento. I pazienti affetti sono giovani donne che sviluppano una combinazione di sintomi psichiatrici, crisi epilettiche, discenesia, stupor e ipoventilazione.

Le associazioni oncologiche conosciute di questi anticorpi sono elencate nella tabella 97-2.

T ENCEFALITE ED ENCEFALOMIELITE

La maggior parte delle forme di encefalite ed encefalomielite paraneoplastica, a eccezione dell'encefalite limbica, è scarsamente sensibile al trattamento. Talvolta si osserva una stabilizzazione dei sintomi o un parziale miglioramento neurologico, in particolare se vi è una soddisfacente risposta del tumore alla terapia. Non è stato stabilito quale sia il ruolo della plasmaferesi, delle IVIg e dell'immunosoppressione. Circa il 30% dei pazienti affetti da encefalite associata ad anticorpi anti-Ma2 risponde al trattamento per la malattia tumorale (in genere una neoplasia del testicolo a cellule germinali) e all'immunoterapia. Altre due sindromi sensibili al trattamento anti-tumorale e alla terapia immunologica sono l'encefalite associata ad anticorpi diretti contro le subunità NR1/NR2 del recettore NMDA nelle donne con teratoma ovarico e l'encefalite che si associa ad anticorpi diretti contro il VGKC in alcuni pazienti con timoma o SCLC.

DEGENERAZIONE CEREBELLARE PARANEOPLASTICA

Questa condizione è spesso preceduta da sintomi prodromici, fra i quali sensazione di instabilità, oscillopsia, visione offuscata o diplopia, nausea e vomito. Alcuni giorni o settimane dopo si manifestano disartria, atassia della marcia e degli arti e disfagia di grado variabile. All'esame obiettivo neurologico solitamente si rilevano nistagmo che batte verso il basso e, raramente, opsoclono. Si possono osservare anche segni di disfunzione del tronco cerebrale, sventagliamento delle dita del piede o una modesta neuropatia, ma più spesso sintomi e segni sono di stretta pertinenza cerebellare. Inizialmente le immagini RM sono generalmente normali. Successivamente, la RM mostra tipicamente atrofia cerebellare. La malattia è conseguente a una degenerazione massiva delle cellule di Purkinje, con interessamento variabile degli altri neuroni corticali cerebellari, dei nuclei cerebellari profondi e dei tratti spino-cerebellari. La patogenesi immunomediata è avvalorata dai risultati ottenuti su liquor e dagli studi bioptici effettuati nei primi stadi di malattia. I tumori più frequentemente chiamati in causa sono SCLC, tumori mammari e ovarici e linfoma di Hodgkin.

I due anticorpi paraneoplastici tipicamente associati a degenerazione cerebellare pura o come sintomo prevalente sono gli anti-Yo per le pazienti con carcinoma mammario od ovarico e gli anti-Tr per i pazienti affetti da linfoma di Hodgkin. In alcuni pazienti con microcitoma e disfunzione cerebellare sono stati ritrovati anticorpi anti-VGCC di tipo P/Q, ma solo una parte di questi soggetti sviluppa LEMS. Va ricordato che un grado variabile di disfunzione cerebellare può associarsi virtualmente a qualsiasi tipo di MNP del SNC anticorpo-correlata (Tab. 97-2).

T DEGENERAZIONE CEREBELLARE

In alcuni singoli casi è stato descritto un miglioramento neurologico dopo la rimozione del tumore, dopo plasmaferesi, somministrazione di IVIg, ciclofosfamide o glucocorticoidi, ma su larga scala si è appurato che nei pazienti con degenerazione cerebellare paraneoplastica positiva per gli anticorpi raramente si ha un recupero con qualsiasi tipo di trattamento.

SINDROME PARANEOPLASTICA CON OPSOCLONO-MIOCLONO

L'*opsoclono* è un disturbo della motilità oculare caratterizzato da saccadi caotiche, involontarie, che si manifestano in tutte le direzioni di sguardo; si associa frequentemente a mioclono e atassia. L'opsoclono-mioclono può essere correlato a patologia neoplastica oppure essere idiopatico. Quando la causa è paraneoplastica, il tumore più frequentemente chiamato in causa è quello polmonare e della mammella nell'adulto e il neuroblastoma nei bambini. Il substrato patologico dell'opsoclono-mioclono resta incerto. La maggior parte dei pazienti con microcitoma non ha anticorpi antineuronali. Una piccola parte di pazienti con atassia, opsoclono e altri disturbi della motilità oculare sviluppa anticorpi anti-Ri e in rari casi si possono osservare anche rigidità muscolare, disfunzioni autonomiche e demenza. Il tumore più frequentemente coinvolto nelle sindromi associate ad anti-Ri è quello mammario.

Se il tumore non viene trattato con successo, la sindrome paraneoplastica opsoclono-mioclono nell'adulto progredisce fino all'encefalopatia, al coma e alla morte. Unitamente al trattamento del tumore, i sintomi possono essere sensibili all'immunoterapia (glucocorticoidi, plasmaferesi).

Almeno il 50% dei bambini con opsoclono-mioclono è affetto da un neuroblastoma. Fra i sintomi concomitanti di più frequente riscontro vi sono l'ipotonia, l'atassia, le alterazioni comportamentali e l'irritabilità. Sebbene alcuni pazienti abbiano anticorpi anti-Hu, la maggior parte è anticorpo-negativa. I sintomi neurologici spesso migliorano con il trattamento del tumore (compresa la chemioterapia) e con i glucocorticoidi, l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), la plasmaferesi, le IVIg e il rituximab. In molti pazienti residuano un ritardo psicomotorio e disturbi comportamentali e del sonno.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE DEL MIDOLLO SPINALE

Negli ultimi anni si sono ridotti i casi di sindromi midollari paraneoplastiche, quali la *neuropatia motoria subacuta* e la *mielopatia acuta necrotizzante*. Questo dato può significare che vi è stato un vero decremento nell'incidenza, grazie a un intervento oncologico migliore e più precoce, oppure che sono state identificate eziologie non paraneoplastiche.

FIGURA 97-3 RM e tumore di un paziente affetto da encefalite associata ad anticorpi anti-Ma2. ***A.*** e ***B.*** RM *fluid attenuated inversion recovery* che evidenzia un'anomala iperintensità del segnale a carico delle porzioni mediali dei lobi temporali, dell'ipotalamo e del tratto superiore del tronco cerebrale. ***C.*** Sezione del testicolo dopo orchiectomia, incubata con un marker (Oct4) specifico per le neoplasie a cellule germinali. La positività cellulare (in marrone) indica la presenza di una neoplasia intratubulare a cellule germinali.

Alcuni pazienti con patologia tumorale sviluppano una *disfunzione del motoneurone superiore* o *inferiore* o di entrambi, che ricorda la sclerosi laterale amiotrofica. Dal momento che mancano marcatori anticorpali paraneoplastici, non è chiaro se queste patologie abbiano un'eziologia paraneoplastica oppure semplicemente coincidano con la presenza di neoplasia. Sono stati descritti casi isolati di pazienti con disfunzioni motoneuronali che hanno mostrato un miglioramento neurologico dopo il trattamento del tumore. L'associazione fra linfoma e disfunzioni del motoneurone è più che casuale e, pertanto, il linfoma deve essere ricercato in ogni paziente affetto da tale sindrome che abbia anche un picco proteico monoclonale sierico o liquorale.

Le *mieliti paraneoplastiche* possono esordire con sintomi a carico del motoneurone superiore o inferiore, mioclono segmentale e rigidità. Questa sindrome può comparire come manifestazione iniziale di un'encefalomielite e può associarsi a SCLC e anticorpi sierici anti-Hu, anti-CV_2/CRMP5 o anti-amfifisina.

La mielopatia paraneoplastica è responsabile anche di alcune sindromi caratterizzate da importante rigidità muscolare; lo spettro è variabile da sintomi focali a carico di una o più estremità [*stiff-limb syndrome* (sindrome dell'arto rigido) o *stiff-person syndrome* (sindrome della persona rigida o dell'uomo rigido)] sino a disturbi che colpiscono il tronco cerebrale (noti come *encefalomielite con rigidità*) e probabilmente hanno prognosi differente.

SINDROME PARANEOPLASTICA DELLA PERSONA RIGIDA

Questa patologia è caratterizzata da rigidità muscolare progressiva e da spasmi dolorosi scatenati da stimoli uditivi, sensitivi o emozionali. La rigidità coinvolge la porzione inferiore del tronco e le gambe, ma può colpire le estremità superiori e il collo. I sintomi migliorano con il sonno e con l'anestesia generale. Gli studi elettrofisiologici mostrano un'attività continua dell'unità motoria. Gli anticorpi associati alla sindrome della persona rigida agiscono contro proteine [decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), amfifisina] coinvolte nella funzione di sinapsi inibitorie che utilizzano l'acido γ-aminobutirrico (GABA) o la glicina come neurotrasmettitore. La sindrome paraneoplastica della persona rigida e gli anticorpi anti-amfifisina sono spesso associati al carcinoma della mammella; al contrario, gli anticorpi anti-GAD si rilevano in alcuni pazienti oncologici, ma sono presenti molto più frequentemente in malattie non paraneoplastiche.

T SINDROME DELLA PERSONA RIGIDA

Il trattamento ottimale della sindrome della persona rigida prevede la terapia del tumore, i glucocorticoidi e l'uso di farmaci sintomatici che potenzino la trasmissione GABAergica (diazepam, baclofen, valproato di sodio, tiagabina, vigabatrin). È stato dimostrato un effetto benefico delle IVIg per le patologie non paraneoplastiche, ma resta da stabilirne il ruolo per la sindrome paraneoplastica.

NEURONOPATIA SENSITIVA PARANEOPLASTICA O GANGLIONOPATIA DELLE RADICI DORSALI

Questa sindrome è caratterizzata da deficit sensitivi simmetrici o asimmetrici, disestesie dolorose, dolore radicolare e riflessi osteotendinei ridotti o assenti. Tutte le modalità sensitive possono essere interessate, in qualsiasi parte del corpo, compresi tronco e volto. Anche le sensibilità specializzate, come il gusto e l'udito, possono essere colpite. Gli studi elettrofisiologici evidenziano una riduzione o l'assenza dei potenziali sensitivi, con velocità di conduzione motoria normale o pressoché normale. I sintomi derivano verosimilmente da un processo infiammatorio, immunomediato, che colpisce i gangli delle radici dorsali, provocando perdita neuronale, proliferazione di cellule satellite e degenerazione secondaria delle colonne posteriori del midollo spinale. Possono essere interessate le radici dorsali dei nervi e meno frequentemente anche quelle ventrali e i nervi periferici.

T NEUROPATIA SENSITIVA

La sintomatologia spesso precede o si associa all'encefalomielite e a disfunzione autonomica e ha la stessa associazione immunologica e oncologica, cioè anticorpi anti-Hu e SCLC. Come nel caso dell'encefalomielite anti-Hu-associata, l'approccio terapeutico è mirato al trattamento precoce del tumore; i glucocorticoidi talvolta inducono una stabilizzazione o un miglioramento del quadro clinico. Non è stata provata l'efficacia del trattamento con plasmaferesi o con IVIg.

NEUROPATIE PERIFERICHE PARANEOPLASTICHE

Questo genere di patologia può manifestarsi in qualsiasi momento durante il decorso della malattia oncologica. Le neuropatie che si osservano negli stadi tardivi di un cancro o di un linfoma solitamente provocano un deficit sensitivo-motorio lieve o moderato, dovuto a degenerazione assonale a eziologia non chiara. Le neuropatie spesso sono mascherate dalla concomitante neurotossicità degli agenti chemioterapici e di altre terapie oncologiche. Viceversa, le neuropatie che si manifestano nelle fasi precoci di una malattia neoplastica spesso mostrano una progressione rapida, talvolta con decorso alterno (remissione-ricaduta), e nei preparati bioptici si evidenzia la presenza di infiltrati infiammatori e perdita assonale o demielinizzazione. Nel caso in cui predomini la demielinizzazione (vedi Cap. 379), il trattamento con IVIg o glucocorticoidi migliora i sintomi. Queste neuropatie solitamente non si associano ad anticorpi antineuronali; talvolta sono presenti anticorpi anti-CV_2/CRMP5 e il riscontro di anticorpi anti-Hu suggerisce la presenza di una concomitante ganglionite delle radici dorsali.

Occasionalmente sono stati descritti casi di *sindrome di Guillain-Barré* e di *plessite brachiale* in pazienti affetti da linfoma, ma non è stata dimostrata una chiara evidenza di associazione paraneoplastica.

Le *gammopatie monoclonali maligne* comprendono: 1) il mieloma multiplo e il mieloma osteosclerotico associati a proteine monoclonali IgG o IgA; 2) la macroglobulinemia di Waldenström, il linfoma a cellule B e la leucemia linfatica cronica a cellule B associati a proteine monoclonali IgM. Queste diverse patologie possono indurre una neuropatia attraverso vari meccanismi, tra i quali compressione di radici e di plessi da parte metastasi dei corpi vertebrali e della pelvi, depositi di amiloide nei nervi periferici, meccanismi paraneoplastici. La variante paraneoplastica presenta alcune caratteristiche distintive. Circa la metà dei pazienti con mieloma osteosclerotico sviluppa una neuropatia sensitivo-motoria con deficit motorio prevalente, che richiama una neuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (vedi Cap. 380); alcuni pazienti manifestano elementi della sindrome POEMS (*P*olineuropatia, *O*rganomegalia, *E*ndocrinopatia, proteina *M*, alterazioni cutanee [*S*kin]). Il trattamento del plasmocitoma isolato o delle lesioni sclerotiche solitamente migliora la neuropatia. Al contrario, la neuropatia sensitivo-motoria o sensitiva associata al mieloma multiplo raramente risponde al trattamento. Il 5-10% dei pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström presenta una neuropatia sensitivo-motoria con prevalente coinvolgimento delle grandi fibre sensitive; in questi pazienti sono rilevabili nel siero anticorpi IgM anti-glicoproteina associata alla mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG) e contro vari gangliosidi (vedi Cap. 380). Oltre al trattamento di base della macroglobulinemia di Waldenström, altre terapie possono migliorare la neuropatia, fra le quali plasmaferesi, IVIg, clorambucile, ciclofosfamide, fludarabina e rituximab.

Le *vasculiti dei nervi e dei muscoli* provocano una neuropatia sensitivo-motoria distale dolorosa, simmetrica o asimmetrica, con ipostenia prossimale variabile. Esse colpiscono prevalentemente uomini anziani e si associano a un'elevata velocità di eritrosedimentazione (VES) e a un aumento della proteinorrachia. I tumori più frequentemente implicati sono il microcitoma polmonare e il linfoma. L'esame istopatologico dimostra la presenza di degenerazione assonale e infiltrati di cellule T a carico dei piccoli vasi del nervo e del muscolo. La terapia con immunosoppressori (glucocorticoidi e ciclofosfamide) induce spesso un miglioramento neurologico.

L'*ipereccitabilità del nervo periferico* (*neuromiotonia* o *sindrome di Isaac*) è caratterizzata da un'attività spontanea e continua delle fibre muscolari di origine nervosa. Fra le caratteristiche cliniche vi sono crampi, contrazioni muscolari focali (fascicolazioni o miochimie), rigidità, ritardata capacità di rilasciamento muscolare (pseudomiotonia), spasmi carpali o podali spontanei o evocati. I muscoli coinvolti possono essere ipertrofici e alcuni pazienti manifestano parestesie e iperidrosi; è inoltre possibile una disfunzione del SNC, con alterazioni dell'umore, disturbi del sonno o allucinazioni. L'elettromiografia (EMG) mostra fibrillazione, fascicolazioni e scariche di singola unità in coppia, trigemine o multiple (miochimie), con elevata frequenza all'interno della stessa scarica. La patogenesi autoimmune è suggerita dalla presenza frequente nel siero di anticorpi anti-VGKC. Spesso la malattia è presente indipendentemente da patologia neoplastica; nel caso in cui sia paraneoplastica, i tumori più spesso implicati sono i timomi maligni e benigni e il microcitoma polmonare. I sintomi migliorano con la somministrazione di difenilidantoina (fenitoina) o carbamazepina e con la plasmaferesi.

Solitamente la *neuropatia autonomica paraneoplastica* si manifesta come componente di un'altra patologia, come per esempio LEMS ed encefalomielite, sebbene raramente si osservi una neuropatia puramente o prevalentemente autonomica con disfunzione adrenergica o colinergica a livello pre- o postgangliare. I pazienti possono manifestare alcune complicanze pericolose per la vita, come per esempio paralisi gastrointestinale con pseudo-ostruzione, aritmie cardiache, ipotensione posturale. Altri sintomi sono rappresentati da secchezza delle fauci, disfunzione erettile, anidrosi, disfunzioni sfinteriche; possono essere riscontrate anomalie pupillari. Sono stati descritti diversi casi in associazione con alcuni tumori,

fra i quali il microcitoma polmonare, il carcinoma del pancreas o del testicolo, i carcinoidi, i linfomi. Dal momento che i sintomi autonomici possono costituire le manifestazioni d'esordio di un'encefalomielite, devono essere ricercati anche gli anticorpi sierici anti-Hu e anti-CV_2/CRMP5. In pazienti con questa sindrome sono stati riportati casi in cui erano presenti anticorpi sierici anti-recettore gangliare colinergico, sebbene non sempre vi sia un'associazione con una patologia neoplastica (vedi Cap. 370).

SINDROME MIASTENICA DI LAMBERT-EATON

La LEMS è discussa nel capitolo 381.

MIASTENIA GRAVIS

Per la discussione della miastenia gravis si rimanda al capitolo 381.

POLIMIOSITE-DERMATOMIOSITE

La polimiosite e la dermatomiosite sono discusse in dettaglio nel capitolo 383.

MIOPATIA NECROTIZZANTE ACUTA

I pazienti affetti da questa sindrome manifestano mialgie e un'ipostenia rapidamente ingravescente a carico delle estremità e dei muscoli faringei e respiratori, che spesso ne causa la morte. Gli enzimi muscolari sierici sono elevati e la biopsia muscolare mostra una necrosi estesa con flogosi minima o assente, e talora depositi di complemento. La patologia è una manifestazione paraneoplastica di alcuni tipi di tumore, fra i quali il microcitoma polmonare e i carcinomi del tratto gastroenterico, della mammella, del rene e della prostata. Il controllo della malattia si ottiene con i glucocorticoidi o con il trattamento del tumore concomitante.

SINDROMI VISIVE PARANEOPLASTICHE

Si tratta di un gruppo di patologie a carico della retina e, meno frequentemente, dell'uvea e del nervo ottico. Il termine *retinopatia associata a neoplasia maligna* viene utilizzato per descrivere una disfunzione paraneoplastica dei coni e bastoncelli caratterizzata da fotosensibilità, perdita progressiva della visione e della percezione dei colori, scotoma centrale o ad anello, cecità notturna e attenuazione delle risposte fotopiche e scotopiche all'elettroretinogramma (ERG). Il tumore che si associa più frequentemente è il microcitoma polmonare. La retinopatia associata a melanoma colpisce i pazienti affetti da melanoma cutaneo metastatico; i pazienti riferiscono l'esordio acuto di cecità notturna e fotopsie luccicanti, ondeggianti o pulsanti, che spesso progrediscono fino alla perdita visiva. L'ERG mostra una riduzione dell'ampiezza delle onde b. Le neuriti ottiche e le uveiti paraneoplastiche sono piuttosto rare e possono associarsi a encefalomielite. Alcuni pazienti con uveite paraneoplastica presentano anticorpi anti-CV_2/CRMP5.

Alcune retinopatie paraneoplastiche si associano ad anticorpi sierici che reagiscono specificamente con il sottogruppo di cellule retiniche che sta andando incontro a degenerazione, il che rappresenta un dato a sostegno di una patogenesi immunomediata (vedi Tabb. 97-2 e 97-3). Le retinopatie paraneoplastiche solitamente non migliorano con il trattamento, sebbene siano stati segnalati rari casi di risposta ai glucocorticoidi, alla plasmaferesi e alle IVIg.

BIBLIOGRAFIA

Antoine JC, Camdessanché JP: Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. Lancet Neurol 6:75, 2007

Bataller L et al: Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: Immunophenotypes and outcomes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78:381, 2007

Dalmau J et al: Paraneoplastic anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 61:25, 2007

Mathew RM et al: Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. Neurology 68:900, 2007

Rosenfeld MR, Dalmau J: Current therapies for neuromuscular manifestations of paraneoplastic syndromes. Curr Neurol Neurosci Rep 6:77, 2006

SEZIONE 2 ALTERAZIONI DELL'EMOPOIESI

98 Anemia sideropenica e altre anemie ipoproliferative

John W. Adamson

Si definiscono *anemie ipoproliferative* quelle forme di anemia caratterizzate da eritrociti normocromici e normocitici e da una risposta reticolocitaria inappropriatamente bassa (indice reticolocitario <2,5). Questo gruppo comprende l'anemia sideropenica in fase precoce (prima che si sviluppino la microcitosi e l'ipocromia), gli stati infiammatori acuti e cronici (compresi molti tumori), le nefropatie, gli stati ipometabolici come la malnutrizione proteica, i deficit ormonali e le anemie da danno midollare. Queste ultime verranno trattate nel capitolo 102. Le anemie ipoproliferative sono le anemie di più comune osservazione; fra queste la più frequente è quella associata a processi infiammatori acuti e cronici, che, come l'anemia sideropenica, è in parte legata a un'anomala cinetica del ferro. Le anemie associate a nefropatie, infiammazione, tumori e stati ipometabolici si caratterizzano inoltre per un'alterata risposta all'eritropoietina.

METABOLISMO DEL FERRO

Il ferro è un elemento chiave per il funzionamento di tutte le cellule, sebbene la quantità richiesta dai singoli tessuti vari durante lo sviluppo. Allo stesso tempo l'organismo deve proteggere se stesso dal ferro libero che è altamente tossico, in quanto viene coinvolto in reazioni chimiche che generano radicali liberi come l'ossigeno (O_2) singoletto o OH^-. In conseguenza di ciò, esistono meccanismi fisiologici che permettono al ferro di rendersi disponibile per le funzioni fisiologiche e, allo stesso tempo, di essere conservato e mobilizzato in modo tale da evitarne la tossicità.

Nei mammiferi il ruolo principale del ferro è quello di trasportare O_2 come parte della molecola di emoglobina (l'O_2 può peraltro legarsi anche alla mioglobina nel muscolo). Il ferro costituisce l'elemento fondamentale degli enzimi contenenti ferro, compreso il sistema dei citocromi mitocondriali. La distribuzione del ferro nell'organismo è riportata nella tabella 98-1. In assenza di ferro, le cellule non mantengono le funzioni necessarie al trasporto di elettroni o al metabolismo energetico, mentre negli eritrociti è compromessa la sintesi di emoglobina, da cui ne consegue anemia e ridotta cessione di O_2 ai tessuti.

CICLO DEL FERRO NELL'UOMO

La figura 98-1 evidenzia le vie principali del ricircolo interno del ferro nell'uomo. Il ferro assorbito con la dieta o rilasciato dai depositi circola nel plasma legato alla *transferrina*, sua proteina di trasporto. Si tratta di una glicoproteina bilobata provvista di due siti di legame per il ferro. Perciò la transferrina che trasporta il ferro esiste in due forme: *monoferrica* (un atomo di ferro) e *diferrica* (due atomi di ferro). Il *turnover* (*emiclearance*) del ferro legato alla transferrina è molto rapido, in genere da 60 a 90 minuti. Poiché quasi tutto il ferro trasportato dalla transferrina è rilasciato alla serie eritroide, l'emivita del complesso ferro-transferrina in circolazione è soprattutto influenzato dal livello di sideremia e dall'attività eritrocitaria midollare. In caso di marcata stimolazione dell'eritropoiesi, aumenta il pool di cellule eritroidi che richiedono ferro e si riduce il tempo di *clearance* dalla circolazione. L'emivita del ferro in presenza di sideropenia è ridotta a 10-15 minuti. Quando vi sono condizioni che inibiscono l'eritropoiesi il livel-

TABELLA 98-1 DISTRIBUZIONE DEL FERRO NELL'ORGANISMO

	Contenuto di ferro, mg	
	Maschio adulto (80 kg)	Femmina adulta (60 kg)
Emoglobina	2500	1700
Mioglobina/enzimi	500	300
Ferro legato alla transferrina	3	3
Ferro nei depositi	600-1000	0-300

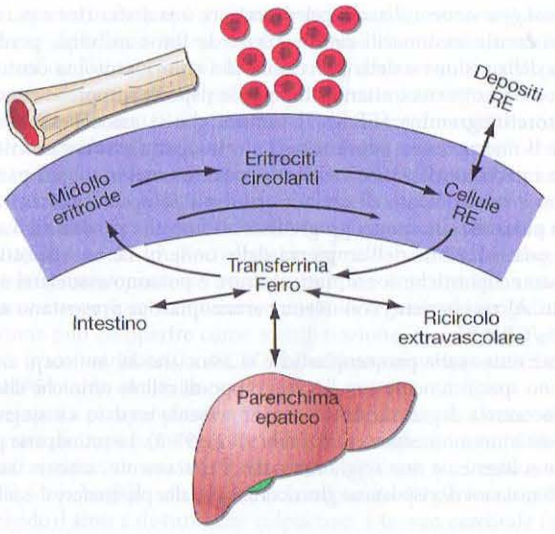


FIGURA 98-1 Ricircolo del ferro all'interno dell'organismo. In condizioni normali l'80% del ferro che passa nel plasma attraverso il pool della transferrina deriva dal catabolismo dei globuli rossi. Per il mantenimento dell'omeostasi è richiesto l'assorbimento giornaliero con la dieta di circa 1 mg per l'uomo e di circa 1,4 mg per la donna. Quando la saturazione della transferrina è mantenuta tra il 20% e il 60% e l'eritropoiesi non è aumentata, non è richiesta la mobilizzazione dai depositi, che invece si osserva, fino a 40 mg/die, in caso di sanguinamento, carenza alimentare o inadeguato assorbimento. RE, reticoloendoteliali.

lo di sideremia caratteristicamente aumenta, mentre il tempo di emiclearance del ferro può allungarsi di parecchie ore. In condizioni normali, il legame del ferro alla transferrina viene rinnovato da 10 a 20 volte in un giorno e, assumendo come valori di sideremia normali quelli compresi tra 80 e 100 μg/dl, la quantità di ferro che passa attraverso il pool della transferrina va dai 20 ai 24 mg/die.

Il complesso ferro-transferrina circola nel plasma fino a che la transferrina interagisce con specifici *recettori* posti sulla superficie delle cellule eritroidi midollari. La transferrina diferrica ha l'affinità più alta per i recettori midollari, mentre l'apotransferrina (che non trasporta ferro) è caratterizzata da una bassissima affinità. Sebbene i recettori per la transferrina siano presenti sulle cellule di molti tessuti nell'organismo (infatti tutte le cellule a un certo punto del loro sviluppo esprimono recettori per la transferrina), il numero più elevato di recettori (da 300000 a 400000/cellula) si trova sugli eritroblasti in corso di maturazione.

Una volta che il complesso ferro-transferrina ha interagito con il suo recettore, il nuovo complesso (recettore + transferrina con ferro legato) è internalizzato attraverso vescicole rivestite di clatrina e trasportato in un lisosoma citoplasmatico, dove il ferro è rilasciato a un basso valore di pH. Il metallo è poi reso disponibile per la sintesi dell'eme, mentre il complesso recettore-transferrina è riportato sulla superficie cellulare da dove la maggior parte della transferrina è reimmessa nella circolazione e il recettore riancorato alla membrana periferica. A questo punto una certa quota di recettori per la transferrina può essere rilasciata in circolo e può essere misurata come recettore proteico solubile della transferrina. All'interno della cellula eritroide, il ferro in eccedenza rispetto alla quantità necessaria a soddisfare le richieste metaboliche della sintesi di emoglobina si lega a una proteina di deposito, l'*apoferritina*, con formazione di *ferritina*. Questo meccanismo di scambio del ferro si verifica anche in altre cellule dell'organismo che esprimono recettori per la transferrina, soprattutto nelle cellule parenchimali epatiche, dove il ferro può essere incorporato negli enzimi contenenti eme o accumulato sotto forma di deposito. Il ferro incorporato nell'emoglobina successivamente entra in circolo attraverso i globuli rossi neoformati rilasciati dal midollo osseo. Il ferro è quindi parte della massa eritrocitaria e non sarà disponibile fino a che il globulo rosso morirà.

In un soggetto normale la vita di un eritrocita è in media di 120 giorni e il turnover dei globuli rossi varia dallo 0,8 all'1% al giorno. Giunto al termine del periodo di vita, il globulo rosso è riconosciuto come senescente dalle cellule del *sistema reticoloendoteliale* (RE) e quindi fagocitato. Una volta all'interno di una cellula RE, l'emoglobina viene scissa: la globina e le altre proteine ritornano nel *pool* degli aminoacidi, mentre il ferro è riportato alla superficie cellulare ove è legato alla transferrina circolante. Il recupero del ferro dai globuli rossi invecchiati è tanto efficiente quanto rapido. Una nuova molecola di ferro riciclata è infatti reimmessa in circolo nell'arco di 10 minuti dal momento della fagocitosi dell'eritrocita. L'elevata efficienza e il recupero del ferro dai globuli rossi invecchiati sono gli elementi che supportano l'attività basale (e anche quella moderatamente accelerata) dell'eritropoiesi.

Poiché in un millilitro di globuli rossi è contenuto 1 mg di ferro elementare, la quantità di ferro necessaria a rimpiazzare gli eritrociti invecchiati è di 16-20 mg/die (considerando un soggetto adulto con una massa eritrocitaria di 2 litri) per cui ogni richiesta addizionale per la produzione giornaliera di globuli rossi deve essere soddisfatta dall'assunzione con la dieta. In condizioni normali un adulto di sesso maschile dovrà assorbire quotidianamente almeno 1 mg di ferro elementare per sopperire al fabbisogno, mentre per le donne in età fertile la quota sale a 1,4 mg/die. Qualora si verifichi un'accelerata proliferazione eritroide in risposta a uno stato anemico, la richiesta di ferro aumenta di circa 6-8 volte rispetto ai valori basali. In caso di anemia emolitica extravascolare, l'aumentata distruzione eritrocitaria facilita il recupero del ferro e la sua riutilizzazione per la sintesi di emoglobina, mentre se l'anemia è secondaria a perdita ematica o emolisi intravascolare il tasso di produzione eritrocitario è limitato dalla quantità di ferro che può essere mobilizzata dalla ferritina o dai depositi di emosiderina. Tipicamente il tasso di mobilizzazione in tali circostanze non può sostenere una produzione eritrocitaria maggiore di 2,5-3 volte quella di base. Se la cessione di ferro al midollo stimolato è subottimale, la risposta proliferativa midollare è ridotta e la sintesi dell'emoglobina compromessa. Ne risulterà pertanto un midollo ipoproliferativo accompagnato da un'anemia microcitica e ipocromica.

Mentre in caso di perdite ematiche o di emolisi il midollo eritroide richiede un supplemento di ferro, in altre condizioni associate a infiammazione si hanno interferenze con il rilascio del ferro dai depositi, con possibile rapido decremento della sideremia (vedi oltre).

BILANCIO NUTRIZIONALE DEL FERRO

Nell'uomo il bilancio del ferro è finemente regolato così da essere conservato e riutilizzato. Per il ferro, infatti, non esiste una via controllata di escrezione e il solo meccanismo con il quale esso può essere eliminato è il sanguinamento (gastrointestinale, mestruale o di altro genere) o lo sfaldamento delle cellule epiteliali dalla cute, dall'intestino e dalle vie genitourinarie. Solitamente l'unica via mediante la quale il ferro penetra nell'organismo è quella dell'assorbimento dei cibi (assunzione di ferro con la dieta) o attraverso farmaci che lo contengono assunti per via orale. Il ferro può inoltre essere introdotto nell'organismo mediante trasfusioni di emazie o infusione di composti che lo contengano. Il margine tra la quantità di ferro disponibile per l'assorbimento e la quantità necessaria a un bambino per l'accrescimento o a una donna adulta è limitato, per cui si comprende l'elevata prevalenza di anemia sideropenica nel mondo, attualmente stimata intorno al mezzo miliardo di persone.

La quantità di ferro richiesta attraverso la dieta per compensarne le perdite è di circa il 10% del contenuto corporeo di ferro in un anno in un maschio e circa il 15% nelle donne in età fertile, equivalenti rispettivamente a 1 mg e 1,4 mg giornalieri di ferro elementare. Il contenuto di ferro nella dieta è strettamente legato all'entità dell'apporto calorico (circa 6 mg di ferro ogni 1000 calorie), mentre la sua biodisponibilità è influenzata dalla natura dell'alimento, essendo il ferro contenuto nell'eme (per es., quello presente nella carne rossa) quello più facilmente assorbito. Negli Stati Uniti l'apporto medio di ferro in un uomo adulto è di circa 15 mg/die, di cui ne è assorbito il 6%, mentre per una donna i valori sono rispettivamente di 11 mg per l'apporto e del 12% per l'assorbimento. In presenza di una carenza di ferro, un individuo ne può aumentare la percentuale assorbita fino in media al 20% del ferro contenuto in una dieta a base di carne, ma solo al 5-10% se la dieta è di tipo vegetariano. Ne consegue che, sempre negli Stati Uniti, circa un terzo della popolazione femminile di fatto non ha depositi marziali e i vegetariani sono ulteriormente svantaggiati, dal momento che i cibi contenenti fitati e fosfati riducono l'assorbimento del ferro di circa la metà. La quantità di ferro assorbita si riduce inoltre quando nel cibo sono contenuti sali di ferro ionizzato (cioè allo stato ferrico). Quando la percentuale di ferro assorbita durante i singoli pasti è correlata con la percentuale di un'equivalente quantità di sale ferroso, si osserva che nei vegetali solo un ventesimo di ferro è disponibile, in un uovo un ottavo, nel fegato la metà e, infine, nell'eme da metà a due terzi. Il ferro emico e quello contenuto nel fegato sono tuttavia assorbiti tanto efficacemente come i sali di ferro aggiunti ai cibi, mentre è molto meno disponibile quello presente nei vegetali o nelle uova.

I neonati, i bambini e gli adolescenti possono non essere in grado di mantenere un normale bilancio del ferro in conseguenza delle richieste secondarie alla crescita corporea e al basso apporto con la dieta. Durante i due ultimi trimestri di gravidanza, il fabbisogno giornaliero del ferro aumenta fino a 5-6 mg, ragione per cui un supplemento di ferro è di regola fortemente raccomandato alle donne gravide nei Paesi sviluppati. L'entusiasmo

sollevato dalla disponibilità di cibi arricchiti con ferro, come pane e cereali, è stato ridimensionato poiché l'elevata prevalenza del gene per l'emocromatosi porterebbe a un rischio inaccettabile di sovraccarico marziale.

La maggior parte del ferro è assorbita e finemente regolata nella porzione prossimale dell'intestino tenue. Per essere assorbito, il ferro deve essere prelevato dalle cellule del lume, processo facilitato dal contenuto acido gastrico che mantiene il metallo in soluzione. Sull'orletto a spazzola delle cellule deputate all'assorbimento, il ferro allo stato ferrico è convertito allo stato ferroso da parte di una ferroriduttasi. Il trasporto attraverso la membrana è effettuato dal trasportatore di metalli divalente 1 (DMT-1, noto anche come Nramp 2 o DCT-1), che funge anche da mezzo di trasporto in generale per i cationi. Una volta all'interno della cellula intestinale, il ferro può essere depositato sotto forma di ferritina o trasportato attraverso la cellula per essere rilasciato alla transferrina plasmatica sul versante basocellulare, grazie alla ferroportina, proteina di membrana che regola l'uscita di ferro dalla cellula al sangue e la cui funzione è regolata negativamente dall'epcidina, principale ormone con funzioni regolatrici sul ferro. Nel processo di rilascio, il ferro interagisce con un'altra ferosssidasi, l'efaestina, che opera l'ossidazione del ferro allo stato ferrico per il legame con la transferrina. L'efaestina è simile alla ceruloplasmina, proteina di trasporto del rame.

L'assorbimento del ferro è influenzato da vari stati fisiologici. L'iperplasia eritroide, per esempio, stimola l'assorbimento del ferro anche in presenza di depositi normali o aumentati e valori di epcidina inappropriatamente bassi, eventi il cui meccanismo molecolare resta ignoto. I pazienti con anemia associata a elevati livelli di eritropoiesi inefficace assorbono così eccessive quantità di ferro con la dieta, fattore che nel tempo può portare a sovraccarico marziale e danno tissutale. In corso di sideropenia i livelli di epcidina sono bassi e a parità di dieta l'assorbimento del ferro è molto più efficiente, mentre si verifica l'opposto nei casi di sovraccarico. L'individuo normale può ridurre l'assorbimento del ferro in caso di eccessivo apporto da alimenti o da medicinali; tuttavia, se la percentuale di ferro assorbita è ridotta, la quantità in senso assoluto è sempre in eccesso. Questo spiega la tossicità acuta da ferro che occasionalmente si osserva quando i bambini ingeriscono un numero elevato di compresse di ferro. In tali circostanze la quantità assorbita eccede la capacità di legame della transferrina plasmatica, con conseguente presenza di ferro libero che danneggia i tessuti degli organi vitali, come le cellule muscolari cardiache.

ANEMIA SIDEROPENICA

La sideropenia rappresenta una delle più rilevanti forme di malnutrizione. Globalmente, la metà dei casi di anemia è attribuibile a una carenza marziale, che rende conto anche di circa 841 000 morti l'anno nel mondo. In Africa e in alcune zone dell'Asia si concentra il 71% della mortalità globale, mentre nelle regioni dell'America del Nord la morbilità e la mortalità per tale causa rappresentano solo l'1,4% del totale.

STADI DELLA SIDEROPENIA

L'anemia sideropenica è la condizione in cui sono presenti anemia e una chiara evidenza di carenza di ferro. La progressione verso la sideropenia può essere suddivisa in tre stadi (Fig. 98-2). Il primo è quello del *bilancio negativo del ferro*, in cui la richiesta di ferro (o la sua perdita) eccede la capacità dell'organismo di assorbire l'elemento dalla dieta. Può essere la conseguenza di numerosi meccanismi fisiologici, come le perdite ematiche, la gravidanza (in cui la richiesta per la produzione eritrocitaria da parte del feto eccede la capacità materna di fornire un'adeguata quantità di ferro), periodi di rapida crescita nell'adolescenza o inadeguato apporto con la dieta. Perdite ematiche giornaliere superiori a 10-20 ml di eritrociti superano la quantità di ferro che l'intestino può assorbire con una dieta normale. In queste circostanze il deficit di ferro deve essere compensato mediante mobilizzazione dai siti di deposito reticoloendoteliale. In tale periodo l'entità dei depositi di ferro è ridotta se valutata mediante determinazione della ferritina sierica o colorazione per il ferro in un aspirato midollare. Fino a quando tali depositi sono ancora presenti e da essi è possibile mobilizzare il ferro, la sideremia, la capacità totale di legare il ferro (*total iron-binding capacity*, TIBC) e i livelli di protoporfirina eritrocitaria rimarranno entro i limiti di normalità, così come, a questo stadio, saranno normali anche la morfologia e gli indici eritrocitari.

Quando invece si verifica una deplezione dei depositi, si osserverà una riduzione della sideremia, accompagnata da un graduale aumento della TIBC e dei livelli di protoporfirina eritrocitaria. Per definizione i depositi si considerano assenti quando il valore di ferritina scende al di sotto dei 15 μg/l. Fino a quando la sideremia resta entro i limiti di normalità, nonostante la riduzione dei depositi, la sintesi dell'emoglobina non è compromessa, ma lo diventerà non appena la saturazione della transferrina si riduce al 15-20%. Questo periodo è definito *eritropoiesi sideropenica*. L'attenta valutazione di uno striscio di sangue periferico rivela all'inizio la presenza di elementi microcitici e, utilizzando tecniche adeguate, è possibile osservare in circolo reticolociti ipocromici. Successivamente e gradualmente, seguirà la caduta dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito, indici di una *anemia sideropenica*. A questo stadio la saturazione della transferrina è intorno al 10-15%.

	Normale	Bilancio negativo del ferro	Eritropoiesi sideropenica	Anemia sideropenica
Depositi midollari di ferro	1-3+	0-1+	0	0
Ferritina sierica (μg/l)	50-200	<20	<15	<15
TIBC (μg/dl)	300-360	>360	>380	>400
Sideremia (μg/dl)	50-150	N	<50	<30
Saturazione (%)	30-50	N	<20	<10
Sideroblasti midollari (%)	40-60	N	<10	<10
Protoporfirina eritrocitaria (μg/dl)	30-50	N	>100	>200
Morfologia eritrocitaria	N	N	N	Microcitosi/ ipocromia

FIGURA 98-2 Analisi di laboratorio nell'evoluzione della sideropenia. Le misurazioni dei depositi midollari di ferro, della ferritina serica e della capacità totale di legare il ferro (*total iron-binding capacity*, TIBC) forniscono dati attendibili per il riconoscimento della sideropenia in fase precoce. L'eritropoiesi sideropenica si riconosce da ulteriori anomalie della sideremia, della percentuale di saturazione della transferrina, del quadro dei sideroblasti midollari e del livello di protoporfirine eritrocitarie. I pazienti con anemia sideropenica mostrano tutti le stesse anomalie più un'anemia microcitica ipocromica. (*Da*: Hillman e Finch; riproduzione autorizzata.)

In presenza di un'anemia moderata (emoglobina tra i 10 e i 13 g/dl), il midollo osseo entra in una fase ipoproliferativa, mentre con l'aggravarsi dello stato anemico (emoglobina pari a 7-8 g/dl) diverranno sempre più evidenti l'ipocromia e la microcitosi e nello striscio di sangue periferico compariranno cellule a bersaglio e globuli rossi deformati (poichilociti), a forma di "sigaro" o di "matita", mentre il midollo eritroide diventerà sempre più inefficiente. Conseguentemente, in caso di anemia sideropenica grave e prolungata, si svilupperà un'iperplasia eritroide midollare piuttosto che un quadro ipoproliferativo.

CAUSE DI SIDEROPENIA

La sideropenia viene causata da tutte le condizioni che aumentano le richieste e le perdite di ferro, così come quelle che ne diminuiscono l'introduzione o l'assorbimento (Tab. 98-2).

TABELLA 98-2 CAUSE DI SIDEROPENIA

Aumento della richiesta di ferro e/o dell'emopoiesi
Rapida crescita nell'infanzia e nell'adolescenza
Gravidanza
Terapia con eritropoietina
Aumento delle perdite di ferro
Sanguinamento cronico
Ciclo mestruale
Sanguinamento acuto
Donazioni di sangue
Salassi per il trattamento della policitemia vera
Riduzione dell'introduzione o dell'assorbimento del ferro
Dieta inadeguata
Malassorbimento secondario a patologie (sprue, morbo di Crohn)
Malassorbimento secondario a chirurgia (post-gastrectomia)
Infiammazione acuta e cronica

PRESENTAZIONE CLINICA DELLA SIDEROPENIA

La probabilità che si sviluppi una sideropenia è associata a varie condizioni cliniche. Gravidanza, età adolescenziale, periodi di rapida crescita e un'anamnesi positiva per sanguinamento intermittente di qualsiasi natura dovrebbero allertare il medico. La comparsa di sideropenia in un adulto di sesso maschile deve di regola essere considerata un segno di sanguinamento gastrointestinale e quindi opportunamente valutata per escludere altre cause. I sintomi correlati alla carenza di ferro dipendono dalla gravità e dalla cronicità dello stato anemico e sono caratteristici di uno stato anemico in senso generico – astenia, pallore e ridotta resistenza all'esercizio fisico. La *cheilite* (fissurazioni agli angoli labiali) e la *coilonichia* (curvatura a "cucchiaio" delle unghie delle dita) sono segni di carenza di ferro in stadio avanzato. La diagnosi di sideropenia si basa caratteristicamente sui reperti degli esami di laboratorio.

VALUTAZIONI DI LABORATORIO DELLA CINETICA DEL FERRO

Sideremia e capacità totale di legare il ferro Il valore di sideremia rappresenta la quantità di ferro circolante legata alla trasferrina, mentre la TIBC costituisce una misurazione indiretta della transferrina circolante; gli intervalli di normalità dei due parametri sono da 50 a 150 μg/dl per la sideremia e da 300 a 360 μg/dl per la TIBC. La saturazione della transferrina, che normalmente è pari al 25-50%, si ottiene mediante la seguente formula: sideremia × 100 ÷ TIBC. Le condizioni di sideropenia si associano a livelli di saturazione inferiori al 18%. Nella valutazione della sideremia, il medico dovrebbe essere consapevole del fatto che esistono variazioni diurne di tale valore. Un tasso di saturazione della transferrina superiore al 50% indica che una sproporzionata quantità di ferro legato alla transferrina è stata rilasciata ai tessuti non eritroidi. Il persistere di una tale situazione per un periodo di tempo prolungato può portare a sovraccarico marziale.

Ferritina sierica Poiché il ferro libero è tossico per le cellule, l'organismo dispone di un insieme di meccanismi di protezione che permettono di depositarlo in vari compartimenti tissutali. All'interno delle cellule il ferro è presente sotto forma di complessi associati a proteine come la ferritina o l'emosiderina. L'apoferritina lega il ferro allo stato ferroso e lo deposita allo stato ferrico; la ferritina si accumula all'interno delle cellule del sistema RE formando aggregati proteici che costituiscono l'emosiderina. Il ferro di entrambe le forme di deposito, emosiderina e ferritina, può essere rilasciato dalle cellule RE, sebbene l'emosiderina sia meno facilmente disponibile. Poiché in condizioni di equilibrio i valori di ferritina sono correlati ai depositi totali dell'organismo, la sua determinazione rappresenta il test di laboratorio più idoneo per la stima dei depositi. I livelli normali della ferritina variano a seconda dell'età e del sesso (Fig. 98-3). Negli adulti di sesso maschile i valori di ferritina sierica sono pari a circa 100 μg/l, mentre nelle donne adulte sono in media 30 μg/l. Quando i depositi marziali sono esauriti, i livelli di ferritina sierica calano a meno di 15 μg/l, valori altamente diagnostici per l'assenza di depositi di ferro.

Valutazione dei depositi di ferro midollari Sebbene i depositi di ferro della cellula RE possano essere stimati anche mediante colorazione di un campione midollare (da mieloaspirato o da biopsia osteomidollare), la determinazione della ferritina sierica è il test più attendibile (Tab. 98-3). Il livello di ferritina sierica costituisce il migliore indicatore del sovraccarico marziale rispetto alla colorazione specifica per il ferro midollare, che però fornisce informazioni utili in merito all'effettivo rilascio di ferro agli eritroblasti in maturazione. Quando lo striscio midollare viene colorato per la reazione del ferro, il 20-40% degli eritroblasti in corso di differenziazione – definiti *sideroblasti* – presenterà granuli di ferritina visibili nel citoplasma, che rappresentano il ferro che eccede il fabbisogno per la sintesi dell'emoglobina. Nei casi in cui il rilascio dai siti di deposito è bloccato, il ferro si accumula nel RE, mentre il numero di sideroblasti sarà esiguo o addirittura risulteranno assenti. Nelle sindromi mielodisplastiche possono verificarsi anomalie mitocondriali e l'accumulo di ferro all'interno di tali organuli si dispone a forma di anello intorno al nucleo degli eritroblasti, che vengono pertanto definiti *sideroblasti ad anello*.

Livelli di protoporfirina eritrocitaria La protoporfirina costituisce un prodotto intermedio nel processo di sintesi dell'eme e si accumula all'interno dei globuli rossi tutte le volte che tale sintesi è alterata. Ciò riflette un'inadeguata disponibilità di ferro ai precursori eritroidi al fine di una normale sintesi emoglobinica. I valori normali sono inferiori a 30 μg/dl di eritrociti, mentre in corso di sideropenia si osservano valori superiori a 100 μg/dl. Le cause più comuni di incremento dei livelli di protoporfirina eritrocitaria sono la sideropenia, assoluta o relativa, e l'avvelenamento da piombo.

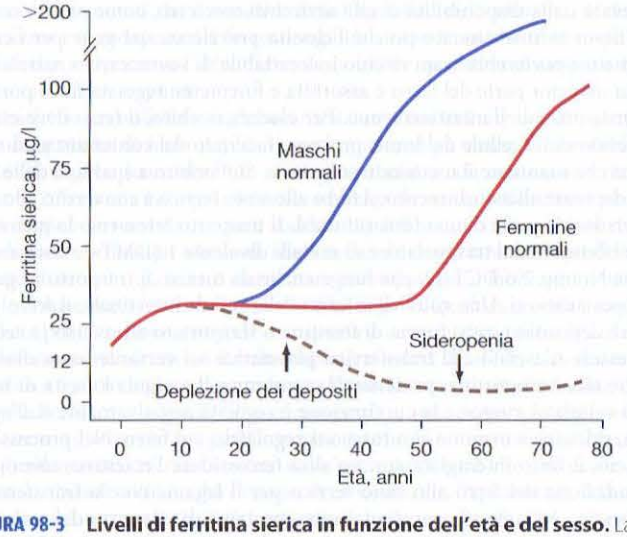


FIGURA 98-3 Livelli di ferritina sierica in funzione dell'età e del sesso. La deplezione dei depositi marziali e il deficit di ferro si accompagnano a una caduta dei livelli di ferritina sierica al di sotto di 20 μg/l. (*Da:* Hillman et al; riproduzione autorizzata.)

Livelli sierici del recettore per la transferrina Poiché le cellule eritroidi presentano sulla loro superficie il più alto numero di recettori proteici per la transferrina (*transferrin receptor protein*, TRP) rispetto a qualsiasi altra cellula dell'organismo, e poiché tali recettori sono rilasciati dalle cellule nel torrente circolatorio, i livelli sierici di TRP riflettono la massa totale eritroide midollare. Un'altra situazione in cui si osservano elevati livelli di TRP è la sideropenia assoluta. I valori normali sono compresi tra 4 e 9 μg/l e sono determinati mediante test immunologico. Tale test è divenuto via via sempre più accessibile e, insieme alla ferritina serica, è stato proposto per la diagnosi differenziale tra anemia sideropenica e anemia da flogosi cronica (vedi oltre).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Oltre alla sideropenia, solo tre altre situazioni possono essere considerate nella diagnosi differenziale di un'anemia microcitica ipocromica (Tab. 98-4). La prima è rappresentata dai difetti congeniti della sintesi della catena globinica, cioè le talassemie. Queste si differenziano dalla sideropenia soprattutto in base ai valori di sideremia, dal momento che nella talassemia è tipico osservare valori di sideremia e di saturazione della transferrina normali o aumentati.

TABELLA 98-3 QUANTIFICAZIONE DEI DEPOSITI DI FERRO

Depositi di ferro	Colorazione midollare per il ferro, 0-4+	Ferritina sierica, μg/l
0	0	<15
1-300 mg	Tracce fino a 1+	15-30
300-800 mg	2+	30-60
800-1000 mg	3+	60-150
1-2 g	4+	>150
Sovraccarico di ferro	–	>500-1000

TABELLA 98-4 DIAGNOSI DI ANEMIA MICROCITICA

Test	Deficit di ferro	Infiammazione	Talassemia	Anemia sideroblastica
Striscio	Micro/ipo	Normale, micro/ipo	Micro/ipo, con cellule bersaglio	Variabile
Sideremia	<30	<50	Da normale a elevata	Da normale a elevata
TIBC	>360	<300	Normale	Normale
Percentuale di saturazione	<10	10-20	30-80	30-80
Ferritina (μg/l)	<15	30-200	50-300	50-300
Quadro emoglobinico	Normale	Normale	Anormale	Normale

Nota: TIBC, capacità totale di legare il ferro.

La seconda situazione è quella di una malattia infiammatoria cronica con inadeguata disponibilità di ferro per il midollo eritroide La distinzione tra anemia sideropenica pura e anemia associata a flogosi cronica rappresenta uno dei più comuni problemi diagnostici che può incontrare il medico (vedi oltre). Di solito l'anemia in corso di flogosi cronica è di tipo normocitico e normocromico. I valori di sideremia sono essenziali per la diagnosi differenziale, in quanto i livelli di ferritina sono normali o aumentati, mentre la percentuale di saturazione della transferrina e la TIBC sono tipicamente inferiori ai valori di normalità.

Le sindromi mielodisplastiche rappresentano infine la terza e più rara possibilità. Occasionalmente, pazienti con mielodisplasia mostrano un'alterata sintesi dell'emoglobina con disfunzione mitocondriale, risultante in una ridotta incorporazione del ferro all'interno dell'eme. Anche in questo caso i parametri del ferro mostrano la presenza di normali depositi e, nonostante la microcitosi e l'ipocromia, indicano un adeguato apporto di ferro al midollo.

T SIDEROPENIA

La gravità e la causa dell'anemia sideropenica condizionano l'approccio terapeutico più adeguato. In pazienti anziani sintomatici con grave anemia sideropenica e instabilità cardiovascolare potrebbe, per esempio, essere necessaria una terapia trasfusionale, mentre i soggetti anemici più giovani e in condizioni di compenso potranno essere trattati in maniera conservativa mediante supplemento di ferro. In quest'ultima categoria di pazienti l'obiettivo più importante è la precisa identificazione della causa della sideropenia.

Nella maggior parte dei casi di sideropenia (gravidanza, bambini e adolescenti in crescita, pazienti con episodi non frequenti di sanguinamento e quelli con insufficiente apporto alimentare di ferro) sarà sufficiente una terapia marziale per via orale. Per quelli con sanguinamenti episodici o malassorbimento saranno prioritarie sia l'esecuzione di specifici test diagnostici sia un'idonea terapia. Una volta formulata la diagnosi di anemia sideropenica e stabilitane l'origine sono tre i principali approcci terapeutici.

TRASFUSIONE DI EMAZIE La terapia trasfusionale è riservata ai soggetti sintomatici per anemia, emodinamicamente instabili e con grave e continuo sanguinamento da qualsiasi sede, nonché ai pazienti che necessitino di intervento immediato. La gestione di questi pazienti è legata più alle conseguenze del grave stato anemico piuttosto che alla sideropenia. La terapia trasfusionale, oltre a correggere l'anemia nello stato acuto, fornisce una fonte di ferro riutilizzabile, a meno che non siano in atto emorragie continue. Essa inoltre stabilizza le condizioni del paziente mentre vengono prese in considerazione altre opzioni.

TERAPIA MARZIALE PER VIA ORALE Nei pazienti asintomatici con diagnosi di anemia sideropenica il trattamento con ferro per via orale rappresenta di solito una terapia adeguata. Sono disponibili varie preparazioni, dai sali di ferro ai complessi con ferro che rilasciano il metallo per un periodo prolungato nell'intestino tenue **(Tab. 98-5)**. Le varie preparazioni contengono differenti quantità di ferro, ma generalmente tutte sono efficaci in quanto caratterizzate da un buon assorbimento. Alcune sono coniugate ad altre sostanze, per esempio l'acido ascorbico, con lo scopo di aumentare l'assorbimento di ferro, sebbene non sia stato dimostrato il rapporto costi-benefici. La terapia sostitutiva usuale in caso di sideropenia prevede la somministrazione fino a 300 mg/die di ferro elementare, in genere 3 o 4 compresse (ognuna contenente 50-65 mg di ferro elementare) da assumere nel corso della giornata. Le compresse dovrebbero essere deglutite a stomaco vuoto, dal momento che i cibi possono inibire l'assorbimento di ferro, ma alcuni pazienti con gastropatie o pregresso intervento chirurgico gastrico richiedono una specifica terapia con soluzioni di ferro. Essi infatti potrebbero presentare una ridotta capacità di ritenzione gastrica, che è invece necessaria per dissolvere la porzione esterna della compressa prima del rilascio di ferro. A una dose di 200-300 mg di ferro elementare al giorno corrisponde un assorbimento fino a 50 mg/die. Un tale supplemento permette un livello di produzione eritrocitaria di 2-3 volte maggiore rispetto alla norma, in un soggetto con normale funzionalità midollare e con un'appropriata stimolazione eritropoietinica. In ogni caso, parallelamente all'incremento dell'emoglobina, si riduce la stimolazione dell'eritropoietina e, quindi, diminuisce la quantità di ferro assorbita. Lo scopo della terapia nei pazienti con anemia sideropenica non è solo quello di risolvere lo stato anemico, ma anche di fornire depositi pari ad almeno 0,5-1 g di ferro. Per ottenere tale risultato è necessario proseguire la terapia per un periodo da 6 a 12 mesi dopo l'avvenuta correzione dell'anemia.

TABELLA 98-5 PREPARAZIONI DI FERRO SOMMINISTRABILI PER VIA ORALE

Nome generico	Compresse (contenuto in ferro), mg	Soluzioni liquide (contenuto in ferro), mg in 5 ml
Ferro solfato	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
Rilascio prolungato	525 (105)	
Ferro fumarato	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
Ferro gluconato	325 (39)	300 (35)
Ferro complessato con polisaccaridi	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

Tra le complicanze legate alla terapia marziale, quelle gastrointestinali sono le più frequenti e si osservano nel 15-20% dei pazienti. Dolore addominale, nausea, vomito o stipsi possono essere causa di una scarsa compliance. Sebbene piccole dosi di ferro o preparazioni a lento rilascio possano talvolta essere d'aiuto, i disturbi a livello gastrico rappresentano in molti pazienti il maggiore ostacolo a un efficace trattamento.

La risposta alla terapia marziale è variabile, potendo dipendere sia dalla stimolazione da parte dell'eritropoietina (EPO) sia dalla percentuale di assorbimento. Di solito la conta reticolocitaria inizia ad aumentare dopo 4-7 giorni dall'inizio della terapia, mentre il picco si osserva dopo circa una settimana e mezzo. L'assenza di risposta può essere dovuta a scarso assorbimento, mancata *compliance* (frequente) e a una diagnosi errata. Un test utile nella pratica clinica per determinare la capacità del paziente di assorbire il ferro è quello della tolleranza al ferro. Al paziente è chiesto di assumere a digiuno 2 compresse di ferro e nelle 2 ore successive viene determinata la sideremia in campioni in serie. In condizioni di normale assorbimento si osserverà un aumento della sideremia di almeno 100 μg/dl. Se il deficit di ferro persiste nonostante un adeguato trattamento, può essere necessario passare alla via di somministrazione parenterale.

TERAPIA MARZIALE PER VIA PARENTERALE La via di somministrazione intramuscolare o endovenosa del ferro può essere utilizzata nei pazienti intolleranti alle formulazioni orali, in quelli con necessità di ripristinare la quota di ferro in maniera relativamente veloce, o quando la necessità di ferro sia continua, per esempio per un sanguinamento gastrointestinale persistente. Negli ultimi anni la via di somministrazione parenterale è stata sempre più utilizzata per il riscontro di aumentate richieste di ferro a seguito di terapia con eritropoietina ricombinante – richieste che spesso non possono essere soddisfatte dal solo rilascio del metallo dai depositi RE. Un problema, però, può essere rappresentato dalla sicurezza della somministrazione parenterale del ferro, soprattutto nella forma di ferro destrano, dove esiste un'incidenza di reazioni gravi pari allo 0,7%. Negli Stati Uniti si sono resi disponibili nuovi preparati di complessi di ferro, come il sodio gluconato ferrico e il sodio saccarato ferrico, che hanno un'incidenza di reazioni avverse notevolmente minore. Le formulazioni approvate più recentemente sono il gluconato di sodio ferrico per via endovenosa e il ferro-saccarosio.

Il ferro può essere somministrato per via parenterale con due modalità: una è quella di somministrare la dose totale di ferro necessaria a correggere il deficit di emoglobina e a fornire al paziente almeno 500 mg di ferro per i depositi; la seconda, invece, prevede la somministrazione di basse dosi ripetute di ferro per via parenterale nell'arco di un periodo prolungato. Quest'ultimo metodo è frequente nei centri di dialisi dove in genere 100 mg di ferro elementare sono somministrati a frequenza settimanale per 10 settimane allo scopo di aumentare la risposta eritropoietica alla terapia con EPO ricombinante. La quantità di ferro necessaria può essere calcolata mediante la seguente formula:

$$\text{Peso corporeo (kg)} \times 2{,}3 \times (15 - \text{emoglobina del paziente, in g/dl}) + 500 \text{ o } 1000 \text{ mg (per i depositi).}$$

L'anafilassi rappresenta un problema nella somministrazione per via endovenosa del ferro destrano, anche se è diventata molto rara con le nuove preparazioni. I fattori correlati alla manifestazione di gravi reazioni anafilattoidi includono un'anamnesi positiva per poliallergie o per reazioni allergiche al destrano (in caso di ferro destrano). I sintomi sistemici che compaiono alcuni giorni dopo l'infusione di un'elevata dose di ferro comprendono artralgie, *rash* cutaneo e febbricola. Quest'ultima può essere dose-dipendente, ma non preclude l'ulteriore impiego di ferro per via parenterale. I soggetti con ipersensibilità al ferro-destrano possono essere trattati con minor rischio con il ferro gluconato. Se è necessario somministrare una dose elevata di ferro destrano (> 100 mg), questa deve essere diluita in una soluzione glucosata al 5% o in soluzione fisiologica e quindi infusa nell'arco di 60-90 minuti (per le dosi elevate) o alla velocità che il medico consideri più adeguata. Sebbene per l'infusione parenterale sia raccomandata una dose test (25 mg di ferro destrano), in realtà l'infusione lenta di una soluzione contenente una dose elevata di ferro può essere considerata equivalente. Un'infusione di ferro – sia essa una soluzione contenente dosi elevate o una dose test – deve essere immediatamente interrotta in caso di comparsa precoce di dolore toracico, broncospasmo, marcata ipotensione o qualsiasi altra manifestazione sistemica.

ALTRE ANEMIE IPOPROLIFERATIVE

Oltre all'anemia sideropenica di grado lieve o moderato, le anemie ipoproliferative possono essere suddivise in quattro categorie: 1) da flogosi croni-

ca; 2) da nefropatia; 3) da deficit endocrini e nutrizionali (stati ipometabolici), 4) da danno midollare (Cap. 102). In caso di infiammazione cronica, nefropatia o ipometabolismo, la produzione di EPO endogena è inadeguata al grado di anemia osservata. Nell'anemia da flogosi cronica (anemia in corso di malattie croniche) anche il midollo eritroide risponde in maniera inappropriata alla stimolazione, dovuta in parte a difetti nella *riutilizzazione del ferro*. Come conseguenza della mancanza di un'adeguata stimolazione eritropoietinica, l'esame dello striscio di sangue periferico mostrerà occasionalmente uno spostamento verso i reticolociti policromatofili. Nei casi di sideropenia o danno midollare si osserva tipicamente un adeguato incremento dei livelli di EPO endogena e allo striscio periferico uno spostamento della formula reticolocitaria.

ANEMIA DA FLOGOSI/INFEZIONE ACUTA E CRONICA (ANEMIA IN CORSO DI MALATTIA CRONICA)

L'anemia in corso di malattia cronica – flogosi, infezioni, danno tissutale e situazioni associate al rilascio di citochine ad attività proinfiammatoria (come i tumori) – è una delle più comuni forme di anemia osservate in clinica e rappresenta probabilmente la patologia più importante nella diagnosi differenziale della sideropenia, dal momento che molte delle caratteristiche dell'anemia derivano da un inadeguato rilascio di ferro al midollo nonostante la presenza di depositi normali o addirittura aumentati. Gli elementi più significativi sono una ridotta sideremia, incremento della protoporfirina eritrocitaria, un midollo ipoproliferativo, una saturazione della transferrina compresa tra il 15 e il 20% e una ferritina sierica normale o aumentata. Quest'ultima rappresenta spesso il parametro che permette la migliore distinzione tra la vera anemia sideropenica e l'eritropoiesi sideropenica associata a flogosi. Tipicamente i valori della ferritinemia aumentano di tre volte rispetto ai livelli basali in corso di infiammazione. Tutte queste variazioni sono dovute agli effetti delle citochine infiammatorie e dell'epcidina, principale ormone ad attività reggolatrice sul ferro, che agiscono ai diversi livelli dell'eritropoiesi **(Fig. 98-4)**.

L'interleuchina 1 (IL-1) riduce direttamente la produzione di EPO in risposta all'anemia. Agendo inoltre attraverso il rilascio di interferone γ (IFN-γ) da parte di cellule accessorie, sopprime la risposta del midollo eritroide all'EPO – effetto che può essere superato dalla somministrazione di EPO sia in vitro sia in vivo. Anche il fattore di necrosi tumorale (TNF), agendo mediante il rilascio di IFNγ dalle cellule stromali midollari, sopprime la risposta all'EPO. L'epcidina, sintetizzata a livello epatico, aumenta in corso di flogosi e agisce sopprimendo sia l'assorbimento del ferro sia il suo rilascio dalle sedi di deposito. Il risultato complessivo è un'anemia cronica ipoproliferativa con tipiche alterazioni del metabolismo del ferro. L'anemia è inoltre caratterizzata da una riduzione da lieve a moderata della sopravvivenza eritrocitaria.

In corso di flogosi cronica la malattia primaria determinerà la gravità e le caratteristiche dell'anemia. Per esempio, molti pazienti affetti da tumore presentano un'anemia che è tipicamente normocromica-normocitica, mentre quelli affetti da artrite reumatoide di lunga durata e in fase attiva, o da infezioni croniche come la tubercolosi, mostrano un'anemia microcitica e ipocromica. In entrambi i casi il midollo è ipoproliferativo, ma le differenze nella disponibilità di ferro necessario alla sintesi dell'emoglobina sono espresse dalla diversità degli indici eritrocitari. Occasionalmente, nelle situazioni in cui è presente un'infiammazione cronica si associa anche un sanguinamento cronico e, in tali circostanze, la colorazione per il ferro sul mieloaspirato può essere necessaria per escludere una sideropenia assoluta. In ogni caso, la somministrazione di ferro a questi pazienti corregge la componente sideropenica dell'anemia, ma lascia inalterata la componente infiammatoria.

L'anemia associata a un'infiammazione o a un'infezione acuta è tipicamente di lieve entità, ma si aggrava nel tempo. L'infezione acuta può produrre una caduta nei livelli di emoglobina di 2-3 g/dl nell'arco di 1-2 giorni, fatto legato soprattutto all'emolisi di globuli rossi prossimi alla fine del loro ciclo vitale naturale. La febbre e il rilascio di citochine esercitano un'azione selettiva nei confronti degli elementi caratterizzati da una più limitata capacità di mantenere l'integrità della membrana eritrocitaria. Nella maggior parte dei pazienti l'anemia di grado lieve è piuttosto ben tollerata e i sintomi, qualora presenti, sono quelli della malattia sottostante. Talvolta, nei pazienti con una cardiopatia preesistente, un'anemia di grado moderato (emoglobina pari a 10-11 g/dl) può associarsi ad angina, intolleranza allo sforzo e dispnea. Gli indici eritrocitari variano dalla normocitosi e normocromia alla microcitosi e all'ipocromia, e i livelli di sideremia tendono a essere correlati agli indici eritrocitari. Il profilo eritropoietico che differenzia l'anemia da flogosi dalle altre cause di anemia ipoproliferativa è riportato nella **tabella 98-6**.

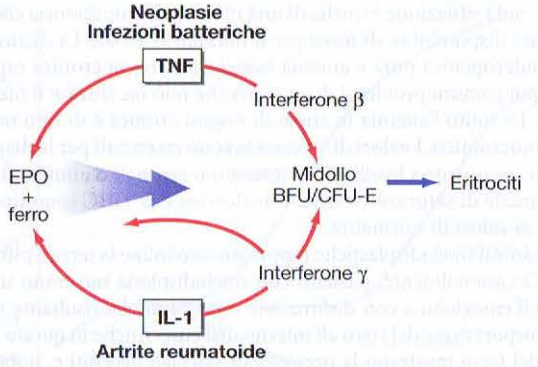


FIGURA 98-4 Soppressione dell'eritropoiesi da parte delle citochine infiammatorie. I tumori e le infezioni batteriche, attraverso il rilascio del fattore di necrosi tumorale (TNF) e dell'interferone γ (IFNγ) inibiscono la produzione di eritropoietina (EPO), il rilascio del ferro dai depositi reticoloendoteliali e la proliferazione dei precursori eritroidi (unità inducenti la proliferazione eritroide e unità formanti le colonie eritroidi [BFU/CFU-E]). Nei pazienti affetti da vasculite o artrite reumatoide i mediatori sono l'interleuchina 1 (IL-1) e l'IFNγ. Le *frecce rosse* indicano le sedi in cui si esplicano gli effetti inibitori delle citochine infiammatorie.

ANEMIA DA NEFROPATIA

L'insufficienza renale cronica si associa solitamente a un'anemia ipoproliferativa di grado moderato-grave che in genere è correlata alla gravità dell'insufficienza renale. Gli eritrociti sono tipicamente normocitici e normocromici, mentre sono ridotti i reticolociti. L'anemia è dovuta alla mancata produzione di un'adeguata quantità di EPO, nonché alla riduzione della sopravvivenza eritrocitaria. In alcune forme di insufficienza renale acuta la correlazione tra anemia e funzionalità renale è invece debole. I pazienti con sindrome emolitico-uremica presentano un incremento dell'eritropoiesi in risposta all'emolisi, nonostante l'insufficienza renale sia di tale entità da richiedere un trattamento dialitico. Nel rene policistico, l'insufficienza renale di un certo livello si associa a un lieve deficit della produzione di EPO, mentre nei pazienti affetti da diabete o mieloma è presente un deficit di EPO correlato alla gravità dell'insufficienza renale.

La valutazione del bilancio del ferro fornisce informazioni utili per distinguere l'anemia da insufficienza renale dalle altre forme ipoproliferative (Tab. 98-6), nonché per scegliere la terapia. I pazienti con anemia secondaria a compromissione renale di solito mostrano normali valori di sideremia, TIBC e ferritina, sebbene quelli in trattamento dialitico cronico possano sviluppare una sideropenia dovuta alla perdita ematica che si verifica durante la di dialisi. Questi pazienti dovrebbero essere trattati con terapia marziale al fine di assicurare una risposta adeguata alla terapia con EPO (vedi oltre).

ANEMIA NEGLI STATI IPOMETABOLICI

I pazienti iponutriti, soprattutto con carenza di proteine, e quelli affetti da una serie di patologie endocrine che provocano uno stato ipometabolico possono sviluppare un'anemia ipoproliferativa di grado lieve-moderato. Il rilascio di EPO dal rene è sensibile ai fabbisogni di O_2, ma non ai soli livelli di O_2 nel sangue. Così l'impulso alla produzione di EPO scatta per livelli più bassi di tensione di O_2 durante uno stato di malattia (per es., ipotiroidismo e digiuno), mentre l'attività metabolica e quindi la richiesta di O_2 sono ridotte.

Deficit endocrini La differenza dei valori di emoglobina tra uomini e donne è legata agli effetti degli androgeni e degli estrogeni sull'eritropo-

TABELLA 98-6 DIAGNOSI DELLE ANEMIE IPOPROLIFERATIVE

Test	Sideropenia	Infiammazione	Nefropatia	Stati ipometabolici
Anemia	Da lieve a grave	Lieve	Da lieve a grave	Lieve
MCV (fl)	70-90	80-90	90	90
Morfologia	Normo-microciti	Normociti	Normociti	Normociti
Sideremia	<30	<50	Normale	Normale
TIBC	>360	<300	Normale	Normale
Saturazione (%)	<10	10-20	Normale	Normale
Ferritina sierica (μg/l)	<15	30-200	115-150	Normale
Depositi di ferro	0	2-4+	1-4+	Normali

Nota: MCV, volume corpuscolare medio; TIBC, capacità totale di legare il ferro.

iesi. Il testosterone e gli steroidi anabolizzanti aumentano l'eritropoiesi, mentre la castrazione e la somministrazione di estrogeni nel maschio ne provocano una riduzione. Anche i pazienti ipotiroidei o con deficit degli ormoni ipofisari possono sviluppare una lieve anemia. La patogenesi può essere complicata da altri deficit nutrizionali, dal momento che in tali condizioni può essere alterato l'assorbimento del ferro e dell'acido folico. Di solito la correzione del deficit ormonale porta alla risoluzione dello stato anemico.

L'anemia può essere molto più grave in corso di malattia di Addison, essendo secondaria al grado di deficit degli ormoni tiroidei e androgeni; essa può inoltre essere mascherata dalla riduzione del volume plasmatico. Nei pazienti affetti da tale patologia, dopo trattamento con cortisolo e ripristino del volume ematico, si può osservare un rapido decremento dei valori di emoglobina. Una lieve anemia che complica l'iperparatiroidismo può essere dovuta alla riduzione della produzione di EPO conseguente agli effetti sul rene dell'ipercalcemia o a un'alterata proliferazione dei precursori eritroidi.

Malnutrizione proteica La ridotta assunzione di proteine con la dieta può sfociare in un'anemia ipoproliferativa di grado moderato; questo tipo di anemia è prevalente nella popolazione anziana ed è ancora più grave nei soggetti notevolmente denutriti. Nella condizione con carenza sia di tipo proteico che calorico, il rilascio di EPO è alterato in maniera proporzionale alla riduzione dello stato metabolico, anche se il grado di anemia può essere mascherato dalla deplezione di volume e può pertanto divenire manifesta solo dopo il ripristino del volume ematico. I deficit di altri nutrienti (ferro, folato) possono complicare il quadro clinico, anche se al momento della diagnosi non sono sempre evidenti. Una modificazione degli indici eritrocitari quando il paziente riprende a nutrirsi dovrebbe suggerire la valutazione dello stato del ferro, dell'acido folico e della vitamina B_{12}.

Anemia in corso di epatopatie Un'anemia ipoproliferativa di grado lieve può svilupparsi in pazienti affetti da epatopatia cronica di qualsiasi natura. Lo striscio di sangue periferico può evidenziare sferociti e stomatociti dovuti a un eccessivo accumulo di colesterolo sulla membrana plasmatica secondario a un deficit di lecitina colesterolo aciltransferasi. La sopravvivenza eritrocitaria è ridotta e la produzione di EPO è inadeguata per fungere da compenso. Nell'epatopatia su base alcolica, i deficit nutrizionali sono frequenti e complicano la gestione clinica. Il deficit di folati secondario a inadeguato apporto e quello di ferro da perdita ematica e ridotto apporto possono causare un'alterazione degli indici eritrocitari.

T ANEMIE IPOPROLIFERATIVE

Molti pazienti affetti da anemia ipoproliferativa presentano una risoluzione dello stato anemico quando la patologia sottostante è adeguatamente trattata. Per i casi in cui ciò non sia possibile – pazienti con nefropatia in fase terminale, oncologici o affetti da malattie infiammatorie croniche – un'anemia sintomatica richiede un trattamento specifico. I due principali approcci terapeutici consistono nella terapia trasfusionale e nella somministrazione di EPO.

TRASFUSIONI L'entità della terapia trasfusionale varia a seconda della sintomatologia del paziente. In generale i soggetti non affetti da concomitanti gravi forme di cardio- o pneumopatia possono tollerare valori di emoglobina fino a 8 g/dl e non richiedono perciò interventi terapeutici fino a che non si verifichi un ulteriore calo. Quelli invece con più grave compromissione generale in genere richiedono un livello di emoglobina superiore a 11 g/dl. Un'unità di emazie concentrate standard aumenta la concentrazione di emoglobina di circa 1 g/dl. Le trasfusioni sono associate a un certo rischio infettivo (Cap. 107) e, se ripetute a lungo, possono provocare un sovraccarico marziale. È importante sottolineare che il libero uso di sangue è stato associato a morbilità e mortalità aumentate, soprattutto in ambiti di terapia intensiva. Per tale motivo, in assenza di documentata ipossia tissutale, è preferibile un approccio conservativo rispetto alla trasfusione di concentrati eritrocitari.

ERITROPOIETINA L'EPO è particolarmente utile nelle anemie in cui i livelli di eritropoietina endogena sono inappropriatamente bassi, come nel caso delle anemie ipoproliferative. Dopo una valutazione del bilancio del ferro, questo viene somministrato al fine di ottenere i migliori effetti dalla terapia. Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, la dose usuale di EPO è di 50-150 U/kg per via endovenosa 3 volte alla settimana. Valori di emoglobina di 10-12 g/dl sono di solito raggiunti nell'arco di 4-6 settimane in presenza di adeguati livelli di ferro; il 90% di questi pazienti risponde alla terapia. Una volta raggiunto il livello di emoglobina desiderato, la dose di EPO può essere ridotta. Una riduzione dei livelli di emoglobina in corso di terapia con EPO può essere dovuta allo sviluppo di un'infezione o a deplezione di ferro, e anche la tossicità da alluminio e l'iperparatiroidismo possono compromettere la risposta terapeutica. Quando si instaura un processo infettivo è consigliata la sospensione della terapia con EPO e il passaggio alla terapia trasfusionale per correggere lo stato anemico fino a quando l'infezione non sia stata adeguatamente trattata. La dose necessaria per correggere l'anemia nei pazienti con patologia neoplastica è più elevata, raggiungendo le 300 U/kg tre volte alla settimana, a cui segue una risposta solamente in circa il 60% dei pazienti.

Le preparazioni di EPO a lunga durata d'azione possono ridurre la frequenza delle somministrazioni. La darbepoetina α, un'EPO modificata dal punto di vista molecolare, con un gruppo glucidico addizionale, ha in circolo un'emivita 3-4 volte più lunga rispetto all'epoetina α, consentendo somministrazioni settimanali o anche mensili.

RINGRAZIAMENTI
Alcune parti di questo capitolo sono state scritte dal dottor Robert S. Hillman per la 14ª edizione del presente volume.

BIBLIOGRAFIA

BAILIE GR et al: Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 35:1, 2000

BRUGNARA C: Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. Clin Chem 49:1573, 2003

FLEMING RE, BACON BR: Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 352:1741, 2005

GANZ T: Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of inflammation. Blood 102:783, 2003

HILLMAN RS et al: *Hematology in Clinical Practice*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

STOLTZFUS RF: Iron deficiency: Global prevalence and consequences. Food Nutr Bull 24(Suppl 4):S99, 2003

THOMAS C et al: The diagnostic plot: A concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. Med Oncol 23:23, 2006

99 Emoglobinopatie

Edward J. Benz, Jr.

L'emoglobina svolge un ruolo cruciale nella normale cessione di ossigeno ai tessuti. Essa è presente all'interno dei globuli rossi in concentrazione talmente elevata da poterne alterare forma e deformabilità, oltre alla viscosità. Le alterazioni che coinvolgono la struttura, la funzione o la produzione di emoglobina si definiscono emoglobinopatie. Si tratta solitamente di alterazioni congenite che possono presentare una gravità variabile, da alterazioni di laboratorio in pazienti asintomatici fino alla morte intrauterina. Le differenti forme possono presentarsi con anemia emolitica, eritrocitosi, cianosi o manifestazioni di tipo vaso-occlusivo.

PROPRIETÀ DELLE EMOGLOBINE UMANE

STRUTTURA DELL'EMOGLOBINA

Durante la vita embrionale, fetale e adulta sono prodotte emoglobine differenti (Fig. 99-1). Ciascuna di esse è costituita da un tetramero di catene polipeptidiche di globina: una coppia di catene α di lunghezza pari a 141 aminoacidi e una coppia di catene β lunghe 146 aminoacidi. La maggior parte dell'emoglobina dell'adulto, HbA, presenta una struttura $\alpha_2\beta_2$. L'HbF ($\alpha_2\gamma_2$) è predominante durante la maggior parte del periodo gestazionale, mentre l'HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) rappresenta un'emoglobina minore nell'adulto. Non vengono qui considerate le emoglobine del periodo embrionale.

Ogni catena globinica racchiude un singolo gruppo eme, costituito da un anello di protoporfirina IX coniugato a un singolo atomo di ferro allo stato ferroso (Fe^{2+}). Ogni gruppo eme può legare una singola molecola di

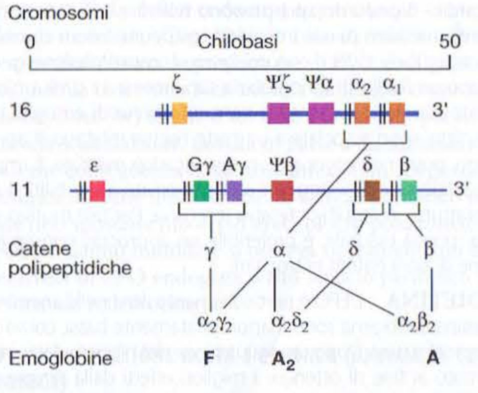


FIGURA 99-1 Geni per le globine. I geni α-simili (α,ζ) sono posti sul cromosoma 16, quelli β-simili (β, γ, δ, ε) sul cromosoma 11. I geni ζ ed ε codificano per emoglobine embrionali.

ossigeno e ogni molecola di emoglobina può trasportare fino a quattro molecole di ossigeno.

Le sequenze aminoacidiche delle differenti globine sono caratterizzate da un altissimo grado di omologia. La loro *struttura secondaria* è altamente elicoidale. La *struttura terziaria* globulare è tale da costituire una superficie esterna, ricca di aminoacidi polari (idrofilici) che aumentano la solubilità, e una interna, rivestita da gruppi non polari che formano una sorta di "tasca" idrofobica nella quale trova posto l'eme. La *struttura quaternaria* tetramerica dell'HbA contiene due dimeri αβ. Le catene α e β sono tenute insieme da una gran numero di interazioni strette (contatti $\alpha_1\beta_1$), mentre il tetramero completo è tenuto insieme dalle interfacce (contatti $\alpha_1\beta_2$) tra la catena α di un dimero e la catena non α di un altro dimero.

A differenza delle singole catene globiniche, che sono insolubili, il tetramero di emoglobina è caratterizzato da un'elevata solubilità. Le catene globiniche singole, non appaiate, precipitano formando inclusioni che danneggiano la cellula. La normale sintesi delle catene globiniche è bilanciata: per ogni nuova catena sintetizzata, α o non α globinica, vi sarà quindi un partner adeguato con il quale appaiarsi per costituire l'emoglobina.

La solubilità e la reversibilità del legame con l'ossigeno rappresentano le proprietà chiave che risultano compromesse nelle emoglobinopatie. Entrambe dipendono in modo preponderante dagli aminoacidi idrofilici di superficie, da quelli idrofobici che rivestono la tasca dell'eme, da un'istidina in posizione chiave nell'elica F e dagli aminoacidi coinvolti nei punti di contatto $\alpha_1\beta_1$ e $\alpha_1\beta_2$. Le mutazioni che si verificano in questi siti strategici sono in grado di alterare il comportamento clinico della struttura.

FUNZIONE DELL'EMOGLOBINA

Al fine di trasportare ossigeno, l'emoglobina deve legarlo in modo efficiente alla pressione parziale di ossigeno (P_{O_2}) presente in sede alveolare polmonare, trattenerlo e quindi rilasciarlo ai tessuti alla P_{O_2} presente nei capillari tissutali. L'acquisizione e la cessione dell'ossigeno nell'ambito di un *range* di tensioni di ossigeno relativamente ristretto dipende da una proprietà intrinseca all'assemblaggio di tipo tetramerico dell'eme e delle subunità globiniche per formare una molecola di emoglobina, definita *cooperazione* o *interazione eme-eme*.

A basse tensioni di ossigeno il tetramero di emoglobina è completamente deossigenato (Fig. 99-2). Il legame con l'ossigeno cresce in maniera lenta all'innalzarsi della tensione di O_2 e, quando una parte di esso incomincia a legarsi al tetramero, si verifica una rapida verticalizzazione dell'inclinazione della curva. Le molecole di emoglobina che hanno legato parzialmente l'ossigeno sviluppano così una più elevata affinità per esso, con conseguente accelerazione della capacità di legarne sempre di più. Tale curva di equilibrio dell'ossigeno, di forma sigmoidale (Fig. 99-2), per mezzo della quale il carico e *la cessione* di notevoli quantità di ossigeno possono avvenire nell'ambito di un ristretto *range* di tensione dell'O_2, è fisiologicamente più utile rispetto alla curva iperbolica che descrive l'elevata affinità caratteristica dei singoli monomeri.

L'affinità per l'O_2 è modulata da diversi fattori. L'effetto Bohr è la capacità dell'emoglobina di cedere più ossigeno ai tessuti con pH basso. Ciò deriva dall'azione stabilizzante dei protoni sulla deossiemoglobina, che lega protoni più velocemente rispetto all'ossiemoglobina perché è un acido più debole (Fig. 99-2). L'emoglobina ha pertanto una minore affinità per l'O_2 a bassi valori di pH. La più importante delle piccole molecole che modificano l'affinità per l'O_2 nell'uomo è il 2,3-bisfosfoglicerato (2,3-BPG, già denominato 2,3-difosfoglicerato o 2,3-DPG), che riduce l'affinità per l'ossigeno quando si lega all'emoglobina. L'HbA ha un'affinità piuttosto elevata per il 2,3-BPG, mentre l'HbF, non legandolo, tende ad avere in vivo una più elevata affinità per l'ossigeno. L'emoglobina è anche in grado di legare reversibilmente l'ossido nitrico; tale interazione, pur potendo influire sul tono vascolare, deve essere ancora indagata in merito alla sua reale rilevanza fisiologica.

Un adeguato trasporto di ossigeno dipende dalla struttura tetramerica delle proteine, dal corretto assemblaggio degli aminoacidi ionizzabili e dalle interazioni con sostanze a basso peso molecolare come i protoni o il 2,3-BPG.

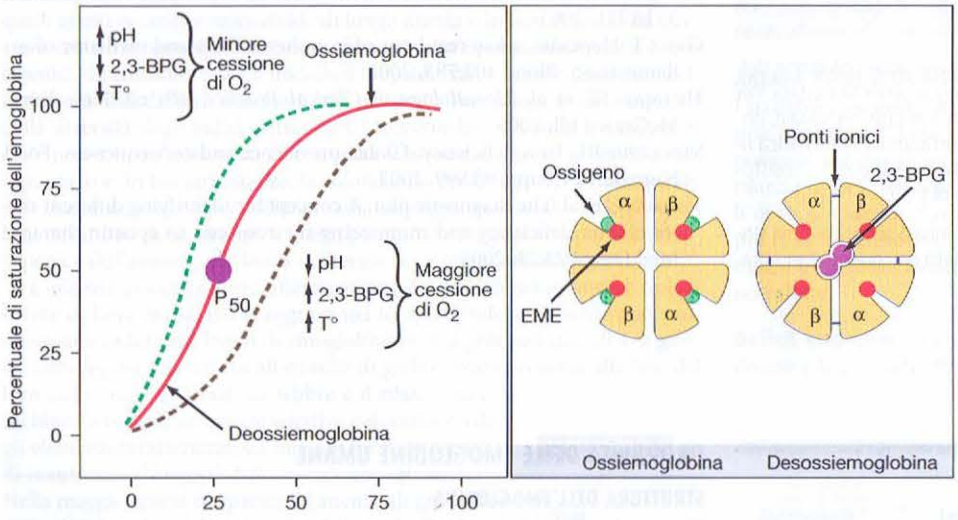


FIGURA 99-2 Curva di dissociazione dell'emoglobina. Il tetramero di emoglobina può legare fino a quattro molecole di ossigeno nei siti contenenti ferro delle molecole emiche. Una volta legato l'ossigeno, sono eliminati il 2,3-BPG e la CO_2. Si rompono i ponti ionici e ognuna delle molecole di globina cambia la sua conformazione al fine di favorire il legame dell'ossigeno. Il processo inverso è la cessione di ossigeno ai tessuti: si formano i ponti ionici e si legano il 2,3-BPG e la CO_2. La desossiemoglobina non lega l'ossigeno in modo efficiente fino a quando la cellula non ritorna a un valore di pH più elevato, essendo quest'ultimo il più importante modulatore dell'affinità per l'ossigeno (effetto Bohr). Quando a livello tissutale sono prodotti degli acidi, la curva di dissociazione si sposta verso destra, facilitando la cessione di O_2 e il legame della CO_2. L'alcalosi ha invece effetti opposti, riducendo la cessione di ossigeno.

BIOLOGIA DELLO SVILUPPO DELLE EMOGLOBINE UMANE

I primi eritrociti che compaiono circa sei settimane dopo il concepimento contengono le emoglobine embrionali Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$) e Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$); tra la 10ª e l'11ª settimana diventa invece predominante l'emoglobina fetale (HbF; $\alpha_2\gamma_2$), mentre il passaggio a una sintesi quasi esclusiva di emoglobina dell'adulto (HbA; $\alpha_2\beta_2$) avviene intorno alla 38ª settimana (Fig. 99-1). Per una normale gestazione il feto e il neonato richiedono pertanto la presenza di catene α-globiniche, ma non di quelle β. Piccole quantità di HbF sono prodotte anche durante la vita postnatale. Pochi cloni eritrocitari, definiti *cellule F*, rappresentano la progenie di un piccolo pool di precursori immaturi indirizzati in senso eritroide (BFU-e) che mantengono la capacità di produrre HbF. Gravi stress eritroidi, come quelli che si osservano in corso di gravi anemie emolitiche, dopo un trapianto di midollo osseo e in corso di chemioterapia antineoplastica, provocano il reclutamento di un maggior numero di BFU-e "F-potenti". I livelli di HbF tendono a innalzarsi anche nei pazienti affetti da drepanocitosi o talassemia. Si tratta di un fenomeno importante, anche perché spiega verosimilmente la capacità dell'idrossiurea di innalzare i livelli di HbF nell'adulto. I geni per le globine fetali possono anche essere parzialmente attivati in epoca po-

stnatale da sostanze, come il butirrato, capaci di inibire l'istone-deacetilasi e di modificare la struttura della cromatina.

GENETICA E BIOSINTESI DELL'EMOGLOBINA UMANA

Le emoglobine umane sono codificate da due *cluster* di geni strettamente legati; i geni delle catene globiniche α sono raggruppati sul cromosoma 16, mentre quelli per le catene β sul cromosoma 11 (Fig. 99-1). Il *cluster* α comprende due geni per l'α-globina e una singola copia del gene ζ, mentre il *cluster* non α comprende un singolo gene ε, i geni per le globine fetali Gγ e Aγ, nonché i geni δ e β dell'adulto.

Ogni gene è "fiancheggiato" da importanti sequenze con attività di regolazione. Immediatamente a monte sono situati tipici elementi promotori necessari per l'assemblaggio del complesso di inizio per la trascrizione. Le sequenze in posizione 5′ della regione a lato dei geni α e β sembrano rivestire un ruolo centrale per una corretta regolazione dello sviluppo degli stessi geni, mentre gli elementi che agiscono come classici *enhancer* (attivatori) e *silencer* (inibitori) si trovano in posizione 3′ delle regioni a lato. Gli elementi della regione di controllo del locus (*locus control region*, LCR) situati a monte, ma più lontano, sembrano controllare il livello globale di espressione di ogni *cluster*. Tali elementi esplicano i loro effetti regolatori interagendo con fattori di trascrizione attivi nella configurazione *trans*. Alcuni di tali fattori sono ubiquitari (per es., Sp1 e YY1), mentre altri sono più o meno confinati agli elementi eritroidi o alle cellule emopoietiche (per es., GATA-1, NFE-2 e EKLF). Il controllo di LCR sul *cluster* del gene per l'α-globina è modulato da una proteina SWI/SNF-simile denominata *ATRX*, che sembrerebbe inoltre influenzare il rimodellamento della cromatina e la metilazione del DNA. L'associazione, presente in alcune famiglie, dell'α-talassemia con ritardo mentale e mielodisplasia sembra essere legata a mutazioni nella via della ATRX. Tale via modula inoltre geni specificamente espressi nel corso dell'eritropoiesi, come quelli che codificano gli enzimi per la biosintesi dell'eme. La differenziazione dei globuli rossi normali richiede l'espressione coordinata dei geni per le globine e di quelli responsabili del metabolismo di eme e ferro. I precursori eritrocitari contengono una proteina, la proteina stabilizzante l'α-emoglobina (*α-hemoglobin stabilizing protein*, AHSP), che aumenta la flessibilità e la solubilità dell'α-globina, altrimenti facilmente denaturabile con conseguente formazione di precipitati insolubili. Tali precipitati svolgono un ruolo importante nelle sindromi talassemiche e in alcune emoglobinopatie caratterizzate da instabilità della molecola. Le variazioni quantitative e/o funzionali della AHSP possono rendere conto della variabilità clinica osservata in alcuni pazienti talassemici portatori di identiche mutazioni ereditarie. La AHSP potrebbe inoltre rappresentare un bersaglio terapeutico, soprattutto nelle sindromi di gravità intermedia.

CLASSIFICAZIONE DELLE EMOGLOBINOPATIE

Le più importanti classi di emoglobinopatie sono cinque (Tab. 99-1). Le *emoglobinopatie strutturali* si verificano quando una mutazione altera la sequenza aminoacidica della catena globinica, modificando le proprietà fisiologiche dell'emoglobina e causando le caratteristiche anomalie cliniche. Le varianti emoglobiniche clinicamente più rilevanti polimerizzano in modo anomalo, come nell'anemia a cellule falciformi, o presentano alterazioni della solubilità o dell'affinità di legame per l'ossigeno. Le *sindromi talassemiche* derivano da mutazioni che compromettono la produzione o la traduzione dell'mRNA per la globina, a cui consegue una deficitaria biosintesi della catena globinica stessa. Le manifestazioni cliniche sono attribuibili all'inadeguata disponibilità di emoglobina e alla produzione sbilanciata delle singole catene globiniche, con conseguente distruzione prematura di eritroblasti e globuli rossi. Le *varianti emoglobiniche talassemiche* uniscono gli aspetti della talassemia (l'anomala biosintesi della globina) e delle emoglobinopatie strutturali (un'anomala sequenza aminoacidica). La persistenza ereditaria dell'emoglobina fetale (*hereditary persistence of fetal hemoglobin*, HPFH) è caratterizzata dalla sintesi di elevati livelli di emoglobina fetale nell'adulto. Le *emoglobinopatie acquisite* comprendono le modificazioni della molecola di emoglobina da parte di tossine (per es., metaemoglobinemia acquisita) e la sintesi di emoglobine anomale (per es., produzione di elevati livelli di HbF nelle condizioni "preleucemiche" e l'α-talassemia nei disturbi mieloproliferativi).

TABELLA 99-1 CLASSIFICAZIONE DELLE EMOGLOBINOPATIE

I. Emoglobinopatie strutturali: emoglobine con alterate sequenze aminoacidiche che provocano un danno funzionale o l'alterazione delle proprietà fisiche o chimiche
 A. Anomala polimerizzazione dell'emoglobina – HbS, falcizzazione
 B. Alterata affinità per l'ossigeno
  1. Elevata affinità: policitemia
  2. Ridotta affinità: cianosi, pseudoanemia
 C. Emoglobine a facile ossidazione
  1. Emoglobine instabili: anemia emolitica, ittero
  2. Emoglobine M: metaemoglobinemia, cianosi
II. Talassemie: biosintesi deficitaria delle catene globiniche
 A. α-talassemie
 B. β-talassemie
 C. δβ-, γδβ-, αβ-talassemie
III. Varianti emoglobiniche talassemiche: Hb strutturalmente anomala associata a coeredità di un fenotipo talassemico
 A. HbE
 B. Hb Constant Spring
 C. Hb Lepore
IV. Persistenza congenita di emoglobina fetale: presenza di elevati livelli di HbF nella vita adulta
V. Emoglobinopatie acquisite
 A. Metaemoglobina da esposizione ad agenti tossici
 B. Sulfaemoglobina da esposizione ad agenti tossici
 C. Carbossiemoglobina
 D. HbH nell'eritroleucemia
 E. Elevati livelli di HbF nelle condizioni di stress eritroide e di displasia midollare

EPIDEMIOLOGIA

Le emoglobinopatie sono particolarmente comuni nelle aree di endemia malarica e si pensa che tali "foci" di emoglobinopatie riflettano un vantaggio selettivo dei globuli rossi anomali, che presumibilmente offrono un ambiente meno ospitale durante gli stadi obbligatoriamente intraeritrocitari del ciclo vitale del parassita. I bambini molti piccoli affetti da α-talassemia sono *più* suscettibili all'infezione da *Plasmodium vivax* non letale e la talassemia potrebbe svolgere un ruolo di protezione naturale contro l'infestazione sostenuta dal più letale *Plasmodium falciparum*.

Le talassemie rappresentano la più comune alterazione genetica nel mondo, interessando quasi 200 milioni di persone in tutto il globo. Circa il 15% degli americani di razza nera è portatore asintomatico di α-talassemia; la forma minor (tratto α-talassemico) si riscontra invece nel 3% dei neri americani e in una percentuale variabile tra l'1 e il 15% nei soggetti di origine mediterranea. L'incidenza della β-talassemia è di circa il 10-15% nelle popolazioni originarie del Mediterraneo o del Sudest asiatico e dello 0,8% nei neri americani.

Negli Stati Uniti si contano circa 1000 casi gravi di talassemia. L'anemia a cellule falciformi o drepanocitosi rappresenta la più comune emoglobinopatia strutturale e si osserva in forma eterozigote in circa l'8% dei neri americani, mentre la forma omozigote ha una frequenza di 1:400. Circa il 2-3% dei neri americani è infine portatore di un allele per l'emoglobina C.

EREDITARIETÀ E ONTOGENESI

Le emoglobinopatie sono caratteri autosomici codominanti: gli eterozigoti misti che ereditano un diverso allele anomalo mutante da ciascun genitore presenteranno un quadro derivante dalla combinazione dei due caratteri anomali. I pazienti che, per esempio, ereditano la drepanocitosi/β-talassemia manifesteranno gli aspetti della drepanocitosi e della β-talassemia. Poiché la catena α è presente nella HbA, nella HbA_2 e nella HbF, le mutazioni a carico della sua struttura provocheranno anomalie in tutte e tre le forme di emoglobina. Le emoglobinopatie coinvolgenti la catena α-globinica sono sintomatiche sia durante la vita intrauterina sia dopo la nascita, dal momento che un gene per l'α-globina normalmente funzionante è richiesto sia durante la gestazione sia per tutta la vita adulta. Al contrario, i neonati affetti da un'emoglobinopatia coinvolgente la catena β-globinica tendono a rimanere asintomatici fino ai 3-9 mesi di vita, quando l'HbF viene quasi completamente sostituita dall'HbA.

DIAGNOSI E CARATTERIZZAZIONE DELLE EMOGLOBINOPATIE: METODI GENERALI

Delle molte metodiche disponibili per l'analisi dell'emoglobina, nella diagnosi clinica di routine vengono utilizzate le tecniche elettroforetiche. L'elettroforesi a pH 8,6 su membrane di acetato di cellulosa è semplice, economica e attendibile ai fini di uno *screening* iniziale. L'elettroforesi su gel di agar a pH 6,1 in tampone citrato è spesso utilizzata come metodica complementare poiché ciascuna tecnica permette la distinzione di varianti diverse. Il confronto dei risultati ottenuti con i diversi sistemi conduce solitamente a una diagnosi priva di dubbi, sebbene alcune importanti varianti emoglobiniche non siano rilevabili all'elettroforesi. Tali varianti possono allora essere riconosciute utilizzando tecniche più sofisticate come il *focusing* isoelettrico e/o la cromatografia liquida ad alta pressione (*high-pressure liquid cromatography*, HPLC).

Spesso può inoltre essere utile una quantificazione del profilo emoglobinico. L'HbA_2 è frequentemente elevata nel tratto β-talassemico e ridotta nelle anemie sideropeniche. L'HbF è elevata nella HPFH, in alcune sindromi β-talassemiche e occasionalmente in periodi di stress eritroide o mielodisplasia. La quantificazione di una singola emoglobina può inoltre essere necessaria per la caratterizzazione del tratto falciforme, delle sindromi falciformi-talassemiche o della malattia da emoglobina SC, nonché per il monitoraggio della terapia con exsanguinotrasfusione per ridurre la percentuale di HbS circolante. Nella maggior parte dei laboratori la ricerca quantitativa è eseguita solo su specifica richiesta.

Poiché alcune varianti possono presentare una migrazione comune all'HbA o all'HbS (emoglobina falciforme), la valutazione elettroforetica dovrebbe essere sempre considerata incompleta, a meno che, sulla base di indicazioni cliniche, non siano eseguiti ulteriori test di tipo funzionale per la falcizzazione, la solubilità o l'affinità per l'ossigeno dell'emoglobina. La migliore metodica per la falcizzazione prevede la misurazione di quanto l'emoglobina diventa insolubile, o gelifica, quando è deossigenata (test di solubilità per la falcizzazione). Le emoglobine instabili si riconoscono mediante precipitazione in isopropanolo o dopo riscaldamento a 50 °C e le varianti a elevata o ridotta affinità per l'O_2 determinando quantitativamente la pressione parziale di ossigeno a cui il campione di emoglobina si satura per il 50% di O_2 (test P_{50}). Nella maggior parte dei laboratori, anche in regime di urgenza, possono essere facilmente effettuati test diretti per la determinazione della percentuale di carbossiemoglobina e di metaemoglobina, mediante utilizzazione di tecniche spettrofotometriche.

Una caratterizzazione completa, comprendente la sequenza aminoacidica o il sequenziamento e la clonazione genica, è possibile presso molti laboratori sperimentali in tutto il mondo. L'avvento della reazione di polimerasi a catena (*polymerase chain reaction*, PCR), dell'ibridazione oligonucleotidica allele-specifica e del sequenziamento automatico del DNA hanno permesso l'identificazione nell'arco di pochi giorni delle mutazioni dei geni globinici per una globina possano essere identificate nell'arco di pochi giorni.

La valutazione di laboratorio deve rappresentare una modalità di conferma piuttosto che il primo livello di diagnosi. La diagnosi è quella che si basa sull'individuazione di un'anamnesi tipica e di reperti obiettivi, sullo studio morfologico di uno striscio di sangue periferico, nonché su anomalie all'esame emocromocitometrico (per es., estrema microcitosi associata a un minimo grado di anemia nel tratto talassemico).

EMOGLOBINE CON ANOMALIE STRUTTURALI

SINDROMI FALCIFORMI

Le sindromi falciformi sono causate da una mutazione del gene per la β-globina, caratterizzata dalla sostituzione del sesto aminoacido da acido glutamico a valina. Quando è deossigenata, l'HbS ($\alpha_2\beta_2^{6Glu\rightarrow Val}$) polimerizza in modo reversibile formando una rete gelatinosa di polimeri fibrosi che rendono più rigida la membrana eritrocitaria, aumentano la viscosità e provocano disidratazione secondaria alla fuoriuscita di potassio e all'afflusso intracellulare di calcio (Fig. 99-3), cambiamenti che peraltro sono alla base anche della caratteristica forma a falce. Gli elementi falciformi perdono la flessibilità necessaria all'attraversamento del letto capillare. Essi possiedono membrane alterate e "adesive" (soprattutto i reticolociti), che presentano un'anomala adesività all'endotelio delle piccole venule. Tali anomalie provocano degli imprevedibili episodi di vaso-occlusione microvascolare e di distruzione eritrocitaria prematura (anemia emolitica), quest'ultima a causa della distruzione degli elementi anomali effettuata dalla milza. Questi elementi rigidi e adesivi ostruiscono inoltre i piccoli vasi venulari e capillari, provocando ischemia tissutale, dolore acuto e graduale danneggiamento degli organi terminali. La componente veno-occlusiva domina solitamente il decorso clinico. Le manifestazioni principali sono costituite da episodi di dolore di tipo ischemico (crisi dolorose) e da disfunzione, sempre su base ischemica, o infarto vero e proprio a livello della milza, del sistema nervoso centrale, delle ossa, del fegato, dei reni e dei polmoni (Fig. 99-3).

Alcune sindromi falciformi derivano dall'avere ereditato l'HbS da un genitore e un'altra emoglobinopatia, per esempio la β-talassemia o l'HbC ($\alpha_2\beta_2^{6Glu\rightarrow Lys}$) dall'altro. La patologia che costituisce il prototipo di queste sindromi è comunque l'anemia a cellule falciformi, caratterizzata dallo stato di omozigosi per l'HbS (Tab. 99-2.)

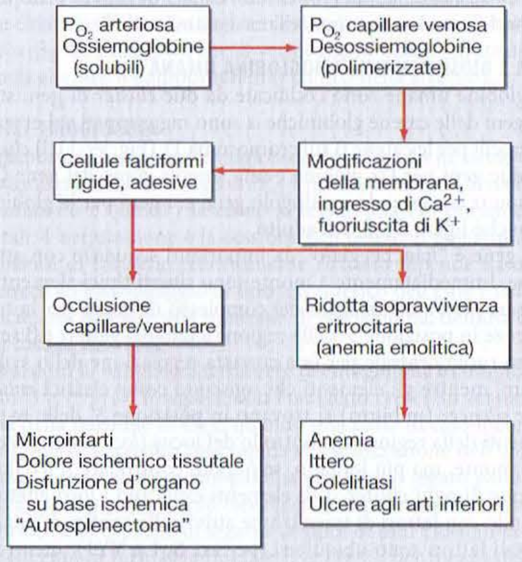


FIGURA 99-3 Fisiopatologia delle crisi falcemiche.

Manifestazioni cliniche della drepanocitosi La maggior parte dei pazienti affetti da una sindrome falciforme presenta anemia emolitica, con un ematocrito compreso tra il 15 e il 30% e una reticolocitosi significativa. In passato si credeva che lo stato anemico, riducendo la viscosità ematica, svolgesse un effetto protettivo nei confronti della crisi vaso-occlusiva. La storia naturale della malattia e gli studi farmacologici indicano invece come un *incremento* dell'ematocrito, con un feedback inibitorio sulla reticolocitosi, può essere utile, anche se a spese di un'aumentata viscosità del sangue. Il ruolo dei reticolociti "adesivi" nella vaso-occlusione può infatti essere sufficiente a spiegare un simile effetto paradosso.

La granulocitosi è frequente. La conta leucocitaria può fluttuare notevolmente e imprevedibilmente durante e tra le crisi dolorose, gli episodi infettivi e altre malattie intercorrenti.

Le manifestazioni del fenomeno vaso-occlusivo sono proteiformi; episodi intermittenti nelle strutture muscoloscheletriche e connettivali provocano un'ischemia dolorosa che si manifesta con dolore acuto e dolenzia, febbre, tachicardia e stato ansioso. Tali episodi ricorrenti, definiti *crisi dolorose*, rappresentano le manifestazioni cliniche più comuni, la cui frequenza e gravità sono estremamente variabili. Il dolore può insorgere in qualunque sede corporea e perdurare per un periodo variabile da poche ore a due settimane. Le crisi ripetute che richiedono il ricovero ospedaliero (più di tre per anno) risultano in relazione con una ridotta sopravvivenza nell'età adulta, indicando che si tratta di episodi legati all'accumulo di danno d'organo cronico. I fattori scatenanti possono essere le infezioni, la febbre, l'intenso esercizio fisico, l'ansia, una brusca variazione di temperatura, l'ipossia o le soluzioni ipertoniche.

I microinfarti ripetuti possono distruggere i tessuti in cui sia presente un letto microvascolare in grado di dar luogo alla falcizzazione. Per tale motivo la milza è spesso funzionalmente persa entro i primi 18-36 mesi di vita, con conseguente suscettibilità alle infezioni, soprattutto da pneumococchi.

TABELLA 99-2 ASPETTI CLINICI DELLE EMOGLOBINOPATIE FALCIFORMI

Condizione	Anomalie cliniche	Livello di emoglobina, g/l (g/dl)	Volume globulare medio, fl	Elettroforesi dell'emoglobina
Tratto falciforme	Nessuna; rara ematuria non dolorosa	Normale	Normale	Hb S/A:40/60
Anemia a cellule falciformi	Crisi vaso-occlusive con infarto in sede splenica, cerebrale, midollare, ossea, renale, polmonare; necrosi asettica dell'osso; colelitiasi; priapismo; ulcere alle caviglie	70-100 (7-10)	80-100	Hb S/A:100/0 Hb F:2–25%
S/β^0 talassemia	Crisi vaso-occlusive; necrosi asettica dell'osso	70-100 (7-10)	60-80	Hb S/A:100/0 Hb F:1-10%
S/β^+ talassemia	Raramente crisi e necrosi asettica	100-140 (10-14)	70-80	Hb S/A:60/40
Emoglobina SC	Raramente crisi e necrosi asettica; ematuria asintomatica	100-140 (10-14)	80-100	Hb S/A:50/0 Hb C:50%

L'ostruzione venosa acuta della milza (*crisi di sequestro splenico*), manifestazione rara nella prima infanzia, può richiedere una terapia trasfusionale e/o una splenectomia in urgenza, al fine di prevenire il blocco dell'intera portata arteriosa in una milza occlusa. L'occlusione dei vasi retinici può causare emorragie, neovascolarizzazione e da ultimo distacco di retina. La necrosi papillare renale produce invariabilmente isostenuria e le necrosi renali più estese esitano solitamente in insufficienza renale nell'adulto, una frequente causa di morte tardiva. L'ischemia in sede ossea e articolare può essere alla base di necrosi asettica (soprattutto a carico della testa omerale o femorale), di artropatia cronica e di una particolare suscettibilità all'osteomielite, sostenuta da germi come *Salmonella*, raramente riscontrata in altri ambiti. La *sindrome mano-piede* è causata da infarti dolorosi delle dita e dattilite. L'ictus è frequente soprattutto nei bambini, un piccolo sottogruppo dei quali è colpito da episodi ripetuti, mentre è meno comune nell'adulto, dove è spesso di natura emorragica. Una particolare complicanza dolorosa nel maschio è il priapismo, causato dall'ostruzione dell'efflusso venoso del pene, a cui consegue frequentemente un'impotenza permanente. La formazione di ulcere croniche agli arti inferiori è probabilmente una conseguenza dell'ischemia e della sovrainfezione del letto circolatorio distale.

La *sindrome toracica acuta* è una manifestazione peculiare caratterizzata da dolore toracico, tachipnea, febbre, tosse e desaturazione arteriosa di ossigeno. Può simulare diverse patologie come polmoniti, embolia polmonare, infarto ed embolia del midollo osseo, ischemia miocardica o infarto polmonare. Si ritiene che la sindrome rifletta una falcizzazione *in situ* a livello polmonare, che genera dolore e una temporanea disfunzione polmonare. È spesso difficile, o addirittura impossibile, distinguerla da altre patologie. L'infarto polmonare e la polmonite sono le patologie più frequentemente sottostanti o concomitanti nei pazienti colpiti da tale sindrome. Quando sono ricorrenti, gli episodi di dolore toracico acuto si correlano a una ridotta sopravvivenza. Una ridotta saturazione arteriosa di ossigeno nella fase acuta rappresenta un evento sfavorevole, poiché favorisce la falcizzazione su larga scala. Le crisi polmonari acute o subacute portano a ipertensione polmonare e a cuore polmonare, una causa di morte in aumento da quando i pazienti sopravvivono più a lungo.

Le sindromi falciformi si caratterizzano per la loro eterogeneità. Alcuni pazienti restano di fatto asintomatici fino all'età adulta e anche successivamente, mentre altri sono colpiti da numerose crisi tali da richiedere l'ospedalizzazione già dalla prima infanzia. I pazienti affetti da drepanocitosi-talassemia e da drepanocitosi-HbE tendono a manifestare sintomi simili, leggermente più lievi, forse per gli effetti favorevoli della produzione di altre emoglobine all'interno di globuli rossi. La malattia da emoglobina SC, una delle più comuni varianti di anemia falciforme, è frequentemente caratterizzata da un minor grado di anemia emolitica e da una maggiore tendenza allo sviluppo di retinopatia e necrosi asettica ossea. Per molti aspetti, comunque, le manifestazioni cliniche sono simili a quelle della drepanocitosi. Alcune rare varianti emoglobiniche invece sono di fatto responsabili di un aggravamento del fenomeno di falcizzazione. La variabilità clinica che si osserva in pazienti diversi che hanno ereditato le stesse mutazioni causali per la malattia (emoglobina della drepanocitosi) ha fatto della drepanocitosi il riferimento per gli sforzi volti a identificare polimorfismi genetici modificatori in altri geni, che possono rendere conto dell'eterogeneità. Fino a oggi tali sforzi nell'ambito dello screening del genoma non hanno prodotto la scoperta di geni modificanti, eccetto quelli noti per influenzare direttamente il profilo emoglobinico: per esempio la persistenza di emoglobina fetale nella vita adulta, l'α-talassemia o la coeredità di altre varianti strutturali dell'emoglobina. La complessità dei dati ottenuti ha fino a oggi disatteso l'aspettativa secondo la quale l'analisi estesa a tutto il genoma avrebbe portato al riconoscimento di profili individualizzati, in grado di prevedere il decorso clinico di un paziente.

Nonostante ciò, da tali analisi sui geni modificatori sono emersi alcuni pattern interessanti, come per esempio i geni coinvolti nella risposta infiammatoria o nell'espressione delle citochine, che sembrano essere possibili geni modificatori. Possono essere coinvolti anche geni che intervengono nella regolazione trascrizionale dei linfociti. È perciò probabile che variazioni polimorfiche cruciali nella risposta infiammatoria del paziente ai danni provocati dagli eritrociti falcizzati o in risposta a infezioni croniche o ricorrenti possano dimostrare la loro importanza nel predire la gravità clinica della malattia.

Manifestazioni cliniche del tratto falciforme Il tratto falciforme è di solito asintomatico. L'anemia e le crisi dolorose sono rarissime. Un reperto non frequente, ma molto caratteristico, è quello dell'ematuria asintomatica, che si presenta spesso negli adolescenti di sesso maschile, probabilmente a causa di necrosi papillare. L'isostenuria è la manifestazione più comune di tale processo. Sono stati descritti sfaldamento papillare associato a ostruzione uretrale e l'insorgenza di casi isolati di falcizzazione massiva o morte improvvisa dovuta all'esposizione a elevate altitudini o a gradi estremi di esercizio fisico o di disidratazione.

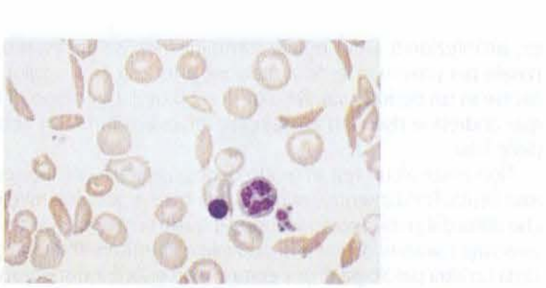


FIGURA 99-4 Anemia falciforme. Gli eritrociti allungati e falciformi visibili in questo striscio rappresentano le cellule circolanti irreversibilmente modificate. Sono altresì visibili cellule a bersaglio ed eritrociti nucleati.

Diagnosi Le sindromi falciformi sono facilmente sospettate sulla base della caratteristica anemia emolitica, della morfologia eritrocitaria (Fig. 99-4), nonché degli episodi intermittenti di dolore ischemico. La diagnosi è confermata mediante l'elettroforesi dell'emoglobina e i test di falcizzazione descritti precedentemente. È importante che la caratterizzazione dell'esatto profilo emoglobinico del paziente sia completa, dal momento che drepanocitosi-talassemia e malattia da emoglobina SC sono associate a una prognosi e a manifestazioni cliniche differenti. La diagnosi è di solito formulata durante l'età infantile, ma occasionalmente un paziente, spesso eterozigote misto, può rimanere asintomatico fino alla pubertà, alla gravidanza o all'età giovane-adulta. Ai fini della consulenza genetica è fondamentale la determinazione del genotipo dei membri della famiglia, nonché dei potenziali partner. I dati anamnestici relativi all'infanzia aiutano nella formulazione della prognosi o nella decisione di iniziare terapie aggressive o sperimentali. I fattori che si associano ad aumento della morbilità e riduzione della sopravvivenza sono: più di tre crisi/anno per le quali si sia resa necessaria l'ospedalizzazione; neutrofilia cronica; anamnesi positiva per sequestro splenico o sindrome mano-piede; un secondo episodio di sindrome toracica acuta. I pazienti con anamnesi positiva per ictus presentano un rischio aumentato di recidiva e necessitano di uno specifico e stretto monitoraggio mediante determinazione del flusso carotideo con l'ecoDoppler. I pazienti con gravi o ripetuti episodi di sindrome toracica acuta possono necessitare di terapia di supporto emotrasfusionale a vita utilizzando, quando possibile, una parziale exsanguinotrasfusione.

T SINDROMI FALCIFORMI

I pazienti affetti da una sindrome falciforme richiedono cure continue. L'acquisizione di familiarità con la sintomatologia rappresenta per il paziente la migliore autodifesa nei confronti di un eccessivo ricorso ai servizi di pronto soccorso, al ricovero ospedaliero o all'assuefazione ai narcotici. Ulteriori misure preventive sono rappresentate da: regolari visite oculistiche con lampada a fessura per controllare lo sviluppo della retinopatia; idonea profilassi antibiotica per i pazienti splenectomizzati, in occasione di procedure odontoiatriche o comunque invasive; elevata idratazione per via orale durante o prima di periodi di attività fisica molto intensa, esposizione al caldo o al freddo, stress emotivi o infezioni. Poiché le vaccinazioni antipneumococcica e contro *Haemophilus influenzae* sono meno efficaci nei soggetti splenectomizzati, nei pazienti affetti da drepanocitosi esse andrebbero effettuate nei primi anni di vita.

La gestione della crisi dolorosa comprende una generosa idratazione, un'accurata valutazione delle cause sottostanti (come un'infezione) e un'ottimale analgesia mediante la somministrazione di narcotici in pompa a perfusione continua e/o controllata dal paziente. La morfina (0,1-0,15 mg/kg ogni 3-4 ore) o la meperidina (0,75-1,5 mg/kg) ogni 2-4 ore dovrebbero essere in grado di controllare un dolore intenso. La meperidina dovrebbe essere utilizzata solo per il controllo a breve termine di un dolore acuto, non essendo idonea per l'analgesia cronica. Il dolore osseo può rispondere bene anche al trattamento con ketorolac, da 30-60 mg come dose iniziale a 15-30 mg successivamente, ogni 6-8 ore. L'inalazione di ossido nitroso può essere efficace a breve termine, ma deve essere posta particolare attenzione nell'evitare ipossia e depressione respiratoria. Dal momento che esso aumenta l'affinità dell'O_2 riducendone il rilascio a livello tissutale, il suo impiego andrebbe riservato a personale esperto. Molte crisi possono essere gestite a domicilio per mezzo di idratazione e analgesia, entrambe per via orale. Il ricorso al pronto soccorso dovrebbe essere riservato ai casi di sintomatologia molto intensa o a quelli fortemente sospetti di altra condizione patologica concomitante (per

es., un'infezione). Deve essere somministrato, se necessario, ossigeno per via nasale per prevenire la desaturazione arteriosa. La maggior parte delle crisi si risolve in un periodo variabile da 1 a 7 giorni. L'impiego di trasfusioni di sangue andrebbe riservato ai casi estremi; esse infatti non abbreviano la durata delle crisi.

Non esiste alcun test in grado di diagnosticare con sicurezza una crisi dolorosa acuta. Fondamentale ai fini di una buona gestione medica è un approccio che parta dal presupposto secondo il quale la maggior parte dei pazienti che riferiscono i sintomi di una crisi può avere effettivamente una crisi o essere affetta da un'altra patologia di una certa importanza. È indispensabile un'accurata valutazione diagnostica per la ricerca di malattie o condizioni mediche sottostanti, sebbene esse siano osservate con una bassa frequenza. Negli adulti devono essere considerate le possibilità di una necrosi asettica o di un'artropatia da drepanocitosi, soprattutto se il dolore o l'impotenza funzionale sono ricorrenti o cronici in corrispondenza di un'unica sede. Nel caso dell'artropatia è spesso efficace la terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei.

La sindrome toracica acuta rappresenta un'urgenza medica che può richiedere anche il ricorso a un'unità di terapia intensiva. È necessario effettuare un attento monitoraggio dell'idratazione, al fine di evitare lo sviluppo di edema polmonare, e l'ossigenoterapia deve essere generosa per impedire la desaturazione arteriosa. Andrebbe inoltre effettuata una completa valutazione diagnostica riguardo a embolia polmonare e polmonite, patologie che possono manifestarsi con sintomatologia atipica. Gli interventi cruciali sono costituiti dalle trasfusioni, per mantenere un valore di ematocrito superiore a 30, e dall'exsanguino-trasfusione in urgenza se la saturazione arteriosa dovesse scendere al di sotto del 90%. Poiché nei pazienti affetti da sindrome falciforme si è osservato un prolungamento della sopravvivenza fino al quinto o sesto decennio di vita, l'insufficienza renale terminale e l'ipertensione polmonare sono via via divenute le due più importanti cause di morbilità terminale. La miocardiopatia secondaria a drepanocitosi e/o la coronaropatia precoce possono compromettere la funzione cardiaca negli anni successivi. Vi sono pazienti affetti da drepanocitosi che hanno ricevuto un trapianto di rene, ma spesso si è osservato un aumento della frequenza e della gravità delle crisi, forse correlato alle infezioni conseguenti alla terapia immunosoppressiva.

Il più importante passo avanti nella terapia dell'anemia a cellule falciformi è stato l'introduzione dell'idrossiurea come caposaldo terapeutico per i pazienti con sintomatologia grave. L'idrossiurea (da 10 a 30 mg/kg/die), oltre ad aumentare la quota di emoglobina fetale, può anche avere effetti positivi sull'idratazione del globuli rossi, sull'adesione alle pareti vascolari, nonché sulla riduzione della conta granulocitaria e reticolocitaria. Il dosaggio deve essere aggiustato per mantenere una conta leucocitaria tra 5000 e 8000 cellule/µl. Poiché i globuli bianchi e i reticolociti possono svolgere un ruolo fondamentale nella patogenesi delle crisi falcemiche, la loro soppressione potrebbe rappresentare un importante effetto benefico della terapia con idrossiurea.

L'impiego dell'idrossiurea andrebbe valutato nei pazienti con ripetuti episodi di sindrome acuta toracica o con più di tre crisi l'anno che abbiano richiesto il ricovero in ospedale. L'utilità del farmaco per ridurre l'incidenza delle altre complicanze (per es., priapismo o retinopatia) è in corso di valutazione, così come gli effetti collaterali a lungo termine. L'idrossiurea offre ampi benefici alla maggior parte dei pazienti con malattia così grave da comprometterne lo stato funzionale, potendo anche migliorare la sopravvivenza. Nella maggior parte dei pazienti i livelli di HbF aumentano nell'arco di pochi mesi.

Il primo farmaco che si è dimostrato in grado di elevare i livelli di HbF è stata la 5-azacitidina, un agente chemioterapico il cui impiego non si è diffuso per motivi di tossicità e di carcinogenesi. La 5-desossiazacitadina (decitabina), un agente affine, può invece aumentare i livelli di HbF già a basse dosi e con un profilo accettabile di tossicità.

Il trapianto di midollo osseo può fornire una cura definitiva, ma la sua efficacia e sicurezza sono note solo per i bambini. Gli elementi prognostici che giustificano un trapianto di midollo sono la presenza di crisi ripetute nell'età infantile, un'elevata conta neutrofila o lo sviluppo della sindrome mano-piede. I bambini a rischio di ictus possono attualmente essere identificati mediante velocimetria Doppler; almeno in tale popolazione, infatti, il rischio può essere sostanzialmente ridotto attuando un regime di profilassi con exsanguinotrasfusioni. I bambini colpiti da ictus dovrebbero essere sottoposti per almeno 3-5 anni a un programma di energica exsanguinotrasfusione, in considerazione dell'altissimo rischio di recidiva.

La terapia genica per la drepanocitosi è stata oggetto d'intensa ricerca, ma attualmente non è praticabile in condizioni di sicurezza.

Gli agenti che bloccano la disidratazione eritrocitaria o l'adesione vascolare, come il clotrimazolo o il magnesio, possono dare benefici in associazione con l'idrossiurea, in attesa della conclusione degli studi in corso. L'associazione di clotrimazolo e magnesio è oggetto di studio.

EMOGLOBINE INSTABILI

Le sostituzioni aminoacidiche che riducono la solubilità o aumentano la suscettibilità all'ossidazione producono emoglobine "instabili" che precipitano, formando corpi di inclusione dannosi per la membrana eritrocitaria. Le mutazioni tipiche sono quelle che interferiscono con i punti di contatto tra le subunità α e β [per esempio Hb Philly ($\beta^{35Tyr\rightarrow Phe}$)], che alterano i segmenti elicoidali [per es., Hb Genova ($\beta^{28Leu\rightarrow Pro}$)], o che danneggiano le interazioni delle tasche idrofobiche delle subunità globiniche con l'eme [per es., Hb Köln ($\beta^{98Val\rightarrow Met}$)] (Tab. 99-3). Le inclusioni, definite *corpi di Heinz*, sono clinicamente evidenti mediante l'utilizzo di coloranti sopravitali come il cristal violetto. La rimozione di tali inclusi da parte della milza genera cellule "butterate" e rigide, con una durata di vita ridotta e responsabili di un'anemia emolitica di gravità variabile, talvolta tale da richiedere un supporto trasfusionale cronico. La splenectomia può servire a correggere l'anemia. Ulcere agli arti inferiori e colelitiasi in età giovanile secondaria al carico di bilirubina sono reperti frequenti.

TABELLA 99-3 EMOGLOBINE ANOMALE CON ALTERAZIONE DELLA SINTESI O DELLA FUNZIONE

Denominazione	Mutazione	Popolazione	Principali effetti clinici[a]
Falciforme o S	$\beta^{6Glu\rightarrow Val}$	Africana	Anemia, infarti ischemici
C	$\beta^{6Glu\rightarrow Lys}$	Africana	Lieve anemia, interagisce con HbS
E	$\beta^{26Glu\rightarrow Lys}$	Sudest asiatico	Anemia microcitica, splenomegalia, fenotipo talassemico
Köln	$\beta^{98Val\rightarrow Met}$	Sporadica	Anemia emolitica, corpi di Heinz dopo splenectomia
Yakima	$\beta^{99Asp\rightarrow His}$	Sporadica	Policitemia
Kansas	$\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$	Sporadica	Lieve anemia
M. Iwata	$\alpha^{87His\rightarrow Tyr}$	Sporadica	Metaemoglobinemia

[a] Vedi testo per i dettagli.

Le emoglobine instabili si osservano sporadicamente e spesso originano da nuove mutazioni spontanee. Gli eterozigoti sono spesso sintomatici poiché una quantità significativa di corpi di Heinz può svilupparsi anche quando la variante instabile rappresenta solo una parte dell'emoglobina totale. Le emoglobine instabili sintomatiche sono prevalentemente varianti β-globiniche, poiché le mutazioni sporadiche che interessano solo uno dei quattro geni α-globinici produrrebbero solo il 20-30% di emoglobina anomala.

EMOGLOBINE CON ALTERATA AFFINITÀ PER L'OSSIGENO

Le *emoglobine a elevata affinità* [per es., Hb Yakima ($\beta^{99Asp\rightarrow Hys}$)] legano l'ossigeno più velocemente, ma ai normali valori di P_{O_2} capillare ne cedono meno ai tessuti (Fig. 99-2). Ne derivano lieve ipossia tissutale, stimolo per la produzione di globuli rossi e, quindi, eritrocitosi (Tab. 99-3). Nei casi estremi, l'ematocrito può salire fino al 60-65%, aumentando la viscosità del sangue e causando la tipica sintomatologia (cefalea, sonnolenza o vertigini). Può rendersi necessaria la salassoterapia. Le mutazioni tipiche alterano le interazioni all'interno della tasca per l'eme o alterano l'effetto Bohr o il sito dei ponti ionici. Le mutazioni che danneggiano le interazioni dell'HbA con il 2,3-BPG possono aumentare l'affinità per l'ossigeno, poiché il legame con il 2,3-BPG causa una riduzione dell'affinità per l'ossigeno.

Le *emoglobine a bassa affinità* [per es., Hb Kansas ($\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$)], nonostante la loro bassa affinità per l'ossigeno riescono a legare in sede polmonare una quantità di ossigeno sufficiente a ottenere una saturazione quasi completa. Alla tensione di ossigeno capillare esse cedono una quantità di ossigeno sufficiente a mantenere l'omeostasi a un basso valore di ematocrito (Fig. 99-2) (*pseudoanemia*). La desaturazione dell'emoglobina in sede capillare può essere inoltre sufficiente a provocare una cianosi clinicamente evidente. Nonostante tali reperti, i pazienti di solito non necessitano di una terapia specifica.

METAEMOGLOBINEMIE

La metaemoglobinemia è generata dall'ossidazione della molecola ferrolegata all'eme che passa quindi allo stato ferrico, provocando un caratteristico colorito marrone-bluastro, con tendenza al grigio, simile a quello cianotico. L'affinità per l'ossigeno della metaemoglobina è talmente elevata che in pratica non avviene cessione di ossigeno ai tessuti. Valori superiori a 50-60% sono spesso fatali.

La metaemoglobinemia congenita deriva da una mutazione globinica che stabilizza il ferro allo stato ferrico [per es., HbM Iwata ($\alpha^{87His\rightarrow Tyr}$); Tab. 99-3], oppure da mutazioni che alterano gli enzimi che riducono la metaemoglobina a emoglobina (per es., metaemoglobina reduttasi, NADP diaforasi). La metaemoglobinemia acquisita è causata da tossine che ossidano il ferro emico, in particolare i nitrati e i composti contenenti nitriti.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON EMOGLOBINE INSTABILI, EMOGLOBINE A ELEVATA AFFINITÀ E METAEMOGLOBINEMIA

Il sospetto di una *variante emoglobinica instabile* dovrebbe sorgere nel caso di pazienti che presentano anemia emolitica su base non immune, ittero, splenomegalia o patologia del tratto biliare in giovane età. Una emolisi grave si manifesta solitamente in età neonatale o infantile con ittero o anemia, mentre casi meno gravi possono presentarsi nell'adulto con anemia o solo con una reticolocitosi non altrimenti spiegabile, epatosplenomegalia, patologia del tratto biliare in età giovanile e ulcere agli arti inferiori. Poiché la mutazione spontanea è comune, l'anamnesi familiare per anemia può essere silente. L'esame dello striscio periferico mostra spesso anisocitosi e un notevole numero di cellule con inclusioni puntiformi e di forma irregolare (poichilocitosi).

I due migliori test per la diagnosi di un'emoglobina instabile sono la colorazione per i corpi di Heinz e il test di stabilità all'isopropanolo o al calore. Molte varianti emoglobiniche instabili sono silenti all'elettroforesi, motivo per cui un tracciato elettroforetico normale non esclude la diagnosi.

I pazienti gravemente ammalati possono richiedere un supporto trasfusionale per i primi 3 anni di vita, dal momento che una splenectomia prima di questa età si associa a un deficit immunitario di particolare gravità. La splenectomia è di solito efficace più tardi, ma talvolta vi sono pazienti che necessitano di supporto trasfusionale per tutta la vita. I pazienti possono sviluppare colelitiasi e ulcere agli arti inferiori anche dopo la splenectomia, intervento che comunque può essere preso in considerazione anche nei soggetti con gravi complicanze secondarie all'emolisi cronica, pur in assenza di anemia. La precipitazione delle emoglobine instabili è aggravata dallo stress ossidativo, per esempio da infezioni e farmaci antimalarici.

Le *varianti emoglobiniche a elevata affinità per l'O_2* dovrebbero essere prese in considerazione nei pazienti con eritrocitosi. Il test più indicato per una conferma è la misurazione della P_{50}. Un'emoglobina a elevata affinità per l'O_2 provoca uno spostamento significativo verso sinistra (valori numerici più bassi di P_{50}), sebbene vi siano alcuni fattori confondenti, come il fumo di tabacco o l'esposizione al monossido di carbonio, che possono parimenti ridurre la P_{50}.

I pazienti portatori di un'emoglobina a elevata affinità sono spesso asintomatici e il rossore o la pletora possono costituirne i segni rivelatori. Quando l'ematocrito raggiunge valori pari a 55-60%, può manifestarsi una sintomatologia legata all'aumentata viscosità ematica e al rallentamento del flusso (cefalea, letargia, vertigini ecc.). Tali soggetti possono beneficiare di un adeguato programma di salassi. L'eritrocitosi rappresenta un tentativo appropriato di compenso nei confronti di un'alterata cessione di ossigeno da parte della variante emiglobinica anomala. Un ricorso eccessivo può stimolare l'ulteriore incremento dell'eritropoiesi o aggravare i sintomi annullando tale meccanismo di compenso. Il principio guida per un corretto approccio mediante salassi dovrebbe quindi essere il miglioramento della cessione di ossigeno mediante la riduzione della viscosità ematica e l'incremento del flusso sanguigno, piuttosto che il raggiungimento di un normale valore di ematocrito. Un grado lieve di sideropenia può favorire tale controllo.

Le *emoglobine a bassa affinità* dovrebbero essere considerate nei pazienti con cianosi o con bassi valori di ematocrito, in assenza di altre cause evidenti dopo una valutazione esaustiva. Il test della P_{50} conferma la diagnosi e un approccio basato su rassicurazioni e appropriati consigli rappresenta l'intervento di scelta.

La *metaemoglobina* dovrebbe essere invece sospettata nei pazienti con sintomi di ipossia che appaiono cianotici nonostante valori di Pa_{O_2} sufficientemente elevati da saturare praticamente tutta l'emoglobina. Un'anamnesi positiva per ingestione di nitriti o di altri agenti ossidanti non è sempre disponibile; alcuni tipi di esposizione possono essere stati inapparenti per il paziente, mentre altri possono essere scaturiti da un tentativo di suicidio. Il caratteristico colore grigiastro del sangue appena prelevato può rappresentare un indizio fondamentale. Il test diagnostico di scelta è la misurazione del contenuto di metaemoglobina, che di solito può essere effettuata anche in regime di urgenza.

La metaemoglobinemia causa spesso sintomi di ischemia cerebrale per valori superiori al 15%, mentre livelli superiori al 60% sono di solito letali. L'infusione per via endovenosa di blu di metilene (1 mg/kg) costituisce un'efficace terapia in condizioni di urgenza. Nelle situazioni meno gravi e durante il *follow-up* dei casi più gravi si può utilizzare il blu di metilene (60 mg 3-4 volte/die) o l'acido ascorbico (300-600 mg/die) per via orale.

SINDROMI TALASSEMICHE

Le sindromi talassemiche sono alterazioni congenite della biosintesi delle catene α- o β-globiniche. La ridotta produzione di una catena globinica riduce la produzione dei tetrameri di emoglobina, provocando microcitosi e ipocromia, con accumulo sbilanciato di subunità α e β, poiché la sintesi della catena globinica non interessata dalla mutazione procede alla velocità normale. Il fenotipo clinico è dominato dall'accumulo sbilanciato di tali catene. La gravità è molto variabile, dipendendo dal grado di inefficienza della sintesi della globina interessata, dall'eventuale alterazione della sintesi di altre catene globiniche, nonché dalla coeredità di altri alleli anormali per la globina.

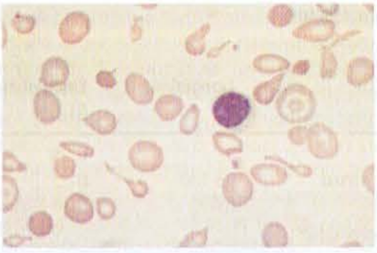


FIGURA 99-5 **β-talassemia intermedia.** Sono visibili eritrociti microcitici e ipocromici, simili a quelli che si riscontrano nelle gravi anemie sideropeniche. Si possono inoltre notare molti eritrociti di forma ellittica e a goccia (dacriociti).

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLE SINDROMI β-TALASSEMICHE

Le mutazioni che provocano la talassemia possono interessare qualsiasi passaggio nel processo di espressione del gene per la globina: trascrizione, processazione dell'mRNA precursore, traduzione e metabolismo post-trascrizionale della catena polipeptidica della β-globina. La forma più comune deriva da mutazioni che danneggiano lo *splicing* dell'mRNA precursore o che arrestano prematuramente la trascrizione dell'mRNA.

L'ipocromia e la microcitosi secondarie alla ridotta quantità di tetrameri dell'Hb caratterizzano tutte le forme di β-talassemia (Fig. 99-5). Negli eterozigoti (tratto β-talassemico) questa è la sola anomalia evidente e il grado di anemia è minimo. Nelle più gravi condizioni di omozigosi, invece, l'accumulo sbilanciato di globine α e β provoca l'accumulo di catene α non accoppiate a catene β e altamente insolubili, a cui segue la formazione di corpi di inclusione tossici che provocano la morte dell'eritroblasto nel midollo. Solo pochi dei proeritroblasti in via di maturazione eritroide sopravvivono. I pochi eritrociti sopravvissuti sono caratterizzati da un carico di corpi inclusi che, intercettati a livello splenico, sono causa della riduzione della vita media eritrocitaria, così come di una grave anemia emolitica. Il grave stato anemico che ne consegue stimola quindi il rilascio di eritropoietina e un'iperplasia eritroide compensatoria, ma la risposta midollare è compromessa a causa dell'eritropoiesi inefficace. Poiché l'anemia persiste, l'iperplasia eritroide può diventare esuberante e provocare la produzione di masse di tessuto eritropoietico extramidollare in sede epatica e splenica.

La massiva espansione midollare altera la crescita e lo sviluppo. I bambini sviluppano la caratteristica *facies* da scoiattolo striato,* dovuta all'iperplasia eritroide mascellare e alla protuberanza frontale. Possono manifestarsi assottigliamento e fratture patologiche a carico delle ossa lunghe e delle vertebre, dovute all'invasione corticale da parte degli elementi eritroidi, oltre che un grave ritardo della crescita. L'anemia emolitica è causa di epatosplenomegalia, ulcere agli arti inferiori, colelitiasi e scompenso cardiaco congestizio ad alta gittata. Poiché le risorse caloriche sono convogliate a sostegno dell'eritropoiesi, ne derivano inanizione, suscettibilità alle infezioni, disfunzioni endocrine, fino ai casi più gravi in cui si osserva il decesso durante il primo decennio di vita. La terapia cronica con trasfusioni di emazie migliora la cessione di ossigeno, sopprime l'eccessiva eritropoiesi inefficace e prolunga la vita, pur comportando inevitabili effetti collaterali, primo fra tutti il sovraccarico marziale, di solito fatale entro i 30 anni. La sola terapia che permette la guarigione completa è il trapianto di midollo osseo in età infantile.

La gravità è molto variabile. Sono noti fattori di modulazione che riducono l'eccesso di inclusioni formate dalle globine α non appaiate. Gli alleli associati ai difetti di sintesi meno gravi e alla coeredità di un tratto α-talassemico riducono la gravità clinica diminuendo l'accumulo delle globine α eccedenti. Nella β-talassemia si osserva persistenza dell'HbF di grado variabile. Il gene per le catene globiniche γ può sostituire le catene β e aumentare la produzione di emoglobina, riducendo quindi l'eccesso di inclusioni α-globiniche. I termini β-talassemia maior e β-talassemia intermedia sono utilizzati per descrivere l'eterogeneità clinica. I pazienti affetti da β-talassemia maior necessitano di un intenso supporto trasfusionale per sopravvivere, mentre quelli con β-talassemia intermedia spesso presentano

* In Italia questa *facies* viene più spesso definita microcitemica. [*N.d.C.*]

TABELLA 99-4 α-TALASSEMIE

Condizione	Emoglobina A, %	Emoglobina H (β_4), %	Livello di emoglobina, g/l (g/dl)	MCV, fl
Normale	97	0	150 (15)	90
Talassemia silente: -α/αα	98-100	0	150 (15)	90
Tratto talassemico:	85-95	Rare inclusioni eritrocitarie	120-130 (12-13)	70-80
–α/–α omozigosi α-tal-2[a]				
o				
– –/αα eterozigosi α-tal-1[a]				
Malattia da emoglobina H:				
– –/–α eterozigosi α-tal-1/α	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Idrope fetale				
– –/– – omozigosi α-tal-1	0	5-10[b]	Morte in utero o alla nascita	

[a] Quando su un cromosoma sono deleti entrambi gli alleli α il *locus* è denominato α-TAL-1, mentre quando è deleto un singolo allele α il locus è denominato α-TAL-2.
[b] Il 90-95% dell'emoglobina è emoglobina Bart (tetrameri di catene γ).

un fenotipo meno grave e possono sopravvivere senza trasfusioni. I termini β-talassemia minor e tratto β-talassemico descrivono lo stato asintomatico della β-talassemia eterozigote.

SINDROMI α-TALASSEMICHE

Le quattro classiche α-talassemie, più frequenti in Asia, sono il tratto α-talassemico-2, in cui è deleto uno dei quattro loci dell'α-globina, il tratto α-talassemico-1, in cui sono deleti due loci; la malattia da HbH, con delezione di tre loci; e infine l'idrope fetale con emoglobina di Bart, per la delezione di tutti e quattro i loci (Tab. 99-4). Sono note comunque anche forme di α-talassemia senza delezione.

Il tratto α-talassemico-2 è uno stato di portatore silente, asintomatico, mentre il tratto α-talassemico-1 è simile alla β-talassemia minor. I nati che presentano doppia eterozigosi per i due tratti α-talassemici mostrano invece un fenotipo più grave, definito *malattia da HbH*. L'eterozigosi per una delezione che rimuova entrambi i geni su uno stesso cromosoma (delezione *cis*) è frequente nei soggetti di origine asiatica e mediterranea, così come l'omozigosi per il tratto α-talassemico-2 (delezione *trans*). Entrambe provocano ipocromia e microcitosi asintomatiche.

Nella *malattia da HbH*, la produzione di HbA è solamente del 25-30% rispetto alla norma. Durante il periodo fetale si accumula una certa quantità di catene β non appaiate. Tali accumuli nell'adulto sono sufficientemente solubili per formare tetrameri β_4 definiti HbH. L'HbH forma pochi inclusi negli eritroblasti e pochi precipitati negli eritrociti circolanti. I pazienti con malattia da HbH hanno una talassemia intermedia caratterizzata da un'anemia emolitica di moderata gravità, ma con una minore quota di eritropoiesi inefficace. È comune la sopravvivenza fino a un'età medio-adulta senza trasfusioni.

Lo stato di omozigosi per il tratto α-talassemico-1 con delezione *cis* (idrope fetale) è causa di assenza totale della sintesi di α-globina e, successivamente allo stato embrionale, non viene prodotta alcuna forma di emoglobina utile da un punto di vista fisiologico. L'eccesso di γ-globina forma tetrameri definiti *Hb di Bart* (γ_4) che possiedono un'altissima affinità per l'ossigeno. Ai tessuti fetali si ha pertanto una cessione di O_2 quasi nulla, con conseguente asfissia tissutale, edema (idrope fetale), insufficienza cardiaca congestizia e morte in utero. Il tratto α-talassemico-2 è frequente (dal 15 al 20%) fra i discendenti della popolazione africana. Mentre la delezione *cis* dell'α-talassemia-1 è molto rara, l'α-talassemia-2 e la forma *trans* dell'α-talassemia-1 sono molto comuni, anche se la malattia da HbH e l'idrope fetale sono di rarissima osservazione.

Da tempo è noto che alcuni pazienti con mielodisplasia o eritroleucemia producono cloni di eritrociti contenenti HbH. Solo da poco si è compreso che tale fenomeno è dovuto a mutazioni nella via dell'ATRX che coinvolge la LCR del *cluster* dei geni α-globinici.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE TALASSEMIE

La diagnosi di β-talassemia maior è facilmente formulata durante l'età infantile sulla base di una grave anemia, accompagnata dai caratteristici segni di una massiva eritropoiesi inefficace: epatosplenomegalia, grave microcitosi, un caratteristico aspetto dello striscio periferico (Fig. 99-5) ed elevati livelli di HbF, HbA_2 o di entrambi. Molti pazienti necessitano di una terapia cronica trasfusionale volta al mantenimento di livelli di ematocrito di almeno 27-30%, tali da sopprimere l'eritropoiesi. La splenectomia si rende necessaria se il fabbisogno trasfusionale annuo (volume di globuli rossi per kilogrammo di peso corporeo per anno) mostra un incremento maggiore del 50%. Può essere utile un supplemento di acido folico. Sono consigliati la vaccinazione antipneumococcica, prima di un'eventuale splenectomia, e un attento monitoraggio per le infezioni, per le ulcere agli arti inferiori e per le patologie delle vie biliari. Molti pazienti sviluppano deficit endocrini come conseguenza del sovraccarico di ferro. È necessaria una valutazione precoce sul versante endocrinologico per l'intolleranza al glucosio, le alterazioni tiroidee e la ritardata comparsa della pubertà o dei caratteri sessuali secondari.

I pazienti con β-talassemia intermedia mostrano caratteristiche simili, ma possono sopravvivere senza un fabbisogno trasfusionale cronico. La gestione è particolarmente difficoltosa poiché molti fattori possono aggravare l'anemia come le infezioni, il periodo puberale e lo sviluppo di splenomegalia e ipersplenismo. Alcuni pazienti possono trarre beneficio dalla splenectomia. L'espansione dell'eritrone può provocare un eccessivo assorbimento di ferro con la dieta ed emosiderosi anche in assenza di terapia trasfusionale.

La β-talassemia minor (tratto talassemico) di solito si manifesta con gravi microcitosi e ipocromia con cellule a bersaglio, ma solo con un lieve grado di anemia. Il volume corpuscolare medio è raramente maggiore di 75 fl e l'ematocrito raramente minore di 30-33%. L'elettroforesi dell'Hb mostra tipicamente un incremento dell'HbA_2 (da 3,5 a 7,5%), sebbene alcune forme siano associate a normali valori di HbA_2 e/o elevata HbF. Sono essenziali la consulenza genetica e l'educazione del paziente. I portatori di tratto β-talassemico dovrebbero sapere che il loro quadro ematico è simile a quello di una sideropenia e che quindi può essere erroneamente interpretato come tale; dovrebbero pertanto evitare l'assunzione empirica di ferro, anche se può svilupparsi una sideropenia in caso di gravidanza o a causa di un sanguinamento cronico.

I portatori di tratto α-talassemico possono mostrare lievi ipocromie e microcitosi, di solito in assenza di anemia. I livelli di HbA_2 e HbF sono normali e i soggetti interessati richiedono di solito solo una consulenza genetica. La malattia da HbH è simile alla β-talassemia intermedia, con la complicanza aggiuntiva della molecola di HbH che si comporta come un'emoglobina moderatamente instabile. I pazienti affetti da tale malattia dovrebbero essere sottoposti a splenectomia in caso di anemia eccessiva o sviluppo di una necessità trasfusionale. Devono essere evitati i farmaci ossidanti. Nei pazienti più gravemente interessati può verificarsi un sovraccarico marziale tale da causare la morte.

PREVENZIONE

La diagnosi prenatale delle sindromi talassemiche è ora diffusamente disponibile. La diagnosi sul DNA si basa sull'amplificazione mediante PCR del DNA fetale ottenuto attraverso l'amniocentesi o la biopsia dei villi coriali, seguita dall'ibridazione con sonde oligonucleotidiche allele-specifiche. Le sonde possono essere tali da rilevare simultaneamente l'assetto di mutazioni che rendono conto del 95-99% delle α- o β-talassemie che si manifestano in un particolare gruppo etnico.

VARIANTI STRUTTURALI TALASSEMICHE

Le varianti strutturali talassemiche sono caratterizzate sia da un difetto di sintesi sia da una struttura anomala.

EMOGLOBINA LEPORE

L'Hb Lepore $[\alpha_2(\delta\beta)_2]$ deriva da un *crossover* asimmetrico e da una ricombinazione che fonde l'estremità prossimale del gene δ con quella distale del gene β strettamente collegato; il cromosoma risultante contiene solamente il gene di fusione δβ. La globina Lepore (δβ) è scarsamente sintetizzata poiché il gene di fusione è controllato dal debole *promoter* della δ-globina. Gli alleli dell'Hb Lepore hanno un fenotipo simile a quello della β-talassemia, tranne che per la presenza di Hb Lepore in una percentuale compresa tra il 2% e il 20%. Lo stato di eterozigosi mista per l'Hb Lepore e per l'allele della β-talassemia classica può manifestarsi come una talassemia grave.

EMOGLOBINA E

L'HbE ($\alpha_2\beta_2^{26Glu\rightarrow Lys}$) è molto comune in Cambogia, Thailandia e Vietnam. Il gene è divenuto via via più frequente negli Stati Uniti in seguito all'immigrazione della popolazione asiatica, soprattutto in California, dove l'HbE è la variante più frequentemente riscontrata. L'HbE presenta una lieve instabilità, tuttavia non sufficiente per influenzare in maniera significativa la vita media dei globuli rossi. L'elevata frequenza del ge-

ne per l'HbE può essere il risultato di un fenotipo talassemico a esso associato. Gli eterozigoti hanno caratteristiche simili a quelle dei portatori di un lieve tratto β-talassemico, mentre gli omozigoti presentano talvolta anomalie più marcate pur essendo asintomatici. Lo stato di eterozigosi mista per HbE e β-talassemia può associarsi a β-talassemia intermedia o β-talassemia maior, a seconda della gravità del gene talassemico coereditato.

L'allele β^E contiene solo la variazione di una singola base nel codone 26, che causa una sostituzione aminoacidica. Tale mutazione attiva un sito occulto di *splicing* per l'RNA che genera l'mRNA per una globina strutturalmente anomala che non può essere tradotto da circa il 50% delle molecole iniziali di pre-mRNA. Il rimanente 40-50%, che presenta uno splicing normale, dà origine a un mRNA funzionale tradotto in globina β^E, dal momento che l'mRNA maturo porta con se la variazione di base che altera il codone 26.

La consulenza genetica per i soggetti a rischio di HbE dovrebbe focalizzarsi sull'interazione tra HbE e β-talassemia piuttosto che sull'omozigosi per HbE, condizione associata a microcitosi e ipocromia asintomatiche e con livelli di Hb raramente inferiori a 10 g/dl.

PERSISTENZA CONGENITA DI EMOGLOBINA FETALE

La persistenza congenita di emoglobina fetale è caratterizzata da una sintesi continua di elevati livelli di HbF durante l'età adulta, in assenza di evidenti effetti deleteri, anche quando tutta l'emoglobina prodotta è di tipo HbF. Questi rari pazienti sono una convincente dimostrazione che la prevenzione del viraggio dall'emoglobina fetale a quella adulta o l'attuazione del processo inverso (da Hb adulta a fetale) potrebbe fornire una terapia efficace per la drepanocitosi e la β-talassemia.

EMOGLOBINOPATIE ACQUISITE

Le due più importanti emoglobinopatie acquisite sono l'avvelenamento da monossido di carbonio e la metaemoglobinemia (vedi sopra). Il monossido di carbonio ha una più elevata affinità per l'Hb rispetto all'ossigeno e può così sostituirlo nel legame, con la conseguenza finale di una minore cessione di O_2 ai tessuti. L'incremento cronico dei livelli di carbossiemoglobina al 10-15%, come si osserva nei fumatori, può causare policitemia secondaria. La carbossiemoglobina ha un colore rosso-ciliegia e maschera lo sviluppo di cianosi che di solito si associa a una scarsa cessione di O_2 ai tessutit.

Anomalie della biosintesi emoglobinica sono state descritte anche nelle discrasie ematiche. In alcuni pazienti affetti da mielodisplasia, eritroleucemia o disturbi mieloproliferativi, può essere osservata anche una lieve forma di malattia da HbH. Le anomalie non sono comunque talmente gravi da alterare il corso della malattia sottostante.

T EMOSIDEROSI TRASFUSIONALE

La trasfusione cronica di sangue può essere causa di infezioni trasmissibili per tale via, alloimmunizzazione, reazioni febbrili e sovraccarico marziale letale (Cap. 107). Un'unità di emazie concentrate contiene da 250 a 300 mg di ferro (1 mg/ml). Il ferro assimilato da una singola trasfusione di 2 unità di emazie concentrate è pertanto equivalente a quello assunto per via orale in 1-2 anni. Il ferro si accumula nei pazienti cronicamente trasfusi poiché non esistono meccanismi per aumentarne l'escrezione; un eritrone espanso provoca inoltre uno sviluppo particolarmente veloce di sovraccarico marziale, poiché l'eritropoiesi accelerata promuove a sua volta un eccessivo assorbimento di ferro con la dieta. Non dovrebbe essere somministrata vitamina C, in quanto essa genera radicali liberi negli stati di sovraccarico marziale.

Nei pazienti che ricevono più di 100 unità di emazie concentrate si sviluppa di solito un'emosiderosi. Il livello di ferritina si innalza e si osservano un precoce deficit endocrino (intolleranza al glucosio e ritardo puberale), cirrosi e miocardiopatia. La biopsia epatica mostra ferro in sede sia parenchimale sia reticoloendoteliale. Lo SQUID (*superconducting quantum-interference device*) rappresenta una metodica accurata per la valutazione del ferro epatico, ma non è disponibile su vasta scala. La tossicità cardiaca è spesso insidiosa; lo sviluppo precoce di pericardite è seguito da aritmie e insufficienza di pompa, mentre l'esordio di uno scompenso cardiaco è minaccioso, spesso segno premonitore di decesso entro un anno (Cap. 351).

La decisione di dare inizio a un supporto trasfusionale a lungo termine dovrebbe essere accompagnata dalla terapia con agenti ferro-chelanti. La desferroxamina prevede una somministrazione per via parenterale. La sua cinetica di legame del ferro richiede un'infusione lenta continua mediante pompa. La presenza costante del farmaco aumenta l'efficienza della chelazione e protegge i tessuti dalla occasionale cessione della frazione di ferro più tossica – ferro a basso peso molecolare – che può non essere sequestrato dalle proteine protettrici.

La desferroxamina è relativamente non tossica. Possono talvolta comparire cataratta, sordità e reazioni locali cutanee, fra cui l'orticaria, queste ultime di solito trattate con antistaminici. Si può giungere a un bilancio negativo del ferro anche in presenza di un alto regime trasfusionale, ma ciò da solo non previene la morbilità e la mortalità a lungo termine nei pazienti cronicamente trasfusi. Un danno d'organo irreversibile si sviluppa per livelli relativamente modesti di sovraccarico marziale, anche se i sintomi non appaiono che molti anni dopo. Nella β-talassemia maior, per ottenere un significativo beneficio sulla sopravvivenza, la terapia chelante dovrebbe iniziare prima dei 5-8 anni di età.

Il deferasirox è un promettente farmaco ferro-chelante per via orale. Una singola dose giornaliera di 20 o 30 mg di deferasirox provoca riduzioni della concentrazione epatica di ferro simili a quelle che si ottengono con la desferroxamina nei pazienti adulti e pediatrici cronicamente trasfusi. Il deferasirox causa talora incremento delle transaminasi e lieve ma persistente incremento della creatinina sierica, senza tuttavia apparenti conseguenze cliniche. Le altre tossicità sono simili a quelle della desferroxamina. Il profilo di tossicità è accettabile, sebbene gli effetti a lungo termine siano ancora da valutare.

TERAPIE SPERIMENTALI

TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO, TERAPIA GENICA E MANIPOLAZIONE DELL'EMOGLOBINA F

Il trapianto di midollo osseo fornisce cellule staminali capaci di esprimere un'emoglobina normale e tale approccio è stato utilizzato in molti pazienti affetti da β-talassemia e in una piccola quota di pazienti affetti da drepanocitosi. Il trapianto effettuato precocemente nel corso della malattia, prima che si verifichi il danno d'organo, è curativo nell'80-90% dei casi e, nei centri altamente specializzati, la mortalità legata al trapianto è inferiore al 10%. Poiché la sopravvivenza fino all'età adulta è comunque possibile anche con la terapia convenzionale, è preferibile che la decisione di effettuare un trapianto sia presa in collaborazione con centri specializzati.

La terapia genica per la talassemia e la drepanocitosi si è dimostrata di difficile attuazione; la captazione di vettori genici da parte delle cellule staminali emopoietiche quiescenti si è rivelata inefficace. Vettori come i lentivirus, in grado di tradurre cellule non in mitosi, potrebbero risolvere tale problema.

Il ripristino della sintesi di elevati livelli di HbF dovrebbe migliorare i sintomi della β-talassemia. Farmaci citotossici come l'idrossiurea e la citarabina favoriscono la sintesi di elevati livelli di HbF, probabilmente stimolando la proliferazione delle cellule progenitrici produttrici di HbF (cellule progenitrici F). Purtroppo non è stato ancora identificato alcun regime terapeutico in grado di migliorare le manifestazioni cliniche della β-talassemia. I butirrati stimolano la produzione di HbF, ma solo transitoriamente. La somministrazione a cicli o intermittente si è rivelata in grado di sostenere l'induzione di HbF nella maggior parte dei pazienti affetti da drepanocitosi, ma è ancora da chiarire se i butirrati possano esercitare una simile attività nei pazienti affetti da β-talassemia.

CRISI APLASTICHE E IPOPLASTICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA EMOGLOBINOPATIE

I pazienti con anemia emolitica mostrano talvolta un pericoloso calo dell'ematocrito durante o immediatamente dopo una malattia acuta. Una depressione midollare si verifica quasi sempre nel corso di una malattia infiammatoria acuta e, nei pazienti in cui l'emivita eritrocitaria è ridotta, tale depressione può incidere in modo molto più drammatico sulla conta dei globuli rossi. Tali crisi ipoplastiche sono di solito transitorie e si risolvono prima che sia richiesto un intervento.

Le *crisi aplastiche* consistono in una grave depressione dell'attività eritroide nei pazienti con anemia emolitica cronica e si associano a una rapida caduta dell'ematocrito. Gli episodi sono di solito a risoluzione spontanea. Le crisi aplastiche sono causate dall'infezione a opera di un particolare ceppo di parvovirus (B19A). I bambini infettati dal virus sviluppano di solito immunità permanente. Le crisi aplastiche non recidivano spesso e si osservano raramente negli adulti. Il trattamento richiede un attento monitoraggio dell'ematocrito e della conta reticolocitaria, nonché un supporto trasfusionale qualora l'anemia divenga sintomatica. La maggior parte delle crisi si risolve spontaneamente nell'arco di 1-2 settimane.

BIBLIOGRAFIA

ATAGA KI, ORRINGA EP: Hypercoagulability in sickle cell disease: A curious paradox. Am J Med 115:721, 2003

DESIMONE J et al: Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. Blood 99:3905, 2002

NEUFELD EJ: Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: New data, new questions. Blood 107:3436, 2006

Quek L, Thein SL: Molecular therapies in beta-thalassaemia. Br J Haematol 136:353, 2007

Steinberg MH: Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. Trends Pharmacol Sci 27:204, 2006

Switzer JA et al: Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: Present and future. Lancet Neurol 5:501, 2006

Ware RE et al: Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. Blood 99:10, 2002

100 Anemie megaloblastiche

A. Victor Hoffbrand

Le anemie megaloblastiche sono un gruppo di patologie caratterizzate dalla presenza di peculiari aspetti morfologici a carico della linea eritrocitaria midollare. La causa è di solito un deficit di cobalamina (vitamina B_{12}) o folato, anche se le cause possono essere genetiche o acquisite, relative sia al metabolismo di queste vitamine sia a difetti della sintesi di DNA indipendenti da cobalamina o folati (Tab. 100-1). Verranno descritti prima l'assorbimento e il metabolismo della cobalamina e dei folati e successivamente le basi biochimiche, i reperti clinici, di laboratorio, le cause e la terapia dell'anemia megaloblastica. Il midollo emopoietico mostra di solito una cellularità normale dal momento che l'anemia megaloblastica si sviluppa a causa di un'eritropoiesi inefficace.

COBALAMINA

La vitamina B_{12} (cobalamina) si trova in differenti forme chimiche, tutte caratterizzate da un atomo di cobalto al centro di un anello tetrapirrolico. In natura la vitamina è presente principalmente nella forma 2-desossiadenosile (ado), in sede mitocondriale, che rappresenta il cofattore dell'enzima metilmalonil-CoA mutasi. L'altra principale forma naturale di cobalamina è la metilcobalamina, presente nel plasma umano e nel citoplasma delle cellule, che agisce come cofattore per la metionina sintetasi. Inoltre piccole quantità di idrossicobalamina sono dovute alla rapida conversione della metil- e adocobalamina, determinata dall'esposizione alla luce.

Fonti alimentari e fabbisogno La cobalamina è sintetizzata unicamente dai microrganismi. Nei ruminanti tale processo si verifica a livello della porzione cefalica dell'intestino primitivo, mentre nell'uomo l'unica fonte è rappresentata dagli alimenti di origine animale, come carne, pesce e latticini. Vegetali, verdure, frutta e altri alimenti di origine non animale non contengono cobalamina, a meno che non siano stati contaminati da batteri. Una dieta normale, in un Paese occidentale, contiene tra 5 e 30 μg/die di cobalamina. La perdita giornaliera nell'adulto (soprattutto attraverso urina e feci) è compresa tra 1 e 3 μg (circa 0,1% dei depositi corporei) e, poiché l'organismo non è in grado di metabolizzare la cobalamina, il fabbisogno giornaliero è parimenti di circa 1-3 μg. I depositi nell'organismo ammontano a 2-3 mg, sufficienti per 3-4 anni, qualora l'apporto fosse completamente azzerato.

Assorbimento Vi sono due meccanismi deputati all'assorbimento della cobalamina. Uno è passivo e si verifica con le stesse modalità attraverso le mucose del cavo orale, del duodeno e dell'ileo; è rapido ma estremamente inefficiente, poiché la quantità assorbita è inferiore all'1% della dose ingerita. Il normale meccanismo fisiologico è invece più efficace, avviene nell'ileo, necessita di piccole dosi (pochi microgrammi) di cobalamina ed è mediato dal fattore intrinseco (FI) gastrico. La cobalamina assunta con la dieta, una volta rimossa dai complessi proteici mediante azione enzimatica nello stomaco, nel duodeno e nel digiuno, si lega rapidamente a una glicoproteina salivare che deriva dalla famiglia delle proteine leganti la cobalamina, note come aptocorrine (AC). Nell'intestino l'aptocorrina è digerita dalla tripsina pancreatica e la cobalamina viene trasferita al FI, che è prodotto dalle cellule parietali gastriche del corpo e del fondo, attraverso un processo di secrezione contemporaneo a quello dell'acido cloridrico. Il complesso FI-cobalamina passa quindi nell'ileo, dove il FI si lega a uno specifico recettore (cubilina) sui microvilli della membrana degli enterociti. La cubilina, presente anche nel sacco vitellino e nell'epitelio tubulare prossimale renale, sembra essere veicolata attraverso una proteina recettoriale endocitica, detta "amnionless" (AMN), che regola la sublocazione e l'endocitosi della cubilina con il suo ligando, il complesso FI-cobalamina. Quest'ultimo entra nella cellula ileale dove il FI è distrutto e, dopo circa 6 ore, la cobalamina appare nel sangue portale legata alla transcobalamina (TC) II.

TABELLA 100-1 CAUSE DI ANEMIA MEGALOBLASTICA

Deficit di cobalamina o alterazioni del suo metabolismo (vedi Tabb. 100-3 e 100-4)
Deficit di acido folico o alterazioni del suo metabolismo (vedi Tab. 100-5)
Terapia con antagonisti dell'acido folico (per es. metotrexate)
Non legata a deficit di folati o cobalamina e refrattaria alla terapia con folati e cobalamina.
- Alcune varietà di leucemia mieloide acuta, mielodisplasie
- Terapie con farmaci che interferiscono con la sintesi del DNA [per es., citosina arabinoside, idrossiurea, 6-mercaptopurina, azidotimidina (AZT)]
- Orotico-aciduria (risponde all'uridina)
- Anemia tiamino-sensibile

Ogni giorno entra nella bile una quantità di cobalamina compresa tra 0,5 e 5 μg, che si lega al FI. Una grande quantità di cobalamina biliare è di norma riassorbita unitamente a quella derivata dal ricambio delle cellule intestinali. Poiché una notevole quantità di cobalamina entra nel circolo enteroepatico, un suo deficit si svilupperà più rapidamente in soggetti con malassorbimento per la cobalamina piuttosto che nei vegetariani stretti nei quali i meccanismi di riassorbimento della cobalamina biliare sono indenni.

Trasporto Nel plasma umano esistono due principali proteine di trasporto per la cobalamina, entrambe caratterizzate da un rapporto di legame 1: 1. Una delle aptocorrine, nota come TC I, è strettamente correlata ad altre aptocorrine leganti la cobalamina nel latte, nel succo gastrico, nella bile, nella saliva e in altri fluidi, che differiscono solo per la componente glucidica. La TC I, che deriva principalmente dai granuli specifici dei neutrofili, è normalmente saturata per circa due terzi dalla cobalamina, alla quale è strettamente legata. La TC I non favorisce l'ingresso della cobalamina nei tessuti, ma può svolgere un ruolo nel trasporto degli analoghi della cobalamina al fegato, affinché vengano escreti nella bile. I recettori glicoproteici sulle cellule epatiche sono implicati nella rimozione della TC I dal plasma.

La seconda principale proteina di trasporto della cobalamina è la TC II, sintetizzata dal fegato e da altri tessuti e cellule come macrofagi, ileo ed endotelio. Essa normalmente trasporta solo 20-60 ng di cobalamina per litro di plasma, liberandola con facilità a livello midollare, placentare e in altri tessuti, nei quali penetra con un meccanismo di endocitosi mediata da recettori.

FOLATO

Folato alimentare L'acido folico (pteroilglutamico) è una sostanza idrosolubile, cristallina, di colore giallo. È uno dei componenti di una vasta famiglia di composti folati naturali che da esso differiscono per i seguenti aspetti: 1) sono parzialmente o completamente ridotti a derivati di- o tetraidrofolati (THF); 2) contengono di solito un singolo atomo di carbonio (Tab. 100-2); 3) il 70-90% dei folati naturali sono folati-poliglutamati.

La maggior parte degli alimenti contiene folati e le più elevate concentrazioni si trovano nel fegato, nei lieviti, negli spinaci, in altre verdure a foglia verde e nelle arachidi (>100 μg/100 g). Il contenuto totale di folato di una dieta media di un Paese occidentale è di circa 250 μg/die, ma la quantità può variare considerevolmente secondo il tipo di alimento assunto e le modalità di cottura. Il folato è rapidamente degradato dal calore, specie se cotto in abbondante acqua. La quantità totale di folato nell'organismo adulto è pari a circa 10 mg, di cui la maggior parte è contenuta nel fegato. Il fabbisogno giornaliero di un adulto è di circa 100 μg e in condizioni normali i depositi sono sufficienti solo per 3-4 mesi, per cui un grave deficit può svilupparsi rapidamente.

Assorbimento Il folato è rapidamente assorbito nella prima porzione dell'intestino tenue, in misura pari a circa il 50% dell'acido folico alimentare, con un meccanismo che è meno efficiente per i folati-poliglutamati rispetto ai monoglutamati. Le molecole di poliglutamati vengono idrolizzate a derivati monoglutamati, sia nel lume intestinale sia all'interno della mucosa. Tutti i folati assunti con la dieta sono convertiti a 5-metil-

tetraidrofolato (5-MTHF) all'interno della mucosa intestinale, prima di giungere al circolo portale. I monoglutamati sono attivamente trasportati attraverso gli enterociti con un meccanismo mediato da un trasportatore. L'acido pteroilglutamico a dosi superiori a 400 μg è assorbito prevalentemente in forma immodificata, per poi essere convertito in quella naturale in sede epatica. A piccole dosi, invece, la sua conversione a 5-MTHF avviene durante la fase di assorbimento intestinale.

Ogni giorno, circa 60-90 μg di folato entrano nella bile e sono escreti nell'intestino tenue. La perdita di questa quota di folato, insieme a quella delle cellule intestinali che si sfaldano, aumenta la rapidità con cui si instaura un deficit in condizioni di malassorbimento.

Trasporto Il folato è trasportato nel plasma per un terzo debolmente legato all'albumina e per i rimanenti due terzi in forma libera. In tutti i fluidi corporei (plasma, liquor, latte e bile) il folato è presente in gran parte, ma non totalmente, sotto forma di 5-MTHF monoglutamato. Il suo ingresso all'interno delle cellule è mediato da due tipi di proteine leganti il folato. Il folato si lega a un recettore a elevata affinità e mediante endocitosi entra nella cellula sotto forma di vescicole rivestite di clatrina o di una vescicola (caveola), la cui acidificazione determina la liberazione del folato, che viene successivamente trasportato nel citoplasma grazie a una specifica proteina di trasporto di membrana. Il recettore a elevata affinità è attaccato sulla superficie esterna della membrana cellulare medianti legami con il glicosilfosfatidilinositolo e da esso può dipendere il trasporto verso il fegato dei folati ossidati e dei prodotti del catabolismo dei folati, per poi essere escreti nella bile. La captazione dei folati fisiologici, ma anche del metotrexate, all'interno delle cellule è mediata inoltre da un trasportatore indipendente, a bassa affinità per il folato ridotto.

TABELLA 100-2 REAZIONI BIOCHIMICHE CON INTERVENTO DI COENZIMI CONTENENTI FOLATO

Reazione	Coenzima contenente folato	Singola unità di carbonio trasferita	Importanza
Attivazione del formiato	THF	–CHO	Produzione di 10-formil-THF
Sintesi delle purine			
Formazione di glicinamide ribonucleotide	5,10-metilene-THF	–CHO	Formazione delle purine necessarie per la sintesi di DNA e RNA, reazioni verosimilmente non "rate-limiting"
Formilazione di aminoimidazolocarbossamide ribonucleotide (AICAR)	10-formil(CHO) -THF		
Sintesi delle pirimidine			
Metilazione della desossiuridina monofosfato (dUMP) a timidina monofosfato (dTMP)	5,10-metilene-THF	$-CH_3$	Sintesi di DNA "rate-limiting" Ossidazione di THF a DHF Rottura della molecola di folato a livello del legame C-9-N-10
Interconversione aminoacidica			
Interconversione serina-glicina	THF	$=CH_2$	Ingresso nel *pool* attivo di singole unità di carbonio
Da omocisteina a metionina	5-metil(M) -THF	$-CH_3$	Demetilazione del 5-MTHF a THF; tale reazione necessita anche della presenza di cobalamina, flavina adenina dinucleotide, ATP e adenosilmetionina
Da acido forminoglutamico ad acido glutamico nel catabolismo dell'istidina	THF	–HN–CH=	

DHF, diidrofolato; THF, tetraidrofolato.

Biochimica I folati (sotto forma di derivati poliglutamati intracellulari) agiscono da coenzimi nel trasferimento di una singola unità di carbonio (Fig. 100-1 e Tab. 100-2). Due di queste reazioni intervengono nella sintesi delle purine e una in quella delle pirimidine, necessarie per la replicazione di DNA e RNA. Il folato agisce inoltre da coenzima per la sintesi della metionina, processo in cui interviene anche la metilcobalamina, con rigenerazione di THF. Quest'ultimo è l'accettore di singole unità di carbonio che entrano nel pool attivo grazie alla conversione della serina in glicina. La metionina, altro prodotto della reazione catalizzata dalla metionina sintasi, è il precursore della S-adenosilmetionina (SAM), donatore universale di gruppi metilici e coinvolto in più di 100 reazioni di metiltransferasi (Fig. 100-1).

Durante la sintesi di timidilato, il 5,10-metilene-THF è ossidato a DHF (diidrofolato), a sua volta convertito a THF dall'enzima DHF-reduttasi. Farmaci come il metotrexate, la pirimetamina e, soprattutto nei batteri, il trimetoprim inibiscono la DHF-reduttasi, prevenendo in tal modo la formazione di coenzimi THF attivi dalla DHF. Una piccola quota di coenzimi THF non viene riciclata durante la sintesi di timidilato, ma subisce una degradazione.

BASI BIOCHIMICHE DELL'ANEMIA MEGALOBLASTICA

Il reperto comune a tutte le anemie megaloblastiche è il difetto di sintesi del DNA a carico delle cellule midollari in rapida replicazione. Tutte le condizioni che danno origine ad alterazioni di tipo megaloblastico sono caratterizzate da una discrepanza tra velocità di sintesi o disponibilità dei quattro precursori immediati del DNA: i desossiribonucleosidi trifosfato (dNTP), rappresentati da dA(adenina)TP e dG(guanina)TP (purine), dT(timina)TP e dC(citosina)TP (pirimidine). Nelle carenze sia di folato sia di cobalamina c'è un deficit di conversione della desossiuridina monofosfato (dUMP) a desossitimidina monofosfato (dTMP), precursore della dTTP (Fig. 100-1). Ciò dipende dal fatto che il folato necessita del coenzima 5,10-metilene-THF poliglutamato per la conversione di dUMP a dTMP e la disponibilità di 5,10-metilene-THF è ridotta in entrambi i casi. Una teoria alternativa per spiegare l'anemia megaloblastica nel deficit di cobalamina o di folato è l'errata incorporazione di uracile nel DNA a causa di un accumulo di desossiuridina trifosfato (dUTP) nella fase di replicazione del DNA, come conseguenza del blocco della conversione da dUMP a dTMP.

Relazioni cobalamina-folato Il folato è richiesto per molte reazioni nei tessuti dei mammiferi, ma solo due nell'organismo umano richiedono cobalamina. L'isomerizzazione del metilmalonil-CoA richiede adocobalamina e la metilazione dell'omocisteina a metionina che necessita sia di metilcobalamina sia di 5 MTHF (Fig. 100-1). Tale reazione rappresenta il primo passaggio nella via attraverso la quale il 5THF, che dal plasma penetra nel midollo osseo e nelle altre cellule, viene convertito in tutti i coenzimi intracellulari contenenti folato. I coenzimi sono tutti poliglutamati (le maggiori dimensioni di questi composti favoriscono la ritenzione nella cellula), ma l'enzima folato poliglutamato sintasi può utilizzare come substrato solo THF e non MTHF. Nel deficit di cobalamina si accumula MTHF nel plasma, mentre la concentrazione di folato intracellulare si riduce a causa di un'insufficiente formazione di THF, il substrato sul quale sono costruiti i folati poliglutamati. Questa condizione è stata definita *trappola dei metilfolati*.

Tale teoria spiega le anomalie del metabolismo dei folati che si verificano nel deficit di cobalamina [livelli di folato elevati nel siero e ridotti nelle cellule, positività per l'escrezione del precursore delle purine aminoimidazolocarbossamide ribonucleotide (AICAR); Tab. 100-2], oltre al motivo per cui l'anemia da deficit di cobalamina risponde a elevate dosi di acido folico.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La diagnosi nei pazienti asintomatici si basa sull'aumento del volume corpuscolare medio (*mean corpuscolar volume*, MCV) all'esame emocromocitometrico, mentre nei casi più gravi i sintomi sono quelli dell'anemia. Frequentemente vi è una marcata anoressia e possono associarsi calo ponderale, diarrea o stipsi. Sia nel deficit di folati sia in quello di cobalamina possono inoltre manifestarsi glossite, cheilite angolare, febbricola nei casi più gravi, ittero (prevalentemente da bilirubina non coniugata) e un'iperpigmentazione cutanea reversibile. La trombocitopenia può talora essere responsabile di ecchimosi, aggravate dal contemporaneo deficit di vitamina C o dall'alcol nei pazienti con malnutrizione. Lo stato anemico e la leucopenia predispongono il paziente alle infezioni, soprattutto a carico delle vie respiratorie e urinarie. Il deficit di cobalamina è stato anche associato a una ridotta funzione battericida dei fagociti.

Effetti generali dei deficit di cobalamina e di folato sui tessuti • ***EPITELI*** Dopo il midollo osseo, i tessuti più colpiti sono le mucose del cavo orale, dello stomaco, dell'intestino tenue e degli apparati respiratorio, urinario e genitale femminile. Le cellule epiteliali presentano macrocitosi, con aumento de-

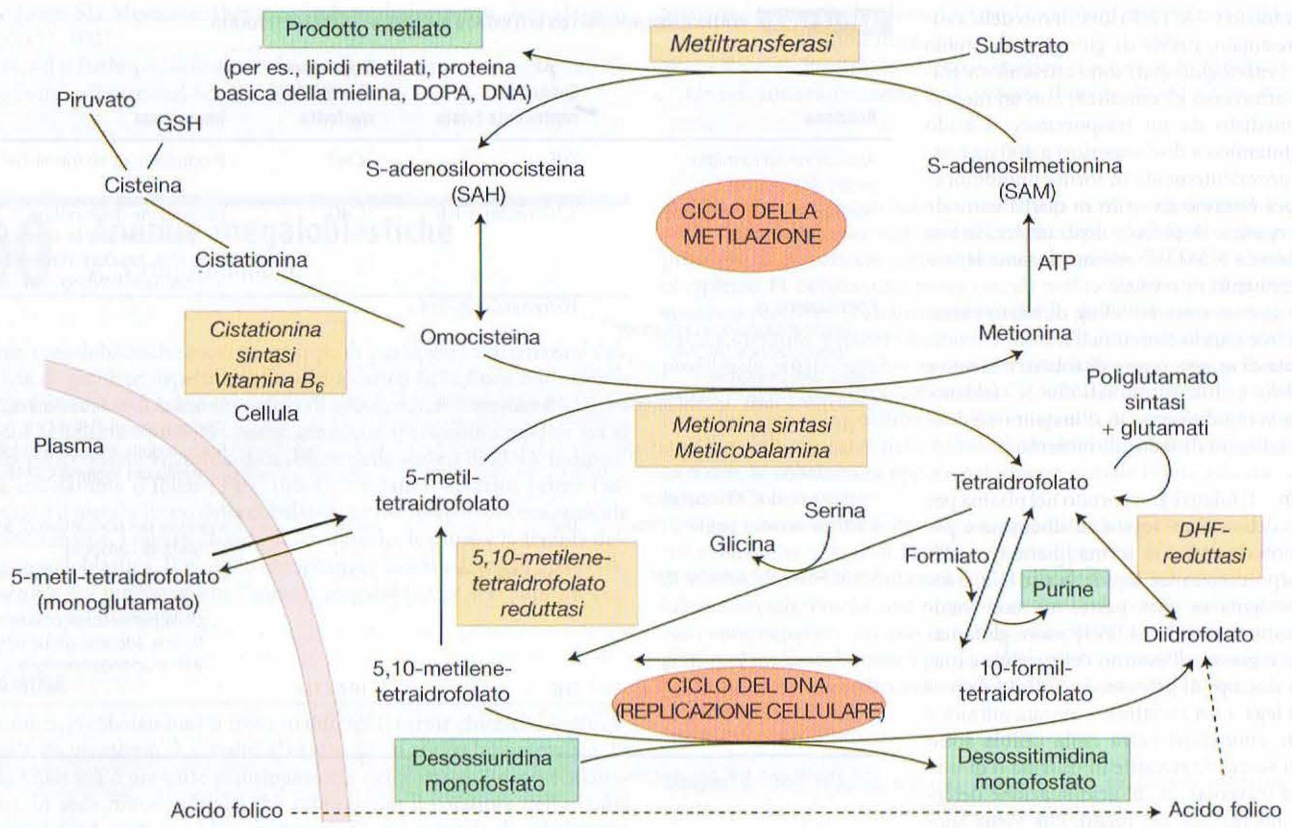


FIGURA 100-1 Ruolo dei folati nella sintesi di DNA e nella formazione di S-adenosilmetionina (SAM), coinvolta in numerose reazioni di metilazione. [*Da*: Hoffbrand AV et al (eds) Postgraduate Haematology, 5th e, Blackwell Publishing, Oxfors, UK 2005; riproduzione autorizzata.]

gli elementi multinucleati e di cellule picnotiche (morte cellulare). Il deficit può inoltre causare anomalie osservabili allo striscio di materiale della cervice.

COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA Anche le gonadi possono essere coinvolte e in entrambi i casi di deficit è frequente l'infertilità sia maschile sia femminile. Il deficit materno di folati è stato riconosciuto come causa di prematurità, mentre il deficit di entrambi i fattori è correlato alla poliabortività e ai difetti del tubo neurale (discussi più avanti).

DIFETTI DEL TUBO NEURALE L'assunzione di supplementi di acido folico al momento del concepimento e nelle prime 12 settimane di gravidanza riduce di circa il 70% l'incidenza di difetti del tubo neurale (DTN) (anencefalia, meningomielocele, encefalocele e spina bifida) nel feto. Il migliore effetto protettivo può essere ottenuto con l'assunzione al momento del concepimento di 0,4 mg/die di acido folico.

Anche l'incidenza di palatoschisi e di labbro leporino può essere ridotta attraverso la somministrazione di acido folico a scopo preventivo. Sebbene non siano chiare le relazioni tra tali anomalie fetali e lo stato materno, tanto più bassi sono i valori di folato nella madre tanto maggiore è il rischio per il feto. I DTN possono inoltre essere causati da terapia con antifolati e antiepilettici.

È stata anche ipotizzata l'esistenza di anomalie materne del metabolismo dei folati e una di esse è stata anche identificata. Si tratta della ridotta attività dell'enzima 5,10-metilene-THF reduttasi (MTHFR) (Fig. 100-1) causata da un comune polimorfismo 677C→T del gene *MTHFR*. In uno studio, la prevalenza di tale polimorfismo è risultata essere più elevata nei genitori di feti con DTN, oltre che nei feti stessi; l'omozigosi per la mutazione TT è stata riscontrata nel 13% dei casi rispetto al 5% dei controlli. Il polimorfismo è responsabile della codifica di una forma termolabile di MTHFR. Lo stato di omozigosi è causa di una riduzione dei livelli di folato sierici ed eritrocitari, rispetto ai soggetti normali, oltre che di più elevati livelli di omocisteina sierica. Sono invece risultati negativi i test per la ricerca di mutazioni in altri enzimi potenzialmente associati ai DTN, come, per esempio, la metionina sintasi o la serina-glicina idrossimetilasi.

In 9 donne su 12 con feto portatore di DTN sono stati riscontrati autoanticorpi diretti contro i recettori per il folato, rispetto a 2 donne su 20 del gruppo di controllo. Poiché un antisiero con attività contro i recettori per i folati provoca il riassorbimento o anomalie multiple di sviluppo in embrioni di topo, è plausibile che l'associazione tra autoanticorpi materni contro i recettori per il folato e DTN rifletta un rapporto causale.

PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI I bambini affetti da omocistinuria grave (livelli plasmatici ≥100 μmol/l) secondaria al deficit di uno dei tre enzimi – metionina sintasi, MTHFR o cistationina sintasi (Fig. 100-1) – soffrono di vasculopatie, come cardiopatia ischemica, malattie cerebrovascolari o embolia polmonare, in età adolescenziale e giovanile adulta. Condizioni di iperomocistinemia e di ridotti livelli di folato nel siero di grado meno elevato si sono rivelati associati a vasculopatia cerebrale e periferica, cardiopatia ischemica e trombosi venosa profonda. Studi prospettici randomizzati, mirati a ridurre i livelli di omocisteina mediante supplementi di acido folico, vitamina B_{12} e vitamina B_6, rispetto al placebo, per 5 anni in pazienti affetti da vasculopatie o diabetici, non hanno tuttavia dimostrato una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori, né la terapia con supplementi ha ridotto il rischio di patologia cardiovascolare ricorrente dopo infarto miocardico acuto. È probabile che tali studi non abbiano avuto una rilevanza statistica sufficiente per identificare un vantaggio di piccola entità (per es., del 10%) o che altri fattori sottostanti siano responsabili sia del danno vascolare sia dell'iperomocisteinemia. In alternativa, è possibile che gli effetti benefici della riduzione dell'omocisteina fossero stati controbilanciati dalla proliferazione di cellule endoteliali stimolata dalle vitamine. Per chiarire tali punti oscuri sono necessari risultati di studi di durata e dimensioni maggiori.

TUMORI MALIGNI L'assunzione preventiva di acido folico in gravidanza è stata associata a riduzione conseguente dell'incidenza di leucemia linfoblastica acuta (LLA) in età pediatrica. Una significativa associazione negativa è stata pure riscontrata per il polimorfismo *MTHFR 677* (C→T) e le leucemie con traslocazioni MLL (*mixed lineage leukemia* o leucemie miste linfoidi/mieloidi), mentre un'associazione positiva è stata osservata con l'iperdiploidia nei bambini più piccoli affetti da LLA o leucemia mieloide acuta. Un secondo polimorfismo a carico del gene *MTHFR*, A1298C, si è parimenti rivelato fortemente associato alla leucemia iperdiploide. Le associazioni tra i polimorfismi degli enzimi folato-dipendenti e l'incidenza di LLA nell'adulto sono varie, sia positive sia negative. Si ritiene che il polimorfismo C677T produca un aumento del pool di timidina e una "migliore qualità" di sintesi del DNA mediante *shunt* dei gruppi 1-carbonilici verso la sintesi di purine e timidina. Ciò può spiegare la riportata associazione con una ridotta incidenza di cancro del colon-retto. Altri tumori associati a polimorfismi o allo stato dei folati sono il linfoma follicolare, il carcinoma mammario e il cancro gastrico.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE Il deficit di cobalamina può causare una neuropatia periferica bilaterale o la degenerazione (demielinizzazione) dei fasci posteriori e di quelli piramidali del midollo spinale, oltre che, con minore frequenza, atrofia ottica o sintomi cerebrali.

Il paziente, più frequentemente maschio, manifesta parestesie, debolezza muscolare o difficoltà alla deambulazione, talora demenza, disturbi psicotici o deficit visivi. Un deficit nutrizionale di cobalamina a lungo termine, nel corso dell'infanzia, porta a iposviluppo cerebrale e deficit di sviluppo cognitivo. Sebbene sia stato ipotizzato che il deficit di folati possa essere causa di patologie del sistema nervoso, si tratta di un'ipotesi da confermare, anche se è noto che il metotrexate per via intratecale può causare danni cerebrali e midollari.

Un importante problema clinico si osserva nel paziente non anemico con anomalie neurologiche o psichiatriche e livelli di cobalamina plasmatica ridotti o borderline. In tali pazienti è necessario cercare di stabilire la presenza o no di un significativo deficit di cobalamina, per esempio esaminando accuratamente uno striscio di sangue, effettuando studi di assorbimento della cobalamina, analisi per la ricerca di anticorpi anti-fattore intrinseco o anti-cellule parietali gastriche e, se disponibile, una determinazione quantitativa dell'acido metilmalonico (MMA) nel siero. Un tentativo di terapia con cobalamina per almeno tre mesi è di solito necessario per verificare l'eventuale miglioramento dei sintomi.

Le basi biochimiche della neuropatia legata alla cobalamina sono ancora oscure. Il suo sviluppo, in assenza di aciduria metilmalonica, nel deficit di TC II fa ipotizzare che la neuropatia sia legata a un difetto di conversione dell'omocisteina in metionina. È stato anche ipotizzato un accumulo di S-adenosil omocisteina nel cervello, con conseguente inibizione delle reazioni di transmetilazione.

I disturbi psichiatrici sono comuni, sia nel deficit di folati sia in quello di cobalamina e, come per la neuropatia, essi stono stati attribuiti a un deficit di sintesi di SAM, necessaria per la metilazione delle amine biogeniche (per es., dopamina), ma anche di proteine, fosfolipidi e neurotrasmettitori nell'encefalo (Fig. 100-1). Sono state inoltre riportate associazioni tra ridotti livelli plasmatici di cobalamina o folato ed elevati valori di omocisteina e lo sviluppo della malattia di Alzheimer. Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 2 anni, in soggetti sani ultrasessantacinquenni, non ha mostrato alcun vantaggio derivante da supplementi alimentari di folato, cobalamina e vitamina B6 sulle capacità cognitive. Viceversa un altro studio della durata di 3 anni (FACIT) ha mostrato effetti favorevoli.

MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE

Sangue periferico Macrociti di forma ovale, di solito caratterizzati da notevole anisocitosi e poichilocitosi, costituiscono il reperto principale (Fig. 100-2A). Il valore di MCV è di solito superiore a 100 fl, a meno che sia concomitante una causa di microcitosi (per es., sideropenia o tratto talassemico). Alcuni neutrofili sono ipersegmentati (più di cinque lobi nucleari). Possono osservarsi leucopenia, secondaria alla riduzione di granulociti e linfociti, anche se di solito i valori sono superiori a $1,5 \times 10^9$/l, e una modesta piastrinopenia, raramente inferiore a 40×10^9/l. La gravità di tutte queste alterazioni decorre parallelamente al grado di anemia. Nei pazienti non anemici, la presenza di pochi elementi macrocitici e di neutrofili ipersegmentati nel sangue periferico può rappresentare l'unico reperto indicativo.

Midollo osseo Nel paziente gravemente anemico il midollo è ipercellulare, con accumulo di precursori emopoietici dovuto alla morte selettiva per apoptosi delle forme più mature. Il nucleo degli eritroblasti mantiene un aspetto primitivo, nonostante la maturazione e l'emoglobinizzazione del citoplasma. Le cellule sono più grandi rispetto ai normoblasti e molte di esse mostrano nuclei eccentrici lobulati o frammenti nucleari (Fig. 100-2B). Sono inoltre presenti caratteristici metamielociti giganti e di forma anomala e megacariociti di grandi dimensioni e iperpoliploidi. Nei pazienti meno anemici può essere difficile riconoscere la presenza di alterazioni midollari. Sono stati impiegati termini come *precoce*, *lieve* e *intermedio*, riferiti al grado delle alterazioni morfologiche. Il termine *megaloblastoide* non identifica un quadro lievemente megaloblastico, ma è utilizzato per descrivere cellule caratterizzate sia da nuclei apparentemente immaturi sia da alterata emoglobinizzazione, di solito presenti nelle mielodisplasie.

Cromosomi Cellule midollari, linfociti trasformati e altre cellule proliferanti dell'organismo mostrano numerose alterazioni, come rotture casuali, ridotta contrazione, espansione del centromero, oltre che eccessiva accentuazione della costrizione cromosomica secondaria e satelliti molto evidenti. Simili anomalie possono osservarsi anche in corso di terapia con antimetaboliti (citosina arabinoside, idrossiurea e metotrexate), in grado di interferire con la replicazione del DNA o il metabolismo dei folati e che sono anche causa di anomalie megaloblastiche.

Emopoiesi inefficace Si tratta di un accumulo di bilirubina non coniugata nel plasma, dovuta a morte di eritrociti nucleati nel midollo osseo (eritropoiesi inefficace). Altri reperti di tale fenomeno sono l'incremento di urobilinogeno urinario, la riduzione di aptoglobine e la presenza di emosiderina urinaria, oltre che l'incremento della lattico deidrogenasi nel siero. Una debole positività, mediata dal complemento, del test diretto per l'antiglobulina può condurre a un'errata diagnosi di anemia emolitica autoimmune.

CAUSE DEL DEFICIT DI COBALAMINA

Il deficit di cobalamina è di solito secondario a malassorbimento o a un inadeguato apporto con la dieta.

Inadeguato apporto con la dieta • ***ADULTI*** Il deficit di cobalamina di origine alimentare si manifesta nei soggetti vegetariani stretti (vegani) che esclu-

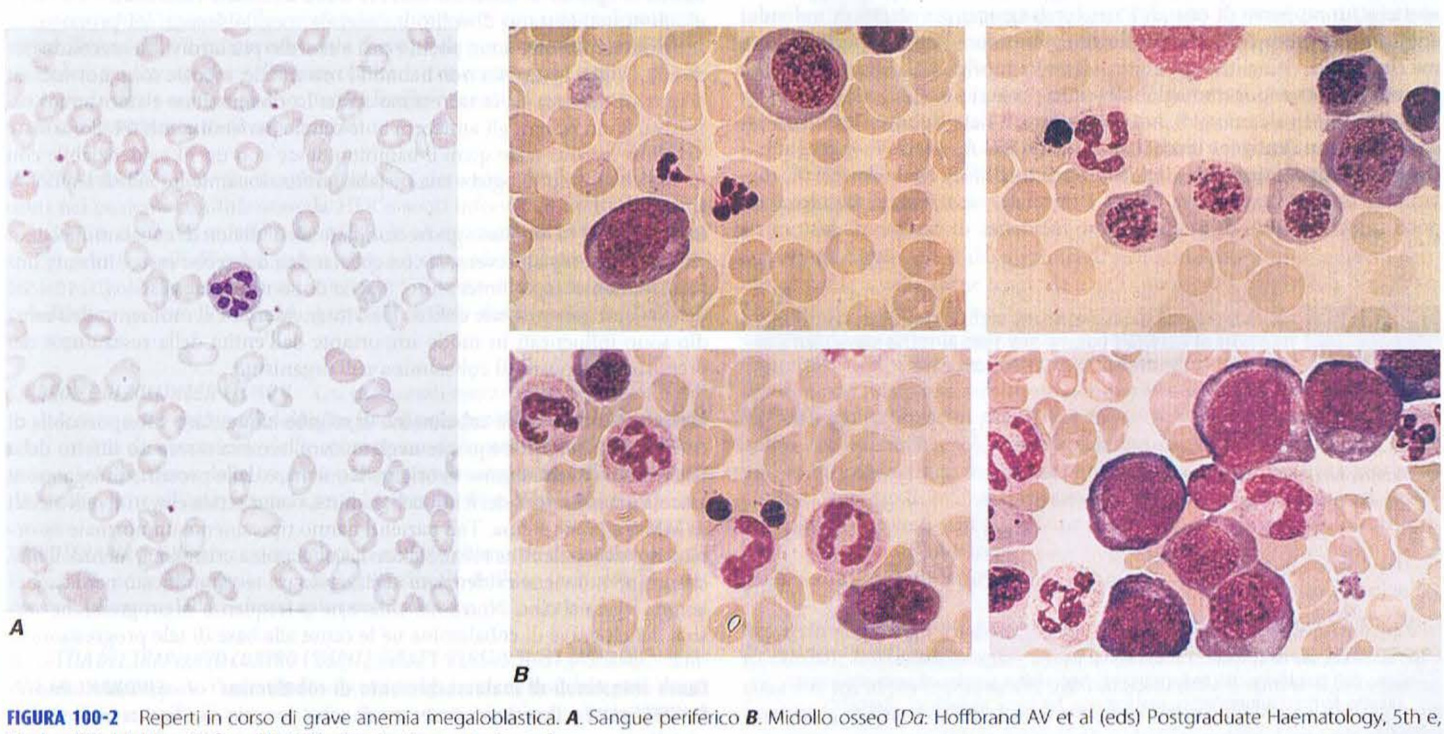


FIGURA 100-2 Reperti in corso di grave anemia megaloblastica. ***A***. Sangue periferico ***B***. Midollo osseo [*Da*: Hoffbrand AV et al (eds) Postgraduate Haematology, 5th e, Blackwell Publishing, Oxfors, UK 2005; riproduzione autorizzata.]

TABELLA 100-3 CAUSE DI DEFICIT DI COBALAMINA SUFFICIENTEMENTE GRAVE DA PROVOCARE ANEMIA MEGALOBLASTICA

Cause nutrizionali	Vegani
Malassorbimento	Anemia perniciosa
Cause gastriche	Assenza congenita di fattore intrinseco o sua alterazione funzionale
	Gastrectomia parziale o totale
Cause intestinali	Sindrome da stasi intestinale: diverticolosi digiunale, fistola ileocolica, ansa cieca anatomica, stenosi intestinale, ecc.
	Resezione ileale e morbo di Crohn
	Malassorbimento selettivo con proteinuria
	Sprue tropicale
	Deficit di transcobalamina II
	Parassiti trasmessi dal pesce

dono dalla dieta carne, pesce, uova, formaggi e altri prodotti di derivazione animale. Il più vasto gruppo nel mondo è costituito dagli Indù ed è probabile che molti milioni di indiani si trovino a rischio per il deficit di cobalamina per cause nutrizionali. Livelli di cobalamina sierica inferiori alla norma sono stati riscontrati in indiani vegani giovani, adulti e casualmente selezionati in percentuali fino al 50%, anche se il deficit di solito non evolve verso l'anemia megaloblastica, dal momento che la dieta della maggior parte dei vegani non è totalmente carente di cobalamina e a condizione che la sua circolazione enteroepatica sia inalterata. Il deficit di cobalamina di origine alimentare può inoltre, raramente, instaurarsi in soggetti non vegetariani per grave malnutrizione secondaria a povertà o disturbi psichiatrici.

LATTANTI Il deficit di cobalamina è stato descritto nei bambini nati da madri con gravi deficit di tale vitamina. In questi bambini si sviluppa anemia megaloblastica a circa 3-6 mesi di età, presumibilmente a causa degli scarsi depositi di cobalamina alla nascita, oltre che per lo scarso contenuto di cobalamina nel latte materno. I piccoli mostrano anche ritardo di crescita, alterato sviluppo psicomotorio e altre sequele neurologiche

Cause gastriche di malassorbimento di cobalamina Vedi tabelle 100-3 e 100-4.

ANEMIA PERNICIOSA L'anemia perniciosa (AP) può essere definita come una grave carenza di FI secondaria ad atrofia gastrica. Si tratta di una condizione comune tra gli abitanti del Nordeuropa, sebbene si osservi in tutti i Paesi e in ogni gruppo etnico. L'incidenza globale è pari a circa 120 per 100 000 in Gran Bretagna. Il rapporto d'incidenza tra uomini e donne di razza bianca è circa 1:1,6, con un picco di età all'esordio a 60 anni e con solo il 10% dei pazienti affetti al di sotto dei 40 anni di età, sebbene in alcuni gruppi etnici, come i neri e i latino-americani, l'età di esordio della AP sia generalmente inferiore. La malattia si osserva con frequenza maggiore rispetto a un rapporto di casualità nei consanguinei più stretti di individui affetti, nei soggetti con altre patologie autoimmuni organo-specifiche, come tireopatie, vitiligine, ipoparatiroidismo e morbo di Addison, oltre che essere associata a ipogammaglobulinemia, progerie, occhi azzurri e gruppo sanguigno A. In alcuni studi, ma non in tutti, è stata riportata anche un'associazione con l'antigene leucocitario umano (HLA) 3 e, tra i soggetti affetti da malattie endocrine, con HLA-B8, -B12 e -BW15. Nelle donne adeguatamente trattate l'aspettativa di vita è normale, mentre negli uomini è un poco ridotta a causa di una maggiore incidenza di carcinomi gastrici rispetto ai soggetti di controllo. Nell'AP vi è una grave riduzione della secrezione gastrica di acido cloridrico, pepsina e FI, mentre nel plasma di osservano aumentati livelli di gastrina e ridotti livelli di pepsinogeno I.

TABELLA 100-4 POSSIBILI CAUSE DI MALASSORBIMENTO DI COBALAMINA CHE, PER LE CARATTERISTICHE DI GRAVITÀ E DURATA, NON SONO DI SOLITO SUFFICIENTI A DETERMINARE LO SVILUPPO DI ANEMIA MEGALOBLASTICA

Cause gastriche
Gastrite atrofica semplice (malassorbimento di cobalamina dagli alimenti)
Sindrome di Zollinger-Ellison
Interventi di bypass gastrico
Terapia con inibitori della pompa protonica
Cause intestinali
Enteropatia da glutine
Pancreatite grave
Infezione da HIV
Radioterapia
Malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*)
Deficit di cobalamina, folato, proteine, riboflavina?, acido nicotinico?
Terapia con colchicina, paraminosalicilati, neomicina, cloruro di potassio a lento rilascio, farmaci antiepilettici, metformina, fenformina, farmaci citotossici
Alcol

BIOPSIA GASTRICA Il reperto più comune è l'atrofia di tutti gli strati a livello di corpo e fondo dello stomaco, con perdita di elementi ghiandolari, assenza di cellule parietali e principali, sostituite da cellule mucipare, infiltrato infiammatorio cellulare miste e, talora, metaplasia intestinale. L'infiltrato plasmacellulare e linfocitico contiene elementi CD4 in eccesso. La mucosa antrale è solitamente risparmiata. L'infezione da *Helicobacter pylori* è rara nell'AP, sebbene sia stato ipotizzato che gastriti da *H. pylori* si verifichino nella fase precoce della gastrite atrofica e determinino anemia sideropenica nei soggetti più giovani e AP in quelli più anziani. Si ritiene che *H. pylori* stimoli un processo autoimmune diretto contro le cellule parietali gastriche, con successivo graduale viraggio, in alcuni soggetti, da infezione a processo autoimmune.

ANTICORPI SIERICI Nei sieri di pazienti affetti da AP possono essere riscontrati due tipi di anticorpi di classe IgG ad attività anti-FI. Il primo, definito di "blocco" o di tipo I, impedisce l'associazione tra FI e cobalamina, mentre il secondo, di "legame" o di tipo II, impedisce il legame del FI alla mucosa ileale. Gli anticorpi di tipo I si riscontrano in circa il 55% dei pazienti, mentre quelli di tipo II nel 35%. Gli anticorpi anti-FI passano la barriera placentare e possono causare un transitorio deficit nel neonato. I pazienti affetti da AP possono mostrare anche un'immunità cellulo-mediata diretta contro il FI. Gli anticorpi di tipo I sono stati raramente riscontrati nei sieri di pazienti senza AP ma con tireotossicosi, mixedema, malattia di Hashimoto o diabete mellito, oltre che nei consanguinei di soggetti affetti da AP. Nel succo gastrico di circa l'80% dei pazienti affetti da AP sono stati riscontrati anticorpi anti-FI, che potrebbero ridurre l'assorbimento della cobalamina alimentare legandosi alle piccole quantità residue di FI.

Anticorpi anti-cellule parietali sono presenti nel siero di quasi il 90% dei pazienti adulti affetti da AP, sebbene siano di frequente riscontro anche in altri soggetti; essi sono stati dimostrati in almeno il 16% di donne ultrasessantenni casualmente selezionate. Gli anticorpi anti-cellule parietali sono diretti contro le subunità α e β della pompa protonica gastrica (H^+, K^+-ATPasi)

Anemia perniciosa giovanile Si manifesta solitamente nei bambini di età mggiore e ha caratteristiche simili alla forma dell'adulto: atrofia gastrica, acloridria e anticorpi sierici anti-FI sono sempre presenti, mentre possono spesso mancare gli anticorpi antri-cellule parietali. Circa la metà di tali pazienti presenta un'associazione con endocrinopatie come la tiroidite autoimmune, il morbo di Addison e l'ipoparatiroidismo, mentre in alcuni può manifestarsi una candidosi mucocutanea.

Deficit congenito di fattore intrinseco o sue anomalie funzionali I bambini affetti manifestano di solito un'anemia megaloblastica nel primo-terzo anno di vita, mentre sono pochi i casi a esordio più tardivo nel secondo decennio di vita. I bambini non hanno FI misurabile, mentre sono normali sia la mucosa gastrica sia la secrezione acida. La trasmissione è autosomica recessiva. Sono assenti gli anticorpi anti-cellule parietali e anti-FI. Sono state descritte varianti nelle quali il bambino nasce con un FI evidenziabile con metodiche immunologiche ma instabile o funzionalmente inattivo.

Gastrectomia Dopo una gastrectomia totale il deficit di cobalamina è inevitabile e la terapia preventiva con cobalamina dovrebbe essere iniziata immediatamente dopo l'intervento. Anche dopo resezione gastrica, il 10-15% dei pazienti sviluppa tale deficit. L'esatta incidenza e il momento dell'esordio sono influenzati in modo importante dall'entità della resezione e dai preesistenti depositi di cobalamina nell'organismo.

Malassorbimento della cobalamina di origine alimentare Responsabile di tale condizione, più frequente negli anziani, sembra essere un difetto della liberazione di cobalamina di origine alimentare dalle proteine di legame. Si associa a bassi livelli sierici di cobalamina, con o senza elevati livelli sierici di MMA e omocisteina. Tali pazienti hanno tipicamente un normale assorbimento di cobalamina misurata con la cobalamina cristallina, mentre il malassorbimento viene evidenziato utilizzando un test modificato per la cobalamina legata al cibo. Non sono chiare né la frequenza di progressione verso il deficit grave di cobalamina né le cause alla base di tale progressione.

Cause intestinali di malassorbimento di cobalamina • ***SINDROME DA STASI INTESTINALE*** Il malassorbimento di cobalamina si verifica in molte lesioni della porzione superiore dell'intestino tenue colonizzate da microrgani-

smi fecali. Ciò può verificarsi in pazienti con diverticolosi digiunale, enteroanastomosi, stenosi o fistole intestinali, o in presenza di ansa cieca anatomica secondaria a morbo di Crohn, tubercolosi o intervento chirurgico.

RESEZIONE ILEALE L'asportazione di ≥ 1,2 metri di ileo terminale è causa di malassorbimento di cobalamina. In alcuni pazienti sottoposti a tale intervento, soprattutto in presenza di valvola ileocecale incontinente, la colonizzazione batterica può ulteriormente contribuire all'instaurarsi del deficit di cobalamina.

MALASSORBIMENTO SELETTIVO DI COBALAMINA CON PROTEINURIA (SINDROME DI IMERSLUND: SINDROME DI IMERSLUND-GRÄSBECK; MALASSORBIMENTO CONGENITO DI COBALAMINA; ANEMIA MEGALOBLASTICA AUTOSOMICA RECESSIVA, MGA1) Tale malattia autosomica recessiva è la più frequente causa di anemia megaloblastica da deficit di cobalamina in età infantile nei Paesi occidentali. Sono stati riportati più di 200 casi con *cluster* familiari in Finlandia, Norvegia, Medio Oriente e Nordafrica. I pazienti secernono normali quantità di FI e di acido gastrico, ma non sono in grado di assorbire cobalamina. In Finlandia sono state riscontrate mutazioni congenite responsabili di alterazioni di sintesi, processazione o legame con il ligando della cubilina, mentre in Norvegia è stata riportata la mutazione del gene della proteina AMN. Gli altri test per la valutazione dell'assorbimento intestinale sono normali. Più del 90°% dei pazienti mostra proteinuria aspecifica, anche se la funzione renale è altrimenti normale, e la biopsia renale non evidenzia significativi difetti renali. Pochi soggetti manifestano aminoaciduria e anomalie congenite renali come la duplicazione della pelvi renale.

SPRUE TROPICALE Quasi tutti i pazienti con sprue tropicale acuta e subacuta presentano un malassorbimento di cobalamina che può essere l'anomalia principale nella forma cronica della malattia, quando il paziente manifesta anemia megaloblastica o neuropatia secondaria. L'assorbimento di cobalamina migliora di solito dopo terapia antibiotica e, negli stadi iniziali, dopo terapia con acido folico.

INFESTAZIONE DEL PARASSITA DEI PESCI Il parassita dei pesci (*Diphyllobothrium latum*) alberga nell'intestino tenue dell'uomo e utilizza la cobalamina degli alimenti, che pertanto non viene assorbita. I soggetti acquisiscono il parassita mangiando pesce crudo o cotto parzialmente. L'infestazione è frequente intorno ai laghi in Scandinavia, Germania, Giappone, Nordamerica e Russia. L'anemia megaloblastica e la neuropatia insorgono solo nei soggetti che hanno ingerito grandi quantità di parassiti.

ENTEROPATIA DA GLUTINE Un malassorbimento di cobalamina si verifica in circa il 30% dei pazienti non trattati (presumibilmente in quelli con estensione della malattia all'ileo). Si tratta comunque di un deficit non grave, correggibile con un dieta priva di glutine.

PANCREATITE CRONICA GRAVE Si ritiene che in tale affezione l'assenza di tripsina provochi il legame della cobalamina alimentare con una molecola gastrica diversa dal FI, non rendendola disponibile per l'assorbimento. È stato inoltre ipotizzato che nella pancreatite la concentrazione degli ioni calcio in sede ileale scenda al di sotto del livello necessario per mantenere un normale assorbimento di cobalamina.

INFEZIONE DA HIV I livelli di cobalamina nel siero sono tendenzialmente ridotti nei pazienti con infezioni da HIV e sono inferiori ai limiti di norma nel 10-35% dei pazienti affetti da AIDS. In alcuni ma non in tutti i pazienti con ridotti livelli di cobalamina sierica è stato identificato un malassorbimento di cobalamina non corretto dal FI. È tuttavia raro che un deficit di cobalamina sia sufficientemente grave da causare anemia megaloblastica o neuropatia.

SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON Un malassorbimento di cobalamina è stato descritto nella sindrome di Zollinger-Ellison, probabilmente secondario a un difetto di liberazione della cobalamina dalla proteina R-legante, dovuto a inattivazione della tripsina pancreatica conseguente all'elevata acidità, così come all'interferenza con il legame tra FI e cobalamina

RADIOTERAPIA Possono essere causa di malassorbimento di cobalamina sia l'irradiazione *total body* sia la radioterapia locale dell'ileo (per esempio, come complicanza della radioterapia per carcinoma della cervice)

MALATTIA DEL TRAPIANTO CONTRO L'OSPITE (GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE) Solitamente è interessato l'intestino tenue e il frequente malassorbimento di cobalamina è secondario alla presenza di una flora intestinale anormale, così come a un danno della mucosa ileale.

FARMACI I farmaci che provocano malassorbimento di cobalamina sono elencati nella tabella 100-4. È tuttavia raro lo sviluppo di anemia megaloblastica secondaria a tali terapie.

Anomalie del metabolismo della cobalamina • ***DEFICIT CONGENITO DI TRANSCOBALAMINA II O SUE ANOMALIE*** In età infantile il deficit di transcobalamina II si manifesta con anemia megaloblastica entro poche settimane dalla nascita. Sebbene i valori sierici di cobalamina e folati siano normali, l'anemia risponde a una terapia massiva con cobalamina per via parenterale (per es., 1 mg tre volte alla settimana). In alcuni casi compaiono manifestazioni neurologiche, in altri casi la proteina è presente, ma funzionalmente inerte. Le anomalie genetiche riscontrate includono mutazioni di un sito criptico di *splicing* intraesonico, delezione totale o di singoli nucleotidi, mutazioni non senso e difetti di assemblaggio dell'RNA. In tutti i casi è presente un malassorbimento di cobalamina, con reperto di immunoglobuline sieriche solitamente ridotte. Il mancato intervento con un trattamento a base di acido folico può condurre a danni neurologici.

ACIDEMIA E ACIDURIA METILMALONICA CONGENITA Le manifestazioni della malattia sono presenti fin dalla nascita e sono caratterizzate da vomito, ritardo di crescita, grave acidosi metabolica, chetosi e ritardo mentale. L'anemia, se presente, è di tipo normocitico normoblastico. La causa può risiedere in un difetto funzionale della metilmalonil-CoA mutasi o del suo cofattore adocobalamina. Le mutazioni della metilmalonil-CoA mutasi sono poco o per nulla sensibili al trattamento con cobalamina, mentre una quota di neonati con insufficiente sintesi di adocobalamina risponde al trattamento con alte dosi di cobalamina. Alcuni bambini presentano una combinazione di aciduria metilmalonica e omocistinuria, secondarie a forme difettive di entrambi i coenzimi della cobalamina. Tale condizione si manifesta di solito nel primo anno di vita con difficoltà alimentari, ritardo di sviluppo, microcefalia, convulsioni, ipotonia e anemia megaloblastica.

ANOMALIE ACQUISITE DEL METABOLISMO DELLA COBALAMINA: INALAZIONE DI OSSIDO NITRICO L'ossido nitrico (N_2O) causa ossidazione irreversibile della metilcobalamina in precursori inattivi, causa di inattivazione della metionina sintetasi. Anemia megaloblastica è stata riscontrata in pazienti sottoposti a prolungata anestesia con N_2O (per es., degenti in unità di terapia intensiva). Una forma di neuropatia simile a quella da deficit di cobalamina è stata descritta anche tra odontoiatri e anestesisti ripetutamente esposti a N_2O. Non è invece presente MMA, dal momento che l'adocobalamina non è inattivata da N_2O.

CAUSE DI DEFICIT DI FOLATI (Tabella 100-5)

Cause nutrizionali Il deficit di folato su base alimentare è frequente, per cui nella maggior parte dei pazienti con deficit di folato la causa nutrizionale è la più frequente. Alcuni soggetti sono più esposti a una dieta contenente un'insufficiente quantità di folato (Tab. 100-5). Negli Stati Uniti e in altre nazioni ove gli alimenti vengono arricchiti con supplemento di acido folico, l'incidenza del deficit è diminuita significativamente, rimanendo sostanzialmente confinata in sottogruppi ad alto rischio caratterizzati da aumentata richiesta di acido folico. Un deficit di folato su base nutrizionale si può osservare nello scorbuto e nel kwashiorkor, nei bambini con ripetuti episodi infettivi o in quelli alimentati con latte di capra, a causa del basso contenuto di acido folico.

Malassorbimento Il malassorbimento dell'acido folico di origine alimentare si verifica nella sprue tropicale e nell'enteropatia da glutine. Nella rara sindrome congenita da malassorbimento selettivo di folato è presente un difetto del trasporto di acido folico all'interno del liquido cerebrospinale. I pazienti manifestano anemia megaloblastica che risponde a dosi fisiologiche di acido folico somministrate non per via orale, ma per via parenterale. Sono inoltre presenti ritardo mentale, convulsioni e altre alterazioni a carico del sistema nervoso centrale. Un malassorbimento di minore entità può inoltre instaurarsi dopo resezione digiunale o gastrica, nel morbo di Crohn e in corso di infezioni sistemiche, sebbene, in tali condizioni, lo sviluppo di un grave deficit sia solitamente in gran parte dovuto a malnutrizione. Il malassorbimento di folato è stato inoltre descritto nei pazienti in trattamento con salazopirina, colestiramina e triamterene.

Richieste maggiori o perdite • ***GRAVIDANZA*** Nel corso di una gravidanza normale il fabbisogno giornaliero di folato è aumentato da 200-300 μg a circa 400 μg, in parte a causa del trasferimento della vitamina al feto, ma soprattutto per l'aumentato catabolismo dei folati secondario al clivaggio dei coenzimi contenenti folato nei tessuti in rapida crescita. L'anemia megalo-

TABELLA 100-5 CAUSE DI DEFICIT DI FOLATO

- Cause alimentari[a]
  - Soprattutto nelle seguenti categorie/condizioni: anziani, infanzia, povertà, alcolismo, invalidità cronica e disturbi psichiatrici; possono essere associate nei casi di scorbuto e kwashiorkor
- Malassorbimento
  - Cause principali
    - Sprue tropicale, enteropatia da glutine nel bambino e nell'adulto e in associazione con dermatite erpetiforme, malassorbimento specifico di folato, megaloblastosi intestinale da grave deficit di folato o di cobalamina
  - Cause minori
    - Resezione digiunale estesa, morbo di Crohn, gastrectomia parziale, insufficienza cardiaca congestizia, malattia di Whipple, sclerodermia, amiloidosi, enteropatia diabetica, infezioni batteriche sistemiche, linfomi, salazopirina
- Eccessivo consumo o perdita
  - Cause fisiologiche
    - Gravidanza e allattamento, prematurità
  - Cause patologiche
    - Malattie ematologiche: anemie emolitiche croniche, drepanocitosi, talassemia maior, mielofibrosi
    - Malattie neoplastiche: carcinomi, linfomi, leucemie, mieloma
    - Malattie infiammatorie: tubercolosi, morbo di Crohn, psoriasi, dermatite esfoliativa, malaria
    - Malattie metaboliche: omocistinuria
    - Eccessiva perdita urinaria: insufficienza cardiaca congestizia, epatopatia in fase attiva
    - Emodialisi, dialisi peritoneale
- Farmaci ad attività antifolati[b]
  - Antiepilettici (fenitoina, primidone, barbiturici), sulfasalazina
  - Nitrofurantoina, tetracicline, antitubercolari (meno documentati)
- Cause miste
  - Epatopatie, alcolismo, ricoveri in unità di terapia intensiva

[a] Nei pazienti con grave deficit di folato per cause diverse da quelle elencate sotto la voce "Cause alimentari", spesso è presente un ridotto introito con la dieta.
[b] I farmaci che inibiscono la diidrofolato reduttasi sono descritti nel testo.

blastica che ne consegue può essere prevenuta dalla terapia preventiva con acido folico. In Gran Bretagna e negli altri Paesi occidentali, prima che si diffondesse la profilassi, il deficit era osservato in circa lo 0,5% delle gravidanze; l'incidenza è tuttavia molto più elevata nei Paesi ove la malnutrizione è diffusa.

PREMATURITÀ Nel neonato, sia a termine sia prematuro, le concentrazioni di folato nel siero e negli eritrociti sono più elevate rispetto a quelle dell'adulto. È stato inoltre stimato che il fabbisogno di folato, sempre nel neonato, sia fino a 10 volte superiore a quello dell'adulto, in rapporto con il peso corporeo, e che i valori neonatali di folato scendono significativamente a livelli minimi a circa 6 settimane di vita. La caduta è rapida e tale da raggiungere valori tendenzialmente inferiori a quelli di normalità, nei neonati prematuri, alcuni dei quali sviluppano anemia megaloblastica sensibile all'acido folico a 4-6 settimane di vita. La frequenza è maggiore nei bambini con un peso alla nascita <1500 g, che hanno difficoltà di alimentazione, affetti da infezioni o sottoposti a numerose exsanguinotrasfusioni. Questi bambini necessitano di un trattatamento con acido folico.

ALTERAZIONI EMATOLOGICHE Un deficit di folato si manifesta frequentemente nelle anemie emolitiche croniche, soprattutto nella drepanocitosi, nell'anemia emolitica autoimmune e nella sferocitosi ereditaria. In queste, e in altre condizioni caratterizzate da accelerato *turnover* cellulare (come mielofibrosi, tumori), il deficit si sviluppa perché i folati non sono completamente riutilizzati dopo aver svolto la funzione di coenzimi.

STATI INFIAMMATORI Malattie infiammatorie croniche, come tubercolosi, artrite reumatoide, morbo di Crohn, psoriasi, dermatite esfoliativa, endocardite batterica e infezioni batteriche croniche, provocano un deficit di folati sia per diminuzione dell'appetito sia per un aumento della richiesta. Anche le infezioni sistemiche possono causare malassorbimento di folato. I casi di deficit più gravi sono di fatto limitati ai pazienti con malattia nella fase di maggiore attività e in corso di un'alimentazione insufficiente.

OMOCISTINURIA Si tratta di un raro difetto metabolico nella via di conversione dell'omocisteina a cistationina. Il deficit di folato che s'instaura nella maggior parte dei pazienti affetti può essere secondario all'eccessivo consumo, a causa dell'aumentata conversione dell'omocisteina in metionina a scopo compensatorio.

TRATTAMENTO DIALITICO PROLUNGATO A causa del suo debole legame con le proteine plasmatiche, il folato è facilmente rimosso dal plasma con la dialisi. Nei pazienti con anoressia, vomito, infezioni ed emolisi, i depositi di folato sono particolarmente a rischio di esaurimento, motivo per cui viene oggi attuata di routine una terapia preventiva con acido folico.

SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO ED EPATOPATIE In alcuni pazienti affetti da queste malattie può verificarsi un'eccessiva perdita urinaria di folato, superiore a 100 μg/die, forse dovuta al rilascio di folato da parte degli epatociti danneggiati.

Farmaci ad attività antifolati In molti pazienti epilettici, in trattamento prolungato con fenitoina e primidone, in associazione o no con barbiturici, si osserva una riduzione dei livelli di folato sia sierici sia eritrocitari, il cui meccanismo resta da chiarire. Anche l'alcol può agire da antagonista dei folati e infatti gli etilisti presentano un'anemia megaloblastica che risponde al trattamento con folati a dosaggio corrispondente a quello contenuto nella dieta, o a dosi fisiologiche di acido folico, dopo interruzione dell'assunzione di alcol. La macrocitosi eritrocitaria è spesso associata ad assunzione cronica di alcol anche in presenza di normali valori di folato. Negli alcolisti l'inadeguata assunzione di acido folico costituisce il fattore più importante per lo sviluppo del deficit. In alcune nazioni, a seconda del metodo di produzione, la birra può essere più o meno ricca di folati.

Metotrexate, pirimetamina e trimetoprim sono farmaci che inibiscono la DHF-reduttasi. Il metotrexate è la sostanza che possiede la più potente azione antagonista nei confronti dell'enzima umano, mentre il trimetoprim è più attivo nei confronti dell'enzima batterico, oltre a essere l'unico prodotto che probabilmente causa anemia megaloblastica se utilizzato in associazione con il sulfametossazolo nei pazienti con un preesistente deficit di folato o di cobalamina. La pirimetamina ha invece un'attività intermedia. L'antidoto a tutti questi farmaci è l'acido folinico (5-formil-THF).

Anomalie congenite del metabolismo dei folato Anemia megaloblastica è stata osservata in alcuni bambini con difetti enzimatici congeniti relativi al metabolismo dei folato (come cicloidrossilasi o metionina sintasi).

DIAGNOSI DEI DEFICIT DI COBALAMINA E FOLATO

La diagnosi del deficit di cobalamina o di folato dipende dal rilievo delle tipiche anomalie nel sangue periferico e dalla determinazione dei livelli ematici di tali vitamine

Concentrazione di cobalamina nel siero La cobalamina è misurata mediante test immunoenzimatico (*enzyme-linked immunoadsorbent assay*, ELISA). I valori di normalità nel siero variano da 118-148 pmol/l (160-200 ng/l) a circa 783 pmol/l (1000 ng/l). Nei pazienti con anemia megaloblastica da deficit di cobalamina, il livello è di solito inferiore a 74 pmol/l (100 ng/l) e, in generale, quanto più grave è il deficit tanto minore è il valore di cobalamina nel siero. Nei pazienti con danno midollare secondario al deficit, i valori sono molto ridotti anche in assenza di anemia. Valori compresi tra 74 e 148 pmol/l (100 e 200 ng/l) sono considerati *borderline* e possono osservarsi, per esempio, in gravidanza e in pazienti con anemia megaloblastica secondaria a deficit di folato. Nella stragrande maggioranza dei pazienti in cui si sospetti tale diagnosi, il livello serico di cobalamina è considerato generalmente un parametro sufficientemente valido, con un buon rapporto costo-efficacia, nonché il più utile per escludere un deficit di cobalamina.

Concentrazioni di metilmalonato e di omocisteina nel siero Nei pazienti con un deficit di cobalamina in grado di produrre anemia o neuropatia, i livelli di MMA sono aumentati. Per la diagnosi precoce del deficit di cobalamina sono stati introdotti e raccomandati metodi sensibili per la determinazione di MMA e omocisteina nel siero, anche in assenza di anomalie ematologiche o livelli inferiori alla norma di cobalamina serica. Va ricordato, tuttavia, che i livelli serici di MMA mostrano fluttuazioni nei pazienti con insufficienza renale. Livelli serici lievemente elevati di MMA e/o omocisteina sono presenti in una percentuale fino al 30% di volontari apparentemente sani, con livelli di cobalamina sierica fino a 258 pmol/l (350 ng/l) e normali valori di folato serico. Il 15% dei soggetti più anziani, anche se con valori di cobalamina superiori a 258 pmol/l (>350 ng/l), mostra livelli aumentati di tale metabolita. Tali reperti fanno riflettere sull'effettiva soglia di normalità dei valori di MMA e omocisteina, così come resta ancora da chiarire se valori lievemente aumentati di tale metaboliti abbiano conseguenze cliniche.

La concentrazione di omocisteina nel siero è aumentata sia nel deficit precoce di cobalamina sia in quello di folato, ma può aumentare in altre si-

tuazioni, come insufficienza renale, alcolismo, tabagismo, deficit di piridossina, ipotiroidismo, terapia con steroidi, ciclosporina e altri farmaci. I valori sono inoltre più elevati nel siero rispetto al plasma, negli uomini rispetto alle donne in età premenopausale, nelle donne che assumono una terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi orali, nelle persone anziane e nei pazienti portatori di alcuni difetti congeniti del metabolismo che coinvolgono enzimi operanti nelle vie di transulfurazione del metabolismo dell'omocisteina. I livelli di omocisteina non sono pertanto utili nella diagnosi di deficit di cobalamina o di folato.

Assorbimento della cobalamina Sono stati spesso utilizzati studi di assorbimento della cobalamina, ma le difficoltà di ottenere cobalamina radioattiva e di assicurare preparazioni di FI non contaminate da virus ne hanno ridotto l'utilizzo. Il test di Schilling, che misura l'escrezione urinaria, è effettuato mantenendo il paziente a digiuno per tutta la notte. La cianocobalamina radioattiva è somministrata oralmente, quindi è seguita due ore dopo dall'iniezione intramuscolare di cianocobalamina o idrossicobalamina (1 mg, "flushing dose"). Segue la raccolta della quantità di urine delle 24 ore per la determinazione della radioattività: la ridotta escrezione è indice di malassorbimento. Dopo 48 ore viene somministrata una nuova dose orale in associazione a FI. I risultati permettono la diagnosi differenziale tra cause gastriche e intestinali di malassorbimento di cobalamina.

Concentrazione di folato nel siero Anche il folato può essere determinato mediante test ELISA e, nella maggior parte dei laboratori, l'intervallo di normalità varia da 11 nmol/l (2 μg/l) a circa 82 nmol/l (15 μg/l). I valori sierici di folato sono ridotti in tutti i casi di deficit e correlati alla dieta recente, per cui possono essere ridotti prima che compaiano le manifestazioni ematologiche o biochimiche del deficit. I valori di folato sierico aumentano nel deficit grave di cobalamina a causa del blocco della conversione intracellulare da MTHF a THF. Elevati livelli sono stati inoltre riportati nella sindrome da stasi intestinale a causa dell'assorbimento di folato di sintesi batterica.

Folato eritrocitario Il folato eritrocitario è un test affidabile per la determinazione dei depositi di folato nell'organismo, essendo peraltro meno influenzato, rispetto a quello serico, dalla dieta recente e da eventuali tracce di emolisi. Nell'adulto normale le concentrazioni variano da 880 a 3520 μmol/l (160-640 μg/l) di emazie concentrate. Valori inferiori a quelli normali si osservano in pazienti affetti da anemia megaloblastica da deficit di folato, oltre che nei due terzi dei pazienti con deficit di cobalamina. Risultati falsamente normali possono essere riscontrati se i pazienti con deficit di folato sono stati trattati recentemente con emotrasfusioni o presentano un'elevata conta reticolocitaria.

T ANEMIA MEGALOBLASTICA

In genere, è possibile stabilire quali delle due vitamine, folato o cobalamina, sia responsabile dell'anemia e procedere con il trattamento appropriato. Nei pazienti ricoverati in ospedale in seguito a grave patologia, potrebbe comunque essere necessario il trattamento ad alte dosi con entrambe le vitamine, dopo aver prelevato un campione di sangue per il loro dosaggio e avere effettuato, se indicata, una biopsia osteomidollare. Nella maggior parte dei pazienti non è indicata la terapia trasfusionale tranne che in presenza di scompenso cardiaco; in questi casi le emazie concentrate devono essere infuse lentamente, in numero di 1 o 2 unità, e in associazione con la terapia cardiologica. Per contrastare il pericolo di ipokaliemia, osservata in alcuni pazienti durante le prime fasi della risposta ematologica, è stata raccomandata la prescrizione di supplementi di potassio. Occasionalmente può manifestarsi un importante incremento del numero di piastrine dopo 1-2 settimane di terapia; per valori di piastrine superiori a 800 x 10^9/l è consigliabile una terapia antiaggregante, per esempio con acido acetilsalicilico.

TRATTAMENTO DEL DEFICIT DI COBALAMINA Nei pazienti in cui si è sviluppato un deficit di cobalamina è necessario di solito un trattamento per tutta la vita con cobalamina per via intramuscolare. In Gran Bretagna la forma utilizzata è l'idrossicobalamina, negli Stati Uniti la cianocobalamina. In una minoranza di condizioni la causa del deficit può essere definitivamente corretta, come in caso di infestazione da cestodi del pesce, sprue tropicale o sindrome da stasi intestinale suscettibile di correzione chirurgica. Le indicazioni per l'inizio di una terapia con cobalamina sono l'anemia megaloblastica ben documentata o altre anomalie ematologiche o neuropatia secondarie al deficit. I pazienti con valori di cobalamina sierica *borderline* in assenza di anomalie ematologiche o di altra natura dovrebbero essere monitorati, per esempio con cadenza annuale, al fine di verificare un eventuale progressione sintomatologica. Qualora siano stati evidenziati anche malassorbimento di cobalamina o elevati valori serici di MMA, i pazienti dovrebbero essere trattati con una regolare terapia di mantenimento con cobalamina. Questo trattamento è inoltre obbligatorio in tutti i pazienti sottoposti a gastrectomia totale o resezione ileale. Viceversa dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio, e trattati solo in caso di deficit di cobalamina dimostrato, i soggetti sottoposti a chirurgia gastrica per il controllo dell'obesità o a terapia a lungo termine con inibitori della pompa protonica.

La completa ricostituzione dei depositi nell'organismo può essere ottenuta con 6 somministrazioni per via intramuscolare di 1000 μg di idrossicobalamina a intervalli di 3-7 giorni. Nei pazienti con neuropatia secondaria sono di solito previsti intervalli più ravvicinati, anche se non vi sono prove che ciò comporti migliori risultati. Quale terapia di mantenimento è sufficiente la somministrazione di 1000 μg di idrossicobalamina ogni 3 mesi, anche se, a causa della scarsa ritenzione di cobalamina, i protocolli prevedono generalmente dosi più alte e frequenti anche per la terapia di mantenimento, come per esempio 1000 μg per via intramuscolare ogni mese.

Le reazioni tossiche sono estremamente rare e di solito dovute a contaminazioni della preparazione piuttosto che alla cobalamina stessa. Dal momento che una piccola frazione di cobalamina può essere assorbita passivamente attraverso le mucose anche quando vi sia una totale mancanza di assorbimento fisiologico dipendente dal FI, nei pazienti affetti da AP possono essere utilizzate anche elevati dosi giornaliere per via orale (da 1000 a 2000 μg) per la ricostituzione e il mantenimento del normale livello di cobalamina. È stata anche proposta la somministrazione per via sublinguale in pazienti che non tollerano la terapia orale e nei quali la via parenterale è difficoltosa per la presenza di una diatesi emorragica. Nel caso della terapia orale è importante verificare la *compliance*, soprattutto nei pazienti più anziani e con problemi cognitivi.

TRATTAMENTO DEL DEFICIT DI FOLATO Sono sufficienti 5-15 mg/die di acido folico per via orale, dal momento che la dose necessaria viene assorbita facilmente anche in pazienti con grave malassorbimento. La durata della terapia è in funzione della sottostante patologia, anche se in generale è consigliabile proseguire per circa 4 mesi, quando tutti gli eritrociti con deficit di folato sono stati eliminati e sostituiti con nuovi elementi.

Prima di somministrare elevate dosi di acido folico, deve essere escluso il deficit di cobalamina, che, se presente, deve essere corretto per evitare lo sviluppo di neuropatia da cobalamina, anche se si ottiene una risposta dell'anemia alla terapia con folati. Studi effettuati negli Stati Uniti hanno comunque indicato che non vi è stato un aumento della quota di soggetti con bassi livelli sierici di cobalamina, né di anemia, da quando gli alimenti sono stati supplementati con acido folico, mentre non è chiaro se ciò abbia portato a variazioni nell'incidenza di neuropatia da cobalamina.

La terapia a lungo termine con acido folico è richiesta qualora la causa sottostante del deficit non possa essere corretta e vi sia quindi un'elevata probabilità di recidiva, per esempio nella dialisi cronica o nelle anemie emolitiche. Può anche essere necessaria nei pazienti affetti da enteropatia da glutine che non rispondono al trattamento con la dieta. In caso di deficit di folato di modesta entità ma cronico, è preferibile ottimizzare la dieta dopo aver corretto il deficit con un breve ciclo di acido folico. In tutti i pazienti trattati con acido folico a lungo termine è importante valutare i livelli sierici di cobalamina a intervalli regolari (per es., a distanza di un anno), onde escluderne un contemporaneo deficit.

Acido folinico (5-formil-THF) È la forma stabile di folato totalmente ridotto. Viene assunto per via orale o parenterale per compensare gli effetti tossici del metotrexate o di altri inibitori della DHF-reduttasi.

ACIDO FOLICO SOMMINISTRATO A SCOPO PREVENTIVO In molti Paesi gli alimenti sono supplementati con acido folico (granaglie o farine) al fine di prevenire i difetti del tubo neurale, oltre che utilizzati nei pazienti in dialisi cronica o alimentati per via parenterale. La somministrazione di acido folico a scopo preventivo è stata utilizzata per ridurre i livelli di omocisteina e prevenire le patologie cardiovascolari, sebbene siano necessari ulteriori dati per valutarne i benefici sia in campo cardiologico sia per quanto riguarda il miglioramento delle funzioni cognitive nella popolazione anziana.

Gravidanza L'acido folico, alla dose di 400 μg/die, andrebbe assunto prima e durante la gravidanza. Nelle donne con un precedente caso di feto con difetto del tubo neurale è raccomandata l'assunzione di 5 mg/die al completamento della gravidanza e per tutta la durata di quella successiva.

Prima e seconda infanzia L'incidenza del deficit di folato è così elevata nei prematuri più piccoli, durante le prime 6 settimane di vita, che l'acido folico (1 mg/die) dovrebbe essere somministrato di routine nei nati con peso inferiore a 1500 g alla nascita o nei prematuri con peso maggiore ma che necessitano di exsanguinotrasfusione o presentano difficoltà di alimentazione, infezioni, vomito o diarrea.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda, attualmente, la somministrazione di routine di ferro e acido folico nei bambini che vivono in Paesi in cui è comune la sideropenia e con elevata mortalità infantile dovuta soprattutto a malattie infettive. Tuttavia alcuni studi indicano che nei Paesi a elevata incidenza di malaria un tale approccio potrebbe aumentare l'incidenza delle forme più gravi e della mortalità e che, anche dove la malaria è rara, questa profilassi non sembra abbia migliorato la sopravvivenza.

ANEMIA MEGALOBLASTICA DOVUTA A CAUSE DIVERSE DAL DEFICIT DI FOLATO O COBALAMINA O DA ALTERAZIONI DEL METABOLISMO

Questo tipo di anemia megaloblastica può verificarsi in corso di terapie con farmaci antimetaboliti (per esempio, idrossiurea, citosina arabinoside, 6-mercaptopurina) che inibiscono la replicazione del DNA. Anche gli analoghi nucleosidici antivirali possono causare macrocitosi e anomalie midollari in senso megaloblastico. Nell'aciduria orotica, patologia rara in cui sono deficitari due enzimi consecutivi nella via di sintesi della purina, la terapia con uridina è in grado di superare il blocco. Nell'anemia megaloblastica sensibile alla tiamina è presente un difetto del gene della proteina di trasporto a elevata affinità della tiamina (*SLC19A2*). Ciò causa la sintesi di un RNA con deficit di ribosio, per insufficiente attività della transchetolasi, enzima tiamino-dipendente del ciclo dei pentosi, con conseguente ridotta produzione di acidi nucleici ridotti. Tale condizione può associarsi a diabete mellito e sordità, oltre che alla presenza di un eccesso di sideroblasti ad anello nel midollo osseo. Resta invece da chiarire la presenza di alterazioni megaloblastiche midollari in alcuni pazienti affetti da leucemia mieloide acuta e mielodisplasia.

BIBLIOGRAFIA

BAZZANO LA et al: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. JAMA 296:2720, 2006

BØNAA KH et al: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 354:1578, 2006

CHAN JCW et al: Pernicious anemia in Chinese: A study of 181 patients in a Hong Kong Hospital. Medicine 85:129, 2006

DURGA J et al: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomized double-blind, controlled trial. Lancet 369:208, 2007

HERSHKO C et al: Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: Age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. Blood 107:1673, 2006

LONN E et al: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 354:1567, 2006

MCMAHON JA et al: A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N Engl J Med 354:2764, 2006

MILLS JL et al: Low vitamin B_{12} concentrations in patients without anemia: The effect of folic acid fortification of grain. Am J Clin Nutr 77:1474, 2003

ROTHENBERG SP et al: Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural tube defect. N Engl J Med 350:134, 2004

SAZAWAL S et al: Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool child mortality in Southern Nepal: Community-based, cluster-randomized, placebo-controlled trial. Lancet 367:144, 2006

101 Anemie emolitiche e anemie secondarie a emorragia acuta

Lucio Luzzatto

DEFINIZIONE

Una delle caratteristiche distintive degli eritrociti è di avere un tempo di sopravvivenza definito. Per tale motivo, una classificazione razionale delle anemie da tempo in uso prevede la suddivisione in tre gruppi: ridotta produzione eritrocitaria, aumentata distruzione eritrocitaria ed emorragia acuta. La distruzione eritrocitaria e l'emorragia acuta, entrambe associate ad aumentata produzione di reticolociti, sono affrontate in questo capitolo. Le alterazioni della produzione eritrocitaria sono invece trattate nei capitoli 98-100.

La perdita fisica degli eritrociti dal torrente circolatorio, che nella maggior parte dei casi coincide con la *fuoriuscita* dall'organismo, comporta una fondamentale differenza rispetto alla distruzione eritrocitaria, che si verifica *all'interno* dell'organismo. Proprio in ragione delle differenti manifestazioni cliniche e fisiopatologia dell'anemia in questi due gruppi di pazienti, le due situazioni saranno descritte separatamente.

ANEMIE EMOLITICHE

Le anemie secondarie ad aumentata distruzione eritrocitaria, o anemie emolitiche (AE), possono essere di natura *ereditaria* o *acquisita*. Da un punto di vista clinico la distinzione può essere invece fatta tra anemie *acute* e *croniche* o, secondo la gravità, da anemie lievi a gravi. Il sito di emolisi può essere prevalentemente *intra-* o *extravascolare*, mentre rispetto alla dinamica, possono esservi cause *intra-* o *extraglobulari* (Tab. 101-1). Prima di esaminare i diversi tipi di AE è comunque utile considerare in primo luogo gli aspetti comuni.

TABELLA 101-1 CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE EMOLITICHE[a]

	Difetti intracorpuscolari	Fattori extracorpuscolari
Ereditarie	Emoglobinopatie Enzimopatie Anomalie di membrana e del citoscheletro	Sindrome emolitico-uremica (SEU) familiare
Acquisite	Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)	Distruzione meccanica (microangiopatica) Agenti tossici Farmaci Infezioni Autoimmunità

[a] Vi è una forte correlazione tra cause ereditarie e difetti intracorpuscolari, dal momento che tali difetti sono dovuti a mutazioni congenite, con la sola eccezione della EPN, in cui il difetto è secondario a una mutazione somatica acquisita. Analogamente esiste una forte correlazione anche tra cause acquisite e fattori extracorpuscolari, con la sola eccezione della SEU familiare, in cui un'anomalia congenita provoca un'esagerata attivazione del complemento, con picchi di produzione di complessi di attacco sulla membrana in grado di danneggiare gravemente le cellule normali

COMUNI MANIFESTAZIONI CLINICHE E DI LABORATORIO

La presentazione clinica di un paziente con anemia è enormemente influenzata dal tipo di esordio, improvviso o graduale, e l'anemia emolitica non fa eccezione. Un paziente con anemia emolitica autoimmune o con favismo può costituire un'emergenza medica, mentre in un paziente con una lieve forma di sferocitosi ereditaria o con una malattia da agglutinine a frigore la diagnosi può essere fatta anche dopo anni. Ciò è dovuto in gran parte alla notevole capacità dell'organismo di adattarsi all'anemia quando il suo sviluppo è lento (Cap. 58)

Ciò che differenzia l'anemia emolitica dalle altre anemie è che il paziente presenta segni e sintomi derivanti direttamente dall'emolisi (Tab. 101-2). A livello clinico il segno principale è l'*ittero*, oltre al quale il paziente può riferite un'alterata colorazione delle urine. In molti casi di anemia emolitica la milza è aumentata di volume, in quanto sede preferenziale del processo emolitico, e, in alcuni casi, si può osservare epatomegalia. In tutte le forme ereditarie gravi di anemia emolitica possono essere presenti alterazioni scheletriche dovute a un'iperattività midollare (sebbene esse non siano mai così gravi come nella talassemia).

I reperti di laboratorio dell'anemia emolitica sono legati a 1) emolisi e 2) risposta eritropoietica midollare. Nel siero l'emolisi produce costantemente un innalzamento della bilirubina non coniugata, della lattico deidrogenasi (LDH) e dell'aspartato transaminasi, mentre l'aptoglobina si riduce; l'urobilinogeno è aumentato sia nelle urine sia nelle feci. In caso di emolisi prevalentemente intravascolare il segno rivelatore è l'emoglobinuria, spesso associata a emosiderinuria e a un aumento dell'emoglobina nel siero, mentre i livelli di bilirubina possono essere normali o solo lievemente aumentati. Il segno principale della risposta eritropoietica midollare è l'aumento dei reticolociti (un test troppo spesso trascurato nell'approccio iniziale al paziente anemico). Solitamente l'aumento riguarderà sia la percentuale dei reticolociti (il parametro numerico più comunemente riportato) sia la loro conta assoluta (parametro più indicativo) e comunque a esso si associa l'aumento del volu-

TABELLA 101-2 REPERTI COMUNI DEI DISORDINI EMOLITICI

Esame obiettivo	Ittero, pallore
Altri reperti obiettivi	Possibile splenomegalia; bozzature craniche nelle condizioni congenite più gravi
Emoglobina	Da normale a gravemente ridotta
MCV, MCH	Di solito aumentati
Reticolociti	Aumentati
Bilirubina	Aumentata (soprattutto la frazione non coniugata)
LDH	Aumentate (fino a 10 volte al di sopra dei valori normali in caso di emolisi intravascolare)
Aptoglobina	Ridotta o assente

Nota: LDH, lattico deidrogenasi; MCH, emoglobina corpuscolare media; MCV, volume corpuscolare medio.

me corpuscolare medio (*mean corpuscular volume*, MCV) all'emocromo. Sullo striscio di sangue ciò si riflette nella presenza di macrociti; possono inoltre osservarsi policromasia e talora eritrociti nucleati. Nella maggior parte dei casi, nella prima fase diagnostica non è necessaria l'esecuzione di un aspirato midollare; se effettuato esso mostrerà iperplasia eritroide. In pratica, una volta sospettata un'anemia emolitica è di solito necessaria l'esecuzione di test specifici per confermare e ulteriormente specificare la diagnosi

FISIOPATOLOGIA GENERALE

L'eritrocita maturo è il prodotto terminale del processo di differenziazione. Un'ordinata sequenza di eventi dà origine a cambiamenti sincroni in seguito ai quali il graduale accumulo di enormi quantità di emoglobina nel citoplasma (fino a un valore finale di 340 g/l, circa 5 mM) procede di pari passo con la graduale perdita degli organuli cellulari e delle capacità di biosintesi. Alla fine la cellula eritroide subisce un processo che racchiude alcune caratteristiche dell'apoptosi, come la picnosi nucleare e l'effettiva perdita del nucleo. Il risultato finale però è più altruistico che suicidario, dal momento che il corpo citoplasmatico, invece di disintegrarsi, diventa capace di fornire ossigeno alle altre cellule del corpo umano per i successivi 120 giorni, che rappresentano l'aspettativa di vita dell'eritrocita.

Il risultato di questo processo unico di maturazione e differenziazione è la drastica riduzione del metabolismo intermedio del globulo rosso maturo (Fig. 101-1); per esempio, la fosforilazione ossidativa mediata dai citocromi viene persa insieme alla perdita dei mitocondri, per cui non vi è alternativa al ritorno alla glicolisi anaerobia per la produzione di adenosintrifosfato (ATP).

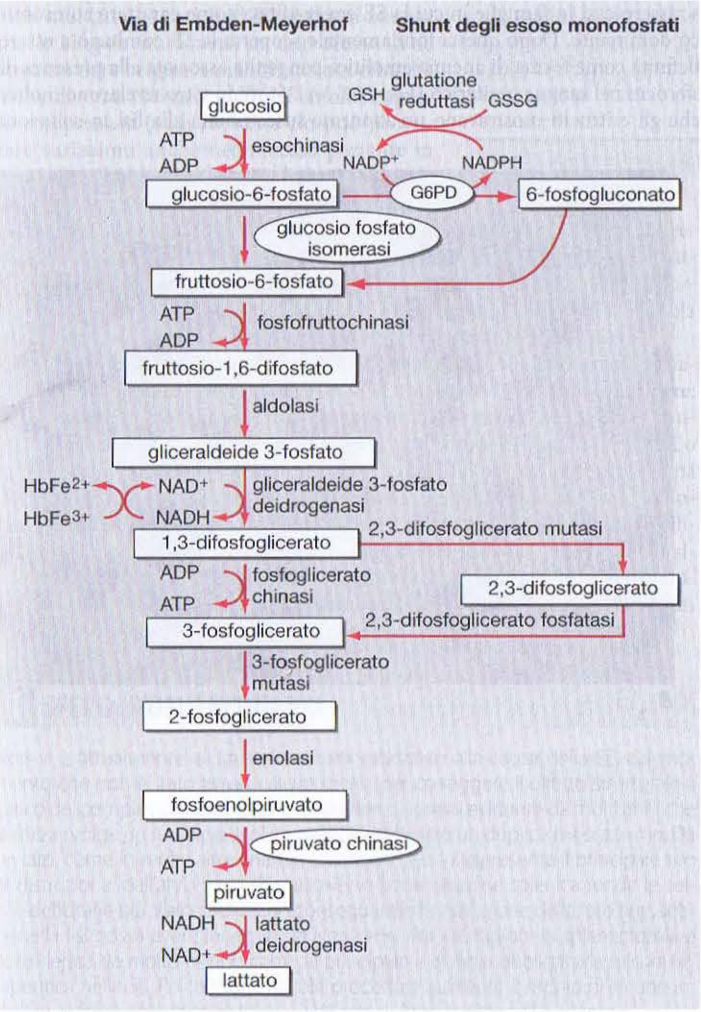


FIGURA 101-1 Metabolismo dei globuli rossi. La via di Embden-Meyerhof (glicolisi) genera ATP per l'energia e per il mantenimento della membrana. La produzione di NADPH mantiene l'emoglobina allo stato ridotto. Il NADPH generato dallo *shunt* degli esoso monofosfati è utilizzato per ridurre il glutatione, che protegge i globuli rossi dallo stress ossidativo. La regolazione dei livelli di 2,3-difosfoglicerato è un fattore determinante cruciale per l'affinità per l'ossigeno dell'emoglobina. Gli stati di carenza enzimatica interessano in ordine di prevalenza: glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) >>> piruvato chinasi > glucosio-6-fosfato isomerasi > rari deficit di altri enzimi della via glicolitica. Le carenze enzimatiche più comuni sono evidenziate dalle cornici ovali.

Allo stesso modo viene persa la capacità di sintesi proteica insieme alla perdita dei ribosomi. Ciò mette a rischio il limitato apparato metabolico della cellula: se un qualsiasi componente proteico si deteriora, esso non può essere rimpiazzato come avviene nella maggior parte delle altre cellule, motivo per cui l'attività di molti enzimi si riduce gradualmente man mano che l'eritrocita invecchia. Un'altra conseguenza della relativa semplicità degli eritrociti è che essi hanno un limitatissimo numero di modi per manifestare sofferenza in condizioni sfavorevoli: di fatto, qualsiasi deficit metabolico può portare a un danno strutturale della membrana o all'insufficienza della pompa cationica. In entrambi i casi la vita dell'eritrocita è ridotta e questa può essere considerata la definizione di *disordine emolitico*. Se la velocità di distruzione eritrocitaria supera la capacità del midollo osseo di produrre più eritrociti, il disordine emolitico si manifesterà come *anemia emolitica*.

Il processo fisiopatologico essenziale a tutte le anemie emolitiche è pertanto l'aumentato *turnover* eritrocitario. Lo studio di *sopravvivenza eritrocitaria* rappresenta l'esame di riferimento (*gold standard*) per dimostrare che la vita degli eritrociti è ridotta (rispetto a quella normale di circa 120 giorni) e dovrebbe essere effettuato marcando gli eritrociti con ^{51}Cr e misurando la radioattività residua dopo alcuni giorni o settimane. Si tratta tuttavia di un test classico attualmente disponibile in pochissimi centri e raramente necessario. Se l'evento emolitico è transitorio, esso di solito non procura conseguenze a lungo termine, mentre in caso di recidiva o persistenza l'aumentata produzione di bilirubina favorisce la formazione di calcoli biliari. Se, come spesso succede, una quota considerevole dell'emolisi avviene nella milza, il reperto clinico principale può essere la splenomegalia, cui può seguire ipersplenismo, con neutropenia e/o trombocitopenia.

Anche l'aumentato *turnover* cellulare produce conseguenze metaboliche. In condizioni normali, il ferro proveniente dagli eritrociti logorati è riciclato dall'organismo in maniera molto efficiente; nel caso di emolisi intravascolare cronica però, l'emoglobinuria persistente provocherà una considerevole perdita di ferro, con necessità di integrazione. Nell'emolisi cronica extravascolare è invece più comune il problema opposto, cioè il sovraccarico marziale, in particolare se il paziente necessita di frequenti trasfusioni. Il sovraccarico cronico di ferro può causare emocromatosi secondaria, a sua volta potenziale causa di danni soprattutto epatici, in grado di evolvere in cirrosi, così come di danni cardiaci in grado di provocare scompenso. L'aumentata attività del midollo osseo implica anch'essa un aumentato fabbisogno di fattori eritropoietici, in particolare di acido folico.

Emolisi compensata a confronto con l'anemia emolitica La distruzione degli eritrociti costituisce un potente stimolo per l'eritropoiesi, mediata dall'eritropoietina (EPO) prodotta dal rene. Il meccanismo è talmente efficiente che in molti casi l'aumentata dismissione degli eritrociti dal midollo osseo può compensare completamente un'aumentata distruzione di eritrociti, condizione definita emolisi *compensata*. La fisiopatologia dell'emolisi compensata è simile a quanto appena descritto, tranne che per l'assenza di anemia. Tale concetto è importante sia dal punto di vista diagnostico, poiché un paziente in cui vi sia una causa di emolisi, anche ereditaria, può non manifestare anemia, sia dal punto di vista del trattamento, poiché un'emolisi compensata può "scompensarsi" – può cioè comparire improvvisamente anemia – in talune circostanze, come, per esempio, gravidanza, deficit di folati, insufficienza renale che interferisce con un'adeguata produzione di EPO o un'infezione acuta con depressione midollare. Un altro carattere generale dell'anemia emolitica cronica si osserva quando un evento intercorrente provoca depressione dell'eritropoiesi. Quando ciò si verifica, a causa dell'aumentato *turnover* cellulare, l'effetto sarà prevedibilmente molto più marcato rispetto a quanto potrebbe osservarsi in un soggetto senza emolisi. L'esempio più evidente è l'infezione da parvovirus B19, che può provocare un calo di emoglobina assai rapido, evento talora denominato *crisi aplastica*.

ANEMIE EMOLITICHE CONGENITE

Negli eritrociti si possono considerare tre componenti essenziali: 1) l'emoglobina, 2) il complesso membrana-citoscheletro, 3) l'apparato metabolico necessario al corretto funzionamento di emoglobina e complesso membrana-citoscheletro. Di seguito verranno illustrate le malattie relative alle ultime due componenti. Le patologie causate da anomalie dell'emoglobina sono trattate nel capitolo 99.

Anemie emolitiche dovute ad anomalie del complesso membrana-citoscheletro L'articolata architettura della membrana eritrocitaria è complessa, anche se la sua struttura di base è relativamente semplice (Fig. 101-2). Il doppio strato lipidico, che incorpora fosfolipidi e colesterolo, è circondato da numerose proteine che hanno i propri domini idrofobici transmembrana inseriti nella membrana. La maggior parte di tali proteine possiede domini idrofilici che si estendono sia all'esterno sia all'interno della cellula. Altre proteine sono lega-

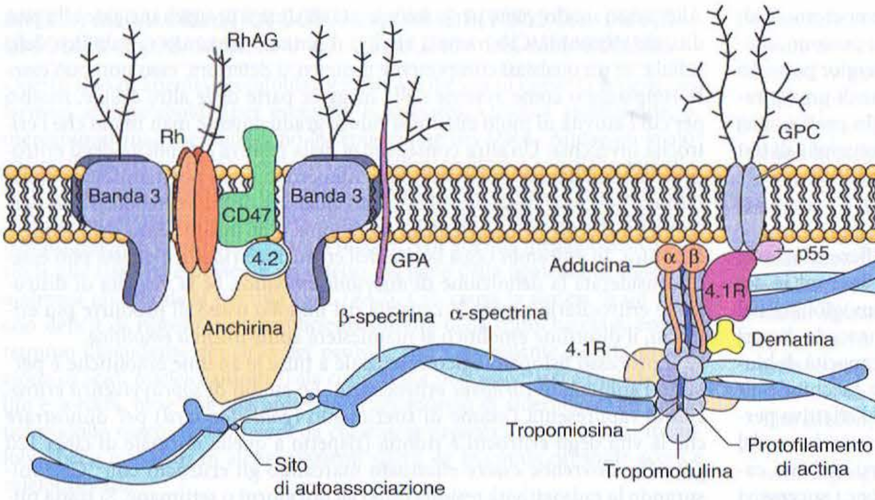


FIGURA 101-2 Rappresentazione schematica del complesso membrana-citoscheletro dell'eritrocita. (Per la spiegazione vedi testo.) (*Da*: N Young et al: Clinical Hematology. Copyright Elsevier, 2006; riproduzione autorizzata.)

te alla membrana mediante il glicosilfosfatidilinositolo (GPI) che funge da àncora e hanno solo un dominio extracellulare. Rispetto alla membrana, tali proteine sono disposte o quasi perpendicolarmente o in modo da attraversarla, e, tra di esse, vi sono canali ionici, recettori per le frazioni del complemento, recettori per altri ligandi e altre proteine a funzione ignota. Tra le proteine, le più rappresentate sono le glicoforine e la cosiddetta banda 3, trasportatrice di anioni. I domini extracellulari di molte di esse sono intensamente glicosilati e portano su di sé determinanti antigenici corrispondenti ai gruppi sanguigni.

Al di sotto della membrana e tangenzialmente a essa vi è una rete di altre proteine che costituiscono il citoscheletro, delle quali la principale è la spectrina, la cui unità base è rappresentata da un dimero di α- e β-spectrina. La membrana è fisicamente legata al citoscheletro da un terzo gruppo di proteine (compresa l'anchirina e le cosiddette bande 4.1 e 4.2) che uniscono strettamente queste due strutture.

Il complesso membrana-citoscheletro è pertanto talmente integrato che, prevedibilmente, un'anomalia a carico in uno qualunque dei suoi componenti avrà effetti disturbanti o distruttivi, provocando insufficienza strutturale che alla fine determinerà emolisi. Tali anomalie sono quasi invariabilmente mutazioni congenite, tanto che le malattie del complesso membrana-citoscheletro appartengono alla categoria delle anemie emolitiche congenite. Prima di andare incontro a lisi, l'eritrocita mostra spesso alterazioni morfologiche più o meno specifiche che alterano il normale aspetto a disco biconcavo. Le più importanti malattie in questo gruppo sono note da più di un secolo come *sferocitosi ereditaria* (SE) ed *ellissocitosi ereditaria* (EE), le cui basi molecolari sono state ora chiarite.

SFEROCITOSI EREDITARIA Si tratta di un tipo di anemia emolitica relativamente comune, con frequenza stimata pari almeno a 1:5000. La sua identificazione è attribuita a Minkowsky e Chauffard che, alla fine del XIX secolo, descrissero casi in famiglie in cui la SE era ereditata come carattere autosomico dominante. Dopo questa fondamentale scoperta la SE cominciò a essere definita come forma di anemia emolitica congenita associata alla presenza di sferociti nel sangue periferico (Fig. 101-3A). Studi in vitro rivelarono inoltre che gli eritrociti mostravano un'abnorme suscettibilità alla lisi in soluzioni

A

B

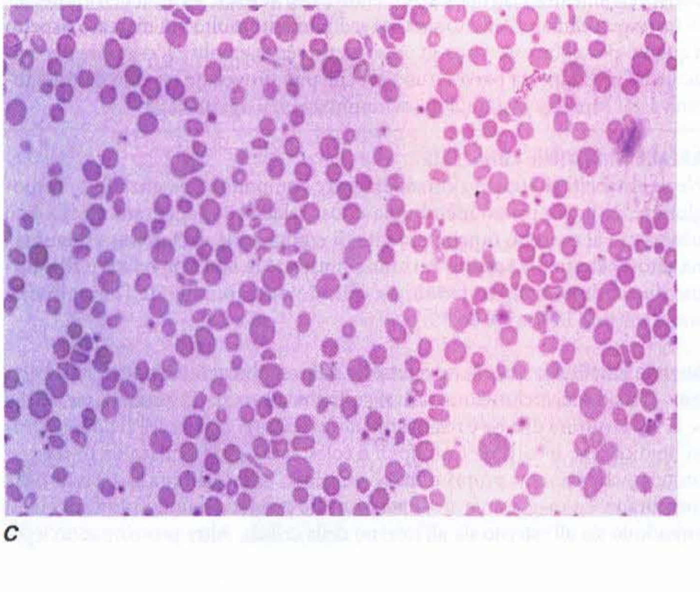

C

FIGURA 101-3 Striscio di sangue periferico di pazienti con anomalie del complesso membrana-citoscheletro. ***A.*** Sferocitosi ereditaria. ***B.*** Ellissocitosi ereditaria in un soggetto eterozigote. ***C.*** Ellissocitosi con mutazione di entrambi gli alleli del gene per l'α-spectrina. [*Da*: L Luzzatto, in J Gribben e D Pravan (eds): Molecular Hematology, 2d edition. Oxford, Blackwell, 2005; riproduzione autorizzata.]

ipotoniche, per cui la presenza di *fragilità osmotica* divenne il principale test diagnostico di tale patologia. Oggi si sa che la SE, così definita, è geneticamente eterogenea, potendo originare da molte mutazioni in uno tra diversi geni (Tab. 101-3). Sebbene la via classica di trasmissione della SE sia autosomica dominante (paziente eterozigote), alcune forme gravi sono invece autosomiche recessive (paziente omozigote).

TABELLA 101-3 CONDIZIONI EREDITARIE DI ALTERAZIONI DEL COMPLESSO MEMBRANA-CITOSCHELETRO ERITROCITARIO

Gene	Localizzazione cromosomica	Proteina prodotta	Patologia/e caratterizzate da mutazioni determinate (ereditarie)	Note
SPTA1	1q22-q23	α-spectrina	SE (recessiva)	Rara
			EE (dominante)	Mutazioni a carico di questo gene sono responsabili di circa il 65% delle EE. Forme più gravi possono essere dovute alla coesistenza di un allele mutante altrimenti silente
SPTB	14q23-q24.1	β-spectrina	SE (dominante)	Rara
			EE (dominante)	Mutazioni a carico di questo gene sono responsabili di circa il 30% delle EE, comprese alcune forme gravi
ANK1	8p11.2	Anchirina	SE (dominante)	Possono essere responsabili della maggior parte dei casi di SE
SLC4A1	17q21	Banda 3 (canale anionico)	SE (dominante)	Mutazioni a carico di questo gene sono responsabili di circa il 25% delle SE
			Ovalocitosi nel Sud Est asiatico (dominante)	Mutazione polimorfa (delezione di 9 aminoacidi); clinicamente asintomatica; protettiva nei confronti di *Plasmodium falciparum*.
EPB41	1p33-p34.2	Banda 4.1	EE (recessiva)	Mutazioni a carico di questo gene sono responsabili di circa il 5% delle EE, nella maggior parte dei casi con morfologia evidente, seppure in assenza di emolisi negli eterozigoti; emolisi grave negli omozigoti.
EPB42	15q15-q21	Banda 4.2	SE (recessiva)	Mutazioni a carico di questo gene sono responsabili di circa il 3% delle SE.
RHAG	6p21.1-p11	Antigene Rhesus	Anemia emolitica cronica non sferocitica	Rarissima; associata alla perdita totale di tutti gli antigeni Rh

Nota: SE, sferocitosi ereditaria; EE, ellissocitosi ereditaria

Presentazione clinica e diagnosi La SE presenta un ampio spettro di gravità clinica. I casi gravi possono manifestarsi nel corso dell'infanzia con grave anemia, mentre quelli più lievi possono evidenziarsi nei giovani adulti o anche più tardi nel corso della vita. Nelle donne la SE è talvolta diagnosticata per la prima volta in occasione di indagini per anemia in corso di gravidanza. I reperti clinici principali sono ittero, splenomegalia e spesso colelitiasi. Proprio quest'ultima, in un soggetto di giovane età, è spesso l'elemento iniziale da cui originano le indagini diagnostiche.

La variabilità delle manifestazioni cliniche che si osserva nei pazienti con SE è in massima parte dovuta alle diverse alterazioni molecolari responsabili (Tab. 101-3). Non solo vi sono mutazioni a carico di diversi geni ma anche le singole mutazioni in uno stesso gene possono dare origine a manifestazioni cliniche molto diverse. Nei casi più lievi l'emolisi è spesso compensata (vedi sopra) e ciò può provocare variazioni anche nello stesso paziente in relazione alla presenza di condizioni intercorrenti (per esempio, infezioni) in grado di provocare scompenso. L'anemia è di solito normocitica, con i caratteristici reperti morfologici che danno il nome alla malattia. Un reperto tipico è l'aumento della concentrazione di emoglobina corpuscolare media (*mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC), trattandosi forse della sola condizione in cui può osservarsi un elevato valore di tale parametro.

Se l'anamnesi familiare è positiva, il sospetto diagnostico è di solito facile, ma per almeno due ragioni potrebbe non esservi una storia familiare: 1) il paziente potrebbe avere una mutazione *ex novo*, per esempio una mutazione che ha avuto origine in una cellula germinale di uno dei genitori o precocemente dopo la formazione dello zigote; 2) il paziente può avere una forma recessiva di SE (Tab. 101-3). Nella maggior parte dei casi la diagnosi è confermata sulla base della morfologia eritrocitaria e dal test di fragilità osmotica, versione modificata del quale è il cosiddetto "pink test". In alcuni casi la diagnosi definitiva può essere ottenuta solo grazie a studi molecolari dimostranti una mutazione in uno dei geni per la SE, ricerche disponibili solo in laboratori particolarmente specializzati in tale settore.

T SFEROCITOSI EREDITARIA

Non vi è attualmente alcun trattamento indirizzato alla causa della SE, dal momento che non è stato trovato alcun modo per correggere il difetto strutturale a carico del complesso membrana-citoscheletro. È ormai evidente da molti anni che la milza svolge un ruolo particolare nella SE attraverso un duplice meccanismo. Da un lato, come in molte altre anemie emolitiche, essa rappresenta il principale sito di distruzione; dall'altro il transito attraverso la circolazione splenica rende le cellule deficitarie più sferocitiche, con conseguente accelerazione della loro fine, sebbene la lisi possa avere luogo in un'altra sede. Per tali ragioni la splenectomia è considerata da molto tempo come la principale e di fatto obbligatoria misura terapeutica nella SE. Poiché tuttavia tale procedura aumenta il rischio di alcune infezioni, si forniscono alcune linee guida attuali (non basate sull'evidenza).

1. Evitare la splenectomia nei casi lievi.
2. Ritardare la splenectomia fino ai 4 anni di età, dopo che cioè il rischio di sepsi grave ha già raggiunto il picco.
3. Prima della splenectomia è obbligatoria la vaccinazione antipneumococcica (ed eventualmente contro altri batteri capsulati), mentre è controversa la profilassi con penicillina dopo l'intervento di splenectomia.
4. Nei pazienti affetti da SE si rende spesso necessaria la colecistectomia. È consuetudine ritenere obbligatoria l'associazione di tale procedura con la splenectomia, anche se ciò non è sempre necessario.

ELLISSOCITOSI EREDITARIA La EE è eterogenea almeno quanto la SE sia dal punto di vista genetico (Tab. 101-3) sia dal punto di vista clinico. Ancora una volta è la forma dell'eritrocita che dà il nome alla malattia, anche se non vi è una diretta correlazione tra la morfologia ellissoidale e la gravità clinica. Infatti, in alcuni casi di entità lieve o anche asintomatici può osservarsi quasi il 100% di ellissociti, mentre nei casi gravi possono essere predominanti poichilociti bizzarri di ogni forma (Fig. 101-3B, C). Le manifestazioni cliniche e le indicazioni terapeutiche sono simili a quelle della SE, sebbene la milza non abbia lo specifico ruolo che invece la caratterizza nella SE, nei casi più gravi la splenectomia può essere utile. La prevalenza di EE che causa la malattia clinica è simile a quella della SE, mentre una forma asintomatica nota come ovalocitosi del Sud Est asiatico ha una frequenza che giunge fino al 7%, presumibilmente come conseguenza della selezione malarica.

STOMATOCITOSI Questa rara condizione a trasmissione autosomica dominante deve il suo nome (cellule a forma di bocca) al fatto che l'area pallida centrale dell'eritrocita, normalmente rotondeggiante, assume una forma lineare. L'emolisi è di solito relativamente lieve e la splenectomia è controindicata, dal momento che nella maggior parte dei casi è seguita da gravi complicanze tromboemboliche

Anomalie enzimatiche Qualora vi sia un importante difetto di membrana o del citoscheletro, l'emolisi è la diretta conseguenza dell'anomala struttura dell'eritrocita. Quando invece il deficit è enzimatico, le conseguenze deriveranno dal preciso ruolo dell'enzima nell'apparato metabolico dell'eritrocita, che in maniera approssimativa ha due importanti funzioni: 1) fornire energia sotto forma di ATP e 2) prevenire il danno ossidativo a carico dell'emoglobina e di altre proteine.

ANOMALIE DELLA VIA GLICOLITICA (Fig. 101-1) Dal momento che gli eritrociti, durante la loro differenziazione, hanno sacrificato non solo il proprio nucleo e i propri ribosomi, ma anche i mitocondri, essi dipendono esclusivamente dalla fase anaerobia della via glicolitica per produrre energia sotto forma di ATP. La maggior parte dell'ATP è richiesta dall'eritrocita per il trasporto di cationi attraverso la membrana contro gradiente di concentrazione. Se ciò non avviene, a causa di un deficit in uno degli enzimi della via glicolitica, il risultato sarà una malattia emolitica.

Deficit di piruvato chinasi Le anomalie della via glicolitica sono tutte congenite e rare (Tab. 101-4) e, tra di esse, il deficit di piruvato chinasi (PK) è il più fre-

quente, con una prevalenza stimata pari a 1:10000. Il quadro clinico è quello di un'anemia emolitica che spesso si presenta con ittero neonatale, ittero che persiste e che di solito si associa a reticolocitosi molto elevata. L'anemia è di gravità variabile, talora così grave da richiedere regolari emotrasfusioni, talora lieve, *borderline*, con un'alterazione emolitica pressoché compensata. Per tali motivi la diagnosi può essere ritardata e in alcuni casi è posta in età giovanile adulta, per esempio in una donna durante la prima gravidanza, quando l'anemia può peggiorare. Il ritardo diagnostico è in parte dovuto al fatto che l'anemia è molto ben tollerata, dal momento che il blocco metabolico nell'ultima tappa della glicolisi causa un aumento del difosfoglicerato (DPG), uno dei principali effettori della curva di dissociazione dell'emoglobina per l'ossigeno. La cessione di ossigeno ai tessuti è perciò aumentata.

T DEFICIT DI PIRUVATO CHINASI

La terapia del deficit di PK è soprattutto di supporto. A causa del marcato aumento del *turnover* cellulare dovrebbero essere somministrati costantemente supplementi di acido folico per via orale. Le emotrasfusioni vanno riservate a casi di particolare necessità e, in caso di richiesta trasfusionale tanto elevata da causare sovraccarico marziale, andrebbe aggiunta una terapia ferro-chelante. Nei pazienti con malattia più grave può essere efficace la splenectomia. Vi è un solo caso segnalato di trattamento curativo del deficit di PK grazie al trapianto di midollo osseo da fratello HLA-identico con PK normale; ciò sembra un'opzione valida nei casi più gravi qualora sia disponibile un fratello donatore.

TABELLA 101-4 ANOMALIE ENZIMATICHE ERITROCITARIE RESPONSABILI DI EMOLISI

	Enzima (acronimo)	Localizzazione cromosomica	Prevalenza del deficit enzimatico (classificazione)	Manifestazioni cliniche extraeritrocitarie	Note
Via glicolitica	*Esochinasi* (HK)	10q22	Rarissima		Altri isoenzimi noti
	Glucosio-6-fosfato isomerasi (G6PI)	19q31.1	Rara (4)	NM, SNC	
	Fosfofruttochinasi (PFK)	12q13	Rarissima	Miopatia	
	Aldolasi	16q22-24	Rarissima		
	Trioso fosfato isomerasi (TPI)	12p13	Rarissima	SNC (grave), NM	
	Gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi (GAPD)	12p13.31–p13.1	Rarissima	Miopatia	
	Difosfoglicerato mutasi (DPGM)	7q31-q34	Rarissima		Eritrocitosi piuttosto che emolisi
	Fosfoglicerato chinasi (PGK)	Xq13	Rarissima	SNC, NM	Possibile beneficio indotto dalla splenectomia
	Piruvato chinasi (PK)	1q21	Rara (2)		Possibile beneficio indotto dalla splenectomia
Ossido-riduzione	*Glucosio 6-fosfato deidrogenasi* (G6PD)	Xq28	Frequente (1)	Granulociti, molto raramente	Praticamente in tutti i casi solo anemia emolitica acquisita da causa scatenante esogena
	Glutatione sintasi	20q11.2	Rarissima	SNC	
	γ-glutamilcisteina sintasi	6p12	Rarissima	SNC	
	Citocromo b5 reduttasi	22q13.31–qter	Rara	SNC	Metaemoglobinemia piuttosto che emolisi
Metabolismo dei nucleotidi	*Adenilato chinasi* (AK)	9q34.1	Rarissima	SNC	
	Pirimidina 5'-nucleotidasi (P5N)	3q11–q12	Rara (3)		Possibile beneficio indotto dalla splenectomia

Nota: SNC, sistema nervoso centrale; Nm, neuromuscolari.

Altre anomalie di enzimi glicolitici Tutti questi difetti sono rari o rarissimi (Tab. 101-4) e tutti sono causa di anemia emolitica di entità variabile. Non è raro che si manifestino con grave ittero neonatale, che può richiedere exsanguinotrasfusione; se l'anemia è meno grave, può manifestarsi più avanti negli anni e rimanere asintomatica, essendo riconosciuta casualmente da un esame emocromocitometrico effettuato per altre ragioni. La milza è spesso aumentata di volume e, quando si manifestano altri sintomi sistemici, essi interessano il sistema nervoso centrale, comprendendo talora grave ritardo mentale (soprattutto nel caso di deficit della triosofosfato isomerasi), o il sistema neuromuscolare o entrambi. La *diagnosi* di anemia emolitica non presenta di solito difficoltà, grazie alla triade di anemia normo-macrocitica, reticolocitosi e iperbilirubinemia. Le enzimopatie dovrebbero essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale di qualsiasi anemia emolitica cronica Coombs-negativa. Nella maggior parte dei casi di enzimopatie della via glicolitica, sono assenti le anomalie morfologiche eritrocitarie caratteristicamente presenti nelle alterazioni di membrana. La diagnosi definitiva può essere posta solo dimostrando il deficit di un singolo enzima mediante analisi quantitativa, effettuabile solo in pochi laboratori specializzati. Qualora in una famiglia sia già nota una determinata anomalia molecolare, si procederà ovviamente alla ricerca diretta di quel deficit a livello del DNA, tralasciando il test enzimatico.

ANOMALIE DEL METABOLISMO OSSIDORIDUTTIVO • Deficit di G6PD La glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) è un enzima fondamentale per il metabolismo ossidoriduttivo di tutte le cellule aerobiche (Fig. 101-4). Negli eritrociti il suo ruolo è ancora più importante, poiché essa rappresenta l'unica fonte di nicotinamide adenindinucleotide fosfato ridotta (NADPH) che, direttamente e attraverso la via del glutatione ridotto (GSH), protegge tali elementi cellulari dagli stress ossidativi. Il deficit di G6PD è il principale esempio di anemia emolitica dovuta all'interazione tra una causa intraglobulare e una extraglobulare, dal momento che nella maggior parte dei casi l'emolisi è scatenata da un agente esogeno. Sebbene nei soggetti con deficit di G6PD vi sia una ridotta attività dell'enzima nella maggior parte dei tessuti, ciò è meno marcato rispetto agli eritrociti, e non sembra causare sintomi.

CONSIDERAZIONI GENETICHE Il gene della G6PD è legato al cromosoma X e ciò ha importanti implicazioni. In primo luogo, dal momento che i maschi hanno un solo gene della G6PD (e quindi sono emizigoti per tale gene), essi sono o normali o manifestano il deficit di G6PD. Al contrario, le donne possono avere una condizione di normalità, di deficit (omozigosi) o intermedia (eterozigosi). Come risultato del fenomeno di inattivazione del cromosoma X, le donne eterozigoti sono mosaici genetici con un rapporto molto variabile tra cellule normali e cellule con deficit di G6PD e con un altrettanto variabile grado di espressione clinica. Alcune eterozigoti possono manifestare la malattia come i maschi emizigoti. La forma enzimaticamente attiva di G6PD può essere sia un dimero sia un tetramero di una singola subunità proteica di 514 aminoacidi. Nei soggetti con deficit di G6PD sono state riscontrate invariabilmente mutazioni nella regione codificante del gene *G6PD*. Delle 140 differenti mutazioni note, quasi tutte sono singole mutazioni puntiformi determinanti la sostituzione di un singolo aminoacido nella proteina G6PD. Nella maggior par-

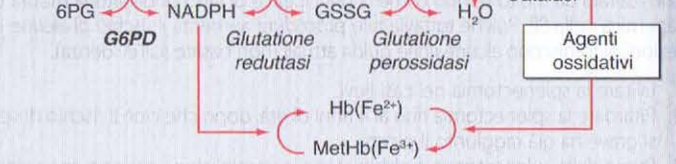


FIGURA 101-4 Rappresentazione schematica del metabolismo ossidoriduttivo nell'eritrocita. G6P, glucosio 6-fosfato; 6PG, 6-fosfogluconato; G6PD, glucosio 6-fosfato deidrogenasi; GSH, glutatione ridotto; GSSG, glutatione ossidato; Hb, emoglobina; MetHb, metaemoglobina; NADP, nicotinamide adenindinucleotide fosfato; NADPH nicotinamide adenindinucleotide fosfato ridotta.

te dei casi tali mutazioni provocano deficit di G6PD, riducendo la stabilità in vivo della proteina e quindi riducendo la sua attività fisiologica, il che si traduce in una notevole accelerazione dell'invecchiamento eritrocitario. In alcuni casi la sostituzione di un amminoacido può interessare anche la funzione catalitica dell'enzima.

Tra le mutazioni, quelle determinanti *l'anemia emolitica cronica non sferocitica* (*chronic nonspherocytic hemolytic anemia*, CNSHA; vedi oltre) costituiscono un sottogruppo distinto. Tale fenotipo, molto più grave dal punto di vista clinico, può essere imputato in alcuni casi a variazioni quantitative a effetto negativo (per esempio, una ridotta affinità per il substrato, cioè per il glucosio) o semplicemente al fatto che il deficit enzimatico risulta ancora più marcato perché più instabile. Un gruppo di mutazioni, per esempio, è presente a livello, o in prossimità, dell'interfaccia del dimero, prevenendo la formazione del dimero stesso.

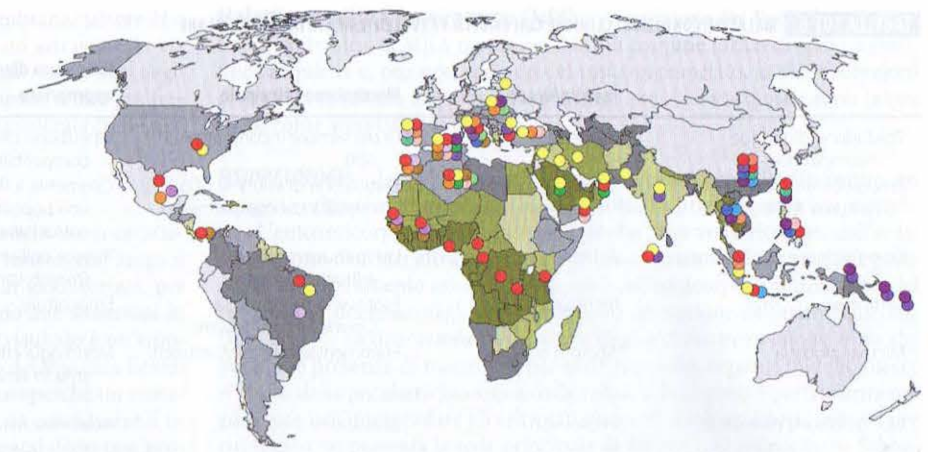


FIGURA 101-5 Epidemiologia del deficit di G6PD nel mondo. Le differenti intensità di colore indicano livelli di prevalenza crescenti, fino a circa il 20%; i simboli colorati differentemente indicano le varianti genetiche individuali di G6PD, ciascuna con una diversa mutazione. [*Da*: L. Luzzatto et al in C. Scriver et al (eds): The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. New York, McGraw-Hill, 2001.]

Epidemiologia Il deficit di G6PD è largamente distribuito nelle aree geografiche tropicali e subtropicali (Africa, Europa meridionale, Medio Oriente, Sud Est asiatico e Oceania) (Fig. 101-5) e nelle aree di immigrazione dei popoli provenienti da tali regioni. Una cauta stima è che almeno 400 milioni di individui nel mondo siano portatori del gene per il deficit di G6PD e, in alcune delle aree suddette, la sua frequenza può raggiungere o superare il 20%. Si tratterebbe di un fatto piuttosto straordinario, per un tratto ereditario che causa una patologia importante, il diffondersi ampiamente e raggiungere elevate frequenze in molti gruppi etnici senza il contestuale conferimento di un qualche vantaggio biologico. Quello del G6PD è uno degli esempi meglio caratterizzati di polimorfismo genetico nelle specie umane. Studi clinici ed esperimenti in vitro sono fortemente a favore dell'ipotesi che il deficit di G6PD sia stato selezionato dall'agente malarico *Plasmodium falciparum*, in virtù del fatto che esso conferisce una relativa resistenza nei confronti di tale infezione altamente letale. Non è ancora chiaro se tale effetto protettivo sia esercitato soprattutto nei maschi emizigoti o nelle femmine eterozigoti per il deficit di G6PD. Differenti varianti di G6PD sono coinvolte nel deficit di G6PD nelle diverse parti del mondo. Alcune delle varianti più diffuse sono quella mediterranea, sulle coste del mar Mediterraneo, nel Medio Oriente e in India; la G6PD A– in Africa e nel Sud Europa; la G6PD Vianchan e la G6PD Mahidol nel Sud Est asiatico; la G6PD Canton in Cina e la G6PD Union in tutto il mondo. L'eterogeneità delle varianti di G6PD è una prova della loro origine indipendente e avvalora l'idea che esse siano state selezionate da un agente ambientale comune, in accordo con il concetto di evoluzione convergente.

Manifestazioni cliniche La maggior parte dei soggetti con deficit di G6PD resta clinicamente asintomatico nell'arco della vita, anche se tutti hanno un aumentato rischio di sviluppare ittero neonatale o anemia emolitica acuta a contatto con alcuni agenti ossidanti. È molto raro che l'ittero neonatale legato al deficit di G6PD sia presente fin dalla nascita: il picco di incidenza dell'esordio clinico è infatti tra il secondo e il terzo giorno di vita e, nella maggior parte, dei casi l'anemia non è grave. L'ittero può tuttavia essere molto grave in alcuni neonati con deficit di G6PD, soprattutto in associazione con prematurità, infezione e/o fattori ambientali (come la naftalina e la canfora utilizzate per la biancheria dei neonati). In tali casi, se non adeguatamente trattato, l'ittero neonatale associato al deficit di G6PD può provocare ittero nucleare e danno neurologico permanente.

L'anemia emolitica acuta può svilupparsi come risultato di tre tipi di eventi scatenanti: 1) semi di fava, 2) infezioni e 3) farmaci (Tab. 101-5). L'attacco emolitico inizia tipicamente con malessere, debolezza e dolore addominale o lombare. Dopo un intervallo variabile da alcune ore a 2-3 giorni il paziente sviluppa ittero e spesso le urine hanno un colore scuro, dovuto a emoglobinuria (Tab. 101-6). L'esordio può essere immediato, soprattutto nel caso di favismo nei bambini. L'anemia è variabile, da moderata a gravissima, di solito normocitica e normocromica, e dovuta parzialmente a emolisi intravascolare, associandosi pertanto a emoglobinemia, emoglobinuria e ridotti o assenti livelli plasmatici di aptoglobina. L'esame dello striscio ematico mostra anisocitosi, policromasia e sferociti (Fig. 101-6). Il reperto più tipico è la presenza di poichilociti bizzarri con eritrociti in cui l'emoglobina sembra irregolarmente distribuita (cellule *hemighost*) ed eritrociti che sembrano essere stati "morsicati" (cellule "morsicate" o "vescicolari"). Un test classico, anche se oggi raramente effettuato, è la colorazione sopravitale con metil violetto che, se eseguita immediatamente, rivela la presenza di corpi di Heinz costituiti da precipitati di emoglobina denaturata, che sono considerati un segno di danno ossidativo eritrocitario (a eccezione della rara presenza di un'emoglobina instabile). Come conseguenza di un'emolisi in parte anche extravascolare si osservano inoltre elevati valori di LDH e bilirubina non coniugata. Il maggior pericolo di un'anemia emolitica acuta negli adulti è lo sviluppo di insufficienza renale acuta, eccezionalmente rara nei bambini. Una volta scongiurato il pericolo legato all'anemia acuta e in assenza di patologie concomitanti, il normale decorso clinico dell'anemia emolitica acuta da deficit di G6PD è la completa risoluzione dell'episodio.

Una minima parte di soggetti con deficit di G6PD ha una CNSHA di gravità variabile. I pazienti sono di solito maschi, in genere con una storia di ittero neonatale, che possono presentare anemia o ittero inspiegabile o colelitiasi in un'età successiva. La milza può essere aumentata di volume e la gravità dell'anemia, che di solito è normo-macrocitica con reticolocitosi, varia da *borderline* a dipendente da emotrasfusioni. Sono aumentate anche la bilirubina e le LDH. Sebbene, per definizione, l'emolisi sia cronica in tali pazienti, essi sono comunque suscettibili anche a un danno ossidativo acuto e le stesse sostanze (vedi Tab. 101-5) che possono causare anemia emolitica acuta nei soggetti con deficit di G6PD ordinario possono essere causa di gravi riacutizzazioni negli individui con la forma grave del deficit. In alcuni casi di CNSHA, il deficit di G6PD è così grave nei granulociti da divenire il fattore limitante (*rate-limiting*) della loro catena ossidativa, con conseguente aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche.

TABELLA 101-5 FARMACI CHE POSSONO CAUSARE EMOLISI IN SOGGETTI CON DEFICIT DI GLUCOSIO 6-FOSFATO DEIDROGENASI

	Rischio definito	Rischio possibile	Rischio dubbio
Antimalarici	Primachina Dapsone/clorproguanil	Clorochina	Chinino
Sulfonamidi/sulfoni	Sulfametossazolo Altri Dapsone	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazolo Sulfadiazina
Antibatterici/antibiotici	Cotrimoxazolo Acido nalidixico Nitrofurantoina Niridazolo	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloramfenicolo Acido *p*-aminosalicilico
Antipiretici/analgesici	Acetanilide Fenazopiridina	Acido acetilsalicilico ad alte dosi (>3 g/die)	Acido acetilsalicilico <3 g/die Paracetamolo Fenacetina
Altri	Naftalene Blu di metilene	Analoghi della vitamina K Acido ascorbico >1 g Rasburicasi	Doxorubicina Probenecid

TABELLA 101-6 MALATTIE/CONDIZIONI CLINICHE CON EMOLISI PREVALENTEMENTE INTRAVASCOLARE

	Esordio/decorso	Meccanismo principale	Procedura diagnostica appropriata	Note
Trasfusione di sangue incompatibile	Immediato	Quasi sempre incompatibilità AB0	Ripetizione delle prove di compatibilità	
Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)	Cronico con esacerbazioni acute	Distruzione di eritrociti CD59 (-) mediata dal complemento	Citometria a flusso per rilevare una popolazione eritrocitaria CD59 (-)	Esacerbazioni dovute all'attivazione del complemento attraverso una qualunque via
Emoglobinuria parossistica a frigore (PCH)	Acuto	Lisi immunomediata di eritrociti normali	Ricerca dell'anticorpo di Donath-Landsteiner	Spesso scatenata da infezioni virali
Setticemia	Iperacuto	Esotossina prodotta da *Clostridium perfringens*	Emocolture	Possono essere responsabili altri organismi
Microangiopatia	Acuto o cronico	Frammentazione degli eritrociti	Morfologia eritrocitaria allo striscio ematico	Cause diverse, dal danno endoteliale all'ematoma, fino alla fissurazione di protesi valvolare cardiaca
Emoglobinuria da marcia	Improvviso	Distruzione meccanica	Anamnesi mirata	
Favismo	Acuto	Distruzione delle frazioni eritrocitarie più vecchie con deficit di G6PD	Test per G6PD	Scatenata dall'ingestione di una porzione abbondante di semi di fava; può anche essere scatenata da infezioni o farmaci

Diagnosi di laboratorio Il sospetto di deficit di G6PD deve essere confermato mediante metodi semiquantitativi, spesso utilizzati anche come test di screening per la condizione normale di G6PD o di deficit, utili per studi di popolazione e per la corretta classificazione di soggetti di sesso maschile asintomatici. Nella pratica clinica tuttavia, un test diagnostico è di solito necessario nel momento in cui il paziente presenta un attacco emolitico: a ciò consegue che gli eritrociti più vecchi, maggiormente carenti di G6PD, sono stati selettivamente distrutti, mentre sono stati liberati in circolo gli eritrociti più giovani, con attività più elevata della G6PD. In tali condizioni solo un test quantitativo può fornire un risultato definitivo. Nei maschi il test identificherà i soggetti emizigoti normali e quelli con deficit di G6PD. Tra le donne eterozigoti si avrà l'identificazione di quelle a maggior rischio di emolisi, ma non di tutte, essendo possibile che alcune eterozigoti non vengano riconosciute.

T DEFICIT DI GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI

L'anemia emolitica acuta da deficit di G6PD può essere prevenuta evitando l'esposizione ai fattori scatenanti nei soggetti già sottoposti a screening per la malattia. La praticabilità e il rapporto costo/efficacia dello screening dipenderà naturalmente dalla prevalenza del deficit nelle singole comunità. Il favismo può essere prevenuto con sicurezza non ingerendo semi di fava, così come la prevenzione dell'emolisi da farmaci è possibile nella maggior parte dei casi scegliendo farmaci alternativi. Quando l'anemia emolitica acuta si è sviluppata e ne è stata riconosciuta la causa, nella maggior parte dei casi non è necessario alcun trattamento specifico. Viceversa, se l'anemia è grave, può rappresentare un'emergenza medica, soprattutto nei bambini, che richiede interventi immediati tra cui l'emotrasfusione. In caso di insufficienza renale acuta può essere necessaria l'emodialisi, ma, in assenza di precedente nefropatia, di solito si assiste al completo recupero della funzionalità renale. La gestione dell'ittero neonatale associato al deficit di G6PD non differisce a quella dell'ittero neonatale secondario ad altre cause.

Nei casi di CNSHA, se l'anemia non è grave, sono sufficienti l'assunzione regolare di supplementi di acido folico e una periodica sorveglianza ematologica. È importante evitare l'esposizione a farmaci potenzialmente emolitici e le emotrasfusioni possono essere indicate in corso di esacerbazioni, soprattutto in concomitanza di infezioni intercorrenti. Solo in rari casi è necessaria una regolare terapia emotrasfusionale, che sarà associata a un'adeguata terapia ferro-chelante. A differenza di quanto avviene nella sferocitosi ereditaria, non vi è evidenza di distruzione selettiva degli eritrociti a livello splenico, sebbene la splenectomia si sia rivelata in effetti utile nei casi più gravi.

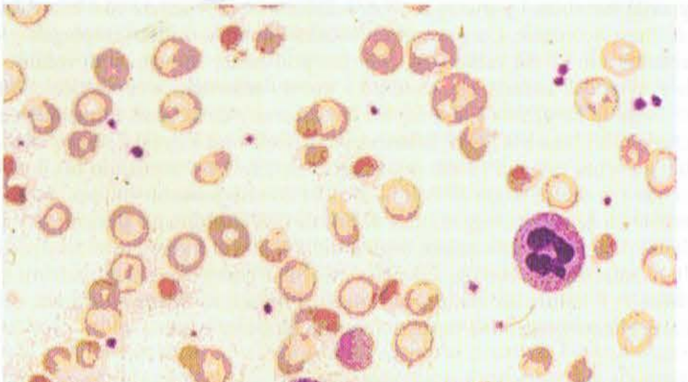


FIGURA 101-6 Striscio di sangue periferico di un bambino di 5 anni con favismo acuto da deficit di G6PD

Altre anomalie del sistema ossidoriduttivo Come già ricordato, il GSH è l'effettore principale della difesa nei confronti degli stress ossidativi (Fig. 101-4). Difetti congeniti del metabolismo del GSH sono rarissimi, ma ciascuno di essi può condurre ad anemia emolitica cronica (Tab. 101-4). Una forma particolare e grave di anemia emolitica, rara e di solito autolimitantesi, che insorge nel corso del primo mese di vita, definita *poichilocitosi infantile*, può associarsi al deficit di glutatione perossidasi (GSHPx). Essa è dovuta non a un'anomalia congenita ma a un deficit nutrizionale transitorio di selenio, elemento essenziale per l'attività della GSHPx.

DEFICIT DI PIRIMIDINA 5'-NUCLEOTIDASI (P5N) La P5N è l'enzima chiave nel catabolismo dei nucleotidi derivanti dalla degradazione degli acidi nucleici che avviene negli stadi finali della maturazione cellulare. Non è ancora ben noto come esattamente tale deficit provochi anemia emolitica, ma un reperto molto caratteristico di tale condizione è un'anomalia morfologica dell'eritrocita nota come "punteggiatura basofila" (*basophilic stippling*). Si tratta di una condizione rara ma che probabilmente risulta al terzo posto in ordine di frequenza tra i difetti enzimatici eritrocitari (dopo il deficit di G6PD e quello di PK). L'anemia è presente per tutto l'arco della vita, è di gravità variabile e può beneficiare della splenectomia.

Sindrome emolitica uremica (SEU) familiare Si tratta di un'alterazione unica poiché, ora che la sua origine è stata chiarita, è possibile osservare chiaramente come l'emolisi sia dovuta a un difetto ereditario, comunque esterno all'eritrocita. La SEU è definita come un'anemia emolitica microangiopatica con eritrociti frammentati allo striscio di sangue periferico, trombocitopenia (di solito lieve) e insufficienza renale acuta. Un processo infettivo costituisce di solito l'evento scatenante della sindrome, che tende a recidivare. Quando ciò si verifica la prognosi è grave. Sebbene la SEU familiare sia rara, studi effettuati sui soggetti affetti provenienti da più di 100 famiglie hanno rivelato l'esistenza di varie mutazioni in una fra tre proteine

che regolano il complemento: cofattore proteico di membrana, fattore H e fattore I. Si ritiene che, quando il complemento è attivato attraverso la via alternativa in seguito a un danno delle cellule endoteliali renali, uno degli effetti sia rappresentato da un'importante emolisi. La forma, molto più frequente, di SEU correlata alla tossina Shiga può essere considerata come una fenocopia della SEU familiare.

ANEMIA EMOLITICA ACQUISITA

Distruzione meccanica degli eritrociti Sebbene gli eritrociti siano caratterizzati da una notevole deformabilità che li rende atti a restringersi lungo il decorso dei capillari, che sono di dimensioni inferiori ai globuli rossi, per centinaia di volte nell'arco della loro vita, vi sono almeno due situazioni in cui essi soccombono alla tensione oppure al logorio. Il risultato è un'emolisi intravascolare con conseguente emoglobinuria. Uno dei due casi, l'*emoglobinuria da marcia*, è acuto e autoindotto. Non è chiaro perché un maratoneta sviluppi talvolta tale complicanza e talaltra no (è da considerare il tipo di calzature usate). Una sindrome simile può svilupparsi dopo una prolungata danza rituale a piedi scalzi o la percussione prolungata del bongo. L'altra situazione, definita *anemia emolitica microangiopatica* (Tab. 101-6), è cronica e iatrogena e si realizza in pazienti con protesi valvolari cardiache, soprattutto in presenza di rigurgito paraprotesico. Se l'emolisi conseguente al trauma meccanico è lieve e si ricorre ad adeguati supplementi di ferro, essa può essere ampiamente compensata. Quando invece l'anemia si aggrava, può essere richiesto un nuovo intervento per correggere il rigurgito.

Farmaci e agenti tossici Molte sostanze chimiche ad azione potenzialmente ossidante, sia ad attività farmacologica sia di altro tipo, possono provocare emolisi anche in soggetti senza deficit di G6PD (vedi sopra). Alcuni esempi sono l'ossigeno iperbarico (od ossigeno al 100%), i nitrati, i clorati, il blu di metilene, il dapsone, il cisplatino e numerosi composti aromatici. Altre sostanze chimiche possono provocare emolisi attraverso meccanismi non ossidativi, in gran parte sconosciuti, e tra essi vi sono composti di arsenico e di antimonio, il rame e il piombo. L'anemia emolitica causata da avvelenamento da piombo è caratterizzata da punteggiatura basofila e di fatto rappresenta una fenocopia di ciò che si osserva nel deficit di P5N (vedi sopra), facendo ipotizzare che essa sia mediata, almeno in parte, dall'inibizione di tale enzima provocata dal piombo.

In questi casi l'emolisi sembra essere mediata da un'azione chimica diretta sull'eritrocita. I farmaci possono però causare emolisi attraverso almeno altri due meccanismi: 1) un farmaco può comportarsi da aptene e indurre produzione di anticorpi; in rari casi ciò succede, per esempio, con la penicillina; dopo un'esposizione successiva, gli eritrociti sono coinvolti come "spettatori innocenti" nella reazione tra penicillina e anticorpi antipenicillina e l'emolisi tenderà a regredire non appena sarà interrotta la somministrazione del farmaco; 2) un farmaco può scatenare, forse mediante un meccanismo di mimetismo, la produzione di un anticorpo diretto contro un antigene eritrocitario. L'esempio più conosciuto è quello della metildopa, oggi meno spesso utilizzata che in passato, che in una piccola quota di pazienti stimola la produzione dell'anticorpo anti-e Rhesus. Nei pazienti che hanno tale antigene, l'anti-e è un vero autoanticorpo, che può provocare anemia emolitica autoimmune (vedi oltre). Di solito l'anemia emolitica si risolve gradualmente una volta sospesa la somministrazione di metildopa.

Anche i nucleosidi possono provocare emolisi mediante deplezione di ATP. La ribavirina, farmaco utilizzato nel trattamento dell'epatite C, provoca distruzione eritrocitaria attraverso tale meccanismo. Gravi emolisi intravascolari possono essere inoltre causate dal veleno di alcuni serpenti (cobra e vipere), così come dal morso di ragni.

Infezioni L'infezione di gran lunga più frequentemente causa di anemia emolitica è la malaria nelle aree endemiche (Cap. 203). Nelle altre parti del mondo la causa più frequente è invece il ceppo di *Escherichia coli* O157:H7, in grado di produrre la tossina Shiga, attualmente riconosciuto come agente eziologico principale della SEU più comune nei bambini rispetto agli adulti (Cap. 143). Un'emolisi intravascolare potenzialmente fatale, dovuta a una tossina ad attività lecitinasica, si verifica nella sepsi da *Clostridium perfringens* (Tab. 101-6), soprattutto in caso di ferite aperte o in seguito ad aborto settico o all'infusione di sangue contaminato. Occasionalmente un'anemia emolitica può osservarsi, soprattutto nei bambini, in caso di sepsi o endocardite provocata da diversi microrganismi.

Malattia emolitica autoimmune (MEA) A eccezione dei Paesi dove la malaria è endemica, la MEA rappresenta la più comune forma di anemia emolitica acquisita e, pur non essendo del tutto appropriato, le due definizioni di anemia emolitica autoimmune e anemia emolitica acquisita sono talora usate come sinonimi.

FISIOPATOLOGIA La MEA è causata da un autoanticorpo diretto contro un antigene eritrocitario, per esempio una molecola presente sulla sua superficie. L'autoanticorpo si lega agli eritrociti che, una volta ricoperti dall'anticorpo, sono distrutti attraverso uno o più meccanismi. Nella maggior parte dei casi, il frammento cristallizzabile (Fc) dell'anticorpo è riconosciuta dal recettore Fc dei macrofagi, con conseguente attivazione dell'eritrofagocitosi (Fig. 101-7). La distruzione degli eritrociti può avvenire ovunque vi sia abbondante presenza di macrofagi, per esempio milza, fegato e midollo osseo. A causa della peculiare anatomia della milza, tale organo è particolarmente efficiente nell'intrappolare gli eritrociti ricoperti dagli anticorpi, motivo per cui spesso rappresenta la sede principale di distruzione eritrocitaria. Sebbene nei casi gravi possano partecipare a tale processo anche i monociti circolanti, la maggior parte della distruzione eritrocitaria fagocitosi-mediata avviene nella milza e nel fegato, venendo perciò definita *emolisi extravascolare*. In alcuni casi la natura dell'anticorpo è tale (di solito un anticorpo di classe IgM) da consentire che il complesso antigene-anticorpo sulla superficie eritrocitaria possa attivare il complemento (C), con conseguente formazione di ingenti quantità di complessi adesi alla membrana e distruzione diretta degli eritrociti, evento definito come *emolisi intravascolare*.

MANIFESTAZIONI CLINICHE L'esordio della MEA è molto spesso improvviso e potenzialmente di gravità elevata. Il livello di emoglobina può crollare nell'arco di qualche giorno fino a un valore di 4 g/dl; la rimozione massiva degli eritrociti è causa di ittero e spesso può osservarsi splenomegalia. In presenza di questa triade, è alto il sospetto diagnostico di una MEA. In caso di emolisi (in parte) intravascolare, il segno principale è rappresentato dall'emoglobinuria, che il paziente può riferire o che può essere accertata dal medico. Il test diagnostico per la MEA è il test dell'antiglobulina, messo a punto nel 1945 da R. R. A. Coombs, e da allora noto con il suo nome. L'efficacia di questo test è che esso rivela direttamente il mediatore patogenetico della malattia, vale a dire la presenza di anticorpi sulla superficie dei globuli rossi. Quando è positivo conferma la diagnosi, se è negativo la rende improbabile. La sensibilità del test di Coombs è tuttavia variabile a seconda della tecnologia utilizzata e, nei casi dubbi, è consigliabile la ripetizione in un laboratorio specializzato. La definizione di MEA Coombs-negativa rappresenta l'ultima opzione. In alcuni casi l'autoanticorpo ha un'identità definita e può essere specifico per il sistema antigenico Rhesus (trattandosi spesso di un anti-e). In molti casi esso è ritenuto "aspecifico", dal momento che reagisce di fatto con tutti i tipi di eritrociti.

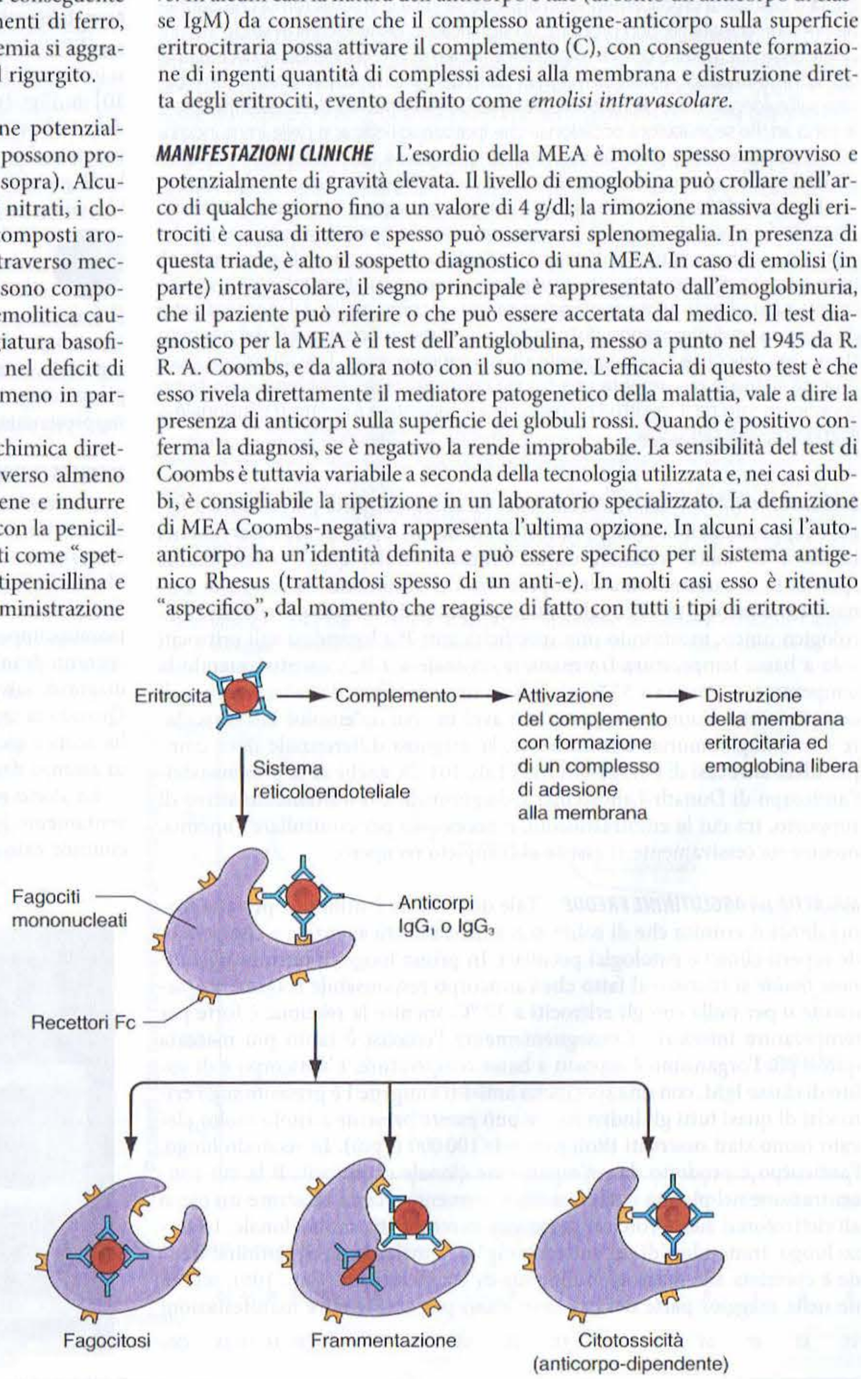


FIGURA 101-7 Meccanismo di distruzione eritrocitaria anticorpo-mediato. (*Da*: N Young et al: Clinical Hematology. Copyright Elsevier, 2006; riproduzione autorizzata.)

Così come avviene, in generale, nelle malattie autoimmuni, la reale causa della MEA rimane oscura. Un importante aspetto clinico è tuttavia quello per cui la MEA può manifestarsi in maniera isolata oppure svilupparsi come parte di un processo autoimmune più esteso, soprattutto nel lupus eritematoso sistemico (LES), del quale può talora rappresentare la prima manifestazione. Per tale motivo, una volta diagnosticata una MEA è obbligatorio effettuare un completo screening per la ricerca di autoimmunità. In alcuni casi la MEA può essere associata all'esordio di trombocitopenia autoimmune (sindrome di Evans) o svilupparsi successivamente a essa.

T MALATTIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

Il trattamento di prima scelta della MEA è costituito dai corticosteroidi. Il prednisone, alla dose di 1 mg/die per kg di peso corporeo, produce una pronta remissione in almeno la metà dei casi. Anche se alcuni pazienti sembrano apparentemente guariti, le recidive non sono rare. Per i pazienti che non rispondono, e per quelli in cui si sono manifestate recidive, va iniziato un trattamento di seconda linea che può comprendere immunosoppressione a lungo termine, con prednisone a basse dosi, azatioprina o ciclosporina. Nei pazienti in cui la MEA diventa cronica, evento che talora si manifesta precocemente, un'opzione valida è la splenectomia che, sebbene non curi la malattia, può produrre un significativo beneficio eliminando la principale sede di emolisi e quindi migliorando l'anemia e/o riducendo la necessità di farmaci immunosoppressori. La maggior parte dei trattamenti per la MEA non è basata sull'evidenza. L'uso dell'anticorpo anti-CD20 rituximab ha dato delle risposte e vi sono anche segnalazioni occasionali che ipotizzano l'efficacia delle immunoglobuline per via endovenosa. Nei casi refrattari più gravi è stato utilizzato il trapianto di cellule staminali emopoietiche sia autologo sia allogenico, talora con successo.

Una grave MEA può costituire un'emergenza medica. Il trattamento immediato deve, pressoché invariabilmente, includere l'emotrasfusione, evento che pone un problema particolare, perché, se l'anticorpo responsabile è "aspecifico", tutte le unità di sangue testate risulteranno incompatibili. In tali casi è spesso corretto, paradossalmente, trasfondere sangue incompatibile, dal momento che gli eritrociti trasfusi verranno distrutti né più né meno come quelli del paziente stesso, ma nel contempo si consentirà la sua sopravvivenza. Tale situazione, quasi unica, richiede ovviamente una buona conoscenza del problema e un buon coordinamento tra il reparto che ha in cura il paziente e il centro trasfusionale o il laboratorio di sierologia.

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA A FRIGORE L'emoglobinuria parossistica a frigore rappresenta una forma piuttosto rara di MEA più spesso osservata nei bambini, di solito scatenata da un'infezione virale, spesso a risoluzione spontanea, e caratterizzata dalla presenza del cosiddetto anticorpo di Donath-Landsteiner. In vitro tale anticorpo possiede un comportamento sierologico unico, mostrando una specificità anti-P e legandosi agli eritrociti solo a bassa temperatura (in maniera ottimale a 4 °C), mentre quando la temperatura è portata a 37 °C si realizza una lisi eritrocitaria in presenza di complemento. Come conseguenza, si avrà in vivo un'emolisi intravascolare con emoglobinuria. Clinicamente, la diagnosi differenziale deve comprendere altri casi di emoglobinuria (Tab. 101-2), anche se la presenza dell'anticorpo di Donath-Landsteiner è diagnostica. Un trattamento attivo di supporto, tra cui le emotrasfusioni, è necessario per controllare l'anemia, mentre successivamente si assiste al completo recupero.

MALATTIA DA AGGLUTININE FREDDE Tale definizione è utilizzata per una forma di MEA cronica che di solito si manifesta in età avanzata e che possiede reperti clinici e patologici peculiari. In primo luogo, il termine *agglutinine fredde* si riferisce al fatto che l'anticorpo responsabile reagisce scarsamente o per nulla con gli eritrociti a 37 °C, mentre la reazione è forte per temperature inferiori.* Conseguentemente l'emolisi è tanto più marcata qunto più l'organismo è esposto a basse temperature. L'anticorpo è di solito di classe IgM, con una specificità anti-I (l'antigene I è presente sugli eritrociti di quasi tutti gli individui), e può essere presente a titolo molto elevato (sono stati osservati titoli pari a 1: 100 000 o più). In secondo luogo, l'anticorpo è prodotto da un'espansione clonale di linfociti B la cui concentrazione nel plasma è talora sufficientemente alta da mostrare un picco all'elettroforesi sieroproteica, come una gammopatia monoclonale. In terzo luogo, trattandosi di un anticorpo IgM, la malattia da agglutinine fredde è correlata alla macroglobulinemia di Waldenström (Cap. 106), sebbene nella maggior parte dei casi non siano presenti le altre manifestazioni cliniche di tale malattia. La malattia da agglutinine fredde deve pertanto essere considerata come una forma di macroglobulinemia di Waldenström, cioè di un linfoma a cellule B mature a basso grado, che si manifesta in uno stadio precoce poiché le proprietà biologiche uniche della IgM prodotta sono responsabili del quadro clinico di anemia emolitica cronica.

Nelle forme lievi di malattia da agglutinine fredde l'evitare l'esposizione al freddo può essere tutto ciò che occorre affinché il paziente possa avere una qualità di vita ragionevolmente accettabile, mentre il trattamento delle forme più gravi della malattia non è facile. Le emotrasfusioni non sono molto efficaci, poiché gli eritrociti del donatore sono I-positivi e quindi andranno incontro a una rapida rimozione. Il trattamento citotossico/immunosoppressivo con prednisone, azatioprina o ciclofosfamide può ridurre il titolo anticorpale ma la sua efficacia clinica è limitata e, alla luce della natura cronica della malattia, gli effetti collaterali possono essere inaccettabili. La plasmaferesi rappresenta un approccio razionale, anche se complicato e in alcuni pazienti necessario a intervalli molto frequenti. Questa situazione potrebbe tuttavia cambiare, dal momento che in uno studio recente il rituximab ha mostrato una risposta nel 60% dei casi. Dato il lungo decorso clinico della malattia, resta da valutare la periodicità con la quale tale farmaco dovrà essere somministrato

Emoglobinuria parossistica notturna L'emoglobinuria parossistica notturna (EPN) è un'anemia emolitica cronica acquisita caratterizzata da emolisi intravascolare persistente, che va incontro a esacerbazioni ricorrenti (Tab. 101-6; Fig. 101-8). Oltre all'emolisi vi sono spesso pancitopenia e rischio di trombosi venosa, triade che fa della EPN una condizione clinica veramente unica. Quando non tutti questi tre aspetti sono presenti all'esordio, la diagnosi è spesso ritardata, anche se può essere sempre posta mediante idonei esami di laboratorio (vedi oltre).

La EPN ha circa la stessa frequenza nel sesso maschile e femminile ed è osservata in tutte le popolazioni nel mondo, pur essendo una patologia rara, con una prevalenza di 1-5 casi per milione (è forse un po' meno rara nel Sud Est asiatico e nell'Estremo Oriente). Non vi sono prove di una suscettibilità ereditaria, né tale patologia è stata mai segnalata come malattia congenita. Pur potendosi manifestare nei bambini più piccoli o in individui ultrasettantenni, la maggior parte dei pazienti è rappresentata da giovani adulti.

MANIFESTAZIONI CLINICHE I pazienti possono recarsi dal medico in seguito a un episodio di ematuria. Tale evento preoccupante può essere considerato come la presentazione classica, anche se più spesso si tratta di un sintomo non notato o non evidente. Sovente si tratta semplicemente di un problema di diagnosi differenziale di *anemia*, sia sintomatica sia rilevata incidentalmente. Talora l'anemia è associata fin dall'esordio a neutropenia o trombocitopenia o a entrambe. Alcuni pazienti possono presentare crisi ricorrenti di intenso dolore addominale, rendendo difficoltosa una specifica diagnosi, salvo poi scoprire alla fine, come evento causale, una trombosi. Quando la trombosi interessa le vene epatiche può provocare epatomegalia acuta e ascite, vale a dire una conclamata sindrome di Budd-Chiari che, in assenza di epatopatia, dovrebbe far sospettare una EPN.

La *storia naturale* della malattia si estende nell'arco di decenni. Senza trattamento la sopravvivenza media è di circa 8-10 anni. In passato, la più comune causa di morte era la trombosi venosa seguita da infezioni secon-

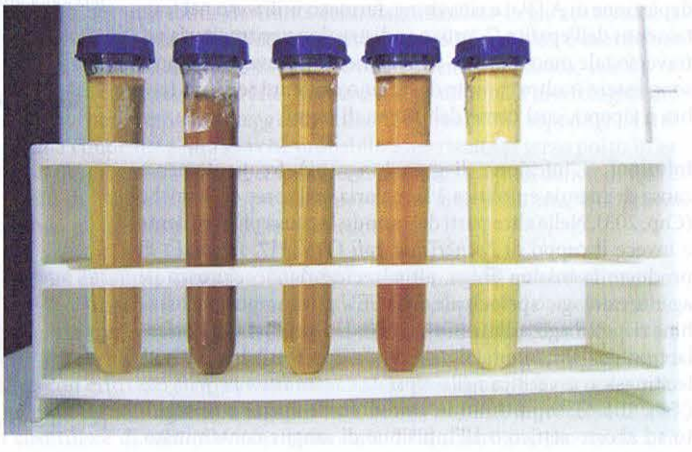


FIGURA 101-8 Campioni consecutivi di urina ottenuti da un paziente con emoglobinuria parossistica notturna (EPN). La variazione d'intensità dell'emoglobinuria nel corso di ore è probabilmente esclusiva di tale patologia.

* In passato questo tipo di anticorpo era chiamato anticorpo freddo, mentre gli anticorpi responsabili della più comune forma di MEA erano chiamati anticorpi caldi.

darie a grave neutropenia ed emorragie secondarie a grave trombocitopenia. L'EPN può evolvere in anemia aplastica oppure manifestarsi in pazienti con anemia aplastica. Raramente (si stima in circa l'1-2% di tutti i casi) l'EPN può trasformarsi in leucemia mieloide acuta. Al contrario, sebbene raramente, è stata ben documentata la possibilità di una completa guarigione spontanea della malattia.

ESAMI DI LABORATORIO E DIAGNOSI Il reperto principale a livello ematico è l'anemia, il cui grado può variare da lieve a moderato, a gravissimo. Si tratta di solito di un'anemia normo-macrocitica, con una morfologia eritrocitaria non significativa. Se l'MCV è alto, ciò è di solito conseguenza della reticolocitosi, che può essere piuttosto marcata (fino al 20% o fino a 400 000/μl). L'anemia può diventare microcitica qualora il paziente sviluppi sideropenia a causa di ematuria cronica in seguito all'emoglobinuria. La neutropenia e/o la trombocitopenia possono essere presenti o assenti all'esordio o svilupparsi successivamente. La bilirubina non coniugata è lievemente o moderatamente aumentata, mentre l'LDH è notevolmente aumentata (sono comuni valori nell'ordine delle migliaia). L'aptoglobina è di solito indosabile. Tutti questi reperti inducono a porre diagnosi di anemia emolitica. L'emoglobinuria può essere macroscopica in un campione casuale di urina, ma, se non lo è, può essere utile raccogliere campioni consecutivi di urina, dal momento che l'entità dell'emoglobinuria può variare in maniera importante di giorno in giorno o anche di ora in ora (Fig. 101-8). Il midollo osseo è di solito ricco, con un'iperplasia eritroide marcata o massiva, spesso con aspetti di diseritropoiesi da lieve a moderata, ma non tali da far confondere l'emoglobinuria parossistica notturna con una sindrome mielodisplastica. A un certo punto della malattia il midollo può diventare ipocellulare o francamente aplastico.

La diagnosi definitiva di EPN dovrebbe essere basata sulla dimostrazione di una significativa proporzione di eritrociti del paziente con aumentata suscettibilità al complemento dovuta al deficit di proteine di superficie (soprattutto CD59 e CD55), che normalmente proteggono gli eritrociti dal complemento attivato. Il test di lisi con saccarosio non è affidabile, mentre il test con siero acidificato (Ham) è effettuato in pochi laboratori. Esame di riferimento (*gold standard*) è oggi la citometria a flusso, effettuabile sia sui granulociti sia sugli eritrociti. Una distribuzione bimodale delle cellule con una distinta popolazione che si presenta CD59– e CD55– è diagnostica di EPN. Di solito tale popolazione costituisce almeno il 5% del totale degli eritrociti e almeno il 20% del totale dei granulociti.

FISIOPATOLOGIA L'emolisi nell'EPN è dovuta a un'anomalia intrinseca dell'eritrocita che lo rende particolarmente sensibile al complemento attivato, sia che tale attivazione avvenga attraverso la via alternativa sia che essa si verifichi attraverso una reazione tra antigene e anticorpo. Il primo meccanismo è soprattutto responsabile dell'emolisi intravascolare, mentre il secondo spiega perché l'emolisi possa essere drasticamente accentuata in corso di infezioni batteriche o virali. L'ipersensibilità al complemento è dovuta a deficit di alcune proteine di membrana con funzioni protettive, delle quali la CD59 è la più importante, ostacolando l'inserimento nella membrana dei polimeri di C9. La base molecolare del deficit di queste proteine è stata definita con precisione, trattandosi non di un difetto in uno dei rispettivi geni, ma piuttosto di un accorciamento di un'unica molecola glicolipidica, la GPI, che, attraverso un legame peptidico, àncora tali proteine sulla superficie della membrana cellulare. L'accorciamento di GPI è dovuto, a sua volta, alla mutazione in un gene legato al cromosoma X, definito PIG-A, necessario in una fase precoce della biosintesi di GPI. La mutazione di PIG-A è differente in ogni paziente, fatto non sorprendente dal momento che si tratta di mutazioni non congenite, ognuna delle quali si realizza *ex novo* in una cellula staminale emopoietica (mutazioni somatiche). Ne consegue che il midollo del paziente è un mosaico di cellule mutate e non mutate e il sangue periferico contiene sempre sia le cellule EPN sia quelle normali. La trombosi è una delle complicazioni potenzialmente fatali nell'immediato, la cui patogenesi non è ben conosciuta. Si può ipotizzare che il deficit di CD59 sulle piastrine EPN causi un'attivazione piastrinica inappropriata, ma possono essere in causa altri meccanismi.

INSUFFICIENZA MIDOLLARE E RELAZIONI TRA EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA E ANEMIA APLASTICA Non è raro che i pazienti con EPN ben stabilizzata abbiano una storia precedente e ben documentata di anemia aplastica, così come talvolta un paziente con EPN mostra minore emolisi e maggior pancitopenia, che alla fine evolve nel quadro clinico dell'anemia aplastica. Se l'anemia aplastica è probabilmente una malattia autoimmune organo-specifica in cui le cellule T danneggiano le cellule staminali emopoietiche, lo stesso si può dire anche per l'EPN, con la peculiare condizione che il danno risparmia le cellule staminali EPN. L'alterazione del repertorio delle cellule T nei pazienti affetti da EPN avvalora tale ipotesi. In alcuni modelli nel topo, inoltre, le cellule staminali EPN non si espandono quando il resto del midollo osseo è normale e, mediante citometria a flusso a elevata sensibilità, possono essere dimostrate molto raramente cellule ENP con mutazioni di PIG-A nella popolazione normale. Alla luce di tali fatti, sembra che il reperto di insufficienza midollare nella EPN sia la regola piuttosto che l'eccezione ed, estremizzando tale concetto, che la EPN sia una forma di anemia aplastica in cui l'insufficienza midollare è mascherata dalla massiva espansione del clone EPN che popola il midollo del paziente. Il meccanismo con il quale le cellule staminali EPN evitano il danno sofferto dalle cellule staminali non EPN resta ancora sconosciuto.

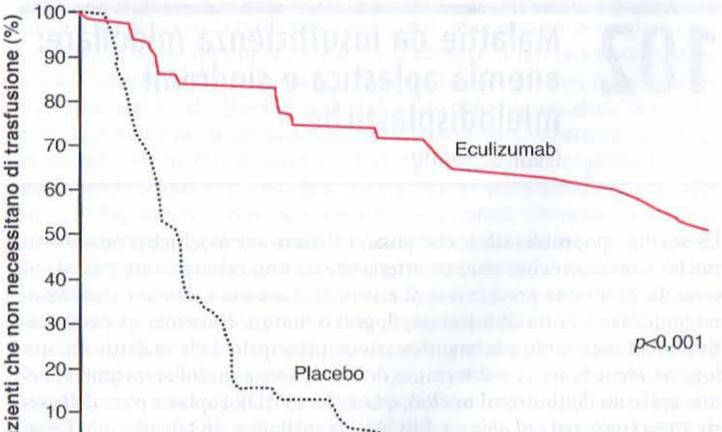
T EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA

A differenza di altre anemie emolitiche acquisite, la EPN può durare per tutta la vita e la maggior parte dei pazienti è trattata solo con una terapia di sostegno, comprendente trasfusioni di emazie filtrate quando necessario.* È necessaria la prescrizione di supplementi di acido folico (almeno 3 mg/die) e andrebbe periodicamente controllata la sideremia, con prescrizione di supplementi di ferro se necessario. L'utilizzo di corticosteroidi a lungo termine non è indicato poiché non esistono prove di una loro efficacia sull'emolisi cronica, a fronte di effetti collaterali considerevoli e potenzialmente pericolosi. La sola forma di trattamento che può guarire la EPN è il trapianto di midollo osseo allogenico, opzione alla quale dovrebbero essere destinati tutti i pazienti giovani con forma grave di EPN e con un fratello HLA-identico.

Il principale passo avanti nel trattamento della EPN è stato lo sviluppo di un anticorpo monoclonale umanizzato, l'eculizumab, diretto contro la proteina C5 del complemento **(Fig. 101-9)**. Bloccando la cascata del complemento a valle di C5, tale anticorpo rappresenta un intervento medico in grado di controllare l'emolisi dipendente dal complemento nella EPN. In uno studio randomizzato, controllato con placebo, internazionale e multicentrico, condotto su 87 pazienti, selezionati sulla base di grave emolisi dipendente dalle emotrasfusioni, l'eculizumab ha annullato la necessità di emotrasfusioni in circa la metà dei pazienti. Somministrato per via endovenosa a intervalli di 15 giorni, l'eculizumab ha migliorato anche l'anemia nella maggior parte dei pazienti trattati, migliorando notevolmente la loro qualità di vita.

Nei pazienti con EPN-anemia aplastica può essere indicato un trattamento immunosoppressore con globulina antilinfocitaria (*antilymphocyte globulin*, ALG o ATG) e ciclosporina A. Sebbene non siano stati mai condotti studi specifici, tale approccio ha aiutato soprattutto a migliorare la grave trombocitopenia e/o la neutropenia nei pazienti in cui queste condizioni rappresentavano il problema prin-

* Attualmente, con l'uso di routine di filtri che rimuovono in maniera eccellente i leucociti, il lavaggio tradizionale delle emazie, che mirava a evitare l'emolisi innescata da reazioni leucocitarie, non è più necessario ed è considerato dispendioso.



Numero di pazienti a rischio

Gruppo trattato con placebo	44	44	36	30	23	13	7	6	3	1	0	0	0	0	0	0
Gruppo trattato con eculizumab	43	41	41	39	37	36	36	32	32	31	27	27	26	26	24	22

FIGURA 101-9 **Efficacia terapeutica di un anticorpo anti-C5** sull'anemia da emoglobinuria parossistica notturna. (*Da*: P. Hillmenn et al: N Engl J Med 355: 1233,2006; riproduzione autorizzata.)

cipale. Al contrario l'effetto immediato sull'emolisi è spesso minimo. La terapia trombolitica con attivatore tissutale del plasminogeno può essere indicata dopo una grave trombosi. Qualsiasi paziente con pregressa trombosi venosa profonda all'addome, in qualunque sede, o agli arti dovrebbe essere sottoposte a terapia anticoagulante.

ANEMIA SECONDARIA A EMORRAGIA ACUTA

L'emorragia causa anemia attraverso due principali meccanismi: 1) per la reale perdita di eritrociti; 2) perché, se il sanguinamento è protratto, ne conseguirà progressiva deplezione dei depositi di ferro e infine sideropenia. **L'anemia sideropenica è trattata nel capitolo 98.**

Qui verrà trattata *l'anemia postemorragica* che segue a una *perdita ematica acuta*. Questa può essere *esterna* (come dopo un trauma o secondaria a emorragia *post partum*) o *interna* (per esempio emorragia digestiva, rottura di milza, gravidanza ectopica). In ognuno di questi casi, cioè dopo l'improvvisa perdita di una notevole quantità di sangue, possono essere distinti tre stadi clinico/fisiopatologici.

1. Inizialmente, il reperto dominante è l'ipovolemia, pericolosa soprattutto per gli organi che normalmente hanno un elevato apporto ematico, come il cervello e i reni, motivo per cui la perdita di coscienza e l'insufficienza renale acuta rappresentano le principali minacce. È importante notare che in questo stadio l'esame emocromocitometrico non evidenzia l'anemia, non essendo alterata la concentrazione di emoglobina.
2. Successivamente, in risposta a uno stato di emergenza, i barocettori e i recettori di stiramento determinano la liberazione di vasopressina e altri peptidi, con spostamento dei liquidi dal compartimento extravascolare a quello intravascolare, producendo emodiluizione. L'ipovolemia, pertanto, vira gradualmente verso l'anemia, il cui grado rifletterà l'entità della perdita ematica. Se dopo tre giorni l'emoglobina è, per esempio, pari a 7 g/dl, significa che circa metà dell'intero volume ematico è stato perso.
3. Se il sanguinamento non prosegue, la risposta midollare migliorerà gradualmente l'anemia, purché risultino normali la produzione di eritropoietina, i progenitori eritroidi e la disponibilità di ferro. Entro 2-3 giorni da un'emorragia acuta i reticolociti aumentano nel sangue per raggiungere un valore massimo dopo 7-10 giorni, quando l'emorragia è stata controllata. Può essere raggiunta una conta reticolocitaria anche del 20%.

La diagnosi di anemia acuta postemorragica è di solito facile, sebbene in caso di episodi emorragici interni, dopo un trauma o per altro motivo, possa non essere ovvia, anche se di marcata entità. In presenza di una rapida caduta dei valori di emoglobina, qualunque sia l'anamnesi del paziente, andrebbe sempre ipotizzata un'anemia postemorragica acuta. Ulteriori informazioni anamnestiche possono essere raccolte ponendo quesiti idonei o effettuando indagini appropriate (per esempio, ecografia o endoscopia). Un'emorragia interna può dare origine a un aumento della bilirubina non coniugata e a ridotti valori di aptoglobina plasmatica.

T ANEMIA SECONDARIA A EMORRAGIA

Per il trattamento è obbligatorio un approccio bidirezionale. In primo luogo, in molti casi, la perdita ematica deve essere velocemente rimpiazzata. Nell'anemia cronica il determinare e il correggere la causa dell'anemia rappresentano priorità, mentre la trasfusione può non essere necessaria, poiché l'organismo si è adattato allo stato anemico. Viceversa è vero il contrario nel caso di emorragia acuta. Poiché l'organismo non si è adattato all'anemia, la trasfusione rappresenta una priorità. Sebbene siano risultati promettenti alcuni composti fluorocarbonici sintetici, non c'è alcun succedaneo del sangue che possa essere considerato come trattamento standard. In secondo luogo, mentre viene affrontata l'emergenza è tassativo interrompere l'emorragia ed eliminarne la causa.

RINGRAZIAMENTI

H. Frank Bunn e Wendell Rosse hanno contribuito alla stesura di questo capitolo nella precedente edizione, parte del quale è stato qui mantenuta.

BIBLIOGRAFIA

DACIE J: *The Haemolytic Anaemias*, 5 volumes. London, Churchill Livingstone, 1995

EBER S, LUX SE: Hereditary spherocytosis—defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. Semin Hematol 41:118, 2004

HEIER HE et al: Transfusion versus alternative treatment modalities in acute bleeding: A systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 509:20, 2006

HILL A et al: Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Br J Haematol 137:181, 2007

HILLMEN P, et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355:1233, 2006

LUZZATTO L: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in *Clinical Hematology*, N Young, Gershon SL, High KA (eds). Philadelphia, Mosby, pp 326–339, 2006

ROSSE WF, HILLMEN P, SCHREIBER AD: Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program* pp. 48–62, 2004

SHAPIRA Y et al: Erythropoietin can obviate the need for repeated heart valve replacement in high-risk patients with severe mechanical hemolytic anemia: Case reports and literature review. J Heart Valve Dis 10:431, 2001

102 Malattie da insufficienza midollare: anemia aplastica e sindromi mielodisplastiche

Neal S. Young

Le anemie ipoproliferative, che possono essere normocitiche, normocromiche o macrocitiche, sono caratterizzate da una ridotta conta reticolocitaria. La diminuita produzione di eritrociti si associa a danno e disfunzione midollare a causa di infezioni, flogosi o tumori. L'anemia ipoproliferativa costituisce inoltre la manifestazione principale delle malattie ematologiche identificate con il termine di insufficienza midollare, come l'anemia aplastica, le sindromi mielodisplastiche (SMD), l'aplasia pura della serie rossa (*pure red cell aplasia*, PRCA) e la mieloftisi. In tali affezioni l'anemia spesso può non essere un reperto isolato e nemmeno il più importante, dal momento che nell'insufficienza midollare è più frequente la pancitopenia, caratterizzata da anemia, leucopenia e trombocitopenia. In corso di insufficienza midollare, la ridotta conta cellulare periferica è il risultato di un deficit dell'emopoiesi, che è diverso dalla riduzione degli elementi figurati del sangue secondaria a distruzione periferica dei globuli rossi (anemie emolitiche), delle piastrine (porpora trombocitopenica idiopatica o secondaria a splenomegalia) e dei granulociti (come nelle leucopenie su base immunologica).

Le sindromi da insufficienza midollare vengono classificate sulla base delle caratteristiche morfologiche dominanti a livello del midollo osseo (Tab. 102-1). La loro distinzione clinica è di solito chiara, ma quando si manifestano secondariamente a un'altra patologia sono a essa talmente legate da rendere la diagnosi complessa. I pazienti sembrano essere affetti da due o tre patologie contemporaneamente, oppure una malattia già diagnosticata sembra evolvere verso un'altra forma. Molte di tali sindromi condividono meccanismi di distruzione midollare immuno-mediati, o da instabilità genomica, che esitano in un'elevata percentuale di casi in emopatie neoplastiche.

ANEMIA APLASTICA

DEFINIZIONE

Si definisce anemia aplastica una pancitopenia associata a ipocellularità midollare. L'anemia aplastica acquisita si differenzia da quella iatrogena, forma comune di ipocellularità midollare secondaria a una chemioterapia citotossica. L'anemia aplastica può essere anche costituzionale: malattie genetiche come l'anemia di Fanconi e la discheratosi congenita, che nell'età infantile sono frequentemente associate a tipiche anomalie fisiche e allo sviluppo di pancitopenia, possono inoltre manifestarsi come uno stato di insufficienza midollare in adulti apparentemente sani. L'anemia aplastica acquisita è spesso molto tipica nella sua presentazione, con l'esordio repentino di pancitopenia in un adulto in buona salute; un'epatite sieronegativa o un ciclo di farmaci mielotossici possono precedere la presentazione della malattia. In tali situazioni la diagnosi non presenta problemi. Talvolta la riduzione della conta degli elementi figurati del sangue è moderata o incompleta, con anemia, leucopenia o trombocitopenia in diverse combinazioni. L'anemia aplastica può essere correlata sia all'emoglobinuria parossistica

TABELLA 102-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA PANCITOPENIA

Pancitopenia con ipocellularità midollare	
Anemia aplastica acquisita	
Anemie aplastiche congenite (anemia di Fanconi e discheratosi congenita)	
Alcune sindromi mielodisplastiche	
Forme rare di leucemia aleucemica	
Alcune varietà di leucemia linfatica acuta	
Alcuni linfomi midollari	
Pancitopenia con midollo cellulato	
Alterazioni midollari primitive	Alterazioni midollari secondarie a malattie sistemiche
Mielodisplasia	Lupus eritematoso sistemico
Emoglobinuria parossistica notturna	Ipersplenismo
Mielofibrosi	Deficit di vitamina B_{12} o folati
Alcune forme di leucemia aleucemica	Infezioni massive
Mieloftisi	Alcol
Linfomi midollari	Brucellosi
Leucemia a cellule capellute	Sarcoidos
	Tubercolosi
	Leishmaniosi
Midollo ipocellulato ± citopenia	
Febbre Q	
Malattia del legionario (legionellosi)	
Anoressia nervosa, digiuno	
Infezioni da *Mycobacteria*	

TABELLA 102-2 CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE APLASTICHE E DELLE SINGOLE CITOPENIE

Acquisite	Congenite
Anemie aplastiche	
Secondarie	Anemia di Fanconi
Radiazioni	Discheratosi congenita
Farmaci e sostanze chimiche	Sindrome di Shwachman-Diamond
Effetti attesi	Disgenesia reticolare
Reazioni idiosincrasiche	Trombocitopenia amegacariocitica
Virus	Anemie aplastiche familiari
Virus di Epstein-Barr (mononucleosi infettiva)	Proleucemia (monosomia 7 ecc.)
Epatiti (epatite non A, non B, non C)	Sindromi non ematologiche (di Down, Dubowitz, Seckel)
Parvovirus B19 (crisi aplastiche transitorie, aplasia pura della serie rossa)	
HIV-1 (AIDS)	
Malattie immunologiche	
Fascite eosinofila	
Ipogammaglobulinemia	
Timoma/carcinoma timico	
Malattia del trapianto contro l'ospite in corso di immunodeficienza	
Emoglobinuria parossistica notturna	
Gravidanza	
Idiopatica	
Citopenie	
PRCA (vedi Tab. 102-4)	PRCA congenita (anemia di Diamond-Blackfan)
Neutropenia/agranulocitosi	
Idiopatica	Sindrome di Kostmann
Farmaci, tossine	Sindrome di Shwachman-Diamond
Aplasia pura della serie bianca	Disgenesia reticolare
Trombocitopenia	
Farmaci, tossine	Trombocitopenia amegacariocitica
Amegacariocitica idiopatica	Trombocitopenia con assenza bilaterale del radio

Nota: PRCA, aplasia pura della serie rossa.

notturna (EPN; Cap. 101) sia alle SMD ma, in alcuni casi, non è possibile distinguere tali affezioni.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di anemia aplastica acquisita in Europa e in Israele è di 2 casi per milione di abitanti per anno, mentre in Thailandia e in Cina si attesta intorno a 5-7 casi per milione. In generale entrambi i sessi sono colpiti con pari frequenza, mentre riguardo all'età la distribuzione è bifasica, con un picco maggiore nel secondo e nel terzo decennio di vita e un secondo picco nell'anziano.

EZIOLOGIA

Le cause dell'anemia aplastica sono state dedotte sulla base di alcune associazioni cliniche ricorrenti (Tab. 102-2), ma sfortunatamente tali relazioni non rappresentano né una guida attendibile per il singolo paziente, né sono necessariamente causali. Inoltre, benché nella maggior parte dei casi le anemie aplastiche siano idiopatiche, tranne che per la storia clinica, la differenza tra questi pazienti e quelli in cui vi è una presunta eziologia, come l'esposizione a farmaci, è veramente esigua.

Radiazioni L'aplasia midollare costituisce la più importante sequela acuta dell'esposizione a radiazioni. Queste, infatti, danneggiano il DNA e di conseguenza i tessuti caratterizzati da un'attiva replicazione risultano particolarmente suscettibili. Gli incidenti nucleari possono coinvolgere non solo gli operatori delle centrali, ma anche personale ospedaliero, di laboratorio o dell'industria (sterilizzazione dei cibi, radiografia dei metalli ecc.), così come persone normali esposte a materiale emittente radiazioni conservato in luoghi non idonei o mal utilizzato. Mentre la dose di radiazione può essere valutata approssimativamente sulla base della velocità e dell'entità della citopenia che ne consegue, lo studio dosimetrico attraverso la ricostruzione dell'esposizione può essere d'aiuto nella formulazione di una prognosi per il paziente, così come nella protezione del personale che viene a contatto con tessuti o prodotti di escrezione radioattivi. Le SMD e la leucemia, ma probabilmente non l'anemia aplastica, sono effetti tardivi dell'esposizione alle radiazioni.

Composti chimici Il benzene è una nota causa di danno midollare e sono ormai cospicui i dati epidemiologici, clinici e laboratoristici che lo pongono in relazione con anemia aplastica, leucemia e anomalie del sangue e del midollo. L'insorgenza di leucemia è grosso modo correlata all'esposizione cumulativa, sebbene sembri essere importante anche la suscettibilità del singolo, dal momento che solo una minoranza dei lavoratori massivamente esposti sviluppa una mielotossicità da benzene. L'anamnesi lavorativa è importante, specie nelle industrie in cui il benzene è utilizzato a scopi secondari, di solito come solvente. Le malattie ematologiche correlate al benzene sono diminuite dopo che l'esposizione nelle industrie è stata regolamentata. Sebbene in generale il benzene non sia più disponibile come solvente per uso domestico, l'esposizione ai suoi metaboliti può anche verificarsi attraverso la contaminazione degli alimenti e dell'ambiente. L'associazione tra insufficienza midollare e altri composti chimici è molto meno certa.

Farmaci (Tab. 102-3) Per molti farmaci chemioterapici la mielodepressione rappresenta il principale effetto tossico; gli effetti sono dose-dipendenti e si verificano in tutti i pazienti trattati. Al contrario, le reazioni idiosincrasiche verso un più vasto e diverso gruppo di farmaci possono provocare anemia aplastica senza una chiara relazione del tipo dose-risposta. Tali associazioni all'inizio sono state desunte dalla segnalazione di casi clinici; successivamente un vasto studio internazionale, effettuato in Europa negli anni '80, ha quantificato le relazioni con i farmaci, soprattutto analgesici non steroidei, sulfamidici, tireostatici, alcuni psicotropi, penicillamina, allopurinolo e oro. Non tutte le associazioni riflettono necessariamente un rapporto di causa/effetto: un farmaco può essere stato impiegato per trattare il primo sintomo di depressione midollare (antibiotici per la febbre o per una malattia virale precedente) o avere provocato il primo sintomo di una malattia preesistente (petecchie causate da un antinfiammatorio non steroideo somministrato a un paziente trombocitopenico). Nel contesto dell'uso globale dei farmaci, le reazioni idiosincrasiche, pur gravi considerate singolarmente, sono tuttavia eventi molto rari. Il più noto è il cloramfenicolo, ritenuto causa di aplasia solo in circa 1 su 60000 cicli di terapia; si tratta di un'incidenza certamente sovrastimata in quanto i rischi sono quasi sempre invariabilmente esagerati quando basati sulla raccolta dei casi. Infatti, sebbene l'introduzione del cloramfenicolo sia stata considerata come la causa di un'"epidemia" di anemia aplastica, la riduzione del suo impiego non è stata seguita da una variazione della frequenza di mielodepressione. Le stime del rischio sono di solito inferiori quando determinate sulla base di studi di popolazione. Il rischio assoluto è ancora più basso: per una malattia rara, un aumento del rischio anche di 10-20 volte si traduce comunque in un numero molto esiguo di casi di anemia aplastica farmaco-indotta, in rapporto alle centinaia di migliaia di pazienti a cui viene somministrato.

TABELLA 102-3 ALCUNI FARMACI E SOSTANZE CHIMICHE ASSOCIATI AD ANEMIA APLASTICA

Agenti che provocano regolarmente depressione midollare come effetto principale alle comuni dosi di impiego o per normale esposizione:
Farmaci citotossici utilizzati per la chemioterapia dei tumori; *agenti alchilanti, antimetaboliti, antimitotici*, alcuni antibiotici
Agenti che provocano frequentemente, anche se non sempre, aplasia midollare:
Benzene
Agenti che si associano ad anemia aplastica, ma con una probabilità relativamente bassa:
Cloramfenicolo
Insetticidi
Antiprotozoari: *quinacrina* e clorochina, mepacrina
Farmaci antinfiammatori non steroidei (inclusi *fenilbutazone*, indometacina, ibuprofene, sulindac, acido acetilsalicilico)
Anticonvulsivanti (*idantoinici, carbamazepina*, fenacemide, felbamato)
Metalli pesanti (*oro*, arsenico, bismuto, mercurio)
Sulfonamidi: alcuni antibiotici, farmaci antitiroidei (metimazolo, metiltiouracile, propiltiouracile), antidiabetici (tolbutamide, clorpropamide), inibitori dell'anidrasi carbonica (acetazolamide e metazolamide)
Antistaminici (*cimetidina*, clorfeniramina)
D-penicillamina
Estrogeni (in gravidanza e ad alte dosi nell'animale)
Agenti per i quali l'associazione con l'anemia aplastica è più debole:
Altri antibiotici (streptomicina, tetraciclina, meticillina, mebendazolo, trimetoprim-sulfametossazolo, flucitosina)
Sedativi e tranquillanti (clorpromazina, proclorperazina, piperacetazina, clordiazepossido, meprobamato, metiprilone)
Allopurinolo
Metildopa
Chinidina
Litio
Guanidina
Perclorato di potassio
Tiocianati
Carbimazolo

Nota: I composti in *corsivo* sono quelli per i quali l'associazione con l'anemia aplastica è più costante.

Infezioni L'epatite rappresenta l'infezione antecedente più comune e la depressione midollare post-epatitica rende conto di circa il 5% delle eziologie in numerose casistiche. I pazienti, di solito giovani, di sesso maschile, ristabilitisi dopo un lieve episodio di epatite contratta 1-2 mesi prima, presentano una pancitopenia molto grave. L'epatite è quasi sempre sieronegativa (non A, non B, non C, non G) e presumibilmente dovuta a un nuovo e non ancora identificato agente virale. L'insufficienza epatica fulminante nell'infanzia può essere la conseguenza anche di un'epatite sieronegativa e in questi pazienti l'insufficienza midollare può verificarsi con elevata frequenza. Raramente l'anemia aplastica può seguire a un episodio di mononucleosi infettiva; infatti il virus di Epstein-Barr è stato rinvenuto nel midollo di un esiguo numero di pazienti, in alcuni dei quali in assenza di una storia clinica precedente. Il parvovirus B19, causa di crisi aplastiche transitorie nelle anemie emolitiche e di alcune forme di aplasia pura della serie rossa (vedi oltre), di solito non provoca una depressione midollare totale. Una lieve citopenia è frequente nel corso di molte infezioni batteriche e virali, ma di solito si tratta di episodi di entità moderata che si risolvono insieme al processo infettivo.

Malattie immunologiche L'aplasia è la più importante conseguenza mortale della *malattia del trapianto contro l'ospite associata a trasfusione* (*graft-versus-host disease*, GVHD) in seguito all'infusione di emoderivati non irradiati a pazienti immunodepressi. L'anemia aplastica mostra inoltre una stretta associazione con una rara sindrome connettivo-vascolare, definita fascite eosinofila, caratterizzata da irrigidimento doloroso dei tessuti sottocutanei (Cap. 316). Una pancitopenia associata a ipoplasia midollare può inoltre manifestarsi in corso di lupus eritematoso sistemico.

Gravidanza L'anemia aplastica può, molto raramente, verificarsi o recidivare in corso di una gravidanza, per risolversi spontaneamente con il parto o dopo l'aborto, sia spontaneo sia provocato.

Emoglobinuria parossistica notturna Perché si sviluppi una EPN è necessaria una mutazione acquisita del gene *PIG-A* nella cellula staminale emopoietica, sebbene mutazioni di *PIG-A* si verifichino probabilmente con una certa frequenza anche in soggetti normali. Se la cellula staminale con mutazioni di *PIG-A* prolifera, ne risulta una progenie clonale deficitaria per il glicosilfosfatidilinositolo legato alle proteine superficiali della membrana cellulare (Cap. 101). Le cellule dell'EPN sono attualmente individuate, con maggiore precisione rispetto al test di Ham o al test di lisi al saccarosio sui globuli rossi, mediante citofluorimetria a flusso per l'identificazione dell'espressione di CD55 o CD59 sui granulociti. Piccoli cloni di cellule caratterizzate dal deficit possono essere riscontrati in circa la metà dei pazienti affetti da anemia aplastica all'esordio [e cellule EPN sono rilevabili anche in alcuni casi di SMD (vedi oltre)]; nei pazienti con cloni di cellule EPN di notevole entità (>50%) possono inoltre manifestarsi episodi trombotici o di franca emolisi. Studi funzionali sul midollo osseo dei pazienti affetti da EPN, anche in quelli con preponderanti manifestazioni emolitiche, hanno permesso di rilevare un'emopoiesi difettosa. I pazienti con diagnosi clinica iniziale di EPN, specialmente se giovani, possono sviluppare più tardivamente una franca aplasia midollare con pancitopenia, mentre i soggetti con diagnosi iniziale di anemia aplastica possono presentare una EPN emolitica anni dopo il ritorno alla normalità della crasi ematica. Una spiegazione in genere riportata, ma non dimostrata, per spiegare la sindrome anemia aplastica/EPN è la selezione di cloni difettivi per un vantaggio proliferativo correlato al danno midollare immuno-mediato.

Alterazioni congenite L'anemia di Fanconi, una patologia autosomica recessiva, si manifesta con anomalie congenite dello sviluppo, pancitopenia progressiva e aumentato rischio di neoplasie. I cromosomi dei pazienti affetti sono caratteristicamente suscettibili alle sostanze in grado di provocare *cross-linking* del DNA, fenomeno utilizzato per i test diagnostici. I pazienti affetti sono caratteristicamente di bassa statura, presentano macchie cutanee color caffè-latte, nonché anomalie a livello dei pollici, del radio e dell'apparato genitourinario. Sono stati definiti almeno 12 differenti difetti genetici (per tutti, tranne uno, con identificazione del gene), il più comune dei quali, l'anemia di Fanconi di tipo A, è dovuto a una mutazione del gene *FANCA*. La maggior parte dei prodotti genici nell'anemia di Fanconi forma un complesso proteico che attiva FANCD2 per monoubiquitinazione, svolgendo un ruolo nella risposta cellulare al danno del DNA e soprattutto nei meccanismi di risposte incrociate che coinvolgono BRCA1, ATM e NBS1.

La discheratosi congenita è caratterizzata da leucoplachia delle mucose, distrofia ungueale, iperpigmentazione reticolare e sviluppo di anemia aplastica durante l'infanzia. La variante legata al cromosoma X è dovuta a mutazioni del gene *DKC1* (*discherina*), mentre la più rara forma autosomica dominante è secondaria a una mutazione di *hTERC*, che codifica per l'RNA *template* e di *hTERT* che codifica per la transcrittasi inversa catalitica del complesso della telomerasi. Tali prodotti genici cooperano in un complesso con funzione riparatrice allo scopo di mantenere la lunghezza del telomero. Nella sindrome di Shwachman-Diamond l'insufficienza midollare si accompagna a insufficienza pancreatica e malassorbimento; la maggior parte dei pazienti presenta un'associazione di mutazioni eterozigote del gene *SBDS*, implicate nella processazione dell'RNA.

FISIOPATOLOGIA

La depressione midollare deriva da un danno a livello del compartimento cellulare emopoietico. Nell'anemia aplastica la sostituzione del midollo da parte di tessuto adiposo è morfologicamente visibile nella biopsia osteomidollare (Fig. 102-1) e alla risonanza magnetica (RM) della colonna vertebrale; le cellule che esprimono l'antigene CD34, marcatore dei progenitori emopoietici, sono molto ridotte e negli studi funzionali le cellule staminali sia totipotenti sia già commissionate risultano praticamente assenti; da test in vitro è emerso che il pool di cellule staminali è ridotto fino a un valore inferiore o uguale all'1% rispetto alla norma nelle forme gravi di malattia al suo esordio. Nelle anemie aplastiche congenite è presente un difetto intrinseco della cellula staminale; le cellule dei pazienti affetti da anemia di Fanconi mostrano infatti un danno cromosomico e muoiono dopo esposizione a determinati agenti chimici. In una vasta percentuale di pazienti con anemia aplastica i telomeri sono corti e le mutazioni presenti nei geni del complesso di riparazione del telomero (*TERC* e *TERT*) possono essere identificati in alcuni adulti con insufficienza midollare apparentemente acquisita, in assenza delle anomalie fisiche o della tipica anamnesi familiare. L'anemia aplastica non sembra derivare da difetti presenti nello stroma o da un'alterata produzione di fattori di crescita.

Danni da farmaci Un danno massivo fisico o chimico, come alte dosi di radiazioni o agenti chimici tossici, può causare un insulto estrinseco midollare. Nelle più comuni reazioni idiosincrasiche causate da farmaci assunti a dosi modeste, è stato ipotizzato, come meccanismo più probabile, un alterato metabolismo del farmaco stesso. Le vie metaboliche di molti farmaci e composti chimici, specialmente se si tratta di composti polari o caratterizzati da una limitata idrosolubilità, coinvolgono la degradazione enzimatica verso composti elettrofilici altamente reattivi, che costituiscono

prodotti intermedi tossici a causa della loro tendenza a legare macromolecole cellulari. I derivati idrochinonici e i chinoloni, per esempio, sono responsabili del danno tissutale indotto dal benzene. Una formazione eccessiva di intermedi tossici, o l'inefficienza del processo di detossificazione, possono essere geneticamente determinate e manifestarsi solo dopo esposizione ad alcuni farmaci. La complessità e la specificità delle vie metaboliche implicano la presenza di molteplici loci cromosomici suscettibili e possono fornire una spiegazione per la rarità delle reazioni farmacologiche su base idiosincrasica.

Danno immunomediato Il ripristino della funzione midollare in alcuni pazienti trattati con globuline antilinfocitarie (*antilymphocyte globulins*, ALG) come condizionamento al trapianto di midollo osseo è stata la prima osservazione che ha fatto ritenere l'anemia aplastica una condizione potenzialmente immunomediata. Questa ipotesi viene supportata dalla frequente inefficacia del trapianto di midollo da gemello identico, in assenza di una chemioterapia citotossica di condizionamento, fatto che esclude la mancanza della cellula staminale come elemento causale, deponendo invece per la presenza di un fattore dell'ospite capace di determinare la depressione midollare. I dati di laboratorio avvalorano l'importante ruolo del sistema immunitario nell'anemia aplastica. Gli elementi figurati del sangue e le cellule midollari dei pazienti possono sopprimere la normale crescita dei progenitori emopoietici, così come la rimozione delle cellule T da un midollo osseo aplastico migliora la formazione di colonie in vitro. Nei pazienti affetti da anemia aplastica è stato osservato un aumento del numero di cellule T citotossiche attivate, che di solito si riducono con una terapia immunosoppressiva efficace; la determinazione delle citochine mostra una risposta immunitaria di tipo T_H1 (interferone γ e fattore di necrosi tumorale). L'interferone e il fattore di necrosi tumorale inducono l'espressione di Fas sulle cellule CD34+, con conseguente morte cellulare per apoptosi. Nella distruzione della cellula staminale sono probabilmente importanti la presenza delle cellule T attivate a livello del midollo osseo e la produzione in loco dei loro fattori solubili.

I processi immunitari che si verificano precocemente in corso di anemia aplastica non sono ancora del tutto conosciuti. L'analisi dell'espressione del recettore delle cellule T fa supporre una risposta citotossica T cellulare oligoclonale antigene-guidata. Molti e diversi sono gli antigeni esogeni che sembrano in grado di iniziare una risposta immunitaria patologica, ma alcune delle cellule T possono riconoscere i veri antigeni del "self". La rarità dell'anemia aplastica, nonostante l'esposizione frequente a farmaci e a virus epatitici, indica che gli aspetti geneticamente determinati della risposta immunitaria possono trasformare una normale risposta fisiologica in un anomalo e sostenuto processo autoimmune, che comprende i polimorfismi degli antigeni di istocompatibilità, i geni per le citochine e i geni che regolano la polarizzazione e la funzione effettrice delle cellule T.

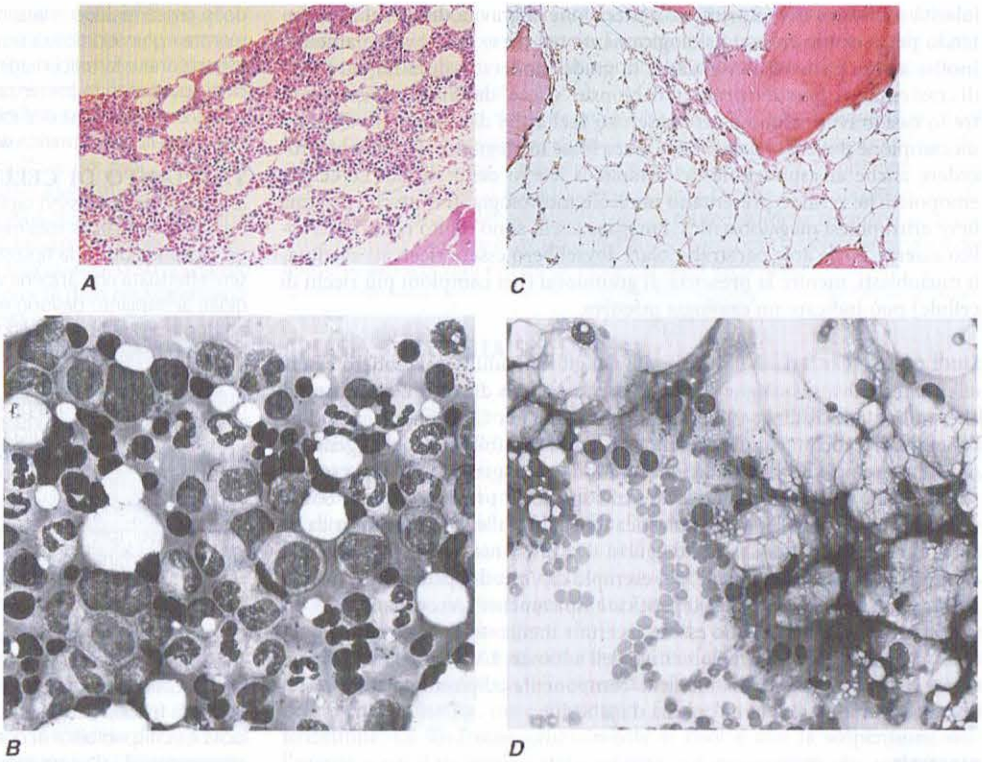


FIGURA 102-1 ***A.*** Biopsia di midollo osseo normale. ***B.*** Striscio di un aspirato midollare normale. Di norma il midollo presenta una cellularità compresa tra il 30% e il 70%, costituita da un insieme eterogeneo di elementi mieloidi, eritroidi e linfoidi. ***C.*** Biopsia in un caso di anemia aplastica. ***D.*** Striscio di un aspirato nell'anemia aplastica. Nel midollo si osserva la sostituzione di tessuto emopoietico da parte di materiale adiposo e la presenza esclusiva di una componente stromale e di cellule linfoidi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Anamnesi L'anemia aplastica può manifestarsi sia con un esordio acuto sia con un inizio più insidioso. Il sanguinamento è il sintomo iniziale più comune. Nell'arco dei giorni o delle settimane precedenti i pazienti possono riferire facilità alle ecchimosi, sanguinamento dalle gengive o dal naso, intenso flusso mestruale e talvolta petecchie. In presenza di trombocitopenia è infrequente un'emorragia massiva, ma piccoli sanguinamenti a livello del sistema nervoso centrale possono determinare emorragie intracraniche o retiniche devastanti. Sono parimenti frequenti i sintomi dell'anemia, come debolezza, astenia, dispnea e acufeni. Un episodio infettivo è invece inusuale come prima manifestazione dell'anemia aplastica (a differenza dell'agranulocitosi, in cui si verificano precocemente faringiti, infezioni anorettali o setticemie). Un aspetto sorprendente dell'anemia aplastica è la limitazione della sintomatologia al compartimento ematologico: spesso i pazienti riferiscono e dimostrano uno stato di benessere nonostante l'importante citopenia, mentre la presenza di sintomi sistemici o di calo ponderale deve far pensare ad altre cause di pancitopenia. Dovrebbe essere raccolta, anche in più riprese, un'anamnesi riguardo all'uso di farmaci, all'esposizione a sostanze chimiche o a precedenti malattie virali. Una storia familiare di malattie ematologiche, o comunque di anomalie legate ai parametri del sangue, può indicare la natura congenita dell'insufficienza midollare.

Esame obiettivo Sono spesso rilevabili petecchie ed ecchimosi e possono essere presenti emorragie retiniche. L'esplorazione pelvica e quella rettale spesso devono essere evitate ma, quando effettuate, dovrebbero essere condotte con estrema cautela per evitare traumi; tali manovre spesso evidenziano sanguinamento dalla cervice e la presenza di sangue nelle feci. Tranne che nei casi più acuti e in quelli già trattati mediante trasfusioni, è frequente il pallore cutaneo e delle mucose. Benché un episodio infettivo sia infrequente all'esordio, esso può essere presente se il paziente manifesta sintomi da alcune settimane. In caso di anemia aplastica sono rare la linfoadenopatia e la splenomegalia. La presenza di chiazze color caffè-latte in un soggetto di bassa statura può essere indicativo di anemia di Fanconi; il peculiare aspetto delle unghie e la leucoplachia depongono per la discheratosi congenita.

INDAGINI DI LABORATORIO

Sangue Lo striscio evidenzia la presenza di macrociti e uno scarso numero di piastrine e granulociti. È frequentemente aumentato il volume globulare medio (*mean corpuscolar volume*, MCV), i reticolociti sono assenti o molto ridotti, mentre la conta linfocitaria può essere normale o ridotta. La presenza di elementi mieloidi immaturi è indicativa di leucemia o SMD, quella di eritrociti nucleati di invasione tumorale o fibrosi del midollo, mentre il riscontro di anomalie piastriniche indica distruzione periferica o SMD.

Midollo osseo Il midollo osseo è di solito facilmente aspirabile, ma appare diluito allo striscio e campioni bioptici adiposi possono essere macroscopicamente pallidi già all'aspirazione. Una *punctio sicca* è invece indicativa di fibrosi o mieloftisi. Nell'aplasia grave lo striscio di un mieloaspirato mostra solo cellule eritroidi, linfociti residui e cellule stromali. La biopsia, che dovrebbe avere una lunghezza superiore a 1 cm, fornisce il mezzo migliore per la determinazione della cellularità; in microscopia ottica è evidente la preponderanza di tessuto adiposo, mentre le cellule emopoietiche occupano meno del 25% dello spazio midollare e, nei casi più gravi, la biopsia è di fatto rappresentata solo da tessuto adiposo. La riduzione della cel-

lularità midollare non esprime con precisione la gravità della malattia, potendo per esempio ridursi fisiologicamente nel corso dell'invecchiamento. Inoltre alcuni pazienti con malattia di grado moderato, desunto dai valori di crasi ematica, possono presentare biopsie "vuote" dalla cresta iliaca, mentre in casi gravi possono essere osservati foci attivi di emopoiesi. Qualora un campione prelevato dalla cresta iliaca fosse inadeguato, si dovrebbe procedere anche all'aspirazione del midollo a livello dello sterno. Le cellule emopoietiche residue presentano normale morfologia, tranne che per una lieve eritropoiesi megaloblastica; i megacariociti sono molto ridotti e di solito assenti. Nelle aree paratrabecolari dovrebbero essere ricercati eventuali mieloblasti, mentre la presenza di granulomi (nei campioni più ricchi di cellule) può indicare un'eziologia infettiva.

Studi complementari Nei bambini e nei giovani adulti dovrebbero essere effettuate analisi sul sangue periferico per la ricerca di rotture cromosomiche, utilizzando il diepossibutano o la mitomicina C, al fine di escludere l'anemia di Fanconi. In alcuni laboratori è disponibile un'analisi genetica da effettuare nei casi di insufficienza midollare congenita. L'analisi cromosomica delle cellule midollari evidenzia spesso la presenza di una SMD, mentre è negativa nell'anemia aplastica tipica. L'analisi citofluorimetrica ha sostituito il test di Ham per la diagnosi di EPN. I test sierologici possono evidenziare un'infezione virale, per esempio da virus di Epstein-Barr o HIV, mentre l'anemia aplastica postepatitica è tipicamente sieronegativa. Le dimensioni della milza devono essere accertate mediante TC o ecografia qualora vi siano dubbi all'esame obiettivo dell'addome. L'utilizzo della RM può essere d'aiuto nella valutazione della componente adiposa in alcune vertebre, al fine di differenziare l'aplasia dalla SMD.

DIAGNOSI

La diagnosi di anemia aplastica è di solito facile, basandosi sull'associazione di pancitopenia e di un midollo osseo "vuoto", a contenuto adiposo. Si tratta di una malattia che colpisce i giovani ed è in genere considerata la diagnosi più probabile nelle pancitopenie in età adolescenziale o nei giovani adulti. Quando la pancitopenia è secondaria, la diagnosi è di solito facile, sulla base sia dell'anamnesi sia dell'esame obiettivo che evidenziano un'importante splenomegalia nella cirrosi alcolica, una storia di tumore metastatico o di lupus eritematoso sistemico, segni di tubercolosi miliare alla radiografia del torace (Tab. 102-1).

Possono invece sorgere problemi diagnostici in caso di presentazione atipica e tra malattie ematologiche correlate tra loro. Benché la pancitopenia sia più comune, alcuni pazienti in cui si evidenzia un midollo ipocellulare manifestano il deficit di una sola o di due delle tre linee emopoietiche, mostrando spesso una progressione tardiva verso l'anemia aplastica. L'aspetto del midollo nell'anemia aplastica congenita è morfologicamente indistinguibile da quello della malattia acquisita e la diagnosi può essere suggerita dall'anamnesi familiare, dal riscontro di valori anomali della crasi ematica fin dall'età infantile, o dalla presenza di anomalie fisiche. L'anemia aplastica può essere difficilmente distinguibile da alcune forme ipocellulari di SMD. Quest'ultima è più probabile in presenza di anomalie morfologiche quali, soprattutto, quelle a carico dei megacariociti e dei precursori mieloidi, nonché delle tipiche alterazioni citogenetiche (vedi oltre).

PROGNOSI

L'evoluzione naturale dell'anemia aplastica grave è un rapido deterioramento che esita nel decesso. Il trattamento iniziale con emazie concentrate e, in seguito, con trasfusioni piastriniche e antibiotici mirati produce un certo beneficio, sebbene in pochi casi si osservi un recupero spontaneo. Il fattore prognostico più importante è l'emocromo; la forma grave di malattia è definita dalla presenza di 2 o 3 parametri: conta assoluta dei neutrofili inferiore a 500/μl, conta piastrinica inferiore a 20 000/μl e conta reticolocitaria corretta inferiore all'1% (o conta reticolocitaria assoluta < 60 000/μl). La sopravvivenza dei pazienti che soddisfano tali criteri è di circa il 20% a un anno dalla diagnosi con l'impiego di sola terapia di supporto, mentre per quelli con malattia molto grave, definita da una conta neutrofila assoluta inferiore a 200/μl, è ancora più sfavorevole. Il trattamento ha notevolmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa malattia.

T ANEMIA APLASTICA

Una grave anemia aplastica acquisita può essere guarita con reinfusione delle cellule emopoietiche (e immunitarie) mediante trapianto di cellule staminali, o trattata con immunosoppressori per permettere il recupero funzionale del midollo osseo residuo. I fattori di crescita emopoietici hanno una limitata utilità, mentre i glucocorticoidi non presentano alcun vantaggio. Nei casi di sospetta esposizione a farmaci o agenti chimici, questa deve essere interrotta; un recupero spontaneo in presenza di una grave citopenia è comunque raro e un periodo di attesa prima dell'inizio di un trattamento non è consigliato, tranne nei casi in cui la crasi ematica sia solo moderatamente depressa.

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE Il trapianto di midollo osseo rappresenta la terapia di scelta nei pazienti giovani con un fratello donatore totalmente istocompatibile (Cap. 108). In un bambino o in un giovane adulto, la tipizzazione HLA (*human leucocyte antigen*) dovrebbe essere effettuata non appena venga posta la diagnosi di anemia aplastica. Nei candidati al trapianto devono essere evitate trasfusioni di sangue da familiari, al fine di prevenire la sensibilizzazione nei confronti degli antigeni di istocompatibilità; sebbene debbano essere limitate al minimo indispensabile le trasfusioni in generale, una quantità limitata di emoderivati probabilmente non influisce in modo significativo sulla prognosi.

Per i trapianti allogenici da parte di fratelli totalmente istocompatibili il tasso di sopravvivenza a lungo termine nei bambini è dell'80-90%. La morbilità e la mortalità legate al trapianto sono maggiori negli adulti, soprattutto a causa dell'aumentato rischio di GVHD cronica e di gravi processi infettivi. Il rigetto del trapianto ha sempre rappresentato, in caso di anemia aplastica, il più importante fattore determinante l'esito della procedura, forse a causa degli eventi fisiopatologici alla base della malattia o come conseguenza dei fenomeni di alloimmunizzazione da trasfusioni (questi ultimi attualmente migliorati grazie alla deplezione leucocitaria effettuata prima della trasfusione dell'emoderivato).

La maggior parte dei pazienti non ha tuttavia un fratello donatore compatibile. Occasionalmente può essere individuato all'interno della famiglia un candidato con fenotipo compatibile, che rappresenta una valida alternativa. Molto più facile è la disponibilità di donatori alternativi, sia volontari non consanguinei ma istocompatibili, sia consanguinei, anche se non perfettamente compatibili. Utilizzando donatori alternativi la sopravvivenza è di circa la metà rispetto ai trapianti convenzionali tra fratelli, sebbene essa stia aumentando sia per migliori tecniche di determinazione della compatibilità HLA sia per più efficaci protocolli di condizionamento e di prevenzione della GVHD. I pazienti sono a rischio per complicanze tardive, rappresentate soprattutto dall'aumentata frequenza di tumore se è stata utilizzata la terapia radiante come componente del condizionamento.

IMMUNOSOPPRESSIONE Quando utilizzate da sole, le ALG o le globuline antitimociti (*antithymocyte globulin*, ATG) inducono il recupero ematologico (indipendenza dalle trasfusioni e conta leucocitaria sufficiente a prevenire le infezioni) in circa il 50% dei pazienti. L'associazione della ciclosporina sia alle ALG sia alle ATG dà luogo a un ulteriore incremento delle percentuali di risposta (fino a circa il 70-80%), migliorando soprattutto la prognosi nei bambini e nei pazienti gravemente neutropenici. Questo trattamento combinato è attualmente il trattamento standard nei pazienti affetti dalla forma grave di malattia. Una importante risposta ematologica precoce è strettamente correlata con la sopravvivenza a lungo termine. L'incremento dei granulociti si rende evidente di solito nell'arco di 2 mesi dall'inizio del trattamento. La maggior parte dei pazienti che mostra un recupero continua a presentare un certo grado di citopenia, l'MCV rimane elevato e, nei casi in cui la cellularità midollare ritorna a valori normali, tale processo avviene in tempi molto lunghi. La recidiva è frequente (pancitopenia ricorrente) e spesso si sviluppa in seguito alla sospensione della ciclosporina. La maggior parte dei pazienti risponde al reinserimento in terapia dell'immunosoppressore e alcuni di questi soggetti diventano dipendenti dalla somministrazione continua di ciclosporina. Lo sviluppo di SMD, con la morfologia midollare o le anomalie citogenetiche tipiche, si verifica in circa il 15% dei pazienti trattati, di solito in associazione con il ripresentarsi della pancitopenia, e in alcuni pazienti si osserva lo sviluppo di leucemia. La diagnosi di laboratorio dell'EPN può generalmente essere effettuata all'esordio di un'anemia aplastica mediante citometria a flusso. I pazienti guariti possono manifestare una franca emolisi qualora il clone dell'EPN vada incontro a espansione. Un esame del midollo dovrebbe essere effettuato a cadenza annuale o in presenza di un'alterazione della crasi ematica.

Le ATG di cavallo devono essere somministrate alla dose di 40 mg/kg/die per 4 giorni, mentre le ALG di coniglio alla dose di 3,5 mg/kg/die per 5 giorni. Poiché per le ATG l'anafilassi rappresenta una complicanza rara, ma occasionalmente fatale, un'eventuale ipersensibilità può essere ricercata mediante test cutaneo con una soluzione non diluita, seguito da lettura immediata, essendo tra l'altro possibile la desensibilizzazione. Le ATG si legano agli elementi figurati del sangue in periferia e talvolta si può osservare una riduzione del numero di piastrine e di granulociti durante un trattamento efficace. La malattia da siero, una sindrome similinfluenzale accompagnata da una caratteristica eruzione cutanea con artralgie, può manifestarsi nei primi dieci giorni di terapia. Il metilprednisolone, alla dose di 1 mg/kg/die per 2 settimane, può ridurre le conseguenze immunologiche derivate dall'infusione di proteine eterologhe. L'eccessiva o prolungata terapia steroidea è tuttavia associata a necrosi articolare avascolare. La ciclosporina deve essere invece somministrata per via orale alla dose iniziale di 12 mg/kg/die negli adulti (15 mg/kg/die nei bambini), con successiva modificazione dei dosaggi al fine di mantenere livelli plasmatici del farmaco in un intervallo considerato terapeutico (150-200 ng/ml, da controllare ogni 2 settimane). I più importanti effetti collatera-

li della ciclosporina sono rappresentati da nefrotossicità, ipertensione, convulsioni e infezioni opportunistiche, soprattutto da *Pneumocystis carinii* (è raccomandato un trattamento profilattico a cadenza mensile con pentamidina per via inalatoria).

Poiché la maggior parte dei pazienti affetti da anemia aplastica non può contare su un donatore compatibile, l'immunosoppressione rappresenta la terapia di prima scelta. La sopravvivenza globale con il trapianto o con la terapia immunosoppressiva, sebbene nel primo caso si abbia la risoluzione del deficit midollare, mentre nel secondo i pazienti che recuperano e mostrano adeguati parametri emocromocitometrici rimangono a rischio di recidive o di evoluzione in senso maligno. Considerati i risultati eccellenti ottenuti nei bambini e nei giovani adulti, il trapianto allogenico dovrebbe rappresentare la terapia di scelta qualora vi sia un fratello donatore compatibile. Per gli adulti, invece, l'età e la gravità della neutropenia costituiscono i più importanti fattori su cui basare la scelta tra il trapianto e la terapia immunosoppressiva in un soggetto con un familiare compatibile: i pazienti più anziani trarranno maggiore beneficio dalla terapia con ciclosporina e ATG, mentre in caso di grave granulocitopenia sarà da preferire il trapianto di midollo. Per alcuni pazienti è preferibile la terapia immunosoppressiva, riservando il trapianto in caso di mancato recupero dei valori normali ematici o di manifestazioni tardive.

La prognosi relativa sia al trapianto sia all'immunosoppressione è migliorata nel tempo. Alte dosi di ciclofosfamide senza prelievo di cellule staminali si sono dimostrate in grado di determinare un recupero ematologico duraturo, senza recidive o evoluzione in SMD, sebbene si tratti di una terapia gravata da una possibile neutropenia fatale e persistente e la risposta sia spesso ritardata. Nuovi farmaci immunosoppressori, valutati nell'ambito di studi clinici, possono migliorare ulteriormente la risposta.

ALTRE TERAPIE L'efficacia della terapia con androgeni non è stata verificata da studi controllati, ma alcuni pazienti hanno risposto positivamente o sono diventati dipendenti da una terapia continua per mantenere adeguati parametri emocromocitometrici. Nei pazienti affetti da malattia di grado moderato o in quelli con pancitopenia grave e nei quali sia fallita l'immunosoppressione, è consigliato un ciclo della durata di 3-4 mesi. I fattori di crescita emopoietici, il fattore stimolante le colonie di granulociti (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) e l'interleuchina 3 (IL-3) non sono raccomandati come terapia iniziale per l'anemia aplastica grave, così come non è ancora ben definito il loro ruolo come adiuvanti in corso di terapia immunosoppressiva. Dopo il fallimento della terapia immunosoppressiva, alcuni pazienti possono rispondere all'associazione di fattori di crescita.

TERAPIA DI SUPPORTO Perché il paziente possa sopravvivere in attesa della terapia definitiva o, in caso di mancata efficacia del trattamento, per mantenere la qualità di vita a livelli accettabili nonostante la citopenia è necessaria una condotta medica meticolosa. Il primo e più importante fattore è rappresentato dalle infezioni che, in presenza di grave neutropenia, devono essere trattate in modo aggressivo con un'immediata terapia antibiotica ad ampio spettro per via parenterale, di solito con ceftazidime o l'associazione di un aminoglicoside, una cefalosporina e una penicillina semisintetica. La terapia è empirica e non dovrebbe essere procrastinata in attesa degli esami colturali; con l'esame obiettivo e mediante esami radiografici devono essere ricercati particolari focolai di infezione, come quelli orofaringei o anorettali, ascessi, polmonite, sinusite e tiflite (colite necrotizzante). In caso di contaminazione di cateteri venosi centrali, alla terapia in corso dovrebbe essere associata la vancomicina. Una febbre persistente o recidivante indica un'infezione fungina: sono comuni quelle da *Candida* e da *Aspergillus*, soprattutto dopo diversi cicli di antibioticoterapia; il decorso progressivo può essere evitato iniziando precocemente una terapia antimicotica. Le trasfusioni di granulociti, utilizzando sangue periferico dopo mobilizzazione con G-CSF, si sono rivelate efficaci nel trattamento di infezioni massive o refrattarie in una piccola parte di pazienti. Il lavaggio delle mani, il metodo più efficace per prevenire la diffusione di un'infezione, rimane una pratica disattesa. Gli antibiotici non assorbibili per la decontaminazione intestinale sono scarsamente tollerati e di non provata efficacia. L'isolamento totale non riduce la mortalità legata a cause infettive.

Un adeguato numero di piastrine e di globuli rossi può essere mantenuto mediante trasfusioni. L'alloimmunizzazione ha storicamente limitato l'utilità delle trasfusioni piastriniche, ed è attualmente minimizzata con l'adozione di diverse strategie, per esempio utilizzando donatori singoli e impiegando mezzi chimici o fisici per ridurre la presenza di leucociti nei preparati. L'uso di piastrine HLA-compatibili è spesso efficace nei pazienti refrattari a trasfusioni da donatori random. Gli inibitori della fibrinolisi, come l'acido aminocaproico, non si sono dimostrati efficaci nel prevenire il sanguinamento della mucosa nasale, così come resta da dimostrare la validità dei corticosteroidi a basse dosi, che non sono quindi raccomandati, per ridurre la fragilità vascolare. Resta ancora da chiarire se sia meglio ricorrere alle trasfusioni piastriniche in regime di profilassi oppure solo in caso di necessità. Ogni schema razionale di profilassi prevede l'uso di trasfusioni una o due volte alla settimana al fine di mantenere una conta piastrinica superiore a 10 000/μl (il sanguinamento intestinale e probabilmente anche quello da altri distretti vascolari aumenta drasticamente se il livello di piastrine è <5000/μl). I cicli mestruali devono essere inibiti mediante assunzione di estrogeni per via orale oppure con antagonisti degli ormoni follicolostimolante/luteinizzante (FSH/LH) per via nasale. Devono inoltre essere evitati l'acido acetilsalicilico e gli altri antinfiammatori non steroidei per il loro effetto inibitorio sulla funzionalità piastrinica.

La trasfusione di emazie concentrate ha lo scopo di mantenere un normale livello di attività, di solito con valori di emoglobina corrispondenti a 70 g/l (90 g/l in presenza di cardio- o pneumopatie); uno schema di 2 unità ogni 2 settimane è adeguato per il ripristino delle normali perdite in un soggetto con disfunzione midollare. Nell'anemia cronica, al momento della cinquantesima trasfusione devono essere associati chelanti del ferro come la deferoxamina e il deferasirox, allo scopo di evitare un'emocromatosi secondaria.

APLASIA PURA DELLA SERIE ROSSA

Si possono sviluppare altre forme più circoscritte di depressione midollare, nelle quali è coinvolto un solo elemento figurato circolante, mentre il midollo arigenerativo mostra la corrispondente assenza, o riduzione, dei precursori specifici: si avrà anemia arigenerativa nella PRCA (vedi oltre), trombocitopenia nell'amegacariocitosi (Cap. 109) e neutropenia in assenza di elementi mieloidi midollari nell'agranulocitosi (Cap. 61). In generale, al contrario di quanto avviene nell'anemia aplastica e nelle SMD, le linee risparmiate appaiono qualitativamente e quantitativamente normali. L'agranulocitosi, la più frequente tra queste sindromi, è di solito una complicanza iatrogena (da agenti simili a quelli correlati all'anemia aplastica), che è espressione di un meccanismo di tossicità chimica diretta oppure di distruzione immunitaria. L'incidenza dell'agranulocitosi è simile a quella dell'anemia aplastica, ma è soprattutto frequente tra gli anziani e nel sesso femminile. La sindrome generalmente si risolve con la sospensione dell'agente a cui il paziente è stato esposto, ma nei soggetti più anziani e in quelli con malattie preesistenti la mortalità legata alla neutropenia può essere significativa. Sia l'aplasia pura della serie bianca (agranulocitosi in assenza di esposizione a farmaci responsabili), sia la trombocitopenia amegacariocitica sono molto rare e, come la PRCA, sembrano avere origine dalla presenza di anticorpi o linfociti citotossici e possono rispondere a terapie immunosoppressive. Nelle sindromi caratterizzate dalla depressione di un'unica linea cellulare è infrequente l'evoluzione verso la pancitopenia o la leucemia.

DEFINIZIONE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La PRCA è caratterizzata da anemia, reticolocitopenia e assenza o marcata diminuzione degli elementi precursori eritroidi nel midollo. La classificazione della PRCA è riportata nella tabella 102-4. Nell'adulto la PRCA è acquisita, ma una sindrome identica può essere congenita: l'anemia di Diamond-Blackfan, o PRCA congenita, viene diagnosticata alla nascita o nella prima infanzia e spesso risponde al trattamento con glucocorticoidi. In una minoranza di pazienti si osservano mutazioni eziologiche nel gene RPS19, coinvolto nella processazione dell'RNA ribosomiale. Una temporanea depressione eritrocitaria si verifica anche nelle crisi aplastiche transitorie in corso di anemia emolitica secondaria a infezione acuta da parvovirus (Cap. 177), nonché nell'eritroblastopenia transitoria dell'infanzia, che colpisce bambini peraltro sani.

TABELLA 102-4 CLASSIFICAZIONE DELL'APLASIA PURA DELLA SERIE ROSSA

A risoluzione spontanea
Eritroblastopenia transitoria dell'infanzia
Crisi aplastiche transitorie in corso di emolisi (infezione acuta da parvovirus B19)
Aplasia della serie rossa fetale
Idrope fetale non immune (infezione da parvovirus B19 in utero)
Aplasia pura della serie rossa ereditaria
Aplasia pura della serie rossa congenita (sindrome di Diamond- Blackfan)
Aplasia pura della serie rossa acquisita
Timoma e tumori
Timoma
Tumori linfoidi (e più raramente altre malattie ematologiche)
Manifestazione paraneoplastica da tumori solidi
Malattie del tessuto connettivo con anomalie immunologiche
Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide giovanile, artrite reumatoide
Insufficienza endocrina multipla
Virus
Parvovirus B19 persistente, epatiti, virus della leucemia a cellule T dell'adulto, virus di Epstein-Barr
Gravidanza
Farmaci
Soprattutto fenitoina, azatioprina, cloramfenicolo, procainamide, isoniazide
Idiopatica

ASSOCIAZIONI CLINICHE ED EZIOLOGIA

La PRCA presenta un'importante associazione con le malattie del sistema immunitario. In una minoranza di casi si sviluppa insieme a un timoma, mentre più frequentemente può essere la manifestazione principale di una linfocitosi con cellule a grandi granuli o presentarsi in associazione con la leucemia linfatica cronica; alcuni pazienti possono essere ipogammaglobulinemici. Come nell'agranulocitosi, la PRCA può essere dovuta a una reazione idiosincrasica a farmaci. La somministrazione dell'eritropoietina per via sottocutanea può provocare una PRCA mediata da anticorpi neutralizzanti.

Come l'anemia aplastica, la PRCA è il risultato di diversi meccanismi. Nel sangue si ritrovano con una certa frequenza anticorpi diretti contro i precursori eritroidi, ma probabilmente è l'inibizione T-cellulare il meccanismo immunitario più comune. In casi individuali e particolarmente ben studiati sono state dimostrate un'attività citotossica dei linfociti, correlata a loci di istocompatibilità o specifica per le cellule infettate dal virus di tipo I della leucemia/linfoma delle cellule T umane e un'attività inibente l'eritropoiesi dovuta a cellule *natural killer*.

Infezione persistente da parvovirus B19 L'infezione cronica da parvovirus è una causa importante e trattabile di PRCA. Si tratta di un virus comune che causa un esantema benigno in età infantile (quinta malattia) e una sindrome poliartralgia/artrite nell'adulto. Nei pazienti con concomitante emolisi (o qualsiasi condizione che aumenti la richiesta di produzione di globuli rossi), l'infezione da parvovirus può causare una crisi aplastica transitoria e un improvviso, sebbene temporaneo, peggioramento dell'anemia dovuto a eritropoiesi inefficace. Nei soggetti normali l'infezione acuta si risolve con la produzione di anticorpi neutralizzanti il virus, ma nell'ambito delle immunodeficienze, siano esse congenite, acquisite o iatrogene, può verificarsi un'infezione virale persistente. Nel midollo osseo si osservano aplasia eritroide e presenza di pronormoblasti giganti (Fig. 102-2), segno dell'effetto citopatico dell'infezione da parvovirus B19. Il tropismo virale per i precursori eritroidi umani è dovuto al fatto che il virus utilizza l'antigene P del globulo rosso come recettore cellulare. Con un meccanismo di tossicità diretta il virus causa anemia qualora la richiesta di globuli rossi sia elevata. Nel soggetto normale la diminuzione temporanea della produzione eritrocitaria non è clinicamente evidente e i sintomi cutanei e articolari sono mediati dalla deposizione di immunocomplessi.

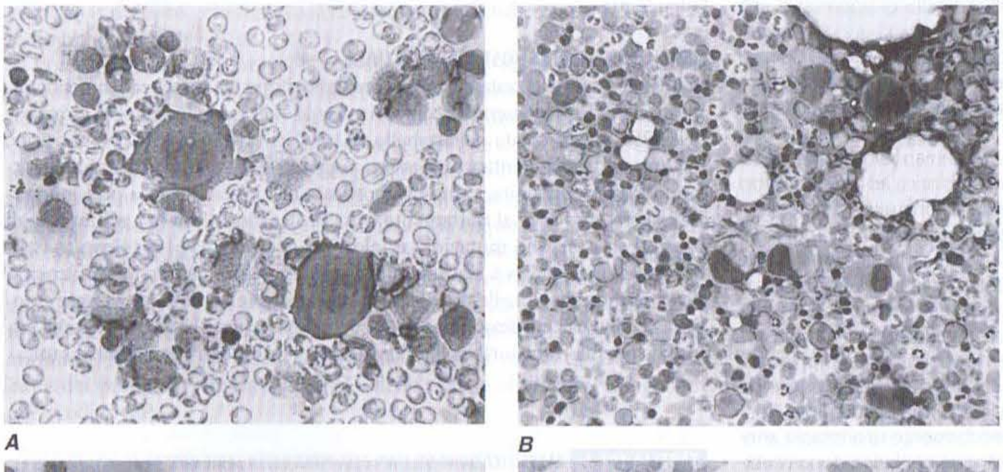


FIGURA 102-2 Cellule patognomoniche nelle sindromi da insufficienza midollare. ***A.*** Pronormoblasto gigante, che rappresenta l'effetto citopatico dell'infezione da parvovirus B19 nell'elemento precursore eritroide. ***B.*** Megacariocita uninucleato e precursori eritroidi microblastici tipici della sindrome mielodisplastica 5q–. ***C.*** Sideroblasti ad anello con i caratteristici granuli di ferro perinucleari. ***D.*** Cellule tumorali in una preparazione ottenuta da una biopsia midollare di un paziente affetto da carcinoma metastatico.

T APLASIA PURA DELLA SERIE ROSSA

L'anamnesi, l'esame obiettivo e gli esami di laboratorio di routine possono evidenziare la presenza di una malattia sottostante o di un'esposizione a farmaci. La presenza di un timoma dovrebbe essere ricercata mediante indagini radiologiche del torace, essendo indicata l'asportazione del tumore, sebbene a essa non segua invariabilmente il miglioramento dell'anemia. La diagnosi di infezione da parvovirus richiede la dimostrazione delle sequenze di DNA virale nel sangue (sono comunemente assenti gli anticorpi di classe IgG e IgM). La presenza di colonie eritroidi è stata considerata indicativa di buona risposta alla terapia immunosoppressiva nella PRCA idiopatica.

L'aplasia della serie rossa è compatibile con una prolungata sopravvivenza con la sola terapia di supporto basata su un'associazione di terapia trasfusionale e chelanti del ferro. Per l'infezione persistente da parvovirus B19, in quasi tutti i pazienti si osserva una risposta positiva alla terapia con immunoglobuline per via endovenosa (per es., 0,4 g/kg/die per 5 giorni), sebbene siano da attendersi recidive, soprattutto nei pazienti affetti da AIDS. La maggior parte dei pazienti è trattata inizialmente con glucocorticoidi, ma si sono rivelati efficaci anche ciclosporina, ATG, azatioprina, ciclofosfamide e il daclizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-2. La PRCA che si sviluppi in corso di terapia con eritropoietina dovrebbe essere trattata con la sospensione della stessa e l'istituzione di una terapia immunosoppressiva.

SINDROMI MIELODISPLASTICHE

DEFINIZIONE

Le SMD costituiscono un gruppo eterogeneo di alterazioni ematologiche displastiche caratterizzate da citopenia associata a un midollo osseo displastico (o dall'apparenza anomala) e di solito cellulato, con conseguente emopoiesi inefficace. Una classificazione utile dal punto di vista clinico, elaborata dal French-American-British Cooperative Group nel 1983, definiva cinque entità: l'anemia refrattaria (AR), l'anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA), l'anemia refrattaria con eccesso di blasti (AREB), l'anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione (AREB-t) e la leucemia mielomonocitica cronica (LMMC). La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2002) ha stabilito che la distinzione tra AREB-t e leucemia mieloide acuta è arbitraria, inquadrandole entrambe nell'ambito delle leucemie acute, e che la LMMC si comporta come una malattia mieloproliferativa. L'OMS ha infine separato le anemie con alterazioni displastiche limitate alla serie eritroide da quelle con interessamento di più serie (Tab. 102-5)

EPIDEMIOLOGIA

La SMD idiopatica è una malattia dell'anziano (età media d'esordio intorno ai 68 anni) e si osserva una lieve preferenza per il sesso maschile. Le SMD sono forme molto comuni di depressione midollare, con tassi di incidenza che vanno da 35 a più di 100 per milione di abitanti nella popolazione generale e da 120 a più di 500 per milione nella popolazione anziana. Sono rare nei bambini, nei quali invece si può osservare la leucemia monocitica. La SMD secondaria a terapie non è correlata all'età e si può osservare in non meno del 15% dei pazienti nell'arco del decennio a seguito di una polichemioterapia intensiva per neoplasia. L'incidenza della SMD è aumentata nel tempo come conseguenza del maggiore riconoscimento di questa malattia da parte dei medici, nonché dall'invecchiamento della popolazione.

TABELLA 102-5 CLASSIFICAZIONE DELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE SECONDO L'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ

Malattia	Frequenza	Reperti ematici	Reperti midollari	Prognosi
Anemia refrattaria (AR)	5-10%	Anemia Blasti assenti o rari	Solo displasia eritroide Blasti <5% Sideroblasti ad anello <15%	Decorso prolungato Trasformazione leucemica in circa il 6%
Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (ARSA)	10-12%	Anemia Blasti assenti	Solo displasia eritroide Sideroblasti ad anello ≥15% Blasti <5%	Decorso prolungato Leucemia in circa l'1-2%
Citopenia refrattaria con displasia multiserie (CRDM)	24%	Citopenia (2 o 3 linee) Blasti assenti o rari Corpi di Auer assenti Monociti $<1 \times 10^9$/l	Displasia nel 10% o più delle cellule in 2 o più linee Blasti <5% Corpi di Auer assenti Sideroblasti ad anello <15%	Decorso clinico variabile Leucemia in circa l'11%
CRDM con sideroblasti ad anello (CRDM-SA)	15%	Citopenia (2 o 3 linee) Blasti assenti o rari Corpi di Auer assenti Monociti $<1 \times 10^9$/l	Displasia nel 10% o più delle cellule in 2 o più linee Sideroblasti ad anello ≥15% Blasti <5% Corpi di Auer assenti	
Anemia refrattaria con eccesso di blasti-1 (AREB-1)	40% (AREB-1+2)	AREB-1+2 Citopenia Blasti <5% Corpi di Auer assenti Monociti $<1 \times 10^9$/l	Displasia di una o più serie Blasti 5-9% Corpi di Auer assenti	Insufficienza midollare progressiva Leucemia in circa il 25%
Anemia refrattaria con eccesso di blasti-2 (AREB-2)		Citopenia Blasti 5-19% Corpi di Auer presenti o assenti Monociti $<1 \times 10^9$/l	Displasia di una o più serie Blasti 10-19% Corpi di Auer presenti o assenti	Progressiva insufficienza midollare Leucemia in circa il 33%
Sindrome mielodisplastica non classificabile (MDS-U)	Sconosciuta	Citopenia Blasti rari o assenti Corpi di Auer assenti	Displasia della serie mieloide o piastrinica Blasti <5% Corpi di Auer assenti	Non nota
MDS con del(5q) isolata	Sconosciuta	Anemia Blasti <5% Piastrine normali o aumentate	Megacariociti normali o aumentati con nuclei ipolobati Blasti <5% Corpi di Auer assenti Isolata del (5q)	Lunga sopravvivenza

Fonte: Jaffe ES et al. (eds), *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC Press, 2001.

EZIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

La SMD è provocata dall'esposizione ad agenti ambientali come le radiazioni e il benzene, mentre altre segnalazioni su altri fattori di rischio sono risultate prive di fondamento. Le forme secondarie di SMD sono una forma tipica di tossicità tardiva delle terapie antitumorali, di solito basate sull'associazione di terapia radiante e agenti alchilanti radiomimetici come il busulfano, la nitrosurea o la procarbazina (con un periodo di latenza compreso tra 5 e 7 anni) o di inibitori delle topoisomerasi (2 anni). Sia l'anemia aplastica acquisita che segue un trattamento immunosoppressivo sia l'anemia di Fanconi possono evolvere in SMD.

La SMD è un'alterazione clonale della cellula staminale emopoietica che provoca compromissione della proliferazione e della differenziazione. Anomalie citogenetiche si riscontrano in circa la metà dei pazienti e alcune di queste alterazioni specifiche si osservano anche nelle leucemie *de novo*; l'aneuploidia è più frequente rispetto alle traslocazioni. Sia le manifestazioni d'esordio sia quelle evolutive derivano dall'accumulo di difetti multipli a livello genico, perdita di geni soppressori tumorali, mutazioni attivanti oncogeni o altre alterazioni sfavorevoli. Le anomalie citogenetiche non sono casuali (perdita di tutto o di parte del cromosoma 5, 7 e 20, trisomia del cromosoma 8) e potrebbero avere un legame con l'eziologia (11q23 consegue al trattamento con inibitori delle topoisomerasi II); la leucemia mielomonocitica cronica è spesso associata a t(5;12), che crea un gene chimerico *tel-PDGFβ*. Il tipo e il numero delle anomalie citogenetiche mostrano una stretta correlazione con la probabilità di trasformazione leucemica e con la sopravvivenza. Mutazioni di N-*ras* (un oncogene), *p53* e *IRF-1* (geni soppressori tumorali), *Bcl-2* (un gene anti-apoptotico) e altri geni sono state identificate in alcuni pazienti, ma probabilmente si verificano tardivamente nella sequenza che porta alla trasformazione in senso leucemico. Nella SMD è inoltre aumentata l'apoptosi delle cellule midollari, presumibilmente a causa delle alterazioni genetiche acquisite o, forse, in seguito a una risposta immunitaria eccessiva. Per la trisomia 8 è stato ipotizzato un meccanismo fisiopatologico di tipo immunitario, con frequente osservazione di risposta clinica alla terapia immunosoppressiva. Tali pazienti mostrano un'attività T-cellulare diretta contro il clone citogeneticamente aberrante. L'anemia sideroblastica può essere legata a mutazioni che si verificano nei geni mitocondriali; un'eritropoiesi inefficace e le alterazioni del metabolismo del ferro rappresentano conseguenze funzionali delle mutazioni genetiche.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'anemia domina lo stadio iniziale. La maggior parte dei pazienti riferisce un esordio graduale di astenia e debolezza, dispnea e pallore, ma almeno la metà è asintomatica e la SMD viene diagnosticata casualmente sulla base dei parametri dell'emocromo. Un importante fattore anamnestico riguarda una precedente chemioterapia o l'avvenuta esposizione a radiazioni. La febbre e il calo ponderale possono far pensare a una patologia mieloproliferativa piuttosto che a un processo mielodisplasico. I bambini affetti da sindrome di Down sono suscettibili alla SMD e un'anamnesi familiare positiva può indicare una forma congenita di anemia sideroblastica o di anemia di Fanconi.

L'esame obiettivo evidenzia i segni dell'anemia e in circa il 20% dei pazienti si riscontra splenomegalia. In corso di SMD si osservano anche alcune insolite lesioni cutanee, compresa la sindrome di Sweet (dermatosi febbrile neutrofila). Non sono infrequenti, infine, le sindromi autoimmuni.

ESAMI DI LABORATORIO

Sangue Nella maggior parte dei casi è presente anemia, sia isolata sia come parte di una citopenia coinvolgente due o tutte e tre le linee, mentre è infrequente il riscontro di neutropenia o trombocitopenia isolate. La macrocitosi è comune e lo striscio può essere displastico, con una distinta popolazione di globuli rossi macrocitici. Anche le piastrine sono grandi e senza granuli. Negli studi funzionali esse possono presentare marcate anomalie e i pazienti possono manifestare sintomi di sanguinamento nonostante una conta piastrinica apparentemente normale. I neutrofili mostrano una carenza di granuli, hanno un nucleo iposegmentato, ad anello o segmentato in modo abnorme, contengono corpi di Dohle e possono presentare deficit funzionali. I mieloblasti circolanti sono di solito proporzionali al numero di blasti midollari e la loro quantificazione è importante ai fini della classificazione e della prognosi. La conta leucocitaria è di solito normale o bassa, tranne che nella leucemia mielomonocitica cronica. Come nell'anemia aplastica, alla SMD può associarsi la presenza di una popolazione clonale di cellule EPN.

Midollo osseo Il midollo osseo è di solito normale o ipercellulare, ma nel 20% dei casi è sufficientemente ipocellulare, simile all'aplasia. Non esistono, per la SMD, reperti morfologici caratteristici a livello midollare, ma si osservano co-

TABELLA 102-6 SISTEMA INTERNAZIONALE DI PUNTEGGIO PROGNOSTICO *(INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM)*

	Punteggio				
Variabile prognostica	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**
Blasti midollari (%)	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo[a]	Buono	Intermedio	Scarso		
Citopenia[b] (linee interessate)	0 o 1	2 o 3			

Rischio	**Punteggio**
Basso	0
Intermedio-1	0,5-1
Intermedio-2	1,5-2
Alto	≥2,5

[a] Buono: normale, –Y, del (5q), del (20q); scarso: complesso (più di 3 anomalie) o anomalie del cromosoma 7; intermedio: tutte le altre anomalie.
[b] La citopenia è definita da valori di Hb <100 g/l, conta piastrinica <100 000/μl, conta assoluta dei neutrofili <1500/μl.

munemente i seguenti aspetti: alterazioni diseritropoietiche (soprattutto anomalie nucleari) e sideroblasti ad anello nella serie eritroide; ridotto numero di granuli e iposegmentazione dei precursori granulocitari con aumento dei mieloblasti; megacoriociti con nuclei displastici o in numero ridotto. È frequente la presenza di megaloblasti associati a difetti del contenuto in emoglobina nella serie eritroide. La prognosi è strettamente correlata al numero (o alla percentuale) dei blasti midollari. Le anomalie cromosomiche possono essere identificate mediante analisi citogenetica e ibridizzazione *in situ* in fluorescenza.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Un deficit di vitamina B_{12} o di folati dovrebbe essere esclusa mediante gli specifici esami di laboratorio, mentre quello di vitamina B_6 può essere determinato effettuando un ciclo terapeutico con piridossina qualora nel midollo si riscontrino sideroblasti ad anello. Una displasia midollare può essere osservata nel corso di infezioni virali acute, reazioni a farmaci o tossicità chimica, anche se di solito si tratta di una condizione transitoria. Più difficile è invece la distinzione tra SMD ipocellulari e aplasia, così come tra anemia refrattaria con eccesso di blasti e leucemia acuta in fase precoce. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che la presenza del 20% di blasti midollari costituisce il criterio per distinguere la leucemia mieloide acuta dalla SMD.

PROGNOSI

La sopravvivenza media presenta un'ampia variabilità, andando da alcuni anni per i pazienti con 5q– o anemia sideroblastica, a pochi mesi per l'anemia refrattaria con eccesso di blasti o nelle gravi pancitopenie associate alla monosomia 7; per formulare al meglio la prognosi, è utile l'impiego dell'*International Prognostic Scoring System* (Tab. 102-6). La maggior parte dei pazienti muore in seguito a complicanze della pancitopenia e non per una trasformazione leucemica, mentre per circa un terzo il decesso può avvenire per altre malattie non legate alle SMD. Sono indicatori di prognosi sfavorevole un rapido peggioramento della pancitopenia, l'acquisizione di nuove anomalie cromosomiche rilevate da ripetuti studi del cariotipo e un aumento del numero di blasti. La prognosi delle SMD indotta da una terapia, indipendentemente dal tipo, è molto sfavorevole ed entro alcuni mesi la maggior parte dei pazienti va incontro a progressione verso una leucemia mieloide acuta refrattaria.

T SINDROMI MIELODISPLASTICHE

La terapia della SMD è in genere insoddisfacente. Solo con il trapianto di cellule staminali è possibile ottenere la guarigione: sono stati riportati tassi di sopravvivenza del 50% a 3 anni, sebbene i pazienti più anziani siano particolarmente a rischio per la mortalità e morbilità legate al trattamento. I risultati di trapianti da donatori compatibili non consanguinei sono simili, quantunque la maggior parte delle casistiche sia composta da soggetti più giovani e da casi molto più selezionati.

Le SMD sono state per anni considerate particolarmente refrattarie agli schemi di chemioterapia citotossica, analogamente alla leucemia mieloide nell'anziano, in cui la tossicità farmacologica è spesso fatale e la remissione, sempre che venga ottenuta, è breve. Farmaci citotossici a basse dosi sono stati utilizzati allo scopo di sfruttare il loro potenziale "differenziativo" e da tale esperienza sono emerse le terapie basate sugli analoghi delle pirimidine. L'azacitidina, oltre ad avere un'attività citotossica diretta, inibisce la metilazione del DNA, agendo quindi sull'alterazione dell'espressione genica. L'azacitidina migliora i parametri emocromocitometrici e, rispetto alla migliore terapia di supporto, ha un modesto impatto favorevole sulla sopravvivenza nel 16% dei pazienti con SMD. La somministrazione è per via sottocutanea, alla dose di 75 mg/m²/die, per 7 giorni, a intervalli di 4 settimane per almeno 4 cicli, sebbene talora sia necessario un numero di cicli maggiori per osservare una risposta. La decitabina è strettamente correlata all'azacitidina, ma più potente; anch'essa determina un miglioramento dei parametri emocromocitometrici in circa il 20% dei pazienti, risposta che in genere si mantiene per almeno un anno, anche se la sua attività può essere migliore in alcuni sottotipi più avanzati di SMD. La via di somministrazione è l'infusione endovenosa continua, alla dose di 15 mg/m², ogni 8 ore per 3 giorni, con ripetizione del ciclo ogni 6 settimane per almeno 4 cicli. La tossicità principale sia dell'azacitidina sia della decitabina è la mielosoppressione, con possibile peggioramento della citopenia. Possono inoltre associarsi altri sintomi tipici delle chemioterapie antineoplastiche. È stato difficile stabilire come entrambi i farmaci agiscano nei pazienti con un meccanismo di demetilazione del DNA.

La talidomide, farmaco attivo in molte condizioni, comprese l'angiogenesi e l'immunomodulazione, ha mostrato una modesta attività nei confronti delle SMD. La lenalidomide, un derivato della talidomide con un profilo di tossicità più favorevole, è particolarmente efficace nella risoluzione dell'anemia nei pazienti con SMD e sindrome 5q–; non solo un elevato numero di pazienti cessa di essere dipendente dalle trasfusioni, raggiungendo valori di emoglobina normali o quasi normali, ma si osserva anche la scomparsa delle anomalie citogenetiche. La lenalidomide è somministrata per via orale, alla dose di 10 mg/die e la maggior parte dei pazienti migliora nei primi tre mesi di terapia. La tossicità comprende la mielosoppressione (peggioramento di trombocitopenia e neutropenia, con necessità di frequente controllo dei valori) e un aumentato rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

Altri trattamenti per la SMD includono l'amifostina, un tiofosfonato organico che blocca l'apoptosi e che si è rivelato in grado di migliorare la citopenia, seppure con una significativa tossicità. ATG e ciclosporina, come per la terapia dell'anemia aplastica, possono portare a un'indipendenza protratta dalle trasfusioni di sangue, soprattutto nei pazienti più giovani affetti da SMD e con un punteggio favorevole all'International Prognostic Scoring System (IPSS). I fattori di crescita emopoietici possono migliorare i parametri emocromocitometrici ma, come nella maggior parte degli altri stati di depressione midollare, sono più efficaci nei pazienti affetti da pancitopenia meno grave. Un trattamento con G-CSF da solo non è risultato in grado di migliorare la sopravvivenza nell'ambito di un *trial* controllato. L'eritropoietina, da sola o in associazione con il G-CSF, può aumentare i livelli di emoglobina, specialmente nei pazienti con bassi livelli di eritropoietina sierica e che abbiano un fabbisogno trasfusionale solo modesto o addirittura nullo.

Riguardo alla terapia di supporto, valgono per la SMD gli stessi principi descritti per l'anemia aplastica. Nonostante i miglioramenti ottenuti nell'ambito della terapia farmacologica, molti pazienti permangono anemici per anni. La terapia trasfusionale con emazie concentrate deve essere associata a quella ferrochelante al fine di prevenire l'emocromatosi secondaria.

ANEMIE MIELOFTISICHE

La fibrosi del midollo osseo (vedi Fig. 103-2), che si accompagna solitamente a un caratteristico aspetto nello striscio del sangue periferico, detto *leucoeritroblastosi*, può manifestarsi come malattia ematologica primitiva, detta *mielofibrosi* o *metaplasia mieloide* (Cap. 103) o come patologia secondaria e definita in questo caso mieloftisi, o mielofibrosi secondaria, di origine reattiva. La fibrosi può essere una risposta all'invasione da parte delle cellule tumorali, di solito a primitività mammaria, polmonare, prostatica o da neuroblastoma. La fibrosi midollare può manifestarsi anche per infezione micobatterica (sia da *Mycobacterium tuberculosis* sia da *M. avium*), fungina o da HIV, così come nella sarcoidosi. Possono provocare un processo fibrotico anche la deposizione intracellulare di lipidi nella malattia di Gaucher e l'obliterazione dello spazio midollare correlato all'assenza di rimodellamento osteoclastico nell'osteopetrosi congenita. La mielofibrosi secondaria è una conseguenza tardiva della terapia radiante o di un trattamento con farmaci radiomimetici. La presenza di un'infezione o di una neoplasia è di solito evidente. Una fibrosi midollare può essere presente, inoltre, in molte sindromi ematologiche, soprattutto nella leucemia mieloide cronica, nel mieloma multiplo, nei linfomi e nella leucemia a cellule capellute.

Dal punto di vista fisiopatologico si distinguono tre aspetti: proliferazione dei fibroblasti nello spazio midollare (mielofibrosi); espansione dell'emopoiesi nelle ossa lunghe e nelle sedi extramidollari, di solito la milza, il fegato e i linfonodi (metaplasia mieloide); eritropoiesi inefficace. L'eziologia della fibrosi non è nota, ma molto probabilmente essa deve essere ri-

cercata in una produzione sregolata di fattori di crescita, tra i quali sono stati chiamati in causa il fattore di crescita derivato dalle piastrine e il fattore di crescita trasformante β. L'anomala regolazione di altre emopoietine porterebbe alla localizzazione delle cellule emopoietiche in tessuti non ematologici e alla dissociazione della proliferazione e della differenziazione delle cellule staminali, processi che di solito sono tra loro in equilibrio. Nonostante il numero molto alto di precursori emopoietici circolanti, la mielofibrosi è caratterizzata da un'importante pancitopenia.

Nella mielofibrosi secondaria l'anemia, di solito normocitica e normocromica, è prevalente. La diagnosi deve essere sospettata sulla base delle caratteristiche leucoeritroblastiche rilevate allo striscio (vedi Fig. 103-1). La morfologia eritrocitaria è molto alterata, con globuli rossi nucleati circolanti, a "lacrima" o con altre alterazioni della forma. Spesso la conta leucocitaria è elevata e il quadro può talvolta simulare una reazione leucemoide, con presenza in circolo di mielociti, metamielociti, promielociti e mieloblasti. Le piastrine possono essere aumentate e spesso hanno anche dimensioni enormi. Una diagnosi di presunzione, prima che la biopsia osteomidollare sia disponibile, può essere già posta, nell'appropriato contesto clinico, in caso di mancata aspirazione del materiale midollare (la caratteristica *punctio sicca*).

Il decorso della mielofibrosi secondaria dipende dalla causa, di solito un tumore metastatico o una neoplasia ematologica in stadio avanzato. Devono essere escluse malattie suscettibili di trattamento, in primo luogo la tubercolosi e le infezioni micotiche. Il supporto trasfusionale porta a un miglioramento della sintomatologia.

BIBLIOGRAFIA

BAGBY GC, ALTER BP: Fanconi anemia. Semin Hematol 43:147, 2006

ESTEY E et al: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. J Clin Oncol 25:1908, 2007

FISCH P et al: Pure red cell aplasia. Br J Haematol 111:1010, 2000

LIPTON JM: Diamond Blackfan anemia: New paradigms for a "not so pure" inherited red cell aplasia. Semin Hematol 43:167, 2006

LIST A et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 352:549, 2005

YOUNG NS, BROWN KE: Parvovirus B19. N Engl J Med 350:586, 2004

——— et al: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108:2509, 2006

103 Policitemia vera e altre malattie mieloproliferative

Jerry L. Spivak

La classificazione delle malattie mieloproliferative croniche elaborata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) comprende sette entità, alcune delle quali rare o scarsamente caratterizzate (Tab. 103-1); tutte però condividono l'origine da un progenitore progenitore emopoietico multipotente, l'iperproduzione di uno o più elementi figurati del sangue senza significativa displasia, una predilezione per l'emopoiesi extramidollare, la mielofibrosi e la trasformazione, con incidenza variabile, in leucemia acuta. All'interno di una tale ampia classificazione si riscontra pertanto una notevole eterogeneità fenotipica. Alcune malattie, come la leucemia mieloide cronica (LMC), la leucemia neutrofila cronica (LNC) e la leucemia eosinofila cronica (LEC) esprimono principalmente un fenotipo mieloide, mentre in altre, come la policitemia vera (PV), la mielofibrosi idiopatica (MFI) e la trombocitemia essenziale (TE), predomina l'iperplasia eritroide o megacariocitaria. Queste ultime tre entità, a differenza delle tre precedenti, hanno inoltre la capacità di trasformarsi l'una nell'altra.

Tale eterogeneità fenotipica ha una base genetica: la LMC è la conseguenza di una traslocazione bilanciata tra i cromosomi 9 e 22 [t (9;22) (q34;11)]; la LNC è stata associata alla traslocazione t (15:19) e la LEC a una delezione o a traslocazioni bilanciate coinvolgenti il gene PDGFR. Al contrario, in percentuale più o meno elvata, PV, MFI e TE sono caratterizzate dall'espressione di una mutazione del gene della tirosinchinsi JAK2 (*Janus Kinase 2*), V617F, causa dell'attivazione costitutiva di tale tirosinchinasi, che è essenziale per la funzione dei recettori di eritropoietina e trombopoietina, ma non per la funzione del recettore del fattore stimolante le colonie di granulociti. Questa distinzione fondamentale ha un riflesso anche nella storia naturale di LMC, LNC e LEC, che si misura nell'ordine di anni, oltre all'elevata incidenza di trasformazione in leucemia acuta. Al contrario la storia naturale di PV, MFI e TE dura decenni e la trasformazione leucemica è rara in assenza di esposizione a fattori mutageni. In questo capitolo si tratteranno solo PV, MFI e TE, caratterizzate da una significativa sovrapposizione delle manifestazioni cliniche, ma ben distinte riguardo al decorso clinico. **Le altre malattie mieloproliferative croniche sono trattate nel capitolo 104.**

POLICITEMIA VERA

La policitemia vera (PV) è un'alterazione clonale a carico di un progenitore cellulare emopoietico multipotente, nella quale si accumulano eritrociti, granulociti e piastrine fenotipicamente normali, in assenza di uno stimolo fisiologico identificabile. È la più comune tra le malattie mieloproliferative croniche, con un'incidenza di 2 casi ogni 100 000 soggetti l'anno, senza risparmiare alcuna fascia di età, pur mostrando una tendenza verso un aumento d'incidenza con l'età, fino a raggiungere il dato di 18 casi per 100 000 l'anno. Può esservi una trasmissione familiare, sebbene non frequentemente. Sebbene sia stata osservata una lieve predominanza nei soggetti di sesso maschile, la malattia mostra in generale una predominanza femminile limitatamente all'età fertile.

TABELLA 103-1 CLASSIFICAZIONE OMS DELLE MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Leucemia mieloide cronica [cromosoma Ph t(9;22)(q34;11), BCR/ABL-positiva]
Leucemia neutrofila cronica
Leucemia eosinofila cronica (e sindrome ipereosinofila)
Policitemia vera
Mielofibrosi idiopatica cronica (con emopoiesi extramidollare)
Trombocitemia essenziale
Malattia mieloproliferativa cronica, non classificabile

EZIOLOGIA

L'eziologia della PV è sconosciuta. Sebbene in una percentuale fino al 30% di pazienti affetti da PV non trattati siano state descritte anomalie cromosomiche *nonrandom*, come 20q-, trisomia 8 e soprattutto 9p, a differenza di quanto avviene per la LMC, alla PV non sono state associate anomalie citogenetiche tipiche. È tuttavia probabile che nella patogenesi della malattia un ruolo chiave sia svolto da una mutazione nel dominio autoinibitorio pseudochinasico della tirosinchinasi JAK2. Tale mutazione, in seguito alla sostituzione di una valina con una fenilalanina (V617F), provoca un'attivazione costitutiva della chinasi stessa.

JAK 2 è un elemento di una famiglia, ben conservata da un punto di vista evoluzionistico, di tirosinchinasi non recettoriale associata ai recettori di eritropoietina e di trombopoietina. Ulteriore sua funzione è quella di cooperazione obbligata, sempre per tali recettori, a livello dell'apparato di Golgi, oltre a responsabile della loro espressione sulla superficie cellulare. Le modificazioni conformazionali dei recettori per l'eritropoietina e la trombopoietina dopo il loro legame con queste ultime proteine provocano l'autofosforilazione di JAK2, la fosforilazione dei recettori e la fosforilazione delle proteine coinvolte nei processi di proliferazione e differenziazione cellulare, oltre che nella resistenza all'apoptosi. Gli animali transgenici privi di JAK2 muoiono in fase embrionale a causa di grave anemia. L'attivazione costitutiva di JAK2 può spiegare la formazione di colonie eritroidi indipendenti dall'eritropoietina, l'ipersensibilità all'eritropoietina e agli altri fattori di crescita emopoietici delle cellule progenitrici eritroidi della PV, la loro resistenza in vitro all'apoptosi in assenza di eritropoietina, la loro veloce differenziazione terminale, nonché la loro aumentata espressione di Bcl-X_L, tutte caratteristiche presenti nella PV.

Un altro rilievo importante è che il gene di JAK2 è sito sul braccio corto del cromosoma 9 e la perdita di eterozigosi sul cromosoma 9, dovuta a disomia monoparentale, rappresenta la più frequente anomalie citogenetica osservata nella PV. Il segmento di 9p coinvolto contiene il *locus* di JAK2 e la perdita di eterozigosi in tale regione porta alla condizione di omozigosi per la forma mutante di JAK2, V617F. Tale mutazione è espressa in più del 90% dei pazienti affetti da PV e in circa il 45% di quelli con MFI e TE. L'omozigosi è invece rara nella TE. Con il passare del tempo, ma di solito non prima di 10 anni dalla diagnosi, una percentuale di pazienti con PV eterozigoti per JAK2 V617F diventa omozigote. I pazienti affetti da PV che non esprimono JAK2 V617F non mostrano differenze cliniche rispetto a quelli che ne sono portatori, così come sono clinicamente simili gli eterozigoti e gli omozigoti. In generale, si può dire che i pazienti portatori della mutazione sono più anziani rispetto a quelli in cui non è presente, ma non manifestano un decorso di malattia più lungo.

La mutazione JAK2 V617F è alla base di molte delle caratteristiche fenotipiche e biochimiche della PV, come uno *score* elevato della fosfatasi al-

calina leucocitaria (*leukocyte alkaline phosphatase*, LAP) e l'aumentata espressione dell'mRNA di PVR-1, una proteina di membrana legata al glicosilfosfatidilinositolo (GPI), anche se non può essere di per sé ritenuta responsabile del fenotipo della PV nella sua completezza. Vi sono infatti da una parte pazienti affetti da PV con lo stesso fenotipo e con malattia clonale dimostrata in cui la mutazione è assente e dall'altra pazienti affetti da MFI portatori della stessa mutazione, ma con fenotipi clinicamente differenti. In terzo luogo, possono osservarsi casi familiari di PV senza mutazione, anche quando altri membri della stessa famiglia ne siano portatori. Come quarta considerazione, non tutte le cellule del clone maligno esprimono JAK2 V617F e, come quinto motivo, la mutazione JAK2 V617F è stata osservata in pazienti con eritrocitosi idiopatica a lungo decorso. In ogni caso, sebbene la mutazione JAK2 V617F non sia di per sé sufficiente a dare origine alla PV, essa è comunque un fattore essenziale per la trasformazione della TE in PV, ma non per la sua trasformazione in MFI.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La splenomegalia può rappresentare il segno iniziale della PV, ma più spesso la malattia è sospettata per la prima volta in seguito al reperto casuale di elevati valori di emoglobina o di ematocrito e, ad eccezione del prurito da contatto con l'acqua, non vi sono sintomi in grado di distinguere la PV da altre cause di eritrocitosi.

Un'eritrocitosi non controllata è causa di iperviscosità, di sintomi neurologici come vertigini, acufeni, cefalea, disturbi del visus e attacchi ischemici transitori (TIA). Anche l'ipertensione sistolica può essere un segno d'incremento della massa eritrocitaria e in alcuni pazienti la prima manifestazione della PV può essere costituita da trombosi in un distretto venoso o arterioso, con più frequente interessamento dei vasi cerebrali, cardiaci o mesenterici, pur essendo possibile l'interessamento di qualsiasi distretto. La trombosi venosa intraddominale è particolarmente frequente nelle giovani donne e può avere conseguenze gravissime qualora si realizzi un'improvvisa e completa ostruzione delle vene sovraepatiche, motivo per cui andrebbe presa in considerazione l'ipotesi di PV in ogni paziente con trombosi delle vene sovraepatiche. Ischemia digitale, suscettibilità alle ecchimosi, epistassi, malattia acido-peptica o emorragia gastrointestinale possono tutte verificarsi in conseguenza di stasi vascolare o trombocitosi, così come può costituire un'altra complicazione della PV l'eritromelalgia, complesso di sintomi caratterizzato da eritema, bruciore e dolore agli arti. Altre complicanze della PV, legate all'elevato *turnover* delle cellule emopoietiche, sono l'iperuricemia con gotta secondaria, calcoli di acido urico e sintomi conseguenti a uno stato di ipermetabolismo.

I livelli di eritropoietina plasmatica rappresentano un utile test diagnostico nei pazienti con eritrocitosi isolata, dal momento che valori elevati escludono di fatto la diagnosi di PV.

DIAGNOSI

La diagnosi è chiara quando la PV si manifesta con eritrocitosi associata a leucocitosi o trombocitosi o a entrambe, mentre quando il paziente presenta solo elevati valori di emoglobina o di ematocrito, oppure solo trombocitosi, la valutazione diagnostica differenziale è più complessa (Tab. 103-2). Inoltre, a meno che il valore di emoglobina non sia uguale o superi 20 g/dl (ematocrito ≥60%), non è possibile distinguere la PV da altre condizioni causate da una deplezione del volume plasmatico, ma solo nella PV l'espansione del volume plasmatico può mascherare un elevata massa eritrocitaria. Per tali motivi, la determinazione della massa eritrocitaria e del volume plasmatico sono irrinunciabili per stabilire la presenza di un'eritrocitosi assoluta e per distinguerla dalle forme di eritrocitosi relativa secondarie alla sola deplezione di volume plasmatico (note anche come *eritrocitosi spuria* o *da stress* o *sindrome di Gaisböck*). Ciò è vero anche in accordo con la scoperta della mutazione JAK2 V617F, poiché essa può essere assente nei pazienti affetti da PV, mentre può essere presente in chi non ha la malattia. La figura 58-18 mostra un algoritmo diagnostico per la valutazione di una sospetta eritrocitosi.

Una volta diagnosticata una eritrocitosi assoluta, se ne deve determinare la causa. Valori di eritropoietina plasmatica elevati sono indicativi sia di una causa ipossica dell'eritrocitosi sia di un'autonoma produzione di eritropoietina, casi in cui andrebbero eseguiti test per la valutazione della funzione polmonare e una TC addominale per valutare l'anatomia renale e quella epatica. Va ricordato che normali valori di eritropoietina non escludono una causa ipossica dell'eritrocitosi, mentre nella PV, al contrario di quanto avviene nell'eritrocitosi da ipossia, la saturazione arteriosa di O_2 è normale. Valori normali di saturazione arteriosa di O_2 non escludono tuttavia una causa ipossica in presenza di emoglobina a elevata affinità e in questi casi sono utili sia la documentazione relativa ai precedenti valori di emoglobina sia un'analisi familiare.

TABELLA 103-2 CAUSE DI ERITROCITOSI

Eritrocitosi relativa: emoconcentrazione secondaria a disidratazione, androgeni o tabagismo
Eritrocitosi assoluta
Ipossia
- Intossicazione da monossido di carbonio
- Emoglobina a elevata affinità per l'ossigeno
- Altitudine elevata
- Malattie polmonari
- Shunt destra-sinistra
- Sindrome da apnee notturne
- Malattie neurologiche

Malattie renali
- Stenosi dell'arteria renale
- Glomerulonefrite membranosa o sclerosante focale
- Trapianto renale

Tumori
- Ipernefroma
- Epatoma
- Emangioblastoma cerebellare
- Fibromioma uterino
- Tumori surrenali
- Meningiomi
- Feocromocitoma

Farmaci
- Androgeni
- Eritropoietina ricombinante

Condizioni su base familiare (con normale funzione dell'emoglobina, Chuvash, mutazioni del recettore dell'eritropoietina)
Policitemia vera

Altri esami di laboratorio potenzialmente utili sono il conteggio degli eritrociti, il volume corpuscolare o globulare medio e l'indice di distribuzione eritrocitaria (*red cell distribution width*, RDW). Sono infatti solo tre le condizioni che causano eritrocitosi microcitica: il tratto β-talassemico, l'eritrocitosi ipossica e la PV. Nella β-talassemia l'RDW è normale, mentre è di solito incrementato, secondariamente alla sideropenia, nei casi di eritrocitosi ipossica e di PV. In molti pazienti si osservano anche elevati valori di LAP e di acido urico, così come possono essere presenti aumentati livelli di vitamina B_{12} o di capacità legante la vitamina B_{12}. Nei pazienti con malattia acido-peptica associata, la comparsa di un sanguinamento gastrico occulto può essere causa di una presentazione clinica caratterizzata da anemia microcitica ipocromica.

La biopsia osteomidollare non fornisce di solito indicazioni utili alla diagnosi specifica, dal momento che i reperti possono essere normali o indistinguibili da quelli di una TE o di una MFI e, a meno che non vi sia la necessità di ricercare una mielofibrosi o di escludere altre patologie, tale procedura non è indicata. Sebbene la presenza di anomalie citogenetiche come la trisomia 8 o 9 o 20q- nell'ambito di un'espansione di massa eritrocitaria avvalori un'eziologia clonale, alla PV non sono state associate specifiche alterazioni citogenetiche, motivo per cui la normalità dell'esame citogenetico non può escluderne la diagnosi.

COMPLICANZE

Le principali complicanze cliniche della PV sono direttamente correlate all'iperviscosità ematica conseguente all'aumentata massa eritrocitaria e indirettamente associate all'aumentato turnover cellulare eritrocitario, leucocitario e piastrinico e alla incrementata produzione di acido urico e citochine. Quest'ultimo fattore sembra essere in particolare responsabile dell'aumentata incidenza di ulcera peptica e del prurito associato alla malattia, sebbene non si siano rese finora disponibili prove certe di tale relazione. Un aumento improvviso del volume splenico può associarsi a infarto splenico o cachessia progressiva. Anche se la mielofibrosi sembra essere presente nella storia naturale della malattia, può considerarsi un processo reattivo e reversibile che di per sé non ostacola l'emopoiesi, né riveste valore prognostico. In alcuni pazienti, tuttavia, la mielofibrosi si accompagna a significativa emopoiesi extramidollare, epatosplenomegalia e anemia che richiede un intervento trasfusionale. L'organomegalia può provocare significativi disturbi di tipo meccanico, ipertensione portale e cachessia. Sebbene nella PV sia aumentata l'incidenza di leucemia acuta non linfocitica, essa è comunque bassa nei soggetti non esposti a chemio- o radioterapia; il suo sviluppo è inoltre legato all'età più avanzata, ma non alla durata della malattia, indicando che l'esposizione a tali trattamenti potrebbe essere un fattore di rischio più importante rispetto alla malattia di per sé.

L'*eritromelalgia* è una singolare sindrome associata alla trombocitosi, a eziologia sconosciuta, che interessa soprattutto gli arti inferiori e si mani-

festa solitamente con eritema, calore e dolore a livello dell'arto interessato, occasionalmente con infarto delle dita. Si osserva con frequenza variabile nei pazienti affetti da malattie mieloproliferative e solitamente risponde al trattamento con salicilati. Alcuni sintomi a carico del sistema nervoso centrale, osservati nei pazienti affetti da PV, come l'emicrania oculare, possono rappresentare una variante di eritromelalgia.

Se lasciata incontrollata, l'eritrocitosi può condurre a trombosi a livello di organi vitali come fegato, cuore, encefalo o polmoni. I pazienti con splenomegalia massiva sono particolarmente suscettibili agli eventi trombotici, poiché l'associato aumento del volume plasmatico maschera la reale entità dell'incremento di massa eritrocitaria rispetto a quanto determinato sulla base dei valori di ematocrito o di emoglobina. Per tale motivo, valori "normali" di emoglobina o di ematocrito in un paziente affetto da PV e con splenomegalia massiva dovrebbero essere considerati indici di elevata massa eritrocitaria, fino a prova contraria.

T POLICITEMIA VERA

La PV è di solito una patologia a decorso indolente, la cui storia clinica è dell'ordine di decenni e in cui il trattamento medico dovrebbe rispecchiare questo periodismo. La complicanza più rilevante è la trombosi secondaria a eritrocitosi, motivo per cui è inderogabile il mantenimento di valori di emoglobina ≤140 g/l (14 g/dl; ematocrito <45%) negli uomini e ≤120 g/l (12 g/dl; ematocrito <42%) nelle donne al fine di evitare le complicanze trombotiche. Il salasso è utile inizialmente per ridurre l'iperviscosità, riportando la massa eritrocitaria entro i limiti di normalità, e successivamente per mantenere il risultato raggiunto e indurre uno stato di sideropenia, volto a prevenire un'accelerata riespansione della massa eritrocitaria. Nella maggior parte dei pazienti affetti da PV, una volta ottenuta una condizione di sideropenia, la necessità di salassi si riduce a circa uno ogni 3 mesi. Né i salassi né il deficit marziale aumentano la conta piastrinica rispetto agli effetti della malattia. La trombocitosi nella PV non è correlata con la trombosi, a differenza della forte associazione che si osserva tra eritrocitosi e trombosi. L'impiego di salicilati a fini antitrombotici nei pazienti affetti da PV è potenzialmente pericoloso se la massa eritrocitaria non è adeguatamente controllata mediante flebotomie. Gli anticoagulanti, indicati solo nella terapia di una trombosi già in atto, possono essere difficili da monitorare a causa dell'alterato rapporto che si viene a creare tra l'anticoagulante contenuto nella provetta e il plasma prelevato per misurare parametri come il tempo di protrombina o il tempo parziale di tromboplastina attivata. L'iperuricemia asintomatica (<10 mg/dl) non richiede terapia, ma la somministrazione di allopurinolo è indicata per evitare ulteriori incrementi dell'uricemia quando sia stato iniziato un trattamento chemioterapico ai fini di ridurre la massa splenica, la leucocitosi o trattare il prurito. Il prurito generalizzato che non risponde al trattamento con antistaminici o antidepressivi come la doxepina può costituire un problema importante nella gestione della PV, per il quale possono essere impiegati anche idrossiurea, interferone-α (IFN-α) e psoraleni associati a raggi ultravioletti A (PUVA-terapia). La trombocitosi asintomatica non richiede terapia, a meno che il numero di piastrine non sia sufficientemente elevato da causare una forma acquisita di malattia di von Willebrand, dovuta alla proteolisi dei multimeri a elevato peso molecolare del fattore di von Willebrand (vWF). La splenomegalia sintomatica può essere trattata con IFN-α. Sebbene tale terapia sia gravata da importanti effetti collaterali, quando è impiegata cronicamente riduce l'espressione di JAK2 V617F nei pazienti affetti da PV e il suo ruolo nella gestione della malattia potrebbe ampliarsi. L'anagrelide, un inibitore della fosfodiesterasi, può indurre riduzione della conta piastrinica e, se tollerato, è da preferirsi all'idrossiurea per la sua minore tossicità midollare. Una riduzione del conteggio piastrinico può rendersi necessaria per il trattamento dell'eritromelalgia o nell'emicrania oculare in caso d'inefficacia dei salicilati e di conte piastriniche talmente elevate da provocare diatesi emorragica. Poiché gli agenti alchilanti e il fosfato di sodio radioattivo (^{32}P) sono leucemogeni nella PV, il loro impiego andrebbe evitato. Qualora si rendesse necessario l'uso di un farmaco citotossico, sarebbe da preferire l'idrossiurea, sebbene essa non sia in grado di prevenire né le trombosi né la mielofibrosi in corso di PV; la chemioterapia andrebbe comunque effettuata per il minor tempo possibile. In alcuni pazienti la splenomegalia massiva che non risponde al trattamento con idrossiurea o IFN-α ed è associata a intrattabile calo ponderale richiede la splenectomia. In alcuni soggetti con malattia allo stadio terminale può svilupparsi ipertensione polmonare a causa di fibrosi ed emopoiesi extramidollare. Il trapianto di midollo allogenico può condurre alla guarigione nei pazienti più giovani.

La maggior parte dei pazienti affetti da PV può vivere a lungo in assenza di compromissione funzionale grazie a un'adeguata salassoterapia volta al mantenimento di normali valori di massa eritrocitaria, obiettivo per il quale, di per sé, non è indicata la chemioterapia.

MIELOFIBROSI IDIOPATICA CRONICA

La MFI cronica (definita anche *metaplasia mieloide agnogenica* o *mielofibrosi con metaplasia mieloide*) è un'alterazione clonale di un progenitore emopoietico multipotente a eziologia ignota, caratterizzata da fibrosi midollare, emopoiesi extramidollare e splenomegalia. La MFI cronica è la meno comune tra le malattie mieloproliferative croniche e, in assenza di un marcatore clonale specifico, la sua diagnosi può essere difficile, dal momento che fibrosi e splenomegalia sono reperti comuni anche alla PV e alla LMC, oltre a poter essere presenti in molte altre patologie sia benigne sia maligne (Tab. 103-3), molte delle quali trattabili con terapie specifiche non efficaci per la MFI. A differenze di quanto avviene per altre malattie mieloproliferative e per la cosiddetta mielofibrosi acuta o maligna, che può esordire a qualsiasi età, la MFI cronica si manifesta soprattutto nel sesto decennio di vita o più tardi.

TABELLA 103-3 CONDIZIONI CHE CAUSANO MIELOFIBROSI

Condizioni maligne	Condizioni non maligne
Leucemia acuta (linfatica, mieloide, megacariocitica)	Infezione da HIV
Leucemia mieloide cronica	Iperparatiroidismo
Leucemia a cellule capellute (tricoleucemia)	Osteodistrofia renale
Malattia di Hodgkin	Lupus eritematoso sistemico
Mielofibrosi idiopatica	Tubercolosi
Linfoma	Deficit di vitamina D
Mieloma multiplo	Esposizione a diossido di torio
Mielodisplasia	Sindrome delle piastrine grigie
Carcinoma metastatico	
Policitemia vera	
Mastocitosi sistemica	

EZIOLOGIA

L'eziologia della MFI cronica è sconosciuta. Sebbene sia comune il reperto di anomalie cromosomiche non casuali, come 9p, 20q-, 13q-, trisomia 8 o 9 o trisomia parziale 1q, non è stata identificata alcuna alterazione citogenetica specifica di questa malattia. Il grado di mielofibrosi e l'entità di emopoiesi extramidollare non sono tra loro correlati. In tale condizione la fibrosi è associata a iperproduzione di fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor β*) e di inibitori tissutali delle metalloproteasi, mentre l'osteosclerosi è associata a iperproduzione di osteoprotegerina, un inibitore degli osteoclasti. L'angiogenesi midollare è invece dovuta all'aumentata produzione di fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Va inoltre sottolineato che nella MFI cronica i fibroblasti sono policlonali, non facendo parte del clone cellulare neoplastico.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La MFI cronica non è caratterizzata da alcun segno o sintomo specifico. Molti pazienti sono asintomatici all'esordio della malattia e questa è di solito diagnosticata per il riscontro di una splenomegalia o valori anomali a un esame emocromocitometrico di routine. A differenza di quanto avviene nelle altre malattie mieloproliferative, possono comunque essere riferiti calo ponderale, sudorazioni notturne e astenia. Lo striscio di sangue mostra caratteristici reperti di emopoiesi extramidollare: eritrociti a "goccia" (dacriociti), eritrociti nucleati, mielociti e promielociti, talora mieloblasti (Fig. 103-1). L'anemia è costante, di solito di lieve entità all'inizio, mentre il conteggio di leucociti e piastrine può essere normale o aumentato, talora anche ridotto. Una modesta epatomegalia può associarsi alla splenomegalia ed è invece rara in presenza di milza normale. Una linfoadenopatia isolata dovrebbe far ipotizzare un'altra diagnosi. Possono essere aumentati i valori di lattico deidrogenasi e di LAP. Il LAP *score* può essere basso, normale o alto. L'aspirato midollare è di solito a *punctio sicca* (inaspirabile) a causa della fibrosi (Fig. 103-2), mentre l'esame radiografico delle ossa mostra osteosclerosi. Una massiva emopoiesi extramidollare può essere causa di ascite, oltre che di ipertensione polmonare, portale o endocranica, ostruzione intestinale o ureterale, tamponamento cardiaco, compressione del midollo spinale o noduli cutanei. Lo sviluppo di splenomegalia può essere tal-

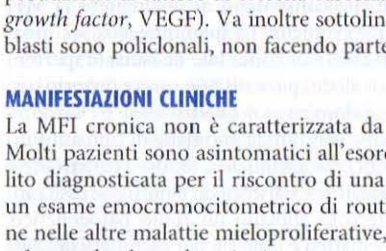
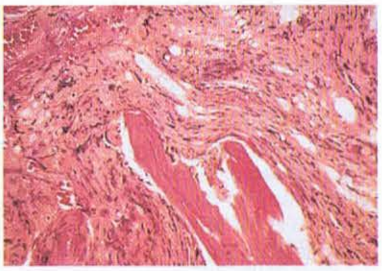


FIGURA 103-1 Si notino gli eritrociti a "goccia" (dacriociti), indicativi di danno di membrana nel passaggio attraverso la milza, un eritrocita nucleato e cellule mieloidi immature, indicative di emopoiesi extramidollare. Un reperto simile osservato all'esame dello striscio di sangue periferico è correlabile a emopoiesi extramidollare di qualsiasi origine.

FIGURA 103-2 Sezione di midollo osseo in cui la cavità midollare appare occupata da tessuto fibroso, costituito da fibre di reticolina e collagene, che ha sostituito il midollo emopoietico. Quando la fibrosi è dovuta a un processo primitivamente ematologico è definita *mielofibrosi*, mentre si definisce *mielofitisi* quando è secondaria a tumori o a processi granulomatosi.



mente rapido da provocare infarto splenico, con febbre e dolore toracico di tipo pleuritico. Ulteriore conseguenza della malattia può essere l'iperuricemia con gotta secondaria.

DIAGNOSI

Il quadro clinico sopra descritto è caratteristico della MFI cronica, ma ciascuno dei reperti citati può essere osservato anche nella PV e nella LMC. Una splenomegalia massiva maschera di solito l'eritrocitosi nella PV, mentre il reperto di trombosi intraddominale nella MFI cronica può essere indice di una PV misconosciuta. In alcuni pazienti affetti da MFI cronica si è osservato sviluppo di eritrocitosi nel corso della malattia. Inoltre, dal momento che in molte altre condizioni possono osservarsi reperti che si sovrappongono a quelli della MFI cronica, ma con risposta a differenti terapie, la diagnosi di MFI cronica è di esclusione, richiedendo appunto l'esclusione delle affezioni elencate nella tabella 103-3. È stato anche proposto un algoritmo diagnostico, che però non si rivelato utile nella distinzione tra le diverse affezioni causa di metaplasia mieloide.

La presenza di dacriocisti, eritrociti nucleati, mielociti e promielociti è indice di emopoiesi extramidollare. Viceversa la presenza di leucocitosi e di trombocitosi con piastrine grandi e di forma bizzarra, oltre che di mielociti circolanti, è indice di un'affezione mieloproliferativa più che di una forma di mielofibrosi secondaria (Tab. 103-3). Il midollo non è di solito aspirabile a causa dell'aumento della reticolina midollare, ma la biopsia evidenzia un midollo osseo ipercellulato con iperplasia riguardante le tre linee e, in particolare, un aumentato numero di megacariociti raccolti in aggregati (*cluster*) e con grandi nuclei displastici. Non vi sono comunque anomalie morfologiche caratteristiche che consentano di distinguere la MFI dalle altre malattie mieloproliferative croniche. La splenomegalia secondaria a emopoiesi extramidollare può essere di entità tale da causare ipertensione portale e sviluppo di varici e in alcuni pazienti può essere proprio una massiva emopoiesi extramidollare a dominare il quadro clinico. Un interessante reperto della MFI cronica è costituito da anomalie di tipo autoimmune, come immunocomplessi, anticorpi antinucleo, fattore reumatoide o positività al test di Coombs, per le quali resta ancora da chiarire se esse rappresentino una reazione dell'ospite o se abbiano un ruolo patogenetico. L'analisi citogenetica su campione ematico è utile sia per escludere la LMC sia per fornire un dato prognostico, dal momento che nella MFI cronica la presenza di anomalie complesse del cariotipo è correlata con una prognosi più sfavorevole. Per ragioni ancora ignote, nella MFI è nettamente aumentato il numero di cellule circolanti CD34 + (>15 000/μl) rispetto alle altre forme mieloproliferative, a meno che anch'esse vadano incontro a metaplasia mieloide.

Inoltre, il 45% circa dei pazienti affetti da MFI cronica, al pari dei pazienti con PV e TE, esprime la mutazione JAK2 V617F, spesso omozigote. Tali pazienti hanno mostrato un decorso più sfavorevole in uno studio retrospettivo non confermato e, rispetto ai soggetti in cui non è presente la mutazione, essi risultano essere mediamente più anziani e con più elevati valori di ematocrito.

COMPLICANZE

Nella MFI la sopravvivenza è variabile in relazione con le specifiche manifestazioni cliniche (Tab. 103-4), comunque inferiore a quella che si osserva nella PV e nella TE. La storia naturale della MFI cronica è una progressiva insufficienza midollare con sviluppo di anemia, che pone in condizione di dipendenza trasfusionale, e organomegalia da emopoiesi extramidollare. Come la LMC, anche la MFI può evolvere da una fase cronica a una fase accelerata, con sintomi sistemici e aumento del deficit midollare. In circa il 10% dei pazienti si sviluppa una forma aggressiva di leucemia acuta, che di solito non risponde alle terapie. Importanti fattori prognostici per lo sviluppo di una fase accelerata della malattia sono l'anemia, la leucocitosi, la trombocitopenia, la presenza di mieloblasti in circolo, l'età avanzata, le anomalie citogenetiche e la presenza di sintomi sistemici come febbre senza causa apparente, sudorazioni notturne e calo ponderale.

TABELLA 103-4 STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ASSOCIATO A MIELOFIBROSI IDIOPATICA

A. Fattori prognostici[a]		
Emoglobina <10 g/dl		
Leucociti <4000/μl o >30 000/μl		
Numero di fattori prognostici	**Gruppo di rischio**	**Sopravvivenza media (mesi)**
0	Basso	93
1-2	Alto	17
B. Fattori prognostici[b]		
Emoglobina <10 g/dl		
Sintomi sistemici		
Blasti >1%		
Numero di fattori prognostici	**Gruppo di rischio**	**Sopravvivenza media (mesi)**
0-1	Basso	99
2-3	Alto	21
C. Fattori prognostici[c]	**Sopravvivenza media (mesi)**	
Età <65 anni		
Emoglobina ≤10 g/dl		
Cariotipo: normale	54	
anormale	22	
Età <65 anni		
Emoglobina >10 g/dl		
Cariotipo: normale	180	
anormale	72	
Età >65 anni		
Emoglobina ≤10 g/dl		
Cariotipo: normale	44	
anormale	16	
Età >65 anni		
Emoglobina >10 g/dl		
Cariotipo: normale	70	
anormale	78	

[a]Da B Dupriez et al. Blood 88: 1013,1996.
[b]Da F Cervantes et al. Br J Haematol 102: 684,1998.
[c]Da JT Reilly et al. Br J Haematol 98: 96,1997.

T MIELOFIBROSI IDIOPATICA CRONICA

Non sono disponibili terapie specifiche per la MFI cronica. L'anemia può essere secondaria anche a perdita di sangue dall'apparato digerente ed essere aggravata da un deficit di acido folico; solo in rari casi è sensibile alla piridossina. L'anemia è tuttavia più spesso dovuta a eritropoiesi inefficace non compensata dall'emopoiesi extramidollare nella milza e nel fegato; né l'eritropoietina ricombinante né la terapia con androgeni come il danazolo si sono rivelate efficaci per la sua gestione. L'eritropoietina può peggiorare la splenomegalia ed è comunque inefficace per valori di eritropoietina sierica >125 mU/l. Una valutazione del sequestro splenico degli eritrociti può definire meglio lo stato di ipersplenismo, per il quale è indicata la splenectomia, necessaria anche nei casi d'insufficiente alimentazione, prima che s'instauri uno stato di cachessia. In quest'ultima condizione, il rischio di una trombocitosi secondaria, la perdita di capacità emopoietica o l'epatomegalia compensatoria post-splenectomia non devono essere un freno all'intervento, sebbene vada ricordato che, per ragioni ancora sconosciute, la splenectomia aumenta il rischio di trasformazione blastica. L'irradiazione splenica è, nel migliore dei casi, un intervento palliativo e associato a un notevole rischio di neutropenia e infezioni. L'allopurinolo può controllare efficacemente l'iperuricemia, mentre l'idrossiurea si è dimostrata utile nel controllo dell'organomegalia in alcuni pazienti. Deve invece essere ancora meglio definito il ruolo dell'IFN-α, i cui effetti collaterali sono più marcati nei soggetti di età avanzata, che sono generalmente quelli più frequentemente colpiti dalla malattia. I corticosteroidi, utilizzati per il controllo dei sintomi sistemici e delle complicanze di tipi autoimmune, possono migliorare l'anemia da soli o in associazione con la talidomide (50-100 mg/die). Il trapianto di midollo osseo allogenico rappresenta la sola terapia in grado di determinare la guarigione e dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti più giovani, sebbene schemi di chemioterapia di condizionamento a ridotta intensità possano estendere il trapianto di cellule staminali emopoietiche anche ai soggetti più anziani.

TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

La trombocitemia essenziale (altrimenti definita *trombocitosi essenziale, trombocitosi idiopatica, trombocitosi primitiva, trombocitemia emorragica*) è un disordine clonale a eziologia ignota che riguarda un precursore emopoietico multipotente. Si manifesta clinicamente con iperproduzione di pia-

TABELLA 103-5 CAUSE DI TROMBOCITOSI

Infiammazione tissutale: vasculo-connettivopatie, malattia infiammatoria intestinale
Condizioni maligne
Infezioni
Malattie mieloproliferative: policitemia vera, mielofibrosi idiopatica, trombocitemia essenziale, leucemia mieloide cronica
Sindromi mielodisplastiche: sindrome 5q-, anemia sideroblastica refrattaria idiopatica
Post-splenectomia o iposplenismo
Emorragia
Anemia sideropenica
Chirurgia
Effetto di rimbalzo (*rebound*): correzione di deficit di vitamina B_{12} o folato, post-abuso di alcol
Emolisi
Condizioni su base familiare: iperproduzione di trombopoietina, attivazione costitutiva di Mpl

strine senza una causa nota. Si tratta di una patologia rara la cui incidenza è di 1-2 casi per 100 000 l'anno, con una marcata predominanza nel sesso femminile, al contrario di ciò che avviene per gli altri disordini mieloproliferativi. Non si dispone di alcun marcatore di clonalità per distinguere la TE dalle altre più comuni forme di trombocitosi non clonali reattive (Tab. 103-5), fatto che rende difficile la diagnosi. Un tempo era considerata una patologia dell'età avanzata, responsabile di significativa morbilità a causa di trombosi ed emorragie, ma, con la diffusione dei contaglobuli elettronici, si è potuto osservare che la TE può manifestarsi a qualsiasi età nell'adulto, spesso in assenza di sintomi o di alterazioni dell'emostasi. A differenza di quanto avviene nelle altre malattie mieloproliferative croniche o nelle trombocitosi reattive, per le quali non vi sono differenze tra i due sessi, nella TE vi è una inspiegabile predominanza nelle donne. Non essendo disponibili marcatori clonali, sono stati proposti criteri clinici per distinguere la TE dalle altre malattie mieloproliferative croniche che possono pure presentarsi con una trombocitosi, ma differiscono dal punto di vista prognostico e terapeutico (Tab. 103-5). Non definendo una clonalità, essi sono tuttavia realmente utili nell'identificare correttamente malattie come la LMC, la PV o la mielodisplasia, che possono tutte simulare una TE, piuttosto che confermare di fatto la diagnosi di TE. Come per l'eritrocitosi "idiopatica", vi sono comunque anche forme benigne non clonali di trombocitosi (come quella da iperproduzione congenita di trombopoietina), che tuttavia spesso non sono riconosciute a causa della scarsa disponibilità e diffusione di adeguati mezzi diagnostici.

EZIOLOGIA

La megacariocitopoiesi e la produzione di piastrine sono dipendenti dalla trombopoietina e dal suo recettore Mpl. Come avviene nel caso di cellule progenitrici eritroidi e mieloidi in una fase precoce della differenziazione, per una loro proliferazione ottimale i progenitori dei megacariociti richiedono, oltre alla trombopoietina, la presenza di interleuchina 3 (IL-3) e del fattore per le cellule staminali, mentre le fasi successive di sviluppo sono stimolate anche da una chemochina, il fattore 1 derivato dalla cellule stromali (*stromal cell-derived factor-1*, SDF-1). La trombopoietina è comunque necessaria sia per la maturazione sia per la differenziazione dei megacariociti.

I megacariociti hanno una peculiarità unica tra le cellule progenitrici emopoietiche, potendo replicare il proprio genoma in modalità endomitotica invece che mitotica. In assenza di trombopoietina sono compromessi sia la duplicazione endomitotica megacariocitaria sia, per estensione, lo sviluppo citoplasmatico necessario per la normale produzione piastrinica. Come per l'eritropoietina, la sintesi di trombopoietina ha luogo nel fegato e nei reni ed esiste una correlazione inversa tra la sua attività plasmatica e il conteggio piastrinico. Anche i livelli plasmatici di trombopoietina sono infatti controllati principalmente dall'entità dello specifico pool di cellule progenitrici. A differenza tuttavia dell'eritropoietina, ma come avviene per le controparti mieloidi rappresentate dai fattori stimolanti le colonie di granulociti e granulociti-macrofagi, la trombopoietina non solo incrementa la proliferazione delle sue cellule bersaglio ma aumenta anche la reattività del loro prodotto finale, vale a dire le piastrine. Oltre al ruolo rivestito nella trombopoiesi, la trombopoietina prolunga la sopravvivenza delle cellule staminali emopoietiche multipotenti.

La natura clonale della TE è stata dimostrata grazie all'analisi di espressione degli isoenzimi della glucosio-6-fosfato deidrogenasi in pazienti emizigoti per tale gene, mediante analisi dei polimorfismi del DNA legati al cromosoma X in soggetti di sesso femminile e l'analisi di espressione in pazienti con varie anomalie citogenetiche non casuali. Sebbene la trombocitosi sia la sua principale manifestazione, così come avviene per gli altri disordini mieloproliferativi cronici anche nella TE è coinvolta una cellula progenitrice emopoietica multipotente. Sono state inoltre descritte alcune famiglie con TE congenita, in un caso trasmessa come tratto autosomico dominante, così come sono stati osservati casi di MFI e PV in soggetti consanguinei.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Da un punto di vista clinico, il sospetto di TE è posto soprattutto casualmente, dopo esecuzione di un esame ematico di routine dimostrante un aumentato numero di piastrine. Occasionalmente, la revisione di esami precedenti può mostrare la presenza di un elevato conteggio piastrinico trascurato per molti anni. Sebbene non vi siano segni o sintomi specifici di TE, i pazienti affetti possono mostrare tendenze verso emorragie e trombosi, manifestate, rispettivamente, da suscettibilità a ecchimosi e da occlusioni microvascolari, come eritromelalgia, emicrania oculare o attacchi ischemici transitori (TIA). L'esame obiettivo non è generalmente significativo, a eccezione di occasionale e modesta splenomegalia. Il reperto di una massiva splenomegalia è invece più indicativo di un'altra malattia mieloproliferativa, soprattutto di PV, MFI e LMC.

L'anemia è rara mentre può osservarsi una lieve leucocitosi neutrofila. Il reperto più vistoso su uno striscio ematico è l'elevato numero di piastrine presenti, alcune delle quali molto grandi. Lo *score* della LAP può essere sia normale sia elevato. La notevole massa di piastrine circolanti può ostacolare la corretta determinazione del potassio sierico a causa del rilascio di potassio da parte delle piastrine nel corso della formazione del coagulo. Si tratta di un'iperkaliemia da artefatto di laboratorio, che non si associa ad anomalie elettrocardiografiche. Analogamente, può essere alterata la determinazione dell'ossigeno arterioso qualora il campione ematico di un paziente trombocitemico non sia refrigerato con ghiaccio. I tempi di protrombina e di tromboplastina parziale sono normali, mentre può essere presente un deficit di aggregazione piastrinica. Nonostante i numerosi studi effettuati, non è stato possibile individuare anomalie funzionali piastriniche caratteristiche della TE, così come nessun test funzionale sulle piastrine può predire il rischio di eventi emorragici o trombotici clinicamente rilevanti.

L'elevato numero di piastrine può ostacolare l'aspirazione midollare, mentre la biopsia del midollo osseo mostra solitamente iperplasia e ipertrofia megacariocitarie, così come un generale incremento della cellularità midollare. In presenza di aumento della reticolina midollare andrebbe invece considerata una diagnosi differente. L'assenza di ferro dopo colorazioni appropriate richiede una spiegazione, poiché la sideropenia da sola può essere causa di trombocitosi e l'assenza di ferro midollare in condizioni di midollo ipercellulare è una delle manifestazioni della PV.

Nella TE possono osservarsi anomalie citogenetiche *nonrandom*, che però non sono comuni; non sono descritte anomalie specifiche o significative, anche in caso di interessamento dei cromosomi 3 e 1, dove sono localizzati rispettivamente i geni per la trombopoietina e per il suo recettore Mpl.

DIAGNOSI

La trombocitosi è un reperto riscontrabile in molte affezioni cliniche (Tab. 103-5) in cui si ha un'aumentata produzione di citochine. Il numero assoluto delle piastrine non costituisce un valido aiuto nella diagnosi differenziale tra cause benigne e cause clonali di trombocitosi. Circa il 50% dei pazienti con TE esprime la mutazione JAK2 V617F, mentre la sua assenza obbliga a una valutazione citogenetica per determinare se la trombocitosi sia dovuta a LMC o a un'affezione mielodisplastica come la sindrome 5q-. Poiché la traslocazione bcr-abl può essere presente anche in assenza del cromosoma Philadelphia (Ph), oltre che per la possibilità di risultati falsamente positivi alla RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) per bcr-abl, nei pazienti con trombocitosi e negatività della ricerca del cromosoma Ph può essere utile l'analisi di ibridazione *in situ* in fluorescenza (FISH) per bcr-abl. L'anemia e la presenza di sideroblasti ad anello non sono reperti della TE, perché si osservano in pazienti con anemia sideroblastica refrattaria idiopatica, in alcuni dei quali è presente trombocitosi associata all'espressione di JAK2 V617F. La presenza di splenomegalia massiva dovrebbe far pensare a un'altra malattia mieloproliferativa, ponendo un'indicazione per la determinazione della massa eritrocitaria, dal momento che la splenomegalia stessa può mascherare la presenza di eritrocitosi. Va infine sottolineato che una condizione che si manifesta come TE può evolvere nell'arco di molti anni in PV o MFI, rivelando così la vera natura della sottostante patologia mieloproliferativa

COMPLICANZE

Nell'ambito della clinica medica forse nessun'altra affezione come la trombocitosi ha portato medici peraltro preparati a effettuare interventi inadeguati, soprattutto per conteggi piastrinici superiori a 1×10^6/µl. È convinzione comune che un elevato numero di piastrine sia causa di stasi e trom-

bosi intravascolare, sebbene nessuno studio clinico controllato abbia mai stabilito una tale associazione e nei soggetti con meno di 60 anni l'incidenza di trombosi non sia più elevata tra i pazienti affetti da trombocitosi rispetto ai controlli di pari età.

Al contrario, un conteggio piastrinico molto elevato si associa soprattutto a fenomeni emorragici secondari a una forma acquisita di malattia di von Willebrand. Ciò non vuol dire che un'elevata conta piastrinica non possa essere sintomatica in pazienti con TE, ma che l'elemento su cui focalizzare l'attenzione deve essere il paziente e non il conteggio piastrinico. Alcuni dei più importanti problemi neurologici della TE sono, per esempio, quelli associati all'emicrania, che rispondono solo alla riduzione del numero di piastrine, mentre altri sintomi come l'eritromelalgia sono sensibili agli inibitori della ciclossigenasi 1 piastrinica, come acido acetilsalicilico o ibuprofene, senza che sia necessario intervenire sul numero delle piastrine. Vi sono poi sintomi che possono essere il risultato dell'interazione tra un sistema vascolare aterosclerotico e un elevato conteggio piastrinico, mentre altri ancora potrebbero non avere alcuna relazione con il numero di piastrine in circolo. L'avere appurato che la PV può manifestarsi con trombocitosi e la scoperta di cause di trombofilia prima sconosciute (Cap. 111) rendono inattendibili i dati della letteratura meno recenti sulle complicanze della trombocitosi.

T TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

La sopravvivenza dei pazienti affetti da TE non differisce da quella della popolazione generale. L'elevato numero di piastrine in un paziente asintomatico senza fattori di rischio cardiovascolari non richiede alcuna terapia. Inoltre, prima di iniziare una qualsiasi terapia in un paziente con trombocitosi, la causa dei sintomi dovrebbe essere chiaramente imputata all'elevato numero di piastrine. Quando il conteggio piastrinico supera il valore di 1×10^6 µl, un'importante quantità di multimeri del fattore di von Willebrand a elevato peso molecolare è rimossa dal circolo e distrutta dalle piastrine, derivandone una forma acquisita di malattia di von Willebrand, identificabile mediante riduzione dell'attività del cofattore ristocetinico. In tale situazione l'acido acetilsalicilico potrebbe favorire gli episodi emorragici, a loro volta sensibili all'acido ε-aminocaproico, che andrebbe inoltre somministrato in via profilattica prima e dopo interventi chirurgici in elezione. La piastrinoaferesi rappresenta un rimedio temporaneo e inefficace, raramente indicato. Va ricordato che nei pazienti affetti da TE trattati con ^{32}P o agenti alchilanti vi è il rischio che si sviluppi una leucemia acuta e non si ha evidenza di benefici. Questo rischio è peraltro aumentato quando qualsiasi terapia sia associata all'idrossiurea. Qualora sia necessaria la riduzione del numero di piastrine a causa di una sintomatologia refrattaria ai soli salicilati, possono essere utilizzati IFN-α, anagrelide (derivato della quinazolina) o idrossiurea, sebbene nessuno di questi composti sia regolarmente efficace o esente da significativi effetti collaterali. L'associazione di idrossiurea e acido acetilsalicilico è più efficace dell'associazione di anagrelide e acido acetilsalicilico nella prevenzione dei TIA, ma non nella prevenzione di altri tipi di trombosi arteriose, mentre è addirittura meno efficace per le trombosi dei distretti venosi. La normalizzazione del conteggio piastrinico non previene i fenomeni trombotici né arteriosi né venosi. Il rischio di sanguinamento gastroenterico è più elevato quando l'acido acetilsalicilico è associato all'anagrelide.

Grazie all'acquisizione di una maggiore esperienza clinica, la TE è oggi ritenuta una patologia più benigna di quanto si credesse in passato. L'evoluzione in leucemia acuta è probabilmente più una conseguenza della terapia che della malattia in sé, motivo per cui, nella gestione del paziente con trombocitosi, il primo obbligo del medico è quello di non provocare conseguenze dannose.

BIBLIOGRAFIA

Buss DH et al: The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. Am J Hematol 20:365, 1985

Elliot MA et al: Thrombosis and hemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol 128:275, 2005

Levine RL, Gilliland DG: JAK-2 mutations and their relevance to myeloproliferative disease. Curr Opin Hematol 14:43, 2007

Reilly JT: Idiopathic myelofibrosis: Pathogenesis to treatment. Hematol Oncol 24:56, 2006

Spivak JL: Polycythemia vera: Myths, mechanisms, and management. Blood 100:4272, 2002

Vainchenker W et al: A unique activating mutation in JAK2 (V617F) is at the origin of polycythemia vera and allows a new classification of myeloproliferative diseases. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program):195, 2005

104 Leucemia mieloide acuta e cronica

Meir Wetzler, John C. Byrd, Clara D. Bloomfield

Le leucemie mieloidi sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da infiltrazione del sangue periferico, del midollo osseo e di altri tessuti da parte di cellule neoplastiche aventi origine dal sistema emopoietico. Nel 2006 il numero stimato di nuovi casi di leucemia mieloide negli Stati Uniti è stato di 16 430. Queste leucemie comprendono uno spettro di neoplasie maligne che, se non trattate, variano da forme rapidamente fatali fino a forme a lenta crescita. Sulla base del decorso in assenza di trattamento, la leucemia mieloide viene tradizionalmente distinta in acuta e cronica.

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

INCIDENZA

L'incidenza della leucemia mieloide acuta (LMA) è di circa 3,7 casi per 100 000 per anno e, a parità di età, è più alta negli uomini rispetto alle donne (4,6 contro 3). L'incidenza della LMA aumenta con l'età: pari a 1,9 casi nei soggetti con meno di 65 anni, raggiunge 18,6 casi negli ultrasessantacinquenni. Nell'arco dell'ultimo decennio si è inoltre assistito a un significativo incremento dell'incidenza della malattia.

EZIOLOGIA

Nello sviluppo della LMA sono implicati fattori ereditari, le radiazioni, l'esposizione ad agenti chimici o ad altre *noxae* ambientali e i farmaci, mentre non esiste alcuna evidenza diretta a favore di un'eziologia virale.

Ereditarietà Sono associate allo sviluppo di LMA sindromi con aneuploidia cromosomica delle cellule somatiche, come la sindrome di Down (trisomia del cromosoma 21) e alcune malattie ereditarie caratterizzate da deficit dei meccanismi di riparazione del DNA, per esempio anemia di Fanconi, sindrome di Bloom e atassia teleangiectasia. La neutropenia congenita (sindrome di Kostmann) è una malattia caratterizzata da mutazioni del recettore per il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) e, spesso, dell'elastasi neutrofila, che può evolvere in LMA. Analoga evoluzione possono avere le sindromi mieloproliferative in generale (Cap. 103). Sono state inoltre associate a un'elevata predisposizione per la LMA diverse condizioni come mutazioni germinali della CCAAT/*enhancer-binding protein* α (C/EBP α), di un fattore di trascrizione del dominio RUNT (*runt-related transcription factor* 1, RUNX 1) e della proteina tumorale p53 (TP 53).

Radiazioni I sopravvissuti alle esplosioni atomiche in Giappone hanno mostrato un'aumentata incidenza di leucemie mieloidi, con picco 5-7 anni dopo l'esposizione. L'irradiazione a scopo terapeutico sembra aggiungere poco al rischio di LMA, ma può aumentare il rischio nei soggetti esposti anche agli agenti alchilanti.

Esposizione ad agenti chimici e ad altre sostanze L'esposizione al benzene, utilizzato come solvente nelle industrie chimiche, della plastica, della gomma e farmaceutiche, è stata associata a un'aumentata incidenza di LMA. Anche il fumo e l'esposizione ai derivati del petrolio, alle vernici, ai liquidi per imbalsamazione, all'ossido di etilene, agli erbicidi e ai pesticidi sono stati parimenti associati a un aumentato rischio di LMA.

Farmaci I farmaci antineoplastici sono la causa principale di LMA iatrogena. Le leucemie associate agli agenti alchilanti si manifestano in media dai 4 ai 6 anni dopo l'esposizione e i soggetti colpiti mostrano delle aberrazioni a livello dei cromosomi 5 e 7. Le leucemie associate agli inibitori della topoisomerasi II insorgono 1-3 anni dopo l'esposizione e solitamente presentano aberrazioni che interessano la banda cromosomica 11q23. Il cloramfenicolo, il fenilbutazone e, meno comunemente, la clorochina e il metossipsoralene possono essere causa di insufficienza midollare in grado di evolvere verso la LMA.

CLASSIFICAZIONE

La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, Tab. 104-1) comprende gruppi biologicamente differenti, distinti sulla base del-

TABELLA 104-1 SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE DELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA)

Classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità[a]	
I. LMA con ricorrenti anomalie genetiche	
LMA con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1/RUNX1T1*[b]	
LMA con presenza di eosinofili anomali midollari [inv(16)(p13q2) o t(16;16)(p13;q22) *CBFβ*/MYH1]	
Leucemia promielocitica acuta [LMA con t(15;17)(q22;q12) (*PML/RARα* e varianti)]	
LMA con anomalie 11q23 (*MLL*)	
II. LMA con displasia multilineare	
Preceduta da una sindrome mielodisplastica o da sindrome mielodisplastica/malattia mieloproliferativa	
Non preceduta da sindrome mielodisplastica	
III LMA e sindromi mielodisplastiche correlate alla terapia	
Correlate ad agenti alchilanti	
Correlate a inibitori della topoisomerasi di tipo II	
Altri tipi	
IV. LMA non altrimenti classificata	
LMA scarsamente differenziata	
LMA senza maturazione	
LMA con maturazione	
Leucemia mielomonocitica acuta	
Leucemia monoblastica e monocitica	
Leucemia eritroide acuta	
Leucemia megacarioblastica acuta	
Leucemia basofila acuta	
Panmielosi acuta con mielofibrosi	
Sarcoma mieloide	
Classificazione Franco-Americana-Britannica (*French-American-British*, FAB)[c]	**Incidenza**
M0: leucemia scarsamente differenziata	5%
M1: leucemia mieloblastica senza aspetti maturativi	20%
M2: leucemia mieloblastica con aspetti maturativi	30%
M3: leucemia promielocitica ipergranulare	10%
M4: leucemia mielomonocitica	20%
M4Eo: variante: aumentato numero di eosinofili anormali	
M5: leucemia monocitica	10%
M6: eritroleucemia (sindrome di Di Guglielmo)	4%
M7: leucemia megacarioblastica	1%

[a] ES Jaffe et al., *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon, IARC Press, 2001.
[b] Diagnosi di LMA indipendentemente dalla percentuale di blasti.
[c] JM Bennet et al., *Ann Intern Med* 103:620, 1985.

l'immunofenotipo, dei reperti clinici, delle anomalie citogenetiche e molecolari oltre che della morfologia. A differenza dello schema FAB (*French-American-British*) precedentemente utilizzato, la classificazione OMS ridimensiona l'importanza della citochimica. Poiché molti dati recenti della letteratura e alcuni studi in corso utilizzano tuttora la classificazione FAB, una sua descrizione è riportata nella tabella 104-1. Una delle principali differenze tra i due sistemi, OMS e FAB, è il valore soglia dei blasti per la diagnosi di LMA nei confronti della sindrome mielodisplastica (SMD), pari al 20% nella classificazione OMS e al 30% in quella FAB. La LMA con il 20-30% di blasti, come definita dalla classificazione OMS, può beneficiare di terapie per la SMD (come decitabina o 5-azacitidina) approvate in passato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per la commercializzazione, sulla base di *trial* che utilizzavano i criteri FAB.

Va sottolineato che lo schema OMS è il primo sistema di classificazione delle leucemie che consideri i reperti genetici in associazione con quelli morfologici per definire i differenti sottogruppi della LMA.

Immunofenotipo e sua rilevanza nella classificazione OMS L'immunofenotipo delle cellule nelle leucemie umane può essere studiato mediante citofluorimetria mul tiparametrica previa marcatura con anticorpi monoclonali diretti contro antigeni della superficie cellulare. Ciò può essere importante per distinguere la LMA dalla leucemia linfoblastica acuta (LLA), oltre che per identificare alcuni tipi di LMA. Per esempio, una LMA che sia scarsamente differenziata (morfologia immatura e assenza di reazioni citochimiche specifiche per una linea di differenziazione) è diagnosticata dalla dimostrazione con citometria a flusso degli antigeni di "gruppo di differenziazione" (*cluster designation*, CD) 13 o 33, mielospecifici. Analogamente, la leucemia megacarioblastica acuta può essere spesso diagnosticata solo grazie all'espressione di antigeni piastrinospecifici, come CD41 e/o CD61. Se la citometria a flusso è utile, ampiamente utilizzata e in alcuni casi essenziale per la diagnosi di LMA, essa diviene solo di supporto nella determinazione dei differenti sottotipi di LMA secondo la classificazione OMS.

Elementi clinici e loro rilevanza nella classificazione OMS La classificazione OMS tiene conto degli elementi clinici nella divisione in sottogruppi della LMA. Essa identifica per esempio la LMA iatrogena come entità separata, a sua volta suddivisa in sottogruppi sulla base delle specifiche chemioterapie precedentemente effettuate. Essa identifica inoltre la LMA con displasia multilineare sulla base della presenza o no di una precedente SMD. Tali elementi clinici contribuiscono alla prognosi dello specifico tipo di LMA.

Fattori genetici e loro rilevanza nella classificazione OMS La classificazione OMS è la prima classificazione della LMA che consideri elementi genetici (cromosomici e molecolari). In primo luogo i sottotipi di LMA sono individuati in base alla presenza o no di specifiche anomalie genetiche ricorrenti. La LMA M3 secondo la FAB, per esempio, è attualmente identificata come *leucemia promielocitica acuta* (LPA) sulla base della presenza sia del riarrangiamento genetico t(15; 17)(q22; q12) sia del prodotto di traslocazione PML/RARα. La classificazione OMS separa quindi in primo luogo la LPA da tutti gli altri tipi di LMA, indirizzando il clinico a identificare tale entità in maniera corretta e a impostare conseguentemente un trattamento a essa mirato.

ANALISI CROMOSOMICA L'analisi cromosomica delle cellule leucemiche fornisce le più importanti informazioni prognostiche pretrattamento nella LMA. Due anomalie citogenetiche si dimostrano invariabilmente associate a specifici aspetti morfologici: t(15;17)(q22;q12), associata a LPA, e inv(16)(p13;q22), associata alla LMA con anomala eosinofilia midollare. Molte altre anomalie cromosomiche sono state associate in maniera prevalente a un determinato gruppo morfologico/immunofenotipico, come t(8;21)(q22;q22) con sottili corpi di Auer, espressione di CD19 e aumentato numero di eosinofili normali, e t(9;11)(p22;q23), così come altre traslocazioni coinvolgenti 11q23, con aspetti monocitici. Molte anomalie cromosomiche ricorrenti nella LMA sono state associate anche a specifiche caratteristiche cliniche. Più frequentemente associate all'età giovanile sono t(8;21) e t(15;17), mentre del(5q) e del(7q) sono correlate a un'età più avanzata. I sarcomi mieloidi (vedi oltre) sono associati a t(8;21) e la coagulazione intravascolare disseminata (CID) a t(15;17).

Classificazione molecolare L'analisi molecolare di molte anomalie citogenetiche ricorrenti ha rivelato l'esistenza di geni potenzialmente coinvolti nella genesi del processo leucemico e tali informazioni vengono via via incorporate all'interno della classificazione OMS, per esempio t(15;17) codifica per una proteina chimerica, leucemia promielocitica (Pml)/recettore α per l'acido retinoico (Rarα), formata dalla fusione del gene per il recettore α dell'acido *trans*retinoico (Rarα) sul cromosoma 17 con il gene della leucemia promielocitica (PML) sul cromosoma 15. Il gene Rarα codifica per un recettore ormonale nucleare, appartenente alla famiglia dei fattori trascrizionali. Dopo il legame con l'acido retinoico, Rarα può promuovere l'espressione di molti geni. La traslocazione 15;17 affianca PML e Rarα in una configurazione testa-coda posta sotto il controllo trascrizionale di PML. Vi sono tre diversi punti di rottura nel gene PML che possono dare origine a diverse proteine di fusione e, tra di esse, la Pml/Rarα tende a sopprimere la trascrizione del gene, bloccando così la differenziazione cellulare. A dosi farmacologiche, l'acido retinoico tutto *trans* (tretinoina), ligando di Rarα, rimuove il blocco promuovendo la differenziazione (vedi oltre). Esempi simili sono noti anche per altre traslocazioni bilanciate e inversioni, tra cui t(8;21), t(9;11), t(6;9) e inv(16).

Sono state inoltre identificate aberrazioni molecolari utili per classificare il rischio di recidiva nei pazienti senza anomalie citogenetiche. Nel 5-10% dei pazienti con cariotipo normale si riscontra una duplicazione parziale (*partial tandem duplication*, PTD) del gene *MLL*, che si associa a una breve durata della remissione. Flt3 (tirosinchinasi 3 *FMS-like*) è un recettore tirosinchinasico importante nello sviluppo delle linee mieloidi e linfoidi. Mutazioni con funzione di attivazione nel gene *FLT3* sono presenti in circa il 30% dei pazienti adulti affetti da LMA, dovute a duplicazioni interne (*internal tandem duplications*, ITD) nel dominio iuxtramembrana, o da mutazioni nel circuito attivatore della chinasi, tutte comunque più frequenti nei pazienti con cariotipo normale. L'attivazione continua di Flt3 e dei bersagli chinasici successivi, fra cui i trasduttori di segnale e l'attivatore della trascrizione della proteina 5, proteinchinasi Ras/attivata da mitogeni, e fosfatidilinositolo 3-chinasi/Akt, conduce a un'aumentata proliferazione e alla formazione di segnali antiapoptotici diretti per le cellule progenitrici mieloidi. La presenza di *FLT3* ITD nei pazienti con normale assetto citogenetico predice remissioni di breve durata e ridotta sopravvivenza. Altri fattori prognostici molecolari nei pazienti con LMA e cariotipo normale sono le mutazioni nel gene della nucleofosmina (*NPM1*) e di *C/EBPα*, che si associano a migliore risposta al trattamento. Al contrario, la sovraespressione di geni come *BAALC* (*brain and acute leukemia cytoplasmic*) è predittiva di una prognosi più sfavorevole. Nei pazienti affetti da LMA con cariotipo normale, è attualmente oggetto di studio il profilo di espressione genica con finalità prognostiche.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi I pazienti con LMA il più delle volte presentano all'esordio sintomi non specifici, che iniziano gradualmente o improvvisamente e sono conseguenza di anemia, leucocitosi, leucopenia o alterazioni della funzionalità leucocitaria, oppure di trombocitopenia. Quasi la metà dei pazienti manifesta sintomi per un periodo fino a 3 mesi o più prima che venga diagnosticata la leucemia.

La metà dei pazienti riferisce come primo sintomo l'astenia e la maggior parte al momento della diagnosi lamenta astenia o debolezza muscolare. Pure frequenti sono anoressia e calo ponderale. La febbre, con o senza un'infezione identificabile, costituisce il sintomo iniziale nel 10% circa dei pazienti. Segni di alterazione dell'emostasi (sanguinamento, facile comparsa di ecchimosi) si notano all'inizio nel 5% dei casi. Meno frequenti sintomi d'esordio sono dolore osseo, linfoadenopatia, tosse aspecifica, cefalea o sudorazione profusa.

Raramente la malattia può esordire con sintomi legati a una massa localizzata nei tessuti molli, nella mammella, nell'utero, nell'ovaio, nella dura madre cranica o spinale, nel canale gastroenterico, nei polmoni, nel mediastino, nella prostata, nell'osso o in altri organi. La massa è rappresentata da un tumore a cellule leucemiche denominato *sarcoma granulocitico* o *cloroma*. In questi pazienti una LMA tipica può insorgere simultaneamente o più tardivamente, oppure può non insorgere affatto. Questa rara modalità d'esordio è più comune nei pazienti con traslocazione (8;21).

Reperti obiettivi Spesso al momento della diagnosi si rilevano febbre, splenomegalia, epatomegalia, linfoadenopatia, dolorabilità sternale, evidenza di infezioni ed emorragia. Significativi sanguinamenti gastrointestinali, emorragie intrapolmonari o intracraniche si verificano più spesso nei pazienti affetti da leucemia promielocitica acuta (LPA). Emorragie associate a coagulopatia possono osservarsi anche nella LMA monocitica e in altri sottotipi morfologici in presenza di leucocitosi o piastrinopenia di grado estremo. Emorragie retiniche si rilevano nel 15% dei pazienti. Infiltrazione delle gengive, della cute, dei tessuti molli o delle meningi da parte dei blasti leucemici è caratteristica, al momento della diagnosi, dei sottotipi monocitici e di quelli con anomalie cromosomiche 11q23.

Dati di laboratorio Di solito all'atto della diagnosi è presente anemia, che può essere grave. Il grado varia considerevolmente ed è indipendente dagli altri reperti ematologici, dalla splenomegalia o dalla durata dei sintomi. L'anemia è di solito normocitica normocromica. La diminuzione dell'eritropoiesi spesso provoca una riduzione della conta reticolocitaria e la sopravvivenza degli eritrociti è ridotta per accelerata distruzione. Anche la perdita di sangue contribuisce all'anemia.

Il livello medio della conta leucocitaria all'esordio è di circa 15 000/μl. Il 25-40% dei pazienti presenta una conta inferiore a 5000/μl, mentre nel 20% la conta leucocitaria è superiore a 100 000/μl, e meno del 5% non presenta cellule leucemiche rilevabili nel sangue. La morfologia delle cellule neoplastiche varia nei diversi sottogruppi. Nella LMA il citoplasma contiene spesso granuli primari (non specifici) e il nucleo mostra una cromatina fine e dispersa con uno o più nucleoli caratteristici delle cellule immature. Granulazioni anomale a forma di bastoncello, definiti corpi di Auer, non sono sempre presenti, ma la loro osservazione permette in pratica di assegnare con certezza i blasti alla linea mieloide (Fig. 104-1). Può esservi una scarsa funzionalità dei neutrofili, dovuta a compromissione della fagocitosi e della migrazione, e, dal punto di vista morfologico, a un'anomala lobulazione e ad anomalie dei granuli.

Alla diagnosi si osservano conte piastriniche inferiori a 100 000/μl in circa il 75% dei pazienti e valori inferiori a 25 000/μl sono presenti in circa il 25% dei pazienti. Si possono osservare alterazioni piastriniche sia morfologiche sia funzionali, per esempio la presenza di grandi e bizzarre forme con granulazioni atipiche, nonché un'incapacità delle piastrine di aggregarsi o aderire normalmente l'una all'altra.

Valutazione pretrattamento Una volta che si sospetti la diagnosi di LMA, devono seguire un pronto inquadramento e l'inizio di un'appropriata terapia (Tab. 104-2). Oltre a chiarire il sottotipo di leucemia, gli studi iniziali dovrebbero valutare l'integrità funzionale globale dei principali apparati, cardiovascolare, polmonare, epatico e renale. Prima del trattamento vanno valutati anche i fattori che hanno significato prognostico sia nell'ottenere la remissione completa sia nel prevedere la sua durata. Cellule leucemiche dovrebbero essere prelevate da tutti i pazienti e criopreservate per un impiego futuro non appena diverranno disponibili nuovi test e opzioni terapeutiche. Tutti i pazienti dovrebbero essere valutati per la presenza di infezioni.

La maggior parte dei pazienti all'esordio è anemica e trombocitopenica. Immediatamente dopo che sono stati resi noti i risultati dei primi esami, deve essere iniziato, se necessario, un trattamento sostitutivo con ap-

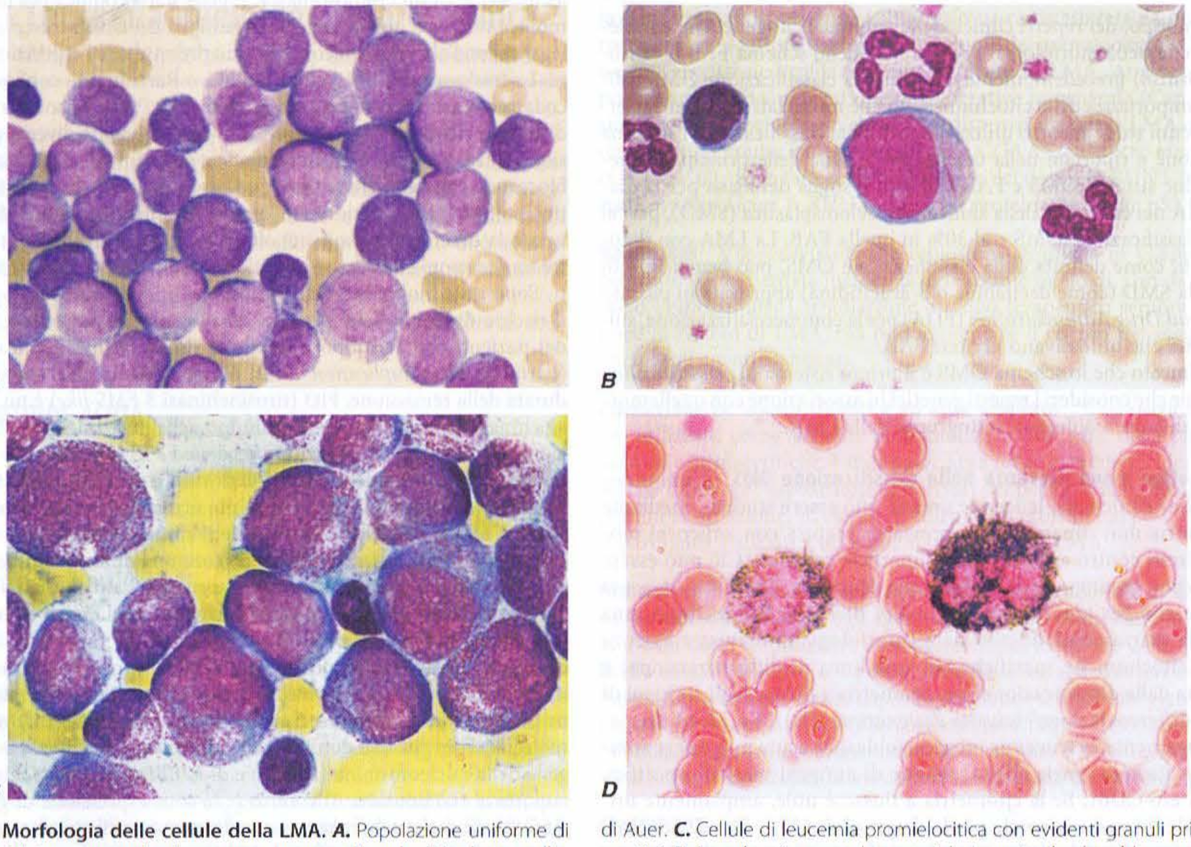


FIGURA 104-1 Morfologia delle cellule della LMA. ***A.*** Popolazione uniforme di mieloblasti primitivi con cromatina immatura, presenza di nucleoli in alcune cellule e granuli primari citoplasmatici. ***B.*** Mieloblasto leucemico contenente un corpo di Auer. ***C.*** Cellule di leucemia promielocitica con evidenti granuli primari citoplasmatici. ***D.*** La colorazione per la perossidasi mostra il colore blu scuro caratteristico dei granuli di perossidasi nella LMA.

TABELLA 104-2 VALUTAZIONE DIAGNOSTICA INIZIALE E GESTIONE DEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

Anamnesi	
	Astenia ingravescente o ridotta tolleranza allo sforzo (anemia)
	Sanguinamento sproporzionato o sanguinamento da sedi inusuali (coagulazione intravascolare disseminata, trombocitopenia)
	Febbre o infezioni ricorrenti (granulocitopenia)
	Cefalea, alterazioni della vista, segni neurologici non focali (leucemia del SNC o sanguinamento)
	Senso di sazietà precoce (splenomegalia)
	Anamnesi familiare per LMA (sindrome di Fanconi, Bloom o Kostmann o atassia-teleangectasia)
	Anamnesi di tumore (esposizione ad agenti alchilanti, radiazioni o inibitori della topoisomerasi II)
	Esposizioni occupazionali (radiazioni, benzene, derivati del petrolio, vernici, fumo, pesticidi)
Esame obiettivo	
	Performance status (fattore prognostico)
	Ecchimosi e sanguinamento da accessi venosi (coagulazione intravascolare disseminata, possibile leucemia promielocitica acuta)
	Febbre e tachicardia (segni di infezione)
	Papilledema, infiltrati retinici, deficit dei nervi cranici (leucemia del SNC)
	Cattivo stato della dentatura, ascessi dentali
	Ipertrofia gengivale (infiltrazione leucemica, più frequente nella leucemia monocitica)
	Infiltrazione cutanea o noduli (infiltrazione leucemica, più frequente nella leucemia monocitica)
	Linfoadenopatia, splenomegalia, epatomegalia
	Dolori rachidei, ipostenia agli arti inferiori [sarcoma granulocitico spinale, più probabile nei pazienti con t(8;21)]
Esami di laboratorio e indagini radiologiche	
	Emocromo con formula
	Esami di biochimica (elettroliti, creatinina, enzimi epatici, azotemia, calcio, fosforo, LDH, acido urico, bilirubina, amilasi, lipasi)
	Studio della coagulazione (tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale, fibrinogeno e D-dimero)
	Sierologia virale (CMV, HSV-1, varicella-zoster)
	Studio morfologico degli eritrociti
	Tipizzazione HLA del paziente, dei fratelli e dei genitori per un potenziale trapianto allogenico di cellule staminali
	Aspirato midollare e biopsia osteomidollare (studio morfologico, citochimico, citogenetico, citofluorimetrico e molecolare)
	Crioconservazione di cellule leucemiche vitali (per studi successivi)
	Ecocardiogramma o scintigrafia miocardica
	Radiografia del torace in proiezione posteroanteriore e laterale
	Posizionamento di un dispositivo di accesso venoso centrale
Interventi per pazienti particolari	
	Valutazione della dentatura (per i pazienti con dentatura in cattive condizioni)
	Rachicentesi (per i pazienti con sintomi di coinvolgimento del SNC)
	RM spinale di screening (per i pazienti con dolore dorsale, ipostenia agli arti inferiori, parestesie)
	Richiesta di intervento dei servizi sociali per il paziente e di supporto psicosociale per la famiglia
Indicazioni per tutti i pazienti	
	Fornire al paziente informazioni relative alla sua malattia, ai costi e alla possibilità di contatto con gruppi di supporto

Abbreviazioni: CMV, citomegalovirus; HLA, antigeni leucocitari umani; HSV, virus herpes simplex; LDH, lattico deidrogenasi; RM, risonanza magnetica; SNC, sistema nervoso centrale.

propriati emocomponenti. Poiché le alterazioni qualitative delle piastrine o la presenza di un'infezione possono aumentare la probabilità di sanguinamento, il riscontro di emorragia giustifica l'immediato impiego di trasfusioni piastriniche, anche se la conta piastrinica è solo moderatamente bassa.

Circa il 50% dei pazienti presenta all'esordio un innalzamento da lieve a moderato dei livelli sierici di acido urico. Solo il 10% presenta un aumento marcato e in questi casi la precipitazione renale dell'acido urico e la nefropatia che può conseguirne rappresentano complicanze potenzialmente gravi, ma rare. L'inizio della chemioterapia può aggravare l'iperuricemia e i pazienti devono essere trattati subito dopo la diagnosi con allopurinolo e idratazione. Nel trattamento della nefropatia da acido urico è inoltre utile la rasburicasi (urico ossidasi ricombinante) che spesso, con una sola dose di trattamento, può normalizzare nell'arco di ore i livelli plasmatici di acido urico. Il lisozima, un marcatore di differenziazione monocitaria, se presente a concentrazioni elevate può causare alterazioni della funzione tubulare renale, il che può aggravare altri problemi renali che spesso insorgono durante le fasi iniziali della terapia.

FATTORI PROGNOSTICI

Molti fattori influenzano la possibilità di ottenere una remissione completa, la sua durata e la guarigione della leucemia mieloide acuta. Questa viene definita dopo un esame sia del sangue periferico sia del midollo osseo. La conta neutrofila nel sangue deve essere $\geq 1000/\mu l$ e quella piastrinica $\geq 100\,000/\mu l$. La concentrazione dell'emoglobina non è un parametro considerato nella determinazione di una remissione completa. Non dovrebbero essere presenti blasti in circolo. Anche se durante la ripresa midollare rari blasti possono essere rilevati nel sangue periferico, essi devono scomparire agli esami successivi. La cellularità midollare deve essere superiore al 20% con maturazione trilineare. Il midollo deve contenere blasti in quantità inferiore al 5% e non dovrebbero essere rilevati corpi di Auer. Non devono essere presenti localizzazioni leucemiche extramidollari. Nei pazienti in fase di remissione completa morfologica, al fine di rilevare la presenza di malattia minima residua vengono correntemente effettuate la reazione di polimerasi a catena con trascrittasi inversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) e l'ibridizzazione a fluorescenza *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH), l'una per rilevare anomalie molecolari associate alla LMA, l'altra per evidenziare aberrazioni citogenetiche sia in metafase sia in interfase associate alla LMA. Il rilievo di malattia minima residua può diventare un attendibile indice in grado di discriminare i pazienti in fase di remissione completa che richiedono un'ulteriore terapia.

L'età al momento della diagnosi è uno dei più importanti fattori di rischio. L'età avanzata si associa a una prognosi più sfavorevole, in parte a causa della sua influenza sulla capacità del paziente di sopravvivere alla terapia di induzione. L'età può inoltre influire sull'esito, poiché nei pazienti più anziani la LMA è differente da un punto di vista biologico. Negli anziani, le cellule leucemiche esprimono più frequentemente il CD34 e la pompa di efflusso *multidrug resistance* 1 (Mdr1) che conferisce resistenza a farmaci di derivazione naturale come le antracicline (vedi oltre). Per ogni successivo decennio d'età una porzione sempre più grande di pazienti presenta una malattia resistente. Le malattie croniche e intercorrenti riducono la capacità di tollerare una terapia aggressiva; la presenza di problemi medici acuti al momento della diagnosi influenza negativamente la probabilità di sopravvivenza. Anche lo stato di validità o "performance status", indipendentemente dall'età, influenza la capacità di sopravvivere alla terapia di induzione e quindi di rispondere al trattamento.

I reperti cromosomici individuati alla diagnosi rappresentano un importante e indipendente fattore prognostico. I pazienti con t(15;17) hanno un'ottima prognosi (circa l'85% dei casi guarisce), quelli con t(8;21) e inv(16) hanno una buona prognosi (guarigione in circa il 50% dei casi), quelli senza alterazione citogenetica presentano un esito moderatamente favorevole (guarigione in circa il 40% dei casi). I pazienti con cariotipo complesso, t(6;9), inv(3) o anomalie del cromosoma 7 hanno una prognosi particolarmente sfavorevole. Tutto ciò sottolinea l'importanza della citogenetica e della valutazione molecolare delle cellule leucemiche al momento della diagnosi, trattate precedentemente, oltre che l'importanza di conservare campioni per potenziali utilizzi successivi.

Un intervallo sintomatico prolungato con citopenia che preceda la diagnosi o l'anamnesi positiva per una pregressa malattia ematologica rappresentano altri reperti clinici pretrattamento che si associano con un basso tasso di remissione completa e una sopravvivenza più breve. La percentuale di remissione completa è più bassa nei pazienti con anemia, leucopenia e/o trombocitopenia per un periodo superiore a 3 mesi prima della diagnosi di LMA, rispetto ai pazienti senza tali manifestazioni. La risposta alla chemioterapia si riduce con il prolungarsi della durata delle patologie antecedenti. Una LMA secondaria, sviluppatasi dopo un trattamento con farmaci citotossici e/o terapia radiante per altri tumori, risulta di solito difficile da trattare con successo.

Una conta leucocitaria elevata all'esordio costituisce un fattore prognostico indipendente ai fini dell'ottenimento di una remissione completa. Nei pazienti con iperleucocitosi ($>100\,000/\mu l$) il precoce sanguinamento a livello del sistema nervoso centrale e la leucostasi polmonare contribuiscono all'esito sfavorevole della terapia iniziale.

Oltre a variabili pretrattamento, quali età, citogenetica e conta leucocitaria, alcuni fattori legati al trattamento mostrano una correlazione con la prognosi nella LMA, tra cui il più importante è il raggiungimento di una remissione completa. Inoltre, nei pazienti che ottengono una remissione completa dopo un solo ciclo di induzione questa sarà più lunga rispetto a quella osservata nei pazienti che richiedono più cicli.

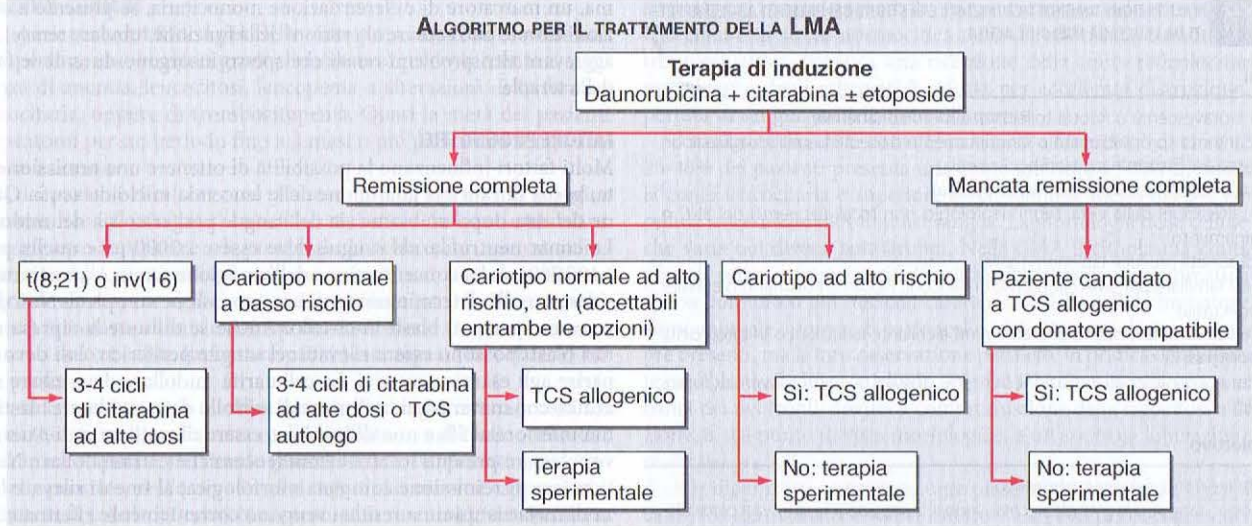


FIGURA 104-2 Algoritmo per la terapia della leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi. Per tutte le forme di LMA, eccetto la leucemia promielocitica acuta (LPA), la terapia standard prevede l'infusione continua per 7 giorni di citarabina (100-200 mg/m^2/die) e un ciclo di 3 giorni di daunorubicina (45-60 mg/m^2/die), o idarubicina (12-13 mg/m^2/die), con o senza etoposide per 3 giorni. I pazienti che ottengono una remissione completa sono sottoposti a terapia di consolidamento post-remissione che prevede cicli sequenziali di citarabina ad alte dosi, trapianto di cellule staminali (TCS) autologo, polichemioterapia ad alte dosi con trapianto allogenico di cellule staminali, o nuove terapie, sulla base del singolo rischio di recidiva (terapia stratificata per il rischio). I pazienti affetti da LPA sono di solito trattati con chemioterapia a base di tretinoina associata ad antracicline, per l'induzione della remissione, e quindi con una chemioterapia di consolidamento (daunorubicina) seguita da un mantenimento con tretinoina con o senza chemioterapia.

T LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

Il trattamento del paziente con LMA di nuova diagnosi è suddiviso in due fasi: induzione e consolidamento **(Fig. 104-2)**. L'obiettivo iniziale del trattamento è indurre rapidamente una remissione completa. Una volta che questa è stata ottenuta, ulteriori strategie devono essere applicate per prolungare la sopravvivenza e ottenere la guarigione. L'iniziale terapia di induzione e quella successiva di consolidamento sono spesso scelte sulla base dell'età del paziente. Una terapia aggressiva con l'impiego di chemioterapici tradizionali, come la citarabina e le antracicline nei pazienti più giovani (<60 anni), sembra aumentare il tasso di guarigione della LMA. Nei pazienti più anziani il beneficio di una terapia intensiva è controverso e nuovi schemi terapeutici sono in corso di valutazione.

CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE I regimi chemioterapici di induzione della remissione completa più comunemente usati (per tutti i pazienti tranne quelli con leucemia promielocitica acuta) prevedono la chemioterapia con citarabina associata a un'antraciclina. La citarabina è un antimetabolita specifico per la fase S del ciclo cellulare che, fosforilato in una forma trifosfata attiva all'interno della cellula, interferisce con la sintesi del DNA. Le antracicline sono agenti intercalanti del DNA. Il loro principale meccanismo d'azione consiste nell'inibire la topoisomerasi II con conseguente rottura del DNA. La citarabina si somministra di solito mediante infusione endovenosa continua per 7 giorni. La terapia con antraciclina generalmente consiste nella somministrazione di daunorubicina per via endovenosa, nei giorni 1, 2 e 3 (schema "7 e 3"). L'idarubicina impiegata per 3 giorni assieme alla citarabina per 7 giorni mediante infusione continua risulta altrettanto efficace se non superiore rispetto alla daunorubicina nei pazienti giovani. L'aggiunta di etoposide può aumentare la durata della remissione completa.

Dopo la chemioterapia di induzione viene esaminato il midollo osseo per determinare se vi è remissione completa. Se i blasti superano il 5% con una cellularità superiore al 20%, il paziente viene di solito ritrattato con citarabina più antraciclina a dosi simili a quelle somministrate all'inizio, ma spesso per 5 e 2 giorni rispettivamente. In queste condizioni, tuttavia, è preferibile cambiare terapia. I pazienti che non ottengono una remissione completa dopo due cicli di induzione devono essere prontamente sottoposti a trapianto di midollo se è disponibile un donatore compatibile. Tale approccio è applicabile solo nei pazienti al di sotto dei 65-70 anni di età e con livelli accettabili di funzionalità d'organo.

Con il regime "7 e 3", citarabina/daunorubicina, sopra citato, si ottiene una remissione completa nel 65-75% degli adulti con meno di 60 anni di età e con LMA insorta ex novo. Due terzi vanno incontro a una remissione completa dopo un solo ciclo di terapia, mentre un terzo richiede due cicli. Dei pazienti che non ottengono la remissione completa, il 50% circa ha una leucemia che è resistente alla terapia somministrata, mentre l'altro 50% non ottiene la remissione completa a causa di complicanze fatali secondarie all'aplasia midollare, oppure per la mancata ricostituzione emopoietica. Percentuali più elevate di mortalità legata alla terapia di induzione e di malattia resistente alle terapie si osservano parallelamente all'aumentare dell'età e nei pazienti con malattie ematologiche antecedenti (SMD o sindromi mieloproliferative) o precedenti trattamenti chemioterapici per un'altra neoplasia.

Gli schemi basati sulla citarabina ad alte dosi mostrano percentuali molto elevate di remissione completa riportate dopo un singolo ciclo di terapia. Se somministrata ad alte dosi, la citarabina può entrare nelle cellule in maggiore quantità, saturare gli enzimi disattivanti la citarabina e aumentare i livelli intracellulari di 1-β-D-arabinofuranilcitosina trifosfato, il metabolita attivo che viene incorporato nel DNA. Pertanto dosi più alte di citarabina possono aumentare l'inibizione della sintesi del DNA e quindi vincere la resistenza espressa nei confronti della citarabina a dosi convenzionali. In due studi randomizzati la citarabina ad alte dosi associata a un'antraciclina produceva percentuali di remissione completa simili a quelle osservate con i regimi "7 e 3" convenzionali. Tuttavia, la durata della remissione completa era più lunga dopo citarabina ad alte dosi piuttosto che dopo citarabina a dosi convenzionali.

La tossicità ematologica degli schemi di induzione basati sulla citarabina ad alte dosi è tipicamente maggiore rispetto a quella associata al regime "7 e 3". La tossicità della citarabina ad alte dosi può causare mielosoppressione, tossicità polmonare e una significativa e talvolta irreversibile tossicità cerebellare. Tutti i pazienti trattati con la citarabina ad alte dosi devono essere strettamente controllati per le possibili manifestazioni di tossicità cerebellare. Un test cerebellare completo deve essere eseguito prima di ciascuna dose e, qualora si sviluppassero segni di tossicità cerebellare, ogni ulteriore somministrazione di citarabina ad alte dosi deve essere sospesa. Tale tossicità si verifica più facilmente nei pazienti con insufficienza renale e negli ultrasessantenni. L'aumento di tossicità osservato con le alte dosi di citarabina ne ha limitato l'uso nei pazienti più anziani affetti da LMA.

TERAPIA DI SUPPORTO Le misure adottate per sostenere i pazienti durante le settimane di granulocitopenia e trombocitopenia sono cruciali per il successo della terapia nella LMA. I pazienti con LMA dovrebbero essere trattati in centri in grado di garantire le necessarie misure di supporto.

I fattori di crescita emopoietici ricombinanti sono stati valutati nell'ambito di studi clinici sulla LMA progettati per abbassare l'incidenza di infezioni dopo la chemioterapia. Sia il fattore stimolante le colonie di granulociti (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) sia il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (*grnulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) hanno ridotto il tempo di ricostituzione dei neutrofili a un periodo medio di 5-7 giorni. Questa accelerazione nel recupero dei neutrofili, tuttavia, non si è sempre tradotta in una significativa riduzione dell'incidenza di infezioni o in una minore durata dei ricoveri ospedalieri. Nella maggior parte degli studi randomizzati, sia il G-CSF sia il GM-CSF non hanno mostrato un aumento dei tassi di remissione completa, di sopravvivenza libera da malattia o di sopravvivenza globale. Sebbene i loro recettori siano entrambi presenti sui blasti leucemici, l'efficacia della terapia non è né aumentata, né inibita da essi. L'uso di fattori di crescita come terapia di supporto per i pazienti affetti da LMA è controverso. Gli Autori sono favorevoli al loro utilizzo nei pazienti anziani con decorso complicato, in quelli trattati con regimi di terapia intensiva post-remissione, nei pazienti con infezioni non controllate e nei soggetti che partecipano a studi clinici.

Cateteri venosi centrali a più lumi dovrebbero essere inseriti per via sottocutanea non appena i pazienti con LMA di nuova diagnosi abbiano raggiunto condizioni cliniche stabili. Questi cateteri dovrebbero essere quindi usati per la somministrazione endovenosa di farmaci e per le trasfusioni, così come per i prelievi di sangue. Dovrebbe essere considerato l'impiego di cateteri medicati con antibiotici se il rischio di infezioni legate all'accesso vascolare è elevato.

Un adeguato e pronto sostegno da parte dei servizi trasfusionali è di importanza cruciale per la terapia della LMA. Le trasfusioni di piastrine devono essere effettuate in caso di necessità per mantenere una conta piastrinica superiore a 10000-20000/μl. Si ritiene che la conta piastrinica debba essere mantenuta a livelli maggiori nei pazienti febbrili e durante episodi di attivo sanguinamento o coagulazione intravascolare disseminata. Provvedimenti che possono essere adottati nei pazienti con scarso incremento della conta piastrinica post-trasfusionale prevedono la somministrazione di piastrine da donatori HLA (*human leukocyte antigens*)-compatibili. Emazie concentrate dovrebbero essere trasfuse per mantenere l'emoglobina a valori superiori a 8 g/dl in assenza di sanguinamento, coagulazione intravascolare disseminata o scompenso cardiaco congestizio. Per evitare o ritardare l'alloimmunizzazione e l'insorgenza di reazioni febbrili dovrebbero essere impiegati emoderivati privati dei leucociti mediante filtrazione. Gli emoderivati devono anche essere irradiati per prevenire la malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GVHD) associata a trasfusione. Emoderivati citomegalovirus (CMV)-negativi devono essere impiegati nei pazienti CMV-sieronegativi che siano potenzialmenti idonei al trapianto allogenico. Qualora non siano disponibili prodotti CMV-negativi, sono efficaci in questi pazienti anche i prodotti privati di leucociti.

Le complicanze infettive rimangono la principale causa di morbilità e di morte durante la chemioterpia di induzione e di consolidamento. L'opportunità di una profilassi antibiotica in assenza di febbre è controversa. Nistatina o clotrimazolo per os vengono raccomandati per prevenire la candidosi locale. Nei pazienti con positività al titolo anticorpale del virus herpes simplex una profilassi con aciclovir è efficace nel prevenire la riattivazione di infezioni erpetiche latenti.

La febbre si sviluppa nella maggior parte dei pazienti, ma infezioni sono documentabili solo nella metà dei pazienti febbrili. L'inizio precoce di una terapia antibiotica e antimicotica su base empirica ad ampio spettro ha significativamente ridotto il numero di pazienti che vanno incontro al decesso per cause infettive (Cap. 82). All'esordio di un episodio febbrile in un paziente granulocitopenico dovrebbe essere istituita una terapia antibiotica efficace sui batteri Gram-negativi, dopo una valutazione clinica che comprenda un accurato esame obiettivo con l'ispezione delle sedi di inserzione dei cateteri a dimora, completato da un esame della zona anorettale, oltre alla raccolta di campioni per gli esami colturali e all'esecuzione di radiografie, allo scopo di individuare l'origine della febbre. Gli schemi antibiotici specifici dovrebbero essere basati sui dati della sensibilità antibiotica del centro in cui il paziente è trattato. Schemi accettabili sono rappresentati da: imipenem-cilastatina; una penicillina semisintetica attiva contro *Pseudomonas* (piperacillina) associata a un aminoglicoside; una cefalosporina di terza generazione ad attività anti-*Pseudomonas* (per es., ceftazidime o cefepime); la doppia associazione di β-lattamici (ceftazidime + piperacillina). Gli aminoglicosidi dovrebbero essere evitati, se possibile, nei pazienti con insufficienza renale. Per i pazienti con anamnesi positiva per reazioni da ipersensibilità di tipo immediato nei confronti della penicillina, le β-lattamine possono essere sostituite dall'aztreonam. Quest'ultimo dovrebbe essere associato a un aminoglicoside o a un chinolonico.

La vancomicina su base empirica non è indicata in fase iniziale in assenza di una sospetta infezione da Gram-positivi o di mucosite, mentre dovrebbe essere utilizzata nei pazienti neutropenici che restino febbrili per tre giorni; qualora in settima giornata persista la febbre, deve essere aggiunta una terapia antimicotica su base empirica. Rispetto all'amfotericina B, il voriconazolo ha dimostratp di possedere un'efficacia equivalente e una minore tossicità. Nelle infezioni fungine non responsive alla terapia di prima linea o in caso di intolleranza alla terapia stessa vanno prese in considerazione la capsofungina o l'amfotericina liposomiale. Gli antibatterici e gli antimicotici vanno somministrati fino a quando il paziente si mantiene neutropenico, indipendentemente dal fatto che sia stata documentata l'origine della febbre.

TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA PROMIELOCITICA La tretinoina è un farmaco somministrabile per via orale che induce la differenziazione delle cellule leucemiche che presentano la mutazione t(15;17). Sebbene la LPA risponda alla citarabina e alla daunorubicina, il 10% circa dei pazienti trattati con questi farmaci muore a causa di una coagulazione intravascolare disseminata indotta dalla liberazione dei componenti dei granuli da parte delle cellule tumorali distrutte. La tretinoina non causa coagulazione intravascolare disseminata, ma è responsabile di un'altra complicanza, definita appunto sindrome da acido retinoico. Essa si verifica entro le prime 3 settimane di trattamento ed è caratterizzata da febbre, dispnea, dolore toracico, infiltrati polmonari, versamento pleurico e pericardico e ipossia. La sindrome è legata all'adesione di cellule neoplastiche differenziate all'endotelio vascolare polmonare. Nel trattamento della sindrome da acido retinoico possono essere efficaci glucocorticoidi, chemioterapia e/o misure di supporto. La mortalità è di circa il 10%.

La tretinoina (45 mg/m^2/die *per os* fino a quando venga accertata la remissione) associata alla chemioterapia con antracicline sembra rappresentare uno dei trattamenti più sicuri ed efficaci per la LPA e, a differenza di quanto si verifica per gli altri tipi di LMA, i pazienti affetti da tale sottotipo possono beneficiare sia della tretinoina sia della chemioterapia per il mantenimento.

Con il triossido di arsenico si ottengono risposte significative fino all'85% dei pazienti refrattari alla tretinoina e il suo uso è stato studiato come parte del trattamento iniziale della LPA nell'ambito di studi clinici. Sono in corso studi ulteriori sull'associazione di triossido di arsenico e tretinoina senza chemioterapia.

L'identificazione della malattia minima residua mediante amplificazione RT-PCR del prodotto genico chimerico t(15;17) sembra essere predittiva di recidiva. La scomparsa di segnale si associa a una sopravvivenza libera da malattia a lungo termine; la sua persistenza è predittiva di recidiva. Parallelamente all'aumentata sensibilità del test, alcuni pazienti con persistenza del prodotto genico anomalo non sono andati incontro a recidiva. Sono in corso studi per determinare se vi sia una soglia critica di trascritto ibrido che possa predire in maniera univoca la recidiva leucemica.

TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO Sebbene l'induzione di una prima remissione completa duratura sia un elemento cruciale per la sopravvivenza a lungo termine libera da malattia nella LMA, in assenza di una terapia post-remissione tutti i pazienti di fatto vanno incontro a recidiva e, a quel punto, la LMA può essere guarita solo mediante trapianto di cellule staminali.

La terapia di consolidamento ha lo scopo di eradicare tutte le cellule leucemiche residue al fine di prevenire le recidive e prolungare la sopravvivenza. La scelta della terapia di consolidamento nella LMA è spesso basata sull'età (<55-65 e >55-65). Per i pazienti più giovani la maggior parte degli studi prevede una chemioterapia intensiva e il trapianto di cellule staminali allogenico o autologo. La citarabina ad alte dosi è più efficace della citarabina a dosi standard. Il *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB), per esempio, ha confrontato la durata della remissione completa in pazienti assegnati con modalità random a tre diversi gruppi di terapia di consolidamento, per 4 cicli, rispettivamente con citarabina ad alte dosi (3 g/m^2 ogni 12 ore nei giorni 1, 3 e 5), a dosi intermedie (400 mg/m^2 per 5 giorni in infusione continua) o standard (100 mg/m^2/die per 5 giorni in infusione continua). Un effetto dose-risposta del farmaco è stato dimostrato nei pazienti affetti da LMA con meno di 60 anni di età. La citarabina ad alte dosi ha prolungato in maniera significativa la durata della remissione completa e ha aumentato la percentuale di guarigione nei pazienti con cariotipo favorevole [t(8;21) e inv(16)] o normale, mentre non ha avuto effetti significativi nei pazienti con altre anomalie citogenetiche. Per i pazienti più anziani è stata presa in considerazione la possibilità di una terapia intensiva a dosi attenuate, comprendente o la chemioterapia o il trapianto di cellule staminali allogenico non mieloablativo, così come la possibilità di introdurre nuovi farmaci **(Tab. 104-3)**.

Il trapianto allogenico di cellule staminali è effettuato in pazienti con meno di 70 anni con donatore HLA-compatibile che presentino un assetto citogenetico ad alto rischio. Nel sottogruppo di pazienti senza anomalie citogenetiche ma con reperti molecolari conferenti un alto rischio, come ITD del gene *FLT3*, il trapianto allogenico di cellule staminali andrebbe di preferenza attuato nel contesto di trial clinici, dal momento che non è ancora noto l'impatto di una terapia aggressiva sull'esito della malattia. La recidiva successiva a un trapianto di cellule staminali allogenico si osserva solo in una limitata percentuale di pazienti, ma la tossicità legata al trattamento è relativamente elevata e le complicanze includono la malattia venocclusiva epatica, la GVHD e le infezioni. Il trapianto autologo può essere effettuato nei pazienti giovani e in quelli più anziani, utilizzando le medesime terapie di preparazione. I pazienti ricevono le proprie cellule staminali raccolte durante la fase di remissione. La tossicità rispetto al trapianto allogenico è inferiore (tasso di mortalità del 5%), mentre è più elevata la percentuale di recidive. Per il trapianto autologo gli studi randomizzati non hanno dimostrato risultati superiori a quelli della chemioterapia post-remissione a dosi convenzionali. L'elevata percentuale di recidive è imputabile all'assenza dell'effetto *graft-versus-leukemia* osserva-

TABELLA 104-3 NUOVI AGENTI IN CORSO DI STUDIO PER IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA NELL'ADULTO

Classe di farmaci	Esempio di farmaco/i
Modulatori di *MDR1*	Ciclosporina LY335979
Agenti demetilanti	Decitabina, 5-azacitidina, zebularina
Inibitori dell'istone-deacetilasi	Acido idroxamico suberoilanilide (SAHA), MS275, LBH589, acido valproico
Metalli pesanti	Triossido di arsenico, antimonio
Inibitori della farnesil-transferasi	R115777, SCH66336
Inibitori di *FLT3*	SU11248, PKC412, MLN518, CHIR-258
Antagonisti di HSP-90	17-allilaminogeldanamicina (17-AAG) o derivanti
Inibitore di *BCR/ABL PDGFR/KIT*	Imatinib (ST1571, Glivec), dasatinib, nilotinib
Inibitore della telomerasi	GRN163L
Inibitori del ciclo cellulare	Flavopiridolo, CYC202 (R-Roscovitine), SNS-032
Analoghi nucleosidici	Clofarabina, troxacitabina
Anticorpi umanizzati	Anti-CD33 (SGN33), anti-DR4, anti-DR5, anti-KiR
Anticorpi coniugati a tossine	Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg)
Anticorpi radiomarcati	M195 umano marcato con ittrio-90

to con il trapianto allogenico, nonché alla possibile contaminazione delle cellule staminali autologhe, il "purging", con cellule neoplastiche. La purificazione delle cellule staminali autologhe non ha ridotto il tasso di recidiva nel trapianto autologo.

I *trial* randomizzati che hanno confrontato la chemioterapia intensiva e il trapianto di cellule staminali, sia autologo sia allogenico, hanno mostrato un incremento della durata della remissione con il trapianto allogenico rispetto al trapianto autologo o alla chemioterapia da sola. La sopravvivenza globale è tuttavia simile in generale, dal momento che il migliore controllo della malattia che si ottiene con il trapianto allogenico è annullato dall'aumento di tossicità fatale. Mentre le cellule staminali sono state in passato ottenute dal midollo osseo, attualmente viene prevalentemente eseguita la loro raccolta dal sangue dopo schemi terapeutici di mobilizzazione che comprendono i fattori di crescita associati o no a chemioterapia. I fattori prognostici possono essere d'aiuto per la selezione di pazienti in prima remissione completa per i quali il trapianto potrebbe essere più efficace.

L'approccio degli Autori prende in considerazione il trapianto allogenico in prima remissione completa nei pazienti con cariotipo ad alto rischio. Sono potenziali candidati anche i pazienti con cariotipo normale ma con altri fattori di rischio per una prognosi sfavorevole (per es., pregressa malattia ematologica, mancata remissione dopo un singolo ciclo di terapia di induzione, PTD del gene *MLL*, ITD del gene *FLT3*, sovraespressione di *BAALC*). In assenza di un donatore HLA-compatibile, vengono invece considerati nuovi approcci terapeutici. Nei pazienti con LMA ad alto rischio sono in corso di valutazione nuove strategie di trapianto, tra cui il trapianto di cellule staminali a intensità ridotta. I pazienti con t(8;21) e inv(16) sono trattati con somministrazioni ripetute di citarabina ad alte dosi, che offre percentuali più elevate di guarigione senza la morbidità legata al trapianto. Tra i pazienti affetti da LMA con t(8;21) e inv(16), quelli con mutazioni *KIT* possono essere candidati per nuovi studi sperimentali.

Il trapianto autologo di cellule staminali è generalmente effettuato nei pazienti con LMA solo nel contesto di studi clinici o qualora il rischio legato a chemioterapie intensive e ripetute sia ritenuto più elevato rispetto a quello del trapianto autologo (per es., nei pazienti con grave alloimmunizzazione piastrinica.

RECIDIVA Una volta verificatasi una recidiva difficilmente si ottiene la guarigione con un'ulteriore chemioterapia convenzionale. I pazienti idonei per il trapianto allogenico dovrebbero ricevere questo trattamento immediatamente alle prime avvisaglie della recidiva. La sopravvivenza libera da malattia a lungo termine è approssimativamente la stessa (dal 30 al 50%) con il trapianto allogenico in prima recidiva o in seconda remissione. Il trapianto autologo salva circa il 20% dei pazienti con LMA in recidiva e con malattia chemiosensibile. Al momento della recidiva i più importanti fattori predittivi di risposta sono la durata della precedente remissione completa, il fatto che l'iniziale remissione completa sia stata ottenuta con uno o con due cicli di chemioterapia e il tipo di terapia di consolidamento utilizzata.

A causa della prognosi sfavorevole in caso di prima recidiva precoce (<12 mesi), per i pazienti che non hanno donatori HLA-compatibili sono giustificati tentativi con approcci innovativi, come nuovi farmaci o le immunoterapie (Tab. 104-3). I pazienti con una prima remissione completa di maggiore durata (>12 mesi) vanno generalmente incontro a recidiva con una malattia chemiosensibile e hanno più elevate probabilità di ottenere una risposta completa. In questi pazienti, comunque, la guarigione è improbabile e, qualora non fosse possibile il trapianto, dovrebbe essere considerato il ricorso a nuovi approcci di trattamento. Una terapia promettente è quella con decitabina, un analogo nucleosidico che inibisce la DNA metiltransferasi con conseguente annullamento delle metilazioni anomale nelle cellule leucemiche. È interessante notare che l'inibizione della metiltranferasi si verifica a dosi molto più basse rispetto a quelle comunemente utilizzate per ottenere l'effetto citotossico nella LMA. La decitabina a basse dosi produce una remissione completa in un piccolo sottogruppo di pazienti con LMA recidivante, alcuni con un cariotipo sfavorevole. Sono necessari nuovi farmaci.

Per i pazienti anziani (età >60), per i quali non sono disponibili studi clinici, un'alternativa è rappresentata dal gemtuzumab-ozogamicina (Mylotarg). Si tratta di una chemioterapia con un anticorpo mirato che consiste in un anticorpo umanizzato anti-CD33 legato alla calicheamicina, un potente antibiotico ad attività antitumorale. Il tasso di risposta completa è di circa il 30%. La sua efficacia nelle recidive precoci (<6 mesi) o nei pazienti con LMA refrattaria è limitata, probabilmente perché la calicheamicina è un potente substrato per la MDR1. La terapia con gemtuzumab-ozogamicina è associata a manifestazioni tossiche come mielodepressione, tossicità da infusione e malattia venocclusiva. La premedicazione con glucocorticoidi può ridurre in molti casi le reazioni infusionali. Sono in corso studi volti a valutare l'efficacia del Mylotarg associato alla chemioterapia in pazienti sia giovani sia anziani affetti da LMA non precedentemente trattata.

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

INCIDENZA

L'incidenza della leucemia mieloide cronica (LMC) è di 1,5 casi su 100 000/anno e, corretta per l'età, è più alta negli uomini rispetto alle donne (2:1,2). L'incidenza della LMC aumenta lentamente con l'età fino a circa 45 anni, quando inizia a salire rapidamente. Tra il 1997 e il 2003 si è osservata una lieve riduzione di incidenza della malattia per il sesso maschile (4,4%) rispetto agli anni 1977-1997.

DEFINIZIONE

La diagnosi di LMC viene stabilita identificando l'espansione clonale di una cellula staminale emopoietica che possiede una traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22. Questa traslocazione dà luogo alla fusione testa-coda del gene della regione di raggruppamento dei punti di rottura (*breakpoint cluster region*, *BCR*) sul cromosoma 22q11 con il gene *ABL* (acronimo di *Abelson murine leukemia virus*) sul cromosoma 9q34. La malattia, non trattata, è caratterizzata dall'inevitabile transizione da una fase cronica a una fase accelerata seguita da una crisi blastica in un periodo medio di 4 anni.

EZIOLOGIA

Non è stata accertata alcuna chiara correlazione con l'esposizione a farmaci citotossici, così come non vi è nessuna prova a sostegno dell'eziologia virale. Prima dell'introduzione dell'imatinib, il fumo di sigaretta accelerava la progressione verso la crisi blastica, influendo quindi negativamente sulla sopravvivenza nei soggetti affetti da LMC. I sopravvissuti alla bomba atomica hanno mostrato un'aumentata incidenza di malattia e in essi si è stimato che lo sviluppo di una massa di cellule della LMC pari a 10 000/μl richiedesse 6,3 anni di tempo. Nei sopravvissuti all'incidente di Chernobyl non è stata riportata un'aumentata incidenza di LMC, e ciò depone a favore del fatto che solo alte dosi di radiazioni possono indurre la malattia.

FISIOPATOLOGIA

Si ritiene che il prodotto del gene di fusione derivante dalla t(9;22) svolga un ruolo centrale nello sviluppo della LMC. Il gene chimerico viene trascritto in un mRNA ibrido *BCR/ABL* in cui l'esone 1 di *ABL* è sostituito da un numero variabile di esoni 5′ di *BCR*. Le proteine di fusione Bcr/Abl ($p210^{BCR\text{-}ABL}$) sono prodotte in modo tale da contenere i domini aminoterminali di Bcr e quelli carbossiterminali di Abl. La rara formazione di un punto di rottura nella regione 3′ del gene BCR provoca la formazione di una proteina di fusione di 230 kDa, la $p230^{BCR/ABL}$. Le proteine di fusione Bcr/Abl possono trasformare i progenitori emopoietici in vitro. Inoltre, la ricostituzione emopoietica in topi letalmente irradiati con l'iniezione di cellule midollari infettate con un retrovirus dotato del gene che codifica la $p210^{BCR\text{-}ABL}$ ha provocato nel 50% dei topi coinvolti nell'esperimento lo sviluppo di una sindrome mieloproliferativa che somigliava alla LMC. Oligomeri antisenso specifici alle giunzioni *BCR/ABL* inibiscono la crescita delle cellule leucemiche t(9;22)+ senza influenzare la formazione di colonie normali.

I meccanismi attraverso i quali la $p210^{BCR\text{-}ABL}$ promuove il passaggio dalla condizione benigna a quella pienamente maligna non è ancora chiaro. L'RNA messaggero per *BCR/ABL* può essere occasionalmente identificato in soggetti normali. Comunque, l'attacco di *BCR* ad *ABL* comporta tre variazioni funzionali d'importanza critica: 1) la proteina Abl diviene costituzionalmente attiva come enzima ad attività tirosinchinasica (TK), attivando successivamente le chinasi a valle della via metabolica, che prevengono l'apoptosi; 2) l'attività di Abl come proteina legante il DNA si attenua; 3) si accentua il legame di Abl ai microfilamenti citoscheletrici di actina.

Progressione della malattia Gli eventi associati alla transizione verso la fase acuta, evento comune nell'era preimatinib, sono stati oggetto di ampi studi. L'instabilità cromosomica del clone maligno, che porta per esempio all'acquisizione di alterazioni cromosomiche aggiuntive, come un'ulteriore t(9;22), una trisomia 8 o una 17p− (perdita di p53), è una caratteristica fondamentale della LMC. L'acquisizione di tali anomalie genetiche e/o molecolari è ritenuta cruciale per la trasformazione fenotipica. Ampie delezioni adiacenti al punto di rottura della traslocazione sul cromosoma 9, rilevate dalla PCR con microsatelliti o dalla FISH, si associano a un ridotto tempo di sopravvivenza. In un sottogruppo di pazienti sono state associate alla progressione della malattia alterazioni strutturali eterogenee del gene p53, così come alterazioni strutturali e mancata produzione della proteina del gene del retinoblastoma e della componente catalitica della telomerasi. Sono rari i casi di pazienti che presentano alterazioni dell'omologo dell'oncogene virale del sarcoma di ratto (*RAS*). Esistono anche sporadiche segnalazioni che evidenziano la presenza di alterazioni del gene *MYC* (acronimo di *myelocytomatosis virus*). Anche una progressiva metilazione ex novo del DNA nel locus *BCR/ABL* e l'ipometilazione del *promoter* retrotrasposone *LINE-1* si sono dimostrate in grado di preannunciare la trasformazione blastica. Anche l'interleuchina 1 β può essere coinvolta nella progressione della LMC verso la fase blastica, così come, perché si realizzi la trasformazione blastica, può essere richiesta l'inattivazione funzionale della proteina ad attività di soppres-

sione tumorale fosfatasi A2. Una LMC che sviluppi resistenza all'imatinib è a rischio di progressione verso una fase accelerata/crisi blastica. Esistono numerose vie di trasformazione della malattia, sebbene l'esatto momento in cui intervengono e la rilevanza di ciascuna di esse rimangano oscuri.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sintomi L'esordio clinico della fase cronica è generalmente insidioso. Di conseguenza, in alcuni pazienti la diagnosi viene posta mentre essi sono ancora asintomatici, durante normali esami di routine; altri pazienti presentano all'esordio affaticamento, malessere e calo ponderale, oppure sintomi derivanti da splenomegalia, come sazietà precoce, dolore o sensazione di ingombro nel quadrante superiore sinistro dell'addome. Meno comuni sono i reperti legati a disfunzioni granulocitarie e piastriniche, come infezioni, trombosi o sanguinamento. Occasionalmente i pazienti si presentano con manifestazioni di leucostasi dovute a grave leucocitosi, come ischemie acute, ictus, infarto miocardico, trombosi venosa, priapismo, disturbi visivi e insufficienza polmonare. I pazienti con LMC positiva per $p230^{BCR/ABL}$ presentano un decorso della malattia più indolente.

La progressione della LMC è associata a un peggioramento dei sintomi. Una febbre inspiegabile, una significativa perdita di peso, la necessità di aumentare la dose dei farmaci che controllano la malattia, dolori ossei e articolari, emorragie, trombosi e infezioni sono tutti elementi indicativi di evoluzione verso la fase accelerata o blastica. In meno del 10-15% dei casi di nuova diagnosi la presentazione avviene come malattia in fase accelerata o LMC in fase blastica *de novo*.

Segni obiettivi Il reperto obiettivo più frequente è la splenomegalia, di entità variabile da lieve a moderata, mentre è occasionale in riscontro di lieve epatomegalia. La persistenza della splenomegalia nonostante il proseguimento della terapia è un segno di accelerazione della malattia. La linfoadenopatia e i sarcomi mieloidi sono rari, tranne che nelle fasi tardive della malattia, e la loro presenza costituisce un fattore prognostico sfavorevole.

Alterazioni ematologiche Alla diagnosi è presente una conta leucocitaria elevata, con granulocitosi e screzio mieloide. Di solito la percentuale di blasti circolanti è inferiore al 5% e quella di blasti e promielociti è al di sotto del 10%, essendo la maggior parte delle cellule rappresentate da mielociti, metamielociti e forme a banda. Nei pazienti non trattati si possono osservare variazioni cicliche nella conta leucocitaria. Alla diagnosi la conta piastrinica è quasi sempre elevata ed è presente anemia normocitica e normocromica di grado lieve. La fosfatasi alcalina leucocitaria è tipicamente bassa nelle cellule della LMC. I livelli sierici di vitamina B_{12} e delle proteine leganti la vitamina B_{12} sono elevati. Al momento della diagnosi le funzioni fagocitiche sono di solito normali e tali rimangono durante la fase cronica. Negli stadi avanzati si verifica un'aumentata produzione di istamina secondaria a basofilia, che causa diarrea, prurito, vampate di calore e rossore.

Al momento della diagnosi la cellularità midollare è aumentata, con un incremento del rapporto tra elementi mieloidi ed eritroidi. La percentuale di blasti midollari è generalmente normale o leggermente aumentata. Possono essere osservate basofilia, eosinofilia e monocitosi, midollari o periferiche. Nel midollo si nota un grado significativo di fibrosi reticolinica quantificabile con le opportune colorazioni in circa la metà dei pazienti, mentre la fibrosi conclamata è insolita all'esordio.

La *fase accelerata* della malattia è caratterizzata dallo sviluppo di: anemia ingravescente non imputabile a perdite ematiche o alla terapia; evoluzione citogenetica clonale; percentuale di blasti midollari o periferici dal 10 al 20%; basofilia midollare o periferica superiore o uguale al 20% o conta piastrinica inferiore a 100 000/μl. Con il termine *crisi blastica* si definisce una leucemia acuta con una percentuale di blasti, midollari o periferici, superiore o uguale al 20%. Può essere riscontrata la presenza di neutrofili iposegmentati (anomalia di Pelger-Huët). Le cellule blastiche possono essere classificate come mieloidi, linfoidi, eritroidi o indifferenziate, sulla base degli aspetti morfologici, citochimici e immunologici. Lo sviluppo di una crisi blastica *de novo* o in seguito a terapia con imatinib è raro.

Alterazioni cromosomiche Il marchio citogenetico della LMC, riscontrabile nel 90-95% dei casi, è la t(9;22)(q34;q12). In passato essa veniva riconosciuta per la presenza di un cromosoma 22 accorciato (22q–), denominato *cromosoma Philadelphia*, derivato dalla traslocazione reciproca t(9;22). Alcuni pazienti possono avere traslocazioni complesse (definite *traslocazioni varianti*) che coinvolgono tre, quattro o cinque cromosomi (risultando di solito compresi i cromosomi 9 e 22). Le conseguenze molecolari di queste variazioni cromosomiche sono comunque simili a quelle derivanti dalla t(9;22) tipica. Per porre diagnosi di LMC si dovrebbe evidenziare in tutti i pazienti la traslocazione, mediante test citogenetici, FISH o test molecolari.

FATTORI PROGNOSTICI

La prognosi dei pazienti affetti da LMC è variabile. Prima dell'utilizzo dell'imatinib mesilato la percentuale attesa di decessi era del 10% entro 2 anni e di circa il 20% per anno successivamente, con una sopravvivenza mediana che era dunque di circa 4 anni. Sono stati pertanto elaborati numerosi modelli prognostici che identificano nella LMC differenti gruppi di rischio. Il sistema di stadiazione più frequentemente usato è stato derivato da un'analisi multivariata dei fattori prognostici. L'indice di Sokal, sviluppato sulla base di indicazioni emerse da pazienti trattati con chemioterapia, considera la percentuale di blasti circolanti, le dimensioni della milza, la conta piastrinica, l'evoluzione molecolare del clone e l'età come i più importanti indicatori prognostici. Il sistema Hasford, elaborato invece sulla base di dati tratti da pazienti trattati con interferone α (IFN-α), identifica età, volume splenico, percentuale di blasti circolanti, conta piastrinica e percentuale di eosinofili e basofili come i più importanti indicatori prognostici. Tale sistema differisce dall'indice di Sokal perché non valuta l'evoluzione clonale, ma include la percentuale di eosinofili e basofili. Applicato a una casistica di 272 pazienti trattati con interferone α (IFNα), il sistema Hasford si è rivelato migliore rispetto all'indice Sokal nell'indicare il tempo di sopravvivenza; esso ha identificato più pazienti a basso rischio, lasciando solo un piccolo numero di casi nel gruppo ad alto rischio. Risultati preliminari indicano che entrambi i sistemi, Sokal e Hasford, sono applicabili ai pazienti trattati con imatinib.

T LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

La terapia della LMC sta subendo una rapida evoluzione perché accanto a un trattamento sicuramente curativo (trapianto allogenico), gravato da tossicità significativa, è disponibile un nuovo trattamento mirato (imatinib) con esito eccellente sulla base di dati di follow-up a 5 anni. L'esperienza del medico e le preferenze del paziente dovrebbero pertanto essere considerate nella decisione della terapia. Entrambe le opzioni terapeutiche dovrebbero essere discusse con il paziente e la decisione andrebbe presa sulla base dei risultati dei rischi e delle tossicità dei diversi approcci.

Nella LMC l'obiettivo attuale della terapia è ottenere una prolungata e durevole emopoiesi non neoplastica e non clonale, il che implica l'eradicazione di tutte le cellule contenenti il trascritto *BCR/ABL*. Dunque, l'obiettivo è rappresentato dalla remissione molecolare completa e dalla guarigione. La proposta di un algoritmo di trattamento con imatinib dei pazienti con nuova diagnosi di LMC è presentata nella **tabella 104-4**.

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI ALLOGENICO I trapianto di cellule staminali (TCS) allogenico è complicato da una mortalità precoce

TABELLA 104-4 MOMENTI DECISIONALI NEL TRATTAMENTO CON IMATINIB DEI PAZIENTI CON NUOVA DIAGNOSI DI LMC

	Scelte terapeutiche[a]	
	Trapianto da donatore HLA-compatibile (consanguineo o no), dasatinib, nuovi farmaci	Proseguire con una dose uguale[b] o aumentata[c]
Tempo, mesi	**Momenti decisionali**	
3	Remissione completa ematologica assente	Remissione completa ematologica[b,d]
6	Remissione citogenetica assente	Qualsiasi remissione citogenetica[c]
12	Remissione citogenetica assente o minore[e]	Remissione citogenetica completa[b,f] o parziale[c,g]
18	Risposta citogenetica assente, minore o parziale	Remissione citogenetica completa[b]
Qualsiasi momento	Perdita della remissione ematologica, citogenetica o molecolare precedentemente acquisita	

[a] *Nutritional Comprehensive Cancer Network, Chronic myelogenous leukemia.*
[b] Indica che in corrispondenza di questo momento decisionale i pazienti dovrebbero essere trattati mantenendo la stessa dose.
[c] Indica che in corrispondenza di questo momento decisionale, per i pazienti in trattamento con 400 mg/die, si può decidere di continuare con lo stesso dosaggio o di aumentarlo, se tollerato, fino a un massimo di 600-800 mg/die.
[d] Remissione ematologica completa, leucociti <10 000/μl, normalità dei seguenti parametri: morfologia cellulare ematica, emoglobina, conta piastrinica, oltre a regressione della splenomegalia.
[e] Remissione citogenetica minore, 36-85% di metafasi midollari con t(9;22).
[f] Remissione citogenetica completa, assenza di metafasi midollari con t(9;22).
[g] Remissione citogenetica parziale, 1-35% di metafasi midollari con t(9;22).
Abbreviazioni: HLA (*human leukocyte antigens*), antigeni leucocitari umani.

legata alla procedura stessa del trapianto. L'esito del trapianto dipende da molti fattori, fra cui: 1) il paziente (cioè l'età e la fase della malattia); 2) il tipo di donatore (singenico, cioè gemello monozigote, oppure allogenico HLA-compatibile, consanguineo o non consanguineo); 3) il regime di condizionamento mieloablativo o a intensità ridotta; 4) la presenza di GVHD; 5) il trattamento post-trapianto.

Paziente I pazienti dovrebbero avere un'accettabile funzione d'organo, età inferiore a 70 anni e un donatore sano compatibile. Inoltre, la sopravvivenza dopo un trapianto eseguito nelle fasi accelerata e blastica della malattia si riduce in maniera notevole e si associa a elevati tassi di recidiva. Il trapianto precoce di midollo osseo (TMO) in fase cronica (1-2 mesi dalla diagnosi) è superiore a quello effettuato più tardivamente. Dopo l'introduzione dell'imatinib, il trapianto allogenico dovrebbe essere utilizzato quando possibile, per i pazienti con malattia in fase accelerata/blastica o in quelli con mancata risposta o progressione in corso di terapia con imatinib.

Donatore Il trapianto da donatore familiare, HLA-identico oppure non compatibile per un solo *locus* HLA, dovrebbe essere tenuto in considerazione in ogni paziente affetto da LMC che sia idoneo al trapianto da consanguineo HLA-compatibile. Il trapianto di midollo osseo (TMO) singenico nei pazienti con LMC in fase cronica porta a una sopravvivenza libera da malattia a 7 anni nel 55% dei pazienti, con una percentuale di recidiva del 30%. Effettuando il trapianto di midollo osseo da donatore consanguineo HLA-identico nella fase cronica, si ottiene una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni nel 40-70% dei pazienti, con una quota di recidiva del 25%. Nei soggetti con meno di 30 anni il trapianto di midollo osseo da donatore non consanguineo HLA-compatibile, in fase cronica ed entro il primo anno dalla diagnosi, produce una sopravvivenza a 5 anni libera da malattia simile a quella che si osserva in caso di trapianto da fratello compatibile. Per tutti gli altri gruppi di pazienti trattati con trapianto da soggetti non consanguinei si osservano tassi più elevati di insuccesso e di GVHD acuta e cronica, oltre a una più lunga convalescenza, rispetto a quelli che ricevono il trapianto allogenico da un consanguineo.

La differenza di sesso tra donatore e ricevente ha un effetto negativo sul trapianto, con esito peggiore in caso di donatore femmina e ricevente maschio, fatto attribuito a una GVDH nei confronti dell'antigene di istocompatibilità posto sul comosoma Y del maschio.

È in corso di valutazione l'uso del sangue periferico come fonte di cellule progenitrici emopoietiche, che potrebbe offrire un più rapido attecchimento del trapianto, oltre a minori rischi per il donatore. Alcuni studi effettuati su donatori non consanguinei non hanno dimostrato differenze riguardo a GVHD e miglioramento della sopravvivenza libera da malattia, confrontando le cellule staminali derivate da sangue periferico o da midollo. In caso di donatori consanguinei compatibili nella LMC in fase cronica, le cellule staminali midollari portano a un'incidenza cumulativa di recidiva a 3 anni più elevata, mentre i pazienti che ricevono cellule staminali periferiche mostrano una più elevata incidenza di GVHD cronica. Attualmente alcuni centri prelevano midollo osseo e sangue periferico dai donatori consanguinei per ogni nuovo paziente con diagnosi di LMC in fase cronica. Ai soggetti con malattia in fase più avanzata va proposto il trapianto di cellule staminali periferiche. Il sangue da cordone ombelicale può permettere il trapianto di cellule staminali non compatibili con incidenza di GVHD notevolmente ridotta e senza apparente compromissione dell'effetto del trapianto contro la leucemia. Un problema legato all'impiego del sangue del cordone ombelicale è quello di riuscire a ottenere un numero di cellule progenitrici sufficiente a ricostituire l'emopoiesi in un soggetto adulto.

Schemi di condizionamento Numerosi gruppi di ricercatori hanno valutato protocolli mieloablativi. La ciclofosfamide associata all'irradiazione *total-body* ha effetti simili a quelli di busulfano più ciclofosfamide in termini di probabilità di sopravvivenza a 3 anni, recidiva, sopravvivenza libera da eventi patologici, velocità di attecchimento e incidenza di malattia venocclusiva del fegato. Un numero significativamente più elevato di pazienti nel gruppo sottoposto a irradiazione *total-body* ha mostrato un maggiore innalzamento della creatinina, una GVHD acuta, più lunghi periodi di febbre, emocolture positive, ricoveri in ospedale e una più lunga degenza. Con il busulfano sono stati osservati, tuttavia, un incremento della GVHD cronica, bronchiolite obliterante e alopecia. Il dosaggio plasmatico del busulfano non ha dimostrato un'associazione significativa tra i livelli del farmaco e la tossicità a esso correlata, mentre livelli più bassi si associano a un aumentato rischio di recidiva. Il busulfano per via endovenosa permette inoltre un miglior controllo dei livelli sierici. Da numerosi gruppi di ricercatori sono stati riportati trapianti non mieloablativi in cui il protocollo di preparazione era volto a eliminare i linfociti dell'ospite piuttosto che il midollo osseo, ma non è stato ancora pubblicato alcun trial randomizzato di confronto tra i due approcci. Analisi retrospettive mostrano che i protocolli di condizionamento a ridotta intensità sortiscono effetti equivalenti o accettabili (in termini sia di tossicità sia di risultati). Poiché la ridotta tossicità associata al mantenimento dell'efficacia antitumorale rappresenta l'obiettivo da perseguire, il trapianto non mieloablativo è quello consigliato dagli Autori.

Sviluppo e tipo di GVHD Lo sviluppo di una GVHD di grado I riduce il rischio di recidiva rispetto ai casi in cui essa è assente. Una minore quota di recidive è stata osservata anche nei pazienti con GVHD di grado II, ma questa si accompagna a una mortalità sostanzialmente più elevata, legata al trapianto. La diminuzione della percentuale di recidive potrebbe essere dovuta a una reazione del trapianto contro la leucemia. La deplezione di linfociti T eseguita sul midollo del donatore è in grado di prevenire la GVHD, ma provoca un aumento del rischio di recidiva che supera la percentuale di recidive osservabile dopo trapianto singenico. Pertanto, i linfociti T provenienti dal midollo del donatore risultano essere mediatori di un importante effetto antileucemico (reazione del trapianto contro la leucemia) e perfino il trapianto singenico potrebbe esprimere una limitata attività del trapianto contro la leucemia nella LMC.

Trattamento post-trapianto I livelli dei prodotti di trascrizione *BCR/ABL* sono stati considerati indicatori precoci di recidiva ematologica dopo un trapianto. Essi dovrebbero facilitare gli approcci, modificati a seconda del rischio, con terapia immunosoppressiva o inibitore/i delle TK o con l'associazione di entrambi. Le infusioni di leucociti del donatore (senza previa chemioterapia di condizionamento o profilassi per la GVHD) possono indurre remissioni ematologiche e citogenetiche nei pazienti con recidiva di LMC dopo trapianto allogenico di cellule staminali.

L'imatinib può controllare una LMC che sia recidivata dopo TCS allogenico, ma è talora associato a mielosoppressione e recidiva di GVHD grave. È in corso di studio l'utilizzo di imatinib dopo TCS allogenico, allo scopo di prevenire le recidive in pazienti con malattia avanzata al momento del trapianto (pazienti a elevato rischio di recidiva), pazienti sottoposti a trapianti non mieloablativi o pazienti con una lenta riduzione del messaggio *BCR/ABL* dopo il trapianto. L'imatinib è stato anche associato ai linfociti del donatore al fine di indurre rapide remissioni molecolari nei pazienti con LMC recidivante dopo TCS allogenico. L'interesse è volto anche a studi su nuovi inibitori della TK da impiegare dopo il trapianto nelle LMC resistenti all'imatinib.

IMATINIB MESILATO L'imatinib mesilato (Glivec) agisce mediante inibizione competitiva del sito di legame dell'adenosin trifosfato (ATP) con la chinasi Abl nella sua conformazione inattiva, con conseguente inibizione della fosforilazione della tirosina nelle proteine coinvolte nella trasduzione di segnale Bcr/Abl. Esso mostra un elevato grado di specificità per Bcr/Abl, per il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine e per le tirosinchinasi Kit. L'imatinib induce apoptosi nelle cellule che esprimono Bcr/Abl.

Nei casi di LMC di nuova diagnosi, l'imatinib, alla dose di 400 mg/die, è più efficace dell'associazione di IFN-α e citarabina. La remissione ematologica completa, a 18 mesi, è stata ottenuta nel 97% dei pazienti trattati con imatinib, rispetto al 69% di quelli trattati con IFN-α e citarabina. Analogamente, la percentuale di remissione completa citogenetica era del 76% con l'imatinib, rispetto al 14% di IFN-α e citarabina

Tutti i pazienti trattati con imatinib che avevano ottenuto una remissione molecolare maggiore (26%), definita come riduzione superiore a 3 logaritmi del livello di trascritti *BCR/ABL* a 18 mesi, rispetto ai livelli pretrattamento, erano liberi da progressione a 5 anni. La sopravvivenza libera da progressione a 5 anni per i pazienti che avevano ottenuto una remissione citogenetica completa, ma una remissione molecolare meno pronunciata, era del 98%, mentre era dell'87% per i pazienti che non avevano ottenuto a 18 mesi una remissione citogenetica completa. Tali risultati hanno portato a pareri concordi sul fatto che le risposte molecolari possano essere l'obiettivo del trattamento nella LMC. Sono stati sviluppati percorsi decisionali specifici per i pazienti con LMC in fase cronica (Tab. 104-4). Per esempio, i pazienti con LMC in fase cronica che non hanno ottenuto alcuna remissione citogenetica dopo 6 mesi di imatinib difficilmente conseguiranno una remissione molecolare maggiore e per loro dovrebbero essere considerati altri approcci di trattamento.

Una progressione in fase accelerata/blastica della malattia è stata osservata nel 3% dei pazienti trattati con imatinib rispetto all'8,5% di quelli trattati con IFN-α e citarabina durante il primo anno. Con il prolungarsi dell'osservazione l'incidenza annuale della progressione di malattia in corso di terapia con imatinib si è ridotta gradualmente fino a <1% durante il quarto e quinto anno e nessuno dei pazienti che aveva ottenuto una remissione citogenetica completa durante il primo anno di trattamento con imatinib ha mostrato progressione verso la fase accelerata/blastica della malattia.

L'imatinib è somministrato per via orale. Gli effetti collaterali principali sono ritenzione idrica, nausea, crampi muscolari, diarrea e *rash* cutanei, il cui controllo si basa essenzialmente su misure di supporto. La mielosoppressione rappresenta l'effetto collaterale ematologico più comune sebbene sia nel complesso rara; può richiedere la sospensione del farmaco e/o il supporto con fattori di crescita. Dosi inferiori a 300 mg/die sembrano inefficaci e possono condurre allo sviluppo di resistenza.

Fino a oggi sono stati descritti quattro meccanismi di resistenza: 1) amplificazione genica; 2) mutazione nel sito della chinasi; 3) aumentata espressione delle proteine deputate al trasporto extracellulare dei farmaci; 4) vie di segnale alternative in grado di compensare da un punto di vista funzionale i meccanismi sensibili all'imatinib. Tutti e quattro i meccanismi hanno costituito l'obiettivo di *trial* clinici.

L'amplificazione del gene *BCR/ABL* e le ridotte concentrazioni intracellulari di imatinib sono contrastate intensificando la terapia con dosi più elevate di imatinib (fino a 800 mg/die). La risposta osservata in alcuni pazienti ha portato alla precoce intensificazione delle dosi di imatinib nei soggetti con LMC di nuova diagnosi, con un miglioramento delle remissioni molecolari maggiore se confrontato in maniera retrospettiva con i controlli trattati con 400 mg/die. Sono an-

cora in corso di svolgimento studi randomizzati di confronto fra dosi variabili da 400 mg/die a 800 mg/die nei pazienti con LMC di nuova diagnosi.

Mutazioni nel dominio della chinasi sono state il bersaglio di nuovi inibitori della TK aventi differente conformazione rispetto all'imatinib e dimostratisi attivi contro la maggior parte delle mutazioni a esso resistenti. Il nilotinib (Tasigma), come l'imatinib, si lega al dominio della chinasi nella sua conformazione inattiva. Il dasatinib (Sprycel) si lega al dominio della chinasi in conformazione aperta e inibisce anche la famiglia SRC (sarcoma) delle chinasi, avendo come obiettivo l'ultimo meccanismo di resistenza. La LMC con mutazione T315I è resistente a imatinib, nilotinib e dasatinib.

Il dasatinib è approvato dalla FDA per il trattamento della LMC in tutti gli stadi in cui vi sia resistenza o intolleranza a una precedente terapia con imatinib. Per il nilotinib verranno probabilmente definite le stesse indicazioni. Entrambe le molecole sono somministrate per via orale due volte al giorno, e mostrano profili di tossicità simili a quelli dell'imatinib, anche se con piccole ma significative differenze. Il dasatinib ha mostrato di causare versamento pleurico nel 22% dei pazienti, con lo sviluppo di tossicità di grado 3 e 4 nel 7%, mentre il nilotinib è stato associato a morte improvvisa in 6 su circa 550 pazienti affetti da LMC. In due di questi casi è stata sospettata una relazione con il nilotinib.

Questi nuovi agenti hanno modificato l'algoritmo di trattamento della LMC. I pazienti che, per esempio, non ottengono alcuna risposta citogenetica a 6 mesi dall'inizio del trattamento con imatinib dovrebbero attualmente essere candidati alla terapia con dasatinib o al TCS, mentre l'IFN-α, sebbene approvato per la LMC dall'FDA, dovrebbe essere proposto solo qualora le altre opzioni abbiano fallito.

I risultati incoraggianti ottenuti con l'imatinib hanno indotto i medici a utilizzarlo come terapia di prima scelta nei pazienti con LMC di nuova diagnosi, compresi quelli che altrimenti avrebbero potuto beneficiare del trapianto (per es., pazienti giovani con un donatore consanguineo compatibile). Sebbene una pregressa esposizione all'imatinib non influisca sull'esito del trapianto, rinviare il trapianto di midollo osseo nei pazienti ad alto rischio (criteri Sokal/Hasford) può determinare una progressione della malattia. Il TCS dopo progressione della malattia è associato a un risultato più sfavorevole. Per tali motivi gli Autori raccomandano, soprattutto in questi pazienti, uno stretto monitoraggio della terapia con imatinib (Tab. 104-4).

INTERFERONE Prima dell'imatinib, quando il TCS allogenico non era fattibile, la terapia con IFN-α era la terapia di scelta. Solo il follow-up a più lungo termine dei pazienti trattati con imatinib consentirà di accertare se la terapia con IFN-α potrà avere ancora un ruolo nel trattamento della LMC. Le modalità d'azione dell'IFN-α nella LMC sono ancora sconosciute.

CHEMIOTERAPIA Un trattamento iniziale chemioterapico viene attualmente riservato ai casi in cui è necessario abbassare rapidamente la conta dei globuli bianchi, oppure viene attuato per attenuare i sintomi o per ridurre una splenomegalia sintomatica. L'idrossiurea, un inibitore della ribonucleotide riduttasi, consente un rapido controllo della malattia. La dose iniziale è di 1-4 g/die e deve essere dimezzata ogni volta che la conta leucocitaria si riduce del 50%. Sfortunatamente non è frequente ottenere la remissione citogenetica con l'idrossiurea. Il busulfano, un agente alchilante che agisce sui precursori emopoietici, ha un effetto più prolungato. Tuttavia non si raccomanda il suo impiego a causa dei gravi effetti collaterali. Questi sono rappresentati da mielosoppressione nel 5-10% dei pazienti, improvvisa e occasionalmente fatale, da fibrosi polmonare, endocardica e midollare, nonché da una sindrome di cachessia simil-addisoniana.

TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI Il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche potrebbe potenzialmente guarire la LMC se si potesse escogitare uno strumento in grado di selezionare i progenitori normali residui che notoriamente coesistono con la loro controparte maligna. Come sorgente di cellule staminali emopoietiche autologhe per il trapianto, il sangue periferico offre vantaggi particolari rispetto al midollo (per es., più facile attecchimento nei pazienti senza necessità di anestesia generale per la donazione). Cellule staminali emopoietiche normali nel sangue periferico di pazienti con LMC compaiono in maggior numero durante la fase di ricrescita dopo chemioterapia e G-CSF. L'utilizzo dell'imatinib prima della raccolta delle cellule staminali, al fine di ottenere una malattia residua minima, e dopo il trapianto, per mantenere tale condizione, è attualmente in corso di studio. Più in dettaglio, alcuni gruppi di ricercatori conservano cellule staminali ottenute dal sangue periferico di pazienti con risposta molecolare completa o maggiore. Solo pochi casi comunque sono stati trattati con il trapianto dopo terapia con imatinib. Per tale motivo tale approccio dovrebbe essere limitato nell'ambito di studi clinici.

LEUCAFERESI E SPLENECTOMIA Nella LMC in fase cronica ripetute leucaferesi potrebbero controllare le conte periferiche, ma questa tecnica è costosa e disagevole. Risulta utile in situazioni di emergenza in cui possono insorgere complicanze legate alla leucostasi, come insufficienza polmonare o ictus. Può avere utilità anche nelle donne gravide, nelle quali è importante evitare l'uso di farmaci potenzialmente teratogeni.

La splenectomia in presenza di LMC veniva praticata in passato perché si riteneva che l'evoluzione verso la fase acuta potesse avere inizio nella milza; oggi, tuttavia, la splenectomia è praticata a scopo sintomatico solo in condizioni di splenomegalia dolente che non risponde all'imatinib o alla chemioterapia, oppure in caso di significativa anemia o trombocitopenia associata a ipersplenismo. In rare situazioni, per ridurre le dimensioni dell'organo viene effettuata l'irradiazione splenica.

MALATTIA MINIMA RESIDUA La cinetica di eliminazione dei prodotti di trascrizione di *BCR/ABL* sta attualmente sostituendosi alla determinazione qualitativa del messaggio *BCR/ABL*, nonostante l'assenza di una metodologia standard accettabile. Un gruppo di esperti ha proposto alcune modalità per uniformare i differenti metodi e per utilizzare un fattore di conversione in modo tale da permettere che i singoli laboratori possano esprimere i livelli di prodotti di trascrizione *BCR/ABL* in rapporto secondo una scala concordata.

La lenta riduzione dei trascritti di *BCR/ABL* dopo un TCS è legata alla possibilità di recidiva ematologica, anche se la definizione di "riduzione lenta" dipende dal protocollo di preparazione (mieloablativo rispetto a non mieloablativo) e dalla selezione degli intervalli temporali in cui misurare i livelli di trascritti. Mentre una persistente positività RT-PCR a 6 mesi era considerata in passato come indicazione per una terapia aggiuntiva, gli studi attuali considerano i periodi tra il trapianto e il giorno 100 per la valutazione della velocità di *clearance* dei trascritti *BCR/ABL* e, conseguentemente, per l'indicazione per terapie aggiuntive. Sono comunque necessari vasti trial con follow-up più lunghi al fine di ottenere linee-guida condivise.

Lo studio randomizzato imatinib contro IFN-α e citarabina è stato il primo a stabilire il concetto di riduzione su scala logaritmica decimale del prodotto di trascrizione *BCR/ABL* rispetto al valore basale standardizzato per i pazienti non trattati. Tale unità di misura è stata poi sviluppata in sostituzione sia del numero di trascritti espresso per microgrammo di RNA leucocitario sia del rapporto su scala logaritmica tra *BCR/ABL* e un gene standard. In tale *trial* randomizzato i pazienti che avevano ottenuto una riduzione del messaggio *BCR/ABL* ≥ 3 log avevano una probabilità di recidive estremamente bassa, con un follow-up mediano di 60 mesi. Non è ancora chiaro tuttavia se l'ottenimento di una remissione molecolare completa debba costituire l'obiettivo del trattamento in questa malattia.

Tali studi hanno determinato l'opportunità di utilizzare sangue periferico anziché midollo osseo nei test volti a valutare lo stato di malattia nei pazienti che hanno ottenuto risposte citogenetiche complete. Si avverte ancora tuttavia la necessità di monitoraggio dei pazienti con LMC in remissione citogenetica completa e almeno in remissione molecolare maggiore con una valutazione citogenetica midollare a cadenza annuale, dal momento che in tali pazienti c'è il rischio di sviluppo di aberrazioni citogenetiche nelle cellule negative per t(9;22) e SMD-LMA secondarie. Tali aberrazioni nelle cellule t(9;22) negative, frequentemente transitorie e di non chiaro significato clinico, possono essere osservate nel 7-10% dei pazienti trattati con imatinib. Lo sviluppo di SMD/LMA è raro.

TRATTAMENTO DELLA CRISI BLASTICA Il trattamento della crisi blastica primaria, includendo anche l'imatinib, è generalmente inefficace. Solo il 52% dei pazienti trattati con imatinib ottiene una remissione ematologica, che nel 21% dei casi è completa, con una sopravvivenza globale media che si attesta intorno a 6,6 mesi. Nei pazienti che ottengono una remissione ematologica completa, o in quelli in cui la malattia regredisce a una seconda fase cronica, dovrebbe essere preso in considerazione il trapianto di cellule staminali allogenico. Altri approcci comprendono una chemioterapia di induzione personalizzata al fenotipo delle cellule blastiche, seguita da imatinib, con o senza chemioterapia e trapianto di cellule staminali. Le crisi blastiche che seguono una terapia iniziale con imatinib sono caratterizzate da una prognosi sfavorevole, anche se trattate con dasatinib o nilotinib.

BIBLIOGRAFIA

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

Frohling S et al: Genetics of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. J Clin Oncol 23:6285, 2005

National Comprehensive Cancer Network: Acute myeloid leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1. 2006. *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/aml.pdf*

Sanz MA et al: Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 105:3019, 2005

Tallman MS et al: Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 106:1154, 2005

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Cortes J, Kantarjian H: New targeted approaches in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 23:6316, 2005

Hughes TP et al: Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors. Review and recommendations for 'harmonizing' current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 108:28, 2006

National Comprehensive Cancer Network: Chronic myelogenous leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1. 2007. *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf*

105 Neoplasie delle cellule linfatiche

Dan L. Longo

Le neoplasie delle cellule linfatiche spaziano dalle forme più indolenti a quelle più aggressive dei tumori umani. Esse originano da cellule del sistema immunitario in diversi stadi di differenziazione, con il risultato di un'ampia gamma di aspetti morfologici, immunologici e clinici. I progressi compiuti nella conoscenza del sistema immunitario normale hanno permesso una migliore conoscenza anche di queste complesse malattie.

Alcune neoplasie delle cellule linfatiche si manifestano quasi sempre in forma leucemica (interessamento primitivo del midollo osseo e del sangue), altre quasi sempre in forma di linfomi (tumori solidi del sistema immunitario), altre ancora in forma sia di linfomi sia di leucemie, potendo inoltre verificarsi un cambiamento del quadro clinico durante il decorso della stessa malattia. Tale cambiamento è più spesso osservato nel paziente affetto da linfoma che poi sviluppa manifestazioni leucemiche nel corso della malattia.

BIOLOGIA DELLE NEOPLASIE LINFATICHE: CONCETTI DELLA CLASSIFICAZIONE OMS DELLE NEOPLASIE LINFATICHE

Nel corso del ventesimo secolo la classificazione delle neoplasie linfatiche ha mostrato un'evoluzione continua. All'inizio fu fatta una distinzione tra leucemia e linfomi e per ciascuno di essi fu sviluppato un sistema di classificazione separato. Le leucemie vennero dapprima distinte in acute e croniche sulla base della sopravvivenza media; le croniche, a loro volta, furono suddivise in mieloidi e linfoidi a seconda delle caratteristiche morfologiche. Negli anni più recenti, tuttavia, è stato osservato che la denominazione *leucemia linfatica cronica* comprende uno spettro di malattie eterogenee (Tab. 105-1). Le leucemie acute venivano invece considerate di solito come neoplasie a cellule immature con poche caratteristiche identificative e, quando si sono rese disponibili le colorazioni citochimiche, è stato possibile differenziarle in neoplasie mieloidi e leucemie acute a cellule linfatiche. Le leucemie acute sono state suddivise in sottotipi sulla base delle caratteristiche morfologiche dal gruppo FAB (*French-American-British*) (Tab. 105-2). Utilizzando tale sistema, le neoplasie linfatiche a piccoli blasti uniformi (per es., la leucemia linfoblastica acuta tipica dell'infanzia) sono state denominate L1, quelle linfatiche, caratterizzate da una maggiore e più variabile grandezza delle cellule, L2, e infine quelle a cellule uniformi, con citoplasma basofilo e talvolta vacuolato, sono state classificate come L3 (per es., cellule tipiche del linfoma di Burkitt). Le leucemie acute a cellule linfatiche sono state anche classificate sulla base delle caratteristiche immunologiche (per es., a cellule T o a cellule B) e delle anomalie citogenetiche (Tab. 105-2). I principali sottogruppi citogenetici includono la t(9;22) (per es., leucemia linfoblastica acuta positiva per il cromosoma Philadelphia) e la t(8;14), riscontrata nel sottogruppo L3 (leucemia di Burkitt).

Già nei primi anni del '900 i linfomi non Hodgkin erano stati distinti dalla malattia di Hodgkin sulla base del riconoscimento, in quest'ultima varietà, della cellula di Reed-Sternberg. La classificazione istologica dei linfomi non Hodgkin ha rappresentato una delle questioni più controverse in ambito oncologico. Imperfetti sistemi morfologici sono stati soppiantati da imperfetti sistemi immunologici e la scarsa riproducibilità della diagnosi ha ostacolato il progresso. Nel 1999, una classificazione delle neoplasie a cellule linfatiche a opera dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è stata formulata grazie a un processo di consenso tra i principali esperti in campo ematologico e oncologico. Tale classificazione tiene conto dei dati morfologici, clinici, immunologici e genetici nel tentativo di operare una suddivisione dei linfomi non Hodgkin e delle altre neoplasie linfoidi in entità clinico/patologiche che abbiano una rilevanza sia clinica sia terapeutica. Tale sistema è presentato nella tabella 105-3. Questo nuovo sistema riveste importanza clinica oltre a possedere un più elevato grado di accuratezza diagnostica rispetto a quelli utilizzati in precedenza. Le possibilità di suddividere le neoplasie linfatiche sono molteplici. Nella tabella 105-3 sono indicate in grassetto le neoplasie che costituiscono almeno l'1% dei linfomi. I sottotipi specifici di linfoma saranno trattati in maggiore dettaglio nei paragrafi successivi. I linfomi associati all'infezione da HIV sono trattati nel capitolo 182.

TABELLA 105-1 MALATTIE LINFOIDI CHE POSSONO MANIFESTARSI COME "LEUCEMIA CRONICA" ED ESSERE CONFUSE CON LA TIPICA LEUCEMIA LINFOIDE CRONICA A CELLULE B

Linfoma follicolare	Leucemia prolinfocitica (a cellule B o T)
Linfoma splenico della zona marginale	Linfoma linfoplasmocitico
Linfoma della zona marginale linfonodale	Sindrome di Sézary
Linfoma a cellule mantellari	Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto variante "smoldering"
Leucemia a cellule capellute	

TABELLA 105-2 CLASSIFICAZIONE DELLA LEUCEMIA LINFATICA ACUTA (LLA)

Sottotipo immunologico	% di casi	Sottotipo FAB	Anomalie citogenetiche
LLA pre-B	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
LLA a cellule T	20	L1, L2	14q11 o 7q34
LLA a cellule B	5	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)

Nota: FAB (*French-American-British*), classificazione Franco-Americana-Britannica.

ASPETTI GENERALI DELLE NEOPLASIE LINFATICHE

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

La frequenza relativa delle diverse neoplasie linfatiche è mostrata nella figura 105-1. La leucemia linfatica cronica (LLC) è la forma di leucemia più comune nei Paesi occidentali. Essa si manifesta più frequentemente nelle tarda età adulta e molto raramente nei bambini. Anche se nel 2007 negli Stati Uniti sono stati diagnosticati 15 340 nuovi casi, la prolungata sopravvivenza associata a tale malattia ne rende la prevalenza totale notevolmente più elevata. La LLC è più comune negli uomini rispetto alle donne, nei soggetti di razza bianca rispetto ai neri ed è rara in Asia. I fattori eziologici della forma tipica della malattia sono sconosciuti.

Diversamente dalla LLC, le leucemie linfatiche acute (LLA) rappresentano le neoplasie predominanti nell'età infantile e giovane adulta. La forma L3 o leucemia di Burkitt, che colpisce i bambini nei Paesi in via di sviluppo, sembra essere associata all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) durante l'infanzia, mentre è molto meno certa una spiegazione eziologica per i più comuni sottotipi di LLA. La LLA infantile è più frequente nei soggetti appartenenti a classi socioeconomiche più elevate. I bambini portatori di trisomia 21 (sindrome di Down) presentano un rischio aumentato di sviluppare nell'infanzia sia una leucemia linfoblastica acuta sia una leucemia mieloide acuta. L'esposizione a radiazioni ad alta energia durante la prima infanzia aumenta il rischio di sviluppare una leucemia linfoblastica acuta a cellule T.

Nell'adulto l'eziologia della LLA resta incerta. La LLA è di solito meno frequente nell'età medio-adulta, ma la sua incidenza aumenta durante la vecchiaia. La leucemia mieloide acuta è invece ancora molto più comune tra gli anziani. Il rischio di sviluppare in età adulta una LLA può essere aumentato anche dall'esposizione ambientale, in particolare quella a certi derivati industriali, a composti chimici per l'agricoltura, nonché al fumo di sigaretta. Nel 2007 negli USA sono stati diagnosticati 5200 casi di LLA e 13 410 casi di LMA.

Le prove di maggior rilievo sono a favore di un'origine B-cellulare della malattia di Hodgkin, la cui incidenza appare piuttosto stabile, con circa 8190 nuovi casi diagnosticati negli Stati Uniti nel corso del 2007. Essa è più comune nei bianchi rispetto ai neri e negli uomini rispetto alle donne. Riguardo all'età della diagnosi, è stata osservata una distribuzione bimodale, con un picco di incidenza nel terzo decennio di vita e l'altro nel nono. Parte del picco che si registra in età avanzata può essere attribuito a difficoltà diagnostiche tra entità apparentemente simili, come nel caso del linfoma anaplastico a grandi cellule e del linfoma a cellule B ricco di cellule T. Tra i pazienti con diagnosi effettuata in età giovanile negli Stati Uniti, la maggior parte presenta la variante o sottotipo scleronodulare della malattia di Hodgkin, mentre i pazienti più anziani, quelli con infezione da HIV e quelli che vivono nel Terzo Mondo manifestano con maggiore frequenza le varianti a cellularità mista o a deplezione linfocitaria. L'infezione da HIV rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia di Hodgkin, ed è stata ipotizzata un'associazione tra malattia di Hodgkin e infezione da EBV. La proliferazione monoclonale od oligoclonale di cellule infettate da EBV, riscontrabile nel 20-40% dei pazienti affetti da malattia di Hodgkin, ha portato a proporre per questo virus un ruolo eziologico nella malattia di Hodgkin, anche se l'argomento non può considerarsi definitivamente chiarito.

Per ragioni ancora sconosciute, la frequenza dei linfomi non Hodgkin è aumentata negli Stati Uniti del 4% l'anno dal 1950 alla fine degli anni '90, ma la velocità di tale incremento sembra essersi ridotta nel corso degli anni più recenti. Circa 63 190 nuovi casi di linfoma non Hodgkin sono stati diagnosticati nel 2007. I linfomi non Hodgkin sono più frequenti nell'anziano e nel sesso maschile e vi è una predisposizione allo svilup-

TABELLA 105-3 CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE LINFATICHE SECONDO L'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ (OMS)[a]

Cellule B	Cellule T	Malattia di Hodgkin
Neoplasie dei precursori delle cellule B	Neoplasie dei precursori delle cellule T	Malattia di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare
Leucemia/linfoma linfoblastico a precursori delle cellule B (leucemia linfoblastica acuta a precursori B)	**Leucemia/linfoma linfoblastico a elementi precursori delle cellule T (leucemia linfoblastica acuta dei precursori T)**	
Neoplasie delle cellule B mature (periferiche)	Neoplasie a cellule T mature (periferiche)	Malattia di Hodgkin classica
Leucemia linfocitica cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti	Leucemia prolinfocitica a cellule T	Malattia di Hodgkin Sclerosi nodulare
Leucemia prolinfocitica a cellule B	Leucemia linfocitica granulare a cellule T	Malattia di Hodgkin classica a predominanza linfocitaria
Linfoma linfoplasmocitico	Leucemia aggressiva a cellule NK	Malattia di Hodgkin a cellularità mista
Linfoma splenico a cellule B della zona marginale (± linfociti villosi)	Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto (HTLV-I+)	Malattia di Hodgkin a deplezione linfocitaria
Leucemia a cellule capellute	Linfoma extralinfonodale a cellule NK/T, tipo nasale	
Mieloma plasmocitario/plasmocitoma	Linfoma a cellule T di tipo enteropatico	
Linfoma extralinfonodale a cellule B della zona marginale di tipo MALT	Linfoma a cellule T γδ epatosplenico	
Linfoma a cellule mantellari	Linfoma a cellule T sottocutaneo simil-panniculitico	
Linfoma follicolare	**Micosi fungoide/sindrome di Sézary**	
Linfoma a cellule B della zona marginale linfonodale (± cellule B monocitoidi)	Linfoma anaplastico a grandi cellule, tipo primitivamente cutaneo	
Linfoma diffuso a grandi cellule B	**Linfoma a cellule T periferiche, non altrimenti specificato (NAS)**	
Linfoma di Burkitt/leucemia a cellule di Burkitt	**Linfoma angioimmunoblastico a cellule T**	
	Linfoma anaplastico a grandi cellule, tipo primitivamente sistemico	

[a] In grassetto sono riportate le neoplasie che si riscontrano in almeno l'1% dei pazienti.
HTLV, virus umano linfotropo per le cellule T; MALT, tessuto linfatico associato alle mucose; NK, *natural killer*.
Da: Harris et al.; con modifiche.

po della malattia nei soggetti in stato di immunodeficienza, sia primitiva sia secondaria, tra cui quelli con infezione da HIV, i pazienti sottoposti a trapianto d'organo, quelli con deficit immunitari congeniti, i pazienti con sindrome sicca o affetti da artrite reumatoide.

L'incidenza dei linfomi non Hodgkin e le caratteristiche di espressione dei vari sottotipi mostrano una differenza geografica. I linfomi a cellule T sono più comuni in Asia rispetto ai Paesi occidentali, dove invece sono più comuni alcuni sottotipi di linfomi a cellule B, come quello follicolare. Una determinata categoria di linfomi non Hodgkin, nota come linfoma angiocentrico nasale a cellule T/*natural killer* (NK) mostra una caratteristica distribuzione geografica, essendo molto più frequente nell'Asia meridionale e in alcune zone dell'America Latina. Un altro sottotipo di linfoma non Hodgkin associato all'infezione da virus linfotropo umano per le cellule T (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV) I si osserva soprattutto nel Sud del Giappone e nell'area caraibica (Cap. 181).

Molti fattori ambientali sono stati chiamati in causa per spiegare lo sviluppo del linfoma non Hodgkin, fra cui agenti infettivi e chimici, oltre alle terapie mediche. Parecchi studi hanno dimostrato un'associazione tra l'esposizione a sostanze chimiche utilizzate in agricoltura e l'aumentata incidenza di linfomi non Hodgkin. Nei pazienti trattati per malattia di Hodgkin si può sviluppare un linfoma non Hodgkin, sebbene in questo caso non sia chiaro se ciò sia una conseguenza della malattia di Hodgkin o del suo trattamento. Inoltre alcuni linfomi non Hodgkin sono associati ad agenti infettivi (Tab. 105-4). L'HTLV-I infetta le cellule T e provoca direttamente lo sviluppo del linfoma a cellule T dell'adulto (*adult T cell lymphoma*, ATL) in una piccola percentuale dei soggetti infettati. I soggetti infettati presenterebbero, per tutta la durata della vita, un rischio cumulativo di sviluppare il linfoma pari al 2,5%. Il virus è trasmesso attraverso l'ingestione di linfociti infettati da parte dei neonati allattati da madri infette, le trasfusioni di sangue e la via sessuale. L'età media dei pazienti affetti da linfoma a cellule T è di circa 56 anni, il che sottolinea la lunga latenza. L'HTLV-I è inoltre l'agente causale della paraparesi spastica tropicale, malattia neurologica caratterizzata da un più breve periodo di latenza, che si sviluppa un po' più frequentemente del linfoma e di solito è trasmessa per via trasfusionale (Cap. 181).

L'EBV è associato allo sviluppo del linfoma di Burkitt nell'Africa centrale e alla comparsa di linfomi non Hodgkin aggressivi in pazienti immunocompromessi nei Paesi occidentali. La maggior parte dei linfomi primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) è associata a infezione da EBV. Quest'ultima è anche strettamente legata allo sviluppo di linfomi nasali extralinfonodali a cellule T/NK in Asia e in Sudamerica. L'infezione da HIV predispone invece allo sviluppo di linfomi non Hodgkin a cellule B aggressivi, condizione che potrebbe realizzarsi attraverso la sovraespressione di interleuchina 6 da parte dei macrofagi infettati. L'infezione gastrica da parte del batterio *Helicobacter pylori* induce lo sviluppo di linfomi gastrici di tipo MALT (*mucosa-associated lymphoyd tissue*, tessuto linfatico associato alle mucose), associazione avvalorata dal fatto che i pazienti trattati precocemente con antibioticoterapia eradicante per *H. pylori* possono avere la regressione di un linfoma MALT già presente. Il batterio non provoca il linfoma attraverso la trasformazione dei linfociti, bensì è il sistema immunitario che

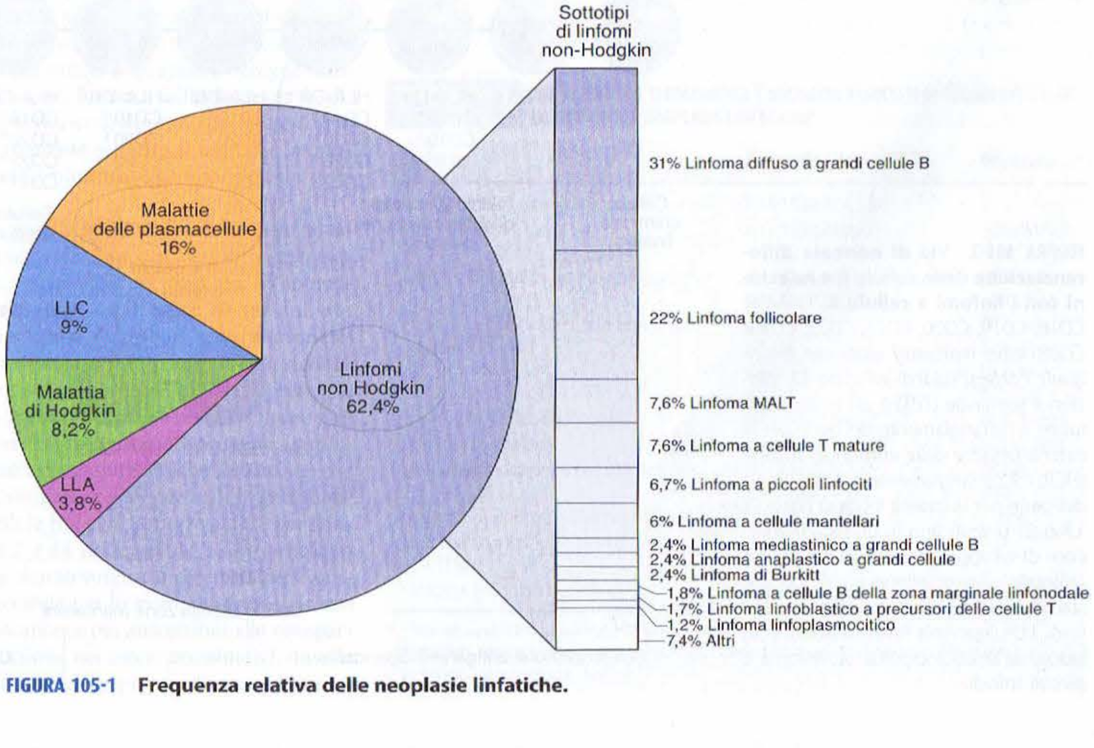


FIGURA 105-1 Frequenza relativa delle neoplasie linfatiche.

TABELLA 105-4 AGENTI INFETTIVI ASSOCIATI ALLO SVILUPPO DI NEOPLASIE LINFATICHE

Agente infettivo	Neoplasia linfatica
Virus di Epstein-Barr	Linfoma di Burkitt
	Linfoma post-trapianto d'organo
	Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del SNC
	Malattia di Hodgkin
	Linfoma extralinfonodale a cellule NK/T, tipo nasale
HTLV-I	Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto
HIV	Linfoma diffuso a grandi cellule B
	Linfoma di Burkitt
Virus dell'epatite C	Linfoma linfoplasmocitico
Helicobacter pylori	Linfoma gastrico MALT
Herpesvirus umano 8 (HHV8)	Linfoma primitivo delle cavità sierose
	Malattia di Castleman multicentrica

Nota: HTLV, virus umano linfotropo per le cellule T; MALT, tessuto linfatico associato alle mucose; NK, *natural killer*; SNC, sistema nervoso centrale.

TABELLA 105-5 MALATTIE O ESPOSIZIONI ASSOCIATE A UN AUMENTATO RISCHIO DI SVILUPPARE UN LINFOMA

Condizioni di immunodeficienza congenita	Malattie autoimmuni
Sindrome di Klinefelter	Sindrome di Sjögren
Sindrome di Chédiak-Higashi	Sprue celiaca
Sindrome atassia-teleangectasia	Artrite reumatoide e lupus eritematoso sistemico
Sindrome di Wiscott-Aldrich	Esposizione ad agenti chimici o a farmaci
Immunodeficienza comune variabile	Fenitoina
Condizioni di immunodeficienza acquisita	Diossina, fenossierbicidi
Immunosoppressione iatrogena	Radiazioni
Infezione da HIV 1	Precedente radio- o chemioterapia
Ipogammaglobulinemia acquisita	

produce un'energica risposta nei suoi confronti ed è la stimolazione antigenica cronica che conduce alla neoplasia. I linfomi MALT cutanei possono essere associati a infezioni da *Borrelia* sp., quelli oculari a infezione da *Chlamydophila psittaci* e quelli dell'intestino tenue a infezione da *Campylobacter jejuni*.

L'infezione cronica da virus dell'epatite C è stata associata allo sviluppo del linfoma linfoplasmocitico, mentre l'herpesvirus umano 8 è stato posto in relazione con il linfoma condizionante versamenti nelle cavità sierose (*primary effusion lymphoma*) nei soggetti con infezione da HIV e con la malattia multicentrica di Castleman, una linfoadenopatia diffusa associata a sintomatologia sistemica con febbre, malessere e calo ponderale.

Oltre agli agenti infettivi, alcune malattie e l'esposizione a certi agenti ambientali possono anch'essi predisporre allo sviluppo di un linfoma (Tab. 105-5).

IMMUNOLOGIA

Tutte le cellule linfatiche derivano da un elemento emopoietico progenitore comune che dà origine alle linee linfatica, mieloide, eritroide, monocitica e megacariocitica. Attraverso un'attivazione sequenziale e ordinata di una serie di fattori trascrizionali, la cellula diviene dapprima indirizzata (*committed*) verso la linea linfatica per dare origine successivamente alle cellule B e T. Circa il 75% di tutte le leucemie linfatiche e il 90% di tutti i linfomi originano da cellule B. Una cellula diviene *committed* per lo sviluppo in cellula B nel momento in cui inizia il riarrangiamento dei suoi geni per le immunoglobuline. La sequenza delle modificazioni cellulari (comprese quelle fenotipiche riguardanti la superficie cellulare), che caratterizza il normale sviluppo delle cellule B è illustrata nella figura 105-2. Una cellula diventa invece *committed* per la differenziazione in cellula T con la migrazione al timo e il riarrangiamento dei geni per il recettore per l'antigene delle cellule T. La sequenza di eventi che caratterizza lo sviluppo della cellula T è illustrata nella figura 105-3.

Sebbene le neoplasie linfatiche mantengano spesso il fenotipo di superficie proprio delle cellule linfatiche a un determinato stadio di differenziazione, tale informazione non porta con sé conseguenze di rilievo. Il cosiddetto stadio di differenziazione di un linfoma maligno non predice infatti la sua storia naturale. La leucemia linfatica clinicamente più aggressiva è, per esempio, quella di Burkitt, il cui fenotipo è quello di una cellula B centrofollicolare matura che esprime molecole IgM. Le leucemie caratterizzate da un fenotipo immunologico di superficie proprio di cellule più primitive (per es., le LLA pre-B, CD10+) sono invece meno aggressive e più controllabili con la terapia rispetto alla leucemia di Burkitt, le cui cellule sono apparentemente "più mature". Lo stadio apparente di differenziazione delle cellule tumorali non riflette, inoltre, lo stadio maturativo a livello del qua-

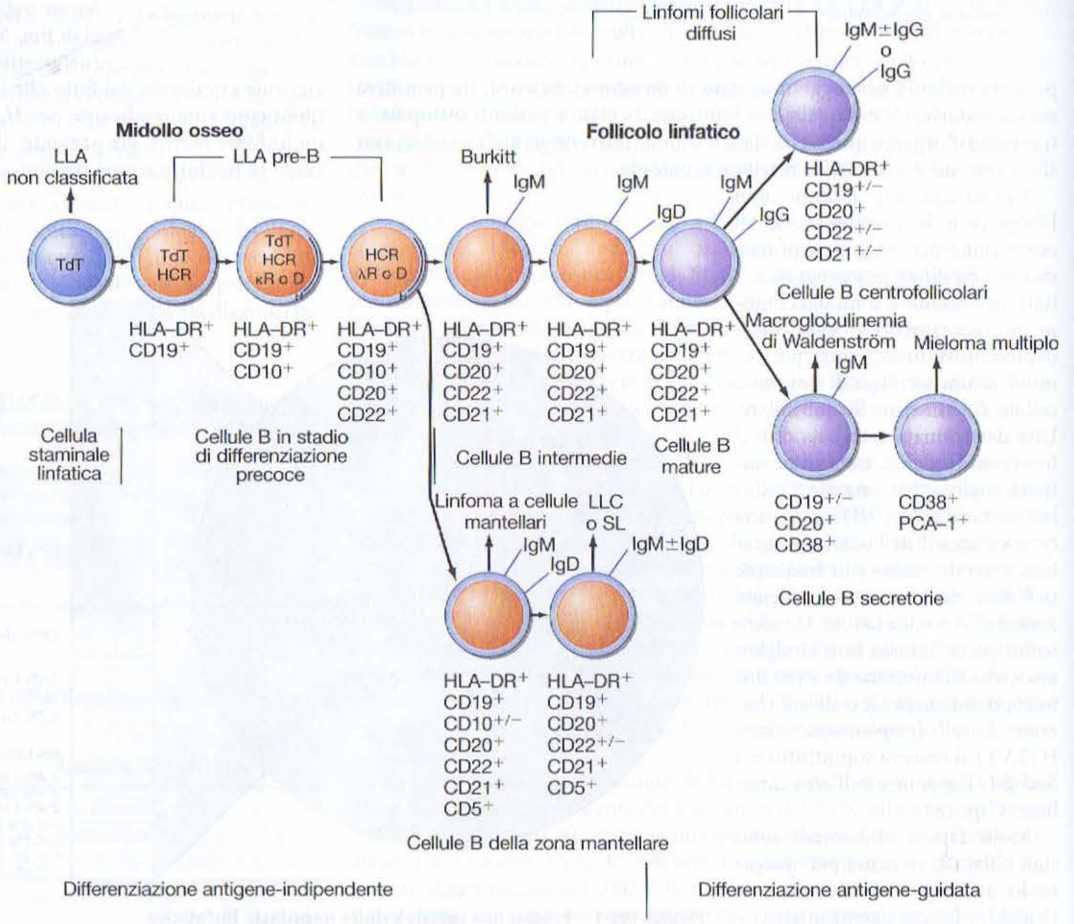


FIGURA 105-2 Via di normale differenziazione delle cellule B e relazioni con i linfomi a cellule B. HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD5 e CD38 sono marcatori usati per distinguere i diversi stadi di sviluppo. La transferasi terminale (TdT) è un enzima cellulare. Il riarrangiamento del gene per la catena pesante delle immunoglobuline (HCR) e il riarrangiamento o la delezione del gene per la catena leggera (κR o D, λR o D) si verificano in uno stadio precoce di sviluppo della cellula B. È inoltre raffigurata l'associazione tra il normale stadio di differenziazione e particolari linfomi. LLA, leucemia linfatica acuta; LLC, leucemia linfatica cronica; SL, linfoma a piccoli linfociti.

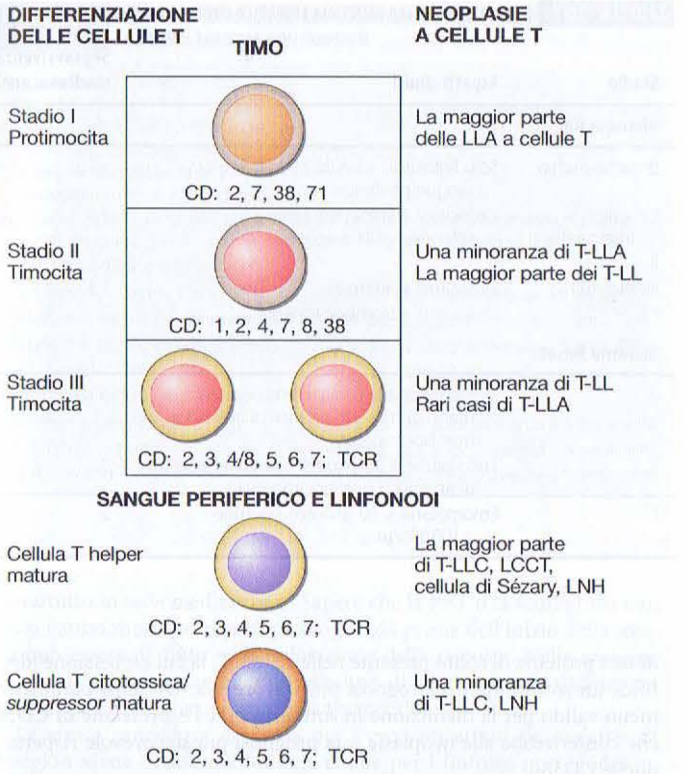


FIGURA 105-3 Via di normale differenziazione cellule T e relazioni con i linfomi a cellule T. CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD38 e CD71 sono marcatori cellulari usati per distinguere i diversi stadi di sviluppo. Il recettore per l'antigene delle cellule T (TCR) è riarrangiato nel timo e le cellule mature migrano verso i linfonodi e nel sangue periferico. LLA, leucemia linfatica acuta; T-LLA, LLA a cellule T; T-LL, linfoma linfoblastico a cellule T; T-LLC, leucemia linfatica cronica a cellule T; LCCT, linfoma cutaneo a cellule T; LNH, linfoma non Hodgkin.

le i danni genetici hanno portato alla trasformazione neoplastica. Il linfoma follicolare, per esempio, ha come fenotipo di superficie quello di una cellula centrofollicolare, ma la sua caratteristica traslocazione cromosomica, t(14;18), che riguarda la giustapposizione del gene antiapoptotico *bcl-2* in prossimità di quello per la catena pesante delle immunoglobuline (vedi oltre), deve svilupparsi in una fase precoce dell'ontogenesi come un errore nel processo di riarrangiamento del gene per le immunoglobuline, e non è chiaro il motivo per cui i successivi passaggi che hanno condotto alla trasformazione diventino manifesti in una cellula a differenziazione centrofollicolare.

L'utilità maggiore della determinazione del fenotipo di superficie della cellula è quella di agevolare la diagnosi differenziale dei tumori linfatici, che appaiono simili tra loro alla microscopia ottica. L'iperplasia benigna follicolare, per esempio, può assomigliare a un linfoma follicolare, ma la dimostrazione che tutte le cellule sono portatrici di immunoglobuline con lo stesso tipo di catena leggera rende fortemente sospetto il fatto che la massa rappresenti una proliferazione clonale piuttosto che una risposta policlonale a uno stimolo esogeno.

I tumori delle cellule linfatiche si associano ad anomalie genetiche ricorrenti e, anche se tali anomalie non sono state ancora identificate per tutti i sottotipi delle neoplasie linfatiche, è verosimile che esistano. Le anomalie genetiche possono essere riscontrate a vari livelli come alterazioni cromosomiche maggiori (traslocazioni, addizioni, delezioni), come riarrangiamenti di geni specifici che possono essere, ma anche non essere, riconosciuti dagli studi citogenetici, o come sovraespressione, ridotta espressione o mutazione di oncogeni specifici. Di particolare importanza risultano l'alterata espressione o la mutazione riguardante determinate proteine. In molti linfomi sono riconoscibili traslocazioni cromosomiche bilanciate che coinvolgono i geni del recettore per l'antigene, i geni per le immunoglobuline sui cromosomi 2, 14 e 22 nelle cellule B, i geni per il recettore per l'antigene delle cellule T sui cromosomi 7 e 14 nelle cellule T. Il riarrangiamento dei segmenti cromosomici che danno origine a recettori per l'antigene maturi deve creare un sito vulnerabile per lo sviluppo di una ricombinazione aberrante. Le cellule B sono ancora più suscettibili alla comparsa di mutazioni durante la loro maturazione nei centri germinativi, dove la formazione di anticorpi a più alta affinità richiede l'introduzione di mutazioni nei geni per la regione variabile. Altri geni che non codificano per le immunoglobuline, per esempio *bcl-6*, possono parimenti essere soggetti a mutazioni.

In caso di linfoma diffuso a grandi cellule B, la traslocazione t(14;18) si verifica in circa il 30% dei pazienti e porta alla sovraespressione del gene *bcl-2* sul cromosoma 18. Altri pazienti, pur in assenza della traslocazione, mostrano anch'essi la sovraespressione della proteina BCL-2, coinvolta nell'inibizione dell'apoptosi, il meccanismo di morte cellulare più spesso indotto dai chemioterapici ad azione citotossica. Nei pazienti affetti da tumori che sovraesprimono BCL-2 è stato osservato un più elevato tasso di recidive, a differenza di quelli le cui cellule linfomatose mostrano la sola traslocazione, a conferma delle implicazioni cliniche dei singoli meccanismi genetici.

La tabella 105-6 riporta le traslocazioni meglio documentate e gli oncogeni associati a varie sottocategorie delle neoplasie linfatiche. In alcuni casi, come l'associazione della t(14;18) al linfoma follicolare, della t(2;5) al linfoma anaplastico a grandi cellule T/*null cell*, della t(8;14) al linfoma di Burkitt e della t(11;14) al linfoma a cellule mantellari, tali anomalie sono riscontrabili nella maggior parte dei pazienti in cui sia stata posta una di queste diagnosi. In altri tipi di linfoma, in cui solo una minoranza di pazienti è portatrice di tumori che esprimono le anomalie genetiche specifiche, tali difetti possono avere un significato prognostico. A parte l'aneuploidia, non sono state identificate altre anomalie genetiche specifiche della malattia di Hodgkin.

Nella LLC B tipica la trisomia 12 rappresenta un indicatore prognostico sfavorevole e anche nella LLA, sia dell'adulto sia del bambino, le anomalie genetiche acquisiscono un importante significato prognostico. I pazienti in cui le cellule tumorali presentano una t(9;22) hanno una prognosi di gran lunga peggiore rispetto a quelli in cui essa sia assente. Altre anomalie genetiche di frequente riscontro negli adulti con LLA sono la t(4;11) e la t(8;14). La t(4;11) si associa a una più giovane età, a una predominanza femminile, a una conta leucocitaria elevata e a morfologia di tipo L1, mentre la t(8;14) risulta associata a un'età avanzata, a una predominanza nel sesso maschile, al frequente interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) e alla morfologia L3. Entrambe sono correlate a una prognosi sfavorevole. Nella LLA infantile l'iperploidia si è invece rivelata un fattore prognostico favorevole.

La determinazione del profilo genico, mediante tecnica *array* ha permesso la valutazione simultanea dell'espressione di migliaia di geni. Tale tecnologia offre la possibilità di identificare nuovi geni importanti dal punto di vista patologico nei linfomi, quadri di espressione genica rilevanti in ambito diagnostico e/o prognostico e nuovi bersagli terapeutici. L'individuazione di un *pattern* di espressione genica è una procedura complessa, che richiede sofisticate tecniche matematiche. I primi successi ottenuti con questa tecnologia nell'ambito dei linfomi hanno riguardato l'identificazione di sottotipi precedentemente non noti di linfomi diffusi B-cellulari a grandi cellule, i cui *pattern* di espressione genetica assomigliano o a quelli delle cellule B centrofollicolari o a quelli delle cellule B attivate nel sangue periferico. I pazienti affetti da un linfoma le cui cellule hanno un quadro di

TABELLA 105-6 TRASLOCAZIONE CITOGENETICA E ONCOGENI ASSOCIATI DI FREQUENTE OSSERVAZIONE NELLE NEOPLASIE LINFATICHE[a]

Malattia	Anomalie citogenetiche	Oncogene
LLC/linfoma a piccoli linfociti	t(14;15)(q32;q13)	–
Linfoma MALT	t(11;18)(q21;q21)	API2/MALT BCL-10
Leucemia linfatica acuta a precursori delle cellule B	t(9;22)(q34;q11) o variante t(4;11)(q21;q23)	BCR/ABL AF4, ALL1
Leucemia linfatica acuta a precursori delle cellule T	t(9;22) t(1;19) t(17;19) t(5;14)	BCR, ABL E2A, PBX HLF, E2A IL3, IGμ
Linfoma a cellule mantellari	t(11;14)(q13;q32)	BCL-1, IgH
Linfoma follicolare	t(14;18)(q32;q21)	BCL-2, IgH
Linfoma diffuso a grandi cellule	t(3;-)(q27;-)[a] t(17;-)(p13-)	BCL-6 p53
Linfoma di Burkitt, leucemia di Burkitt	t(8;-)(q24;-)[a]	C-MYC
Linfoma anaplastico a grandi cellule CD30+	t(2;5)(p23;q35)	ALK
Linfoma linfoplasmocitoide	t(9;14)(p13;q32)	PAX5, IgH

[a] Numerosi siti di traslocazione possono essere coinvolti con questi geni.
Nota: IgH, catena pesante delle immunoglobuline; LLC, leucemia linfatica cronica; MALT, tessuto linfatico associato alle mucose.

espressione genica del tipo B-cellulare del centro germinativo hanno una prognosi considerevolmente migliore rispetto a quelli con linfomi caratterizzati da un *pattern* simile a quello che si osserva nelle cellule B attivate del sangue periferico. Il fatto che la prognosi sia migliore è indipendente dagli altri fattori prognostici noti. Un dato simile è stato ottenuto per i linfomi follicolari e per quelli a cellule mantellari, anche se la vera sfida resta quella di ottenere, attraverso queste tecniche, informazioni in un lasso di tempo utile sotto il profilo clinico.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Neoplasie delle cellule linfatiche

Al di là della tipologia della neoplasia linfatica, la valutazione del paziente dovrebbe comprendere un'anamnesi e un esame obiettivo accurati, che saranno d'aiuto per confermare la diagnosi, identificare le manifestazioni della malattia che potrebbero richiedere immediata attenzione, nonché per scegliere ulteriori indagini utili per una migliore caratterizzazione dello stato del paziente e quindi scegliere la migliore terapia. È molto importante non sottovalutare l'importanza di un'anamnesi e di un esame obiettivo condotti con cura; essi potrebbero fornire elementi tali da far riconsiderare la diagnosi, offrire ipotesi eziologiche, definire lo stadio, oltre a permettere al medico di stabilire un rapporto con il paziente tale da rendere possibile la programmazione e l'effettuazione di un piano terapeutico.

La valutazione dei pazienti affetti da LLA può considerarsi completata dopo l'esecuzione di un esame emocromocitometrico, di esami di laboratorio per determinare la funzionalità degli organi principali, di una mielobiopsia con studi immunologici e genetici e di una rachicentesi, quest'ultima necessaria per escludere un interessamento occulto del SNC. A questo punto la maggior parte dei pazienti dovrebbe essere pronta per cominciare il trattamento. Nella LLA la prognosi dipende dalle caratteristiche genetiche del tumore, dall'età del paziente, dalla conta leucocitaria, nonché dallo stato generale del paziente e dalla capacità funzionale degli organi principali.

Nella LLC la valutazione del paziente deve comprendere un esame emocromocitometrico, i parametri biochimici per la valutazione della funzionalità dei principali organi, l'elettroforesi delle proteine sieriche e una mielobiopsia, quest'ultima non ritenuta da tutti i medici sempre indispensabile ai fini diagnostici. I pazienti spesso effettuano indagini strumentali con tecniche di diagnostica per immagini per la ricerca di linfoadenopatie in sede toracica e addominale. Riguardo alla prognosi, i pazienti affetti da LLC a cellule B tipica possono essere suddivisi in tre gruppi principali: quelli in cui la leucemia coinvolge solo il sangue periferico e il midollo, quindi senza linfoadenopatie, organomegalia o segni di deficit midollare, hanno la prognosi più favorevole; quelli con linfoadenopatia od organomegalia hanno una prognosi intermedia e, infine, quelli con insufficienza midollare, definita da valori di emoglobina inferiori a 10 g/dl o da una conta piastrinica inferiore a 100000/μl, hanno la prognosi peggiore. È importante comprendere la patogenesi dell'anemia e della trombocitopenia, dal momento che la prognosi è influenzata negativamente qualora una o entrambe le anomalie siano secondarie a una progressiva infiltrazione midollare con perdita di una quota produttiva di midollo. È anche vero, infatti, che una o entrambe queste alterazioni possono essere secondarie a fenomeni autoimmunitari o all'ipersplenismo che può instaurarsi nel corso della malattia, fenomeni distruttivi che di solito mostrano completa reversibilità (glucocorticoidi nel caso della patologia autoimmune, splenectomia in presenza di ipersplenismo) senza influenzare la prognosi della malattia.

Conformemente a questi concetti prognostici sono stati sviluppati due famosi sistemi di stadiazione (Tab. 105-7). Il decorso della LLC a cellule B tipica può essere complicato da alterazioni immunologiche come l'anemia emolitica autoimmune, la trombocitopenia autoimmune e l'ipogammaglobulinemia. I pazienti con ipogammaglobulinemia traggono beneficio dall'infusione regolare (a cadenza mensile) di γ-globuline che tuttavia, a causa dei costi, viene spesso rinviata fino a quando il paziente manifesti un significativo episodio infettivo. Si tratta comunque di alterazioni che non hanno un chiaro significato prognostico e che non dovrebbero essere utilizzate per assegnare il paziente a uno stadio più elevato.

Per determinare la prognosi della LLC a cellule B possono essere usati altri due parametri, anche se nessuno di essi è stato ancora inserito in un sistema di classificazione. Almeno due sottogruppi di LLC sono stati identificati mediante l'espressione citoplasmatica di ZAP-70; si tratta di una proteina di solito presente nelle cellule T, la cui espressione identifica un sottogruppo a prognosi più sfavorevole. Un altro parametro, meno valido per la distinzione in sottogruppi, è l'espressione di CD38, che conferirebbe alle neoplasie una prognosi più sfavorevole rispetto a quelle CD38-.

La valutazione iniziale di un paziente affetto da malattia di Hodgkin o da un linfoma non Hodgkin è simile, dal momento che in entrambi i casi una parte importante della valutazione è costituita da un'accurata stadiazione anatomica, effettuata utilizzando il sistema di stadiazione di Ann Arbor, originariamente messo a punto per la malattia di Hodgkin (Tab. 105-8).

La valutazione dei pazienti con malattia di Hodgkin prevede di solito un esame emocromocitometrico, la velocità di eritrosedimentazione (VES), gli indici di funzionalità dei principali organi, una tomografia computerizzata (TC) di torace, addome e pelvi e una biopsia osteomidollare. Nell'ambito della stadiazione primaria non sono da considerarsi assolutamente necessarie né la tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) né la scintigrafia con gallio, mentre l'esecuzione di una di tali indagini al termine della terapia consente di valutare il significato di reperti radiografici anomali ancora presenti,

TABELLA 105-7 STADIAZIONE DELLA LEUCEMIA LINFATICA CRONICA A CELLULE B TIPICA

Stadio	Aspetti clinici	Sopravvivenza mediana, anni
Sistema Rai		
0: basso rischio	Solo linfocitosi a livello midollare e nel sangue periferico	>10
I: rischio intermedio	Linfocitosi + linfoadenopatia + splenomegalia ± epatomegalia	7
II		
III: alto rischio	Linfocitosi + anemia	1,5
IV	Linfocitosi + trombocitopenia	
Sistema Binet		
A	Linfoadenopatia clinicamente evidente in meno di tre sedi; assenze di anemia o trombocitopenia	>10
B	Tre o più sedi linfonodali coinvolte; assenza di anemia o trombocitopenia	7
C	Emoglobina ≤ 10 g/dl e/o piastrine <100000/μl	2

TABELLA 105-8 SISTEMA DI STADIAZIONE DI ANN ARBOR PER LA MALATTIA DI HODGKIN

Stadio	Definizione
I	Coinvolgimento di una sola stazione linfonodale o di una sola struttura linfatica (per es., milza, timo, anello di Waldeyer)
II	Coinvolgimento di due o più stazioni linfonodali poste dalla stessa parte del diaframma (il mediastino rappresenta un solo sito; i linfonodi ilari dovrebbero essere considerati "lateralizzati" e, quando sono coinvolti quelli di entrambi i lati, la malattia va considerata allo stadio II)
III	Coinvolgimento di stazioni linfonodali o di strutture linfatiche poste sopra e sotto il diaframma
III_1	Coinvolgimento sottodiaframmatico limitato a milza, linfonodi dell'ilo splenico, celiaci o portali
III_2	Coinvolgimento sottodiaframmatico comprendente i linfonodi paraortici, iliaci o mesenterici + le strutture che definiscono lo stadio III_1
IV	Coinvolgimento di una o più sedi extralinfonodali oltre a quelle definite come E Più di un infiltrato extralinfonodale in qualsiasi sede Ogni tipo di coinvolgimento del fegato o del midollo osseo
A	Assenza di sintomi
B	Calo ponderale non spiegabile >10% del peso corporeo nell'arco dei 6 mesi precedenti le stadiazione Febbre inspiegabile, persistente o ricorrente, con temperatura >38 °C nel mese precedente Profuse sudorazioni notturne ricorrenti durante il mese precedente
E	Coinvolgimento isolato e localizzato del tessuto extralinfatico, esclusi il fegato e il midollo osseo

TABELLA 105-9 INDICE PROGNOSTICO INTERNAZIONALE (*INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX*, IPI) PER IL LINFOMA NON HODGKIN

Cinque fattori di rischio clinico	
Età ≥60 anni	
Elevati livelli di lattico deidrogenasi	
Performance status ≥2 (ECOG) o ≤70 (Karnofsky)	
Stadio di Ann Arbor III o IV	
Coinvolgimento di più sedi extralinfonodali	
Per ciascun fattore di rischio presentato dal paziente viene assegnato un punto	
I pazienti vengono suddivisi in gruppi diversi sulla base del tipo di linfoma	
Per il linfoma diffuso a grandi cellule B:	
0, 1 fattore = rischio basso	35% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 73%
2 fattori = rischio basso-intermedio	27% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 51%
3 fattori = rischio intermedio-alto	22% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 43%
4, 5 fattori = rischio alto	16% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 26%
Per il linfoma diffuso a grandi cellule B trattato con R-CHOP:	
0 fattori = eccellente	10% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 94%
1, 2 fattori = buono	45% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 79%
3, 4, 5 fattori = sfavorevole	45% dei casi; sopravvivenza a 5 anni, 55%

soprattutto in sede mediastinica. Sapere che la PET o la scintigrafia con gallio hanno mostrato reperti patologici già prima dell'inizio della terapia può essere di aiuto nella valutazione della risposta. Nella maggior parte dei casi tali indagini consentiranno di effettuare una stadiazione anatomica e di impostare un piano terapeutico.

La stessa procedura descritta per i pazienti affetti da malattia di Hodgkin viene di solito effettuata anche per i linfomi non Hodgkin, spesso con l'aggiunta della determinazione della lattico deidrogenasi sierica (LDH), della β_2-microglobulina sierica e dell'elettroforesi delle proteine del siero. La stadiazione anatomica è effettuata analogamente a quanto avviene per la malattia di Hodgkin, ma per i pazienti affetti da linfoma non Hodgkin la prognosi viene meglio valutata utilizzando l'*International Prognostic Index* (IPI) (Tab. 105-9), un valido strumento prognostico per tutte le sottocategorie di linfomi non Hodgkin. I pazienti vengono definiti con un punteggio IPI sulla base della presenza o no di cinque fattori prognostici negativi. La figura 105-4 illustra il valore prognostico di tale punteggio in 1300 pazienti affetti da ogni tipo di linfoma non Hodgkin. Poiché l'associazione del rituximab con lo schema CHOP ha prodotto un miglioramento della prognosi, l'IPI originario ha perso parte del suo potere discriminante. È stata quindi proposta una revisione dell'IPI allo scopo di migliorare la capacità predittiva nei casi trattati con CHOP più rituximab (Tab. 105-9). Nella valutazione dei pazienti affetti da tutti i tipi di linfoma non Hodgkin viene utilizzata di routine la TC, mentre PET e scintigrafia con gallio sono più utili nelle varianti di malattia più aggressive, come il linfoma diffuso a grandi cellule B, rispetto alle forme a decorso più indolente, come il linfoma follicolare o quello a piccoli linfociti. L'IPI suddivide anche i pazienti affetti da linfoma follicolare in sottogruppi con differente prognosi, ma la maggior parte dei pazienti viene assegnata alle categorie a rischio minore. È stato perciò proposto un IPI specifico per il linfoma follicolare (FLIPI) che prevede la sostituzione del *performance status* con il valore di emoglobina (<12 g/dl) e quello del numero di sedi extralinfonodali con il numero di sedi linfonodali (più di 4). Il basso rischio (0 o 1 fattore) è così assegnato al 36% dei pazienti, il rischio intermedio (2 fattori) al 37% e l'alto rischio (più di 2 fattori) al 27% dei pazienti.

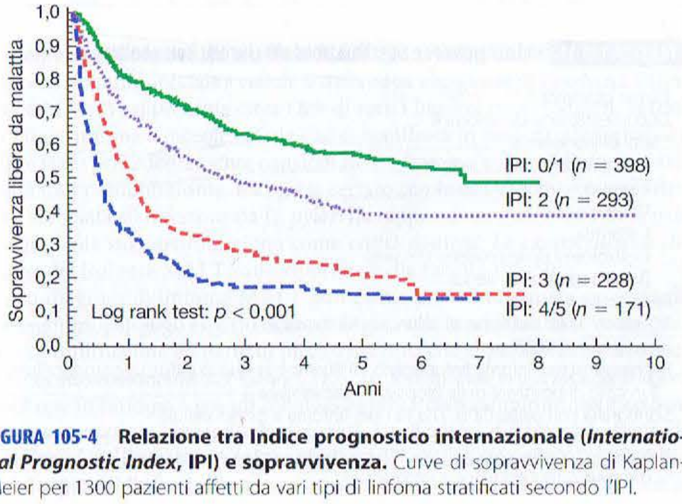


FIGURA 105-4 Relazione tra Indice prognostico internazionale (*International Prognostic Index*, IPI) e sopravvivenza. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per 1300 pazienti affetti da vari tipi di linfoma stratificati secondo l'IPI.

REPERTI CLINICI, TRATTAMENTO E PROGNOSI DELLE SINGOLE NEOPLASIE LINFATICHE

NEOPLASIE A PRECURSORI DELLE CELLULE B

Leucemia/linfoma a precursori delle cellule B La leucemia linfatica acuta (LLA) a cellule B rappresenta il tumore più comune nell'età infantile. Benché tale affezione possa presentarsi anche in forma di linfoma, sia nell'adulto sia nel bambino, si tratta comunque di un'evenienza piuttosto rara.

Le cellule tumorali nei pazienti affetti da leucemia linfatica a precursori delle cellule B originano di solito da cellule pre-B. I pazienti mostrano tipicamente i segni di un'insufficienza midollare, come astenia, pallore, dietesi emorragica, febbre e infezioni, legati alla citopenia periferica. L'emocromo evidenzia frequentemente anemia e trombocitopenia, e riguardo alla serie bianca possono osservarsi sia leucopenia che leucocitosi, o anche una normale conta leucocitaria, a seconda del numero di cellule neoplastiche circolanti (Fig. 105-5). Nei pazienti leucemici è comune il coinvolgimento di sedi extramidollari, con linfoadenopatie, epato- o splenomegalia, localizzazione al SNC, tumefazione testicolare e/o infiltrazione cutanea.

La diagnosi viene di solito posta sulla base della mielobiopsia che mostra l'infiltrazione midollare da parte dei linfoblasti. La dimostrazione di un immunofenotipo pre-B (Fig. 105-2) e, spesso, la presenza di caratteristiche anomalie citogenetiche (Tab. 105-6) confermano la diagnosi. Una prognosi sfavorevole nei pazienti affetti da LLA a precursori delle cellule B può essere indicata da una conta leucocitaria molto elevata, dalla presenza di malattia a livello del SNC e dal riscontro di alterazioni citogenetiche sfavorevoli. Per esempio, la t(9;22), frequentemente riscontrata negli adulti con LLA a cellule B, è stata associata a una prognosi particolarmente sfavorevole, migliorata dagli inibitori della chinasi bcr/abl.

T LEUCEMIA LINFOBLASTICA A PRECURSORI DELLE CELLULE B

Il trattamento dei pazienti affetti da LLA a precursori delle cellule B prevede l'induzione della remissione con una polichemioterapia, una fase di consolidamento che comprende la somministrazione per via sistemica di terapia ad alte dosi e un trattamento volto all'eliminazione della malattia a livello del SNC, nonché un periodo di terapia a lungo termine per prevenire le recidive e ottenere la guarigione. La percentuale globale di guarigione nell'infanzia è del 90%, mentre negli adulti la sopravvivenza a lungo termine libera da malattia è di circa il 50%, fatto che riflette l'elevata percentuale di anomalie citogenetiche sfavorevoli che si osservano negli adulti affetti da leucemia linfoblastica a precursori delle cellule B.

Il linfoma linfoblastico a precursori delle cellule B rappresenta una rara manifestazione delle neoplasie linfatiche a precursori delle cellule B. Tali pazienti vanno spesso incontro a una rapida trasformazione leucemica e dovrebbero comunque essere trattati allo stesso modo dei pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta. I pochi casi in cui la malattia rimane confinata ai linfonodi hanno un'elevata probabilità di guarigione.

NEOPLASIE A CELLULE B MATURE (PERIFERICHE)

Leucemia linfatica cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti L'entità clinica definita LLC a cellule B/linfoma a piccoli linfociti costituisce la più

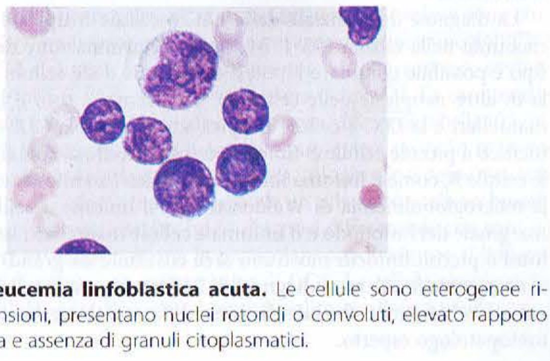


FIGURA 105-5 Leucemia linfoblastica acuta. Le cellule sono eterogenee riguardo alle dimensioni, presentano nuclei rotondi o convoluti, elevato rapporto nucleo/citoplasma e assenza di granuli citoplasmatici.

TABELLA 105-10 CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DALLE COMUNI FORME DI LINFOMA NON HODGKIN (LNH)

Malattia	Età mediana, anni	Frequenza nell'infanzia	% nei maschi	Stadio I/II rispetto a stadio III/IV, %	Sintomi B, %	Coinvolgimento del midollo osseo, %	Coinvolgimento dell'apparato gastroenterico, %	Sopravvivenza a 5 anni, %
Leucemia linfatica cronica a cellule B/linfoma a piccoli linfociti	65	Raro	53	9 contro 91	33	72	3	51
Linfoma a cellule mantellari	63	Raro	74	20 contro 80	28	64	9	27
Linfoma extralinfonodale a cellule B della zona marginale di tipo MALT	60	Raro	48	67 contro 33	19	14	50	74
Linfoma follicolare	59	Raro	42	33 contro 67	28	42	4	72
Linfoma diffuso a grandi cellule B	64	Circa il 25% di LNH infantili	55	54 contro 46	33	16	18	46
Linfoma di Burkitt	31	Circa il 30% di LNH infantili	89	62 contro 38	22	33	11	45
Linfoma linfoblastico a precursori delle cellule T	28	Circa il 40% di LNH infantili	64	11 contro 89	21	50	4	26
Linfoma anaplastico a grandi cellule T/*null cell*	34	Comune	69	51 contro 49	53	13	9	77
Linfoma non Hodgkin a cellule T periferiche	61	Circa il 5% di LNH infantili	55	20 contro 80	50	36	15	25

Nota: MALT, tessuto linfatico associato alle mucose.

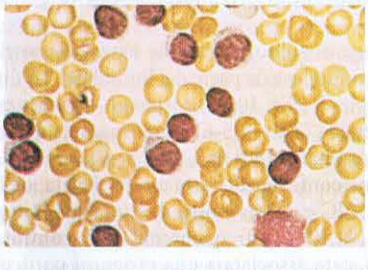


FIGURA 105-6 Leucemia linfatica cronica. Il conteggio dei leucociti periferici è elevato a causa dell'aumentato numero di piccoli linfociti, ben differenziati e all'apparenza normali. I linfociti leucemici sono fragili e, di solito, allo striscio di sangue è presente anche un discreto numero di cellule frammentate.

comune leucemia linfatica e, qualora si presenti in forma di linfoma, rappresenta circa il 7% dei linfomi non Hodgkin. La presentazione può avvenire sotto forma di leucemia o di linfoma; le principali caratteristiche cliniche sono descritte nella **tabella 105-10**.

La diagnosi di LLC a cellule B tipica viene formulata quando si riscontra un aumentato numero di linfociti circolanti ($>4 \times 10^9$/l) **(Fig. 105-6)** con le caratteristiche delle cellule B monoclonali che esprimono l'antigene CD5. Il riscontro di infiltrazione midollare da parte delle stesse cellule conferma la diagnosi. Lo striscio di sangue periferico in tali pazienti mostra tipicamente molte ombre nucleari (cellule a "canestro"), residui nucleari di cellule danneggiate dallo stress fisico (da forze di taglio) che si produce con la procedura dello striscio. Qualora venga effettuata l'analisi del cariotipo, nel 25-30% circa dei pazienti viene riscontrata una trisomia 12, e si osservano anche anomalie riguardanti il cromosoma 13.

Quando la prima manifestazione è la linfoadenopatia e viene pertanto effettuata una biopsia linfonodale, l'anatomopatologo ha poche difficoltà a formulare la diagnosi di linfoma a piccoli linfociti sulla base dell'aspetto morfologico e dell'immunofenotipo. Anche in questi pazienti, comunque, nel 70-75% dei casi il midollo osseo risulta interessato dalla malattia, così come spesso è positiva la ricerca di linfociti B monoclonali circolanti.

La diagnosi differenziale della LLC a cellule B tipica è complessa ed è riassunta nella tabella 105-1. Mediante determinazione dell'immunofenotipo è possibile eliminare l'ipotesi di malattie delle cellule T e spesso quella di altre neoplasie delle cellule B. Per esempio, solo il linfoma a cellule mantellari e la LLC a cellule B tipica sono di regola CD5+. Il linfoma linfocitico a piccole cellule B tipico può essere confuso con altre affezioni delle cellule B, come il linfoma linfoplasmocitico (manifestazione tissutale della macroglobulinemia di Waldenström), il linfoma a cellule B della zona marginale del linfonodo e il linfoma a cellule mantellari. Inoltre, alcuni linfomi a piccoli linfociti mostrano aree costituite da grandi cellule che possono portare a un'errata diagnosi di linfoma a grandi cellule B, motivo per cui è fondamentale che tale diagnosi differenziale venga posta da un anatomopatologo esperto.

La LLC a cellule B tipica è spesso diagnosticata incidentalmente in seguito all'esecuzione di un esame emocromocitometrico per altre ragioni, sebbene vi siano alcuni segni e sintomi riferiti dal paziente che possono far sospettare la diagnosi, come astenia, frequenti episodi infettivi e una linfoadenopatia di nuova insorgenza. La diagnosi va presa in considerazione anche in un paziente con anemia emolitica autoimmune o trombocitopenia autoimmune. La LLC a cellule B è stata altresì associata all'aplasia della serie rossa. Quando la malattia si presenta in forma di linfoma, l'anomalia più comunemente riscontrata è una linfoadenopatia asintomatica di nuova insorgenza, con o senza splenomegalia. Il sistema di stadiazione utilizzato a scopo prognostico nei pazienti con LLC a cellule B tipica è mostrato nella tabella 105-7. La valutazione di un nuovo paziente col LLC a cellule B tipica/linfoma a piccoli linfociti comprende molte delle indagini **(Tab. 105-11)** previste per i pazienti con altri linfomi non Hodgkin. Deve essere inoltre posta particolare attenzione alla ricerca di alterazioni immunologiche, come un'anemia emolitica autoimmune, una trombocitopenia autoimmune, un'ipogammaglobulinemia e l'aplasia eritroide. L'analisi molecolare delle sequenze dei geni per le immunoglobuline nella LLC ha dimostrato che circa la metà dei pazienti è affetta da tumori che esprimono geni per le immunoglobuline mutati, mentre l'altra metà presenta neoplasie che esprimono geni per le immunoglobuline non mutati o *germ line*. Questi ultimi pazienti tendono ad avere un decorso clinico più aggressivo e meno sensibile alla terapia. Sfortunatamente il sequenziamento dei geni per le immunoglobuline non è disponibile di routine. È stato affermato che l'espressione di CD38 è bassa nei pazienti che esprimono immunoglobuline mutate e hanno prognosi migliore, e alta in quelli che esprimono immunoglobuline non mutate e hanno prognosi peggiore, ma non è stato dimostrato che CD38 sia un'indagine in grado di distinguere i due gruppi. L'espressione di ZAP-70 è correlata con la presenza di geni per le immunoglobuline non mutati, ma

TABELLA 105-11 VALUTAZIONE PER LA STADIAZIONE DEI LINFOMI NON HODGKIN

Esame obiettivo
Documentazione di sintomi B
Esami di laboratorio
- Esame emocromocitometrico
- Esami di funzionalità epatica
- Uricemia
- Calcemia
- Elettroforesi delle proteine del siero
- β_2-microglobulina sierica

Radiografia del torace
TC addominale, pelvica e, di solito, anche toracica
Biopsia osteomidollare
Rachicentesi nel linfoma linfoblastico, di Burkitt e in quello diffuso a grandi cellule B in caso di positività della biopsia osteomidollare
Scintigrafia con gallio (SPECT) o PET nel linfoma a grandi cellule

Nota: TC, tomografia computerizzata; PET, tomografia a emissione di positroni; SPECT, tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli.

il test per la sua determinazione non è ancora standardizzato e quindi non è disponibile di routine.

T LEUCEMIA LINFATICA CRONICA A CELLULE B/LINFOMA A PICCOLI LINFOCITI

I pazienti che presentano una LLC a cellule B tipica senza manifestazioni della malattia all'infuori dell'interessamento midollare e della linfocitosi (stadio 0 di Rai e stadio A di Binet; Tab. 105-7) possono essere seguiti nel tempo senza iniziare una terapia specifica. Si tratta di pazienti con una sopravvivenza mediana superiore a 10 anni e alcuni di essi non richiederanno mai un trattamento per la loro malattia. Se il paziente ha un adeguato numero di cellule ematiche circolanti ed è asintomatico, molti medici preferiscono non iniziare la terapia e ciò vale anche nel caso di soggetti con malattia in uno stadio intermedio che si manifesta con una linfoadenopatia e/o una epatosplenomegalia. Per tali pazienti la sopravvivenza mediana è però di circa 7 anni e la maggior parte di essi necessiterà di un trattamento nel corso dei primi anni di follow-up. I pazienti con insufficienza midollare (stadio III o IV di Rai o stadio C di Binet) richiederanno una terapia in quasi tutti i casi, trattandosi comunque di soggetti con una malattia grave e con una sopravvivenza mediana di soli 1,5 anni. Inoltre, occorre sempre ricordare che le manifestazioni immunitarie della LLC a cellule B tipica dovrebbero essere trattate indipendentemente dalla eventuale terapia antileucemica, per esempio con glucocorticoidi per le citopenie autoimmuni e con γ-globuline per l'ipogammaglobulinemia.

Circa il 75% dei pazienti che si presentano inizialmente con un linfoma e che hanno un basso punteggio IPI è ancora vivo dopo 5 anni, mentre quelli con un elevato punteggio IPI presentano una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 40% e necessitano con maggiore probabilità di una terapia precoce.

Il trattamento più comune dei pazienti con LLC a cellule B tipica/linfoma a piccoli linfociti è rappresentato da clorambucil o fludarabina da soli o in combinazione. Il primo può essere somministrato per via orale e presenta pochi effetti collaterali immediati; la fludarabina va invece infusa per via endovenosa ed è associata a una significativa immunosoppressione, anche se rappresenta ormai il farmaco più attivo e il solo che si associ a una significativa percentuale di remissioni complete. L'associazione di rituximab (375-500 mg/m^2 al giorno 1), fludarabina (25 mg/ m^2 dal giorno 2 al giorno 4 nel primo ciclo e dal giorno 1 al giorno 3 nei cicli successivi) e ciclofosfamide (250 mg/ m^2 con la fludarabina) permette di ottenere risposte complete nel 69% dei pazienti, risposte che nella metà dei casi si associano a una remissione anche molecolare. La metà dei pazienti va incontro a neutropenia di grado III o IV. Nei pazienti giovani affetti da leucemia, che richiedono una terapia, il trattamento di prima scelta è oggi rappresentato da regimi contenenti la fludarabina. Poiché essa costituisce anche un efficace farmaco di seconda linea nei pazienti con una neoplasia non sensibile al clorambucil, quest'ultimo viene spesso scelto per il trattamento dei pazienti anziani. Molti pazienti con linfoma sono trattati con una polichemioterapia utilizzata anche in altri linfomi, come il protocollo CVP (ciclofosfamide, vincristina e prednisone) o CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), sebbene possano essere preferibili schemi contenenti fludarabina. L'alemtuzumab (anti-CD52) è un anticorpo attivo nei confronti di questa malattia ma, colpendo sia le cellule B sia le T, è caratterizzato da una maggiore depressione immunitaria rispetto al rituximab. Molti pazienti giovani sono candidati al trapianto di midollo. Il trapianto allogenico può infatti essere risolutivo, ma si associa a una significativa mortalità secondaria alla procedura stessa. Sono in corso di studio trapianti a intensità ridotta, effettuati utilizzando i farmaci di preparazione a dosi immunosoppressive invece che mieloablative (Cap. 108). I risultati del trapianto di midollo autologo sono stati finora scoraggianti.

Linfoma extralinfonodale a cellule B della zona marginale di tipo MALT Il linfoma extralinfonodale a cellule B della zona marginale di tipo MALT (linfoma MALT) rappresenta circa l'8% di tutti i linfomi non Hodgkin. Si tratta di un linfoma a piccole cellule che si manifesta in sedi extralinfonodali e che è stato precedentemente considerato un linfoma a piccoli linfociti o talvolta uno pseudolinfoma. L'avere accertato che la sua presentazione gastrica è associata all'infezione da *H. pylori* ha rappresentato un importante passaggio nella sua identificazione come entità distinta. Le caratteristiche cliniche del linfoma MALT sono riportate nella tabella 105-10.

La diagnosi di linfoma MALT può essere posta in maniera accurata da un anatomopatologo esperto di ematologia, sulla base del caratteristico quadro di infiltrazione da parte di piccoli linfociti che si presentano con carattere di monoclonalità B e sono CD5-. In alcuni casi si verifica la trasformazione in linfoma a grandi cellule B e sullo stesso campione bioptico possono essere poste entrambe le diagnosi. La diagnosi differenziale riguarda l'infiltrazione linfocitica benigna degli organi extralinfonodali e gli altri linfomi a piccoli linfociti B.

Il linfoma MALT può insorgere in varie sedi: stomaco, orbite, intestino, polmone, tiroide, ghiandole salivari, cute, tessuti molli, vescica, rene e SNC. Può presentarsi come una massa di nuova insorgenza, riscontrata nel corso di indagini radiografiche di routine, o essere associato a sintomatologia locale, come dolenzia ai quadranti superiori dell'addome nel linfoma gastrico. La maggior parte dei linfomi MALT ha origine nello stomaco. Dal puto di vista genetico ci sono almeno due forme di MALT gastrici: una, che interessa circa il 50% dei casi, caratterizzata da t(11;18)(q21/q21) che giustappone la porzione aminoterminale del gene *API2* a quella carbossiterminale del gene *MALT1*, dando origine così al prodotto di fusione API2/MALT1; l'altra, caratterizzata da multipli siti di instabilità genica, tra cui le trisomie 3, 7, 12 e 18. Il 95% circa dei linfomi MALT gastrici si associa all'infezione da *H. pylori*, e quelli che non lo sono di solito esprimono la t(11;18). Quest'ultima provoca l'attivazione di NF-κB, che agisce come fattore di sopravvivenza per le cellule. I linfomi caratterizzati dalle traslocazioni t(11;18) sono geneticamente stabili e non evolvono verso il linfoma diffuso a grandi cellule B. Al contrario, i linfomi MALT negativi per la t(11;18) spesso acquisiscono mutazioni di *BCL6* e hanno la tendenza a progredire verso forme aggressive. I linfomi MALT sono localizzati nell'organo di origine in circa il 40% dei casi, mentre nel 30% circa dei pazienti sono estesi anche ai linfonodi locoregionali. Possono comunque comparire metastasi a distanza, soprattutto in caso di trasformazione in linfoma a grandi cellule B. Molti pazienti che sviluppano tale tipo di linfoma sono affetti da un processo autoimmune o infiammatorio come la sindrome di Sjögren (MALT delle ghiandole salivari), la tiroidite di Hashimoto (MALT tiroideo), la gastrite da *H. pylori* (MALT gastrico), la congiuntivite da *C. psittaci* (MALT oculare) o infezioni cutanee da *Borrelia* (MALT cutanei).

L'inquadramento dei pazienti con linfoma MALT segue il modello di stadiazione per i pazienti affetti da linfoma non Hodgkin (Tab. 105-11). In particolare, i pazienti con linfoma gastrico devono essere sottoposti a indagini mirate a documentare la presenza o l'assenza di un'infezione da *H. pylori*. Le indagini per via endoscopica, compresa l'ecografia, possono essere d'aiuto nel definire l'entità del coinvolgimento gastrico. La maggior parte dei pazienti affetti da linfoma MALT ha una buona prognosi, con sopravvivenza a 5 anni di circa il 75%. In quelli con basso punteggio IPI la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 90%, crollando a circa il 40% in quelli con un punteggio elevato.

T LINFOMA DEL TESSUTO LINFATICO ASSOCIATO ALLE MUCOSE

Il linfoma MALT è spesso localizzato. La terapia locale, radiante o chirurgica, può portare alla guarigione e questo rappresenta uno dei pochi casi in cui la chirurgia potrebbe essere una terapia primaria razionale in un paziente affetto da linfoma non Hodgkin. Nei pazienti con linfomi MALT gastrici e con infezione da *H. pylori* è possibile ottenere una remissione nella maggior parte dei casi con la sola eradicazione dell'infezione stessa. Queste remissioni possono essere durevoli, ma è frequente osservare la persistenza di malattia a livello molecolare, che rende incerta la prognosi a lungo termine. I pazienti con malattia più estesa sono invece solitamente trattati con un singolo agente chemioterapico come il clorambucil. I dati sui regimi di associazione che comprendono il rituximab sono in corso di valutazione, ma l'efficacia del rituximab in altri tumori a cellule B nonché il suo basso profilo di tossicità sono a favore del suo utilizzo. La coesistenza di un linfoma diffuso a grandi cellule B deve imporre il trattamento con polichemioterapia (vedi oltre). Le ulteriori mutazioni acquisite che sono alla base della progressione istologica sono pure responsabili dell'indipendenza da *Helicobacter* per la crescita.

Linfoma a cellule mantellari Il linfoma a cellule mantellari rappresenta circa il 6% di tutti i linfomi non Hodgkin. Tale linfoma era stato precedentemente classificato sotto altre dizioni. La sua esistenza come entità autonoma è stata confermata dal riconoscimento di una caratteristica traslocazione cromosomica, t(11;14), tra il gene per la catena pesante delle immunoglobuline sul cromosoma 14 e il gene *bcl-1* sul cromosoma 11, con costante sovraespressione della proteina BCL-1, nota anche come ciclina D1. Le caratteristiche cliniche del linfoma a cellule mantellari sono presentate nella tabella 105-10.

La diagnosi di linfoma a cellule mantellari può essere posta in maniera accurata da un anatomopatologo esperto di ematologia. Così come per tutti gli altri sottotipi di linfoma, è fondamentale un adeguato prelievo bioptico. Il linfoma a cellule mantellari entra in diagnosi differenziale con tutti gli altri linfomi a piccoli linfociti B, ma in particolare condivide con il linfoma a piccoli linfociti l'espressione caratteristica di CD5. Le cellule neoplastiche nel linfoma a cellule mantellari presentano di solito una leggera indentatura nucleare.

La presentazione più comune è quella di una linfoadenopatia palpabile, frequentemente accompagnata da sintomi sistemici. Circa il 70% dei pazienti è in stadio IV alla diagnosi, con frequente interessamento del midollo osseo e del sangue periferico. Tra le sedi extralinfonodali che possono essere coinvolte, risulta particolarmente importante il riconoscimento di un interessamento dell'apparato gastroenterico. I pazienti con poliposi linfomatoide dell'intestino crasso hanno di solito un linfoma a cellule mantellari. La valutazione dei pazienti affetti da linfoma a cellule mantellari è schematizzata nella tabella 105-11. I pazienti con interessamento dell'apparato gastroenterico mostrano spesso anche un coinvolgimento dell'anello di Waldeyer e viceversa. La sopravvivenza a 5 anni per tutti i pazienti affetti da linfoma a cellule mantellari è di circa il 25%, essendo eccezionale la sopravvivenza a 5 anni per chi si presenta con un elevato punteggio IPI, mentre si attesta intorno al 50% per quelli che mostrano un punteggio basso.

T LINFOMA A CELLULE MANTELLARI

Le attuali terapie per il linfoma a cellule mantellari sono insoddisfacenti. I pazienti con malattia localizzata possono essere trattati con l'associazione di chemioterapia seguita da radioterapia, ma si tratta di presentazioni molto rare. Nel caso più comune, con malattia disseminata, il trattamento è poco efficace e solo una minoranza di pazienti ottiene una remissione completa. Ai pazienti più giovani è spesso consigliato l'approccio che prevede protocolli aggressivi di polichemioterapia, seguiti da trapianto di midollo autologo o allogenico. Nel caso raro di un paziente anziano e asintomatico, l'approccio migliore dal punto di vista pratico può essere l'osservazione seguita da una monochemioterapia. Un regime di polichemioterapia intensiva originariamente impiegato per il trattamento della leucemia acuta, l'iperC-VAD (ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, desametasone, citarabina e metotrexate), in associazione con il rituximab, sembra associarsi a migliori percentuali di risposta, soprattutto nei pazienti più giovani. Anche il regime CHOP più rituximab ha prodotto migliori risultati rispetto al regime CHOP da solo, sebbene manchino ancora dati sul follow-up a lungo termine. Il bortezomib induce risposte parziali transitorie in una minoranza di pazienti.

Linfoma follicolare Il linfoma follicolare rappresenta il 22% dei linfomi non Hodgkin osservati in tutto il mondo e almeno il 30% di quelli diagnosticati negli Stati Uniti. Si tratta di un tipo di linfoma che può essere diagnosticato con precisione sulla base dei soli reperti morfologici e in passato ha rappresentato la diagnosi prevalente fra i pazienti che seguivano protocolli di trattamento per il cosiddetto linfoma "a basso grado". Le caratteristiche cliniche del linfoma follicolare sono descritte nella tabella 105-10.

La valutazione di un idoneo campione bioptico da parte di un anatomopatologo esperto è sufficiente per porre la diagnosi della malattia. Il tumore è costituito da piccole cellule indentate e da grandi cellule in proporzione variabile, organizzate in modo da dar luogo a immagini di crescita follicolare (Fig. 105-7). La conferma immunofenotipica di cellula B, il riscontro della t(14;18) e un'espressione alterata della proteina BCL-2 costituiscono ulteriori prove a favore della diagnosi. Il linfoma follicolare va posto in diagnosi differenziale soprattutto con l'iperplasia follicolare reattiva, ma deve essere anche considerata la coesistenza di un linfoma a grandi cellule B. I linfomi follicolari vengono spesso sottoclassificati in forme con predominanza di piccole cellule, forme miste con grandi e piccole cellule e forme con predominanza di grandi cellule. Sebbene tale distinzione non possa essere operata sempre con facilità o precisione, rappresenta tuttavia un

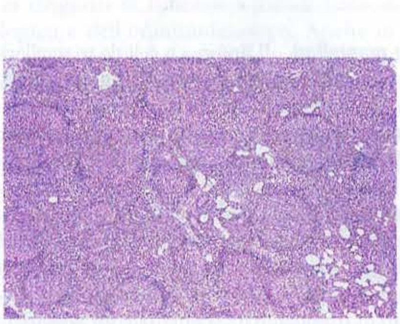


FIGURA 105-7 Linfoma follicolare. La normale architettura linfonodale è cancellata dall'espansione nodulare delle cellule tumorali. I noduli sono di dimensioni variabili e contengono in gran parte piccoli linfociti con nuclei indentati, oltre a un numero variabile di grandi cellule con cromatina vescicolare e nucleoli ben evidenti.

fattore prognostico. I pazienti affetti da linfoma follicolare con predominanza di grandi cellule hanno infatti una più elevata frazione proliferativa, vanno incontro a progressione molto più rapidamente e mostrano una sopravvivenza globale ridotta dopo trattamento con schemi chemioterapici convenzionali.

La più comune presentazione del linfoma follicolare è quella di una linfoadenopatia di nuova insorgenza e non dolente. È tipico l'interessamento di più stazioni linfonodali e talvolta si osserva anche il coinvolgimento di sedi inusuali, come i linfonodi epitrocleari. Può verificarsi anche l'interessamento extralinfonodale e qualsiasi organo può essere coinvolto. La maggior parte dei pazienti non ha febbre, sudorazioni notturne o calo ponderale e in circa il 50% dei casi il punteggio IPI è tra 0 e 1, mentre in meno del 10% dei casi si arriva a punteggi più elevati (4 o 5). La stadiazione dei pazienti con linfoma follicolare deve comprendere le indagini elencate nella tabella 105-11.

T LINFOMA FOLLICOLARE

Il linfoma follicolare è uno dei tumori più sensibili alla chemioterapia e alla radioterapia. Inoltre, in una percentuale non inferiore al 25% dei pazienti in osservazione, senza terapia, può verificarsi una regressione spontanea, di solito transitoria. Nel paziente asintomatico può essere giustificato un atteggiamento di attenta osservazione senza un'iniziale terapia, strategia adottata in particolare nei pazienti più anziani con malattia in stadio avanzato. In quelli che invece necessitano di un trattamento, il clorambucil o la ciclofosfamide in monoterapia o una polichemioterapia con i regimi CVP o CHOP sono i protocolli più frequentemente adottati. Con un adeguato trattamento, la remissione completa è raggiunta in una percentuale variabile tra il 50 e il 75% dei pazienti. Sebbene la maggior parte dei pazienti vada incontro a recidiva (la durata mediana della risposta è di circa 2 anni), almeno il 20% dei soggetti che hanno ottenuto una risposta completa rimarrà in fase di remissione per più di 10 anni. Per i rari casi di linfoma follicolare localizzato (15%) la radioterapia locoregionale produce nella maggior parte dei casi una sopravvivenza libera da malattia a lungo termine.

Una serie di terapie si sono rivelate attive nel trattamento dei pazienti con linfoma follicolare; tra queste vi sono nuovi farmaci citotossici come la fludarabina, agenti biologici come l'interferone α, anticorpi monoclonali coniugati o no a radionuclidi, e vaccini per i linfomi. Nei pazienti trattati con un protocollo polichemioterapico contenente doxorubicina e in remissione completa, la prosecuzione con interferone α sembra prolungare la sopravvivenza. L'anticorpo monoclonale rituximab può condurre a una risposta nel 35-50% dei pazienti con linfoma follicolare recidivante, mentre gli anticorpi radiomarcati sembrano determinare tassi di risposta ben superiori al 50%. L'associazione del rituximab con il protocollo CHOP e altri protocolli efficaci di polichemioterapia sembrano in grado di determinare il prolungamento della sopravvivenza globale e una riduzione del rischio di progressione istologica. I *trial* che hanno utilizzato i vaccini per i tumori sono stati incoraggianti. Il trapianto, sia autologo sia allogenico, di cellule staminali ha consentito di ottenere elevate percentuali di risposta completa nei pazienti con linfoma follicolare recidivante, con possibilità di mantenere la remissione a lungo termine.

I pazienti con linfoma follicolare a predominanza di grandi cellule mostrano una ridotta sopravvivenza se trattati con monochemioterapia, mentre sembrano trarre vantaggio da un protocollo polichemioterapico contenente un antraciclinico più il rituximab. Quando la malattia è trattata in modo aggressivo, la sopravvivenza globale per questi pazienti non è inferiore a quella dei pazienti con altri linfomi follicolari e la sopravvivenza libera da malattia è migliore.

I pazienti con linfoma follicolare presentano un elevato tasso di trasformazione istologica verso il linfoma diffuso a grandi cellule B (7% per anno). Questo evento è riconoscibile nel 40% circa dei casi durante il decorso della malattia attraverso biopsie ripetute, e al riscontro autoptico risulta presente in quasi tutti i pazienti. Tale trasformazione è di solito annunciata dalla rapida comparsa di tumefazioni linfonodali – spesso localizzate – e dalla presenza di sintomi sistemici come febbre, sudorazioni e calo ponderale. Sebbene questi pazienti abbiano una prognosi sfavorevole, l'utilizzo di protocolli polichemioterapici aggressivi può talvolta portare a remissione completa del linfoma diffuso a grandi cellule B, a volte con persistenza del linfoma follicolare.

Linfoma diffuso a grandi cellule B È il tipo più comune di linfoma non Hodgkin, rappresentando circa un terzo di tutti i casi, nonché la maggioranza di quelli definiti "aggressivi" o "a grado intermedio" nei *trial* clinici finora condotti. Le sue caratteristiche cliniche sono descritte nella tabella 105-10.

La diagnosi di linfoma diffuso a grandi cellule B può essere posta con precisione da un anatomopatologo esperto di ematologia (Fig. 105-8). L'analisi del cariotipo e gli studi di genetica molecolare non sono necessari per la diagnosi, anche se si sono accumulati dati secondo cui i pazienti affetti dal tumore con sovraespressione della proteina BCL-2 po-

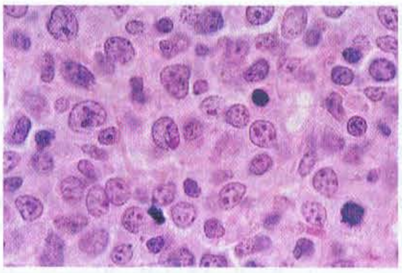


FIGURA 105-8 Linfoma diffuso a grandi cellule B. Le cellule tumorali sono eterogenee, ma predominano le grandi cellule con cromatina vescicolare e nucleoli ben evidenti.

trebbero essere più a rischio di recidiva degli altri. I pazienti con un'importante massa mediastinica sono classificati in un sottogruppo separato, il linfoma primitivo del mediastino diffuso a grandi cellule B. Tale gruppo mostra un'età mediana più bassa (37 anni) e preponderanza del sesso femminile (66%). Sebbene alcuni sottotipi di linfoma diffuso a grandi cellule B, come quello immunoblastico e i tumori caratterizzati da estesa fibrosi, siano riconoscibili da parte dell'anatomopatologo, essi non sembrano tuttavia rivestire un ruolo importante e indipendente dal punto di vista prognostico.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B può manifestarsi come malattia primitiva dei linfonodi o coinvolgere sedi extralinfonodali. Più del 50% dei pazienti presenta un coinvolgimento extralinfonodale al momento della diagnosi, più comunemente a livello dell'apparato gastroenterico o del midollo osseo, ciascuno presente nel 15-20% dei soggetti. Poiché la malattia linfomatosa può interessare qualsiasi organo, la biopsia diventa inderogabile. Un linfoma diffuso a grandi cellule B in sede pancreatica ha infatti una prognosi migliore rispetto a un carcinoma pancreatico, ma in assenza di una biopsia potrebbe restare misconosciuto. Il linfoma diffuso a grandi cellule B dell'encefalo è inoltre diagnosticato con sempre maggiore frequenza. Altri rari sottotipi di linfomi diffusi a grandi cellule B, come il linfoma intrapleurico e quello intravascolare, sono difficili da diagnosticare e hanno una prognosi molto sfavorevole.

La valutazione iniziale di un paziente affetto da linfoma diffuso a grandi cellule B prevede l'esecuzione delle indagini elencate nella tabella 105-11. Dopo un'accurata stadiazione, circa il 50% dei pazienti risulta in stadio I o II, mentre l'altra metà presenta un linfoma disseminato. La biopsia osteomidollare mostra la presenza di malattia nel 15% dei casi, con riscontro più frequente di piccole cellule piuttosto che di elementi di maggiori dimensioni.

T LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

Il trattamento iniziale per tutti i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B consiste nella polichemioterapia. Il protocollo più utilizzato negli Stati Uniti è il regime CHOP associato a rituximab, sebbene sembrino dotati di pari efficacia molti altri protocolli polichemioterapici contenenti un'antraciclina. I pazienti in stadio I o in stadio II *nonbulky* possono essere efficacemente trattati con tre o quattro cicli di un protocollo polichemioterapico, seguiti da radioterapia sulla sede coinvolta. L'indicazione alla radioterapia non è chiara. Le percentuali di guarigione attese sono pari al 70-80% nello stadio II e all'80-90% nello stadio I.

Per i pazienti in stadio II *bulky* o in stadio III o IV sono di solito utilizzati 6-8 cicli di polichemioterapia CHOP più rituximab; la superiorità di tale associazione rispetto al regime CHOP da solo nei pazienti anziani è stata dimostrata da un vasto studio randomizzato. Un approccio spesso seguito è quello di trattare il paziente con quattro cicli di terapia, facendo seguire una rivalutazione. Se il paziente ha ottenuto una remissione completa dopo quattro cicli, la terapia può essere proseguita ancora per due cicli e quindi sospesa. Utilizzando un tale approccio la percentuale attesa di remissione completa è del 70-80%, con guarigione nel 50-70% dei casi che ottengono la remissione completa. La probabilità di ottenere una risposta favorevole dal trattamento può essere determinata sulla base dell'IPI. L'IPI è stato infatti definito a partire dai risultati ottenuti nei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B trattati con regimi di terapia come il CHOP o similari. Per il 35% dei pazienti con un basso punteggio IPI, compreso tra 0 e 1, la sopravvivenza a 5 anni è superiore al 70%, mentre per il 20% dei pazienti con un elevato punteggio IPI, tra 4 e 5, la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 20%. L'associazione del rituximab con il protocollo CHOP ha tuttavia migliorato tali percentuali di circa il 15%. Altri fattori, fra cui le caratteristiche molecolari del tumore, i livelli di citochine e di recettori solubili circolanti, nonché la presenza di altri marcatori secondari, si sono dimostrati in grado di influenzare la prognosi, sebbene essi non abbiano subito una valutazione così rigorosa come l'IPI e non siano uniformemente applicati in ambito clinico.

Poiché una parte dei pazienti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B è refrattaria alla terapia o mostra una recidiva dopo una chemioterapia apparentemente efficace, il 30-40% dei pazienti deve essere, a un certo punto, candidato a un trattamento di salvataggio. Protocolli chemioterapici alternativi possono indurre una remissione completa in non meno del 50% di questi pazienti, sebbene si osservi una sopravvivenza a lungo termine libera da malattia in meno del 10% dei casi. Il trapianto di midollo autologo si è dimostrato superiore alla terapia di salvataggio alle dosi convenzionali e si associa a una sopravvivenza a lungo termine libera da malattia pari a circa il 40% nei pazienti in cui il linfoma rimane chemiosensibile dopo la recidiva.

Linfoma/leucemia di Burkitt L'entità clinica definita linfoma/leucemia di Burkitt rappresenta una rara malattia dell'adulto negli Stati Uniti, costituendo meno dell'1% dei linfomi non Hodgkin, ma circa il 30% di quelli osservati nei bambini. La leucemia di Burkitt, o LLA L3, rappresenta una piccola parte delle leucemie acute sia dell'adulto sia del bambino. Gli aspetti clinici del linfoma di Burkitt sono riportati nella tabella 105-10.

Il linfoma di Burkitt può essere diagnosticato con un elevato grado di precisione da parte di un anatomopatologo esperto di ematologia in base a criteri morfologici. Le cellule si presentano omogenee per dimensioni e forma (Fig. 105-9). La dimostrazione di un'elevatissima frazione proliferativa e la presenza di una t(8;14) o di una delle sue varianti, t(2;8) (*c-myc* e gene per la catena leggera λ) o t(8;22) (*c-myc* e gene per la catena leggera κ) possono fornire la conferma. La leucemia a cellule di Burkitt è riconoscibile dalle tipiche cellule con massa uniforme, di medie dimensioni, con nucleo rotondeggiante, nucleoli multipli, citoplasma basofilo e vacuoli citoplasmatici. La dimostrazione dell'espressione di immunoglobuline di superficie e la presenza di una delle anomalie genetiche descritte in precedenza forniscono un'ulteriore conferma.

Sono note tre differenti forme cliniche di linfoma di Burkitt: endemica, sporadica e associata a immunodeficienza. La forma endemica e quella sporadica si manifestano più frequentemente nei bambini in Africa, quella sporadica anche nei Paesi occidentali, mentre la forma associata all'immunodeficienza è osservata nei portatori di infezione da HIV.

Talvolta, per l'anatomopatologo, è difficile la distinzione tra linfoma di Burkitt e linfoma diffuso a grandi cellule B; in passato tra queste due patologie ne era stata riconosciuta una terza intermedia, diagnosticata come sottocategoria separata di linfoma non Hodgkin, sebbene tale sottogruppo non potesse essere distinto con precisione ai test diagnostici. La differenziazione tra i due principali tipi di linfomi non Hodgkin aggressivi a cellule B può talvolta essere operata sulla base di una frazione proliferativa elevatissima nei pazienti con linfoma di Burkitt (sostanzialmente il 100% delle cellule tumorali è nel ciclo cellulare), causata da un'alterata regolazione di *c-myc*.

Negli Stati Uniti, la maggior parte dei pazienti affetti da linfoma di Burkitt presenta una linfoadenopatia periferica o una massa intraddominale. La malattia mostra una tipica progressione rapida con tendenza a metastatizzare al SNC, e la valutazione iniziale dovrebbe sempre comprendere, oltre agli esami per la stadiazione descritti nella tabella 105-11, anche un esame del liquor per escludere la presenza di localizzazioni in tale sede. Una volta ipotizzata la diagnosi di linfoma di Burkitt, la conferma e la stadiazione devono avvenire in tempi rapidi, dal momento che, trattandosi del tumore umano più rapidamente progressivo, qualsiasi ritardo può compromettere la prognosi del paziente.

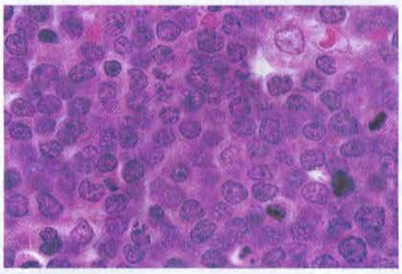


FIGURA 105-9 Linfoma di Burkitt. Le cellule neoplastiche sono cellule B omogenee, di medie dimensioni, con frequenti figure mitotiche, equivalente morfologico di un'elevata frazione di crescita. All'interno della massa neoplastica sono dispersi macrofagi reattivi, il cui citoplasma pallido sullo sfondo blu dovuto alla colorazione delle cellule neoplastiche, conferisce il caratteristico aspetto a "cielo stellato".

LINFOMA DI BURKITT

Il trattamento del linfoma di Burkitt, sia nel bambino sia nell'adulto, dovrebbe iniziare entro 48 ore dalla diagnosi e prevedere l'impiego di una polichemioterapia intensiva che comprenda alte dosi di ciclofosfamide. È inoltre obbligatoria la profilassi a livello del SNC. Il linfoma di Burkitt è stato uno dei primi tumori che si è rivelato curabile con la chemioterapia. Oggi la guarigione è attesa nel 70-80% dei bambini e dei giovani adulti quando sia intrapresa in modo corretto una terapia efficace. La terapia di salvataggio è in genere inefficace nei pazienti in cui sia fallito il primo trattamento, fatto che pone ancora di più l'accento sull'importanza della terapia iniziale.

Altre neoplasie linfatiche a cellule B La *leucemia prolinfocitica B* è caratterizzata dalla presenza nel sangue e nel midollo osseo di grandi linfociti con nucleoli prominenti. Nei pazienti si osservano tipicamente un'elevata conta leucocitaria, splenomegalia e modesta linfoadenopatia. Le probabilità di risposta completa alla terapia sono scarse.

La *leucemia a cellule capellute* è una malattia rara che colpisce soprattutto soggetti anziani di sesso maschile. La presentazione tipica è quella di una pancitopenia, sebbene occasionalmente possa verificarsi una presentazione di tipo leucemico. È comune la splenomegalia. Le cellule leucemiche mostrano estroflessioni "capellute" alla microscopia ottica ed elettronica, oltre a un caratteristico quadro citochimico alla colorazione con fosfatasi acida tartrato-resistente. Il midollo è tipicamente non aspirabile e la biopsia mostra un aspetto fibrotico con diffusa infiltrazione da parte delle cellule tumorali. I pazienti sono particolarmente suscettibili allo sviluppo di infezioni, fra cui quelle da *Mycobacterium avium intracellulare*, oltre che di sindromi vasculitiche. La leucemia a cellule capellute risponde alla chemioterapia con interferone α, pentostatina o cladribina, quest'ultima divenuta il trattamento preferito. Con questo farmaco si ottiene una remissione clinica completa nella maggior parte dei pazienti, e spesso la sopravvivenza a lungo termine libera da malattia.

Il *linfoma splenico della zona marginale* è caratterizzato dall'infiltrazione della polpa bianca splenica da parte di piccoli linfociti B monoclonali. È una malattia rara, che può presentarsi sotto forma sia di leucemia sia di linfoma, la cui diagnosi definitiva è spesso posta all'atto della splenectomia che, peraltro, rappresenta una terapia efficace. Si tratta comunque di una malattia a decorso estremamente torpido, ma qualora sia richiesta una chemioterapia il farmaco più utilizzato è il clorambucil.

Il *linfoma linfoplasmocitico* è la manifestazione tissutale della macroglobulinemia di Waldenström (Cap. 106). Questo tipo di linfoma è associato all'infezione cronica da parte del virus dell'epatite C, per cui è stata proposta anche una relazione eziologica. I pazienti presentano tipicamente linfoadenopatia, splenomegalia, interessamento del midollo osseo e occasionalmente del sangue periferico. Le cellule tumorali non esprimono CD5 e i pazienti mostrano spesso una componente monoclonale IgM, i cui alti livelli possono dominare il quadro clinico con una sintomatologia da iperviscosità. Il trattamento del linfoma linfoplasmocitico può mirare innanzitutto alla riduzione della proteina anomala, se presente, ma di solito comprende una chemioterapia. Sono stati impiegati il clorambucil, la fludarabina e la cladribina. La sopravvivenza mediana a 5 anni per i pazienti affetti da questa malattia è di circa il 60%.

Il *linfoma linfonodale della zona marginale*, noto anche con il termine di *linfoma a cellule B monocitoidi*, rappresenta circa l'1% dei linfomi non Hodgkin. Esso mostra una lieve predominanza nel sesso femminile e si manifesta come malattia disseminata (stadio III o IV) nel 75% dei pazienti. Circa un terzo dei pazienti presenta un coinvolgimento midollare, mentre la presentazione in forma leucemica è occasionale. La stadiazione e la terapia dovrebbero essere effettuate seguendo il medesimo approccio riservato ai pazienti con linfoma follicolare. Circa il 60% dei pazienti con linfoma della zona marginale del linfonodo è ancora vivo a 5 anni dalla diagnosi.

NEOPLASIE A PRECURSORI DELLE CELLULE T

Leucemia/linfoma a precursori delle cellule T Le neoplasie a precursori delle cellule T possono manifestarsi sia come LLA sia come linfomi aggressivi. Si tratta di tumori più comuni nei bambini e nei giovani adulti, con una notevole predilezione per il sesso maschile.

La LLA a precursori delle cellule T può manifestarsi con insufficienza midollare, sebbene la gravità dell'anemia, della trombocitopenia e della neutropenia sia di solito minore rispetto a quella che si osserva nella LLA a precursori delle cellule B. I pazienti talvolta mostrano un'elevatissima conta leucocitaria, una massa mediastinica, linfoadenopatia ed epatosplenomegalia. Il linfoma a precursori delle cellule T si osserva più frequentemente nei giovani di sesso maschile in cui esordisce con una notevole massa mediastinica e versamento pleurico. Entrambe le presentazioni hanno una propensione alla diffusione al SNC, il cui coinvolgimento è peraltro spesso presente già alla diagnosi.

LEUCEMIA/LINFOMA A PRECURSORI DELLE CELLULE T

I bambini affetti da LLA a precursori delle cellule T sembrano trarre beneficio da una terapia intensiva di induzione e da un regime di consolidamento. La maggior parte dei pazienti così trattati giunge alla guarigione. I bambini più grandi e i giovani adulti sono spesso trattati con protocolli in uso per le leucemie. I pazienti con malattia localizzata mostrano una prognosi eccellente, mentre l'età avanzata è un fattore prognostico negativo. Il trapianto di midollo è spesso consigliato, nell'ambito della terapia di prima linea, agli adulti affetti da linfoma a precursori delle cellule T con valori elevati di LDH o coinvolgimento del SNC o del midollo osseo.

NEOPLASIE A CELLULE T MATURE (PERIFERICHE)

Micosi fungoide La micosi fungoide, nota anche come *linfoma cutaneo a cellule T*, è un linfoma più spesso osservato dal dermatologo che dall'internista. L'età mediana d'esordio è a metà del sesto decennio di vita e si manifesta con maggiore frequenza nei soggetti di sesso maschile e in quelli di razza nera.

La micosi fungoide è un linfoma indolente: i pazienti riferiscono per parecchi anni la presenza di lesioni cutanee eczematose o dermatitiche prima della diagnosi. Le lesioni progrediscono dallo stadio di chiazza a quello di placca fino a quello di tumore cutaneo. Nella fase precoce della malattia le biopsie possono essere di difficile interpretazione e la diagnosi può divenire evidente solo con l'osservazione del paziente nel tempo. Negli stadi avanzati il linfoma può diffondersi ai linfonodi e agli organi viscerali. Nei pazienti affetti da tale forma di linfoma può comparire una sindrome, detta *sindrome di Sézary*, caratterizzata da eritrodermia generalizzata e cellule tumorali circolanti.

In rari casi pazienti con micosi fungoide in forma localizzata e in stadio precoce possono essere guariti con la radioterapia, spesso con irradiazione totale cutanea con fascio di elettroni. La malattia in stadio più avanzato è stata trattata con glucocorticoidi per via locale, mostarda azotata, anch'essa per via topica, fototerapia, psoraleni in associazione a radiazioni ultravioletti A (PUVA), irradiazione con fascio di elettroni, interferone, anticorpi, tossine coniugate, nonché terapia citotossica per via sistemica, anche se sfortunatamente si tratta di terapie palliative.

Linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto Il linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto è una manifestazione dell'infezione da parte del retrovirus HTLV-I. L'infezione può trasmettersi per via transplacentare, con il latte materno, con le trasfusioni di sangue e per via sessuale. I pazienti che contraggono l'infezione attraverso il latte materno sono più suscettibili allo sviluppo del linfoma, anche se il rischio è comunque solo del 2,5%, con una latenza media di 55 anni. La diffusione del test per gli anticorpi anti-HTLV-I e il potenziamento delle misure di sanità pubblica potrebbero teoricamente condurre alla scomparsa del linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto. La paraparesi spastica tropicale, un'altra manifestazione dell'infezione da HTLV-I (Cap. 181), si manifesta dopo un periodo di latenza più breve (1-3 anni) ed è più comune in chi contrae l'infezione in età adulta o in seguito a trasfusione di sangue o per via sessuale.

La diagnosi di linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto viene posta quando il tipico quadro morfologico è riconosciuto da un anatomopatologo esperto di ematologia, quando sia confermato l'immunofenotipo T-cellulare (cioè CD4+) e infine quando si sia dimostrata la presenza nel siero di anticorpi anti-HTLV-I. L'esame del sangue periferico mostra di solito cellule CD4-positive caratteristiche, pleomorfiche e anomale, con nuclei indentati, che sono state denominate cellule "a fiore" (Fig. 105-10).

Sebbene esista un sottogruppo di pazienti che mostra un decorso torpido della malattia e una lunga sopravvivenza, la maggior parte manifesta una malattia aggressiva, con linfoadenopatia, epatosplenomegalia, infiltrazione

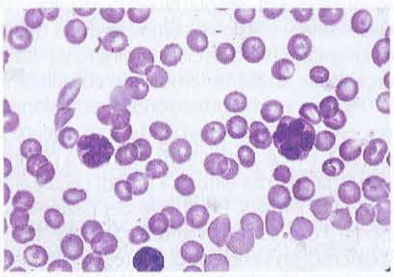


FIGURA 105-10 Linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto. Lo striscio di sangue periferico mostra le cellule leucemiche con il tipico aspetto del nucleo a forma di fiore.

cutanea, infiltrati polmonari, ipercalcemia, lesioni osteolitiche ossee ed elevati valori di LDH. Le lesioni cutanee possono essere in forma di papule, placche, tumefazioni e ulcerazioni. Le lesioni polmonari possono essere di natura sia neoplastica sia infettiva da germi opportunisti, a causa del concomitante stato di immunodeficienza. Di solito il coinvolgimento del midollo osseo non è massivo, così come non sono gravi l'anemia e la trombocitopenia. Sebbene la polichemioterapia possa indurre risposte obiettive, è insolita una vera remissione completa e la sopravvivenza mediana dei pazienti si attesta intorno ai 7 mesi.

Linfoma anaplastico a grandi cellule T/null cell In passato, il linfoma anaplastico a grandi cellule T/*null cell* è stato diagnosticato come un carcinoma indifferenziato o un'istiocitosi maligna. La scoperta dell'antigene CD30, o antigene Ki-1, e l'osservazione che alcuni pazienti affetti da tumore precedentemente non classificato mostravano tale antigene, ha condotto all'identificazione di un nuovo tipo di linfoma. Successivamente, la scoperta della traslocazione t(2;5) e della risultante frequente sovraespressione della proteinchinasi del linfoma anaplastico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) ha confermato l'esistenza di questa nuova entità, che rappresenta circa il 2% di tutti i linfomi non Hodgkin. Le sue caratteristiche cliniche sono riportate nella tabella 105-10.

La diagnosi di linfoma anaplastico a grandi cellule T/*null cell* è posta in base al riconoscimento, da parte di un anatomopatologo esperto di ematologia, del tipico quadro morfologico e a CD30+ nelle cellule neoplastiche che presentano un immunofenotipo di cellula T o di *null cell*. L'identificazione di una t(2;5) e/o la sovraespressione della proteina ALK costituiscono elementi di conferma diagnostica. Anche se alcuni linfomi diffusi a grandi cellule B possono essere all'apparenza anaplastici, il decorso clinico e la risposta alla terapia sono simili a quelli degli altri linfomi diffusi a grandi cellule B.

I pazienti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule T/*null cell* sono tipicamente giovani (con età mediana di 33 anni) e di sesso maschile (circa il 70%). Circa il 50% dei pazienti si presenta in stadio I/II e il rimanente con una forma più avanzata della malattia. Sempre in circa la metà dei pazienti sono presenti sintomi sistemici e un incremento della LDH. Il midollo osseo e l'apparato gastroenterico sono di rado interessati, mentre è frequente il coinvolgimento cutaneo. Alcuni pazienti con malattia confinata alla cute mostrano un'affezione diversa e più indolente, che è stata definita *linfoma cutaneo anaplastico a grandi cellule T/null cell* e che potrebbe essere collegato alla papulosi linfomatoide.

T LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE T/NULL CELL

Nei pazienti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule T/*null cell* dovrebbero essere utilizzati schemi di trattamento idonei alla cura degli altri linfomi aggressivi, come quello diffuso a grandi cellule B senza però il rituximab, anticorpo specifico per le cellule B. Sorprendentemente, data l'apparenza anaplastica, la malattia presenta il migliore tasso di sopravvivenza rispetto a qualsiasi linfoma aggressivo, sopravvivenza che a 5 anni è superiore al 75%. Se i fattori prognostici tradizionali, come l'IPI, possono fornire indicazioni sul decorso e sull'esito, la sovraespressione della proteina ALK rappresenta un importante fattore prognostico, dal momento che i pazienti che ne sono portatori presentano una migliore risposta al trattamento.

Linfoma a cellule T periferiche Il linfoma a cellule T periferiche rappresenta un gruppo morfologicamente eterogeneo di tumori aggressivi che condividono un immunofenotipo T-cellulare maturo. Costituisce circa il 7% di tutti i linfomi non Hodgkin. In tale gruppo di malattie sono comprese molte sindromi cliniche distinte. Le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da linfoma a cellule T periferiche sono riportate nella tabella 105-10.

La diagnosi di linfoma a cellule T periferiche, così come di uno qualunque dei suoi sottotipi, richiede un anatomopatologo esperto di ematologia, un adeguato campione bioptico e la determinazione dell'immunofenotipo. La maggior parte dei linfomi a cellule T periferiche è CD4+, ma si osservano anche linfomi CD8+, CD4+ e CD8+ con immunofenotipo di cellule NK. Fino a oggi non è stata ancora identificata alcuna anomalia genetica caratteristica, ma possono essere riscontrate traslocazioni che coinvolgono i geni per il recettore per l'antigene delle cellule T sui cromosomi 7 o 14. Nei pazienti in cui si sospetta l'esistenza di un linfoma a cellule T periferiche, la diagnosi differenziale va posta con i processi infiltrativi reattivi a cellule T. In alcuni casi la diagnosi può richiedere la dimostrazione di monoclonalità della popolazione T cellulare, utilizzando analisi del riarrangiamento del gene per il recettore per l'antigene delle cellule T.

La valutazione iniziale di un paziente affetto da linfoma a cellule T periferiche comprende le indagini descritte nella tabella 105-11 per la stadiazione dei pazienti con linfoma non Hodgkin. Sfortunatamente i pazienti affetti da linfoma a cellule T periferiche presentano di solito fattori prognostici negativi, essendo più dell'80% quelli con un punteggio IPI uguale o superiore a 2 e più del 30% quelli con punteggio uguale o superiore a 4. Come peraltro indicato da tali dati, i linfomi a cellule T periferiche si associano a una prognosi sfavorevole e solo il 25% dei pazienti è vivo a 5 anni dalla diagnosi. I protocolli di trattamento sono gli stessi che si utilizzano per il linfoma diffuso a grandi cellule B (con esclusione del rituximab), anche se i pazienti affetti da linfoma a cellule T periferiche mostrano una minore risposta al trattamento, elemento che ha portato alla considerazione del trapianto di cellule staminali emopoietiche nella gestione della fase precoce nei pazienti giovani.

Nei casi di linfoma a cellule T periferiche sono state osservate alcune sindromi cliniche specifiche. Il *linfoma angioimmunoblastico a cellule T* è uno dei sottotipi più comuni, rappresentando circa il 20% dei linfomi a cellule T. I pazienti che ne sono affetti mostrano tipicamente una linfoadenopatia generalizzata, febbre, calo ponderale, *rash* cutaneo e ipergammaglobulinemia policlonale. In alcuni casi risulta inoltre difficile distinguere i pazienti con un'alterazione reattiva da quelli affetti da una reale malattia linfomatosa.

Il *linfoma extralinfonodale a cellule T/NK di tipo nasale* è stato denominato anche *linfoma angiocentrico* e, in passato, *granuloma letale della linea mediana* (*lethal midline granuloma*). Si tratta di un'affezione di più frequente osservazione in Asia e nel Sudamerica rispetto agli Stati Uniti e all'Europa. Si ritiene che l'EBV rivesta un ruolo eziologico. Sebbene sia più frequente la localizzazione alle vie aeree superiori, esso può interessare anche altri organi. Il decorso è aggressivo e i pazienti manifestano spesso una sindrome emofagocitica. In caso di coinvolgimento midollare e del sangue periferico, può essere difficile la diagnosi differenziale tra questa patologia e una leucemia. Alcuni pazienti possono rispondere a regimi polichemioterapici aggressivi, sebbene la prognosi globale resti sfavorevole.

Il *linfoma a cellule T intestinale di tipo enteropatico* è una rara malattia che si manifesta in pazienti affetti da un'enteropatia da glutine non trattata. Spesso i pazienti sono defedati e possono talvolta presentare una perforazione intestinale. La prognosi è sfavorevole. Il *linfoma epatosplenico a cellule T γδ* è una malattia sistemica che si manifesta con un'infilatrazione di cellule T maligne in sede epatica, splenica e midollare. Non si osservano in genere masse tumorali, ma la malattia si associa a sintomi sistemici. La diagnosi può spesso presentare difficoltà e i risultati del trattamento sono scarsi. Il *linfoma a cellule T sottocutaneo simil-panniculite* è una rara malattia spesso confusa con una panniculite. I pazienti presentano noduli sottocutanei multipli, che progrediscono e che possono ulcerarsi. È comune una sindrome emofagocitica e la risposta alla terapia è scarsa. Lo sviluppo della sindrome emofagocitica (grave anemia, fagocitosi degli eritrociti da parte di monociti e macrofagi) nel corso di qualsiasi linfoma periferico a cellule T si associa generalmente a un esito fatale.

MALATTIA DI HODGKIN

Malattia di Hodgkin classica Negli Stati Uniti la malattia di Hodgkin classica si manifesta in circa 8000 pazienti l'anno e la sua frequenza sembra essere stabile. La maggior parte dei pazienti mostra all'esordio una linfoadenopatia palpabile, non dolente, più frequentemente localizzata in sede cervicale, sovraclaveare e ascellare. Più della metà dei pazienti mostra alla diagnosi una linfoadenopatia mediastinica che talvolta rappresenta la manifestazione iniziale. È invece inusuale una presentazione sottodiaframmatica, che comunque si osserva per lo più nei pazienti anziani di sesso maschile. Un terzo dei pazienti riferisce febbre, sudorazioni notturne e/o calo ponderale – i sintomi B del sistema di stadiazione di Ann Arbor (Tab. 105-8). Occasionalmente la malattia di Hodgkin può esordire con una febbre di origine sconosciuta, evento che risulta più comune nell'anziano in cui venga diagnosticata una malattia di Hodgkin a cellularità mista in sede addominale. Raramente la febbre può persistere per giorni e settimane, seguita da intervalli di apiressia e quindi da ripresa, quadro noto come *febbre di Pel-Ebstein*. La malattia di Hodgkin può occasionalmente esordire con manifestazioni inusuali, come un grave e inspiegabile prurito, alterazioni cutanee come l'eritema nodoso e l'atrofia ittiosiforme, la degenerazione cerebellare paraneoplastica e altre alterazioni del SNC, una sindrome nefrosica, anemia emolitica autoimmune e trombocitopenia, ipercalcemia e dolore in sede linfonodale dopo ingestione di etanolo.

La diagnosi di malattia di Hodgkin viene posta sulla base della revisione di un adeguato campione bioptico da parte di un ematologo anatomopatologo. Negli Stati Uniti la maggior parte dei pazienti è colpita dalla forma scleronodulare della malattia, una minoranza presenta la forma a cellularità mista, mentre sono rare le forme a deplezione o a predominanza linfocitaria. Le forme a cellularità mista e quelle a deplezione linfocitaria si osservano

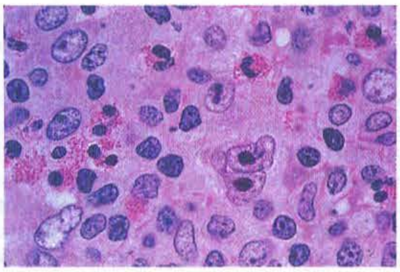


FIGURA 105-11 Malattia di Hodgkin a cellularità mista. In prossimità del centro del campo è visibile una cellula di Reed-Sternberg: una grande cellula con nucleo bilobato e nucleoli ben evidenti che le conferiscono l'aspetto a "occhi di civetta". Le altre cellule sono per la maggior parte costituite da linfociti, neutrofili ed eosinofili normali, che formano un infiltrato cellulare pleomorfo.

con maggiore frequenza nei soggetti con infezione da HIV (Fig. 105-11). La diagnosi differenziale di una biopsia linfonodale sospetta per malattia di Hodgkin deve tenere conto di processi infiammatori, mononucleosi, linfoma non Hodgkin, linfoadenopatia indotta dalla fenitoina e neoplasie non linfatiche.

La stadiazione dei pazienti prevede l'esecuzione di un'anamnesi e un esame obiettivo accurati, un esame emocromocitometrico, la determinazione della VES e dei principali parametri biochimici (compresa la LDH), la radiografia del torace, la TC di torace, addome e pelvi, nonché una biopsia osteomidollare. Molti pazienti dovrebbero anche essere sottoposti a una scintigrafia con gallio o a una PET. Sebbene utilizzata raramente, la linfografia bilaterale degli arti inferiori può ancora essere utile. La PET e la scintigrafia con gallio sono invece molto più utili al termine della terapia, per documentare la remissione. La stadiazione mediante laparotomia era in voga in passato e veniva attuata nella maggior parte dei casi, ma oggi è di rara esecuzione poiché la terapia sistemica è sempre più spesso preferita a quella locale.

T MALATTIA DI HODGKIN CLASSICA

I pazienti con malattia di Hodgkin localizzata hanno una percentuale di guarigione superiore al 90%, e la prognosi è particolarmente favorevole per i pazienti con fattori prognostici positivi trattati con radioterapia a campo esteso. È attualmente in aumento la tendenza a trattare la malattia di Hodgkin in qualsiasi stadio con una chemioterapia fin dall'inizio, in genere con un breve programma chemioterapico seguito da radioterapia sulle stazioni linfonodali interessate nei pazienti con malattia localizzata o a prognosi migliore, e con un ciclo completo di chemioterapia in quelli con malattia più estesa o con presenza di sintomi B. I protocolli di chemioterapia più utilizzati per la cura del linfoma di Hodgkin comprendono doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD); mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisone (MOPP); associazioni di farmaci dei due regimi suddetti. Oggi, la maggior parte dei pazienti negli Stati Uniti è trattata con il protocollo ABVD. Sta inoltre acquisendo consenso uno schema chemioterapico a cadenza settimanale, effettuato per 12 settimane e denominato *Stanford V*, che prevede anche la radioterapia; quest'ultima è tuttavia associata a tossicità a lungo termine che si manifesta con coronaropatia precoce e insorgenza di tumori solidi secondari. In Europa si sta invece diffondendo un protocollo ad alte dosi denominato BEACOPP, contenente agenti alchilanti, che potrebbe offrire migliori percentuali di risposta nei pazienti a rischio molto elevato. Una sopravvivenza a lungo termine libera da malattia nei pazienti affetti da malattia avanzata può essere ottenuta in più del 75% dei casi in cui non siano presenti sintomi B e dal 60 al 70% di quelli in cui invece si siano manifestati sintomi sistemici.

I pazienti in recidiva dopo una terapia di prima linea per malattia di Hodgkin hanno ancora delle probabilità di guarigione, e quelli che vanno incontro a recidiva dopo un trattamento iniziale con sola radioterapia hanno un'ottima prognosi se trattati con un protocollo chemioterapico. I soggetti in recidiva dopo un ciclo di chemioterapia efficace hanno scarse possibilità di guarigione se trattati successivamente con una chemioterapia a dosi convenzionali, anche se coloro che hanno mostrato una lunga remissione iniziale possono sfuggire a questa regola. Il trapianto di midollo autologo può condurre a guarigione la metà dei pazienti in cui la chemioterapia abbia fallito.

Considerate le elevate percentuali di guarigione nei pazienti affetti da malattia di Hodgkin, un importante tema di ricerca clinica è divenuto quello delle complicanze a lungo termine. In alcuni studi su pazienti affetti da malattia in stadio precoce, infatti, si è osservato che il decesso avviene più spesso per le complicanze tardive dovute alla terapia piuttosto che per la malattia di base, soprattutto per i soggetti con malattia localizzata. Gli effetti collaterali tardivi più gravi consistono nell'insorgenza di nuovi tumori e nella tossicità cardiaca. Nei primi 10 anni dopo un trattamento polichemioterapico comprendente agenti alchilanti associati a radioterapia vi è il rischio per i pazienti di sviluppare una leucemia acuta. Questo rischio sembra essere maggiore dopo regimi simil-MOPP rispetto al protocollo ABVD. Il rischio di sviluppare una leucemia dopo un trattamento per linfoma di Hodgkin è inoltre legato al numero di esposizioni ad agenti potenzialmente leucemogeni (terapie multiple dopo recidiva), e i pazienti di età superiore a 60 anni sono quelli con rischio particolarmente elevato. Lo sviluppo di carcinomi quale complicanza di un trattamento per malattia di Hodgkin è divenuto anch'esso un problema di rilievo. Si tratta di tumori che in genere insorgono a distanza di 10 o più anni dal trattamento e che si associano a una precedente radioterapia. Per tale ragione, le giovani donne trattate per malattia di Hodgkin con radioterapia a livello toracico dovrebbero effettuare mammografie di screening nei successivi 5-10 anni, mentre tutti coloro che sono stati sottoposti a terapia radiante in sede toracica dovrebbero astenersi dal fumo di sigaretta. Poiché le radiazioni sul torace accelerano anche la coronaropatia, i pazienti così trattati devono tenere sotto controllo i fattori di rischio per malattia coronarica, abolendo il fumo e riducendo, se necessario, i livelli di colesterolemia.

Sono oggi ben conosciuti numerosi altri effetti collaterali tardivi dovuti al trattamento della malattia di Hodgkin. I pazienti trattati con radioterapia sul torace hanno un rischio altissimo di sviluppare ipotiroidismo e devono essere tenuti sotto osservazione per tale complicanza; dovrebbero essere effettuate determinazioni periodiche dei livelli di tireotropina al fine di riconoscere questa evenienza prima che l'ipotiroidismo diventi sintomatico. La sindrome di Lhermitte si verifica in circa il 15% dei pazienti trattati con radioterapia sul torace. Essa si manifesta come una sensazione di "scossa elettrica" alle estremità inferiori alla flessione del collo. L'infertilità può riguardare tutti i pazienti sottoposti a un trattamento per malattia di Hodgkin. Sia negli uomini sia nelle donne il rischio di sterilità permanente è in relazione con l'età: i pazienti più giovani sono quelli in cui la probabilità che si ripristini una condizione di fertilità è maggiore. Inoltre, il trattamento con il protocollo ABVD, rispetto al protocollo MOPP, aumenta le probabilità di rimanere fertili.

Malattia di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria La malattia di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria è attualmente riconosciuta come un'entità distinta dalla forma classica di malattia di Hodgkin. I precedenti sistemi classificativi riconoscevano il fatto che le biopsie ottenute da un sottogruppo di pazienti mostravano una predominanza di piccoli linfociti e rare cellule di Reed-Sternberg. In tali pazienti è stato riconosciuto un quadro di crescita nodulare, oltre a un decorso clinico diverso rispetto ai pazienti affetti dalla malattia di Hodgkin classica. Si tratta comunque di un'entità clinica rara che rappresenta meno del 5% dei casi di malattia di Hodgkin.

La malattia di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria presenta un certo numero di caratteristiche che la pongono in relazione con un linfoma non Hodgkin. Tra queste vi sono la proliferazione clonale di cellule B e un immunofenotipo distinto, nonché il fatto che le cellule tumorali esprimano una catena J, presentino CD45 e un antigene epiteliale di membrana (*epithelial membrane antigen*, ema) e non esprimano invece due marcatori normalmente presenti sulla cellula di Reed-Sternberg, cioè CD30 e CD15. Tali linfomi tendono ad avere un decorso cronico e recidivante e talvolta possono trasformarsi in linfomi diffusi a grandi cellule B.

Il trattamento dei pazienti affetti da malattia di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria è controverso. Alcuni clinici sono favorevoli a un approccio che preveda solo un follow-up senza terapia. Negli Stati Uniti la maggior parte dei medici tratta la forma localizzata della malattia con radioterapia e quella disseminata con regimi di trattamento utilizzati per i pazienti affetti dalla forma classica di linfoma di Hodgkin. Al di là della terapia scelta, la maggior parte delle segnalazioni riporta una sopravvivenza a lungo termine superiore all'80%.

MALATTIE SIMIL-LINFOMATOSE

L'iperplasia linfatica atipica reattiva è la situazione più comune che l'anatomopatologo e il clinico possono scambiare per un linfoma. I pazienti possono manifestare una linfoadenopatia localizzata o diffusa con possibile associazione di sintomi sistemici caratteristici del linfoma. Tra le cause all'origine di questo quadro vi è anche una reazione alla fenitoina e alla carbamazepina. Malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso, infezioni virali come quella da citomegalovirus e da EBV e infezioni batteriche come la malattia da graffio di gatto sono anch'esse possibili cause di adenopatia (Cap. 60). In assenza di una diagnosi definitiva dopo una prima biopsia, l'approccio migliore consiste nel continuare il *follow-up*, con esecuzione di ulteriori esami e, quando necessario, di nuove biopsie, piuttosto che iniziare subito un trattamento.

Tra le condizioni definite che possono essere scambiate per un linfoma vi è la *malattia di Castleman*, che può presentarsi con linfoadenopatia localizzata o diffusa e, in alcuni pazienti, con sintomi sistemici. La for-

ma disseminata è spesso accompagnata da anemia e ipergammaglobulinemia policlonale e la malattia sembra essere in relazione con un'aumentata produzione di interleuchina 6, forse indotta dall'herpesvirus umano di tipo 8. I pazienti con malattia localizzata possono essere efficacemente trattati con terapia locale, mentre il trattamento iniziale per chi mostra la forma disseminata è rappresentato di solito dai glucocorticoidi sistemici.

L'istiocitosi dei seni con linfoadenopatia massiva (*malattia di Rosai-Dorfman*) si manifesta di solito con una linfoadenopatia di tipo *bulky* nei bambini o nei giovani adulti. Si tratta generalmente di una malattia a carattere non progressivo e a risoluzione spontanea, sebbene in alcuni pazienti possa manifestarsi un'anemia emolitica.

La *papulosi linfomatoide* è una malattia linfoproliferativa cutanea spesso confusa con il linfoma anaplastico a grandi cellule a interessamento cutaneo. Le cellule della papulosi linfomatoide sono simili a quelle osservabili nel linfoma, presentano una colorazione positiva per CD30 e talvolta mostrano il riarrangiamento del gene per il recettore delle cellule T. In ogni caso la malattia è caratterizzata da lesioni cutanee che regrediscono spontaneamente e che di solito guariscono lasciando piccole cicatrici. Se manca un'efficace comunicazione tra l'anatomopatologo e il clinico riguardo al decorso della malattia, verrà probabilmente formulata una diagnosi errata, fatto estremamente grave dal momento che si tratta in genere di un quadro clinico benigno.

RINGRAZIAMENTI
James Armitage era stato coautore di questo capitolo nelle precedenti edizioni e una parte consistente del suo contributo è stata inclusa in questa nuova edizione.

BIBLIOGRAFIA

ANSEL SM, ARMITAGE JO: Management of Hodgkin lymphoma. Mayo Clin Proc 81:419, 2006

ARMITAGE JO et al: Lymphoma 2006: Classification and treatment. Oncology 20:231, 2006

BREPOELS L et al: PET and PET/CT for response evaluation in lymphoma: Current practice and developments. Leuk Lymphoma 48:270, 2007

HARRIS NL et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. J Clin Oncol 17:3835, 1999

SEHN LH et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 109:1857, 2007

URBA WJ, LONGO DL: Hodgkin's disease. N Engl J Med 326:678, 1992

106 Discrasie plasmacellulari

Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

Le *discrasie plasmacellulari* sono neoplasie monoclonali correlate le une alle altre in virtù della loro origine da progenitori comuni appartenenti alla linea linfocitaria B. Il mieloma multiplo, la macroglobulinemia di Waldenström, l'amiloidosi primitiva (Cap. 324) e le malattie da catene pesanti rientrano tutti in questo gruppo che può essere definito con diversi sinonimi, come *gammopatie monoclonali, paraproteinemie, discrasie plasmacellulari e disproteinemie*. I linfociti B maturi destinati a produrre IgG esprimono molecole immunoglobuliniche di superficie con isotipi di catena pesante sia M sia G, entrambi con identici idiotipi (regioni variabili). In circostanze normali la maturazione delle plasmacellule anticorpo-secernenti è stimolata dall'esposizione all'antigene contro cui l'immunoglobulina di superficie è specificamente diretta; nelle discrasie plasmacellulari il controllo di questo processo viene però perduto. Le manifestazioni cliniche di tutte le discrasie plasmacellulari sono legate all'espansione delle cellule neoplastiche, alla secrezione di prodotti cellulari (molecole immunoglobuliniche intere o subunità, linfochine) e, in qualche misura, alla risposta dell'ospite nei confronti del tumore. **Il normale sviluppo dei linfociti B è discusso nel capitolo 308.**

Nell'ambito delle molecole immunoglobuliniche vi sono tre categorie di variabilità strutturale che generano i determinanti antigenici ed esse vengono usate per classificare le immunoglobuline (Cap. 308). Gli *isotipi* sono quei determinanti che contraddistinguono le classi principali di anticorpi di una data specie e sono i medesimi per tutti gli individui normali di quella specie. Quindi i determinanti isotipici sono per definizione riconosciuti dagli anticorpi di una specie diversa (sieri eterologhi), ma non da anticorpi della stessa specie (sieri omologhi). Esistono cinque isotipi per le catene pesanti (M, G, A, D, E) e due isotipi per le catene leggere (κ, λ). Gli *allotipi* sono altri determinanti che riflettono piccole differenze nella sequenza aminoacidica di immunoglobuline, per il resto simili, di individui della stessa specie. Queste differenze sono determinate da geni allelici e vengono per definizione riconosciute da anticorpi prodotti nell'ambito della medesima specie. Gli *idiotipi* sono la terza categoria di determinanti antigenici. Essi hanno carattere di unicità per le molecole prodotte da un determinato clone di cellule anticorpo-secernenti. Gli idiotipi sono costituiti dalla struttura, unica in sé, che caratterizza la porzione legante l'antigene della molecola.

Le molecole anticorpali (Fig. 308-9) sono composte da due catene pesanti (con peso molecolare di circa 50000) e due catene leggere (con peso molecolare di circa 25000). Ciascuna catena ha una porzione costante (limitata variabilità di sequenza aminoacidica) e una regione variabile (ampia variabilità di sequenza). Le catene pesanti e leggere sono legate da ponti disolfuro e sono allineate in modo tale che le loro regioni variabili risultano adiacenti l'una all'altra. Questa porzione variabile della molecola anticorpale costituisce il sito di riconoscimento per l'antigene. Le sue caratteristiche strutturali uniche definiscono un particolare gruppo di determinanti, gli idiotipi, che sono marcatori fedeli di clonalità, dal momento che ciascun anticorpo viene prodotto e secreto da un singolo clone di cellule. Ciascuna catena è codificata da geni distinti, sintetizzata separatamente e, dopo il processo di traduzione, assemblata in una molecola anticorpale intera. A causa della dinamica dei riarrangiamenti genici necessari per determinare la regione variabile delle immunoglobuline (legame VDJ per la catena pesante, legame VJ per la catena leggera), un particolare clone riarrangia uno solo dei due cromosomi per produrre una molecola immunoglobulinica con un solo isotipo di catena leggera e un solo allotipo (esclusione allelica). Dopo l'esposizione all'antigene la regione variabile può associarsi a un nuovo isotipo di catena pesante ("scambio" di classe). Ciascun clone di cellule esegue questi riarrangiamenti genici sequenziali in modo unico. Come risultato, ciascun clone produce un'unica molecola immunoglobulinica. Le catene leggere sono sintetizzate in lieve eccesso nella maggior parte delle cellule, vengono secrete dalle plasmacellule sotto forma di catene leggere libere e vengono eliminate dal rene con una quota di escrezione giornaliera inferiore a 10 mg.

L'analisi elettroforetica delle componenti proteiche del siero permette di determinare la quantità di immunoglobuline presenti nel siero **(Fig. 106-1)**. In un campo elettrico le immunoglobuline si muovono in maniera eterogenea formando un picco a base larga nella regione γ. Solitamente, nel siero dei pazienti con neoplasie plasmacellulari la regione γ-globulinica del tracciato elettroforetico è ingrandita. In questa regione vi è un picco appuntito denominato *componente M* (dove M sta per monoclonale). Meno comunemente, la componente M può apparire nella regione delle β_2 o α_2-globuline. Per essere rilevabile con questo metodo l'anticorpo deve essere presente alla concentrazione di almeno 5 g/l (0,5 g/dl), che corrisponde a un numero di cellule che producono quell'anticorpo pari a circa 10^9. La conferma che una tale componente M è veramente monoclonale si basa sull'impiego dell'immunoelettroforesi, che mostra un solo tipo di catena pesante e leggera. Quindi l'immunoelettroforesi e l'elettroforesi forniscono, rispettivamente, una valutazione qualitativa e quantitativa della componente M. Una volta che la presenza della componente M è stata confermata, l'elettroforesi fornisce l'indice più pratico per gestire i pazienti con gammopatia monoclonale. In un dato paziente la quota di componente M sierica è una misura attendibile della massa tumorale. Ciò fa della componente M un eccellente marcatore tumorale; tuttavia, esso non è abbastanza specifico per essere usato come *screening* su pazienti asintomatici. Oltre che nelle discrasie plasmacellulari, componenti M possono essere rilevate in altre condizioni patologiche: neoplasie linfatiche, come la leucemia linfatica cronica e i linfomi di origine B- o T-cellulare; neoplasie non linfatiche, come la leucemia mieloide cronica, il carcinoma della mammella e quello del colon; una varietà di condizioni non neoplastiche, come la cirrosi, la sarcoidosi, le malattie parassitarie, la malattia di Gaucher e il pioderma gangrenoso; numerose malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, la miastenia grave e la malattia da crioagglutinine. Almeno due rarissime malattie cutanee – il lichen mixedematoso o mucinoso papulare e lo xantogranuloma necrobiotico – sono associate a una gammopatia monoclonale. Nella mucinosi papulare le IgG altamente cationiche si deposi-

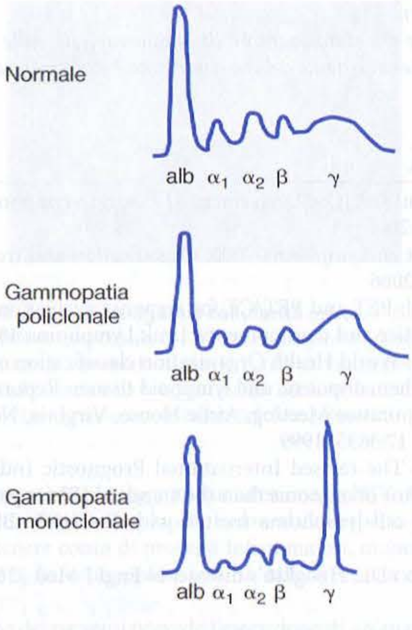


FIGURA 106-1 Tracciati rappresentativi di elettroforesi sierica. Il tracciato elettroforetico normale delle proteine del siero è illustrato *in alto*. Poiché nel siero vi sono molte differenti immunoglobuline, la loro diversa mobilità nel campo elettrico dà luogo a un picco a base larga. Nelle condizioni associate a un aumento policlonale delle immunoglobuline questo picco a base larga è più pronunciato (*al centro*). Nelle gammopatie monoclonali la predominanza del prodotto di una singola cellula dà luogo a un picco a base stretta ("a guglia di chiesa"), generalmente situato nella regione di migrazione delle γ-globuline (*in basso*).

tano nel derma dei pazienti. Questa specificità d'organo riflette la specificità dell'anticorpo per alcune componenti antigeniche del derma. Lo xantogranuloma necrobiotico è un'infiltrazione istiocitaria della cute che interessa di solito la faccia e provoca noduli rossi o gialli che possono estendersi a formare placche. In circa il 10% dei casi di osserva la progressione verso il mieloma.

La natura della componente M nelle discrasie plasmacellulari è variabile. Può essere una molecola anticorpale integra di qualsiasi sottoclasse di catena pesante, oppure può essere costituita da un anticorpo alterato o da un frammento. Possono anche essere prodotte catene leggere o pesanti isolate. In certe neoplasie plasmacellulari, come il plasmocitoma extramidollare o il plasmocitoma solitario dell'osso, meno di un terzo dei pazienti ha una componente M. In circa il 20% dei casi di mieloma vengono prodotte solo catene leggere e nella maggioranza dei casi esse vengono secrete nell'urina come proteine di Bence Jones. La frequenza di mielomi di una particolare classe di catena pesante è grosso modo proporzionale alla concentrazione sierica; quindi, i mielomi IgG sono più comuni dei mielomi IgA e IgD.

MIELOMA MULTIPLO

DEFINIZIONE

Il mieloma multiplo rappresenta la proliferazione neoplastica di plasmacellule derivate da un singolo clone. I termini *mieloma multiplo* e *mieloma* possono essere usate indifferentemente. Il tumore, i suoi prodotti e la risposta dell'ospite alla malattia provocano varie disfunzioni d'organo e svariati sintomi: dolore osseo o fratture, insufficienza renale, suscettibilità alle infezioni, anemia, ipercalcemia e, occasionalmente, disturbi della coagulazione, sintomi neurologici e manifestazioni di iperviscosità.

EZIOLOGIA

La causa del mieloma non è nota. Si è rilevato che il mieloma insorgeva con aumentata frequenza, dopo una latenza di 20 anni, in coloro che erano stati esposti alle radiazioni delle esplosioni nucleari in Giappone durante la Seconda Guerra Mondiale. Nei pazienti affetti da mieloma sono state riscontrate numerose alterazioni cromosomiche, tra le quali sono predominanti le delezioni 13q14, 17p13 e 11q. Le traslocazioni più comuni sono t(11;14)(q13;q32) e t(4;14)(p16;q32) e sono ormai cospicue le prove a favore del ruolo che tali errori nella *switch recombination* – il meccanismo genetico attraverso cui viene cambiato l'isotipo della catena pesante di un anticorpo – avrebbero nel processo di trasformazione neoplastica. In alcuni pazienti è stata riscontrata una sovraespressione dei geni *myc* e *ras*. Sono state descritte anche mutazioni di p53 e Rb-1, ma non è ancora emersa alcuna comune patogenesi molecolare.

Il mieloma si osserva con maggiore frequenza fra gli agricoltori, i lavoratori del legno e del cuoio e quelli esposti ai derivati del petrolio. L'evento neoplastico nel mieloma può coinvolgere cellule in uno stadio differenziativo, lungo la linea dello sviluppo delle cellule B, più precoce rispetto allo stadio di plasmacellula. Nei pazienti con mieloma sono presenti cellule B circolanti che esprimono un'immunoglobulina di superficie che possiede lo stesso idiotipo della componente M. Nello stimolare la proliferazione delle cellule mielomatose potrebbe rivestire un ruolo anche l'interleuchina (IL) 6; un'ampia quota di cellule mielomatose esposte all'IL-6 in vitro, infatti, risponde proliferando. La dipendenza del mieloma dall' IL-6 è controversa. In quasi tutti i casi di mieloma resta difficile distinguere le plasmacellule benigne da quelle maligne sulla base di soli criteri morfologici (Fig. 106-2).

INCIDENZA E PREVALENZA

Nel 2007 negli Stati Uniti sono stati diagnosticati circa 19 900 casi di mieloma e si sono registrati 10 790 decessi a causa di questa malattia. L'incidenza del mieloma aumenta con l'età: l'età media alla diagnosi è di 68 anni, mentre la patologia è di rara osservazione al di sotto dei 40 anni. L'incidenza annua è intorno a 4 per 100 000 ed è molto simile in tutti i Paesi del mondo. I maschi sono leggermente più colpiti delle femmine e i soggetti di razza nera hanno un'incidenza quasi doppia rispetto a quelli di razza bianca. Il mieloma rappresenta circa l'1% di tutte le neoplasie maligne nei bianchi e il 2% di quelle osservate nei neri, il 13% di tutte le neoplasie ematologiche nei bianchi e il 33% nei neri.

L'incidenza del mieloma è più elevata negli individui afroamericani e in quelli originari delle isole del Pacifico, intermedia negli europei e nei bianchi nordamericani, più bassa nei paesi in via di sviluppo, in particolare l'Asia. La più elevata incidenza nei Paesi industrializzati può essere il risultato dell'associazione di un'aspettativa di vita più lunga e di una più frequente osservazione medica. L'incidenza del mieloma multiplo in altri gruppi etnici, come i nativi hawaiani, le donne ispaniche, gli indiani americani del New Mexico (USA) e i nativi dell'Alaska, è più alta rispetto a quella dei bianchi statunitensi che vivono nelle stesse aree geografiche, mentre le popolazioni cinese e giapponese hanno una minore incidenza rispetto agli individui di razza bianca. La malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue da catene pesanti α mostra una maggiore prevalenza nell'area mediterranea. Nonostante tali differenze riguardo alla prevalenza, le caratteristiche, la risposta alla terapia e la prognosi del mieloma sono simili in tutto il mondo.

PATOGENESI E MANIFESTAZIONI CLINICHE

(Tab. 106-1) Le cellule del mieloma multiplo (MM) si legano mediante molecole di adesione presenti sulla superficie cellulare alle cellule stromali midollari (*bone marrow stromal cells*, BMSC) e alla matrice extracellulare (*extracellular matrix*, ECM) che favoriscono la loro crescita, sopravvivenza, farmaco-resistenza e migrazione all'interno del midollo (Fig. 106-3).

Tali effetti sono dovuti sia al legame diretto cellule MM-BMSC sia all'induzione di alcune citochine come IL-6, fattore di crescita insulino-simile-1 (*insulin like growth factor-1*, IGF1), fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) e fattore di crescita derivato dalle cellule stromali (*stromal cell-derived growth factor*, SDF) 1α. Crescita, resistenza farmacologica e migrazione sono mediate da segnali a cascata, rispettivamente derivati da proteinchinasi attivata da Ras/Raf/mitogeni, PI3-K/Akt e proteinchinasi C.

Il sintomo più frequente nel mieloma è il dolore osseo, che colpisce quasi il 70% dei pazienti. Il dolore di solito interessa la colonna vertebrale e le

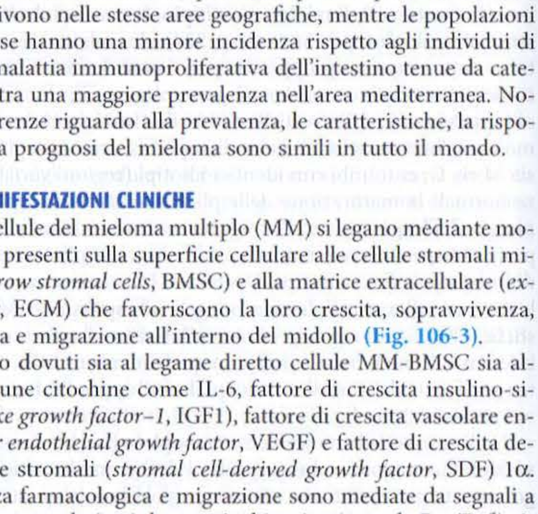


FIGURA 106-2 Mieloma multiplo (midollo osseo). Le cellule presentano gli aspetti morfologici tipici delle plasmacellule, rotondeggianti od ovaloidi, con un nucleo eccentrico costituito da cromatina grossolanamente addensata, un citoplasma intensamente basofilo e una zona chiara perinucleare contenente l'apparato di Golgi. Sono inoltre visibili plasmacellule maligne bi- e multinucleate.

TABELLA 106-1 MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL MIELOMA MULTIPLO

Reperti clinici	Causa sottostante e meccanismo patogenetico
Ipercalcemia, osteoporosi, fratture patologiche, lesioni ossee litiche, dolore osseo	Espansione del tumore, produzione di fattore attivante gli osteoclasti da parte delle cellule tumorali, fattori inibenti gli osteoblasti
Insufficienza renale	Ipercalcemia, deposizione di catene leggere, amiloidosi, nefropatia da urati, tossicità da farmaci (antinfiammatori non steroidei, bisfosfonati), mezzi di contrasto
Facile affaticabilità-anemia	Infiltrazione midollare, produzione di fattori ad attività inibitoria, emolisi, ridotta produzione eritrocitaria, ridotti livelli di eritropoietina
Infezioni ricorrenti	Ipogammaglobulinemia, ridotto numero di CD4, ridotta migrazione dei neutrofili
Sintomi neurologici	Iperviscosità, crioglobulinemia, depositi di amiloide, ipercalcemia, compressione nervosa, anticorpi antineuroni, sindrome POEMS, tossicità da farmaci
Nausea e vomito	Insufficienza renale, ipercalcemia
Alterazioni dell'emostasi in senso sia coagulatorio sia trombotico	Interferenza con i fattori della coagulazione, anticorpi diretti contro i fattori della coagulazione, danno endoteliale da amiloide, disfunzione piastrinica, anticorpi adesi alle piastrine, ipercoagulabilità correlata alle terapie

POEMS, polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, mieloma multiplo, alterazioni della cute (*skin*).

FIGURA 106-4 Lesioni ossee nel mieloma multiplo. Il cranio presenta le tipiche lesioni a "colpo d'unghia", caratteristiche del mieloma multiplo. Si tratta di lesioni puramente osteolitiche con scarsa o nulla attività osteoblastica. (Per gentile concessione della dottoressa Geraldine Schechter; riproduzione autorizzata.)

coste; diversamente dal dolore del carcinoma metastatico, che spesso peggiora di notte, quello del mieloma è accentuato dal movimento. In un paziente con mieloma un dolore localizzato e persistente di solito è indice di frattura patologica. Le lesioni ossee del mieloma sono causate dalla proliferazione delle cellule tumorali, dall'attivazione degli osteoclasti che distruggono l'osso e dalla soppressione degli osteoblasti deputati alla formazione di nuovo osso. Gli osteoclasti rispondono ai fattori attivanti gli osteoclasti (*osteoclast activating factors*, OAF) prodotti dalle cellule mielomatose (l'attività degli OAF può essere mediata da molte citochine, tra cui IL-1, linfotossina, VEGF], attivatore del recettore del ligando di NF-κB [RANK], fattore di inibizione dei macrofagi [*macrophage inhibitory factor*, MIF] 1α e fattore di necrosi tumorale [*tumor necrosis factor*, TNF]). La produzione di questi fattori si riduce dopo la somministrazione di glucocorticoidi o interferone (IFN) α. Le lesioni ossee sono di natura litica ed è raro che si associno a formazione di nuovo osso da parte degli osteoblasti; quindi, dal punto di vista diagnostico una scintigrafia ossea è meno utile rispetto a una semplice radiografia. L'osteolisi porta a una notevole mobilizzazione di calcio e le gravi complicanze acute e croniche dell'ipercalcemia possono a volte dominare il quadro clinico (vedi oltre). Lesioni ossee localizzate possono espandersi fino a essere palpate come masse, specialmente in corrispondenza del cranio (Fig. 106-4), delle clavicole e dello sterno; "crolli" vertebrali possono determinare sintomi di compressione del midollo spinale.

Il secondo problema clinico in ordine di frequenza nei pazienti con mieloma è la suscettibilità alle infezioni batteriche. Le infezioni più frequenti sono polmoniti e pielonefriti e i più comuni patogeni sono *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae* per quanto riguarda il polmone, ed *Escherichia coli* e altri microrganismi Gram-negativi per

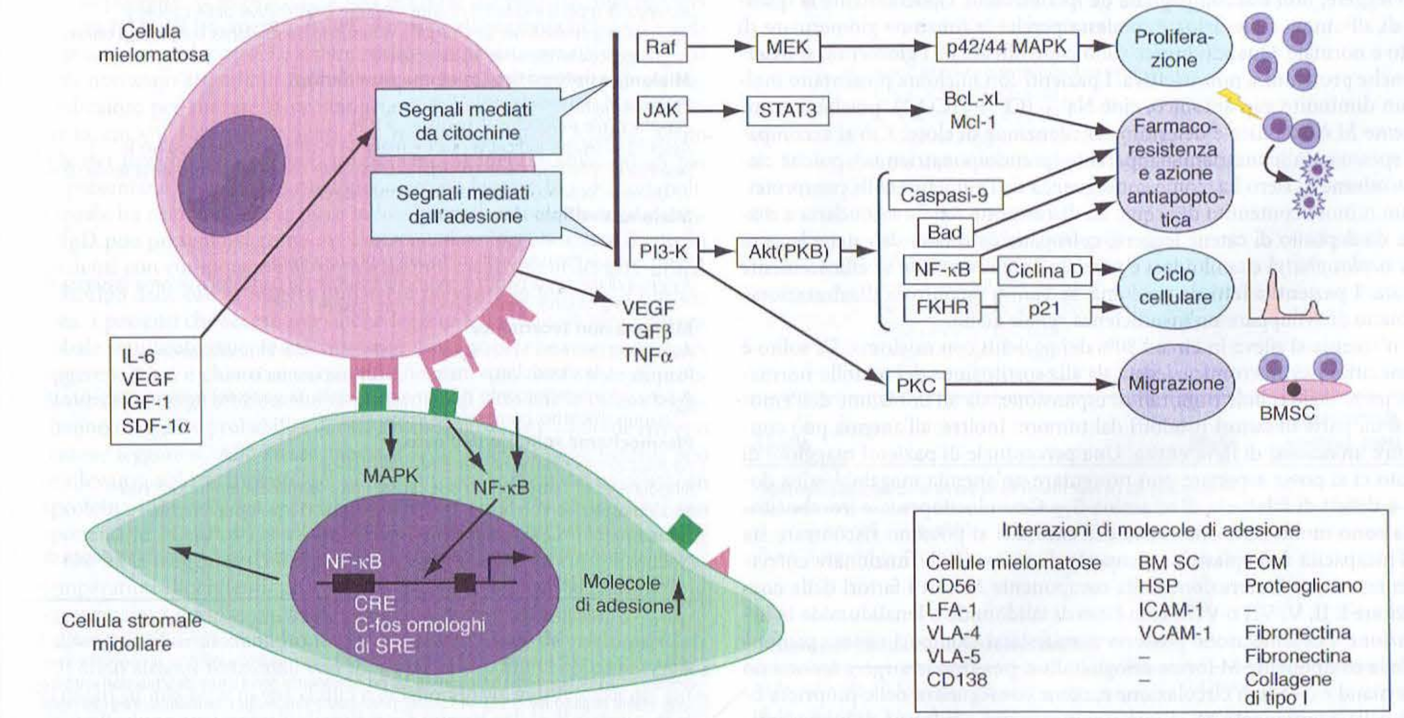


FIGURA 106-3 Patogenesi del mieloma multiplo. Le cellule mielomatose interagiscono con le cellule stromali midollari e con le proteine della matrice extracellulare attraverso molecole di adesione, scatenando segnali mediati sia dall'adesione sia dalla produzione di citochine. Tutto ciò dà il via alla produzione di citochine con effetti di crescita, sopravvivenza e antiapoptotici, così come di resistenza ai farmaci. HPS, proteoglicano eparan solfato; cellula MM, cellula mielomatosa.

quanto concerne le vie urinarie. Le infezioni ricorrenti rappresentano le manifestazioni di esordio in circa il 25% dei pazienti, mentre più del 75% va incontro a gravi infezioni durante il decorso della malattia. La suscettibilità alle infezioni è favorita da diversi fattori. Innanzitutto, i pazienti affetti da mieloma, se si esclude la componente M, presentano un'ipogammaglobulinemia globale, legata sia a una ridotta produzione sia a un'aumentata distruzione degli anticorpi normali. In alcuni pazienti, inoltre, si genera, in risposta al mieloma, una popolazione di cellule circolanti ad attività regolatrice, che può sopprimere la sintesi di anticorpi normali. In caso di mieloma a IgG, i normali anticorpi IgG si esauriscono più rapidamente, poiché il catabolismo delle IgG varia in misura direttamente proporzionale alla loro concentrazione sierica. Una componente M cospicua è associata a una percentuale di molecole che vengono catabolizzate pari all'8-16% in luogo del normale 2%. Questi pazienti presentano risposte anticorpali molto scadenti, specialmente nei confronti degli antigeni polisaccaridici, per esempio quelli della parete batterica. Nel mieloma la maggior parte dei parametri di funzionalità T-cellulare è normale, ma la sottopopolazione cellulare CD4+ può essere ridotta. Il contenuto in lisozima dei granulociti è basso e la migrazione dei granulociti è più lenta del normale, probabilmente a causa di una sostanza prodotta dal tumore. Nei pazienti con mieloma vi è anche un gran numero di anomalie nelle funzioni del complemento. Tutti questi fattori contribuiscono allo stato di immunodeficienza di questi pazienti. Alcuni tra i farmaci più frequentemente utilizzati, come il desametasone, deprimono le risposte immunitarie e aumentano la suscettibilità alle infezioni.

Si sviluppa un'insufficienza renale in circa il 25% dei pazienti affetti da mieloma e una qualche modificazione patologica a carico del rene è evidente in più della metà dei casi. Vi contribuiscono molti fattori. La causa più comune di insufficienza renale è l'ipercalcemia. I depositi glomerulari di amiloide, l'iperuricemia, le infezioni ricorrenti, l'uso frequente di antinfiammatori non steroidei per il controllo del dolore o di mezzi di contrasto iodati per scopi diagnostici radiografici, l'utilizzo di bisfosfonati e l'occasionale infiltrazione del rene da parte delle cellule mielomatose sono tutte cause che possono contribuire alla disfunzione renale. Comunque, un certo grado di danno tubulare associato all'escrezione di catene leggere è quasi sempre presente. In condizioni normali le catene leggere vengono filtrate, riassorbite nei tubuli e catabolizzate. Con l'aumento della quantità di catene leggere che giungono al tubulo, le cellule tubulari si trovano a essere sovraccariche di queste proteine e un danno tubulare si verifica sia direttamente, per gli effetti tossici delle catene leggere, sia indirettamente, per la liberazione di enzimi lisosomiali intracellulari. La più precoce manifestazione di questo danno tubulare è la sindrome di Fanconi dell'adulto (un'acidosi tubulare prossimale di tipo 2) che porta a un aumento della perdita di glucosio e aminoacidi, così come a un deficit della capacità del rene di acidificare e concentrare le urine. La proteinuria, quasi tutta costituita da catene leggere, non è accompagnata da ipertensione. Generalmente la quantità di albumina nelle urine è modesta perché la funzione glomerulare di solito è normale. Quando invece sono coinvolti anche i glomeruli, si osserva anche proteinuria non selettiva. I pazienti con mieloma presentano inoltre un diminuito gap anionico, cioè $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$, poiché la componente M è cationica e determina la ritenzione di cloro. Ciò si accompagna spesso a un'iponatriemia apparente (pseudoiponatriemia), poiché ciascun volume di siero ha, come conseguenza dell'aumento della paraproteina, un minore contenuto di acqua. La disfunzione renale secondaria a malattia da deposito di catene leggere, nefropatia ostruttiva da catene leggere (*cast nephrophaty*) e amiloidosi è parzialmente reversibile se efficacemente trattata. I pazienti affetti da mieloma, se vanno incontro a disidratazione, rischiano di sviluppare un'insufficienza renale acuta.

Un'anemia si rileva in circa l'80% dei pazienti con mieloma. Di solito è normocitica normocromica, legata sia alla sostituzione del midollo normale da parte delle cellule tumorali in espansione, sia all'inibizione dell'emopoiesi da parte di fattori prodotti dal tumore. Inoltre, all'anemia può contribuire un'emolisi di lieve entità. Una percentuale di pazienti maggiore di quanto ci si possa aspettare può presentare un'anemia megaloblastica dovuta a deficit di folati e/o di vitamina B_{12}. Granulocitopenia e trombocitopenia sono molto rare. Anomalie dell'emostasi si possono riscontrare sia per l'incapacità delle piastrine ricoperte di anticorpi di funzionare correttamente, sia per l'interazione della componente M con i fattori della coagulazione I, II, V, VII o VIII. Con l'uso di talidomide o lenalidomide in associazione a desametasone possono manifestarsi trombosi venose profonde. Se la componente M forma crioglobuline, possono insorgere fenomeno di Raynaud e difetti di circolazione e, come conseguenza delle proprietà fisiche della componente M, si può sviluppare una sindrome di iperviscosità (frequente soprattutto in presenza delle paraproteine IgM, IgG3 e IgA). L'iperviscosità è definita sulla base della viscosità relativa del siero in rapporto con quella dell'acqua. Una viscosità sierica relativa normale è pari a 1,8 (cioè il siero normale è quasi due volte più viscoso dell'acqua). I sintomi di iperviscosità cominciano a manifestarsi in corrispondenza di valori di 5-6, che solitamente si raggiungono a concentrazioni di paraproteina di circa a 40 g/l (4 g/dl) per le IgM, 50 g/l (5 g/dl) per le IgG3 e 70 g/l (7 g/dl) per le IgA.

I sintomi neurologici, sebbene si manifestino in una minoranza di pazienti, possono avere molte cause. L'ipercalcemia può produrre letargia, debolezza, depressione e confusione. L'iperviscosità può causare cefalea, astenia, disturbi visivi e retinopatia. Il danno osseo e i crolli vertebrali possono provocare compressione del midollo spinale, dolore radicolare e perdita del controllo degli sfinteri vescicale e anale. L'infiltrazione dei nervi periferici da parte dell'amiloide può essere causa di sindrome del tunnel carpale e di altre polineuropatie sensitivo-motorie. La neuropatia sensoriale può essere un altro effetto collaterale della terapia con talidomide e bortezomid.

Molte delle manifestazioni cliniche del mieloma, come la compressione del midollo spinale, le fratture patologiche, l'iperviscosità, la sepsi e l'ipercalcemia, possono rappresentare emergenze mediche. Nonostante la distribuzione ubiquitaria delle plasmacellule nell'organismo, l'espansione tumorale avviene in prevalenza nell'ambito dell'osso e del midollo osseo e, per ragioni sconosciute, raramente provoca ingrandimento della milza, dei linfonodi o del tessuto linfatico associato all'intestino.

DIAGNOSI E STADIAZIONE

La triade classica del mieloma è costituita da plasmocitosi midollare (superiore al 10%), lesioni osteolitiche e componente M nel siero e/o nelle urine. Le plasmacellule midollari sono monoclonali e CD138+. La diagnosi differenziale più difficile nei pazienti con mieloma consiste nel distinguerli dagli individui con gammopatie monoclonali di incerto significato (*monoclonal gammopathies of uncertain significance*, MGUS). Le MGUS sono notevolmente più comuni del mieloma, verificandosi nell'1% della popolazione sopra i 50 anni e fino al 10% dei soggetti di età superiore a 75 anni. I criteri diagnostici per MGUS, mieloma *smoldering* e mieloma sono riportati nella tabella 106-2. Quando le cellule midollari vengono esposte a timidina radioattiva per quantificare le cellule in mitosi, nei pazienti con MGUS si rileva sempre un indice di marcatura inferiore all'1%, mentre nei pazienti con mieloma esso è sempre superiore all'1%. Con un follow-up a lungo termine,

TABELLA 106-2 CRITERI DIAGNOSTICI DI MIELOMA MULTIPLO, VARIANTI DI MIELOMA E GAMMOPATIA MONOCLONALE DI INCERTO SIGNIFICATO

Gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS)
Proteina M plasmatica <30 g/l
Plasmacellule monoclonali midollari <10%
Assenza di reperti indicativi di altre malattie proliferative delle cellule B
Assenza di interessamento d'organo o tissutale da mieloma (assenza di danno d'organo, comprese le lesioni ossee)[a]

Mieloma asintomatico (mieloma smoldering)
Proteina M plasmatica >30 g/l e/o
Plasmacellule monoclonali midollari >10%
Assenza di reperti indicativi di altre malattie proliferative delle cellule B
Assenza di interessamento d'organo o tissutale da parte del mieloma (assenza di danno d'organo, comprese le lesioni ossee)[a] o sintomi

Mieloma multiplo sintomatico
Proteina M nel plasma e/o nelle urine
Plasmacellule monoclonali midollari[b] o plasmocitoma
Assenza di interessamento d'organo o tissutale da parte del mieloma (assenza di danno d'organo, comprese le lesioni ossee)

Mieloma non secernente
Assenza di proteina M nel siero e/o nelle urine all'immunofissazione
Plasmacellule monoclonali midollari >10% o plasmocitoma
Assenza di interessamento d'organo o tissutale da parte del mieloma (assenza di danno d'organo, comprese le lesioni ossee)[a]

Plasmocitoma solitario dell'osso
Assenza di proteina M nel siero e/o nelle urine[c]
Singola area di distruzione ossea causata da plasmacellule monoclonali
Midollo osseo non compatibile con la diagnosi di mieloma multiplo
Reperti scheletrici normali (e RM rachidea e pelvica se effettuate)
Assenza di interessamento d'organo o tissutale da parte del mieloma (assenza di danno d'organo, comprese le lesioni ossee)[a]

[a] Interessamento d'organo o tissutale da mieloma (danno d'organo): aumentati livelli di calcio: calcemia >0,25 mmol/l oltre il limite superiore di norma o >2,75 mmol/l; insufficienza renale: creatinina >173 mmol/l; anemia: emoglobina 2 g/dl al di sotto del limite inferiore di normalità o emoglobina <10 g/dl; lesioni ossee: lesioni litiche od osteoporosi con fratture da schiacciamento (possono essere di aiuto RM o TC); altri segni: iperviscosità sintomatica, amiloidosi, infezioni batteriche ricorrenti (più di 2 episodi in 12 mesi).
[b] La citometria a flusso, se effettuata, mostra un fenotipo "neoplastico" nella maggior parte delle plasmacellule (>90%).
[c] Può essere talora presente una piccola componente M.

ogni anno circa l'1% dei pazienti con MGUS mostra l'evoluzione in mieloma. Fattori che si associano a una più elevata incidenza di progressione della MGUS verso il mieloma sono un sottotipo non IgG, un anomalo rapporto tra catene libere κ e λ e un valore di proteina sierica M >15 g/dl (1,5 g/dl). Di solito i pazienti con MGUS non necessitano di terapia e la loro sopravvivenza è risultata essere inferiore di circa 2 anni rispetto a quella di soggetti di pari età senza MGUS. Esistono due importanti varianti di mieloma: il plasmocitoma solitario dell'osso e il plasmocitoma extramidollare. Queste forme danno luogo a una componente M in meno del 30% dei casi, possono colpire individui più giovani e sono entrambe associate a una sopravvivenza mediana di 10 anni o più. Il plasmocitoma solitario dell'osso è costituito da una singola lesione osteolitica senza plasmocitosi midollare. Il plasmocitoma extramidollare di solito interessa il tessuto linfatico sottomucoso del nasofaringe o dei seni paranasali, in assenza di plasmocitosi midollare. Entrambi i tumori sono altamente sensibili alla radioterapia locale. Qualora sia presente una componente M, essa dovrebbe scomparire dopo il trattamento. I plasmocitomi solitari dell'osso possono recidivare in altri sedi ossee o evolvere in mieloma. I plasmocitomi extramidollari recidivano o progrediscono raramente.

La valutazione clinica dei pazienti con mieloma prevede un accurato esame obiettivo alla ricerca di zone di dolorabilità ossea e della presenza di masse. Solo una piccola minoranza di pazienti presenta un ingrandimento della milza e dei linfonodi, che sono le sedi fisiologiche della produzione di anticorpi. Le radiografie del torace e dello scheletro possono evidenziare lesioni litiche o una diffusa osteopenia. La risonanza magnetica (RM) è un esame sensibile per documentare l'entità dell'infiltrazione midollare e la compressione radicolare o midollare nei pazienti con sindrome dolorosa. Un esame emocromocitometrico può identificare la comparsa di anemia. La velocità di eritrosedimentazione (VES) è elevata. Rari pazienti (circa il 2%) possono avere una leucemia plasmacellulare con valori delle plasmacellule circolanti superiori a 2000/μl. Essa si osserva più spesso nei mielomi a IgD (circa il 12%) e IgE (circa il 25%). I livelli sierici di calcio, urea, creatinina e acido urico possono essere elevati. Per rilevare e caratterizzare i picchi M sono utili l'elettroforesi delle proteine e il dosaggio sierico delle immunoglobuline e delle catene leggere libere, integrati dall'immunoelettroforesi, che è particolarmente sensibile nell'identificare basse concentrazioni di componente M, non rilevabili con l'elettroforesi. Un campione di urine delle 24 ore è necessario per quantificare l'escrezione proteica e un'aliquota concentrata è usata per l'elettoforesi e la tipizzazione immunologica di un'eventuale componente M. A causa dell'assenza di attività osteoblastica, la fosfatasi alcalina sierica è di solito normale, perfino in presenza di un coinvolgimento osseo esteso. Importante è anche il dosaggio sierico della β_2-microglobulina (vedi oltre). I livelli sierici di recettore solubile per l'IL-6 e di proteina C reattiva possono riflettere i livelli di IL-6 nel paziente.

La componente M sierica è una IgG nel 53% dei pazienti, una IgA nel 25% e una IgD nell'1%, mentre il 20% dei pazienti presenta nel siero e nelle urine solo catene leggere. Le strisce reattive impiegate per rilevare la proteinuria non sono attendibili nell'identificare le catene leggere e il test basato sul calore per rilevare la proteinuria di Bence Jones è falsamente negativo in circa il 50% dei pazienti con mieloma a catene leggere. Meno dell'1% dei pazienti non ha una componente M identificabile: questi pazienti presentano di solito un mieloma a catene leggere in cui il catabolismo renale ha reso le catene leggere indosabili nelle urine. Anche il mieloma a IgD può presentarsi come mieloma a catene leggere. Circa due terzi dei pazienti con componente M sierica hanno anche catene leggere urinarie. L'isotipo delle catene leggere può avere rilevanza in termini di sopravvivenza. I pazienti che secernono catene leggere λ hanno una sopravvivenza globale significativamente inferiore rispetto a quelli che secernono catene leggere κ. Non è chiaro se ciò sia dovuto a un qualche fattore di proliferazione cellulare geneticamente importante o al fatto che le catene leggere λ hanno maggiore probabilità di causare danno renale e amiloide rispetto alle catene leggere κ. Allo stesso modo, l'isotipo delle catene pesanti può avere rilevanza nel trattamento del paziente. Circa la metà dei pazienti con paraproteina IgM sviluppa iperviscosità, rispetto al 2-4% dei pazienti con componenti M IgA e IgG. Nell'ambito dei mielomi a IgG è la sottoclasse IgG3 che ha la maggiore tendenza a formare aggregati sia concentrazione-sia temperatura-dipendenti, provocando iperviscosità e crioagglutinazione a concentrazioni sieriche più basse rispetto alle altre sottoclassi.

I diversi sistemi di stadiazione per i pazienti affetti da mieloma (Tab. 106-3) sono sistemi funzionali con lo scopo di predire la sopravvivenza e sono basati su una serie di test clinici e di laboratorio, a differenza dei sistemi di stadiazione anatomica utilizzati per i tumori solidi. Il sistema di stadiazione Durie-Salmon si basa sui valori di emoglobina, calcio, componente M ed entità dell'interessamento scheletrico; viene fatta una stima della massa totale tumorale presente nell'organismo, classificata come bassa (stadio I), intermedia (stadio II) e alta (stadio III), con ulteriore suddivisione degli stadi sulla base della funzionalità renale [A se i valori di creatinemia sono <177 mmol/l (<2 mg/dl), B se >177 mmol/l (>2 mg/dl)]. I pazienti in stadio IA hanno una sopravvivenza mediana superiore a 5 anni, mentre quella dei pazienti in stadio IIIB è inferiore a 15 mesi. Tale sistema di stadiazione non è stato in grado di predire la prognosi dopo il trattamento con terapia ad alte dosi o con le terapie mirate (*targeted*) da poco disponibili.

La β_2-microglobulina, una proteina di peso molecolare pari a 11 000 con omologie per la regione costante delle immunoglobuline, è la catena leggera degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (*human leucocyte antigens*, HLA) di classe I (HLA-A, -B, -C) presenti sulla superficie di ogni cellula. La β_2-microglobulina sierica è il più potente indice predittivo di sopravvivenza e da sola può sostituire la stadiazione. I pazienti con valori di β_2-microglobulina <0,004 g/l hanno una sopravvivenza mediana di 43 mesi, quelli con valori >0,004 g/l di soli 12 mesi. I livelli plasmatici di β_2-microglobulina e albumina sono alla base del Sistema di Stadiazione Internazionale (*International Staging System*, ISS) a tre stadi. Si ritiene inoltre che, una volta stabilita la diagnosi di mieloma, possa esercitare un'influenza sulla prognosi anche il reperto istologico di atipie morfologiche. L'IL-6 può essere un fattore di crescita autocrino o paracrino per le cellule mielomatose; livelli elevati si associano a malattia più aggressiva. A una prognosi infausta si associano anche un elevato indice di marcatura e alti livelli di lattico deidrogenasi.

Altri fattori che possono influenzare la prognosi sono il numero di anomalie citogenetiche, come l'iperploidia; la delezione cromosomica 13q e 17p, t(4; 14) e t(11; 14); la percentuale di plasmacellule midollari; le plasmacellule circolanti; il *performance status*, oltre che i livelli sierici di recettore solubile di IL-6, proteina C reattiva, fattore di crescita epatocitario, telopeptide *cross-linked* C-terminale del collagene di tipo I, fattore di crescita trasformante β (*transforming growth factor* β, TGF-β,) e sindecano I. Il profilo dei *microarrays* e l'ibridazione genomica comparativa hanno costituito le basi per i sistemi di stadiazione prognostici basati rispettivamente su RNA e DNA. Il sistema ISS rappresenta il metodo di valutazione prognostico più diffusamente utilizzato (Tab. 106-3).

TABELLA 106-3 SISTEMI DI STADIAZIONE DEL MIELOMA

Sistema di stadiazione Durie-Salmon

Stadio	Criteri	Stima della massa tumorale, $\times 10^{12}$ cellule/m^2
I	Tutti i seguenti:	
	1. Emoglobina >100 g/l (>10 g/dl)	<0,6 (bassa)
	2. Calcemia <3 mmol/l (<12 mg/dl)	
	3. Radiografia dello scheletro normale o con lesione ossea solitaria	
	4. Bassa produzione di componente M:	
	a. IgG <50 g/l (<5g/dl)	
	b. IgA <30 g/l (<3g/dl)	
	c. Catene leggere urinarie <4 g/24 h	
II	Casi che non rientrano né nello stadio I né nello stadio III	0,6-1,20 (intermedia)
III	Uno o più dei seguenti:	
	1. Emoglobina <85 g/l (<8,5 g/dl)	>1,20 (alta)
	2. Calcemia >3 mmol/l (>12 mg/dl)	
	3. Lesioni osteolitiche avanzate	
	4. Elevata produzione di componente M:	
	a. IgG >70 g/l (>7 g/dl)	
	b. IgA >50 g/l (>5 g/dl)	
	c. Catene leggere urinarie >12 g/24 h	

Livello	Stadio	Sopravvivenza mediana, mesi
Sottoclassificazione in base ai livelli sierici di creatinina		
A <177 μmol/l (<2 mg/dl)	IA	61
B >177 μmol/l (>2 mg/dl)	IIA, B	55
	IIA	30
	IIIB	15
Sistema di Stadiazione Internazionale		
β_2M <3,5 alb ≥3,5	I (28%)	62
β_2M <3,5 alb <3,5 o β_2M = 3,5-5,5	II (39%)	44
β_2M >5,5	III (33%)	29

Nota: β_2M, β_2-microglobulina plasmatica (mg/l); alb, albumina plasmatica (g/dl).

In circa il 10% dei pazienti il mieloma ha un decorso torpido, mostrando soltanto una progressione molto lenta nel corso di diversi anni. Tali pazienti necessitano di una terapia antitumorale quando la malattia diventa sintomatica con lo sviluppo di anemia, ipercalcemia, lesioni ossee litiche progressive (soprattutto fratture vertebrali da schiacciamento), progressivo incremento dei livelli della proteina mielomatosa plasmatica e/o proteinuria di Bence Jones o infezioni ricorrenti. Dopo radioterapia locale a una dose di circa 40 Gy, i pazienti con plasmocitoma solitario dell'osso e plasmocitoma extramidollare possono beneficiare con ogni probabilità di una prolungata sopravvivenza libera da malattia. Nei pazienti con plasmocitoma solitario dell'osso vi è tuttavia una bassa incidenza di interessamento midollare occulto. Questi ultimi pazienti sono di solito riconoscibili poiché dopo la radioterapia la componente M sierica cala lentamente o scompare, ma solo per tornare a essere presente dopo qualche mese. Questi pazienti rispondono bene alla chemioterapia sistemica.

I pazienti con mieloma sintomatico e/o progressivo richiedono un intervento terapeutico. In generale, tale terapia è di due tipi: una terapia sistemica per controllare la progressione del mieloma e una terapia sintomatica di supporto per prevenire i gravi quadri clinici legati alle complicanze della malattia. La terapia può prolungare significativamente la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da mieloma.

Il trattamento iniziale standard per un mieloma di nuova diagnosi dipenderà dal fatto che il paziente sia o no idoneo a una chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali.

Nei pazienti candidabili a tale opzione, dovrebbero essere evitati alcuni agenti alchilanti come il melfalan, dal momento che danneggiano le cellule staminali e quindi riducono la possibilità di raccoglierle per il trapianto autologo. I glucocorticoidi ad alte dosi a intervalli sono stati utilizzati sia da soli (desametasone 40 mg per 4 giorni ogni 2 settimane) o nell'ambito del protocollo di chemioterapia VAD (vincristina, 0,4 mg/die in infusione continua per 4 giorni; doxorubicina, 9 mg/m^2/die in infusione continua per 4 giorni; desametasone, 40 mg/die per 4 giorni alla settimana per 3 settimane) per ottenere un'iniziale citoriduzione. Due studi hanno impiegato l'associazione di talidomide e desametasone come terapia iniziale per il mieloma multiplo di nuova diagnosi in soggetti candidabili al trapianto, riportando risposte rapide in due terzi dei pazienti e permettendo un'adeguata raccolta di cellule staminali da sangue periferico per il trapianto. Un trial randomizzato di fase 3 ha mostrato tassi di risposta significativamente più elevati per la talidomide (200 mg per via orale prima di coricarsi) più desametasone (40 mg per 4 giorni ogni 2 settimane), rispetto al desametasone da solo, fornendo un argomento a favore dell'impiego di tale terapia come trattamento standard nei pazienti con nuova diagnosi. La terapia iniziale è continuata fino alla massima citoriduzione. Va sottolineato che nuovi farmaci come il bortezomib, un inibitore proteasomico, e la lenalidomide, un immunomodulatore derivato dalla talidomide, sono stati analogamente associati al desametasone, facendo osservare elevati tassi di risposta senza compromettere la raccolta delle cellule staminali per il trapianto.

Nei pazienti non candidabili al trapianto, la terapia consiste in cicli intermittenti di un agente alchilante, mostarda di L-fenilalanina (L-PAM, melfalan) e prednisone somministrati per 4-7 giorni ogni 4-6 settimane. La dose usuale in melfalan/prednisone (MP) è di 8 mg/m^2/die di melfalan e 25-60 mg/m^2/die di prednisone per 4 giorni. Le dosi possono richiedere una personalizzazione dovuta all'imprevedibilità di assorbimento e sulla base della tolleranza midollare. I pazienti che rispondono alla terapia presentano generalmente una rapida e soddisfacente riduzione del dolore osseo, dell'ipercalcemia e dell'anemia, e spesso meno infezioni. La componente M sierica manifesta un miglioramento sostanzialmente più tardivo, spesso impiegando 4-6 settimane per abbassarsi. Questa caduta dipende dalla quota di eliminazione tumorale e dall'entità del catabolismo delle immunoglobuline, che a sua volta dipende dalla loro concentrazione sierica (per le IgG). L'escrezione delle catene leggere, con un'emivita funzionale di circa 6 ore, può diminuire entro la prima settimana di trattamento. Tuttavia, i livelli urinari di catene leggere, dal momento che possono essere in relazione con la funzionalità del tubulo renale, non sono un parametro attendibile per valutare la regressione tumorale. Il calcolo della regressione tumorale viene fatto mediante estrapolazione a partire dai livelli sierici di componente M e si basa soprattutto sull'ipotesi che ogni cellula tumorale produca immunoglobuline a velocità costante. Circa il 60% dei pazienti, in risposta al melfalan e al prednisone, otterrà una riduzione dei livelli sierici di componente M e della massa tumorale pari almeno al 75%. Sebbene questa sia una riduzione tumorale inferiore a un logaritmo, la risposta clinica può durare per molti mesi. L'elemento importante da considerare riguardo alla proteina M non è tanto il tempo più o meno lungo che essa impiega a diminuire dopo la terapia, quanto la velocità con cui aumenta dopo la terapia. Gli sforzi per incrementare la quota di pazienti sensibili e per migliorare il grado di risposta alla terapia hanno portato all'aggiunta di altri farmaci attivi al programma di trattamento. Nei soggetti di età >65 anni, l'associazione di talidomide con MP (MPT) produce percentuali più elevate di risposta e di sopravvivenza globale rispetto a MP da solo, risultando pertanto la terapia standard per i pazienti non candidabili al trapianto.

Studi randomizzati di confronto tra terapia a dose standard e terapia ad alte dosi di melfalan (*high-dose therapy*, HDT) con supporto di cellule staminali emopoietiche hanno dimostrato che l'HDT può ottenere elevate percentuali di risposta globale, oltre che un prolungamento della sopravvivenza, libera da progressione e totale, sebbene la guarigione sia stata possibile in pochi o addirittura in nessun caso. Anche se le risposte complete sono rare (<5%) con la chemioterapia a dose standard, la HDT permette di raggiungere il 25-40% di risposte complete. Negli studi randomizzati essa ha fatto osservare migliori mediane di sopravvivenza libera da eventi in 4 su 5 studi, più elevate percentuali di risposte complete in 4 su 5 studi e migliori sopravvivenze globali in 3 su 5 studi. Due HDT sequenziali (trapianti *tandem*) sono più efficaci di una singola HDT nel sottogruppo di pazienti che non raggiungono una risposta completa o una buona risposta parziale dopo il primo trapianto. Il trapianto allogenico può anch'esso produrre percentuali elevate di risposta, anche se la mortalità legata al trattamento può raggiungere il 40%. È attualmente in corso di valutazione il trapianto allogenico non mieloblativo allo scopo di ridurre la tossicità, permettendo tuttavia di mantenere un effetto immunitario di *graft-versus-mieloma*.

Non ci sono terapie di mantenimento standard in grado di prolungare il tempo alla progressione. L'IFN-α ha prodotto modesti benefici, a fronte di effetti collaterali importanti, mentre il prednisone per via orale si è dimostrato un'efficace terapia di mantenimento in un solo trial. Sono in corso studi volti a valutare come terapia di mantenimento la talidomide e la lenalidomide, allo scopo di prolungare la sopravvivenza libera da progressione post-trapianto.

La recidiva di mieloma può essere trattata con nuovi farmaci come la lenalidomide o il bortezomib. Tali agenti hanno azione diretta non solo nei confronti delle cellule tumorali, ma anche sulle interazioni cellule tumorali-midollo osseo, oltre che sull'ambiente midollare. Queste molecole, in associazione con il desametasone, possono raggiungere il 60% di risposte parziali e il 10-15% di risposte complete nei pazienti con malattia recidivante. Anche l'associazione di bortezomib e doxorubicina liposomiale è attiva nel mieloma recidivante. La talidomide, se non è stata utilizzata come terapia iniziale, può produrre risposte nei casi refrattari, così come il melfalan ad alte dosi e il trapianto di cellule staminali, che, se non utilizzati precedentemente, mostrano ugualmente efficacia nei pazienti con malattia refrattaria.

La sopravvivenza globale mediana dei pazienti con mieloma è di 5-6 anni, con un sottogruppo di pazienti che sopravvivono per più di 10 anni. Le principali cause di morte sono la progressione del mieloma, l'insufficienza renale, la sepsi, la leucemia acuta e la mielodisplasia secondarie alle terapie. Quasi un quarto dei pazienti muore per infarto miocardico, pneumopatia cronica, diabete o ictus, tutte malattie intercorrenti legate più all'età che non al tumore.

Una terapia di supporto diretta a prevenire le complicanze della malattia può essere importante tanto quanto la terapia antitumorale primaria. L'ipercalcemia, in genere, risponde bene ai bisfosfonati, alla terapia con glucocorticoidi associata a idratazione e a misure atte a favorire la natriuresi. La calcitonina può coadiuvare gli effetti inibitori dei glucocorticoidi sul riassorbimento osseo. I bisfosfonati (per es., pamidronato, 90 mg, o zoledronato, 4 mg, una volta al mese) riducono il riassorbimento osteoclastico, preservano il performance status e la qualità di vita, riducono le complicanze a livello osseo, potendo anche esercitare effetti antitumorali. Sono stati consigliati trattamenti finalizzati a rafforzare lo scheletro a base di fluoruri, calcio o vitamina D, con o senza androgeni, ma non ne è stata ancora provata l'efficacia. Il peggioramento iatrogeno della funzionalità renale può essere prevenuto mantenendo un elevato apporto di liquidi per prevenire la disidratazione e favorire l'escrezione di catene leggere e di calcio. In caso di insufficienza renale acuta, la plasmaferesi è circa 10 volte più efficace della dialisi peritoneale nell'eliminare le catene leggere; rimane tuttavia controverso il suo ruolo nella risoluzione dell'insufficienza renale. È importante notare che la riduzione del carico di paraproteina mediante un'efficace terapia antitumorale con farmaci come il bortezomib può determinare un miglioramento funzionale. Le infezioni delle vie urinarie devono essere tenute sotto controllo e trattate precocemente. La plasmaferesi può essere il trattamento di scelta per la sindrome da iperviscosità. Lo pneumococco è un temibile patogeno per i pazienti con mieloma, ma la vaccinazione con polisaccaride pneumococcico può non essere in grado di indurre una risposta anticorpale. Nell'ambito della profilassi delle gravi infezioni ricorrenti vengono utilizzate le preparazioni a base di γ-globuline per via endovenosa. Una profilassi cronica con antibiotici per via orale probabilmente non è giustificata. I pazienti che presentano sintomi neurologici agli arti inferiori, gravi rachialgie localizzate o problemi di controllo degli sfinteri di vescica e intestino possono richiedere una risonanza magnetica d'emergenza e una radioterapia a scopo palliativo. La maggior parte delle lesioni ossee risponde agli analgesici e alla chemioterapia, ma alcune lesioni dolorose possono rispondere più rapidamente a una radioterapia locale. L'anemia associata al mieloma può rispondere all'eritropoietina oltre che a ferro, folati e cobalamina. Deve essere accertata la patogenesi dell'anemia e intrapresa una terapia specifica, dove possibile.

MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM

Nel 1948 Waldenström descrisse una neoplasia a cellule linfoplasmocitoidi secernenti IgM. A differenza del mieloma, questa malattia è associata a linfoadenomegalia ed epatosplenomegalia, ma la manifestazione clinica principale è la sindrome da iperviscosità. La malattia assomiglia a condizioni affini, come la leucemia linfatica cronica, il mieloma e il linfoma linfocitico. Essa origina da una cellula del centro postgerminativo che è andata incontro a mutazioni somatiche e a selezione antigenica nel follicolo linfatico e che ha le caratteristiche di una cellula B di memoria con IgM di superficie. La macroglobulinemia di Waldenström e il mieloma a IgM hanno un decorso clinico simile, anche se le opzioni terapeutiche sono differenti. La diagnosi di mieloma IgM è di solito riservata ai pazienti con lesioni ossee litiche e predominante infiltrazione midollare di plasmacellule CD138+. Tali pazienti sono a più elevato rischio di fratture patologiche rispetto a quelli affetti da macroglobulinemia di Waldenström.

La causa della macroglobulinemia è sconosciuta. La malattia, come accade per il mieloma, è leggermente più frequente nei maschi e la sua incidenza aumenta con l'età (con età media pari a 64 anni). È stato riportato che in alcuni pazienti con macroglobulinemia le IgM possono avere una specificità per la glicoproteina associata alla mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), una proteina che si associa a malattia demielinizzante del sistema nervoso periferico e può essere perduta più precocemente e più estesamente rispetto alla meglio conosciuta proteina basica della mielina nei pazienti con sclerosi multipla. A volte nei pazienti con macroglobulinemia si sviluppa una neuropatia periferica prima della comparsa della neoplasia. Secondo un'ipotesi, l'intero processo inizierebbe con un'infezione virale, che potrebbe indurre una risposta anticorpale caratterizzata da reattività crociata con una componente tissutale normale.

Anche questa malattia interessa il midollo osseo, ma a differenza del mieloma non causa lesioni ossee o ipercalcemia. Come nel mieloma, è presente nel siero una componente M a concentrazioni superiori a 3 g/dl, ma a differenza del mieloma le dimensioni della paraproteina IgM comportano una scarsa escrezione renale e solo il 20% dei pazienti elimina catene leggere. Quindi il danno renale non è frequente. L'isotipo della catena leggera è κ nell'80% dei casi. I pazienti presentano all'esordio debolezza, astenia e infezioni ricorrenti, in maniera analoga ai pazienti con mieloma, ma l'epistassi, i disturbi visivi e i sintomi neurologici (come neuropatia periferica, capogiri, cefalea e paresi transitorie) sono molto più comuni nella macroglobulinemia. L'esame obiettivo evidenzia adenopatia ed epatosplenomegalia e un esame oftalmoscopico può rilevare la segmentazione vascolare e la dilatazione delle vene retiniche caratteristiche degli stati di iperviscosità. I pazienti possono presentare anemia normocitica normocromica, ma rispetto al mieloma sono molto più comuni la formazione di *rouleaux* e una positività al test di Coombs. Nel sangue periferico sono di solito presenti linfociti neoplastici. Nel 10% circa dei casi le macroglobuline sono anche crioglobuline. Queste, essendo costituite da una componente M pura, non sono le crioglobuline miste che si osservano nell'artrite reumatoide o in altre malattie autoimmuni. Le crioglobuline miste sono composte da IgM o IgA formanti complessi con le IgG, per le quali mostrano specificità. In entrambi i casi possono verificarsi il fenomeno di Raynaud e gravi sintomi vascolari, precipitati dall'esposizione al freddo, ma le crioglobulinemie miste in genere non si associano a una neoplasia maligna. Nei pazienti in cui, sulla base dell'anamnesi o dell'esame obiettivo, si sospetta una crioglobulinemia, al fine di evitare errori nel dosaggio della crioglobulina il prelievo di sangue deve essere fatto con una siringa riscaldata e inviato al laboratorio in un contenitore di acqua calda.

T MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM

Il controllo dei gravi sintomi di iperviscosità, come un alterato stato di coscienza o una paresi, si può ottenere tempestivamente con la plasmaferesi, dal momento che l'80% della paraproteina IgM è intravascolare. La sopravvivenza mediana è di circa 50 mesi, simile a quella del mieloma multiplo. Molti pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström hanno tuttavia una malattia indolente che non richiede terapia. Alcuni parametri pretrattamento, tra cui età avanzata, sesso maschile, sintomi sistemici e citopenia, definiscono una popolazione ad alto rischio. La fludarabina (25 mg/die/m^2 di superficie corporea per 5 giorni ogni 4 settimane) e la cladribina (0,1 mg/die/kg di peso corporeo per 7 giorni ogni 4 settimane) usate singolarmente sono agenti altamente efficaci. Circa l'80% dei pazienti risponde alla chemioterapia, con una sopravvivenza mediana superiore a 3 anni. Il rituximab (anti-CD20) può produrre risposte sia da solo sia in associazione con la chemioterapia. Come nel mieloma multiplo si sono dimostrati attivi anche il bortezomib e la lenalidomide.

SINDROME POEMS

Le caratteristiche di questa sindrome sono *p*olineuropatia, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatia, *m*ieloma multiplo e alterazioni cutanee (POEMS). Solitamente i pazienti hanno una grave e progressiva polineuropatia sensitivo-motoria associata a lesioni osteosclerotiche da mieloma. La polineuropatia si verifica in circa l'1,4% dei mielomi, essendo la sindrome POEMS soltanto un sottoinsieme di questo gruppo. A differenza del mieloma tipico, epatomegalia e linfoadenopatia si sviluppano in circa due terzi dei pazienti, mentre la splenomegalia si osserva in un terzo dei casi. La linfoadenopatia assomiglia frequentemente, dal punto di vista istologico, alla malattia di Castleman, una condizione legata a sovrapproduzione di IL-6. Le manifestazioni endocrine comprendono amenorrea nelle donne, impotenza e ginecomastia negli uomini. L'iperprolattinemia dovuta alla perdita del normale controllo inibitorio da parte dell'ipotalamo può essere associata ad altre manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale, come il papilledema e un aumento della pressione e delle proteine del liquor. Il diabete mellito di tipo 2 insorge in circa un terzo dei pazienti. Occasionalmente si osservano ipotiroidismo e insufficienza surrenale. I disturbi cutanei sono vari: iperpigmentazione, ipertricosi, ispessimento della cute e ippocratismo digitale. Altre manifestazioni includono edemi periferici, ascite, versamenti pleurici, febbre e trombocitosi.

La patogenesi della malattia non è chiara, ma sono stati documentati elevati livelli circolanti di citochine infiammatorie IL-1, IL-6, VEGF e TNF, mentre i livelli della citochina inibitoria TGF-β sono più bassi di quanto ci si potrebbe aspettare. Il trattamento del mieloma può portare a un miglioramento delle altre manifestazioni patologiche.

I pazienti sono spesso trattati in maniera simile a quelli affetti da mieloma. La plasmaferesi non sembra essere efficace nella sindrome POEMS. I pazienti che manifestano isolate lesioni sclerotiche possono mostrare risoluzione dei sintomi neuropatici dopo una terapia locale per plasmocitoma con radioterapia. Come nel mieloma multiplo, in pazienti selezionati sono stati effettuati tentativi con nuovi farmaci, così come la terapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali, rivelatisi associati a un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione.

MALATTIE DELLE CATENE PESANTI

Le malattie delle catene pesanti sono rare neoplasie maligne linfoplasmacellulari. Le manifestazioni cliniche variano a seconda dell'isotipo della catena pesante. I pazienti secernono una catena pesante difettosa che di solito possiede un frammento cristallizzabile (Fc) integro e presenta una delezione nella regione Fd. Sono state descritte malattie delle catene pesanti γ, α e μ, ma non vi sono state segnalazioni di malattie delle catene pesanti δ o ε. Analisi condotte su questi tumori con tecniche di biologia molecolare hanno rilevato difetti genetici strutturali che potrebbero essere alla base della secrezione di catene aberranti.

MALATTIA DELLE CATENE PESANTI γ (MALATTIA DI FRANKLIN)

Questa malattia colpisce soggetti appartenenti alle più diverse fasce d'età e della più svariata origine. È caratterizzata da linfoadenopatia, febbre, anemia, malessere, epatosplenomegalia e debolezza. Il sintomo più caratteristico è l'edema del palato, che deriva dal coinvolgimento linfonodale dell'anello di Waldeyer e può progredire fino a compromettere la funzione respiratoria. La diagnosi si basa sulla dimostrazione di una componente M anomala nel siero (spesso <2 g/dl) che reagisce con anticorpi anti-IgG, ma non con anticorpi anti-catene leggere. *La componente M è tipicamente presente sia nel siero sia nelle urine.* La maggior parte delle paraproteine appartiene alla sottoclasse γ_1, ma sono state riscontrate anche altre sottoclassi. I pazienti possono presentare trombocitopenia, eosinofilia e un quadro midollare non diagnostico. Di solito hanno un decorso rapidamente progressivo e muoiono in seguito a infezioni; tuttavia, facendo ricorso alla chemioterapia alcuni pazienti sono sopravvissuti 5 anni.

MALATTIA DELLE CATENE PESANTI α (MALATTIA DI SELIGMANN)

Si tratta della più comune tra le malattie delle catene pesanti. È strettamente associata a una neoplasia nota come *linfoma mediterraneo*, una malattia che colpisce soggetti giovani in alcune parti del mondo, come il Mediterraneo, l'Asia e il Sudamerica, dove sono comuni le parassitosi intestinali. La malattia è caratterizzata da un'infiltrazione della lamina propria dell'intestino tenue da parte di cellule linfoplasmocitoidi che secernono catene α tronche. Dimostrare la presenza di catene pesanti α è difficile poiché esse tendono a polimerizzare e ad apparire nel tracciato elettroforetico come una "sbavatura" anziché come un picco netto. Nonostante la polimerizzazione, l'iperviscosità non è un problema comune nella malattia delle catene pesanti α. In assenza della dimerizzazione facilitata dalla ca-

tena J, la viscosità non aumenta drasticamente. Non vi sono catene leggere nel siero e nell'urina. I pazienti si presentano con diarrea cronica, perdita di peso e malassorbimento; presentano, inoltre, un'estesa adenopatia mesenterica e paraortica. Le vie respiratorie vengono interessate raramente. Il decorso clinico è molto vario. Alcuni pazienti possono sviluppare quadri istologici aggressivi di linfoma maligno. La chemioterapia può produrre lunghe remissioni. In rari casi i pazienti hanno apparentemente risposto alla terapia antibiotica, il che ha sollevato la questione del possibile ruolo eziologico di una stimolazione antigenica, forse causata da alcune infezioni croniche intestinali. Chemioterapia e antibiotici in associazione possono essere maggiormente efficaci rispetto alla sola chemioterapia. La malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue (*immunoproliferative small intestinal disease*, IPSID) è riconosciuta come un linfoma umano associato a un patogeno infettivo, in questo caso *Campylobacter jejunii*. Colpisce soprattutto la porzione prossimale dell'intestino tenue, provocando malassorbimento, diarrea e dolore addominale. La IPSID si associa a un eccesso di differenziazione plasmacellulare, con produzione di catene pesanti α troncate, mancanti delle catene leggere così come del primo dominio costante. La IPSID in stadio precoce risponde agli antibiotici, con remissione completa nel 30-70% dei casi. Nella maggior parte dei pazienti con IPSID non trattati tale condizione progredisce verso il linfoma linfoplasmocitico e immunoblastico.

MALATTIA DELLE CATENE PESANTI μ

La secrezione nel siero di catene pesanti isolate μ si verifica in un sottogruppo molto limitato di pazienti affetti da leucemia linfatica cronica. I soli elementi che possono distinguere i pazienti con malattia delle catene pesanti μ sono la presenza di vacuoli nei linfociti neoplastici e l'escrezione di catene leggere κ nelle urine. La diagnosi richiede tecniche di ultracentrifugazione o di filtrazione su gel per confermare l'assenza di reazione della paraproteina con antisieri diretti contro le catene leggere, poiché anche alcune macroglobuline integre non reagiscono con questi antisieri. Le cellule tumorali sembrano presentare un difetto nell'assemblaggio delle catene leggere e pesanti, dal momento che esse sono entrambe dimostrabili nel citoplasma. Non vi è alcuna prova a sostegno dell'ipotesi secondo cui tali pazienti dovrebbero essere trattati in maniera diversa dagli altri pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (Cap. 105).

BIBLIOGRAFIA

GHOBRIAL IM et al: Waldenström macroglobulinaemia. Lancet Oncol 4:679, 2003

HAROUSSEAU JL, MOREAU P: Evolving role of stem cell transplantation in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma 6:89, 2005

HIDESHIMA T et al: Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nature Rev Cancer 7:585, 2007

THE INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 121:749, 2003

KUEHL WM, BERGSAGEL PL: Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. Nature Rev Cancer 2:175, 2002

KYLE RA, RAJKUMAR SV: Multiple myeloma. N Engl J Med 351:1860, 2004

——— et al: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 354:1362, 2006

——— et al: American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 25:2464, 2007

MITSIADES CS et al: Focus on multiple myeloma. Cancer Cell 6:439, 2005

MUNSHI NC, ANDERSON KC: Plasma cell neoplasm, in *Principles and Practice of Oncology*, 7th ed, V DeVita, S Rosenberg, S Hellman (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2005

TREON SP et al: Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Blood 107:3442, 2006

WAHNER-ROEDLER DL et al: Gamma-heavy chain disease: Review of 23 cases. Medicine 82:236, 2003

107 Biologia e terapia trasfusionale

Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

ANTIGENI DEI GRUPPI SANGUIGNI E ANTICORPI

Lo studio degli antigeni eritrocitari e degli anticorpi che reagiscono contro di essi costituisce il fondamento della medicina trasfusionale. Inizialmente questi antigeni venivano caratterizzati mediante indagini sierologiche, ma ora sono note la composizione e la struttura molecolari di molti di essi. Gli antigeni, siano essi carboidrati o proteine, sono assegnati a un sistema di gruppo sanguigno sulla base della struttura e della somiglianza di determinati epitopi. Anche gli altri elementi cellulari del sangue e le proteine plasmatiche sono antigenici e possono provocare *alloimmunizzazione*, cioè produzione di anticorpi diretti contro gli antigeni di gruppo sanguigno di un altro individuo. Questi anticorpi vengono chiamati *alloanticorpi*.

Gli anticorpi diretti contro gli antigeni eritrocitari possono derivare dalla cosiddetta esposizione "naturale", in particolare a carboidrati simili ad alcuni antigeni di gruppo sanguigno. Quegli anticorpi che si formano per via di uno stimolo naturale sono di solito prodotti mediante una risposta indipendente dalle cellule T (che quindi non genera alcuna memoria) e sono di isotipo IgM. Gli *autoanticorpi* (anticorpi contro antigeni di gruppo sanguigno autologo) si formano spontaneamente oppure come postumi di infezione (per es., da *Mycoplasma pneumoniae*) e anch'essi spesso sono IgM. Frequentemente questi anticorpi sono insignificanti dal punto di vista clinico a causa della loro bassa affinità per l'antigene alla temperatura corporea. Tuttavia gli anticorpi IgM possono attivare la cascata del complemento e provocare emolisi. Gli anticorpi che derivano da un'esposizione allogenica, come nel caso di una trasfusione o di una gravidanza, solitamente sono IgG. Gli anticorpi IgG comunemente si legano all'antigene a temperature più alte rispetto alle IgM e possono provocare lisi dei globuli rossi. A differenza degli anticorpi IgM, gli anticorpi IgG possono attraversare la placenta e legarsi agli eritrociti fetali che esprimono il corrispondente antigene, dando origine alla malattia emolitica del neonato o *idrope fetale*.

L'alloimmunizzazione verso i leucociti, le piastrine e le proteine plasmatiche può provocare complicanze trasfusionali come febbre e orticaria, ma generalmente non causa emolisi. Il dosaggio di questi alloanticorpi non viene eseguito di routine; comunque essi possono essere rilevati usando speciali test.

ANTIGENI E ANTICORPI AB0

Il primo sistema di antigeni di gruppo sanguigno a essere riconosciuto, nel 1900, fu il sistema AB0, il più importante nella medicina trasfusionale. I principali gruppi sanguigni di questo sistema sono A, B, AB e 0. I globuli rossi di tipo 0 sono privi di antigeni A o B. Questi antigeni sono carboidrati legati a uno "scheletro" precursore, possono trovarsi sulla membrana cellulare sia come glicosfingolipidi sia come glicoproteine e vengono secreti nel plasma e nei liquidi corporei come glicoproteine. L'immediato precursore al quale si legano gli antigeni A e B è la sostanza H. Tale sostanza H deriva dall'addizione di una molecola di fucoso allo scheletro glicolipidico o glicoproteico. La successiva aggiunta di *N*-acetilgalattosamina crea l'antigene A, mentre l'aggiunta di galattosio dà luogo all'antigene B.

I geni che determinano i fenotipi A e B si trovano sul cromosoma 9p e sono espressi con modalità mendeliana codominante. I prodotti proteici di questi geni sono glicosiltrasferasi, enzimi in grado di attaccare al precursore il carboidrato specifico. Gli individui privi delle trasferasi "A" e "B" sono, da un punto di vista fenotipico, di gruppo "0", mentre quelli che ereditano entrambe le trasferasi sono di gruppo "AB". Alcuni rari individui mancano del gene H che codifica per la fucoso trasferasi e sono privi di sostanza H. Questi individui sono omozigoti per l'allele h silente (hh) e possiedono il fenotipo Bombay (0_h).

Il sistema AB0 è importante perché sostanzialmente tutti gli individui producono anticorpi contro gli antigeni carboidratici ABH di cui sono privi. Gli anticorpi anti-A e anti-B che si determinano "naturalmente" sono denominati *isoagglutinine*. Così, gli individui di gruppo A producono anticorpi anti-B, mentre gli individui di gruppo B producono anticorpi anti-A. Nessuna delle due isoagglutinine si trova negli individui di gruppo AB, mentre gli individui di gruppo 0 producono sia anticorpi anti-A sia anticorpi anti-B. Pertanto, i soggetti di gruppo AB sono "riceventi universali" perché non esprimono anticorpi contro fenotipi AB0, mentre le persone con sangue di gruppo 0 possono donare sostanzialmente a tutti, perché le loro cellule non sono riconosciute da alcuna isoagglutinina AB0. I rari individui con fenotipo Bombay producono anticorpi contro la sostanza H (che è presente su tutti i globuli rossi, eccetto quelli con fenotipo hh), come pure contro entrambi gli antigeni A e B, e sono quindi compatibili solo con altri donatori hh.

Nella maggior parte degli individui gli antigeni A e B vengono secreti dalle cellule e sono presenti in circolo. I soggetti non secernenti sono suscettibili a varie infezioni (per es., da *Candida albicans, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*) perché molti microrganismi possono legarsi ai polisaccaridi sulla superficie cellulare; gli antigeni solubili di gruppo sanguigno possono bloccare questo legame.

SISTEMA Rh

Il sistema Rh è il secondo sistema per importanza nei test pretrasfusionali. Gli antigeni Rh si trovano su una proteina di membrana eritrocitaria di 30-32 kDa, proteina che non ha una funzione definita. Sebbene nel sistema Rh siano stati descritti più di 40 differenti antigeni, cinque determinanti caratterizzano la grande maggioranza dei fenotipi. La presenza dell'antigene D conferisce "positività Rh", mentre i soggetti privi dell'antigene D sono Rh-negativi. Sulla proteina Rh si trovano anche due coppie alleliche di antigeni, *E/e* e *C/c*. I tre geni Rh, vale a dire E/e, D e C/c, sono riarrangiati in sequenza sul cromosoma 1 ed ereditati come aplotipo, cioè cDE o Cde. Due aplotipi possono quindi dar luogo all'espressione fenotipica di 2-5 antigeni Rh.

L'antigene D è un potente alloantigene. Circa il 15% delle persone è privo di questo antigene. L'esposizione dei soggetti Rh-negativi a quantità anche piccole di cellule Rh-positive, per esempio in seguito a una trasfusione o a una gravidanza, è in grado di provocare la produzione di alloanticorpi anti-D.

ALTRI SISTEMI DI GRUPPO SANGUIGNO E ALLOANTICORPI

Sono più di 100 i sistemi di gruppo sanguigno riconosciuti, composti da più di 500 antigeni. La presenza o l'assenza di alcuni antigeni è stata associata a varie malattie e anomalie; gli antigeni agiscono anche come recettori per agenti infettivi. Gli alloanticorpi importanti nella pratica clinica di routine e i loro rispettivi antigeni sono elencati nella **tabella 107-1**.

Gli anticorpi contro gli antigeni carboidratici del *sistema Lewis* sono la più comune causa di incompatibilità durante lo screening pretrasfusionale. Il prodotto del gene Lewis, codificato sul cromosoma 19, è una fucosiltrasferasi. L'antigene non è un componente strutturale di membrana, ma è adsorbito sulla membrana eritrocitaria dal plasma. Gli anticorpi contro gli antigeni Lewis sono di solito IgM e non possono attraversare la placenta. Gli antigeni Lewis possono essere adsorbiti su cellule tumorali e possono fungere da bersaglio in diverse terapie.

Gli antigeni del *sistema I* sono anch'essi oligosaccaridi affini a H, A, B e Le. "I" e "i" non sono coppie alleliche, ma antigeni carboidratici che differiscono solo nell'estensione della ramificazione. L'antigene i è una catena non ramificata che viene convertita dal prodotto del gene I, una glicosiltrasferasi, in una catena ramificata. Il processo di ramificazione coinvolge tutti gli antigeni ABH, che diventano progressivamente più ramificati nei primi 2 anni di vita. Alcuni pazienti con malattia da crioagglutinine o con linfoma possono produrre autoanticorpi anti-I che causano la lisi dei globuli rossi. Alcuni pazienti con mononucleosi o polmonite da *Mycoplasma* possono sviluppare crioagglutinine di specificità sia anti-I sia anti-i. La maggior parte degli adulti non esprime l'antigene i; pertanto, trovare un donatore per i pazienti con anticorpi anti-i non è difficile. Anche se la maggior parte degli adulti esprime l'antigene I, alla temperatura corporea il legame è generalmente debole. La somministrazione di sangue riscaldato previene pertanto l'isoagglutinazione.

Il *sistema P* è un altro gruppo di antigeni carboidratici controllato da specifiche glicosiltrasferasi. Il suo significato clinico risiede in quei rari casi di sifilide e virosi che provocano emoglobinuria parossistica a frigore. In queste situazioni viene prodotto contro l'antigene P un raro anticorpo che a freddo si lega ai globuli rossi e, a temperatura superiore, fissa il complemento. Gli anticorpi con queste proprietà bifasiche sono denominati *anticorpi di Donath-Landsteiner*. L'antigene P è il recettore cellulare del parvovirus B19, e può fungere da recettore anche per *Escherichia coli* a livello delle cellule uroteliali.

Il *sistema MNSsU* è regolato da geni che si trovano sul cromosoma 4. M e N sono determinanti antigenici posti sulla glicoforina A, una proteina della membrana eritrocitaria, mentre S e s sono determinanti posti sulla glicoforina B. Anticorpi IgG anti-S e anti-s possono svilupparsi dopo una gravidanza o una trasfusione e possono portare a emolisi. La presenza di anticorpi anti-U è rara, ma problematica; qualsiasi donatore è di fatto incompatibile, dal momento che quasi tutti gli individui esprimono l'antigene U.

La proteina *Kell* è molto voluminosa (720 aminoacidi) e la sua struttura secondaria contiene molti epitopi antigenici diversi. L'immunogenicità di Kell è terza per importanza dopo ai sistemi AB0 e Rh. L'assenza del precursore proteico di Kell (controllato da un gene sul cromosoma X) si associa ad acantocitosi, ridotta sopravvivenza eritrocitaria e a una forma progressiva di distrofia muscolare che si accompagna anche a difetti cardiaci. Questa rara condizione è denominata *fenotipo di McLeod*. Il gene K, sul cromosoma X, è prossimo a quello che codifica per la subunità di 91 kDa della NADPH-ossidasi, la delezione o la mutazione del quale è responsabile di circa il 60% dei casi di malattia granulomatosa cronica.

Gli antigeni *Duffy*, Fy^a e Fy^b, sono alleli codominanti che fungono anche da recettori per *Plasmodium vivax*. Più del 70% degli individui che risiedono nelle aree in cui la malaria è endemica è privo di questi antigeni, probabilmente come risultato di influenze selettive operate dall'infezione sulla popolazione.

Gli antigeni *Kidd*, Jk^a e Jk^b, possono determinare transitoriamente la produzione di anticorpi. Una reazione trasfusionale emolitica ritardata che si verifica con sangue risultato compatibile ai test è spesso correlata alla comparsa ritardata di anticorpi anti-Jk^a.

TABELLA 107-1 SISTEMI DI GRUPPO SANGUIGNO ERITROCITARI E ALLOANTIGENI

Sistemi di gruppo sanguigno	Antigeni	Alloanticorpi	Significato clinico
Rh (D, C/c, E/e)	Proteina eritrocitaria	IgG	RTE, MEN
Lewis (Le^a, Le^b)	Oligosaccaride	IgM/IgG	Raramente RTE
Kell (K/k)	Proteina eritrocitaria	IgG	RTE, MEN
Duffy (Fy^a, Fy^b)	Proteina eritrocitaria	IgG	RTE, MEN
Kidd (Jk^a, Jk^b)	Proteina eritrocitaria	IgG	RTE (spesso ritardata), MEN (lieve)
I/i	Carboidrati	IgM	Nessuno
MNSsU	Proteina eritrocitaria	IgM/IgG	Raramente MEN da anti-M, MEN da anti-S, -s e -U, RTE

Nota: MEN, malattia emolitica del neonato; RTE, reazione trasfusionale emolitica.

PROVE PRETRASFUSIONALI

Il test pretrasfusionale di un potenziale ricevente è costituito dalla prova di "tipizzazione e screening". La "tipizzazione diretta" (*forward type*) consiste nel determinare i fenotipi AB0 e Rh del ricevente usando come reagenti antisieri diretti contro gli antigeni A, B e D. La "tipizzazione inversa" (*reverse type*), invece, rileva le isoagglutinine nel siero del paziente, che devono essere compatibili con il fenotipo AB0 riscontrato con la tipizzazione diretta.

Lo screening per gli alloanticorpi identifica gli anticorpi diretti contro altri antigeni eritrocitari. Viene eseguito mescolando il siero del paziente con eritrociti di gruppo 0 che contengono i principali antigeni della maggior parte dei sistemi di gruppo sanguigno e il cui fenotipo è conosciuto. La specificità dell'alloanticorpo è identificata mettendo in relazione la presenza o assenza di antigene con i risultati dell'agglutinazione.

La compatibilità crociata viene richiesta quando esiste un'alta probabilità che il paziente possa avere bisogno di essere trasfuso con eritrociti concentrati. Il sangue selezionato per la compatibilità crociata deve essere AB0-compatibile e deve essere privo di antigeni verso i quali il paziente abbia alloanticorpi clinicamente significativi. Prove di compatibilità crociata negative confermano l'assenza di ogni incompatibilità maggiore e consentono di riservare quell'unità per quel determinato paziente.

Nel caso di pazienti Rh-negativi deve essere compiuto ogni tentativo per fornire emocomponenti Rh-negativi in modo da prevenire l'alloimmunizzazione verso l'antigene D. In caso di emergenza, sangue Rh-positivo può essere trasfuso con sicurezza in un paziente Rh-negativo che sia privo di anticorpi anti-D; comunque, il ricevente risulterà poi a rischio di alloimmunizzarsi e di produrre anticorpi anti-D. Le donne in età fertile Rh negative che vengono inavvertitamente trasfuse con prodotti contenenti eritrociti Rh-positivi devono ricevere un'immunizzazione passiva con anticorpi anti-D (RhoGam o WinRho) per ridurre o prevenire la sensibilizzazione.

EMOCOMPONENTI

Il sangue destinato alla trasfusione viene inizialmente raccolto sotto forma di sangue intero (450 ml) con l'impiego di vari anticoagulanti. La maggior parte del sangue donato viene "processato" per ottenere i diversi emocomponenti: eritrociti concentrati (*packed red blood cells*, PRBC), piastrine, plasma fresco congelato (*fresh frozen plasma*, FFP) o crioprecipitato (**Tab. 107-2**). Il sangue intero viene prima separato in PRBC e plasma ricco di piastrine mediante centrifugazione a bassa velocità. Il plasma ricco di piastrine viene poi centrifugato ad alta velocità per produrre un'unità di piastrine da donatore casuale (*random donor*, RD) e un'unità di FFP. Il

TABELLA 107-2 CARATTERISTICHE DI EMOCOMPONENTI SELEZIONATI

Componente	Volume, ml	Contenuto	Risposta clinica
PRBC	180-200	Eritrociti con variabile contenuto di leucociti e piccola quantità di plasma	Incremento dell'emoglobina di 10 g/l e dell'ematocrito del 3%
Piastrine	50-70	5,5 × 10^{10}/unità RD	Aumento della conta piastrinica di 5000-10000/μl
	200-400	≥ 3 × 10^{11}/unità SDAP	CCI ≥ 10 × 10^9/l entro 1 ora e ≥ 7,5 × 10^9/l entro 24 ore dopo la trasfusione
FFP	200-250	Proteine plasmatiche: fattori della coagulazione, proteine C e S, antitrombina	Aumento dei fattori della coagulazione di circa il 2%
Crioprecipitato	10-15	Proteine plasmatiche insolubili a freddo, fibrinogeno, fattore VIII, vWF	Colla di fibrina topica più 80 UI di fattore VIII

Nota: CCI, incremento corretto della conta piastrinica; FFP, plasma fresco congelato; PRBC, eritrociti concentrati; RD, donatore casuale; SDAP, piastrine ottenute dall'aferesi di un singolo donatore; vWF, fattore di von Willebrand.

crioprecipitato viene prodotto dal FFP per scongelamento lento, in modo da far precipitare le proteine plasmatiche, che vengono quindi separate per centrifugazione.

La tecnologia dell'aferesi, viene usata per la raccolta di unità di piastrine da un unico donatore. Queste piastrine ottenute dall'aferesi di un singolo donatore (*single-donor apheresis platelets*, SDAP) contengono l'equivalente di almeno 6 unità RD e spesso hanno meno leucociti contaminanti rispetto alle piastrine da donatori casuali raccolte in "pool".

Anche il plasma può essere raccolto tramite aferesi. I derivati del plasma come l'albumina, le immunoglobuline per somministrazione endovenosa, l'antitrombina e i concentrati di fattori della coagulazione vengono preparati unendo il plasma proveniente da molti donatori e trattandolo per eliminare gli agenti infettivi.

SANGUE INTERO

Il sangue intero è in grado di aumentare sia la capacità di trasporto dell'ossigeno sia la volemia. È il componente ideale per i pazienti che hanno avuto un'emorragia acuta con una perdita pari al 25% o più del volume ematico totale. Per mantenere la vitalità eritrocitaria, il sangue intero viene conservato a 4 °C, ma a questa temperatura si altera la funzionalità piastrinica e vengono degradati alcuni fattori della coagulazione. Inoltre, col tempo, i livelli di 2,3-bisfosfoglicerato immancabilmente si riducono, portando a un aumento dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno e a una diminuzione della capacità di cedere ossigeno ai tessuti, problema questo che riguarda tutte le metodiche di conservazione dei globuli rossi. Il sangue intero non è prontamente disponibile dal momento che esso viene processato di routine per ottenere i vari emocomponenti.

ERITROCITI CONCENTRATI

Questo emocomponente aumenta la capacità di trasporto dell'ossigeno nei pazienti anemici. In assenza di cardiopatia, nel paziente normovolemico può essere mantenuta un'adeguata ossigenazione con un contenuto emoglobinico di 70 g/l anche se, a causa di fattori di comorbilità, spesso le trasfusioni si rendono necessarie per valori soglia più elevati. La decisione di effettuare una trasfusione dovrebbe essere presa sulla base della situazione clinica e non dei risultati degli esami di laboratorio. Nell'ambito della terapia intensiva, il libero ricorso alle trasfusioni per mantenere livelli di emoglobina prossimi a quelli normali può avere inaspettati effetti negativi sulla sopravvivenza. Nella maggior parte dei pazienti che necessitano di terapia trasfusionale, livelli di emoglobina di 100 g/l sono sufficienti a mantenere un apporto di O_2 tale da non raggiungere livelli pericolosamente bassi.

Gli eritrociti concentrati possono essere modificati per prevenire determinate reazioni avverse. La leucoriduzione degli emoderivati sta diventando una pratica sempre più utilizzata ed è stata ovunque raccomandata prima della conservazione. A tale proposito la filtrazione prima della conservazione sembra essere superiore a quella effettuata al letto del paziente, per la minore quantità di citochine che si viene a formare nei prodotti conservati. Le unità di PRBC così prodotte contengono meno di 5 × 10^6 leucociti del donatore e il loro utilizzo riduce l'incidenza di febbre post-trasfusionale, di infezioni da citomegalovirus (CMV) e di alloimmunizzazione. Ulteriori benefici, almeno teorici, sono la minore immunodepressione del ricevente e il minor rischio di infezioni. Il plasma, che può causare reazioni allergiche, può essere rimosso dai componenti cellulari mediante lavaggio.

PIASTRINE

La trombocitopenia costituisce un fattore di rischio per le emorragie, la cui incidenza è ridotta dalla trasfusione di piastrine. La soglia per una trasfusione piastrinica a scopo profilattico è di 10000/μl, anche se, in assenza di febbre o infezioni, il limite di 5000/μl potrebbe essere sufficiente a prevenire le emorragie spontanee. In caso di procedure invasive, invece, il limite usuale da raggiungere è di 50000/μl.

Le piastrine possono essere trasfuse sia come pool preparato da 5 fino a 8 RD, sia come unità da donatore singolo. Nel caso di un paziente non sensibilizzato e in assenza di un eccessivo consumo di piastrine (splenomegalia, febbre, coagulazione intravascolare disseminata) si trasfondono da sei a otto unità di piastrine RD (circa 1 unità per 10 kg di peso corporeo), prevedendo per ciascuna unità un incremento della conta piastrinica da 5000 a 10000/μl. I pazienti politrasfusi possono invece essersi alloimmunizzati contro molti antigeni HLA- e piastrino-specifici e pertanto presentano uno scarso, o addirittura assente, incremento della conta piastrinica post-trasfusionale. Per ridurre il rischio di alloimmunizzazione sarebbe opportuno che i pazienti che avranno verosimilmente necesità di numerose trasfusioni ricevessero SDAP ed emocomponenti sottoposti a leucoriduzione.

La refrattarietà alla trasfusione piastrinica può essere studiata valutando l'incremento della conta piastrinica (*corrected count increment*, CCI):

$$\mathrm{CCI} = \frac{\begin{pmatrix}\text{conta}\\ \text{post-trasfusione}\end{pmatrix} - \begin{pmatrix}\text{conta}\\ \text{pretrasfusione}\end{pmatrix}}{\text{numero di piastrine trasfuse} \times 10^{11}} \times \mathrm{BSA}$$

dove BSA (*body surface area*) è la superficie corporea misurata in metri quadrati. La conta post-trasfusione eseguita un'ora dopo la trasfusione è accettabile se il CCI è pari a 10 × 10^9/ml e dopo 18-24 ore è atteso un incremento di 7,5 × 10^9/ml. È verosimile che i pazienti che non presentano una risposta ottimale abbiano ricevuto trasfusioni multiple e abbiano anticorpi diretti contro gli antigeni HLA (*human leucocyte antigens*) di classe I. La refrattarietà può essere studiata ricercando gli anticorpi anti-HLA nel siero del paziente. Poiché i pazienti sensibilizzati reagiscono spesso con il 100% dei linfociti utilizzati per lo screening degli anticorpi anti-HLA, per questi soggetti dovrebbe essere presa in considerazione, qualora ve ne fosse la necessità, la trasfusione di SDAP HLA-compatibili. Sebbene le SDAP AB0-identiche e HLA-compatibili assicurino la migliore probabilità di produrre un incremento della conta piastrinica, è anche vero che non è facile il reperimento di un tale prodotto e che il test di compatibilità crociata (*cross matching*) per le piastrine non è disponibile presso tutti i centri. Altre cause cliniche di ridotto incremento della CCI sono la febbre, il sanguinamento, la splenomegalia, la coagulazione intravascolare disseminata o l'assunzione di farmaci nel ricevente.

PLASMA FRESCO CONGELATO

Il FFP contiene i fattori stabili della coagulazione e le proteine plasmatiche: fibrinogeno, antitrombina, albumina, le proteine C e S. Tra le indicazioni al suo utilizzo vi sono la correzione delle coagulopatie, fra cui la correzione rapida dell'effetto del warfarin, la correzione di deficit delle proteine plasmatiche e il trattamento della porpora trombotica trombocitopenica; esso non dovrebbe invece essere utilizzato di routine per espandere il volume plasmatico. Trattandosi di un composto privo di cellule, il FFP non è fonte di trasmissione di infezioni intracellulari, come per esempio il citomegalovirus (CMV). I pazienti affetti da deficit di IgA che richiedono eventualmente una terapia trasfusionale con plasma dovrebbero ricevere FFP proveniente da donatori anch'essi con deficit di IgA al fine di prevenire una reazione anafilattica (vedi oltre).

CRIOPRECIPITATO

Il crioprecipitato rappresenta una fonte di fibrinogeno, di fattore VIII e di fattore di von Willebrand (vWF) ed è il mezzo ideale per fornire fibrinogeno ai pazienti particolarmente sensibili al carico di volume. Il crioprecipitato può inoltre essere utilizzato in caso di mancata disponibilità dei concentrati di fattore VIII, dal momento che ogni unità contiene circa 80 unità di fattore VIII, e può fornire il vWF ai pazienti affetti da malattia di von Willebrand di tipo disfunzionale (tipo II) o con deficit completo (tipo III).

DERIVATI DEL PLASMA

Il plasma può essere raccolto da migliaia di donatori per ricavare concentrati proteici specifici. Fra questi vi sono l'albumina, le immunoglobuline per somministrazione endovenosa, l'antitrombina e i concentrati di fattori della coagulazione. Inoltre, i donatori che hanno un alto titolo anticorpale contro agenti o antigeni specifici sono in grado di fornire globuline iperimmuni, come le anti-D (RhoGam, WinRho), e antisieri contro il virus dell'epatite B (HBV), il virus varicella-zoster, il citomegalovirus e una varietà di altri agenti infettivi.

REAZIONI TRASFUSIONALI

Reazioni avverse alla trasfusione di emocomponenti trasfusi si verificano nonostante i numerosi test, verifiche e controlli. Fortunatamente le reazioni più comuni non costituiscono una minaccia per la vita, sebbene reazioni gravi possano manifestarsi anche con sintomi e segni di lieve entità. Alcune reazioni possono essere ridotte o prevenute impiegando emocomponenti modificati (filtrati, lavati o irradiati). Qualora vi sia il sospetto di una reazione allergica, la trasfusione dovrebbe essere sospesa e la reazione notificata al centro trasfusionale per le opportune indagini.

Le reazioni trasfusionali possono avvenire con meccanismi immunitari e non immunitari. Le reazioni immunomediate sono spesso dovute alla presenza nel donatore o nel ricevente di un anticorpo precostituito; tuttavia, anche gli elementi cellulari possono causare effetti sfavorevoli. Le cause non immunitarie delle reazioni trasfusionali sono legate alle proprietà chimiche e fisiche dell'emocomponente conservato e degli additivi impiegati.

Le infezioni virali trasmesse con la trasfusione sono sempre più rare grazie al miglioramento dei test di screening. A fronte di un rischio ridotto di infezioni virali, è invece aumentato percentualmente il rischio di altre reazioni, come quelle trasfusionali emolitiche e la sepsi secondaria alla presenza di contaminanti batterici. Maggiori sforzi devono perciò essere diretti al miglioramento della qualità delle procedure pre-trasfusionali, al fine di aumentare ulteriormente la sicurezza di tale terapia. Le infezioni, come qualsiasi reazione trasfusionale sfavorevole, devono essere segnalate al centro trasfusionale per l'esecuzione di appropriati studi retrospettivi (Tab. 107-3).

REAZIONI IMMUNOMEDIATE

Reazioni trasfusionali emolitiche acute L'emolisi immunomediata si verifica quando il ricevente possiede anticorpi precostituiti che si legano agli eritrociti del donatore causandone la lisi. Responsabili della maggior parte di queste reazioni sono le isoagglutinine AB0, sebbene possano provocare emolisi intravascolare anche alloanticorpi diretti contro altri antigeni eritrocitari, come Rh, Kell e Duffy.

Le reazioni emolitiche acute possono presentarsi con ipotensione, tachipnea, tachicardia, febbre, brividi, emoglobinemia, emoglobinuria, dolore al torace e/o ai fianchi e fastidio nella sede di inserimento del catetere o dell'ago per infusione. Il monitoraggio dei parametri vitali del paziente prima e durante la trasfusione è importante per identificare queste reazioni tempestivamente. Quando viene sospettata un'emolisi acuta, la trasfusione deve essere sospesa immediatamente, deve essere mantenuto l'accesso venoso e la reazione deve essere notificata al centro trasfusionale. A questo centro devono inoltre essere inviati, per le opportune indagini, un campione post-trasfusione correttamente etichettato e tutto il sangue non trasfuso. Gli esami di laboratorio per individuare un'emolisi comprendono la determinazione dell'aptoglobina sierica, delle latticodeidrogenasi (LDH) e dei livelli di bilirubina indiretta.

Gli immunocomplessi che derivano dalla lisi dei globuli rossi possono causare danno renale fino all'insufficienza, motivo per cui la diuresi dovrebbe essere stimolata infondendo liquidi per via endovenosa e furosemide o mannitolo. Il fattore tissutale liberato dagli eritrociti lisati può innescare una coagulazione intravascolare disseminata. Nei pazienti con reazioni emolitiche deve essere effettuato uno studio della coagulazione, con monitoraggio del tempo di protrombina, del tempo di tromboplastina parziale attivata, del fibrinogeno e della conta piastrinica.

Responsabili della maggior parte di queste reazioni sono errori verificatisi al letto del paziente, come uno scambio di etichetta fra prelievi o la trasfusione a un paziente sbagliato. Le indagini del centro trasfusionale condotte su queste reazioni comprendono: test di emolisi su un campione pre- e post-trasfusionale; ripetizione della tipizzazione eritrocitaria su campioni prelevati dal paziente; test dell'antiglobulina diretto (*direct antiglobulin test*, DAT), detto anche test di Coombs diretto, su un campione post-trasfusionale; ripetizione delle prove di compatibilità crociata sul residuo di emocomponente; controllo di tutti i passaggi registrati per rilevare eventuali errori. Il DAT rileva la presenza di anticorpi o complemento legati agli eritrociti in vivo.

Reazioni trasfusionali emolitiche e sierologiche ritardate Le reazioni trasfusionali emolitiche ritardate non sono completamente prevedibili. Queste reazioni avvengono nei pazienti precedentemente sensibilizzati ad alloantigeni eritrocitari e che a uno screening per alloanticorpi risultano negativi a causa di livelli anticorpali bassi. Quando il paziente viene trasfuso con sangue antigene-positivo, una pregressa sensibilizzazione determina una precoce produzione di alloanticorpi che si legano agli eritrociti del donatore. L'alloanticorpo è rilevabile 1-2 settimane dopo la trasfusione e il DAT post-trasfusionale può diventare positivo a causa degli eritrociti del donatore che circolano ricoperti di anticorpi o complemento. Le emazie trasfuse ricoperte da alloanticorpi vengono eliminate dal sistema reticoloendoteliale extravascolare. Tali reazioni sono comunemente identificate dal centro trasfusionale nel momento in cui un successivo campione di sangue mostra una positività allo screening per gli alloanticorpi o un nuovo alloanticorpo in un paziente recentemente trasfuso.

Di solito non è necessaria alcuna terapia specifica, sebbene possano essere opportune ulteriori trasfusioni di emazie. Le reazioni trasfusionali sierologiche ritardate sono simili a quelle emolitiche ritardate, dal momento che il DAT è positivo e sono rilevabili alloanticorpi; tuttavia, non vi è evidenza di emolisi.

Reazione trasfusionale febbrile non emolitica La reazione trasfusionale febbrile non emolitica è la più frequente reazione che si associa alla trasfusione di emocomponenti cellulari. Essa è caratterizzata da brividi, freddo e innalzamento della temperatura di 1 °C o più. La diagnosi di tale reazione viene posta quando siano escluse altre cause di febbre in un paziente sottoposto a trasfusione. Trattandosi di reazioni che possono essere mediate da anticorpi diretti contro i leucociti del donatore e gli antigeni HLA, i pazienti politrasfusi e le donne multipare sono ritenuti soggetti a maggior rischio. La ricerca degli anticorpi nel siero dei riceventi, sebbene possibile, non viene eseguita di routine perché la maggior parte delle reazioni trasfusionali febbrili non emolitiche sono di lieve entità. L'uso di emocomponenti sottoposti a leucoriduzione può prevenire o ritardare la sensibilizzazione agli antigeni leucocitari e quindi ridurre l'incidenza di tali episodi febbrili. Poiché tale condizione può anche essere mediata dalle citochine rilasciate dagli elementi cellulari contenuti negli emocomponenti, soprattutto la leucoriduzione prima della conservazione potrà prevenire la reazione. L'incidenza e la gravità di queste reazioni possono essere ridotte somministrando preventivamente al paziente paracetamolo o altri antipiretici.

Reazioni allergiche Le reazioni orticarioidi sono imputabili alle proteine plasmatiche che si trovano negli emocomponenti trasfusi. Le reazioni lievi possono essere trattate in maniera sintomatica sospendendo temporaneamente la trasfusione e somministrando antistaminici (difenilidramina alla dose di 50 mg per os o per via parentale). La trasfusione può essere completata dopo che i sintomi e/o i segni si siano risolti. Nei pazienti con anamnesi positiva per reazioni trasfusionali allergiche dovrebbe essere effettuata

TABELLA 107-3 RISCHI DI COMPLICANZE TRASFUSIONALI

	Frequenza (episodi/unità trasfuse)
Reazioni	
Febbrile (RTFNE)	1-4:100
Allergica	1-4:100
Emolitica ritardata	1:1000
LPAT	1:5000
Emolitica acuta	1:12 000
Emolitica fatale	1:100 000
Anafilattica	1:150 000
Infezioni[a]	
Epatite B	1:63 000
Epatite C	1:1 600 000
HIV-1	1:1 960 000
HIV-2	Nessun caso riportato
HTLV-I e -II	1:641 000
Malaria	1:4 000 000
Altre complicanze	
Allosensibilizzazione eritrocitaria	1:100
Allosensibilizzazione HLA	1:10
Malattia del trapianto contro l'ospite	Rara

[a] Agenti infettivi raramente associati a trasfusioni o a rischio sconosciuto, ma teoricamente possibile, comprendono: virus dell'epatite A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosi), *Borrelia burgdorferi* (malattia di Lyme), *Trypanosoma cruzi* (malattia di Chagas) e *Treponema pallidum*.
Nota: HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HTLV, virus T-linfotropico umano; LPAT, lesione polmonare acuta da trasfusione; RTFNE, reazione trasfusionale febbrile non emolitica.

la premedicazione con un antistaminico. Nei pazienti eccessivamente sensibilizzati i componenti cellulari possono essere lavati per rimuovere il plasma residuo.

Reazione anafilattica Questa grave reazione si presenta dopo la trasfusione anche di pochi millilitri di emocomponente. I segni e i sintomi comprendono difficoltà respiratoria, tosse, nausea e vomito, ipotensione, broncospasmo, arresto respiratorio e shock. Il trattamento prevede l'interruzione della trasfusione, il mantenimento di un accesso vascolare e la somministrazione di adrenalina (0,5-1 ml di una diluizione 1:1000 per via sottocutanea). I glucocorticoidi possono essere necessari nei casi gravi.

I pazienti con deficit di IgA (meno dell1% della popolazione) possono risultare sensibilizzati a questa classe di immunoglobuline e sono a rischio per reazioni anafilattiche associate alla trasfusione di plasma. I pazienti con grave deficit di IgA devono quindi ricevere solo plasma povero di IgA ed emocomponenti cellulari lavati. I pazienti che presentano nei confronti degli emocomponenti una reazione anafilattica o ripetute reazioni allergiche devono essere indagati per un possibile deficit di IgA.

Malattia del trapianto contro l'ospite La malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*, GVHD) è una frequente complicanza del trapianto di cellule staminali emopoietiche in cui linfociti vitali derivati dal midollo del donatore non possono essere eliminati da parte dell'ospite immunodeficiente. La GVHD legata alla trasfusione è mediata da linfociti T del donatore che riconoscono come estranei gli antigeni HLA dell'ospite e producono una risposta immunitaria che si manifesta clinicamente con l'insorgenza di febbre, eruzione cutanea caratteristica, diarrea e alterazioni della funzionalità epatica. La GVHD può verificarsi anche quando emocomponenti che contengono linfociti T vitali vengono trasfusi a riceventi immunodeficienti, oppure a riceventi immunocompetenti che condividono con il donatore gli antigeni HLA (per es., un donatore consanguineo). Oltre che dal quadro clinico sopra descritto, la GVHD legata a trasfusione è anche caratterizzata da aplasia midollare e pancitopenia. A differenza della GVHD che si sviluppa in seguito a trapianto di midollo allogenico, la GVHD legata a trasfusione è notevolmente resistente alle terapie immunosoppressive a base di glucocorticoidi, ciclosporina e globulina antitimociti, nonché alla terapia ablativa seguita da trapianto di midollo allogenico. Le manifestazioni cliniche compaiono 8-10 giorni dopo la trasfusione e la morte sopraggiunge a distanza di 3-4 settimane.

Prima di trasfondere pazienti ad alto rischio, si può prevenire la GVHD legata a trasfusione mediante irradiazione dei componenti cellulari (minimo 2500 cGy). Attualmente sono ritenuti pazienti ad alto rischio i feti che subiscono trasfusioni intrauterine, alcuni riceventi immunocompetenti (per es., pazienti con linfoma), i pazienti immunocompromessi, coloro che ricevono unità provenienti da un familiare e i riceventi che sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo. Le donazioni dirette da membri della stessa famiglia devono essere scoraggiate (la trasmissione di infezioni non è meno probabile); in mancanza di altre possibilità, gli emoderivati provenienti da un familiare devono essere sempre irradiati.

Lesione polmonare acuta da trasfusione Questa rara reazione deriva dalla trasfusione di plasma da un donatore che possiede un alto titolo di anticorpi anti-HLA che si legano ai corrispondenti antigeni sui leucociti del ricevente. I leucociti si aggregano e liberano mediatori che aumentano la permeabilità capillare. Il ricevente sviluppa sintomi di compromissione respiratoria e segni di edema polmonare non cardiogeno, con infiltrati interstiziali bilaterali visibili alla radiografia del torace. Il trattamento è di supporto e i pazienti di solito guariscono senza postumi. Sottoporre il plasma del donatore a test per la ricerca di anticorpi anti-HLA può aiutare a confermare questa diagnosi. Frequentemente i donatori coinvolti sono donne multipare e per questo motivo la trasfusione di componenti plasmatici che abbiano tale provenienza deve essere evitata.

Porpora post-trasfusionale Questa reazione è rappresentata da una trombocitopenia che insorge 7-10 giorni dopo una trasfusione di piastrine e si verifica prevalentemente nelle donne. Nel siero del paziente si rilevano anticorpi anti-piastrine e l'antigene più frequentemente riconosciuto è HPA-1a, che si trova sul recettore piastrinico costituito dalla glicoproteina IIIa. La trombocitopenia ritardata è dovuta alla produzione di anticorpi che reagiscono con le piastrine sia del donatore sia del ricevente. Ulteriori trasfusioni piastriniche possono peggiorare la trombocitopenia e devono pertanto essere evitate. Gli anticorpi scatenanti possono essere neutralizzati con la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa, oppure rimossi con la plasmaferesi.

Alloimmunizzazione Un ricevente può alloimmunizzarsi nei confronti delle proteine plasmatiche e di alcuni antigeni presenti sugli elementi figurati del sangue. Gli alloanticorpi contro gli antigeni eritrocitari vengono rilevati durante le indagini pretrasfusionali e la loro presenza può ritardare il reperimento di emocomponenti che siano antigene-negativi e compatibili alle prove crociate. Le donne in età fertile sensibilizzate verso determinati antigeni eritrocitari (cioè D, c, E, Kell o Duffy) possono intraprendere una gravidanza che comporta il rischio per il nascituro di malattia emolitica del neonato. La compatibilità per l'antigene D è il solo test di selezione pretrasfusionale per prevenire l'alloimmunizzazione eritrocitaria.

L'alloimmunizzazione verso antigeni leucocitari e piastrinici può provocare refrattarietà alle trasfusioni piastriniche. Una volta che si sia sviluppata l'alloimmunizzazione, identificare e fornire piastrine HLA-compatibili da donatori che condividano con il ricevente antigeni simili può essere difficile. Quindi, una pratica trasfusionale prudente deve essere diretta da una parte a prevenire la sensibilizzazione attraverso l'uso di componenti cellulari leucodepleti, e dall'altra a limitare l'esposizione antigenica con una gestione attenta delle trasfusioni e l'impiego di concentrati piastrinici da singolo donatore.

REAZIONI NON IMMUNOLOGICHE

Sovraccarico di liquidi Gli emocomponenti sono eccellenti *plasma expander* e una trasfusione può portare rapidamente a sovraccarico del circolo. Monitorare la velocità e il volume della trasfusione, somministrando nel contempo un diuretico, può ridurre al minimo questo problema.

Ipotermia Gli emocomponenti sia conservati in frigorifero (4 °C) sia congelati (– 18 °C o meno) possono provocare ipotermia quando vengono infusi rapidamente. L'esposizione del nodo senoatriale a un liquido freddo può determinare la comparsa di aritmie cardiache. L'impiego di un apposito riscaldatore lungo il deflussore è in grado di prevenire questa complicanza.

Squilibrio elettrolitico L'alterazione della permeabilità degli eritrociti durante la loro conservazione aumenta la concentrazione di potassio nell'unità di sangue (sacca di PRBC). A rischio di iperkaliemia sono i neonati e i pazienti con insufficienza renale. Poiché questa complicanza può essere fatale, misure preventive come l'impiego di eritrociti freschi o lavati sono obbligatorie quando si esegue la trasfusione in un neonato.

Il citrato, usato comunemente negli emocomponenti come anticoagulante, è un chelante del calcio e quindi inibisce la cascata della coagulazione. L'ipocalcemia, che si manifesta con intorpidimento periorale e/o sensazione di formicolio alle dita delle mani e dei piedi, può essere determinata da trasfusioni multiple o effettuate rapidamente. Poiché il citrato viene rapidamente metabolizzato a bicarbonato, si rende a volte necessario in queste situazioni un supplemento di calcio. Qualora sia necessaria l'infusione endovenosa di calcio o di qualsiasi altra sostanza, essa deve essere effettuata attraverso un accesso separato rispetto alla trasfusione.

Sovraccarico di ferro Ciascuna unità di eritrociti contiene da 200 a 250 mg di ferro. I segni e i sintomi del sovraccarico di ferro sulla funzione endocrina, epatica e cardiaca divengono comuni dopo che sono state trasfuse 100 unità di eritrociti (carico totale di ferro di 20 g). È preferibile e più economico prevenire questa complicanza usando cautela nelle trasfusioni e terapie alternative (per es., eritropoietina). Sono disponibili la deferoxamina e altri agenti chelanti, ma la risposta spesso non è ottimale.

Reazioni ipotensive Un'ipotensione transitoria può manifestarsi nei pazienti trasfusi e in trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE). Poiché gli emocomponenti contengono bradichinina, che di norma è degradata dall'ACE, i pazienti in terapia con ACE-inibitori possono avere livelli elevati di bradichinina che provocano ipotensione. I valori pressori ritornano comunque alla normalità senza che sia necessario alcun intervento.

Immunomodulazione La trasfusione di sangue allogenico deprime la funzione immunitaria. Se da un lato i pazienti sottoposti a trapianto renale e politrasfusi mostrano un minor rischio di rigetto, dall'altro la trasfusione nei pazienti oncologici può portare a un decorso più sfavorevole e a un aumentato rischio di infezioni. Si pensa che l'immunomodulazione correlata alla trasfusione sia mediata dai leucociti trasfusi. I prodotti sottoposti a leucodeplezione possono essere meno immunodepressivi, anche se attualmente non si dispone di dati controllati, che probabilmente non potranno essere ottenuti neanche in futuro dal momento che la leucodeplezione degli emoderivati è ormai una procedura estremamente diffusa.

COMPLICANZE INFETTIVE

Dal 1990 è stato utilizzato un test di amplificazione degli acidi nucleici (*nucleic acid amplification testing*, NAT) come test di screening del sangue da donatore per la presenza dell'RNA dei virus HIV e HCV (virus dell'epatite C). Dal 2003 il NAT è utilizzato per la ricerca dell'RNA del virus West Nile (WNV) nel sangue dei donatori.

Infezioni virali • ***VIRUS DELL'EPATITE C*** Il sangue donato è sottoposto ad analisi per la ricerca di anticorpi anti-HCV, oltre che dell'RNA virale. I donatori risultati positivi per HCV-RNA, in assenza di anticorpi, sono stati meno di 200. Il rischio di contrarre l'HCV per via trasfusionale è oggi stimato intorno a 1 ogni 2 milioni di unità. L'infezione da HCV può essere asintomatica o provocare epatite cronica attiva, cirrosi e insufficienza epatica.

VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA DI TIPO 1 (HIV-1) Il sangue donato viene sottoposto alla ricerca di anticorpi anti-HIV, dell'antigene p24 dell'HIV e dell'RNA dell'HIV mediante NAT. In una dozzina di donatori sieronegativi è stata dimostrata la presenza di RNA virale e il rischio di infezione da HIV-1 per una singola trasfusione è di 1 ogni 2 milioni. Nel sangue da donatore vengono ricercati anche gli anticorpi anti HIV-2, sebbene dal 1992 non sia stato riportato negli Stati Uniti alcun caso di infezione da HIV-2.

VIRUS DELL'EPATITE B Il sangue da donatore viene controllato per la presenza di HBV mediante test che rilevano la presenza dell'antigene di superficie (HBsAg), non essendo ovunque eseguito il NAT, a causa della lenta replicazione virale e dei più bassi livelli di viremia. Il rischio di infezione da HBV legata alla trasfusione è di 1 ogni 63000 unità, venti volte maggiore rispetto a quello per l'HCV. Tale complicanza può comunque essere prevenuta mediante vaccinazione dei soggetti destinati a una terapia trasfusionale a lungo termine.

ALTRI VIRUS EPATITICI Il virus dell'epatite A è raramente trasmesso con la trasfusione; l'infezione decorre tipicamente in modo asintomatico e senza esitare in infezione cronica. Altri virus a trasmissione trasfusionale, come il TTV, il SEN-V e il GBV-C, non sono causa di epatite cronica o di altre condizioni patologiche. Non è pertanto raccomandata l'esecuzione di routine di test specifici.

VIRUS WEST NILE Nel 2002 furono documentate infezioni post-trasfusionali da virus West Nile (WNV). Mediante il NAT è possibile l'identificazione dell'RNA virale e, da quando nel 2003 è stato avviato lo screening di routine, più di 1000 donatori sono risultati positivi. L'infezione da WNV ha uno spettro di gravità variabile, da asintomatica a fatale, con maggior rischio per la popolazione più anziana.

CITOMEGALOVIRUS Questo virus ubiquitario infetta più del 50% della popolazione generale ed è trasmesso dai leucociti infetti che si trovano nei concentrati eritrocitari o piastrinici trasfusi. I preparati cellulari sottoposti a processi di leucoriduzione sono a minor rischio di trasmissione del virus, indipendentemente dallo stato sierologico del donatore. A rischio per l'infezione da CMV sono i pazienti immunodepressi, i sieronegativi riceventi un trapianto e i neonati. Tutti questi pazienti dovrebbero ricevere componenti o prodotti siero-negativi per CMV.

VIRUS T-LINFOTROPICO UMANO DI TIPO I (HTLV-I) I test per riscontrare la presenza di HTLV-I e -II sono usati per lo screening di tutte le donazioni di sangue. L'HTLV-I è associato alla leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto, nonché alla paraparesi spastica tropicale, in una piccola percentuale di soggetti infettati (vedi Cap. 181). Il rischio di infezione da HTLV-I attraverso una trasfusione è di 1 ogni 641000 trasfusioni. L'HTLV-II non è associabile con sicurezza ad alcuna malattia.

PARVOVIRUS B-19 Gli emocomponenti e i derivati del plasma possono trasmettere questo virus, che è l'agente eziologico del megaloeritema infettivo o quinta malattia nei bambini. Il parvovirus B-19 ha un tropismo per i precursori eritroidi e inibisce sia la produzione sia la maturazione degli eritrociti. L'aplasia eritroide pura, che si presenta sia come crisi aplastica acuta sia come anemia cronica con riduzione della sopravvivenza dei globuli rossi, può verificarsi in individui con una sottostante malattia ematologica come l'anemia drepanocitica (a cellule falciformi) o la talassemia (vedi Cap. 102). Il feto di una donna sieronegativa è a rischio per lo sviluppo di idrope a causa di tale virus.

Contaminazione batterica A fronte di un crollo del rischio assoluto di infezioni virali post-trasfusionali, è invece aumentato percentualmente il rischio di infezione batterica.

Poiché la maggior parte dei batteri non cresce bene alle basse temperature, i PRBC e il FFP non sono sorgenti comuni di contaminazione. Tuttavia, alcuni batteri Gram-negativi possono crescere a temperature di 1-6 °C. *Yersinia, Pseudomonas, Serratia, Acinetobacter* ed *Escherichia* spp. sono state tutte ritenute responsabili di infezioni correlate alla trasfusione di PRBC. È più probabile che i concentrati piastrinici, che sono conservati a temperatura ambiente, comportino un rischio più elevato di contaminazione a opera di batteri della cute, per esempio microrganismi Gram-positivi come gli stafilococchi coagulasi-negativi. Si stima che 1 componente piastrinico ogni 1000-2000 sia contaminato da batteri. È stato calcolato un rischio di morte secondario a sepsi post-trasfusionale pari a circa 1 su 17000 per singola unità di piastrine derivata da una donazione di sangue intero e a 1 su 61000 per i prodotti da aferesi. Dal 2004 i centri trasfusionali applicano metodi volti all'identificazione dei preparati piastrinici contaminati.

In coloro che ricevono trasfusioni contaminate da batteri possono insorgere febbre e brividi, che possono progredire verso lo shock settico e la coagulazione intravascolare disseminata. Queste reazioni possono verificarsi all'improvviso, entro pochi minuti dall'inizio della trasfusione o dopo molte ore. Spesso l'esordio dei segni e sintomi è repentino e fulminante, il che aiuta a differenziare una contaminazione batterica da una reazione trasfusionale non emolitica febbrile. Le reazioni, in particolare quelle legate a contaminanti Gram-negativi, sono il risultato di endotossine infuse formatesi all'interno dell'emocomponente conservato.

Quando vi è il sospetto di queste reazioni, la trasfusione deve essere interrotta immediatamente. La terapia è diretta a contrastare i segni di shock e deve essere attuata una copertura antibiotica ad ampio spettro. Il centro trasfusionale deve essere avvisato, al fine di identificare eventuali errori nelle prove sierologiche o legati alle procedure manuali. La sacca contenente l'emocomponente va inoltre sottoposta ad analisi colturale e colorazione di Gram.

Altri agenti infettivi Attraverso una trasfusione di sangue possono essere trasmessi vari parassiti, fra cui quelli responsabili della malaria, della babesiosi e della malattia di Chagas. Le migrazioni geografiche e i viaggi dei donatori possono influire sull'incidenza di questa rare infezioni. Tra gli altri agenti trasmissibili per via trasfusionale vi sono quelli della malattia di Lyme e della variante della malattia di Creutzfeld-Jakob. Queste infezioni devono essere tenute in considerazione nel paziente trasfuso, in presenza di un adeguato contesto clinico.

ALTERNATIVE ALLA TRASFUSIONE

Le alternative alle trasfusioni di sangue allogenico che evitano l'esposizione al sangue dei donatori, con i rischi immunologici e infettivi che ne possono derivare, suscitano molto interesse. Quando la trasfusione è un evento programmabile, il sangue autologo resta la scelta migliore, sebbene il suo rapporto costi/benefici sia elevato. Nessuna trasfusione può comunque considerarsi a rischio zero, dal momento che gli errori umani e la contaminazione batterica rappresentano complicanze potenziali anche in caso di trasfusione autologa. Altri metodi di autotrasfusione nel paziente chirurgico prevedono l'emodiluizione preoperatoria, il recupero intraoperatorio di sangue da siti chirurgici sterili e la raccolta post-operatoria mediante drenaggio. La donazione diretta o programmata da parte di amici o familiari del potenziale ricevente non si è dimostrata in grado di ridurre il rischio infettivo da trasfusione al di sotto di quello che caratterizza le trasfusioni di emocomponenti da donatore volontario. Tali donazioni dirette possono infatti aumentare per il ricevente il rischio di complicanze come la GVHD e l'alloimmunizzazione.

I fattori stimolanti le colonie di granulociti e granulociti-macrofagi (G-CSF e GM-CSF) sono clinicamente utili per accelerare il ripristino dei granulociti nei pazienti con leucopenia secondaria a chemioterapia ad alte dosi. L'eritropoietina stimola la produzione di eritrociti nei pazienti con anemia da insufficienza renale cronica o da altre cause, evitando o riducendo così la necessità di trasfusione. Questo ormone può anche stimolare l'eritropoiesi nel donatore autologo per renderlo capace di ulteriori donazioni.

BIBLIOGRAFIA

BLAJCHMAN MA: The clinical benefits of the leukoreduction of blood products. J Trauma 60:S83, 2006

BRECHER ME, HAY SN: Bacterial contamination of blood components. Clin Micro Rev 18:195, 2005

——— et al: *The Technical Manual*, 15th ed. Arlington, VA, American Association of Blood Banks, 2005

BUSCH MP et al: A new strategy for estimating risks of transfusion transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. Transfusion 45:254, 2005

RAGHAVANA M, MARIK PE: Anemia, allogeneic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. Chest 127:295, 2005

SHEPPARD CA et al: Transfusion-related acute lung injury. Hematol Oncol Clin North Am 21:163, 2007

108 Trapianto di cellule emopoietiche

Frederick R. Appelbaum

Sebbene la dizione *trapianto di midollo osseo* abbia rappresentato la prima terminologia utilizzata per descrivere la raccolta e il trapianto di cellule staminali emopoietiche, la dimostrazione che anche il sangue periferico e quello del cordone ombelicale possono essere utili fonti di cellule staminali ha fatto preferire il termine generico di *trapianto di cellule emopoietiche* per definire tale processo. La procedura è di solito effettuata per uno dei seguenti scopi: 1) sostituire un sistema emolinfopoietico anormale, sebbene non maligno, con uno proveniente da un donatore sano; 2) trattare una neoplasia permettendo la somministrazione di più alte dosi di agenti mielotossici in altro modo non praticabili. L'impiego del trapianto di cellule emopoietiche ha mostrato una crescita costante sia per la sua dimostrata efficacia in patologie selezionate sia per la crescente disponibilità di donatori. Secondo una stima effettuata in base ai dati del registro internazionale del trapianto di midollo osseo (International Bone Marrow Transplant Registry (http://www.ibmtr.org), ogni anno vengono effettuati circa 50000 trapianti.

CELLULA STAMINALE EMOPOIETICA

Le caratteristiche della cellula staminale emopoietica che rendono clinicamente fattibile il trapianto sono la sua notevole capacità rigenerativa, la capacità di raggiungere e insediarsi nello spazio midollare (*homing*) successivamente all'immissione in circolo per via endovenosa, nonché la possibilità di essere criopreservata. Il trapianto di una singola cellula staminale può sostituire l'intero sistema linfoemopoietico di un topo adulto, mentre nell'uomo al trapianto di una limitata percentuale del volume midollare di un donatore segue regolarmente la completa e duratura sostituzione dell'intero sistema emolinfopoietico del ricevente, vale a dire tutti i globuli rossi, i granulociti, i linfociti B e T, le piastrine, nonché le cellule costituenti la popolazione macrofagica fissa, tra cui le cellule epatiche di Kupffer, i macrofagi alveolari polmonari, gli osteoclasti, le cellule cutanee di Langerhans e la microglia cerebrale. La capacità di homing della cellula staminale emopoietica dopo la sua immissione nel circolo venoso è mediata, almeno in parte, dall'interazione di molecole della superficie cellulare, definite selectine e presenti sulle cellule endoteliali midollari, con i loro specifici ligandi (definiti integrine) localizzati sulla superficie dei precursori emopoietici. Le cellule staminali emopoietiche umane possono sopravvivere al congelamento e allo scongelamento subendo un danno minimo, rendendo possibile la raccolta e la conservazione di una porzione di midollo osseo, al fine di una successiva reinfusione dopo un trattamento con farmaci mielotossici ad alte dosi.

CATEGORIE DI TRAPIANTO DI CELLULE EMOPOIETICHE

Il trapianto di cellule emopoietiche può essere definito sulla base della relazione tra paziente e donatore, nonché su quella della sede anatomica fonte delle cellule staminali. In circa l'1% dei casi i pazienti hanno un gemello identico che può fungere da donatore. Nel caso di donatori singenici non esiste il rischio di malattia del trapianto contro l'ospite (*graft -versus-host-disease*, GVDH), frequente complicanza dei trapianti allogenici e, al contrario di quanto avviene con il ricorso al midollo autologo, non vi è neppure quello della potenziale contaminazione delle cellule staminali con cellule neoplastiche.

Nel *trapianto allogenico*, donatore e ricevente non sono identici dal punto di vista immunologico. Dopo il trapianto allogenico le cellule immunitarie trapiantate insieme alle cellule staminali, o da queste derivate, possono dar luogo a una reazione contro il paziente, provocando una GVHD o, in alternativa, qualora il paziente sia stato trattato prima del trapianto con una terapia immunosoppressiva inadeguata, le sue cellule immunocompetenti possono provocare una reazione di rigetto. I rischi di tali complicanze sono notevolmente influenzati dal grado di compatibilità tra donatore e ricevente per gli antigeni codificati dal sistema maggiore di istocompatibilità.

Le molecole del sistema antigenico leucocitario umano (*human leucocyte antigen*, HLA) sono responsabili del legame con le proteine antigeniche e della loro presentazione alle cellule T. Gli antigeni presentati dalle molecole HLA possono derivare da fonti esogene (durante un'infezione in fase attiva) oppure essere costituite da proteine endogene. Se i soggetti non sono HLA-compatibili, le cellule T dell'uno produrranno una violenta reazione verso gli antigeni HLA o "antigeni maggiori" dell'altro. Anche in caso di soggetti HLA-compatibili le cellule T del donatore possono reagire riconoscendo antigeni endogeni diversi o "minori", presentati dal sistema HLA del ricevente, sebbene tali reazioni verso gli antigeni minori tendano a essere meno violente. I geni di maggiore rilevanza per il trapianto sono quelli HLA-A, -B, -C e-D, strettamente legati e che, quindi, tendono a essere trasmessi come aplotipi e solo raramente presentano crossing-over tra loro. La probabilità che un qualsiasi fratello sia compatibile con un paziente è una su quattro, mentre la probabilità che il paziente abbia un fratello HLA identico è $1-(0{,}75)^n$, dove *n* indica il numero dei fratelli.

Con le tecniche attuali il rischio di rigetto dopo un trapianto tra fratelli HLA-identici varia dall'1 al 3%, mentre quello di una grave GVHD, acuta e pericolosa per la vita, è di circa il 15%. L'incidenza di rigetto e di GVHD aumenta progressivamente quando il donatore è un familiare incompatibile per uno, due o tre antigeni. Se infatti la sopravvivenza dopo un trapianto da donatore incompatibile per un solo antigene non è marcatamente differente da quella dopo trapianto da donatore HLA-identico, la sopravvivenza dopo trapianti con incompatibilità per due o tre antigeni è significativamente ridotta, motivo per cui tali trapianti andrebbero effettuati solo nell'ambito di studi clinici.

La costituzione del National Marrow Donor Program (Programma Nazionale di Donazione di Midollo) ha permesso, negli Stati Uniti, l'identificazione di donatori non consanguinei HLA-compatibili per molti pazienti. Poiché i geni che codificano per gli antigeni HLA hanno un elevato grado di polimorfismo, la probabilità che due individui non consanguinei siano HLA-identici è estremamente bassa, inferiore a 1 su 10000. Tuttavia, con l'identificazione e la tipizzazione di più di 7 milioni di donatori volontari oggi possono essere trovati donatori HLA-compatibili per circa la metà dei pazienti per i quali sia stata iniziata la ricerca. In media sono necessari 3-4 mesi per completare la ricerca e per programmare e iniziare un trapianto da donatore non consanguineo. I risultati finora conseguiti con questo tipo di donatori, rispetto al trapianto da fratelli HLA-identici, indicano una tendenza a un'aumentata incidenza di GVHD e a ridotta sopravvivenza.

Il *trapianto autologo* prevede il prelievo e la conservazione delle cellule staminali del paziente stesso, seguiti dalla loro reinfusione dopo che il paziente sia stato trattato con una terapia mieloablativa ad alte dosi. Se da un lato con tale tipo di trapianto, a differenza di quello allogenico, risultano aboliti i rischi del rigetto e della GVHD, dall'altro sono da considerare l'assenza dell'effetto di "reazione verso il tumore" (*graft-versus-tumor*, GVT) e la possibile contaminazione del prodotto staminale autologo con cellule tumorali, con potenziali rischi di recidiva. Per ovviare a quest'ultimo inconveniente sono state sviluppate molte tecniche, allo scopo di "purificare" il prodotto autologo dalle cellule neoplastiche (*purging*). Alcune di queste prevedono l'impiego di anticorpi diretti contro antigeni tumore-associati legati al complemento, anticorpi legati a tossine o, ancora, anticorpi coniugati a microsfere immunomagnetiche. Anche l'incubazione in vitro con alcuni chemioterapici, come la 4-idrossiperossiciclofosfamide, e le colture a lungo termine delle cellule midollari si sono rivelate utili per ridurre il numero di cellule tumorali nei prodotti di cellule staminali. Un'altra tecnica consiste nella selezione positiva delle cellule staminali utilizzando anticorpi anti-CD34, con successiva adesione su colonna e impiego di tecniche a flusso per selezionare le cellule staminali normali ed eliminare quelle tumorali. Tutte queste tecniche permettono di ridurre il numero di cellule tumorali di 1000-10000 volte e sono applicabili in ambito clinico, sebbene nessuno studio prospettico randomizzato abbia dimostrato finora che tali approcci producano una riduzione dei tassi di recidiva o un miglioramento della sopravvivenza globale o libera da malattia.

L'aspirato midollare prelevato dalla cresta iliaca anteriore e posteriore ha rappresentato tradizionalmente la fonte delle cellule staminali emopoietiche per il trapianto. Per un trapianto allogenico vengono di solito raccolte da 1,5 a 5×10^8 cellule midollari nucleate per chilogrammo di peso corporeo del ricevente. A tale proposito, alcuni studi hanno rilevato un miglioramento della sopravvivenza nell'ambito del trapianto tra donatori compatibili sia consanguinei che non, trapiantando un numero maggiore di cellule midollari.

Sebbene in bassissima concentrazione, le cellule staminali emopoietiche circolano anche nel sangue periferico. Dopo la somministrazione di alcuni fattori di crescita emopoietici, come il fattore stimolante le colonie di granulociti (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) o quello stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) e durante il recupero dopo una chemioterapia intensiva, la concentrazione di cellule progenitrici emopoietiche nel sangue aumenta notevolmente, come evidenziato sia dalle unità formanti colonie sia dall'espressione dell'antigene CD34. Tale osservazione ha reso possibile la raccolta dal sangue periferico di un adeguato numero di cellule staminali per il trapianto. I donatori vengono di solito trattati per 4 o 5 giorni con un fattore di crescita emopoietico, quindi le cellule

staminali vengono prelevate dal sangue periferico nel corso di 1 o 2 sessioni di aferesi della durata di 4 ore. Nel trapianto autologo, la reinfusione di almeno $2,5 \times 10^6$ cellule CD34 per chilogrammo, numero facilmente raccolto nella maggior parte dei casi, permette la rapida e duratura ricostituzione midollare nella totalità dei pazienti. Rispetto all'impiego di midollo autologo, l'utilizzo delle cellule staminali derivate da sangue periferico produce un recupero emopoietico più veloce, con il raggiungimento di 500 granulociti/μl in 12ª giornata e di 20 000 piastrine/μl in 14ª giornata. Sebbene un più rapido recupero riduca la morbilità legata al trapianto, non vi sono al momento studi che abbiano dimostrato anche un miglioramento della sopravvivenza.

Una certa esitazione a effettuare studi sull'impiego delle cellule staminali derivate da sangue periferico ai fini di un trapianto allogenico fu soprattutto dovuta al fatto che tale prodotto cellulare contiene una quota di linfociti T superiore di almeno 1 punto logaritmico alle cellule ricavate dal midollo e, nei modelli animali, l'incidenza di GVHD si è dimostrata correlata al numero di cellule T trapiantate. Ciò nonostante, studi clinici hanno dimostrato che l'impiego di cellule staminali derivate dal sangue periferico, mobilizzate per mezzo di fattori di crescita e ottenute da consanguinei HLA-compatibili, produce un più rapido attecchimento senza che si osservi un'aumentata incidenza di GVHD acuta. Per quanto riguarda la GVHD cronica, la sua incidenza può aumentare con il trapianto di cellule staminali da sangue periferico, ma negli studi condotti sull'argomento tale aspetto è stato più che bilanciato dalla riduzione dei tassi di recidiva e della mortalità non legata alla recidiva, il che assicura una migliore sopravvivenza globale.

Il cordone ombelicale, per l'elevata concentrazione di cellule staminali emopoietiche presenti al suo interno, rappresenta un'ulteriore fonte di cellule staminali ai fini del trapianto. Il trapianto di cellule da cordone ombelicale tra consanguinei è stato preso in considerazione nei casi in cui l'immediata necessità del trapianto non permette di attendere i circa 9 mesi necessari affinché il neonato raggiunga il grado di maturazione che gli permette di diventare un donatore di midollo osseo. L'utilizzo del sangue cordonale conduce a un più lento attecchimento e a un più lento recupero della cellularità periferica rispetto a quanto osservato con il trapianto di midollo, ma anche a una più bassa incidenza di GVHD, probabilmente a causa del limitato numero di linfociti T presenti nel cordone ombelicale. Sono sorte molte banche, allo scopo di raccogliere e conservare il sangue del cordone ombelicale, materiale altrimenti destinato all'eliminazione, ai fini di possibile trapianto in pazienti non consanguinei. Una revisione dei primi 562 trapianti di cellule derivate dal sangue di cordone ombelicale di soggetti non consanguinei, resi possibili anche grazie al New York Blood Center, ha evidenziato l'attecchimento del trapianto in circa l'85% dei pazienti, sebbene con un andamento più lento rispetto al trapianto di midollo. Una grave GVHD si è manifestata nel 23% dei pazienti, mentre il rischio di insuccesso del trapianto si è dimostrato legato alla dose di cellule cordonali infuse per chilogrammo di peso corporeo. Proprio il limitato numero di cellule contenute nella maggior parte dei prodotti di raccolta dal sangue di cordone ombelicale ha limitato l'impiego di tale approccio nei soggetti adulti.

SCHEMI DI PREPARAZIONE AL TRAPIANTO

La terapia somministrata ai pazienti immediatamente prima di un trapianto è volta all'eradicazione della malattia sottostante e, nel trapianto allogenico, a fornire un'immunosoppressione adeguata per prevenire il rigetto. L'appropriatezza dello schema terapeutico dipende perciò dal tipo di patologia da trattare e dalla sede di origine delle cellule staminali. Qualora il trapianto fosse, per esempio, effettuato per trattare una grave immunodeficienza combinata, con donazione da fratello compatibile, non sarebbe richiesto alcun trattamento, dal momento che nessuna cellula dell'ospite deve essere eradicata e che il sistema immunitario del paziente è già di per sé troppo deficitario per innescare una reazione di rigetto. Nel caso dell'anemia aplastica, in cui la quota di cellule da eradicare non è elevata, l'associazione di ciclofosfamide ad alte dosi e globulina antitimocitica è sufficiente a produrre un'immunosoppressione adeguata alla prevenzione del rigetto. Se la patologia di base è rappresentata dalla talassemia o dalla drepanocitosi, alla ciclofosfamide è spesso aggiunto il busulfano ad alte dosi, allo scopo di eradicare l'emopoiesi iperplastica del ricevente. Per trattare le patologie neoplastiche sono stati sviluppati molti altri schemi, la maggior parte dei quali comprende farmaci che alle dosi convenzionali possiedono un'elevata attività nei confronti di uno specifico tumore e per i quali la mielosoppressione rappresenta la principale tossicità dose-limitante. Tali schemi includono di solito il busulfano, la ciclofosfamide, il melfalan, la tiotepa, la carmustina e l'etoposide, oltre alla panirradiazione corporea, in varie combinazioni tra loro.

Sebbene i protocolli di terapia ad alte dosi siano stati utilizzati tipicamente nei trapianti, l'avere scoperto che una quota importante dell'effetto antitumorale del trapianto deriva da una risposta GVT immunomediata ha portato i ricercatori a chiedersi se uno schema di trattamento meno intensivo e non del tutto "mieloablativo" potesse risultare non solo più tollerabile, ma anche più efficace. Le prove di un effetto GVT sono state ottenute da studi che hanno dimostrato come i tassi di recidiva post-trapianto siano più bassi nei pazienti che sono andati incontro a una GVHD, sia acuta sia cronica, più alti in quelli senza GVHD e più elevati ancora nei soggetti riceventi midollo singenico o deprivato di cellule T. La dimostrazione che in molti pazienti che hanno sviluppato una recidiva post-trapianto si può ottenere una completa remissione semplicemente infondendo linfociti vitali del donatore ha ulteriormente rafforzato le argomentazioni a favore di un potente effetto GVT. In accordo con tali osservazioni sono stati pertanto sviluppati molti schemi terapeutici non mieloablativi, meno intensivi, variabili dal grado di intensità minimo richiesto per consentire l'attecchimento (per es., fludarabina più panirradiazione corporea a 200 cGy) a quello di maggiore intensità (fludarabina più melfalan). Gli studi finora condotti in merito documentano che il successo del trapianto può essere prontamente ottenuto con una minore tossicità rispetto a quanto osservato nei trapianti convenzionali. Inoltre, la gravità della GVHD sembra ridursi a causa del minore danno tissutale provocato dalle dosi più basse dei farmaci utilizzati negli schemi di preparazione. Sono state documentate risposte complete e durature in molti pazienti, soprattutto in quelli affetti da neoplasie ematologiche classificabili come indolenti. Resta tuttavia ancora da definire in modo più completo il ruolo dei trapianti non mieloablativi nell'ambito di ciascuna categoria di malattia.

PROCEDURA DEL TRAPIANTO

Il midollo osseo è di solito prelevato dalla cresta iliaca posteriore del donatore, talora da quella anteriore, in anestesia generale o spinale. Di solito si procede all'aspirazione di 10-15 ml/kg di midollo, che viene posto in un medium eparinato e filtrato attraverso membrane da 0,3 e 0,2 mm al fine di rimuovere il grasso e i frammenti ossei. Il midollo così raccolto può essere sottoposto a ulteriori procedure a seconda della situazione clinica, come la rimozione dei globuli rossi per prevenire un'emolisi in trapianti che presentino incompatibilità per il sistema AB0, quella delle cellule T del donatore per prevenire la GVHD o altre ancora nel tentativo di rimuovere eventuali cellule tumorali contaminanti nei casi di trapianto autologo. La donazione di midollo è comunque una procedura sicura, per la quale vengono descritte molto raramente delle complicanze.

Le cellule staminali derivate dal sangue periferico vengono raccolte mediante leucoaferesi dopo che il donatore sia stato trattato con fattori di crescita emopoietici o, in caso di trapianto autologo, più spesso dopo una combinazione di chemioterapia più fattori di crescita. L'infusione delle cellule staminali per il trapianto avviene in genere attraverso un catetere venoso centrale ad ampio lume, è solitamente ben tollerata e solo occasionalmente il paziente può manifestare febbre, tosse o dispnea, sintomi che di solito si risolvono rallentando la velocità di infusione. Nel caso in cui le cellule staminali infuse siano state precedentemente criopreservate con dimetilsulfossido, i pazienti possono più spesso manifestare nausea o vomito di breve durata secondari all'odore e al sapore del crioprotettore.

ATTECCHIMENTO DEL TRAPIANTO

In conseguenza delle terapie di preparazione, i valori dell'emocromo di solito raggiungono il nadir da alcuni giorni a una settimana dopo il trapianto, periodo dopo il quale cominciano a comparire nel sangue periferico le cellule prodotte dagli elementi staminali trapiantati. La velocità del recupero dipende dalla fonte delle cellule staminali, dall'uso di fattori di crescita post-trapianto e dalla modalità scelta per prevenire la GVHD. In caso di cellule staminali derivate dal midollo osseo, i granulociti raggiungono il valore di 100/μl in 16ª giornata e quello di 500/μl in 22ª giornata, mentre l'impiego di cellule staminali periferiche mobilizzate con G-CSF rende il recupero più veloce di circa 1 settimana rispetto al trapianto di midollo. L'utilizzo di un fattore di crescita mieloide (GM-CSF e G-CSF) nel periodo successivo al trapianto può ulteriormente accelerare il processo di recupero di 3-5 giorni, mentre l'impiego di metotrexato per prevenire la GVHD può ritardarlo di un periodo equivalente. Dopo trapianto allogenico l'attecchimento può essere documentato mediante ibridazazione in situ in fluorescente dei cromosomi sessuali nel caso in cui donatore e ricevente siano di sesso diverso, con la tipizzazione HLA in caso di incompatibilità HLA o, infine, con l'analisi del polimorfismo per la lunghezza dei frammenti di restrizione nel caso in cui donatore e ricevente siano dello stesso sesso e HLA-compatibili.

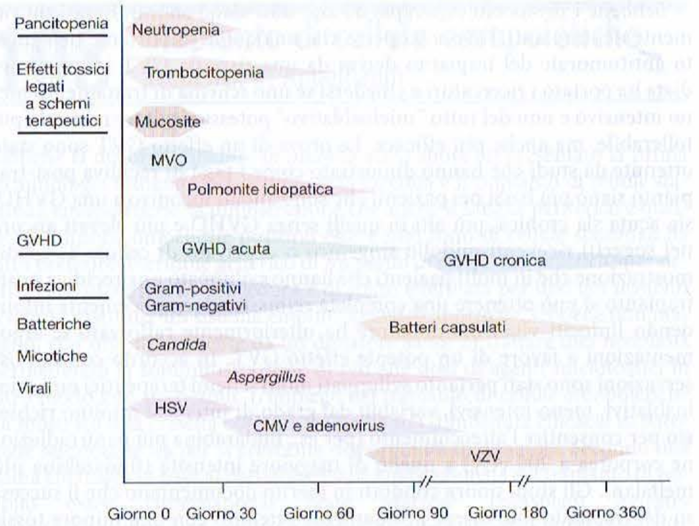


FIGURA 108-1 Principali complicanze del trapianto di midollo osseo. MVO, malattia venoocclusiva; GVHD, malattia del trapianto contro l'ospite; HSV, virus herpes simplex; CMV, citomegalovirus; VZV, virus varicella-zoster. Le dimensioni di ciascuna area ombreggiata riflettono approssimativamente il rischio della relativa complicanza.

COMPLICANZE SUCCESSIVE AL TRAPIANTO DI CELLULE EMOPOIETICHE

Chemioradiotossicità diretta precoce Gli schemi terapeutici di preparazione al trapianto comunemente utilizzati sono responsabili di una serie di effetti tossici acuti, variabili a seconda dello schema prescelto, ma che spesso sono caratterizzati da nausea, vomito e lieve eritema cutaneo (Fig. 108-1). Quelli che comprendono la ciclofosfamide ad alte dosi possono provocare una cistite emorragica, che può essere prevenuta mediante irrigazioni vescicali oppure con l'impiego di un composto sulfidrilico, il mercaptoetansulfonato (MESNA); più raramente può verificarsi una cardite emorragica acuta. La maggior parte dei protocolli utilizzati nella fase di preparazione al trapianto provoca una mucosite orale, che di solito si manifesta da 5 a 7 giorni dopo il trapianto e che sovente richiede l'impiego di analgesici narcotici. L'utilizzo di analgesici in pompa a dosaggio controllato dal paziente fornisce il maggiore beneficio e permette di utilizzare una minore dose cumulativa di narcotico. L'alopecia inizia a manifestarsi 5-6 giorni dopo il trapianto, mentre dopo una settimana si osserva di solito una grave pancitopenia.

Circa il 10% dei pazienti manifesta malattia veno-occlusiva epatica, sindrome da danno tossico diretto sull'endotelio venulare e sinusoidale epatico, con conseguente deposizione di fibrina e sviluppo di uno stato di ipercoagulabilità locale. Tale catena di eventi è responsabile della sintomatologia clinica caratterizzata da epatomegalia dolente, ascite, ittero e ritenzione idrica. Questi sintomi possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il primo mese successivo al trapianto, con un picco di incidenza nella 16ª giornata. I fattori predisponenti comprendono pregressa esposizione a chemioterapia intensiva, epatite di qualsiasi natura precedente il trapianto e uso di protocolli di condizionamento più aggressivi. La mortalità da malattia veno-occlusiva è di circa il 30%, con un'insufficienza epatica progressiva culminante in una sindrome epatorenale terminale. A scopo terapeutico è stato studiato l'utilizzo sia di trombolitici sia di antitrombotici, come l'attivatore tissutale del plasminogeno, l'eparina e la prostaglandina E, ma nessuno ha dato prova di sostanziali maggiori benefici nell'ambito di studi controllati e tutti hanno mostrato una notevole tossicità. Sembrano invece incoraggianti gli studi iniziati sul defibrotide, un polideossiribonucleotide.

Sebbene la maggior parte delle polmoniti che si osservano dopo il trapianto sia causata da agenti infettivi, circa il 5% dei pazienti può sviluppare una polmonite interstiziale diffusa che si ritiene possa derivare da una tossicità diretta del protocollo terapeutico di preparazione. Il liquido di lavaggio broncoalveolare mostra tipicamente emorragia alveolare, mentre le biopsie sono caratterizzate da un danno alveolare diffuso, sebbene in alcuni casi si possa osservarsi un quadro più chiaramente interstiziale. Come terapia sono spesso impiegati i glucocorticoidi ad alte dosi, sebbene non siano stati condotti studi clinici randomizzati che ne abbiano valutato l'efficacia.

Chemioradiotossicità diretta tardiva Le complicanze tardive dei trattamenti di preparazione comprendono un rallentamento della crescita nei bambini e un ritardato sviluppo dei caratteri sessuali secondari, complicanze che possono essere almeno in parte attenuate con l'uso di un'appropriata terapia sostitutiva con ormone della crescita e ormoni sessuali. La maggior parte degli uomini diviene azoospermica e la maggior parte delle donne in età postpuberale sviluppa un'insufficienza ovarica meritevole di trattamento. In alcuni casi sono state osservate disfunzioni tiroidee, di solito ben compensate. La cataratta si manifesta nel 10-20% dei pazienti, più comunemente in quelli trattati con panirradiazione corporea e con glucocorticoidi dopo il trapianto come terapia della GVHD. Nel 10% dei pazienti si osserva infine necrosi asettica della testa del femore, anch'essa particolarmente frequente nei soggetti trattati con terapia a lungo termine con glucocorticoidi.

Malattia del trapianto contro l'ospite La GVHD è causata dalla reazione delle cellule T allogeniche, trasferite in occasione dell'infusione di cellule staminali del donatore o da esse sviluppatesi, reagendo nei confronti di bersagli antigenici presenti sulle cellule dell'ospite. Una GVHD che si manifesti nei primi 3 mesi dal trapianto è definita *acuta*, mentre quella che si manifesta o che perdura oltre i 3 mesi dal trapianto è definita *cronica*. La GVHD acuta si manifesta di solito da 2 a 4 settimane dopo il trapianto ed è caratterizzata da un rash eritematoso maculopapulare, anoressia o diarrea persistenti o entrambe, epatopatia con aumentati livelli plasmatici di bilirubina, transaminasi e fosfatasi alcalina. Dal momento che numerose condizioni possono mimare la GVHD acuta, per la diagnosi si rendono spesso necessarie biopsie cutanee, epatiche o endoscopiche di conferma. In tutti questi organi si osservano infiltrati linfocitari e danno endoteliale. Nella cute il danno è a livello dell'epidermide e dei follicoli piliferi e nel fegato si osserva un danno segmentale dei piccoli dotti biliari, mentre a livello intestinale possono rilevarsi ulcerazioni mucose e scomparsa delle cripte. Un sistema comune per classificare la gravità della GVHD è illustrato nella tabella 108-1. La GVHD acuta di grado I ha una ridotta rilevanza clinica, non influenza la probabilità di sopravvivenza e non richiede trattamento. Al contrario, dal grado II al grado IV la GVHD si associa a una sintomatologia importante e a una ridotta probabilità di sopravvivenza, e richiede una terapia aggressiva. L'incidenza di GVHD acuta è più elevata nei pazienti in cui siano state trapiantate cellule staminali da donatore incompatibile o non consanguineo, nei pazienti più anziani e in quelli in cui non sia possibile utilizzare a dosaggio pieno i farmaci indicati per la prevenzione della malattia.

Un approccio generale alla prevenzione della GVHD consiste nella precoce somministrazione di farmaci immunosoppressori dopo il trapianto. Le associazioni di metotrexato con ciclosporina o tacrolimus sono tra quelle più efficaci e utilizzate, mentre sono stati o sono attualmente in fase di studio prednisone, anticorpi anti-cellule T, micofenolato mofetil e altri immunosoppressori in diverse combinazioni. Un secondo tipo di approccio alla prevenzione della GVHD consiste nella rimozione delle cellule T dalle cellule staminali destinate all'infusione. Se da una parte tale procedura è efficace nel prevenire la GVHD, dall'altra si associa a un'aumentata incidenza di insuccesso del trapianto e di recidiva neoplastica; sono comunque ancora poche le prove che la deplezione di linfociti T migliori la percentuale di guarigione nelle diverse specifiche situazioni.

Nonostante la profilassi, una GVHD acuta clinicamente rilevante si sviluppa nel 30% dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali da fratelli compatibili e in almeno il 60% dei soggetti riceventi cellule staminali da donatori non consanguinei. La malattia è di solito trattata con glucocorticoidi, globuline anti-timociti o anticorpi monoclonali diretti contro le cellule T o loro particolari sottopopolazioni.

Tra i pazienti che sopravvivono oltre 6 mesi dopo il trapianto, dal 20 al 50% sviluppa una GVHD croni-

TABELLA 108-1 STAGING E GRADING CLINICI DELLA MALATTIA DEL TRAPIANTO CONTRO L'OSPITE

Stadio clinico	Cute	Fegato: bilirubina, µmol/l (mg/dl)	Intestino
1	Rash <25% della superficie corporea	34-51 (2-3)	Diarrea 500-1000 ml/die
2	Rash nel <25-50% della superficie corporea	51-103 (3-6)	Diarrea 1000-1500 ml/die
3	Eritrodermia generalizzata	103-257 (6-15)	Diarrea >1500 ml/die
4	Bolle e desquamazione	>257 (>15)	Ileo

Grado clinico globale	Stadio cutaneo	Stadio epatico	Stadio intestinale
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	1-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

ca. La malattia è più comune nei pazienti anziani, in quelli sottoposti a trapianto con cellule staminali da donatore incompatibile o non consanguineo e in quelli con un precedente episodio di GVHD acuta. La malattia mima una patologia autoimmune, manifestandosi con rash malare, sindrome secca, artrite, bronchiolite obliterante, degenerazione dei dotti biliari e colestasi. Attualmente il trattamento standard consiste in prednisone o ciclosporina in monoterapia, sebbene siano in corso valutazioni di altri farmaci, tra cui la talidomide. La GVHD cronica si risolve nella maggior parte dei pazienti, sebbene possano essere necessari da 1 a 3 anni di terapia immunosoppressiva prima che questa possa essere sospesa senza il rischio di recidiva della malattia. Poiché i pazienti con GVHD cronica sono a rischio di infezioni gravi, essi dovrebbero ricevere una profilassi con trimetoprim-sulfametoxazolo, mentre ogni caso di infezione sospetta dovrebbe essere approfondito e trattato in modo aggressivo.

Insuccesso del trapianto ("graft failure") Dopo un trapianto si assiste di solito alla completa e duratura ricostituzione midollare, sebbene occasionalmente possa verificarsi una mancata ripresa midollare oppure la sua perdita dopo un breve periodo di recupero. L'insuccesso di un trapianto autologo può essere causato da un insufficiente numero di cellule staminali trapiantate, da un danno occorso durante il trattamento ex vivo o la conservazione, oppure per l'esposizione del paziente ad agenti mielotossici dopo il trapianto. Alla perdita della funzionalità midollare sono state inoltre associate infezioni da citomegalovirus (CMV) e da herpes virus umano di tipo 6. L'insuccesso di un trapianto allogenico può essere dovuto anche a una reazione immunitaria di rigetto mediata dalle cellule immunocompetenti dell'ospite, più frequentemente nei casi in cui sia stata utilizzata una terapia meno intensamente immunodepressiva, nei pazienti trapiantati con cellule staminali deprivate dei linfociti T o derivate da donatori incompatibili per il sistema HLA.

Il trattamento in caso di insuccesso del trapianto prevede di solito la sospensione di qualsiasi farmaco potenzialmente mielotossico, unitamente al tentativo terapeutico con fattori di crescita mieloidi. La persistenza di linfociti del ricevente nell'ambito di un trapianto allogenico che non abbia avuto successo è indice di un rigetto su base immunologica. In tali pazienti la reinfusione di cellule staminali del donatore è di solito inefficace, a meno che sia preceduta da un secondo ciclo di terapia immunosoppressiva di preparazione. Tali terapie sono di solito mal tollerate quando somministrate nei primi 100 giorni dopo un primo trapianto, a causa di fenomeni di tossicità cumulativa. In alcuni casi si è comunque rivelato efficace l'uso di protocolli di associazione, per esempio anticorpi anti-CD3 con alte dosi di glucocorticoidi, fludarabina associata a panirradiazione corporea a basse dosi, o ciclofosfamide più globulina antitimocitica.

Infezioni Nel periodo successivo al trapianto, soprattutto se allogenico, i pazienti richiedono un particolarissimo approccio nei riguardi delle infezioni. Poiché la grave neutropenia che caratterizza la fase più precoce del trapianto pone i pazienti a elevato rischio di infezioni batteriche, molti centri iniziano la terapia antibiotica non appena la conta dei granulociti scende al di sotto di 500/μl. La profilassi con fluconazolo alla dose di 200-400 mg/kg/die riduce il rischio di infezioni da *Candida*, mentre nei pazienti sieropositivi per l'herpes simplex andrebbe effettuata la profilassi con aciclovir. Un modello per la profilassi delle infezioni è illustrato nella **tabella 108-2**. Nonostante tali precauzioni, tuttavia, la maggior parte dei pazienti manifesta febbre e segni di infezione dopo il trapianto. Il trattamento del paziente che diviene febbrile nonostante la profilassi antibatterica e antimicotica rappresenta una sfida difficile, che deve essere affrontata sulla base delle caratteristiche individuali del paziente e dall'esperienza del centro in cui si opera. **Il problema generale delle infezioni nell'ospite immunocompromesso è trattato nel capitolo 126.**

TABELLA 108-2 APPROCCIO ALLA PROFILASSI DELLE INFEZIONI NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO

Microrganismo		Approccio
Batteri	Ceftazidime	2 g e.v. ogni 8 ore in corso di neutropenia
Miceti	Fluconazolo	400 mg/die per os fino alla giornata 75 dopo il trapianto
Pneumocystis jirovecii	Cotrimoxazolo	1 compressa di tipo "forte" per os 2 volte al giorno per 2 volte alla settimana fino al giorno 180 o fino al termine dell'immunosoppressione
Virus		
Herpes simplex	Aciclovir	800 mg per os 2 volte al giorno fino al giorno 30
Varicella zoster	Aciclovir	800 mg per os 2 volte al giorno fino al giorno 365
Citomegalovirus	Ganciclovir	5 mg/kg e.v. 2 volte al giorno per 7 giorni, quindi 5 mg/kg/die per 5 giorni alla settimana fino al giorno 100

L'incidenza delle infezioni batteriche diminuisce una volta che il trapianto abbia avuto successo, sebbene in alcuni casi, in particolare dopo trapianto allogenico, il rischio infettivo possa mantenersi rilevante. Durante il periodo che intercorre tra l'attecchimento e i 3 mesi successivi al trapianto, la principale causa di infezione è rappresentata da batteri Gram-positivi, funghi (soprattutto *Aspergillus*) e virus, in particolare il CMV. L'infezione da CMV, molto frequente in passato e spesso fatale, può essere prevenuta nei pazienti sieronegativi utilizzando emoderivati da donatori sieronegativi. L'impiego del ganciclovir, sia a scopo profilattico al momento dell'attecchimento oppure alla prima riattivazione virale, documentata dalla comparsa di antigenemia, può ridurre notevolmente il rischio di malattia citomegalica nei pazienti sieropositivi. Un altro metodo per prevenire la trasmissione di CMV è l'eliminazione dei leucociti dagli emoderivati trasfusi. Il foscarnet è efficace nei pazienti che sviluppano antigenemia o infezione da CMV nonostante l'uso di ganciclovir o in caso di intolleranza al gangiclovir.

La polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, che in passato si verificava nel 5-10% dei pazienti, può essere prevenuta trattando i pazienti con trimetoprim-sulfametoxazolo per os durante la settimana precedente il trapianto e riprendendo la profilassi dopo l'attecchimento.

Il rischio infettivo diminuisce considerevolmente dopo 3 mesi dal trapianto, a meno che si sviluppi una GVHD cronica e quindi si debba mantenere una terapia immunosoppressiva prolungata. La maggior parte dei centri che si occupa di trapianti raccomanda la continuazione della profilassi con trimetoprim-sulfametoxazolo per tutto il periodo in cui il paziente viene trattato con un qualsiasi farmaco immunosoppressivo, oltre all'attento monitoraggio per la riattivazione tardiva del CMV. Molti centri raccomandano, inoltre, la profilassi nei confronti del virus varicella-zoster, utilizzando l'aciclovir per un anno dopo il trapianto.

TERAPIA DI MALATTIE SPECIFICHE MEDIANTE TRAPIANTO DI CELLULE EMOPOIETICHE

T MALATTIE NON TUMORALI

IMMUNODEFICIENZE Attraverso la sostituzione delle cellule staminali anomale con cellule derivate da un donatore sano, il trapianto di cellule emopoietiche consente il trattamento di pazienti affetti da diversi deficit immunitari, come l'immunodeficienza combinata grave, la sindrome di Wiskott-Aldrich e la sindrome di Chédiak-Higashi. La più ampia esperienza è stata accumulata nell'ambito dell'immunodeficienza combinata grave, per la quale ci si può attendere una percentuale di guarigione del 90% con un donatore HLA-identico, mentre utilizzando donatori consanguinei incompatibili per un aplotipo sono stati riportati tassi di successo dal 50 al 70% **(Tab. 108-3)**.

ANEMIA APLASTICA Il trapianto da fratello compatibile dopo una terapia di preparazione con ciclofosfamide ad alte dosi e globuline antimociti è in grado di guarire fino al 90% dei pazienti con meno di 40 anni affetti da anemia aplastica grave. Nei pazienti più anziani e nei trapianti da donatore familiare non compatibile o da donatore non consanguineo i risultati sono meno favorevoli e un ciclo di terapia immunosoppressiva è in genere raccomandato in questi pazienti prima di prendere in considerazione il trapianto. Il trapianto è efficace in tutte le forme di anemia aplastica, comprese le sindromi associate all'emoglobinuria parossistica notturna e l'anemia di Fanconi. I pazienti affetti da anemia di Fanconi sono eccezionalmente sensibili agli effetti tossici degli agenti alchilanti, motivo per cui devono essere sottoposti a schemi terapeutici di preparazione meno intensivi (vedi Cap. 102).

EMOGLOBINOPATIE Il trapianto di midollo da fratello HLA-identico preceduto da una terapia di preparazione con busulfano e ciclofosfamide può guarire dal 70 al 90% dei pazienti affetti da talassemia major. I migliori risultati possono essere ottenuti se i pazienti sono sottoposti al trapianto prima dello sviluppo di epatomegalia o di fibrosi portale e se sono stati trattati con adeguata terapia ferro-chelante. In tali pazienti le probabilità di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni sono rispettivamente del 95 e del 90%. Sebbene un prolungamento della sopravvivenza possa essere ottenuto anche con una terapia ferro-chelante aggressiva, il trapianto è l'unico trattamento curativo della talassemia. Il trapianto è in corso di studio anche come opzione terapeutica per i pazienti affetti da drepanocitosi. Dopo trapianto tra fratelli compatibili sono stati riportati tassi di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni rispettivamente del 90 e dell'80%. Ben-

TABELLA 108-3 PERCENTUALI STIMATE DI SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DOPO UN TRAPIANTO[a]

Malattia	Allogenico, %	Autologo, %
Immunodeficienza combinata grave	90	N/A
Anemia aplastica	90	N/A
Talassemia	90	N/A
Leucemia mieloide acuta		
Prima remissione	55-60	50
Seconda remissione	40	30
Leucemia linfoblastica acuta		
Prima remissione	50	40
Seconda remissione	40	30
Leucemia mieloide cronica		
Fase cronica	70	DI
Fase accelerata	40	DI
Crisi blastica	15	DI
Leucemia linfocitica cronica	50	DI
Mielodisplasia	45	DI
Mieloma multiplo	30	35
Linfoma non Hodgkin		
Prima recidiva/seconda remissione	40	40
Malattia di Hodgkin		
Prima recidiva/seconda remissione	40	50
Tumore della mammella		
Alto rischio, stadio II	N/A	70
Stadio IV	N/A	15

[a] Si tratta di stime generalmente basate sui dati riportati dall'International Bone Marrow Transplant Registry. L'analisi non è stata rivista dall'Advisory Committee di questa organizzazione.
Nota: N/A, non applicabile; DI, dati insufficienti.

ché resti difficoltosa la decisione sui criteri di selezione dei pazienti e sul momento migliore per effettuare il trapianto, tale approccio rappresenta un'opzione razionale per i soggetti più giovani che presentino crisi ripetute o altre complicanze significative e che non abbiano risposto ad altre modalità d'intervento (vedi Cap. 99).

ALTRE MALATTIE NON TUMORALI In linea teorica il trapianto di cellule emopoietiche dovrebbe condurre alla guarigione di qualsiasi malattia secondaria a un errore congenito nel sistema emolinfopoietico. Il trapianto è stato effettuato con successo nel trattamento di malattie congenite della serie bianca, come la sindrome di Kostmann, la malattia granulomatosa cronica e il deficit di adesione leucocitaria, e può portare a guarigione anche casi di anemie congenite come l'anemia di Blackfan-Diamond. Anche l'osteopetrosi maligna infantile, rara malattia congenita dovuta all'incapacità degli osteoclasti di riassorbire l'osso, può essere trattata con il trapianto, dal momento che anche gli osteoclasti sono cellule di derivazione midollare.

Il trapianto di cellule emopoietiche è stato utilizzato come trattamento per numerose patologie di accumulo causate da deficit enzimatici, quali la malattia di Gaucher, la sindrome di Hurler, la sindrome di Hunter e la leucodistrofia metacromatica infantile. In questi casi il trapianto non è stato sempre risolutivo, ma la sua attuazione in una fase precoce del corso della malattia, prima che si verifichino danni irreparabili agli organi extramidollari, aumenta le possibilità di successo.

L'opzione del trapianto è in corso di studio anche per il trattamento di gravi malattie autoimmunitarie acquisite. Questi trial sono basati su studi che hanno dimostrato come il trapianto possa risolvere la patologia autoimmunitaria nei modelli animali, nonché sull'osservazione di pazienti affetti contemporaneamente da una patologia autoimmune e da una neoplasia ematologica, guariti da entrambe le malattie dopo il trapianto.

T MALATTIE NEOPLASTICHE

LEUCEMIA ACUTA Il trapianto allogenico di cellule emopoietiche porta a guarigione il 15-20% dei pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa dopo chemioterapia di induzione per leucemia mieloide acuta (LMA), rappresentando peraltro l'unica forma di terapia in grado di guarire questi pazienti. Percentuali di guarigione dal 30 al 35% sono state osservate nei pazienti trapiantati in seconda remissione o nel corso della prima recidiva. Con il trapianto allogenico i migliori risultati si ottengono quando la procedura è effettuata nel corso della prima remissione, con percentuali di sopravvivenza libera da malattia comprese tra il 55 e il 60%. Poiché la chemioterapia da sola può guarire una parte di pazienti affetti da LMA, il contributo specifico del trapianto effettuato in tutti i pazienti durante la prima remissione rispetto al trapianto effettuato solo in quelli ad altissimo rischio e in quelli già in recidiva continua a essere oggetto di discussione. Anche il trapianto autologo è in grado di curare una parte di pazienti affetti da LMA, ma con tassi di recidiva più elevati rispetto a quelli osservati dopo trapianto allogenico e percentuali di guarigione inferiori.

In modo simile a ciò che accade per la LMA, gli adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta che non mostrano una risposta completa alla terapia di induzione possono guarire nel 15-20% dei casi se immediatamente sottoposti a trapianto. Poiché le percentuali di guarigione migliorano fino al 30-50% in seconda remissione, il trapianto può essere raccomandato negli adulti che presentano malattia residua dopo una chemioterapia di induzione, o in quelli che successivamente vanno incontro a recidiva. Il trapianto in prima remissione mostra una percentuale di guarigione di circa il 55%. Mentre il trapianto sembra offrire un netto beneficio rispetto alla chemioterapia nei pazienti con malattia ad alto rischio, per esempio quelli affetti da leucemia con positività per il cromosoma Philadelphia, è ancora discussa la questione se il trapianto negli adulti con malattia a rischio standard debba essere eseguito alla prima remissione o essere riservato ai casi di recidiva. Il trapianto autologo si associa a un più elevato tasso di recidiva, sebbene mostri un minore rischio di mortalità non legata alla recidiva rispetto al trapianto allogenico. Valutando il rapporto rischi/benefici, la maggior parte degli esperti raccomanda il ricorso al trapianto di cellule staminali allogeniche solo quando sia disponibile un donatore idoneo.

LEUCEMIA CRONICA Il trapianto allogenico di cellule emopoietiche rappresenta la sola terapia in grado di curare una notevole percentuale di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC). Le percentuali di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni variano dal 15 al 20% nei pazienti trapiantati durante una crisi blastica, dal 25 al 50% nei pazienti in fase accelerata e dal 60 al 70% in quelli in fase cronica, con percentuali di guarigione fino all'80% in alcuni centri. Il ricorso a donatori non consanguinei si associa a un più elevato rischio di GVHD e a una sopravvivenza di poco inferiore rispetto al trapianto tra fratelli compatibili, sebbene nei centri maggiori la percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni sia di circa il 70%. La scelta del momento in cui effettuare il trapianto nella LMC è divenuta più complessa con l'introduzione dell'imatinib mesilato, una molecola di notevole efficacia caratterizzata da scarsa tossicità e dalla somministrazione per via orale. Sebbene l'imatinib non sia considerato un farmaco con capacità curative, dato il suo favorevole profilo di tossicità esso viene utilizzato da molti medici come terapia iniziale della LMC; il trapianto viene riservato ai casi di mancata risposta citogenetica completa con l'imatinib, ai casi di recidiva dopo una risposta iniziale o a quelli di intolleranza farmacologica (vedi Cap. 104).

Il trapianto allogenico è stato scarsamente utilizzato nel trattamento della leucemia linfatica cronica, soprattutto a causa del decorso cronico della malattia e dell'età media dei pazienti. Con il trapianto allogenico è stata ottenuta la remissione completa nella maggior parte dei casi, con percentuali di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni di circa il 50%. Si tratta tuttavia di un approccio gravato da una notevole mortalità, ed è necessario attendere un follow-up più prolungato prima di trarre conclusioni. Sono emersi risultati incoraggianti dall'uso di regimi di preparazione a ridotta intensità prima del trapianto allogenico.

MIELODISPLASIA Con il trapianto allogenico può essere curata una percentuale di pazienti affetti da mielodisplasia compresa tra il 40 e il 50%. I migliori risultati si ottengono nei pazienti più giovani e in quelli con malattia in uno stadio meno avanzato. Poiché alcuni pazienti possono vivere per un lungo periodo senza alcuna terapia, il trapianto è in genere raccomandato solo in caso di malattia classificata come a rischio intermedio I o maggiore, secondo l'International Prognostic Scoring System (vedi Cap. 102).

LINFOMA I pazienti affetti da linfoma non Hodgkin diffuso di grado intermedio o elevato, che non sono stati guariti dalla terapia di prima linea e sono stati sottoposti a trapianto durante la prima recidiva o la seconda remissione, possono ancora guarire nel 40-50% dei casi. Ciò rappresenta un netto vantaggio rispetto ai risultati ottenibili con la chemioterapia di salvataggio a dosi convenzionali. Non è ancora chiaro se i pazienti con malattia ad alto rischio traggano beneficio da un trapianto effettuato durante la prima remissione. La maggior parte degli specialisti preferisce il trapianto autologo rispetto a quello allogenico nei pazienti affetti da linfoma non Hodgkin a grado intermedio o alto, a causa delle minori complicanze a fronte di simili dati di sopravvivenza. Nei pazienti con linfoma non Hodgkin indolente disseminato in recidiva, il trapianto autologo produce elevate percentuali di risposta e un prolungamento della sopravvivenza libera da malattia rispetto alla terapia di salvataggio convenzionale, sebbene recidive tardive possano osservarsi dopo il trapianto. Il ruolo del trapianto autologo nel trattamento iniziale dei pazienti è in corso di studio. I protocolli di preparazione non mieloablativi seguiti dal trapianto allogenico producono elevate percentuali di risposta nei pazienti con linfomi indolenti, ma il ruolo preciso di tale approccio deve essere ancora definito.

Il ruolo del trapianto per il linfoma di Hodkgin è simile a quello per il linfoma non Hodgkin di grado intermedio ed elevato. Con il trapianto la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è del 20-30% nei pazienti che non hanno mai ottenuto una prima remissione con la chemioterapia standard e fino al 60% in quelli sottoposti a trapianto durante la seconda remissione. Il ruolo del trapianto durante la prima remissione non è ancora definito per la malattia di Hodkgin.

MIELOMA I pazienti affetti da mieloma in progressione dopo una terapia di prima linea possono talvolta trarre beneficio dal trapianto allogenico o autologo. Il trapianto autologo è stato studiato anche come parte della terapia di prima linea e, nel corso di studi randomizzati, ha fatto registrare un miglioramento sia della sopravvivenza libera da malattia sia della sopravvivenza globale. Risultati incoraggianti sono stati inoltre ottenuti con il trapianto autologo seguito da un trapianto allogenico non mieloablativo.

TUMORI SOLIDI Nelle donne affette da tumore mammario metastatico sono state riportate frequenze di sopravvivenza libere di malattia a 3 anni tra il 15-20%, con i migliori risultati osservati nelle pazienti più giovani che avevano risposto completamente alla chemioterapia a dosi standard prima di essere sottoposte a trapianto. Studi randomizzati non hanno rilevato una sopravvivenza migliore nelle pazienti trattate con chemioterapia ad alte dosi e con il supporto di cellule staminali. Gli studi clinici randomizzati sul trapianto come trattamento di prima linea del tumore della mammella hanno prodotto risultati non univoci e, comunque, non è emerso alcun ruolo per il trapianto autologo nel trattamento di tale neoplasia.

Sono stati trattati con trapianto autologo anche pazienti con tumore testicolare per i quali era fallita una chemioterapia di prima linea, con un'apparente guarigione nel 10-20% dei casi. L'impiego di chemioterapia ad alte dosi con il supporto di cellule staminali autologhe è in corso di studio per altri tumori solidi, tra cui il tumore ovarico, il microcitoma polmonare, il neuroblastoma e i sarcomi dell'età pediatrica. Come nella maggior parte degli altri casi, i migliori risultati sono stati ottenuti nei pazienti con malattia limitata e in cui il tumore residuo aveva mantenuto una sensibilità verso la chemioterapia a dosi convenzionali. Sono tuttavia pochi gli studi randomizzati finora conclusi sull'impiego del trapianto in tali malattie.

Risposte complete e parziali sono state riportate dopo trapianto allogenico non mieloablativo in alcuni tumori solidi, soprattutto carcinomi a cellule renali. L'effetto GVT, ben documentato nel trattamento delle neoplasie ematologiche, potrebbe verificarsi anche nell'ambito di determinati tumori solidi in alcune circostanze.

RECIDIVE POST-TRAPIANTO I pazienti che vanno incontro a recidiva dopo un trapianto autologo talvolta rispondono alla chemioterapia, soprattutto se la remissione successiva al trapianto è stata di lunga durata. Un maggior numero di opzioni è disponibile per i pazienti che presentano recidive dopo trapianto allogenico. Risultano particolarmente interessanti le percentuali di risposta osservate con l'infusione di linfociti non irradiati del donatore: sono state riportate risposte complete in non meno del 75% nei pazienti affetti da LMC, del 40% in quelli affetti da mielodisplasia, del 25% in quelli con LMA e del 15% in caso di mieloma. Le principali complicanze relative all'infusione di linfociti del donatore sono una mielodepressione transitoria e lo sviluppo di GVHD. Queste complicanze dipendono dal numero dei linfociti del donatore infusi e dalla modalità di infusione, con una minore incidenza di GVHD in caso di dosi più basse e somministrazioni frazionate.

BIBLIOGRAFIA

Appelbaum FR: Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. Nature 411:385, 2001

Baron F, Storb R: Hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for older adults with acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol 14:145, 2007

Bensinger WI et al: Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 344:175, 2001

Copelan EA: Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 354:1813, 2006

Petersdorf EW et al: Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 345:1794, 2001

SEZIONE 3 ALTERAZIONI DELL'EMOSTASI

109 Alterazioni delle piastrine e della parete vasale

Barbara A. Konkle

L'emostasi rappresenta un processo dinamico nel quale il ruolo principale è svolto dalle piastrine e dalla parete vasale. L'attivazione delle piastrine, che si realizza dopo l'adesione al fattore di von Willebrand (VWF) e al collagene nello strato subendoteliale esposto dopo un danno vascolare, è mediata anche da fattori meccanici dovuti allo stesso flusso vascolare, soprattutto nelle aree in cui la parete vasale è sede di malattia e interessata da un processo flogistico a carico dell'endotelio. La superficie delle piastrine attivate rappresenta la sede più importante per l'attivazione dei fattori della coagulazione, cui consegue un'ulteriore attivazione piastrinica e la formazione di fibrina. Fattori genetici e ambientali possono influire su piastrine e parete vasale, così come sui sistemi della coagulazione e fibrinolitico, determinando il realizzarsi di un processo emostatico normale o di una diatesi trombotica o emorragica.

PIASTRINE

Le piastrine sono liberate dai megacariociti, probabilmente a causa della corrente circolaroria nei seni capillari. Un normale conteggio piastrinico nel sangue periferico va da 150 000 a 450 000/μl e l'emivita delle piastrine circolanti è di circa 7-10 giorni. Il principale regolatore della produzione piastrinica è l'ormone trombopoietina (TPO), la cui sintesi avviene a livello epatico ed è aumentata in corso di flogosi e specificatamente dall'interleuchina 6. La TPO si lega a un proprio recettore presente sulle piastrine e sui megacariociti, dal quale è rimossa dalla circolazione sanguigna. La riduzione della massa trombocitaria e megacariocitaria aumenta così il livello di TPO, che a sua volta stimola la produzione di piastrine. Normalmente, circa un terzo delle piastrine ha sede nella milza; benché tale numero aumenti parallelamente al volume splenico, difficilmente una splenomegalia è associata a una conta piastrinica inferiore a 40 000/μl. Anche se fisiologicamente molto attive, le piastrine sono sprovviste di nucleo, motivo per cui la loro capacità di sintetizzare nuove proteine è limitata.

Il normale endotelio vascolare contribuisce alla prevenzione della trombosi inibendo la funzione piastrinica (Cap. 59). Quando esso viene danneggiato, i suoi effetti inibitori vengono però superati e le piastrine aderiscono alla superficie intimale esposta soprattutto mediante il vWF, grossa proteina multimerica presente sia nel plasma sia nella matrice extracellulare subendoteliale vascolare. L'adesione piastrinica causa la produzione di segnali intracellulari che conducono all'attivazione del recettore piastrinico formato dalla glicoproteina (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) e quindi all'aggregazione piastrinica.

Una volta attivate, le piastrine rilasciano il contenuto dei loro granuli, tra cui nucleotidi, proteine di adesione, fattori di crescita, fattori procoagulanti con la funzione di promuovere l'aggregazione piastrinica e la formazione del coagulo, oltre che influenzare l'ambiente in cui si forma il coagulo stesso. Durante la fase di aggregazione, nella sede del danno viene reclutato un numero addizionale di piastrine, con conseguente formazione del trombo piastrinico occlusivo. Il tappo piastrinico è quindi stabilizzato da un rete di fibrina che si forma simultaneamente come prodotto della cascata della coagulazione.

PARETE VASALE

Le cellule endoteliali delimitano la superficie dell'intero albero circolatorio, per un totale di 1-6 × 10^{13} cellule, numero sufficiente a ricoprire un'area equivalente a quella di circa 6 campi da tennis. L'endotelio è un'entità fisiologicamente attiva che interviene nel controllo della permeabilità vascolare, del flusso di sostanze nutritive e delle molecole biologicamente attive, nelle interazioni degli elementi figurati del sangue con la parete vasale, nella risposta infiammatoria e nell'angiogenesi.

In condizioni di normalità l'endotelio rappresenta una superficie antitrombotica (Cap. 59), ma sotto stimolo vira rapidamente verso una funzione protrombotica, in grado di promuovere la coagulazione, inibire la fibri-

nolisi e attivare le piastrine. In molti casi le molecole di derivazione endoteliale ad attività vasodilatatrice esercitano anche una funzione inibitoria nei confronti delle piastrine (per es., l'ossido nitrico); viceversa quelle dotate di attività vasocostrittrice (come le endoteline) possono anche agire da attivatori piastrinici. L'effetto netto della vasodilatazione e dell'inibizione piastrinica è quello di promuovere la fluidità del sangue, mentre quello della vasocostrizione e dell'attivazione piastrinica è di promuovere l'emostasi. Fluidità del sangue ed emostasi sono perciò regolate dall'equilibrio che si crea tra proprietà antitrombotiche/protrombotiche e vasodilatatrici/vasocostrittrici delle cellule endoteliali.

ALTERAZIONI DELLE PIASTRINE

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia è il risultato di uno o più dei seguenti tre processi: 1) ridotta produzione midollare; 2) sequestro, di solito da splenomegalia; 3) aumentata distruzione. I difetti di produzione possono essere congeniti o acquisiti. Nella valutazione di un paziente affetto da trombocitopenia, un elemento fondamentale è rappresentato dall'esame di uno striscio di sangue periferico e soprattutto dall'esclusione di una "pseudotrombocitopenia", soprattutto in pazienti senza una causa apparente di piastrinopenia. La pseudotrombocitopenia (Fig. 109-1*B*) rappresenta un artefatto in vitro causato dall'agglutinazione anticorpo-mediata delle piastrine (di solito IgG, ma anche IgM e IgA) quando il contenuto di calcio è ridotto dall'acido etilendiaminotetracetico (EDTA), l'anticoagulante presente nelle provette deputate alla raccolta del sangue periferico per la determinazione dell'emocromo (di solito la provetta con tappo viola). In caso di trombocitopenia osservata in un campione di sangue raccolto in EDTA, devono essere effettuati uno striscio di sangue periferico e una conta piastrinica in un campione di sangue raccolto in sodio citrato (provetta con il tappo blu) o eparina (provetta con il tappo verde) o, ancora meglio, uno striscio a fresco non trattato con anticoagulante, prelevato da puntura digitale.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Trombocitopenia

Nella valutazione iniziale del paziente trombocitopenico sono fondamentali l'anamnesi e l'esame obiettivo, l'esame emocromocitometrico, nonché l'osservazione di uno striscio di sangue periferico (Fig. 109-2). La diagnosi differenziale è influenzata dallo stato generale di salute del paziente e dai farmaci eventualmente assunti. Per un giovane adulto sano che presenti trombocitopenia le cause di diagnosi differenziale sono inferiori a quelle di un soggetto trombocitopenico degente in ospedale e sottoposto a terapia polifarmacologica. A parte le rare patologie congenite, una ridotta produzione di piastrine è di solito causata da un difetto midollare che riguarderà anche la produzione di globuli rossi e/o di leucociti. Poiché una sindrome mielodisplastica può manifestarsi come trombocitopenia isolata, in un paziente ultrasessantenne con piastrinopenia dovrebbe essere effettuato un esame del midollo osseo. Anche se le cause ereditarie sono rare, andrebbe sempre richiesta la documentazione relativa a esami emocromocitometrici precedenti e a una eventuale familiarità per trombocitopenia. La causa iatrogena è invece comune e andrebbe quindi condotta un'accurata anamnesi relativa ai farmaci assunti, compresi quelli per automedicazione e i prodotti di erboristeria.

L'esame obiettivo può rivelare splenomegalia, segni di epatopatia cronica e di altre patologie sottostanti. La splenomegalia di entità lieve o moderata, se può essere di difficile individuazione in alcuni soggetti a causa della loro taglia o per obesità, può essere invece facilmente rilevata con un esame ecografico dell'addome. Per mantenere l'integrità vascolare a livello della microcircolazione è necessario che la con-

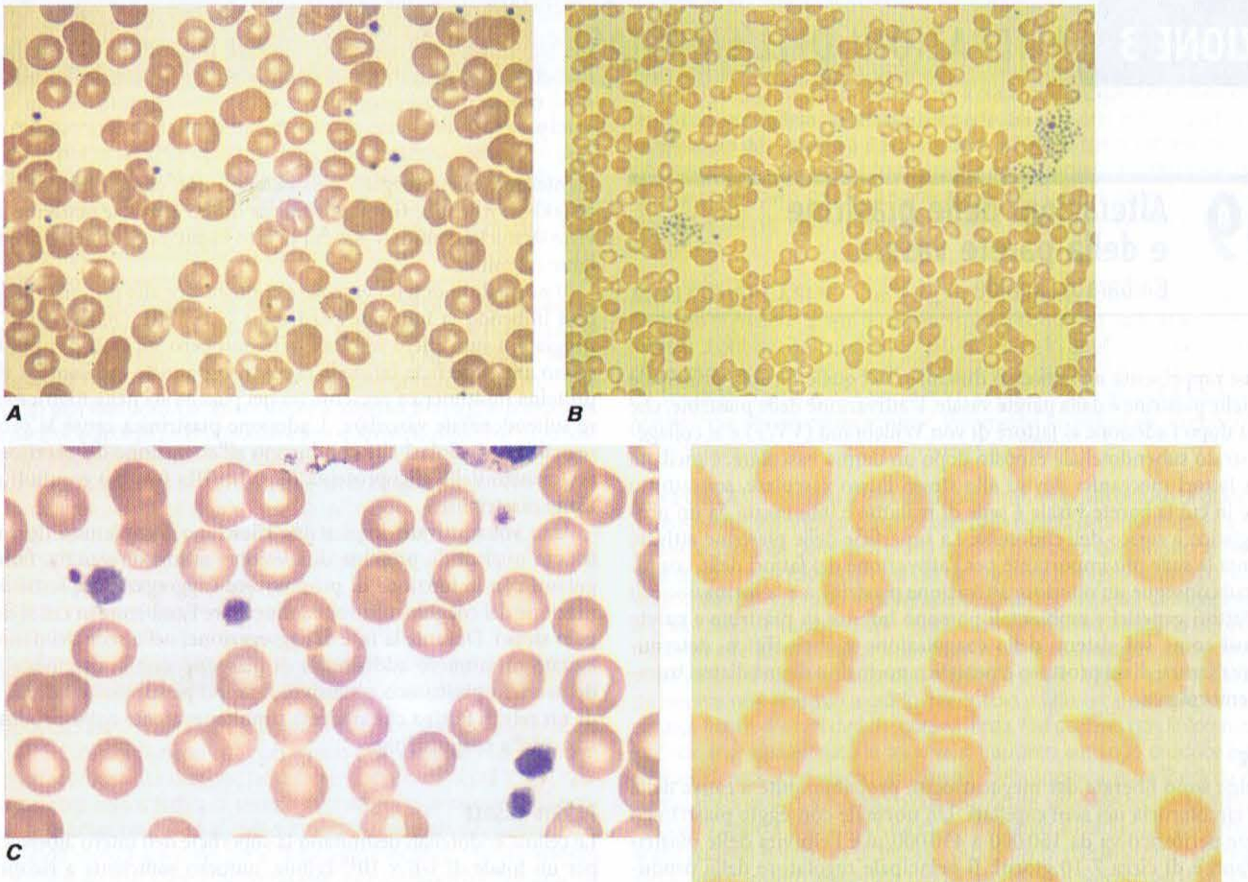


FIGURA 109-1 Fotografie al microscopio ottico di strisci di sangue periferico. ***A.*** Sangue periferico normale. ***B.*** Aggregati piastrinici associati a pseudopiastrinopenia. ***C.*** Piastrine anormalmente grandi nella macrotrombocitopenia autosomica dominante. ***D.*** Schistociti e piastrine in numero ridotto in corso di anemia emolitica microangiopatica.

ALGORITMO PER LA VALUTAZIONE DELLA TROMBOCITOPENIA

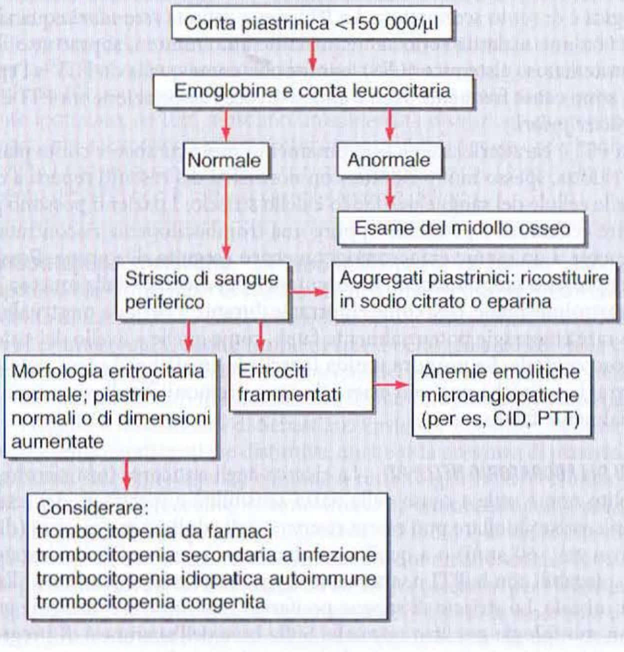


FIGURA 109-2 Algoritmo per la valutazione del paziente trombocitopenico. CID, coagulazione intravascolare disseminata; PTT, porpora trombotica trombocitopenica.

ta piastrinica sia pari ad almeno 5000-10 000; quando essa è marcatamente ridotta si ha la comparsa di petecchie, dapprima nelle sedi caratterizzate da aumentata pressione venosa, come caviglie e piedi nei pazienti deambulanti. Le petecchie, lesioni caratterizzate da piccole emorragie a "capocchia di spillo" che non impallidiscono alla digitopressione, sono di solito il segno di un ridotto numero di piastrine e non di una loro alterata funzione. La comparsa della cosiddetta porpora umida, cioè di vescicole emorragiche sulle mucosa orale, è considerata indice di un elevato rischio di emorragia potenzialmente fatale nel paziente trombocitopenico. L'abnorme suscettibilità alla formazione di ecchimosi si osserva invece nei difetti piastrinici sia quantitativi sia funzionali.

Trombocitopenia secondaria a infezioni Molte infezioni batteriche e virali sono le cause non iatrogene più frequenti di trombocitopenia. Può essere presente o assente l'associazione con un reperto di laboratorio indicativo di coagulazione intravascolare disseminata (CID), che è molto più spesso osservata nei pazienti con infezioni sistemiche sostenute da batteri Gram-negativi. Le infezioni possono colpire sia la produzione delle piastrine sia la loro sopravvivenza, oltre a coinvolgere meccanismi immunitari come avviene nella mononucleosi e nella fase precoce dell'infezione da HIV (mentre nella fase tardiva di tale infezione sono più comuni la pancitopenia e una produzione di piastrine ridotta con caratteristiche displastiche). La trombocitopenia immuno-mediata (TPI) che si osserva nei bambini è di solito conseguente a un'infezione virale e quasi sempre si risolve spontaneamente, mentre l'associazione tra infezioni e TPI è meno chiara negli adulti.

Spesso è indicato l'esame del midollo osseo per la valutazione di infezioni occulte. Uno studio volto a chiarire il ruolo dell'esame del midollo osseo nella febbre di origine indeterminata in soggetti con infezione da HIV ha mostrato che nell'86% dei casi la stessa diagnosi poteva essere posta con tecniche meno invasive, come per esempio l'emocoltura. Poiché tuttavia, in alcune circostanze, possono permettere una diagnosi più precoce, l'esame e la coltura del midollo osseo sono raccomandati quando sia necessario giungere con urgenza a una diagnosi o qualora le metodiche meno invasive abbiano fallito.

Trombocitopenia da farmaci Molti sono i farmaci associati a trombocitopenia. Una prevedibile riduzione del numero delle piastrine si osserva dopo il trattamento con molti chemioterapici, a causa della depressione midollare (Cap. 81). Altri farmaci di comune utilizzo e potenziale causa di trombocitopenia sono elencati nella tabella 109-1. Va ricordato che in un paziente con trombocitopenia senza motivazione apparente ogni farmaco

TABELLA 109-1 FARMACI DI CUI È STATA DIMOSTRATA LA CAPACITÀ DI PROVOCARE TROMBOCITOPENIA[a]

Abciximab	Digossina
Paracetamolo	Eptifibatide
Aciclovir	Idroclorotiazide
Acido aminosalicilico	Ibuprofene
Amiodarone	Levamisolo
Amfotericina B	Octreotide
Ampicillina	Fenitoina
Carbamazepina	Chinino
Clorpropamide	Rifampina
Danazolo	Tamoxifene
Meglumina diatrizoato	Tirofiban
Diclofenac	Trimetoprim/sulfametossazolo
	Vancomicina

[a]Farmaci assunti prima della comparsa di piastrinopenia, che si risolve dopo la loro sospensione, recidivando qualora essi vengano reintrodotti, in assenza di altre cause possibili, inclusi altri farmaci.
Fonte: George et al., http://moonouhsc.edu/jgeorge.

potrebbe essere sospettato di esserne la causa e, se possibile, dovrebbe essere sospeso o sostituito. Un utile sito web, "Platelets on the Internet" (http://moon.ouhsc.edu/jgeorge) elenca i farmaci per i quali è stata riportata un'associazione con la trombocitopenia, unitamente al livello di evidenza a supporto di tale associazione. Sebbene non siano state adeguatamente indagate, anche le preparazioni di tipo erboristico e quelle da banco possono provocare trombocitopenia, nel qual caso andrebbero sospese.

I classici anticorpi farmaco-dipendenti reagiscono con specifici antigeni posti sulla superficie piastrinica, con conseguente trombocitopenia solo quando il farmaco è presente. Molti farmaci sono in grado di indurre la produzione di tali anticorpi, ma per alcune ragioni il fenomeno è più frequente con il chinino e le sulfonamidi. Il legame degli anticorpi farmaco-dipendenti può essere dimostrato mediante test di laboratorio in grado di mostrare il legame anticorpale in presenza, e non in assenza, del farmaco testato. La trombocitopenia si verifica classicamente dopo un periodo di esposizione iniziale (della durata media di 21 giorni) o in seguito a riesposizione, per risolversi, nella maggior parte dei casi, entro 7-10 giorni dalla sospensione del farmaco. La trombocitopenia causata da farmaci inibitori della GpIIb/IIIa piastrinica, come l'abciximab, ha un comportamento differente in quanto il fenomeno può verificarsi entro 24 ore dall'esposizione iniziale, essendo dovuto alla presenza di anticorpi naturalmente presenti che *cross*-reagiscono con il farmaco legato alle piastrine.

Trombocitopenia indotta da eparina La trombocitopenia iatrogena indotta da eparina differisce da quelle osservate in seguito all'uso di altri farmaci fondamentalmente per due motivi: 1) si tratta di una trombocitopenia di solito non grave, con limite inferiore che raramente è al di sotto di 20 000/µl; 2) la trombocitopenia indotta da eparina (*heparin induced thrombocytopenia*, HIT) non si associa a emorragia e di fatto aumenta notevolmente il rischio di trombosi. La HIT è conseguenza della produzione di un anticorpo diretto contro un complesso costituito da una specifica proteina piastrinica, il fattore piastrinico 4 (PF4), e dall'eparina. L'anticorpo anti-eparina/PF4 può attivare le piastrine attraverso il recettore FcγRIIa e, molto probabilmente, anche attraverso le cellule endoteliali. Molti pazienti trattati con eparina sviluppano anticorpi anti-eparina/PF4, seppure in assenza di evidenti conseguenze negative. Solo una parte dei pazienti in cui si sviluppano anticorpi anti-eparina/PF4 manifesta invece trombocitopenia, che potrà associarsi a trombosi anche nel 50% dei casi.

La HIT può verificarsi dopo esposizione sia a eparina a basso peso molecolare (*low molecular weight heparin*, LMWH) sia a eparina non frazionata (*unfractionated heparin*, UFH), sebbene sia circa dieci volte più frequente con la seconda. Nella maggior parte dei pazienti la HIT si sviluppa dopo 5-10 giorni di esposizione all'eparina (Fig. 109-3), e si osserva prima di 5 giorni solo in quei pazienti già esposti all'eparina nell'arco delle precedenti settimane o mesi (periodo inferiore a circa 100 giorni) e che presentano anticorpi circolanti anti-eparina/PF4. Raramente, trombocitopenia e trombosi si manifestano molti giorni dopo la sospensione dell'eparina (condizione definita HIT a esordio tardivo). Un algoritmo diagnostico per la HIT è quello della regola delle 4 "T": 1) *t*rombocitopenia, 2) *t*empo in cui si è osservata la riduzione delle piastrine, 3) *t*rombosi e altre conseguenze come reazioni cutanee localizzate e 4) assenza di al*t*re cause di trombocitopenia.

DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLA HIT Gli anticorpi anti-eparina/PF4 possono essere riscontrati utilizzando due tipi di test, dei quali il più diffuso è un test immunoenzimatico (*enzyme linked immunoassay test*, ELISA) che utilizza

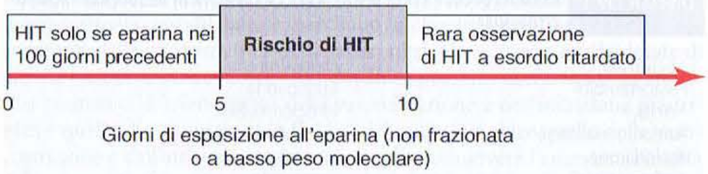


FIGURA 109-3 Decorso temporale della trombocitopenia indotta da eparina (HIT) dopo esposizione a tale sostanza. Il parametro temporale successivo a esposizione all'eparina rappresenta un fattore critico nel determinare la probabilità di HIT in un paziente. La HIT si manifesta precocemente dopo esposizione a eparina solo in presenza di preesistenti anticorpi diretti contro eparina/fattore 4 piastrinico (PF4), che scompaiono dal circolo circa 100 giorni dopo una prima esposizione. Raramente la HIT può manifestarsi tardivamente dopo esposizione a eparina (definita HIT a *esordio tardivo*). In questo caso il test per gli anticorpi contro eparina/PF4 è marcatamente positivo. La HIT può verificarsi dopo esposizione a eparina sia non frazionata sia a basso peso molecolare (LMWH).

come antigene il complesso PF4/polianione. Poiché in molti pazienti si sviluppano anticorpi senza che si manifesti clinicamente una HIT, il test ha una bassa specificità diagnostica. Ciò è particolarmente vero in pazienti sottoposti a intervento di bypass cardiopolmonare che, in circa il 50% dei casi, sviluppano tali anticorpi nel periodo postoperatorio. L'altro esame è un test di attivazione piastrinica che misura la capacità del siero del paziente di attivare le piastrine in presenza di eparina con modalità concentrazione-dipendente. Questo test, rispetto all'ELISA, ha minore sensibilità, ma maggiore specificità. La diagnosi di HIT resta tuttavia di tipo clinico e la più significativa utilità di questi test è l'esclusione della diagnosi in presenza di una negatività, soprattutto al test di tipo ELISA.

T TROMBOCITOPENIA INDOTTA DA EPARINA

La diagnosi precoce è fondamentale nel trattamento della HIT, che prevede l'immediata sospensione dell'eparina e l'impiego di anticoagulanti alternativi. La trombosi, nei distretti sia venosi sia arteriosi, è una frequente complicanza della HIT, anche dopo la sospensione dell'eparina. Nei pazienti con diagnosi di HIT è raccomandata l'esecuzione di studi di diagnostica per immagini allo scopo di valutare la presenza di trombosi (almeno uno studio Doppler di entrambi gli arti inferiori). I pazienti che necessitano di terapia anticoagulante devono iniziare ad assumere un altro farmaco dopo la sospensione dell'eparina. Nella HIT con trombosi sono efficaci gli inibitori diretti della trombina (IDT) argatroban e lepirudina. Anche un altro IDT, la bivalirudina, e il fondaparinux, un pentasaccaride che si lega alla trombina, sembrano essere efficaci, anche se non sono stati ancora approvati per tale uso dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana. Il danaparoid, una miscela di glicosaminoglicani ad attività anti-Xa, è stato ampiamente utilizzato per il trattamento della HIT con trombosi, ma non è più disponibile negli Stati Uniti, a differenza di altri Paesi dove è ancora reperibile. Poiché gli anticorpi HIT *cross*-reagiscono con le eparine a basso peso molecolare, tali preparazioni non dovrebbero essere utilizzate nel trattamento della HIT.

Essendo elevata la percentuale di trombosi nei pazienti con HIT, dovrebbe essere presa in seria considerazione una terapia anticoagulante anche in assenza di tale complicanza. In caso di trombosi i pazienti dovrebbero essere trattati con warfarin, di solito per 3-6 mesi, mentre nei soggetti senza trombosi la durata della terapia anticoagulante deve ancora essere stabilita. L'aumentato rischio di trombosi è presente per almeno un mese dopo la diagnosi; la maggior parte degli eventi trombotici si manifesta infatti precocemente. Resta però da chiarire se una trombosi può manifestarsi più tardivamente una volta che il paziente sia stato inizialmente sottoposto a terapia anticoagulante. Le modalità di trattamento prevedono la "scoagulazione" continua fino a pochi giorni dopo il recupero delle piastrine, oppure per un mese. L'introduzione del warfarin da solo nel trattamento di pazienti con HIT o con HIT più trombosi può precipitare l'evento trombotico, soprattutto la gangrena venosa, verosimilmente a causa dell'attivazione della coagulazione e della grave riduzione dei livelli di proteine C e S. Il warfarin dovrebbe essere iniziato solo dopo alcuni giorni di trattamento con un anticoagulante alternativo, una volta ridotto lo stato protrombotico.

Porpora trombocitopenica immune La porpora trombocitopenica immune (PTI), definita anche *porpora trombocitopenica idiopatica*, è un'alterazione acquisita che porta alla distruzione immuno-mediata delle piastrine e forse all'inibizione del loro rilascio dai megacariociti. Nei bambini si manifesta di solito come malattia acuta a decorso autolimitantesi, più frequentemente dopo un'infezione, mentre negli adulti assume di solito le caratteristiche di una forma cronica. L'esatta natura dell'alterazione immunologica è di solito sconosciuta. La PTI viene definita *secondaria* quando si associa a una malattia sottostante; malattie autoimmuni, soprattutto il lupus eritematoso sistemico (LES), e infezioni, come quella da HIV e l'epatite C, sono cause frequenti. Non è chiara invece l'associazione tra PTI e *Helicobacter pylori*.

La PTI è caratterizzata da sanguinamento mucocutaneo e conta piastrinica ridotta, spesso molto ridotta, con normalità dei restanti reperti a carico delle cellule del sangue periferico e dello striscio. I pazienti possono presentare ecchimosi e petecchie oppure una trombocitopenia riscontrata casualmente a un esame emocromocitometrico eseguito di routine. Possono essere presenti sanguinamenti mucocutanei, per esempio dalla mucosa orale o gastrointestinale, così come emorragie durante il periodo mestruale, ma sono rare emorragie potenzialmente fatali, come quelle a livello del sistema nervoso centrale. La porpora umida (vescicole ematiche al cavo orale) e le emorragie retiniche possono essere il segno premonitore di emorragie potenzialmente fatali.

ESAMI DI LABORATORIO NELLA PTI La ricerca degli anticorpi (test sierologici) di solito non è utile a causa della bassa sensibilità e specificità dei test. La biopsia osteomidollare può essere riservata agli adulti meno giovani (di solito con età >60 anni) o a quelli con altri segni o anomalie di laboratorio non spiegabili con la PTI o, ancora, ai soggetti che non rispondono alla terapia iniziale. Lo striscio di sangue periferico può mostrare piastrine grandi con morfologia peraltro normale. Sulla base dell'anamnesi di pregresse emorragie può essere presente un'anemia sideropenica.

Le analisi di laboratorio sono volte anche alla valutazione delle cause secondarie di PTI e dovrebbero includere: test per l'infezione da HIV e per l'epatite C (o per altre infezioni se indicato); test sierologici per il LES; elettroforesi sieroproteica e dosaggio delle immunoglobuline per identificare ipogammaglobulinemia, deficit di IgA o gammopatie monoclonali; test di Coombs in caso di anemia, per escludere l'associazione di un'anemia emolitica autoimmune alla PTI (sindrome di Evans).

T PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNE

Il trattamento della PTI prevede l'utilizzo di farmaci che riducono la captazione a livello del sistema reticoloendoteliale delle piastrine legate ad anticorpi e/o la produzione di anticorpi. La formulazione della diagnosi di PTI non pone tuttavia sempre un'indicazione per il trattamento. I pazienti con conte piastriniche >30 000/µl sembrano non avere un aumento di mortalità legato alla trombocitopenia.

Il trattamento iniziale in pazienti senza significativi sintomi di emorragia, grave trombocitopenia (<5000/µl) o segni di imminente rischio emorragico (come emorragia retinica o profuse emorragie dalla mucosa orale) può essere eseguito in sede ambulatoriale utilizzando il prednisone alla dose di 1 mg/kg o le immunoglobuline Rh_0 (D) (WinRho SDF) alla dose di 50-75 µg/kg. Queste ultime (D) devono essere utilizzate solo nei pazienti Rh-positivi dal momento che il meccanismo d'azione è basato su un'emolisi limitata, a causa della quale le cellule rivestite da anticorpi "saturano" i recettori Fc inibendone la funzione. I livelli di emoglobina di solito si riducono (in media di 1,7 g/dl), ma una grave emolisi intravascolare è in genere una rara complicanza. Le dosi vanno ridotte quando il paziente è anemico. Anche le gammaglobuline per via endovenosa (IgG EV), costituite da un pool di anticorpi, soprattutto di classe IgG, bloccano il sistema del recettore Fc, anche se probabilmente agiscono con meccanismi differenti. Le IgG EV sono più efficaci delle anti-Rh_0(D) nei pazienti splenectomizzati. La dose totale di IgG EV è di 2 g/kg, somministrata in dosi frazionate nell'arco di 2-5 giorni. Gli effetti collaterali sono di solito legati al volume di infusione, mentre rare sono la meningite asettica e l'insufficienza renale. Tutte le preparazioni di immunoglobuline sono derivate da plasma umano e sottoposte a trattamento per l'inattivazione virale.

I pazienti con grave PTI e/o sintomi di sanguinamento sono trattati con farmaci in associazione in regime di ricovero ospedaliero, per esempio alte dosi di glucocorticoidi, associate con IgG EV o anti-Rh_0(D), oltre a farmaci immunosoppressivi. Il rituximab, un anticorpo anti-CD 20 (B-cellulare) si è rivelato efficace nel trattamento della PTI refrattaria.

La splenectomia è stata utilizzata per il trattamento dei pazienti in cui si erano manifestate recidive durante la riduzione scalare delle dosi di glucocorticoidi. Essa rimane un importante opzione di trattamento, anche se si ritiene che un maggior numero di pazienti rispetto al passato andrà incontro a una remissione nel corso del tempo. L'osservazione, nei casi di conte piastriniche sufficientemente elevate o di terapia intermittente con anti-Rh_0(D) o IgG EV, può rappresentare un approccio razionale per verificare se la PTI andrà incontro a risoluzione. Prima della splenectomia è raccomandata la vaccinazione contro patogeni capsulati (soprattutto pneumococco, ma anche menin-

gococco e *Haemophilus influenzae*, in base all'età del paziente e a una possibile esposizione). La presenza di milza/e accessoria/ed è una rarissima causa di recidiva.

Gli agonisti del recettore della TPO costituiscono una nuova classe di farmaci per la PTI. Tale approccio origina dall'osservazione secondo la quale molti pazienti con PTI non hanno aumentati livelli di TPO, come era stato precedentemente ipotizzato, né tutti mostrano un'aumentata distruzione piastrinica. Due farmaci, uno a somministrazione sottocutanea e l'altro per via orale, hanno evidenziato risposte in molti pazienti con malattia refrattaria. Il loro ruolo nel trattamento della PTI non è tuttavia completamente definito.

Trombocitopenia congenita La trombocitopenia raramente può essere congenita, sia come reperto isolato sia nell'ambito di una sindrome, con modalità di trasmissione autosomica dominante, autosomica recessiva o legata al cromosoma X. Molte forme di trombocitopenia autosomica dominante sono state oggi associate a mutazioni del gene MYH9 della catena pesante della miosina non muscolare. Tali forme comprendono l'anomalia di May-Hegglin e le sindromi di Sebastian, Epstein e Fechtner, ognuna delle quali presenta caratteristiche distintive, anche se la presenza di piastrine "giganti" è un frequente reperto comune a tutte (Fig. 109-1*C*). Tra le condizioni autosomiche recessive vi sono invece la trombocitopenia amegacariocitica, la trombocitopenia con agenesia del radio e la sindrome di Bernard-Soulier. Quest'ultima è fondamentalmente un'alterazione funzionale delle piastrine dovuta all'assenza di GPIb-IX-V, recettore per l'adesione del vWF. Tra le alterazioni legate al cromosoma X vi sono la sindrome di Wiskott-Aldrich e la sindrome disematopoietica, derivante da una mutazione di GATA-1, importante regolatore trascrizionale dell'emopoiesi.

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA E SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Le microangiopatie trombotiche trombocitopeniche sono un gruppo di malattie caratterizzate da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica – evidenziabile per la presenza di eritrociti frammentati (Fig. 109-1*D*) e per i reperti di laboratorio caratteristici dell'emolisi – e trombosi microvascolare. Tra di esse vi sono la porpora trombotica trombocitopenica (PTT) e la sindrome emolitico-uremica (SEU), così come una serie di sindromi complicanti il trapianto di midollo osseo, alcune terapie o stati infettivi, la gravidanza e le vasculiti. Nella CID, anche se sono presenti trombocitopenia e microangiopatia, è predominante uno stato di coagulopatia, con consumo di fattori della coagulazione e di fibrinogeno, con conseguente prolungamento del tempo di trombina (PT) e spesso di quello di tromboplastina parziale attivata (aPTT). PT e aPTT sono invece caratteristicamente normali nella PTT e nella SEU.

Porpora trombotica trombocitopenica La PTT e la SEU sono state in passato considerate come sindromi in parte sovrapponibili, mentre nel corso degli ultimi anni, chiarendosi la fisiopatologia delle PTT congenite e idiopatiche, esse si sono progressivamente differenziate. La PTT, descritta per la prima volta nel 1924 da Eli Moschcowitz, è caratterizzata da cinque reperti: anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, insufficienza renale, manifestazioni neurologiche e febbre. La sindrome conclamata, in cui sono presenti tutti i sintomi, è oggi osservata meno frequentemente, probabilmente grazie alla diagnosi più precoce. L'introduzione del trattamento con plasmaferesi ha migliorato la prognosi dei pazienti, con un calo della mortalità dall'85-100% al 10-30%.

La patogenesi della TTP ereditaria (sindrome di Upshaw-Schulman) e di quella idiopatica è correlata al deficit, o alla presenza di anticorpi diretti contro di essa, di una metalloproteinasi con funzione di clivaggio, rispettivamente, di vWF e ADAMTS13. Il vWF è normalmente secreto come multimeri di grosse dimensioni, successivamente clivati da ADAMTS13. Si ritiene che la persistenza dei grossi multimeri di vWF possa contribuire all'alterata funzione di adesione e aggregazione piastrinica (Fig. 109-4). Tale difetto però, da solo, non è sufficiente a provocare una PTT, dal momento che i soggetti con assenza congenita di ADAMTS13 sviluppano una PTT solo episodicamente. Ulteriori fattori causali non sono stati ancora definiti. I livelli di attività di ADAMTS13, così come quelli degli anticorpi contro ADAMTS13, possono attualmente essere determinati in laboratorio, anche se devono essere ancora messi a punto test dotati di sensibilità e specificità sufficienti a guidare la gestione clinica della malattia.

La PTT idiopatica sembra essere più comune nelle donne rispetto agli uomini, mentre non sono state definite distribuzioni geografiche o per etnia. La PTT è più comune nei soggetti con infezione da HIV e durante la gravidanza. La PTT da farmaci sembra essere secondaria alla formazione di anticorpi (contro ticlopidina e, forse, clopidogrel) o a tossicità endoteliale diretta (ciclosporina, mitomicina C, tacrolimus, chinino), anche se ciò non è sempre dimostrabile, per cui sia il timore di sospendere il trattamento sia l'assenza di terapie alternative condizionano un ampio ricorso alla plasmaferesi. La sospensione o la riduzione delle dosi dei farmaci ad azione tossica sull'endotelio possono ridurre la microangiopatia.

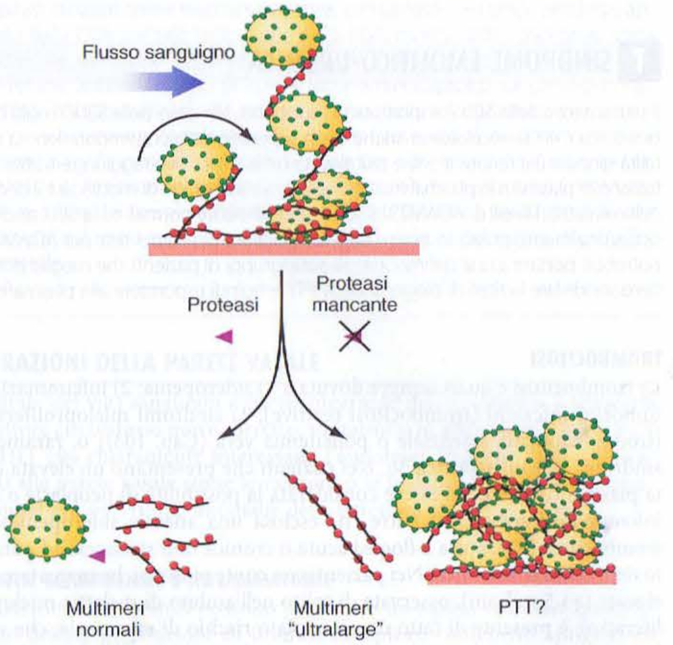


FIGURA 109-4 Patogenesi della porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Normalmente i multimeri *ultralarge* del fattore di von Willebrand (vWF), prodotti dalle cellule endoteliali, sono processati da una metalloproteinasi plasmatica denominata ADAMTS13, con produzione di multimeri più piccoli. Nella PTT l'attività della proteasi è inibita e i multimeri *ultralarge* del vWF danno inizio all'aggregazione piastrinica e alla trombosi. (*Da:* Veselj et al, copyright American Society of Hematology.)

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA

La PTT è una malattia devastante qualora non sia rapidamente riconosciuta e trattata. Nei pazienti con iniziale trombocitopenia, con o senza evidenza di insufficienza renale o di altri elementi caratteristici della PTT, dovrebbero essere effettuate indagini di laboratorio volte a escludere una CID e a valutare l'eventuale presenza di anemia emolitica microangiopatica. I reperti a supporto della diagnosi di PTT comprendono l'aumento delle lattico deidrogenasi e della bilirubinemia indiretta, la riduzione di aptoglobina e l'aumento della conta reticolocitaria, con negatività del test di Coombs diretto. Dovrebbe inoltre essere esaminato uno striscio di sangue periferico alla ricerca di schistociti (Fig. 109-1*D*). Sono di solito presenti anche policromasia, secondaria all'aumentato numero di eritrociti giovani, ed eritrociti nucleati, probabilmente a causa di ostruzione ischemica del sistema microcircolatorio del midollo osseo.

La plasmaferesi resta il trattamento cardine della PTT e andrebbe proseguita fino al recupero di una normale conta piastrinica e per almeno due giorni dopo la scomparsa dei segni di emolisi. La PTT mediata da anticorpi diretti contro ADAMTS13 (PTT idiopatica) sembra rispondere meglio alla plasmaferesi. Anche se non sono mai stati oggetto di valutazione nell'ambito di studi clinici, i glucocorticoidi sono un approccio razionale, da usare tuttavia solo in associazione alla plasmaferesi. Nei casi di PTT refrattaria o recidivante è stato inoltre segnalato l'impiego, con successo, di altre terapie ad attività immunomodulatrice, come quelle con rituximab, vincristina, ciclofosfamide, oltre alla splenectomia. Il ruolo del rituximab per tale indicazione resta da definire; sono state osservate recidive precoci del 25-45% nei 30 giorni successivi alla "remissione" iniziale e recidive tardive del 12-40%. Le recidive possono essere più frequenti nei pazienti con grave deficit di ADAMTS13 all'esordio.

Sindrome emolitico-uremica La SEU è una sindrome caratterizzata da insufficienza renale acuta, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia. Si osserva soprattutto nei bambini, nella maggior parte dei casi preceduta da diarrea, spesso di natura emorragica, di cui il principale agente eziologico, anche se non l'unico, è *Escherichia coli* 0157:H7. La SEU non associata a diarrea (SEU non *d*iarroica, SEUD) si manifesta e decorre in maniera più eterogenea. In alcuni bambini in cui si è sviluppata la SEUD sono state riscontrate mutazioni dei geni che codificano per il fattore H, un

regolatore solubile del complemento, e per un cofattore proteico di membrana a prevalente espressione renale.

T SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Il trattamento della SEU è soprattutto di supporto. Nel caso della SEUD molti bambini (circa il 40%) necessitano anche di un supporto dialitico temporaneo. La mortalità globale è inferiore al 5% e più elevata nella SEUD, ove raggiunge il 26%. L'infusione di plasma o la plasmaferesi non si è rivelata in grado di modificare il decorso della malattia. I livelli di ADAMTS13 sono generalmente normali nella SEU, anche se occasionalmente possono essere ridotti. Il miglioramento dei test per ADAMTS13 potrebbe portare a una definizione dei sottogruppi di pazienti che meglio potrebbero soddisfare i criteri di diagnosi della PTT e quindi rispondere alla plasmaferesi.

TROMBOCITOSI

La trombocitosi è quasi sempre dovuta a 1) sideropenia; 2) infiammazione, tumori o infezioni (trombocitosi reattive); 3) sindromi mieloproliferative [trombocitopenia essenziale o policitemia vera (Cap. 103)] o, raramente, sindrome mielodisplastica 5q. Nei pazienti che presentano un'elevata conta piastrinica dovrebbe essere considerata la possibilità di neoplasie o stati infiammatori sottostanti, oltre che esclusa una anemia sideropenica. La trombocitosi in risposta a flogosi acuta o cronica non si associa ad aumento del rischio trombotico. Nei pazienti con conte piastriniche marcatamente elevate (>1,5 milioni), osservate di solito nell'ambito di malattie mieloproliferative, è presente di fatto un aumentato rischio di emorragia, che sembra essere dovuto, almeno in parte, a una malatta di von Willebrand (vWD) acquisita, secondaria all'adesione e rimozione di vWF piastrinico.

ALTERAZIONI QUALITATIVE DELLA FUNZIONE PIASTRINICA

Alterazioni congenite della funzione piastrinica Le alterazioni congenite della funzione piastrinica sono considerate relativamente rare, anche se la prevalenza delle forme di lieve entità non è chiara, in parte perché i test utili alla loro diagnosi sono subottimali. Tra le rare alterazioni qualitative vi sono la tromboastenia di Glanzmann, dovuta all'assenza del recettore piastrinico GpIIbIIIa, e la sindrome di Bernard Soulier, caratterizzata dall'assenza del recettore piastrinico GpIb-IX-V. Entrambe sono trasmesse con modalità autosomica recessiva ed esordiscono nell'infanzia con manifestazioni emorragiche.

Il difetto dei granuli di deposito rappresenta la classica alterazione piastrinica qualitativa a trasmissione autosomica dominante ed è il risultato di anomalie nella formazione dei granuli piastrinici. Tale affezione può essere anche osservata come parte di una malattia congenita della formazione dei granuli, come la sindrome di Hermansky-Pudlak. I sintomi emorragici sono variabili, ma di solito di lieve entità. Le più comuni affezioni congenite riguardanti la funzione piastrinica sono quelle che impediscono la normale secrezione del contenuto dei granuli. Alcune di tali alterazioni sono state studiate a livello molecolare e sembra che siano dovute ad anomalie multiple. Si tratta di patologie descritte solitamente come *difetti di secrezione*. Le manifestazioni emorragiche sono di solito lievi.

T ALTERAZIONI CONGENITE DELLA FUNZIONE PIASTRINICA

L'emorragia o la sua prevenzione nei pazienti con alterazioni gravi richiedono spesso trasfusioni piastriniche. Particolare attenzione va posta nel minimizzare il rischio di alloimmunizzazione, limitando l'esposizione e utilizzando per la trasfusione piastrine leucodeplete prima della loro conservazione. I disordini piastrinici associati a sintomi emorragici di lieve entità rispondono frequentemente alla desmopressina [1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP)]. La DDAVP aumenta i livelli plasmatici di vWF e fattore VIII, mentre non è noto se essa abbia anche effetti diretti sulla funzione piastrinica. Soprattutto in caso di manifestazioni emorragiche a livello delle mucose, viene utilizzata la terapia antifibrinolitica (acido ε-aminocaproico o acido tranexamico), da sola o in associazione con DDAVP o trasfusioni piastriniche.

Alterazioni acquisite della funzione piastrinica Le alterazioni acquisite della funzione piastrinica sono frequenti, di solito secondarie a farmaci, e al loro meccanismo d'azione (come, per esempio, in corso di terapia antiaggregante) o indipendentemente da questo (come in seguito alla somministrazione di alte dosi di penicillina). Simili alterazioni si osservano anche in corso di uremia. Si tratta probabilmente di condizioni a eziologia multifattoriale, il cui effetto ultimo è un deficit di adesione e attivazione. Il difetto piastrinico viene migliorato soprattutto dalla dialisi, oltre che dall'aumento dell'ematocrito fino al 27-32%, dalla somministrazione di DDAVP (0,3 μg/kg) o di estrogeni coniugati. Disfunzione piastrinica si osserva anche nei bypass cardiopolmonari, dovuta all'effetto sulle piastrine del circuito artificiale; i sintomi emorragici rispondono alle trasfusioni piastriniche. La disfunzione piastrinica osservata in corso di malattie ematologiche può essere il risultato di una interferenza non specifica delle paraproteine circolanti o di difetti piastrinici intrinseci, come nelle sindromi mieloproliferative e mielodisplastiche

MALATTIA DI VON WILLEBRAND

La malattia di von Willebrand (vWD) è la malattia emorragica congenita più frequente, per la quale si stima, sulla base dei reperti di laboratorio, un'incidenza di circa l'1%, mentre sulla base dei dati di soggetti sintomatici sembra che interessi lo 0,1% della popolazione. Il vWF svolge due funzioni: 1) è la principale molecola di adesione che lega la piastrina al subendotelio esposto; 2) è la proteina legante il fattore VIII, prolungandone in maniera significativa l'emivita in circolo. La funzione di adesione piastrinica del vWF, ma non quella di legame con fattore VIII, dipende in maniera critica dalla presenza di grossi multimeri di vWF. La maggior parte dei sintomi della vWD sono simili a quelli legati a una trombocitopeina, ad eccezione dei casi più severi, quando il fattore VIII è sufficientemente basso da causare sintomi simili a quelli associati a un suo deficit (emofilia A).

La vWD è stata suddivisa in tre tipi principali con quattro sottotipi per il tipo 2 (Tab. 109-2). Fino a oggi il tipo più comune di vWD, che riguarda almeno l'80% dei casi, è la malattia di tipo 1, con una riduzione parallela dei livelli di proteina vWF, della sua attività funzionale e di fattore VIII. I pazienti manifestano soprattutto sanguinamenti dalle mucose, anche se possono essere osservate emorragie postoperatorie. I sintomi emorragici sono molto rari nella prima infanzia e di solito si manifestano alla fine dell'età infantile con epistassi e diffuse ecchimosi. Dal momento che tali sintomi sono di comune osservazione nell'infanzia, il medico dovrebbe prestare particolare attenzione alle ecchimosi in sedi difficilmente esposte ai traumi e/o a epistassi prolungate che richiedono l'intervento medico. Anche la menorragia è una manifestazione comune della vWD: un sanguinamento mestruale causa di anemia dovrebbe imporre una valutazione della presenza di vWD e, in caso di negatività, l'esecuzione di esami specifici per la ricerca di alterazioni della funzione piastrinica. Frequentemente la vWD di tipo 1 lieve si manifesta in occasione di un'estrazione dentaria, soprattutto dell'ottavo dente (dente del giudizio), o in caso di tonsillectomia.

Non tutti i pazienti con bassi livelli di vWF presentano manifestazioni emorragiche. Il fatto che i pazienti sanguinino o no dipende dall'equilibrio emostatico in toto che essi hanno ereditato, unitamente alle influenze ambientali e al tipo di impegno emostatico cui hanno dovuto far fronte. Sebbene la trasmissione della vWD sia autosomica, sono molti i fattori che in-

TABELLA 109-2 DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLA MALATTIA DI VON WILLEBRAND

Tipo	aPTT	Antigene vWF	Attività del vWF	Attività di FVIII	Multimero
1	Normale o ↑	↓	↓	↓	Distribuzione normale, ridotta quantità
2A	Normale o ↑	↓	↓↓	↓	Perdita di multimeri di peso molecolare elevato o intermedio
2B[a]	Normale o ↑	↓	↓↓	↓	Perdita di multimeri di peso molecolare elevato
2M	Normale o ↑	↓	↓↓	↓	Distribuzione normale, ridotta quantità
2N	↑↑	Normale o ↓[b]	Normale o ↓[b]	↓↓	Distribuzione normale
3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	Assenti

[a] Di solito è presente anche una riduzione della conta piastrinica.
[b] Nello stato di omozigosi per il tipo 2N i livelli di FVIII sono molto bassi; nello stato di eterozigosi si osserva solo in associazione con la vWD di tipo 1.
Abbreviazioni: aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; vWF, fattore di von Willebrand, F, fattore.

fluenzano sia i livelli di vWF sia le manifestazioni emorragiche. Anche se non tutti sono noti, alcuni come il gruppo sanguigno, la funzione tiroidea, la razza, lo stress, l'esercizio e le influenze ormonali (sia endogene sia esogene) hanno un ruolo ben definito. I pazienti con gruppo sanguigno 0 hanno livelli di vWF quasi dimezzati rispetto ai pazienti di gruppo AB; l'intervallo di normalità per i pazienti di gruppo 0 si sovrappone a quello che di solito è considerato diagnostico per la vWD. Una lieve riduzione del livello di vWF dovrebbe forse essere considerata più un fattore di rischio per sanguinamento piuttosto che una malattia in atto.

I pazienti con vWD di tipo 2 hanno difetti funzionali e il risultato della determinazione antigenica di vWF è significativamente più elevato di quello del test che misura l'attività funzionale. Nei tipi 2A, 2B e 2M l'attività del vWF è ridotta, misurata come cofattore della ristocetina o attività di legame con il collagene. Nella vWD di tipo 2A l'alterazione della funzione è dovuta sia all'aumentata suscettibilità al clivaggio da parte di ADAMTS13 – con il risultato di una perdita di multimeri di peso molecolare intermedio ed elevato – sia alla ridotta secrezione degli stessi multimeri da parte della cellula. La vWD di tipo 2B è la conseguenza di mutazioni che causano un aumentato legame spontaneo del vWF alle piastrine circolanti e successiva eliminazione del complesso così formato da parte del sistema reticoloendoteliale. Il vWF presente nel plasma del paziente è carente dei multimeri a più elevato peso molecolare e la conta piastrinica è di solito modestamente ridotta. Il tipo 2M, invece, è il risultato di un gruppo di mutazioni che provocano alterazioni funzionali della molecola senza coinvolgere la struttura multimerica.

La vWD di tipo 2N è dovuta a mutazioni del vWF che impediscono il legame con il fattore VIII. Quando quest'ultimo è stabilizzato dal legame con il vWF, il fattore VIII, nei pazienti con vWD di tipo 2N, mostra un'emivita molto breve e livelli marcatamente ridotti. Tale condizione è talora definita emofilia autosomica. La vWD di tipo 3, che è la forma più grave, include pazienti con virtuale assenza di antigene vWF (di solito <10%). I pazienti manifestano sintomi postoperatori a livello di mucose e articolazioni, così come altre manifestazioni emorragiche. In alcuni pazienti affetti da tale tipo di patologia, soprattutto in quelli con ampie delezioni del gene del vWF, c'è il rischio che si sviluppino anticorpi contro il vWF infuso.

La vWD acquisita è una malattia rara, di più comune osservazione nei pazienti con sottostanti malattie linfoproliferative, tra cui gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS), mieloma multiplo e macroglobulinemia di Waldenström. Essa è diagnosticata più frequentemente nell'ambito delle MGUS e dovrebbe essere sospettata soprattutto nei pazienti più anziani, che esordiscono con gravi manifestazioni emorragiche dalle mucose.

La sindrome di Heyde (stenosi aortica ed emorragie gastrointestinali) è attribuita alla presenza di angiodisplasia dell'apparato digerente in pazienti con stenosi aortica. Lo stress meccanico che si crea con il passaggio del sangue attraverso la valvola aortica stenotica sembra produrre una variazione del vWF, rendendolo suscettibile alle proteasi sieriche. Conseguentemente vengono perse le forme multimeriche di grosse dimensioni, con il risultato di una vWD di tipo 2 acquisita, reversibile dopo la sostituzione valvolare.

T MALATTIA DI VON WILLEBRAND

Il cardine del trattamento della vWD di tipo 1 è la 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP o desmopressina), che provoca il rilascio di vWF e fattore VIII dai depositi endoteliali. La DDAVP può essere infusa per via endovenosa o somministrata per via intranasale sotto forma di spray (1,5 mg/ml). Il picco di attività dopo infusione endovenosa è a circa 30 minuti, quello dopo somministrazione intranasale a 2 ore. La dose usuale è di 0,3 μg/kg endovena o di 2 spruzzi (uno per ogni narice) nei pazienti con peso superiore a 50 kg (un solo spruzzo per quelli con peso inferiore a 50 kg). Si raccomanda che i pazienti con vWD effettuino un test con DDAVP per valutare la risposta prima del trattamento. Nei pazienti che rispondono bene al trattamento (aumento dei valori di 2-4 volte), la DDAVP può essere utilizzata in caso di procedure a rischio emorragico lieve-moderato e, in relazione alla procedura, possono essere necessarie dosi ulteriori, di solito da somministrare ogni 12-24 ore. Assunzioni meno frequenti possono dar luogo in misura minore a tachifilassi, che si verifica quando la sintesi non può compensare i depositi esauriti. Il maggiore effetto collaterale della DDAVP è l'iponatriemia secondaria alla ridotta *clearance* dell'acqua libera, effetto di più comune osservazione in pazienti molto giovani o molto anziani, motivo per cui dovrebbe essere consigliata a tutti i pazienti una restrizione idrica nelle 24 ore successive a ciascuna dose.

Alcuni pazienti con vWD di tipo 2A e 2M rispondono alla DDAVP, tanto che essa può essere utilizzata per interventi minori. Per gli altri sottotipi, per la malattia di tipo 3 e per gli interventi maggiori che richiedono più lunghi periodi di emostasi normale, può essere attuata la terapia sostitutiva con vWF. I concentrati contenenti vWF trattati per inattivare i virus sono ritenuti più sicuri dei crioprecipitati utilizzati come terapia sostitutiva. Lo Humate-P è l'unico prodotto approvato dalla FDA per tale indicazione negli USA, mentre altri concentrati sono stati sperimentati e uno di questi è disponibile in alcune nazioni europee.

La terapia antifibrinolitica, sia con acido ε-aminocaproico sia con acido tranexamico, è importante, sia da sola sia in associazione, soprattutto per la prevenzione e il trattamento di emorragie dalle mucose. Tali farmaci sono particolarmente utili nella profilassi associata a procedure odontoiatriche e, insieme con la DDAVP, per le estrazioni dentarie, la tonsillectomia, la menorragia e interventi sulla prostata. La terapia antifibrinolitica è controindicata nell'ambito di sanguinamenti dal tratto superiore delle vie urinarie, a causa del rischio di ostruzione ureterale.

ALTERAZIONI DELLA PARETE VASALE

La parete dei vasi sanguigni è parte integrante dell'emostasi e il separarla dal fattore circolatorio non è corretto, soprattutto in alterazioni quali la PTT o la HIT che chiaramente interessano l'endotelio. Processi flogistici localizzati alla parete vasale come le vasculiti o le malattie congenite del tessuto connettivo provocano anomalie della parete vasale.

MALATTIE METABOLICHE E INFIAMMATORIE

Le malattie acute febbrili possono provocare un danno vascolare quale risultato della precipitazione di immunocomplessi contenenti antigeni virali o i virus stessi. Alcuni patogeni, come le Rickettsie, agenti causali della febbre bottonosa delle Montagne Rocciose, si replicano all'interno delle cellule endoteliali danneggiandole. La porpora vascolare può verificarsi in pazienti con gammopatie policlonali, anche se si osserva più frequentemente in quelli affetti da gammopatie monoclonali, comprese la macroglobulinemia di Waldenström, il mieloma multiplo e la crioglobulinemia. Nei pazienti affetti da crioglobulinemia mista si sviluppa un *rash* maculopapulare più esteso, dovuto a un danno della parete vasale mediato da immunocomplessi.

I pazienti con scorbuto (deficit di vitamina C) presentano episodi dolorosi di sanguinamento cutaneo perifollicolare, così come manifestazioni emorragiche sistemiche. La vitamina C è necessaria per la sintesi di idrossiprolina, un costituente essenziale del collagene. Nei pazienti affetti dalla sindrome di Cushing o in terapia cronica con glucocorticoidi si manifestano sanguinamento cutaneo e suscettibilità alle ecchimosi, dovuti ad atrofia del tessuto connettivo di sostegno. Un simile fenomeno è legato anche all'invecchiamento, per cui, in seguito a traumi minori, il sangue si diffonde superficialmente al di sotto dell'epidermide. Tale evento viene denominato *porpora senile* ed è più frequente sulla cute che sia stata precedentemente danneggiata da esposizione al sole.

La porpora di Schönlein-Henoch, o anafilattoide, è una vasculite a risoluzione spontanea che si verifica nei bambini e nei giovani adulti. I pazienti mostrano una reazione infiammatoria acuta con precipitazione di immunoglobine IgA, e fattori del complemento a livello di capillari, tessuti mesangiali e piccole arteriole, con conseguente aumentata permeabilità vascolare ed emorragie localizzate. La sindrome è spesso preceduta da un'infezione delle vie respiratorie superiori, frequentemente una faringite streptococcica, o è scatenata da allergie a farmaci o alimenti. Nei pazienti si sviluppa un *rash* purpurico sulla superficie estensoria di braccia e gambe, di solito accompagnato da poliartralgie o artrite, dolore addominale ed ematuria da glomerulonefrite focale. Tutti i test per la coagulazione sono normali, ma può verificarsi insufficienza renale. I corticosteroidi possono produrre un miglioramento sintomatico, senza però alterare il decorso della malattia.

ALTERAZIONI CONGENITE DELLA PARETE VASALE

I pazienti con alterazioni congenite della matrice del tessuto connettivo, come la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos e lo pseudoxantoma elasticum, frequentemente riferiscono suscettibilità alle ecchimosi. Le anomalie vascolari congenite possono provocare diatesi emorragica e ciò è soprattutto riscontrabile nella teleangectasia emorragica ereditaria (HHT o malattia di Osler-Weber-Rendu), una malattia in cui i capillari abnormemente teleangectasici provocano frequenti episodi emorragici, soprattutto dal naso e dell'apparato gastroenterico. Possono anche osservarsi malformazioni arterovenose (MAV) a livello polmonare, encefalico ed epatico. La teleangectasia può spesso essere visualizzata a livello delle mucose orale e nasale. Due geni sono coinvolti nella patogenesi della malattia: *eng* (endoglina) sul cromosoma 9q33-34 (cosiddetta HHT di tipo 1), associato a MAV

polmonari nel 40% dei casi, e *alk1* (*activin-receptor-like kinase* 1) sul cromosoma 12q13, associato a un rischio molto inferiore di MAV polmonari.

RINGRAZIAMENTI

Robert Handin, MD, ha contribuito alla stesura di questo capitolo nella precedente, XVI, edizione di questo libro. Una parte del suo contributo originale è stata mantenuta in questa nuova edizione.

BIBLIOGRAFIA

AREPALLY GM, ORTEL TL: Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 355:809, 2006

ARMSTRONG E, KONKLE BA: Von Willebrand Disease, in *Clinical Hematology*, 1st ed, NS Young et al (eds). Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006, pp 830–841

CINES DB, MCMILLAN R: Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Annu Rev Med 56:425, 2005

GEORGE JN: Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 354:1927, 2006

RAO AK et al: Inherited defects in platelet signaling mechanisms. Semin Thromb Hemostas 30:525, 2004

SADLER JE: New concepts in von Willebrand disease. Annu Rev Med 56:173, 2005

WARKENTIN TE: Heparin-induced thrombocytopenia. Disease-A-Month 51:141, 2005

110 Difetti della coagulazione

Valder Arruda, Katherine A. High

I deficit dei fattori della coagulazione sono noti da secoli. I pazienti con deficit genetici dei fattori plasmatici della coagulazione manifestano nel corso dell'intera vita episodi emorragici ricorrenti a livello articolare, muscolare e delle cavità, sia spontanei sia post-traumatici. I deficit congeniti più comuni sono le emofilie, malattie legate al cromosoma X e causate dal deficit di fattore VIII (FVIII, emofilia A) o fattore IX (FIX, emofilia B). Rari difetti congeniti, causa di emorragie dovuti a deficit di altri fattori, come FII (protrombina), FV, FVII, FX, FXI, FXIII e fibrinogeno sono di solito trasmessi con modalità autosomica recessiva (Tab. 110-1). I progressi effettuati nella caratterizzazione molecolare dei deficit dei fattori della coagulazione hanno contribuito alla migliore comprensione dei fenotipi patologici, consentendo approcci terapeutici mirati grazie allo sviluppo di piccole molecole, proteine ricombinanti o terapie cellulari e geniche.

I comuni test utilizzati per lo studio dell'emostasi rappresentano uno *screening* iniziale per l'attività dei fattori della coagulazione (Fig. 110-1) e il fenotipo patologico è spesso in relazione con il livello di attività coagulante. Un valore anomalo isolato del tempo di protrombina (PT) è indice di un deficit di FVII, mentre il prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) indica più comunemente un'emofilia o un deficit di fattore XI (Fig. 110-1). Il prolungamento sia di PT sia di aPTT fa ipotizzare deficit di FV, FX, FII o anomalie del fibrinogeno. L'aggiunta al plasma del paziente del fattore mancante a dosi scalari correggerà il valore alterato e il risultato sarà espresso come percentuale rispetto all'attività osservata nei soggetti normali.

I deficit acquisiti della coagulazione sono più frequenti rispetto a quelli congeniti e tra i più comuni vi sono la diatesi emorragica da epatopatia, la coagulazione intravascolare disseminata (CID) e il deficit di vitamina K. In tali condizioni la coagulazione del sangue è alterata a causa del deficit di più di un fattore e le manifestazioni emorragiche sono il risultato di anomalie dell'emostasi sia primaria (interazioni tra vasi e piastrine) sia secondaria (coagulazione).

Lo sviluppo di anticorpi diretti contro proteine plasmatiche della coagulazione, denominati *inibitori*, è un problema relativamente raro che più spesso interessa i pazienti affetti da emofilia A o B e deficit di FXI che ricevono dosi ripetute della proteina mancante per il controllo delle manifestazioni emorragiche. La presenza di inibitori si osserva anche nei soggetti senza deficit genetico dei fattori della coagulazione, per esempio nel periodo post partum, o come manifestazione di malattie autoimmuni o neoplastiche sottostanti, oppure in forma idiopatica. Sono stati riportati rari casi di inibitori della trombina o di FV in pazienti che avevano ricevuto preparazioni per uso topico a base di trombina bovina come agente emostatico locale nel corso di interventi chirurgici complessi. Il riconoscimento degli inibitori si basa sugli stessi test utilizzati per la diagnosi dei deficit congeniti dei fattori della coagulazione. L'aggiunta della proteina mancante al plasma del paziente che contiene un inibitore non correggerà tuttavia i valori anormali di aPTT e/o PT. Questa è la principale differenza di laboratorio tra deficit dei fattori della coagulazione e presenza di inibitori dei fattori della coagulazione e sono necessarie indagini ulteriori per misurare la specificità dell'inibitore e la sua titolazione.

Il trattamento di queste alterazioni causa di emorragie richiede spesso la somministrazione della proteina deficitaria, mediante prodotti ricombinanti, derivati purificati del plasma o plasma fresco congelato. È quindi indispensabile l'acquisizione di una corretta diagnosi per ottimizzare la cura del paziente, evitando esposizioni non necessarie ai rischi di malattie trasmissibili con emoderivati.

TABELLA 110-1 CARATTERISTICHE GENETICHE E DI LABORATORIO DEI DIFETTI CONGENITI DELLA COAGULAZIONE

Fattore della coagulazione deficitario	Modalità di trasmissione	Prevalenza nella popolazione generale	Anomalie di laboratorio[a] aPTT	PT	TT	Livelli emostatici minimi	Trattamento	Emivita plasmatica
Fibrinogeno	AR	1/1 000 000	+	+	+	100 mg/dl	Crioprecipitato	2-4 giorni
Protrombina	AR	1/2 000 000	+	+	–	20-30%	PFC/PCC	3-4 giorni
Fattore V	AR	1/1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	PFC	36 ore
Fattore VII	AR	1/500 000	–	+	–	15-20%	PFC/PCC	4-6 ore
Fattore VIII	Legata al cromosoma X	1/5000	+	–	–	30%	Concentrati di FVIII	8-12 ore
Fattore IX	Legata al cromosoma X	1/30 000	+	–	–	30%	Concentrati di FIX	18-24 ore
Fattore X	AR	1/1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	PFC/PCC	40-60 ore
Fattore XI	AR	1/1 000 000	+	–	–	15-20%	PFC	40-70 ore
Fattore XII	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	60 ore
Chininogeno ad alto peso molecolare	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	150 ore
Precallicreina	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	35 ore
Fattore XIII	AR	1/2 000 000	–	–	+/–	2-5%	Crioprecipitato	11-14 giorni

[a] Valori compresi nell'intervallo di normalità (-) o allungati (+).
[b] Il trattamento non è indicato in assenza di rischio emorragico.
Abbreviazioni: aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; AR, autosomica recessivo; ND, non determinato; PCC, concentrati di complesso protrombinico; PFC, plasma fresco congelato; PT tempo di protrombina; TT, tempo di trombina.

EMOFILIA

PATOGENESI E MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'emofilia è una malattia emorragica a carattere recessivo legata al cromosoma X, dovuta a mutazioni del gene *F8* (emofilia A o classica) o del gene *F9* (emofilia B). La malattia colpisce 1 ogni 10 000 maschi nel mondo, in tutti i gruppi etnici, e l'emofilia A rappresenta l'80% di tutti i casi. Gli individui di sesso maschile presentano manifestazioni cliniche mentre le femmine, con un solo gene mutato, sono generalmente asintomatiche. In circa il 30% dei casi non si ha un'anamnesi familiare per la malattia e in tali situazioni l'80% delle madri è portatrice di una mutazione allelica ex novo.

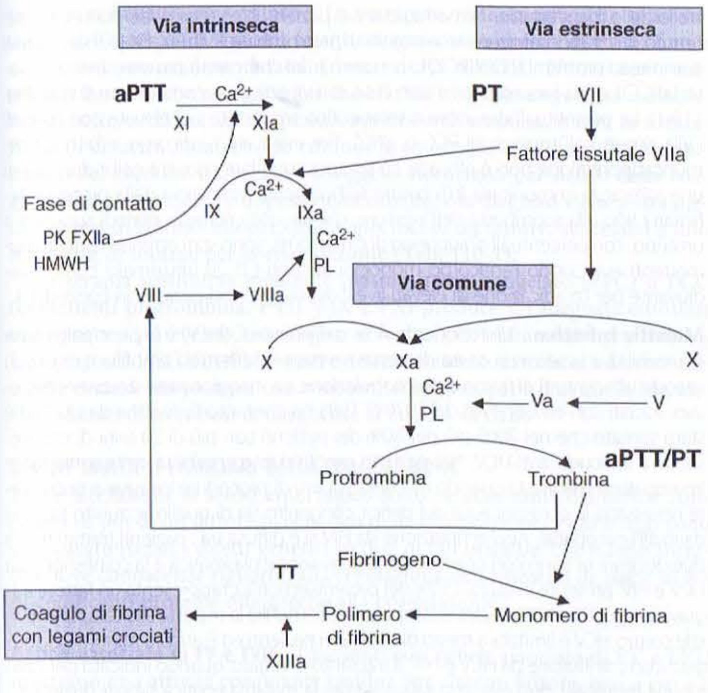


FIGURA 110-1 Cascata della coagulazione e valutazione di laboratorio dei deficit dei fattori della coagulazione attraverso l'uso del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), del tempo di protrombina (PT) e del tempo di trombina.

Nei geni *F8* o *F9* sono state identificate più di 500 diverse mutazioni. Una delle più comuni per l'emofilia A è quella che comporta un'inversione di sequenza dell'introne 22, presente nel 40% dei casi di emofilia A grave. I progressi della diagnosi molecolare permettono oggi l'identificazione precisa delle mutazioni consentendo un'accurata diagnosi nelle donne portatrici del gene per l'emofilia nelle famiglie affette.

Le emofilie A e B sono clinicamente indistinguibili. In base al fenotipo della malattia, in relazione con l'attività residua di FVIII o FIX, l'emofilia è classificata come grave (<1%), moderata (1-5%) o lieve (6-30%). Nelle forme gravi e moderate la malattia è caratterizzata da episodi emorragici a livello di articolazioni (emartri), tessuti molli e muscoli dopo traumi lievi o anche spontaneamente. I pazienti affetti dalla forma lieve manifestano invece raramente emorragie, che sono comunque di solito secondarie a traumi. Tra i soggetti con attività residua di FVIII o FIX superiore al 25%, la malattia viene riconosciuta solo a causa di emorragie dopo gravi traumi o in occasione di esami di laboratorio di routine prima di un intervento chirurgico. Di solito nell'ambito dei test per la coagulazione emerge solo il prolungamento del valore di aPTT. I pazienti affetti da emofilia presentano normalità sia del tempo di emorragia sia della conta piastrinica e la diagnosi viene posta dopo la specifica determinazione dell'attività coagulante di FVIII o FIX.

Nei primi anni di vita può manifestarsi emorragia dopo la circoncisione o, raramente, un episodio emorragico intracranico. La malattia si fa più evidente quando i bambini cominciano a camminare o gattonare e, nelle forme gravi, le manifestazioni emorragiche più frequenti sono gli emartri ricorrenti, potenzialmente a carico di qualsiasi articolazione, anche se interessano più spesso ginocchi, gomiti caviglie, spalle e anche. Gli emartri acuti sono dolorosi e accompagnati da segni locali come tumefazione ed eritema. Per evitare il dolore il paziente può assumere posture obbligate, con il risultato di contratture muscolari. I bambini piccoli, ancora incapaci di comunicare verbalmente, mostrano irritabilità e immobilità dell'articolazione affetta. Gli emartri cronici sono debilitanti, caratterizzati da ispessimento sinoviale e sinovite, in risposta alla presenza di sangue intrarticolare. Dopo che un'articolazione è stata danneggiata, i ricorrenti episodi emorragici producono una condizione clinica di "articolazione bersaglio", e si stabilisce un circolo vizioso dovuto al sanguinamento, cui consegue una progressiva deformità articolare che, nei casi più gravi, necessita di un intervento chirurgico come unica opzione terapeutica. Gli ematomi all'interno della muscolatura degli arti possono portare a compressione estrinseca di arterie, vene o nervi con possibile evoluzione in una sindrome compartimentale.

Il sanguinamento all'interno dell'orofaringe, del sistema nervoso centrale e dello spazio retroperitoneale rappresenta un evento potenzialmente fatale che richiede una terapia immediata. Le emorragie retroperitoneali, possono causare l'accumulo di grandi quantità di sangue con formazione di masse, a cui conseguono calcificazioni e reazione tissutale infiammatoria (sindrome pseudotumorale), oltre che provocare danni al nervo femorale. Gli pseudotumori possono formarsi anche nelle ossa, soprattutto a carico di quelle lunghe degli arti inferiori. Nei pazienti emofilici è frequente l'ematuria, anche in assenza di patologie genitourinarie; si tratta comunque spesso di una condizione che si risolve spontaneamente, senza richiedere una terapia specifica

TEMOFILIA

In assenza di trattamento i pazienti con emofilia grave hanno un'aspettativa di vita limitata. I progressi nel frazionamento del sangue durante la II guerra mondiale avevano portato al concetto di un possibile uso del plasma per trattare l'emofilia, anche se i volumi richiesti per raggiungere incrementi, peraltro modesti, dei fattori circolanti limitavano l'utilizzo delle trasfusioni di plasma come approccio terapeutico. Dopo che negli anni '60 fu scoperto che i crioprecipitati di plasma erano ricchi di FVIII, oltre alla possibilità di purificare FVIII e FIX dal plasma, si giunse, nel decennio successivo, all'introduzione della terapia infusionale con i concentrati dei fattori mancanti. La disponibilità dei concentrati portò a un drastico miglioramento dell'aspettativa e della qualità di vita nei soggetti affetti da emofilia grave, anche se purtroppo la contaminazione degli emoderivati da parte di virus epatitici e, successivamente, HIV provocò la trasmissione di tali infezioni nella popolazione emofilica. Le complicanze legate all'HIV o all'epatite C rappresentano attualmente le principali cause di morte tra gli adulti statunitensi affetti da emofilia grave. L'introduzione delle procedure per l'inattivazione virale negli emoderivati, nel corso della metà degli anni'80, ha ridotto notevolmente il rischio di HIV ed epatiti, ulteriormente diminuito con l'avvento della produzione di FVIII e FIX ricombinanti, entrambi autorizzati per l'uso nel 1990. Nei pazienti emofilici nati dopo il 1985 è rara l'osservazione di contagio con virus epatitici o HIV e oggi la loro aspettativa di vita raggiunge i 65 anni di età.

Nell'emofilia la terapia sostitutiva con i fattori mancanti può essere effettuata sia in risposta a una manifestazione emorragica sia come profilassi. La profilassi primaria viene definita come strategia volta al mantenimento costante dei fattori mancanti a livelli di circa l'1%, al fine di prevenire le emorragie e soprattutto il manifestarsi di emartri. I ragazzi emofilici trattati con infusioni regolari di FVIII (per 3 giorni alla settimana) o FIX (per 2 giorni alla settimana) possono raggiungere la pubertà senza evidenti anomalie articolari. Sebbene altamente raccomandato, tale protocollo di terapia è effettuato in meno del 30% dei pazienti a causa del costo elevato, della difficoltà a reperire accessi venosi periferici nei soggetti giovani e ai potenziali rischi sia infettivi sia trombotici dei cateteri venosi centrali utilizzati per lunghi periodi.

I principi generali riguardo al trattamento delle emorragie nei pazienti emofilici sono 1) la necessità di iniziare il trattamento non appena possibile, poiché i sintomi spesso precedono l'evidenza obiettiva del sanguinamento (proprio per la superiorità di un intervento precoce, qualora un paziente affidabile riferisca sintomi tipici di emorragia a livello articolare, lamenti cefalee, oppure in caso di incidenti automobilistici o di altra natura, andrebbe instaurata un'immediata terapia sostitutiva e avviata l'esecuzione di ulteriori indagini di laboratorio); 2) la necessità di evitare farmaci che alterino la funzione piastrinica come l'acido acetilsalicilico, da solo o in associazione, preferendo farmaci come l'ibuprofene o il propoxifene per il controllo del dolore.

I fattori VIII e IX sono dosati in unità. Un'unità è, per definizione, la quantità di FVIII (100 ng/ml) o FIX (5 µg/ml) presente in 1 ml di plasma normale. Un'unità di FVIII per kg di peso corporeo provoca un incremento del 2% dei livelli plasmatici di FVIII e la dose necessaria per incrementare i livelli di FVIII fino al 100% in un paziente di 70 kg affetto da emofilia grave (<1%) può essere calcolata utilizzando la semplice formula illustrata sotto. I livelli circolanti di FVIII saranno aumentati del 100% utilizzando 3500 U di FVIII:

Dose di FVIII (UI) = livelli di FVIII desiderati – livelli di FVIII basali x peso corporeo (kg) x 0,5 unità/kg

Le dosi sostitutive di FIX sono differenti da quelle di FVIII poiché il recupero di FIX dopo l'infusione è solamente il 50% del valore atteso. La formula per la terapia sostitutiva con FIX è la seguente:

Dose di FIX (UI) = livelli di FIX desiderati – livelli di FIX basali x peso corporeo (kg) per 1 unità/kg

Per il mantenimento dei livelli terapeutici di FVIII, la cui emivita è di 8-12 ore, sono richieste due iniezioni giornaliere, a differenza del mantenimento di quelli di FIX per il quale, avendo esso un'emivita di circa 24 ore, è sufficiente la monosomministrazione giornaliera. In situazioni particolari, per esempio dopo un intervento chirurgico, può essere preferibile l'infusione continua del fattore, onde avere la sicurezza di ottenere livelli persistenti, e a costi inferiori.

Il crioprecipitato arricchito con FVIII (ogni sacca contiene circa 80 UI di FVIII) era di comune utilizzo nei decenni precedenti per il trattamento dell'emofilia A. Nonostante sia ancora in uso in alcuni Paesi in via di sviluppo, a causa del rischio di malattie trasmissibili con gli emoderivati dovrebbe essere evitato nei pazienti emofilici se vi è la disponibilità di concentrati.

Le manifestazioni emorragiche moderate come gli emartri non complicati o gli ematomi superficiali richiedono una terapia iniziale con livelli di fattore del 30-50%. Dosi aggiuntive, per mantenere livelli del 15-25% per i 2 o 3 giorni successivi, sono indicate in caso di emartri gravi, specialmente se a carico dell'"articolazione bersaglio". I vasti ematomi e le emorragie intramuscolari profonde richiedono livelli di fattore del 50% o più elevati in caso di mancato miglioramento della sintomatologia, per un periodo di una settimana o superiore. Il controllo delle emorragie gravi, comprese quelle a livello di orofaringe, sistema nervoso centrale e spazio retroperitoneale, richiede livelli costanti di proteina, del 50-100%, per 7-10 giorni. Scopo della terapia sostitutiva profilattica prechirurgica è raggiungere livelli normali di fattore (100%) per un periodo di 7-10 giorni. Successivamente essa può essere scalata secondo l'entità delle ferite chirurgiche. Poiché la chirurgia orale si associa a danno tissutale esteso, è richiesta di solito una terapia sostitutiva per 1-3 giorni associata a farmaci antifibrinolitici per via orale.

TERAPIA NON TRASFUSIONALE NELL'EMOFILIA **DDVAP** La DDVAP (1-deamino-8-D-arginina vasopressina) e un analogo sintetico della vasopressina che determina un transitorio aumento dei livelli sia di FVIII sia di fattore di von Willebrand (vWF), ma non di FIX, mediante un meccanismo mediato dalle cellule endoteliali. I pazienti affetti da emofilia A di grado lieve o moderato dovrebbero essere sottoposti a un test per determinare la sensibilità alla DDAVP prima di utilizzarla come terapia. La DDVAP alla dose di 0,3 µg/kg di peso corporeo infusa nell'arco di 20 minuti dovrebbe determinare un aumento dei livelli di FVIII pari al doppio o al triplo di quelli basali, con il raggiungimento di un picco a 30-60 minuti dal termine dell'infusione. La DDVAP non aumenta i livelli di FVIII nei pazienti affetti da emofilia A grave, in quanto tali soggetti non hanno depositi dai cui il fattore può essere rilasciato. Poiché il meccanismo d'azione è quello di un'aumentata liberazione piuttosto che di una sintesi *ex novo* di FVIII e vWF, dosi ripetute di DDVAP provocano il fenomeno della tachifilassi. Più di tre dosi consecutive diventano quindi inefficaci e se per il paziente è indicato un ulteriore trattamento è necessario ricorre all'infusione di FVIII per ottenere un'emostasi adeguata.

Farmaci antifibrinolitici Manifestazioni emorragiche a livello gengivale, gastroenterico o in occasione di interventi chirurgici al cavo orale richiedono per il controllo locale dell'emostasi l'uso di antifibrinolitici come l'acido ε-aminocaproico (EACA) o l'acido tranexamico. La durata del trattamento, a seconda delle indicazioni cliniche, è di una settimana o superiore. L'acido tranexamico è somministrato alla dose di 25 mg/kg da 3 a 4 volte al giorno, mentre il trattamento con EACA richiede una dose di carico di 200 mg/kg (fino a un massimo di 10 g) seguita da 100 mg/kg (con un massimo di 30 g/die) ogni 6 ore. Tali farmaci non sono indicati per il controllo dell'ematuria a causa del rischio di formazione di coaguli occludenti il lume delle vie genitourinarie.

COMPLICANZE **Formazione di inibitori** La formazione di alloanticorpi diretti contro FVIII o FIX rappresenta attualmente la principale complicanza legata al trattamento dell'emofilia. Si stima che la prevalenza di inibitori di FVIII sia del 5-10% in tutti i casi e di circa il 20% nei soggetti affetti da emofilia A grave. La prevalenza di inibitori di FIX è invece solo del 3-5% in tutti i pazienti affetti da emofilia B. I soggetti con rischio maggiore per la formazione di inibitori sono quelli con grave deficit (>80% di tutti casi con presenza di inibitori), i pazienti con anamnesi familiare per la formazione di inibitori, i soggetti di origine africana, gli individui con mutazioni dei geni di FVIII o FIX che sono causa di ampie delezioni a carico di regioni codificanti, i portatori di grossolani riarrangiamenti genici. Gli inibitori si formano di solito nei primi anni di vita, in media a circa 2 anni di età e dopo un periodo cumulativo pari a 10 giorni di esposizione.

La diagnosi clinica della presenza di inibitori va sospettata quando il paziente non risponde più alla terapia sostitutiva con il fattore mancante alle dosi terapeutiche. La presenza di inibitori è causa di aumento sia di morbilità sia di mortalità nei pazienti affetti da emofilia e, poiché riconoscerne precocemente la presenza è fondamentale per un'efficace correzione dell'emostasi o per l'eradicazione degli anticorpi, la maggior parte dei centri che curano le emofilie ha adottato programmi di screening annuali per la determinazione degli inibitori. Il test di laboratorio necessario per confermare la loro presenza è la determinazione dell'aPTT associando plasma normale. Nella maggior parte dei pazienti affetti da emofilia la miscela 1:1 con plasma normale corregge completamente il valore di aPTT, mentre, in presenza di inibitori, non si ha la correzione, poiché gli inibitori neutralizzano l'attività coagulante di FVIII contenuto nel plasma normale. Il test Bethesda, mediante l'utilizzo di un principio simile, definisce sia la specificità dell'inibitore sia la sua titolazione. Il risultato è espresso in unità Bethesda (BU): 1 BU è la quantità di anticorpo che neutralizza il 50% dell'attività coagulante di FVIII o FIX presenti nel plasma normale dopo 2 ore di incubazione a 37 °C. Clinicamente, i soggetti con inibitori sono classificati come "low responders" o "high responders", metodo che permette l'applicazione di linee guida per una gestione ottimale. La terapia nei pazienti con inibitori ha due scopi: il controllo degli eventi emorragici e l'eradicazione dell'inibitore. Per il controllo delle emorragie, i pazienti *low responders* (con titoli <5BU) rispondono bene ad alte dosi di FVIII umano o porcino (50-100 U/kg) con incremento minimo o nullo del titolo di inibitore del FVIII. I pazienti *high responders* invece, con titolo iniziale di inibitori >10 BU o un dato anamnestico di titolo anticorpale >10 BU, anche se con basso titolo iniziale, non rispondono ai concentrati di FVIII o FIX. Il controllo delle manifestazioni emorragiche nei pazienti *high responders* può essere ottenuto utilizzando concentrati arricchiti di protrombina, FVII, FIX, FX [concentrati di complesso protrombinico (PCC) o concentrati di complesso protrombinico attivato (aPCC)] e più recentemente con l'uso di FVII attivato ricombinante (FVIIa) (Fig. 110-1). Le percentuali di successo terapeutico sono state più elevate con l'uso di FVIIa rispetto all'impiego di PCC o aPCC. Per eradicare l'anticorpo inibitore, l'immunosoppressione non è efficace. La strategia migliore consiste nell'induzione di una tolleranza immunitaria (ITI) basata sull'infusione giornaliera della proteina deficitaria fino alla scomparsa dell'inibitore, che di solito richiede periodi superiori a un anno, con percentuali di successo di circa il 60%. Sono stati ottenuti risultati promettenti associando l'anticorpo monoclonale anti-CD 20 (rituximab) come coadiuvante per l'eradicazione di elevati livelli di anticorpi nei pazienti in corso di ITI.

Malattie infettive L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è la principale causa di morbilità e la seconda causa di morte nei pazienti affetti da emofilia trattati con i vecchi concentrati di fattori della coagulazione. La maggior parte dei pazienti giovani trattati con emoderivati dal 1970 al 1985 ha contratto l'infezione da HCV ed è stato stimato che nel 2006 più dell'80% dei pazienti con più di 20 anni di età presentava anticorpi anti-HCV. Nei pazienti emofilici la comorbilità della sottostante epatopatia si manifesta quando essi necessitano di procedure invasive e può essere necessaria la correzione sia del deficit congenito sia di quello acquisito (secondario all'epatopatia). Anche l'infezione da HIV si è diffusa tra i pazienti trattati fino a due decenni or sono con concentrati di derivazione plasmatica e la coinfezione da HCV e HIV, presente in quasi il 50% dei pazienti emofilici, rappresenta un fattore aggravante per l'evoluzione dell'epatopatia. Nell'emofilia la risposta alla terapia antivirale contro HCV è limitata a meno del 30% dei pazienti ed è ancora minore nei soggetti con coinfezione da HCV e HIV. Il trapianto di fegato, quando indicato per epatopatia terminale, può essere curativo sia per la malattia epatica sia per l'emofilia.

DEFICIT DI FATTORE XI

Il fattore XI è lo zimogeno di una serinproteasi attivata (fattore XIa) della via intrinseca della coagulazione, che attiva il fattore IX (Fig. 110-1). Vi sono due vie che conducono alla formazione di FXIa. In un test basato sulla determinazione di aPTT, questa proteasi è il risultato dell'attivazione mediata da FXIIa in associazione con il chininogeno ad alto peso molecolare e la callicreina. La trombina sembra essere un attivatore fisiologico di FXI e la sua produzione, mediata da fattore tissutale/via del fattore VIIa, attiva FXI sulla superficie piastrinica, contribuendo a un'ulteriore produzione di trombina dopo la formazione del coagulo e aumentando la resistenza alla fibrinolisi grazie all'inibitore fibrinolitico attivato dalla trombina (TAFI).

Il deficit di fattore XI è una rara forma di diatesi emorragica che si osserva nella popolazione generale con una frequenza di 1 caso su 1 000 000. La malattia è più frequente tra le popolazioni ebraiche Ashkenazy e Iraqi, raggiungendo frequenze del 6% per la condizione di eterozigosi e dello 0,1-0,3% per quella di omozigosi. Sono state descritte più di 65 mutazioni del gene FXI delle quali solo 2 o 3 sono state ritrovate nei soggetti affetti di razza ebraica.

I valori normali per l'attività coagulante di FXI variano da 70 a 150 U/dl. Nei pazienti eterozigoti con deficit moderato, FXI varia da 20 a 70 U/dl, mentre negli omozigoti o nei doppi eterozigoti è inferiore a 1-20 U/dl. I pazienti con livelli di FXI ridotti al di sotto del 10% rispetto al normale hanno un elevato rischio di sanguinamento, ma il fenotipo della malattia non è sempre correlato con l'attività coagulante residua di FXI. A tale proposito, l'analisi familiare è indicativa per il rischio di sanguinamento. Clinicamente, la presenza di emorragie mucocutanee, come ecchimosi, sanguinamento gengivale, epistassi, ematuria e menorragia, è comune, soprattutto dopo un trauma. Questo fenotipo emorragico indica che i tessuti ricchi di attività fibrinolitica sono più suscettibili al deficit di FIX. Pur se frequente, l'emorragia postoperatoria può non manifestarsi, anche in pazienti con livelli di FXI molto ridotti.

T DEFICIT DI FATTORE XI

Il trattamento del deficit di FXI si basa sull'infusione di plasma fresco congelato alla dose di 15-20 ml/kg, per mantenere livelli variabili dal 10% al 20%. Poiché l'emivita di FXI è di 40-70 ore, la terapia sostitutiva può essere somministrata a giorni alterni. L'uso di farmaci antifibrinolitici è efficace per il controllo delle emorragie, a eccezione dell'ematuria o del sanguinamento in vescica. Lo sviluppo di inibitori di FXI è stato osservato nel 10% dei pazienti affetti da deficit di fattore XI di grado severo sottoposti a terapia sostitutiva.

ALTRE RARE FORME DI DIATESI EMORRAGICA

In generale, le affezioni congenite risultanti da deficit dei fattori della coagulazione diversi da FVIII, FIX e FXI (Tab. 110-1) rappresentano un grup-

po di rare malattie emorragiche. Le manifestazioni emorragiche sono variabili dall'assenza di sintomi (disfibrinogenemia o deficit di FVII) fino a condizioni potenzialmente fatali (deficit di FX o FXIII). Non vi sono manifestazioni cliniche patognomoniche che indichino una specifica malattia, ma in tutte, a differenza di quanto avviene nell'emofilia, è rara la formazione di emartri, mentre sono comuni le emorragie mucose o dopo clampaggio del cordone ombelicale. I soggetti eterozigoti per deficit della coagulazione plasmatica sono spesso asintomatici e la diagnosi viene posta mediante test di laboratorio per deficit specifici di un fattore, successivi a uno screening di routine per la coagulazione (Tab. 110-1).

La terapia sostitutiva mediante plasma fresco congelato (PFC) o PCC (contenenti protrombina, FVII, FIX e FX) produce un'adeguata emostasi in risposta a un evento emorragico o in caso di trattamento profilattico. L'impiego di PCC dovrebbe essere attentamente controllato, ed eventualmente evitato, nei pazienti con concomitante epatopatia o in quelli con elevato rischio di trombosi conseguente al rischio di CID.

DEFICIT MULTIPLI FAMILIARI DELLA COAGULAZIONE

Molte alterazioni in senso emorragico sono caratterizzate dal deficit congenito di più di un fattore plasmatico della coagulazione. Fino a oggi sono stati caratterizzati i difetti genetici in due di tali malattie, che hanno fornito nuove conoscenze riguardo alla regolazione dell'emostasi da parte di geni codificanti proteine estrinseche alla coagulazione.

Deficit associato di FV e FVII I pazienti con deficit associato di FV e FVII mostrano una attività coagulante residua per ciascun fattore, pari a circa il 5%. Il fenotipo della malattia è una lieve diatesi emorragica, spesso di origine post-traumatica. È stata identificata una mutazione specifica del gene per il reticolo endoplasmatico/compartimento intermedio di Golgi (ERGIC-53), una proteina legante il mannosio localizzata nell'apparato di Golgi, che funge da cofattore sia per FV sia per FVIII. In altre famiglie sono state invece identificate mutazioni del gene del deficit di fattori multipli della coagulazione 2 (MCFD2), che codifica per una proteina che forma complessi calcio-dipendenti con ERGIC-53 e che funge da cofattore per la mobilizzazione cellulare sia di FV sia di FVIII.

Deficit multipli dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti Due enzimi coinvolti nel metabolismo della vitamina K sono stati associati a deficit combinati di tutte le proteine vitamina K-dipendenti, comprese le proteine procoagulanti protrombina, VII, IX e X, oltre che le proteine C e S ad attività anticoagulante. La vitamina K è una vitamina liposolubile che funge da cofattore per la carbossilazione del carbonio in posizione γ dei residui di acido glutamico dei fattori vitamina K-dipendenti, passaggio cruciale per il legame di calcio e fosfolipidi con queste proteine (Fig. 110-2). Gli enzimi γ-glutamilcarbossilasi ed epossido reduttasi sono fondamentali per il metabolismo e la rigenerazione della vitamina K. Mutazioni dei geni codificanti per la γ-carbossilasi (GGCX) o per il complesso 1 della vitamina K epossido reduttasi (VKORC1) hanno come risultato enzimi difettosi e quindi fattori vitamina K-dipendenti ad attività ridotta, variabile tra l'1% e il 30% del normale. Il fenotipo della malattia è caratterizzato da episodi emorragici da lievi a gravi, presenti fin dalla nascita. Alcuni pazienti rispondono ad alte dosi di vitamina K e, nelle emorragie gravi, può essere necessaria la terapia sostitutiva con PFC o PCC, al fine di recuperare un normale controllo emostatico.

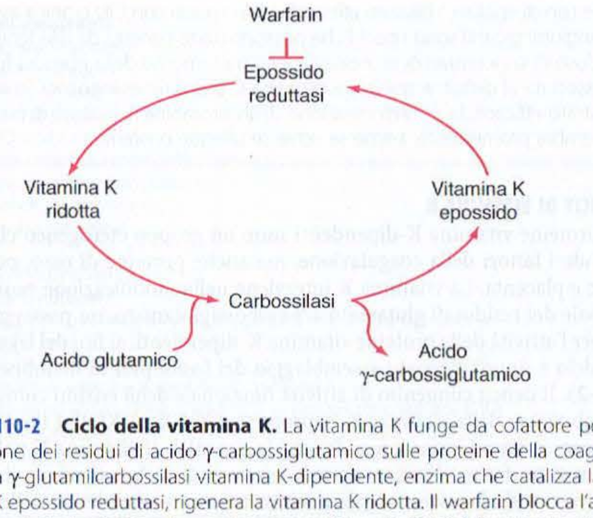


FIGURA 110-2 Ciclo della vitamina K. La vitamina K funge da cofattore per la formazione dei residui di acido γ-carbossiglutamico sulle proteine della coagulazione. La γ-glutamilcarbossilasi vitamina K-dipendente, enzima che catalizza la vitamina K epossido reduttasi, rigenera la vitamina K ridotta. Il warfarin blocca l'azione della reduttasi e inibisce in maniera competitiva gli effetti della vitamina K

TABELLA 110-2 CAUSE CLINICHE FREQUENTI DI COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

Sepsi	**Alterazioni immunologiche**
Batteriche	Reazione trasfusionale emolitica acuta
Stafilococchi, streptococchi, pneumococchi, meningococchi, bacilli Gram-negativi	Rigetto di trapianto di organo o tessuto
Virali	*Graft-versus-host disease*
Micotiche	
Parassitarie	
Da Rickettsie	
Traumi e danni tissutali	**Farmaci**
Danno encefalico (proiettile da arma da fuoco)	Fibrinolitici
Ustioni estese	Aprotinina
Embolia grassosa	Warfarin (soprattutto in neonati con deficit di vitamina C)
Rabdomiolisi	Concentrati di complesso protrombinico
	Abuso di sostanze (amfetamine)
Alterazioni vascolari	**Avvelenamenti**
Emangiomi giganti (sindrome di Kasabach-Merrit)	Serpenti
Aneurismi dei grossi vasi (aorta)	Insetti
Complicazioni ostetriche	**Epatopatie**
Abruptio placentae	Insufficienza epatica fulminante
Embolia da liquido amniotico	Cirrosi
Sindrome del feto morto	Steatosi gravidica
Aborto settico	
Neoplasie	**Altre cause**
Adenocarcinomi (prostata, pancreas)	Shock
Neoplasie ematologiche (leucemia promielocitica acuta)	Sindrome da distress respiratorio
	Trasfusione massiva

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

La CID è una sindrome clinico-patologica caratterizzata dalla diffusa formazione di fibrina intravascolare in risposta a un'eccessiva attività proteasica del sangue, che supera i naturali meccanismi anticoagulanti. La CID si associa anche a gravi malattie sottostanti (Tab. 110-2). Le cause più comuni sono sepsi batterica, neoplasie come tumori solidi o leucemia promielocitica acuta (LPA) e cause ostetriche. La CID è diagnosticata in almeno metà delle donne con *abruptio placentae* (distacco intempestivo di placenta normalmente inserta) o con embolia amniotica. Anche i traumi, soprattutto encefalici, possono provocare una CID. L'esposizione al sangue dei fosfolipidi dopo danno tissutale, l'emolisi e il danno endoteliale sono tutti fattori che contribuiscono allo sviluppo della CID in tale ambito. La porpora fulminante è una grave forma di CID che origina dalla trombosi di un'estesa area cutanea; essa colpisce soprattutto bambini piccoli successivamente a infezioni virali o batteriche, specie quelli con ipercoagulabilità congenita o acquisita secondaria a deficit di componenti nella via della proteina C. Anche i neonati omozigoti per il deficit di proteina C hanno un elevato rischio di porpora fulminante, con o senza trombosi dei grossi vasi.

Il meccanismo patogenetico centrale della CID è la generazione incontrollata di trombina in seguito all'esposizione del sangue a livelli patologici di fattore tissutale (Fig. 110-3). La soppressione simultanea dei meccanismi anticoagulanti fisiologici e un'anomala fibrinolisi provocano l'ulteriore accelerazione del processo e tutte queste anomalie contribuiscono al deposito diffuso di fibrina nei vasi di medio e piccolo calibro. La durata e l'intensità della deposizione di fibrina possono compromettere l'apporto ematico a livello di molti organi, specialmente polmoni, reni, fegato ed encefalo, con conseguente insufficienza d'organo. La persistente attivazione della coagulazione provoca il consumo di piastrine e di fattori della coagulazione, cui consegue uno stato emorragico sistemico, a sua volta ulteriormente aggravato da una iperfibrinolisi secondaria. Studi effettuati negli animali dimostrano che al momento della massima attivazione della coagulazione in effetti il sistema fibrinolitico è soppresso. Nei pazienti con LPA invece si verifica spesso un grave stato iperfibrinolitico associato all'attivazione della coagulazione. La liberazione di numerose citochine ad attività proinfiammatoria, come interleuchina 6 e fattore di necrosi tumorale α, riveste un ruolo chiave nell'associazione tra i difetti della coagulazione presenti nella CID e i sintomi associati alla sindrome da risposta infiammatoria sistemica.

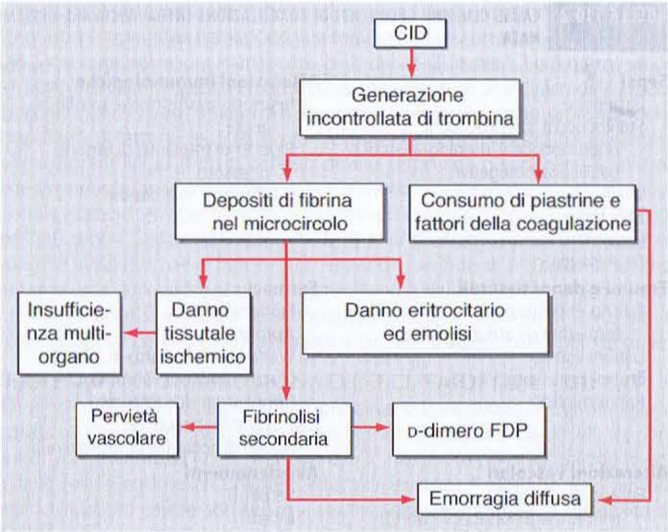


FIGURA 110-3 Fisiopatologia della coagulazione intravascolare disseminata (CID). Nei pazienti con CID le interazioni tra le vie della coagulazione e la fibrinolisi hanno come risultato il sanguinamento e la trombosi a livello del microcircolo

Le manifestazioni cliniche della CID sono correlate all'entità dello squilibrio emostatico, alla malattia sottostante o a entrambe. Le manifestazioni più comuni sono le emorragie, variabili dallo stillicidio in sede di puntura venosa, a petecchie ed ecchimosi, fino a gravi emorragie a livello gastrointestinale, polmonare o del sistema nervoso centrale. Nella CID cronica le manifestazioni emorragiche sono moderate e limitate alle superfici cutanee o mucose. L'ipercoagulabilità della CID si manifesta con occlusione vasale nel microcircolo, risultante in insufficienza d'organo, potendo tuttavia verificarsi anche trombosi dei grossi vasi ed embolia cerebrale. Le complicanze emodinamiche e lo shock sono frequenti nei pazienti con CID acuta, la cui mortalità varia dal 30% a più dell'80%, a seconda della malattia sottostante, della gravità della CID e dell'età del paziente. La diagnosi della CID si basa sulla presenza di anomalie cliniche e/o di laboratorio della coagulazione o di trombocitopenia. La diagnosi di laboratorio dovrebbe far scattare la ricerca di una malattia sottostante qualora essa non sia già nota. Non c'è un singolo esame in grado di determinare la diagnosi di CID. Le indagini di laboratorio dovrebbero comprendere i test per la coagulazione [aPTT, PT, tempo di trombina (TT)] e i prodotti di degradazione della fibrina (FDP), oltre alla conta di piastrine ed eritrociti e all'analisi di uno striscio di sangue. Tali test dovrebbero essere ripetuti dopo un periodo di 6-8 ore poiché, in un paziente affetto da CID grave, anomalie inizialmente lievi possono modificarsi drasticamente.

Reperti comuni sono il prolungamento di PT e/o aPTT, conta piastrinica ≤100 000/mm³ o un rapido calo del numero di piastrine; presenza di schistociti (eritrociti frammentati) allo striscio di sangue; elevati livelli di FDP, che rappresenta il test più sensibile per la CID. La diagnosi di CID è improbabile in presenza di normali livelli di FDP. La determinazione del D-dimero è più specifica per la determinazione dei prodotti di degradazione della fibrina, ma non del fibrinogeno, e indica che la fibrina *cross-linked* è stata digerita dalla plasmina. Poiché il fibrinogeno ha una lunga emivita, i suoi livelli plasmatici diminuiscono acutamente solo in caso di CID grave. Una CID di grado elevato si associa inoltre a livelli di antitrombina III o di attività del plasminogeno inferiori al 60% del normale.

Coagulazione intravacolare disseminata cronica Una CID compensata, di basso grado, può osservarsi in alcune situazioni cliniche come l'emangioma gigante, il carcinoma metastatico o la sindrome del feto morto. I livelli plasmatici di FDP o di D-dimero sono elevati, mentre i valori di aPTT, PT e fibrinogeno possono essere sia normali sia elevati. Reperti comuni sono una lieve trombocitopenia o una normale conta piastrinica, mentre è spesso osservabile una frammentazione eritrocitaria, sebbene di minore entità rispetto a quella osservabile nella CID acuta.

Diagnosi differenziale La diagnosi differenziale tra CID e grave epatopatia non è sempre agevole e richiede ripetute determinazioni dei parametri di laboratorio della CID. I pazienti con grave epatopatia sono a rischio di emorragia e tipici reperti di laboratorio sono trombocitopenia (secondaria a sequestro delle piastrine, ipertensione portale o ipersplenismo), ridotta sintesi dei fattori della coagulazione e degli anticoagulanti naturali ed elevati livelli di FDP dovuti a ridotta *clearance* epatica. Tuttavia, a differenza di quanto avviene nella CID, nell'epatopatia tali parametri di laboratorio non mostrano rapide variazioni. Altre importanti differenze sono la presenza di ipertensione portale o altri reperti clinici o di laboratorio indicativi di una sottostante malattia epatica.

Affezioni microangiopatiche come la porpora trombotica trombocitopenica sono caratterizzate dall'esordio clinico acuto di una malattia associata a trombocitopenia, frammentazione eritrocitaria e insufficienza multiorgano. Non vi sono invece consumo dei fattori della coagulazione e iperfibrinolisi.

T COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA

La morbilità e la mortalità associate alla CID sono principalmente correlate alla malattia sottostante piuttosto che alle complicanze della CID, motivo per cui la prima preoccupazione dovrebbe essere quella di controllare o eliminare la causa sottostante. I pazienti con grave CID richiedono il controllo dei parametri emodinamici, un supporto respiratorio e talora procedure chirurgiche invasive. I tentativi di trattare la CID senza associarvi un trattamento della malattia che l'ha provocata sono con ogni probabilità destinati a fallire.

TRATTAMENTO DEI SINTOMI EMORRAGICI Il controllo delle emorragie nei pazienti affetti da CID con marcata trombocitopenia (conta piastrinica <10 000-20 000/mm³) e bassi livelli di fattori della coagulazione richiede una terapia sostitutiva. Il valore di PT (superiore di 1,5 volte al normale) rappresenta un buon indicatore della gravità del consumo dei fattori della coagulazione. La terapia sostitutiva prevede l'infusione di PFC (un'unità di PFC porta a un incremento pari al 3% della maggior parte dei fattori della coagulazione in un adulto in assenza di CID). Bassi livelli di fibrinogeno (<100 mg/dl) o rapida iperfibrinolisi richiederanno l'infusione di crioprecipitati (frazioni plasmatiche arricchite di fibrinogeno, fattore VIII e vWF). L'infusione di 10 U di crioprecipitato per ogni 2-3 U di PFC è sufficiente a correggere l'emostasi. Lo schema di trasfusioni deve essere corretto a seconda dell'evoluzione sia dei reperti clinici sia di quelli di laboratorio. I concentrati piastrinici alla dose di 1-2 U/10 kg di peso corporeo sono invece sufficienti per la maggior parte dei pazienti affetti da CID e con grave trombocitopenia.

I concentrati di fattori della coagulazione non sono raccomandati per il controllo del sanguinamento nella CID, a causa della limitata efficacia ottenuta dall'utilizzo di singoli fattori (concentrati di fattore VIII o IX), nonché per l'alto rischio di prodotti contenenti tracce di proteasi attivate di derivazione ematica, con possibile ulteriore aggravamento della malattia.

TERAPIA SOSTITUTIVA CON INIBITORI DELLA COAGULAZIONE O DELLA FIBRINOLISI Nel trattamento della CID sono stati sperimentati farmaci per il controllo della coagulazione, come eparina e concentrati di antitrombina III (ATIII), così come farmaci antifibrinolitici. L'eparina a basse dosi in infusione continua (5-10 U/kg/ora) può essere efficace nei pazienti con CID di basso grado associata a tumori solidi o a LPA, o in caso di dimostrata trombosi. L'eparina è indicata anche per il trattamento della porpora fulminante, durante la resezione chirurgica di emangiomi giganti, nonché nella rimozione di un feto morto. Nella CID acuta, comunque, l'uso dell'eparina aggraverà verosimilmente le emorragie e il suo uso nei pazienti affetti da grave CID non ha dimostrato fino a oggi sicuri benefici sulla sopravvivenza.

L'impiego di farmaci antifibrinolitici, come l'EACA o l'acido tranexamico, per prevenire la degradazione di fibrina da parte della plasmina, può ridurre gli episodi emorragici nei pazienti con CID e dimostrata iperfibrinolisi. Trattandosi comunque di farmaci che possono aumentare il rischio di trombosi, è indicato il concomitante uso di eparina. I pazienti affetti da LPA o quelli con CID cronica associata a emangiomi giganti sono i pochi che possono trarre benefici da tale terapia.

L'uso di concentrati di proteina C per il trattamento della porpora fulminante associata al deficit acquisito di proteina C o della meningococcemia si è dimostrato efficace; la somministrazione di antitrombina III in studi di fase precoce sembra promettente, anche se richiede ulteriori conferme.

DEFICIT DI VITAMINA K

Le proteine vitamina K-dipendenti sono un gruppo eterogeneo che comprende i fattori della coagulazione, ma anche proteine di osso, polmone, rene e placenta. La vitamina K interviene nella modificazione post-traduzionale dei residui di glutamato a γ-carbossiglutamato, un passaggio critico per l'attività delle proteine vitamina K-dipendenti, ai fini del legame con il calcio e di un adeguato assemblaggio dei fosfolipidi di membrana (Fig. 110-2). Il deficit congenito di attività funzionale degli enzimi coinvolti nel metabolismo della vitamina K, soprattutto GGCX e VKOR-1 (vedi sopra), è causa di diatesi emorragica. Poiché la quantità di vitamina K nella dieta è spesso un fattore limitante per le reazioni di carbossilazione, il suo recupero metabolico è essenziale per mantenere normali livelli delle proteine che ne sono dipendenti. Negli adulti il ridotto apporto con la dieta è so-

lo raramente causa di grave deficit di vitamina K, che invece può diventare frequente in associazione con l'uso di antibiotici a largo spettro. Malattie o interventi chirurgici che influiscono sulla capacità dell'intestino di assorbire vitamina K, a causa sia di alterazioni anatomiche sia di modifiche del contenuto lipidico dei sali biliari e delle secrezioni pancreatiche nella porzione prossimale dell'intestino tenue, possono determinare un significativo calo dei livelli di vitamina K. Epatopatie croniche come la cirrosi biliare primitiva sono anch'esse causa di deplezione dei depositi di vitamina K. Il deficit neonatale di vitamina K e la conseguente malattia emorragica del neonato sono stati quasi del tutto eliminati grazie alla somministrazione di vitamina K a tutti i neonati. L'allungamento dei valori di PT è il reperto più comune e più precocemente osservabile nei pazienti con deficit di vitamina K, dovuto a riduzione di protrombina, FVII, FIX e FX. Poiché, tra questi fattori, FVII è quello a emivita più breve, esso può prolungare il PT prima che compaia un allungamento di aPTT. La somministrazione parenterale di vitamina K a una dose totale di 10 mg è sufficiente a ripristinare livelli normali dei fattori della coagulazione nell'arco di 8-10 ore. In presenza di emorragia o qualora vi sia la necessità di una correzione immediata prima di una procedura invasiva è necessaria l'infusione di PFC o PCC. I PCC dovrebbero essere evitati nei pazienti con grave epatopatia sottostante, a causa dell'elevato rischio di trombosi. La correzione di una terapia anticoagulante eccessiva con warfarin o prodotti similari può essere ottenuta con una minima dose di vitamina K (1 mg *per os* o endovena) nei pazienti asintomatici. Tale strategia può ridurre il rischio emorragico mantenendo valori terapeutici di coagulazione per lo stato protrombotico sottostante.

ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE ASSOCIATE A INSUFFICIENZA EPATICA

Il fegato ha un ruolo centrale nell'emostasi, essendo la sede della sintesi e della *clearance* della maggior parte delle proteine procoagulanti e anticoagulanti naturali, oltre che dei componenti essenziali del sistema fibrinolitico. L'insufficienza epatica si associa a un elevato rischio emorragico secondario alla sintesi deficitaria dei fattori procoagulanti e all'aumentata fibrinolisi. La trombocitopenia è frequente nei pazienti con epatopatia, potendo essere secondaria sia a splenomegalia congestizia (ipersplenismo) sia a ridotta sopravvivenza delle piastrine da cause immuno-mediate (cirrosi biliare primitiva). Inoltre, molteplici anomalie anatomiche secondarie alla sottostante malattia epatica possono ulteriormente promuovere una manifestazione emorragica (Tab. 110-3). La disfibrinogenemia è un reperto relativamente comune nei pazienti con epatopatia dovuta ad alterata polimerizzazione della fibrina. Non è raro inoltre lo sviluppo di CID concomitante a una epatopatia cronica, che può a sua volta aumentare il rischio emorragico. Per l'istituzione di un'ottimale strategia terapeutica è fondamentale una valutazione di laboratorio, sia per il controllo dell'emorragia sia per il pretrattamento dei pazienti con epatopatia candidati a procedure invasive. Tali pazienti presentano tipicamente un prolungamento di PT, aPTT e TT, a seconda del grado di danno epatico, trombocitopenia e FDP normali o appena aumentati. I livelli di fibrinogeno sono ridotti solo in corso di epatite fulminante, cirrosi scompensata o grave epatopatia, oltre che in corso di CID, mentre la presenza di un prolungamento di TT, di fibrinogeno normale e di livelli di FDP non aumentati fa ipotizzare una disfibrinogenemia. I livelli di FVIII sono spesso normali o elevati nei pazienti epatopatici e una loro riduzione fa sorgere il sospetto che si sia sovrapposta una CID. Poiché FV è l'unica proteina non dipendente dalla vitamina K sintetizzata nell'epatocita, la sua riduzione può rappresentare un indicatore di insufficienza epatica, mentre livelli normali di FV o bassi livelli di FVII sono indice di un deficit di vitamina K. I livelli di vitamina K possono ridursi nei pazienti con insufficienza epatica a causa di una compromissione della funzione di deposito secondaria a patologia epatocellulare, di alterazioni della composizione della bile o, infine, di colestasi, che può ridurre l'assorbimento della vitamina stessa. Per migliorare l'emostasi può essere utile somministrare vitamina K (10 mg mediante infusione endovenosa lenta).

Il trattamento con PFC rappresenta il mezzo più efficace per correggere l'emostasi nei pazienti con insufficienza epatica e la sua infusione (5-10 ml/kg; ogni sacca contiene circa 200 ml) è sufficiente per assicurare il 10-20% dei normali livelli dei fattori della coagulazione, ma non la correzione di PT o aPTT. Nemmeno dosi elevate di PFC (20 ml/kg) permettono la correzione dei tempi di coagulazione in tutti i pazienti. Il monitoraggio dei sintomi clinici e dei tempi di coagulazione determinerà la necessità di ulteriori dosi 8-12 ore dopo la prima infusione. I concentrati piastrinici sono indicati per conte piastriniche inferiori a 10 000-20 000 mm^3 al fine di controllare un'emorragia in atto, o immediatamente prima di una procedura invasiva nel caso di conte inferiori a 50 000 mm^3. Il crioprecipitato è indicato per valori di fibrinogeno <100 mg/ml, alla dose di 6 sacche/die per un uomo di 70 kg. Come già sottolineato, l'infusione di PCC nei pazienti con insufficienza epatica dovrebbe essere evitata a causa dell'alto rischio di complicanze trombotiche. Poiché la sicurezza dei farmaci antifibrinolitici nel controllo delle emorragie nei pazienti con insufficienza epatica non è stata ancora ben definita, il loro utilizzo andrebbe evitato.

TABELLA 110-3 ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE E DELL'EMOSTASI NELLE EPATOPATIE

Cause di emorragia
- Ipertensione portale
  - Varici esofagee
- Trombocitopenia
  - Splenomegalia
  - CID acuta o cronica
- Ridotta sintesi di fattori della coagulazione
  - Insufficienza epatocitaria
  - Deficit di vitamina K
- Fibrinolisi sistemica
- CID
- Disfibrinogenemia

Cause di trombosi
- Ridotta sintesi di inibitori della coagulazione: proteina C, proteina S, antitrombina
  - Insufficienza epatocitaria
  - Deficit di vitamina K (proteina C, proteina S)
- Insufficiente eliminazione delle proteine coagulatorie attivate (CID)
- Disfibrinogenemia
- Cause iatrogene: trasfusione di concentrati di complesso protrombinico
  - Antifibrinolitici: acido ε-aminocaproico (EACA), acido tranexamico

Nota: CID, coagulazione intravascolare disseminata.

INIBITORI ACQUISITI DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE

La presenza di un *inibitore acquisito* identifica una malattia immuno-mediata caratterizzata dalla comparsa di un autoanticorpo diretto contro uno specifico fattore della coagulazione. FVIII rappresenta il bersaglio più comune per la formazione di tali anticorpi, anche se sono stati riportati inibitori di protrombina, FV, FIX, FX e FXI. La malattia si sviluppa soprattutto negli adulti anziani (con età media 60 anni) e, occasionalmente, in donne gravide o nel periodo post partum in assenza di dati anamnestici di emorragie. Nel 50% dei pazienti in cui sono presenti inibitori, al momento della diagnosi non è identificabile una malattia sottostante, mentre nella restante metà le cause sono malattie autoimmuni, tumori (linfomi, carcinoma della prostata), affezioni dermatologiche e gravidanza. Può esservi talora un dato anamnestico di chirurgia a cielo aperto in occasione della quale sia stata utilizzata trombina topica, soprattutto sotto forma di preparazioni contenenti FV bovino. Gli episodi emorragici si verificano frequentemente all'interno dei tessuti molli, negli apparati gastrointestinale e urinario e in sede cutanea, A differenza dell'emofilia sono invece rari gli emartri. Le emorragie retroperitoneali e altri eventi emorragici potenzialmente fatali possono manifestarsi in maniera improvvisa. La mortalità globale nei pazienti non trattati oscilla tra l'8% e il 22% e la maggior parte dei decessi si verifica nelle prime settimane dopo l'esordio. La diagnosi si basa sul prolungamento di aPTT in presenza di normali valori di PT e TT. L'aPTT resta prolungato dopo la miscelazione del plasma con una pari quantità di plasma normale per 2 ore a 37 °C. Il test Bethesda, che utilizza plasma carente di FVIII, come nella ricerca di inibitori nell'emofilia, confermerà la diagnosi. Le manifestazioni emorragiche maggiori sono trattate con alte dosi di FVIII umano o porcino, PCC/PCCa o FVIIa ricombinante. Nei pazienti con autoanticorpi anti-FVIII si sono rivelati efficaci anche l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) o le γ-globuline per via venosa ad alte dosi. A differenza dell'emofilia, nei pazienti non emofilici si osserva talora una risposta alla terapia con prednisone, da solo o in associazione con terapia citotossica (per es., ciclofosfamide).

La presenza di anticoagulante lupico può associarsi a malattia trombotica sia arteriosa sia venosa, anche se sono stati riportati casi di emorragie, dovute alla concomitante presenza di anticorpi diretti contro la protrombina, causa di ipoprotrombinemia. In entrambi i casi è presente un allungamento di PTT che non si corregge con il test di miscelazione. La diagnosi differenziale tra inibitori acquisiti e anticoagulante lupico si avvale del test con il veleno della vipera di Russell diluito e di quello per i fosfolipidi in fase esagonale, che sono negativi nei pazienti con inibitore acquisito e positivi nei soggetti con anticoagulante lupico. La presenza di anticoagulante lupico interferisce inoltre con l'attività coagulante di mol-

ti fattori (FVIII, FIX, FXII, FXI), mentre gli inibitori acquisiti sono specifici per un singolo fattore.

BIBLIOGRAFIA

Caldwell SH et al: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology 44:1039, 2006

Hoyer LW: Hemophilia A. N Engl J Med 330:39, 1994

Key NS, Negrier C: Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. Lancet 370:439, 2007

Levi M, Opal SM: Coagulation abnormalities in critically ill patients. Critical Care 10:222, 2006

Mannucci PM, et al: Recessively inherited coagulation disorders. Blood 104:1243, 2004

Stafford DW: The vitamin K cycle. J Thromb Haemost 3:1873, 2005

111 Trombosi venosa

F. R. Rosendaal, H. R. Büller

La trombosi venosa è la conseguenza della formazione di un coagulo occludente un lume venoso. È un evento che si realizza più spesso a carico del circolo venoso degli arti inferiori (trombosi venosa profonda, TVP), dal quale parte del trombo può spesso embolizzare nel distretto polmonare (embolia polmonare, EP). Sono inferiori al 5% del totale le trombosi venose che si manifestano a carico di altri distretti (vedi oltre i paragrafi "Trombosi in sedi rare" e "Tromboflebite superficiale"). La trombosi venosa è un evento comune che spesso di verifica spontaneamente, potendo però essere anche la manifestazione di accompagnamento di altre condizioni cliniche in ambito sia medico sia chirurgico, potendosi verificare sia durante ricoveri ospedalieri sia nel corso della vita quotidiana.

I sintomi della trombosi venosa non sono specifici e spesso la diagnosi clinica è difficile e richiede l'esecuzione di esami con tecniche di diagnostica per immagini. Le principali complicanze delle trombosi sono una sindrome disabilitante post-trombotica e il decesso secondario a EP fatale. Il trattamento anticoagulante deve essere precoce nonché adeguato.

Sono oggi noti molti fattori di rischio per trombosi, tutti correlati con la ridotta mobilizzazione o con uno stato di ipercoagulabilità. Se la determinazione di eventuali fattori di rischio non è utile dopo che un evento trombotico si è verificato, molti fattori di rischio sono così importanti da porre indicazione per un trattamento anticoagulante, sia in presenza sia in assenza di un evento trombotico in anamnesi, e a tale proposito sono disponibili dettagliate linee guida per la prevenzione primaria

La trombosi venosa tende a recidivare; i fattori di rischio legati al primo episodio possono non essere gli stessi alla base delle recidive e, nella maggior parte dei casi, restano sconosciuti. Nei soggetti appartenenti a famiglie ove è noto uno stato trombofilico, le trombosi tendono a svilupparsi in età più precoce, oltre a manifestare frequenti recidive.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di un primo evento trombotico venoso è di 1-3 casi ogni 1000 soggetti per anno, dei quali circa due terzi manifestano una TVP agli arti inferiori e un terzo EP. La percentuale di soggetti con EP senza segni di TVP raggiunge il 50%. Una percentuale compresa tra l'1% e il 10% delle trombosi venose si rivela fatale e l'esito infausto si osserva soprattutto, anche se non esclusivamente, nei soggetti più anziani o nei pazienti affetti da altre patologie concomitanti, soprattutto neoplastiche.

L'incidenza di trombosi venosa mostra una correlazione di tipo esponenziale con l'età, potendosi applicare una regola cosiddetta del "10": nei bambini l'incidenza è di 1:100 000 per anno; nei giovani adulti di 1:10 000 per anno; in età media di 1:1000 per anno; negli anziani è pari all'1% per anno, fino a raggiungere quasi il 10% per anno nei soggetti molto anziani. Il tasso di recidiva della trombosi venosa è pari al 3-10% per anno.

EZIOLOGIA

Le cause di trombosi possono essere divise in cause associate all'immobilità, di solito acquisite, e cause associate a una condizione di ipercoagulabilità, che può essere sia congenita sia acquisita (Tab. 111-1). La trombosi venosa è una patologia di natura multifattoriale che si verifica in seguito alla particolare combinazione di più fattori di rischio presenti contemporaneamente. I fattori di rischio a lungo termine, come per esempio i deficit geneticamente determinati, si associano spesso a fattori di rischio acquisiti a breve termine (Fig. 111-1). Mentre molti fattori causano una semplice sommazione del rischio, contribuendo a quello che può essere definito come "potenziale trombotico" di un soggetto, altri possono interagire sinergamente, realizzando un'associazione che è causa di un aumento di rischio maggiore rispetto alla semplice somma del rischio legato a ciascun fattore (per esempio, fattore V Leiden e assunzione di contraccettivi orali)

Diversi fattori di rischio acquisiti sono molto potenti, provocando trombosi in una notevole percentuale di soggetti interessati, con un rischio relativo che può divenire uguale o superiore al 50%. Tra questi vi sono gli interventi di chirurgia ortopedica, neurochirurgia, chirurgia addominale maggiore; i traumi maggiori con fratture multiple; la presenza di cateteri venosi centrali; le metastasi, soprattutto da adenocarcinomi. Fattori di rischio moderato sono invece la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il puerperio, l'allettamento prolungato e le neoplasie non metastatiche. Sono infine fattori di rischio lievi, caratterizzati da un aumento del rischio da 2 a 5 volte, la gravidanza, l'assunzione di contraccettivi orali, la terapia ormonale sostitutiva, l'obesità e i viaggi a lunga percorrenza.

Lo stato di omozigosi per i deficit di proteina C e S può essere causa di una porpora fulminante potenzialmente fatale subito dopo la nascita, mentre quello per il deficit di antitrombina è incompatibile con la vita. Si tratta comunque di condizioni rarissime, a esclusione delle comunità ove vi è un'elevata frequenza di rapporti di consanguineità. Lo stato eterozigote per il deficit di antitrombina e quello omozigote per il fattore V Leiden sono i fattori di rischio genetici più forti, aumentando il rischio di trombosi da 20 a 50 volte. La condizione eterozigote per il deficit di proteine C e S aumenta moderatamente il rischio, con un rischio relativo pari a 10. Gli altri fattori genetici che si associano a trombosi venosa sono responsabili di lievi aumento del rischio, da 2 a 5 volte (come nel caso del fattore V Leiden, della protrombina 20210A e dei gruppo sanguigni diverso dal gruppo 0), oppure hanno effetti solo trascurabili sul rischio trombotico, rivestendo un interesse meramente speculativo (MTHFR 677T, fattore V HR2, FXIII val34leu, PAI-I 4G/5G).

Un lieve aumento del rischio si associa anche ad anomalie della coagulazione di origine non chiara, come elevati livelli di fattori ad attività procoagulante (fibrinogeno, fattore II, fattore di von Willebrand, fattori VIII, IX, X e XI) e di fattori antifibrinolitici (TAFI), oppure bassi livelli di fattori ad attività anticoagulante (TFPI) (Tab. 111-1).

PROGNOSI

I pazienti che hanno presentato una trombosi venosa hanno rischio elevato di sviluppare un secondo episodio (dal 3% al 10% per anno). Fino alla metà delle recidive dopo il primo episodio trombotico in un arto inferiore

TABELLA 111-1 FATTORI DI RISCHIO PER TROMBOSI VENOSA

Acquisiti	Congeniti	Misti/non noti
Chirurgia ortopedica	Deficit di antitrombina	Elevati livelli di fattore VIII
Neurochirurgia	Deficit di proteina C	Elevati livelli di fattore IX
Chirurgia addominale maggiore	Deficit di proteina S	Elevati livelli di fattore XI
Traumi maggiori	Fattore V Leiden	Elevati livelli di fibrinogeno
Cateteri venosi centrali	Protrombina 20210A	Elevati livelli di TAFI
Neoplasie	Gruppo sanguigno diverso dal gruppo 0	Bassi livelli di TFPI
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	Disfibrinogenemia	Resistenza alla proteina C attivata in assenza di FVL
Puerperio	Fattore XIII 34val	Iperomocisteinemia
Prolungata degenza a letto		Elevati livelli di PCI (PAI-3)
Gravidanza		
Obesità		
Ingessatura		
Contraccettivi orali		
Terapia ormonale sostitutiva		
Malattie mieloproliferative		
Policitemia vera		
Viaggi a lunga percorrenza		
Età		

Nota: PAI-3, inibitore 3 dell'attivatore del plasminogeno; PCI, inibitore della proteina C; TAFI, inibitore tisutale della fibrinolisi attivato dalla trombina; TFPI, inibitore della via del fattore tissutale; FVL, fattore V Leiden.

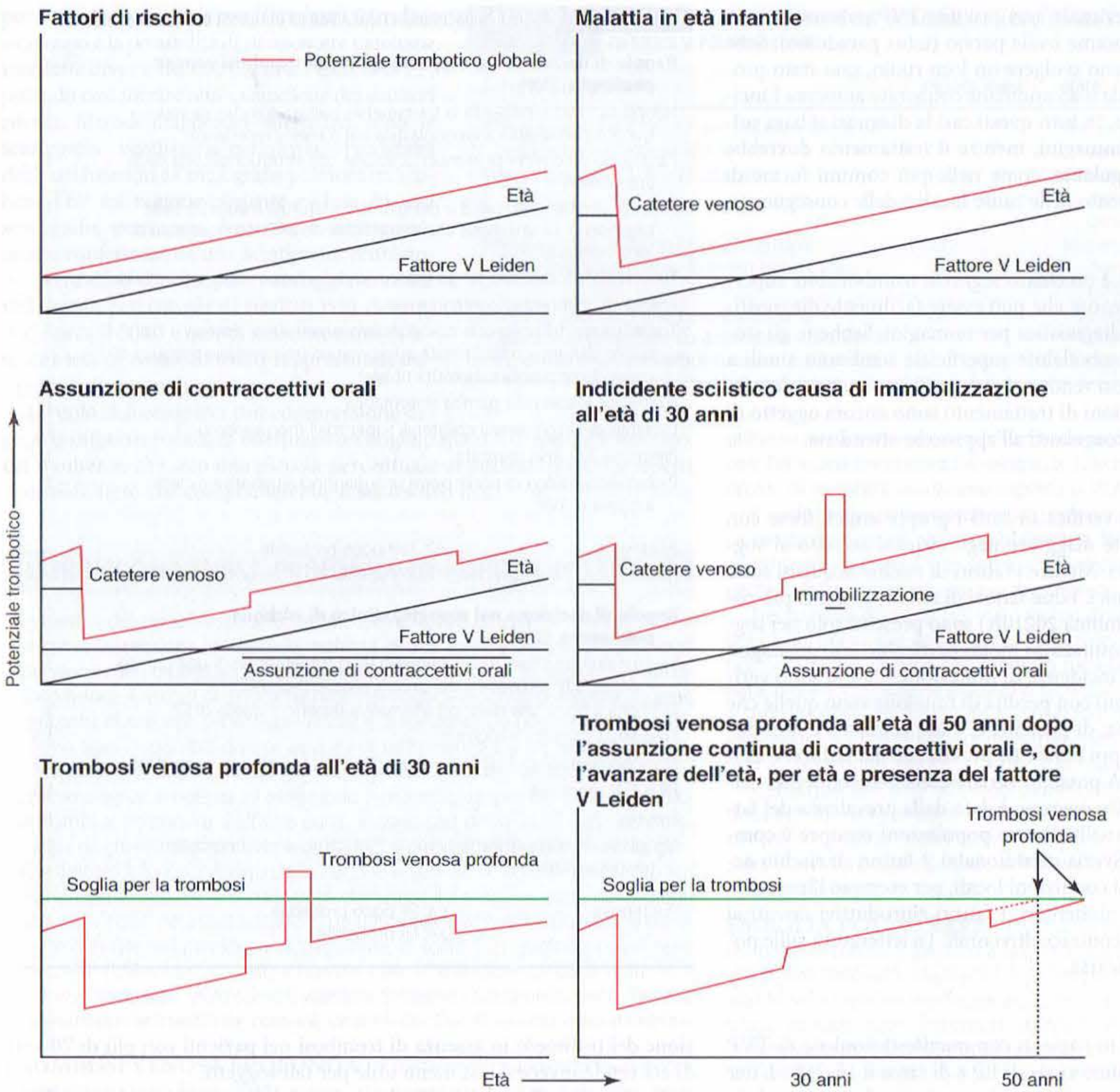


FIGURA 111-1 Modelli di rischio trombotico. In ogni riquadro, il diagramma mostra il potenziale trombotico (nero) legato a ciascun fattore di rischio presente nel corso della vita di un individuo e il potenziale trombotico risultante (rosso). (*Da:* FR Rosendaal: *Venous thrombosis: A multicausal disease.* Lancet 353: 1167,1999; riproduzione autorizzata).

si manifestano nell'arto controlaterale, indicando che il fenomeno della recidiva trombotica è legato più alla presenza di alterazioni sistemiche piuttosto che a esiti di danno locale. Tuttavia sono pochi i fattori di rischio noti associati a uno stato di ipercoagulabilità (come fattore V Leiden, protrombina 20210A, elevati livelli di fattori della coagulazione VII, IX e XI) che si associano al rischio di recidiva. Anche le condizioni a maggior rischio trombotico – deficit di antitrombina, proteina C e S – aumentano il rischio di recidiva trombotica al massimo del 50%. I due soli fattori di rischio dimostrati per recidiva di trombosi sono il sesso maschile (aumento da 3 a 4 volte) e l'assenza di un evidente fattore precipitante in occasione del primo evento (rischio di recidiva raddoppiato); in altre parole, è difficile che recidivi una trombosi occorsa dopo un intervento chirurgico o un'ingessatura.

I fattori di rischio acquisiti, come chirurgia, immobilizzazione e neoplasie, aumentano il rischio di recidiva trombotica tanto quanto quello di un primo episodio.

PREVENZIONE

La presenza di deficit in senso protrombotico o di trombosi all'anamnesi non determina di solito differenze in termini di prevenzione, a eccezione del periodo *post partum*, in cui sembra indicata la terapia anticoagulante, soprattutto nel caso di deficit di antitrombina. Analogamente, la decisione di una terapia anticoagulante a lungo termine o per tutta la vita, cioè oltre il periodo in cui il rischio è aumentato, dipende dalla presentazione clinica piuttosto che dalla presenza di anomalie causa di trombofilia. Prima di prescrivere una terapia anticoagulante a lungo termine, i medici dovrebbero fare attenzione al rischio cumulativo annuale di emorragia grave pari all'1-2%.

I pazienti con anamnesi di trombosi non dovrebbero assumere farmaci contenenti estrogeni (per es., è controindicata la terapia ormonale sostitutiva), così come sarebbero da preferire i metodi meccanici a quelli ormonali ai fini contraccettivi.

Screening per trombofilia L'effettuazione di test per individuare anomalie protrombotiche non ha alcuno scopo al di fuori di situazioni familiari di trombofilia. Un test positivo non è di aiuto per la diagnosi di trombosi, non predice il rischio di recidiva trombotica né influisce sulle strategie di prevenzione a lungo termine.

TROMBOFILIA EREDITARIA

I soggetti appartenenti a famiglie in cui è presente una diatesi trombotica ereditaria hanno di solito un rischio maggiore di gravi episodi trombotici rispetto ai soggetti non appartenenti a tali famiglie. Anche quando il difetto genetico è lo stesso nei due gruppi, gli individui con trombofilia ereditaria appartenenti a una famiglia affetta manifesteranno il primo episodio trombotico in età giovanile (20-35 anni), in pochi di loro non si svilupperà una trombosi nell'arco della vita e molti andranno incontro a recidive. Poiché i primi studi sul rischio trombotico associato a difetti protrombotici hanno indagato tali famiglie, il rischio globale per tutti i pazienti con difetti trombofilici è stato di fatto sovrastimato. Generalmente, i soggetti con familiarità per eventi trombotici non devono essere trattati in maniera differente dagli altri, a eccezione dei seguenti ambiti: 1) in tutte le donne dovrebbero essere evitati i contraccettivi contenenti estrogeni; 2) in quelle con difetti protrombotici dovrebbe essere considerata la necessità di una profilassi *post partum*. Un trattamento a lungo termine può essere preso in considerazione dopo un primo episodio di trombosi, ma solo in famiglie ad alto rischio, in particolare nei casi di deficit di antitrombina.

TROMBOSI IN SEDI RARE

Una trombosi venosa su 25 si sviluppa in un arto superiore, mentre altre, più rare, localizzazioni sono l'encefalo (trombosi di una vena cerebrale), l'apparato digerente (trombosi di una vena mesenterica) e il fegato (trombosi della vena porta o delle vene epatiche, nota anche come *sindrome di Budd Chiari*). La trombosi a livello degli arti superiori è quasi sempre associata alla presenza di cateteri venosi centrali. Una ridotta funzionalità epatica con ipertensione portale può far sospettare una trombosi della vena porta o delle vene epatiche, l'insorgenza di alterazioni neurologiche, la trombosi di una vena cerebrale, la manifestazione di gravi disturbi addominali,

la trombosi di una vena mesenterica. In rari casi una TVP può associarsi a ictus embolico in presenza di forame ovale pervio (ictus paradosso). Sebbene le anomalie regionali possano svolgere un loro ruolo, uno stato procoagulante secondario a neoplasie o ad anomalie congenite aumenta l'incidenza delle trombosi in sedi rare. In tutti questi casi la diagnosi si basa sulle tecniche di diagnostica per immagini, mentre il trattamento dovrebbe consistere nella terapia anticoagulante, come nelle più comuni forme di trombosi, unitamente al trattamento delle cause locali e delle conseguenze.

TROMBOFLEBITE SUPERFICIALE

Una stria eritematosa e dolorosa è un chiaro segno di tromboflebite superficiale, il solo tipo di trombosi venosa che può essere facilmente diagnosticato senza ricorso a tecniche di diagnostica per immagini. Sebbene gli studi siano limitati, le cause di tromboflebite superficiale sembrano simili a quelle delle altre forme di trombosi venosa; si può verificare anche un'estensione alle vene profonde. Le opzioni di trattamento sono ancora oggetto di discussione e variano dagli anticoagulanti all'approccio attendista.

DATI DEMOGRAFICI

La trombosi venosa si verifica in tutti i gruppi etnici, forse con un'incidenza lievemente maggiore negli africani rispetto ai soggetti di razza bianca e agli asiatici. Mentre i fattori di rischio acquisiti sono identici in questi vasti gruppi etnici, i due fattori di rischio genetici più comuni (fattore V Leiden e protrombina 20210A) sono presenti solo nei soggetti di razza bianca. Si tratta di mutazioni molto particolari con guadagno di funzione, con una bassissima incidenza di mutazione (cioè si sono verificate una sola volta). Le mutazioni con perdita di funzione sono quelle che causano il deficit di antitrombina, di proteina C e di proteina S e non differiscono molto tra i diversi gruppi etnici. Le prevalenze del fattore V Leiden e della protrombina 200210A possono variare considerevolmente, nell'ambito dei sottogruppi etnici. Un esempio è dato dalla prevalenza del fattore V Leiden, la cui variazione nelle diverse popolazioni europee è compresa tra l'1% (Italia) e il 15% (Svezia meridionale). I fattori di rischio acquisiti possono variare a causa di condizioni locali, per esempio l'iperomocisteinemia dovuta a differenze alimentari, i fattori riproduttivi dovuti al numero di gravidanze e l'uso di contraccettivi orali. La letteratura sulle popolazioni asiatiche o africane è scarsa.

DIAGNOSI

La reale prevalenza di trombosi in pazienti con manifestazioni sia di TVP clinicamente sospetta agli arti inferiori sia di EP è di circa il 15-25%. L'iter diagnostico per entrambe queste condizioni ha pertanto due obiettivi: 1) escludere la malattia rapidamente e con sicurezza nel maggior numero possibile di pazienti, preferibilmente utilizzando metodi non invasivi, semplici e con un rapporto costo/efficacia favorevole; 2) confermare la presenza di trombosi nei restanti pazienti mediante accurate tecniche di diagnostica per immagini. Lo scopo del primo punto è quello di evitare ulteriori esami diagnostici e un trattamento anticoagulante quando non necessari. Sebbene l'iter diagnostico della TVP e quello della EP abbiano molto in comune, verranno trattati di seguito separatamente.

Trombosi venosa profonda I segni e i sintomi di TVP, come tumefazione, dolore, *rubor*, dilatazione venosa superficiale e segno di Homan (dolore al polpaccio o posteriormente al ginocchio durante dorsiflessione della caviglia) sono non specifici e quindi insufficienti per escludere o confermare la malattia. L'esame di riferimento (*gold standard*) è la flebografia con contrasto che, per quanto molto accurata, richiede attrezzature radiologiche e personale esperto, oltre a essere invasiva e talora disturbante per il paziente. L'ecografia, con la non comprimibilità della vena, ha ampiamente sostituito la flebografia con contrasto. L'esame, valido soprattutto per la vena femorale a livello inguinale e per la vena poplitea nel cavo omonimo, si caratterizza per sensibilità e specificità molto elevate (95-100%) nei pazienti sintomatici per TVP prossimale, mentre è meno accurato per le TVP isolate delle vene del polpaccio. Quest'ultima caratteristica dell'ecografia con compressione spiega la necessità di ripetere il test dopo circa una settimana nei pazienti con un primo esame normale, al fine di identificare trombi del polpaccio in progressione. Il primo obiettivo dell'iter diagnostico è tuttavia quello di escludere rapidamente e con sicurezza una TVP e per tale scopo l'associazione della valutazione di probabilità clinica e della determinazione della concentrazione ematica di D-dimero si è rivelata molto utile. La probabilità clinica può essere meglio determinata utilizzando i criteri mostrati nella tabella 111-2, il cui obiettivo è quello di concludere per TVP probabile o improbabile. Essendo il D-dimero un prodotto di degradazione della fibrina *cross-linked*, le sue concentrazioni al di sotto di un determinato valore soglia sono indicative dell'assenza di trombosi. L'elevazione del D-dimero in assenza di trombosi nei pazienti con più di 70 anni di età rende invece il test meno utile per tali soggetti.

La mancata effettuazione di ulteriori esami diagnostici, così come l'astenersi da un trattamento anticoagulante nei pazienti con normali livelli di D-dimero e in cui è improbabile clinicamente una TVP, che rappresentano il 30-50% di tutti i casi riportati negli studi, è da considerarsi un modo di procedere sicuro. Nei restanti pazienti è necessario effettuare (o ripetere) un'ecografia con compressione o, in alternativa, effettuare un'indagine di diagnostica per immagini, nel giorno stesso dell'accesso del paziente all'ospedale, estesa a tutto l'arto inferiore. Il vantaggio di tale approccio è che viene eliminata la necessità di ripetere il test (potendo anche sostituire la valutazione di probabilità e la determinazione del D-dimero). Il principale svantaggio consiste nell'individuazione e nel trattamento di un numero considerevole di TVP al polpaccio isolate che altrimenti sarebbero potute andare incontro a lisi spontanea.

TABELLA 111-2 REGOLE DI DECISIONE CLINICA PER LA DIAGNOSI DI TROMBOSI VENOSA

Regole di decisione nel sospetto clinico di trombosi venosa profonda (TVP)	Punti
Neoplasia in atto (paziente in trattamento palliativo o che sia stato trattato con terapia antineoplastica nei 6 mesi precedenti)	1
Paralisi, paresi o recente immobilizzazione con struttura gessata degli arti inferiori	1
Recente allettamento per 3 o più giorni, o chirurgia maggiore nelle precedenti 12 settimane che abbia richiesto anestesia generale o locoregionale.	1
Tumefazione localizzata lungo il decorso del sistema venoso profondo	1
Edema di un intero arto inferiore	1
Tumefazione del polpaccio con diametro superiore di almeno 3 cm a quello dell'arto controlaterale asintomatico (misurazione eseguita 10 cm al di sotto della tuberosità tibiale)	1
Edema localizzato alla gamba sintomatica	1
Evidenza di circoli venosi collaterali superficiali (non varicosi)	1
Pregressa TVP documentata	1
Probabilità analoga di poter porre una diagnosi alternativa rispetto a quella di TVP	−2
Punteggio: <2: TVP poco probabile; ≥2: TVP probabile	
Regole di decisione nel sospetto clinico di embolia polmonare (EP)	
Segni e sintomi clinici di TVP (almeno lieve tumefazione di una gamba e dolore alla palpazione del circolo venoso profondo)	3
Difficoltà a porre una diagnosi alternativa rispetto a quella di EP	3
Frequenza cardiaca >100/min	1,5
Immobilizzazione (>3 giorni) o chirurgia nelle 4 settimane precedenti	1,5
EP o TVP pregresse	1,5
Emottisi	1
Neoplasie (in corso di trattamento o trattate nei 6 mesi precedenti o in terapia palliativa)	1
Punteggio: ≤4: EP poco probabile; >4: EP probabile	

Embolia polmonare I segni e i sintomi di EP come dispnea, dolore pleuritico, tosse ed emottisi sono aspecifici e, come per la TVP, insufficientemente accurati per confermare o escludere la diagnosi di EP. Il classico esame di riferimento (*gold standard*) è l'angiografia polmonare, metodica invasiva che richiede esperienza. Perciò, analogamente agli sviluppi osservati per la diagnosi di TVP, sono state formulate due strategie (complementari). La prima è l'associazione della valutazione clinica di probabilità con la misurazione dei livelli ematici di D-dimero; la seconda è l'introduzione della tomografia computerizzata (TC) spirale toracica. La probabilità clinica può essere definita accuratamente utilizzando le regole sviluppate per la EP sospetta (Tab. 111-2). Nei pazienti in cui la diagnosi è improbabile dovrebbe essere effettuata la determinazione del D-dimero; se questo è normale la malattia può essere esclusa con ragionevole sicurezza e la terapia anticoagulante non è indicata. In base alle caratteristiche dei pazienti in esame, questa associazione esclude un episodio di EP nel 30-60% di tutti i pazienti giunti all'osservazione. Quelli che all'esordio presentano valori anormali di D-dimero e probabilità clinica di malattia devono essere avviati a una valutazione con tecnica di diagnostica per immagini.

La metodica attualmente più interessante è la TC spirale multistrato del torace, tecnica che rileva con accuratezza l'embolia polmonare e, se normale,

può escludere con sicurezza la malattia. Un altro vantaggio è la possibilità di riconoscere patologie toraciche diverse nei casi in cui sia esclusa la EP, potendo così fornire una spiegazione dei sintomi riferiti. Metodi diagnostici alternativi sono la scintigrafia ventilatoria-perfusoria, l'ecografia degli arti inferiori e l'angiografia polmonare. Sebbene l'EP sia ragionevolmente esclusa da una scintigrafia perfusoria normale, e ragionevolmente confermata da una scintigrafia ventilatoria-perfusoria, il principale svantaggio consiste nell'elevata percentuale di risultati non diagnostici (circa il 50%) e quindi nella necessità di ulteriori test (e costi), di solito rappresentati dall'angiografia polmonare.

Il ruolo dell'ecografia con compressione degli arti inferiori prima di effettuare un'angiografia o TC spirale è limitato, dal momento che solo una piccola percentuale di pazienti presenta reperti anormali, fatto che complicherebbe il successivo iter.

TABELLA 111-3 TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K PER TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP) ED EMBOLIA POLMONARE (EP)

Categorie di pazienti	Durata, mesi	Note
Primo episodio di TVP o EP secondaria a fattori di rischio transitori (reversibili)	3	Raccomandazione applicabile a trombosi venose sia prossimali sia poplitee
Primo episodio di TVP o EP idiopatica	6-12	Può essere considerata la prosecuzione della terapia anticoagulante oltre il periodo di 6-12 mesi
Primo episodio di TVP o EP in presenza di dimostrata alterazione in senso trombofilico	6-12	Può essere considerata la prosecuzione della terapia anticoagulante oltre il periodo di 6-12 mesi
Primo episodio di TVP o EP in presenza di dimostrata sindrome da anticorpi antifosfolipidi o di due o più alterazioni in senso trombofilico	12	Può essere considerata la prosecuzione della terapia anticoagulante oltre il periodo di 12 mesi

T TROMBOSI VENOSA PROFONDA ED EMBOLIA POLMONARE

Gli obiettivi del trattamento anticoagulante nella TVP e nella EP sono di ridurre al minimo l'estensione locale della malattia in fase acuta e di ridurre il rischio di recidiva nei mesi o negli anni successivi all'episodio iniziale. In aggiunta, il trattamento riduce il rischio di sindrome post-trombotica (edema, dermatite da stasi, ulcerazioni, *claudicatio* venosa) per la TVP e di ipertensione polmonare per la PE.

Sono oggi disponibili diverse opzioni di trattamento. Da un lato, un approccio attendista senza prescrizione di trattamento è indicato nell'ambito di malattia minima senza tendenza all'estensione o alla recidiva (per es., nel caso di piccoli trombi al polpaccio). Dall'altra parte, vi sono casi di TVP o EP massive, caratterizzate da grave compromissione della perfusione polmonare o imminente gangrena agli arti inferiori, circostanze in cui può essere richiesto un trattamento aggressivo con trombolisi e/o intervento chirurgico. La maggior parte dei pazienti affetti da TVP o EP necessita tuttavia di un trattamento a metà tra questi due estremi, che consiste nella terapia anticoagulante, di solito con eparina a basso peso molecolare (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) e antagonisti della vitamina K (*vitamin K antagonist*, VKA) come il warfarin. Sebbene i trattamenti per la TVP e la EP presentino caratteristiche comuni, saranno discussi di seguito separatamente.

TROMBOSI VENOSA PROFONDA Il trattamento standard della TVP consiste in un ciclo iniziale di LMWH, in una o due somministrazioni giornaliere attraverso iniezione sottocutanea alla dose di 100 U/kg, seguito da un VKA. L'eparina non frazionata per vie venosa è un'alternativa alla LMWH, tuttavia attualmente meno utilizzata. La LMWH non richiede monitoraggio di laboratorio ed è somministrata a dose fissa, di solito calcolata sulla base del peso corporeo (categorie di dosaggi). Un'alternativa alla terapia iniziale con LMWH è il pentasaccaride sintetico a rapido inizio di azione fondaparinux, che può essere somministrato una volta al giorno sottocute, alla dose di 2,5 mg senza necessità di monitoraggio di laboratorio. La terapia con LMWH o fondaparinux dovrebbe essere iniziata non appena confermata la diagnosi o già durante l'iter diagnostico in presenza di un elevato sospetto clinico. Il warfarin può essere iniziato con sicurezza nello stesso giorno a dose modulata, sulla base dell'*International Normalized Ratio* (INR), con un valore *target* di 2,5 (intervallo da 2 a 3). La terapia con LMWH dovrebbe essere continuata per almeno 5 giorni e quindi sospesa quando il valore di INR è superiore a 2 in due determinazioni consecutive a distanza di almeno 24 ore. La raccomandazione per la durata del trattamento con VKA per un primo episodio di TVP sono riassunte nella **tabella 111-3**. In caso di prima manifestazione di TVP secondaria a un fattore di rischio transitorio (reversibile), per esempio decorso postchirurgico, immobilizzazione o uso di contraccettivi orali, si raccomanda una durata di terapia con VKA per tre mesi. Nei pazienti con un primo episodio di TVP idiopatica la raccomandazione è di proseguire il trattamento per 6-12 mesi. Al momento non vi sono prove sufficienti per trattare i pazienti portatori di una documentata anomalia trombofilica e con un primo episodio di TVP in maniera differente rispetto a quelli con trombosi idiopatica. Quindi, anche per essi, la raccomandazione è di proseguire con il VKA per 6-12 mesi. Un periodo di 12 mesi è invece raccomandato nei pazienti con un primo episodio di TVP e con documentata sindrome da anticorpi antifosfolipidi o portatori di due o più anomalie trombofiliche. La decisione di continuare il trattamento con VKA oltre i 6-12 mesi richiede la valutazione dei rischi di recidiva e di emorragia e dovrebbe tener conto delle preferenze del paziente. Non esistono raccomandazioni univoche riguardo alla durata del trattamento di un secondo episodio di TVP, che di solito è di almeno 12 mesi e spesso ulteriormente prolungato. Ancora una volta la decisione richiede la valutazione del rapporto rischio/beneficio.

L'obiettivo del trattamento con VKA generalmente accettato nel caso di TVP è quello di ottenere un valore di INR compreso fra 2 e 3. Dosi più elevate non sono maggiormente efficaci, mentre un'intensità minore è meno efficace, pur mantenendo un rischio emorragico simile. Sebbene i VKA siano generalmente utilizzati per il trattamento a lungo termine, la LMWH è preferibile nei pazienti con TVP e una concomitante neoplasia. Tale trattamento è associato a un minor rischio di trombosi recidivante rispetto ai VKA e a un rischio emorragico simile.

Il ruolo della terapia trombolitica, così come quello della rimozione chirurgica del trombo, nella terapia iniziale della TVP è controverso. Le attuali raccomandazioni limitano il loro uso in casi selezionati di pazienti con massiva e recente TVP ileofemorale a rischio di gangrena dell'arto inferiore.

Nei pazienti affetti da TVP vi è il rischio di sviluppare una sindrome post-trombotica nei primi anni dopo l'episodio iniziale. Le manifestazioni di tale sindrome possono variare da lievi, con modesta tumefazione e dolore alla fine della giornata, a gravi, con edema massivo e ulcerazioni cutanee. L'uso di calze elastiche a compressione graduata fino al ginocchio, con una pressione di 30-40 mmHg alla caviglia, indossate dalle prime settimane successive all'esordio della trombosi fino a 2 anni dopo, riduce il rischio di sindrome post-trombotica di circa il 50%.

Conseguentemente all'introduzione della LMWH per il trattamento iniziale della TVP, la maggior parte dei pazienti con TVP può essere trattata a domicilio per tutto il decorso della malattia o dopo un breve ricovero in ospedale. Le iniezioni di LMWH possono essere effettuate dallo stesso paziente, da un suo familiare o da infermieri.

EMBOLIA POLMONARE Il trattamento iniziale con LMWH seguita da VKA nei pazienti con EP è identico a quello attuato nei pazienti con TVP, essendo anche uguali l'intensità e la durata della terapia con VKA (Tab. 111-3). Un'alternativa alla LMWH è l'eparina non frazionata, spesso ancora utilizzata. Il suo principale svantaggio consiste nella necessità di un'infusione continua endovenosa, oltre che in un frequente monitoraggio di laboratorio per la correzione della dose. Al contrario, la LMWH è somministrata a dosi fisse, calcolate solo in base al peso corporeo. Un'ulteriore alternativa alla terapia iniziale con LMWH è il fondaparinux alla dose di 2,5 mg sottocute una volta al giorno, senza necessità di monitoraggio di laboratorio.

Il trattamento con LMWH o fondaparinux seguito da VKA è indicato nei pazienti con EP in condizioni di stabilità emodinamica, che rappresentano peraltro la maggior parte dei pazienti. Nei casi, invece, di pazienti con EP e instabilità emodinamica (definita di solito da valori di pressione arteriosa sistolica <90-100 mmHg) dovrebbe essere preso in considerazione un ciclo di terapia trombolitica. In assenza di controindicazioni alla trombolisi (per es., intervento chirurgico recente o diatesi emorragica), tale terapia riduce il rischio a breve termine di EP ricorrente o morte di circa il 50% rispetto all'eparina. Sebbene nei pazienti con EP siano state utilizzate sia la streptochinasi sia l'urochinasi, lo schema più diffuso è quello con attivatore tissutale del plasminogeno ricombinante o r (tPA) (bolo di 10 mg per via venosa seguito da 90 mg in due ore).

Un argomento controverso è quello della terapia migliore per i pazienti con EP emodinamicamente stabili, in presenza di reperti ecocardiografici di disfunzione ventricolare destra (definita di solito come movimento paradosso del setto interventricolare, dilatazione ventricolare destra e alterata funzione sistolica). Sebbene tali pazienti abbiano un rischio di morte più elevato rispetto a quelli senza disfunzione ventricolare destra, non è chiaro se una terapia più aggressiva (con farmaco trombolitico o rimozione del trombo attraverso cateterismo) sia utile in termini di mortalità, recidiva di EP ed emorragie maggiori.

Un altro argomento di dibattito è l'interruzione venosa cavale, di solito mediante un filtro cavale. Le attuali raccomandazioni prevedono che il posizionamento di un filtro, preferibilmente rimovibile, debba essere considerato solo nei pazienti con controindicazione alla terapia anticoagulante o in quelli con EP recidivante nonostante una terapia adeguata.

BIBLIOGRAFIA

PRANDONI P: Links between arterial and venous disease. J Intern Med 262:341, 2007

ROSENDAAL FR: Venous thrombosis, a multicausal disease. Lancet 353:1167, 1999

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126(3 Suppl):167S, 2004

112 Farmaci antipiastrinici, anticoagulanti e fibrinolitici

Jeffrey I. Weitz

Le trombosi arteriose e venose sono fra le principali cause di morbilità e mortalità. La trombosi arteriosa è la causa più frequente di infarto miocardico acuto (IMA), ictus ischemico e gangrena agli arti, mentre la trombosi venosa profonda provoca embolia polmonare (EP,) potenzialmente fatale, e sindrome postflebitica. Nella maggior parte dei casi i trombi arteriosi si sovrappongono a placche aterosclerotiche fissurate, poiché la rottura mette a contatto il sangue con il materiale trombogenico presente nel *core* della placca. Tale materiale scatena quindi l'aggregazione piastrinica e la formazione di fibrina, cui consegue la formazione di un trombo piastrinico che può temporaneamente o permanentemente interrompere il flusso ematico. Al contrario dei trombi arteriosi, raramente i trombi venosi si formano a livello di evidenti fessurazioni vascolari. Sebbene possano svilupparsi dopo traumi chirurgici venosi o in seguito all'introduzione di cateteri venosi, i trombi venosi originano di solito nelle cuspidi valvolari delle vene profonde del polpaccio oppure negli spazi vascolari muscolari in seguito a stasi. Il rallentamento del flusso ematico in tali vene riduce l'apporto di ossigeno alle cuspidi valvolari avascolarizzate. Le cellule endoteliali che le rivestono si attivano, esprimendo molecole di adesione superficiali alle quali aderiscono microparticelle e leucociti rivestiti da fattore tissutale, inducendo la coagulazione. La formazione locale del trombo è favorita dalla ridotta eliminazione dei fattori della coagulazione attivati a causa del ridotto flusso ematico. Se il trombo si estende nelle vene delle gambe in direzione prossimale, eventuali suoi frammenti possono staccarsi, giungere ai polmoni e provocare EP.

I trombi venosi e arteriosi sono costituiti da fibrina e piastrine, in proporzioni che sono però differenti. I trombi arteriosi sono ricchi di piastrine a causa dell'elevata forza tangenziale (*shear*) nelle arterie lese; al contrario i trombi venosi, che si formano in condizioni di minore stress, contengono un numero relativamente piccolo di piastrine, essendo soprattutto composti da fibrina ed eritrociti intrappolati. A causa della predominanza di piastrine, i trombi arteriosi appaiono bianchi, mentre quelli venosi sono di colore rosso a causa degli eritrociti intrappolati.

Per la prevenzione e il trattamento delle trombosi sono utilizzati farmaci antitrombotici. Diretti contro i componenti del trombo, tali farmaci si distinguono in farmaci 1) antipiastrinici, 2) anticoagulanti, 3) fibrinolitici (Fig. 112-1). Considerata la predominanza di piastrine nei trombi arteriosi, le strategie volte a prevenire o trattare le trombosi arteriose si focalizzano soprattutto sui farmaci antipiastrinici, sebbene in fase acuta siano spesso utilizzati anche anticoagulanti e fibrinolitici. Gli anticoagulanti rappresentano invece il caposaldo nella prevenzione e nel trattamento della tromboembolia venosa, dal momento che è la fibrina a predominare tra i componenti del trombo nel distretto venoso. In tale condizione gli antipiastrinici sono meno efficaci degli anticoagulanti, a causa del limitato numero di piastrine presenti nel trombo. In pazienti selezionati con tromboembolia venosa è utilizzata la terapia fibrinolitica. I pazienti con EP massiva o submassiva possono beneficiare della terapia fibrinolitica per via sistemica o infusa localmente per via intracatetere. La stessa terapia può essere inoltre utilizzata in associazione con gli anticoagulanti nel trattamento dei pazienti con trombosi venosa ileofemorale estesa.

FARMACI ANTIPIASTRINICI

RUOLO DELLE PIASTRINE NELLA TROMBOSI ARTERIOSA

In un sistema vascolare normale le piastrine circolanti sono mantenute in uno stato inattivo dall'ossido nitrico (NO) e dalla prostaciclina liberata dalle cellule endoteliali che rivestono i vasi. Inoltre, le cellule endoteliali esprimono sulla loro superficie anche l'adenosina difosfatasi (ADPasi) che degrada l'ATP rilasciato dalle piastrine attivate. In caso di danno alla parete vascolare, la liberazione di tali sostanze è alterata, realizzandosi l'esposizione di matrice subendoteliale. Le piastrine aderiscono ad alcune molecole esposte, come collagene, fattore di von Willebrand (vWF) e fibronectina, attraverso, rispettivamente, i recettori $\alpha_2\beta_1$, glicoproteina (GP) Ib-IX e $\alpha_5\beta_1$, espressi costitutivamente sulla superficie piastrinica. Le piastrine adese vanno incontro a una modifica conformazionale, secernono ADP dai loro granuli densi e sintetizzano e rilasciano trombossano A_2. Il rilascio di ADP e trombossano A_2, agonisti piastrinici, produce attivazione extracellulare favorendo il reclutamento di piastrine nel sito di danno vascolare (Fig. 112-2).

La rottura della parete vasale espone inoltre al contatto diretto con il sangue cellule che esprimono il fattore tissutale, molecola in grado di iniziare il processo della coagulazione. Le piastrine attivate potenziano la coagulazione legando i fattori della coagulazione e favorendo l'assemblaggio dei complessi di attivazione che incrementano la formazione di trombina. Oltre a convertire il fibrinogeno in fibrina, la trombina rappresenta anche un potente agonista piastrinico, favorendo il reclutamento di ulteriori piastrine nella sede del danno.

Quando le piastrine vengono attivate, la GPIIb/IIIa, che costituisce il recettore quantitativamente più espresso sulla superficie piastrinica, va incontro a una modifica conformazionale che le permette di legare il fibrinogeno. Le molecole bivalenti di fibrinogeno legano tra loro le piastrine adiacenti, formando aggregati. I filamenti di fibrina, generati per azione della trombina, s'intrecciano con tali aggregati formando una rete fibrinopiastrinica.

I farmaci antipiastrinici esplicano la loro azione a vari livelli in tale processo. I più comunemente utilizzati sono l'acido acetilsalicilico, le tienopiridine (clopidogrel e ticlopidina), il dipiridamolo e gli antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa.

ACIDO ACETILSALICILICO (ASPIRINA)

Il farmaco antipiastrinico più diffuso nel mondo è l'acido acetilsalicilico che, poco costoso ed efficace, rappresenta il fondamento della maggior parte delle terapie antipiastriniche.

MECCANISMO D'AZIONE L'acido acetilsalicilico agisce come antitrombotico mediante acetilazione e inibizione irreversibili della ciclossigenasi (COX) - 1 piastrinica (Fig. 112-3), un enzima chiave nella biosintesi del trombossa-

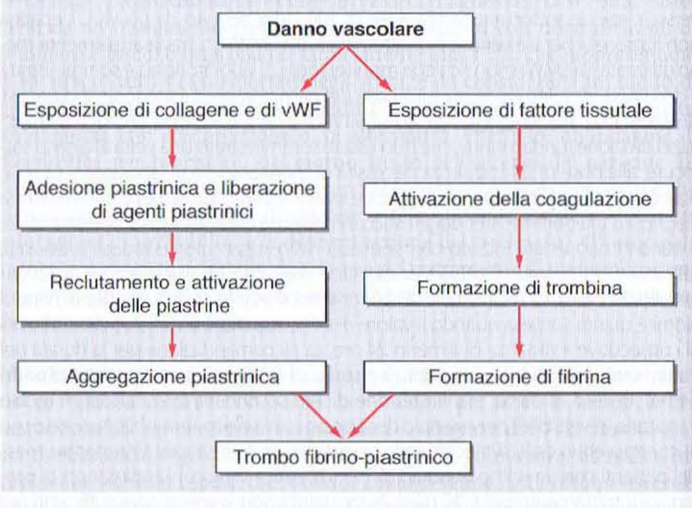


FIGURA 112-2 Ruolo coordinato di piastrine e sistema della coagulazione nella trombogenesi. Il danno vascolare stimola simultaneamente l'attivazione e l'aggregazione piastrinica, unitamente all'attivazione del sistema coagulatorio. L'attivazione piastrinica è provocata inizialmente dall'esposizione del fattore di von Willebrand (vWF) e di collagene subendoteliale, sui quali le piastrine aderiscono. Una volta adese esse si attivano, rilasciando ADP e trombossano A_2, agonisti piastrinici che a loro volta attivano le piastrine circostanti, reclutandole nella sede del danno. Quando le piastrine sono attivate, la glicoproteina GPIIb/IIIa posta sulla loro superficie va incontro a modifiche conformazionali che permettono il legame con il fibrinogeno, mediando l'ulteriore aggregazione piastrinica. La coagulazione è innescata dal fattore tissutale esposto nella sede del danno. Esso dà origine alla formazione di trombina, potente agonista piastrinico che amplifica il loro reclutamento nella sede del danno. La trombina agisce inoltre convertendo il fibrinogeno in fibrina, i cui filamenti, frammisti agli aggregati piastrinici, vanno a costituire il trombo fibrino-piastrinico.

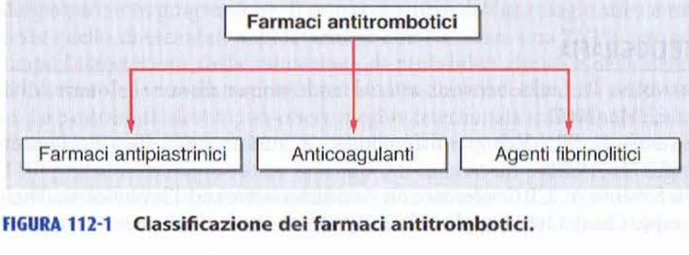


FIGURA 112-1 Classificazione dei farmaci antitrombotici.

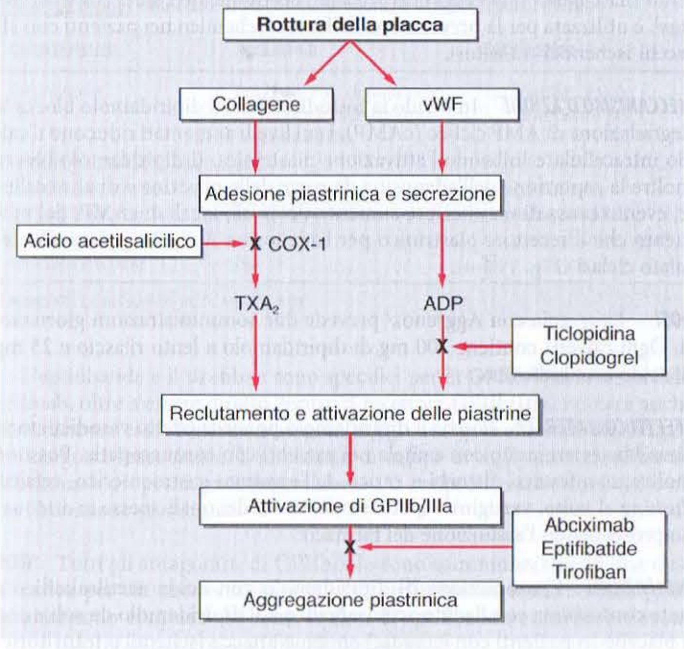


FIGURA 112-3 Sedi d'azione dei farmaci antipiastrinici. L'acido acetilsalicilico inibisce la sintesi di trombossano A_2 (TXA_2) acetilando in maniera irreversibile la ciclossigenasi 1 (COX-1). Il rilascio di TXA_2 ridotto smorza l'attivazione e il reclutamento piastrinico nella sede di danno vascolare. La ticlopidina e il clopidogrel bloccano invece irreversibilmente $P2Y_{12}$, recettore chiave per l'ADP, posto sulla superficie delle piastrine. Tali farmaci riducono anche il reclutamento delle piastrine. Abciximab, eptifibatide e tirofiban inibiscono la via finale comune dell'aggregazione piastrinica, bloccando il legame del fibrinogeno con la glicoproteina GPIIb/IIIa attivata. vWF, fattore di von Willebrand.

no A_2. Ad alte dosi (circa 1 g/die) l'acido acetilsalicilico inibisce anche la COX-2, isoforma inducibile di COX, presente nelle cellule endoteliali e in quelle infiammatorie. Nelle cellule endoteliali la COX-2 dà inizio alla sintesi di prostaciclina, potente vasodilatatore, nonché inibitore dell'aggregazione piastrinica.

Gli inibitori della COX-2 sono stati sviluppati per bloccare la produzione di prostaglandine infiammatorie senza interferire sulla funzione piastrinica. I vari inibitori della COX-2 differiscono per la selettività nei confronti della COX-2 rispetto alla COX-1. Bloccando la sintesi di prostaciclina in assenza di una concomitante inibizione della produzione di trombossano A_2, gli inibitori della COX-2 altamente selettivi aumentano il rischio di eventi cardiovascolari. La terapia a lungo termine con rofecoxib aumenta infatti il rischio di IMA da 3 a 5 volte, dato che ha portato al suo ritiro dal commercio.

INDICAZIONI L'acido acetilsalicilico è diffusamente utilizzato per la prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da coronaropatia, cerebrovasculopatia o vasculopatia periferica. Rispetto al placebo riduce del 25% il rischio di morte per cause cardiovascolari, IMA o ictus. L'acido acetilsalicilico è inoltre utilizzato per la prevenzione primaria in pazienti per i quali la stima del rischio annuale di IMA sia superiore all'1%, soglia alla quale i suoi benefici sono probabilmente superiori ai rischi. In tale categoria sono inclusi i pazienti ultraquarantenni con due o tre fattori di rischio maggiori per patologia cardiovascolare e gli ultracinquantenni con uno o più di tali rischi. L'acido acetilsalicilico è parimenti efficace sia negli uomini sia nelle donne, sebbene negli uomini riduca principalmente il rischio di IMA e nelle donne quello di ictus.

DOSI L'acido acetilsalicilico è di solito somministrata a dosi comprese tra 75 e 325 mg in monosomministrazione giornaliera. Dosi più elevate non sono più efficaci rispetto a quelle più basse e in alcune analisi addirittura sembrano avere efficacia ridotta. Poiché gli effetti collaterali dell'acido acetilsalicilico sono dose-correlati, per la maggior parte delle indicazioni le dosi giornaliere di acido acetilsalicilico raccomandate sono di 75-100 mg. Quando è necessaria una rapida inibizione piastrinica, la dose iniziale di acido acetilsalicilico dovrebbe essere di almeno 160 mg.

EFFETTI COLLATERALI La maggior parte degli effetti collaterali sono di pertinenza gastrointestinale e variano dalla dispepsia fino alla gastrite erosiva o all'ulcera peptica con sanguinamento e perforazione. Tali effetti sono dose-dipendenti e l'uso di formulazioni gastroresistenti o tamponate rispetto a quelle normali non elimina gli effetti collaterali gastroenterici. Il rischio complessivo di sanguinamento maggiore conseguente alla somministrazione di acido acetilsalicilico è pari all'1-3% per anno di terapia. Tale rischio aumenta quando l'acido acetilsalicilico è somministrata in associazione con anticoagulanti come il warfarin. In caso di duplice terapia, dovrebbe essere somministrato acido acetilsalicilico a basse dosi (75-100 mg/die). L'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori* e la somministrazione di inibitori della pompa protonica possono ridurre il rischio di sanguinamenti gastroenterici secondari all'acido acetilsalicilico nei pazienti affetti da ulcera peptica.

L'acido acetilsalicilico non dovrebbe essere somministrato ai pazienti risultati allergici al farmaco con manifestazione di broncospasmo. Tale problema si manifesta in circa lo 0,3% della popolazione generale ed è più comune nei soggetti affetti da orticaria o asma cronici, soprattutto in presenza di poliposi nasale o rinite cronica. In caso di sovradosaggio sono state osservate tossicità epatica e renale.

RESISTENZA ALL'ACIDO ACETILSALICILICO La resistenza clinica all'acido acetilsalicilico è definita come fallimento del farmaco ai fini della protezione del paziente nei confronti di eventi vascolari ischemici. Si tratta di una definizione inutile, dal momento che è effettuata dopo che l'evento si è manifestato; inoltre è poco realistico aspettarsi che l'acido acetilsalicilico, in grado di bloccare solo l'attivazione piastrinica indotta dal trombossano A_2, possa prevenire tutti gli eventi vascolari.

La resistenza all'acido acetilsalicilico è stata descritta anche da un punto di vista biochimico come fallimento nel produrre gli effetti inibitori attesi nei test di funzione piastrinica, come l'aggregazione piastrinica indotta dall'acido arachidonico o la sintesi di trombossano. I test volti alla verifica della funzione piastrinica utilizzati per la diagnosi di resistenza biochimica all'acido acetilsalicilico non sono stati comunque ben standardizzati, oltre a non essere provata la loro capacità di identificare i pazienti a rischio di recidiva. Il fenomeno della resistenza all'acido acetilsalicilico non è inoltre reversibile né utilizzando più elevate dosi di acido acetilsalicilico né aggiungendo altri farmaci antipiastrinici. I test per la resistenza all'acido acetilsalicilico restano comunque limitati all'ambito della ricerca.

TIENOPIRIDINE

Le tienopiridine includono la ticlopidina e il clopidogrel, la cui azione è diretta nei confronti di $P2Y_{12}$, un recettore chiave per l'ADP sulle piastrine.

MECCANISMO D'AZIONE Le tienopiridine sono farmaci simili dal punto di vista della struttura chimica, che inibiscono selettivamente l'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP bloccando irreversibilmente $P2Y_{12}$ (Fig. 112-3). Sia la ticlopidina sia il clopidogrel sono profarmaci che devono essere metabolizzati in forma attiva a livello del sistema enzimatico epatico del citocromo P450 (CYP). Ne consegue che quando vengono somministrati alla dose standard l'inizio dell'attività è ritardato di alcuni giorni.

INDICAZIONI Come l'acido acetilsalicilico, la ticlopidina è più efficace rispetto al placebo nel ridurre il rischio di morte cardiovascolare, IMA e ictus nei pazienti con malattia aterosclerotica. A causa del ritardato inizio della sua azione, la ticlopidina non è raccomandata nei pazienti con IMA. La ticlopidina è stata usata di routine in associazione all'acido acetilsalicilico dopo posizionamento di stent coronarici e anche in sostituzione dell'acido acetilsalicilico nei soggetti intolleranti a tale farmaco. Il clopidogrel ha sostituto la ticlopidina, rispetto alla quale si è dimostrato più potente e caratterizzato da un miglior profilo di sicurezza.

Se confrontato con l'acido acetilsalicilico nei pazienti con un recente episodio di ictus ischemico, IMA o arteriopatia periferica, il clopidogrel riduce il rischio di morte per cause cardiovascolari, IMA e ictus dell'8,7%, anche se la maggiore efficacia si associa a un costo maggiore. In alcuni pazienti si utilizza l'associazione di clopidogrel con acido acetilsalicilico, sfruttando il fatto che tali farmaci bloccano vie complementari attraverso cui si realizza l'attivazione piastrinica. Tale associazione è, per esempio, raccomandata per almeno 4 settimane dopo l'impianto di uno stent coronarico metallico non medicato o per un periodo maggiore nei casi di stent medicati. I timori legati all'insorgere di trombosi tardiva negli stent medicati hanno fatto sì che da parte di alcuni esperti si sia raccomandato per tale indicazione l'associazione a lungo termine di clopidogrel con acido acetilsalicilico.

L'associazione di clopidogrel con acido acetilsalicilico è efficace anche nei casi di angina instabile. In 12 562 pazienti affetti da tale condizione, in-

fatti, il rischio di morte per cause cardiovascolari, IMA o ictus è stato del 9,3% tra i soggetti randomizzati a ricevere acido acetilsalicilico più clopidogrel, rispetto all'11,4% registrato tra i soggetti in terapia con il solo acido acetilsalicilico, con una riduzione del 20% del rischio relativo, statisticamente molto significativa. L'associazione dei due farmaci aumenta tuttavia di circa il 2% l'anno il rischio di sanguinamenti maggiori e tale rischio persiste anche se la dose giornaliera di acido acetilsalicilico è pari o inferiore a 100 mg. L'associazione di clopidogrel con acido acetilsalicilico dovrebbe pertanto essere utilizzata solo in presenza di evidenti benefici. Essa, per esempio, non si è dimostrata superiore al solo clopidogrel nei pazienti con ictus ischemico acuto o al solo acido acetilsalicilico nella prevenzione primaria in soggetti a rischio per eventi cardiovascolari.

DOSI La terapia con ticlopidina prevede l'assunzione di due dosi giornaliere da 250 mg. Il clopidogrel, più potente, è invece somministrato alla dose di 75 mg una volta al dì, con una dose di carico qualora sia necessario il blocco rapido dei recettori per l'ADP. Per esempio, i pazienti sottoposti a posizionamento di *stent* coronarici spesso sono tratatti con una dose di carico di 300 mg, che produce l'inibizione dell'aggregazione piastrinica dipendente dall'ADP in circa 6 ore. Dosi di carico comprese tra 600 e 900 mg producono un effetto ancora più rapido.

EFFETTI COLLATERALI I più comuni effetti collaterali della ticlopidina si manifestano a livello gastrointestinale, quelli più gravi a livello ematologico, con possibili neutropenia, trombocitopenia e porpora trombotica trombocitopenica. Poiché tali effetti di solito si manifestano nei primi mesi di trattamento, all'inizio di un trattamento con ticlopidina va attentamente controllata la crasi ematica. Sia gli effetti ematologici sia quelli gastroenterici sono invece rari in corso di terapia con clopidogrel.

RESISTENZA ALLE TIENOPIRIDINE È nota una variabilità interindividuale riguardo alla capacità delle tienopiridine di inibire l'aggregazione piastrinica mediata dall'ADP. Tale variabilità, almeno in parte, consegue a polimorfismi genetici degli isoenzimi CYP coinvolti nell'attivazione metabolica dei farmaci. Per esempio, i soggetti con l'allele *CYP2C19*2* mostrano una ridotta risposta al clopidogrel, al pari di quelli con ridotta attività di CYP3A4. Tali osservazioni fanno pensare che la determinazione del profilo farmacogenomico potrebbe essere utile per l'identificazione dei pazienti resistenti al clopidogrel, oltre che facilitare la messa a punto di metodiche "point of care" (vale a dire nel punto di cura) volte a valutare l'entità dell'inattivazione piastrinica. Attualmente non è noto tuttavia se i pazienti con un'evidenza biochimica di resistenza al clopodogrel vadano incontro a un esito insufficiente della terapia, né se la somministrazione di dosi più elevate del farmaco possa eludere tale problema.

DIPIRIDAMOLO

Il dipiridamolo è un farmaco di per sé caratterizzato da una relativamente debole attività antipiastrinica, ma l'associazione di una sua formulazione a lento rilascio con una bassa dose di acido acetilsalicilico, nota come *Aggrenox*®, è utilizzata per la prevenzione dell'ictus ischemico nei pazienti con attacchi ischemici transitori.

MECCANISMO D'AZIONE Inibendo la fosfodiesterasi, il dipiridamolo blocca la degradazione di AMP ciclico (cAMP), i cui livelli aumentati riducono il calcio intracellulare inibendo l'attivazione piastrinica. Il dipiridamolo blocca inoltre la captazione dell'adenosina da parte delle piastrine e di altre cellule, evento causa di un ulteriore aumento dei livelli locali di cAMP, dal momento che il recettore piastrinico per l'adenosina A_2 è accoppiato all'adenilato ciclasi (Fig. 112-4).

DOSI La terapia con Aggrenox® prevede due somministrazioni giornaliere. Ogni capsula contiene 200 mg di dipiridamolo a lento rilascio e 25 mg di acido acetilsalicilico.

EFFETTI COLLATERALI Poiché il dipiridamolo possiede effetto vasodilatatore, dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con coronaropatia. Possono inoltre manifestarsi disturbi a carico dell'apparato gastroenterico, cefalea, *flushing* al volto, vertigini e ipotensione, molti dei quali spesso si attenuano proseguendo l'assunzione del farmaco.

INDICAZIONI L'associazione di dipiridamolo con acido acetilsalicilico è stata confrontata con l'acido acetilsalicilico e il dipiridamolo da soli e con il placebo in pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio. Questa associazione riduce il rischio di ictus del 22,1% rispetto al solo acido acetilsalicilico e del 24,4% rispetto al solo dipiridamolo. Un secondo studio ha confrontato dipiridamolo più acido acetilsalicilico rispetto al solo acido acetilsalicilico per la prevenzione secondaria in pazienti con ictus ischemico. Il decesso per cause vascolari, ictus o IMA si è verificato nel 13% dei pazienti in terapia con tale associazione e nel 16% di quelli trattati con il solo acido acetilsalicilico. Sulla scorta di tali risultati l'Aggrenox® è stato spesso utilizzato nella prevenzione dell'ictus. A causa dei suoi effetti vasodilatatori e della scarsità di dati a supporto del suo impiego nei pazienti sintomatici affetti da coronaropatia, l'Aggrenox® non dovrebbe essere utilizzato per la prevenzione dell'ictus in tale categoria di soggetti.

ANTAGONISTI DEI RECETTORI GPIIB/IIIA

Come classe di farmaci, l'utilizzo per via parenterale degli antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa è limitato ai pazienti con sindrome coronarica acuta. I tre farmaci appartenenti a questa classe sono abciximab, eptifibatide e tirofiban.

MECCANISMO D'AZIONE Membro della famiglia di integrine costituenti i recettori di adesione, la GPIIb/IIIa si trova sulla superficie di piastrine e megacariociti e, con circa 80 000 copie per piastrina, costituisce il recettore quantitativamente più rappresentato. Costituita da un eterodimero legato non covalentemente, la GPIIb/IIIa è inattiva sulle piastrine a riposo. Quando la piastrina si attiva, una via di trasduzione del segnale dall'interno verso l'esterno dà inizio a un'attivazione conformazionale del recettore. Una volta attivata, la GPIIb/IIIa lega molecole di adesione, come fibrinogeno e, in condizioni di stress di flusso, il vWF. Il legame è mediato dalla sequenza Arg-Gly-Asp (RGD) presente sulle catene α del fibrinogeno e sul vWF e dalla sequenza Lys-Gly-Asp (KGD) presente in un unico dominio decapeptidico sulle catene γ del fibrinogeno. Una volta legati, il fibrinogeno e/o il vWF formano ponti tra piastrine adiacenti inducendone l'aggregazione.

Sebbene abciximab, eptifibatide e tirofiban abbiano tutti come bersaglio il recettore GPIIb/IIIa, differiscono sia dal punto di vista strutturale sia da quello farmacologico (Tab. 112-1). L'abciximab è la porzione Fab di un anticorpo monoclonale murino umanizzato diretto contro la forma attiva della GPIIb/IIIa. Esso si lega con elevata affinità al recettore attivato, bloccandone il legame con le molecole di adesione. A differenza dell'abciximab, l'eptifibatide e il tirofiban sono piccole molecole sintetiche. L'eptifibatide è un eptapeptide ciclico che lega la GPIIb/IIIa contenendo la sequenza KGD, mentre il tirofiban è un derivato non peptidico della tirosina che agisce mimando la RGD. L'abciximab ha una lunga emivita e può essere presente sulla superficie piastrinica anche per 2 settimane, mentre eptifibatide e tirofiban hanno emivita più breve.

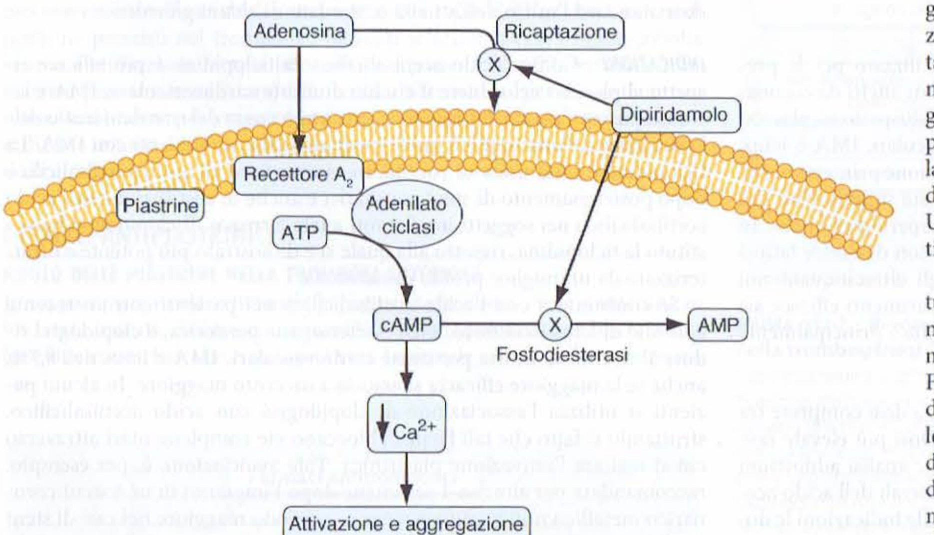


FIGURA 112-4 Meccanismo d'azione del dipiridamolo. Il dipiridamolo aumenta i livelli piastrinici dell'AMP ciclico attraverso 1) il blocco della ricaptazione dell'adenosina e 2) l'inibizione della degradazione di AMP ciclico mediata dalla fosfodiesterasi. Favorendo la captazione del calcio, l'AMP ciclico ne riduce i livelli intracellulari, cui consegue l'inibizione dell'attivazione dell'aggregazione piastrinica.

TABELLA 112-1 CARATTERISTICHE DEGLI ANTAGONISTI DEI RECETTORI GPIIB/IIIA

Caratteristica	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban
Descrizione	Porzione Fab di anticorpo monoclonale murino umanizzato	Eptapeptide ciclico contenente KGD	Molecola non peptidica con mimetismo per RGD
Specificità per GPIIb/IIIa	No	Sì	Sì
Emivita plasmatica	Breve (minuti)	Lunga (2,5 ore)	Lunga (2 ore)
Emivita della forma legata alle piastrine	Lunga (giorni)	Breve (secondi)	Breve (secondi)
Clearance renale	No	Sì	Sì

Nota: KGD, Lys-Gly-Asp; RGD, Arg-Gly-Asp.

L'eptifibatide e il tirofiban sono specifici per la GPIIb/IIIa, mentre l'abciximab, oltre a essere diretto contro il recettore GPIIb/IIIa, inibisce anche un recettore a esso strettamente legato, $\alpha_v\beta_3$, che lega la vitronectina, e $\alpha_M\beta_2$, un'integrina leucocitaria. L'inibizione di $\alpha_v\beta_3$ e di $\alpha_M\beta_2$ può conferire all'abciximab proprietà antinfiammatorie e/o antiproliferative che vanno oltre l'inibizione piastrinica.

DOSI Tutti gli antagonisti di GPIIb/IIIa sono somministrati con una dose di carico per via endovenosa, seguita da un'infusione lenta. Poiché questi farmaci sono eliminati dal rene, le dosi di eptifibatide e tirofiban devono essere ridotte in pazienti con insufficienza renale.

EFFETTI COLLATERALI Oltre al sanguinamento, la complicanza più grave è la trombocitopenia, di tipo immuno-mediato, provocata da anticorpi diretti contro gli antigeni neoformatisi su GPIIb/IIIa ed esposti dopo il legame con l'antagonista. Con l'uso di abciximab la trombocitopenia si osserva in circa il 5% dei pazienti e nell'1% in forma grave. La trombocitopenia è invece più rara con gli altri due farmaci, verificandosi in circa l'1% dei casi.

INDICAZIONI L'abciximab e l'eptifibatide sono utilizzati nei pazienti sottoposti a interventi di angioplastica coronarica, soprattutto in quelli con IMA, mentre il tirofiban è utilizzato nei pazienti con angina instabile ad alto rischio, indicazione condivisa anche dall'eptifibatide.

NUOVI FARMACI ANTIPIASTRINICI

Sono in corso di studio tienopiridine capaci d'inibire l'aggregazione piastrinica ADP-mediata con modalità definibili a priori, così come sono stati sviluppati anche antagonisti reversibili di $P2Y_{12}$ ad azione diretta. Tali farmaci possono essere somministrati sia per via orale sia per via parenterale e, non essendo profarmaci, agiscono rapidamente. Sono inoltre in procinto di essere valutati, nell'ambito di studi clinici, anche inibitori attivi per via orale del recettore attivato dalle proteasi di tipo 1 (*proteasi activated receptor* 1, PAR-1), il più importante recettore piastrinico per la trombina.

ANTICOAGULANTI

Esistono anticoagulanti somministrabili sia per via parenterale sia per via orale. Tra quelli attualmente disponibili per via parenterale vi sono l'eparina, l'eparina a basso peso molecolare (*low molecular weight heparin*, LMWH) e il fondaparinux, un pentasaccaride sintetico. I soli anticoagulanti disponibili per via orale sono invece gli antagonisti della vitamina K, tra i quali il warfarin è il più diffuso nell'America del Nord.

ANTICOAGULANTI PER VIA PARENTERALE

Eparina L'eparina è un polisaccaride solfato, isolato dai tessuti di mammiferi ricchi di mastcellule. La maggior parte dell'eparina commercializzata deriva dalla mucosa intestinale porcina ed è un polimero costituito dall'alternanza di residui di acido glucuronico e N-acetil-D-glucosamina.

MECCANISMO D'AZIONE L'azione anticoagulante dell'eparina si esplica mediante attivazione dell'antitrombina (nota in precedenza come antitrombina III) e accelerazione della velocità alla quale l'antitrombina inibisce gli enzimi della coagulazione, in particolare trombina e fattore Xa. L'antitrombina, cofattore plasmatico obbligato per l'eparina, è un membro della superfamiglia degli inibitori della serina proteasi (serpin). Sintetizzata nel fegato e circolante nel plasma alla concentrazione di 2,6 ± 0,4 μM, l'antitrombina costituisce un substrato "suicida" per i suoi enzimi bersaglio.

Per attivare l'antitrombina, l'eparina si lega attraverso una singola sequenza pentasaccaridica che si ritrova su un terzo delle catene dell'eparina in commercio (Fig. 112-5). Le restanti catene epariniche, mancanti di questa sequenza pentasaccaridica, hanno attività anticoagulante scarsa o nulla. Una volta legata all'antitrombina, l'eparina induce una variazione conformazionale a livello dell'anello centrale reattivo dell'antitrombina, che la rende più facilmente accessibile alle sue proteasi bersaglio. Tale variazione conformazionale aumenta di almeno due ordini di grandezza la velocità alla quale l'antitrombina inibisce il fattore Xa, mentre ha minore effetto sulla velocità di inibizione della trombina da parte dell'antitrombina. Per catalizzare l'inibizione della trombina, l'eparina funge da stampo che lega l'antitrombina e la trombina simultaneamente. La formazione di questo complesso ternario porta gli enzimi a stretto contatto con l'inibitore, promuovendo la formazione di un complesso covalente stabile trombina-antitrombina.

Solo le catene epariniche contenenti pentasaccaride, composte da almeno 18 unità saccaridiche (corrispondenti a un peso molecolare di 5400),

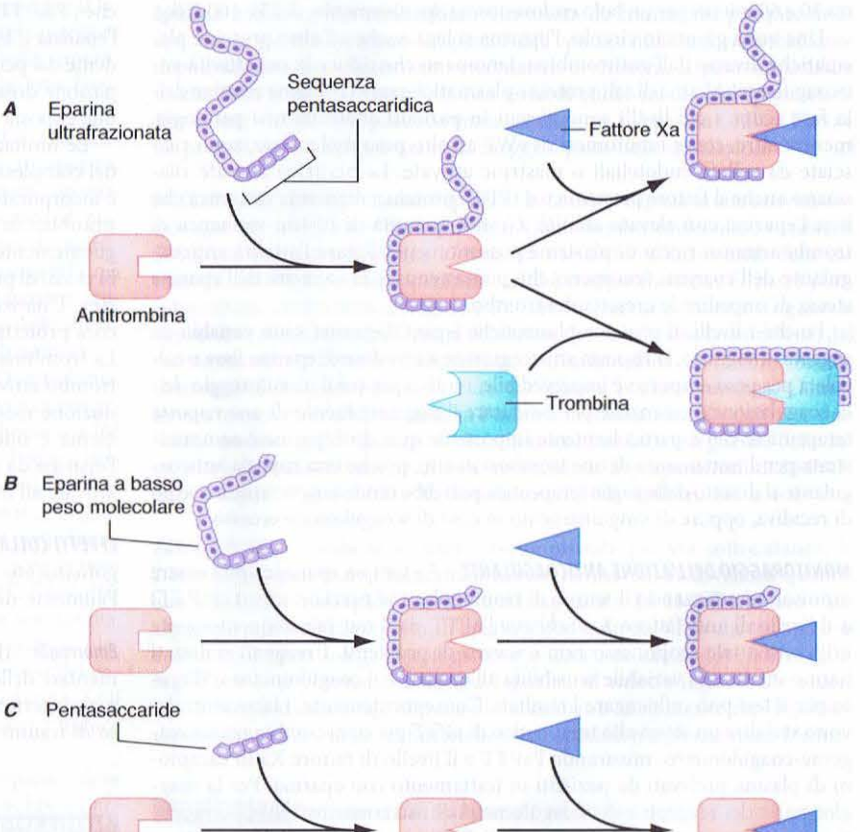


FIGURA 112-5 Meccanismo d'azione di eparina, eparina a basso peso molecolare (LMWH) e fondaparinux, pentasaccaride sintetico. ***A.*** L'eparina si lega all'antitrombina attraverso una sequenza pentasaccaridica. Ciò induce una variazione conformazionale a livello dell'anello centrale reattivo dell'antitrombina, che accelera la sua interazione con il fattore Xa. Per potenziare l'inibizione della trombina, l'eparina deve simultaneamente legarsi all'antitrombina e alla trombina. Solo le catene di eparina composte da almeno 18 unità saccaridiche, corrispondenti a un peso molecolare di 5400, hanno una lunghezza sufficiente per l'espletare tale funzione di ponte. Con un peso molecolare medio di 15 000 tutte le catene di eparina sono sufficientemente lunghe da consentire tale processo. ***B.*** La LMWH ha una capacità maggiore di potenziare l'azione di inibizione dell'antitrombina sul fattore Xa piuttosto che sulla trombina, poiché, con un peso molecolare medio di 4500-5000, almeno la metà delle catene di LMWH è troppo corta per fungere da ponte tra antitrombina e trombina. ***C.*** Il pentasaccaride accelera solamente l'inibizione del fattore Xa da parte dell'antitrombina, essendo troppo corto per esercitare la funzione di ponte tra antitrombina e trombina.

hanno una lunghezza sufficiente per creare ponti fra trombina e antitrombina. Con un peso molecolare medio di 15 000, variabile da 5000 a 30 000, quasi tutte le catene dell'eparina non frazionata hanno una lunghezza sufficiente per espletare tale funzione. Conseguentemente, per definizione, l'eparina ha un'uguale capacità di promuovere l'inibizione della trombina e del fattore Xa da parte dell'antitrombina e si attribuisce al rapporto tra anti-fattore Xa e anti-fattore IIa (trombina) un valore di 1: 1

L'eparina provoca il rilascio dall'endotelio dell'inibitore della via del fattore tissutale (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI). Come inibitore dipendente dal fattore Xa del fattore VIIa legato al fattore tissutale, il TFPI può contribuire all'attività antitrombotica dell'eparina. Le catene di eparina più lunghe inducono il rilascio di maggiore quantità di TFPI rispetto a quelle più corte.

FARMACOLOGIA L'eparina deve essere somministrata per via parenterale, di solito per via sottocutanea o in infusione continua endovenosa. Quando utilizzata a scopo terapeutico, la via endovenosa è quella più spesso adottata. Se l'eparina è somministrata sottocute per il trattamento di una trombosi, la dose di eparina deve essere sufficientemente alta da superare la limitata biodisponibilità che si associa a tale modalità di somministrazione.

Oltre che all'antitrombina, l'eparina in circolo si lega all'endotelio e alle proteine plasmatiche e il legame con le cellule endoteliali spiega la sua eliminazione dose-dipendente. A basse dosi l'emivita dell'eparina è ridotta poiché essa si lega rapidamente all'endotelio, mentre a dosi più elevate l'emivita è più lunga poiché l'eparina è eliminata più lentamente una volta saturato l'endotelio. L'eliminazione è prevalentemente extrarenale; l'eparina si lega ai macrofagi che "internalizzano" e depolimerizzano le lunghe catene di eparina secernendo catene più corte in circolo. A causa di questo meccanismo di eliminazione dose-dipendente, l'emivita plasmatica dell'eparina varia tra 30 e 60 minuti per un bolo endovenoso, rispettivamente, di 25 e 100 U/kg.

Una volta giunta in circolo, l'eparina si lega anche ad altre proteine plasmatiche diverse dall'antitrombina, fenomeno che riduce la sua attività anticoagulante. Alcune di tali proteine plasmatiche sono proteine reattive della fase acuta, i cui livelli sono elevati in pazienti affetti da una patologia, mentre altre, come i multimeri di vWF ad alto peso molecolare, sono rilasciate da cellule endoteliali o piastrine attivate. Le piastrine attivate rilasciano anche il fattore piastrinico 4 (PF4), proteina altamente cationica che lega l'eparina con elevata affinità. Grandi quantità di PF4 in vicinanza di trombi arteriosi ricchi di piastrine possono neutralizzare l'attività anticoagulante dell'eparina, fenomeno che può attenuare la capacità dell'eparina stessa di impedire la crescita del trombo.

Poiché i livelli di proteine plasmatiche leganti l'eparina sono variabili da soggetto a soggetto, la risposta anticoagulante a una dose di eparina fissa o calcolata per peso corporeo è imprevedibile, motivo per cui il monitoraggio della coagulazione è essenziale per assicurare il raggiungimento di una risposta terapeutica. Ciò è particolarmente importante quando l'eparina è somministrata per il trattamento di una trombosi in atto, poiché una risposta anticoagulante al di sotto della soglia terapeutica potrebbe rendere il paziente a rischio di recidiva, oppure di sanguinamento in caso di scoagulazione eccessiva.

MONITORAGGIO DELL'AZIONE ANTICOAGULANTE La terapia eparinica può essere monitorata utilizzando il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) o il livello di anti-fattore Xa. Sebbene l'aPTT sia il test più frequentemente utilizzato a tale scopo, esso non è scevro di problemi. I reagenti utilizzati hanno infatti una variabile sensibilità all'eparina e il coagulometro utilizzato per il test può influenzare i risultati. Conseguentemente, i laboratori devono stabilire un intervallo terapeutico di aPTT per ogni combinazione reagente-coagulometro, misurando l'aPTT e il livello di fattore Xa in campioni di plasma prelevati da pazienti in trattamento con eparina. Per la maggior parte dei reagenti e dei coagulometri di uso corrente, i livelli terapeutici di eparina sono raggiunti quando l'aPTT è prolungato di 2 o 3 volte.

Anche i livelli di fattore Xa possono essere utilizzati per monitorare la terapia eparinica e, con tale test, i livelli terapeutici di eparina sono compresi tra 0,3 e 0,7 U/ml. Sebbene questo test si stia sempre più diffondendo, esso deve essere ancora standardizzato e i risultati possono mostrare ampie variazioni tra i diversi laboratori.

Fino al 25% dei pazienti trattati con eparina per tromboembolia venosa necessita di più di 35 000 U/die per raggiungere un valore di aPTT compreso nell'intervallo terapeutico. Tali pazienti sono considerati resistenti all'eparina. In essi è utile misurare i livelli di anti-fattore Xa poiché molti possono avere livelli terapeutici di anti-fattore Xa nonostante livelli subterapeutici di aPTT. Tale dissociazione nei risultati dei due testi di verifica poiché livelli plasmatici elevati di fibrinogeno e fattore VIII, entrambi proteine di fase acuta, riducono l'aPTT ma non hanno effetti sui livelli di anti-fattore Xa. Nei pazienti che mostrano tale fenomeno, la terapia eparinica è monitorata in modo migliore utilizzando i livelli di anti-fattore Xa piuttosto che quelli di aPTT. Anche i pazienti con deficit congenito o acquisito di antitrombina, così come quelli con elevati livelli di proteine leganti l'eparina, possono richiedere elevate dosi di eparina perché siano raggiunti valori dei test in ambito terapeutico. Nel caso vi sia una buona correlazione fra aPTT e i livelli di anti-fattore Xa, uno qualsiasi dei due può essere utilizzato per il monitoraggio della terapia eparinica.

DOSI A scopo profilattico l'eparina è di solito somministrata alla dose fissa di 5000 U per via sottocutanea 2 o 3 volte al giorno e, con tali dosi ridotte, il monitoraggio della coagulazione non è necessario, a differenza di quando il farmaco è somministrato a scopo terapeutico. Per standardizzare il dosaggio dell'eparina e ridurre il tempo richiesto per la risposta anticoagulante terapeutica, vengono utilizzati nomogrammi per l'eparina sia a dosi fisse sia a dosi calcolate in base al peso corporeo. Sono almeno due i nomogrammi per l'eparina validati nei pazienti con tromboembolia venosa al fine di ridurre il tempo richiesto per ottenere un aPTT in ambito terapeutico. Altri nomogrammi per dosi di eparina calcolate sul peso corporeo sono stati invece valutati in pazienti affetti da sindromi coronariche acute. Dopo un bolo di eparina di 5000 U per via venosa o di 70 U/kg, il farmaco è di solito infuso alla dose di 12-15 U/kg/ora, mentre i nomogrammi per l'eparina calcolata sul peso corporeo nei pazienti con tromboembolia venosa prevedono un bolo iniziale di 5000 U o 80 U/kg, seguito dall'infusione di 18 U/kg/ora. I pazienti con tromboembolia venosa sembrano quindi richiedere dosi di eparina più elevate rispetto a quelli con sindrome coronarica acuta per ottenere valori di aPTT in ambito terapeutico. Ciò può essere il risultato di differenze a livello del trombo. L'eparina si lega alla fibrina e il contenuto fibrinico dei grossi trombi dell'asse venoso profondo è maggiore rispetto a quello dei piccoli trombi coronarici.

LIMITAZIONI L'eparina presenta limitazioni sia farmacocinetiche sia biofisiche (Tab. 112-2). Le limitazioni farmacocinetiche riflettono la tendenza dell'eparina a legarsi alle cellule e alle proteine plasmatiche in modo indipendente dal pentasaccaride. Il legame alle cellule endoteliali spiega la sua eliminazione dose-dipendente, mentre quello alle proteine plasmatiche produce una risposta anticoagulante variabile e può portare a resistenza all'eparina.

Le limitazioni biofisiche dell'eparina sono conseguenza dell'incapacità del complesso eparina-antitrombina 1) di inibire il fattore Xa quando esso è incorporato all'interno del complesso protrombinasi che converte la protrombina in trombina e 2) di inibire la trombina legata alla fibrina. Conseguentemente, il fattore Xa legato alle piastrine attivate all'interno di trombi ricchi di piastrine ha le potenzialità di formare trombina nonostante l'eparina. Una volta che la trombina così formata si lega alla fibrina, essa è ancora protetta dall'inibizione da parte del complesso eparina-antitrombina. La trombina prodotta a livello del coagulo può poi favorire la crescita del trombo attivando localmente le piastrine e amplificando la sua stessa produzione mediante l'attivazione a feedback dei fattori V, VIII e IX. Il problema è ulteriormente accentuato dalla potenziale neutralizzazione dell'eparina da parte di elevate concentrazioni di PF4 rilasciato dalle piastrine attivate all'interno di trombi ricchi di piastrine

EFFETTI COLLATERALI Il più comune effetto collaterale dell'eparina è il sanguinamento. Altre complicanze sono la trombocitopenia, l'osteoporosi e l'aumento dei valori di transaminasi.

Emorragia Il rischio di emorragie indotte da eparina aumenta con l'aumentare delle dosi, oltre che con la concomitante somministrazione di farmaci interferenti con l'emostasi, come antipiastrinici o fibrinolitici, o in caso di traumi o interventi chirurgici recenti. I pazienti con grave emorragia

TABELLA 112-2 LIMITAZIONI FARMACOCINETICHE E BIOFISICHE DELL'EPARINA

Limitazioni	Meccanismo
Scarsa biodisponibilità a basse dosi	Legame con le proteine nella sede di inoculo sottocutaneo
Eliminazione dose-dipendente	Legame con i macrofagi
Risposta anticoagulante variabile	Legame con proteine plasmatiche il cui livello è variabile da paziente a paziente
Ridotta attività in vicinanza di trombi ricchi di piastrine	Neutralizzazione da parte del fattore piastrinico 4 rilasciato dalle piastrine attivate
Attività limitata nei confronti del fattore Xa incorporato nel complesso protrombinasi e della trombina legata alla fibrina	Ridotta capacità del complesso eparina-antitrombina di inibire il fattore Xa legato alle piastrine attivate e la trombina legata alla fibrina

TABELLA 112-3 CARATTERISTICHE DELLA TROMBOCITOPENIA INDOTTA DA EPARINA

Caratteristiche	Reperti corrispondenti
Trombocitopenia	Conta piastrinica inferiore a 100 000/μl o sua riduzione ≥50%
Cronologia	Conta piastrinica che si riduce 5-10 giorni dopo l'inizio della terapia con eparina
Tipo di eparina	Più comune con l'eparina non frazionata rispetto a quella a basso peso molecolare
Tipo di paziente	Più comune nei pazienti chirurgici rispetto a quelli affetti da patologie internistiche; più comune nelle donne rispetto agli uomini
Tipo di trombosi	Trombosi venose più comuni di quelle arteriose

in corso di somministrazione di eparina devono essere trattati con solfato di protamina allo scopo di neutralizzare l'eparina. Il solfato di protamina, una miscela di polipeptidi basici isolata dallo sperma di salmone, lega l'eparina ad alta affinità formando complessi eparina-protamina che vengono poi eliminati. Tipicamente, 1 mg di solfato di protamina neutralizza 100 U di eparina. Il solfato di protamina è somministrato per via endovenosa. Poiché possono verificarsi reazioni anafilattoidi, si raccomanda la somministrazione di solfato di protamina in infusione lenta al fine di ridurre tale rischio.

Trombocitopenia L'eparina può causare trombocitopenia. La trombocitopenia indotta da eparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) è un processo mediato da anticorpi, scatenato dalla formazione di anticorpi diretti contro neoantigeni del PF4, esposti quando l'eparina si lega a tale proteina. Tali anticorpi, che di solito sono di classe IgG, si legano simultaneamente al complesso eparina-PF4 e ai recettori piastrinici per la porzione Fc. Il legame così costituitosi attiva le piastrine con formazione di microaggregati piastrinici. Questi hanno attività protrombotica, esprimendo sulla superficie fosfolipidi anionici e potendo legare i fattori della coagulazione favorendo la formazione di trombina.

Gli aspetti clinici della HIT sono illustrati nella tabella 112-3. Classicamente, essa si verifica da 5 a 10 giorni dopo l'inizio della terapia con eparina, anche se l'esordio può essere più precoce se il paziente è stato trattato con eparina nei tre mesi precedenti. Nei pazienti con HIT è raro che il numero di piastrine sia inferiore a 100 000/μl e anche una riduzione del numero di piastrine pari al 50% del valore pretrattamento dovrebbe far sospettare una HIT nei pazienti in trattamento con eparina. La HIT è più comune nei pazienti chirurgici rispetto a quelli internistici e, come per la maggior parte delle alterazioni autoimmuni, si verifica più spesso nelle donne rispetto agli uomini.

La HIT può associarsi a trombosi sia arteriosa sia venosa. Quest'ultima, che si può manifestare come TVP e/o EP, è più comune rispetto a quella arteriosa. La trombosi arteriosa può manifestarsi come ictus ischemico o IM acuto e, raramente, trombi ricchi di piastrine a livello dell'aorta distale o delle arterie iliache possono provocare un'ischemia critica degli arti inferiori.

La diagnosi di HIT si effettua mediante test immunoenzimatici in grado di rilevare anticorpi diretti contro i complessi eparina-PF4 o mediante test di attivazione piastrinica. I test enzimatici sono sensibili, anche se possono essere positivi in assenza di qualsiasi reperto clinico di HIT. Il test diagnostico maggiormente specifico è quello della liberazione di serotonina, effettuato mediante quantificazione del rilascio di serotonina quando piastrine lavate e coniugate a serotonina marcata sono esposte al siero del paziente in assenza o in presenza di concentrazioni variabili di eparina. Se il siero del paziente contiene anticorpi da HIT, l'aggiunta di eparina induce l'attivazione piastrinica e il rilascio di serotonina.

Il trattamento della HIT è riportato nella tabella 112-4. L'eparina deve essere sospesa nei pazienti con HIT sospetta o accertata e dovrebbe essere iniziato un trattamento anticoagulante alternativo per prevenire o trattare la trombosi. I farmaci più spesso utilizzati per prevenire tale evenienza sono gli inibitori diretti della trombina per via parenterale, come lepirudina, argatroban o bivalirudina, oppure gli inibitori del fattore Xa, come fondaparinux o danaparoid.

TABELLA 112-4 TRATTAMENTO DELLA TROMBOCITOPENIA INDOTTA DA EPARINA

- Sospendere la terapia con qualsiasi forma di eparina
- Somministrare un anticoagulante alternativo come lepirudina, argatroban, bivalirudina, danaparoid o fondaparinux
- Non trasfondere piastrine
- Non somministrare warfarin fino a quando il numero di piastrine non sia tornato ai livelli basali; in caso di assunzione di warfarin somministrare vitamina K per ripristinare un normale valore di INR
- Valutazione dell'insorgenza di trombosi, soprattutto lungo l'asse venoso degli arti inferiori

I pazienti affetti da HIT, soprattutto quelli con trombosi associata, mostrano spesso un'aumentata formazione di trombina che può portare a consumo di proteina C. Se tali pazienti sono trattati con warfarin senza un concomitante trattamento anticoagulante per via parenterale che inibisca la trombina o la sua formazione, l'ulteriore riduzione dei livelli di proteina C indotta dall'antagonista della vitamina K può dare origine a necrosi cutanea. Per evitare questo problema, i pazienti con HIT dovrebbero essere trattati con un inibitore diretto della trombina o con fondaparinux, fino al recupero di una normale conta piastrinica. A questo punto può essere introdotta la terapia con warfarin a bassa dose, potendosi sospendere l'inibitore della trombina in presenza di valori terapeutici di risposta al warfarin persistenti per almeno 2 giorni.

Osteoporosi Il trattamento con dosi terapeutiche di eparina per più di un mese può causare riduzione della densità ossea, complicazione riportata fino nel 30% dei pazienti trattati con eparina a lungo termine, nei quali si sono verificate fratture vertebrali sintomatiche nel 2-3% dei casi

L'eparina provoca perdita di tessuto osseo sia riducendo la formazione sia aumentando l'assorbimento. L'eparina perciò mostra attività nei confronti sia degli osteoblasti sia degli osteoclasti.

Elevati valori di transaminasi Dosi terapeutiche di eparina causano frequentemente una modesta elevazione dei livelli sierici di transaminasi epatiche senza un contemporaneo aumento dei livelli di bilirubina. Il meccanismo di tale fenomeno è sconosciuto e i livelli di transaminasi ritornano rapidamente alla normalità dopo la sospensione del farmaco

Eparina a basso peso molecolare

Costituita da frammenti più piccoli di eparina, la LMWH è preparata a partire dall'eparina non frazionata mediante depolimerizzazione controllata, enzimatica o chimica. Il peso molecolare medio della LMWH è 5000, pari a un terzo di quello medio dell'eparina non frazionata. La LMWH possiede vantaggi rispetto all'eparina (Tab. 112-5) e ha preso il posto dell'eparina nella maggior parte delle indicazioni.

MECCANISMO D'AZIONE Come l'eparina, la LMWH esplica la sua attività anticoagulante attivando l'antitrombina. Con un peso molecolare medio di 5000, che corrisponde a circa 17 unità saccaridiche, almeno metà delle catene di LMWH contenenti pentasaccaridi è troppo corta per formare ponti trombina-antitrombina (Fig. 112-5). Tali catene tuttavia, mantengono la capacità di accelerare l'inibizione del fattore Xa da parte della trombina, dal momento che tale attività è soprattutto il risultato delle alterazioni conformazionali dell'antitrombina causate dal legame pentasaccaridico. Conseguentemente, la LMWH catalizza l'inibizione del fattore Xa da parte dell'antitrombina più di quanto inibisca la trombina. In conseguenza della loro particolare distribuzione di peso molecolare, le preparazioni di LMWH hanno rapporti anti-fattore Xa/anti-fattore IIa variabili tra 2: 1 e 4: 1

FARMACOLOGIA Sebbene di solito somministrate per via sottocutanea, le LMWH possono essere somministrate anche per via endovenosa qualora sia necessaria una rapida risposta anticoagulante. Le LMWH hanno vantaggi farmacocinetici rispetto all'eparina, derivanti dal fatto che le catene di eparina più corte si legano con minore avidità a cellule endoteliali, macrofagi e proteine plasmatiche leganti l'eparina. Il ridotto legame alle cellule endoteliali e ai macrofagi elimina il meccanismo di clearance rapido, dose-dipendente e saturabile, caratteristico dell'eparina non frazionata. L'elimi-

TABELLA 112-5 VANTAGGI DELLA LMWH RISPETTO ALL'EPARINA

Vantaggi	Conseguenze
Migliore biodisponibilità ed emivita più lunga dopo iniezione sottocutanea	Può essere somministrata per via sottocutanea una o due volte al dì a scopo sia profilattico sia terapeutico
Clearance dose-indipendente	Schema di dosaggio semplificato
Risposta anticoagulante prevedibile	Nella maggior parte dei pazienti non è necessario il monitoraggio della coagulazione
Minor rischio di trombocitopenia indotta da eparina	Più sicura, rispetto all'eparina, per la somministrazione a breve o a lungo termine
Minor rischio di osteoporosi	Più sicura rispetto all'eparina per terapie prolungate

LMWH, eparina a basso peso molecolare.

nazione della LMWH invece è dose-indipendente, mentre l'emivita plasmatica è più lunga, pari a circa 4 ore sulla base di misurazioni dei livelli di anti-fattore Xa. La LMWH è eliminata quasi esclusivamente per via renale, potendosi pertanto accumulare nei pazienti con insufficienza renale.

La LMWH è caratterizzata da una biodisponibilità di circa il 90% dopo iniezione sottocutanea. Legandosi meno avidamente alle proteine plasmatiche rispetto all'eparina, la LMWH si caratterizza per una più prevedibile relazione dose-risposta ed è raro l'instaurarsi di resistenza. Avendo una più lunga emivita e una risposta anticoagulante più prevedibile, la LMWH può essere somministrata sottocute una o due volte al giorno senza eseguire il monitoraggio della coagulazione, anche nell'ambito di dosi terapeutiche. Tali proprietà conferiscono vantaggi pratici alla LMWH rispetto all'eparina non frazionata. Studi effettuati sulla base di tali osservazioni, in pazienti con tromboembolia venosa, hanno mostrato che il trattamento domiciliare con LMWH è efficace e sicuro tanto quanto il trattamento ospedaliero con infusione continua di eparina per via endovenosa, permette di ottimizzare la terapia, riduce i costi sanitari e aumenta la soddisfazione del paziente.

MONITORAGGIO Nella maggior parte dei pazienti la LMWH non richiede il monitoraggio della coagulazione. Qualora esso fosse necessario, deve essere effettuato determinando i livelli di anti-fattore Xa, dal momento che la maggior parte delle preparazioni di LMWH hanno un effetto minimo sull'aPTT. I livelli terapeutici di anti-fattore Xa in corso di terapia con LMWH variano da 0,5 a 1,2 U/ml se determinati 3-4 ore dopo la somministrazione del farmaco. Quando la LMWH è assunta a dosi profilattiche, i valori di picco desiderabili di anti-fattore Xa sono compresi tra 0,2 e 0,5 U/ml.

Indicazioni al monitoraggio della terapia con LMWH sono l'insufficienza renale e l'obesità. Nei pazienti con una clearance della creatinina ≤50 ml/min, il monitoraggio è consigliabile al fine di evitare l'accumulo del farmaco. Sebbene dosi di LMWH calcolate per peso corporeo sembrino realizzare livelli terapeutici di anti-fattore Xa nei pazienti sovrappeso, tale approccio non è stato valutato su larga scala nei soggetti con obesità grave. Può essere inoltre consigliabile monitorare l'attività anticoagulante della LMWH in corso di gravidanza, poiché la dose richiesta potrebbe cambiare, soprattutto nel terzo trimestre. Il monitoraggio dovrebbe essere considerato anche in condizioni ad alto rischio, come quelle di pazienti con valvole cardiache meccaniche in terapia con LMWH per la prevenzione di trombosi valvolare e nel corso di terapie con LMWH in neonati o bambini.

DOSI Le dosi raccomandate di LMWH per la profilassi o il trattamento dipendono molto dalla preparazione utilizzata. Per la profilassi sono spesso utilizzate dosi di 4000-5000 U per via sottocutanea in monosomministrazione giornaliera, mentre dosi di 2500-3000 U sono indicate quando il farmaco è somministrato due volte al giorno. Per il trattamento della tromboembolia venosa, in caso di monosomministrazione giornaliera è impiegata una dose pari a 150-200 U/kg, in caso di duplice somministrazione giornaliera una dose di 100 U/kg. Nei pazienti con angina instabile è indicata la terapia con LMWH per via sottocutanea alla dose di 100-120 U/kg due volte al giorno.

EFFETTI COLLATERALI La principale complicanza della LMWH è il sanguinamento, che le metanalisi indicano come inferiore rispetto a quello associata all'eparina non frazionata. Anche HIT e osteoporosi sono meno frequenti con la LMWH rispetto all'eparina non frazionata.

Emorragia Come per l'eparina, l'emorragia in corso di terapia con LMWH è più comune nei pazienti che ricevono in associazione anche antipiastrinici o fibrinolitici. Anche i pazienti con trauma o sottoposti a interventi chirurgici recenti o con sottostanti deficit dell'emostasi hanno un rischio aumentato di sanguinamento in terapia con LMWH.

Sebbene il solfato di protamina possa essere usato come antidoto della LMWH, esso neutralizza in maniera incompleta l'attività anticoagulante della LMWH, potendo legare solo le sue catene più lunghe. Poiché queste ultime catalizzano l'inibizione della trombina da parte dell'antitrombina, il solfato di protamina neutralizza completamente l'attività anti-fattore IIa della LMWH. Al contrario, esso è in grado di inibire solo parzialmente l'attività anti-fattore Xa della LMWH, dal momento che non lega le catene pentasaccaridiche più corte. I pazienti ad alto rischio emorragico possono pertanto essere trattati in maniera più sicura con eparina non frazionata in infusione continua per via venosa, piuttosto che con LMWH per via sottocutanea.

Trombocitopenia Il rischio di HIT è circa cinque volte inferiore con la LMWH rispetto all'eparina. La LMWH si lega infatti meno avidamente alle piastrine, con conseguente minor rilascio di PF4. Oltre ad avere minore affinità per PF4 rispetto all'eparina, la LMWH induce con minore probabilità le variazioni conformazionali di PF4 che sono causa della formazione degli anticorpi responsabili della HIT.

La LMWH non deve essere utilizzata per trattare i pazienti con HIT, poiché la maggior parte degli anticorpi presenti in tale condizione mostra reattività crociata nei confronti della LMWH. Tale reattività crociata, osservata in vitro, non costituisce un mero fenomeno di laboratorio, dal momento che sono stati riportati casi di trombosi quando pazienti con HIT sono stati trattati con LMWH.

Osteoporosi Il rischio di osteoporosi è inferiore con la LMWH a lungo termine rispetto all'eparina. Per trattamenti prolungati, quindi, l'impiego di LMWH risulta una scelta migliore rispetto all'eparina, per il minor rischio di osteoporosi e di HIT

Fondaparinux Il fondaparinux, analogo sintetico della sequenza pentasaccaridica legante l'antitrombina, differisce per molti aspetti dalla LMWH (Tab. 112-6). il suo uso è autorizzato per la tromboprofilassi in chirurgia generale e nei pazienti ortopedici ad alto rischio, oltre che in alternativa all'eparina o alla LMWH come trattamento iniziale di pazienti con tromboembolia venosa conclamata. È probabile che il fondaparinux verrà approvato anche per il trattamento dei pazienti con sindromi coronariche acute.

MECCANISMO D'AZIONE Quale analogo sintetico della sequenza pentasaccaridica legante la trombina presente nell'eparina e nella LMWH, il fondaparinux ha un peso molecolare di 1728. Esso si lega solo all'antitrombina (Fig. 112-5), risultando troppo corto per formare ponti trombina-antitrombina. Conseguentemente, catalizza l'inibizione del fattore Xa da parte dell'antitrombina senza incrementare l'inibizione della trombina

FARMACOLOGIA Il fondaparinux mostra una biodisponibilità completa dopo iniezione sottocutanea. Non legandosi alle cellule endoteliali né alle proteine plasmatiche, la sua eliminazione non è dose-dipendente e la sua emivita plasmatica è di 17 ore. La via di somministrazione è sottocutanea, una volta al giorno. Poiché il fondaparinux è eliminato immodificato dai reni, è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina <30 ml/min e dovrebbe essere usato con cautela in quelli con clearance della creatinina <50 ml/min.

Non legandosi alle proteine plasmatiche il fondaparinux mostra una risposta anticoagulante prevedibile dopo somministrazione di dosi fisse. Il farmaco è impiegato alla dose di 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera per la prevenzione della tromboembolia venosa, mentre per il trattamento iniziale di un episodio tromboembolico venoso in atto la dose è di 7,5 mg, sempre in monosomministrazione giornaliera, che può essere ridotta a 5 mg nei soggetti di peso inferiore a 50 kg e aumentata a 10 mg in quelli con peso superiore a 100 kg. Il trattamento a tali dosi è parimenti efficace rispetto all'eparina o alla LMWH per l'approccio iniziale nei pazienti con TVP o EP, con un rischio analogo di complicazioni emorragiche.

Il fondaparinux è utilizzato alla dose di 2,5 mg in monosomministrazione giornaliera nei pazienti con sindromi coronariche acute. Quando tale dose profilattica è stata confrontata con dosi terapeutiche di enoxaparina in pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST, non si è osservata alcuna differenza nelle percentuali di decessi per causa cardiovascolare, IMA o ictus a 9 giorni. La percentuale di emorragie maggiori è stata invece dimezzata con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina, differenza probabilmente dovuta alle più basse dosi di fondaparinux rispetto a quelle di enoxaparina. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta che richiedano procedure di angioplastica, c'è un rischio di trombosi da catetere con l'uso del fondaparinux, a meno che a esso non venga associata eparina.

TABELLA 112-6 CONFRONTO TRA LMWH E FONDAPARINUX

Caratteristiche	LMWH	Fondaparinux
Numero di unità saccaridiche	15-17	5
Catalisi dell'inibizione del fattore Xa	Sì	Sì
Catalisi dell'inibizione della trombina	Sì	No
Biodisponibilità dopo iniezione sottocutanea (%)	90	100
Emivita plasmatica (ore)	4	17
Escrezione renale	Sì	Sì
Induzione del rilascio dell'inibitore della via del fattore tissutale	Sì	No
Neutralizzazione con solfato di protamina	Parziale	No

LMWH, eparina a basso peso molecolare.

EFFETTI COLLATERALI Il fondaparinux non causa HIT dal momento che non si lega al PF4 e, al contrario della LMWH, non mostra reattività crociata nei confronti degli anticorpi presenti in corso di HIT. Per tali motivi sembra essere efficace per il trattamento dei pazienti con HIT, sebbene non vi siano ancora ampi studi clinici che supportino il suo utilizzo per tale indicazione.

Il più importante effetto collaterale del fondaparinux è il sanguinamento, per il quale non sono noti antidoti. Il solfato di protamina non ha effetti sull'attività anticoagulante del fondaparinux perché non riesce a legarsi a esso. Il fattore VII attivato ricombinante ha neutralizzato gli effetti anticoagulanti del fondaparinux in volontari, ma non è noto se tale molecola possa controllare le emorragie indotte da fondaparinux

Inibitori diretti della trombina per via parenterale L'eparina e la LMWH sono inibitori indiretti della trombina, dal momento che la loro attività è mediata dall'antitrombina. Al contrario, gli inibitori diretti della trombina non richiedono un cofattore plasmatico, legandosi invece direttamente alla trombina e bloccando le sue interazioni con i rispettivi substrati. Gli inibitori diretti della trombina somministrabili per via parenterale di cui è stato approvato l'uso sono la lepirudina, l'argatroban e la bivalirudina (Tab. 112-7). La lepirudina e l'argatroban sono autorizzati per il trattamento dei pazienti con HIT, mentre la bivalirudina è usata in alternativa all'eparina nei pazienti sottoposti a interventi di angioplastica, compresi quelli con HIT.

LEPIRUDINA Forma ricombinante dell'irudina, la lepirudina è un inibitore diretto della trombina bivalente che interagisce sia con il sito attivo sia con l'exosite 1, sito di legame del substrato, sulla trombina. Per ottenere un effetto anticoagulante rapido, la lepirudina è somministrata per via venosa in infusione continua, mentre può essere somministrata sottocute come profilassi. La sua emivita plasmatica è di 60 minuti dopo infusione endovenosa e l'eliminazione avviene per via renale, potendosi pertanto accumulare nei pazienti con insufficienza renale. In un'elevata percentuale di pazienti trattati con lepirudina si sviluppano anticorpi contro il farmaco che, sebbene siano raramente causa di problemi, in un piccolo sottogruppo di pazienti possono ritardare la clearance del farmaco, aumentandone l'attività anticoagulante. In alcuni di tali pazienti sono state descritte gravi emorragie.

La lepirudina è di solito monitorata utilizzando il valore di aPTT e la dose è modificata con l'obiettivo di mantenere un valore di aPTT pari a 1,5-2,5 volte quello basale. La determinazione dell'aPTT non rappresenta il test ideale per il monitoraggio della terapia con lepirudina a causa del plateau del tempo di coagulazione a concentrazioni più elevate del farmaco. Sebbene il tempo di ecarina rappresenti un miglior parametro per la dose di lepirudina rispetto all'aPTT, esso non è ancora stato standardizzato

ARGATROBAN Inibitore monovalente diretto contro il sito attivo della trombina, l'argatroban ha un metabolismo epatico, motivo per cui deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica. Non è eliminato per via renale, risultando quindi più sicuro della lepirudina nei pazienti con HIT e insufficienza renale.

L'argatroban è somministrato in infusione continua endovenosa e ha un'emivita plasmatica di circa 45 minuti. Per monitorare il suo effetto anticoagulante viene utilizzato l'aPTT, che deve raggiungere valori pari a 1,5-3 volte il valore basale, senza tuttavia superare i 100 secondi. L'argatroban prolunga inoltre il valore di INR (*International Normalized Ratio*), aspetto che può complicare il passaggio alla terapia con warfarin. Tale problema può essere superato utilizzando i livelli di fattore X per il monitoraggio del warfarin al posto di quelli di INR o, in alternativa, interrompendo l'infusione di argatroban 2-3 ore prima della determinazione dell'INR.

BIVALIRUDINA Analogo sintetico dell'irudina, costituito da 20 aminoacidi, la bivalirudina è un inibitore bivalente della trombina. La sua porzione N-terminale interagisce col sito attivo della trombina, mentre l'estremità c-terminale si lega all'exosite 1, dominio per il legame del substrato sulla trombina. La bivalirudina ha un'emivita plasmatica di 25 minuti, la più corta tra tutti gli inibitori diretti della trombina per via parenterale. Essa è degradata da peptidasi e parzialmente escreta per via renale. Quando è somministrata ad alte dosi in corso di cateterismo cardiaco, la sua attività anticoagulante è monitorata utilizzando il tempo di coagulazione attivato, mentre a basse dosi può essere utilizzato l'aPTT.

Studi di confronto tra bivalirudina ed eparina indicano che la bivalirudina causa minore rischio di complicazioni emorragiche, aspetto che, unitamente alla più breve emivita, fa della bivalirudina una interessante alternativa all'eparina nei pazienti candidati a procedure di angioplastica. La bivalirudina è stata inoltre utilizzata con successo nei pazienti con HIT candidati a procedure di angioplastica.

TABELLA 112-7 CONFRONTO TRA LE PROPRIETÀ DI IRUDINA, BIVALIRUDINA E ARGATROBAN

	Irudina	Bivalirudina	Argatroban
Massa molecolare	7000	1980	527
Sito/i di interazione con la trombina	Sito attivo ed exosite 1	Sito attivo ed exosite 1	Sito attivo
Clearance renale	Sì	No	No
Metabolismo epatico	No	No	Sì
Emivita plasmatica (minuti)	60	25	45

ANTICOAGULANTI ORALI

L'impiego degli anticoagulanti orali risale ad almeno 60 anni or sono, quando furono scoperti gli antagonisti della vitamina K nel corso di ricerche sulle cause di una malattia emorragica dei bovini. Caratterizzata da una riduzione dei livelli di protrombina, tale alterazione è causata dall'ingestione di fieno contenente trifoglio (*Melilotus*) guasto. L'idrossicumarina, che fu isolata dai contaminanti batterici del fieno, interferisce con il metabolismo della vitamina K provocando una sindrome simile a quella da deficit di vitamina K.

Warfarin Antagonista idrosolubile della vitamina K, inizialmente sviluppato come topicida, il warfarin è il derivato cumarinico maggiormente diffuso nell'America del Nord. Come gli altri antagonisti della vitamina K, interferisce con la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, tra cui la protrombina (fattore II) e i fattori VII, IX e X. Anche la sintesi delle proteine anticoagulanti vitamina K-dipendenti, proteine C e S, è ridotta dagli antagonisti della vitamina K

MECCANISMO D'AZIONE Tutti i fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K presentano residui di acido glutamico nella loro porzione N-terminale. Una modificazione post-traduzionale aggiunge un gruppo carbossilico al carbonio in posizione γ di tali residui, per formare acido γ-carbossiglutamico. Tale modificazione è essenziale per l'espressione di attività di tali fattori della coagulazione, poiché permette il loro legame calcio-dipendente alle superfici fosfolipidiche a carica negativa. Il processo di γ-carbossilazione è catalizzato da una carbossilasi vitamina K-dipendente. La vitamina K assunta con la dieta è quindi ridotta a vitamina K idrochinone dalla vitamina K reduttasi (Fig. 112-6). La vitamina K idrochinone funge da cofattore per l'enzima carbossilasi che, in presenza di CO_2, sostituisce l'idrogeno sul carbonio in posizione γ dei residui di acido glutamico con un gruppo carbossilico. Durante tale processo la vitamina K idrochinone è ossidata a vitamina K epossido, successivamente ridotta a vitamina K dalla vitamina K epossido reduttasi.

Il warfarin inibisce la vitamina K epossido reduttasi (VKOR) bloccando quindi il processo di γ-carbossilazione, il che ha come risultato la sintesi di proteine della coagulazione vitamina K-dipendenti solo parzialmente γ-car-

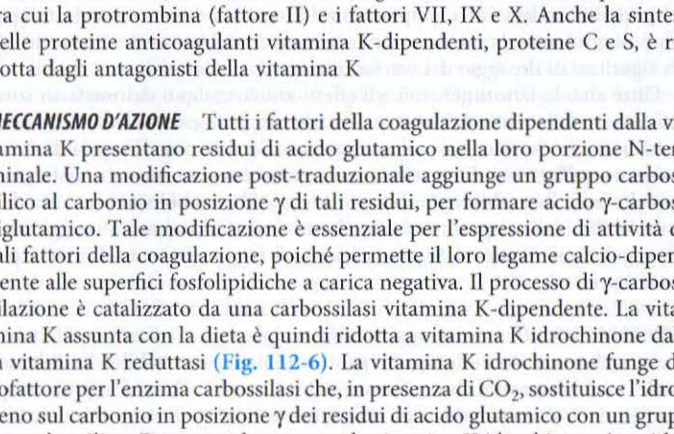


FIGURA 112-6 Meccanismo d'azione del warfarin. Bloccando la vitamina K epossido reduttasi, il warfarin inibisce la γ-carbossilazione vitamina K-dipendente dei fattori II, VII, IX e X. La vitamina K assunta con la dieta è ridotta a vitamina K idrochinone (vitamina KH_2) da parte della vitamina K reduttasi. La vitamina KH_2 funge da cofattore per la carbossilasi vitamina K-dipendente, che catalizza il processo di γ-carbossilazione, convertendo quindi i prozimogeni in zimogeni capaci di legare il calcio e interagire con i fosfolipidi anionici di superficie. Nel corso di tale processo, la vitamina KH_2 è ossidata a vitamina K epossido e successivamente ridotta a vitamina K dalla vitamina K epossido reduttasi.

bossilate. L'azione anticoagulante del warfarin è dovuta a tali proteine parzialmente γ-carbossilate, che manifestano un'attività biologica ridotta o assente. L'azione iniziale del warfarin è ritardata fino a quando i fattori della coagulazione di nuova sintesi, caratterizzati da ridotta attività, non hanno sostituito quelli normali.

L'effetto antitrombotico del warfarin dipende dalla riduzione dei livelli funzionali di fattore X e protrombina, che hanno un'emivita, rispettivamente, di 24 e di 72 ore. Dato il ritardo con cui s'instaura l'effetto antitrombotico, nei pazienti con trombosi in atto o ad alto rischio di trombosi il trattamento iniziale con warfarin va associato a un anticoagulante a rapida azione per via parenterale, come eparina, LMWH o fondaparinux.

FARMACOLOGIA Il warfarin è una miscela racemica di isomeri R e S. È rapidamente e quasi completamente assorbito nell'apparato gastroenterico e il picco ematico si osserva circa 90 minuti dopo la somministrazione. Il warfarin racemico ha un'emivita plasmatica di 36-42 ore e più del 97% del farmaco circolante è legato all'albumina. Solo la piccola frazione non legata di warfarin è biologicamente attiva.

Il farmaco si accumula nel fegato, dove i due isomeri sono metabolizzati da due distinte vie. Il metabolismo ossidativo dell'isomero S, più attivo, è effettuato dal CYP2C9, del quale due varianti relativamente comuni, la *CYP2C9*2* e la *CYP2C9*3*, hanno attività ridotta. I pazienti con tali varianti richiedono dosi di mantenimento di warfarin più basse. Anche i polimorfismi di VKORC1 possono influenzare la risposta anticoagulante al warfarin. Da tali osservazioni è scaturita la raccomandazione in base alla quale i pazienti candidati alla terapia con warfarin dovrebbero essere testati per tali polimorfismi e le informazioni ottenute dovrebbero essere inserite negli algoritmi di dosaggio del warfarin in questi pazienti.

Oltre che da fattori genetici, gli effetti anticoagulanti del warfarin sono influenzati dalla dieta, dalle terapie farmacologiche e da alcune condizioni di malattia. Le fluttuazioni nell'assunzione della vitamina K con la dieta influiscono sull'attività del warfarin, così come un gran numero di farmaci può alterarne l'assorbimento, l'eliminazione o il metabolismo. A causa della variabilità della risposta anticoagulante al warfarin, il monitoraggio della coagulazione è essenziale per assicurare il raggiungimento di una risposta terapeutica.

MONITORAGGIO Il monitoraggio della terapia con warfarin è effettuato prevalentemente con il tempo di protrombina, test sensibile alla riduzione dei livelli di protrombina, fattore VII e fattore X. Il test è effettuato aggiungendo tromboplastina, un reagente contenente fattore tissutale, fosfolipidi e calcio, al plasma citrato, determinando poi il tempo necessario alla formazione del coagulo. Poiché le diverse tromboplastine hanno una sensibilità variabile alle riduzioni dei livelli di fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti, tromboplastine meno sensibili causeranno la somministrazione di dosi di warfarin più elevate per ottenere il tempo di protrombina desiderato. Tale fenomeno rappresenta un problema, dal momento che dosi più elevate di warfarin possono aumentare il rischio emorragico.

L'INR è stato sviluppato per superare i molti problemi connessi al tempo di protrombina. Per calcolare l'INR, il tempo di protrombina del paziente è diviso per il tempo di protrombina medio normale e tale rapporto è moltiplicato per l'Indice internazionale di sensibilità (ISI), un indice di sensibilità della tromboplastina utilizzato per la determinazione del tempo di protrombina nei confronti di riduzioni dei livelli dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti. Tromboplastine a elevata sensibilità hanno un ISI di 1 e la maggior parte delle attuali tromboplastine hanno valori di ISI variabili tra 1 e 1,4.

Sebbene l'INR abbia agevolato la standardizzazione della terapia anticoagulante, persistono alcuni problemi. La precisione con cui è determinato l'INR è variabile a seconda dell'associazione reagente-coagulometro, cui consegue una variabilità dei risultati di INR. Un ulteriore complicazione nella determinazione dell'INR è un'attribuzione non affidabile dell'ISI da parte dei produttori di tromboplastina. Ogni laboratorio deve inoltre stabilire il tempo di protrombina normale medio per ogni nuovo lotto di tromboplastina. A tale scopo si deve procedere alla determinazione del tempo di protrombina in campioni di plasma fresco proveniente da almeno 20 volontari sani, utilizzando lo stesso coagulometro impiegato per il trattamento dei campioni dei pazienti.

Per la maggior parte delle indicazioni, il warfarin è somministrato a dosi tali da raggiungere un valore di INR compreso tra 2 e 3, a eccezione dei pazienti con protesi valvolari cardiache meccaniche, per i quali è raccomandato un intervallo di INR tra 2,5 e 3,5. Studi condotti in pazienti con fibrillazione atriale hanno dimostrato un rischio aumentato di ictus cardioembolico per valori di INR inferiori a 1,7 e un aumento delle emorragie per valori di INR superiori a 4,5. Tali osservazioni sottolineano il fatto che gli antagonisti della vitamina K si caratterizzano per una ristretta finestra terapeutica. A supporto di tale concetto, uno studio condotto in pazienti trattati con warfarin a lungo termine per tromboembolia venosa primitiva ha dimostrato percentuali più elevate di recidiva per valori di INR tra 1,5 e 1,9 rispetto a valori di INR compresi tra 2 e 3.

DOSI La terapia con warfarin è di solito iniziata alla dose di 5-10 mg, successivamente adattata per ottenere l'obiettivo prefissato di INR. A causa del suo ritardato inizio d'azione, i pazienti con trombosi in atto o quelli a elevato rischio di trombosi vanno contemporaneamente trattati con un anticoagulante per via parenterale a rapida azione, LMWH o fondaparinux. L'iniziale prolungamento dell'INR è indice della riduzione dei livelli funzionali di fattore VII e la terapia anticoagulante parenterale dovrebbe essere continuata fino alla persistenza di valori terapeutici dell'INR per almeno due giorni consecutivi. Per assicurare che i livelli di protrombina siano stati ridotti fino a raggiungere valori terapeutici per effetto del warfarin, è raccomandato un minimo di 5 giorni di terapia anticoagulante per via parenterale.

A causa della ridotta finestra terapeutica del warfarin, è essenziale un frequente monitoraggio della coagulazione per assicurare il raggiungimento della risposta anticoagulante terapeutica e anche i pazienti con schema posologico già stabilizzato necessitano di un controllo dell'INR ogni 2-3 settimane. Controlli più frequenti sono necessari in caso di introduzione di nuove terapie, dal momento che molti sono i farmaci in grado di aumentare o ridurre gli effetti anticoagulanti del warfarin.

EFFETTI COLLATERALI Il principale effetto collaterale del warfarin, così come di tutti gli anticoagulanti, è il sanguinamento, mentre una complicanza rara è rappresentata dalla necrosi cutanea. Poiché il warfarin attraversa la barriera placentare, potendo causare anomalie fetali, non dovrebbe essere utilizzato in gravidanza.

Emorragia Almeno metà delle complicanze emorragiche associate al warfarin si verificano per valori di INR superiori all'intervallo terapeutico. Gli episodi emorragici possono essere lievi, come epistassi o ematuria, o più gravi come emorragie retroperitoneali o gastrointestinali, potendo anche verificarsi emorragie endocraniche potenzialmente fatali.

Per ridurre al minimo il rischio emorragico, l'INR dovrebbe essere mantenuto nell'intervallo terapeutico. Nei pazienti asintomatici con INR compreso fra 3,5 e 4,5, il warfarin dovrebbe essere sospeso fino al ripristino di valori di INR terapeutici. Se invece l'INR è >4,5 il ritorno a valori terapeutici può essere raggiunto più rapidamente somministrando basse dosi di vitamina K per via sublinguale. Una dose di vitamina K pari a 1 mg è di solito sufficiente nei pazienti con INR compreso tra 4,9 e 9, mentre possono essere utilizzati 2-3 mg nei casi di INR >9. Qualora sia necessario un più rapido ripristino dei valori terapeutici di INR o in caso di valori particolarmente elevati possono essere somministrate dosi di vitamina K ancora più alte.

I pazienti con grave emorragia necessitano di un trattamento aggressivo. Dovrebbero essere trattati con 10 mg di vitamina K per infusione endovenosa lenta, con dosi supplementari fino al raggiungimento di valori normali di INR. Il trattamento con vitamina K dovrebbe essere associato a plasma fresco congelato come fonte di proteine della coagulazione vitamina K-dipendenti. In caso di sanguinamento potenzialmente fatale, o qualora i pazienti non sopportino il carico di volume, possono essere utilizzati il fattore VIIa ricombinante o i concentrati di complesso protrombinico.

I pazienti trattati con warfarin che manifestino un evento emorragico nonostante l'INR sia compreso nell'intervallo terapeutico richiedono indagini riguardo alla causa del sanguinamento. Quelli con emorragia gastrointestinale sono spesso affetti da ulcera peptica o neoplasie, così come indagini volte a chiarire la causa di un'ematuria o di una metrorragia possono svelare la presenza di un tumore delle vie genitourinarie.

Necrosi cutanea Rara complicanza della terapia con warfarin, la necrosi cutanea si osserva di solito 2-5 giorni dopo l'inizio della terapia. Lesioni eritematose ben delimitate si formano a livello di cosce, glutei, mammelle o dita dei piedi, con una tipica progressione necrotica nel centro della lesione. I prelievi bioptici cutanei effettuati sul bordo di tali lesioni mostrano trombi a livello del microcircolo.

La necrosi cutanea da warfarin si osserva nei pazienti con deficit di proteina C o S congeniti o acquisiti. L'iniziale azione del warfarin provoca in tali pazienti un rapido calo dei livelli plasmatici di proteina C o S eliminando questa importante via anticoagulante prima che il warfarin produca il suo effetto antitrombotico riducendo i livelli funzionali di fattore X e protrombina. Si realizza pertanto uno stato procoagulante che può provocare

trombosi. Il motivo per cui la trombosi si localizza a livello del microcircolo del tessuto adiposo resta ancora da chiarire.

Il trattamento prevede la sospensione del warfarin e, se necessario, la somministrazione di vitamina K. Nei pazienti con trombosi andrebbe somministrata una terapia anticoagulante alternativa, con eparina o LMWH. I concentrati di proteina C o la proteina C attivata ricombinante possono essere somministrati ai pazienti con deficit di proteina C allo scopo di accelerare la guarigione delle lesioni cutanee, mentre il plasma fresco congelato può essere utile nei soggetti con deficit di proteina S. In presenza di estesa perdita cutanea è talora necessario un innesto cutaneo.

A causa della possibilità di necrosi cutanea, i pazienti con deficit noto di proteina C o S richiedono la sovrapposizione di un anticoagulante per via parenterale alla terapia iniziale con warfarin. Quest'ultimo dovrebbe essere iniziato a basse dosi e l'anticoagulante parenterale dovrebbe essere continuato fino alla persistenza di valori di INR in ambito terapeutico per almeno 2 o 3 giorni consecutivi.

Gravidanza Il warfarin supera la barriera placentare e può causare anomalie fetali o sanguinamento. Una caratteristica embriopatia è costituita dall'associazione di ipoplasia nasale e di anomalie di calcificazione delle epifisi ossee, che presentano un aspetto "punteggiato". Il rischio di embriopatia è più elevato se il warfarin è somministrato nel primo trimestre di gravidanza. In seguito all'esposizione a cumarinici in qualsiasi periodo della gravidanza possono verificarsi anche anomalie del sistema nervoso centrale. La somministrazione di warfarin alla madre provoca infine un effetto anticoagulante nel feto, potenziale causa di emorragia, evento particolarmente preoccupante al momento del parto, quando il trauma dovuto al passaggio della testa nel canale del parto può essere causa di emorragia endocranica. Per tutti questi problemi, il warfarin è controindicato in gravidanza, soprattutto nel primo trimestre, mentre possono essere somministrati per la prevenzione e il trattamento della trombosi eparina, LMWH e fondaparinux.

Poiché non passa nel latte materno, il warfarin può essere assunto con sicurezza durante l'allattamento.

Problemi particolari I pazienti con anticoagulante lupico o quelli che necessitano di interventi chirurgici sia urgenti sia in elezione presentano particolari problemi. Sebbene alcuni studi osservazionali abbiano indicato che i pazienti con trombosi da sindrome da anticorpi antifosfolipidi richiedono dosi maggiori di warfarin per prevenire le recidive tromboemboliche, due studi randomizzati hanno mostrato che il raggiungimento di valori di INR compresi tra 2 e 3 è altrettanto efficace rispetto a trattamenti più aggressivi, causando minori rischi emorragici. Il monitoraggio della terapia con warfarin può essere difficile nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi se il valore basale di INR è già prolungato dall'anticoagulante lupico.

Qualora i pazienti in trattamento con warfarin a lungo termine richiedano una procedura invasiva in elezione, il warfarin può essere sospeso cinque giorni prima della procedura per permettere all'INR di tornare a livelli di normalità. Nei soggetti ad alto rischio per recidiva di trombosi, se l'INR si riduce a valori <2, può essere intrapresa una terapia con LMWH per via sottocutanea, 1 o 2 volte al giorno. L'ultima dose di LMWH dovrebbe essere somministrata 12-24 ore prima della procedura a seconda della schema di mono- o bisomministrazione giornaliera. Dopo l'effettuazione della procedura può essere ripreso il trattamento con warfarin.

Nuovi anticoagulanti orali Sono in corso di sviluppo nuovi anticoagulanti orali diretti contro la trombina o il fattore Xa. Si tratta di farmaci dotati di una rapida azione e con emivite che consentono una o due somministrazioni giornaliere. Ideati per produrre un livello di scoagulazione prevedibile, tali nuovi agenti possono esser somministrati a dosi fisse senza necessità di monitorare la coagulazione, risultando perciò più convenienti rispetto al warfarin. I risultati degli studi clinici di fase 2 e 3 attualmente in corso chiariranno il ruolo di tali nuovi anticoagulanti orali per la prevenzione e il trattamento della trombosi.

FARMACI FIBRINOLITICI

RUOLO DELLA TERAPIA FIBRINOLITICA

I farmaci fibrinolitici possono essere utilizzati per degradare i trombi sia per somministrazione sistemica sia per mezzo di cateteri, direttamente all'interno del trombo. La via sistemica è utilizzata per il trattamento di IMA, ictus ischemico acuto e nella maggior parte dei casi di EP massiva, con lo scopo di ottenere una rapida risoluzione del trombo e ristabilire un flusso ematico. Nella circolazione coronarica il ripristino del flusso ematico riduce sia la mortalità sia la morbilità, limitando il danno miocardico, mentre a livello della circolazione cerebrale la rapida dissoluzione del trombo riduce la morte neuronale e l'infarto cerebrale, cause di danno cerebrale irreversibile. Per i pazienti con EP massiva, scopo della terapia trombolitica è ripristinare la perfusione in arteria polmonare.

I trombi a livello delle arterie periferiche e quelli nelle vene profonde prossimali degli arti inferiori sono più spesso trattati con terapia trombolitica iniettata via catetere. Per aumentare la cessione del farmaco possono essere impiegati cateteri multiforo e, in alcuni casi, per facilitare il trattamento, sono impiegati dispositivi intravascolari in grado di frammentare ed estrarre il trombo. Tali dispositivi possono essere impiegati sia da soli sia in associazione con fibrinolitici.

MECCANISMO D'AZIONE

I fibrinolitici attualmente approvati sono i seguenti: streptochinasi; complesso attivatore anisoilato plasminogeno-streptochinasi (anistreplase); urochinasi; attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rt-PA), conosciuto anche come alteplase o activase; due derivati ricombinanti di rt-PA, tenecteplase e reteplase. Tutti questi farmaci agiscono convertendo il plasminogeno (proenzima) in plasmina (enzima attivo) (Fig. 112-7). La plasmina degrada quindi la matrice di fibrina del trombo, con formazione di prodotti di degradazione solubili della fibrina.

La fibrinolisi endogena è regolata a due livelli. Gli inibitori dell'attivatore del plasminogeno, soprattutto la forma di tipo 1 (PAI-1), prevengono l'eccessiva attivazione del plasminogeno, regolando l'attività di t-PA e dell'attivatore del plasminogeno di tipo urochinasico (u-PA). Una volta formata la plasmina, essa è regolata dai suoi inibitori, tra cui il più importante è l'α_2-antiplasmina. La concentrazione plasmatica di plasminogeno è doppia rispetto a quella di α_2-antiplasmina, cui consegue che, per dosi farmacologiche di attivatori del plasminogeno, la concentrazione di plasmina così formata sia superiore a quella dell'α_2-antiplasmina. Oltre a degradare la fibrina, la plasmina non regolata può degradare anche il fibrinogeno e altri fattori della coagulazione. Tale processo, noto come *stato litico sistemico*, riduce il potenziale emostatico del sangue aumentando il rischio di emorragia.

Il sistema fibrinolitico endogeno è in grado di indirizzare la formazione di plasmina sulla superficie di fibrina. Sia il plasminogeno sia il tPA si legano alla fibrina per formare un complesso ternario in grado di promuovere un'efficace attivazione del plasminogeno. Al contrario della plasmina libera, quella prodotta sulla superficie fibrinica è relativamente protetta dall'inattivazione da parte della α_2-antiplasmina e ciò favorisce la dissoluzione della fibrina. I residui C-terminali di lisina, esposti quando la plasmina degrada la fibrina, fungono anche da siti di legame per ulteriori molecole di plasminogeno e di tPA, processo che crea un feedback positivo in grado di aumentare la produzione di plasmina. Quando utilizzati a scopo farmacologico, i vari attivatori del plasminogeno partecipano in vario grado a tali meccanismi.

Gli attivatori del plasminogeno che attivano preferenzialmente il plasminogeno legato alla fibrina sono considerati fibrino-specifici, mentre quelli che non discriminano tra il plasminogeno legato e quello circolante sono definiti attivatori del plasminogeno non specifici. L'attivazione del plasminogeno circolante provoca la generazione di plasmina non regolata, che può attivare lo stato litico sistemico. Sono attivatori fibrino-specifici del plasminogeno l'alteplase e i suoi derivati, mentre streptochinasi, anistreplase e urochinasi sono agenti non specifici.

STREPTOCHINASI

A differenza degli altri attivatori del plasminogeno, la streptochinasi non è un enzima e non converte direttamente il plasminogeno in plasmina, formando invece un complesso stechiometrico 1: 1 con il plasminogeno. La

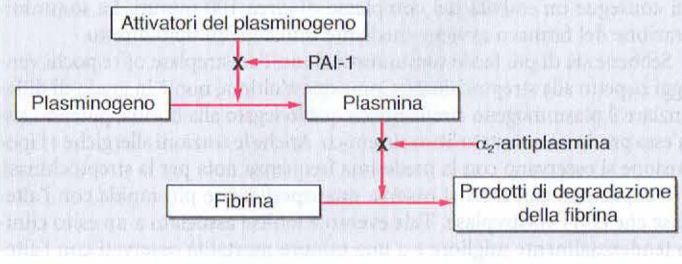


FIGURA 112-7 Sistema fibrinolitico e sua regolazione. Gli attivatori del plasminogeno convertono il plasminogeno in plasmina, che a sua volta degrada la fibrina in prodotti di degradazione solubili. Il sistema è regolato a due livelli. L'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) regola gli attivatori del plasminogeno, mentre l'α_2-antiplasmina costituisce il principale inibitore della plasmina.

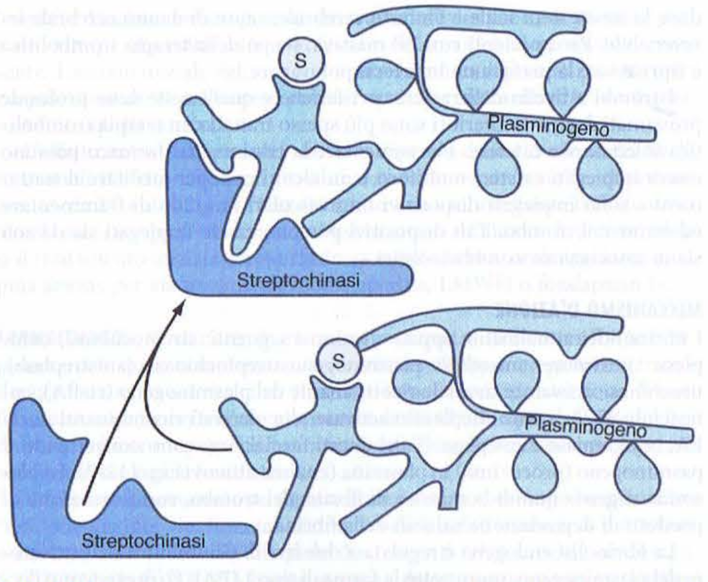


FIGURA 112-8 Meccanismo d'azione della streptochinasi. La streptochinasi si lega al plasminogeno, inducendone una modificazione conformazionale tale da esporre il sito attivo. Il complesso streptochinasi-plasmina (plasminogeno) funge quindi da attivatore per ulteriori molecole di plasminogeno.

formazione di tale complesso induce una variazione conformazionale del plasminogeno, cui consegue l'esposizione del suo sito attivo (Fig. 112-8). Il plasminogeno così alterato è responsabile della conversione di ulteriori molecole di plasminogeno in plasmina.

La streptochinasi non ha affinità per la fibrina, cosicché il complesso streptochinasi-plasminogeno attiva sia il plasminogeno libero sia quello legato alla fibrina. L'attivazione del plasminogeno circolante genera quantità di plasmina sufficienti per superare il potenziale inibitorio dell'α_2-antiplasmina. La plasmina in assenza di regolazione non solo degrada la fibrina presente nel trombo occludente, ma induce anche uno stato litico sistemico.

Somministrata per via sistemica nei pazienti con IMA, la streptochinasi ne riduce la mortalità. Per tale indicazione è somministrata in infusione endovenosa continua alla dose di 1,5 milioni di unità in 30-60 minuti. I pazienti trattati con streptochinasi, così come quelli con pregresse infezioni streptococciche, possono sviluppare anticorpi diretti contro tale molecola, potenzialmente causa di ridotta efficacia della streptochinasi.

In circa il 5% dei pazienti si osservano reazioni allergiche, che si manifestano con *rash*, febbre, brividi, *rigor*, mentre sono rare le reazioni anafilattiche. Con l'uso della streptochinasi è frequente un'ipotensione transitoria, attribuita alla liberazione di bradichinina dalla callicreina, mediato dalla plasmina. L'ipotensione risponde di solito all'elevazione degli arti inferiori, alla somministrazione di liquidi per via venosa e a farmaci vasopressori a basso dosaggio, come dopamina o noradrenalina.

ANISTREPLASE

Questo farmaco deriva dall'associazione di streptochinasi con quantità equimolari di Lys-plasminogeno, forma di plasminogeno scissa dalla plasmina con un residuo lisinico all'estremità N-terminale. Il sito attivo del Lys-plasminogeno che viene a essere esposto dopo l'associazione con la streptochinasi è poi mascherato con un gruppo anisoilato. Dopo infusione per via venosa il gruppo anisoilato è lentamente rimosso mediante deacetilazione, cui consegue un'emivita del complesso di circa 100 minuti. La somministrazione del farmaco avviene mediante infusione in bolo diretto.

Sebbene sia di più facile somministrazione, l'anistreplase offre pochi vantaggi rispetto alla streptochinasi. Come quest'ultima, non è in grado di differenziare il plasminogeno circolante da quello legato alla fibrina, potendo anch'essa produrre uno stato litico sistemico. Anche le reazioni allergiche e l'ipotensione si osservano con la medesima frequenza nota per la streptochinasi.

Nei pazienti con IMA si osserva una riperfusione più rapida con l'alteplase che con l'anistreplase. Tale evento è inoltre associato a un esito clinico tendenzialmente migliore e a una minore mortalità osservati con l'alteplase. Questi risultati, unitamente al costo elevato dell'anistreplase, hanno smorzato gli iniziali entusiasmi legati a tale farmaco.

UROCHINASI

L'urochinasi è una serinproteasi a doppia catena, derivata da cellule di rene fetale in coltura, con peso molecolare di 34 000. Essa converte direttamente il plasminogeno in plasmina scindendo il legame tra Arg560 e Val561. Diversamente dalla streptochinasi, l'urochinasi non è immunogena e causa solo raramente reazioni allergiche; non discriminando tra il plasminogeno circolante e quello legato alla fibrina, anch'essa produce uno stato litico sistemico.

Nonostante sia in uso da molti anni, l'urochinasi non è mai stata valutata per un uso sistemico nella trombolisi coronarica, mentre viene spesso utilizzata per la lisi diretta dei trombi via catetere nel caso di trombosi venosa profonda o arteriosa periferica. La sua disponibilità è limitata a causa dei problemi legati alla sua produzione.

ALTEPLASE

Forma ricombinante di t-PA a singola catena, l'alteplase ha un peso molecolare di 68 000 ed è rapidamente convertito nella sua forma a doppia catena dalla plasmina. Sebbene entrambe le forme a catena singola e a doppia catena di t-PA abbiano un'attività equivalente in presenza di fibrina, in sua assenza la forma a singola catena ha un'attività ridotta di dieci volte.

L'alteplase comprende cinque domini distinti (Fig. 112-9). La catena N-terminale dell'alteplase a doppia catena contiene quattro di tali domini. I residui da 4 a 50 formano il dominio *finger*, regione simile al dominio *finger* della fibronectina; i residui da 50 a 87 sono omologhi al fattore di crescita epidermico, mentre quelli da 92 a 173 e da 180 a 261, che presentano omologia con i domini a forma di *kringle* del plasminogeno, sono rispettivamente definiti come primo e secondo *kringle*. Il quinto dominio dell'alteplase è quello proteasico, localizzato all'estremità C-terminale della catena B della forma a doppia catena dell'alteplase.

Le interazioni tra alteplase e fibrina sono mediate dal dominio *finger* e, in misura minore, dal secondo dominio *kringle*. Poiché l'affinità dell'alteplase per la fibrina è notevolmente più alta rispetto a quella per il fibrinogeno, l'efficienza catalitica dell'attivazione del plasminogeno da parte dell'alteplase è maggiore di 2 o 3 ordini di grandezza in presenza di fibrina invece che di fibrinogeno. Tale fenomeno aiuta a indirizzare la formazione di plasmina sulla superficie di fibrina.

Sebbene l'alteplase attivi preferenzialmente il plasminogeno in presenza di fibrina, essa non è fibrino-selettiva, come era stato precedentemente supposto. La sua specificità per la fibrina è limitata, dal momento che, come la fibrina, il (DD)E, il principale prodotto di degradazione solubile della fibrina *cross-linked*, lega l'alteplase e il fibrinogeno con elevata affinità. Conseguentemente, il (DD)E risulta potente tanto quanto la fibrina come sti-

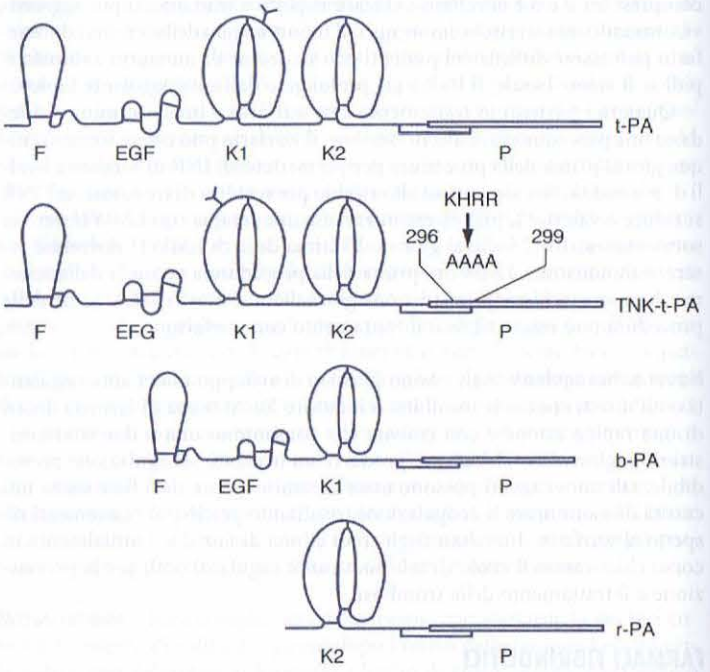


FIGURA 112-9 Strutture di dominio di alteplase (t-PA), tenecteplase (TNK-t-PA), desmoteplase (b-PA) e reteplase (r-PA). Sono mostrati i domini *finger* (F), simil-fattore di crescita epidermico (EGF), primo e secondo *kringle* (rispettivamente K1 e K2) e proteasi (P). Nel tenecteplase il sito di glicosilazione (Y) su K1 è stato riposizionato in modo da ottenere una più lunga emivita. Una sostituzione di 4 alanine (AAAA) nel dominio della proteasi rende inoltre la molecola resistente all'inibizione da parte del PAI-1. IL desmoteplase differisce dall'alteplase e dal tenecteplase per la mancanza del dominio K2. Il reteplase è una variante tronca che non possiede i domini F, EGF e K1.

molatore dell'attivazione del plasminogeno da parte dell'alteplase. Mentre la plasmina prodotta sulla superficie della fibrina provoca trombolisi, quella originata sulla superficie del (DD)E circolante degrada il fibrinogeno. La fibrinogenolisi dà luogo all'accumulo di frammento X, prodotto coagulabile di degradazione del fibrinogeno ad alto peso molecolare. L'incorporazione del frammento X all'interno del tappo emostatico formato in sede di danno vascolare lo rende suscettibile alla lisi, fenomeno che può contribuire all'emorragia indotta dall'alteplase.

Uno studio che ha confrontato l'alteplase con la streptochinasi nel trattamento di pazienti con IMA ha dimostrato una mortalità significativamente ridotta a favore dell'alteplase, sebbene la differenza assoluta fosse modesta. Il beneficio maggiore è stato osservato in pazienti con età superiore a 75 anni, con IMA anteriore, giunti all'osservazione medica entro 6 ore dall'esordio dei sintomi.

Per il trattamento dell'IMA o dell'ictus ischemico acuto l'alteplase è somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 60-90 minuti a una dose totale di solito compresa tra 90 e 100 mg. Le reazioni allergiche e l'ipotensione sono rare e l'alteplase non è immunogeno.

TENECTEPLASE

Il tenecteplase è una variante di t-PA ottenuta mediante ingegneria genetica, concepito per avere una più lunga emivita rispetto al t-PA, oltre che per essere resistente all'inattivazione da parte di PAI-1. Per prolungarne l'emivita è stato aggiunto un nuovo sito di glicosilazione a livello del primo dominio *kringle* (Fig. 112-9) e, poiché l'aggiunta di questa ulteriore catena laterale glucidica riduceva l'affinità per la fibrina, è stato rimosso il sito di glicosilazione già esistente a livello del primo dominio *kringle*. Per rendere invece la molecola resistente all'inibizione da parte di PAI-1, una sostituzione tetralaninica è stata introdotta a livello dei residui 296-299 del dominio proteasico, regione responsabile dell'interazione di t-PA con PAI-1.

Il tenecteplase ha una maggiore fibrino-specificità rispetto al t-PA e, sebbene entrambi i farmaci leghino la fibrina con affinità simile, l'affinità di tenecteplase per il (DD)E è significativamente più bassa rispetto a quella del t-PA. Conseguentemente, il (DD)E non stimola l'attivazione del plasminogeno sistemico per mezzo del tenecteplase nella stessa misura del t-PA. Ne risulta che il tenecteplase dà luogo a una minore fibrinogenolisi rispetto al t-PA.

Per la trombolisi coronarica il tenecteplase è somministrato mediante bolo singolo per via venosa. In un ampio studio di fase 3 che ha arruolato più di 16 000 pazienti, la percentuale di mortalità a 30 giorni nei pazienti trattati con un bolo singolo di tenecteplase è risultata simile a quella del gruppo trattato con somministrazione accelerata di t-PA. Sebbene le percentuali di emorragia endocranica fossero simili nei due trattamenti, i pazienti trattati con il tenecteplase presentavano un minor numero di emorragie non cerebrali, oltre che una minore necessità di emotrasfusione, rispetto a quelli trattati con t-PA. Il miglior profilo di sicurezza del tenecteplase è probabilmente una conseguenza della sua maggiore fibrino-specificità.

RETEPLASE

Il reteplase è un derivato ricombinante del t-PA, rappresentandone una variante a catena singola priva dei domini *finger*, simil-fattore di crescita epidermico e primo *kringle* (Fig. 112-9). Tale derivato ha un peso molecolare di 39 000. Il reteplase si lega alla fibrina più debolmente rispetto al t-PA, a causa dell'assenza del dominio *finger* e, poiché è prodotto da *Escherichia coli*, non è glicosilato. Ciò fa sì che la sua emivita plasmatica sia più lunga rispetto a quella del t-PA, motivo per cui il reteplase è somministrato in due boli per via venosa con un intervallo di 30 minuti. Studi clinici hanno dimostrato che l'efficacia del reteplase è uguale almeno a quella della streptochinasi per il trattamento dell'IMA, ma che tale farmaco non è superiore al t-PA.

NUOVI AGENTI FIBRINOLITICI

Sono molti i nuovi farmaci in via di sviluppo, tra i quali sono da ricordare il desmoteplase (Fig. 112-9), forma ricombinante dell'attivatore del plasminogeno a catena lunga, isolato dalla saliva del pipistrello vampiro, e l'alfimeprase, forma tronca della fibrolasi, enzima isolato dal veleno del serpente a testa di rame diffuso nel sud degli Stati Uniti. La desmoteplase, più fibrino-specifica rispetto al t-PA, è in corso di valutazione per il trattamento dell'ictus ischemico acuto e, per la sua verosimile maggiore sicurezza, può avere una finestra di trattamento che supera le tre ore. Tale possibilità è oggetto di uno studio clinico di fase 3, attualmente in corso. L'alfimeprase è una metalloproteinasi che degrada la fibrina in maniera indipendente dalla plasmina e, per il suo peculiare meccanismo d'azione, si spera che possa produrre una più rapida degradazione del trombo. Uno studio di fase 3 sull'uso di tale farmaco in pazienti con occlusione arteriosa periferica è stato tuttavia interrotto, almeno temporaneamente. Il futuro di tale farmaco è pertanto incerto.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E STUDI FUTURI

Le trombosi arteriose e venose sono il risultato di complesse interazioni tra parete vasale, piastrine, sistema della coagulazione e fibrinolisi. L'attivazione della coagulazione è in grado inoltre di innescare le vie infiammatorie che possono contribuire alla trombogenesi. Una migliore conoscenza della biochimica della coagulazione e i progressi nello sviluppo di farmaci basati sulla modificazione della loro struttura biochimica hanno permesso l'identificazione di nuovi bersagli e quindi lo sviluppo di nuovi farmaci antitrombotici. Studi clinici correttamente progettati hanno fornito precise informazioni sulla scelta dei farmaci e sulle loro indicazioni. Nonostante tali progressi, la malattia tromboembolica rimane una delle principali cause di mortalità e morbilità, giustificando il proseguimento delle ricerche volte a definire migliori bersagli terapeutici, nonché farmaci antipiastrinici, anticoagulanti e fibrinolitici più potenti.

BIBLIOGRAFIA

KAMALI F: Genetic influences on the response to warfarin. Curr Opin Hematol 13:357, 2006

KEELING D et al: The management of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 133:259, 2006

LIM W et al: Management of antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review. JAMA 295:1050, 2006

MEADOWS TA, BHATT DL: Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. Circ Res 100:1261, 2007

PALARETI G et al: D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 355:1780, 2006

SEGAL JB et al: Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 146:211, 2007

SIMIONI P, TORMENE D: Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 32:700, 2006

YUSUF S, MEHTA SR: Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 354:1464, 2006

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
BIBLIOTECA POLO CENTRALE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

SEZIONE 1 CONSIDERAZIONI GENERALI SULLE MALATTIE INFETTIVE

113 Introduzione alle malattie infettive: interazioni ospite-agente patogeno

Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper

Nonostante decenni di progressi estremamente rilevanti nel trattamento e nella prevenzione, le malattie infettive rimangono una delle principali cause di mortalità e di morbilità e sono responsabili di un peggioramento della qualità della vita di molti milioni di persone in tutto il mondo. I processi infettivi rappresentano frequentemente una sfida per l'abilità diagnostica del medico e devono essere considerati nella diagnosi differenziale delle sindromi che interessano tutti gli apparati.

VARIAZIONI NELL'EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE INFETTIVE

Con l'introduzione degli agenti antimicrobici, alcuni autorevoli medici hanno creduto che le malattie infettive sarebbero state relegate nell'ambito della storia della medicina. In effetti gli anni successivi alla Seconda Guerra Mondiale hanno visto lo sviluppo di centinaia di chemioterapici, molti dei quali potenti, sicuri ed efficaci non soltanto nei confronti dei batteri, ma anche di virus, funghi e parassiti. Purtroppo si deve ora prendere atto che, così come si sono sviluppati agenti antimicrobici, si è sviluppata anche la capacità dei microbi di eludere le nostre migliori strategie e di contrattaccare con strategie nuove per garantirsi la sopravvivenza. Cominciano a essere comuni gli pneumococchi resistenti alla penicillina e gli enterococchi resistenti alla vancomicina. Sono comparsi perfino ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla vancomicina. L'antibioticoresistenza si verifica con allarmante frequenza fra tutti i patogeni dei mammiferi. Questi agenti patogeni rappresentano un problema reale per la gestione di infezioni che fino a pochi anni fa erano trattate senza alcun problema. Le malattie che un tempo si pensava fossero state quasi eradicate nei Paesi sviluppati, come per esempio la tubercolosi, il colera e la febbre reumatica, si sono nuovamente manifestate con una rinnovata virulenza. Agenti infettivi di recente scoperta sembra siano venuti a contatto con l'uomo in seguito a variazioni ambientali e a causa delle migrazioni della popolazione animale e umana. A testimoniare questa propensione dei patogeni ad abbandonare il loro habitat usuale è l'allarme che si è avuto nel 1999 a New York per un'epidemia di encefalite da flavivirus simili o identici al virus del West Nile che precedentemente non era mai stato isolato in America. Nell'anno 2003, è stata riconosciuta per la prima volta la sindrome acuta respiratoria grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS). Tale entità nosologica emergente è causata da un coronavirus di nuova identificazione che ha compiuto un "salto" di specie dall'animale per divenire un importante patogeno per l'uomo. L'influenza aviaria H5N1, dopo essersi rapidamente diffusa attraverso allevamenti di polli in Asia e dopo aver causato la morte di soggetti esposti, ha raggiunto nel 2006 l'Europa e l'Africa, facendo temere una nuova pandemia di influenza.

Molti agenti infettivi risultano riconosciuti solo negli ultimi decenni (Fig. 113-1). Nonostante un'approfondita conoscenza dei meccanismi patogenetici a livello molecolare, agenti infettivi quali il virus Ebola, il metapneumovirus umano, *Anaplasma phagocytophila* (agente eziologico della erlichiosi granulocitotropica umana) e retrovirus come l'HIV continuano a rappresentare un evidente pericolo. Anche nei Paesi sviluppati le malattie infettive hanno avuto un incremento. Negli Stati Uniti, tra il 1980 e il 1996, la mortalità per malattie infettive è aumentata del 64%, a livelli che non si erano più raggiunti dagli anni Quaranta.

Sempre più frequentemente viene riconosciuto il ruolo degli agenti infettivi nell'eziologia di malattie una volta considerate non infettive. Per esempio, è oggi universalmente accettato che *Helicobacter pylori* è responsabile dell'insorgenza dell'ulcera gastrica e forse anche del tumore dello stomaco. Il papillomavirus umano è probabilmente la più importante causa di carcinoma invasivo della cervice. L'herpesvirus umano di tipo 8 è ritenuto causa della maggior parte dei casi di sarcoma di Kaposi. Il virus di Epstein-Barr è responsabile di alcuni linfomi e forse riveste un ruolo nella patogenesi della malattia di Hodgkin. Esiste certamente la possibilità che altre malattie la cui causa non è ancora nota, come l'artrite reumatoide, la sarcoidosi o la malattia infiammatoria intestinale, possano avere un'eziologia infettiva. Vi sono dati a favore di un'eziologia di natura infettiva anche nella patogenesi dell'aterosclerosi. Per contro, vi sono prove che inducono a ritenere che una ridotta esposizione a patogeni infettivi nel corso dell'infanzia possa favorire l'incremento dei casi di patologia allergica.

I progressi della medicina nel campo delle malattie infettive sono stati ridotti da mutamenti che avvengono nella popolazione dei pazienti. I soggetti immunocompromessi rappresentano attualmente una percentuale significativa di questa popolazione di pazienti con infezioni gravi. Esiste infatti sempre più la necessità da parte dei medici somministrare farmaci immunodepressori, per prevenire il rigetto di trapianto, per il trattamento di patologie neoplastiche e infiammatorie. Alcune infezioni, in particolare quelle causate da HIV, determinano immunodepressione dell'ospite di per sé. Gradi minori di immunosoppressione sono associati ad altre infezioni come l'influenza o la sifilide. Agenti infettivi che convivono pacificamente con l'ospite immunocompetente possono causare la morte in individui il cui sistema immunitario non sia integro. L'AIDS ha posto in evidenza microrganismi una volta considerati di scarsa rilevanza come *Pneumocystis*, *Cryptosporidium parvum* e *Mycobacterium avium*.

CARATTERISTICHE DELL'OSPITE NEL PROCESSO INFETTIVO

Perché un qualsiasi processo infettivo si realizzi è necessario che per prima cosa si incontrino l'agente patogeno e l'ospite. Per questo, fattori come la

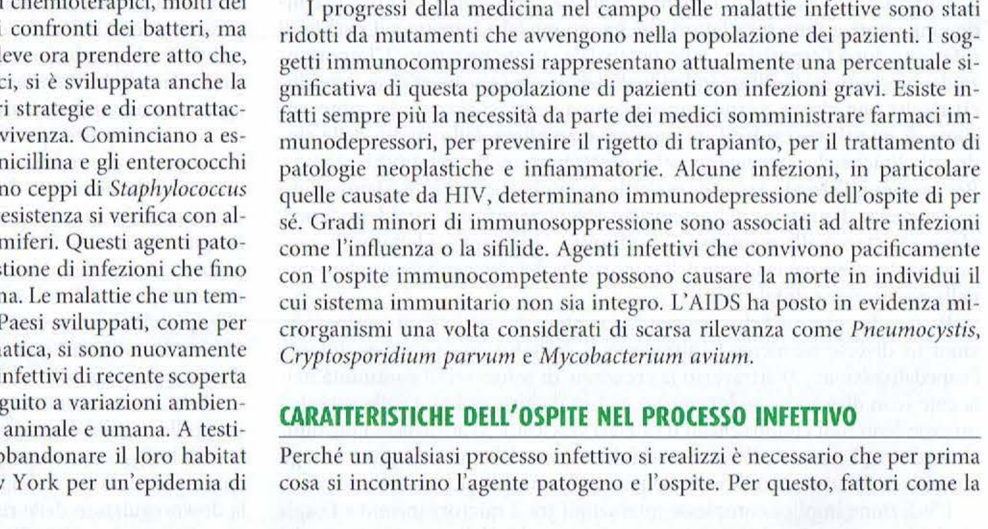


FIGURA 113-1 Mappa del mondo con esempi di località geografiche dove sono state riscontrate malattie infettive emergenti o riemergenti. (*Da: Addressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention*, 1994; con modifiche.)

geografia, l'ambiente e il comportamento umano influenzano la probabilità di contrarre un'infezione. Sebbene spesso il primo incontro tra un agente virulento e un ospite suscettibile dia luogo a malattia, alcuni microrganismi patogeni possono rimanere presenti nell'ospite per anni prima che la malattia diventi clinicamente evidente. Per avere un quadro completo, il paziente deve essere sempre considerato nel contesto della popolazione da cui proviene. Le malattie infettive raramente si verificano in forma isolata; al contrario, si diffondono rapidamente nell'ambito di un gruppo esposto alla stessa fonte (per es., acque contaminate) o per contatto interpersonale (per es., attraverso le microgocce emesse dalle vie respiratorie). Perciò il medico deve essere a conoscenza della prevalenza delle malattie infettive nell'intera comunità. Deve essere raccolta un'anamnesi dettagliata, che includa informazioni su viaggi, aspetti comportamentali, contatti con animali o ambienti potenzialmente contaminati, condizioni di vita e attività professionali. Per esempio, la probabilità di infezione da *Plasmodium falciparum* può essere significativamente modificata dall'altitudine, dal clima, dal terreno, dalla stagione e anche dall'ora del giorno. Determinati ceppi antibiotico-resistenti sono limitati ad alcune aree geografiche e una deviazione apparentemente di scarso significato dell'itinerario di un viaggio può influenzare in maniera determinante la probabilità di contrarre una forma di malaria clorochino-resistente. Se tali importanti dettagli non vengono raccolti nell'anamnesi, si rischia di impostare in maniera errata il trattamento, il che può condurre alla morte del paziente. Allo stesso modo, la probabilità di contrarre un'infezione sessualmente trasmessa viene influenzata in maniera alquanto significativa da cambiamenti anche minori del comportamento sessuale, come per esempio il metodo contraccettivo utilizzato. La conoscenza della relazione tra fattori di rischio specifici e la malattia consente al medico di intervenire sulla salute del paziente ancor prima che la malattia si sviluppi, mediante raccomandazioni volte a modificare alcuni comportamenti a rischio e, se disponibile, l'eventuale somministrazione di vaccini.

Molti fattori specifici dell'ospite influenzano la probabilità di contrarre una malattia infettiva. L'età, le precedenti vaccinazioni e malattie, il livello di nutrizione, lo stato di gravidanza, malattie concomitanti e forse le condizioni emotive sono tutti fattori che hanno qualche impatto sul rischio di infezione dopo l'esposizione a un potenziale agente patogeno. L'importanza dei meccanismi di difesa individuali dell'ospite (sia specifici sia aspecifici) risulta ben chiara quando questi sono assenti, così come la comprensione di questi meccanismi immunitari è ampliata dallo studio delle sindromi cliniche che avvengono nei soggetti immunodepressi (Tab. 113-1). Per esempio, l'elevato tasso di malattia meningococcica in pazienti affetti da deficienza di proteine del sistema del complemento del cosiddetto "complesso di attacco alla membrana" (vedi oltre, "Immunità adattativa"), rappresenta la prova più evidente dell'importanza del sistema del complemento nella prevenzione di tale infezione.

Perfino le cure mediche possono aumentare il rischio di acquisire infezioni in diverse maniere: 1) attraverso il contatto con patogeni durante l'ospedalizzazione; 2) attraverso la creazione di soluzioni di continuità nella cute (con dispositivi endovenosi o incisioni chirurgiche) o nelle superfici mucose (con tubi endotracheali o cateteri vescicali); 3) attraverso l'introduzione di corpi estranei; 4) attraverso l'alterazione della normale flora con gli antibiotici; 5) attraverso il trattamento con farmaci immunosoppressori.

L'infezione implica complesse interazioni tra il microrganismo e l'ospite, che in maniera inevitabile interessano entrambi. Nella maggior parte dei casi sono richiesti diversi fattori sequenziali nel processo patogenetico che conduce all'infezione. Dal momento che l'ospite immunocompetente ha una complessa serie di barriere atte a prevenire l'infezione, il patogeno "agguerrito" deve utilizzare specifiche strategie per ognuno di questi passaggi. Le strategie specifiche utilizzate dai batteri, dai virus e dai parassiti (Cap. 114) hanno alcune somiglianze, ma le peculiarità strategiche sono ben delineate non solo per ogni classe di microrganismi, ma anche per le singole specie entro ciascuna classe.

RISPOSTA IMMUNE

IMMUNITÀ INNATA

In ragione della convivenza con i microrganismi, gli organismi più evoluti hanno sviluppato meccanismi per il riconoscimento e la difesa dall'aggressione dei microrganismi stessi. I meccanismi più ancestrali, in quanto mantenuti nella scala evolutiva dagli insetti fino all'uomo, sono complessivamente denominati *immunità innata*. In generale, l'immunità innata risulta in grado di contrastare i meccanismi molecolari più basilari del danno patogenetico esercitato dai microrganismi, sia interferendo direttamente con la funzionalità di proteine del microrganismo, sia innescando una risposta immune che a sua volta interferisce con i meccanismi molecolari del danno patogenetico. L'immunità innata conferisce la protezione dell'ospite in assenza di una precedente esposizione all'agente infettivo e, pertanto, si posiziona a monte dell'immunità specifica o adattativa. L'immunità innata, inoltre, serve come campanello d'allarme per innescare precocemente i meccanismi dell'immunità adattativa.

Il meccanismo dei *toll-like receptor* (TLR) è un modello esemplare di come gli organismi patogeni vengono individuati e come inviano segnali al sistema immunitario. Ci sono almeno 11 TLR, ognuno dei quali è specifico per diverse classi biologiche di molecole. Per esempio, persino quantità irrisorie di lipopolisaccaridi (LPS), molecole che si trovano unicamente in batteri Gram-negativi, possono essere individuate dalla proteina legante LPS, da CD14 e da TLR4 (Fig. 114-3). Il legame di tali recettori con LPS è a sua volta in grado di attivare i macrofagi tramite il mediatore della trascrizione nuclear factor κB (NF-κB), inducendoli a produrre citochine ed enzimi che facilitano l'eliminazione del microrganismo. Queste risposte innate iniziali sono altresì in grado di innescare meccanismi immuni specifici di tipo adattativo.

IMMUNITÀ ADATTATIVA

Una volta entrato in contatto con il sistema immunitario dell'ospite, il microrganismo deve affrontare le risposte immunitarie cellulari e umorali strettamente integrate. L'immunità cellulare (Cap. 308), comprendente i linfociti T, i macrofagi e le cellule natural killer, riconosce e combatte principalmente i patogeni che proliferano all'interno delle cellule. I meccanismi dell'immunità cellulare sono importanti nei confronti di tutte le classi di agenti infettanti, compresi la maggior parte dei virus e molti batteri (per es., *Mycoplasma*, *Chlamydophila*, *Listeria*, *Salmonella*, *Mycobacterium*), parassiti (per es., *Trypanosoma*, *Toxoplasma*, *Leishmania*) e funghi (per es., *Histoplasma*, *Cryptococcus* e *Coccidioides*). Solitamente i linfociti T vengono attivati da macrofagi e da linfociti B, che presentano gli antigeni estranei insieme agli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità al recettore delle cellule T. Le cellule T *citotossiche* attivate possono agire in parecchie maniere per combattere l'infezione. Possono attaccare direttamente le cellule dell'ospite che esprimono gli antigeni estranei provocandone la lisi. Le cellule T *helper* stimolano la proliferazione delle cellule B e la produzione di immunoglobuline. Le cellule presentanti antigeni e le cellule T comunicano tra loro attraverso numerosi segnali, che agiscono in maniera coordinata al fine di indicare al sistema immunitario un tipo di risposta specifica. Le cellule T elaborano le citochine (per es., interferone) che inibiscono direttamente la crescita dei patogeni o ne stimolano l'eliminazione da parte dei macrofagi o delle cellule citotossiche dell'ospite. Le citochine aumentano anche la capacità immunitaria dell'ospite stimolando la risposta infiammatoria (febbre, produzione dei componenti sierici della fase acuta, proliferazione dei leucociti). La stimolazione da parte delle citochine non esita sempre in una risposta favorevole all'ospite: lo shock settico (Cap. 265) e la sindrome da shock tossico (Capp. 129 e 130) sono esempi di condizioni patologiche mediate da queste sostanze infiammatorie.

Il sistema immunitario ha anche sviluppato delle cellule specializzate nel controllo o nella downregulation delle risposte immunitarie. Per esempio, le cellule T_{reg}, un sottogruppo delle cellule T CD4+, prevengono le risposte autoimmuni da parte di altre cellule T e si ritiene che siano importanti nella downregulation delle risposte immunitarie agli antigeni esterni. Sembra che vi siano sia cellule T_{reg} naturali sia cellule T_{reg} acquisite.

Il sistema reticoloendoteliale comprende fagociti (derivanti da monociti), localizzati nel fegato (cellule di Kupffer), nei polmoni (cellule alveolari), nella milza (macrofagi e cellule dendritiche), nel rene (cellule mesangiali), nel cervello (microglia) e nei linfonodi (macrofagi e cellule dendritiche), in grado di rimuovere i microrganismi circolanti. Benché questi macrofagi tissutali e i leucociti polimorfonucleati (PMN) siano in grado di uccidere i microrganismi senza altri contributi, funzionano in maniera più efficace quando i patogeni vengono prima *opsonizzati* (dal greco "preparare per mangiare") da componenti del complemento come il C3b e/o da anticorpi.

I patogeni extracellulari, inclusa la maggior parte dei batteri capsulati (quelli circondati da un complesso involucro polisaccaridico), vengono attaccati dal sistema immunitario umorale, che comprende gli anticorpi, il complemento e le cellule fagocitarie. Gli anticorpi sono glicoproteine complesse (chiamate anche *immunoglobuline*) prodotte da linfociti B maturi, circolano nei liquidi corporei e sono secreti sulle superfici mucose. Gli anticorpi riconoscono specificamente e legano antigeni estranei. Una delle caratteristiche più sorprendenti del sistema immunitario è rappresentata dalla capacità di generare un'incredibile varietà di anticorpi diversi capaci di riconoscere virtualmente qualsiasi antigene estraneo senza reagire contro l'organismo stesso. Oltre a essere squisitamente specifici per un determi-

TABELLA 113-1 INFEZIONI ASSOCIATE A DIFETTI SPECIFICI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

Difetto dell'ospite	Malattia o terapia associata al difetto	Agenti eziologici comuni delle infezioni
Immunità non specifica		
Alterazione del meccanismo della tosse	Frattura delle coste, disfunzione neuromuscolare	Batteri che causano polmonite, flora orale aerobia e anaerobia
Riduzione dell'acidità gastrica	Acloridria, blocco istaminico	*Salmonella* spp., patogeni enterici
Perdita dell'integrità cutanea	Trauma penetrante, piede d'atleta	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.
	Ustioni	*Pseudomonas aeruginosa*
	Catetere endovenoso	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., batteri Gram-negativi, stafilococchi coagulasi-negativi
Protesi impiantabili	Valvola cardiaca	*Streptococcus* spp., stafilococchi coagulasi-negativi, *Staphylococcus aureus*
	Articolazione artificiale	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., batteri Gram-negativi
Distruzione della normale flora batterica	Impiego di antibiotici	*Clostridium difficile*, *Candida* spp.
Ridotta clearance		
Scarso drenaggio	Infezioni delle vie urinarie	*Escherichia coli*
Secrezioni anormali	Fibrosi cistica	Infezioni polmonari croniche con *P. aeruginosa*
Risposta infiammatoria		
Neutropenia	Neoplasie maligne ematologiche, chemioterapia citotossica, anemia aplastica, infezione da HIV	Batteri enterici Gram-negativi, *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* spp.
Chemiotassi	Sindrome di Chédiak-Higashi, sindrome di Job, malnutrizione proteico-energetica	*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, bacilli Gram-negativi
	Difetti di adesione leucocitaria 1 e 2	Batteri che causano infezioni cutanee e sistemiche, gengiviti
Fagocitosi (cellulare)	Lupus eritematoso sistemico (LES), leucemia mieloide cronica, anemia megaloblastica	*Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*
Splenectomia	–	*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, altri streptococchi, *Capnocytophaga* spp., *Babesia microti*, *Salmonella* spp.
Difetto microbicida	Malattia granulomatosa cronica	Batteri catalasi-positivi e funghi: stafilococchi, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *Aspergillus* spp., *Nocardia* spp.
	Sindrome di Chédiak-Higashi	*S. aureus*, *S. pyogenes*
	Difetto dei recettori di interferone γ, deficit di interleuchina 12, deficit del recettore per l'interleuchina 12	*Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp.
Immunità innata		
Sistema del complemento		
C3	Epatopatie congenite, LES, sindrome nefrosica	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp.
C5	Congenito	*Neisseria* spp., batteri Gram-negativi
C6, C7, C8	Congenito, LES	*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*
Via alternativa	Anemia falciforme	*S. pneumoniae*, *Salmonella* spp.
Recettore toll-like 4	Congenito	Bacilli Gram-negativi
Chinasi associata al recettore per interleuchina 1 (IRAK) 4	Congenito	*S. pneumoniae*, *S. aureus*, altri batteri
Lectina legante il mannano	Congenito	*N. meningitidis*, altri batteri
Immunità adattativa		
Deficit/disfunzione dei linfociti-T	Aplasia del timo, ipoplasia del timo, linfoma di Hodgkin, sarcoidosi, lebbra lepromatosa	*Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans*, herpes simplex virus, varicella-zoster virus
	AIDS	*Pneumocystis*, citomegalovirus, herpes simplex virus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *C. neoformans*, *Candida* spp.
	Candidosi mucocutanea	*Candida* spp.
	Deficit di purina nucleoside fosforilasi	Miceti, virus
Deficit/disfunzione dei linfociti B	Agammaglobulinemia di Bruton legata al sesso	*S. pneumoniae*, altri streptococchi
	Agammaglobulinemia, leucemia linfocitica cronica, mieloma multiplo, disglobulinemia	*H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Giardia lamblia*, *Pneumocystis*, enterovirus
	Deficit selettivo di IgM	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*
	Deficit selettivo di IgA	*G. lamblia*, virus epatitici, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*
Deficit/disfunzione mista delle cellule T e B	Ipogammaglobulinemia comune variabile	*Pneumocystis*, citomegalovirus, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, vari altri batteri
	Atassia-teleangectasia	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, virus della rosolia, *G. lamblia*
	Immunodeficienza combinata grave	*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Candida albicans*, *Pneumocystis*, varicella-zoster virus, virus della rosolia, citomegalovirus
	Sindrome di Wiskott-Aldrich	Agenti infettivi associati ad anomalie delle cellule B e T
	Sindrome iper-IgM legata al cromosoma X	*Pneumocystis*, citomegalovirus, *Cryptosporidium parvum*

nato antigene, gli anticorpi si differenziano in classi strutturalmente e funzionalmente differenti: le IgG predominano nel torrente ematico e persistono per molti anni dopo l'esposizione; le IgM sono i più precoci anticorpi specifici che compaiono in risposta a un'infezione; le IgA secretorie sono importanti per l'immunità delle superfici mucose, mentre le IgA monomeriche sono presenti nel siero; le IgE sono implicate nelle malattie allergiche e da parassiti. Gli anticorpi possono agire direttamente impedendo la funzione del microrganismo che invade l'ospite, neutralizzandone le tossine e gli enzimi secreti o facilitando la rimozione dell'antigene (il microrganismo invasore) da parte delle cellule fagocitarie. Le immunoglobuline contribuiscono all'immunità cellulo-mediata promuovendo la funzione citotossica anticorpo-dipendente di certi linfociti T. Gli anticorpi, inoltre, promuovono la deposizione di componenti del complemento sulla superficie dell'invasore.

Il sistema del *complemento* (Cap. 308) è costituito da un gruppo di proteine sieriche che funziona come una cascata coordinata e autoregolantesi di enzimi che aderiscono alla superficie dei microrganismi invasivi e in alcuni casi la alterano. Alcune di queste proteine aderenti alla superficie (per es., C3b) possono quindi agire come opsonine per la distruzione dei microbi a opera delle cellule fagocitarie. Le componenti "terminali" (C7, C8,

C9) possono uccidere direttamente alcuni invasori batterici (in particolare molte neisserie) formando un complesso di adesione alla membrana batterica e alterandone irreversibilmente l'integrità. Altri componenti del complemento, come il C5a, agiscono come agenti chemiotattici per i PMN (vedi oltre). L'attivazione e la deposizione del complemento si verificano mediante una o due possibili vie: la via classica è attivata principalmente dagli immunocomplessi (cioè anticorpi legati agli antigeni), mentre la *via alternativa* viene attivata da componenti microbici, spesso in assenza di anticorpi. I PMN hanno recettori sia per gli anticorpi che per il C3b, e anticorpi e complemento intervengono sinergicamente per eliminare gli agenti infettivi.

I PMN, cellule della linea bianca a vita breve che fagocitano ed eliminano i microbi invasori, sono inizialmente attratti verso i siti infiammatori da molecole chemiotattiche come il C5a, prodotto dell'attivazione del complemento in sede di infezione. I PMN individuano la sede di infezione aderendo alle molecole di adesione espresse dalle cellule endoteliali. Le cellule endoteliali esprimono questi recettori, chiamati *selettine* (CD-62, ELAM-1) in risposta alle citochine infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α e l'interleuchina-1. Il legame di queste selettine a recettori specifici sui PMN produce l'adesione degli stessi alle cellule endoteliali. Si verificano così un incremento citochino-mediato e l'espressione delle molecole di adesione intercellulare (ICAM-1) sulle cellule endoteliali; quest'ultimo recettore si lega alle β_2 integrine sui PMN, facilitandone la diapedesi nel compartimento extravascolare. Una volta che i PMN si trovano nel compartimento extravascolare, varie molecole (per es., l'acido arachidonico) stimolano ulteriormente il processo infiammatorio.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattie infettive

Le manifestazioni cliniche delle malattie infettive al momento della presentazione sono infinite, da processi fulminanti che mettono il paziente in pericolo di vita a condizioni di breve durata e a evoluzione benigna, a malattie croniche. Un'attenta anamnesi è essenziale e deve comprendere indicazioni riguardo eventuali malattie croniche, terapie, attività lavorativa e viaggi. I fattori di rischio per l'esposizione a particolari tipi di patogeni possono contribuire fortemente alla formulazione della diagnosi. Indicazioni sull'attività sessuale possono mettere in evidenza un rischio per esposizione a HIV o altri patogeni a trasmissione sessuale. Un'anamnesi positiva per contatti con animali può suggerire numerose diagnosi, inclusa la rabbia, la febbre Q, la bartonellosi, l'infezione da *Escherichia coli* O157 o la criptococcosi. Trasfusioni di sangue sono correlate a patologie da virus dell'epatite, da malaria o da prioni. Una storia di esposizione a insetti potenzialmente vettori (insieme con informazioni circa il clima e l'area geografica in cui è avvenuta l'esposizione) possono orientare la diagnosi verso alcune patologie come la febbre bottonosa delle Montagne Rocciose o altre rickettsiosi, la tularemia, la malattia di Lyme, la babesiosi, la malaria, la tripanosomiasi e numerose infezioni da arbovirus. L'ingestione di cibi o bevande contaminati può causare infezioni enteriche da *Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, amebe, criptosporidi o elminti. Poiché le malattie infettive possono coinvolgere molti apparati, un esame obiettivo completo può fornire importanti indizi sul processo patologico.

La visita del paziente deve essere molto accurata e notevole attenzione deve essere dedicata a dettagli apparentemente minori: un soffio cardiaco lieve può suggerire un'endocardite batterica; una lesione retinica può far sospettare una candidosi disseminata o un'infezione da citomegalovirus (CMV). Le reazioni cutanee sono indizi molto importanti di diagnosi di impronta infettiva e possono essere l'unico segno di orientamento per un'eziologia specifica (Cap. 18 e **Cap. e5**). Alcune reazioni cutanee sono talmente specifiche da essere patognomoniche – per es., le malattie esantematiche dell'infanzia (morbillo, rosolia, varicella), le lesioni a bersaglio dell'eritema migrante (malattia di Lyme), l'ectima gangrenoso (*Pseudomonas aeruginosa*) e le escare (rickettsiosi). Altri tipi di reazioni cutanee, anche se meno specifici, possono essere importanti indicatori della diagnosi. Il riconoscimento tempestivo prima dell'esantema scarlattiniforme e poi delle petecchie dell'infezione da meningococco, o delle lesioni microemboliche da micosi disseminate nei pazienti immunodepressi, consente la rapida somministrazione di terapie salvavita. La febbre (Capp. 17, 18 e 19) è una comune manifestazione di infezione e può essere il solo sintomo. Talvolta il tipo di febbre o altri segni associati possono aiutare a discriminare tra le diagnosi differenziali. Per esempio, una febbre che insorge ogni 48-72 ore suggerisce la malaria (Cap. 203). L'aumento della temperatura corporea fino alla febbre (attraverso il *resetting* del centro ipotalamico da parte delle citochine infiammatorie) deve essere distinto da altre cause di aumento della temperatura corporea come per esempio la tossicità da farmaci (Cap. 19) o un colpo di sole (Cap. 17).

ESAMI DI LABORATORIO

Gli esami di laboratorio devono essere considerati attentamente e finalizzati a stabilire una diagnosi eziologica nel più breve tempo possibile, al minor costo possibile e con il minor disagio possibile per il paziente. Dal momento che le superfici mucose e la cute sono normalmente colonizzate da numerosi microrganismi innocui o saprofiti, le colture devono essere studiate in modo da evitare per quanto possibile la contaminazione da parte della normale flora batterica per favorire l'isolamento del germe patogeno. Un campione di espettorato sarà valutabile con probabilità di gran lunga maggiore se verrà raccolto dopo precise istruzioni e sotto controllo da parte del medico, piuttosto che ottenuto da un contenitore lasciato al letto del paziente con istruzioni frettolose. La colorazione di Gram effettuata sul campione deve essere valutata con attenzione e va giudicata anche la qualità del campione stesso. I risultati ottenuti con questa colorazione devono corrispondere a quelli ottenuti con la coltura. Eventuali discrepanze possono suggerire varie possibilità diagnostiche, come un'infezione da batteri che hanno esigenze particolari di coltura, oppure da anaerobi.

Il laboratorio di microbiologia deve essere un prezioso alleato nell'iter diagnostico. Un personale di laboratorio esperto suggerirà le condizioni ideali per la coltura e per il trasporto, oppure esami alternativi per facilitare la diagnosi. Se informato circa l'evenienza di un agente patogeno specifico, un tecnico di laboratorio preparato attenderà per un periodo di tempo sufficiente a consentirne la crescita, anche in presenza di pochi microrganismi o di germi a lenta crescita. Un tecnico parassitologo competente, in grado di discernere le specifiche considerazioni diagnostiche rilevanti per un particolare caso, può individuare le rare uova o cisti presenti in un campione di feci che altrimenti passerebbero inosservate. Nei casi in cui la formulazione di una diagnosi appaia difficile, il siero va conservato durante la fase acuta e precoce della malattia, in modo che un aumento di titolo nei confronti di uno specifico agente patogeno possa essere rilevato in seguito. Talvolta possono essere identificati nei liquidi corporei alcuni antigeni batterici o fungini, anche quando la coltura sia negativa o venga resa sterile dall'antibioticoterapia. Tecniche come la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) consentono l'amplificazione di specifiche sequenze di DNA, rendendo riconoscibili anche minime quantità di acidi nucleici estranei all'ospite.

T MALATTIE INFETTIVE

Una terapia ottimale per le malattie infettive richiede una conoscenza ampia della medicina e l'esercizio di un attento giudizio critico. Infezioni pericolose per la vita come la meningite batterica o la setticemia, l'encefalite virale e la malaria da *P. falciparum* devono essere trattate immediatamente, spesso prima che lo specifico agente eziologico venga individuato. Gli agenti antimicrobici, in tal caso, devono essere scelti in maniera empirica e devono essere attivi nei confronti di tutta la gamma di potenziali agenti infettivi compatibili con il quadro clinico. È necessario un attento giudizio clinico anche per valutare l'opportunità di sospendere un farmaco antimicrobico nel corso di un'infezione che si suppone a risoluzione spontanea o in attesa di porre una specifica diagnosi. Il detto *primum non nocere* va sottoscritto e bisogna ricordare che tutti gli antibiotici comportano un rischio (e un costo) per il paziente. Si può verificare tossicità diretta, come per esempio l'ototossicità da aminoglicosidi, la lipodistrofia da antiretrovirali, l'epatotossicità da agenti antitubercolari come l'isoniazide e la rifampicina; inoltre, le reazioni allergiche sono frequenti e possono essere gravi. Dal momento che all'eradicazione della normale flora microbica può seguire la colonizzazione a opera di microrganismi resistenti e si può verificare una sovrainfezione, un principio importante è quello di utilizzare nella terapia delle malattie infettive farmaci diretti contro uno spettro di microrganismi che sia il più ridotto possibile. Un trattamento specifico per un determinato patogeno dovrebbe provocare solo una minima alterazione della microflora dell'ospite. Anzi i futuri agenti terapeutici non uccideranno direttamente il microbo, ma interferiranno con uno o più fattori che ne determinano la virulenza.

Tranne poche eccezioni, gli ascessi necessitano di drenaggio chirurgico o percutaneo. Allo stesso modo i corpi estranei infetti, inclusi i dispositivi protesici, generalmente devono essere rimossi per eliminare l'infezione del dispositivo stesso o del tessuto adiacente. Altre infezioni, come la fascite necrotizzante, la peritonite da perforazione, la gangrena gassosa e l'osteomielite cronica, necessitano in primo luogo di una terapia chirurgica, mentre gli antibiotici svolgono solo un ruolo adiuvante.

È aumentata l'attenzione per il ruolo degli immunomodulatori nel trattamento delle malattie infettive. È stato dimostrato che i glucocorticoidi sono utili nella terapia di supporto della meningite batterica e nella terapia della polmonite da *Pneumocystis* nei pazienti affetti da AIDS. Il loro impiego in altri pro-

cessi infettivi rimane controverso e in alcuni casi (per es., malaria cerebrale) è persino dannoso. La proteina C attivata (dotrecogina alfa attivata) rappresenta il primo farmaco immunomodulante resosi disponibile per il trattamento della sepsi grave. La sua attività dimostra la relazione esistente tra il meccanismo a cascata dell'emocoagulazione e l'immunità sistemica. Altri agenti che modulano la risposta immunitaria includono gli inibitori delle prostaglandine, specifiche linfochine e gli inibitori del fattore di necrosi tumorale. La terapia anticorpale specifica svolge sicuramente un ruolo nel trattamento e nella prevenzione di molte malattie. È noto da tempo che le immunoglobuline specifiche prevengono lo sviluppo della rabbia sintomatica e del tetano. Più recentemente è stato dimostrato che le immunoglobuline contro il CMV sono importanti non soltanto nel prevenire la trasmissione del CMV durante il trapianto d'organo, ma anche nel trattare la polmonite da CMV nei soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo. È auspicabile che vengano sempre eseguiti studi clinici ben strutturati che valutino ogni nuova modalità di intervento.

PROSPETTIVE

La semplicità genetica di molti agenti infettivi consente loro di andare incontro a rapida evoluzione e di sviluppare vantaggi selettivi, con il risultato di costanti variazioni nelle manifestazioni cliniche dell'infezione. Inoltre, cambiamenti dell'ambiente e dell'ospite possono predisporre nuove popolazioni a una determinata infezione. La drammatica diffusione del virus West Nile, da un focolaio isolato nella città di New York nel 1999 a multipli focolai nell'America settentrionale nell'estate del 2002, ha prodotto una situazione di allarme generalizzato, illustrando la paura ancestrale della psiche umana nei confronti di nuove epidemie emergenti. La diffusione premeditata di spore mortali di *Bacillus anthracis* attraverso il servizio postale degli Stati Uniti ha risvegliato molte coscienze da un certo senso di compiacenza nei confronti delle armi biologiche.

"Il terrore dell'ignoto raramente viene espresso in modo così evidente come nella reazione di una popolazione alla comparsa di un'epidemia, specialmente se questa colpisce senza cause apparenti." Tale frase, espressa da Edward H. Kass nel 1977 in riferimento alla scoperta della nuova entità nosologica definita malattia dei legionari, risulta parimenti applicabile alla SARS, l'influenza H5N1 (aviaria) e a ogni altra nuova e misteriosa malattia. La potenzialità degli agenti infettivi di emergere con modalità nuove e inconsuete richiede che i medici e gli ufficiali di sanità pubblica siano aggiornati, vigili e flessibili nel loro approccio alla valutazione di malattie ignote. L'emergere di patogeni resistenti ai farmaci (per es., enterococchi resistenti a tutti gli antibiotici noti, che causano infezioni sostanzialmente intrattabili) ha portato molti autori alla conclusione che ci stiamo avviando all'era postantibiotica. Altri autori sostengono che le malattie infettive non rappresentano più un problema così serio come un tempo. I progressi che la scienza, la medicina e la società nel suo complesso hanno compiuto nel combattere queste malattie sono sorprendenti; tuttavia, nonostante si sia sempre più vicini alla comprensione della biologia dei microrganismi, le infezioni ci pongono nuovi e rinnovati problemi. Siamo oggi minacciati dalla comparsa di nuove malattie come la SARS, l'epatite C e l'infezione da virus Ebola e dalla ricomparsa di vecchi nemici come la tubercolosi, il colera, la peste e le infezioni da *S. pyogenes*, ma i veri studiosi di malattie infettive sono rimasti relativamente poco sorpresi di fronte a questo scenario, rispetto ai non specialisti. Coloro che conoscono realmente i patogeni conoscono anche la loro incredibile adattabilità e diversità. Per quanto ingegnosa e di successo possa essere una terapia, ancora oggi la nostra abilità nello sviluppare metodi per combattere gli agenti infettivi non riesce a eguagliare la miriade di strategie impiegate dai microbi. Il loro numero e la frequenza con cui si evolvono sono scoraggianti. Inoltre, le modificazioni ambientali, l'incremento dei viaggi, i movimenti delle popolazioni e la medicina stessa – attraverso l'uso di antibiotici e farmaci immunodepressori – aumentano l'impatto delle malattie infettive. Anche se verrano studiati e utilizzati nuovi vaccini, nuovi antibiotici e nuove modalità per trattare e prevenire le infezioni, i microbi patogeni continueranno a sviluppare a loro volta nuove strategie, impegnandoci ancora una volta in una sfida continua e dinamica.

BIBLIOGRAFIA

ARMSTRONG G et al: Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 281:61, 1999

BARTLETT JG: Update in infectious diseases. Ann Intern Med 144:49, 2006

BLASER MJ: Introduction to bacteria and bacterial diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2005, p 2319

HENDERSON DA: Countering the posteradication threat of smallpox and polio. Clin Infect Dis 34:79, 2002

HOFFMAN J et al: Phylogenetic perspectives in innate immunity. Science 284:1313, 1999

HUNG DT et al: Small-molecule inhibitor of *Vibrio cholerae* virulence and intestinal colonization. Science 310:670, 2005

PROMED-MAIL: The Program for Monitoring Emerging Diseases. *www.promedmail.org*

PUCK JM: Primary immunodeficiency diseases. JAMA 278:1835, 1997

TYLER KL, NATHANSON N: Pathogenesis of viral infections, in *Fields Virology*, DM Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 199–244

WEISS ST: Eat dirt—the hygiene hypothesis and allergic diseases. N Engl J Med 347:930, 2002

114 Meccanismi molecolari della patogenesi microbica

Gerald B. Pier

Nel corso degli ultimi tre decenni gli studi di biologia molecolare e sulla patogenesi hanno prodotto una notevole mole di informazioni relative alle diverse molecole (dei microrganismi e dell'ospite) implicate nei meccanismi di infezione e malattia. Questi processi possono essere classificati in differenti fasi: il contatto del microrganismo con l'ospite e l'invasione dello stesso; la moltiplicazione del microrganismo dopo la sua penetrazione; l'elusione dei meccanismi di difesa innati; l'invasione e il tropismo tissutale; il danno tissutale e la trasmissione a un nuovo ospite. La *virulenza* è la misura della capacità di provocare malattia ed è funzione dei fattori patogenetici prodotti dai microrganismi. Questi fattori promuovono la *colonizzazione* (la semplice presenza di microrganismi potenzialmente patogeni sulla superficie o all'interno dell'ospite), l'infezione (adesione e crescita dei patogeni con elusione delle difese dell'ospite) e la malattia (spesso, ma non sempre, data dall'effetto dell'attività di tossine escrete o di metaboliti tossici). Inoltre, la risposta infiammatoria dell'ospite all'infezione contribuisce in buona parte alla patologia e ai concomitanti segni e sintomi clinici.

INGRESSO E ADESIONE MICROBICI

SEDE DI INGRESSO

Un patogeno può potenzialmente introdursi in qualsiasi distretto dell'ospite. In genere, il tipo di patologia provocata da un particolare microrganismo è spesso la conseguenza diretta della sua modalità di ingresso nell'ospite. Le più comuni sedi d'ingresso sono rappresentate dalle superfici mucose (respiratoria, gastrointestinale e urogenitale). L'ingestione, l'inalazione e il contatto per via sessuale sono le tipiche modalità di ingresso dei microrganismi. Altre porte di ingresso comprendono aree di cute danneggiata (tagli, morsi, scottature o traumi) o inoculo con modalità naturali (per es., attraverso vettori) o artificiali (per es., con aghi). Una minoranza di patogeni, come *Schistosoma* spp., può penetrare attraverso la cute integra. La congiuntiva può rappresentare una porta d'ingresso per i patogeni oculari.

L'ingresso del microrganismo generalmente dipende dalle sue caratteristiche biologiche e riflette la presenza di specifici fattori microbici necessari per la persistenza e la crescita nei tessuti. La trasmissione per via orofecale, attraverso il tubo digerente, richiede la presenza di caratteristiche biologiche che ne permettano la sopravvivenza nei diversi ambienti del tratto gastrointestinale (incluso il basso pH dello stomaco e l'alto contenuto di bile dell'intestino), come anche nel cibo o nell'acqua contaminata al di fuori dell'ospite. I microrganismi che entrano attraverso il tratto respiratorio sono molto spesso quelli che sopravvivono bene nelle goccioline umide prodotte durante gli starnuti e la tosse. I patogeni a trasmissione sessuale sopravvivono di preferenza nell'ambiente caldo-umido della mucosa urogenitale e sono caratterizzati da un tropismo ristretto per l'ospite (per es., *Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum* e HIV).

La biologia dei microbi che penetrano attraverso la cute è estremamente variabile. Alcuni microrganismi possono sopravvivere in molti tipi di ambiente, come le ghiandole salivari o il tubo digerente dei vettori artropodi, la cavità orale di animali, il terreno e l'acqua. Un ciclo biologico complesso fa sì che alcuni protozoi parassiti, come *Plasmodium, Leishmania* e *Trypanosoma* spp., subiscano dei cambiamenti morfologici che consentono la trasmissione dell'organismo all'ospite mammifero mediante la puntura che

TABELLA 114-1 ESEMPI DI INTERAZIONE FRA LIGANDI MICROBICI E RECETTORI

Microrganismi	Tipo di ligando microbico	Recettore dell'ospite
Patogeni virali		
Virus dell'influenza	Emoagglutinina	Acido sialico
Virus del morbillo		
Ceppo vaccinale	Emoagglutinina	CD46/moesina
Ceppo selvaggio	Emoagglutinina	Molecola di segnale dell'attivazione linfocitaria (SLAM)
Herpes virus umano tipo 6	?	CD46
Herpes simplex virus	Glicoproteina C	Eparan-solfato
HIV	Glicoproteina di superficie	CD4 e recettori per le chemochine (CCR5 e CXCR4)
Epstein-Barr virus	Proteina dell'envelope	CD21 (= CR2)
Adenovirus	Proteine fibrose	Recettore per coxsackie-adenovirus
Coxsackievirus	Proteine del capside virale	CAR e antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I
Patogeni batterici		
Neisseria spp.	Pili	Proteina cofattore di membrana (CD46)
Pseudomonas aeruginosa	Pili e flagelli	Asialo-GM1
	Lipopolisaccaride	Regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica
Escherichia coli	Pili	Ceramide/mannosio e residui di digalattosio
Steptococcus pyogenes	Capsula di acido ialuronico	CD44
Yersinia spp.	Invasina/regione accessoria all'invasina	β_1-integrine
Bordetella pertussis	Emoagglutinina filamentosa	CR3
Legionella pneumophila	C3bi adsorbito	CR3
Mycobacterium tuberculosis	C3bi adsorbito	CR3, DC-SIGN[a]
Patogeni fungini		
Blastomyces dermatitidis	WI-1	Probabilmente proteine della matrice e integrine
Candida albicans	int1p	Proteine della matrice extracellulare
Patogeni protozoari		
Plasmodium vivax	Merozoiti	Antigene Duffy Fy
Plasmodium falciparum	Proteina 175 legante l'eritrocita (EBA-175)	Glicoforina A
Entamoeba histolytica	Lectina di superficie	*N*-acetilglucosamina

[a] Una nuova lectina di tipo C, specifica della cellula dendritica.

l'insetto effettua per cibarsi di sangue. I plasmodi sono iniettati come sporozoiti infettivi dalle ghiandole salivari attraverso la puntura delle zanzare. I parassiti della *Leishmania* sono rigurgitati come promastigoti dal tratto digerente dei flebotomi e iniettati attraverso la puntura in un ospite suscettibile. I tripanosomi sono ingeriti dall'ospite infettato da piccoli insetti reduvidi; quindi si moltiplicano nel tratto gastrointestinale degli insetti e infine vengono rilasciati con le feci sulla cute dell'ospite durante il loro pasto. La maggior parte dei microbi che arrivano direttamente sulla cute integra è destinata a morire, poiché la sopravvivenza sulla cute o nei follicoli piliferi richiede resistenza agli acidi grassi, a un basso pH e agli altri fattori antimicrobici presenti sulla superficie cutanea. La cute lesa (particolarmente ove sussista un processo di necrosi in atto) diviene un'importante sede d'ingresso e moltiplicazione per microrganismi patogeni e per l'elaborazione delle tossine da questi prodotte. L'infezione delle ustioni e il tetano sono tipici esempi. A seguito di morsi di animali, i microrganismi patogeni che risiedono nella saliva possono guadagnare l'accesso all'organismo vittima del morso attraverso la cute lesa. La rabbia è il paradigma di questo processo patogenetico; il virus della rabbia cresce nelle cellule muscolari striate nella sede d'inoculazione.

ADESIONE MICROBICA

Una volta all'interno o sulla superficie di un ospite, la maggior parte dei microbi deve ancorarsi ai tessuti o a fattori tissutali; le possibili eccezioni sono rappresentate dai microrganismi che entrano direttamente nel torrente circolatorio dove si moltiplicano. Specifici ligandi microbici o adesine per i recettori dell'ospite costituiscono la principale area di studio nel campo della patogenesi delle malattie infettive. Le adesine comprendono un ampio spettro di strutture di superficie, non solamente idonee per ancorare il microrganismo ai tessuti e promuoverne l'ingresso nelle cellule, ma anche per determinare le risposte dell'ospite necessarie per il processo patogenetico (Tab. 114-1). La maggior parte dei microbi produce differenti adesine specifiche per i diversi recettori dell'ospite. Queste adesine sono spesso ridondanti, sierologicamente variabili e, in genere, agiscono con meccanismo additivo o sinergico con gli altri fattori microbici che promuovono l'adesione dei microrganismi ai tessuti dell'ospite. Inoltre, alcuni microrganismi adsorbono sulla loro superficie proteine dell'ospite e utilizzano i recettori naturali dell'ospite come sito di legame e meccanismo d'ingresso nelle cellule bersaglio.

Adesine virali (Vedi anche Cap. 161) Tutti i patogeni virali devono legarsi alle cellule dell'ospite, entrare al loro interno e lì replicarsi. Le proteine virali di superficie servono come ligandi per l'ingresso nelle cellule bersaglio ma, spesso, sono necessari multipli legami ligando-recettore; per esempio, l'HIV utilizza la sua glicoproteina dell'*envelope* (gp120) per legarsi sia al recettore CD4 sia a uno dei due recettori per le chemochine (denominati CCR5 e CXCR4). Parimenti, la glicoproteina H del virus del morbillo si lega sia al CD46 sia alla proteina di organizzazione della membrana moesina sulla cellula bersaglio. La proteina gC del virus herpes simplex si lega all'eparan-solfato; questo legame non è essenziale per l'ingresso, ma serve piuttosto per concentrare i virioni sulla superficie cellulare. Questo passaggio è seguito dall'adesione alle cellule del mammifero mediata dalla proteina virale gD. Il virus herpes simplex può utilizzare per l'ingresso diversi recettori sulla superficie della cellula eucariota, incluso il mediatore del passaggio dell'herpes virus (correlato al recettore del fattore di necrosi tumorale), i membri della superfamiglia delle immunoglobuline, due proteine chiamate nectina-1 e nectina-2 e l'eparan-solfato modificato.

Adesine batteriche I pili e i flagelli sono le adesine microbiche studiate con maggior dettaglio (Fig. 114-1). I *pili* o *fimbriae* sono generalmente usati dai batteri Gram-negativi e Gram-positivi per l'adesione alle cellule e ai tessuti dell'ospite. Come evidenziato in microscopia elettronica, queste protuberanze filiformi (più di parecchie centinaia per cellula) possono essere confinate a un solo polo del microrganismo (pili polari) o essere distribuite più estesamente su tutta la superficie. Una singola cellula può possedere numerosi pili con differenti funzioni. La maggior parte dei pili è costituita da una subunità proteica maggiore, definita pilina, con peso molecolare da 17 000 a 30 000, che polimerizza fino a formare la struttura completa del pilo. Molti ceppi di *Escherichia coli*, isolati da infezioni del tratto urinario, esprimono pili di tipo 1 leganti il mannosio, il cui legame con le glicoproteine integrali di membrana, chiamate *uroplachine* e ricoprenti le cellule dell'epitelio vescicale, viene inibito dal D-mannosio. Altri ceppi producono i pili P o Pap (associati alla pielonefrite), che mediano il legame ai residui del digalattosio (gal-gal) sugli sfingolipidi (globosidi) del gruppo sanguigno umano P. Entrambi questi tipi di pili hanno proteine localizzate all'apice dell'unità pilifera principale che sono fondamentali per la specificità di legame dell'intera unità pilifera. È interessante osservare che, sebbene l'immunizzazione tramite la proteina apicale legante il mannosio (FimH) del pilo tipo 1 prevenga le cistiti sperimentali da *E. coli* nel topo e nella scimmia, lo studio di questo vaccino sull'uomo non ha avuto successo. I ceppi di *E. coli* che provocano diarrea esprimono strutture simili al pilo che si legano agli enterociti dell'intestino tenue, assieme ad altri recettori chiamati *fattori di colonizzazione*.

Il pilo di tipo IV, comunemente riscontrato in *Neisseria* spp., *Moraxella* spp., *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica* serovar *typhi*, *E. coli* enteropatogeno e *Pseudomonas aeruginosa*, media l'adesione di questi microrganismi sulla superficie degli organi bersaglio. Questi pili tendono ad avere una regione amino-terminale relativamente conservata e una regione carbossi-terminale maggiormente variabile. Per alcune specie (per es., *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* ed *E. coli* enteropatogeno), i pili sono fondamentali per l'adesione alle cellule epiteliali della mucosa. Per altri, come *P. aeruginosa*, i pili mediano solo parzialmente

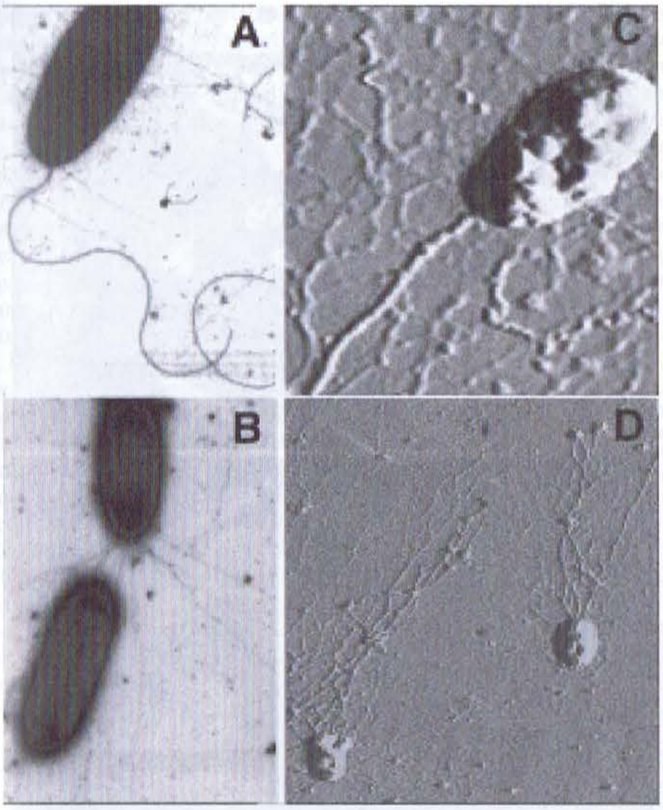


FIGURA 114-1 Strutture della superficie cellulare batterica. ***A*** e ***B***: Immagini in microscopia elettronica tradizionale di cellule fissate di *Pseudomonas aeruginosa*. È possibile osservare i flagelli (***A***) e i pili (***B***) che fuoriescono dalle estremità del batterio. ***C*** e ***D***: Immagine in microscopia atomica di *P. aeruginosa* vivo, seminato a fresco su una superficie di mica liscia. Questa tecnologia permette di apprezzare i fini dettagli tridimensionali della struttura della superficie cellulare batterica. (Riproduzione autorizzata dal dottor Martin Lee e dal signor Milan Bajmociz, Harvard Medical School.)

l'adesione del microrganismo alle cellule dell'ospite. Anche se l'interferenza con questa fase della colonizzazione può sembrare un'efficace strategia antibatterica, i tentativi per sviluppare dei vaccini basati sulle proteine dei pili si sono dimostrati fallimentari.

I *flagelli* sono lunghe appendici connesse a una o a entrambe le parti terminali della cellula batterica (flagelli polari) o distribuiti sull'intera superficie (flagelli peritrichi). I flagelli, come i pili, si formano per polimerizzazione o aggregazione di una proteina di base. In essi, le subunità proteiche formano una solida struttura elicoidale e mostrano una variabilità sierologica tra specie differenti. Le spirochete, come *Treponema pallidum* e *Borrelia burgdorferi*, possiedono filamenti assiali, simili ai flagelli, che decorrono lungo l'asse longitudinale della cellula e si muovono per rotazione attorno a essi. Alcuni altri batteri possono essere in grado di scivolare su una superficie anche in assenza (almeno apparentemente) di strutture atte alla motilità.

Altre strutture batteriche coinvolte nell'adesione ai tessuti dell'ospite comprendono le proteine stafilococciche e streptococciche che si legano alla matrice proteica extracellulare umana come la fibrina, la fibronectina, il fibrinogeno, la laminina e il collagene. La fibronectina sembra essere un recettore comunemente utilizzato da vari patogeni; una specifica sequenza aminoacidica della fibronectina (Arg-Gly-Asp o RGD) appare essenziale per il legame dei batteri. Il legame della proteina di superficie altamente conservata raggruppante il fattore A (*clumping factor A*, ClfA) dello *Staphylococcus aureus* al fibrinogeno, è stato implicato in molti aspetti della patogenesi. La porzione conservata esterna al core del lipopolisaccaride (LPS) dello *P. aeruginosa* media il legame al regolatore della conduzione transmembrana della fibrosi cistica (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) sulle cellule epiteliali delle vie respiratorie, cosa che sembra essere fondamentale per la normale resistenza dell'ospite all'infezione. Un certo numero di batteri patogeni, inclusi stafilococchi coagulasi-negativi, *S. aureus*, *E. coli* uropatogeno, *Yersinia pestis*, *Y. pseudotuberculosis* e *Y. enterocolitica* esprimono un polisaccaride di superficie composto da poli-N-acetilglucosamina. La sola funzione di questo polisaccaride è di promuovere il legame ai materiali usati nei cateteri e in altri tipi di dispositivi impiantati; la poli-N-acetilglucosamina può essere un importante fattore nell'instaurazione di infezioni correlate al dispositivo causate da patogeni come stafilococchi ed *E. coli*. Tecniche di immagine ad altissima risoluzione (per es., la microscopia atomica) hanno rivelato che le cellule batteriche possiedono una superficie eterogenea che è probabilmente attribuibile a differenti concentrazioni di molecole, comprese le adesine batteriche, sulla superficie cellulare, in punti specifici della superficie stessa (Fig. 114-1*D*).

Adesine fungine Sono state descritte molte adesine fungine in grado di mediare la colonizzazione dei miceti sulle superfici epiteliali, in particolare, l'adesione alla fibronectina, alla laminina e al collagene. La proteina del gene *INT1* di *Candida albicans*, Int1p, sembra simile alle integrine dei mammiferi che si legano alle proteine della matrice extracellulare. La trasformazione di *Saccharomyces cerevisiae*, che normalmente non ha proprietà adesive, con questo gene permette a questi lieviti di aderire alle cellule epiteliali dell'uomo. Le adesine con sequenza simile all'agglutinina (*agglutinin-like sequence*, ALS) sono grandi glicoproteine presenti sulla superficie cellulare che mediano l'adesione della *Candida* patogena ai tessuti dell'ospite. Queste adesine vengono espresse in determinate condizioni ambientali (spesso associate a stress) e sono determinanti per la patogenesi delle infezioni fungine.

Molti funghi patogeni, che iniziano l'infezione dopo essere stati inalati, vengono ingeriti dai macrofagi alveolari, dove le cellule micotiche si trasformano nel fenotipo patogeno.

Adesine dei patogeni eucarioti I parassiti eucarioti utilizzano complesse glicoproteine di superficie come adesine, alcune delle quali sono lectine (proteine che si legano a specifici carboidrati sulle cellule ospiti). Per esempio, *Plasmodium vivax* si lega (tramite la proteina legante Duffy) all'antigene polisaccaridico Fy di gruppo Duffy presente sugli eritrociti. *Entamoeba histolytica* esprime due proteine (lectine) che si legano al disaccaride galattosio/*N*-acetil-galattosamina. Studi documentano come bambini in grado di produrre anticorpi IgA diretti contro una di queste lectine siano resistenti alla reinfezione con ceppi virulenti di *E. histolytica*. Una glicoproteina maggiore di superficie del promastigote di *Leishmania* (gp63) serve al parassita per entrare nei macrofagi umani, che rappresentano il principale bersaglio cellulare. Tale glicoproteina promuove il legame al complemento di cui inibisce l'attività litica, consentendo al parassita di utilizzare i recettori del complemento per guadagnare l'ingresso nella cellula bersaglio; gp63 può anche legarsi ai recettori della fibronectina presenti sui macrofagi. Inoltre, tale patogeno esprime un polisaccaride che media il legame alla cellula ospite. Alcuni dati suggeriscono che *Schistosoma mansoni* esprima un epitopo polisaccaridico simile all'antigene di emogruppo Lewis X, in grado di promuovere l'adesione delle uova dell'elminta all'endotelio vascolare in presenza di un microambiente infiammatorio, contribuendo in tal modo alla formazione del granuloma epatico.

RECETTORI DELL'OSPITE

I recettori dell'ospite sono stati ritrovati sia sulle cellule bersaglio (per es., le cellule epiteliali della superficie mucosa), sia all'interno dello strato di muco che copre queste cellule. I microrganismi patogeni si legano a un'ampia gamma di recettori dell'ospite per provocare l'infezione (Tab. 114-1). La perdita selettiva di questi recettori per uno specifico patogeno da parte dell'ospite può conferire una resistenza naturale a una popolazione altrimenti suscettibile. Per esempio, nell'Africa occidentale il 70% della popolazione ha perso l'antigene Fy risultando così resistente alle infezioni da *P. vivax*. La *Salmonella enterica* serovar *typhi*, agente eziologico della febbre tifoide, si lega ai recettori CFTR per entrare nella sottomucosa gastrointestinale dopo essere stata ingerita. Una mutazione omozigote in CFTR provoca la fibrosi cistica, una grave patologia che porta a morte precoce; i portatori eterozigoti di questa mutazione (circa il 4-5% della popolazione europea) presentano un vantaggio selettivo conferito dalla diminuita suscettibilità all'infezione da febbre tifoide.

Numerose interazioni sono state descritte fra i virus e le loro cellule bersaglio ed è stato chiarito che differenti virus possono legarsi a recettori simili sulle cellule dell'ospite per entrare al loro interno. L'elenco dei recettori certi o probabili per i virus patogeni è lungo. Tra le componenti della membrana cellulare che possono servire come recettori per i virus vi sono l'acido sialico, i gangliosidi, i glicosaminoglicani, le integrine e altri membri della superfamiglia delle immunoglobuline, gli antigeni di istocompatibilità e i recettori dei fattori del complemento. Un importante esempio dell'effetto dei recettori dell'ospite sulla patogenesi dell'infezione proviene dagli studi comparativi sul virus dell'influenza aviaria A sottotipo H5N1 e sui ceppi virali dell'influenza A che esprimono emoagglutinine, sottotipo H1. I ceppi del sottotipo H1, che tendono a essere altamente patogeni e trasmissibili da uomo a uomo, si legano a un recettore composto da due mo-

lecole saccaridiche: acido sialico con legame α-2-6 al galattosio. Questo recettore è altamente espresso nell'epitelio delle vie aeree. Quando il virus è diffuso su questa superficie, ne viene rapidamente facilitata la trasmissione tramite la tosse e le goccioline di aerosol. Al contrario, il virus dell'influenza aviaria H5N1 si lega all'acido sialico con legame α-2-3 al galattosio, e questo recettore viene altamente espresso sugli pneumociti degli alveoli. Si pensa che l'infezione alveolare sia alla base non solo dell'alto tasso di mortalità associato all'influenza aviaria, ma anche del basso tasso di trasmissibilità interumana di questo ceppo, che non viene trasportato prontamente alle vie aeree (dalle quali potrebbe essere espulso mediante la tosse).

PROLIFERAZIONE DEI MICRORGANISMI DOPO IL LORO INGRESSO

Una volta stabilitisi sulla mucosa o sulla cute, i patogeni devono replicarsi prima di provocare l'infezione e quindi la malattia. All'interno delle cellule, le particelle virali rilasciano i loro acidi nucleici, che possono essere tradotti direttamente nelle proteine virali (RNA-virus a filamento positivo), trascritti da un filamento negativo di RNA nell'mRNA complementare (RNA-virus a filamento negativo) oppure trascritti in un filamento complementare di DNA (retrovirus). Per i virus a DNA, l'mRNA può essere trascritto direttamente dal DNA virale, sia all'interno del nucleo cellulare che nel citoplasma. D'altra parte, per la loro crescita, i batteri devono acquisire i nutrienti specifici oppure sintetizzarli dai precursori che si trovano nei tessuti dell'ospite. Molti processi infettivi sono generalmente confinati a specifiche superfici epiteliali: per esempio, il sottotipo H1 dell'influenza alla mucosa respiratoria, la gonorrea all'epitelio urogenitale e la shigellosi all'epitelio del tratto gastroenterico. Anche se vi sono molte ragioni per questa loro specificità, un importante elemento che la determina è probabilmente costituito dal fatto che questi patogeni hanno la capacità di ottenere da questi specifici ambienti i nutrienti necessari per la loro crescita e sopravvivenza.

Le limitazioni per quanto riguarda la temperatura hanno un ulteriore ruolo nel limitare la specificità tissutale di alcuni patogeni. I rhinovirus, una frequente causa del raffreddore comune, crescono meglio a 33 °C e si replicano nei tessuti nasali più freddi ma non altrettanto bene nel polmone. Le lesioni della lebbra causate da *Mycobacterium leprae* si ritrovano nelle zone del corpo relativamente più fredde. I miceti patogeni che infettano la cute, i follicoli piliferi e le unghie (infezioni da dermatofiti), rimangono confinati agli strati più freddi, più esterni e cheratinizzati dell'epitelio.

Molti batteri, miceti e protozoi crescono in aggregati multicellulari detti *biofilm*. Questi aggregati sono distinti, dal punto di vista sia biochimico sia morfologico, dalle cellule singole che vivono all'esterno, dette *cellule del plancton*. La crescita all'interno del biofilm porta ad alterazioni del metabolismo microbico, alla produzione di fattori di virulenza extracellulari e alla diminuzione della suscettibilità ai germicidi, agli agenti antimicrobici e alle cellule e molecole del sistema di difesa dell'ospite. *P. aeruginosa* che cresce sulla mucosa bronchiale durante l'infezione cronica, gli stafilococchi e altri patogeni che crescono su dispositivi protesici medici, e i patogeni dentali che crescono sulla superficie dei denti a formare la placca, rappresentano diversi esempi di questa crescita dei batteri all'interno di biofilm associata a malattie umane. Molti altri patogeni possono aggregarsi in strati sottili durante la crescita in vitro, ed è sempre più accettato che questa modalità di crescita contribuisca alla virulenza microbica e all'induzione della malattia.

ELUSIONE DEI SISTEMI DI DIFESA INNATI

Poiché i microbi probabilmente interagiscono con le superfici epiteliali e le mucose fin dall'origine dei primi organismi multicellulari, non sorprende il fatto che gli ospiti multicellulari abbiano una varietà di meccanismi di difesa superficiali innati che possono percepire la presenza del patogeno e contribuire alla sua eliminazione. La cute è sia acidificata che immersa in acidi grassi che sono tossici per molti microrganismi. I patogeni cutanei, come per esempio gli stafilococchi, devono essere in grado di tollerare questo ambiente ostile. Le superfici mucose sono ricoperte da una barriera costituita da un sottile strato di muco che intrappola i microrganismi facilitandone l'espulsione attraverso i processi di clearance muco-ciliare, la tosse e la minzione. Le secrezioni mucose, la saliva e le lacrime contengono agenti antibatterici come il lisozima e altri peptidi, così come agenti antivirali quali gli interferoni. L'acidità gastrica limita la sopravvivenza di molti patogeni ingeriti e la maggior parte delle superfici mucose – in particolare il nasofaringe, la vagina e il tratto gastroenterico – è colonizzata dalla flora batterica commensale che interferisce con la capacità dei microrganismi patogeni di colonizzare e di infettare l'ospite.

I patogeni che sopravvivono a tutti questi fattori devono ancora combattere contro le risposte endocitiche, fagocitiche e infiammatorie dell'ospite, così come contro i fattori genetici dell'ospite che determinano l'entità di sopravvivenza e di crescita dei patogeni. La crescita di virus patogeni all'interno delle cellule epiteliali della cute e delle mucose può essere limitata da diversi fattori genetici dell'ospite (la produzione di interferone, la modulazione di recettori per l'ingresso dei virus all'interno delle cellule e la suscettibilità alle infezioni legata all'età e a fattori ormonali), dallo stato nutrizionale e anche da abitudini personali come il fumo o l'attività fisica.

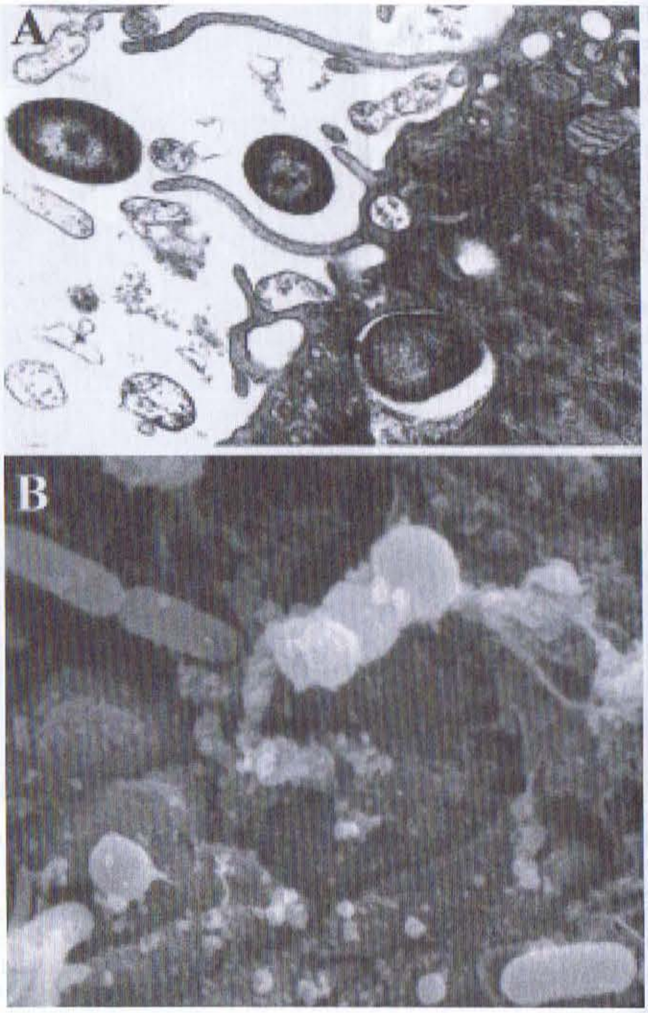


FIGURA 114-2 Ingresso dei batteri all'interno delle cellule epiteliali. *A.* Internalizzazione di *P. aeruginosa* in colture di cellule epiteliali delle vie aeree che esprimono il fenotipo selvaggio del regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR), il recettore cellulare per l'ingestione batterica. ***B.*** Ingresso di *P. aeruginosa* all'interno delle cellule tracheali di topo dopo infezione per via intranasale.

CONTATTO CON LE CELLULE EPITELIALI

Nel corso dell'ultimo decennio, è stato dimostrato come molti batteri possano penetrare nelle cellule epiteliali (Fig. 114-2); solitamente, i batteri utilizzano strutture di superficie specializzate che si legano a recettori che favoriscono il processo di internalizzazione. L'esatto ruolo e l'importanza di questo processo nell'infezione e nella patologia non è stato, tuttavia, ancora ben definito per la maggior parte di questi patogeni. L'ingresso dei batteri dentro le cellule epiteliali dell'ospite è stato interpretato come meccanismo di disseminazione ai tessuti adiacenti o più profondi oppure come uno stratagemma per sfuggire all'ingestione e al killing da parte dei fagociti professionisti. Per esempio, l'ingresso dentro le cellule epiteliali da parte di *Shigella* sembra essere un fattore determinante nella dissenteria.

Curiosamente, i ceppi batterici meno virulenti hanno maggiori capacità di invadere le cellule epiteliali rispetto ai ceppi più virulenti della stessa specie patogena; esempi sono dati da patogeni privi della capsula polisaccaridica necessaria per causare gravi patologie. Pertanto, per *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B) e *S. pyogenes*, i mutanti isogenici o le varianti prive della capsula entrano all'interno delle cellule epiteliali più facilmente rispetto al fenotipo selvaggio, che mantiene la capsula e che causa malattia disseminata. Que-

ste osservazioni hanno portato alla formulazione dell'ipotesi che l'ingresso all'interno delle cellule epiteliali possa essere principalmente una manifestazione delle difese dell'ospite, risultante in una clearance dei batteri sia attraverso lo sfaldamento delle cellule epiteliali contenenti i batteri, che attraverso l'inizio di una risposta infiammatoria protettiva e non patogena. Tuttavia, una conseguenza di questo processo potrebbe essere l'apertura di un foro nell'epitelio, che può potenzialmente portare all'ingresso di microrganismi non ingeriti dalla cellula nella sottomucosa. Questo scenario è stato dimostrato nell'infezione murina da *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* e nelle infezioni sperimentali della vescica con i ceppi uropatogeni di *E. coli*. In quest'ultimo esperimento, i pili batterici che mediano l'adesione alle uroplachine portano allo sfaldamento delle cellule con i batteri adesi. Di conseguenza, l'infezione è prodotta dai batteri residui che invadono l'epitelio vescicale superficiale, dove possono crescere fra le cellule in masse simili al biofilm, rinchiusi in una matrice extracellulare ricca di polisaccaridi e circondati da uroplachine. Questa modalità di crescita produce strutture definite *bacterial pods*. In presenza piccoli inoculi batterici, la fagocitosi da parte delle cellule epiteliali e l'infiammazione subclinica sono probabilmente in grado di eliminare efficacemente i patogeni; al contrario, in presenza di inoculi maggiori, una parte di batteri sopravvissuti entra nel tessuto dell'ospite attraverso la superficie mucosa danneggiata e si moltiplica, causando la malattia. In alternativa, il fallimento di un'appropriata risposta cellulare dell'epitelio ai patogeni può portare alla sopravvivenza degli stessi sulla superficie dell'ospite dove, se riesce a evitare le altre difese dell'ospite stesso, può crescere e determinare un'infezione localizzata. Seguendo questa prospettiva, come già detto, *P. aeruginosa* è catturata all'interno delle cellule epiteliali dal CFTR, una proteina assente o comunque non funzionale nella maggior parte dei pazienti con fibrosi cistica. La maggiore conseguenza clinica è l'infezione cronica della superficie delle vie aeree da parte di *P. aeruginosa* nell'80-90% dei pazienti con fibrosi cistica. È stato ipotizzato che questa incapacità delle cellule epiteliali delle vie aeree di fagocitare e di promuovere la rimozione di *P. aeruginosa* attraverso una risposta infiammatoria adeguatamente regolata sia un meccanismo importante alla base dell'aumentata suscettibilità di questi pazienti a sviluppare infezioni respiratorie croniche causate da tale microrganismo.

INCONTRO CON I FAGOCITI

Fagocitosi e infiammazione La fagocitosi dei microrganismi è il principale meccanismo di difesa innato che limita la crescita e la diffusione dei patogeni. I fagociti arrivano rapidamente nella sede di infezione in concomitanza con l'inizio della risposta infiammatoria. La fagocitosi dei microrganismi, sia da parte dei macrofagi tissutali che da parte dei fagociti in circolo, probabilmente spiega la limitata capacità della maggior parte degli agenti eziologici di causare malattie. Una famiglia di molecole, collegate fra loro, chiamate *collectine, collagene solubile di difesa* o *molecole di riconoscimento del pattern*, si trovano nel sangue (lectina legante il mannosio), nel polmone (surfattante tipo A e D) e molto probabilmente anche negli altri tessuti. Queste molecole si legano ai carboidrati sulla superficie dei microrganismi per facilitarne la clearance da parte dei fagociti. I batteri patogeni sembrano essere fagocitati principalmente dai neutrofili polimorfonucleati (PMN), mentre gli eosinofili si ritrovano più spesso in corso di infezione da protozoi o da parassiti multicellulari. Un efficiente patogeno, per definizione, deve essere in grado di evitare la clearance da parte dei fagociti. Una delle numerose strategie antifagocitarie sviluppate dai batteri e dal patogeno fungino *Cryptococcus neoformans* è l'elaborazione di antigeni polisaccaridici di superficie ad alto peso molecolare, spesso in forma di una capsula che ricopre la superficie della cellula. Molti dei batteri patogeni producono queste capsule antifagocitarie. All'occorrenza, proteine o polipeptidi formano un rivestimento simile alla capsula sui microrganismi come *Bacillus antracis*.

Poiché l'attivazione dei fagociti tissutali è una fase fondamentale nell'avvio della risposta infiammatoria e nella migrazione di altri fagociti verso la sede dell'infezione, molta attenzione va prestata ai fattori microbici che determinano l'inizio della risposta infiammatoria. L'incontro con i fagociti è determinato in gran parte dalle strutture che costituiscono i microbi e che provocano la risposta infiammatoria. La dettagliata conoscenza di queste strutture dei patogeni batterici ha contribuito enormemente alla comprensione dei meccanismi molecolari della patogenesi infettiva (Fig. 114-3). Uno dei processi maggiormente studiati è quello dell'interazione fra LPS dei bat-

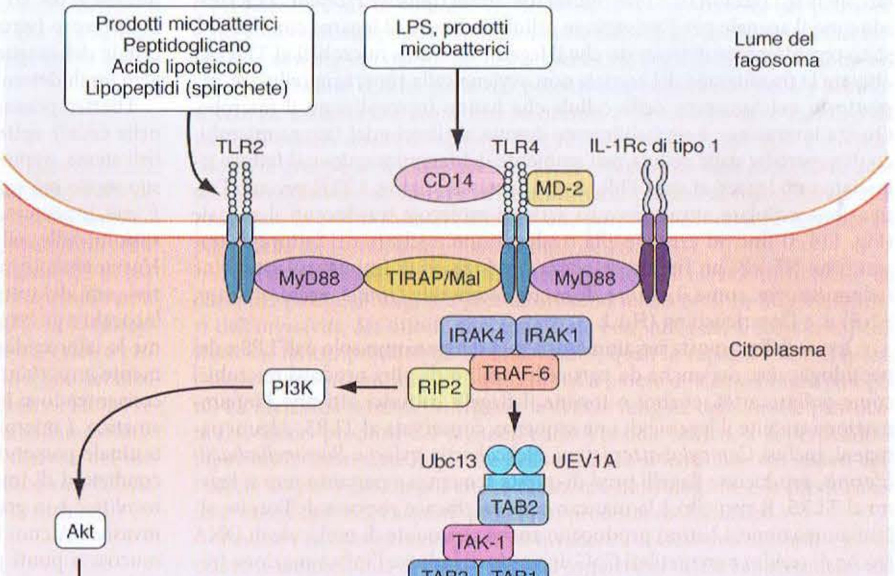


FIGURA 114-3 Via di trasmissione del segnale per la produzione di citochine infiammatorie in risposta ai prodotti dei microrganismi. Diversi costituenti della superficie cellulare microbica interagiscono con CD14, che a sua volta, con modalità ancora non conosciute, interagisce con recettori Toll-like (TLR). Alcuni antigeni microbici possono attivare direttamente TLR senza la necessità di legarsi al CD14. MD-2, un cofattore che interviene nella risposta al lipopolisaccaride (LPS), è associato al TLR4 (e in una certa misura anche al TLR2). CD14 e TLR presentano entrambi domini extracellulari ricchi in leucina che si localizzano nel lume del fagosoma dopo l'internalizzazione delle cellule batteriche; qui, i TLR possono legarsi ai prodotti microbici. I TLR vengono oligomerizzati, formando generalmente omodimeri, e si legano all'adattatore generale proteico MyD88 tramite i domini C-terminali di Toll/IL-1R (TIR), che inoltre si legano a TIRAP (dominio TIR contenente l'adattatore proteico), una molecola che partecipa alla trasduzione di segnale a partire dal TLR4. Il complesso MyD88 attiva le molecole di trasduzione del segnale quali IRAK1 e IRAK4 (chinasi 1 e 4 associate a IL-1Rc); TRAF-6 (fattore 6 associato al recettore del fattore di necrosi tumorale); TAK-1 (fattore di crescita β trasformante, attivante la chinasi 1); TAB1, TAB2 e TAB3 (TAK-1 legante le proteine 1,2 e 3). Questo complesso di segnale si associa all'enzima coniugato all'ubiquitina Ubc13 e alla proteina simile all'Ubc UEV1A per catalizzare la formazione di una catena poliubiquitinica su TRAF6. La poliubiquitinazione di TRAF6 attiva TAK1 che, insieme a TAB2 (una proteina che si lega al residuo di lisina 63 nella catena poliubiquitinica attraverso un dominio conservato zinc-finger), fosforila il complesso chinasico inducibile IKK-α, -β, e -γ. IKK-γ è anche chiamato NEMO [modulatore essenziale del fattore nucleare κB (NF-κB)]. Questo grande complesso poi fosforila il componente inibitorio di NF-κB, IκBα, con il conseguente rilascio di IκBα da NF-κB. IκB fosforilato (PP) viene poi degradato e i due componenti di NF-κB, p50 e p65, traslocano al nucleo dove si legano ai siti di regolazione trascrizionale sui geni bersaglio, molti dei quali codificano per proteine infiammatorie. In aggiunta all'induzione della traslocazione nucleare di NF-κB, TAK1 inoltre attiva i trasduttori della chinasi MAP, come la via della chinasi N-terminale c-Jun (JNK), che può portare alla traslocazione nucleare del fattore di trascrizione AP1. Attraverso la proteina RIP2, TRAF6 legato a IRAK può attivare la chinasi fosfatidilinositolo 3 (PI3K) e la proteina regolatrice Akt, per dissociare NF-κB da IκBα, evento seguito dalla traslocazione di NF-κB attivo nel nucleo. (*Riprodotta con modifiche dall'originale del Dr. Terry Means e del Dr. Douglas Golenbock*).

teri Gram-negativi e il glicosilfosfatidilinositolo (GPI) adeso alla proteina di membrana CD14 che si trova sulla superficie cellulare dei fagociti, inclusi i macrofagi tissutali, i macrofagi in circolo e i PMN. Una forma solubile di CD14 è stata trovata anche libera nel plasma e sulle superfici mucose. Una proteina plasmatica legante LPS, LBP (*LPS-binding protein*), trasferisce l'LPS al CD14 ancorato alla membrana sulle cellule mieloidi e promuove il legame dell'LPS al CD14 solubile. Il complesso solubile CD14/LPS/LPB si lega a diversi tipi cellulari e può essere internalizzato per avviare la risposta cellulare verso i microrganismi patogeni. È stato dimostrato che anche il peptidoglicano e l'acido lipoteicoico dei batteri Gram-positivi e i prodotti di superficie cellulare dei micobatteri e delle spirochete possono interagire con il CD14 (Fig. 114-3). Anche altre molecole, come MD-2, partecipano al riconoscimento degli attivatori batterici dell'infiammazione.

I recettori che ancorano il GPI non hanno domini di segnale intracellulari, mentre i recettori dei mammiferi toll-simili (*toll-like receptor*, TLR) trasducono il segnale per l'attivazione cellulare dovuta al legame con l'LPS. È stato recentemente dimostrato che il legame di fattori microbici ai TLR per attivare la trasduzione del segnale non avviene sulla superficie cellulare, ma piuttosto nel fagosoma delle cellule che hanno internalizzato il microbo. Questa interazione è probabilmente dovuta al rilascio del fattore microbico di superficie dalla cellula nell'ambiente del fagosoma, dove il fattore rilasciato può legarsi ai suoi TLR, aventi la stessa origine. I TLR avviano l'attivazione cellulare attraverso una serie di molecole trasducenti il segnale (Fig. 114-3) fino ad arrivare alla traslocazione nucleare del fattore di trascrizione NF-κB, un induttore per la produzione di importanti citochine infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α e l'interleuchina (IL) 1.

L'avvio della risposta infiammatoria può derivare non solo dall'LPS e dal peptidoglicano, ma anche da particelle virali o da altri prodotti microbici come polisaccaridi, enzimi o tossine. I flagelli batterici attivano l'infiammazione tramite il legame di una sequenza conservata al TLR5. Alcuni patogeni, inclusi *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* e *Bartonella bacilliformis*, producono flagelli privi di questa sequenza e pertanto non si legano al TLR5. Il risultato è la mancanza di un'efficace risposta dell'ospite all'infiammazione. I batteri producono anche una quota di molecole di DNA ricche di residui non metilati CpG, in grado di indurre l'infiammazione tramite TLR9. TLR3 riconosce molecole di RNA a doppia elica prodotte da molti virus nel corso del loro ciclo replicativo. TLR1 e TLR6 si legano a TLR2, promuovendo in tal modo il riconoscimento di acil-proteine e peptidi microbici.

Il fattore di differenziazione mieloide 88 (MyD88) è una proteina di adattamento che si lega al dominio citoplasmatico di tutti i TRL a oggi noti, così come a recettori che sono parte della famiglia dei recettori di IL-1 (IL-1Rc). Numerosi studi hanno dimostrato come la traduzione del segnale mediata da MyD88 a partenza da TLR e IL-1Rc sia cruciale per l'immunità innata alle infezioni. Topi difettivi per MyD88 sono maggiormente suscettibili, rispetto ai topi normali, all'infezione sperimentale con *Streptococcus* di gruppo B, *Listeria monocytogenes* e *Mycobacterium tuberculosis*. Tuttavia, oggi si è capito che alcuni TRL (per es., TLR3 e TLR4) possono attivare la trasduzione di segnale attraverso una via indipendente da MyD88.

Ulteriori interazioni tra fagociti e microrganismi patogeni Altri modi con cui i patogeni riescono a sfuggire all'uccisione da parte dei fagociti sono rappresentati dalla produzione di fattori tossici per lo stesso fagocita o fattori capaci di interferire con la funzione chemiotattica e di fagocitosi degli stessi. L'emolisina, la leucocidina e altre molecole simili sono proteine prodotte da microrganismi che riescono a uccidere i fagociti mentre questi si apprestano alla loro azione di killing. Per esempio, l'emolisina stafilococcica inibisce la chemiotassi dei macrofagi e provoca la morte di queste cellule. La streptolisina O, elaborata da *S. pyogenes*, lega i residui di colesterolo nella membrana dei fagociti e in questo modo scatena un processo di degranulazione interna, con il rilascio delle sostanze tossiche, normalmente sequestrate all'interno dei granuli, nel citoplasma del fagocita. *Entamoeba histolytica*, un protozoo intestinale che provoca la dissenteria amebica, può distruggere le membrane dei fagociti dopo il contatto diretto, attraverso il rilascio di un fosfolipide A protozoario e di peptidi formanti pori.

Sopravvivenza microbica all'interno dei fagociti Molti importanti microrganismi patogeni utilizzano differenti strategie per sopravvivere all'interno dei fagociti (in particolare dei macrofagi) dopo la loro ingestione. L'inibizione della fusione dei vacuoli fagocitici (i fagosomi) contenenti il microrganismo fagocitato con i granuli lisosomiali contenenti le sostanze antimicrobiche (i lisosomi) permette a *M. tuberculosis*, *S. enterica* serovar *typhi* e *Toxoplasma gondii* di sopravvivere all'interno dei macrofagi. Alcuni microrganismi, come *L. monocytogenes*, si liberano nel citoplasma dei fagociti per crescere ed eventualmente diffondere in altre cellule. La resistenza al killing all'interno dei macrofagi e la conseguente crescita sono elementi fondamentali nelle infezioni da virus erpetici, virus del morbillo, poxvirus, *Salmonella, Yersinia, Legionella, Mycobacterium, Trypanosoma, Nocardia, Histoplasma, Toxoplasma* e *Rickettsia*. *Salmonella* spp. utilizza un sistema di regolazione avanzato, nel quale il gene *PhoP/PhoQ* controlla altri geni, per entrare e sopravvivere all'interno delle cellule, attraverso cambiamenti strutturali del rivestimento di LPS, necessari per la sopravvivenza intracellulare.

INVASIONE DEI TESSUTI E TROPISMO TISSUTALE

INVASIONE TISSUTALE

Molti patogeni virali causano malattia attraverso la moltiplicazione nella sede di ingresso mucosa o cutanea, ma altri diffondono dall'iniziale sede di infezione ai tessuti più profondi. I virus possono diffondere attraverso il sistema nervoso (virus della rabbia), il plasma (picornavirus) o all'interno delle cellule del sangue (poliovirus, virus di Epstein-Barr e molti altri). Specifici geni virali determinano dove e come i singoli ceppi possono diffondersi.

I batteri possono invadere gli strati più profondi delle mucose penetrando nelle cellule epiteliali, passando attraverso le giunzioni tra le cellule epiteliali stesse, oppure penetrando attraverso la superficie epiteliale privata del suo strato più esterno. Nei ceppi virulenti di *Shigella* e in quelli invasivi di *E. coli*, le proteine superficiali di membrana esterna sono essenziali per l'invasione delle cellule epiteliali e per la moltiplicazione batterica. *Neisseria* e *Haemophilus* spp. penetrano nelle cellule della mucosa attraverso meccanismi, non del tutto chiariti, prima della disseminazione in circolo. Gli stafilococchi e gli streptococchi elaborano una serie di enzimi extracellulari, come le ialuronidasi, le lipasi, le nucleasi e le emolisine, che sono probabilmente importanti nel disgregare le strutture cellulari e quelle della matrice, consentendo ai batteri di accedere alle strutture più profonde e al torrente ematico. I microrganismi che normalmente colonizzano il tratto gastrointestinale possono attraversare spesso la mucosa ed entrare in circolo e, in condizioni di immunocompromissione, causare setticemie. *Yersinia enterocolitica* è in grado di invadere la mucosa grazie all'attività della proteina invasiva. Alcuni batteri (per es., *Brucella*) possono essere trasportati dalle mucose a punti più lontani dagli stessi fagociti (per es., PMN), che li inglobano senza riuscire a ucciderli.

I funghi patogeni quasi sempre si avvantaggiano della compromissione delle difese immuni dell'ospite per diffondere, attraverso il torrente ematico, ai tessuti profondi. L'AIDS ha chiaramente dimostrato il principio secondo cui l'immunodeficienza HIV-correlata causa l'instaurarsi di infezioni fungine a decorso mortale a livello dei polmoni, del sangue e del cervello. Oltre alla capsula di *C. neoformans*, altri antigeni fungini specifici coinvolti nell'invasione tissutale non sono ancora ben conosciuti. Sia i patogeni fungini che quelli protozoari subiscono cambiamenti morfologici per diffondersi all'interno dell'ospite. Quando avviene l'invasione dei tessuti più profondi *C. albicans* si trasforma da lievito nella forma con ife. I parassiti malarici crescono negli epatociti come merozoiti e diventano trofozoiti quando vengono rilasciati nel torrente circolatorio per invadere gli eritrociti. *E. histolytica* si trova sia sotto forma di cisti che di trofozoita nel lume intestinale, attraverso il quale entra all'interno dell'ospite, ma solo come trofozoita può determinare un'infezione sistemica e provocare ascessi amebici a livello epatico. Altri protozoi patogeni, come *T. gondii, Giardia lamblia* e *Cryptosporidium*, dopo l'infezione iniziale subiscono notevoli modificazioni morfologiche per diffondersi agli altri tessuti.

TROPISMO TISSUTALE

La tendenza di alcuni microrganismi a causare malattia infettando specifici tessuti era nota fin dagli albori della batteriologia. Le basi molecolari che sostengono questa tendenza sono tuttavia meglio conosciute per i virus che per gli altri agenti eziologici delle malattie infettive. Specifiche interazioni fra recettore e ligando sottolineano chiaramente la capacità di alcuni virus di entrare nelle cellule dei tessuti e di danneggiare le normali funzioni tissutali, ma la semplice presenza di questi recettori per i virus non è sufficiente per spiegare il tropismo tissutale. Fattori cellulari, modalità di ingresso del virus, la capacità virale di entrare all'interno delle cellule e le vie di diffusione dei virus in un tessuto sono tutti fattori che influenzano il tropismo tissutale. Alcuni geni virali sono trascritti preferenzialmente nelle specifiche cellule bersaglio, come i geni dell'epatite B negli epatociti e i geni del virus di Epstein-Barr nei linfociti B. La modalità di inoculazione dei poliovirus ne determina il neurotropismo, sebbene non ne siano ancora state chiarite le basi molecolari.

Un esempio di scarsa conoscenza del tropismo tissutale fra le infezioni batteriche e protozoarie è rappresentato dalle infezioni da *Neisseria* spp. Non esiste una spiegazione condivisa sul motivo per il quale *N. gonorrhoeae*

infetta il tratto genitale umano mentre *N. meningitidis* infetta principalmente l'orofaringe. *N. meningitidis* esprime un antigene polisaccaridico capsulare non espresso da *N. gonorrhoeae*, sebbene non vi siano prove definitive a favore del fatto che tale espressione giustifichi il diverso tropismo elettivo dei due germi. *N. gonorrhoeae* può trasferire la componente *N*-acetil-neuraminica dell'acido *N*-acetil-neuraminico citidin-monofosfato dei tessuti dell'ospite alla sua catena O del lipopolisaccaride (LOS), rendendo in tal modo il microrganismo resistente alle difese dell'ospite. Il lattato, presente ad alte concentrazioni sulla mucosa genitale, stimola il trasferimento di acido sialico sul LOS gonococcico. I batteri che presentano acido sialico fra gli zuccheri capsulari, come *N. meningitidis, E. coli* K-1 e gli streptococchi di gruppo B, hanno una tendenza a causare meningiti, ma esistono numerose eccezioni. Per esempio, tutti i sei sierotipi conosciuti degli streptococchi di gruppo B contengono acido sialico nelle loro capsule, ma solo uno di essi (il tipo III) è responsabile della maggior parte delle meningiti dovute a questa specie batterica. Inoltre, sia *H. influenzae* che *S. pneumoniae* sono in grado di causare meningiti, ma non contengono acido sialico nella loro capsula.

DANNO TISSUTALE E MALATTIA

La malattia è un fenomeno complesso risultante dall'invasione e dalla distruzione tissutale, dall'elaborazione di tossine e dalla risposta dell'ospite. I virus causano molti danni tissutali attraverso l'effetto citopatico sulle cellule dell'ospite e attraverso l'inibizione delle difese. La proliferazione di batteri, dei funghi e dei protozoi nei tessuti, che può essere o meno accompagnata dall'elaborazione di tossine, è in grado di compromettere la funzionalità tissutale e provocare la malattia. Per alcuni patogeni batterici, e probabilmente anche per alcuni miceti, l'elaborazione di tossine è uno dei meccanismi molecolari della patogenesi meglio conosciuto, mentre i fattori relativi all'ospite, quali IL-1, il TNF-α, le chinine, le proteine infiammatorie, i prodotti dell'attivazione del complemento e i mediatori derivati dai metaboliti dell'acido arachidonico (leucotrieni) e dalla degranulazione cellulare (istamina) contribuiscono notevolmente alla gravità della malattia.

MALATTIA VIRALE

Vedi Cap. 170.

TOSSINE BATTERICHE

Tra le prime malattie infettive a essere comprese vi furono quelle causate da batteri che elaborano tossine. Le tossine difterica, botulinica e tetanica sono responsabili delle malattie associate rispettivamente a infezione locale da *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*. Le enterotossine prodotte da *E. coli, Salmonella, Shigella, Staphylococcus* e *V. cholerae* contribuiscono alla malattia diarroica causata da questi microrganismi. Gli stafilococchi, gli streptococchi, *P. aeruginosa* e *Bordetella* elaborano una serie di tossine che causano la malattia o contribuiscono al suo sviluppo, tra cui la tossina della sindrome da shock tossico tipo 1 (*toxic shock syndrome toxin 1*, TSST-1), la tossina eritrogenica, le esotossine A, S, T e U, e la tossina della pertosse. Un certo numero di queste tossine (per es., la tossina colerica, quella difterica, quella della pertosse, la tossina termolabile di *E. coli* e l'esotossina A, S e T di *P. aeruginosa*) possiede attività ADP-ribosiltransferasica, grazie alla quale esse catalizzano enzimaticamente il trasferimento del gruppo ADP-ribosile del nicotinamide adenina difosfato su proteine bersaglio, inattivandole. Le enterotossine stafilococciche, la TSST-1 e le esotossine dello streptococco piogeno si comportano come superantigeni, stimolando alcune cellule T a proliferare senza che la proteina tossinica sia processata dalle cellule che normalmente presentano l'antigene ai linfociti. Parte di questo processo coinvolge la stimolazione delle cellule presentanti l'antigene a produrre IL-1 e TNF-α, che si ritiene siano implicati in molti aspetti clinici di malattie come la sindrome da shock tossico e la scarlattina. Un certo numero di patogeni Gram-negativi (*Salmonella, Yersinia* e *P. aeruginosa*) hanno la capacità di iniettare le tossine direttamente nella cellula bersaglio attraverso una complessa struttura proteica denominata sistema di secrezione tipo III. La perdita o l'inattivazione di queste caratteristiche di virulenza spesso causa una netta riduzione della capacità di un patogeno batterico di causare malattia.

ENDOTOSSINE

Il lipide A dell'LPS dei Gram-negativi possiede potenti attività biologiche, che si ritiene siano la causa di molti degli aspetti clinici riscontrati nelle sepsi, compresa la febbre, la proteolisi muscolare, la coagulazione intravascolare disseminata e lo shock. Tale effetto sembra essere mediato dalla produzione di potenti citochine provocata dal legame dell'LPS al CD14, attraverso l'attivazione del segnale di trasduzione mediato da TLR, soprattutto da TLR4. Queste citochine sono dotate di una potente attività ipotermizzante a livello dell'ipotalamo, aumentano la permeabilità vascolare e alterano l'attività delle cellule endoteliali, inducendole, tra l'altro, a un'attività procoagulante. Sono allo studio numerose strategie terapeutiche volte alla neutralizzazione dell'endotossina, ma fino a ora i risultati sono stati deludenti. È stato scoperto che una molecola, la proteina C attivata (drotrecogin alfa attivato), è in grado di ridurre di circa il 20% la mortalità in caso di sepsi grave, una condizione che può essere indotta dall'endotossina durante sepsi batterica da Gram-negativi.

INVASIONE

Molte malattie sono legate in gran parte alla sola presenza di microrganismi patogeni in tessuti normalmente sterili. La polmonite pneumococcica è prevalentemente dovuta alla replicazione di *S. pneumoniae* nel polmone e alla concomitante risposta infiammatoria dell'ospite, anche se specifici fattori che sostengono questo processo (per es., la pneumolisina) possono essere responsabili di una parte del potenziale patogenetico dello pneumococco. La malattia che segue una setticemia e l'invasione delle meningi da parte di batteri quali *N. meningitidis, H. influenzae, E. coli* K-1 e streptococchi di gruppo B, sembra essere causata unicamente dalla capacità di questi microrganismi di entrare nei tessuti, moltiplicarsi al loro interno e di provocare la produzione di citochine che porta alla distruzione tissutale da parte della stessa risposta infiammatoria dell'ospite.

I meccanismi molecolari che intervengono nell'invasione tissutale da parte dei patogeni fungini e protozoari sono meno noti. Le basi molecolari dell'invasività dei miceti non sono state ben indagate, a eccezione degli studi sui fattori prodotti da *C. neoformans*, quali la capsula e la melanina, e forse sulle concentrazioni di glucani nella parete di alcuni funghi patogeni. La melanina sembra proteggere le cellule fungine dalla morte provocata dai fattori prodotti dai fagociti, come l'ossido nitrico, il superossido e l'ipoclorito. Sono state implicate nella capacità di invasione dei tessuti dell'ospite da parte dei funghi anche variazioni morfologiche e la produzione di proteasi (per es., l'aspartil proteinasi prodotta da *Candida*).

Perché i microrganismi possano invadere i tessuti dell'ospite (in particolare il sangue), essi devono evitare le importanti difese rappresentate dal complemento e dalle cellule fagocitarie. I batteri molto spesso riescono a sfuggire a questi meccanismi difensivi attraverso la presenza di polisaccaridi sulla superficie cellulare – sia quelli capsulari, sia gli antigeni della catena laterale O caratteristici dell'LPS dei batteri Gram-negativi. Queste molecole sembrano agire prevenendo l'attivazione e/o la deposizione delle opsonine del complemento, oppure limitando l'accesso dei fagociti, provvisti di recettori per le opsonine, a queste molecole quando vengono depositate sulla superficie batterica al di sotto dello strato capsulare. Un altro potenziale meccanismo di virulenza microbica è la capacità di certi microrganismi di presentare la capsula come un antigene *self*, con il meccanismo del mimetismo molecolare. Per esempio, la capsula di *N. meningitidis* di gruppo B, costituita da acido polisialico, è chimicamente identica a un oligosaccaride presente nelle cellule cerebrali umane.

Studi immunochimici sui polisaccaridi capsulari hanno reso possibile la conoscenza dell'enorme diversità chimica che può risultare dall'aggiunta anche di pochi monosaccaridi. Per esempio, tre esosi diversi si possono legare in più di 300 modi differenti, potenzialmente diversi dal punto di vista sierologico, mentre per tre aminoacidi sono soltanto sei le possibili combinazioni peptidiche. Alcuni polisaccaridi, che sono stati utilizzati come efficaci vaccini per la meningite meningococcica e per le infezioni da pneumococco e da *H. influenzae*, potrebbero risultare altrettanto utili nella produzione di vaccini contro qualsiasi microrganismo che esprima un polisaccaride capsulare immunogeno e non tossico. Inoltre, molti patogeni capsulati diventano di fatto non virulenti quando la produzione della capsula è bloccata attraverso la manipolazione genetica; questa osservazione sottolinea l'importanza di tale struttura nella patogenesi.

RISPOSTA DELL'OSPITE

La risposta infiammatoria dell'ospite è essenziale per l'interruzione e la risoluzione del processo infettivo ma, spesso, è anche responsabile dei segni e dei sintomi di malattia. L'infezione induce una complessa serie di reazioni da parte dell'ospite, come l'attivazione del complemento, del processo della coagulazione e la secrezione di chinine. La produzione di citochine come IL-1 e TNF-α e di altri fattori in parte regolati dal fattore di trascrizione NF-κB dà luogo a febbre, proteolisi muscolare e altri effetti già descritti. L'incapacità di distruggere o di contrastare i microbi comporta generalmente un ulteriore danno, legato al progredire dell'infezione e dell'infiammazione. In molte infezioni croniche la degranulazione delle cellule infiammatorie può condurre al rilascio di proteasi, elastasi, istamina e di al-

tre sostanze tossiche che possono danneggiare i tessuti dell'ospite. L'infiammazione cronica di qualsiasi tessuto condurrà alla fine alla distruzione dello stesso e a manifestazioni cliniche legate alla perdita di funzione dell'organo colpito; ne è un esempio la sterilità da malattia infiammatoria pelvica dovuta all'infezione cronica da *N. gonorrhoeae.*

Il tipo di risposta dell'ospite spesso è un fattore essenziale nel determinare il tipo di patologia associata a una particolare infezione. L'infiammazione locale produce un danno tissutale locale, mentre quella sistemica, come si osserva in corso di sepsi, può dar luogo ai segni e ai sintomi di uno shock settico. La gravità di quest'ultimo è associata al grado di produzione, da parte dell'ospite, di sostanze effettrici. Le malattie legate a parassitismo intracellulare derivano dalla formazione di granulomi, con i quali l'ospite tenta di circoscrivere la presenza del parassita all'interno di una lesione fibrotica circondata da cellule epitelioidi, fuse tra loro a formare le cosiddette cellule giganti multinucleate. Un certo numero di patogeni, soprattutto i batteri anaerobi, gli stafilococchi e gli streptococchi, dà luogo alla formazione di ascessi, probabilmente a causa della presenza di polisaccaridi di superficie ricchi di ioni bipolari come il polisaccaride capsulare di *Bacteroides fragilis.* Il risultato di un'infezione dipenderà dal bilancio tra una risposta efficace nell'eliminare il patogeno e una risposta infiammatoria eccessiva, che si associa a un'incapacità di eliminare il patogeno, con il conseguente danno tissutale che porta allo svilupparsi della malattia.

TRASMISSIONE A UN NUOVO OSPITE

Come parte del processo patogenetico, la maggior parte dei microrganismi viene eliminata dall'ospite, spesso in una forma infettante per i soggetti suscettibili. Tuttavia, il tasso di trasmissibilità può non essere alto, anche se la patologia è grave nel soggetto infettato, in quanto trasmissibilità e virulenza non sono caratteristiche correlate. La maggior parte dei patogeni fuoriesce per la stessa via da cui è entrata: i patogeni respiratori attraverso l'aerosol da starnuti e colpi di tosse o attraverso la saliva, i patogeni gastrointestinali per via orofecale, le malattie trasmesse sessualmente tramite contatto venereo e i microrganismi trasmessi da vettori portatori sia attraverso il contatto diretto con i vettori durante il loro pasto ematico, sia attraverso il contatto indiretto con i microrganismi che si trovano nell'ambiente, per esempio nell'acqua. Non sono ancora stati caratterizzati i fattori microbici che specificamente promuovono la trasmissione. L'eliminazione respiratoria è facilitata da una iperproduzione di secrezioni mucose, con conseguente aumento degli starnuti e della tosse. Le tossine che causano diarrea, come la tossina colerica, la tossina termolabile di *E. coli* e la tossina di *Shigella*, probabilmente facilitano la diffusione fecale dei microbi con l'abbondante volume di liquidi diarroici prodotti durante l'infezione. La capacità di produrre varianti fenotipiche che resistono a fattori ambientali ostili (per es., le cisti di *E. histolytica* diffuse con le feci) rappresenta un altro importante meccanismo patogenetico per la trasmissione. I parassiti del sangue, come *Plasmodium* spp. cambiano il fenotipo dopo essere stati ingeriti dalle zanzare, un prerequisito, questo, per la trasmissione dell'agente patogeno. I microrganismi trasmessi per via venerea possono subire variazioni fenotipiche causate dalla produzione di specifici fattori che ne facilitano la trasmissione. Solitamente, però, la diffusione di questi ultimi nell'ambiente non porta alla formazione di sorgenti infettive.

In conclusione, i meccanismi molecolari utilizzati dai microrganismi patogeni per colonizzare, invadere, infettare e distruggere l'ospite sono numerosi e differenti fra loro. Ogni fase del processo infettivo coinvolge un certo numero di fattori microbici e dell'ospite che interagiscono in modo da scatenare la malattia. Il riconoscimento della regolazione genica dei fattori di virulenza elaborati dal microrganismo quando passa dall'ambiente esterno nell'ospite umano sottolinea la complessa natura dell'interazione fra ospite e parassita. Fortunatamente, la necessità dei numerosi e differenti fattori indispensabili per determinare l'infezione e la malattia comporta la possibilità di sviluppare una varietà di strategie terapeutiche per interrompere questo processo e, quindi, per prevenire e trattare le infezioni microbiche.

BIBLIOGRAFIA

Camilli A, Bassler BL: Bacterial small-molecule signaling pathways. Science 311:1113, 2006

Finlay BB, McFadden G: Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767, 2006

Han J, Ulevitch RJ: Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. Nat Immunol 6:1198, 2005

Kawai T, Akira S: Innate immune recognition of viral infection. Nat Immunol 7:131, 2006

Knirel YA et al: Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis,* the cause of plague. J Endotoxin Res 12:3, 2006

Mendes-Giannini MJ et al: Interaction of pathogenic fungi with host cells: Molecular and cellular approaches.
FEMS Immunol Med Microbiol 45:383, 2005

Pizarro-Cerda J, Cossart P: Bacterial adhesion and entry into host cells. Cell 124:715, 2006

Spear PG et al: Different receptors binding to distinct interfaces on herpes simplex virus gD can trigger events leading to cell fusion and viral entry. Virology 344:17, 2006

Takahashi K et al: The mannose-binding lectin: A prototypic pattern recognition molecule. Curr Opin Immunol 18:16, 2006

115 Approccio al paziente con infezione acuta febbrile

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

Il medico che tratta il paziente con malattia febbrile acuta dovrà essere in grado di riconoscere infezioni che richiedono particolare attenzione. Se tali infezioni non sono adeguatamente valutate e trattate all'esordio, si potrebbe perdere l'opportunità di modificarne l'esito. In questo capitolo sono discussi le presentazioni cliniche e l'approccio d'emergenza a pazienti con malattie infettive relativamente comuni. Queste infezioni sono discusse in dettaglio in altri capitoli. **Le cause non infettive di febbre non sono trattate in questo capitolo; informazioni sull'approccio alla febbre di origine sconosciuta, compresi i casi in cui alla fine si dimostra un'eziologia non infettiva, sono fornite nel capitolo 19.**

APPROCCIO AL PAZIENTE: Malattia febbrile acuta

Il medico deve avere un approccio coerente ai pazienti con malattia acuta. Ancor prima della raccolta della storia clinica e dell'effettuazione della visita medica, un'immediata valutazione dell'aspetto generale del paziente consente di acquisire preziose informazioni. La percezione soggettiva del medico che un paziente presenti sepsi o intossicazione si è spesso dimostrata esatta. L'agitazione visibile e l'ansia in un paziente febbrile possono essere indici di malattia critica.

ANAMNESI I sintomi d'esordio sono frequentemente non specifici. Domande precise dovranno essere formulate sull'esordio e la durata dei sintomi e sul peggioramento del quadro clinico o sulla velocità di progressione nel tempo. Fattori legati all'ospite e condizioni di comorbilità possono aumentare il rischio di infezione da particolari microrganismi o di progressione più rapida del normale. La mancanza di funzione splenica, l'alcolismo con significativa malattia epatica, la tossicodipendenza con uso di droghe per via endovenosa, l'infezione da HIV, il diabete, le neoplasie e la chemioterapia sono tutte cause che predispongono a specifiche infezioni e frequentemente ne aumentano la gravità. Il paziente dovrà essere interrogato sui fattori che potrebbero aiutare a identificare il focolaio di partenza dell'infezione: infezioni recenti delle alte vie respiratorie, influenza o varicella; pregresso trauma; alterazione delle barriere cutanee dovute a lacerazioni o ustioni, interventi chirurgici o alcune da decubito; presenza di corpi estranei, quali tamponi nasali dopo rinoplastica, barriere contraccettive, tamponi, fistole arterovenose o protesi articolari. La segnalazione di viaggi, contatti con animali domestici o altri animali, o attività che potrebbero rappresentare un fattore di esposizione, possono portare a una diagnosi che altrimenti non sarebbe presa in considerazione. Dovranno essere rilevati recenti regimi dietetici, uso di farmaci, contatti sociali od occupazionali con individui malati, storia di vaccinazioni, recenti contatti sessuali e alterazioni mestruali. L'anamnesi riguardante i vari apparati dovrà essere focalizzata su alcuni segni neurologici o alterazioni sensoriali, eruzioni o lesioni cutanee e dolore focale o diffuso; si dovrà anche procedere a una valutazione generale dei sintomi respiratori, gastrointestinali o genitourinari.

ESAME OBIETTIVO Deve essere effettuata una valutazione clinica completa, con particolare attenzione a numerose aree che talvolta sono sot-

tovalutate durante l'esame di routine. È di particolare importanza la valutazione dell'aspetto generale del paziente e dei segni vitali, oltre all'esame della cute e dei tessuti molli.

Il paziente può apparire ansioso e agitato o letargico e apatico. La febbre è normalmente presente, sebbene i pazienti anziani e immunocompromessi (per es., con uremia o cirrosi, o che stanno assumendo glucocorticoidi o agenti antinfiammatori non steroidei) possano essere apiretici nonostante un'infezione grave. La misurazione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della frequenza respiratoria aiuta a determinare il quadro di compromissione emodinamica e metabolica. Dovranno essere valutate le vie aeree per stabilire il rischio di ostruzione determinata da un'infezione invasiva orofaringea.

La diagnosi eziologica potrà rendersi evidente nel corso di un accurato esame della cute (Cap. 18). Un esantema petecchiale è tipico della menigococcemia o della febbre maculosa delle Montagne Rocciose; l'eritrodermia è associata alla sindrome da shock tossico (SST) e alla febbre da farmaci. La valutazione dei tessuti molli e della muscolatura è di notevole importanza. Aree di eritema o di discromia, edema e ridotta sensibilità possono indicare fasciti necrotizzanti, miositi o mionecrosi. L'esame neurologico deve includere un'attenta valutazione dello stato mentale per individuare segni di precoce encefalopatia. Segni neurologici focali, stati di depressione mentale o la presenza di papilledema dovranno essere ulteriormente valutati con esami neuroradiografici dell'encefalo prima di procedere alla puntura lombare, che in questi casi potrebbe determinare una erniazione cerebrale.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA Dopo una rapida valutazione clinica, il materiale diagnostico dovrà essere ottenuto rapidamente prima di iniziare un trattamento antibiotico e di supporto. Il sangue (per l'esame colturale, l'esame emocromocitometrico completo con conta differenziale, la valutazione degli elettroliti sierici, la determinazione di azotemia, creatininemia e glicemia e i test di funzionalità epatica) può essere prelevato al momento di incannulare una vena e prima della somministrazione di antibiotici. Per i pazienti con sospetto di endocardite acuta dovrebbero essere eseguite tre emocolture. Nei pazienti asplenici vanno eseguiti uno striscio ematico per confermare la presenza di corpi di Howell-Jolly (indicativa di mancanza di funzione splenica) e uno striscio per batteri; questi pazienti possono presentare più di 10^6 microrganismi per ml di sangue (rispetto ai 10^4/ml dei pazienti con milza funzionante). Gli strisci di sangue dei pazienti a rischio di malattie parassitarie gravi, come la malaria o la babesiosi, devono essere esaminati per la diagnosi e la quantificazione della parassitemia. Gli strisci ematici possono essere diagnostici anche per l'ehrlichiosi.

I pazienti con possibile meningite devono essere sottoposti al prelievo di un campione di liquor prima di iniziare la terapia antibiotica. Se sono presenti segni focali neurologici, alterazioni dello stato mentale o papilledema, è obbligatoria l'esecuzione di esami radiologici dell'encefalo prima della puntura lombare; *gli antibiotici dovrebbero essere somministrati prima di eseguire le indagini strumentali, ma dopo aver prelevato il sangue per le emocolture.* Nel caso in cui l'esame colturale del liquor risulti negativo, le emocolture permettono di identificare l'agente eziologico nel 50-70% dei casi.

Gli ascessi focali richiedono l'esecuzione immediata di una TC o RM per valutare le indicazioni a un eventuale intervento chirurgico. Altre procedure diagnostiche, quali colture da ferite o di materiale asportato per grattamento di lesioni cutanee, non dovranno ritardare l'inizio di un trattamento per più di qualche minuto. Una volta valutata l'emergenza, completate le procedure diagnostiche e, se necessario, ottenuta la consulenza chirurgica (vedi oltre), possono essere eseguiti altri esami di laboratorio. Possono dimostrarsi importanti gli esami radiologici, la TC, la RM, l'esame delle urine, la determinazione della velocità di eritrosedimentazione (VES) e l'ecocardiografia transtoracica o transesofagea.

T IL PAZIENTE CON MALATTIA IN FASE ACUTA

Nel paziente con malattia acuta, la terapia antibiotica empirica è cruciale e deve essere iniziata senza eccessivo ritardo. L'aumentata prevalenza di antibioticoresistenza nei batteri acquisiti in comunità deve essere presa in considerazione quando gli antibiotici vengono scelti tra i trattamenti di prima linea elencati nella **Tabella 115-1**, per le infezioni considerate in questo capitolo. Molte di queste infezioni, oltre a richiedere il repentino inizio di una terapia antibiotica, necessitano di una valutazione chirurgica urgente. La valutazione neurochirurgica per un'empiema subdurale o un ascesso spinale epidurale, la chirurgia otorinolaringoiatrica per una possibile mucormicosi e la chirurgia cardiotoracica per pazienti gravemente ammalati con endocardite acuta sono importanti quanto il rapido inizio dell'antibioticoterapia. Per infezioni quali la fascite necrotizzante e la mionecrosi da clostridi, la rapidità dell'intervento chirurgico è più importante di altre misure diagnostiche e chirurgiche.

La terapia aggiuntiva può ridurre morbilità e mortalità. Include desametasone per le meningiti batteriche, immunoglobuline endovena (IVIg) per la sindrome da shock tossico e per la fascite necrotizzante causata dallo streptococco di gruppo A, idrocortisone e fludrocortisone a basso dosaggio per lo shock settico e drotrecogin alfa (attivato), anche conosciuto come proteina C umana ricombinante attivata, per la meningococciemia e per la sepsi severa. Le terapie aggiuntive dovrebbero essere iniziate entro le prime ore dall'inizio del trattamento; desametasone deve essere somministrato prima o in concomitanza della prima dose di antibiotico per la meningite batterica.

MANIFESTAZIONI SPECIFICHE

Le infezioni, di seguito presentate sulla base delle comuni manifestazioni cliniche, possono evolvere rapidamente verso esiti catastrofici e il loro immediato riconoscimento e trattamento possono essere interventi salvavita. I regimi terapeutici empirici raccomandati sono presentati nella tabella 115-1.

SEPSI IN ASSENZA DI UN APPARENTE FOCOLAIO DI INFEZIONE PRIMARIA

Questi pazienti manifestano inizialmente segni e sintomi aspecifici che evolvono rapidamente verso l'instabilità emodinamica con ipotensione, tachicardia, tachipnea, distress respiratorio e alterazione dello stato mentale. La presenza di coagulazione vascolare disseminata (CID) con manifestazioni cliniche emorragiche è un fattore prognostico sfavorevole.

Shock settico (Vedi anche Cap. 265) I pazienti con batteriemia che sfocia in uno shock settico possono avere un focolaio di infezione primitivo non evidente inizialmente (per es., polmonite, pielonefrite o colangite). I pazienti anziani con condizioni di comorbilità, i soggetti con neoplasie maligne e neutropenia e i pazienti che sono stati sottoposti recentemente a procedure chirurgiche o a ospedalizzazione sono a maggior rischio di eventi sfavorevoli. Una batteriemia da Gram-negativi con microrganismi quali *Pseudomonas aeruginosa* o *Escherichia coli* e un'infezione da Gram-positivi con microrganismi quali *Staphylococcus aureus* o streptococchi di gruppo A possono manifestarsi con ipotensione intrattabile e insufficienza multiorgano. Un trattamento empirico può essere iniziato sulla base della presentazione clinica (Tab. 265-3). Nei pazienti con sepsi severa andrebbe considerata una terapia addizionale con drotrecogin alfa (attivato) o glucocorticoidi.

Infezione fulminante nel paziente asplenico (Vedi anche Cap. 265) I pazienti senza funzione splenica sono a rischio di sepsi batterica fulminante. I pazienti adulti asplenici soccombono alla sepsi 58 volte più frequentemente della popolazione generale; il 50-70% dei casi si verifica nei primi 2 anni dopo la splenectomia, con un tasso di mortalità dell'80%, ma il rischio elevato persiste per tutta la vita. Nell'asplenia i batteri capsulati causano la maggior parte delle infezioni. Gli adulti, che hanno una maggiore probabilità di avere gli anticorpi verso questi microrganismi, hanno un rischio minore di sviluppare queste infezioni rispetto ai bambini. *Streptococcus pneumoniae* è il patogeno più frequentemente isolato, essendo responsabile del 50-70% dei casi, ma il rischio di infezione da *Haemophilus influenzae* o da *Neisseria meningitidis* è comunque alto. Sono state descritte anche gravi manifestazioni cliniche dovute a infezioni causate da *E. coli*, *S. aureus*, streptococchi di gruppo B, *P. aeruginosa*, *Capnocytophaga*, *Babesia* e *Plasmodium*.

Babesiosi (Vedi anche Cap. 204) Una storia di recente viaggio in aree endemiche aumenta la possibilità di infezione da *Babesia*. Dopo 1-4 settimane da una morsicatura di zecca, il paziente accusa brividi, affaticamento, anoressia, mialgia, artralgia, dispnea, nausea e cefalea; anche ecchimosi e/o petecchie sono occasionalmente presenti. La zecca che più frequentemente trasmette la *Babesia*, *Ixodes scapularis*, trasmette anche *Borrelia burgdorferi* (l'agente della malattia di Lyme) ed *Ehrlichia*, e può verificarsi anche una coinfezione che determina una malattia più grave. L'infezione con la specie europea, *Babesia divergens*, è più frequentemente fulminante di quella determinata dalla specie americana di *Babesia microti*; *Babesia divergens* determina una sindrome febbrile con emolisi, ittero, emoglobinemia e insufficienza renale, con un tasso di mortalità superiore al 50%. Una forma grave di babesiosi è particolarmente comune negli ospiti asplenici, ma può verificarsi anche in quelli con funzione splenica normale, particolarmente in soggetti con età superiore a 60 anni. Le complicanze comprendono l'insufficienza renale, l'insufficienza respiratoria e la CID.

Altre sindromi settiche La tularemia (Cap. 151) è diffusa in tutti gli Stati Uniti, ma soprattutto in Arkansas, Oklahoma e Missouri. Questa malat-

TABELLA 115-1 TERAPIA EMPIRICA PER URGENZE DOVUTE A COMUNI MALATTIE INFETTIVE

Sindrome clinica	Possibili eziologie	Terapia	Commenti	Capitoli di riferimento
Sepsi senza focolaio definito				
Shock settico	*Pseudomonas* spp., bacilli enterici Gram-negativi *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.	Vancomicina (1 g ogni 12 ore) ***più*** Gentamicina (5 mg/kg al giorno) ***più o*** Piperacillina/tazobactam (3,75 g ogni 4 ore) ***oppure*** Cefepime (2 g ogni 12 ore)	Aggiustare la terapia quando l'esito della coltura è disponibile. Drotecogin alfa (attivato)[a] o basse dosi di idrocortisone e fludrocortisone[b] possono migliorare la prognosi in pazienti con shock settico	129, 130, 143, 145, 265
Sepsi fulminante post-splenectomia	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*	Ceftriaxone (2 g ogni 12 ore)[a] ***più*** Vancomicina (1 g ogni 12 ore)	Se il ceppo identificato è sensibile ai β-lattamici, gli antibiotici dovranno essere modificati	265
Babesiosi	*Babesia microti* (Stati Uniti), *B. divergens* (Europa)	Clindamicina (600 mg 3 volte/die) ***più*** Chinino (650 mg 3 volte/die) ***oppure*** Atovaquone (750 mg ogni 12 ore) ***più*** Azitromicina (500 mg in dose da carico, poi 250 mg/die)	Atovaquone e azitromicina si sono dimostrati efficaci come la clindamicina e il chinino e sono associati a minori effetti collaterali. Il trattamento con doxiciclina (100 mg 2 volte/die[c]) per una potenziale coinfezione da *Borrelia burgdoferi* o *Ehrlichia* spp. può essere appropriato	201, 204
Sepsi con manifestazioni cutanee				
Meningococcemia	*N. meningitidis*	Penicillina (4 mU ogni 4 ore) ***oppure*** Ceftriaxone (2 g ogni 12 ore)	Considerare l'integrazione di proteina C nella meningococcemia fulminante	136, 167
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclina (100 mg 2 volte/die)	Sia per la meningococcemia che per la febbre maculosa delle Montagne Rocciose va considerato l'uso del cloramfenicolo (50-75 mg/kg al giorno suddivisi in quattro dosi). ***oppure*** Ceftriaxone (2 g ogni 12 ore) ***più*** Doxiciclina (100 mg 2 volte/die). Se viene diagnosticata la febbre maculosa delle Montagne Rocciose, la doxiciclina è il farmaco più efficace	
Porpora fulminante	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*	Ceftriaxone (2 g ogni 12 ore)[a] ***più*** Vancomicina (1 g ogni 12 ore)	Se il ceppo isolato è sensibile ai β-lattamici, si può sospendere la vancomicina	136, 265
Eritrodermia: sindrome da shock tossico	*Streptococcus* di gruppo A, *Staphilococcus aureus*	Penicillina (2 mU ogni 4 ore) ***oppure*** Oxacillina (2 g ogni 4 ore) ***più*** Clindamicina (600 mg ogni 8 ore)	Se il ceppo isolato è sensibile alla penicillina o all'oxicillina, questi due agenti sono superiori, quanto a efficacia, rispetto a vancomicina (penicillina, 2 mU ogni 4 ore o oxicillina, 2 g ogni 4 ore). La sede del focolaio del batterio tossigeno va sbrigliata; nelle forme più gravi si possono utilizzare immunoglobine per via e.v.[d]	129, 130
Sepsi con manifestazioni a livello dei tessuti molli				
Fascite necrotizzante	*Streptococcus* di gruppo A, flora mista aerobia/anaerobia	Penicillina (2 mU ogni 4 ore) ***più*** Clindamicina (600 mg ogni 8 ore) ***più*** Gentamicina (5 mg/kg al giorno)	È fondamentale una valutazione chirurgica urgente. Se si tratta di *S. aureus* resistente alla meticillina, acquisito in comunità, vancomicina (2 g ogni 12 ore) può essere sostituita da penicillina fino all'esito della coltura	119, 130
Mionecrosi da clostridi	*Clostridium perfringens*	Penicillina (2 mU ogni 4 ore) ***più*** Clindamicina (600 mg ogni 8 ore)	È fondamentale una valutazione chirurgica urgente	135
Infezioni neurologiche				
Meningite batterica	*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*	Ceftriaxone (2 g ogni 12 ore)[a] ***più*** Vancomicina (1 g ogni 12 ore)	Se l'isolato è sensibile ai β-lattamici, si può sospendere la vancomicina. Se il paziente ha più di 50 anni o ha comorbilità, aggiungere ampicillina (2 g ogni 4 ore) per coprire la *Listeria*. Il desametasone (10 mg ogni 6 ore per 4 giorni) migliora l'esito nei pazienti adulti con meningite (particolarmente quelle dovute a *S. pneumoniae*) e liquor torbido, colorazione di Gram-positiva su liquor, conta leucocitaria liquorale superiore a 1000 μ/l	376
Ascesso centrale, infezioni suppurative intracraniche	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., anaerobi, bacilli Gram-negativi	Vancomicina (1 g ogni 12 ore) ***più*** Metronidazolo (500 mg ogni 8 ore) ***più*** Ceftriaxone (2 g ogni 12 ore)	Se il ceppo isolato è sensibile a penicillina o oxacillina, questi due agenti sono superiori rispetto a vancomicina /penicillina 4 mU ogni 4 ore o oxacillina 2 g ogni 4 ore)	376
Malaria cerebrale	*Plasmodium falciparum*	Chinino (650 mg 3 volte/die per 3 giorni) ***più*** Tetraciclina (250 mg 3 volte/die per 7 giorni)	Non usare glucocorticoidi	201, 203
Ascesso spinale epidurale	*Staphylococcus* spp., bacilli Gram-negativi	Vancomicina (1 g ogni 12 ore) ***più*** Ceftriaxone (1 g ogni 24 ore)	Se il ceppo isolato è sensibile a penicillina o oxacillina, questi due agenti sono superiori a vancomicina (penicillina, 4 mU ogni 4 ore o oxacillina 2 g ogni 4 ore)	372

(*Segue*)

TABELLA 115-1 TERAPIA EMPIRICA PER URGENZE DOVUTE A COMUNI MALATTIE INFETTIVE (CONTINUA)

Sindrome clinica	Possibili eziologie	Terapia	Commenti	Capitoli di riferimento
Infezioni focali				
Endocardite acuta batterica	*S. aureus*, stretococcchi β-emolitici, gruppo HACEK,[e] *Neisseria* spp., *S. pneumoniae*	Ceftriaxone (2 g ogni 12 ore) ***più*** Vancomicina (1 g ogni 12 ore)	Aggiustare la terapia quando giungono i risultati degli esami colturali. È fondamentale una valutazione chirurgica	109

[a] Drotrecogin alfa (attivato) è somministrato a una dose di 24 μg/kg l'ora per 96 ore. È stato approvato l'uso in pazienti con sepsi grave e alto rischio di morte per uno score ≥25 desunto dallo score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) e/o per un'insufficienza multiorgano.

[b] Idrocortisone (50 mg e.v. in bolo ogni 6 ore) e fludrocortisone (compresse da 50 μg al giorno per 7 giorni) possono migliorare la prognosi della sepsi grave, in particolare in presenza di un'insufficienza surrenalica relativa.

[c] Le tetracicline possono essere antagoniste dei farmaci β-lattamici. Aggiustare la terapia appena la diagnosi è confermata.

[d] La dose ottimale di immunoglobine e.v. non è tata determinata ma la media della dose in studi osservazionali è 2 g/kg (dose totale somministrata in 1-5 giorni).

[e] *Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfuenzae, Actinobacillus acinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* e *Kingella kingae.*

tia è associata al contatto con conigli selvatici, zecche e mosche. Occasionalmente il tifo si può associare a shock settico da batteri Gram-negativi e a un tasso di mortalità >30%. Negli Stati Uniti, la peste (Cap. 152) è presente soprattutto in New Mexico, Arizona e Colorado in seguito al contatto con scoiattoli, cani delle praterie o tamie. La peste si può manifestare con maggiore frequenza al di fuori degli Stati Uniti, specialmente nei Paesi in via di sviluppo in Africa e Asia. La forma settica è particolarmente rara ed è associata a shock, insufficienza multiorgano e un tasso di mortalità del 30%. Queste rare infezioni dovrebbero essere valutate sulla base dei dati epidemiologici. I Centers for Disease Control and Prevention indicano la tularemia e la peste, insieme al carbonchio, come importanti agenti che potrebbero essere utilizzati per il bioterrorismo (Cap. 214).

SEPSI CON MANIFESTAZIONI CUTANEE

(Vedi anche Cap. 18) Esantemi maculopapulari possono indicare una malattia meningococcica o una rickettiosi, ma sono associati abitualmente a infezioni meno gravi. Gli esantemi sono solitamente virali. L'infezione primaria da HIV si presenta comunemente con un rash tipicamente maculopapulare che coinvolge la parte superiore del corpo, ma può diffondere in sede palmo-plantare. Il paziente generalmente ha febbre e può presentare linfoadenopatia, cefalea intensa, disfagia, diarrea, mialgie e artralgie. L'identificazione di questa sindrome fornisce l'opportunità di prevenire la trasmissione e di iniziare precocemente trattamento e follow-up.

Gli esantemi petecchiali causati da virus sono associati raramente a ipotensione o quadro settico, sebbene gravi casi di morbillo possano costituire un'eccezione. In altre situazioni, gli esantemi petecchiali richiedono un'attenzione maggiore.

Meningococcemia (Vedi anche Cap. 136) Quasi il 75% dei pazienti con batteriemia da *N. meningitidis* presenta un esantema. La meningococcemia è più frequente nei bambini piccoli (dai 6 mesi ai 5 anni di età). Nell'Africa subsahariana, l'elevata prevalenza della patologia meningococcica causata dal sierogruppo A ha costituito una minaccia per la salute pubblica per più di un secolo. Ogni 8-12 anni si verificano delle epidemie. Negli Stati Uniti, casi sporadici ed epidemie si verificano negli asili, nelle scuole (dalla scuola elementare fino al college) e tra i militari. I familiari dei casi-indice hanno un rischio aumentato di 400-800 volte rispetto alla popolazione generale. I pazienti presentano febbre, cefalea, nausea, vomito, mialgie, alterazioni dello stato mentale e segni di meningismo. Tuttavia, la forma rapidamente progressiva non è usualmente associata a meningite. L'esantema è inizialmente rosa, pallido e maculopapulare e interessa il tronco e le estremità, ma poi diviene emorragico e petecchiale. Le petecchie compaiono prima alle caviglie, ai polsi, alle ascelle, alle mucose, alle palpebre e alla congiuntiva, con successiva estensione alle estremità inferiori e al tronco. Un gruppo di petecchie può essere osservato nei punti di pressione, per esempio dove è stato posizionato il manicotto dell'apparecchio per la misurazione della pressione arteriosa. Nelle forme di meningococcemia a rapida evoluzione (10-20% dei casi), le petecchie diventano in breve tempo pruriginose (vedi Fig. 52-5) e i pazienti possono sviluppare CID, insufficienza multiorgano e shock. Il 50-60% dei pazienti muore e coloro che sopravvivono spesso necessitano di un intervento di bonifica o di amputazione delle estremità in gangrena. Ipotensione e petecchie per <12 ore sono associati a elevata mortalità. Il tasso di mortalità può superare il 90% nei pazienti senza meningite che presentano esantema, ipotensione e conta dei globuli bianchi e VES nell'ambito della norma o persino basse. Cianosi, coma, oliguria, acidosi metabolica e un elevato tempo parziale di tromboplastina sono associati a un'evoluzione fatale. La terapia sostitutiva della proteina C può migliorare la prognosi. Gli antibiotici somministrati in fase precoce prima dell'ammissione e della valutazione in ospedale possono migliorare la prognosi; questa osservazione suggerisce che l'inizio tempestivo del trattamento può essere salvavita.

Febbre maculosa delle montagne rocciose (vedi anche Cap. 167) La RMSF (*Rocky Mountain spotted fever*) è una patologia causata da *Rickettsia rickettsii* che si verifica nel Nord e nel Sud America. Una storia di morsicatura di zecca è comune. Anche se ciò non viene riportato, tuttavia, una storia di viaggio o di attività all'aperto (per es., campeggio in aree infestate da zecche) può essere considerata sufficiente. Nei primi 3 giorni sono presenti cefalea, febbre, malessere, mialgie, nausea, vomito e anoressia. A partire dal terzo giorno la metà dei pazienti presenta manifestazioni cutanee. Inizialmente si sviluppano macule pallide ai polsi e alle caviglie, che poi si estendono alle gambe e al tronco. Le lesioni diventano emorragiche e sono frequentemente petecchiali. Più tardivamente l'esantema colpisce le palme delle mani e le piante dei piedi. L'evoluzione centripeta è una caratteristica classica della RMSF. Comunque, il 10-15% dei pazienti con RMSF non sviluppa mai un esantema. Il paziente può essere ipoteso e sviluppare edema polmonare non cardiogeno, confusione, letargia ed encefalite, fino al coma. Il liquor contiene da 10 a 100 cellule/μl, con prevalenza abituale di cellule mononucleate. Il livello di glucosio nel liquor è di solito nella norma; la concentrazione di proteine può essere moderatamente elevata. Sono stati osservati casi associati a sofferenza renale ed epatica e sanguinamenti secondari a danno vascolare. L'infezione non trattata ha un tasso di mortalità del 30%.

Sebbene la RMSF sia la patologia da Rickettsie più severa, le altre rickettsiosi causano morbilità e mortalità significative in tutto il mondo. La *febbre bottonosa del Mediterraneo* causata da *Rickettsia conorii* è presente in Africa, Asia sud-occidentale e centro-meridionale ed Europa meridionale. I pazienti sviluppano febbre, sintomi similinfluenzali e un'escara nella sede di inoculazione. In 1-7 giorni si sviluppa un rash maculopapulare che coinvolge il palmo delle mani e la pianta dei piedi, ma non il volto. I pazienti più anziani o quelli con diabete, gli etilisti, i pazienti con sindrome uremica o scompenso cardiaco sono a rischio di sviluppare una patologia severa caratterizzata da coinvolgimento neurologico, insufficienza respiratoria e gangrena delle dita. La mortalità in queste forme severe si avvicina al 50%. Il *tifo epidemico*, causato da *Rickettsia prowazekii*, è trasmesso dall'ambiente contaminato da pidocchi ed emerge in condizioni di estrema povertà, in guerra o durante le catastrofi naturali. Il paziente presenta un rapido incremento della temperatura corporea, cefalea intensa, tosse, mialgie e dolore addominale. Il rash maculopapulare (principalmente al tronco) si sviluppa in più del 50% dei pazienti e può evolvere a dare petecchie e porpora. Segni clinici importanti includono delirio, coma, crisi epilettiche, edema polmonare non cardiogeno, necrosi cutanea e gangrena periferica. Il tasso di mortalità era circa del 60% in era preantibiotica e continua a essere >10-15% attualmente. La *febbre fluviale del Giappone*, causata da *Orientia tsutsugamushi* – un genotipo separato nella famiglia delle Rickettsiaceae – è trasmessa dagli acari ed è una delle più comuni infezioni nell'Asia sud-orientale e nel Pacifico occidentale. Il microrganismo si trova nelle aree di vegetazione a macchia (lungo le sponde dei fiumi). I pazienti che manifestano febbre e linfoadenopatia possono sviluppare un'escara nella sede di inoculazione e un rash maculopapulare. Molti casi evolvono a dare un quadro di polmonite, meningoencefalite, CID e insufficienza renale. Il tasso di mortalità va dall'1% al 35%.

Se riconosciuta precocemente, la rickettsiosi risponde molto efficacemente alla terapia. Doxiciclina (100 mg due volte al giorno per 3-14 giorni) costituisce il trattamento di scelta sia per gli adulti sia per i bambini. Possibili alternative sono i nuovi macrolidi e cloramfenicolo.

Porpora fulminante (Vedi anche Capp. 136 e 265) La porpora fulminante è la manifestazione cutanea della CID e si manifesta con ampie aree di ecchimosi e bolle emorragiche. La progressione da petecchia a porpora, ecchimosi e gangrena è associata a insufficienza cardiaca congestizia, shock settico, insufficienza renale acuta, acidosi, ipossia, ipotensione e morte. La porpora fulminante è principalmente dovuta a un'infezione da *N. meningitidis*, ma in pazienti splenectomizzati può essere associata a *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. Molti studi hanno suggerito che la correzione del deficit di proteina C, che si evidenzia nella porpora fulminante meningococcica, tramite la somministrazione di drotrecogin alfa (attivato) può migliorare significativamente la prognosi.

Ectima gangrenoso Lo shock settico da *P. aeruginosa* e *Aeromonas hydrophila* può essere associato a ectima gangrenoso (vedi Fig. 145-1): vescicole emorragiche circondate da un alone di eritema con necrosi centrale e ulcerazione. Queste batteriemie da Gram-negativi sono più frequenti nei pazienti con neutropenia, ustioni estese e ipogammaglobulinemia.

Altre gravi infezioni urgenti associate a esantema L'infezione da *Vibrio vulnificus* e altre infezioni batteriemiche da *Vibrio* non colerico (Cap. 149) possono causare lesioni cutanee focali e sepsi fulminanti nell'ospite con malattia epatica. Dopo l'ingestione di molluschi contaminati, insorgono improvvisamente malessere, brividi, febbre e ipotensione. Il paziente sviluppa lesioni cutanee bollose o emorragiche, solitamente alle estremità inferiori, e il 75% accusa dolore alle gambe. Il tasso di mortalità può raggiungere il 50-60%. *Capnocytophaga canimorsus* può causare shock settico in pazienti asplenici. L'infezione dovuta a questo bacillo Gram-negativo tipicamente si manifesta dopo un morso di cane, con febbre, brividi, mialgia, vomito, diarrea, dispnea, confusione e cefalea. Le manifestazioni possono comprendere un esantema o l'eritema multiforme (vedi Fig. 52-9), chiazze cianotiche o cianosi periferica, petecchie ed ecchimosi. Circa il 30% dei pazienti con la forma fulminante muore in seguito alla grave sepsi e alla CID, e i sopravvissuti possono richiedere interventi di amputazione a causa della gangrena.

Eritrodermia La sindrome da shock tossico (SST) (Capp. 129 e 130) è tipicamente associata a eritrodermia. Il paziente si presenta con febbre, malessere, mialgia, nausea, vomito, diarrea e confusione. Vi è un tipico esantema simile all'eritema solare che può essere lieve e a chiazze, ma che di solito è diffuso e si estende alla faccia, al tronco e alle estremità. L'eritrodermia, che desquama dopo 1-2 settimane, è più frequente nella SST associata a *Staphylococcus* rispetto alla SST associata a *Streptococcus*. L'ipotensione si sviluppa rapidamente – spesso nell'arco di ore – dopo l'inizio dei sintomi. È presente un'insufficienza multiorgano. Di solito non vi sono indicazioni circa il focolaio infettivo primitivo, sebbene sia possibile individuare la porta d'ingresso, cutanea o mucosa, con un'anamnesi accurata. Una colonizzazione, piuttosto che una chiara infezione, della vagina o di una ferita postchirurgica, per esempio, è tipica della SST stafilococcica e le aree mucose appaiono iperemiche ma non infette. La diagnosi di SST è definita da criteri clinici quali febbre, rash, ipotensione e coinvolgimento multisistemico. La mortalità per la forma di TSS associata all'utilizzo di tamponi vaginali è pari al 5%, per le forme non associate ai tamponi al 10-15% e per le forme streptococciche al 30-70%.

Febbri emorragiche virali Le febbri emorragiche virali (Capp. 189 e 190) sono zoonosi causate da virus che risiedono sia in reservoir animali sia in artropodi vettori. Queste patologie sono distribuite in tutto il mondo e sono limitate alle aree dove è presente la specie animale o il vettore che veicola il virus. Queste patologie sono causate da quattro gruppi principali di virus: Arenaviridae (febbre di Lassa in Africa), Bunyaviridae (febbre Rift Valley in Africa o febbre emorragica da Hantavirus con sindrome renale in Asia), Filoviridae (infezioni da virus Ebola e Marbung in Africa) e Flaviviridae (febbre gialla in Africa e America del Sud e dengue in Asia, Africa e nelle Americhe). La febbre di Lassa, il virus Ebola e Marbung si trasmettono anche da uomo a uomo. I vettori della maggior parte delle febbri virali si trovano in aree rurali; dengue e febbre gialla sono due importanti eccezioni. Dopo una fase prodromica di febbre, mialgie e malessere, i pazienti manifestano segni che indicano un danno vascolare, petecchie ed emorragie locali. La comparsa di segni neurologici (convulsioni o coma) e di shock emorragico multifocale indica una prognosi sfavorevole. Anche se la terapia di supporto per il sostegno della pressione arteriosa e del volume intravascolare è fondamentale, la ribavirina può essere utile in caso di infezione da Arenaviridae e Bunyaviridae. La dengue (Cap. 189) è la più comune patologia nel mondo causata da Arbovirus. In un anno si verificano più di 250 000 casi di febbre emorragica dengue con 25 000 decessi. I pazienti sviluppano una triade di sintomi: manifestazioni emorragiche, segni e sintomi secondari all'ipovolemia, numero di piastrine <100 000/µl. Il tasso di mortalità è del 10-20%. In caso di shock la mortalità può raggiungere il 40%. Il supporto immediato delle funzioni vitali e l'infusione di liquidi sono terapie salvavita.

SEPSI CON FOCOLAIO PRIMITIVO IN UN TESSUTO MOLLE O NEL MUSCOLO

(Vedi anche Cap. 119).

Fascite necrotizzante Questa infezione può insorgere nella sede di un trauma di lieve entità o in corrispondenza di un'incisione postoperatoria e può essere anche associata a recente varicella, parto o strappo muscolare. Le più comuni cause di fascite necrotizzante sono gli streptococchi di gruppo A da soli (Cap. 130) o una flora microbica mista aerobia facoltativa e anaerobia (Cap. 119). Sono considerati fattori di rischio il diabete mellito, le vasculopatie periferiche e l'uso di droghe per via endovenosa. È stato riportato che la somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei è associata a una facilitazione nella progressione delle infezioni della cute e dei tessuti molli; in ogni caso, studi prospettici non hanno dimostrato un aumentato rischio di malattia o di riacutizzazione di patologie stabili. Il paziente può presentare batteriemia e ipotensione senza altre insufficienze d'organo. I riscontri obiettivi sono minimi rispetto alla gravità del dolore e all'entità della febbre. L'esame spesso non è significativo, tranne che per quanto concerne l'edema dei tessuti molli e l'eritema. L'area infetta appare rossa, calda, lucida, gonfia ed estremamente tesa. Nell'infezione non trattata, a livello della cute sovrastante compaiono macchie blu-grigiastre dopo 36 ore, mentre dopo 3-5 giorni si sviluppano bolle cutanee e necrosi. Alla fascite necrotizzante dovuta a flora mista, ma non a quella da streptococchi di gruppo A, può associarsi la produzione di gas. In assenza di trattamento il dolore diminuisce a causa della trombosi dei piccoli vasi sanguigni e della distruzione dei nervi periferici, il che rappresenta un segno negativo. Il tasso di mortalità è complessivamente superiore al 25-30%, superiore al 70% in associazione con la SST e quasi del 100% senza intervento chirurgico. La fascite necrotizzante può essere causata anche dal *Clostridium perfrigens* (Cap. 135); in questi casi il paziente presenta gravi segni di intossicazione e il tasso di mortalità è elevato. Nell'arco di 48 ore seguono l'invasione rapida dei tessuti, la tossicità sistemica con emolisi e la morte. La distinzione tra questa entità e la mionecrosi da clostridi è possibile con la biopsia muscolare. Sono stati recentemente descritti casi di fascite necrotizzante causata da ceppi comunitari di *S. aureus* meticillino-resistenti (MRSA). I pazienti con infezione da MRSA sono stati sottoposti a pulizia chirurgica estesa, ma non sono deceduti.

Mionecrosi da clostridi (Vedi anche Cap. 135) La mionecrosi è spesso associata a un trauma o un intervento chirurgico, ma può essere anche spontanea. Il periodo di incubazione è abitualmente di 12-24 ore e una massiva gangrena necrotizzante si sviluppa entro poche ore dall'esordio. Tossicità sistemica, shock e morte possono verificarsi nell'arco di 12 ore. Il dolore avvertito dal paziente e lo stato tossico sono sproporzionati rispetto ai riscontri clinici. All'esame obiettivo il paziente appare febbrile, apatico, tachicardico e tachipnoico e può esprimere una sensazione di incombente condanna. L'ipotensione e l'insufficienza renale si sviluppano più tardivamente, e nella fase preterminale si evidenzia un'ipervigilanza. La cute che riveste l'area affetta assume una colorazione bronzea-marrone, è chiazzata ed edematosa. Possono essere presenti lesioni bollose con drenaggio sieroematico e un odore "di topo" o dolciastro. È possibile avvertire crepitii secondari alla produzione di gas nel tessuto muscolare. Il tasso di mortalità è superiore al 65% nella mionecrosi spontanea, che è spesso associata a *Clostridium septicum* e a una neoplasia sottostante. I tassi di mortalità associati alle infezioni del tronco e degli arti sono del 63 e del 12% rispettivamente, e un ritardo nel trattamento chirurgico aumenta il rischio di morte.

INFEZIONI NEUROLOGICHE CON O SENZA SHOCK SETTICO

Meningite batterica (Vedi anche Cap. 376) La meningite batterica è una delle più comuni infezioni gravi che coinvolgono il sistema nervoso centrale. Sebbene l'ospite con immunodeficienza cellulo-mediata (soggetti sottoposti a trapianto d'organo, pazienti diabetici, anziani e pazienti con neoplasia che ricevono alcuni agenti chemioterapici) siano particolarmente a rischio di meningite da *Listeria monocytogenes*, la maggior parte dei casi è dovuta a *S. pneumoniae* e (30-50%) e a *N. meningitidis* (10-35%). La classica presentazione con cefalea, meningismo e febbre si manifesta soltanto nella metà o nei due terzi dei pazienti. L'anziano può non presentare febbre o segni meningei nonostante la presenza di letargia e confusione. Una disfunzione cerebrale è evidenziata da confusione, delirio e letargia, che può progredire fino al coma. In alcuni casi la malattia è fulminante, con sepsi ed edema cerebrale; il riscontro di papilledema all'esordio non è usuale e suggerisce altre diagnosi (per es., una lesione intracranica). Segni focali, che

includono paralisi dei nervi cranici (IV, VI, VII), possono essere presenti nel 10-20% dei casi; il 50-70% dei pazienti sviluppa una batteriemia. Coma, ipotensione, meningite da *S. pneumoniae*, insufficienza respiratoria, glicorrachia <0,6 mmol/l (<10 mg/dl), proteinorrachia >2,5 g/l, conta leucocitaria nel sangue periferico <5000/µl e sodiemia <135 mmol/l si correlano a una prognosi sfavorevole.

Infezioni intracraniche suppurative (Vedi anche Cap. 376) Tra le infezioni intracraniche suppurative, lesioni intracraniche rare si presentano in concomitanza di sepsi e instabilità emodinamica. Un rapido riconoscimento del paziente intossicato con segni neurologici centrali è cruciale per il miglioramento della prognosi di queste malattie. L'*empiema subdurale* può originare dai seni paranasali nel 60-70% dei casi. Gli streptococchi microaerofili e gli stafilococchi sono i microrganismi predominanti. Il paziente presenta febbre, cefalea e rigidità nucale. Il 75% ha segni focali e il 6-20% va incontro all'exitus. Nonostante l'incremento nei tassi di sopravvivenza, il 15-44% dei pazienti sviluppa deficit neurologici permanenti. La *trombosi settica del seno cavernoso* può essere conseguente a un'infezione del volto o del seno sfenoidale; il 70% dei casi è causato da stafilococchi e il rimanente principalmente da streptococchi aerobi o anaerobi. Una cefalea unilaterale o retro-orbitaria progredisce fino a uno stato tossico con febbre entro alcuni giorni. Tre quarti dei pazienti presentano un edema periorbitario unilaterale che diventa bilaterale e successivamente progredisce fino a causare ptosi, proptosi, oftamoplagia e papilledema. Il tasso di mortalità è del 30%. La *trombosi settica del seno sagittale superiore* diffonde dal seno etmoidale o mascellare ed è causata da *S. pneumoniae*, altri streptococchi e stafilococchi. Il decorso fulminante è caratterizzato da cefalea, nausea, vomito, rapida progressione a stato confusionale e coma, rigidità nucale e segni di interessamento del tronco encefalico. Se il seno è totalmente trombizzato, il tasso di mortalità è superiore all'80%.

Ascesso cerebrale (Vedi anche Cap. 376) Spesso l'ascesso cerebrale si sviluppa senza segni sistemici. Quasi la metà dei pazienti è apiretica e i sintomi sono indicativi di lesione cerebrale occupante spazio; il 70% dei pazienti accusa cefalea, il 50% presenta segni neurologici focali e nel 25% si riscontra papilledema. Gli ascessi possono manifestarsi come lesioni singole o multiple, come conseguenza di focolai contigui o di un'infezione ematogena, per esempio un'endocardite. L'infezione progredisce, in alcuni giorni, da una cerebrite a un ascesso con capsula formata. Più della metà delle infezioni è polimicrobica e gli agenti patogeni possono essere batteri aerobi (soprattutto specie streptococciche) e anaerobi. Gli ascessi insorti per via ematogena sono particolarmente predisposti alla rottura nello spazio ventricolare, determinando un improvviso e grave deterioramento dello stato clinico e un'alta mortalità. Diversamente, la mortalità è bassa ma la morbilità è elevata (30-55%). I pazienti con ictus e un focolaio infettivo parameningeo, come una sinusite o un'otite, possono sviluppare un ascesso cerebrale, e il medico deve mantenere un elevato livello di sospetto. La prognosi è peggiore nei pazienti con forme a evoluzione fulminante, in caso di diagnosi ritardata, di rottura dell'ascesso nei ventricoli, di ascessi multipli o di riscontro di uno stato neurologico anormale all'esordio.

Malaria cerebrale (Vedi anche Cap. 203) Questa entità clinica deve essere prontamente considerata se il paziente ha recentemente compiuto un viaggio in aree endemiche e si presenta con malattia febbrile e letargia o altri segni neurologici. La malaria fulminante è causata dal *Plasmodium falciparum* ed è associata a temperatura corporea superiore a 40 °C, ipotensione, ittero, sindrome da distress respiratorio e sanguinamento. Per definizione, ogni paziente con alterazione dello stato mentale o ripetuti attacchi convulsivi in un quadro di malaria fulminante ha una malaria cerebrale. Negli adulti questa malattia febbrile non specifica progredisce verso il coma in alcuni giorni; occasionalmente il coma interviene entro poche ore e la morte entro 24 ore. Rigidità nucale e fotofobia sono rare. All'esame clinico si riscontra tipicamente un'encefalopatia simmetrica; la disfunzione del motoneurone superiore, con postura decorticata o decerebrata, può comparire in uno stadio avanzato della malattia. L'infezione non riconosciuta ha un tasso di mortalità del 20-30%.

Ascessi spinali epidurali (Vedi anche Cap. 372) I pazienti con ascessi epidurali si presentano spesso con dolore alla schiena e solo più tardi sviluppano deficit neurologici tardivi. Tra i pazienti a rischio vi sono quelli con diabete mellito; rappresentano fattori di rischio anche l'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa, l'abuso cronico di alcol, un trauma spinale recente, un intervento chirurgico o l'anestesia epidurale, così come altre condizioni di comorbilità tra cui l'infezione da HIV. La localizzazione più frequente è il rachide toracico o lombare; le infezioni cervicali sono associate a una prognosi peggiore. Gli stafilococchi sono gli agenti eziologici più comuni. Questa diagnosi deve essere prontamente presa in considerazione nei pazienti con storia di dolore lombare antecedente e comparsa di nuovi sintomi neurologici. Circa il 60% dei pazienti presenta febbre e circa il 90% rachialgie. Parestesie, disfunzioni intestinali e vescicali, dolore radicolare e debolezza sono frequenti disturbi neurologici; la valutazione clinica del paziente rileva riflessi anormali e deficit motori e sensitivi. La VES e la conta dei leucociti sono abitualmente elevate. Un rapido riconoscimento e trattamento, compreso l'immediato drenaggio chirurgico, può prevenire o minimizzare le sequele neurologiche permanenti.

ALTRE SINDROMI FOCALI CON DECORSO FULMINANTE

Praticamente tutte le infezioni con focolaio primitivo (per es., osteomielite, polmonite, pielonefrite o colangite) possono determinare batteriemia e sepsi. La sindrome da shock tossico è stata associata a infezioni focali come artrite settica, peritonite, sinusite e infezione di ferite. Il rapido deterioramento clinico e la morte possono essere associati alla distruzione del sito primitivo di infezione, come si osserva nell'endocardite e nelle infezioni necrotizzanti dell'orofaringe (nelle quali l'edema compromette rapidamente le vie respiratorie).

Mucormicosi rinocerebrale (Vedi anche Cap. 198) I soggetti con diabete o neoplasia maligna sono a rischio di mucormicosi rinocerebrale invasiva. I pazienti presentano febbre di lieve entità, riduzione della motilità oculare, dolore sordo in corrispondenza del seno coinvolto, diplopia, alterazione dello stato mentale, chemosi, proptosi, occlusione o necrosi dei turbinati nasali e lesioni necrotiche del palato duro che rispettano la linea mediana. Senza un rapido riconoscimento e un pronto intervento, il processo continua con un inesorabile decorso invasivo e alta mortalità.

Endocardite batterica acuta (Vedi anche Cap. 118) Questa entità clinica ha un decorso molto più aggressivo dell'endocardite subacuta. Batteri quali *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes*, *Haemophilus* spp., streptococchi di gruppo A, B, e G attaccano le valvole native. I tassi di mortalità variano tra il 10 e il 40%. L'ospite può presentare condizioni di comorbilità come una neoplasia maligna o il diabete mellito, oppure può fare uso di droghe per via endovenosa o abuso di alcol. Il paziente si presenta con febbre, affaticamento e malessere da meno di 2 settimane dopo l'inizio dell'infezione. All'esame obiettivo possono essere rilevati un soffio variabile e insufficienza cardiaca congestizia. Alcune volte si evidenziano macule emorragiche sulle palme delle mani e le piante dei piedi (*lesioni di Janeway*). Petecchie, macchie di Roth, emorragie a fiamma e splenomegalia sono comuni. La rapida distruzione valvolare, particolarmente della valvola aortica, determina edema polmonare e ipotensione. Si possono formare ascessi miocardici che spesso erodono il setto o il sistema di conduzione causando aritmie o blocchi di conduzione di alto grado. Voluminose vegetazioni friabili possono determinare embolia delle grandi arterie, infezione metastatica o infarti tissutali. Gli emboli possono causare ischemie, modificazioni dello stato mentale, disturbi visivi, afasia, atassia, cefalea, meningismo, ascesso cerebrale, cerebrite, paraplegia con infarto della colonna spinale, artralgia, osteomielite, ascesso splenico, artrite settica ed ematuria. Nei pazienti più anziani con endocardite da *S. aureus* è particolarmente probabile che la malattia si manifesti con sintomi non specifici – una circostanza che ritarda la diagnosi e peggiora la prognosi. Un intervento rapido è cruciale per un esito favorevole.

Inalazione di antrace (Vedi anche Cap. 214) L'inalazione di antrace, la forma più grave di malattia causata dal *Bacillus anthracis*, non è stata segnalata negli Stati Uniti per più di 25 anni, fino all'uso recente di questo microrganismo quale agente di bioterrorismo (Cap. 214). I pazienti si presentano con malessere, febbre, tosse, nausea, sudorazione abbondante, insufficienza respiratoria e cefalea. La rinorrea è inusuale. La radiografia del torace è sempre alterata all'esordio dei sintomi. I reperti più comuni sono infiltrati polmonari, ampliamento del mediastino e versamenti pleurici. Nel 38% dei pazienti si osserva una meningite emorragica. La sopravvivenza è più probabile quando gli antibiotici vengono somministrati in fase prodromica e vengono utilizzati regimi di terapia combinata. Senza un intervento urgente con agenti antimicrobici e terapia intensiva, la malattia progredisce rapidamente causando ipotensione, cianosi e morte.

Influenza aviaria (H5N1) (Vedi anche Cap. 180) Casi umani di influenza aviaria sono stati documentati per la prima volta a Honk Kong. Recentemente alcuni casi si sono verificati prevalentemente nel Sud-Est asiatico e in particolare nel Vietnam. In ogni caso, è motivo di grande preoccupazione la dimostrazione di una distribuzione geografica in rapida espansione in tutto il mondo. Si deve prendere in considera-

zione l'influenza aviaria nei pazienti con gravi affezioni del tratto respiratorio, soprattutto se sono stati esposti a pollame. A oggi la trasmissione interumana è rara. I pazienti presentano febbre elevata, malessere similinfluenzale e sintomi che indicano un coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore. Può essere presente diarrea acquosa, che può precedere le manifestazioni respiratorie. La dispnea si sviluppa in media 5 giorni dopo l'inizio dei sintomi e può progredire fino a dare una sindrome da insufficienza respiratoria, insufficienza multiorgano e morte entro 9-10 giorni dall'esordio. Il trattamento antivirale precoce con inibitori della neuraminidasi dovrebbe essere associato a una terapia di supporto aggressiva.

Sindrome polmonare da Hantavirus (Vedi anche Cap. 189) La sindrome polmonare da Hantavirus (HPS) è stata documentata negli Stati Uniti (principalmente negli Stati sud-occidentali), in Canada e in America del Sud. La maggior parte dei casi si verifica nelle aree rurali ed è associata all'esposizione a roditori. I pazienti presentano sintomi prodromici virali non specifici come febbre, malessere, mialgie, nausea, vomito e vertigini e possono evolvere verso l'edema polmonare e l'insufficienza respiratoria. L'HPS causa una riduzione dell'attività miocardica e un aumento della permeabilità vascolare polmonare; per questo motivo un attento controllo nell'infusione di liquidi e l'impiego di farmaci che sostengono la pressione arteriosa sono cruciali. Il supporto delle funzioni cardiopolmonari nelle prime ore di malattia può essere fondamentale per salvare la vita dei pazienti.

CONCLUSIONI

I pazienti con malattia febbrile acuta che presentano le sindromi discusse in questo capitolo richiedono una stretta osservazione, misure di supporto incisive e – nella maggior parte dei casi – il ricovero in un'unità di terapia intensiva. Il compito più importante del medico è di distinguere questi pazienti da altri pazienti con febbre e infezione in cui non avviene una progressione verso una malattia fulminante. Il medico attento dovrà riconoscere le emergenze acute infettive e procedere con urgenza.

BIBLIOGRAFIA

Beigel JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 353:1374, 2005

Darouiche RO: Spinal epidural abscess. N Engl J Med 355:2012, 2006

Hasham S et al: Necrotising fasciitis. BMJ 330:830, 2005

Idro R et al: Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. Lancet Neurol 4:827, 2005

Kyaw MH et al: Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. Am J Med 119:276.e1, 2006

Nguyen HB et al: Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med 48:28, 2006

Osborn MK, Steinberg JP: Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. Lancet Infect Dis 7:62, 2007

Stephens DS et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. Lancet 369:2196, 2007

van de Beek D et al: Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med 354:44, 2006

Wills BA et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med 353:877, 2005

116 Principi d'immunizzazione e utilizzo dei vaccini*

Gerald T. Keusch, Kenneth J. Bart, Mark Miller

I vaccini svolgono un ruolo speciale per la salute e la sicurezza delle nazioni. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) cita l'immunizzazione e l'approvvigionamento di acqua pulita come i due interventi di sanità pubblica che hanno avuto il maggior impatto sulla salute mondiale, e la Banca Mondiale mette in evidenza che i vaccini sono, tra gli interventi realizzabili, quelli con miglior rapporto costo-efficacia. Durante il secolo passato, l'inserimento delle vaccinazioni fra le prestazioni offerte di routine dai servizi sanitari in molti paesi ha permesso al personale sanitario di controllare in buona misura la morbilità e la mortalità dovute a malattie, soprattutto in età pediatrica.

Nonostante questo straordinario successo, i vaccini e i loro componenti (per es., il composto di mercurio thiomersal, utilizzato in passato come conservante) sono stati messi sotto accusa in alcune nazioni quale causa di alterazioni dello sviluppo neurologico, così come dell'autismo, dei deficit di attenzione, dell'iperattività, del diabete e di una vasta gamma di patologie allergiche e autoimmuni. Nonostante ogni anno vengano salvate, tramite l'utilizzo dei vaccini, milioni di vite e vengano evitati innumerevoli casi di disabilità postinfettiva, alcune frange del settore pubblico sono sempre meno disposte ad accettare un qualsiasi rischio che possa essere correlato alle complicanze postvaccinali (gravi o meno che siano); ciò ha comportato una crescente resistenza all'uso dei vaccini.

Nessuna procedura medica è assolutamente priva di rischi e occorre sempre bilanciare il rischio del singolo e i benefici dell'individuo e della popolazione nel suo complesso. Questa dicotomia pone alla comunità medica e sanitaria due obiettivi essenziali riguardo ai vaccini: 1) creare dei vaccini più efficaci e sicuri; 2) informare pienamente i pazienti e la popolazione tanto sui rischi quanto sui benefici derivanti dall'uso dei vaccini. Dato che l'immunità alle malattie infettive può essere acquisita tramite l'infezione o tramite l'immunizzazione, per poter controllare le malattie infettive sino a che i loro agenti eziologici non verranno eradicati dal mondo intero, continueranno a essere necessari programmi di vaccinazione per ogni coorte di nuovi nati.

È essenziale un impegno risoluto della comunità scientifica e della sanità pubblica riguardo al problema dell'immunizzazione per fronteggiare la sfiducia del pubblico e sostenere la politica per regolamentare le leggi sulla sicurezza dei vaccini, in risposta allo scetticismo di organizzazioni in lotta contro l'utilizzo delle vaccinazioni. Paradossalmente, è stato proprio il successo pubblico dei vaccini a costituire una parte significativa del problema: poiché attualmente negli USA le principali malattie letali o disabilitanti sono molto rare, i genitori e i giovani medici non hanno avuto l'occasione di conoscere il tetano, la difterite, le malattie provocate da *Haemophilus influenzae*, la poliomielite o il morbillo. In queste circostanze il rischio di vaccinazione può essere (erroneamente) percepito come superiore rispetto ai benefici e questa percezione può essere alimentata da informazioni non del tutto esatte, da scarsa conoscenza scientifica e da zelanti gruppi di opposizione. Gli operatori sanitari devono essere preparati a educare i genitori sull'importanza dell'immunizzazione in età pediatrica e a indirizzare correttamente i loro dubbi.

La comunità medica deve anche comprendere il timore della gente riguardo la diffusione di vaccini autorizzati di recente e la conseguente paura che, con l'aumento della somministrazione dei vaccini, si verifichino maggiori complicanze ed eventi avversi di natura immunologica. Più di 50 prodotti biologici sono attualmente approvati negli USA e dozzine di antigeni (molti dei quali, componenti di vaccini combinati) vengono raccomandati per l'immunizzazione di routine di neonati, bambini, adolescenti e adulti (Fig. 116-1 e 116-2). Inoltre, si rendono continuamente disponibili nuovi vaccini, come, per esempio, il vaccino contro il papillomavirus umano (human papillomavirus, HPV), destinato alle adolescenti per la prevenzione del cancro della cervice (Cap. 178), e un vaccino contro il virus varicella-zoster per la prevenzione dell'herpes zoster (Cap. 173). Ci sono poi vaccini utilizzati in situazioni particolari come in caso di epidemie (per es., meningite), per la profilassi dei viaggiatori (per es., febbre gialla) e come adempimento a specifiche esigenze regionali (per es., encefalite B giapponese).

Certamente per molti agenti infettivi importanti, come i patogeni eucarioti (protozoi ed elminti) e il virus HIV, la possibilità di avere vaccini efficaci e sicuri rimane, per ora, soltanto una speranza per il futuro. L'attuale preoccupazione nei confronti di una potenziale pandemia umana di influenza aviaria da H5N1, contro la quale non esiste un vaccino, evidenzia l'intervallo di tempo che intercorre tra le necessità emergenti della salute pubblica e lo sviluppo di programmi vaccinali.

Il documento del governo americano *Healthy People 2010 Objectives for the Nation* include una serie di indici relativi alle immunizzazioni. Gli obiettivi per il 2010 sono una copertura vaccinale pediatrica dell'80% contro difterite-tetano-pertosse acellulare (DTaP), poliomielite, morbillo-pertosse-rosolia (*measles-mumps-rubella*, MPR), *H. influenzae* di tipo b (Hib) ed epa-

* Questo capitolo illustra le raccomandazioni e le pratiche vaccinali in uso negli Stati Uniti, che sono diverse e, in generale, più estese che in Italia. Benché in Italia siano disponibili pressoché tutti i vaccini americani, la politica vaccinale è sensibilmente diversa. Esistono in Italia ancora vaccinazioni "obbligatorie" e "raccomandate" e, fra queste, esiste una notevole disparità nell'erogazione da parte delle Regioni per quanto riguarda universalità, gratuità, rimborsabilità. [*N.d.C.*]

tite B, e una copertura vaccinale degli adulti del 90% per influenza e pneumococco. Purtroppo, persino questi modesti obiettivi potrebbero non essere raggiunti negli USA.

IMPATTO DELLE VACCINAZIONI

L'uso appropriato dei vaccini su scala mondiale ha portato all'eradicazione del vaiolo, che ha permesso l'interruzione della vaccinazione antivaiolosa. Purtroppo, recenti preoccupazioni riguardo alla possibilità che il virus del vaiolo sia usato come arma di bioterrorismo hanno fatto considerare la necessità di riprendere l'immunizzazione contro il vaiolo e di creare un nuovo vaccino ancor più efficace e sicuro. Le campagne di vaccinazione hanno eliminato la poliomielite dall'emisfero occidentale, dall'Europa al Pacifico occidentale. Tuttavia, questa malattia è riemersa con nuovi focolai in alcuni paesi dell'Africa, del Medio Oriente e in parte dell'Asia a causa dell'interruzione (per una serie di motivi) delle campagne vaccinali. Il morbillo, che colpiva quasi il 100% dei bambini in epoca prevaccinale, è stato eliminato efficacemente dalla maggior parte dell'emisfero occidentale tramite la diffusione del vaccino; è in corso una campagna vaccinale per ridurre il tasso di mortalità del morbillo anche nelle altre regioni del mondo. Negli USA, l'eliminazione virtuale della rosolia, della rosolia connatale, del tetano e della difterite è dovuta interamente alla campagna di vaccinazioni. L'introduzione del vaccino coniugato Hib in età pediatrica ha eliminato quasi completamente le manifestazioni gravi (meningite e polmonite) nei bambini al di sotto dei 5 anni d'età. Questo vaccino conferisce un'immunità duratura nel periodo in cui gli anticorpi materni scompaiono e riduce il trasporto di Hib a livello naso-faringeo, diminuendo così il rischio di trasmissione. L'introduzione di un vaccino antipneumococcico coniugato e polisaccaridico polivalente sta iniziando ad avere un impatto importante sulle malattie pneumococcide invasive, inclusa l'otite media. I vaccini hanno ridotto l'incidenza della varicella del 70-87% nell'aree con elevata copertura. In sintesi, si può affermare che "i vaccini funzionano".

DEFINIZIONI

I termini *vaccinazione* e *immunizzazione* vengono spesso usati come sinonimi, benché tecnicamente il primo indichi la somministrazione di un vaccino, mentre il secondo si riferisce all'induzione dell'immunità tramite qualsiasi mezzo, attivo o passivo. Pertanto la vaccinazione non garantisce l'immunizzazione e l'immunizzazione non include necessariamente la pratica vaccinale.

PRINCIPI D'IMMUNIZZAZIONE

Il sistema immunitario, composto da svariati tipi di cellule e fattori solubili, è orientato verso il riconoscimento e la risposta a sostanze "estranee", denominate *antigeni*. I vaccini trasportano antigeni di microrganismi vivi o uccisi (o molecole proteiche o carboidrati derivanti da questi antigeni) per stimolare le risposte immunitarie, generalmente protettive, ma talvolta dannose, per il soggetto ricevente. Le risposte immunitarie specifiche che interrompono il processo infettivo generalmente prendono forma di immunoglobuline, dette *anticorpi*, e/o di cellule immunitarie attivate che riconoscono particolari antigeni provenienti dall'agente infettivo. L'immunità viene indotta medicalmente tramite immunizzazione passiva o attiva. L'*immunizzazione attiva*, cioè la somministrazione di un vaccino, induce un'immunità solitamente duratura e talvolta per tutta la vita. Invece, l'*immunizzazione passiva*, cioè la somministrazione di sostanze immunitarie prodotte artificialmente o di derivazione animale, stimola un'immunità temporanea che si dissolve con il turnover delle sostanze protettrici. Usati insieme i due metodi possono produrre un effetto complementare; questo è il caso, per esempio della somministrazione contemporanea sia del vaccino sia delle immunoglobuline per l'epatite B. Tuttavia, è richiesta cautela: la combinazione dell'immunizzazione attiva e passiva può anche interferire nello sviluppo dell'immunità, come accade, per esempio, quando il vaccino contro il morbillo viene somministrato entro 6 settimane dalle immunoglobuline per il morbillo.

In presenza di specie o sierotipi multipli di un microrganismo, che condividano antigeni comuni protettivi, in grado di provocare reazioni crociate, un vaccino specifico può essere in grado d'indurre un'ampia protezione contro tutte o la maggior parte delle forme dell'agente infettivo o contro un ceppo specifico soltanto. Una delle virtù intrinseche dei vaccini con microrganismi integri è rappresentata dal fatto che contengono potenzialmente tutti gli antigeni protettivi del microrganismo. Tuttavia, tale caratteristica è controbilanciata dal fatto che è possibile avere risposte dannose ad antigeni reattivi, ma non protettivi, presenti in questi vaccini. Poiché la risposta immunitaria agli antigeni specifici è controllata geneticamente, non tutti gli individui rispondono in maniera identica alla somministrazione dei vaccini. Ulteriori componenti del vaccino ne influenzano l'immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza e possono rendere una formulazione superiore a un'altra dello stesso antigene (vedi oltre, "Adiuvanti").

Approcci all'immunizzazione attiva L'immunizzazione attiva si avvale sostanzialmente di due procedure: 1) uso di agenti infettivi vivi, generalmente attenuati (come nel caso del morbillo); 2) impiego di agenti inattivati (per es., il virus dell'influenza) o loro costituenti (per es., *Bordetella pertussis*) o loro prodotti ottenuti per ricombinazione genetica (per es., vaccino dell'epatite B). Per varie malattie (per es., la poliomielite) sono stati sviluppati vaccini sia vivi sia inattivati, ciascuno dei quali comporta vantaggi e svantaggi.

I vaccini vivi attenuati, costituiti da microrganismi selezionati o geneticamente modificati, non virulenti o fortemente attenuati, pur conservando le proprietà immunogeniche, inducono un'immunità duratura. Tali agenti sono stati pensati per stimolare una reazione subclinica o una manifestazione lieve e una risposta immunitaria che simuli l'infezione naturale.

I vaccini non vivi necessitano tipicamente di dosi multiple e periodici richiami per il mantenimento dell'immunità. L'eccezione a questa regola è rappresentata dai vaccini polisaccaridici puri, i cui effetti non possono essere incrementati da richiami aggiuntivi poiché i polisaccaridi non inducono memoria immunitaria. I vaccini somministrati per via parenterale non inducono immunità mucosale (IgA mediata) in quanto sono privi di un sistema di trasporto che possa presentarli efficacemente alla cellule immunitarie locali, responsabili della risposta all'antigene. Tuttavia i vaccini uccisi possono essere estremamente efficaci; per esempio, il vaccino dell'epatite A sembra indurre immunità protettiva quasi nel 100% dei casi. Sono oggi disponibili numerosi vaccini inattivati o uccisi, fra questi si annoverano vaccini contenenti microrganismi vivi inattivati (per es., vaccino contro la peste), esotossine proteiche inattivate (per es., anatossina antitetanica), antigeni proteici ricombinanti (per es., vaccino contro l'epatite B), antigeni costituiti da carboidrati solubili purificati (per es., polisaccaride capsulare di *Streptococcus pneumoniae)* o coniugati a proteine di trasporto (per es., polisaccaridi di Hib coniugati con anatossina tetanica o difterica).

Nonostante i numerosi vantaggi, i vaccini vivi non sono sempre da preferire. Per esempio, dopo decenni di ampio utilizzo, il vaccino orale antipolio (*oral polio vaccine*, OPV) non è più raccomandato negli Stati Uniti a causa del rischio raro, ma reale, di poliomielite indotta dal vaccino. Tuttavia, l'OMS continua a raccomandare l'impiego di OPV nei paesi in via di sviluppo, dati i bassi costi e i vantaggi logistici.

Approcci all'immunizzazione passiva L'immunizzazione passiva è generalmente impiegata per conferire un'immunità temporanea a un soggetto suscettibile, esposto a un rischio infettivo, nei casi in cui il vaccino non sia ancora disponibile (per es., infezione da virus respiratorio sinciziale) o non sia stato somministrato prima dell'esposizione (per es., rabbia). L'immunizzazione passiva viene utilizzata nel trattamento di alcune malattie associate a stati tossici (per es., difterite), in caso di morsi di serpenti o ragni oppure come terapia immunosoppressiva sia specifica (per es., Ig Rho [D]) sia aspecifica (Ig antilinfocitarie). Per l'immunizzazione passiva possono essere utilizzati tre tipi di preparati: 1) Ig umane standard per somministrazione intramuscolare o endovenosa; 2) speciali Ig sieriche a contenuto anticorpale noto verso determinati agenti (per es., virus dell'epatite B o Ig per varicella zoster); 3) sieri e anatossine specifiche animali.

Immunizzazione dopo l'esposizione Per alcune infezioni, l'immunizzazione attiva o passiva subito dopo l'esposizione può prevenire o attenuare la manifestazione della malattia. Nella tabella 116-1 vengono indicati i regimi di vaccinazione raccomandati dopo esposizione. Per esempio, somministrare le immunoglobuline contro il morbillo entro 6 giorni dall'esposizione o il vaccino nei primi giorni dopo l'esposizione può prevenire lo sviluppo dei sintomi. Donne gravide non immuni, esposte al virus della rosolia, possono sviluppare manifestazioni cliniche molto attenuate della malattia tramite l'utilizzo dell'immunizzazione passiva dopo esposizione; tuttavia questo provvedimento può non riuscire a prevenire il passaggio placentare del virus, l'infezione del feto e, di conseguenza, la rosolia congenita. Una corretta immunizzazione antitetanica svolge un importante ruolo nel trattamento delle ferite potenzialmente infette. La necessità d'immunizzazione attiva, con o senza immunizzazione passiva, dipende dalle condizioni della ferita e dalla storia vaccinale del paziente. Il tetano è raro tra le persone con documentata serie vaccinale primaria con tossina antitetanica. Le Ig per il tetano sono utili nei pazienti con evidenza clinica di tetano, ma chi sopravvive deve essere vaccinato attivamente, poiché la malattia non induce livelli anticorpali protettivi contro il tetano. La somministrazione di Ig contro la rabbia, in associazione al vaccino antirabbico, è altamente efficace nella prevenzione della malattia. In modo simile, la somministrazione di Ig con-

Schedula vaccinale raccomandata nei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni

USA • 2007

Tipo di vaccino ▼ Età ▶	Alla nascita	1 mese	2 mesi	4 mesi	6 mesi	12 mesi	15 mesi	18 mesi	19–23 mesi	2–3 anni	4–6 anni
Epatite B[1]	HepB	HepB		*vedi nota 1*	HepB				HepB Serie		
Rotavirus[2]			Rota	Rota	Rota						
Difterite, tetano, pertosse[3]			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae di tipo B[4]			Hib	Hib	*Hib*[4]	Hib		Hib			
Pneumococco[5]			PCV	PCV	PCV	PCV				PCV PPV	
Poliovirus inattivato			IPV	IPV	IPV						IPV
Influenza[6]					Influenza (annualmente)						
Morbillo, parotite e rosolia[7]						MPR					MPR
Varicella[8]						Varicella					Varicella
Epatite A[9]						HepA (2 dosi)				HepA Serie	
Meningococco[10]										MPSV4	

A

Intervallo d'età raccomandato — Immunità raggiunta — Gruppi ad alto rischio

FIGURA 116-1 Queste schedule indicano le somministrazioni vaccinali raccomandate in età pediatrica a partire dall'1/12/06 per bambini di età compresa tra 0-6 anni e tra 7-18 anni. Ulteriori informazioni sono disponibili nel sito *http://www.cdc.gov/nip/recs/child-schedule.htm*. Ogni dose non somministrata all'età raccomandata dovrebbe essere data alla visita successiva, laddove sia indicato e possibile. Altri vaccini possono essere approvati e raccomandati nel corso dell'anno. Le combinazioni vaccinali autorizzate possono essere utilizzate quando tutti i componenti siano indicati e gli altri componenti del vaccino non sono controindicati e sono approvati in quella dose e in quelle serie dalla Food and Drug Administration.

A. Schedula d'immunizzazione raccomandata per bambini d'età compresa fra 0 e 6 anni negli USA, 2006-2007. **1. Vaccino contro l'epatite B (HepB).** (*Età minima: alla nascita*). **Alla nascita:** somministrare HepB monovalente a tutti i nuovi nati prima della dimissione dall'ospedale. Se la madre è positiva per l'antigene di superficie dell'epatite B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg), somministrare HepB e 0,5 ml di immunoglobuline per epatite B (HBIG) entro 12 ore dalla nascita. Se l'HBsAg della madre non è noto, somministrare HepB entro 12 ore dalla nascita. Verificare il più presto possibile l'HBsAg e, se positivo, somministrare HBIG (non oltre la settimana di vita). Se la madre è HbsAg-negativa, la dose alla nascita può essere ritardata sotto indicazione del medico curante e il dato di negatività dell'HBsAg può essere riportato tra i dati clinici del bambino. **Dopo la dose alla nascita:** le serie di HepB dovrebbe essere completata o con HepB monovalente o con un vaccino di combinazione contenente HepB. La seconda dose dovrebbe essere somministrata all'età di 1-2 mesi. La dose finale dovrebbe essere somministrata dalla 24ª settimana di vita. I neonati con madre HbsAg-positiva dovrebbero essere testati per la ricerca di HBsAg e per gli anticorpi (Ab) contro HBsAg dopo il completamento di almeno tre dosi del vaccino autorizzato HepB all'età di 9-18 mesi (generalmente in concomitanza con la successiva valutazione pediatrica). **Dose del quarto mese:** è possibile effettuare 4 dosi di HepB, dopo la dose alla nascita, quando vengono somministrati vaccini di combinazione. Se si utilizza HepB monovalente successivamente alla dose somministrata alla nascita, non è necessaria una dose all'età di 4 mesi. **2. Vaccino contro il rotavirus (Rota).** (*Età minima: 6 settimane*). Somministrare la prima dose all'età di 6-12 settimane. Non iniziare il calendario vaccinale più tardi della 12ª settimana. Somministrare la dose finale entro la 32ª settimana. Non somministrare alcuna dose oltre la 32ª settimana. I dati sulla sicurezza e l'efficacia, oltre questi range d'età, sono ancora insufficienti. **3. Vaccino contro difterite, tetano e pertosse acellulare (DTaP).** (*Età minima: 6 settimane*). La quarta dose di DTaP può essere somministrata all'età di 12 mesi, in modo che siano trascorsi 6 mesi dalla terza dose. Somministrare la dose finale all'età di 4-6 anni. **4. Vaccino coniugato contro *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib).** (*Età minima: 6 settimane*). Se singolo viene somministrato all'età di 2-4 mesi, non è necessaria una dose di richiamo a 6 mesi. La formulazione combinata non dovrebbe essere utilizzata come immunizzazione primaria ma può essere usata come dose di richiamo per qualsiasi vaccino Hib, nei bambini a partire dai 12 mesi di età. **5. Vaccino antipneumococcico** (*Età minima: 6 settimane per il vaccino pneumococcico derivato [PCV]; 2 anni per il vaccino polisaccaridico [PPV]*). Somministrare PCV all'età di 24-59 mesi in alcuni gruppi a rischio elevato. Somministrare PPV a partire dai 2 anni di età in alcuni gruppi a rischio elevato. Vedi MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35. **6. Vaccino antinfluenzale.** (*Età minima: 6 mesi per il vaccino inattivato trivalente [TIV]; 5 anni per il vaccino influenzale vivo attenuato [LAIV]*). Si raccomanda che tutti i bambini di età compresa tra 0-59 mesi e i loro contatti ricevano il vaccino antinfluenzale. Il vaccino antinfluenzale è raccomandato annualmente per i bambini a partire dall'età di 59 mesi con determinati fattori di rischio, per gli operatori sanitari e altre persone (inclusi i conviventi) a stretto contatto con persone appartenenti a gruppi a rischio elevato. Vedi MMWR 2006;55(No. RR-10):1-41. Per le persone sane, di età compresa tra 5 e 49 anni, LAIV può essere utilizzato in alternativa a TIV. I bambini a cui viene somministrato TIV dovrebbero ricevere 0,25 ml, se di età compresa tra 6 e 35 mesi, 0,5 ml se d'età pari o superiore a 3 anni. Ai bambini con più di 9 anni, che ricevono il vaccino antinfluenzale per la prima volta, dovrebbero essere somministrate 2 dosi (a distanza di almeno 4 settimane nel caso di TIV e di almeno 6 settimane nel caso di LAIV). **7. Vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MPR).** (*Età minima: 12 mesi*) Somministrare la seconda dose di MPR all'età di 4-6 anni, verificando che siano passate almeno 4 settimane dalla prima dose e che entrambe le dosi vengano somministrate al di sopra dei 12 mesi d'età.

(*Segue*)

tro l'epatite A, entro 2 settimane dall'esposizione, nei soggetti non vaccinati, sembra essere in grado di prevenire la malattia. Vi sono, inoltre, prove che le immunoglobuline contro l'epatite B sono efficaci nel prevenire la manifestazione della malattia. Pur non esistendo alcun preparato ad alto titolo per l'epatite non-A, non-B, immunoglobuline umane standard risultano efficaci. Un preparato altamente purificato di immunoglobuline umane contro il virus della varicella zoster (VZV) è stato autorizzato in Canada per la prevenzione della varicella nelle donne gravide, non immuni, che siano state esposte al contatto con persone infette. Al momento della stesura di questo capitolo, questo prodotto è reso disponibile negli Stati Uniti dai CDC tramite un protocollo farmacologico di ricerca o attraverso un programma di accesso allargato attraverso la Food and Drug Administration.

RISPOSTA IMMUNITARIA

Nonostante molti costituenti dei microrganismi infettivi e dei loro prodotti (per es., le esotossine) possano essere resi immunogeni, solo un numero limitato di questi è in grado di stimolare una risposta immunitaria capace di prevenire l'infezione e/o la malattia o (come nel caso dei rotavirus), di attenuare la malattia, fornendo protezione contro le manifestazioni gravi

Schedula vaccinale raccomandata in persone d'età compresa tra 7 e 18 anni
USA • 2007

Vaccino ▼ / Età ▶	7–10 anni	11–12 anni	13–14 anni	15 anni	16–18 anni
Tetano, difterite, pertosse[1]	*vedi nota 1*	Tdap		Tdap	
Papillomavirus umano[2]	*vedi nota 2*	HPV (3 dosi)		HPV Serie	
Meningococco[3]	MPSV4	MCV4		MCV4[3] / MCV4	
Pneumococco[4]		PPV			
Influenza[5]		Influenza (annualmente)			
Epatite A[6]		HepA Serie			
Epatite B[7]		HepB Serie			
Poliovirus inattivato[8]		IPV Serie			
Morbillo, parotite, rosolia[9]		MMR Serie			
Varicella[10]		Varicella Serie			

B

Legenda: Intervallo d'età raccomandato — Immunità raggiunta — Gruppi ad alto rischio

FIGURA 116-1 (*Continua*)
8. Vaccino contro la varicella. (*Età minima: 12 mesi*) Somministrare la seconda dose del vaccino all'età di 4-6 anni. Il vaccino può essere somministrato prima dei 4-6 anni d'età, verificando che siano trascorsi almeno 3 mesi dalla prima dose e che entrambe le dosi vengano somministrate dopo i 12 mesi d'età. Se la seconda dose è stata somministrata ad almeno 28 giorni dalla prima, non è necessario ripetere la seconda dose. **9. Vaccino antiepatite A (HepA).** (*Età minima: 12 settimane*) HepA viene raccomandato in tutti i bambini dell'età di 1 anno (cioè 12-23 mesi). Le due dosi dovrebbero essere distanziate di almeno 6 mesi. I bambini che non hanno completato la vaccinazione entro i 2 anni di età, possono essere vaccinati alle visite successive. HepA viene raccomandato in altri gruppi di bambini, includendo le aree in cui i programmi di vaccinazione interessano bambini anche di età maggiore. Vedi MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23. **10. Vaccino polisaccaridico contro il meningococcico (MPSV4).** (*Età minima: 2 anni*) Somministrare MPSV4 a bambini d'età tra 2 e 10 anni con deficit del complemento o asplenia anatomica o funzionale e ad altri gruppi ad alto rischio. Vedi MMWR 2005;54(No. RR-7):1-21.
B. Schedula vaccinale raccomandata per soggetti di età compresa tra 7 e 18 anni negli USA, 2006-2007. **1. Vaccino contro tetano, difterite e pertosse acellulare (Tdap).** (*Età minima: 10-11 anni*). Somministrare Tdap all'età di 11-12 anni per coloro che hanno completato la vaccinazione raccomandata in età infantile DTP/DTaP e non hanno ricevuto la dose di richiamo per il vaccino contenente l'anatossina tetanica e difterica (Td). Gli adolescenti d'età compresa tra 13 e 18 anni, che abbiano saltato la dose di richiamo a 11-12 anni Td/Tdap, dovrebbero comunque ricevere una singola dose di Tdap se hanno completato la serie di vaccinazioni DTP/DTaP. **2. Vaccino contro il papillomavirus umano (HPV).** (*Età minima: 9 anni*) Somministrare la prima dose del vaccino alle bambine di 11-12 anni. Somministrare la seconda dose 2 mesi dopo la prima dose e la terza dose 6 mesi dopo la prima dose. Somministrare il vaccino alle ragazze di età compresa tra 13 e 18 anni, se non ancora vaccinate. **3. Vaccino contro il meningococco.** (*Età minima: 11 anni per il vaccino coniugato [MCV4], 2 anni per il vaccino polisaccaridico [MPSV4]*) Somministrare MCV4 all'età di 11-12 anni e agli adolescenti delle scuole secondarie non ancora vaccinati (approssimativamente all'età di 15 anni). Somministrare MCV4 ai ragazzi del college, non ancora vaccinati, che alloggiano in dormitori; MPSV4 è una possibile alternativa. La vaccinazione contro la malattia invasiva da meningococco è raccomandata nei bambini di età superiore ai 2 anni e negli adolescenti che abbiano deficit del complemento, asplenia anatomica o funzionale e in determinati altri gruppi a rischio elevato. Vedi MMWR 2005;54(No. RR-7):1-21. Utilizzare MPSV4 per bambini di età compresa tra i 2 e 10 anni e MCV4 o MPSV4 per i bambini più grandi. **4. Vaccino polisaccaridico contro lo pneumococco (PPV).** (*Età minima: 2 anni*) Somministrare in gruppi a rischio elevato. Vedi MMWR 1997;46(No. RR-8):1-24 e MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35. **5. Vaccino antinfluenzale.** (*Età minima: 6 mesi per il vaccino trivalente inattivato [TIV]; 5 anni per il vaccino vivo, attenuato [LAIV]*). Il vaccino antinfluenzale è raccomandato annualmente per soggetti con determinati fattori di rischio, operatori sanitari e altri soggetti (inclusi i conviventi) a stretto contatto con persone che appartengono a gruppi ad alto rischio. Vedi MMWR 2006;55(No. RR-10):1-41. Per le persone sane, di età compresa tra 5 e 49 anni, LAIV dovrebbe essere utilizzato in alternativa a TIV. I bambini di età superiore a 9 anni, che abbiano ricevuto il vaccino antinfluenzale per la prima volta, dovrebbero ricevere 2 dosi (a distanza di almeno 4 settimane per TIV e di almeno 6 settimane per LAIV). **6. Vaccino contro l'epatite A (HepA).** (*Età minima: 12 mesi*) Le due dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 6 mesi l'una dall'altra. HepA è raccomandato in determinati gruppi di bambini, includendo quelle aree in cui i programmi di vaccinazione sono rivolti a bambini d'età maggiore. Vedi MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23. **7. Vaccino contro l'epatite B (HepB).** (*Età minima: alla nascita*) Somministrare la serie di 3 dosi ai soggetti non vaccinati in precedenza. Una serie di 2 dosi è autorizzata per ragazzi di 11-15 anni di età. **8. Vaccino antipolio inattivato (IPV).** (*Età minima: alla nascita*) In tutti i bambini che hanno ricevuto la vaccinazione completa IPV o quella orale (OPV), non è necessario effettuare una quarta dose se la terza dose è stata somministrata sopra i 4 anni. Se sono state parzialmente somministrate IPV od OPV è necessario effettuare un totale di quattro dosi, indipendentemente dall'età del bambino. **9. Vaccino contro morbillo, parotite, rosolia (MPR).** (*Età minima: 12 mesi*) Se non precedentemente vaccinati, somministrare due dosi di MPR in occasione delle visite di controllo, con un intervallo di almeno 4 settimane tra le due dosi. **10. Vaccino contro la varicella.** (*Età minima: 12 mesi*) Somministrare due dosi del vaccino alle persone che non hanno evidenza d'immunità acquisita. Somministrare le due dosi del vaccino nei bambini con età inferiore a 13 anni ad almeno tre mesi di distanza l'una dall'altra. Non ripetere la seconda dose, se somministrata a più di 28 giorni dalla prima. Nei bambini d'età superiore a 13 anni, somministrare le due dosi a distanza di almeno 4 settimane.

ma non contro l'infezione o le forme lievi. Il sistema immunitario è complesso e molti fattori, incluse le componenti e la modalità di presentazione antigenica così come le caratteristiche dell'ospite, sono cruciali nello stimolare la risposta immunitaria desiderata.

Risposta primaria La risposta primaria a un antigene vaccino include un periodo di latenza di diversi giorni prima che si evidenzi la risposta immunitaria. Benché la risposta immunitaria venga rapidamente attivata, occorrono 7-10 giorni prima che i linfociti B attivati producano un evidente livello di anticorpi circolanti. Gli anticorpi IgM, ben presto osservabili, vengono prodotti rapidamente ma hanno una bassa affinità per l'antigene. Dopo la prima settimana, IgG ad alta affinità vengono prodotte in notevole quantità; il passaggio, dalla produzione di IgM a quella di IgG, richiede l'intervento dei linfociti T-helper CD4+, "i mediani" della risposta immunitaria. Poiché i precursori delle cellule T maturano all'interno del timo, gli antigeni che stimolano le cellule T vengono denominati T o antigeni *timo-dipendenti*. I linfociti T circolanti, antigene-specifici, che stimolano la risposta immunitaria cellulo-mediata, vengono individuati nel circolo sanguigno periferico solo dopo numerosi giorni ma iniziano ad aumentare numericamente immediatamente dopo stimolazione antigenica.

Schedula vaccinale raccomandata per gli adulti negli Stati Uniti, ottobre 2006-settembre 2007

Fascia d'età (anni) ▶ / Vaccino ▼	19-49 anni	50-64 anni	≥65 anni
Tetano, difterite, pertosse (Td/Tdap)[1]*	1 dose Td di richiamo ogni 10 anni; Sostituire 1 dose di Tdap con Td	1 dose Td di richiamo ogni 10 anni; Sostituire 1 dose di Tdap con Td	1 dose Td di richiamo ogni 10 anni
Papillomavirus umano (HPV)[2]*	3 dosi (donne)		
Morbillo, parotite, rosolia (MPR)[3]*	1-2 dosi	1 dose	1 dose
Varicella[4]*	2 dosi (0,4-8 sett.)	2 dosi (0,4-8 sett.)	
Influenza[5]*	1 dose annuale	1 dose annuale	1 dose annuale
Pneumococco (polisaccaridico)[6,7]	1-2 dosi	1-2 dosi	1 dose
Epatite A[8]*	2 dosi (0, 6-12 mesi o 0, 6-18 mesi)	2 dosi (0, 6-12 mesi o 0, 6-18 mesi)	2 dosi (0, 6-12 mesi o 0, 6-18 mesi)
Epatite B[9]*	3 dosi (0, 1-2, 4-6 mesi)	3 dosi (0, 1-2, 4-6 mesi)	3 dosi (0, 1-2, 4-6 mesi)
Meningococco[10]	1 o più dosi	1 o più dosi	1 o più dosi

Per tutte le persone che incontrano i requisiti di età e che non hanno un'evidenza sierologica (per es., mancata documentazione della vaccinazione o di malattia avvenuta)

Raccomandate in caso di altri fattori di rischio (per es., di carattere medico, occupazionale, comportamentale o altro)

FIGURA 116-2 Schedula vaccinale raccomandata per gli adulti per gruppo d'età e tipo di vaccino, USA 2006-2007. Questa schedula indica i gruppi d'età in cui è raccomandata la somministrazione dei vaccini attualmente approvati per persone di età superiore a 19 anni (come stabilito dal 1° ottobre 2006). I vaccini combinati approvati possono essere utilizzati in tutti i casi in cui vengano indicate le componenti della combinazione e quando non sussistano controindicazioni. Per raccomandazioni dettagliate su tutti i vaccini, inclusi quelli utilizzati principalmente per i viaggiatori e quelli messi in commercio durante l'anno, consultare i foglietti illustrativi e le raccomandazioni ufficiali dell'Advisory Committee on Immunization Practices (*http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm*). Ulteriori informazioni inerenti i vaccini consigliati in questa scheda sono disponibili nel sito *http://www.cdc.gov/nip* o presso il CDC-INFO Contact Center all'800-CDC-INFO (800-232-4636) in versione inglese o spagnola 24 ore al giorno, 7 giorni su 7.
1. Vaccino contro tetano, difterite e pertosse acellulare (Td/Tdap). Gli adulti con una storia dubbia di ciclo vaccinale completo antitetanico e antidifterico dovrebbero iniziare o completare il ciclo vaccinale primario. Un ciclo primario per adulti è costituito da 3 dosi di cui le prime 2 intervallate da almeno 4 settimane e la terza dose a distanza di 6-12 mesi dalla seconda. Somministrare una dose di richiamo agli adulti che abbiano completato il ciclo primario più di 10 anni prima. Possono essere utilizzati i vaccini Tdap o Td (tetano e difterite); Tdap dovrebbe sostituire una dose singola di Td negli adulti di età inferiore a 65 anni ai quali non sia stata somministrata in precedenza una dose di Tdap (sia nel ciclo primario, sia in caso di richiamo o in caso di ferita accidentale). In caso di donna gravida, che abbia ricevuto il vaccino antitetanico più di 10 anni prima, somministrare Td durante il secondo o terzo trimestre; nel caso la donna sia stata vaccinata da meno di 10 anni, somministrare Tdap nel periodo immediatamente successivo al parto. Una singola somministrazione di una dose di Td (da effettuarsi con un intervallo massimo di due anni dalla precedente somministrazione di Td) è raccomandata nelle donne nel periodo successivo al parto, nei contatti stretti con bambini di età inferiore ai 12 mesi e in tutti gli operatori sanitari a diretto contatto con i pazienti. In alcune situazioni, in corso di gravidanza, Td può essere posticipato e Tdap sostituito nell'immediato postpartum o è possibile sostituire Tdap a Td, previo consenso informato della donna gravida (vedi il sito *www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm*). In caso di ferita accidentale, consultare le raccomandazioni dell'ACIP per la somministrazione di Td come profilassi (*www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041645.htm*). **2. Vaccinazione contro il papillomavirus (HPV).** La vaccinazione contro l'HPV è raccomandata a tutte le donne di età inferiore a 26 anni che non abbiano completato il ciclo vaccinale. Idealmente, il vaccino dovrebbe essere somministrato prima che la donna contragga il virus tramite i rapporti sessuali; in ogni caso tutte le donne sessualmente attive dovrebbero essere vaccinate. Le donne sessualmente attive che non abbiano contratto nessuno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino, ne traggono un completo beneficio. Il vaccino è meno utile nelle donne che siano già state infettate da uno o più dei quattro virus contenuti nel vaccino. L'intero ciclo consiste di 3 dosi. La seconda dose dovrebbe essere somministrata a distanza di 2 mesi dalla prima e la terza dose a 6 mesi dalla prima. La vaccinazione non è consigliata durante la gravidanza. Se la donna risulta gravida in corso di vaccinazione, il resto del ciclo vaccinale deve essere rimandato al completamento della gravidanza. **3. Vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia (MPR).** *Morbillo*: gli adulti nati prima del 1957 vengono considerati immuni nei confronti del morbillo. Gli adulti nati a partire da tale data dovrebbero ricevere almeno una dose di vaccino MPR, a meno che non esista una controindicazione medica o la documentazione di almeno una dose effettuata o di un episodio clinico certificato dal medico o di evidenza sierologica di immunità acquisita. Una seconda dose di MPR è raccomandata: 1) agli adulti esposti di recente al morbillo in caso di epidemia; 2) ai soggetti precedentemente vaccinati con il vaccino antimorbillo ucciso; 3) a coloro che sono stati vaccinati con un vaccino antimorbillo di natura ignota tra il 1963-1967; 4) agli studenti di college o uni-

(*Segue*)

L'attivazione di queste risposte richiede tipicamente il co-riconoscimento dell'antigene da parte di specifiche determinanti del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, HLA), il quale è presente sulla superficie dei linfociti e dei macrofagi. Alcuni individui non sono in grado di rispondere a uno o più antigeni, anche se ripetutamente esposti, poiché non hanno i geni per quel tipo particolare di HLA coinvolto nel riconoscimento, nella processazione e nella presentazione dell'antigene determinante la risposta immunitaria. Tale situazione è nota come *fallimento primario della vaccinazione.*

Risposta secondaria Risposte umorali cellulo-mediate più intense vengono sollecitate da una seconda esposizione allo stesso antigene e sono individuabili entro pochi giorni dalla dose di richiamo. La risposta secondaria dipende dalla memoria immunologica dopo la prima esposizione ed è caratterizzata da una marcata proliferazione di linfociti B producenti IgG e/o cellule T effettrici. Gli antigeni puri polisaccaridici, come il vaccino antipneumococco di prima generazione, evocano risposte immunitarie indipendenti dalle cellule T e che non aumentano dopo somministrazioni ripetute. Tuttavia, il legame dello stesso polisaccaride a una proteina adeguata

FIGURA 116-2 (*Continua*)

versitari; 5) agli operatori sanitari; 6) ai viaggiatori internazionali. Evitare la vaccinazione MPR nei soggetti con infezione da HIV o con grave immunodepressione. *Parotite*: gli adulti nati prima del 1957 sono generalmente considerati immuni dalla parotite. Gli adulti nati a partire dal 1957 dovrebbero ricevere una dose di MPR, a meno che non vi sia una controindicazione medica o la documentazione di almeno una dose effettuata o di un episodio clinico certificato dal medico o l'evidenza sierologica di acquisizione d'immunità. Una seconda dose di MPR è raccomandata: 1) agli adulti che fanno parte di una fascia di età colpita da un'epidemia di parotite; 2) agli studenti delle scuole superiori/università; 3) agli operatori sanitari; 4) ai viaggiatori internazionali. Per gli operatori sanitari nati prima del 1957, che non abbiano un'evidenza sierologica d'immunità contro la parotite, si consiglia di somministrare di base una dose e, in corso di epidemia, si raccomanda di effettuarne una seconda. *Rosolia*: somministrare una dose di MPR nelle donne la cui vaccinazione antirosolia non sia certa o che non abbiano evidenza sierologica di immunità. Per le donne in età fertile, indipendentemente dall'anno di nascita, controllare le sierologie per rosolia ed effettuare il counselling sulla rosolia congenita. Non vaccinare le donne che potrebbero essere gravide o che potrebbero divenirlo nell'arco di 4 settimane dalla somministrazione del vaccino. Le donne che non hanno evidenza sierologica di immunità dovrebbero essere vaccinate con MPR al termine della gravidanza e prima della dimissione dalla struttura ospedaliera. **4. Vaccinazione contro la varicella.** Gli adulti senza evidenza sierologica d'immunità per varicella dovrebbero ricevere due dosi del suddetto vaccino. Una speciale attenzione dovrebbe essere rivolta a coloro i quali: 1) sono in stretto contatto con persone ad alto rischio di sviluppare manifestazioni gravi della malattia (per es., operatori sanitari ad alto rischio e familiari di pazienti gravemente immunodepressi); 2) sono ad alto rischio di esposizione o di trasmissione (per es., insegnanti delle scuole materne ed elementari, operatori dell'infanzia, ospiti e personale di istituti, compresi i riformatori, studenti delle scuole superiori, personale militare e adulti conviventi con bambini, donne in età fertile e viaggiatori internazionali). L'evidenza di immunità alla varicella negli adulti include uno dei seguenti criteri: 1) documentazione di due dosi di vaccino antivaricella a distanza di almeno 4 settimane; 2) soggetti nati negli Stati Uniti prima del 1980 (a eccezione di operatori sanitari e di donne gravide nate prima del 1980); 3) episodio di varicella documentato dal medico (per i pazienti che segnalino casi di varicella atipica e/o lieve, l'operatore sanitario dovrebbe ricercare il nesso epidemiologico con un caso evidente di varicella o l'evidenza sierologica, se effettuata al momento dell'episodio); 4) episodi di herpes zoster documentati da una diagnosi medica; 5) evidenza o conferma di immunità sierologica. Non vaccinare donne gravide o che possano diventarlo nell'arco di 4 settimane dalla somministrazione del vaccino. Verificare la sierologia per varicella nelle donne gravide. Le donne che non hanno evidenza sierologica di immunità dovrebbero essere vaccinate al termine della gravidanza e prima della dimissione dalla struttura ospedaliera. La seconda dose dovrebbe essere somministrata dopo 4-8 settimane dalla prima dose. **5. Vaccinazione antinfluenzale** *Indicazioni cliniche*: malattie croniche cardiovascolari o polmonari, incluso l'asma; malattie croniche metaboliche, incluso il diabete mellito, patologie renali, emoglobinopatie, stati d'immunosoppressione (da farmaci o da infezione HIV), qualsiasi condizione che comprometta la funzione respiratoria o l'eliminazione delle secrezioni respiratorie o che aumenti il rischio di polmonite *ab ingestis* (per es., disfunzioni cognitive, danno del midollo spinale, convulsioni o altre patologie neuromuscolari); gravidanza in corso di periodo influenzale. Non esistono dati sul rischio di malattie influenzali gravi o complicate nelle persone con asplenia; tuttavia l'influenza è un fattore di rischio per infezioni batteriche secondarie responsabili di patologie gravi nel soggetto asplenico. *Indicazioni professionali*: operatori sanitari e dipendenti di strutture di lungodegenza. *Altre indicazioni*: ospiti di case di riposo o di strutture sanitarie di lungodegenza, persone che possano trasmettere l'influenza a soggetti ad alto rischio (contatti all'interno della famiglia, operatori sanitari a contatto con bimbi da 0-59 mesi o persone ad alto rischio di qualsiasi età) e chiunque volesse essere vaccinato. Persone sane, non gravide, tra 5-49 anni, senza condizioni mediche ad alto rischio, non in contatto con persone gravemente immunocompromesse in unità di cura speciali, possono essere sottoposte a vaccino antinfluenzale somministrato per via intranasale (FluMist) o a vaccino inattivato. Le altre persone dovrebbero ricevere il vaccino inattivato. **6. Vaccinazione antipneumococcica polisaccaridica.** *Indicazioni cliniche*: malattie croniche polmonari, escluso l'asma; malattie cardiovascolari, diabete mellito, epatopatie croniche (compresa epatopatia esotossica da abuso di alcol, come in caso di cirrosi), insufficienza renale cronica o sindrome nefrosica, asplenia funzionale o anatomica (per es., in caso di anemia falciforme o splenectomia [se la splenectomia viene programmata, effettuare la vaccinazione almeno due settimane prima dell'intervento chirurgico]); condizioni di immunosoppressione (per es., immunodeficienza congenita, infezione da HIV [somministrare il vaccino il più precocemente possibile quando la conta dei CD4 è molto elevata]), leucemia, linfoma, mielomi multipli, morbo di Hodgkin, neoplasie maligne in generale o trapianto d'organo o di midollo); chemioterapia con agenti alchilanti, antimetaboliti o corticosteroidei ad alto dosaggio, prescritti per un lungo periodo; impianti cocleari. *Altre indicazioni*: i nativi dell'Alaska, alcune popolazioni indio-americane e gli ospiti di case di cura o di strutture sanitarie di lungodegenza. **7. Rivaccinazione con vaccino antipneumococcico polisaccaridico.** Effettuare una nuova singola dose di vaccino a distanza di 5 anni nei soggetti con insufficienza renale cronica o sindrome nefrosica; asplenia funzionale o anatomica (per es., in caso di anemia falciforme o splenectomia); condizioni di immunosoppressione (per es., immunodeficienza congenita, infezione da HIV, leucemia, linfoma, mielomi multipli, morbo di Hodgkin, neoplasie maligne in generale o trapianto d'organo o di midollo); chemioterapia con agenti alchilanti, antimetaboliti o corticosteroidei ad alto dosaggio, prescritti per un lungo periodo. Le persone di età superiore ai 65 anni dovrebbero ricevere una dose di richiamo se vaccinate da più di 5 anni, e se avevano meno di 65 anni all'epoca della prima vaccinazione. **8. Vaccinazione antiepatite A.** *Indicazioni cliniche*: soggetti con epatopatie croniche o coagulopatie. *Indicazioni per categorie a rischio comportamentale*: omosessuali e tossicodipendenti. *Indicazioni professionali*: persone che lavorano con primati affetti da epatite A o tecnici di laboratorio a contatto con il virus. *Altre indicazioni*: turisti o lavoratori che operano in aree a elevata endemia di epatite A (la lista dei paesi è disponibile sul sito *www.cdc.gov/travel/diseases.htm*) e qualsiasi persona che volesse vaccinarsi. I vaccini attuali dovrebbero essere somministrati con un ciclo di 2 dosi a 0 e 6-12 mesi o a 0 e 6-18 mesi. Se si utilizza il vaccino combinato per l'epatite A e B somministrare 3 dosi a 0, 1 e 6 mesi. **9. Vaccinazione antiepatite B.** *Indicazioni cliniche*: soggetti con insufficienza renale preterminale, inclusi i pazienti emodializzati; persone a rischio o affette da malattie trasmesse sessualmente (STD), soggetti affetti da HIV, con epatopatie croniche e soggetti sottoposti a trasfusioni di fattori della coagulazione. *Indicazioni professionali*: operatori sanitari, operatori di pubblica sicurezza esposti al contatto con il sangue o altri liquidi corporali potenzialmente infettivi. *Indicazioni per categorie a rischio comportamentale*: persone sessualmente attive che non abbiano una relazione stabile a lungo termine con un unico partner (per es., persone con più di un partner negli ultimi 6 mesi); tossicodipendenti attivi o nel recente passato e omosessuali. *Altre indicazioni*: conviventi, partner sessuali di pazienti con epatite B, pazienti e personale di strutture per disabili, tutti i pazienti dei centri per STD, viaggiatori diretti in paesi ad alta endemia per epatite B (la lista dei paesi è disponibile sul sito *www.cdc.gov/travel/diseases.htm*); qualsiasi persona che volesse vaccinarsi contro l'epatite B. Strutture in cui viene raccomandato il vaccino per epatite B in tutti gli adulti: centri STD, centri di offerta del test e delle cure dell'infezione da HIV, centri per la prevenzione e il trattamento delle tossicodipendenze, strutture sanitarie che offrono assistenza ai tossicodipendenti o strutture specializzate per omosessuali, istituti di correzione; centri di emodialisi e per pazienti con insufficienza renale preterminale, istituti di cura e day-hospital per disabili. *Indicazioni per formulazioni speciali*: negli adulti emodializzati o immunocompromessi somministrare una dose da 40 μg/ml o due dosi da 20 μg/ml. **10. Vaccinazione antimeningococcica.** *Indicazioni cliniche*: adulti con asplenia anatomica o funzionale o deficit del complemento. *Altre indicazioni*: matricole universitarie residenti nei dormitori; microbiologi esposti abitualmente a isolati di *Neisseria meningitidis;* militari, viaggiatori o persone che soggiornano in paesi nei quali la meningite è epidemica o iperendemica (per es., "cintura della meningite" nell'Africa subsahariana durante la stagione secca [dicembre-giugno], soprattutto se la loro permanenza è prolungata). La vaccinazione è richiesta dal governo dell'Arabia Saudita per tutti i pellegrini diretti alla Mecca durante la Hajj annuale. Il vaccino coniugato antimeningococco è da preferirsi nei soggetti adulti con età inferiore ai 55 anni con le suddette indicazioni, anche se il vaccino polisaccaridico antimeningococcico (MPSV4) rappresenta un'alternativa accettabile. La rivaccinazione dopo 5 anni potrebbe essere indicata negli adulti precedentemente vaccinati con MPSV4 che rimangono esposti ad alto rischio di infezione (per es., persone residenti in aree nelle quali la malattia è epidemica).

converte l'antigene carboidrato in un antigene dipendente dalle cellule T, che induce memoria immunologica e risposta secondaria alla rivaccinazione. Benché i livelli di anticorpi indotti dal vaccino possano diminuire nel tempo, la rivaccinazione o l'infezione, solitamente, sollecitano una risposta rapida (anamnestica) e protettiva che consiste di anticorpi IgG con livelli bassi o non rilevabili di IgM. Pertanto, la mancanza di livelli anticorpali misurabili nel soggetto immunizzato non significa necessariamente il fallimento del vaccino secondario. Allo stesso tempo, la sola presenza di livelli misurabili di anticorpi, dopo immunizzazione, non garantisce la protezione clinica: il livello di anticorpi circolanti dovrebbe superare il valore soglia per garantire la protezione contro determinate malattie (per es., 0,01 UI/ml per l'antitossina tetanica).

Capacità immunitaria delle mucose Alcuni patogeni sono confinati e si replicano esclusivamente a livello della mucose (per es., *Vibrio cholerae*), mentre altri presentano una fase replicativa nella mucosa prima dell'invasione sistemica (per es., virus dell'influenza). Una specifica immunoglobulina, IgA secretoria, viene prodotta a livello della superficie delle mucose e

TABELLA 116-1 RACCOMANDAZIONI PER L'IMMUNIZZAZIONE PASSIVA CON PREPARATI DI IMMUNOGLOBULINE NEGLI USA

Malattia	Indicazione	Commenti
Morbillo	Sì	Ig standard umane sono raccomandate nei bambini esposti, negli adulti immunocompetenti (ma che hanno controindicazioni all'esecuzione del vaccino) o nei soggetti immunocompromessi (indipendentemente dalla stato di immunizzazione). I pazienti dovrebbero essere immunizzati 3-6 mesi dopo la somministrazione di Ig. Dose raccomandata: 0,25-0,50 ml/kg (40-80 mg di IgG/kg) i.m.; 80 mg di IgG/kg nei soggetti immunocompromessi esposti; dose massima 15 ml.
Rosolia	No	Efficacia dubbia; Ig standard umane consigliate quindi solo nelle donne gravide negative per Ab antirosolia, nel primo trimestre, che abbiano un'esposizione documentata alla rosolia e che non intendano interrompere la gravidanza. Dose raccomandata: 0,55 ml/Kg (90 mg di IgG/kg) i.m.
Tetano	Sì	Le anatossine equine sono state sostituite con le Ig umane (*tetanus immune globulin*, TIG) per il rischio di malattia da siero conseguente all'utilizzo di siero equino. Le dosi raccomandate dopo l'esposizione sono 250-500 unità di TIG (10-20 mg di IgG/kg) i.m. Dosi terapeutiche: 3000-6000 unità di TIG i.m.
Rabbia	Sì	Le Ig umane per la rabbia (*rabies immune globulin*, RIG) sono anch'esse da preferirsi all'antisiero equino per il rischio di malattia da siero. RIG o antisiero sono raccomandati nei soggetti non immuni, che siano stati morsi da animali in cui non si possa escludere la rabbia e con altre esposizioni ad animali potenzialmente affetti da rabbia. La dose raccomandata di RIG è 20 UI/kg (22 mg di IgG/kg). La dose raccomandata di antisiero è di 40 UI/kg. Bisogna inoltre somministrare il vaccino antirabbico a 0, 3, 7, 14 e 28 giorni dall'esposizione.
Epatite A	Sì	Vengono somministrate Ig standard alla dose singola di 0,02-0,04 ml/kg o (in caso d'esposizione continua) alla dose di 0,06 ml/kg ogni 5 mesi. L'utilizzo delle Ig come trattamento dopo l'esposizione non è stato studiato.
Varicella	Sì	Un nuovo preparato canadese, contente Ig umane purificate con alto titolo di IgG anti-varicella zoster, è indicato nei pazienti esposti, non immuni per varicella, che abbiano un rischio elevato di sviluppare la patologia e complicanze gravi. Per ottenere i massimi benefici, è necessaria la somministrazione entro 96 ore dall'esposizione. La dose raccomandata è di 125 unità/10 kg di peso corporeo, fino a un massimo di 625 unità.

si adatta per resistere alla degradazione e per funzionare a livello di questi siti. I vaccini possono essere progettati appositamente per indurre le IgA secretorie e quindi per bloccare i passi iniziali essenziali nella patogenesi delle malattie che si manifestano sulle superfici delle mucose. Data la sua complessità, l'immunologia mucosale è diventata una branca separata in campo immunologico.

Valutazione della risposta immunitaria La risposta immunitaria ai vaccini è spesso definita dalla concentrazione di anticorpi specifici nel siero. La sieroconversione è utile come indicatore di avvenuta risposta immunitaria, tuttavia essa rappresenta solo uno dei parametri immunologici e non indica necessariamente l'acquisizione di protezione (per es., contro il morbillo). In alcuni casi, il livello sierico anticorpale correla con la protezione clinica ma non riflette di per sé la presenza di immunità (per es., anticorpi sierici inattivanti il vibrione in caso di colera).

Immunità di gregge Una vaccinazione riuscita protegge i soggetti immunizzati dall'infezione, diminuendo perciò la percentuale di soggetti suscettibili all'interno della popolazione e riducendo la possibilità di trasmissione dell'infezione ad altri. Quando si raggiunge una determinata prevalenza dell'immunità all'interno della popolazione (immunità di gregge) un microrganismo non è più in grado di circolare liberamente tra i soggetti suscettibili. Questo meccanismo di protezione indiretta dei soggetti non vaccinati (non immuni) è chiamato *effetto di immunità di gregge*; attraverso tale effetto i programmi di vaccinazione conferiscono dei benefici, in termini di sanità pubblica, superiori ai costi individuali. Il livello di copertura vaccinale necessario per consentire questo effetto dipende dalla tipologia della popolazione e dalle caratteristiche biologiche dell'agente infettivo. Per esempio, i virus del morbillo e della varicella (VZV), essendo altamente trasmissibili, richiedono un livello di copertura vaccinale più elevato rispetto ad altri organismi con tassi di trasmissione inferiori, quali lo *Streptococcus pneumoniae*. Ovunque si sia ottenuta l'immunità di gregge per poliomielite e morbillo, tramite l'introduzione dei vaccini, la trasmissione dell'infezione è cessata; tuttavia l'immunità di gregge tende a svanire se i programmi di immunizzazione vengono interrotti (come è avvenuto nell'ex Unione Sovietica per la difterite) o se una percentuale sufficiente di individui rifiuta di essere vaccinata per timore degli effetti avversi (come si è verificato nel Regno Unito e in Giappone per la pertosse). In altri paesi, la perdita dell'immunità di gregge ha condotto alla ripresa della circolazione del microrganismo con conseguenti importanti fenomeni epidemici.

PRINCIPI PER L'IMPIEGO DEL VACCINO

Via di somministrazione I microbi si differenziano per quanto riguarda la via di infezione, le modalità di trasmissione e la preferenza per determinate fasce d'età. La via di somministrazione del vaccino (orale, intranasale, intradermica, transdermica, sottocutanea o intramuscolare) tiene in considerazione questi fattori in modo da garantire la massima protezione e ridurre al minimo gli eventi avversi. Lo sviluppo del vaccino è più un'impresa pragmatica che una scienza esatta, guidata soltanto in parte da principi immunologici e in buona parte plasmata sui risultati degli studi clinici. Anche se teoricamente i vaccini possono essere somministrati attraverso qualsiasi via, in pratica, ogni vaccino ha le proprie caratteristiche adattate a una particolare via e deve essere somministrato attraverso una via approvata per la quale siano state documentate l'immunogenicità ottimale e la sicurezza. Per esempio, i vaccini contenenti adiuvanti, sono stati realizzati per somministrazione intramuscolare. La somministrazione attraverso le mucose di vaccini pensati per somministrazione parenterale non induce una buona risposta sistemica poiché non è in grado di stimolare le immunoglobuline secretorie. La somministrazione del vaccino contro l'epatite B nei muscoli glutei, anziché nel deltoide, spesso non induce un'adeguata risposta immunitaria, mentre la somministrazione sottocutanea, anziché per via intramuscolare, del vaccino contro difterite, tetano e pertosse aumenta il rischio di eventi avversi. Sostanze biologiche iniettabili dovrebbero essere somministrate in siti ove la possibilità di danno locale, neurale o tissutale, sia minima.

Età L'età dell'individuo influenza la risposta ai vaccini, pertanto gli schemi di somministrazione dei vaccini sono basati sulle risposte in relazione all'età, determinate empiricamente da studi clinici. La presenza di livelli elevati di anticorpi materni e/o l'immaturità del sistema immunitario nei primi mesi di vita alterano l'iniziale risposta immunitaria nei confronti di alcuni antigeni (per es., il vaccino contro il morbillo e quello polisaccaridico antipneumococcico), ma non di altri (per es., il vaccino contro l'epatite B). Nell'anziano la risposta alla vaccinazione può risultare ridotta a causa della naturale senescenza del sistema immunitario; per ottenere la risposta desiderata può essere quindi necessario il ricorso a dosi più elevate di antigene (per es. per l'influenza). Al contrario, in alcune fasce d'età l'uso di quantità di antigene inferiori allo standard è sufficiente per indurre la risposta immunitaria e riduce il rischio di eventi avversi (per es., una dose ridotta di tossoide difterico per bambini al di sotto dei 7 anni). Eventi avversi correlati all'età verranno trattati in una sezione successiva.

Popolazioni bersaglio e schemi di immunizzazione I tassi di infezione variano nel corso della vita e il calendario di immunizzazione deve considerare questa variabilità legata all'età degli individui, alla durata della risposta immunitaria e alla logistica per l'identificazione e la vaccinazione ottimale dei gruppi a rischio. Oltre ai parametri immunologici, sono implicati molti fattori, fra cui le caratteristiche demografiche; perciò i programmi di vaccinazione coinvolgono sia la responsabilità individuale sia quella collettiva. Le schedule di vaccinazione sono il risultato di un'attenta valutazione di molte variabili e delle possibilità di raggiungere nel miglior modo i gruppi bersaglio (accesso alla scuola materna, primaria e secondaria, servizio militare, avviamento al lavoro). Gli operatori sanitari, che somministrano vaccini o che curano pazienti affetti da malattie prevenibili tramite vaccinazione, hanno, in prima persona, la responsabilità di vaccinarsi e di prendere tutte le precauzioni necessarie per ridurre il rischio di diffusione delle infezioni (per es., lavandosi accuratamente le mani dopo la somministrazione di un vaccino prima di passare a un altro paziente). Schede d'immunizzazione per bambini e adolescenti fino a 18 anni sono state approvate dai CDC (Fig. 116-3).

Per le malattie altamente contagiose dell'infanzia, come il morbillo, la popolazione bersaglio è rappresentata da tutti gli individui suscettibili e il periodo adatto all'immunizzazione è quanto più vicino possibile alla nascita. Nei paesi industrializzati l'immunizzazione con vaccino vivo viene praticata a 12-15 mesi di età in quanto il vaccino protegge più del 95% degli immunizzati in tale età e anche perché in età pediatrica la morbilità e la mortalità dovute al morbillo sono irrilevanti. Al contrario, nei paesi in via

Schedula di immunizzazione "catch-up" per soggetti di età compresa tra 4 mesi e 18 anni, che abbiano iniziato tardi o anticipato di un mese o più la vaccinazione

La tabella sottostante fornisce le schedule d'immunizzazione e gli intervalli minimi tra le dosi nei bambini che hanno effettuato le vaccinazioni in ritardo. Una serie vaccinale non ha bisogno di essere ricominciata, indipendentemente dal tempo intercorso tra le dosi. Utilizzare la sezione appropriata, in base all'età del bambino.

Vaccino	Età minima per la I dose	Intervallo minimo tra le dosi: Fra la I e la II dose	Fra la II e la III dose	Fra la III e la IV dose	Fra la IV e la V dose
Schedula di immunizzazione "catch-up" per soggetti di età compresa tra 4 mesi e 6 anni					
Epatite B[1]	Alla nascita	4 sett.	8 sett. (e 16 sett. dopo la prima dose)		
Rotavirus[2]	6 sett.	4 sett.	4 sett.		
Difterite, tetano, pertosse[3]	6 sett.	4 sett.	4 sett.	6 mesi	6 mesi[3]
Haemophilus influenzae di tipo b[4]	6 sett.	**4 sett.** se la prima dose è somministrata prima dei 12 mesi **8 sett. (come dose finale)** se la prima dose è stata somministrata all'età di 12-24 mesi **Non sono necessarie ulteriori dosi** in bambini sani la cui prima dose sia stata somministrata all'età di 15 mesi o più	**4 sett.[4]** se al momento della vaccinazione l'età è inferiore a 12 mesi **8 sett. (come dose finale)[4]** se al momento della vaccinazione l'età è di 12 mesi o più e la seconda dose viene somministrata prima dei 15 mesi **Non sono necessarie ulteriori dosi** se la dose precedente è stata somministrata in età di 15 mesi o più	**8 sett. (come dose finale)** Questa dose è necessaria solo per i bambini fra 12 mesi e 5 anni di età che abbiano ricevuto 3 dosi prima dei 12 mesi	
Pneumococco[5]	6 sett.	**4 sett.** se la prima dose è stata somministrata prima dei 12 mesi e l'età al momento della vaccinazione è inferiore a 24 mesi **8 sett. (come dose finale)** se la prima dose è stata somministrata all'età di 12 mesi o più, oppure se l'età al momento della vaccinazione è compresa tra 24 e 59 mesi **Non sono necessarie ulteriori dosi** in bambini sani la cui prima dose sia stata somministrata all'età di 24 mesi o più	**4 sett.** se l'età al momento della vaccinazione è inferiore a 12 mesi **8 sett. (come dose finale)** se l'età al momento della vaccinazione è di 12 mesi o più **Non sono necessarie ulteriori dosi** in bambini sani se la dose precedente è stata somministrata all'età di 24 mesi o più	**8 sett. (come dose finale)** Questa dose è necessaria solo per i bambini fra 12 mesi e 5 anni di età che abbiano ricevuto 3 dosi prima dei 12 mesi	
Poliovirus inattivato[6]	6 sett.	4 sett.	4 sett.	4 sett.[6]	
Morbillo, parotite, rosolia[7]	12 mesi	4 sett.			
Varicella[8]	12 mesi	3 mesi			
Epatite A[9]	12 mesi	6 mesi			
Schedula di immunizzazione "catch-up" per soggetti di età compresa tra 7 e 18 anni					
Tetano, difterite/ Tetano, difterite, pertosse[10]	7 anni[10]	4 sett.	**8 sett.** se la prima dose è somministrata prima dei 12 mesi **6 mesi** se la prima dose viene somministrata all'età di 12 mesi o più	**6 mesi** se la prima dose viene somministrata in età inferiore a 12 mesi	
Papillomavirus umano[11]	9 anni	4 sett.	12 sett.		
Hepatitis A[9]	12 mesi	6 mesi			
Hepatitis B[1]	Alla nascita	4 sett.	8 sett. (e 16 sett. dopo la prima dose)		
Poliovirus inattivato[6]	6 sett.	4 sett.	4 sett.	4 sett.[6]	
Morbillo, parotite, rosolia[7]	12 mesi	4 sett.			
Varicella[8]	12 mesi	**4 sett.** se la prima dose viene somministrata all'età di 13 anni o più **3 mesi** se la prima dose viene somministrata in età inferiore a 13 anni			

FIGURA 116-3 Schedula di immunizzazione "catch-up" per le persone di età compresa tra 4 mesi e 18 anni che ritardano l'inizio della vaccinazione o l'anticipano di un mese o più. 1. Vaccino contro l'epatite B (HepB). (*Età minima: alla nascita*) Somministrare un ciclo di 3 dosi a coloro che non sono ancora stati vaccinati. Nei ragazzi di età compresa tra 11 e 15 anni è possibile somministrare un ciclo di 2 dosi. **2. Vaccino contro il rotavirus (Rota).** (*Età minima: 6 settimane*) Non iniziare il ciclo oltre le 12 settimane di età. Somministrare l'ultima dose del ciclo a 32 settimane. Non somministrare alcuna dose oltre la 32ª settimana di vita. Non vi sono dati circa la sicurezza e l'efficacia del vaccino al di fuori di queste età. **3. Vaccino contro la difterite, il tetano e la pertosse acellulare (DTaP).** (*Età minima: 6 settimane*). La quinta dose non è necessaria se la quarta dose è stata somministrata all'età di 4 anni o superiore. DTaP non è indicato nei bambini dai 7 anni in su. **4. Vaccino coniugato contro Haemophilus influenzae di tipo b (Hib).** (*Età minima: 6 settimane*) Il vaccino non è generalmente raccomandato nei bambini di età pari o superiore a 5 anni. Se l'età al momento della vaccinazione è inferiore a 12 mesi e se le prime 2 dosi sono state PRP-OMP, la terza (e ultima) dose dovrebbe essere somministrata a un'età compresa tra 12 e 15 mesi e almeno 8 settimane dopo la seconda dose. Se la prima dose è stata somministrata a 7-11 mesi, somministrare due dosi intervallate da 4 settimane, più una dose di richiamo all'età di 12-15 mesi. **5. Vaccino coniugato antipneumococcico (PCV).** (*Età minima: 6 settimane*) Il vaccino non è generalmente raccomandato nei bambini dai 5 anni in su. **6. Vaccino inattivato antipolio (IPV).** (*Età minima: 6 settimane*). Non è necessaria una quarta dose nei bambini che hanno ricevuto un ciclo completo IPV od OPV, se la terza dose è stata somministrata dai 4 anni in su. Se sono stati somministrati sia OPV sia IPV come parte di un ciclo, occorre somministrare in totale 4 dosi indipendentemente dall'età del bambino. **7. Vaccino contro morbillo, parotite e rosolia (MPR).** (*Età minima: 12 mesi*) La seconda dose di MPR viene raccomandata di routine all'età di 4-6 anni ma, volendo, può essere somministrata anche prima. In mancanza di una precedente vaccinazione, somministrare la seconda dose di MPR in corso di valutazione clinica con un intervallo di 4 settimane o più tra una dose e l'altra. **8. Vaccino contro la varicella.** (*Età minima: 12 mesi*) La seconda dose del vaccino contro la varicella viene raccomandata di routine all'età di 4-6 anni ma, volendo, può essere somministrata prima. Non ripetere la seconda dose in persone con età inferiore a 13 anni, se tale dose viene somministrata 28 giorni dopo la prima dose. **9. Vaccino contro l'epatite A (HepA).** (*Età minima: 12 mesi*) HepA viene raccomandato in alcuni gruppi di bambini, comprese le aree nelle quali i programmi di vaccinazione sono rivolti a bambini più grandi. Vedi MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23. **10. Vaccino contro difterite e tetano (Td) e vaccino contro tetano, difterite e pertosse acellulare (Tdap).** (*Età minima: 7 anni per Td, 10-11 anni per Tdap*) Tdap dovrebbe essere sostituito con una singola dose di Td nel primo ciclo di recupero o, come richiamo all'età indicata; utilizzare Td per le dosi successive. Qualora si utilizzi Tdap come dose di richiamo, l'intervallo dall'ultima dose Td dovrebbe essere di 5 anni. È necessario effettuare una dose di richiamo (la quarta) nel caso le dosi precedenti siano state somministrate a un'età inferiore a 12 mesi. Fare riferimento alle raccomandazioni ACIP per ulteriori informazioni. Vedi MMWR 2006;55(No. RR-3). **11. Vaccino contro il papillomavirus umano (HPV).** (*Età minima: 9 anni*) Somministrare il vaccino HPV nelle ragazze di età compresa fra 13 e 18 anni, se non precedentemente vaccinate.

di sviluppo, il morbillo è responsabile di una percentuale significativa di decessi fra i bambini. Di conseguenza è auspicabile che l'immunizzazione venga praticata precocemente per ridurre il periodo di vulnerabilità compreso tra il rapido declino degli anticorpi materni (4-6 mesi di vita) e l'insorgenza dell'immunità attiva indotta dal vaccino. Questa scelta deve essere fatta nonostante la risposta immunitaria del bambino di età inferiore all'anno sia ancora parziale.

Le infezioni invasive dovute a Hib (meningite, polmonite ed epiglottidite) colpiscono principalmente la prima infanzia, con picchi che si verificano alla scomparsa degli anticorpi materni. I vaccini polisaccaridici di prima generazione hanno spesso fallito, se somministrati in età infantile, poiché il sistema immunitario dei bambini non è ancora in grado di riconoscere gli antigeni polisaccaridici. Per risolvere questo problema, il polisaccaride protettivo è stato convertito in un antigene cellula T-dipendente mediante un processo di coniugazione a proteine che stimolano la risposta immunitaria anche nella prima infanzia.

Al contrario, la rosolia è in primo luogo una minaccia per il feto più che per i lattanti e i bambini. La strategia ideale sarebbe quella di vaccinare tutte le donne fertili prima che intraprendano la gravidanza. Poiché è difficile assicurare questo tipo di copertura, la rosolia è stata inclusa in un vaccino combinato con morbillo e parotite (MPR), che viene somministrato nell'infanzia e sottoposto a richiamo all'età di 4-6 anni. È opportuno che lo screening sierologico per gli anticorpi antirubeolici in gravidanza venga completato dalla vaccinazione delle gestanti sieronegative dopo il parto. Considerazioni simili valgono per il vaccino contro l'HPV, recentemente approvato negli USA e concepito principalmente per la prevenzione del cancro della cervice nella donna. Pertanto, si raccomanda che il vaccino venga somministrato all'età di 11-12 anni (o addirittura a 9 anni), in modo che tutte le bambine risultino immunizzate prima di divenire sessualmente attive.

Alcuni vaccini, come quello antinfluenzale e quello antipneumococcico, erano stati inizialmente concepiti per prevenire le ospedalizzazioni da polmonite e la morte nei soggetti anziani. Purtroppo tali vaccini sono sottoutilizzati, in buona parte a causa del fatto che gli stessi medici ignorano l'indicazione all'esecuzione della vaccinazione ma anche perché persiste la tendenza a credere che le strategie vaccinali siano essenzialmente indirizzate all'età pediatrica. Lo sviluppo di nuovi vaccini e la scoperta di nuove vie di somministrazione può facilitare questo approccio; alcuni esempi possono essere rappresentati dallo sviluppo del vaccino coniugato antipneumococcico e dalla somministrazione del vaccino antinfluenzale per via intranasale. Il vaccino coniugato antipneumococcico ha reso possibile l'immunizzazione nei bambini ad alto rischio di polmoniti, meningiti e otiti medie pneumococciche; tuttavia, non si è ancora stabilito se l'immunità persista in età adulta o se sia necessario effettuare dei richiami. Ciò che è chiaro è che il numero di vaccini raccomandati e le strategie per il loro impiego sono sotto costante revisione.

Adiuvanti La risposta immunitaria ad alcuni antigeni è potenziata dall'aggiunta di sostanze adiuvanti – booster della risposta immunitaria. Le sostanze adiuvanti comprendono i sali d'alluminio o, nel caso di antigeni polisaccaridici, l'oligosaccaride poliribossilfosfato di Hib, una proteina carrier coniugata al polisaccaride. Gli adiuvanti determinano l'efficacia di alcuni di vaccini inattivati come l'anatossina difterica e tetanica, il vaccino acellulare antipertosse e il vaccino contro l'epatite B; sembra anche che essi siano utili per il potenziamento del vaccino ucciso contro l'influenza aviaria H5N1. Il meccanismo attraverso il quale gli adiuvanti potenziano l'immunogenicità non è ben definito, ma appare correlato alla capacità dell'adiuvante di attivare le cellule presentanti l'antigene, spesso attraverso la stimolazione dei recettori toll-like. Altri meccanismi utilizzati dagli adiuvanti sono: la trasformazione di antigeni solubili in aggregati parcellari, il richiamo dei fagociti nella sede di deposito dell'antigene e il lento rilascio dell'antigene, con conseguente prolungamento della stimolazione del sistema immunitario. L'identificazione di nuovi adiuvanti, che siano sicuri, più efficaci e meno costosi, è una delle principali priorità per i ricercatori e i produttori di vaccini.

IMPIEGO DEI VACCINI

RACCOMANDAZIONI PER L'UTILIZZO

Non si dovrebbero somministrare due o più vaccini con la stessa siringa allo scopo di risparmiare il consumo di aghi, a meno che tale pratica non sia ufficialmente e specificamente autorizzata. Gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in modo sicuro in modo da prevenire punture accidentali. Anche se l'importanza dell'utilizzo di siringhe e aghi monouso è ovvia, il riutilizzo di strumenti contaminati rappresenta una realtà comune nei paesi poveri. Per prevenire tale consuetudine sono stati messi a punto aghi e siringhe monouso e "autodistruggenti", ma il loro utilizzo aggiunge ulteriori costi alla distribuzione dei vaccini su larga scala.

Dovunque il sistema sanitario di base assicuri l'accesso alle cure mediche alla maggioranza ed educhi la popolazione all'importanza e all'efficacia dei vaccini, i tassi di vaccinazioni di base sono solitamente elevati, indipendentemente dalla modalità e dal numero di somministrazioni. Tuttavia, in assenza di un controllo sistematico del completamento delle dosi multiple indicate dalle schede vaccinali, i tassi relativi alle dosi successive rischiano di crollare e l'efficacia dell'immunizzazione può diminuire in modo significativo.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

I vaccini sono considerati sicuri quando il rapporto rischio-beneficio è giudicato accettabile. Per quanto riguarda i vaccini somministrati a individui sani per malattie non più diffuse, i rischi accettabili sono molto bassi, molto più bassi che per la maggior parte dei presidi medici. Tuttavia, "sicurezza" non significa e non può significare "rischio zero". La determinazione dei rischi è perciò basata su una valutazione scientifica dei dati e su un giudizio basato su tutti gli aspetti, compresi benefici e rischi. Le comunità e gli individui differiscono, gli uni dagli altri e a seconda della formazione sanitaria, riguardo al grado di percezione di rischi, benefici e accettazione dei vaccini e nella valutazione di quale sia il livello di incertezza tollerabile. Alcuni gruppi di genitori che si oppongono alle vaccinazioni obbligatorie ritengono che nessun livello di rischio sia accettabile, soprattutto per i vaccini pediatrici.

FONTI DELLE RACCOMANDAZIONI VACCINALI

Numerosi gruppi professionali hanno sviluppato raccomandazioni standard per l'utilizzo dei vaccini negli USA. Le schede che sintetizzano le raccomandazioni per bambini, adolescenti e adulti sono illustrate nelle figure 116-1 e 116-2, rispettivamente. I vaccini raccomandati per uso speciale sono riportati nella tabella 116-2.

Come già notato, il numero di vaccini approvati e le strategie per il loro migliore utilizzo cambiano in continuazione con la disponibilità di nuovi prodotti, nuove indicazioni e nuove informazioni. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) modifica regolarmente le raccomandazioni relative all'immunizzazione affinché esse riflettano l'evoluzione dei vaccini e delle politiche vaccinali degli Stati Uniti. Le variazioni apportate nel 2006 includono i seguenti punti:

- applicare le indicazioni alla somministrazione del vaccino per l'epatite B – subito dopo la nascita e prima della dimissione dall'ospedale di tutte le madri risultate negative – a tutti i bambini, a eccezione di quelli con epatite B documentata;
- identificare gli adulti ad alto rischio per epatite B;
- utilizzare una nuova combinazione di anatossina tetanica/anatossina difterica a dose ridotta e vaccino acellulare antipertosse (Tdap) per adolescenti e adulti in sostituzione del Td;
- fornire il vaccino antimeningococcico coniugato (MCV4) a tutti i bambini di 11-12 anni, agli adolescenti non vaccinati di 15 anni e a tutti gli studenti del college che alloggiano nei dormitori;
- somministrare il vaccino per l'epatite A a tutti i bambini di 1 anno di età;
- somministrare 3 dosi del vaccino antirotavirus, di recente approvazione, a 2, 4 e 6 mesi di età, con la prima dose somministrata a 12 settimane e l'ultima a 32 settimane di età;
- immunizzare bambini dai 6 mesi ai 5 anni con vaccino antinfluenzale ed estendere l'uso di routine del vaccino ai contatti familiari e agli operatori per l'infanzia;
- somministrare Tdap per proteggere il personale sanitario dalla pertosse e ridurre il potenziale infettivo nosocomiale, dando la massima priorità a coloro che sono direttamente a contatto con bambini di età inferiore a 1 anno;
- somministrare di routine il vaccino HPV alle ragazze di 11-12 anni.

VACCINI PER IMPIEGO DI ROUTINE

Lattanti e bambini Normalmente, in assenza di controindicazioni specifiche, negli Stati Uniti tutti i bambini ricevono DTaP, vaccino antipoliomielite, MPR, Hib, vaccino antiepatite B, vaccino antivaricella e vaccino antipneumococcico coniugato, contro l'epatite A e contro il rotavirus (Fig. 116-1; *www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/vaccines-list.htm*). Il vaccino antinfluenzale viene raccomandato per i bambini dai 6 mesi ai 5 anni di età e per bambini che presentino particolari fattori di rischio o che convivano con soggetti affetti da malattie croniche. In numerosi paesi europei il vaccino antimeningococcico coniugato C viene raccomandato di routine.

TABELLA 116-2 VACCINI SPECIALI PER NEONATI, BAMBINI E ADULTI

Vaccino	Tipo	Vie di somministrazione	Indicazioni	Efficacia	Eventi avversi
Antrace	Batteri inattivati non virulenti	SC (6 dosi più richiamo annuale)	Esposizioni ad alto rischio (per es. persone a contatto con animali o che lavorano con pelli, pellicce, ossa, lana) e rischio militare di esposizione ad armi biologiche	Risposta anticorpale nel 90% dei casi, efficacia incerta	Non si conoscono eventi avversi gravi
Tubercolosi (BCG)	Batteri vivi (*Mycobacterium bovis* attenuato)	ID	Generalmente non raccomandato negli USA per il basso rischio di TBC e per l'interferenza con il test della PPD. Da considerarsi nei bambini PPD-negativi che abbiano avuto un contatto prolungato con pazienti curati senza successo o con TBC farmaco-resistente e negli operatori sanitari in ambienti ad alto rischio. Non raccomandata nei soggetti immunodepressi	Variabile per la TBC polmonare negli adulti; meglio se utilizzata nei bambini per prevenire le forme tubercolari infantili, la meningite e la TBC miliare	Adenite localizzata o tubercolosi disseminata nei soggetti immunocompromessi
Colera	Batteri interi uccisi	Orale	Viaggiatori verso aree endemiche; non raccomandata per i cittadini statunitensi per il basso rischio; non disponibile negli Stati Uniti	60-85%, durata breve	Spesso febbre, reazioni locali, dolore e gonfiore
Peste	Batteri inattivati	IM	Operatori sanitari, stranieri in aree endemiche, viaggiatori (?)	Risposta anticorpale nel 90% dei casi, efficacia incerta	Reazioni locali nel 10% dei casi, rari ascessi sterili e reazioni di ipersensibilità
Rabbia	Virus inattivato replicato in colture cellulari (cellule umane diploidi o cellule embrionali di pollo purificate) o replicato in colture cellulari e assorbito da fosfato di alluminio	IM o ID	Immunizzazione prima dell'esposizione nei viaggiatori diretti in aree ad alto rischio, nei tecnici di laboratorio e nei veterinari. Immunizzazione dopo l'esposizione per morso di un animale con sospetta rabbia	Quasi nel 100% come immunizzazione sia prima sia dopo l'esposizione	Nel 25% dei casi reazioni locali; il 6% dei pazienti che riceve dosi di richiamo può sviluppare reazioni da immunocomplesso con artropatia, artrite e angioedema
Febbre gialla	Virus vivo attenuato	SC	Viaggiatori verso aree endemiche, tecnici di laboratorio	Alta	Rare complicanze neurologiche (encefalite, encefalopatia) o sistemiche (febbre, ipotensione, insufficienza renale, respiratoria o epatica; linfopenia, trombocitopenia, elevato rischio di morte)
Encefalite giappo-nese B	Virus inattivato	SC	Viaggiatori verso aree endemiche	80-90%	Comuni reazione anafilattica e reazione allergica grave ritardata; i riceventi devono essere tenuti sotto osservazione per 10 giorni
Tifo	Polisaccaride Vi purificato (non nei bambini di età inferiore a 2 anni)	IM	Viaggiatori (età superiore a 2 anni), non febbrili, diretti verso aree ad alto rischio (Sudest asiatico o altri paesi in via di sviluppo)	50-80%	Reazioni locali lievi
	Orale vivo attenuato con ceppo Ty21	Orale	Viaggiatori (età superiore a 6 anni) diretti verso le aree sopraccitate, ad accezione di soggetti febbrili o che abbiano assunto antibiotici orali nelle ultime 24 ore	50-80%	Nessuna

Nota: BCG, bacillo di Calmette-Guérin; ID, intradermica; IM, intramuscolare; PPD, proteina derivata purificata; SC, sottocutanea; TBC, tubercolosi.
Fonte: Raccomandazioni dell'Advisory Commitee on Immunization Practices dei Centers for Disease Control and Prevention, dell'American Academy of Pediatrics e dell'American College of Physicians.

Adolescenti Attualmente si raccomanda la somministrazione routinaria a tutti gli adolescenti del vaccino coniugato antimeningococcico quadrivalente, contenente i sierotipi A, C, Y e W135, e del vaccino di nuova formulazione Tdap. Sarebbe opportuno somministrare il vaccino HPV alle ragazze di 11-12 anni e, in ogni caso, prima dell'inizio dell'attività sessuale (Fig. 116-1; *www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/teen-schedule.htm*).

Adulti, compresi gli studenti del college (Fig. 116-2) Le raccomandazioni vaccinali per l'età adulta (dai 18 anni in su) rientrano in quattro categorie: 1) vaccini di routine per tutti gli adulti; 2) vaccini per gruppi di soggetti a elevata esposizione (personale sanitario e altri lavoratori che prestano attività in comunità, detenuti, studenti, militari, viaggiatori diretti verso aree endemiche, tossicodipendenti, omosessuali); 3) vaccini per soggetti ad alto rischio di conseguenze gravi a seguito dell'infezione (donne in gravidanza, persone anziane, pazienti con malattie croniche come il diabete, alcolismo, immunodeficienze, malattie renali, epatiche, respiratorie o cardiache); 4) vaccini per persone che hanno contatti domestici con i soggetti indicati al punto 3.

Poiché una rilevante percentuale di adulti negli Stati Uniti non possiede più livelli anticorpali protettivi nei confronti di tetano e difterite, tutti gli adulti dovrebbero ricevere dosi di richiamo di routine di Td ogni 10 anni. Per coloro che hanno meno di 65 anni, si raccomanda la sostituzione del consueto richiamo Td con un'unica dose di Tdap, adatta agli adulti. Le donne gravide, che abbiano ricevuto l'ultima dose di richiamo Td da più di 10 anni, dovrebbero effettuare il richiamo al II o III trimestre di gravidanza; quelle che hanno effettuato il richiamo da meno di 10 anni (entro i due anni precedenti) dovrebbero ricevere Tdap dopo il parto. Gli adulti che hanno contatti con bambini al di sotto dei 12 mesi di età dovrebbero effettuare una dose singola di Tdap, almeno due settimane prima del contatto – se il richiamo Td più recente risale a più di due anni prima. Se non sono stati immunizzati in precedenza, gli adulti necessitano di un ciclo di immunizzazione primaria di Td. Giovani adulti senza evidenza sierologica o storia affidabile di vaccinazione o malattia dovrebbero essere vaccinati contro morbillo, parotite, rosolia e varicella. Si raccomanda una seconda dose di vaccino MPR nei gruppi ad alto rischio di esposizione e negli operatori sanitari, insieme ad alcune altre indicazioni. A meno che non abbiano una prova documentata dell'immunità, a tutte le donne in età fertile (non gravide) dovrebbe essere somministrato il vaccino della rosolia. Donne gravide de suscettibili alla rosolia, dovrebbero essere vaccinate il più presto possi-

bile dopo il parto. Vaccini contenenti virus vivi come il vaccino MPR e quello per la varicella sono controindicati nelle donne gravide e negli individui immunodepressi. L'immunizzazione di routine contro la poliomielite (con vaccino inattivato) non è raccomandata per gli adulti a meno che non siano particolarmente a rischio di esposizione a causa di un viaggio o di un soggiorno in aree endemiche. Gli studenti dei college, in particolare le matricole che vivono in comunità, come pure i militari, hanno un rischio maggiore di meningite meningococcica. A queste persone dovrebbe essere proposto il vaccino coniugato polisaccaridico antimeningococcico per i sierotipi A, C, Y e W135.

Le attuali raccomandazioni includono anche la somministrazione annuale routinaria del vaccino antinfluenzale ai soggetti di ogni età con patologie croniche, ai loro conviventi e a tutti gli adulti di età superiore ai 50 anni. Analogamente il vaccino polisaccaridico antipneumococcico polivalente è raccomandato nei soggetti di età superiore ai 65 anni e in tutte le persone affette da patologie croniche. Il vaccino contro l'epatite B è raccomandato in tutti i soggetti con elevato rischio di esposizione per motivi clinici, lavorativi, comportamentali o legati ai viaggi, compresi i pazienti sottoposti a emodialisi, i soggetti che ricevono periodicamente trasfusioni di fattori di coagulazione, gli operatori sanitari esposti a sangue o a prodotti biologici potenzialmente contaminati, gli operatori delle comunità per malati mentali, i viaggiatori diretti verso aree a elevata endemia, i soggetti a elevato rischio di malattie a trasmissione sessuale, i tossicodipendenti, i soggetti che convivono con portatori di HBsAg. Il vaccino contro l'epatite A è raccomandato per gli stessi gruppi di persone e per coloro i quali sono affetti da epatopatie o coagulopatie croniche. Vi sono poi altri vaccini, a impiego selettivo, la cui indicazione dipende da eventuali esposizioni connesse a viaggi o motivi occupazionali (per es., vaccini contro l'encefalite giapponese B, la febbre tifoide, la febbre gialla e la rabbia). Le raccomandazioni specifiche per l'impiego di questi vaccini negli Stati Uniti sono disponibili nel sito *www. cdc. gov/nip/recs/adult-schedule. htm.*

Somministrazione simultanea di vaccini multipli Non esistono controindicazioni alla somministrazione contemporanea di multipli vaccini individualmente, sebbene l'utilizzo di vaccini combinati possa ridurre significativamente il numero di iniezioni necessarie durante i primi due anni di vita. La somministrazione simultanea di DTap/Hib non dovrebbe essere utilizzata nei bambini poiché determina una risposta subottimale a Hib; la combinazione può essere utilizzata per le dosi di richiamo.

La somministrazione contemporanea dei vaccini maggiormente utilizzati, vivi e attenuati, non ha portato a risposte anticorpali differenti o a un aumentato tasso di eventi avversi. Di fatto, questo approccio aumenta la probabilità che ogni bambino completi la propria scheda vaccinale. La somministrazione contemporanea di più vaccini è utile, in qualsiasi fascia di età, in presenza di una potenziale esposizione a più malattie infettive come nei viaggi verso zone endemiche. Vaccini contenenti virus vivi possono essere somministrati insieme nello stesso giorno; se questo approccio non è possibile, dovrebbe essere garantito un intervallo di almeno 30 giorni in modo da evitare l'interferenza fra le risposte dei diversi ceppi di vaccino somministrato.

Poiché alte dosi di immunoglobuline possono diminuire l'efficacia del vaccino contro il morbillo e la rosolia, è raccomandato un intervallo di almeno 3 mesi tra la somministrazione di immunoglobuline e quella del vaccino MPR o delle sue componenti. L'immunizzazione contro la rosolia nel periodo successivo al parto non deve essere differita a causa della somministrazione di immunoglobuline anti-Rho (D) o di altri emoderivati nell'ultimo trimestre di gravidanza o al momento del parto. La somministrazione di qualunque prodotto immunoglobulinico in soggetti recentemente vaccinati andrebbe rimandata, se possibile, di almeno 14 giorni, al fine di permettere un'appropriata replicazione virale con conseguente induzione della risposta immunitaria. In generale, le interazioni fra immunoglobuline e vaccini inattivati sono minime; un'immunizzazione passiva profilattica post-esposizione, può essere eseguita contemporaneamente alla somministrazione del vaccino nel caso sia dell'epatite B sia del tetano, ottenendo tanto la protezione immediata quanto l'immunizzazione permanente.

Eventi avversi I vaccini solitamente sono molto sicuri. È raro che eventi avversi gravi siano imputabili ai vaccini attualmente autorizzati. Nonostante il successo dei programmi di vaccinazione e l'effettiva scomparsa dagli Stati Uniti di alcune malattie prevenibili tramite vaccinazione, le preoccupazioni circa gli effetti avversi dei vaccini sono paradossalmente aumentate. Di conseguenza alcuni genitori si sono rifiutati di far vaccinare i propri figli.

Una *reazione indesiderata* o *effetto collaterale* di un vaccino è un effetto indesiderato causato dalla somministrazione di un vaccino ed estraneo al suo scopo primario (l'induzione dello stato di immunità). Una reazione indesiderata può essere o una reazione reale al vaccino o un evento temporalmente correlato alla somministrazione del vaccino ma non dipendente dal vaccino stesso. Dato che i vaccini vengono somministrati di routine nell'infanzia, eventi coincidenti sono inevitabili. Poiché la comprensione dei meccanismi biologici che causano eventi avversi è ancora limitata, un piccolo numero di proteste ampiamente pubblicizzate – non supportate da dati o analisi che le avvalorino – ha fatto crescere il sospetto che alcuni o addirittura tutti i vaccini possano causare inaccettabili eventi avversi. Gruppi di attivisti antivaccino promuovono concretamente il boicottaggio della pratica vaccinale poiché credono che alcuni vaccini causino alcune patologie (per es., l'autismo). Tale situazione rappresenta una sfida per la classe medica e i responsabili della sanità pubblica, chiamati all'opera di educazione sanitaria dei genitori circa i rischi e i benefici della pratica vaccinale.

Di fatto, i vaccini moderni, sicuri ed efficaci, sono pur sempre associati in alcuni casi a eventi avversi che variano da fenomeni frequenti e lievi a effetti rari e potenzialmente letali. La decisione di raccomandare un vaccino coinvolge la valutazione del rischio della malattia e delle complicanze in coloro che rimangono non immunizzati e il rapporto rischio-beneficio del vaccino stesso. Poiché tali fattori possono variare nel tempo, è essenziale effettuare una valutazione continua del beneficio della collettività rispetto al rischio del singolo individuo. Le controindicazioni, vere e false, alle vaccinazioni in età infantile e le opportune precauzioni d'impiego di specifici vaccini sono riportate dai CDC (Tab. 116-3); informazioni aggiornate sono disponibili nel sito *www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications_guide.pdf.* Un possibile legame tra il vaccino contro il morbillo e l'autismo è stato oggetto di forti controversie internazionali. L'istituto di Medicina della U.S. National Academies of Science ha di recente pubblicato quattro rapporti che: 1) non avvalorano un nesso causale tra vaccini e sclerosi multipla, alterazioni dello sviluppo neurologico (per es., autismo) o disfunzioni immunitarie; 2) non forniscono prove a sostegno del rapporto temporale tra vaccinazioni e tali condizioni patologiche; 3) non mettono in luce alcun nesso biologico plausibile che sostenga il supposto nesso causale.

Un esempio illuminante è il caso di Rotashield, vaccinazione contro il rotavirus con vaccino ricombinante rhesus, che è stato introdotto negli Stati Uniti per l'utilizzo routinario alla fine degli anni Novanta. Entro 9 mesi dalla sua introduzione, sono stati riportati dai CDC casi di intussuscezione intestinale temporalmente associati alla prima dose di tale vaccinazione. Questa notizia ha portato dapprima all'interruzione della vaccinazione, successivamente al ritiro del vaccino dal commercio e, da ultimo, alla cessazione della sua produzione. Il ritiro del vaccino dagli Stati Uniti ha reso impossibile il suo impiego nei paesi in via di sviluppo dove, il rischio d'intussuscezione sarebbe stato ampiamente compensato dal beneficio di una ridotta mortalità per diarrea da rotavirus. Oggi è chiaro che la suscettibilità all'intussuscezione è correlata con l'età e che nessun evento si verifica nei bambini di età inferiore ai 90 giorni. Circa dieci anni dopo, negli Stati Uniti un nuovo vaccino contro il rotavirus è stato autorizzato e raccomandato per utilizzo routinario a partire dai 2 mesi di età. Contemporaneamente, 4-5 milioni di bambini sono morti di diarrea da rotavirus nei paesi in via di sviluppo; la maggior parte di queste morti poteva essere evitata tramite il vaccino originale rotavirus rhesus.

Le componenti dei vaccini, fra cui gli antigeni protettivi, le proteine animali introdotte nel corso della produzione dei vaccini, gli antibiotici e altri preservanti e stabilizzanti, possono certamente essere la causa di reazioni allergiche in alcuni soggetti vaccinati. Tali reazioni possono essere locali oppure di tipo urticarioide oppure di natura anafilattica grave. L'allergene più comune è rappresentato dalle proteine dell'uovo presenti nei vaccini contro il morbillo, la parotite, l'influenza e la febbre gialla, preparati a partire da uova embrionate. La gelatina, impiegata come stabilizzatore termico, è stata ritenuta responsabile di reazioni allergiche gravi ma rare. Reazioni locali o sistemiche (probabilmente dovute a complessi antigene-anticorpo) possono anche essere causate dalla somministrazione troppo frequente di vaccini quali Td, anatossina difterica tetanica, o vaccino antirabbico. Poiché i vaccini virali vivi possono interferire con la risposta tubercolinica, l'intradermoreazione tubercolinica deve essere eseguita il giorno stesso della somministrazione vaccinale oppure almeno sei mesi dopo.

IMPIEGO DEI VACCINI IN CIRCOSTANZE PARTICOLARI

Allattamento Né i vaccini uccisi né quelli vivi rappresentano un rischio per le madri che allattano e neppure per i neonati. I bambini allattati al seno possono essere vaccinati secondo gli schemi normali. Anche i bambini prematuri possono essere vaccinati all'età cronologica appropriata. La sieroconversione, in risposta al vaccino dell'epatite alla nascita, può essere compromessa in alcuni bambini prematuri con peso alla nascita inferiore ai 2000 g. Entro il compimento del mese, comunque, i bambini prematuri, a prescindere dal peso alla nascita e dall'età gestazionale, hanno la stessa

TABELLA 116-3 CONTROINDICAZIONI VALIDE E NON VALIDE ALLA VACCINAZIONE

Vaccino	Controindicazioni valide[a]	Controindicazioni non valide
Tutti i vaccini in generale	Reazioni allergiche gravi (per es., anafilassi) a una precedente dose o a un componente vaccinale *Precauzioni*: concomitanti patologie moderate o gravi con o senza febbre	Malattia acuta lieve con o senza febbre Reazioni locali da lievi a moderate; febbre bassa o moderata dopo una precedente dose Mancanza di un precedente esame obiettivo in un soggetto apparentemente sano Terapia antimicrobica in corso (a eccezione di alcuni vaccini batterici vivi) Fase di convalescenza Nascita prematura (a eccezione dell'epatite B in alcune circostanze) Recente esposizione a malattie infettive Storia di allergia alla penicillina, altre allergie, parenti con allergie, aver ricevuto un trattamento di desensibilizzazione
DTaP[b]	Reazioni allergiche gravi a una dose precedente o a un componente del vaccino (per es., coma, ridotto livello di coscienza, convulsioni prolungate) entro 7 giorni dalla dose precedente di DTP o DTaP Progressivo disturbo neurologico, come spasmi infantili, epilessia non controllata, encefalopatia progressiva: rimandare DTaP sino a che lo stato neurologico non venga chiarito e stabilizzato *Precauzioni*: febbre fino a 40,5 °C e oltre entro 48 ore dopo una precedente dose di DTP o DTaP Collasso o stato simile allo shock (episodio di ipotonia iporesponsiva entro 48 ore dalla precedente dose di DTP o DTaP). Crisi epilettica entro 3 giorni dalla precedente dose di DTP o DTaP Pianto persistente, inconsolabile della durata di 3-48 ore dopo una dose precedente di DTP o DTaP. Malattia moderata o grave con o senza febbre	Temperatura inferiore a 40,5 °C; malessere; lieve sonnolenza dopo una prima dose di DTP o DTaP Storia familiare di crisi epilettiche, di sindrome della morte improvvisa nel neonato o di eventi avversi dopo DTP o DTap Condizioni neurologiche stabili (quali paralisi cerebrale, convulsioni sotto controllo, ritardo dello sviluppo)
DT, Td	Reazione allergica grave a una precedente dose o a un componente del vaccino *Precauzioni*: sindrome di Guillain-Barré a meno di 6 settimane da una dose di vaccino contenente l'anatossina tetanica Malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	
IPV	Reazione allergica grave a una dose precedente o a un componente del vaccino *Precauzioni*: gravidanza, malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	
MPR	Reazione allergica grave a una dose precedente o a un componente del vaccino Gravidanza Immunodeficienza grave conosciuta (per es., immunodeficienza congenita, tumori ematologici o solidi, terapia a lungo termine immunosoppressiva o infezione da HIV con sintomatologia grave) *Precauzioni*: recente (meno di 11 mesi) somministrazione di emoderivati contenenti anticorpi (lo specifico intervallo dipende dal prodotto); storia di trombocitopenia e porpora trombocitopenica; malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	Intradermoreazione cutanea (PPD) positiva; esecuzione contemporanea della PPD Allattamento Gravidanza della madre del soggetto da vaccinare o dei contatti stretti (conviventi, vicini); il soggetto da vaccinare è una donna in età fertile o un membro della famiglia o dei contatti della famiglia con immunodeficienza; infezione da HIV asintomatica o moderatamente sintomatica; allergia alle uova
Hib	Reazione allergica grave conseguente a una dose precedente o a un componente del vaccino Età inferiore a 6 anni *Precauzioni*: malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	
Epatite B	Reazione allergica grave a una dose precedente o a un componente del vaccino *Precauzioni*: neonati di peso inferiore a 2000 g, malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	Gravidanza, malattie autoimmuni (per es., LES o artrite reumatoide)
Epatite A	Reazione allergica grave conseguente a una dose precedente o a un componente del vaccino *Precauzioni*: gravidanza; malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	
Varicella	Reazione allergica grave a una dose precedente o a un componente del vaccino Rilevante soppressione dell'immunità cellulare Gravidanza *Precauzioni*: recente (meno di 11 mesi) somministrazione di emoderivati contenenti anticorpi (lo specifico intervallo dipende dal prodotto)	Gravidanza della madre del soggetto da vaccinare o dei contatti stretti (conviventi, vicini) Membri della famiglia o conviventi con immunodeficienza; infezione da HIV asintomatica o moderatamente sintomatica
Vaccino coniugato pneumococcico	Reazione allergica grave a una dose precedente o a un componente del vaccino *Precauzioni*: malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	
Influenza	Reazione allergica grave a una dose precedente o a un componente del vaccino *Precauzioni*: malattia acuta moderata o grave con o senza febbre	Allergia (da contatto) non grave al lattice o al thiomersal; somministrazione concomitante di warfarin o aminofillina
Vaccino polisaccaridico pneumococcico	Reazione allergica grave a una dose precedente o a un componente del vaccino *Precauzioni*: malattia moderata o grave con o senza febbre	

[a] Gli eventi o le condizioni elencate come precauzioni dovrebbero essere riviste con attenzione. I rischi e i benefici della somministrazione di un singolo vaccino in una persona in queste circostanze dovrebbero essere attentamente considerati. Se si crede che il rischio superi il beneficio, la vaccinazione non dovrebbe essere somministrata.
[b] Si dovrebbe valutare caso per caso per stabilire quando somministrare DTaP in bambini con provati o sospetti disturbi neurologici sottostanti.
Nota: DT, difterite e anatossina tetanica; DTaP, vaccino contro difterite, tetano e antipertosse acellulare; Hib, vaccino anti *Haemophilus influenzae* di tipo b; IPV, vaccino inattivato antipolio; MPR vaccino contro morbillo, parotite e rosolia; Td, tetano e anatossina difterica a dose ridotta, assorbito.
Fonte: General Reccomandations on Immunization. MMWR 51(RR02):1,2002.

probabilità di rispondere adeguatamente ai vaccini dei bambini con peso più elevato e di età maggiore.

Rischi occupazionali Per la maggior parte dei settori lavorativi, non sono state elaborate delle raccomandazioni per l'immunizzazione. L'Occupational Safety and Health Admnistration si occupa, negli Stati Uniti, dell'immunizzazione degli operatori sanitari nei confronti del virus dell'epatite B. Personale impiegato nella cura di pazienti affetti da patologie croniche può trasmettere l'influenza e dovrebbe pertanto essere vaccinato annualmente, indipendentemente dall'età. La rosolia viene trasmessa a/e dagli operatori sanitari nelle strutture mediche, soprattutto in quelle pediatriche. Gli operatori sanitari, che potrebbero trasmettere la rosolia a donne gravide, dovrebbero dimostrare di essere immuni alla rosolia; gli individui suscettibili dovrebbero essere prontamente immunizzati. Il personale sanitario è anche esposto a un maggior rischio di essere colpito da morbillo e varicella, rispetto alla popolazione generale, e coloro i quali possono venire a con-

tatto con pazienti affetti da morbillo e varicella devono dimostrare di essere immuni o essere vaccinati.

Infezione da HIV e altre condizioni mediche I pochi studi disponibili sui soggetti HIV-positivi non hanno evidenziato un incremento del rischio di effetti collaterali da vaccini vivi o inattivati. Non bisogna essere sorpresi dal fatto che la risposta immunitaria nei soggetti immunodepressi possa essere meno forte che in quelli con normale sistema immunitario; perciò i pazienti HIV-positivi dovrebbero essere immunizzati con i vaccini raccomandati allo stesso modo delle persone con normale sistema immunitario e al più presto possibile, nel corso della loro storia clinica, prima che il sistema immunitario venga significatamene compromesso. Qualora sia indicata la vaccinazione MPR, i pazienti HIV-positivi possono ricevere il vaccino standard vivo attenuato; in caso sia necessaria la vaccinazione antipolio, questi pazienti e i loro conviventi dovrebbero ricevere il vaccino attenuato antipolio.

Anche se è prudente, non è necessario effettuare il test per l'HIV prima di decidere di effettuare l'immunizzazione di individui asintomatici, che appartengono a gruppi notoriamente a rischio di HIV. I vaccini vivi attenuati sono controindicati in altri tipi di pazienti immunocompromessi, inclusi coloro che sono affetti da sindrome da immunodeficienza congenita, soggetti splenectomizzati e coloro che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva. In casi particolari, possono essere indicate pratiche di immunizzazione passiva con preparati immunoglobulinici o anatossinici, sia come profilassi successiva all'esposizione sia come terapia di un'infezione già acquisita.

Viaggi (Vedi anche Cap. 117) Il diritto sanitario internazionale consente che una nazione richieda, prima di concedere il permesso d'ingresso, il certificato di vaccinazione contro la febbre gialla e il colera, sebbene il vaccino anticolerico parenterale inattivato attualmente disponibile non rappresenti un efficace sistema di immunizzazione. È compito dei viaggiatori informarsi sugli obblighi di vaccinazione che permettono l'ingresso nei paesi che s'intende visitare nel corso di un viaggio per evitare di essere fermati alla frontiera o di essere vaccinati sul posto con il relativo rischio che vengano utilizzati strumenti non sterili. Prima d'iniziare un viaggio, in particolare nei paesi in via di sviluppo, i lattanti, i bambini e gli adulti dovrebbero essere regolarmente immunizzati nei confronti della poliomielite, del morbillo e con i vaccini DTaP o Tdap, a seconda dell'età. Per i viaggiatori si raccomanda la vaccinazione contro l'epatite A e B. Vaccini di uso particolare (Tab. 116-2), come quelli contro la rabbia, il tifo, l'encefalite B giapponese e la peste, dovrebbero essere presi in considerazione per le persone che intendono percorrere rotte turistiche inusuali o che trascorreranno lunghi periodi in zone rurali in regioni endemiche per quella specifica patologia. Nella maggior parte delle città degli Stati Uniti esiste un ufficio per le vaccinazioni internazionali che si tiene aggiornato sulla situazione globale epidemiologica e fornisce i vaccini appropriati. Anche i CDC hanno un sito specializzato per i viaggiatori (*www.cdc.gov/travel*).

TEMI CONTROVERSI

Anche se i vaccini sono molto sicuri ed effetti avversi gravi provocati da vaccini autorizzati sono rari, il recente aumento dei casi di autismo ha indotto alcuni genitori di bambini affetti da tale patologia ad affermare che il thiomersal, utilizzato come conservante, sia la causa della patologia stessa. Nessuno studio ha finora chiamato in causa il thiomersal o i vaccini nei quali è stato utilizzato, come possibile causa di questi disturbi; comunque, ben il 50% dei casi di autismo antecedenti il Vaccine Injury Compensation Programme era probabilmente legato al mercurio. Nel 1999 il thiomersal è stato tolto dalle formulazioni in dose singola raccomandate per i vaccini infantili negli Stati Uniti; l'eccezione è costituita dal vaccino antinfluenzale, per il quale preparati privi di thiomersal sono stati forniti in piccole quantità. Non esistono prove che la frequenza di diagnosi di autismo sia cambiata da quando è stato sospeso l'utilizzo di thiomersal ma sono necessarie ulteriori osservazioni nel tempo. È importante risolvere queste controversie, soprattutto perché è difficile assicurare la sterilità dei prodotti senza l'utilizzo del conservante nei paesi in via di sviluppo, ove l'uso di fiale di vaccino multidose risulta avere un miglior rapporto costo-beneficio.

Negli Stati Uniti persiste la disparità di copertura vaccinale tra le comunità di maggioranza e quelle di minoranza. Le ragioni della bassa copertura vaccinale comprendono: il limitato accesso al sistema sanitario, la mancanza di copertura assicurativa, il ruolo scarsamente prioritario della prevenzione, l'insufficiente conoscenza dei vaccini e dell'importanza di essere vaccinati. La persistenza del ceppo selvaggio di poliovirus, nei soggetti immunocompromessi, e la riacquisizione della virulenza da parte del vaccino vivo della poliomielite, in numerose comunità, hanno catalizzato il dibattito sulla questione se sia realmente possibile eradicare il virus della poliomielite dal mondo (permettendo così la cessazione della vaccinazione) o se sia meglio sperare nell'eliminazione della patologia a livello mondiale attraverso una continua immunizzazione routinaria che mantenga basso il rischio.

L'introduzione di nuovi vaccini iniettabili, in singola dose, nella scheda vaccinale pediatrica ha sollevato le preoccupazioni dei genitori circa la possibilità di effettuare più iniezioni nel corso di una singola visita. Il continuo sviluppo e controllo dei vaccini di combinazione mira a mitigare queste preoccupazioni. Anche quando sono richieste più iniezioni, gli operatori sanitari devono prodigarsi per somministrare, a ogni visita, tutti i vaccini indicati.

DISTRIBUZIONE DEI VACCINI

Negli ultimi 25 anni, negli Stati Uniti, sono stati compiuti sforzi considerevoli per assicurare l'immunizzazione attiva di tutti i bambini in età prescolare. In tutti e 50 gli Stati il certificato di immunizzazione è un requisito essenziale per l'ingresso alle scuole e in molti Stati esistono leggi che riguardano anche le scuole materne e agli asili nido. Negli Stati Uniti, nonostante il drastico impatto dell'immunizzazione e degli altri miglioramenti apportati al sistema sanitario sull'incidenza delle malattie che possono essere prevenute mediante vaccinazione, molti bambini non sono ancora vaccinati, sia nelle comunità povere con inadeguati servizi sanitari sia nelle comunità ricche, nelle quali la preoccupazione dei genitori circa gli effetti indesiderati dei vaccini spesso supera quella nei confronti di malattie ora poco comuni. La non completa vaccinazione dei bambini, in età prescolare, è stata la causa del riemergere del morbillo negli Stati Uniti negli anni 1989-91 con oltre 55 000 casi e più di 130 decessi dovuti al morbillo. In tutte le aree in cui i tassi di vaccinazione nei bambini in età prescolare sono insufficienti, si sono verificati episodi epidemici di pertosse, parotite e rosolia congenita. Mentre negli Stati Uniti la trasmissione indigena della poliomielite, del morbillo e della rosolia è stata bloccata, persistono il rischio di infezioni importate e la crescente presenza di persone suscettibili mai vaccinate prima.

ACCESSO ALL'IMMUNIZZAZIONE

Quattro sono gli ostacoli principali che possono ridurre l'accesso alle vaccinazioni infantili presso i servizi sanitari pubblici: 1) la scarsa consapevolezza dei vantaggi e la conseguente ridotta richiesta da parte della popolazione; 2) la ridotta disponibilità di centri pubblici per le vaccinazioni; 3) l'incapacità di identificare le circostanze più idonee alla somministrazione dei vaccini; 4) le inadeguate disponibilità finanziarie per i programmi di prevenzione sanitaria. A livello nazionale vengono condotte campagne educative per promuovere la consapevolezza dei genitori sul valore delle vaccinazioni e per incoraggiare gli operatori sanitari ad approfittare di ogni opportunità per vaccinare i bambini in cura.

GESTIONE DEI VACCINI

I vaccini devono essere maneggiati e conservati con cura. Deve essere posta particolare attenzione alla "catena del freddo" – dall'immagazzinamento, alla conservazione negli scaffali, alla ricostituzione e alla nuova conservazione negli scaffali dopo la ricostituzione e l'utilizzo del vaccino. I vaccini devono essere conservati a temperature di 2-8 °C e non devono essere congelati, a eccezione del vaccino della varicella e del vaccino vivo attenuato antinfluenzale. Questi ultimi due vaccini devono essere congelati a –15 °C. Il vaccino contro la varicella deve essere conservato lontano dalla luce, che inattiva il virus.

CRITERI PER LE PRATICHE DI IMMUNIZZAZIONE

Sono stati stabiliti dei criteri per l'immunizzazione di adulti e bambini per definire politiche comuni e norme d'impiego valide sia per gli ospedali pubblici sia per le strutture private (Tab. 116-4). Questi criteri rappresentano le pratiche di immunizzazione ottimali e sottolineano la necessità di distinguere tra controindicazioni effettive e condizioni che spesso sono considerate tali ma di fatto non sono controindicazioni assolute (*www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications_guide.pdf*).

Tra le controindicazioni valide applicabili a tutti i vaccini vi sono un'anamnesi di anafilassi o di reazione allergica grave a vaccini o componenti di vaccini e la presenza di una malattia moderata o grave, con o senza febbre. Ai bambini che sviluppano encefalopatie entro 72 ore dalla dose di DTP o DTaP, non devono essere somministrate ulteriori dosi; i soggetti che hanno presentato un evento "allarmante" non devono ricevere ulteriori dosi. A causa del rischio teorico per il feto, le donne in gravidanza, non devono ricevere il vaccino MPR o quello per la varicella. Diarree, malattie minori dell'apparato respiratorio con o senza febbre, reazioni locali lievi o moderate a precedenti dosi di vaccino, assunzione contemporanea o precedente di antibiotici, malnutrizione lieve o moderata e la fase di convalescenza da una malattia acuta non rappresentano controindicazioni all'immunizzazione di base. Non vaccinare un bambino per uno di questi motivi vuol dire aver perso un'occasione importante per immunizzarlo.

CONTROLLO DELLE MALATTIE PREVENIBILI TRAMITE L'IMPIEGO DEI VACCINI

Uno degli obiettivi costanti della sanità pubblica è l'immunità individuale e di gregge. L'opera non è tuttavia completa neppure quando la popolazione è completamente vaccinata; è, infatti, essenziale che ogni successiva generazione possa essere vaccinata sino a quando esista il concreto pericolo che l'infezione che si vuole prevenire possa essere importata da una qualsiasi parte del mondo. La continua sorveglianza e la notifica dei casi di malattia agli enti sanitari locali e statali sono essenziali per raggiungere questi obiettivi. In pratica, negli Stati Uniti, per tutte le patologie per le quali esiste un vaccino efficace vi è obbligo di notifica e i dati relativi ai singoli casi vengono continuamente trasmessi ai CDC. Questi dati vengono utilizzati per identificare epidemie o altri eventi insoliti che richiedono ulteriori approfondimenti, nonché per valutare i principi e le strategie dei programmi di prevenzione e controllo.

CONSIDERAZIONI DI CARATTERE INTERNAZIONALE

Con l'istituzione dell'Expanded Programme of Immunization (EPI) da parte dell'OMS nel 1981 e il coinvolgimento dell'UNICEF nel potenziamento del programma, il livello di copertura vaccinale nei confronti delle principali malattie prevenibili tramite vaccinazione (bacillo di Calmette-Guérin, poliomielite, DTP/DTaP e morbillo) è salito, a livello mondiale, dal 5 all'80% circa, sebbene la copertura vaccinale non significhi sempre immunità protettiva. Ogni anno l'immunizzazione consente la prevenzione di circa 2,7 milioni di decessi per morbillo, tetano neonatale e pertosse e di circa 200 000 casi di paralisi da poliomielite. Nonostante il successo di questo programma, numerose malattie prevenibili mediante vaccinazione rimangono a prevalenza elevata in molti paesi in via di sviluppo. Il morbillo, per esempio, continua a uccidere 500 000 bambini ogni anno e i casi di difterite, pertosse, poliomielite e tetano neonatale toccano ancora percentuali inaccettabilmente elevate. Si stima che il 20-35% di tutte le morti nei bambini sia causato da malattie che le vaccinazioni avrebbero potuto evitare.

Nei paesi in via di sviluppo, oltre agli antigeni normalmente inclusi nell'EPI, altri vaccini (contro epatite B, Hib, encefalite giapponese B, febbre gialla, meningococco, parotite e rosolia) vengono impiegati, su base regionale, in rapporto alle caratteristiche epidemiologiche della malattia e alle risorse disponibili. Il principio alla base dell'introduzione del vaccino antiepatite B in Africa e in Asia risiede nella necessità di prevenire il possibile, conseguente sviluppo di carcinoma epatocellulare, fortemente correlato con l'infezione cronica contratta in età neonatale o infantile. La somministrazione dei vaccini nel corso di campagne di vaccinazione di massa e nelle giornate di vaccinazione nazionale, svoltesi anche durante guerre civili e insurrezioni, ha comportato l'interruzione della trasmissione della poliomielite e l'eliminazione virtuale del morbillo dall'emisfero occidentale. Le periodiche campagne di vaccinazione costituiscono un utile complemento alla normale pratica di vaccinazione di routine in età infantile secondo la strategia "recupera, sorveglia, aggiorna" *(catch-up, follow-up, keep-up)*. Nonostante questi successi, persistono ancora preoccupazioni circa l'adeguatezza delle strategie a lungo termine nel garantirne la continuità, l'impatto delle campagne di vaccinazione sulla normale attività vaccinale e le pratiche iniettive non sicure.

Poiché gli agenti infettivi non conoscono frontiere politiche e geografiche, la presenza di malattie infettive fuori controllo, in qualsiasi parte del mondo, rappresenta un pericolo per gli Stati Uniti, anche indipendentemente dalla minaccia del bioterrorismo. I vaccini offrono l'opportunità di controllare efficacemente e di eliminare alcune malattie attraverso la protezione individuale e di gruppo. I vaccini rappresentano la migliore speranza sociale per bloccare la pandemia dell'HIV e per controllare efficacemente la malaria e la tubercolosi. I problemi relativi a costi, debiti, rischi e profitti limitano l'interesse delle industrie farmaceutiche nei confronti dei vaccini per le malattie infettive dei poveri.

TABELLA 116-4 PRATICHE STANDARD DI IMMUNIZZAZIONE

Pratiche di immunizzazione nei bambini e negli adolescenti

1. I servizi di immunizzazione siano sempre disponibili
2. Le vaccinazioni vengano coordinate con gli altri servizi sanitari e, laddove possibile, messe a disposizione in una struttura sanitaria
3. È necessario identificare e ridurre il più possibile gli ostacoli alle pratiche di vaccinazione
4. I costi per il paziente devono essere minimizzati
5. Gli operatori sanitari devono aggiornarsi sullo stato vaccinale e le condizioni cliniche del paziente a ogni incontro per determinare quali vaccini siano necessari
6. Gli operatori sanitari devono applicare e seguire solo le vere controindicazioni mediche
7. Genitori/tutori e pazienti devono essere educati circa i rischi e i benefici delle vaccinazioni tramite gli appropriati metodi culturali e con un linguaggio facilmente comprensibile
8. Gli operatori sanitari devono seguire le appropriate procedure nel conservare e maneggiare i vaccini
9. Protocolli aggiornati scritti, inerenti le vaccinazioni, siano disponibili in tutti i luoghi in cui le vaccinazioni vengono somministrate
10. Le persone che somministrano i vaccini e l'intero staff che supporta la gestione e la somministrazione dei vaccini stessi devono essere istruiti e ricevere un'educazione basata sul continuo aggiornamento
11. Gli operatori sanitari devono somministrare contemporaneamente il numero maggiore di vaccini possibile
12. I dati dei vaccini di ciascun paziente devono essere registrati accuratamente, in maniera completa ed essere accessibili a tutti
13. Gli operatori sanitari sono tenuti a riportare in modo sollecito e accurato qualsiasi evento avverso postvaccinale alle autorità sanitarie
14. Tutto il personale che viene a contatto con i pazienti deve essere vaccinato
15. Si utilizzino sistemi per ricordare ai genitori/tutori, ai pazienti e agli operatori sanitari quando devono essere fatte le vaccinazioni e per richiamare i pazienti che non abbiano rispettato il corretto calendario vaccinale
16. Le schede vaccinali, i dati clinici dei pazienti e i livelli di copertura vaccinale devono essere controllati annualmente
17. L'approccio degli operatori sanitari sia orientato verso il paziente ma tenga anche conto delle esigenze della comunità

Pratiche di immunizzazione nell'adulto

1. I servizi di immunizzazione siano sempre disponibili
2. È necessario identificare e ridurre il più possibile gli ostacoli alle pratiche di vaccinazione
3. I costi per i pazienti meno abbienti devono esere minimizzati
4. Gli operatori sanitari controllino, a cadenza regolare, lo stato vaccinale del paziente
5. Gli operatori sanitari tengano conto delle controindicazioni valide
6. I pazienti vengano educati circa i rischi e i benefici dei vaccini con un linguaggio semplice
7. Protocolli aggiornati scritti, inerenti le vaccinazioni, siano disponibili in tutti i luoghi in cui le vaccinazioni vengono somministrate
8. Le persone che somministrano i vaccini siano istruite adeguatamente
9. Gli operatori sanitari raccomandino la somministrazione di tutte le dosi vaccinali indicate
10. I dati vaccinali del paziente devono essere registrati in modo accurato e accessibile a tutti
11. Tutto il personale che viene a contatto con i pazienti deve essere vaccinato
12. Si utilizzino sistemi per ricordare ai pazienti e agli operatori sanitari quando devono essere fatte le vaccinazioni e per richiamare i pazienti che non abbiano rispettato il corretto calendario vaccinale
13. Si utilizzino direttive aggiornate
14. Vengano attuati regolari controlli dei livelli di copertura vaccinale nella pratica di immunizzazione
15. L'approccio degli operatori sanitari sia orientato verso il paziente ma tenga anche conto delle esigenze della comunità

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 2006 Appendice H. Queste norme sono reperibili su *www.cdc.gov/nip/publications*.

FONTI DI INFORMAZIONE SULL'IMMUNIZZAZIONE

- Note ufficiali contenute nelle confezioni dei vaccini e norme sulla somministrazione dei vaccini provenienti dai CDC
- Rapporto del Committee on Infectious Diseases dell'American Academy of Pediatrics ("Red Book")
- Raccomandazioni dell'Advisory Committee on Immunization Practices, CDC
- Guida per l'immunizzazione degli adulti, American College of Physicians
- Health Information for International Travel (pubblicazione annuale) e Advisory Memoranda on Travel (pubblicazione periodica), CDC
- Control of Communicable Diseases in Man, American Public Health Association
- Technical Bulletin of the College of Obstetrics and Gynecology
- National Network for Immunization Information, Infectious Diseases Society of America/Pediatric Infectious Disease Society American Academy of Pediatrics/American Nurses Association

BIBLIOGRAFIA

BONHOEFFER J, HEININGER U: Immunization: Perception and evidence. Curr Opin Infect Dis 20:237, 2007

BROWN NJ et al: Vaccination, seizures and "vaccine damage." Curr Opin Neurol 20:181, 2007

BRUCE AYLWARD R et al: Risk management in a polio-free world. Risk Anal 26:1441, 2006

GOLDIE S: A public health approach to cervical cancer control: Considerations of screening and vaccination strategies. Int J Gynaecol Obstet 94(Suppl 1):S95, 2006

JACOBSON RM et al: Why is evidence-based medicine so harsh on vaccines? An exploration of the method and its natural biases. Vaccine 25:3165, 2007

KAUFMANN SH: The contribution of immunology to the rational design of novel antibacterial vaccines. Nat Rev Microbiol 5:491, 2007

KIMMEL SR et al: Addressing immunization barriers, benefits, and risks. J Fam Pract 56:S61, 2007

REELER AV: Anthropological perspectives on injections: A reivew. Bull World Health Organ 78:135, 2000

THOMPSON KM, TEBBENS RJ: Eradication versus control for poliomyelitis: An economic anlysis. Lancet 369:1363, 2007

VAN DER ZEIJST BA et al: On the design of national vaccination programmes. Vaccine 25:3143, 2007

117 Norme sanitarie per i viaggiatori internazionali

Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

Secondo l'Organizzazione Mondiale del Turismo, il numero dei viaggiatori internazionali ha raggiunto nel 2004 la cifra record di 763 milioni. Questo dato indica un incremento dell'11% rispetto al 2003 – la percentuale più alta nonché l'unico incremento percentuale a due cifre da quando, nel 1980, sono stati raccolti, per la prima volta, questi dati statistici. I viaggiatori non sono soltanto più numerosi, ma sono anche alla ricerca di destinazioni più esotiche e remote. Numerosi studi evidenziano che il 50-75% di chi viaggia per brevi periodi in zone tropicali o subtropicali manifesta problemi di salute. La maggior parte dei problemi riferiti è di secondaria importanza: solo il 5% richiede una valutazione medica mentre meno dell'1% necessita di ospedalizzazione. Benché gli agenti infettivi contribuiscano in modo sostanziale alla morbilità dei viaggiatori, questi patogeni sono responsabili solo di circa l'1% dei decessi in questa popolazione. Le malattie cardiovascolari e le ferite sono le cause più frequenti di morte tra i turisti statunitensi, causando rispettivamente il 49 e il 22% dei decessi. La mortalità per malattia cardiovascolare in relazione all'età dei viaggiatori è simile a quella dei non viaggiatori, mentre la frequenza dei decessi per trauma (in maggior parte dovuti a incidenti stradali, annegamento o incidenti aerei) è molto più elevata fra i turisti. La figura 117-1 riassume l'incidenza mensile dei problemi di salute verificatisi durante viaggi nei paesi in via di sviluppo.

NORME GENERALI

Le raccomandazioni per la salvaguardia della salute sono dettate non solo dalla destinazione ma anche dalla valutazione del rischio legato allo stato di salute, all'itinerario scelto e allo stile di vita durante il viaggio. Informazioni dettagliate riguardo i rischi specifici di una determinata zona e le raccomandazioni possono essere ottenute dalla pubblicazione *Health Information for International Travel* dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (consultabile su *www.cdc.gov/travel/yb/*).

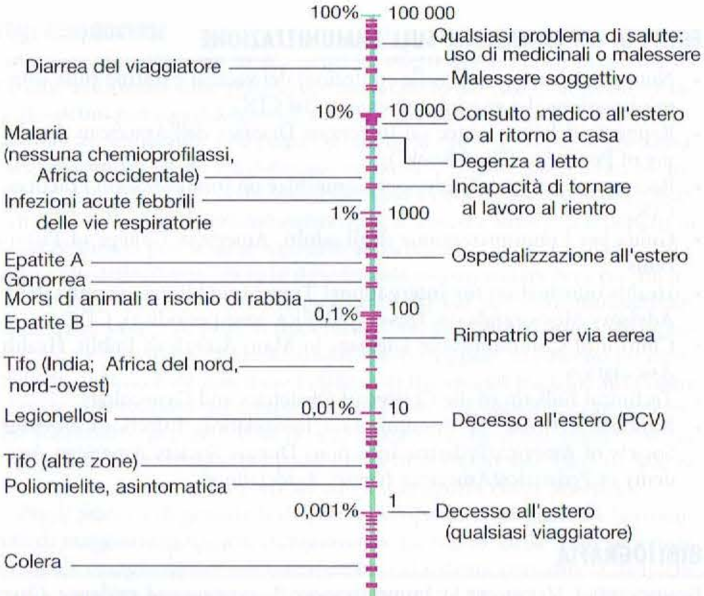


FIGURA 117-1 Incidenza, suddivisa per mese, di problemi di salute durante un soggiorno nei paesi in via di sviluppo. PCV, Peace Corps volunteer. (*Da:* Steffen R, Lobel HO: Epidemiologic basis for the practice of travel medicine. *J Wilderness Med* 5:56, 1994; riproduzione autorizzata da Chapman and Hall, New York.)

L'idoneità al viaggio è un tema di crescente interesse considerando l'aumentato numero di soggetti anziani o portatori di patologie croniche che viaggiano con destinazioni esotiche (vedi oltre, "Viaggi e ospiti particolari"). Poiché la maggior parte degli aerei è pressurizzata a valori corrispondenti a 2500 m sul livello del mare (Pa_{O_2} di circa 55 mmHg), gli individui con gravi patologie cardiopolmonari o anemia dovrebbero essere valutati clinicamente prima di un viaggio. Inoltre, i soggetti sottoposti a intervento chirurgico e quelli che hanno avuto un infarto miocardico, un ictus o una trombosi venosa profonda possono essere ad alto rischio di evento avverso in volo. Una sintesi delle attuali raccomandazioni in merito all'idoneità al volo è stata pubblicata dalla Aerospace Medical Association Air Transport Medicine Committee (*www.asma.org/publications/*). Una valutazione medica prima di un viaggio può essere consigliabile anche per individui che programmino attività rischiose quali scalate o immersioni subacquee.

VACCINAZIONI PER I VIAGGIATORI

Le vaccinazioni per i viaggiatori sono in genere distinte in tre categorie: quelle *di routine* (le vaccinazioni dell'infanzia e i richiami che sono necessari a prescindere dai viaggi), quelle *obbligatorie* (vaccinazioni richieste per accedere in alcune aree o transitarvi e regolamentate da leggi internazionali), quelle *raccomandate* (vaccinazioni consigliate a causa dei rischi correlati al viaggio). Nella tabella 117-1 sono riportate le vaccinazioni che comunemente vengono somministrate ai turisti.

Vaccinazioni di routine • ***DIFTERITE, TETANO E POLIOMIELITE*** La difterite (Cap. 131) continua a essere un problema mondiale. Vaste epidemie si sono verificate nell'ultimo decennio negli stati dell'ex Unione Sovietica. Studi sierologici mostrano che l'antitossina tetanica (Cap. 133) non è rilevabile in molti nordamericani, soprattutto nelle donne sopra i 50 anni. Il rischio di poliomielite (Cap. 184) in viaggiatori internazionali è estremamente basso e il poliovirus selvaggio è stato eradicato dall'emisfero occidentale e dall'Europa. Tuttavia studi condotti negli Stati Uniti mostrano che il 12% dei viaggiatori adulti non risulta protetto nei confronti di almeno un sierogruppo di poliovirus. I viaggi internazionali offrono l'occasione ideale per effettuare richiami per queste vaccinazioni. Dato il recente incremento della pertosse nella popolazione adulta, una volta che un adulto è stato vaccinato per la polio, la combinazione difterite-tetano e pertosse acellulare (Tdap) può sostituire il vaccino Td come richiamo a 10 anni.

MORBILLO Il morbillo continua a essere una delle cause maggiori di morbilità e mortalità nei paesi in via di sviluppo (Cap. 185). Negli Stati Uniti varie epidemie di morbillo sono fatte risalire a casi importati. Gli individui a rischio più elevato sono quelli nati dopo il 1956 e vaccinati prima del 1980, in parecchi dei quali si ebbe fallimento primario della vaccinazione.

INFLUENZA L'influenza – forse l'infezione più facilmente prevenibile nei viaggiatori mediante il vaccino – è presente tutto l'anno nelle regioni tropicali e durante la stagione estiva nell'emisfero meridionale (che coincide con i mesi invernali dell'emisfero settentrionale). Uno studio prospettico ha dimostrato che, per ogni mese di permanenza, l'influenza colpisce l'1% di chi viaggia nel Sudest asiatico. La vaccinazione è opportuna per tutti i viaggiatori che si recano in queste regioni, particolarmente per quelli più anziani o con malattie croniche. Casi di influenza correlata a un viaggio internazionale continuano a verificarsi durante i mesi estivi in Alaska e nelle regioni canadesi nordoccidentali sia tra i passeggeri delle navi da crociera sia tra i membri dell'equipaggio (Cap. 180).

INFEZIONI DA PNEUMOCOCCO Indipendentemente dai viaggi, la vaccinazione antipneumococcica dovrebbe essere somministrata di routine alle persone anziane e ai soggetti a rischio di infezioni pneumococciche, come i soggetti con malattie cardiache, polmonari o renali croniche, splenectomizzati o con anemia a cellule falciformi (Cap. 128).

TABELLA 117-1 VACCINAZIONI DI ROUTINE PER I TURISTI

Vaccino	Prima vaccinazione	Dosi di richiamo
Contro il colera, vivo orale (CVD 103-HgR)	1 dose	6 mesi
Contro l'epatite A (Havrix), 1440 unità al saggio immunoenzimatico/ml	2 dosi a distanza di 6-12 mesi, i.m.	Non necessarie
Contro l'epatite A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosi a distanza di 6-12 mesi, i.m.	Non necessarie
Contro l'epatite A/B, combinato (Twinrix)	3 dosi a 0, 1 e 6-12 mesi, i.m. *oppure* a 0, 7 e 21 giorni con richiamo a 1 anno, i.m.	Non necessarie eccetto che a 12 mesi, un'unica volta, per la scheda vaccinale accelerata
Contro l'epatite B (Engerix B): schema accelerato	3 dosi a 0, 1, e 2 mesi *oppure* 0, 7, e 21 giorni, con richiamo a 1 anno, i.m.	A 12 mesi, un'unica volta
Contro l'epatite B (Engerix B o Recombivax): schema standard	3 dosi a 0, 1 e 6 mesi, i.m.	Non necessarie
Immunoglobuline (prevenzione dell'epatite A)	1 dose i.m.	A intervalli di 3-5 mesi, in base alla dose iniziale
Contro l'encefalite giapponese (JEV, Biken)	3 dosi a distanza di 7 giorni, s.c.	A 12-18 mesi primo richiamo, poi ogni 4 anni
Contro l'infezione meningococcica, quadrivalente (Menimmune (polisaccaride), Menactra (coniugato))	1 dose s.c.	>3 anni (schema ottimale del richiamo non definito)
Contro la rabbia (HDCV), vaccino per la rabbia adsorbito (RVA) o purificato su embrione di pollo (PCEC)	3 dosi a 0, 7, 21 o 28 giorni, i.m.	Non necessarie in assenza di esposizione
Contro il tifo, Ty21a, vivo attenuato orale (Vivotif)	1 capsula a giorni alterni per 4 dosi	5 anni
Contro il tifo, Vi polisaccaridico capsulare, iniettabile (Typhim Vi)	1 dose i.m.	2 anni
Contro la febbre gialla	1 dose s.c.	10 anni

Vaccinazioni obbligatorie • ***FEBBRE GIALLA*** La documentazione della vaccinazione per la febbre gialla (Cap. 189) può essere richiesta per accedere nei paesi dell'Africa sub-sahariana e nella zona equatoriale del Sud America, dove la malattia è endemica o epidemica, o nei paesi che sono a rischio di importare la malattia. Tale vaccino viene somministrato unicamente dai centri autorizzati e la sua somministrazione deve essere documentata su un Certificato Internazionale delle Vaccinazioni. Il registro delle cliniche statunitensi che forniscono la vaccinazione è disponibile sul sito dei CDC (*www.cdc.gov/travel/*). Dati recenti suggeriscono che meno del 50% dei viaggiatori che entrano in aree endemiche per febbre gialla è vaccinato. Recentemente si è osservato un incremento dell'incidenza di effetti collaterali gravi associati a questa vaccinazione. Chi vi si sottopone per la prima volta può sviluppare una sindrome caratterizzata da manifestazioni neurotropiche (un caso su 150 000-250 000) e viscerotropiche (un caso su 200 000-300 000; nei soggetti di età superiore a 60 anni un caso su 40 000-50 000). L'età avanzata e patologie del timo sembrano aumentare il rischio di questi eventi avversi (*www.cdc.gov/nip/publication/VIS/vis-yf.pdf*).

MENINGITE MENINGOCOCCICA La protezione verso la meningite (usando uno dei vaccini quadrivalenti) viene richiesta per entrare in Arabia Saudita durante l'Hajj (Cap. 136).

Vaccinazioni raccomandate • ***EPATITE A E B T4*** L'epatite A (Cap. 298) è una delle infezioni più frequenti e prevenibili nei viaggiatori mediante un vaccino. Il rischio è sei volte maggiore per i viaggiatori che si allontanano dalle mete turistiche abituali. La percentuale di mortalità per l'epatite A aumenta con l'età, raggiungendo circa il 3% nella popolazione di età superiore ai 50 anni. I quattro vaccini contro l'epatite A attualmente disponibili nel Nord America (2 negli Stati Uniti) si equivalgono e hanno un'efficacia superiore al 95%.

Chi lavora a lungo oltre oceano sembra essere esposto a un considerevole rischio di contrarre l'infezione da epatite B (Cap. 298). La raccomandazione di vaccinare contro l'epatite B tutti i viaggiatori prima della partenza è supportata da due recenti studi che mostrano come il 17% dei viaggiatori valutati che hanno ricevuto prestazioni mediche all'estero è stato sottoposto a iniezioni: secondo l'OMS, nei paesi in via di sviluppo fino al 75% delle iniezioni vengono eseguite con materiale non sterile. È attualmente disponibile una vaccinazione combinata per l'epatite A e B, approvata secondo una schedula vaccinale accelerata di tre settimane. Sembra prudente prendere in considerazione la vaccinazione verso l'epatite A e B per tutti i viaggiatori internazionali.

FEBBRE TIFOIDE L'incidenza della febbre tifoide nei paesi in via di sviluppo è di un caso ogni 30 000 per mese di viaggio (Cap. 146). La frequenza, tuttavia, è 10 volte superiore in India, nel Senegal e nel Nord Africa, soprattutto nel caso di viaggi verso destinazioni remote e tra gli immigrati che ritornano nella loro terra d'origine per visitare parenti e amici. Tra il 1994 e il 1999, negli Stati Uniti il 77% dei casi importati ha interessato quest'ultima tipologia di viaggiatori. Entrambi i vaccini disponibili, uno orale (vivo) e l'altro iniettabile (polisaccaridico), hanno un'efficacia di circa il 70%. In alcuni paesi è disponibile un vaccino combinato verso epatite A/tifo.

MENINGITE MENINGOCOCCICA Benché il rischio di malattia meningococcica non sia stato quantificato, è probabile che sia più elevato per i viaggiatori che vivono a contatto con popolazioni indigene povere e in condizione di sovraffollamento (Cap. 136). Sia il vecchio vaccino polisaccaridico sia il più recente vaccino coniugato quadrivalente vengono raccomandati per tutte quelle persone che viaggiano nell'Africa sub-sahariana, nella stagione secca o in quelle aree del mondo dove siano in corso epidemie. Il vaccino che conferisce protezione verso i sierogruppi A, C, Y e W-135 ha un'efficacia superiore al 90%.

ENCEFALITE GIAPPONESE Il rischio di contrarre l'encefalite giapponese (Cap. 189), un'infezione trasmessa dalle zanzare nelle aree rurali dell'Asia e del Sudest asiatico, è di circa un caso ogni 5000 viaggiatori per mese di soggiorno in aree endemiche. La maggior parte delle infezioni sintomatiche tra i cittadini statunitensi residenti ha coinvolto il personale militare o i loro familiari. L'efficacia del vaccino è superiore al 90%; rare le reazioni allergiche gravi. Il vaccino è raccomandato per coloro che soggiornano per più di un mese in aree rurali endemiche o per periodi più brevi se le loro attività, per esempio campeggio, ciclismo, escursioni in queste aree, aumentano l'esposizione al rischio. Entro due anni sarà autorizzato negli Stati Uniti un vaccino su cellule Vero.

COLERA Il rischio di contrarre il colera (Cap. 149) è estremamente basso, circa un caso ogni 500 000 viaggi in aree endemiche. Il vaccino contro il colera, non più disponibile negli Stati Uniti, solo raramente era raccomandato, ma veniva consigliato agli operatori attivi nei campi profughi o in zone colpite da disastri naturali o da guerre. In altri paesi è disponibile un vaccino orale che ha un'efficacia maggiore.

RABBIA Gli animali domestici, e in particolare i cani, sono i principali responsabili della trasmissione della rabbia nei paesi in via di sviluppo (Cap. 188). Numerosi studi hanno mostrato come il rischio di contrarre la rabbia a seguito del morso di un cane in un'area endemica è compreso tra 1 e 3,6 casi ogni 1000 viaggiatori per mese di soggiorno. I paesi dove la rabbia canina è altamente endemica sono il Messico, le Filippine, lo Sri Lanka, l'India, la Thailandia e il Vietnam. I tre vaccini disponibili negli Stati Uniti conferiscono una protezione superiore al 90%. Il vaccino contro la rabbia è raccomandato nel caso di lunghi soggiorni in aree endemiche, in particolare per i bambini e per le persone con occupazioni che le espongono al rischio. Anche dopo aver ricevuto la serie di vaccini preventivi verso la rabbia, ne sono richieste altre due dosi dopo l'esposizione. I viaggiatori sottoposti preventivamente a vaccinazione, se esposti alla malattia non necessitano di immunoglobuline per la rabbia (spesso non disponibili nei paesi in via di sviluppo).

PREVENZIONE DELLA MALARIA E DI ALTRE INFEZIONI TRASMESSE DA INSETTI

Si stima che ogni anno più di 30 000 viaggiatori americani ed europei contraggano la malaria (Cap. 203). Il rischio per i viaggiatori è più elevato in Oceania e nell'Africa sub-sahariana (in assenza di chemioprofilassi il rischio stimato è rispettivamente di 1:5 e 1:50 per mese di soggiorno); il rischio è intermedio nelle aree malariche del subcontinente indiano e del Sudest asiatico (1:250-1:1000 per mese); è basso in America meridionale e centrale (1:2500-1:10 000 per mese). Degli oltre 1000 casi di malaria osservati ogni anno negli Stati Uniti, il 90% di quelli attribuibili a *Plasmodium falciparum* si verifica nei viaggiatori di ritorno o negli immigrati provenienti dall'Africa e dall'Oceania. Gli immigrati che ritornano dalle loro terre d'origine so-

no quelli maggiormente a rischio di sviluppare la malaria. A seguito dell'incremento a livello mondiale della malaria da *P. falciparum* clorochina- e multifarmaco-resistente, le decisioni relative alla profilassi sono diventate più difficili; inoltre la diffusione della malaria da ceppi di *Plasmodium vivax* primachina- e clorochina-resistenti ha aumentato la complessità del trattamento. La frequenza dei casi letali di malaria da *P. falciparum* negli Stati Uniti è del 4%, ma solo in un terzo dei pazienti deceduti la diagnosi di malaria viene presa in considerazione prima della morte.

Numerosi studi mostrano che meno del 50% dei viaggiatori segue le raccomandazioni basilari per la prevenzione della malaria. I punti chiave della prevenzione della malaria comprendono sia le misure di protezione personale contro le punture delle zanzare, soprattutto nelle ore comprese fra il tramonto e l'alba, sia la chemioprofilassi antimalarica. Le prime prevedono l'uso di repellenti per insetti contenenti DEET, l'uso di zanzariere per il letto e di abiti impregnati di permetrina, la valutazione dei luoghi in cui dormire e indumenti protettivi. Un nuovo repellente per insetti contenente la picaridina, come principio attivo, sembra essere abbastanza efficace ed è disponibile negli Stati Uniti in formulazioni a bassa concentrazione che richiedono frequenti applicazioni. Per questo motivo nelle aree di trasmissione di alcune infezioni, come la malaria, i prodotti contenenti DEET (25-50%) sono raccomandati anche per i bambini e i lattanti con più di due mesi. Le misure di protezione personale aiutano anche a prevenire altre malattie trasmesse dagli insetti come la dengue (Cap. 189). Nell'ultimo decennio l'incidenza della dengue è aumentata soprattutto nella regione dei Caraibi, nell'America Latina e nel Sudest asiatico. Il virus della dengue viene trasmesso da una zanzara urbana che punge soprattutto all'alba e al tramonto.

La tabella 117-2 elenca i farmaci di scelta attualmente raccomandati per la profilassi della malaria in base alle destinazioni.

PREVENZIONE DELLE MALATTIE GASTROINTESTINALI

La diarrea è la principale causa di malattia per i turisti (Cap. 122) ed è di solito una condizione di breve durata che regredisce spontaneamente, tuttavia il 40% degli individui colpiti è costretto a modificare il piano di viaggio e un altro 20% è costretto a letto. La destinazione di viaggio rappresenta il fattore di rischio determinante. L'incidenza della diarrea del viaggiatore per soggiorni di due settimane in paesi industrializzati è di circa l'8%, ma raggiunge il 55% in alcune zone dell'Africa, dell'America centrale e dell'America meridionale e nel Sudest asiatico. I bambini e i giovani sono le categorie a maggior rischio. Una recente review ha mostrato che esiste una debole correlazione tra diarrea del viaggiatore e assenza di precauzioni alimentari. Precedenti studi condotti su studenti statunitensi in Messico mostravano che il consumo di pasti in ristoranti e nelle caffetterie o il consumo di cibo proveniente da venditori di strada era associato a un aumento del rischio.

Eziologia (Vedi anche Tab. 122-3) I patogeni più comunemente identificati quale causa di diarrea del viaggiatore sono *Escherichia coli* enterotossigeno ed *E. coli* enteroaggregativo (Cap. 143), benché in alcune aree geografiche (soprattutto nell'Africa settentrionale e nel Sudest asiatico) le infezioni da *Campylobacter* (Cap. 148) sembrino prevalere. Altri comuni agenti eziologici includono *Salmonella* (Cap. 146), *Shigella* (Cap. 147), rotavirus (Cap. 183) e norovirus (Cap. 183). Quest'ultimo virus è stato la causa di numerose epidemie su alcune navi da crociera. A parte la giardiasi (Cap. 208), le infezioni parassitarie sono cause poco comuni di diarrea del viaggiatore. Un crescente problema per i viaggiatori internazionali è rappresentato dallo sviluppo dell'antibiotico-resistenza in molti batteri patogeni, per esempio alcuni ceppi di *Campylobacter* resistente ai chinoloni e alcuni ceppi di *E. coli*, *Shigella* e *Salmonella* resistenti a trimetoprim-sulfametoxazolo.

TABELLA 117-2 CHEMIOPROFILASSI ANTIMALARICA PER AREE GEOGRAFICHE[a]

Area geografica	Farmaci di scelta	Alternative
America centrale (a nord di Panama), Haiti, Repubblica Dominicana, Iraq, Egitto, Turchia, Argentina settentrionale e Paraguay	Clorochina	Meflochina Doxiciclina Atovaquone-proguanil
America del Sud compresa Panama (eccetto l'Argentina settentrionale e il Paraguay); Asia (compreso il Sudest asiatico); Africa e Oceania	Meflochina Doxiciclina Atovaquone-proguanil	Primachina
Thai-Myanmar e Thai-confini della Cambogia	Doxiciclina Atovaquone-proguanil	

[a] Vedi *Health Information for International Travel*, 2005-2006, a cura dei CDC.
Nota: Vedi anche Cap. 203.

Precauzioni Sebbene alla base della prevenzione della diarrea del viaggiatore vi sia la cautela verso il cibo e l'acqua, i dati della letteratura hanno più volte documentato una dieta sconsiderata nel 98% dei viaggiatori nelle prime 72 ore dopo l'arrivo a destinazione. La vecchia massima "fallo bollire, cuocilo, sbuccialo o scordatelo!", pur facile da ricordare, è spesso disattesa. Le precauzioni nei riguardi degli alimenti e dell'acqua consistono nel mangiare cibo sottoposto a bollitura, evitare gli alimenti non cotti, poco cotti o acquistati da venditori ambulanti; bere bevande bollite o vendute imbottigliate, preferibilmente bevande gasate. La cottura uccide i microrganismi responsabili di diarrea, il che non avviene con il congelamento: per tale motivo si devono evitare i cubetti di ghiaccio fatti con acqua non purificata.

Autotrattamento (Vedi anche Tab. 122-5) Dal momento che la diarrea del viaggiatore può comunque colpire nonostante le adeguate precauzioni alimentari, ogni viaggiatore dovrebbe portare con sé farmaci per il trattamento. Nel caso di diarrea da moderata a grave può essere necessario un antibiotico per ridurre la frequenza delle scariche e la durata della malattia. Il regime standard prevede l'assunzione per 3 giorni di un chinolone, due volte al giorno, o nel caso dei composti di nuova generazione anche una sola volta al giorno. Comunque, alcuni studi hanno dimostrato che una singola somministrazione di una dose doppia può essere egualmente efficace. Per la diarrea acquisita in zone come la Thailandia, dove più del 90% delle infezioni da *Campylobacter* è resistente ai chinoloni, l'azitromicina può essere il trattamento di scelta. La rifaximina, un derivato scarsamente assorbito della rifampicina, è molto efficace verso i batteri patogeni non invasivi come *E. coli* enterotossigeno ed enteroaggregativo.

Le indicazioni attuali riguardo all'autotrattamento della diarrea del viaggiatore sono che il viaggiatore porti con sé 3 monodosi di antibiotico e assuma quelle sufficienti per risolvere la malattia. Se la diarrea non si accompagna né a febbre alta né a sangue nelle feci, in associazione all'antibiotico si può assumere il loperamide.

Profilassi La profilassi della diarrea del viaggiatore con subsalicilato di bismuto è molto utilizzata, ma efficace solo nel 60% circa dei casi. In situazioni particolari (per es., atleti, soggetti con anamnesi di ripetuta diarrea del viaggiatore e malati cronici) la somministrazione di una singola dose quotidiana di un chinolone o di azitromicina o un trattamento con rifaximina, in viaggi che durino meno di un mese, prevengono efficacemente la diarrea del viaggiatore nel 75-90% dei casi.

Malattie dopo il ritorno Sebbene la diarrea del viaggiatore sia una malattia molto comune, essa tende a risolversi spontaneamente o dopo terapia antibiotica. I turisti con disturbi intestinali persistenti dopo il rientro a casa richiedono un esame medico specialistico per approfondire l'eziologia di questi problemi. Gli agenti infettivi (per es., *Giardia lamblia, Cyclospora cayetanensis, Entamoeba histolytica*) sembrano essere responsabili soltanto di una piccola percentuale dei casi di disturbi intestinali persistenti. La causa di gran lunga più frequente di persistenza della diarrea dopo il rientro è rappresentata dalle sequele postinfettive, come l'intolleranza al lattosio o la sindrome del colon irritabile. Una recente metanalisi ha mostrato che una sindrome del colon irritabile postinfettiva può verificarsi nel 4-13% dei casi. Quando non si riesce a definire un'eziologia di natura infettiva, in molti casi si può tentare di far regredire la sintomatologia con un trattamento empirico a base di metronidazolo per una presunta giardiasi, una stretta dieta priva di lattosio per una settimana, o somministrando per alcune settimane dosi elevate di mucilloidi idrofili (più lattulosio nei pazienti con stipsi).

PREVENZIONE DI ALTRE PROBLEMATICHE LEGATE AI VIAGGI

I viaggiatori sono ad alto rischio di *malattie a trasmissione sessuale* (Cap. 124). Alcuni studi hanno evidenziato che un elevato numero di turisti ha rapporti sessuali occasionali, con molta riluttanza nell'uso del preservativo. Per i turisti sono in aumento anche le diagnosi di *schistosomiasi* (Cap. 212). Per evitare di infettarsi, i viaggiatori devono evitare di fare bagni, di nuotare o attraversare laghi d'acqua dolce, torrenti e fiumi nelle zone tropicali del Sud America, dei Caraibi e nel Sudest asiatico. La prevenzione dei *traumatismi associati ai viaggi* si basa per lo più sul buon senso. Non è consigliabile viaggiare in motocicletta (soprattutto senza casco) o con mezzi pubblici sovraffollati; inoltre, nei paesi in via di sviluppo si dovrebbe evitare di viaggiare di notte, soprattutto nelle zone rurali. L'abuso di alcolici, oltre a essere associato a incidenti stradali, è risultato un fattore favorente i traumi, gli annegamenti e gli episodi di violenza. I turisti non devono camminare scalzi per evitare il rischio di anchilostomiasi e strongiloidiasi (Cap. 210) e i morsi di serpenti (Cap. 391).

IL KIT MEDICO DEL TURISTA

È particolarmente raccomandato portare con sé un kit medico da viaggio. Il contenuto sarà diverso a seconda dell'itinerario, della durata del soggiorno, del tipo di viaggio e della facilità di reperire medicine sul luogo. Nonostante all'estero siano disponibili molti farmaci da banco, talora non sono indicate le modalità d'uso, oppure queste sono scritte in lingua straniera, o i prodotti possono essere scaduti o contraffatti. Per esempio un recente studio multicentrico condotto nel Sudest asiatico ha mostrato che in media il 53% (range 21-92%) dei farmaci antimalarici era contraffatto o conteneva una quantità inadeguata di principio attivo. Nel caso di viaggi brevi, il kit dei farmaci dovrebbe contenere un analgesico, un antidiarroico e un antibiotico per l'autotrattamento della diarrea del viaggiatore, un antistaminico, un lassativo, dei sali per reidratazione orale, creme solari con fattore di protezione per lo meno di 30, un repellente cutaneo per insetti contenente DEET, un insetticida per gli abiti (permetrina) e, se necessario, dei farmaci antimalarici. Qualora il soggiorno sia più lungo è necessario aggiungere un antibiotico ad ampio spettro, un collirio, una crema e una pomata antifungina. A prescindere dalla durata del viaggio, il kit di primo soccorso deve contenere delle forbici, un paio di pinzette e delle bende. Un approccio pratico all'autotrattamento delle infezioni in chi viaggia per lunghi periodi portando con sé dosi di antibiotico da assumere una volta al giorno consiste nell'usare 3 compresse per le infezioni "sotto la cintura" (intestinali e vescicali) e 6 comprese per le infezioni "sopra la cintura" (cutanee e respiratorie).

VIAGGI E OSPITI PARTICOLARI

GRAVIDANZA E VIAGGI

(Vedi anche Cap. 7) L'opportunità di un viaggio durante la gravidanza dipende dall'anamnesi, dall'itinerario, dalla qualità dell'assistenza medica nel luogo di destinazione e dal grado di flessibilità della donna stessa. In accordo con l'American College of Obstetrics and Gynecology, l'epoca di gravidanza più sicura per affrontare un viaggio è tra la 18ª e la 24ª settimana, quando il rischio di aborto spontaneo o di parto prematuro è minimo. Alcuni ostetrici suggeriscono che le donne restino nell'ambito di cento miglia (160 km circa) da casa dopo la 28ª settimana. In generale, tuttavia, una donna sana è nelle condizioni di poter affrontare un viaggio.

Esistono alcune controindicazioni relative ai viaggi internazionali durante la gravidanza, fra cui: anamnesi di aborto, parto pretermine, rilassamento del collo dell'utero o preeclampsia. Problemi medici generali come il diabete, l'insufficienza cardiaca, l'anemia grave o pregressi episodi di tromboembolia dovrebbero suggerire di posticipare il viaggio. Infine, regioni in cui le donne in gravidanza e il loro feto possono essere sottoposti a rischi eccessivi (quelle ad altitudini elevate, oppure dove sono richieste vaccinazioni con virus vivi attenuati o dove la malaria polichemioresistente è endemica) non rappresentano mete ideali in qualsiasi trimestre della gravidanza.

Malaria La malaria durante la gravidanza implica un notevole rischio di morbilità e morte. I livelli di parassitemia sono più elevati ed è frequente che le primigravide non riescano a eliminare il parassita dopo terapia. Una malattia in forma grave, con complicanze quali malaria cerebrale, emolisi massiva, insufficienza renale, è particolarmente comune in gravidanza. Le sequele fetali comprendono: aborto spontaneo, morte endouterina, parto pretermine e infezione congenita.

Diarrea del viaggiatore Le donne in gravidanza devono prestare molta attenzione alle bevande e agli alimenti consumati. La disidratazione dovuta alla diarrea del viaggiatore può portare a una perfusione placentare inadeguata. Infezioni come la toxoplasmosi, l'epatite E e la listeriosi durante la gravidanza possono portare a gravi conseguenze.

Il caposaldo della terapia della diarrea del viaggiatore è la reidratazione. In caso di necessità può essere utilizzata la loperamide. Per l'autotrattamento, l'azitromicina rappresenta l'opzione migliore. Benché l'uso dei chinoloni in gravidanza sia sempre più ritenuto sicuro e la rifaximina sia poco assorbita dal tratto gastrointestinale, questi farmaci non sono approvati per questa indicazione.

A causa dei problemi cui si va incontro con la somministrazione di cibo e di bevande locali ai bambini, è fortemente raccomandato l'allattamento al seno durante i viaggi nei paesi a rischio. Una donna che allatta che manifesti una diarrea del viaggiatore non deve interrompere l'allattamento, bensì aumentare l'assunzione di liquidi.

Viaggi aerei e soggiorni ad alte quote I viaggi aerei solitamente non rappresentano un rischio né per donne sane né per il feto. I livelli di radiazioni riportati ad altitudini superiori ai 10 500 metri non creano problemi a viaggiatori sani. Poiché ciascuna compagnia aerea segue una propria politica a proposito del trasporto di donne gravide, è consigliabile, al momento della prenotazione, informarsi al riguardo. I viaggi nazionali sono consentiti solitamente fino alla 36ª settimana, mentre i viaggi internazionali sono sconsigliati dopo la 32ª settimana.

Non esistono rischi per donne in gravidanza che soggiornano per brevi periodi ad alte quote. Tuttavia, non esistono nemmeno dati riguardanti la sicurezza per le donne in gravidanza ad altitudini superiori ai 4500 m.

TURISTA HIV-POSITIVO

(Vedi anche Cap. 182) Un viaggiatore infettato con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è a rischio di gravi infezioni a causa del gran numero di patogeni che possono essere prevalenti in alcune aree rispetto al paese di origine. Tuttavia, il grado di rischio dipende anzitutto dallo stato del sistema immunitario del turista al momento del viaggio. Per soggetti la cui conta di cellule CD4+ sia normale o comunque superiore a 500/μl, non esistono dati che suggeriscano un rischio aumentato rispetto a soggetti non infettati dall'HIV. I soggetti affetti da AIDS (conta dei CD4+ <200/μl) e quelli sintomatici necessitano di un counseling particolare e dovrebbero essere visitati da un medico esperto prima di partire, soprattutto quando la destinazione del viaggio è un paese in via di sviluppo.

Molte nazioni rifiutano regolarmente l'ingresso a soggetti HIV-positivi, anche se queste restrizioni non sembrano ridurre la frequenza di trasmissione del virus. In generale, il test per l'HIV è necessario per quei soggetti che desiderano soggiornare all'estero per più di 3 mesi o che intendano lavorare o studiare all'estero. Alcune nazioni accettano un test per HIV eseguito entro 6 mesi dalla partenza, mentre altre non accettano esami eseguiti in qualunque momento nel paese di origine. Gli ufficiali di dogana spesso hanno l'autorità di effettuare indagini sugli individui che entrano nel paese e di controllare le medicine che trasportano. Se viene rinvenuto un farmaco come la zidovudina, è possibile che al viaggiatore sia impedito di passare la frontiera. Materiale informativo riguardo alle richieste di test per paesi particolari sono a disposizione negli uffici consolari, pur essendo tali disposizioni frequentemente soggette a modifiche.

Vaccinazioni Tutti i viaggiatori con infezione da HIV devono aggiornare le vaccinazioni di routine (Cap. 116). La risposta all'immunizzazione può essere alterata nei soggetti con conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 200/μl (e in alcuni casi anche con conte superiori). Quindi, i soggetti con infezione da HIV dovrebbero essere vaccinati quanto più precocemente possibile per garantire un'adeguata risposta immunitaria. Nei pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale altamente attiva, sono necessari almeno 3 mesi prima che i linfociti T CD4+ rigenerati possano essere considerati pienamente funzionanti; perciò, in questi pazienti le vaccinazioni andrebbero rinviate. Tuttavia, quando il rischio di malattia è elevato o le sequele della malattia sono gravi, l'immunizzazione viene raccomandata. In alcune circostanze, può essere prudente valutare la risposta anticorpale prima della partenza.

A causa dell'aumentato rischio di esposizione a infezioni dovute a *Streptococcus pneumoniae* e ad altri batteri patogeni che causano polmonite in seguito a influenza, dovrebbero essere somministrati il vaccino per l'influenza e il vaccino polisaccaridico pneumococcico. Le frequenze stimate di risposta al vaccino per l'influenza sono superiori all'80% tra soggetti con infezione da HIV asintomatica e inferiori al 50% in soggetti con AIDS.

In generale, i vaccini vivi attenuati sono controindicati in soggetti con alterazioni del sistema immunitario. Poiché il morbillo può rappresentare un'infezione grave e letale in soggetti HIV-positivi, il vaccino per il morbillo (o la combinazione morbillo-parotite-rosolia) deve essere somministrato a questi individui a meno che la conta dei linfociti T CD4+ sia inferiore a 200/μl. Il 18-58% dei soggetti HIV-positivi sintomatici vaccinati sviluppa un titolo anticorpale adeguato e il 50-100% dei soggetti infettati ma asintomatici dimostra sieroconversione.

Il vaccino per la febbre gialla non è raccomandato per i soggetti HIV-positivi. Sebbene i potenziali effetti avversi dei vaccini vivi in soggetti con infezione da HIV vadano sempre tenuti in considerazione, non sono stati segnalati casi di malattia in individui che per errore abbiano ricevuto tali vaccini. Comunque, se la conta dei linfociti T CD4+ è inferiore a 200/μl, è raccomandabile un itinerario alternativo, che non determini un rischio di esposizione alla febbre gialla. Se il viaggiatore attraversa un'area dove il vaccino è richiesto ma il rischio di malattia è basso, il medico curante può redigere un documento di rinuncia alla vaccinazione.

Un transitorio aumento della viremia (per giorni-settimane) è stato osservato in soggetti HIV-positivi in seguito all'immunizzazione contro l'influenza, l'infezione pneumococcica e il tetano (Cap. 182). Tuttavia, attualmente non esistono prove che questo aumento transitorio sia dannoso.

Malattie gastrointestinali Ridotti livelli di acido gastrico, anomalie dell'immunità delle mucose gastrointestinali e altre complicanze tipiche dell'infezione da HIV, così come i farmaci assunti dai pazienti HIV-positivi, rendono la diarrea del viaggiatore in questi soggetti un problema che va adeguatamente valutato. È probabile che la diarrea del viaggiatore si verifichi con maggior frequenza, sia più grave, si accompagni a batteriemia e sia più difficile da trattare. Benché poco comuni, le infezioni da *Cryptosporidium*, *Isospora belli* e *Microsporidium* sono associate a una maggiore morbilità e mortalità nei soggetti con AIDS.

I viaggiatori HIV-positivi devono prestare particolare attenzione ai cibi e alle bevande consumate, che devono essere adeguatamente preparati, e possono trarre beneficio dalla profilassi antibiotica della diarrea del viaggiatore. I sulfonamidi (farmaci impiegati per profilassi della pneumocistosi) non sono efficaci a causa della diffusa resistenza nei loro confronti.

Altre infezioni in relazione a viaggi I dati relativi a diverse malattie infettive trasmesse da vettori in soggetti HIV-positivi sono scarsi. La malaria è più grave in soggetti asplenici o affetti da AIDS. Durante la malaria la carica virale nei soggetti HIV-positivi si raddoppia e si riduce successivamente nell'arco di circa 8-9 settimane; il significato di questo incremento della carica virale non è conosciuto.

La leishmaniosi viscerale (Cap. 205) è stata segnalata in numerosi viaggiatori HIV-positivi. Poiché i segni tipici (splenomegalia e ipergammaglobulinemia) possono mancare e i test sierologici sono spesso negativi, è difficile porre la diagnosi. Le punture dei flebotomi possono esser evitate con l'uso serale di repellenti per insetti.

Alcune malattie respiratorie come l'istoplasmosi e la coccidioidomicosi sono responsabili di elevata morbilità e mortalità nei pazienti con AIDS. Benché in soggetti HIV-positivi la tubercolosi sia frequente (specialmente nei paesi in via di sviluppo), l'acquisizione di questa infezione da parte di turisti HIV-positivi durante brevi soggiorni non rappresenta un pericolo significativo.

Farmaci Effetti collaterali da farmaci o interazioni da farmaci sono frequenti e sollevano ulteriori problemi per i soggetti HIV-positivi. La frequenza di reazioni cutanee (per es., ipersensibilità cutanea alle sulfonamidi) è insolitamente elevata nei pazienti affetti da AIDS. Poiché la zidovudina viene metabolizzata nel fegato mediante glicuronidazione, gli inibitori di questo processo possono elevare i livelli sierici del farmaco. La somministrazione concomitante dell'antimalarico meflochina e dell'antiretrovirale ritonavir può indurre una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di quest'ultimo. Per contro, in due viaggiatori HIV-positivi non è stata rilevata un'influenza significativa da parte della meflochina sulle concentrazioni plasmatiche di indinavir e nelfinavir. Resta forte la preoccupazione che i farmaci antimalarici lumefantrina (associato ad artemisinina in alcune formulazioni) e alofantrina possano interagire con gli inibitori della proteasi e con gli inibitori non-nucleosidici della transcrittasi inversa dal momento che questi sono potenti inibitori del citocromo P450.

MALATTIE CRONICHE, DISABILITÀ E VIAGGI

I problemi di salute cronici non devono rappresentare un impedimento per i viaggi, ma sono necessarie attenzioni speciali per renderli più sicuri e confortevoli.

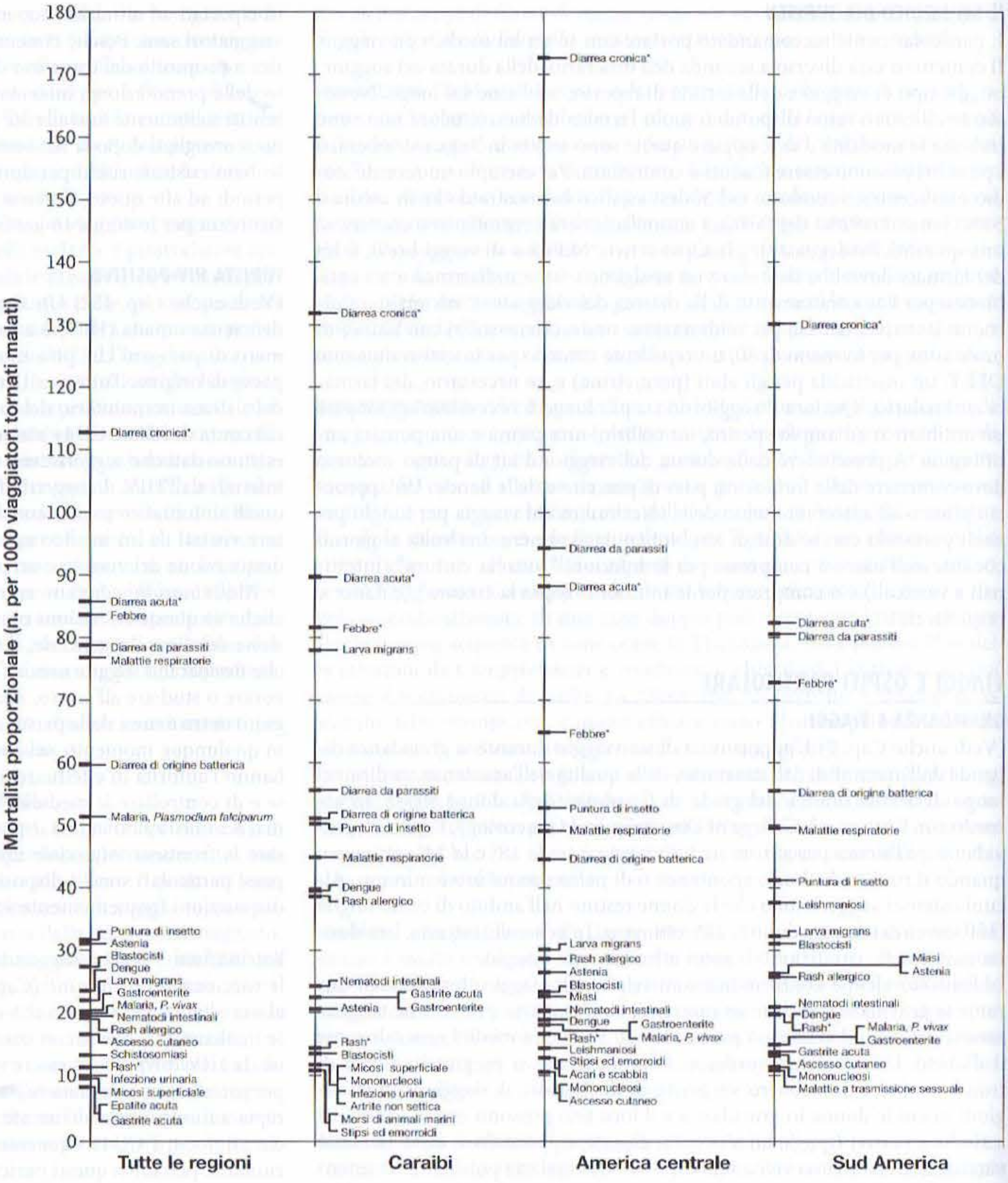


FIGURA 117-2 Morbilità proporzionale tra i viaggiatori di ritorno da paesi in via di sviluppo a seconda della regione visitata. Vengono riportate le proporzioni (e non l'incidenza) di ognuna delle principali 22 diagnosi fra tutti i viaggiatori rientrati malati per ciascuna regione. (*Segue*)

Cardiopatie Gli episodi cardiovascolari sono la causa principale di decesso nei viaggiatori e delle emergenze in volo su rotte commerciali. È necessario premunirsi di una quota extra di tutti i farmaci da tenere nel bagaglio a mano, con la copia recente di un elettrocardiogramma e il nome e il recapito telefonico del medico curante. I pacemaker non vengono alterati dai sistemi di sicurezza aeroportuali, ma il controllo elettronico telefonico della funzionalità del pacemaker non può essere trasmesso dai satelliti internazionali. I viaggiatori con defibrillatori dovrebbero portare con sé una nota informativa su come funziona il defibrillatore e dovrebbero richiedere di essere sottoposti solo a perquisizioni manuali. Il viaggiatore può trarre beneficio dalla somministrazione di ossigeno supplementare; dal momento che i sistemi di distribuzione di ossigeno non sono standardizzati, la somministrazione supplementare di ossigeno dovrebbe essere prescritta dal medico del viaggiatore ben prima della partenza. È utile che gli venga assegnato un posto a sedere lungo il corridoio per poter passeggiare ed eseguire esercizi di distensione e flessione, dovrebbe indossare calze elastiche e reidratarsi durante il volo per prevenire trombosi venose ed embolia polmonare.

Malattie polmonari croniche La broncopneumopatia cronica ostruttiva è una delle diagnosi più comuni in pazienti che richiedono una valutazione di emergenza per sintomi che si verificano durante i voli di linea. Il fattore predittivo più attendibile dello sviluppo di questi problemi è il valore della Pa_{O2}. Una Pa_{O2} di almeno 72 mmHg corrisponde a una Pa_{O2} arteriosa durante il volo, quando la cabina è pressurizzata a 2500 metri, di circa 55 mmHg. Se la Pa_{O2} basale del viaggiatore è inferiore a 72 mmHg, si deve

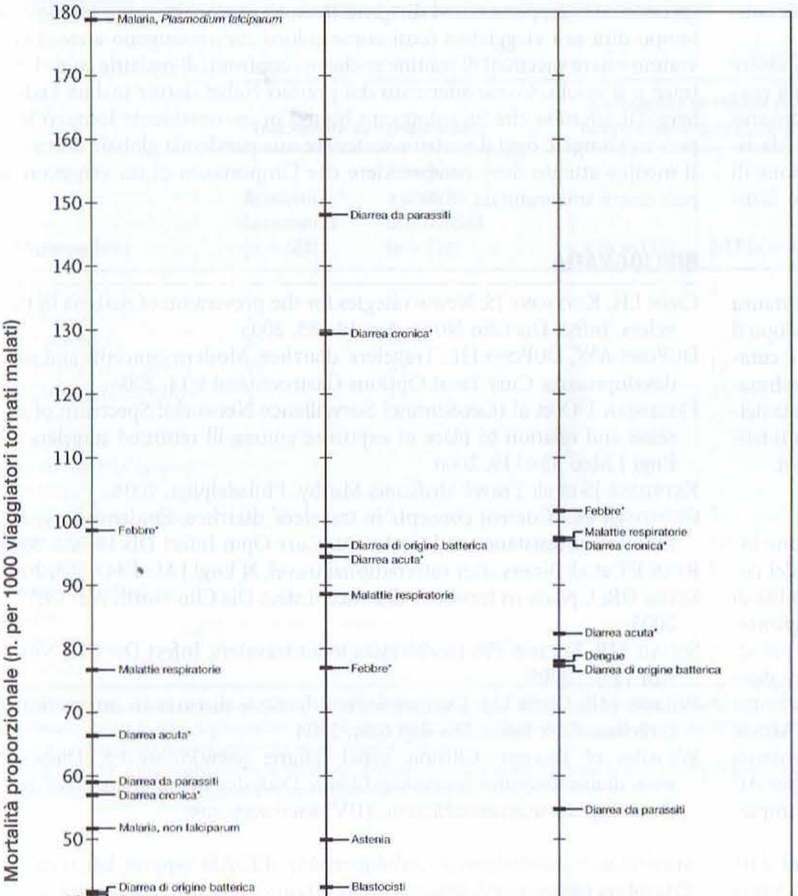


FIGURA 117-2 (*Continua*) L'asterisco si riferisce a diagnosi sindromiche alle quali non può essere attribuita un'eziologia specifica. (Riproduzione autorizzata da Freedman et al. © 2006 Massachusetts Medical Society.)

prendere in considerazione una somministrazione supplementare di ossigeno. Le controindicazioni al viaggio sono rappresentate da broncospasmo attivo, infezioni delle vie respiratorie inferiori, flebiti delle vene profonde degli arti inferiori, ipertensione polmonare e chirurgia toracica recente (entro le precedenti 3 settimane) o pneumotorace. Occorre inoltre prendere in considerazione una riduzione dell'attività fisica all'aria aperta qualora l'inquinamento, una volta a destinazione, sia eccessivo.

Diabete mellito Le alterazioni del controllo glicemico e le variazioni nel fabbisogno insulinico sono problemi comuni quando un diabetico viaggia. I cambiamenti del fuso orario, della quantità e modalità di assunzione degli alimenti e dell'attività fisica richiedono valutazioni molto accurate del controllo metabolico. Il turista diabetico deve avere con sé, nel bagaglio a mano, i farmaci (inclusa una confezione di insulina pronta per le emergenze), siringhe da insulina e aghi, l'apparecchio per il monitoraggio della glicemia e spuntini di pronto consumo. L'insulina è stabile per circa 3 mesi a temperatura ambiente e deve essere tenuta al fresco. Il turista deve avere con sé il nome e il recapito telefonico del medico curante e una targhetta o un braccialetto che riporti i problemi medici, il tipo e la dose di insulina eventualmente necessari. Nei viaggi verso est (per es., dagli Stati Uniti verso l'Europa) è talora necessario all'arrivo ridurre la dose di insulina del mattino. La glicemia può essere controllata durante il giorno per verificare se è necessaria un'altra dose di insulina. Per i viaggi verso ovest, con allungamento della durata del giorno, può essere necessaria una dose addizionale di insulina pronta.

Altri gruppi particolari Altri gruppi per cui si raccomandano misure di viaggio speciali includono i pazienti in dialisi, i pazienti trapiantati e altri con disabilità. Circa il 13% dei viaggiatori ha qualche disabilità, ma pochi gruppi patrocinanti e compagnie di viaggio si interessano di questa categoria crescente di turisti. Le interazioni tra farmaci sono una fonte di seria preoccupazione per questi turisti; è perciò necessario portare con sé un'appropriata documentazione medica, il nome e il recapito telefonico del medico curante. Alcuni turisti in terapia con steroidi hanno con sé le dosi di attacco in caso di malattia. L'immunizzazione di questi turisti immunocompromessi può dare una protezione non completa. Perciò il turista e il medico devono valutare con attenzione le destinazioni più appropriate.

PROBLEMI AL RITORNO DAL VIAGGIO

I più frequenti problemi medici al ritorno a casa sono: diarrea, febbre, malattie respiratorie e patologie dermatologiche (Fig. 117-2). Di frequente vengono ignorati problemi come la fatica e lo stress emozionale, specialmente nel caso di viaggi di lunga durata. L'approccio alla diagnosi richiede la conoscenza della medicina geografica, in particolare dell'epidemiologia e della presentazione clinica delle malattie infettive. L'anamnesi geografica deve concentrarsi sull'esatto itinerario del turista e indagare circa le date di arrivo e partenza, la storia delle esposizioni cui il soggetto è andato incontro (mancate precauzioni per cibi e bevande, contatti con l'acqua corrente, attività sessuali, contatti con animali, morsi di insetti), la sede e il tipo del viaggio (urbano o rurale, alberghi di prima classe o campeggi), le vaccinazioni e l'uso di chemioprofilassi antimalarica.

DIARREA

(vedi sopra, "Prevenzione delle malattie gastrointestinali")

FEBBRE

Poiché il decesso per malaria da *P. falciparum* si può verificare dopo una malattia anche di pochissimi giorni, la febbre nel viaggiatore che è rientrato da un'area malarica deve essere considerata un'emergenza medica. Benché la "febbre dei tropici" non abbia sempre una causa tropicale, la malaria dovrebbe essere la prima diagnosi da prendere in considerazione. Il rischio di malaria da *P. falciparum* è maggiore nei turisti di ritorno dall'Africa e dall'Oceania e tra coloro che diventano sintomatici entro i primi 2 mesi dal rientro. Altre cause importanti di febbre dopo un viaggio includono l'epatite virale (epatite A ed E), il tifo, le enteriti batteriche, le infezioni da arbovirus (per es., dengue), le infezioni di rickettsie (inclusi febbre bottonosa, tifo esantematico, tsutsugamushi o la febbre Q) e – in rare occasioni – la leptospirosi, l'infezione da HIV acuta e gli ascessi epatici amebici. Uno studio condotto dal GeoSentinel (gruppo di sorveglianza delle malattie infettive emergenti fondato dai CDC e dall'International Society of Travel Medicine) ha mostrato che tra i 3907 soggetti febbrili dopo un viaggio internazionale, la malaria era stata contratta quasi sempre in Africa, la dengue nel Sudest asiatico e nei Carabi, la febbre tifoide nell'Asia meridionale e le infezioni da rickettsie (tifo esantematico) nell'Africa meridionale (Tab. 117-3). In almeno il 25% dei casi non è possibile identificare alcuna eziologia e la malattia si risolve spontaneamente. I medici devono tenere presente che nessun antimalarico attualmente è in grado di garantire la prote-

TABELLA 117-3 EZIOLOGIA E DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA (ESPRESSA IN PERCENTUALE) DELLE MALATTIE FEBBRILI SISTEMICHE PRESENTATE DA VIAGGIATORI AL RIENTRO (N = 3907)

Eziologia	Caraibi	AmC	AmM	ASS	AMC	SEA
Malaria	<1	13	13	**62**	14	13
Dengue	**23**	12	14	<1	14	**32**
Mononucleosi	7	7	8	1	2	3
Rickettsia	0	0	0	**6**	1	2
Salmonella	2	3	2	<1	**14**	3

Nota: AmC, America centrale; AmM, America meridionale; ASS, Africa sub-sahariana; AMC, Asia meridionale e centrale; SEA, Sudest asiatico.

Fonte: Tabella 2 in Freedman et al., 2006. Con autorizzazione della Massachusetts Medical Society, con modifiche.

zione dalla malaria e che alcune immunizzazioni – specialmente quelle contro il tifo – sono solo parzialmente protettive.

Quando risulta difficile formulare una diagnosi esatta, possono essere d'aiuto ulteriori indagini: un emocromo completo, test di funzionalità epatica, uno striscio sottile e uno a goccia spessa per la malaria (è necessario che sia ripetuto 2 volte), l'esame colturale delle urine e del sangue (da ripetere 1 volta), una radiografia del torace e la raccolta di un campione di siero in fase acuta da conservare per esami successivi assieme a un campione di siero in fase di convalescenza.

MALATTIE DERMATOLOGICHE

Piodermiti, ustioni solari, morsi di insetti, ulcere cutanee e la larva cutanea migrans sono le patologie dermatologiche di più comune riscontro dopo il rientro da viaggi in aree a rischio. In coloro che manifestano ulcere cutanee persistenti deve essere presa in considerazione la diagnosi di leishmaniosi cutanea, infezioni da micobatteri o da miceti. L'ispezione accurata della cute è fondamentale per identificare le escare da rickettsie in pazienti febbrili o il foro centrale "che respira" in un foruncolo dovuto alla miasi.

INFEZIONI EMERGENTI

Negli ultimi anni i viaggi e il commercio hanno favorito la diffusione internazionale dell'infezione da HIV, hanno portato alla ricomparsa del colera come minaccia globale e creato timori considerevoli sulla possibilità di diffusione della sindrome respiratoria acuta grave *(severe acute respiratory syndrome,* SARS) e dell'influenza aviaria (H5N1). Per i turisti le preoccupazioni sono più realistiche. Una delle più importanti epidemie di dengue mai documentata è attualmente in corso in America Latina; la schistosomiasi è stata descritta in laghi precedentemente non infetti dell'Africa; ceppi antibiotico-resistenti di patogeni trasmessi sessualmente ed enterici stanno emergendo con frequenze allarmanti nei paesi in via di sviluppo. Altri timori riguardano la possibilità che per il bioterrorismo vengano impiegati non solo ceppi standard di agenti inusuali, ma anche ceppi mutanti. Il tempo dirà se i viaggiatori (così come coloro che rimangono a casa) dovranno essere vaccinati di routine anche nei confronti di malattie come l'antrace o il vaiolo. Come affermato dal premio Nobel dottor Joshua Lederberg, "il microbo che ha colpito un bimbo in un continente lontano ieri, può raggiungere oggi il vostro e scatenare una pandemia globale domani". Il medico attento deve comprendere che l'importanza di un viaggio non può essere sottovalutata.

BIBLIOGRAFIA

Chen LH, Keystone JS: New strategies for the prevention of malaria in travelers. Infect Dis Clin North Am 19:185, 2005

DuPont AW, DuPont HL: Travelers' diarrhea: Modern concepts and new developments. Curr Treat Options Gastroenterol 9:13, 2006

Freedman DO et al (GeoSentinel Surveillance Network): Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med 354:119, 2006

Keystone JS et al: *Travel Medicine.* Mosby, Philadelphia, 2004

Okhuysen PC: Current concepts in travelers' diarrhea: Epidemiology, antimicrobial resistance and treatment. Curr Opin Infect Dis 18:522, 2005

Ryan ET et al: Illness after international travel. N Engl J Med 347:505, 2002

Shlim DR: Update in traveler's diarrhea. Infect Dis Clin North Am 19:137, 2005

Sohail MR, Fischer PR: Health risks to air travelers. Infect Dis Clin North Am 19:67, 2005

Wilson ME, Chen LH: Dermatologic infectious diseases in international travelers. Curr Infect Dis Rep 6:54, 2004

Websites of Interest: Chronic renal failure: *www.kidney.org.* Diabetes: *www.diabetesmonitor.com/other-14.htm.* Dialysis: *www.dialysisfinder.com.* Disability: *www.access-able.com.* HIV: *www.aegis.com*

SEZIONE 2 SINDROMI CLINICHE: INFEZIONI ACQUISITE IN COMUNITÀ

118 Endocarditi infettive

Adolf W. Karchmer

La lesione tipica dell'endocardite infettiva, la *vegetazione* (Fig. 118-1), è un ammasso di piastrine, fibrina, microcolonie di batteri e alcune cellule infiammatorie. L'infezione solitamente coinvolge le valvole cardiache (sia native che protesiche), ma può anche interessare un punto del setto interventricolare a bassa pressione nella sede di un difetto, l'endocardio murale danneggiato da un getto aberrante di sangue oppure da un corpo estraneo, o un dispositivo protesico intracardiaco. Un processo analogo può interessare shunt arterovenosi, shunt arteroarteriosi (il dotto arterioso pervio) o la coartazione dell'aorta, e in tal caso è più propriamente definito *endoarterite infettiva.*

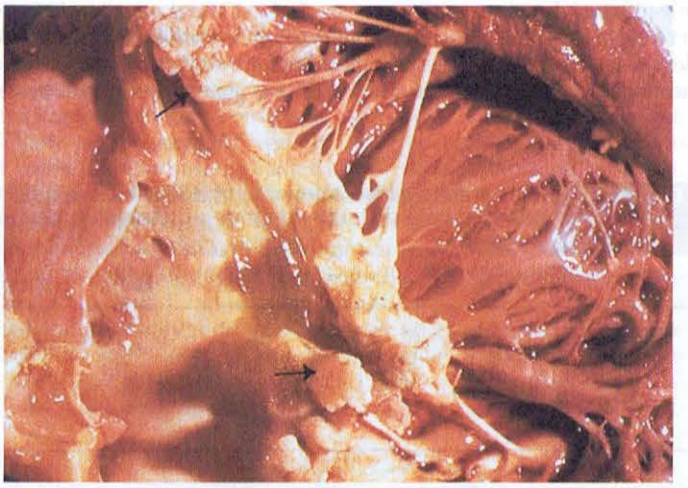


FIGURA 118-1 Vegetazioni *(frecce)* a carico della valvola mitrale in un caso di endocardite da *Streptococcus viridans.*

Le endocarditi possono essere classificate secondo l'evoluzione temporale della malattia, la sede dell'infezione, l'agente infettivo o i fattori di rischio predisponenti, come l'uso di droghe per via endovenosa. Anche se ogni classificazione fornisce indicazioni terapeutiche e prognostiche, le stesse si sovrappongono e nessuna è in realtà sufficiente da sola. *L'endocardite acuta* è una malattia febbrile, rapidamente destruente le strutture cardiache, che produce foci metastatici extracardiaci e, se non trattata, risulta fatale in poche settimane. *L'endocardite subacuta* ha un decorso subdolo, determina solo nel tempo un danno alle strutture cardiache, raramente metastatizza ed è lentamente progressiva se non è complicata da un'embolizzazione maggiore o dalla rottura di un aneurisma micotico.

Nei paesi sviluppati, l'incidenza dell'endocardite è compresa tra 2,6 e 7 casi per 100 000 abitanti per anno ed è rimasta relativamente stabile dal 1950 al 2000. Mentre i tassi delle malattie congenite cardiache rimangono costanti, nei paesi sviluppati altre condizioni predisponenti sono passate dalla malattia cronica reumatica all'uso di droghe per via endovenosa, alla malattia degenerativa valvolare, all'impiego di dispositivi intracardiaci e alle infezioni associate alle pratiche assistenziali. L'incidenza di endocardite è notevolmente aumentata tra gli anziani. In casistiche cliniche il 10-30% dei casi di endocardite infettiva coinvolge protesi valvolari. Il rischio di infezione protesica è più alto durante i primi 6 mesi dall'impianto della valvola; gradualmente si riduce; successivamente il tasso si stabilizza e risulta simile sia per le protesi meccaniche sia per quelle biologiche.

EZIOLOGIA

Sebbene molte specie batteriche e fungine siano sporadicamente causa di episodi di endocardite, solo un limitato numero di batteri è responsabile della maggior parte dei casi (Tab. 118-1). I patogeni variano in base al tipo clinico di endocardite, in parte a causa delle diverse vie d'accesso. La cavità orale, la cute e il tratto respiratorio superiore sono rispettivamente la porta di entrata primaria per gli streptococchi viridanti, gli stafilococchi e per

TABELLA 118-1 MICRORGANISMI CHE CAUSANO LE PRINCIPALI FORME CLINICHE DI ENDOCARDITE

	Percentuale dei casi							
	Endocardite su valvole native		Endocardite su valvola protesica in base al tempo di insorgenza (mesi) dopo l'intervento			Endocardite nei tossicodipendenti		
Microrganismo	Acquisita in comunità (n = 683)	Associata a pratiche assistenziali (n = 128)	< 2 (n = 144)	2-12 (n = 31)	> 12 (n = 194)	Sezioni destre (n = 346)	Sezioni sinistre (n = 204)	Totale (n = 675)[a]
Streptococchi[b]	32	8	1	9	31	5	15	12
Pneumococchi	1	–	–	–	–	–	–	–
Enterococchi	8	16	8	12	11	2	24	9
Staphylococcus aureus	35	44[c]	22	12	18	77	23	57
Stafilococchi-coagulasi negativi	4	15	33	32	11	–	–	–
Coccobacilli Gram-negativi esigenti (HACEK)[d]	3	–	–	–	6	–	–	–
Bacilli Gram-negativi	3	5	13	3	6	5	13	7
Candida spp.	1	6	8	12	1	–	12	4
Cause polimicrobiche/altre cause	6	1	3	6	5	8	10	7
Difteroidi	–	–	6	–	3	–	–	0,1
Emocolture negative	5	5	5	6	8	3	3	3

[a] Il numero totale dei casi è più alto della somma dei casi delle sezioni destre e sinistre poiché talvolta la localizzazione dell'infezione non era specificata.
[b] Comprendono: streptococchi viridanti; *Streptococcus bovis*; altri streptococchi di gruppi diversi dal gruppo A; *Abiotrophia* spp. (varianti nutrizionali, streptococchi che richiedono la piridossina).
[c] La meticillino-resistenza è comune fra questi ceppi di S. aureus.
[d] Comprendono: *Haemophilus* spp.; *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella* spp. e *Kingella kingae*.
Nota: Questi dati sono ricavati da differenti casistiche.

i batteri del gruppo HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* e *Kingella*); questi microrganismi determinano endocarditi acquisite in comunità su valvole native. L'endocardite da *Streptococcus bovis*, microrganismo proveniente dal tratto gastrointestinale, è associata a polipi o neoplasie del colon, mentre gli enterococchi entrano nel circolo sanguigno dal tratto genitourinario. L'endocardite su valvola nativa associata alle pratiche assistenziali è la conseguenza di batteriemia insorta a seguito di infezioni associate al catetere vascolare, alla ferita chirurgica e alle vie urinarie e a procedure invasive croniche quali l'emodialisi. L'endocardite complica dal 6 al 25% delle setticemie da *Staphylococcus aureus* associate a catetere; percentuali più alte sono riscontrate con un attento controllo con l'ecocardiografia transesofagea (ETE) (vedi oltre, "Ecocardiografia").

L'endocardite su valvole protesiche che si verifica entro 2 mesi dall'intervento di sostituzione valvolare è generalmente dovuta alla contaminazione intraoperatoria della protesi oppure a una complicanza postoperatoria che determina batteriemia. La natura nosocomiale di queste infezioni si riflette nei batteri che principalmente sono in causa: stafilococchi coagulasi-negativi (CONS), *S. aureus*, bacilli Gram-negativi facoltativi, difteroidi e funghi. Trascorsi più di 12 mesi dall'intervento, sia la porta di entrata che il tipo di microrganismo sono simili a quelli riscontrabili nelle endocarditi su valvole native acquisite in comunità. Dati epidemiologici suggeriscono che le endocarditi su valvole protesiche da CONS si verificano fra i 2 e i 12 mesi dopo l'intervento e spesso rappresentano la manifestazione tardiva di un'infezione nosocomiale. Almeno l'85% dei ceppi di CONS che causano endocarditi su valvole protesiche entro 12 mesi dall'intervento sono meticillino-resistenti; il tasso di meticillino-resistenza diminuisce invece al 25% fra i ceppi di CONS che determinano infezione dopo almeno un anno dalla sostituzione valvolare.

Le endocarditi associate a derivazioni di pacemaker transvenosi e/o a defibrillatori impiantati sono generalmente di origine nosocomiale. La maggior parte dei casi si sviluppa infatti entro poche settimane dall'impianto o dal cambio del generatore ed è in genere causata da *S. aureus* o da CONS.

L'endocardite nei tossicodipendenti che utilizzano sostanze per via endovenosa, soprattutto quando l'infezione interessa la valvola tricuspide, è comunemente causata da ceppi di *S. aureus*, molti dei quali sono meticillino-resistenti. Le infezioni valvolari del cuore sinistro nei tossicodipendenti hanno un'eziologia più varia e coinvolgono valvole alterate, specialmente quelle danneggiate da precedenti episodi di endocardite. Un certo numero di queste infezioni è causato da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Candida* spp. e casi sporadici possono essere causati da batteri inusuali, come *Bacillus, Lactobacillus* e *Corynebacterium* spp. Le endocarditi polimicrobiche si verificano più frequentemente nei tossicodipendenti per via endovenosa rispetto al resto della popolazione. La maggior prevalenza di infezione da HIV in questo tipo di popolazione non è un fattore di rischio significativo come causa di endocardite.

Il 5-15% dei pazienti con endocardite ha emocolture negative; da un terzo alla metà di questi casi la negatività delle emocolture è dovuta all'uso precedente di antibiotici. Nei casi rimanenti, l'infezione è dovuta a batteri di difficile coltura, come organismi con differenze nutrizionali (ora denominati *Granulicatella* e *Abiotrophia* spp.), organismi del gruppo HACEK e specie di *Bartonella*. Alcuni microrganismi esigenti che possono causare endocardite hanno precise caratteristiche epidemiologiche (per es., *Coxiella burnetii* in Europa, *Brucella* spp. nel Medio Oriente). *Tropheryma whipplei* causa una forma di endocardite afebbrile, subdola e con emocolture negative.

PATOGENESI

Finché non si verificano lesioni, l'endotelio è resistente alla maggior parte dei batteri e alla formazione di trombi. Una lesione dell'endotelio (per es., nella sede di impatto di un getto di sangue ad alta velocità o in un punto a bassa pressione, dove è presente una lesione strutturale) causa un flusso aberrante che favorisce sia l'infezione diretta da parte di batteri virulenti, sia la formazione di trombi sterili di piastrine e fibrina – una condizione chiamata *endocardite trombotica non batterica* (ETNB). Il trombo formatosi rappresenta successivamente la sede di impianto dei batteri durante una batteriemia transitoria. Le lesioni cardiache che più comunemente portano alla formazione di una ETNB sono l'insufficienza mitralica, la stenosi aortica, l'insufficienza aortica, il difetto del setto interventricolare e le patologie cardiache congenite complesse. Queste condizioni sono causate dalla malattia reumatica (soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove questa patologia è ancora molto presente), dal prolasso della mitrale, da patologie degenerative del cuore e da malformazioni congenite. L'ETNB può essere la conseguenza anche di uno stato di ipercoagulabilità del sangue; questo fenomeno dà origine all'entità clinica dell'*endocardite marantica* (vegetazioni non infette tipiche dei pazienti con neoplasie maligne e malattie croniche) e alle scarse vegetazioni che complicano il lupus eritematoso sistemico e la sindrome degli anticorpi antifosfolipidi.

I microrganismi che causano endocardite generalmente entrano nel torrente circolatorio attraverso le superfici mucose, la cute o focolai infettivi e, a eccezione dei ceppi batterici maggiormente virulenti (per es., *S. aureus*), che possono aderire direttamente all'endotelio illeso o ai tessuti subendoteliali esposti, una volta nel sangue aderiscono a siti di ETNB. Se resistono all'attività battericida del siero o ai peptici microbicidi rilasciati localmente dalle piastrine, i microrganismi proliferano e inducono uno stato "procoagulativo" locale stimolando la produzione di fattore tissutale da parte dei monociti adesi o, nel caso di *S. aureus*, sia da parte dei monociti che dall'endotelio integro. La deposizione di fibrina si combina con l'aggregazione piastrinica stimolata in modo indipendente dal fattore tissutale e dai

microrganismi proliferanti, alla formazione di una vegetazione infetta. I microrganismi che comunemente causano endocardite hanno molecole di adesione superficiale, chiamate nel loro insieme componenti microbiche superficiali capaci di riconoscere molecole di adesione alla matrice superficiale (MSCRAMM), che mediano l'adesione ai siti di ETNB o all'endotelio danneggiato. I recettori per la fibronectina, presenti sulla superficie di molti batteri Gram-positivi, il fattore di agglutinazione di *S. aureus* (una proteina di superficie legante il fibrinogeno e la fibrina) e i glucani o FimA (membri della famiglia delle adesine della mucosa orale) degli streptococchi favoriscono l'adesione. Per l'invasione dell'endotelio integro da parte di *S. aureus* sono necessari i recettori per la fibronectina; in questo modo, tali proteine di superficie possono facilitare l'infezione di valvole precedentemente normali. In mancanza di difese dell'ospite i microrganismi, imbrigliati nelle vegetazioni in fase di formazione costituite da fibrina e piastrine, proliferano fino a formare microcolonie compatte. I microrganismi localizzati negli strati più profondi delle vegetazioni sono metabolicamente inattivi (non in crescita) e relativamente resistenti all'attività microbicida degli antibiotici. I microrganismi che si ritrovano sulla superficie del trombo proliferano e passano in maniera continua nel torrente circolatorio.

Le conseguenze fisiopatologiche e le manifestazioni cliniche dell'endocardite – oltre ai sintomi sistemici, che sono probabilmente dovuti alla produzione di citochine – derivano dal danno alle strutture intracardiache: dall'embolizzazione di frammenti delle vegetazioni che porta all'infezione o all'infarto di tessuti lontani; dall'infezione ematogena di altri organi durante una setticemia e danno tissutale a distanza causato dal deposito di immunocomplessi circolanti o dalla risposta immune agli antigeni batterici che vi si depositano.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La sindrome clinica dell'endocardite infettiva è estremamente variabile e oscilla fra la presentazione acuta e quella subacuta. L'endocardite di valvole native (sia acquisita in comunità sia associata a pratiche assistenziali), l'endocardite su valvole protesiche e quella dei tossicodipendenti hanno in comune le manifestazioni cliniche e i dati di laboratorio (Tab. 118-2). L'agente eziologico in causa è principalmente responsabile dell'andamento temporale dell'endocardite. Gli streptococchi β-emolitici, *S. aureus* e lo pneumococco determinano generalmente un decorso acuto, anche se *S. aureus* causa occasionalmente una forma subacuta. Le endocarditi da *Staphylococcus lugdunensis* (una specie coagulasi-negativa) o da enterococchi possono presentarsi acutamente; quelle subacute sono invece tipicamente dovute a streptococchi viridanti, enterococchi, CONS e batteri del gruppo HACEK. Le endocarditi da *Bartonella* spp. e dall'agente eziologico della febbre Q, *Coxiella burnetii*, sono particolarmente torpide.

I segni clinici di endocardite sono aspecifici. Comunque, la loro presenza in un paziente febbrile con anomalie valvolari o con fattori di rischio predisponenti (per es., la tossicodipendenza) suggeriscono la diagnosi, come anche la presenza di batteriemia da parte di un microrganismo che frequentemente causa endocardite e la presenza di inspiegabili emboli arteriosi e di una disfunzione valvolare progressiva. Nei pazienti con presentazione subacuta, la febbre è tipicamente bassa e raramente supera i 39,4 °C; al contrario, nelle forme acute la febbre spesso oscilla fra 39,4 e i 40 °C. Nei pazienti anziani o in quelli gravemente debilitati o che hanno una marcata insufficienza cardiaca o renale la febbre può essere assente o lieve.

TABELLA 118-2 SEGNI CLINICI E LABORATORISTICI DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Segni	Frequenza, %
Febbre	80-90
Brividi e sudorazione	40-75
Anoressia, perdita di peso, malessere	25-50
Mialgie, artralgie	15-30
Dolore lombare	7-15
Soffio cardiaco	80-85
Soffi cardiaci da insufficienza, nuovi o differenti	10-40
Emboli arteriosi	20-50
Splenomegalia	15-50
Dita a bacchetta di tamburo	10-20
Manifestazioni neurologiche	20-40
Manifestazioni periferiche (noduli di Osler, emorragie a scheggia, lesioni di Janeway e macchie di Roth)	2-15
Petecchie	10-40
Indagini di laboratorio	
Anemia	70-90
Leucocitosi	20-30
Ematuria microscopica	30-50
Velocità di eritrosedimentazione elevata	> 90
Livello elevato di proteina C-reattiva	> 90
Fattore reumatoide	50
Immunocomplessi circolanti	65-100
Riduzione dei livelli sierici di complemento	5-40

Manifestazioni cardiache Sebbene i soffi cardiaci siano abitualmente indicativi della patologia cardiaca predisponente piuttosto che di endocardite, il danno o la rottura di una corda tendinea possono causare la comparsa di un nuovo soffio da rigurgito. Nell'endocardite acuta coinvolgente una valvola normale, il soffio è presente al momento della presentazione clinica solo nel 30-45% dei pazienti, ma si rileva nell'85% dei casi nelle fasi terminali. L'insufficienza cardiaca congestizia si sviluppa nel 30-40% dei pazienti; essa è generalmente la conseguenza di una disfunzione valvolare, ma occasionalmente è dovuta a una miocardite associata a endocardite o a una fistola intracardiaca. Nell'insufficienza dovuta a disfunzione valvolare aortica la progressione è più rapida rispetto alla disfunzione mitralica. L'estensione dell'infezione oltre i foglietti valvolari, nell'annulus o nel tessuto miocardico adiacente, può causare un ascesso perivalvolare, che nel tempo può provocare la formazione di una fistola (dal letto aortico nelle camere cardiache o fra due camere adiacenti) con la comparsa di un nuovo soffio. L'ascesso può oltrepassare l'annulus della valvola aortica e raggiungere l'epicardio, provocando una pericardite. L'estensione dell'infezione nei tessuti perivalvolari adiacenti sia alla cuspide destra della valvola aortica, che a quella non coronarica, può interrompere il sistema di conduzione nel setto interventricolare anteriore, portando a vari gradi di blocco cardiaco. Sebbene gli ascessi perivalvolari della valvola mitralica possano potenzialmente interrompere la conduzione del vicino nodo atrioventricolare o del fascio di His, questa interruzione è infrequente. L'embolizzazione all'interno di un'arteria coronaria determina un infarto del miocardio; tuttavia, infarti embolici transmurali sono rari.

Manifestazioni extracardiache Le classiche manifestazioni periferiche non suppurative dell'endocardite subacuta sono correlate alla durata dell'infezione e, con una diagnosi e un trattamento precoci, diventano infrequenti. Al contrario, embolizzazioni settiche che sono simili ad alcune di queste lesioni (emorragie a scheggia subungueali e noduli di Osler) sono comuni nei pazienti con endocardite acuta da *S. aureus* (Fig. 118-2). I sintomi muscoloscheletrici, inclusi le artriti infiammatorie aspecifiche e il dolore lombare, generalmente regrediscono prontamente con il trattamento, ma devono essere differenziati dai sintomi delle localizzazioni metastatiche settiche. Le infezioni focali ematogene possono coinvolgere qualsiasi organo, ma più spesso sono clinicamente evidenti a livello di cute, milza, reni, sistema scheletrico e meningi. Gli emboli arteriosi sono clinicamente evidenti fino nel 50% dei pazienti. Le vegetazioni superiori a 10 mm di diametro (misurate dall'ecocardiografia) e quelle localizzate a livello della valvola mitralica embolizzano più frequentemente delle altre. Gli emboli – spesso accompagnati da infarto – che interessano le estremità, la milza, i reni, il midollo osseo o il cervello, spesso sono clinicamente evidenti. Con un efficace trattamento antibiotico, la frequenza di eventi embolici diminuisce dal 13 per 1000 pazienti al giorno durante la prima settimana, all'1,2 per 1000 pazienti al gior-

FIGURA 118-2 Emboli settici con emorragia e infarto secondari a endocardite acuta da Staphylococcus aureus. (Riproduzione autorizzata da L. Baden.)

no dopo la terza settimana. Il verificarsi di un'embolizzazione durante o dopo la terapia antibiotica non è di per sé un indice di fallimento del trattamento terapeutico. Sintomi neurologici, la maggior parte delle volte da ictus embolico, si verificano in più del 40% dei pazienti. Altre complicanze neurologiche includono la meningite asettica o purulenta, l'emorragia intracranica da infarti emorragici o da rottura di un aneurisma micotico, le convulsioni e l'encefalopatia. (Gli *aneurismi micotici* sono dilatazioni arteriose focali che si creano nei punti in cui la parete arteriosa è stata indebolita dall'infezione dei vasa vasorum o in cui si sono depositati emboli settici.) È frequente la presenza di microascessi nel cervello e nelle meningi durante l'endocardite da *S. aureus*, ma gli ascessi che richiedono il drenaggio chirurgico intracerebrale sono pochi.

La deposizione di immunocomplessi nella membrana basale glomerulare causa glomerulonefrite diffusa ipocomplementemica e una disfunzione renale, che tipicamente migliorano con una terapia antibiotica efficace. Gli infarti embolici renali causano dolore al fianco ed ematuria, ma raramente insufficienza renale.

Manifestazioni legate a specifici fattori di rischio In almeno il 50% dei pazienti con endocardite associata a tossicodipendenza per via endovenosa, l'infezione è limitata alla sola valvola tricuspide. Questi pazienti si presentano con febbre, soffio assente o molto lieve e (nel 75% dei casi) sintomi polmonari predominanti correlati a emboli settici comprendenti tosse, dolore toracico di tipo pleuritico, infiltrati polmonari nodulari e occasionalmente pneumotorace. L'infezione che interessa le valvole nella sezione sinistra del cuore si presenta con i segni clinici caratteristici dell'endocardite.

Le endocarditi associate alle pratiche assistenziali (definite anche come nosocomiali, insorgono dopo una recente ospedalizzazione o come conseguenza diretta del posizionamento di un catetere a lungo termine) hanno manifestazioni tipiche se non sono associate a dispositivo permanente intracardiaco. Le endocarditi associate a cateteri in arteria polmonare a flusso direzionale sono spesso criptiche, con la sintomatologia mascherata dalle patologie concomitanti e quindi generalmente diagnosticate al momento dell'autopsia. L'endocardite associata agli elettrodi transvenosi del pacemaker e/o a defibrillatori impiantati può essere correlata a infezione silente o manifesta della tasca del generatore e determina febbre, un soffio minimo e sintomi polmonari dovuti a emboli settici.

L'endocardite tardiva su valvole protesiche si presenta con segni clinici caratteristici. I casi che si verificano entro 60 giorni dall'intervento chirurgico (insorgenza precoce) rappresentano manifestazioni vascolari periferiche e sintomi tipici possono essere mascherati da situazioni associate alla recente chirurgia. Sia nella presentazione precoce che in quella tardiva, l'infezione perivalvolare è frequente e spesso determina la deiscenza parziale della valvola, soffi da rigurgito, insufficienza cardiaca congestizia o alterazioni del sistema di conduzione.

DIAGNOSI

Criteri di Duke La diagnosi di certezza dell'endocardite infettiva può essere posta solamente quando un frammento delle vegetazioni, prelevato con la cardiochirurgia, all'autopsia o da un'arteria (da un embolo), è analizzato dal punto di vista istologico e microbiologico. Non di meno, uno schema diagnostico di alta sensibilità e specificità – conosciuto come *criteri di Duke* – è stato sviluppato sulla base degli elementi clinici, di laboratorio ed ecocardiografici (Tab. 118-3). La documentazione di due criteri maggiori, di uno maggiore e tre minori o di cinque minori permette una diagnosi clinica di endocardite definita. La diagnosi di endocardite è esclusa se viene posta una diagnosi alternativa, se i sintomi si risolvono e non si ripresentano dopo meno di quattro giorni di terapia antibiotica o se la chirurgia o l'autopsia eseguite entro quattro giorni dall'inizio della terapia non mostrano evidenza istologica dell'endocardite. Patologie non classificate come endocardite definita sono considerate casi di possibile endocardite infettiva qualora siano soddisfatti un criterio maggiore e uno minore, oppure tre criteri minori. L'introduzione di criteri clinici per la definizione della "possibile endocardite infettiva" aumenta la specificità dello schema diagnostico senza ridurne in modo significativo la sensibilità.

Il ruolo della batteriemia e delle evidenze ecocardiografiche nella diagnosi di endocardite è giustamente enfatizzato dai criteri di Duke. La necessità di varie emocolture positive nel tempo è in relazione con la persistente bassa batteriemia caratteristica dell'endocardite (<100 organismi/ml). Tra i pazienti con endocardite non trattati, che hanno almeno un'emocoltura positiva, il 95% di tutte le emocolture è positivo e nel 98% di questi casi uno dei due set iniziali di emocolture permette di isolare il microrganismo. I criteri diagnostici acquistano significatività in base alla specie isolata dalle emocolture. Per soddisfare un criterio maggiore, l'isolamento di un microrganismo che causa sia endocardite che setticemia in assenza di endocardite (per es., *S. aureus* o enterococchi) deve essere ottenuto ripetutamente (cioè si deve avere batteriemia persistente) e in assenza di un focolaio primitivo di infezione. I microrganismi che raramente causano endocardite, ma contaminano comunemente le emocolture (per es., difteroidi, CONS) devono essere isolati ripetutamente per essere considerati come un criterio maggiore.

TABELLA 118-3 CRITERI DI DUKE PER LA DIAGNOSI CLINICA DI ENDOCARDITE INFETTIVA

Criteri maggiori

1. Emocolture positive
   - Microrganismi che tipicamente causano endocardite isolati in due emocolture separate :
     - Streptococchi viridanti, *Streptococcus bovis*, gruppo HACEK , *Staphylococcus aureus; oppure*
     - Enterococchi acquisiti in comunità in assenza di altro focolaio; *oppure*
   - Emocolture persistentemente positive, definite dal riscontro di un microrganismo compatibile con l'endocardite infettiva sulla base di:
     - Emocolture positive a più di 12 ore di distanza; *oppure*
     - Tre o la maggior parte di quattro o più prelievi emocolturali separati, con il primo e l'ultimo prelevati a distanza di almeno un'ora
   - Singola emocoltura positiva per Coxiella burnetii o anticorpi IgG di fase I con titolo superiore a 1:800
2. Evidenza di interessamento endocardico
   - Ecocardiografia positiva[a]
     - Massa intracardiaca oscillante sulla valvola, sulle strutture di supporto, all'interno di un flusso di rigurgito o adesa a materiale impiantato, in assenza di una struttura anatomica alternativa; *oppure*
     - Ascesso; *oppure*
     - Nuova parziale deiscenza della valvola protesica, *oppure*
   - Rigurgito valvolare di nuova comparsa (l'incremento o il cambiamento di un soffio preesistente non è sufficiente)

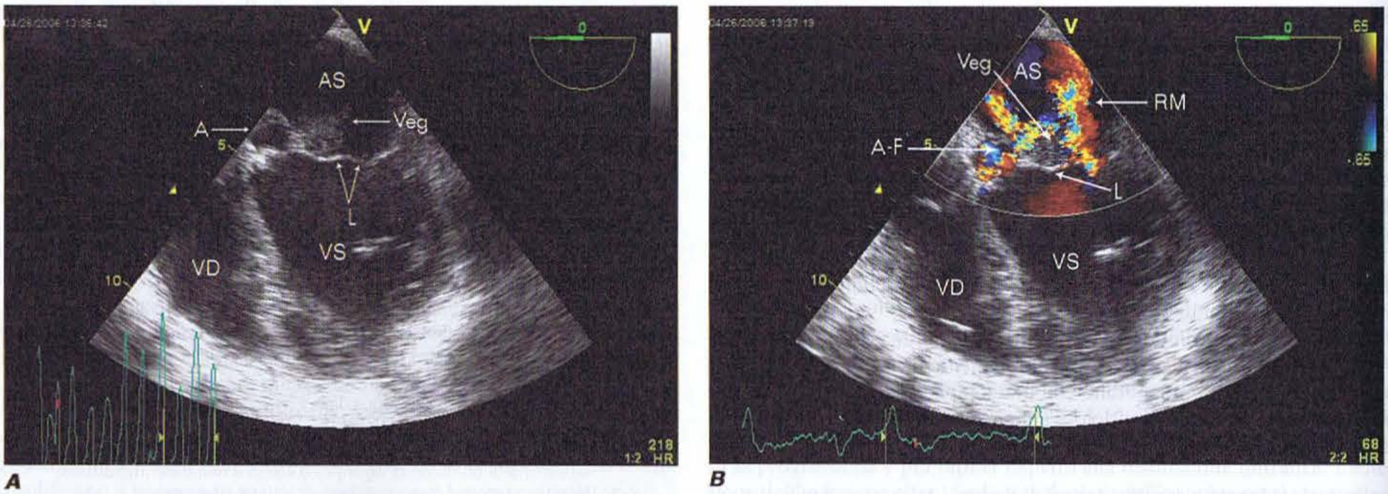
Criteri minori

1. Condizioni predisponenti: patologie cardiache predisponenti o tossicodipendenza
2. Febbre ≥38 °C
3. Fenomeni vascolari: embolo arterioso maggiore, infarto polmonare settico, aneurisma micotico, emorragia cerebrale, emorragie congiuntivali, lesioni di Janeway
4. Fenomeni immunologici: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, fattore reumatoide
5. Evidenza microbiologica: emocoltura positiva ma che non soddisfa i criteri maggiori riportati sopra[b] o evidenza sierologica di infezione attiva da parte di un microrganismo compatibile con endocardite infettiva

[a] Per accertare un'eventuale endocardite su protesi valvolare o le complicanze di un'endocardite è raccomandata un'ecocardiografia transesofagea.
[b] Esclusa una singola emocoltura positiva per stafilococchi coagulasi-negativi o difteroidi, che sono usualmente dei contaminanti, e per microrganismi che non causano frequentemente endocardite, come i Gram-negativi.
Nota: HACEK: *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella* spp.
Fonte: Li et al., riproduzione autorizzata dalla University of Chicago Press; con modifiche.

Emocolture L'isolamento del batterio in causa è importante non solo per la diagnosi, ma anche per la determinazione della sensibilità agli antibiotici e quindi per la scelta dello schema terapeutico più appropriato. In assenza di precedente terapia antibiotica, tre set di emocolture (con due flaconi per set) ad almeno 1 ora di intervallo, dovrebbero essere ottenute da differenti sedi di prelievo nelle 24 ore. Se le colture rimangono negative dopo 48-72 ore dovranno essere effettuati due o tre set di emocolture e si dovrà consultare il laboratorio per consigli riguardo alle tecniche colturali ottimali. Una terapia antibiotica empirica non dovrebbe essere somministrata inizialmente in un paziente emodinamicamente stabile con endocardite subacuta, soprattutto in quei pazienti sottoposti a trattamento antibiotico nelle 2 settimane precedenti; così, se necessario, emocolture aggiuntive possono essere prelevate senza l'effetto fuorviante di una terapia empirica. I pazienti con endocardite acuta o con un deterioramento delle condizioni emodinamiche, che possono richiedere anche un intervento chirurgico urgente, vanno trattati empiricamente subito dopo aver prelevato i primi tre set di emocolture nell'arco di diverse ore.

Test non emocolturali Possono essere usati test sierologici per stabilire un rapporto causale di alcuni microrganismi difficili da isolare attraverso le emocolture: *Brucella, Bartonella, Legionella* e *C. burnetii*. Questi microrganismi patogeni possono essere anche identificati direttamente da vegetazioni o emboli ottenuti chirurgicamente, attraverso le colture, l'esame microscopico diretto mediante specifiche colorazioni (per es., con acido periodico di Shiff per *T. whipplei*) e l'uso della reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) che riconosce sequenze specifiche di DNA o di 16S rRNA microbico, permettendo di identificare gli organismi.



A B

FIGURA 118-3 Immagine di una valvola mitralica infettata da *Staphylococcus aureus* realizzata tramite ecocardiografia transesofagea (ETE) ***A.*** Ecocardiogramma bidimensionale che mostra una larga vegetazione con una cavità ecolucente ascessuale adiacente. ***B.*** Immagine flussimetrica eco Doppler che mostra un grave rigurgito mitralico sia attraverso l'ascesso-fistola sia attraverso l'orifizio centrale valvolare. A, ascesso; A-F, ascesso-fistola; AS, atrio sinistro; L, lembo valvolare; RM, rigurgito centrale valvola mitrale; VD, ventricolo destro; Veg, vegetazione; VS, ventricolo sinistro. (Riproduzione autorizzata da Andrew Burger, M.D.)

Ecocardiografia L'ecocardiografia del cuore può portare alla conferma anatomica della diagnosi di endocardite infettiva; serve inoltre per determinare le dimensioni delle vegetazioni, per monitorare le complicanze intracardiache e per la valutazione della funzionalità cardiaca (Fig. 118-3). L'ecocardiografia transtoracica (ETT) è non invasiva e molto specifica; non riesce tuttavia a evidenziare vegetazioni inferiori ai 2 mm di diametro e nel 20% dei pazienti è tecnicamente inadatta per la presenza di enfisema o per il tipo costituzionale; riesce pertanto a visualizzare le vegetazioni solo nel 65% dei pazienti con diagnosi clinica probabile: ha, cioè, una sensibilità del 65%. Inoltre, l'ETT non è adeguata per lo studio delle valvole protesiche o per la visualizzazione di complicanze intracardiache. L'ecocardiografia transesofagea (ETE) è sicura e significativamente più sensibile della ETT. Riesce a visualizzare le vegetazioni in più del 90% dei pazienti con endocardite definita; non di meno, studi di sensibilità hanno evidenziato dal 6 al 18% di falsi negativi in pazienti con endocardite. L'ETE è il metodo ottimale per la diagnosi di endocardite su valvole protesiche, nell'evidenziazione dell'ascesso miocardico, della perforazione valvolare o di una fistola intracardiaca.

Gli specialisti sono a favore di una valutazione ecocardiografica in tutti i pazienti con diagnosi clinica di endocardite; tuttavia, questa indagine non dovrebbe essere usata come test di screening nei pazienti con basse probabilità di endocardite (per es., i pazienti con febbre non giustificata). I consigli dell'American Heart Association sull'uso dell'ecocardiografia nella valutazione dei pazienti con sospetta endocardite sono schematizzati nella Fig. 118-4. Una ETE negativa in caso di endocardite ritenuta probabile non esclude la diagnosi, ma piuttosto richiederebbe la ripetizione dell'esame dopo 7-10 giorni.

Altri esami Molti esami di laboratorio non diagnostici (per es., conta dei globuli bianchi, determinazione della creatinina, test di funzionalità epatica, radiografia del torace ed elettrocardiogramma) sono tuttavia importanti nella gestione del paziente con endocardite. La velocità di eritrosedi-

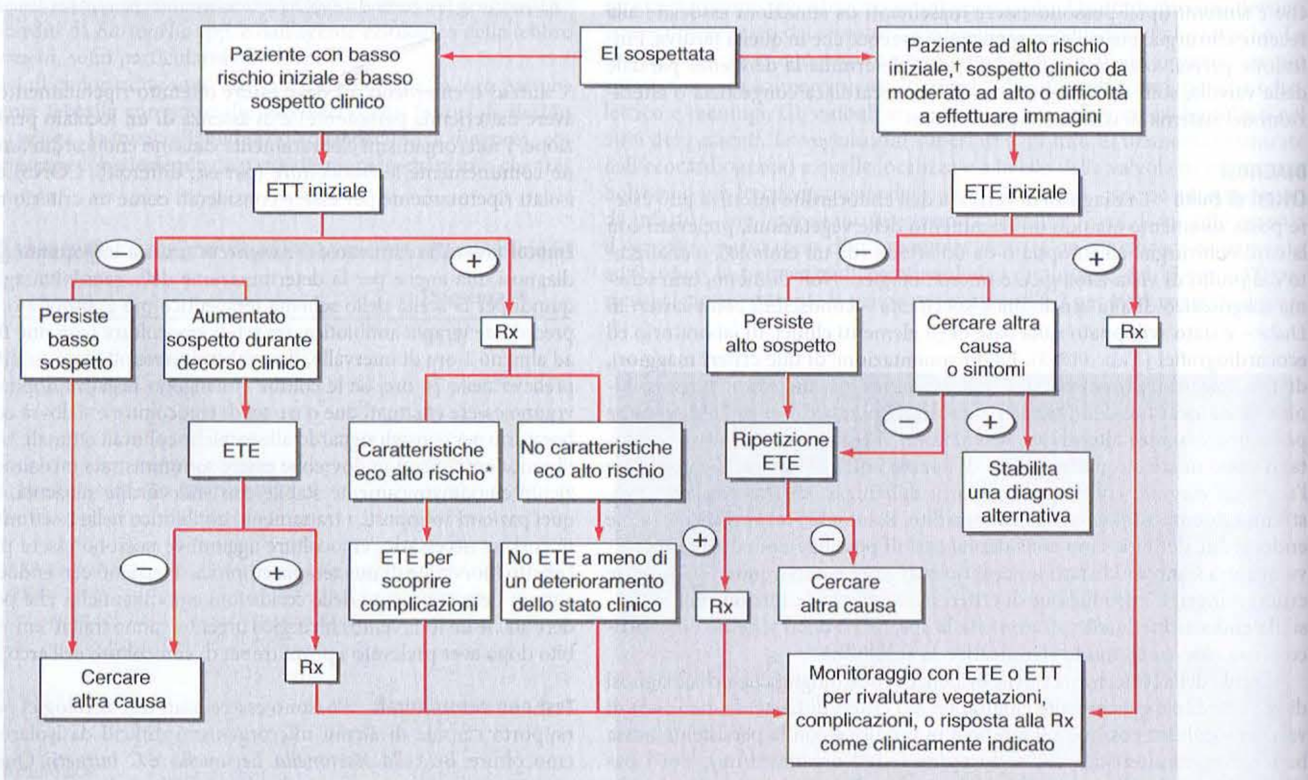


FIGURA 118-4 Uso diagnostico dell'ecocardiografia transesofagea e transtoracica (ETE ed ETT rispettivamente). †Paziente ad alto rischio iniziale di endocardite come indicato nella tabella 118-8 o prove di complicanze cardiache (nuovo soffio, alterzioni a un nuovo elettrocardiogramma o insufficienza cardiaca congestizia).

*Caratteristiche ecocardiografiche ad alto rischio includono vegetazioni ampie, insufficienza valvolare, infezione paravalvolare o disfunzione ventricolare. Rx indica l'inizio della terapia antibiotica. (*Da:* Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications, *Circulation* 1998; 98:2936-2948. © American Heart Association; riproduzione autorizzata.)

mentazione, la proteina C-reattiva e il titolo di immunocomplessi circolanti generalmente aumentano in corso di endocardite (Tab. 118-2). La cateterizzazione cardiaca è utile principalmente per valutare la pervietà delle arterie coronarie negli individui anziani che devono essere sottoposti a intervento cardiochirurgico a causa dell'endocardite.

T ENDOCARDITE INFETTIVA

TERAPIA ANTIBIOTICA È difficile eradicare i batteri dalle vegetazioni non vascolarizzate presenti nell'endocardite infettiva perché in questa sede le difese dell'ospite sono carenti e perché i batteri quiescenti sono metabolicamente inattivi e più difficilmente uccisi dagli antibiotici. Per curare l'endocardite tutti batteri presenti nella vegetazione dovranno essere uccisi: perciò la terapia dovrà essere battericida e prolungata. Gli antibiotici sono somministrati generalmente per via parenterale e devono raggiungere alte concentrazioni sieriche che possono, attraverso la diffusione passiva, assicurare una concentrazione efficace in profondità nelle vegetazioni. La scelta di una terapia efficace richiede precise conoscenze della sensibilità agli antibiotici del microrganismo. Iniziando un trattamento prima che sia identificato l'agente eziologico si deve valutare la necessità di identificare il microrganismo responsabile rispetto alla potenziale progressione della malattia e alla necessità di un intervento cardiochirurgico urgente (vedi sopra "Emocolture"). La vulnerabilità individuale del paziente dovrebbe essere considerata nella scelta della terapia: per esempio, infezioni contemporanee in altre sedi (come una meningite), allergie, disfunzioni organiche, interazioni con farmaci che il paziente sta già assumendo e rischio potenziale di effetti collaterali.

Anche se richiede numerose settimane in più, il regime antibiotico raccomandato per il trattamento dell'endocardite su valvola protesica (ad eccezione delle infezioni stafilococciche) è simile a quello usato per l'infezione delle valvole native **(Tab. 118-4)**. Le dosi e la durata della terapia raccomandate vanno rispettate, salvo che gli effetti collaterali ne giustifichino il cambiamento.

Terapia batterio-specifica ***Streptococchi*** Nella scelta della terapia ottimale per l'endocardite streptococcica, dev'essere determinata la minima concentrazione inibitente (*minimum inhibitory concentration*, MIC) della penicillina per l'isolato responsabile (Tab. 118-4). Il regime con penicillina e gentamicina o ceftriaxone e gentamicina per 2 settimane non va usato per trattare le infezioni complicate delle valvole native o le endocarditi su valvole protesiche. Il regime raccomandato per gli streptococchi relativamente resistenti alla penicillina è consigliato per l'endocardite causata da organismi del gruppo B, C o G. L'endocardite causata da organismi con variante nutrizionale (*Granulicatella* o *Abiotrophia* spp.) e *Gemella morbillorum* è trattata con il regime per gli streptococchi moderatamente resistenti alla penicillina come nel caso di endocardite su valvola protesica causata da questi organismi o da streptococchi con MIC alla penicillina >0,1 μg/ml (Tab. 118-4).

Enterococchi Gli enterococchi sono resistenti all'oxacillina, alla nafcillina e alle cefalosporine e sono solo inibiti (non uccisi) da penicillina, ampicillina, teicoplanina e vancomicina. Per uccidere gli enterococchi è necessaria l'azione sinergica di un antibiotico attivo sulla parete batterica (penicillina, ampicillina, vancomicina o teicoplanina), che sia efficace alla concentrazione sierica raggiungibile, e di un aminoglicoside (gentamicina o streptomicina) verso cui il ceppo isolato non mostri alti livelli di resistenza. La resistenza del ceppo isolato alle molecole attive sulla parete batterica o la sua capacità di replicarsi in presenza di una concentrazione di gentamicina superiore o uguale a 500 μg/ml o di una concentrazione di streptomicina di 1000-2000 μg/ml – un fenomeno chiamato *alti livelli di resistenza agli aminoglicosidi* – indica che l'antibiotico non è sufficientemente efficace e non può partecipare all'interazione che determina l'uccisione del microrganismo. Alti livelli di resistenza alla gentamicina sono predittivi di resistenza anche a tobramicina, netilmicina, amikacina e kanamicina. In effetti, anche quando gli enterococchi non sono altamente resistenti alla gentamicina, è difficile prevedere la capacità di questi aminoglicosidi di partecipare al sinergismo; conseguentemente, non dovrebbero essere utilizzati, in generale, nel trattamento delle endocarditi da enterococchi.

Gli enterococchi isolati dovrebbero essere testati per gli alti livelli di resistenza alla gentamicina e alla streptomicina, per la produzione di β-lattamasi e per la sensibilità alla penicillina, all'ampicillina (MIC ≤16 μg/ml) e alla vancomicina (MIC ≤8 μg/ml). Se il ceppo isolato produce β-lattamasi, dovrebbero essere usati l'ampicillina/sulbactam o la vancomicina come farmaci attivi sulla parete batterica. Se la MIC della penicillina/ampicillina è superiore a 16 μg/ml, può essere usata la vancomicina e se la MIC della vancomicina è superiore a 8 μg/ml potranno essere considerate la penicillina o l'ampicillina. In assenza di alti livelli di resistenza, fra gli aminoglicosidi dovrebbero essere usate la gentamicina o la streptomicina (Tab. 118-4). Se sono presenti alti livelli di resistenza a entrambi questi antibiotici, gli aminoglicosidi non dovrebbero essere somministrati. È invece suggerita una terapia di 8-12 settimane di un solo farmaco attivo sulla parete cellulare – o, per *E. faecalis*, alte dosi di ampicillina più ceftriaxone o cefotaxima. Se questa terapia alternativa non ha successo o il microrganismo isolato è resistente a tutti i farmaci comunemente usati, è consigliabile procedere all'intervento chirurgico. Non è ancora stato stabilito il ruolo delle recenti molecole potenzialmente attive contro gli enterococchi multiresistenti (quinopristin/dalfopristin [solo per *E. faecium*], linezolid e daptomicina) per il trattamento dell'endocardite. Sebbene la dose di gentamicina utilizzata per ottenere il sinergismo battericida nella terapia dell'endocardite da enterococco sia inferiore a quella impiegata nella terapia standard, la comparsa di nefrotossicità durante il trattamento di 4-6 settimane non è infrequente. Nei regimi in cui la componente aminoglucosidica sia stata interrotta dopo 2 o 3 settimane per tossicità, il trattamento è risultato comunque curativo. Perciò la sospensione dell'amiglicoside è raccomandata nei casi in cui si sviluppi tossicità in pazienti con endocardite enterococcica che abbiano risposto in modo soddisfacente alla terapia.

Stafilococchi Il regime terapeutico utilizzato per il trattamento dell'endocardite da stafilococchi (Tab. 118-4) non si basa sulla produzione di coagulasi, quanto piuttosto sulla presenza o meno di valvole protesiche o di un altro corpo estraneo, sulle valvole native coinvolte e sulla resistenza dei ceppi isolati alla penicillina e alla meticillina. Le penicillinasi sono prodotte da circa il 95% degli stafilococchi; così, tutti i ceppi dovrebbero essere considerati penicillino-resistenti finché non venga dimostrata la non produzione di questo enzima. Analogamente la meticillino-resistenza è diventata prevalente tra gli stafilococchi, compreso *S. aureus*, a tal punto che la terapia dov'essere iniziata con un regime per organismi meticillino-resistenti e successivamente rivista qualora il ceppo si dimostri sensibile alla meticillina. L'aggiunta di gentamicina a un β-lattamico (se il ceppo isolato è sensibile), per potenziare la terapia dell'endocardite su valvola mitralica o aortica nativa, è facoltativa. Questa aggiunta accelera la risoluzione della batteriemia, ma non aumenta il tasso di sopravvivenza. Comunque, se aggiunta, la gentamicina deve essere somministrata solo per i primi 3-5 giorni per ridurre al minimo la tossicità renale. La gentamicina generalmente non è aggiunta alla vancomicina in questo tipo di pazienti. Non è stata stabilita l'efficacia del linezolid e della daptomicina come alternativa alla vancomicina, nell'endocardite da *S. aureus* meticillino-resistenti (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) con localizzazione a sinistra.

L'endocardite da *S. aureus* meticillino-sensibile, non complicata e limitata alla valvola tricuspide o polmonare – una condizione che si verifica quasi esclusivamente nei tossicodipendenti – in genere può venire trattata con un regime di 2 settimane di oxacillina o nafcillina (ma non con la vancomicina) più gentamicina. Il prolungamento della febbre (≥5 giorni) durante questa terapia suggerisce che in questi pazienti è opportuno effettuare il trattamento standard. L'endocardite localizzata a destra causata da MRSA viene trattata per 4 settimane con dosi standard di vancomicina o daptomicina (6 mg/kg in dose singola giornaliera).

Le endocarditi stafilococciche su valvole protesiche vengono trattate per un periodo di 6-8 settimane con un regime a più farmaci. La rifampicina è una componente essenziale poiché determina l'uccisione degli stafilococchi adesi a materiale estraneo. Due altri farmaci (selezionati sulla base dell'antibiogramma) vengono combinati con la rifampicina per prevenire l'insorgere di resistenza in vivo. Poiché molti stafilococchi, particolarmente MRSA e *S. epidermidis*, sono resistenti anche alla gentamicina, la sensibilità alla gentamicina o a un altro farmaco deve essere testata prima di iniziare la rifampicina. Se il ceppo isolato è resistente alla gentamicina, deve essere utilizzato un altro aminoglicoside o un fluorochinolone (scelto in base alla sensibilità) o un altro farmaco attivo.

Altri microrganismi In assenza di meningite, l'endocardite causata da *Streptococccus pneumoniae* con MIC per la penicillina superiore o uguale a 1 può essere trattata con penicillina per via endovenosa (4 milioni di unità ogni 4 ore), ceftriaxone (2 g/die in singola dose) o cefotaxima (a una dose comparabile). Le infezioni sostenute da ceppi pneumococcici con MIC per la penicillina superiore o uguale a 2 dovrebbero essere trattate con la vancomicina. Fino a quando la sensibilità del ceppo alla penicillina non viene confermata, la terapia deve comprendere la vancomicina associata a ceftriaxone, soprattutto qualora si sospetti una meningite concomitante. Le endocarditi da *P. aeruginosa* sono trattate con una penicillina antipseudomonas (ticarcillina o piperacillina) e con alte dosi di tobramicina (8 mg/kg/die, suddivisi in tre dosi). Le endocarditi causate da *Enterobacteriaceae* sono trattate con l'uso di un potente β-lattamico più un aminoglicoside. Le endocarditi da corinebatteri sono trattate con la penicillina più un aminoglicoside (se il ceppo isolato è sensibile agli aminoglicosidi) o con la vancomicina, che è altamente battericida per la maggior parte dei ceppi. La terapia per le endocarditi da *Candida* prevede l'impiego di amfotericina B più flucitosina e un precoce intervento chirurgico; viene consigliata la soppressione a lungo termine (se non indefinita) con un azolico orale. Il trattamento con caspofungina dell'endocardite da *Candida* è risultato efficace in casi sporadici; tuttavia il ruolo delle echinocandine in queste condizioni non è stato ancora definito.

Terapia empirica Nello stabilire e nell'effettuare la terapia in assenza di dati colturali (quando le emocolture sono negative o prima che si conoscano i risultati delle emocolture), devono essere considerate le differenti ipotesi eziologiche in base alla clinica e all'epidemiologia, e devono essere valutati sia i patogeni più frequentemente in causa, sia il rischio di effettuare una terapia non ottimale. Pertanto, il trattamento empirico di un'endocardite acuta in un tossicodipendente dovrebbe coprire MRSA e i batteri Gram-negativi. Il trattamento con

TABELLA 118-4 TERAPIA ANTIBIOTICA DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA CAUSATA DAI PIÙ FREQUENTI BATTERI[a]

Microrganismo	Farmaco (dose, durata)	Commenti
Streptococchi		
Streptococchi penicillino-sensibili[b], *S. bovis*	• Penicillina G (2-3 mU e.v. ogni 4 ore per 4 settimane)	—
	• Ceftriaxone (2 g/die e.v. come singola dose per 4 settimane)	Si può usare il ceftriaxone nei pazienti con allergia non immediata alla penicillina
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg e.v. ogni 12 ore per 4 settimane)	Usare la vancomicina in pazienti con allergia grave o di tipo immediato ai β-lattamici
	• Penicillina G (2-3 mU e.v. ogni 4 ore) o ceftriaxone (2 g e.v. una volta/die) per 2 settimane *più* gentamicina[d] (3 mg/kg e.v. o i.m. come singola dose[e] o suddivisa in dosi uguali ogni 8 ore per 2 settimane)	Evitare regimi di 2 settimane se il rischio di tossicità da aminoglicoside è aumentato e in presenza di valvole protesiche o endocarditi complicate
Streptococchi con resistenza intermedia alla penicillina[f]	• Penicillina G (4 mU e.v. ogni 4 ore) o ceftriaxone (2 g e.v. una volta/die) per 4 settimane *più* gentamicina[d] (3 mg/kg e.v. o i.m. come singola dose[e] o suddivisa in dosi uguali ogni 8 ore per 2 settimane)	Penicillina da sola a questa dose per 6 settimane o insieme a gentamicina durante le 2 settimane iniziali è il trattamento di scelta in caso di endocardite su valvola protesica causata da streptococchi con MIC della penicillina <0,1 μg/ml
	Vancomicina[c] come riportato sopra per 4 settimane	—
Streptococchi moderatamente penicillino-resistenti[g], organismi varianti nutrizionali, o *Gemella morbillorum*	• Penicillina G (4-5 mU e.v. ogni 4 ore) o ceftriaxone (2 g e.v. una volta/die) per 6 settimane *più* gentamicina[d] (3 mg/kg e.v. o i.m. come singola dose[e] o suddivisa in dosi uguali ogni 8 ore per 6 settimane)	Trattamento di scelta in caso di endocardite su valvole protesiche da streptococchi con MIC della penicillina >0,1 μg/ml
	• Vancomicina[c] come riportato sopra per 4 settimane	—
Enterococchi[h]		
	• Penicillina G (4-5 mU e.v. ogni 4 ore) *più* gentamicina[d] (1 mg/kg e.v. ogni 8 ore per 4-6 settimane	Si può usare la streptomicina (7,5 mg/kg ogni 12 ore) invece dalla gentamicina se i livelli di resistenza alla streptomicina non sono elevati
	• Ampicillina (2 g e.v. ogni 4 ore) *più* gentamicina[d] (1 mg/kg e.v. ogni 8 ore) entrambe per 4-6 settimane	—
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg e.v. ogni 12 ore) *più* gentamicina[d] (1 mg/kg e.v. ogni 8 ore) entrambe per 4-6 settimane	Usare vancomicina più gentamicina per pazienti allergici alla penicillina o desensibilizzare per la penicillina
Stafilococchi		
Meticillino-sensibili, infezione di valvole native (non corpi estranei)	• Nafcillina od oxacillina (2 g e.v. ogni 4 ore per 4-6 settimane) *più* (opzionale) gentamicina[d] (1 mg/kg i.m. o e.v. ogni 8 ore per 3-5 giorni)	Si può usare penicillina (4 mU ogni 4 ore) se il ceppo isolato è penicillino-sensibile (non produce β-lattamasi)
	• Cefazolina (2 g e.v. ogni 8 ore per 4-6 settimane) *più* (opzionale) gentamicina[d] (1 mg/kg i.m. o e.v. ogni 8 ore per 3-5 giorni)	Si può usare un regime con cefazolina nei pazienti con allergia di tipo non immediato alla penicillina
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg e.v. ogni 12 ore per 4-6 settimane)	Usare la vancomicina per pazienti con allergia immediata (orticaria) o grave alla penicillina
Meticillino-resistenti, infettanti valvole native (non cateteri esterni)	• Vancomicina[c] (15 mg/kg e.v. ogni 12 ore per 4-6 settimane)	L'uso di routine della rifampicina non ha alcun ruolo
Meticillino sensibili, infettanti protesi valvolari	• Nafcillina od oxacillina (2 g e.v. ogni 4 ore per 6-8 settimane) *più* gentamicina[d] (1 mg/kg i.m. o e.v. ogni 8 ore per 2 settimane) *più* rifampicina[i] (300 mg per os ogni 8 ore per 6-8 settimane)	Usare la gentamicina durante le 2 settimane iniziali; determinare la sensibilità alla gentamicina prima di iniziare la rifampicina (vedi testo); se il paziente è altamente allergico alla penicillina, usare il regime per gli stafilococchi meticillino-resistenti; se l'allergia ai β-lattamici è minore, del tipo non immediato, si può sostituire la cefazolina con oxacillina/nafcillina
Meticillino-resistenti, infezione di valvole protesiche	• Vancomicina[c] (15 mg/kg e.v. ogni 12 ore per 6-8 settimane) *più* gentamicina[d] (1 mg/kg i.m. o e.v. ogni 8 ore per 2 settimane) *più* rifampicina[i] (300 mg per os ogni 8 ore per 6-8 settimane)	Usare la gentamicina durante le 2 settimane iniziali; determinare la sensibilità alla gentamicina prima di iniziare la rifampicina (vedi testo)
Gruppo HACEK		
	• Ceftriaxone (2 g/die in dose unica per 4 settimane)	Può essere usata un'altra cefalosporina di terza generazione a dosaggio equivalente
	• Ampicillina/sulbactam (3 g e.v. ogni 6 ore per 4 settimane)	—

[a]Le dosi sono per adulti con normale funzionalità renale. Le dosi di gentamicina, streptomicina e vancomicina dovranno essere aggiustate nel caso di ridotta funzionalità renale. Le dosi di gentamicina e streptomicina sono state calcolate in base al peso corporeo ideale per chilogrammo (uomo = 50 kg + 2,3 kg ogni 2,5 cm oltre i 152 cm; donna = 45,5 kg + 2,3 kg ogni 2,5 cm oltre i 152 cm.
[b]MIC ≤0,1 μg/ml.
[c]Picco ottimale di vancomicina dopo 1 ora dall'infusione in un'ora di 30-45 μg/ml.
[d]Nell'endocardite enterococcica gli aminoglicosidi non devono essere somministrati in un'unica dose giornaliera e devono essere introdotti come parte del trattamento iniziale. Le concentrazioni sieriche di picco e di valle ottimali di gentamicina 1 ora dopo un'infusione di 20-30 minuti o dopo l'iniezione i.m. sono circa 3-5 μg/ml e ≤1 μg/ml rispettivamente; il picco ottimale di concentrazione sierica della streptomicina (somministrate negli stessi tempi della gentamicina) sono 20-35 μg/ml e <10 μg/ml rispettivamente.
[e]Netilmicina (4 mg/kg die in dose singola) può essser usata in alternativa alla gentamicina.
[f]MIC >0,1 μg/ml e <0,5 μg/ml.
[g]MIC >0,5 μg/ml e <8 μg/ml.
[h]Deve essere valutata La sensibilità degli antibiotici: vedi testo.
[i]La rifampicina aumenta la dose necesaria di warfarin e degli altri dicumarolici necessari per ottenere l'effetto anticoagulante.

vancomicina più gentamicina iniziato immediatamente dopo il risultato delle emocolture copre questi microrganismi, come anche molti altri potenzialmente responsabili dell'infezione. Nel trattamento dei casi con emocolture negative, dovrebbero essere escluse, attraverso la sierologia, l'endocardite marantica e la presenza di microrganismi con particolari esigenze nutrizionali. In assenza di una precedente terapia antibiotica, è improbabile che un'infezione da *S. aureus*, da CONS o da enterococchi si presenti con emocolture negative. Così, in queste situazioni, tali microrganismi non dovrebbero essere considerati nella terapia dell'endocardite subacuta. In attesa che siano disponibili dati diagnostici, l'endocardite subacuta su valvole naturali a emocoltura negativa va trattata con cef-

triaxone (o ampicillina) più gentamicina; questi due antibiotici, più la vancomicina, vanno somministrati se sono coinvolte valvole protesiche.

Terapia antibiotica ambulatoriale I pazienti con piena aderenza terapeutica, che presentano emocolture negative, sono afebbrili durante la terapia e non mostrano segni clinici o ecocardiografici che suggeriscano la presenza di una complicanza imminente, possono continuare la terapia in regime ambulatoriale. Sono necessari un attento monitoraggio e una situazione abitativa stabile, come pure la disponibilità di accessi endovenosi e l'uso di antibiotici stabili in soluzione.

Monitoraggio del trattamento antibiotico Il titolo sierico battericida (la più alta diluizione del siero del paziente, durante la terapia, che uccide il 99,9% di un inoculo standard del microrganismo infettante) non è più raccomandato per la valutazione di un regime antibiotico standard. Tuttavia, nel trattamento delle endocarditi causate da microrganismi inusuali, questa determinazione, sebbene non standardizzata e di difficile interpretazione, può portare a una valutazione specifica dell'efficacia antibiotica in vivo del paziente che stiamo trattando. Inoltre, dovrebbero essere monitorate le concentrazioni sieriche degli aminoglicosidi e della vancomicina.

Gli effetti collaterali della terapia antibiotica, incluse le reazioni allergiche, si verificano nel 25-40% dei pazienti e, comunemente, sopraggiungono nel corso della terza settimana di terapia. Le indagini di laboratorio per evidenziare le eventuali tossicità renali, epatiche ed ematologiche vanno effettuate periodicamente.

Nella maggior parte dei pazienti la terapia antibiotica porta a un miglioramento clinico e alla scomparsa della febbre in 5-7 giorni. Le emocolture vanno ripetute giornalmente fino alla loro negativizzazione, vanno riprese se c'è una recrudescenza della febbre, e controllate nuovamente 4-6 settimane dopo la fine della terapia per documentare la guarigione. Le emocolture si negativizzano entro 2 giorni dopo l'inizio di un'appropriata terapia, quando l'infezione è causata da streptococchi viridanti, enterococchi o microrganismi del gruppo HACEK. Nell'endocardite da *S. aureus*, la terapia con β-lattamici determina la negativizzazione delle emocolture in 3-5 giorni, mentre possono persistere emocolture positive per 7-9 giorni se viene trattata con vancomicina. Quando la febbre persiste per 7 giorni, nonostante un'appropriata terapia antibiotica, il paziente deve essere valutato per la presenza di un ascesso perivalvolare, per ascessi extracardiaci (milza, reni) o per altre complicanze (embolismo). La recrudescenza della febbre deve far sospettare la presenza non solo di questi stessi eventi, ma anche di reazioni ai farmaci o di complicanze legate all'ospedalizzazione. Le alterazioni dei dati di laboratorio (per es., livello della proteina C-reattiva, VES, fattore reumatoide) si risolvono lentamente e non riflettono la risposta al trattamento. Le vegetazioni si riducono con una terapia efficace, ma a 3 mesi dalla terapia la metà risulta invariata e nel 25% dei casi sono leggermente aumentate.

TERAPIA CHIRURGICA Le complicanze intracardiache e cerebrali dell'endocardite sono una causa importante di morbilità e di mortalità associate a questo tipo di infezione. In alcuni casi, il trattamento efficace di queste complicanze è chirurgico. La maggior parte delle indicazioni cliniche al trattamento chirurgico dell'endocardite non è assoluta **(Tab. 118-5)**. Devono quindi essere individualizzati i rischi e i benefici, come pure il momento più opportuno per l'intervento chirurgico **(Tab. 118-6)**.

Indicazioni all'intervento cardiochirurgico La maggior parte degli interventi chirurgici è chiaramente giustificata dai reperti intracardiaci, evidenziati con maggiore affidabilità dall'ETE. A causa della natura altamente invasiva dell'endocardite su valvola protesica, almeno il 40% di questi pazienti necessita di intervento chirurgico. In molti pazienti, più cause coincidenti piuttosto che una singola lesione intracardiaca portano all'intervento chirurgico.

TABELLA 118-5 INDICAZIONI ALL'INTERVENTO CARDIOCHIRURGICO NEI PAZIENTI CON ENDOCARDITE

Intervento necessario per una prognosi ottimale
- Moderata o grave insufficienza cardiaca da disfunzione valvolare
- Deiscenza parziale con instabilità della valvola protesica
- Batteriemia persistente nonostante un ottimale trattamento antibiotico
- Mancanza di terapia effettivamente battericida (per es., endocarditi da miceti o da *Brucella*)
- Endocardite su valvole protesiche da *S. aureus* con complicanze intracardiache
- Recidiva di endocardite su valvole protesiche dopo una terapia ottimale

Intervento strettamente raccomandato per migliorare la prognosi[a]
- Estensione perivalvolare dell'infezione
- Endocardite da *S. aureus* della valvola aortica o mitralica con scarsa risposta
- Ampia vegetazione (>10 mm di diametro), ipermobile, con aumentato rischio di embolia
- Febbre inspiegabilmente persistente (≥10 giorni) nelle endocarditi su valvole native con emocolture negative
- Endocardite che risponde scarsamente alla terapia, o recidivante da enterococchi altamente resistenti agli antibiotici, o da batteri Gram-negativi

[a] L'intervento deve essere attentamente considerato; i reperti spesso si sovrappongono con altre indicazioni all'intervento immediato.

TABELLA 118-6 TIMING PER L'ESECUZIONE DELL'INTERVENTO CHIRURGICO NEI PAZIENTI CON ENDOCARDITE

	Indicazione all'intervento chirurgico	
Timing	**Forti evidenze a supporto**	**Evidenze contrastanti, ma la maggior parte delle opinioni è a favore dell'intervento**
Emergenza (il giorno stesso)	Rigurgito aortico acuto associato a chiusura precoce della valvola mitralica Ascesso del seno di Valsalva che si apre nel cuore destro Rottura nel sacco pericardico	
Urgenza (entro 1-2 giorni)	Ostruzione valvolare causata dalle vegetazioni Protesi instabile (deiescenza) Insufficienza aortica o mitralica acute con insufficienza cardiaca (classe New York Heart Association III o IV) Perforazione del setto Estensione dell'infezione alle strutture perivalvolari con/senza nuovi segni elettrocardiografici di alterazione del sistema di conduzione Mancanza di una terapia antibiotica efficace	Embolie maggiori associate a persistenza di vegetazioni voluminose (diametro superiore a 10 mm)
In elezione (preferibilmente quanto prima possibile)	Progressivo rigurgito paravalvolare protesico Disfunzione valvolare associata a persistenza dell'infezione dopo più di 7-10 giorni di terapia antibiotica Endocardite micotica (da muffe)	Endocardite stafilococcica su valvola protesica Endocardite su valvola protesica a esordio precoce (≤2 mesi dall'intervento) Endocardite micotica (*Candida* spp.) Microrganismi antibiotico-resistenti

Fonte: I. Olaison, G Pettersson, *Infect Dis Clin North Am* 16:453, 2002; con modifiche.

Insufficienza cardiaca congestizia L'insufficienza cardiaca congestizia refrattaria, moderata o grave, causata da una nuova disfunzione valvolare o da un peggioramento di una disfunzione preesistente, è l'indicazione principale per il trattamento cardiochirurgico dell'endocardite infettiva. Di tutti i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia da moderata a grave, trattati con la sola terapia medica, dal 60 al 90% muore entro 6 mesi. In questa situazione l'intervento chirurgico migliora la prognosi con un tasso di mortalità del 20%, in pazienti con valvola nativa, e del 35-55%, nell'infezione su protesi valvolare. La cardiochirurgia può risolvere una stenosi funzionale determinata da ampie vegetazioni o ristabilire la funzionalità di valvole danneggiate.

Infezione perivalvolare Questa complicanza, che si verifica nel 10-15% delle infezioni su valvole native e nel 45-60% di quelle su valvole protesiche, è suggerita dalla presenza di febbre inspiegabilmente persistente durante un'appropriata terapia, da nuove alterazioni elettrocardiografiche della conduzione e da pericardite. L'estensione dell'infezione può verificarsi da qualsiasi valvola, ma è più comune nell'infezione della valvola aortica. L'ETE con color Doppler è la metodica di scelta per evidenziare ascessi perivalvolari (sensibilità ≥85%). Sebbene l'infezione perivalvolare occasionalmente possa essere curata con la sola terapia medica, la chirurgia è giustificata quando persiste la febbre, si formano fistole, se sono presenti deiscenza e instabilità delle protesi e in caso di recidiva dell'infezione invasiva dopo appropriata terapia. Il ritmo cardiaco deve essere monitorato, poiché può svilupparsi un blocco cardiaco di grado elevato che richiede il posizionamento di un pacemaker.

Infezione non controllata La persistenza di emocolture positive o di febbre, non altrimenti giustificata (in pazienti con endocardite con emocolture sia positive che negative), nonostante un trattamento antibiotico ottimale, può riflettere la presenza di un'infezione non controllata e giustificare l'intervento chirurgico. Il trattamento chirurgico è inoltre consigliato nelle endocarditi causate da microrganismi contro i quali l'esperienza clinica indica la mancanza di una terapia antibiotica efficace. Questa categoria include le infezioni causate da lieviti,

funghi, *P. aeruginosa*, altri batteri Gram-negativi multiresistenti, *Brucella* spp. e, probabilmente, da *C. burnetii*.

Endocarditi da S. aureus Il tasso di mortalità per le endocarditi da *S. aureus* su valvole protesiche supera il 70% con la sola terapia medica, ma si riduce al 25% con il trattamento chirurgico. Nei pazienti con complicanze intracardiache associate a un'infezione da *S. aureus* delle valvole protesiche, la chirurgia riduce il tasso di mortalità di venti volte. L'intervento chirurgico dovrebbe essere considerato nei pazienti con infezione della valvola aortica o mitralica da *S. aureus* che hanno una vegetazione dimostrata all'ETT e rimangono in uno stato settico durante la prima settimana di terapia. L'endocardite isolata della valvola tricuspide, anche con febbre persistente, raramente richiede l'intervento chirurgico.

Prevenzione degli emboli sistemici La mortalità e la morbilità persistente da emboli sono largamente limitate ai pazienti affetti da occlusione delle arterie coronarie o cerebrali. La determinazione ecocardiografica della forma e delle dimensioni delle vegetazioni, sebbene sia predittiva per i pazienti ad alto rischio di embolizzazione, non riesce a identificare quei pazienti per i quali i benefici dell'intervento chirurgico, per prevenire la formazione di emboli, superano decisamente i rischi legati al procedimento chirurgico e all'impianto di una protesi valvolare. Molto più probabilmente, vi sono chiari benefici a favore della chirurgia, quando il rischio di embolismo è alto e contemporaneamente si possono ottenere ulteriori risultati dall'intervento, per esempio la riparazione di una moderata disfunzione valvolare o lo sbrigliamento di un ascesso perivalvolare. La riduzione del rischio complessivo dell'intervento chirurgico (per es., asportazione delle vegetazioni e ricostruzione della valvola al fine di evitare il posizionamento di una protesi) fa sì che il rapporto rischi/benefici sia più favorevole e rende preferibile questo tipo di intervento.

Programmazione dell'intervento chirurgico Generalmente, quando viene posta l'indicazione chirurgica al trattamento dell'endocardite infettiva, l'intervento non dovrebbe essere ulteriormente rimandato per permettere di prolungare la terapia antibiotica, poiché questa strategia aumenta il rischio di morte (Tab. 118-6). L'attesa è giustificata solo quando l'infezione è controllata e l'insufficienza cardiaca congestizia è pienamente compensata dalla terapia medica. Dopo 14 giorni di terapia antibiotica raccomandata, le valvole escisse sono colturalmente negative rispettivamente nel 99% e nel 50% dei pazienti con endocardite streptococcica e da *S. aureus*. La reinfezione delle valvole impiantate si verifica nel 2% dei pazienti con endocardite su valvole native ed emocolture positive e nel 6-15% dei pazienti con endocardite attiva su valvole protesiche. Questi tassi di rischio sono maggiormente accettabili rispetto agli alti tassi di mortalità che sono presenti quando l'intervento è ingiustificatamente ritardato o non eseguito.

Tra i pazienti in cui si è verificata una complicanza neurologica, un ulteriore deterioramento neurologico può verificarsi a causa dell'intervento cardiochirurgico. Il rischio di un peggioramento significativo dal punto di vista neurologico dipende dall'intervallo fra la complicanza neurologica e l'intervento. Quando possibile, l'intervento cardiochirurgico dovrebbe essere ritardato di 2 o 3 settimane dopo un ictus ischemico e di 4 settimane dopo un ictus emorragico. La rottura di un aneurisma micotico deve essere riparata con il posizionamento di clip e dovrebbe essere risolto un eventuale edema cerebrale, prima di effettuare l'intervento sul cuore.

Terapia antibiotica dopo intervento cardiochirurgico Il riscontro di batteri nelle colorazioni di Gram sui preparati delle valvole escisse non indica necessariamente un fallimento della terapia antibiotica. Microrganismi sono stati ritrovati su colorazioni di Gram – o il loro DNA è stato ritrovato con PCR – in valvole escisse nel 45% dei pazienti che hanno completato con successo la terapia antibiotica raccomandata per l'endocardite. Solo nel 7% di questi pazienti si ottengono organismi, la maggior parte dei quali inusuale o resistente agli antibiotici, coltivati dalla valvola. Nonostante il rinvenimento di mocrorganismi o del loro DNA, una recidiva dell'endocardite dopo un intervento chirurgico è inconsueta. Pertanto per infezioni non complicate di valvola nativa causate da organismi sensibili in aggiunta a colture negative della valvola, il trattamento preoperatorio e postoperatorio deve essere uguale alla durata totale della terapia raccomandata, che prevede circa 2 settimane di trattamento somministrato dopo l'intervento chirurgico. Per un'endocardite complicata da ascesso paraanulare, infezione della valvola protesica parzialmente trattata, o casi con colture valvolari positive, si dovrà attuare un ciclo completo di trattamento dopo l'intervento chirurgico.

Complicanze extracardiache Ascessi splenici si verificano nel 3-5% dei pazienti con endocardite. Una terapia efficace richiede sia l'effettuazione di un drenaggio eco-guidato, sia la splenectomia. Aneurismi micotici si verificano nel 2-15% dei pazienti con endocardite; la metà di questi casi interessa le arterie cerebrali e si presenta con cefalea, sintomi neurologici focali o emorragia. Gli aneurismi cerebrali dovrebbero essere monitorati con l'angiografia. Alcuni si risolvono dopo un'appropriata terapia antimicrobica, ma quelli che persistono tendono ad allargarsi e, se possibile, dovrebbero essere trattati chirurgicamente. Gli aneurismi extracerebrali si presentano con dolore locale, presenza di una massa, ischemia locale o sanguinamento; questi aneurismi vengono trattati con la resezione chirurgica.

PROGNOSI

L'età avanzata, gravi patologie concomitanti, una diagnosi ritardata, l'interessamento di una valvola protesica o della valvola aortica, la presenza di un patogeno invasivo (*S. aureus*) o con elevata resistenza agli antibiotici (*P. aeruginosa*, lieviti) e lo svilupparsi di complicanze intracardiache o di complicanze neurologiche maggiori incidono negativamente sulla prognosi. La morte o una non buona ripresa sono spesso correlate non con il fallimento della terapia antibiotica, ma piuttosto con l'interazione fra le patologie concomitanti e le complicanze d'organo dipendenti dall'endocardite. Il tasso di sopravvivenza complessivo per i pazienti con infezione delle valvole native da streptococchi viridanti, da microrganismi del gruppo HACEK o da enterococchi (sensibili alla terapia sinergica) varia fra l'85 e il 90%. L'endocardite su valvole native da *S. aureus* ha un tasso di sopravvivenza compreso fra il 55 e il 70%, mentre se la stessa interessa i tossicodipendenti il tasso varia fra l'85 e il 90%. L'endocardite su valvola protesica entro i 2 mesi dall'intervento di sostituzione ha una mortalità del 40-50%, mentre scende al 10-20% nei casi tardivi.

PREVENZIONE

Una profilassi antibiotica è stata raccomandata dall'American Heart Association in concomitanza con procedure selezionate, considerate a rischio per lo sviluppo di setticemia e di endocardite. I benefici di questa profilassi, tuttavia, non sono stati accertati e in realtà sembrano essere modesti: solo il 50% dei pazienti con endocardite delle valvole native sapeva di avere una lesione cardiaca predisponente, la maggior parte dei casi di endocardite non consegue a procedure invasive e il 35% è causato da batteri non coperti dalla profilassi raccomandata. I trattamenti odontoiatrici, i procedimenti maggiormente accettati come fattori predisponenti all'endocardite, non risultano effettuati più frequentemente dai pazienti con diagnosi di endocardite, nei 3 mesi precedenti l'infezione, rispetto ai controlli. Inoltre, la frequenza e l'elevato numero di batteriemie associate a procedure odontoiatriche e le attività quotidiane routinarie (per es., lavaggio e lucidatura dei denti) sono simili. Poiché i pazienti si sottopongono a procedure odontoiatriche poco frequenti, l'esposizione di strutture cardiache vulnerabili all'endocardite a causa di organismi del cavo orale è notevolmente maggiore a seguito di attività routinarie giornaliere piuttosto che di cure odontoiatriche. Si è valutato che ogni anno l'esposizione delle valvole cardiache a organismi responsabili di batteriemia può essere 5,6 milioni di volte maggiore nelle giornaliera attività di routine che a causa di estrazioni dentali. Il rapporto fra procedure gastrointestinali e genitourinarie e conseguente endocardite è meno frequente rispetto alle procedure odontoiatriche.

La profilassi antibiotica, anche se efficace al 100%, sembra prevenire solo un piccolo numero di casi di endocardite; ciò nonostante, è possibile che in qualche raro caso questo avvenga. Calcolando i potenziali benefici rispetto agli effetti collaterali, e i costi associati alla profilassi antibiotica, la commissione di esperti dell'American Heart Association ha drasticamente ristretto le raccomandazioni per la profilassi antibiotica. Gli antibiotici a uso profilattico (Tab. 118-7) sono consigliati soltanto per i pazienti a più alto rischio di grave morbilità o di morte per endocardite (Tab.118-8). La profilassi è raccomandata soltanto per le procedure odontoiatriche in cui vi è una manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale del dente o la perforazione della mucosa orale (inclusa la chirurgia del tratto respiratorio). Anche se la profilassi non è consigliata per pazienti sottopo-

TABELLA 118-7 SCHEMI DI PROFILASSI ANTIBIOTICA PER L'ENDOCARDITE IN ADULTI CON ALTO RISCHIO DI LESIONI CARDIACHE[a,b]

A. Regime standard orale
   1. Amoxicillina 2 g per os 1 ora prima dell'intervento

B. Impossibilità di assumere farmaci per bocca
   1. Ampicillina 2 g e.v. o i.m. 1 ora prima dell'intervento

C. Allergia alla penicillina
   1. Claritromicina o azitromicina 500 mg per os 1 ora prima dall'intervento
   2. Cefalexina[c] 2 g per os 1 ora prima dell'intervento
   3. Clindamicina 600 mg per os 1 ora prima dell'intervento

D. Allergia alla penicillina, impossibilità di assumere farmaci per bocca
   1. Cefazolina[c] o ceftriaxone[c] 1 g e.v. o i.m. 30 minuti prima dell'intervento
   2. Clindamicina 600 mg e.v. o i.m. 1 ora prima dell'intervento

[a] Dosaggi per bambini: per amoxicillina, ampicillina, cefalessina o cefadroxil, somministrare 50 mg/kg per os; cefazolina, 25 mg/kg e.v.; clindamicina, 20 mg/kg per os, 25 mg/kg e.v.; claritromicina 15 mg/kg per os; gentamicina, 1,5 mg/kg e.v. o i.m.; e vancomicina, 20 mg/kg e.v.

[b] Per lesioni ad alto rischio vedi Tab. 118-8. La profilassi non è consigliata per altre lesioni.

[c] Non usare una cefalosporina in pazienti con ipersensibilità immediata (orticaria, angioedema, anafilassi) alla penicillina.

[d] Esclusi gli interventi all'esofago.

Fonte: W. Wilson et al.: Circulation, pubblicato on line il 19/04/07.

TABELLA 118-8 LESIONI CARDIACHE AD ALTO RISCHIO PER LE QUALI È CONSIGLIATA LA PROFILASSI PRIMA DELLE PROCEDURE ODONTOIATRICHE

Valvole cardiache protesiche
Precedenti endocarditi
Malattia cardiaca cianotica congenita non riparata inclusi shunt palliativi o condotti
Riparazione completa di malattie cardiache congenite durante i 6 mesi dopo l'intervento
Riparazione incompleta di malattie cardiache congenite con difetti residui adiacenti al materiale protesico
Valvulopatia sviluppatasi dopo trapianto cardiaco

Fonte: W. Wilson et al: Circulation, pubblicato on line il 19/4/07.

sti a procedure gastrointestinali o del tratto genitourinario, si raccomanda la somministrazione di un trattamento efficace ai pazienti ad alto rischio prima o durante le procedure sul tratto genitourinario infetto o su cute e tessuti molli infetti. Si consiglia anche il mantenimento di una buona igiene orale. (Per ulteriori dettagli vedi *http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3047083.*)

BIBLIOGRAFIA

BADDOUR LM et al: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. Circulation 111:e394, 2005

DURACK DT (ed): Infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 16:255, 2002

FOWLER VG JR et al: Endocarditis and intravascular infections, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 975–1021

HORSTKOTTE D et al: Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary, The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 25:267, 2004

KARCHMER AW: Infective endocarditis, in *Heart Disease*, 8th ed, E Braunwald et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007, in press

———, LONGWORTH DL: Infections of intracardiac devices. Cardiol Clin 21:253, 2003

LI JS et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 30:633, 2000

MOREILLON P, QUE YA: Infective endocarditis. Lancet 363:139, 2004

MORRIS AJ et al: Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery (abstract). Clin Infect Dis 41:187, 2005

VIKRAM HR et al: Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: A propensity analysis. JAMA 290:3207, 2003

WILSON W et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation, April 19, 2007 (epub ahead of print) (*http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3047083*)

119 Infezioni della cute, dei muscoli e dei tessuti molli

Dennis L. Stevens

RAPPORTI ANATOMICI: INDICAZIONI PER LA DIAGNOSI DI INFEZIONE DEI TESSUTI MOLLI

La protezione nei confronti delle infezioni dell'epidermide dipende dalla barriera meccanica costituita dallo strato corneo, in quanto la stessa epidermide è priva di vasi ematici (Fig. 119-1). L'alterazione di questo strato a opera di ustioni, morsi, abrasioni o corpi estranei, lesioni dermatologiche primarie (per es., herpes simplex, varicella ed ectima gangrenoso), chirurgia o ulcere di origine vascolare o da pressione, consente la penetrazione di batteri a livello delle strutture più profonde. Allo stesso modo, il follicolo pilifero può servire come porta di ingresso o per la normale flora residente sulla cute (per es., *Staphylococcus*) o per batteri estrinseci (per es., *Pseudomonas* ["follicolite da acqua calda"]). L'infezione intracellulare dell'epitelio squamoso con formazione di vescicole può avere origine dall'inoculazione cutanea di virus come l'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1); dal plesso capillare dermico a opera di virus associati a viremia (varicella), oppure dalle radici nervose cutanee (herpes zoster). I batteri che infettano l'epidermide, come *Streptococcus pyogenes*, possono propagarsi lateralmente alle strutture più profonde attraverso i vasi linfatici, consentendo in questo modo una rapida diffusione superficiale. È questa una delle caratteristiche dell'erisipela. Successivamente, l'ingorgo o l'ostruzione dei linfatici determina edema flaccido dell'epidermide, altra caratteristica dell'erisipela.

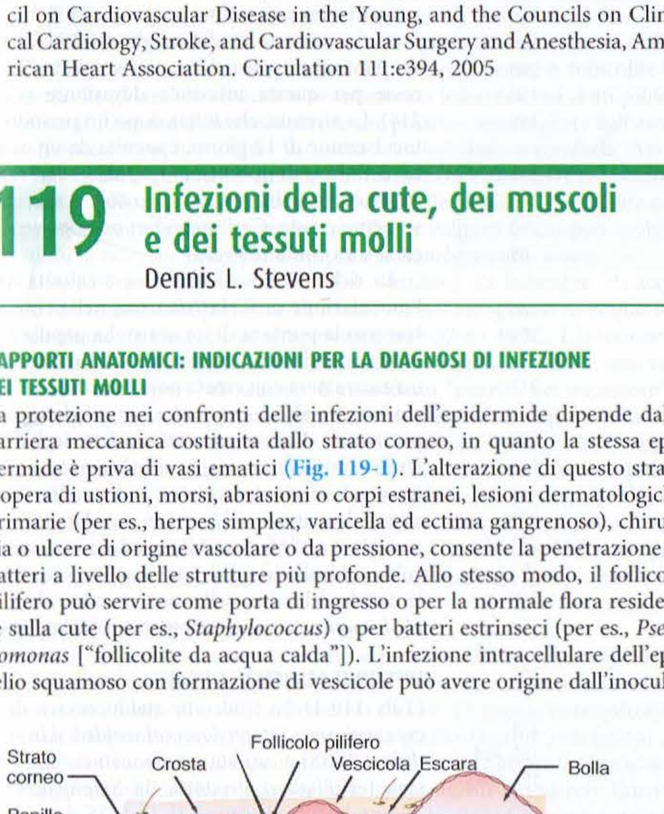


FIGURA 119-1 Componenti strutturali della cute e dei tessuti molli, infezioni superficiali e infezioni delle strutture più profonde. La ricca rete capillare al di sotto delle papille dermiche svolge un ruolo fondamentale nel circoscrivere le infezioni e nello sviluppo della reazione infiammatoria acuta.

Il ricco plesso di capillari al di sotto delle papille dermiche fornisce l'apporto nutritivo allo strato germinativo e le risposte fisiologiche del plesso determinano importanti segni e sintomi clinici. Per esempio, la vasculite infettiva del plesso determina le petecchie, i noduli di Osler, le lesioni di Janeway e la porpora palpabile che, se presenti, sono segni importanti per stabilire la presenza di endocardite (Cap. 118); inoltre, l'infezione metastatica di questo plesso può determinare anche le manifestazioni cutanee delle infezioni fungine disseminate (Cap. 196), dell'infezione gonococcica (Cap. 137), delle infezioni da *Salmonella* (Cap. 146), delle infezioni da *Pseudomonas* (per es., l'ectima gangrenoso; Cap. 145), della meningococcemia (Cap. 136) e delle infezioni stafilococciche (Cap. 129). Questo plesso rappresenta anche una possibilità per i batteri di accedere alla circolazione, facilitando in questo modo la diffusione locale o la setticemia. Le venule postcapillari di questo plesso sono una delle sedi principali di sequestro dei polimorfonucleati, della diapedesi e della chemiotassi nella sede dell'infezione cutanea.

La sproporzionata accentuazione di questi meccanismi fisiologici, per un'eccessiva secrezione di citochine o di tossine batteriche, determina leucostasi, occlusione venosa ed edema comprimibile. L'edema, la presenza di bolle violacee, di ecchimosi e di anestesia cutanea suggeriscono la perdita dell'integrità vascolare e indicano la necessità di eseguire un'esplorazione delle strutture più profonde al fine di evidenziare una fascite necrotizzante o una mionecrosi. Per porre una diagnosi più precoce è necessario avere un fondato sospetto in pazienti che hanno febbre di natura non determinata, dolore e dolorabilità dei tessuti molli, anche in assenza di segni di infiammazione cutanea acuta.

La tabella 119-1 indica i capitoli in cui le infezioni descritte di seguito sono discusse più in dettaglio. Molte di queste infezioni sono illustrate nei capitoli citati o nel capitolo e5 (Atlante delle eruzioni cutanee associate a febbre).

INFEZIONI ASSOCIATE A VESCICOLE

(Tab. 119-1) La formazione di vescicole in seguito a infezione è causata dalla proliferazione virale nell'ambito dell'epidermide. Nella varicella e nel vaiolo, la viremia precede l'inizio di un esantema diffuso, centrifugo, nel caso del vaiolo con un'evoluzione nel corso di 1-2 settimane da macule a vescicole, quindi a pustole e infine a cicatrici. Le vescicole della varicella han-

TABELLA 119-1 INFEZIONI DELLA CUTE E DEI TESSUTI MOLLI

Lesione o sindrome clinica	Agente infettivo	Capitolo
Vescicole		
Vaiolo	Virus del vaiolo	214
Varicella	Virus varicella-zoster	173
Herpes zoster	Virus varicella-zoster	173
Herpes labiale, patereccio erpetico, herpes gladiatorum	Herpes simplex virus	172
Malattia mani-piedi-bocca	Coxsackievirus A16	184
Orf	Parapoxvirus	176
Mollusco contagioso	Virus pox-simile	176
Rickettsiosi varicelliforme	*Rickettsia akari*	167
Dattilite vescicolosa distale	*Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*	129, 130
Bolle		
Sindrome stafilococcica della cute ustionata	*Staphylococcus aureus*	129
Fascite necrotizzante	*Streptococcus pyogenes*, *Clostridium* spp., anaerobi e aerobi misti	157
Gangrena gassosa	*Clostridium* spp.	135
Vibrione alofilico	*Vibrio vulnificus*	149
Lesioni crostose		
Impetigine bollosa (ectima)	*S. aureus*	129
Impetigine contagiosa	*S. pyogenes*	130
Tigna	Funghi dermatofiti superficiali	199
Sporotricosi	*Sporothrix schenckii*	199
Istoplasmosi	*Histoplasma capsulatum*	192
Coccidioidomicosi	*Coccidioides immitis*	193
Blastomicosi	*Blastomyces dermatitidis*	194
Leishmaniosi cutanea	*Leishmania* spp.	205
Tubercolosi cutanea	*Mycobacterium tuberculosis*	158
Nocardiosi	*Nocardia asteroides*	155
Follicolite		
Foruncolosi	*S. aureus*	129
Follicolite da acqua calda	*Pseudomonas aeruginosa*	145
Prurito del nuotatore	*Schistosoma* spp.	212
Acne vulgaris	*Propionibacterium acnes*	53
Lesioni papulari e nodulari		
Granuloma da acquario e da piscina	*Mycobacterium marinum*	160
Eruzione cutanea serpiginosa (larva cutanea migrans)	*Ancylostoma braziliense*	209
Dracunculosi	*Dracunculus medinensis*	211
Dermatite da cercarie	*Schistosoma mansoni*	212
Verruca volgare	Papillomavirus umani 1, 2, 4	178
Condilomi acuminati (verruca anogenitale)	Papillomavirus umani 6, 11, 16, 18	178
Nodulo oncocercosico (oncocercoma)	*Onchocerca volvulus*	211
Miasi cutanea	*Dermatobia hominis*	e35
Verruca peruviana	*Bartonella bacilliformis*	153
Malattia da graffio di gatto	*Bartonella henselae*	153
Lebbra lepromatosica	*Mycobacterium leprae*	159
Sifilide secondaria (lesioni papulosquamose, nodulari e condilomi piani)	*Treponema pallidum*	162
Sifilide terziaria (lesioni nodulari gommose)	*T. pallidum*	162
Ulcere con o senza escare		
Carbonchio	*Bacillus anthracis*	214
Tularemia ulceroghiandolare	*Francisella tularensis*	151, 214
Peste bubbonica	*Yersinia pestis*	152, 214
Ulcere cutanee croniche	*Mycobacterium ulcerans*	160
Lebbra	*M. leprae*	159
Tubercolosi cutanea	*M. tuberculosis*	158
Ulcera molle	*Haemophilus ducreyi*	139
Sifilide primaria	*T. pallidum*	162
Erisipela	*S. pyogenes*	130
Cellulite	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., vari altri batteri	Vari
Fascite necrotizzante		
Gangrena streptococcica	*S. pyogenes*	130
Gangrena di Fournier	Batteri misti aerobi e anaerobi	157
Fascite necrotizzante stafilococcica	*S. aureus* meticillino-resistente	129
Miosite e mionecrosi		
Piomiosite	*S. aureus*	129
Miosite streptococcica necrotizzante	*S. pyogenes*	130
Gangrena gassosa	*Clostridium* spp.	135
Miosite non da clostridi (crepitante)	Batteri misti aerobi e anaerobi	157
Mionecrosi da anaerobi sinergici diversi dai clostridi	Batteri misti aerobi e anaerobi	157

no un aspetto a goccia di rugiada e si presentano a grappoli disposti in maniera casuale a livello del tronco, delle estremità e del volto nel corso di 3-4 giorni. L'herpes zoster si verifica in un singolo dermatomero ed è preceduto da dolore parecchi giorni prima della comparsa delle vescicole; lo zoster colpisce prevalentemente pazienti anziani e soggetti con AIDS, mentre la maggior parte dei casi di varicella si verifica nei bambini piccoli. Le vescicole dovute a herpes simplex virus (HSV) si localizzano sulle labbra o intorno alle labbra (HSV-1), oppure a livello dei genitali (HSV-2), ma possono presentarsi sulla testa e sul collo di giovani atleti che praticano la lotta (herpes gladiatorum) oppure sulle dita di operatori sanitari (patereccio erpetico). L'herpes labiale (HSV-1) e l'herpes genitale ricorrenti sono comuni dopo l'infezione primaria. Il virus coxsackie A16 determina vescicole nei bambini, tipicamente a livello delle mani, dei piedi e della bocca. La stomatite pustulare (orf) è causata da un virus a DNA correlato al virus del vaiolo: l'infezione si localizza a livello delle dita e colpisce individui a contatto con capre e pecore. Il virus del mollusco contagioso produce vescicole flaccide sulla cute di soggetti sani e immunocompromessi. Sebbene il vaiolo sia stato eradicato già dal 1977, i recenti eventi terroristici hanno risvegliato l'interesse per questa infezione devastante (Cap. 214). La viremia, che inizia dopo un periodo di incubazione di 12 giorni, è seguita da un esantema diffuso di tipo maculopapulare, con rapida evoluzione in vescicole, pustole e successivamente croste. Casi secondari possono verificarsi tra i contatti stretti.

La rickettsiosi varicelliforme è causata dall'inoculazione di *Rickettsia akari* nella cute attraverso la puntura di un acaro. La papula con una vescicola centrale evolve fino a formare un'escara nera con crosta non dolorosa di 1-2,5 cm con un alone eritematoso e un'adenopatia prossimale. Più comune nel nordest degli Stati Uniti e in Ucraina negli anni Quaranta e Cinquanta, l'infezione da *Rickettsia* è stata recentemente descritta in Ohio, Arizona e Utah. Il patereccio è un'infezione di tipo doloroso, vescicolare e localizzata, che interessa il tessuto molle distale delle dita delle mani, causata da *Staphylococcus aureus* o streptococco di gruppo A.

INFEZIONI ASSOCIATE A BOLLE

(Tab. 119-1) La sindrome stafilococcica della cute ustionata (*staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS) è causata nei neonati da una tossina (esfoliatina) prodotta da *Staphylococcus aureus* del gruppo fagico II. La SSSS deve essere distinta dalla necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) che si verifica principalmente negli adulti, è farmaco-indotta ed è gravata da una maggiore mortalità. La biopsia con esame di sezioni congelate è utile poiché il piano di clivaggio nella SSSS è lo strato corneo, mentre nella TEN è lo strato germinativo (Fig. 119-1); per quest'ultima forma le γ-globuline per via endovenosa sembrano essere un promettente trattamento. La fascite necrotizzante e la gangrena gassosa inducono anch'esse formazione di bolle (vedi oltre, "Fascite necrotizzante"). Le infezioni da vibrione alofilico possono essere aggressive e fulminanti quanto la fascite necrotizzante e una chiave importante per la diagnosi è la presenza all'anamnesi di esposizione ad acque del Golfo del Messico o della costa atlantica, oppure lo sviluppo

dell'infezione in un paziente con cirrosi che abbia ingerito frutti di mare crudi. L'agente causale (*Vibrio vulnificus*) è assai sensibile alle tetracicline.

INFEZIONI ASSOCIATE A LESIONI CROSTOSE

(Tab. 119-1) L'impetigine contagiosa è causata da *S. pyogenes*, mentre l'impetigine bollosa è dovuta a *S. aureus*. In entrambi i casi le lesioni cutanee possono avere in uno stadio precoce una forma bollosa, ma successivamente appaiono come croste spesse di colore marrone dorato. Sono state descritte epidemie di impetigine causate da *S. aureus* meticillino-resistente (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA). Le lesioni streptococciche sono più comuni nei bambini da 2 a 5 anni di età. Epidemie si possono verificare in ambienti la cui igiene è scarsa, in particolare tra i bambini poveri e nei paesi tropicali. Riconoscere l'impetigine contagiosa è importante per la sua correlazione con la glomerulonefrite post-streptococcica. La febbre reumatica non è una complicanza di un'infezione cutanea causata da *S. piogenes*. Le dermatofitosi superficiali (tigna) possono interessare qualsiasi superficie cutanea e il materiale cutaneo raschiato e trattato con idrossido di potassio (KOH) è diagnostico. L'infezione primaria da parte di funghi dimorfi come *Blastomyces dermatitidis* e *Sporothrix schenckii* può inizialmente manifestarsi sotto forma di lesioni crostose che rammentano quelle della tigna. Anche l'infezione disseminata da *Coccidioides immitis* può coinvolgere la cute e, di conseguenza, in pazienti provenienti da aree endemiche dovrebbe essere eseguito l'esame bioptico e colturale delle lesioni crostose. Lesioni crostose nodulari causate da *Mycobacterium chelonei* sono state recentemente descritte in pazienti HIV-positivi. Il trattamento con la claritromicina sembra promettente.

FOLLICOLITE

(Tab. 119-1) I follicoli piliferi servono come porta di ingresso per diversi batteri, anche se *S. aureus* rappresenta la principale causa di follicolite localizzata. Le ghiandole sebacee si svuotano nei follicoli e nei dotti piliferi. Se ostruite, formano delle cisti sebacee che possono assomigliare agli ascessi stafilococcici oppure andare incontro a un'infezione secondaria. Anche le infezioni delle ghiandole sudoripare (idrosadenite suppurativa) possono mimare la follicolite, in particolare a livello delle ascelle. La follicolite cronica non è comune, fatta eccezione per l'acne vulgaris in cui può svolgere un ruolo la normale flora, per esempio *Propionibacterium acnes*.

La follicolite diffusa si verifica in due situazioni. La follicolite "da acqua calda" è causata dalla presenza di *Pseudomonas aeruginosa* in acque non sufficientemente clorate con temperatura tra i 37 e i 40 °C. L'infezione di solito si risolve spontaneamente, anche se la setticemia e lo shock non vanno esclusi come possibili sequele. Il cosiddetto "prurito del nuotatore" si verifica quando una superficie cutanea viene esposta ad acqua infestata da schistosomi aviari; la temperatura calda dell'acqua e il pH alcalino rappresentano condizioni adatte alla vita dei molluschi che fungono da ospiti intermedi tra gli uccelli e l'uomo. Le cercarie schistosomiche in grado di nuotare liberamente penetrano prontamente attraverso i follicoli piliferi umani o attraverso i pori della cute, ma muoiono rapidamente. Evocano però una spiccata reazione allergica che determina intenso prurito ed eritema.

LESIONI PAPULO-NODULARI

(Tab. 119-1) Lesioni rilevate della cute si possono manifestare in tante forme diverse. L'infezione da *Mycobacterium marinum* si presenta come cellulite o sotto forma di noduli eritematosi rilevati. Le papule eritematose sono manifestazioni precoci della malattia da graffio di gatto (con lesioni che si sviluppano nel sito di inoculazione primitivo di *Bartonella henselae*) e dell'angiomatosi bacillare (causata dallo stesso agente patogeno). Eruzioni rilevate serpiginose o lineari sono caratteristiche della larva migrans cutanea, causata da larve di anchilostomi dei cani o dei gatti (*Ancylostoma braziliense*) che scavano dei cunicoli e che gli uomini acquisiscono venendo a contatto col terreno contaminato dalle feci di gatti o cani. Simili lesioni rilevate e tunnellizzate sono presenti nella dracunculosi causata dalla migrazione di un nematode adulto femmina, *Dracunculus medinensis*. I noduli causati da *Onchocerca volvulus* hanno un diametro variabile da 1 a 10 cm e compaiono frequentemente in persone punte da mosche *Simulium* in Africa. Il nodulo contiene il verme adulto ricoperto da tessuto fibroso. La migrazione di microfilarie negli occhi può causare cecità. La verruca peruviana è causata da *Bartonella bacilliformis*, che è trasmessa all'uomo dalla mosca della sabbia *Phlebotomus*. In questa situazione possono essere presenti una singola lesione gigante (molti centimetri di diametro) oppure piccole lesioni multiple (molti millimetri di diametro). Numerosi noduli sottocutanei si possono avere nella cisticercosi, causata da larve di *Tenia solium*. Papule eritematose multiple si sviluppano nella schistosomiasi; ognuna rappresenta un sito di invasione da parte delle cercarie. La lebbra lepromatosa si manifesta come noduli cutanei oppure ispessimento del tessuto sottocutaneo. Noduli estesi o gomme sono caratteristici della sifilide terziaria, mentre lesioni piatte papulosquamose lo sono di quella secondaria. Il papillomavirus umano può causare verruche singole (verruca vulgaris) o verruche nell'area anogenitale (condilomi acuminati). Questi ultimi rappresentano un problema molto importante nei soggetti con infezione da HIV.

ULCERE CON O SENZA ESCARE

(Tab. 119-1) L'antrace cutaneo inizia come una papula pruriginosa che si sviluppa in un periodo di alcuni giorni dando origine a un'ulcera circondata da vescicole e da edema, che evolve successivamente in un'ulcera di dimensioni sempre maggiori con escara nera. L'antrace cutaneo può causare un'ulcera cronica che non si risolve, ricoperta da una membrana grigio sporco, che mima la psoriasi, l'eczema o l'impetigine. La tularemia ulceroghiandolare può dar luogo a lesioni cutanee ulcerate associate ad adenopatia regionale dolorosa. Anche se la manifestazione cutanea principale della peste è il bubbone, nel 25% dei casi sono anche presenti ulcere con escare, papule o pustole.

Mycobacterium ulcerans causa tipicamente, in soggetti che risiedono nei paesi tropicali, ulcere cutanee croniche delle estremità, mentre *Mycobacterium leprae* può essere associato a ulcere cutanee in pazienti con lebbra lepromatosa correlata con il fenomeno di Lucio, in cui si verifica una distruzione immunomediata di tessuti con bacilli presenti in elevate concentrazioni, generalmente molti mesi dopo l'inizio di una terapia efficace. Anche *Mycobacterium tuberculosis* può causare ulcerazioni, papule o lesioni maculari eritematose della cute in pazienti normali o immunocompromessi.

Le ulcere da decubito sono dovute a ipossia tissutale secondaria a insufficienza vascolare determinata da compressione e possono secondariamente infettarsi a opera della flora cutanea e di quella gastrointestinale, inclusi gli anaerobi. Lesioni ulcerative della cresta tibiale possono essere dovute al pioderma gangrenoso, che va differenziato dalle lesioni similari a eziologia infettiva mediante la valutazione istologica di prelievi bioptici. Le lesioni ulcerate a livello dei genitali possono essere dolorose (ulcera molle) oppure non dolorose (sifilide primaria).

ERISIPELA

(Tab. 119-1) L'erisipela è causata da *Streptococcus pyogenes* ed è caratterizzata da edema eritematoso rosso acceso della faccia o delle estremità a esordio improvviso; gli aspetti distintivi sono costituiti dai margini ben definiti, particolarmente lungo la plica nasolabiale, dalla rapida progressione e dal dolore intenso. Durante il secondo o il terzo giorno di malattia si possono sviluppare bolle flaccide, ma è rara l'estensione ai tessuti molli sottostanti. È efficace il trattamento con penicillina, ma l'edema può progredire nonostante un trattamento appropriato, anche se tendono a diminuire la febbre, il dolore e l'intenso eritema. La desquamazione della cute interessata si verifica da 5 a 10 giorni dopo l'inizio della malattia. I bambini e gli adulti anziani vengono colpiti più comunemente e la gravità della tossicità sistemica può variare.

CELLULITE

(Tab. 119-1) La cellulite è una condizione infiammatoria acuta della cute, caratterizzata da dolore localizzato, eritema, edema e calore. La cellulite può essere causata dalla flora che colonizza la pelle e gli annessi cutanei (per es., *S. aureus* e *S. pyogenes*) o da una varietà di batteri esogeni. Poiché i batteri esogeni che causano cellulite occupano nicchie assolutamente uniche in natura, un'anamnesi accurata, che includa anche dati epidemiologici, riveste un ruolo fondamentale per ottenere informazioni utili sull'eziologia. In presenza di un drenaggio, di una ferita aperta o di un'evidente porta d'ingresso, l'esame diretto con colorazione di Gram e una coltura servono a definire la diagnosi. In assenza di questi elementi è difficile stabilire un'esatta eziologia della cellulite e, in alcuni casi, la cellulite da stafilococco e da streptococco presentano le stesse caratteristiche. Persino le colture di un agoaspirato dal bordo della lesione o di una biopsia del tessuto infiammato sono positive solo nel 20% dei casi. Questa osservazione suggerisce che un numero relativamente esiguo di batteri può causare la cellulite e che l'area eritematosa in via di espansione nella cute può essere causata direttamente da tossine extracellulari o da mediatori solubili dell'infiammazione, rilasciati dall'ospite.

I batteri possono avere accesso all'epidermide attraverso lesioni di continuo della cute, abrasioni, tagli, ustioni, punture di insetti, incisioni chirurgiche e cateteri endovenosi. La cellulite causata da *S. aureus* si diffonde da un'infezione localizzata centralmente, come un ascesso, una follicolite o un corpo estraneo infetto (per es., schegge, protesi o catetere endovenoso). L'MRSA sta rimpiazzando rapidamente lo *S. aureus* meticillino-sensibile (*methicillin-sensitive S. aureus*, MSSA) come causa di cellulite in pazienti ospedalizzati e non. Al contrario, la cellulite da *S. pyogenes* si estende più rapidamente ed è spesso associata a linfangite e febbre. La cellulite streptococcica ricorrente delle estremità inferiori può essere determinata da microrganismi di gruppo A, C, o G in associazione con stasi venosa cronica

o con safenectomia per bypass aortocoronarico. Gli streptococchi causano anche cellulite ricorrente in pazienti con linfedema cronico risultante da elefantiasi, ablazione linfonodale o malattia di Milroy. Le infezioni cutanee recidivanti stafilococciche sono più comuni in soggetti con eosinofilia e livelli elevati di IgE (sindrome di Job) e tra portatori di stafilococchi a livello nasale. La cellulite causata da *Streptococcus agalactiae* (streptococchi di gruppo B) si verifica primariamente in pazienti anziani, con diabete mellito o patologie vascolari periferiche. *Haemophilus influenzae* causa cellulite periorbitale nei bambini in associazione a sinusiti, otiti medie o epiglottiti. Non è ben chiaro se questa forma di cellulite (come la meningite) sia destinata a divenire meno comune come risultato della sorprendente efficacia del vaccino per *H. influenzae* tipo b.

Molti altri batteri causano cellulite. Fortunatamente, questi casi si verificano in circostanze talmente caratteristiche che una buona anamnesi consente quasi sempre di ottenere utili informazioni per la diagnosi. La cellulite associata a morsi di gatto e, in minor grado, a morsi di cane è causata comunemente da *Pasteurella multocida*, benché in questi casi possano essere considerati anche *Staphylococcus intermedius* e *Capnocytophaga canimorsus* (già DF-2). Le lesioni cellulitiche e gli ascessi associati a morsi di cani e umani contengono inoltre una varietà di microrganismi anaerobi che includono *Fusobacterium*, *Bacteroides*, streptococchi aerobi e anaerobi e *Eikenella corrodens*. *Pasteurella* è notoriamente resistente alla dicloxacillina e alla nafcillina, ma è sensibile a tutti gli altri antibiotici β-lattamici, così come ai chinoloni, alle tetracicline e all'eritromicina. L'ampicillina/acido clavulanico, l'ampicillina/sulbactam e la cefoxitina sono buone scelte per il trattamento di infezioni da morsi umani o di cani. *Aeromonas hydrophila* determina cellulite aggressiva in tessuti adiacenti a lacerazioni per prolungata permanenza in acque fresche (laghi, fiumi e ruscelli). Questo microrganismo rimane sensibile agli aminoglicosidi, ai fluorochinoloni, al cloramfenicolo, al trimetoprim-sulfametoxazolo e alle cefalosporine di terza generazione; è tuttavia resistente all'ampicillina.

P. aeruginosa determina tre tipi di infezioni dei tessuti molli: l'ectima gangrenoso in pazienti neutropenici, la "follicolite da acqua calda" e la cellulite in seguito a una ferita penetrante. Assai frequentemente, *P. aeruginosa* viene introdotto nei tessuti profondi quando una persona inciampa danneggiando l'unghia. Il trattamento include l'ispezione chirurgica e il drenaggio, specialmente se il danno coinvolge l'osso o la capsula articolare. Il trattamento empirico in attesa dei dati sulla sensibilità include un aminoglicoside, una cefalosporina di terza generazione (ceftazidima, cefoperazone o cefotaxima), una penicillina semisintetica (ticarcilina, mezlocillina o piperacillina) o un fluorochinolone (benché i farmaci di questa classe non siano indicati per il trattamento di bambini di età inferiore a 13 anni).

La cellulite da bacilli Gram-negativi, inclusa quella dovuta a *P. aeruginosa*, è molto comune tra soggetti ospedalizzati e immunocompromessi. Le colture e i test di sensibilità sono estremamente importanti in questi casi a causa della polichemioresistenza (Cap. 145).

I ceppi aerobi Gram-positivi come *Erysipelothrix rhusiopathiae*, sono frequentemente associati ai pesci e al maiale domestico e causano cellulite nei pescivendoli e nei macellai. *E. rhusiopathiae* è suscettibile a molti antibiotici β-lattamici (penicillina inclusa), a eritromicina, clindamicina, tetraciclina e cefalosporine, ma è resistente a sulfamidici, cloramfenicolo e vancomicina. La sua resistenza alla vancomicina, che non è usuale tra i batteri Gram-positivi, è di una certa rilevanza clinica, in quanto questo agente è spesso impiegato nella terapia empirica delle infezioni della cute. Il mangime per pesci contenente la pulce d'acqua *Daphnia* è talvolta contaminato da *Mycobacterium marinum*, che causa cellulite o granulomi della superficie cutanea esposta all'acqua, in acquari o in piscine contaminate, specie in presenza di lesioni. La rifampicina associata all'etambutolo è efficace in alcuni casi, benché non siano stati effettuati studi estesi in merito. Inoltre, alcuni ceppi di *M. marinum* sono sensibili alle tetracicline o al trimetoprim-sulfametoxazolo.

FASCITE NECROTIZZANTE

(Tab. 119-1) La fascite necrotizzante, chiamata precedentemente gangrena streptococcica, può essere provocata da streptococchi di gruppo A o batteri misti aerobi-anaerobi o verificarsi come componente di una gangrena gassosa da *Clostridium perfringens*. Ceppi di MRSA produttori di leucocidina Panton-Valentine sono stati descritti come causa di fascite necrotizzante. La diagnosi precoce può essere difficile quando il dolore o la febbre di natura indeterminata siano gli unici segni di presentazione. Successivamente si verifica una tumefazione che è seguita da edema teso e dolorabilità. Con la progressione dell'infezione, si verifica un indurimento di colore rosso scuro dell'epidermide, associato alla presenza di bolle contenenti un liquido bluastro o porpora, e successivamente la cute diviene friabile e acquista un colore bluastro, marrone o nero. A questo punto si verifica un'estesa trombosi dei vasi ematici a livello delle papille dermiche (Fig. 119-1). L'estensione dell'infezione a livello della fascia profonda determina una colorazione bruno-grigiastra; la rapida diffusione avviene lungo i piani fasciali, attraverso i canali venosi e i vasi linfatici. Negli stadi tardivi i pazienti presentano fenomeni tossici e frequentemente manifestano shock e insufficienza di più organi.

La fascite necrotizzante causata da batteri misti aerobi e anaerobi inizia con una soluzione di continuità della mucosa, per esempio di quella gastrointestinale o del tratto genitourinario. La porta di ingresso può essere una neoplasia, un diverticolo, emorroidi, fissurazioni anali o lacerazioni uretrali. Altri fattori predisponenti comprendono le malattie vascolari periferiche, il diabete mellito, interventi chirurgici o traumi penetranti dell'addome. La diffusione nell'area perineale determina una sindrome chiamata *gangrena di Fournier*, caratterizzata da edema massivo dello scroto e del pene, con estensione al perineo o alla parete addominale e alle gambe.

La fascite necrotizzante causata da *Streptococcus pyogenes* ha presentato un aumento di incidenza e di gravità a partire dal 1985. Frequentemente essa inizia profondamente nella zona di un trauma minore non penetrante rappresentato da una contusione o da uno strappo muscolare. La contaminazione di questa sede avviene probabilmente in seguito a una batteriemia transitoria, anche se la maggior parte dei pazienti non riferisce la presenza di precedenti infezioni streptococciche. La fascite necrotizzante dovuta a batteri misti aerobi e anaerobi può essere associata alla presenza nei tessuti profondi di gas, che di solito non è presente quando l'agente eziologico è *S. pyogenes*. La tossicità è grave e la compromissione renale può precedere lo sviluppo dello shock. Nel 20-40% dei casi si verifica contemporaneamente una miosite e, come nella gangrena gassosa (vedi oltre), i livelli sierici di creatinina fosfochinasi possono essere marcatamente elevati. La fascite necrotizzante dovuta a batteri misti aerobi e anaerobi può essere associata alla presenza nei tessuti profondi di gas, che di solito non è presente quando l'agente eziologico è *S. pyogenes* o un MRSA. Essenziale è una pronta esplorazione chirurgica fino alla fascia profonda e ai muscoli; il tessuto necrotico va rimosso chirurgicamente e la colorazione di Gram del materiale patologico può essere utile per stabilire se siano presenti streptococchi di gruppo A, batteri misti aerobi e anaerobi, MRSA o specie di *Clostridium* (vedi oltre, "Terapia").

MIOSITE/MIONECROSI

(Tab. 119-1) L'interessamento muscolare può verificarsi in alcune infezioni virali (influenza, dengue, infezione da virus coxsackie B) o parassitarie (trichinosi, cisticercosi, toxoplasmosi). Sebbene le mialgie possano presentarsi nella maggior parte di queste infezioni, il dolore muscolare particolarmente intenso è il tratto distintivo della pleurodinia (virus coxsackie B), della trichinosi e delle infezioni batteriche. La rabdomiolisi acuta si verifica in maniera prevedibile nella miosite da *Clostridium* e da streptococco, ma può anche essere associata a influenza, echovirus, virus coxsackie, virus di Epstein-Barr e infezione da *Legionella*.

La piomiosite è solitamente dovuta a *S. aureus*, è comune nelle aree tropicali e di solito non viene identificata una porta di ingresso. Le infezioni rimangono localizzate e non si sviluppa lo shock finché i microrganismi non producono la tossina 1 della sindrome dello shock o una qualche enterotossina, e il paziente è sprovvisto degli anticorpi contro la tossina prodotta dai microrganismi infettanti. Al contrario, *S. pyogenes* può indurre una miosite primaria chiamata *miosite necrotizzante streptococcica* che è associata a una grave tossicità sistemica. La mionecrosi si verifica in concomitanza con la fascite necrotizzante in circa il 50% dei casi. Tali infezioni si verificano nell'ambito della sindrome streptococcica da shock tossico.

La gangrena gassosa di solito si verifica in seguito a gravi traumi penetranti che determinano l'interruzione della vascolarizzazione e l'introduzione di terra nelle ferite. Tali casi di gangrena traumatica sono di solito causati da *Clostridium perfringens*, *C. septicum* o *C. histolyticum*. Una gangrena latente o ricorrente può, di rado, svilupparsi diversi anni dopo che si è verificato il trauma penetrante, molto probabilmente per la riattivazione di spore quiescenti localizzate nella sede del trauma. La gangrena spontanea non traumatica di pazienti neutropenici, con neoplasie gastrointestinali, diverticolosi oppure reduci da terapia radiante a livello dell'addome, è causata da molte specie di clostridi, sebbene *C. septicum* sia quella più frequentemente coinvolta. La tolleranza di questo anaerobio all'ossigeno probabilmente rende ragione della capacità di causare un'infezione spontanea di tessuti normali in qualsiasi parte del corpo.

La mionecrosi da anaerobi sinergici diversi dai clostridi, nota anche come miosite cutanea necrotizzante e cellulite necrotizzante sinergica, è una variante della fascite necrotizzante causata da batteri misti aerobi e anaerobi con l'esclusione di microrganismi del genere *Clostridium* (vedi sopra, "Fascite necrotizzante").

DIAGNOSI

Questo capitolo ha sottolineato l'importanza delle caratteristiche fisiche e della localizzazione delle lesioni nei tessuti molli come indizi diagnostici. Sono di cruciale importanza per la formulazione di diagnosi differenziali strettamente correlate anche la progressione temporale delle lesioni, l'anamnesi di viaggi effettuati, la storia di morsi o esposizione ad animali, l'età, le patologie di base e lo stile di vita. Peraltro anche per il medico più intuitivo può essere una sfida formulare la diagnosi di tutte le infezioni dei tessuti molli solamente attraverso l'anamnesi e l'ispezione. La radiografia del tessuto molle, la tomografia computerizzata (Fig. 119-2) e la risonanza magnetica possono essere utilizzate per determinare la profondità dell'infezione e vanno prese in considerazione nei pazienti con lesioni rapidamente progressive o in quelli con sindrome da risposta infiammatoria sistemica. Tali esami sono particolarmente preziosi per identificare un ascesso localizzato oppure per rilevare la presenza di gas nei tessuti. Sfortunatamente queste indagini documentano solamente edema dei tessuti molli e non sono quindi specifiche per infezioni fulminanti come la fascite necrotizzante o la mionecrosi causata dallo streptococco del gruppo A (Fig. 119-2), nelle quali non è presente materiale gassoso nelle lesioni.

L'aspirato del margine della lesione oppure una biopsia con una sezione al microtomo congelatore possono essere utili se i risultati sono positivi, ma falsi negativi ricorrono nell'80% dei casi. Alcuni dati dimostrano che il solo aspirato è superiore all'iniezione di soluzione salina e successiva aspirazione. Le sezioni congelate sono utili specialmente per distinguere l'SSSS dalla necrolisi epidermica tossica e sono preziose nel caso di fascite necrotizzante. L'ispezione chirurgica a cielo aperto con sbrigliamento è chiaramente la migliore via per determinare l'estensione e la gravità dell'infezione e per ottenere materiale da sottoporre a colorazione di Gram e per l'allestimento di colture. Un tale approccio aggressivo è molto importante e può salvare la vita del paziente se messo in atto precocemente nel corso di infezioni fulminanti con evidenza di tossicità sistemica.

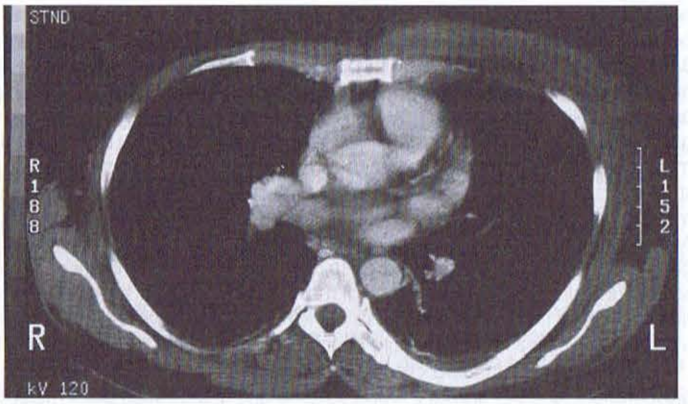


FIGURA 119-2 Tomografia computerizzata che mostra edema e infiammazione della parete toracica sinistra in un paziente con fascite necrotizzante e mionecrosi da *Streptococcus* di gruppo A.

T INFEZIONI DELLA CUTE, DEI MUSCOLI E DEI TESSUTI MOLLI

Una descrizione completa del trattamento di tutte le entità cliniche qui riportate va oltre lo scopo di questo capitolo. Come guida per attuare il trattamento più appropriato, vengono elencati nella **tabella 119-2** gli agenti antimicrobici utili nelle più comuni infezioni cutanee e in quelle fulminanti.

L'esplorazione chirurgica precoce e aggressiva è essenziale nei pazienti con sospetta fascite necrotizzante, miosite o gangrena, al fine di: 1) visualizzare le strutture profonde; 2) rimuovere il tessuto necrotico; 3) ridurre la compressione locale; 4) ottenere materiale adeguato per la colorazione di Gram e l'allestimento di colture per aerobi e anaerobi. Un trattamento antibiotico empirico appropriato

TABELLA 119-2 TRATTAMENTO DELLE COMUNI INFEZIONI DELLA PELLE

Diagnosi/condizione	Terapia di prima scelta	Terapia alternativa	Vedi anche capitolo (i)
Morso di animale (profilassi o infezione precoce)[a]	Amoxicillina/acido clavulanico, 875/125 mg per os 2 volte/die	Doxiciclina, 100 mg per os 2 volte/die	e15
Morso di animale[a] (infezione identificata)	Ampicillina/sulbactam, 1,5 g e.v. ogni 6 ore	Clindamicina, 600-900 mg e.v. ogni 8 ore *più* ciprofloxacina, 400 mg e.v. ogni 12 ore *oppure* cefoxitina, 2 g e.v. ogni 6 ore	e15
Angiomatosi bacillare	Eritromicina, 500 mg per os 4 volte/die	Doxiciclina, 100 mg per os 2 volte/die	153
Herpes simplex (infezione genitale primaria)	Aciclovir, 400 mg per os 2 volte/die per 10 giorni	Famciclovir, 250 mg per os 3 volte/die per 5-10 giorni *oppure* valaciclovir, 1000 mg per os 2 volte/die per 10 giorni	172
Herpes zoster (ospite immunocompetente > 50 anni di età)	Aciclovir, 800 mg per os 5 volte/die per 7-10 giorni	Famciclovir, 500 mg per os 3 volte/die per 7-10 giorni *oppure* valaciclovir, 1000 mg per os 3 volte/die per 7 giorni	173
Cellulite (stafilococcica o streptococcica[b, c])	Nafcillina o oxacillina, 2 g e.v. ogni 4-6 ore	Cefazolina, 1-2 g ogni 8 ore *più* ampicillina/sulbactam, 1,5-3 g e.v. ogni 6 ore *oppure* eritromicina, 0,5-1 g e.v. ogni 6 ore *oppure* clindamicina, 600-900 mg e.v. ogni 8 ore	129, 130
Infezioni della cute da MRSA[d]	Vancomicina, 1 g e.v. ogni 12 ore	Linezolid, 600 mg e.v. ogni 12 ore	129
Fascite necrotizzante (streptococco di gruppo A[b])	Clindamicina, 600-900 mg e.v. ogni 6-8 ore *più* penicillina G, 4 milioni di unità e.v. ogni 4 ore	Clindamicina, 600-900 mg e.v. ogni 6-8 ore *oppure* cefalosporine (1ª o 2ª generazione)	130
Fascite necrotizzante (aerobica e anaerobica mista)	Ampicillina, 2 g e.v. ogni 4 ore *più* clindamicina 600-900 mg e.v. ogni 6-8 ore *più* ciprofloxacina, 400 mg e.v. ogni 6-8 ore	Vancomicina, 1 g e.v. ogni 6 ore *più* metronidazolo, 500 mg e.v. ogni 6 ore *più* ciprofloxacina, 400 mg e.v. ogni 6-8 ore	157
Gangrena gassosa	Clindamicina, 600-900 mg e.v. ogni 6-8 ore *più* penicillina G, 4 milioni di unità e.v. ogni 4-6 ore	Clindamicina, 600-900 mg e.v. ogni 6-8 ore *più* cefoxitina, 2 g e.v. ogni 6 ore	135

[a] *Pasteurella multocida*, una specie comunemente associata a morsi di cane e gatto, è resistente a cefalexina, dicloxacillina, clindamicina ed eritromicina. *Eikenella corrodens*, un batterio comunemente associato a morsi umani, è resistente a clindamicina, penicilline penicillinasi-resistenti e metronidazolo, ma è sensibile al trimetoprim-sulfametoxazolo e ai fluorochinoloni.
[b] La frequenza di streptococchi di gruppo A resistenti all'eritromicina è di circa il 50% negli Stati Uniti, ma ha raggiunto il 70-100% in altri paesi [tra cui l'Italia; *N.d.C.*]. Molte, ma non tutte, le infezioni da streptococchi di gruppo A resistenti all'eritromicina sono suscettibili alla clindamicina. Circa il 90-95% dei ceppi di *Staphylococcus aureus* è sensibile alla clindamicina.
[c] Gravi infezioni da *S. aureus* nosocomiali oppure infezioni da *S. aureus* acquisite in comunità, che non rispondono agli antibiotici β-lattamici raccomandati in questa tabella, possono essere causate da ceppi meticillino-resistenti, che richiedono un trattamento con vancomicina.
[d] Alcuni ceppi di *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) mantengono la sensibilità nei confronti della tetraciclina e di trimetoprim-sulfametossazolo. La daptomicina (4 mg/kg e.v. ogni 24 ore) o la tigeciclina (100 mg di dose da carico seguita da 50 mg e.v. ogni 12 ore) sono terapie alternative per MRSA.

per infezioni miste da aerobi-anaerobi deve comprendere ampicillina/sulbactam, cefoxitina o le seguenti combinazioni: 1) clindamicina (da 600 a 900 mg e.v. ogni 8 ore) oppure metronidazolo (750 mg ogni 6 ore) più 2) ampicillina o ampicillina/sulbactam (da 2 a 3 g e.v. ogni 6 ore) più 3) gentamicina (da 1 a 1,5 mg/kg ogni 8 ore). Nelle infezioni delle fasce o dei muscoli causate da streptococchi di gruppo A o da clostridi, nonostante il trattamento con penicillina, la mortalità rimane del 20-50%. In modelli sperimentali di miosite e fascite necrotizzante da streptococchi e clostridi la clindamicina ha dimostrato un'efficacia notevolmente superiore, ma non sono state eseguite valutazioni comparative negli uomini. Anche il trattamento con ossigeno iperbarico può essere utile nella terapia della gangrena gassosa dovuta a specie di *Clostridium*. Il trattamento antibiotico va proseguito fino alla completa risoluzione di tutti i segni di tossicità sistemica; prima di sospendere il trattamento è necessario che tutti i tessuti devitalizzati siano stati rimossi e che si sia formato tessuto di granulazione (Capp. 130, 135 e 157).

In sintesi, le infezioni della cute e dei tessuti molli sono eterogenee sia per presentazione che per gravità e rappresentano una grande sfida per il medico. Questo capitolo ha inteso fornire un approccio alla diagnosi e alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici. Per informazioni più dettagliate si rimanda ai capitoli che trattano le specifiche infezioni.

BIBLIOGRAFIA

Bisno AI, Stevens DL: Streptococcal infections in skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996

Breman JG, Henderson DA: Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 346:1300, 2002

Carpenter CF, Chambers HF: Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 38:994, 2004

Ellis-Grosse EJ et al: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: Results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 41(Suppl 5):S341, 2005

Fridkin SK et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 352:1436, 2005

Miller LG et al: Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 352:1445, 2005

Norrby-Teglund A, Stevens DL: Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome: Attenuation of virulence factor expression and modulation of host response. Curr Opin Infect Dis 11:285, 1998

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. Annu Rev Med 51:271, 2000

———: Necrotizing soft tissue infections. Curr Treat Opt Infect Dis 2:359, 2000

Talan DA et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med 340:85, 1999

120 Osteomielite

Jeffrey Parsonnet

L'*osteomielite*, un'infezione dell'osso, è determinata più comunemente da batteri piogeni e da micobatteri. Come utile approccio per valutare un paziente e impostare il trattamento, i casi possono essere classificati in base all'agente patogeno, alla via attraverso la quale il microrganismo raggiunge l'osso, alla durata dell'infezione, alla regione anatomica interessata e a fattori locali e sistemici dell'ospite che hanno un ruolo nel determinare la patogenesi e l'esito dell'infezione.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

I microrganismi penetrano nell'osso attraverso la via ematogena, la propagazione diretta da un focolaio contiguo di infezione o una ferita penetrante. I traumi, l'ischemia e i corpi estranei aumentano la suscettibilità dell'osso all'invasione microbica, esponendo siti cui i batteri possono aderire e ostacolando le difese dell'ospite. I fagociti tentano di limitare l'infezione e, in questo processo, liberano enzimi che lisano l'osso. I batteri sfuggono ai meccanismi di difesa grazie alla capacità di aderire saldamente all'osso danneggiato, entrando e rimanendo al suo interno grazie agli osteoblasti, e rivestendo se stessi e le superfici sottostanti con una pellicola biologica protettiva ricca in polisaccaridi. Il pus si diffonde nei canali vascolari, aumenta la pressione intraossea e compromette il flusso sanguigno; qualora l'infezione non trattata divenga cronica, si osserva una necrosi ischemica dell'osso, che determina la separazione di larghi frammenti non vascolarizzati (*sequestri*). Se il pus fuoriesce attraverso la corticale, si formano ascessi subperiostali o dei tessuti molli e il periostio sollevato determina l'apposizione di nuovo tessuto osseo intorno al sequestro (*involucro*).

I principali reperti istologici dell'osteomielite acuta sono i microrganismi, gli infiltrati neutrofili e i vasi sanguigni congesti e trombizzati. L'aspetto distintivo dell'osteomielite cronica è l'osso necrotico, che viene riconosciuto per l'assenza di osteociti vivi. Nelle infezioni croniche predominano le cellule mononucleate e l'osso che è stato riassorbito dagli osteoclasti viene rimpiazzato da tessuto di granulazione e tessuto fibroso. Negli stadi cronici i microrganismi possono essere così scarsi da non essere rilevati alla colorazione.

OSTEOMIELITE EMATOGENA

L'infezione ematogena rende conto di circa il 20% dei casi di osteomielite e colpisce principalmente i bambini, in cui vengono interessate le ossa lunghe, gli anziani e i tossicodipendenti, in cui la sede usuale di infezione è la colonna vertebrale.

OSTEOMIELITE EMATOGENA ACUTA

L'infezione di solito coinvolge un singolo osso, più comunemente la tibia, il femore o l'omero nei bambini e i corpi vertebrali nei soggetti anziani o nei tossicodipendenti. I batteri si annidano in corrispondenza delle metafisi riccamente vascolarizzate delle ossa in accrescimento, una rete di sinusoidi venosi rallenta il flusso sanguigno e fenestrazioni nei capillari consentono ai microrganismi di migrare negli spazi extravascolari. Poiché l'anatomia vascolare ossea si modifica con l'età, l'infezione ematogena delle ossa lunghe non è comune durante l'età adulta e, quando si verifica, di solito interessa le diafisi.

Alla valutazione clinica, il bambino con osteomielite solitamente si presenta con un quadro acuto, febbre, brividi, dolore e tumefazione localizzati e, in molti casi, limitazione del movimento o difficoltà al carico; l'eritema cutaneo e il gonfiore indicano l'estensione del pus attraverso la corticale. Durante l'infanzia e dopo la pubertà l'infezione può diffondersi attraverso l'epifisi fino allo spazio articolare. In bambini di altre età, l'estensione dell'infezione attraverso la corteccia determina il coinvolgimento delle articolazioni se la metafisi è intracapsulare. Perciò, l'artrite settica del gomito, della spalla e dell'anca possono complicare l'osteomielite del radio prossimale, dell'omero e del femore, rispettivamente. Nel bambino l'origine della batteriemia solitamente non è identificabile. Spesso all'anamnesi risulta un recente trauma di modesta entità in corrispondenza del tratto interessato; probabilmente questo determina la formazione di un piccolo ematoma intraosseo o l'ostruzione vascolare che predispone all'infezione. Nell'adulto l'osteomielite ematogena acuta può verificarsi nel contesto di un'infezione a carico di una sede diversa (per es., l'apparato respiratorio o urinario, una valvola cardiaca, il sito di impianto di un catetere intravascolare) o anche in assenza di una fonte evidente di batteriemia.

Le radiografie convenzionali eseguite nelle fasi precoci dell'infezione evidenziano l'edema dei tessuti molli, ma la prima reazione dell'osso – una reazione periostale – non è evidente fino ad almeno 10 giorni dopo l'inizio dell'infezione e le modificazioni litiche possono essere rilevate solo dopo 2-6 settimane, quando il 50-75% della densità ossea è andato perso. Solo di rado, in un bambino che ha presentato dolore per parecchi mesi senza febbre, si osserva una lesione litica ben circoscritta o *ascesso di Brodie*.

OSTEOMIELITE VERTEBRALE

Le vertebre rappresentano la localizzazione più comune dell'osteomielite ematogena degli adulti. I microrganismi raggiungono i corpi vertebrali degli adulti, riccamente vascolarizzati, attraverso le arterie spinali, si diffondono rapidamente dalla placca terminale allo spazio discale e quindi ai corpi vertebrali adiacenti. Le possibili fonti di batteriemia includono le vie urinarie (specialmente tra gli uomini con più di 50 anni di età), gli ascessi dentali, le infezioni dei tessuti molli e i cateteri venosi contaminati, ma in più della metà dei casi la fonte non è determinata. Il diabete mellito insulino-dipendente, recenti procedure mediche di tipo invasivo, l'emodialisi e la tossicodipendenza endovena aumentano il rischio di infezione a cari-

co della colonna vertebrale. Molti pazienti hanno un'anamnesi positiva per patologia degenerativa articolare a carico del rachide e alcuni riferiscono un episodio traumatico antecedente l'esordio dell'infezione. Traumi penetranti e procedure chirurgiche che coinvolgono corpi vertebrali possono determinare un'osteomielite vertebrale non ematogena o un'infezione discale localizzata.

La maggior parte dei pazienti con osteomielite vertebrale lamenta dolore al collo o alla schiena, sebbene alcuni descrivano un dolore atipico a livello del torace, dell'addome o di un'estremità, dovuto all'irritazione di una radice nervosa. Nelle infezioni da piogeni, i sintomi sono localizzati più spesso a livello della colonna lombare (più del 50% dei casi) che a livello di quella toracica (35% dei casi) o di quella cervicale, ma nella spondilite tubercolare (morbo di Pott) viene più frequentemente interessata la colonna toracica. In oltre il 50% dei pazienti l'evoluzione clinica della malattia è subacuta, caratterizzata da un dolore non chiaramente definito, sordo, che si intensifica progressivamente in un periodo di 2-3 mesi. La febbre solitamente è scarsa o assente, ma alcuni pazienti ricordano di avere avuto febbre o brividi prima o in concomitanza dell'insorgenza della sintomatologia dolorosa. La presentazione acuta con febbre elevata e segni di tossicità sistemica è meno comune e suggerisce una setticemia in corso. La percussione sulla vertebra colpita evoca dolorabilità e l'esame obiettivo può rilevare spasmo dei muscoli paraspinali e una limitazione dei movimenti.

Gli esami di laboratorio all'esordio evidenziano una conta leucocitaria normale o lievemente aumentata, anemia e, quasi invariabilmente, un incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e dei valori di proteina C-reattiva (PCR). Le emocolture sono positive solo nel 20-50% dei casi.

Quando, dopo qualche tempo, il paziente richiede l'intervento del medico, la radiografia dimostra erosioni irregolari a livello dei corpi vertebrali adiacenti con restringimento dello spazio discale interposto: questo quadro radiografico è praticamente diagnostico di infezione batterica, dal momento che i tumori e le altre malattie della colonna oltrepassano raramente lo spazio discale. La tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) possono dimostrare la presenza di ascessi epidurali, paraspinali, retrofaringei, mediastinici, retroperitoneali o dello psoas, che prendono origine dalla colonna.

Un ascesso epidurale spinale può evolvere in maniera improvvisa o nel corso di parecchie settimane; la presentazione clinica classica è associata a dolore a carico del rachide che evolve in dolore radicolare e/o ipostenia. Una paralisi irreversibile si può verificare nel caso in cui l'ascesso non venga riconosciuto prima dello sviluppo di segni neurologici. La RM è la migliore procedura diagnostica per evidenziare un ascesso epidurale spinale e deve essere eseguita in tutti i casi di osteomielite vertebrale accompagnata da debolezza soggettiva o deficit neurologici obiettivi.

MICROBIOLOGIA

Più del 95% dei casi di osteomielite ematogena è causato da un singolo microrganismo e lo *Staphylococcus aureus* è presente nel 50% dei casi. Altri patogeni riscontrati comunemente nei bambini sono gli streptococchi di gruppo A e, nel periodo neonatale, gli streptococchi di gruppo B ed *Escherichia coli*. Negli adulti l'osteomielite vertebrale è causata, nel 25% circa dei casi, da *E. coli* e da altri enterobatteri. Le infezioni da *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* e *Candida albicans* sono associate all'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa e possono coinvolgere le articolazioni sacroiliaca, sternoclaveare o pubica così come la colonna vertebrale. *Salmonella* spp. e *S. aureus* sono le principali cause di osteomielite che complicano l'anemia falciforme e altre emoglobinopatie. La tubercolosi e la brucellosi coinvolgono la colonna vertebrale più spesso delle altre ossa. Altre sedi comuni di osteomielite tubercolotica coinvolgono le piccole ossa della mano e dei piedi, le metafisi delle ossa lunghe, le coste e lo sterno.

Cause non frequenti di osteomielite ematogena includono, nelle aree endemiche, l'istoplasmosi disseminata, la coccidioidomicosi e la blastomicosi. I soggetti immunocompromessi, sia pur raramente, possono sviluppare osteomieliti da micobatteri atipici, *Bartonella henselae* o miceti opportunisti. L'osteomielite ematogena da *Mycobacterium bovis* è stata descritta in seguito all'instillazione vescicale di bacillo di Calmette e Guérin (BCG) nel trattamento del cancro della vescica. L'eziologia delle osteomieliti multifocali croniche ricorrenti, una condizione infiammatoria cronica che si osserva nei bambini, caratterizzata da episodi ricorrenti di lesioni litiche dolorose in molteplici ossa, non è stata ancora identificata.

OSTEOMIELITE SECONDARIA A UN FOCOLAIO CONTIGUO DI INFEZIONE

ASPETTI CLINICI

Quest'ampia categoria rappresenta circa l'80% di tutte le osteomieliti e interessa soprattutto gli adulti. Comprende le infezioni secondarie a traumi penetranti (quali morsi, ferite da punta e fratture esposte), a procedure chirurgiche e a estensione diretta da focolai infettivi nei tessuti molli adiacenti. L'insufficienza vascolare generalizzata e la presenza di un corpo estraneo sono importanti fattori predisponenti e rendono inoltre più difficile la cura dell'infezione.

Di frequente, la diagnosi di questa malattia non viene posta se non quando l'infezione è già divenuta cronica. Il dolore, la febbre e i segni di infiammazione dovuti all'infezione dell'osso possono essere attribuiti al trauma originario, a eventuali patologie sottostanti a carico di ossa e articolazioni (come l'artrite degenerativa) o a un'infezione sovrapposta dei tessuti molli. L'osteomielite può divenire evidente solo dopo alcune settimane, nel momento in cui si sviluppa una fistola, si riapre una ferita chirurgica, oppure una frattura tarda a guarire. Distinguere le alterazioni radiografiche dovute all'osteomielite da quelle dovute alla condizione precipitante può essere impossibile.

Una categoria particolare di osteomieliti da focolaio contiguo si verifica nell'ambito delle malattie vascolari periferiche e, quasi sempre, coinvolge nel diabetico adulto le ossa piccole del piede. Questo tipo di infezione è la principale causa di morbilità nei pazienti con diabete mellito ed è responsabile di migliaia di amputazioni ogni anno. La neuropatia diabetica predispone il piede a frequenti traumi e lesioni da pressione e il paziente può non essere consapevole dell'infezione mentre questa si diffonde fino all'osso; una scarsa perfusione tissutale compromette le normali risposte infiammatorie e la guarigione delle ferite e crea un ambiente che è adatto alle infezioni da anaerobi. È spesso durante la valutazione di un'ulcera che non guarisce o di una cellulite acuta che una radiografia fornisce la prima evidenza di osteomielite. Se un osso è palpabile durante l'esame della base di un'ulcera con una sonda chirurgica smussa, è probabile che sia presente osteomielite.

MICROBIOLOGIA

S. aureus è il patogeno riscontrato in più della metà dei casi ma, al contrario dell'osteomielite ematogena, spesso queste infezioni sono polimicrobiche e coinvolgono con maggiore probabilità batteri Gram-negativi e anaerobi. Perciò, da un'infezione del piede in un paziente diabetico o da un'osteomielite pelvica associata a un'ulcera da decubito può essere isolata una flora mista di stafilococchi, streptococchi, microrganismi enterici e batteri anaerobi. I batteri aerobi e anaerobi possono determinare osteomielite dopo un intervento chirurgico o in seguito a un'infezione dei tessuti molli dell'orofaringe, dei seni paranasali, del tratto gastrointestinale, del tratto genitale femminile. Un morso umano può determinare un'infezione della mano a eziologia mista, nella quale rientrano anche gli anaerobi. La principale causa di infezioni post-operatorie è rappresentata da *S. aureus*; gli stafilococchi coagulasi-negativi sono comuni patogeni la cui infezione segue l'impianto di protesi ortopediche e questi microrganismi, così come i bacilli enterici Gram-negativi, i micobatteri atipici e le specie di *Mycoplasma*, possono determinare osteomielite sternale dopo chirurgia cardiaca. L'infezione da *P. aeruginosa* è frequentemente associata a ferite penetranti del piede, specialmente se provocate da un chiodo attraverso la scarpa da ginnastica, mentre quella da *Pasteurella multocida* comunemente fa seguito al morso di un gatto.

OSTEOMIELITE CRONICA

Con un trattamento tempestivo, meno del 5% delle osteomieliti acute ematogene evolve verso la cronicizzazione. L'infezione cronica si sviluppa con maggior probabilità nelle forme secondarie a focolai contigui piuttosto che in quelle ematogene. La presenza di un corpo estraneo rende altamente probabile lo stabilirsi di un'infezione cronica.

Caratteristiche dell'osteomielite cronica sono un decorso clinico protratto, lunghi periodi di quiescenza ed esacerbazioni ricorrenti. I tragitti fistolosi tra l'osso e la cute possono drenare materiale purulento e occasionalmente pezzi di osso necrotico. L'incremento della quantità di secrezioni drenate, la presenza di dolore o tumefazione segnalano un'esacerbazione che è abitualmente accompagnata da un aumento della velocità di eritrosedimentazione (VES) e della PCR. La febbre non è comune, fatta eccezione per l'eventualità che un'ostruzione del tragitto fistoloso determini un'infezione dei tessuti molli. Le complicanze, tardive e rare, comprendono le fratture patologiche, il carcinoma a cellule squamose del tragitto fistoloso e l'amiloidosi.

DIAGNOSI

La diagnosi precoce di osteomielite acuta è importante, dal momento che una terapia antibiotica tempestiva può prevenire la necrosi ossea. La VES e i livelli di PCR sono elevati nella maggior parte dei casi di osteomielite attiva, inclusi quelli in cui i sintomi sistemici e la leucocitosi non sono presenti. Questi test non sono comunque specifici dell'osteomielite e la VES nelle fasi precoci delle infezioni è occasionalmente normale. I dati della valutazione basale sono spesso utili per controllare l'efficacia della terapia.

TABELLA 120-1 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DELL'OSTEOMIELITE

Tipo di indagine	Commenti
Radiografia standard	Poco sensibile soprattutto nelle fasi precoci. Può evidenziare ispessimento periostale dopo 10 giorni, alterazioni litiche dopo 2-6 settimane. Utile per individuare alterazioni anatomiche (per es., fratture, alterazioni dell'osso o deformazioni), corpi estranei e presenza di aria nei tessuti molli.
Scintigrafia ossea trifasica (^{99}Tc-MDP)	Caratteristiche riscontrate in corso di osteomielite: aumento della captazione in tutte e tre le fasi dello studio. Altamente sensibile (circa 95%) nell'infezione acuta; alquanto meno sensibile nei casi in cui il flusso ematico a livello osseo è scarso. Specificità moderata se le immagini radiologiche sono normali, ma scarsa in presenza di artropatia neuropatica, fratture, tumori, infarti.
Scintigrafia con altri radionuclidi	Esempio: ^{67}Ga-citrato, leucociti marcati con ^{111}In. I leucociti marcati con ^{111}In sono più specifici del gallio, ma non sempre disponibili. Spesso utilizzati in associazione con la scansione ossea perché, essendo molto più specifici del ^{99}Tc-MDP, permettono di differenziare l'infezione da altri processi patologici di natura non infettiva. Mancanza di consenso riguardo al loro utilizzo: spesso sostituita dalla RM, se disponibile.
Ecografia	Può evidenziare una raccolta liquida subperiostale o ascessuale nei tessuti molli circostanti l'osso, ma è stata largamente superata dalla TC e dalla RM.
TC	Ruolo limitato nelle osteomieliti acute. Eccellente nelle forme croniche per l'individuazione dei sequestri ossei, degli ascessi dei tessuti molli e dei tragitti fistolosi. L'utilizzo è limitato in presenza di corpi estranei metallici.
RM	Sensibilità pari a quella della scintigrafia con ^{99}Tc-MDP per l'osteomielite acuta (circa 95%); evidenzia le variazioni del contenuto in acqua del midollo prima della distruzione della corticale dell'osso. Elevata specificità (circa 87%) con migliore definizione dei dettagli anatomici rispetto agli studi con radionuclidi. Procedura diagnostica di scelta per le osteomieliti vertebrali per l'elevata sensibilità per gli ascessi epidurali. Possibilità di utilizzo limitata in presenza di corpi estranei metallici.

Abbreviazioni: MDP, monodifosfonato; RM risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata.

Diverse tecniche radiologiche sono disponibili per valutare l'osteomielite (Tab. 120-1). L'indagine di primo livello, in considerazione della rapidità di esecuzione, è generalmente una radiografia standard, sebbene essa tipicamente non mostri alcuna alterazione durante le prime fasi di infezione. La scintigrafia ossea trifasica (con ^{99}Tc-monodifosfonato) ha un'elevata sensibilità, ma spesso una bassa specificità, soprattutto in presenza di patologie ossee concomitanti. Per quanto riguarda l'utilizzo di studi con altri radionuclidi, non vi è consenso unanime e il loro impiego varia considerevolmente tra le diverse strutture sanitarie. L'uso della RM (Fig. 120-1) si sta diffondendo grazie alla sua alta specificità e sensibilità, nonché alla sua utilità nel dimostrare alterazioni associate dei tessuti molli, ma questa metodica diagnostica non è disponibile in tutte le strutture.

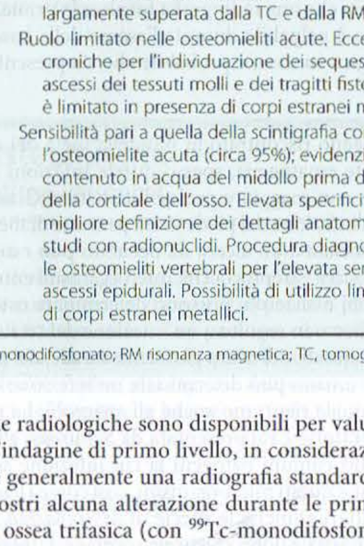


FIGURA 120-1 Osteomielite delle vertebre toraciche evidenziata in una proiezione sagittale di RM T1-pesata dopo somministrazione e.v. di gadolinio. A livello T8-T9 si rileva il coinvolgimento dei corpi vertebrali adiacenti e del disco intervertebrale. Il tessuto infiammatorio iperintenso si estende dallo spazio discale sia anteriormente (*freccia bianca*), sia posteriormente nello spazio epidurale, con compressione del sacco durale (*freccia nera*).

Il ruolo della diagnostica per immagini nell'osteomielite cronica è quello di individuare la presenza di infezione attiva e di delineare l'estensione dell'intervento chirurgico necessario per la rimozione dell'osso necrotico e dei tessuti molli alterati. La TC è più sensibile della radiografia nel rilevare i sequestri, i tragitti fistolosi e gli ascessi dei tessuti molli. Sia la TC che l'ecografia sono utili per guidare l'aspirazione delle raccolte di liquido subperiostale e dei tessuti molli. Le scintigrafie sequenziali con tecnezio, gallio o indio possono dare un contributo per determinare se l'infezione è attiva e possono distinguere l'infezione dalle alterazioni osse non infiammatorie. La RM fornisce informazioni dettagliate riguardo all'estensione anatomica dell'infezione, ma non sempre distingue l'osteomielite da fratture in via di guarigione o da tumori; questo esame è particolarmente utile nel distinguere le celluliti dalle osteomieliti del piede nel paziente diabetico; tuttavia, nessuna tecnica per immagine distingue con accuratezza l'infezione dall'osteopatia neuropatica.

Campioni appropriati per studi microbiologici vanno raccolti in tutti i casi di osteomielite sospetta prima di iniziare una terapia antimicrobica. Le emocolture sono indicate nei casi acuti e sono positive in più di un terzo dei bambini con osteomielite ematogena e nel 25% degli adulti con osteomielite vertebrale. La presenza di sepsi talvolta richiede l'inizio di una terapia empirica subito dopo il prelievo per l'esecuzione delle emocolture. Se queste ultime risultano negative, per effettuare esami colturali è necessario prelevare campioni mediante agoaspirazione di pus dalle ossa e dai tessuti molli, oppure eseguire una biopsia ossea; in caso di osteomielite vertebrale questi campioni vengono solitamente prelevati per via percutanea sotto guida fluoroscopica o TC.

I risultati della coltura ottenuti mediante tamponi di un tratto fistoloso o della base di un'ulcera mostrano scarsa correlazione con i microrganismi che in realtà hanno infettato l'osso; per questa ragione nei casi di osteomielite cronica e di osteomielite da focolaio contiguo, i campioni per l'allestimento di colture per aerobi e anaerobi vanno raccolti mediante aspirazione percutanea attraverso tessuti non infetti, biopsia percutanea o biopsia intraoperatoria al momento del controllo chirurgico. Stafilococchi coagulasi-negativi e altri microrganismi con scarsa virulenza non devono essere automaticamente considerati contaminanti, specialmente in presenza di protesi. Per isolare i micobatteri, i funghi e altri patogeni meno comuni possono essere necessari speciali terreni di coltura. In alcuni casi l'esame istopatologico dei campioni bioptici può essere l'unica tecnica efficace per confermare la diagnosi di osteomielite.

T TRATTAMENTO

ANTIBIOTICI (Tab. 120-2) Gli antibiotici vanno somministrati soltanto dopo che siano stati ottenuti appropriati campioni per la coltura. L'uso di agenti battericidi è raccomandato anche se mancano dati da studi prospettici controllati a sostegno di questa raccomandazione. Gli antibiotici devono essere somministrati ad alte dosi; pertanto, per la maggior parte di essi, è richiesta la somministrazione parenterale. La terapia empirica viene guidata dai risultati di un campione di materiale osseo o di un ascesso, colorato con il metodo di Gram, oppure viene scelta per curare i patogeni più probabili; tale terapia dovrebbe di solito prevedere dosi elevate di agenti attivi contro *S. aureus* (come oxacillina, nafcillina, cefazolina o vancomicina) e – se è probabile il coinvolgimento di batteri Gram-negativi – una cefalosporina di terza generazione, un aminoglicoside o un fluorochinolone. La terapia empirica dovrebbe includere anche un farmaco attivo contro gli anaerobi nei casi di un'ulcera da decubito o di un'infezione su piede diabetico.

La terapia specifica è basata sulla sensibilità in vitro del microrganismo o dei microrganismi isolati dall'osso o dal sangue. La terapia antibiotica parenterale a domicilio è indicata solo per pazienti affidabili e clinicamente stabili e rappresenta un significativo progresso nel trattamento di questa patologia. Antibiotici che non richiedono un frequente dosaggio, come ceftriaxone, ertapenem, daptomicina e vancomicina, possono facilitare la terapia domiciliare, ma scelte di questo tipo hanno spesso uno spettro di attività eccessivamente ampio. Fortunatamente, molti antibiotici possono essere somministrati in modo automatico per mezzo di una pompa da infusione portatile, che diminuisce le interruzioni altrimenti causate da frequenti somministrazioni del farmaco. Anche l'uso di un catetere centrale inserito per via periferica (linea PICC) può facilitare di molto la somministrazione dei farmaci a domicilio. La terapia parenterale a domicilio richiede una stretta collaborazione fra personale infermieristico, farmacista e medico curante con una chiara definizione delle responsabilità per quanto riguarda il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia dei farmaci.

Dopo somministrazione di terapia parenterale per 5-10 giorni, in caso di risoluzione dei segni di infezione attiva, nei bambini con osteomielite ematogena acuta si passa di solito alla terapia antibiotica per via orale, con ottimi risultati. Il dosaggio di penicilline e cefalosporine per via orale richiesto per trattare le

ostomieliti pediatriche è alto e gli adulti generalmente non lo tollerano bene come i bambini. Tranne che per fluorochinoloni, rifampicina e linezolid, pochi sono i dati a sostegno della terapia orale per adulti con osteomielite. La somministrazione orale di un fluorochinolone per il trattamento di infezioni da Enterobacteriaceae si è rivelata altrettanto efficace della somministrazione di antibiotici β-lattamici per via endovenosa. L'impiego dei fluorochinolonici come unico farmaco nelle infezioni da *S. aureus* o *P. aeruginosa* deve essere attuato con prudenza dal momento che si possono sviluppare resistenze durante la terapia. L'aggiunta della rifampicina orale (300 mg 2 volte al giorno) a un chinolone ha portato a risultati incoraggianti nelle infezioni da *S. aureus*, ma la potenziale tossicità e le interazioni farmacologiche di questo farmaco rendono questa opzione terapeutica valida solo per pazienti selezionati, come quelli per cui la terapia parenterale rappresenta un impegno inaccettabile da un punto di vista logistico o economico. Elevati livelli plasmatici si ottengono con la somministrazione orale di metronidazolo (500 mg ogni 8 ore), che può ragionevolmente sostituire la terapia e.v. nel trattamento delle infezioni da *Bacteroides*. L'antibiotico batteriostatico linezolid (600 mg per os ogni 12 ore) è stato usato con successo in studi non controllati che coinvolgevano un limitato numero di pazienti con infezioni da *S. aureus* meticillino-resistente (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) ed enterococchi vancomicina-resistenti, ma i dati sono ancora insufficienti per raccomandare l'utilizzo routinario di questo farmaco. Non vi sono dati a favore della determinazione di routine della minima concentrazione battericida sierica come guida per la terapia.

L'osteomielite da MRSA è un crescente problema che pone sfide uniche in termini di trattamento. La vancomicina ha costituito storicamente il farmaco di scelta per l'osteomielite da MRSA, ma solo per la mancanza di alternative accettabili. Questo antibiotico è meno efficace dei β-lattamici nel trattamento delle infezioni da *S. aureus* meticillino-sensibile (*methicillin-susceptible S. aureus*, MSSA) e la sua bassa efficacia si estende alle infezioni causate da MRSA. La vancomicina non andrebbe utilizzata nel trattamento delle osteomieliti da MSSA e dovrebbe essere impiegata rifampicina orale in associazione con vancomicina quando quest'ultima è utilizzata in caso di infezioni da MRSA, a meno che non vi siano importanti controindicazioni. Il linezolid ha dato risultati piuttosto buoni in studi non controllati sull'osteomielite da stafilococco. Tuttavia, questo farmaco determina di frequente effetti collaterali e tossicità ematologica; pertanto, in assenza di studi controllati, il suo utilizzo routinario è sconsigliato. Anche la daptomicina, un farmaco battericida con una farmacocinetica favorevole, è stata utilizzata con successo. Sfortunatamente il suo impiego di routine non è raccomandato perché durante la terapia si possono sviluppare resistenze (con conseguente fallimento terapeutico). Trimetoprim-sulfametossazolo, clindamicina e derivati della tetraciclina (doxiciclina e minociclina) sono spesso utilizzati – con apparenti buoni risultati – come "terapia di proseguimento" per osteomieliti da MRSA dopo un ciclo di terapia parenterale, ma, a sostegno di tale approccio, non esistono dati da studi controllati.

TABELLA 120-2 ANTIBIOTICI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOMIELITE ACUTA

	Terapia raccomandata[a]	
Microrganismo	**Prima scelta**	**Alternativa[b]**
Staphylococcus aureus		
Penicillino-resistente, meticillino-sensibile (MSSA)	Nafcillina od oxacillina, 2 g e.v. ogni 4 ore	Cefazolina, 1 g e.v. ogni 8 ore; ceftriaxone, 1 g e.v. ogni 24 ore; clindamicina, 900 mg e.v. ogni 8 ore[c]
Penicillino-sensibile	Penicillina, 3-4 milioni di unità e.v. ogni 4 ore	Cefazolina, ceftriaxone, clindamicina (come sopra)
Meticillino-resistente (MRSA)	Vancomicina, 15 mg/kg e.v. ogni 12 ore; rifampicina, 300 mg per os ogni 12 ore (vedi testo)	Clindamicina[c] (come sopra); linezolid, 600 mg e.v. o per os ogni 12 ore[d]; daptomicina, 4-6 mg/kg/die e.v.[d]
Streptococchi (compresi *S. milleri*, streptococchi β-emolitici)	Penicillina (come sopra)	Cefazolina, ceftriaxone, clindamicina (come sopra)
Bacilli aerobi Gram-negativi		
Escherichia coli, altre specie sensibili	Ampicillina, 2 g e.v. ogni 4 ore; cefazolina, 1 g e.v. ogni 8 ore	Ceftriaxone, 1 g e.v. ogni 24 ore; fluorochinoloni e.v. o per os (per es., ciprofloxacina, 400 mg e.v. o 750 mg per os ogni 12 ore)[e]
Pseudomonas aeruginosa	β-lattamine ad ampio spettro (per es., piperacillina, 3-4 g e.v. ogni 4-6 ore; o ceftazidime, 2 g e.v. ogni 12 ore) *più* tobramicina, 5-7 mg/kg ogni 24 ore[f]	Gli agenti β-lattamici possono essere sostituiti da fluorochinoloni orali o parenterali (se il paziente è allergico) o da tobramicina (in relazione alla nefrotossicità)
Enterobacter spp., altre specie "resistenti"	β-lattamine ad ampio spettro e.v. o fluorochinoloni e.v. o per os[e] (come sopra)	
Infezioni polimicrobiche con possibile coinvolgimento di batteri anaerobi	Ampicillina/sulbactam, 1,5-3 g e.v. ogni 6 ore; piperacillina/tazobactam, 3,375 g e.v. ogni 6 ore	Carbapenemi o una combinazione di un fluorochinolone *più* clindamicina (come sopra) o metronidazolo 500 mg ogni 8 ore per os.

[a] La durata del trattamento è discussa nel testo.
[b] Le cefalosporine possono essere utilizzate per il trattamento dei soggetti allergici alla penicillina con reazioni diverse dall'anafilassi o dall'orticaria (ipersensibilità immediata).
[c] Per la possibilità di resistenza inducibile, la clindamicina deve essere utilizzata con cautela per il trattamento dell'osteomielite da ceppi resistenti all'eritromicina. Consultare il laboratorio di microbiologia clinica.
[d] Esperienza limitata; riportati casi aneddotici di efficacia.
[e] I fluorochinoloni per via orale non dovrebbero essere somministrati con cationi bivalenti (calcio, magnesio, ferro, alluminio) che impediscono l'assorbimento del farmaco.
[f] I livelli di tobramicina ematici e la funzionalità renale devono essere strettamente controllati per ridurre il rischio di nefro-ototossicità.

OSTEOMIELITE EMATOGENA ACUTA La terapia precoce dell'osteomielite ematogena acuta dei bambini con un antibiotico appropriato per 4-6 settimane è di solito efficace; un trattamento inferiore alle 3 settimane ha una probabilità dieci volte superiore di fallimento. L'intervento chirurgico in età pediatrica è indicato in presenza di ascessi intraossei o subperiostali, di artrite settica concomitante, di mancato miglioramento dei segni acuti di infezione entro 24-48 ore. L'osteomielite ematogena acuta che non interessa la colonna vertebrale richiede spesso negli adulti un intervento chirurgico di sbrigliamento.

OSTEOMIELITE VERTEBRALE Da 4 a 8 settimane di trattamento con un antibiotico appropriato sono di solito sufficienti per curare un'osteomielite vertebrale. La mancata riduzione della VES di due terzi o più rispetto ai valori basali e l'assenza di normalizzazione dei livelli di PCR rappresentano un'indicazione alla rivalutazione e (possibilmente) a un trattamento più prolungato. L'intervento chirurgico è raramente necessario, anche in casi di lunga durata (molti mesi), eccetto che in presenza di instabilità vertebrale, deficit neurologici di nuova insorgenza o in progressione, oppure raccolte ascessuali nei tessuti molli di grosse dimensioni che non possono essere drenate per via percutanea. Per tutti gli ascessi epidurali, salvo quelli piccoli o asintomatici, è richiesto un drenaggio chirurgico. I pazienti dovrebbero rimanere a riposo a letto fino a quando il dolore della colonna non si sia ridotto in misura tale da consentire la deambulazione. I corsetti gessati non sono più utilizzati se non per il comfort.

OSTEOMIELITE DA UN FOCOLAIO CONTIGUO Le osteomieliti da un focolaio contiguo di solito richiedono l'intervento chirurgico, oltre a un trattamento di 4-6 settimane con antibiotici appropriati, anche se diagnosticate precocemente, a causa della concomitante infezione dei tessuti molli o di un danno all'osso derivante da trauma o precedenti trattamenti chirurgici. L'impiego di una terapia antibiotica per 2 settimane, dopo un accurato sbrigliamento e il ripristino della copertura dei tessuti molli, ha avuto eccellenti risultati nel trattamento delle osteomieliti superficiali che interessano soltanto la parte esterna della corticale dell'osso.

OSTEOMIELITE CRONICA Prima di ogni tentativo di eradicare l'infezione, andrebbero valutati i rischi e i benefici di una terapia aggressiva dell'osteomielite cronica. Alcuni pazienti con malattia estesa preferiscono convivere con l'infezione piuttosto che sottoporsi a procedure chirurgiche multiple associate a prolungati cicli di terapia antibiotica e affrontare il rischio dell'amputazione di un'estremità; tali pazienti traggono beneficio da cicli intermittenti di antibiotici per via orale al fine di sopprimere le esacerbazioni acute.

Una volta che sia stata presa la decisione di trattare l'osteomielite cronica in maniera aggressiva, lo stato nutrizionale e metabolico del paziente va ottimizzato per accelerare la guarigione dei tessuti molli e dell'osso. Se l'eziologia dell'infezione è già nota, va iniziato un trattamento antibiotico parecchi giorni prima dell'intervento chirurgico, allo scopo di ridurre l'infiammazione; altrimenti, la terapia antibiotica va differita fino all'effettuazione dell'intervento chirurgico di sbrigliamento. Dopo l'intervento vengono somministrati antibiotici appropriati per un periodo di 4-6 settimane, sulla base del quadro di sensibilità dei microrganismi isolati dall'osso. Di solito si consiglia, successivamente, di proseguire con un ciclo di terapia antibiotica orale, soprattutto in presenza di corpi estranei, anche se mancano dati da studi controllati. Attualmente vi sono informazioni insufficienti per raccomandare l'utilizzo sistematico sia della terapia iperbarica sia di particelle di metacrilato impregnate con an-

tibiotico o altri sistemi di deposito al fine di rilasciare elevate concentrazioni di chemioterapico nell'osso. Il successo del trattamento dell'osteomielite cronica dipende ancora largamente dalla completa rimozione chirurgica dell'osso necrotico e dei tessuti molli alterati; le moderne tecniche per immagine consentono un'accurata delimitazione preoperatoria dei tessuti da eliminare, ma rimane difficile per i chirurghi stabilire durante l'intervento se tutto il tessuto necrotico e infetto è stato rimosso. In passato, l'impossibilità di rimpiazzare ampie perdite di tessuto osseo e di tessuti molli limitava l'estensione dell'intervento, ma oggi vengono utilizzati di routine trapianti muscolari e cutanei per ricostruire le lacune dei tessuti molli e per riempire gli spazi vuoti; mediante i trapianti ossei e il trasferimento di osso vascolarizzato si riesce a ripristinare, in un osso gravemente compromesso, uno stato funzionale.

Nel trattamento delle infezioni che si sviluppano su fratture recenti, i fissatori interni vengono spesso lasciati in sede e l'infezione viene controllata mediante uno sbrigliamento chirurgico limitato e una terapia antibiotica soppressiva. La terapia definitiva, sia chirurgica che antimicrobica, viene rimandata fino a quando non si ottiene la saldatura ossea della frattura. Nel caso in cui non si verifichi la saldatura della frattura o il fissatore diventi lasso, quest'ultimo va rimosso e va applicato un fissatore esterno o un nuovo fissatore interno.

Per ottenere la guarigione dell'osteomielite delle piccole ossa del piede in pazienti con malattie vascolari è solitamente necessario intervenire chirurgicamente. L'efficacia della chirurgia è condizionata dalla vascolarizzazione della regione e dalla capacità dell'organismo del paziente di favorire la guarigione della ferita. La rivascolarizzazione delle estremità è indicata se la malattia vascolare coinvolge le grandi arterie. Nei casi in cui la riduzione della perfusione sia dovuta a interessamento dei piccoli vasi, il trattamento chirurgico è con ogni probabilità destinato al fallimento e la migliore opzione terapeutica è spesso la terapia soppressiva o l'amputazione. La durata della terapia antibiotica dipende dalla procedura chirurgica effettuata: quando l'osso infetto viene rimosso interamente, ma rimane una residua infezione dei tessuti molli, gli antibiotici vanno somministrati per 2 settimane. Se l'amputazione elimina l'osso e i tessuti molli infetti, è sufficiente somministrare una profilassi chirurgica standard; altrimenti, è necessaria una terapia antibiotica per 4-6 settimane dopo l'intervento.

RINGRAZIAMENTI
Si ringrazia il Dr. James H. Maguire per il sostanziale contributo alla stesura di questo capitolo nelle edizioni precedenti.

BIBLIOGRAFIA

DAROUICHE RO: Spinal epidural abscess. N Engl J Med 355:2012, 2006
KAIM AH et al: Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis. Eur Radiol 12:1193, 2002
KHATRI G et al: Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. Am J Med Sci 321:367, 2001
LEW DP, WALDVOGEL FA: Osteomyelitis. N Engl J Med 336:999, 1997
LIPSKY BA: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 25:1318, 1997
MCHENRY MC et al: Vertebral osteomyelitis: Long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. Clin Infect Dis 34:1342, 2002
RISSING JP: Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: Role of the quinolones. Clin Infect Dis 25:1327, 1997
TICE AD et al: Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. Am J Med 114:723, 2003
TSUKAYAMA DT: Pathophysiology of posttraumatic osteomyelitis. Clin Orthop 360:22, 1999
ZARROUK V et al: Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial osteomyelitis. Rheumatology 46:292, 2007

121 Infezioni e ascessi intraddominali

Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper

Le infezioni intraperitoneali si sviluppano generalmente a causa dell'alterazione della normale barriera anatomica; questa alterazione si verifica quando si perforano l'appendice, un diverticolo o un'ulcera, quando la parete dell'intestino è indebolita da un'ischemia, da un tumore o da un'infiammazione (per es., nella malattia infiammatoria intestinale), oppure in presenza di processi infiammatori adiacenti quali la pancreatite o la malattia infiammatoria pelvica, in cui gli enzimi (nel primo caso) o i microrganismi (nel secondo) possono penetrare nella cavità peritoneale. Indipendentemente dall'evento scatenante, una volta che l'infiammazione si sia sviluppata e i microrganismi normalmente contenuti all'interno dell'intestino o di un altro organo sono entrati nello spazio peritoneale, di norma sterile, si manifesta una serie di eventi prevedibili. Le infezioni intraddominali si sviluppano attraverso due stadi: la peritonite e – se il paziente sopravvive a questa fase e continua a non essere trattato – la formazione di un ascesso. I vari tipi di microrganismi che predominano in ciascuno stadio dell'infezione sono responsabili della patogenesi della malattia.

PERITONITE

La peritonite rappresenta un evento che pone a rischio la vita e spesso si associa a batteriemia e sindrome settica (Cap. 265). La cavità peritoneale è ampia, ma suddivisa in compartimenti. Le cavità peritoneali superiore e inferiore sono divise dal mesocolon trasverso; il grande omento si estende dal mesocolon trasverso e dal polo inferiore dello stomaco a delineare i confini della cavità peritoneale inferiore. Il pancreas, il duodeno e il colon ascendente e discendente sono posti nello spazio retroperitoneale anteriore, mentre i reni, gli ureteri e le ghiandole surrenali si trovano nello spazio retroperitoneale posteriore. Gli altri organi, compresi il fegato, lo stomaco, la colecisti, la milza, il digiuno, l'ileo, il colon trasverso e sigmoideo, il cieco e l'appendice si trovano all'interno della cavità peritoneale stessa. La cavità è rivestita da una membrana sierosa che può provvedere al trasporto di fluidi – una proprietà utilizzata nella dialisi peritoneale (Fig. 121-1). In condizioni di normalità, una piccola quantità di fluido sieroso è presente nella cavità peritoneale, con un contenuto di proteine (prevalentemente albumina) <30 g/l e globuli bianchi (generalmente monociti) <300 per microlitro. Nelle infezioni batteriche, il reclutamento dei leucociti nella cavità peritoneale sede di infezione è caratterizzato da un primo afflusso di leucociti polimorfonucleati (PMN), a cui segue una fase prolungata di migrazione di cellule mononucleate. Il fenotipo dei leucociti che si succedono durante il corso dell'infiammazione è regolato principalmente dalla produzione di chemochine da parte delle cellule residenti.

PERITONITE BATTERICA PRIMITIVA (SPONTANEA)

La peritonite può essere sia primitiva (senza apparente causa scatenante) che secondaria. La tipologia dei microrganismi responsabili e il quadro clinico di questi due processi sono diversi. Negli adulti la peritonite batterica

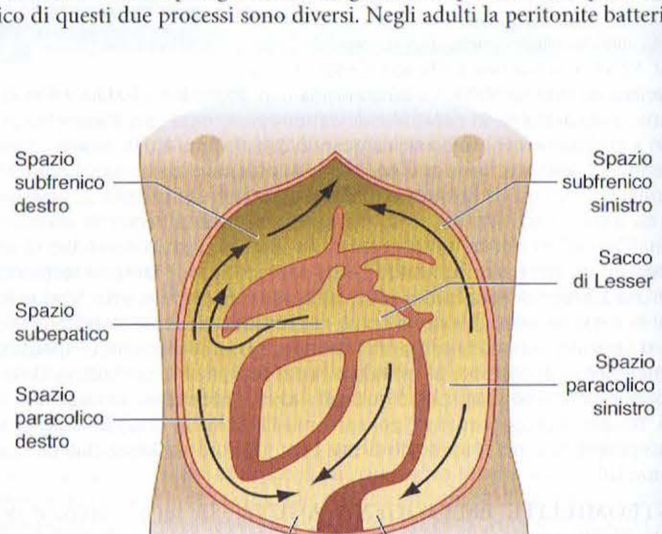


FIGURA 121-1 Lo schema dello spazio intraperitoneale mostra la circolazione dei fluidi e le aree di potenziale insorgenza di formazioni ascessuali. In presenza di infezione in alcuni compartimenti della cavità peritoneale si raccolgono liquidi o pus più spesso che in altri. Questi compartimenti comprendono la pelvi (la parte posta più in basso), gli spazi subfrenici, in entrambi i lati destro e sinistro, nonché la tasca di Morrison, che è un'estensione posterosuperiore degli spazi subepatici ed è l'area più declive della doccia paravertebrale in posizione supina. Il legamento falciforme che separa lo spazio subfrenico sinistro da quello destro agisce da barriera alla propagazione dell'infezione; è pertanto difficile che si verifichino raccolte subfreniche bilaterali. [Da: B Lorber (ed): *Atlas of Infectious Diseases*, vol. VII: *Intra-abdominal Infectious, Hepatitis, and Gastroenteritis*. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p. 1-13.]

primitiva (PBP) si manifesta più comunemente in associazione con la cirrosi epatica (frequentemente come conseguenza dell'alcolismo). Tuttavia, la malattia è stata riportata in soggetti adulti con neoplasie metastatizzate, cirrosi postnecrotica, epatite cronica attiva, epatite acuta virale, insufficienza cardiaca congestizia, lupus eritematoso sistemico e linfedema, così come in soggetti senza patologie concomitanti. Sebbene una PBP, effettivamente, si sviluppi sempre in pazienti con ascite preesistente, è generalmente un evento insolito che si verifica in meno del 10% dei pazienti cirrotici. La causa della PBP non è stata ancora del tutto chiarita, ma si ritiene che essa sia connessa alla propagazione ematogena di microrganismi quando l'insufficienza epatica e l'alterazione della circolazione portale compromettono la normale funzione di filtrazione del fegato. I microrganismi sono capaci di moltiplicarsi nel liquido ascitico, che rappresenta un buon terreno di crescita; nei pazienti cirrotici le proteine della cascata del complemento sono presenti nel liquido peritoneale in concentrazioni inferiori rispetto a quanto si riscontra nei pazienti con ascite di diversa origine. Nei pazienti con malattia epatica grave anche le proprietà opsonizzanti e fagocitarie dei polimorfonucleati risultano ridotte.

Il quadro della PBP differisce da quello della peritonite secondaria. La più comune manifestazione è la febbre, che è documentata in più dell'80% dei pazienti. L'ascite è presente, ma precede di fatto sempre l'infezione. Il dolore addominale, l'esordio acuto dei sintomi e l'irritazione peritoneale durante l'esame obiettivo possono essere di grande aiuto da un punto di vista diagnostico, ma l'assenza di alcuni di questi elementi non esclude la diagnosi di PBP, che spesso risulta difficile. Sintomi aspecifici (come malessere generale, affaticamento o encefalopatia) senza alcuna altra chiara eziologia possono anche essere segni precoci di PBP in pazienti suscettibili. È di vitale importanza prelevare campioni di liquido peritoneale da tutti i pazienti cirrotici con ascite e febbre. Secondo Conn, il riscontro di >250 globuli bianchi/µl è diagnostico di PBP. (http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/47/3/369). Questo criterio non è applicabile alle peritoniti secondarie (vedi oltre). Anche l'aspetto microbiologico della PBP è particolare; sebbene i batteri Gram-negativi, come *Escherichia coli*, siano i microrganismi incontrati più comunemente, possono talvolta essere presenti anche i batteri Gram-positivi, come gli streptococchi, gli enterococchi e persino i pneumococchi. Nella PBP viene isolato generalmente un solo agente microbico; gli anaerobi vengono isolati meno frequentemente nella PBP a differenza di quanto avviene nei casi di peritonite secondaria, in cui è di regola presente una flora mista che comprende anche gli anaerobi. Pertanto, se si sospetta una PBP e dal campione di liquido peritoneale vengono isolati più microrganismi, compresi gli anaerobi, la diagnosi deve essere riconsiderata e si deve ricercare una possibile causa di peritonite secondaria.

La diagnosi di PBP non è semplice: può essere posta dopo avere escluso la presenza di focolai primitivi di infezione intraddominali. Una tomografia computerizzzata (TC) con mezzo di contrasto è molto utile per identificare il punto di partenza di un'infezione. Probabilmente a causa della bassa carica batterica, può risultare difficile l'isolamento dei microrganismi dall'esame colturale del liquido peritoneale. Per tale motivo può essere utile seminare 10 ml di liquido peritoneale direttamente in una bottiglia per emocoltura. Dal momento che frequentemente la PBP è accompagnata da setticemia, andrebbero effettuate contemporaneamente anche delle emocolture. Nella diagnosi di PBP non sono utili specifici esami radiografici, ma una radiografia diretta dell'addome è in grado di rilevare la presenza di ascite. Radiografie del torace e dell'addome vanno eseguite in caso di dolore addominale, al fine di escludere la presenza di aria libera, indice di perforazione (Fig. 121-2).

T PERITONITE BATTERICA PRIMITIVA

Il trattamento della PBP è diretto ai microrganismi isolati dal sangue o dal liquido peritoneale. La colorazione di Gram del liquido peritoneale fornisce esiti negativi nella peritonite primitiva; perciò, finché i risultati delle colture non sono disponibili, è necessario somministrare una terapia che sia efficace verso i bacilli aerobi Gram-negativi e i cocchi Gram-positivi. Le cefalosporine di terza generazione, come il cefotaxime (2 g ogni 8 ore ev), offrono una copertura iniziale sufficiente nei pazienti con malattia moderata. Anche gli antibiotici ad ampio spettro, come l'associazione di penicilline e inibitori delle β-lattamasi, (per es., piperacillina/tazobactam 3,375 g ogni 6 ore ev per gli adulti con funzionalità renale nella norma) o ceftriaxone (2 g ogni 24 ore e.v.) rappresentano opzioni valide. Una volta identificato l'agente eziologico, la terapia deve essere ristretta allo specifico patogeno. I pazienti con PBP solitamente rispondono entro 72 ore a un trattamento antibiotico adeguato. La durata della terapia può essere di 5 giorni se si assiste a un rapido miglioramento e se le emocolture sono negative; possono invece essere necessarie anche 2 settimane per i pazienti con batteriemia e quelli in cui il miglioramento è lento. La persistenza di globuli bianchi nel liquido peritoneale al termine della terapia deve subito far propendere verso la ricerca di una diagnosi alternativa.

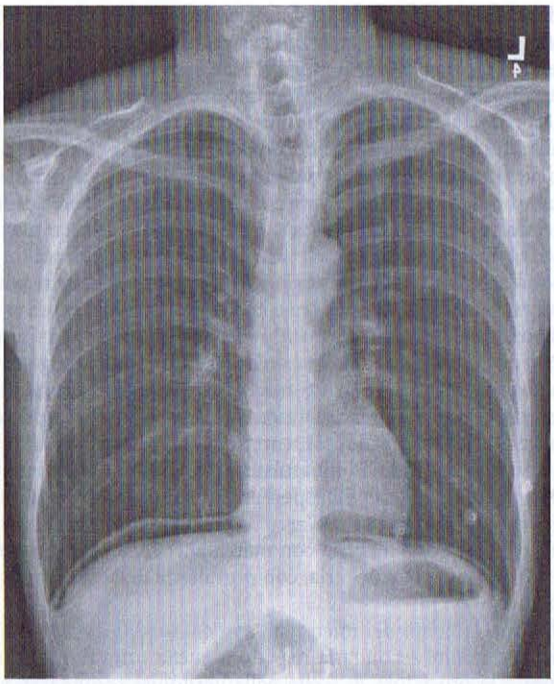


FIGURA 121-2 Pneumoperitoneo. La presenza di aria libera sotto il diaframma su un torace eretto evoca la presenza di perforazione intestinale con peritonite associata. (Per gentile concessione del dottor John Braver; riproduzione autorizzata.)

Prevenzione La PBP ha un elevato tasso di recidiva. Più del 70% dei pazienti presenta un nuovo episodio entro un anno. La profilassi antibiotica riduce il tasso di recidiva a meno del 20%. I regimi di profilassi raccomandati per gli adulti con normale funzionalità renale includono fluorochinoloni (ciprofloxacina, 750 mg ogni settimana; norfloxacina, 400 mg/die) o trimetoprim-sulfametoxazolo (una compressa "forte" al giorno). Tuttavia è stato evidenziato che in questi soggetti la somministrazione a lungo termine di antibiotici ad ampio spettro ha determinato un aumento del rischio di acquisire infezioni stafilococciche gravi.

PERITONITE SECONDARIA

La peritonite secondaria si sviluppa quando i batteri contaminano il peritoneo in seguito a invasione a partenza da un processo intraddominale; i microrganismi individuati costituiscono quasi sempre una flora mista, nella quale predominano i batteri aerobi Gram-negativi e quelli anaerobi, specialmente quando il processo prende origine dal colon. Nella fase iniziale dell'infezione, quando la risposta dell'ospite è diretta verso il contenimento dell'infezione, l'essudato presente contiene fibrina e PMN. La mortalità nelle fasi precoci è attribuibile alla sepsi da batteri Gram-negativi e alle potenti endotossine che circolano nel torrente sanguigno (Cap. 265). I batteri Gram-negativi, in particolare *E. coli*, sono isolati frequentemente dal sangue, ma è comune anche la setticemia da *Bacteroides fragilis*; la gravità del dolore addominale e il decorso clinico dipendono dal processo scatenante e anche il tipo dei microrganismi isolati dal peritoneo varia in funzione del processo iniziale e della flora normalmente presente. La peritonite secondaria può derivare direttamente da irritazione chimica o svilupparsi per contaminazione batterica. Per esempio, fintanto che il paziente non è acloridrico, un'ulcera gastrica perforata lascia passare un contenuto gastrico a basso pH che agisce da irritante chimico. La normale flora dello stomaco è costituita dagli stessi microrganismi dell'orofaringe (Cap. 157), ma in concentrazioni più basse. Così la pressione batterica in una rottura di un'ulcera è insignificante se comparata con quella di una rottura di appendice. La normale flora batterica intestinale sotto il legamento di Treitz contiene circa 10^{11} organismi anaerobi per grammo di feci, ma solo 10^8 di batteri aerobi per grammo. Quindi le specie anaerobie ammontano a più del 99,9% dei batteri. In seguito alla contaminazione con il contenuto del colon (pH da 7 a 8) non si manifesta una peritonite chimica significativa, ma l'infezione risulta grave per l'elevata carica batterica.

In relazione all'evento scatenante, nella peritonite secondaria possono manifestarsi sintomi localizzati, come per esempio dolore epigastrico conseguente a un'ulcera gastrica perforata. Nell'appendicite (Cap. 294), i sintomi che si manifestano inizialmente sono spesso vaghi, come fastidio periombelicale e nausea seguiti dopo un certo numero di ore da un dolore più localizzato nel quadrante inferiore destro; una posizione insolita dell'appendice (inclusa la sede retrociecale) può ulteriormente complicare questo quadro. Una volta che l'infezione si sia propagata alla cavità peritoneale, il dolore aumenta, particolarmente quando risulta coinvolto il peritoneo parietale, che è riccamente innervato. I pazienti di solito giacciono immobili, spesso con le ginocchia sollevate per evitare la tensione delle fibre nervose della cavità peritoneale. La tosse e gli starnuti, in quanto aumentano la pressione nella cavità peritoneale, determinano un dolore acuto. Può essere presente o meno dolore localizzato nell'organo infettato o danneggiato da cui ha avuto origine la peritonite secondaria. I pazienti con peritonite secondaria presentano generalmente segni patologici all'esame obiettivo dell'addome, con marcata contrattura di difesa, volontaria e involontaria, della muscolatura addominale anteriore. I segni tardivi includono la dolorabilità (specialmente di rimbalzo) e, inoltre, possono esservi segni localizzati nell'area da cui si è verificata l'infezione. In generale i pazienti sono febbrili, con marcata leucocitosi e spostamento a sinistra della formula leucocitaria, con prevalenza delle forme di granulociti immature.

Sebbene l'isolamento dei microrganismi dal liquido peritoneale sia più facile nella peritonite secondaria rispetto a quella primitiva, raramente la paracentesi è la procedura di scelta nella peritonite secondaria. Un'eccezione è rappresentata dalle situazioni conseguenti a un trauma, in cui deve essere esclusa, prima di tutto e con urgenza, la possibilità di un emoperitoneo. Indagini diagnostiche emergenti (come la TC addominale) per la ricerca delle cause della contaminazione peritoneale possono essere eseguite se il paziente è emodinamicamente stabile; i pazienti instabili potrebbero richiedere un intervento chirurgico senza imaging precedente.

T PERITONITE SECONDARIA

Il trattamento della peritonite secondaria comprende la somministrazione precoce di antibiotici, in particolare mirati contro i batteri aerobi Gram-negativi e contro i batteri anaerobi (vedi oltre). In caso di malattia lieve o moderata possono essere utilizzati numerosi farmaci attivi contro questi microrganismi, incluse le associazioni a largo spettro tra penicillina e inibitore delle b-lattamasi (per es., ticarcillina/clavulanato, 3,1 g ogni 4-6 ore ev) o cefoxitina (2 g ogni 4-6 ore ev). Ai pazienti in terapia intensiva si può somministrare imipenem (500 mg ogni 6 ore ev), meropenem (1 g ogni 8 ore ev) o una terapia combinata con l'associazione di ampicillina più metronidazolo più ciprofloxacina. Il ruolo di enterococco e *Candida* spp. nelle infezioni miste è controverso. La maggior parte delle peritoniti secondarie richiede sia l'intervento chirurgico, per trattare il processo scatenante, sia la somministrazione di antibiotici per trattare la setticemia precoce, diminuire la probabilità di formazione di ascessi e di infezione della ferita e prevenire la diffusione dell'infezione. Negli adulti con PBP l'intervento chirurgico è raramente indicato, mentre nella peritonite secondaria può salvare la vita.

Una peritonite si può sviluppare come complicanza di interventi di chirurgia addominale. Queste infezioni possono essere accompagnate da dolore localizzato o da sintomi aspecifici come febbre, malessere generale, anoressia, segni di intossicazione. Trattandosi di infezione nosocomiale, la peritonite postoperatoria può essere sostenuta da microrganismi come stafilococchi, flora batterica ospedaliera costituita da Gram-negativi, o da tutti i microbi che possono causare PBP e peritonite secondaria, come descritto in precedenza.

PERITONITE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A DIALISI PERITONEALE

Un terzo tipo di peritonite si verifica in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale ambulatoriale continua (DPAC). Diversamente dalla peritonite primitiva e secondaria, causate da batteri endogeni, la peritonite in pazienti sottoposti a DPAC di solito coinvolge microrganismi cutanei. La patogenesi dell'infezione è simile a quella delle infezioni correlate a cateteri intravascolari: in questi casi il microrganismo presente sulla cute migra lungo il catetere, che riveste così il ruolo sia di sede di ingresso sia di corpo estraneo. La peritonite si può accompagnare o meno a peritoniti DPAC-associate. Come le PBP, le peritoniti DPAC-associate sono di solito causate da un singolo microrganismo. La peritonite è la causa più comune di sospensione della DPAC. I progressi nell'utilizzo della strumentazione, specialmente del tubo di connessione a Y, hanno prodotto una riduzione da 1 caso di peritonite ogni 9 mesi di DPAC a 1 su 15 mesi.

La presentazione clinica della peritonite in pazienti sottoposti a DPAC ricorda la peritonite secondaria in cui sono presenti dolore diffuso e reazione peritoneale. Il liquido di dialisi è solitamente torbido e contiene più di 100 globuli bianchi per microlitro, più del 50% dei quali neutrofili. I più comuni microrganismi sono *Staphylococcus* spp., che studi recenti stimano sia presente in circa il 45% dei casi. Storicamente, stafilococchi coagulasi-negativi sono identificati molto comunemente in queste infezioni, ma molto recentemente questi isolati hanno avuto un decremento in frequenza. *Staphylococcus aureus* è presente al tampone nasale nei pazienti che sono portatori di questo microrganismo, più che in quelli che non lo sono, e questo batterio è molto più comunemente il patogeno in causa nelle infezioni da ferita chirurgica. Bacilli Gram-negativi o funghi come *Candida* possono anche essere in causa. Enterococchi vancomicino-resistenti e stafilococchi vancomicino-intermedi sono stati descritti come agenti eziologici in pazienti in dialisi peritoneale continua. L'isolamento di più di un microrganismo nella coltura di un liquido di dialisi deve indirizzare a cercare la causa di una peritonite secondaria. Come per la PBP, anche in questo caso può essere utile seminare il liquido di dialisi in brodo per emocolture. Per facilitare la diagnosi, prima dell'esecuzione degli esami colturali le diverse centinaia di millilitri di liquido rimosso con la dialisi vanno concentrati tramite centrifugazione.

T PERITONITE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A DIALISI PERITONEALE

La terapia empirica delle peritoniti DPAC-associate può essere diretta contro *S. aureus* coagulasi-negativo, stafilicocchi e bacilli Gram-negativi fin quando non sia disponibile il risultato delle colture. Le linee guida pubblicate nel 2005 suggeriscono di scegliere i farmaci antimicrobici sulla base dell'esperienza locale sui batteri multiresistenti. In alcuni centri, una cefalosporina di prima generazione come la cefazolina (attiva su batteri Gram-positivi) e un fluorochinolone, o una cefalosporina di terza generazione come ceftazidime (attivo su batteri Gram-negativi) possono essere scelte ragionevoli; nelle aree con un alto tasso di infezioni sostenute da MRSA, la vancomicina può essere utilizzata al posto della cefazolina e lo spettro di copertura verso germi Gram-negativi può doversi estendere. La terapia antibiotica ad ampio spettro che prevede l'utilizzo della vancomicina deve essere ponderata con cautela nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale o in quelli con infezione della ferita chirurgica. La dose da carico può essere somministrata per via intraperitoneale; la dose deve dipendere dalla metodica di dialisi e dai valori di funzionalità renale del paziente. Gli antibiotici possono essere somministrati in infusione continua (con ogni scambio) o a dosi intermittenti (una volta al giorno lasciando la dose rimasta in cavità peritoneale per almeno 6 ore). Se il paziente è gravemente compromesso, il dosaggio degli antibiotici deve essere adeguato a dosi appropriate in base al suo grado di insufficienza renale. La risposta clinica al trattamento empirico deve essere rapida; se il paziente non risponde dopo 48 ore dall'inizio della terapia, deve essere presa in considerazione la rimozione del catetere.

PERITONITE TUBERCOLARE

Vedi il capitolo 158.

ASCESSI INTRADDOMINALI

ASCESSI INTRAPERITONEALI

In corso di peritonite non trattata, nei casi in cui non si manifesta una setticemia conclamata da Gram-negativi o, pur manifestandosi, non risulta fatale, è frequente la formazione di un ascesso. Nei modelli sperimentali di ascesso sono stati inoculati in sede intraperitoneale batteri misti sia aerobi che anaerobi; in assenza di una terapia diretta contro gli anaerobi, gli animali sviluppano ascessi intraddominali e, come nell'uomo, questi ascessi sperimentali possono localizzarsi nella cavità peritoneale, svilupparsi all'interno dell'omento o del mesentere, o anche sulla superficie o all'interno di organi quali il fegato.

Patogenesi e immunità Vi è spesso disaccordo tra chi sostiene che un ascesso rappresenti uno stato patologico e chi ritiene invece che esso sia una risposta dell'ospite. In un certo senso entrambe le opinioni sono corrette, in quanto se da una parte un ascesso è un'infezione in cui microrganismi vitali e polimorfonucleati sono contenuti all'interno di una capsula fibrosa, dall'altra è anche un processo attraverso cui l'ospite confina i microbi in uno spazio limitato, evitando quindi un'ulteriore propagazione dell'infezione. In ogni caso, gli ascessi determinano una sintomatologia significativa e i pazienti con ascessi possono essere gravemente malati. Alcuni studi sperimentali hanno contribuito a definire sia le cellule dell'ospite coinvolte nella formazione dell'ascesso, sia i fattori di virulenza batterica responsabili – principalmente quelli del microrganismo anae-

robio Gram-negativo più comunemente isolato, *B. fragilis*. *B. fragilis*, sebbene rappresenti solo lo 0,5% della normale flora batterica del colon, viene frequentemente isolato nelle infezioni intraddominali, è preminente negli ascessi ed è il microrganismo anaerobio più comunemente isolato dal sangue: quindi, da un punto di vista clinico, risulta essere particolarmente virulento. Inoltre, *B. fragilis* è in grado di determinare da solo nei modelli animali di infezione intraddominale la formazione di ascessi, mentre la maggior parte delle altre specie di *Bacteroides* deve essere inoculata in associazione con un microrganismo facoltativo al fine di ottenere la formazione di ascessi.

Tra i numerosi fattori di virulenza identificati in *B. fragilis*, il complesso polisaccaridico capsulare (CPC) presente sulla superficie batterica è il più importante. Il CPC comprende almeno otto distinti polisaccaridi di superficie. L'analisi strutturale di questi polisaccaridi nel CPC ha evidenziato una struttura inusuale di zuccheri con carica opposta. I polisaccaridi che posseggono questa caratteristica di ioni dipolari (*zwitterion*), come il polisaccaride A, inducono nell'ospite una risposta nella cavità peritoneale che circoscrive i batteri negli ascessi. È stato dimostrato che in vitro *B. fragilis* e il polisaccaride A aderiscono alle cellule mesoteliali primitive. Questa adesione, a turno, stimola la produzione del fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor α*, TNFα) e di molecole di adesione intercellulare di classe 1 (*intercellular adhesion molecule*, ICAM-1) da parte dei macrofagi peritoneali. Sebbene gli ascessi contengano caratteristicamente PMN, il processo di induzione dipende dalla stimolazione dei linfociti T da parte di questi particolari polisaccaridi (con struttura di zwitterion). I linfociti CD4+ attivati producono chemochine e citochine con attività chemiotattica sui leucociti. Intervengono nell'induzione degli ascessi le vie alternative del complemento e il fibrinogeno.

Mentre gli anticorpi diretti contro il CPC aumentano la rimozione di *B. fragilis* dal circolo, le cellule CD4+ sono cruciali nell'immunità dell'ascesso. Quando somministrato sottocute, il polisaccaride A di *B. fragilis* assume caratteristiche immunomodulatorie e stimola la regolazione dei linfociti CD4+ per via di un meccanismo interleuchina (IL)-2-dipendente che produce IL-10. IL-10 modula la risposta infiammatoria e previene la formazione di ascessi.

Manifestazioni cliniche Di tutti gli ascessi intraddominali, il 74% è intraperitoneale o retroperitoneale e non è associato con uno specifico organo. La maggioranza degli ascessi intraperitoneali è dovuta a fuoriuscita di materiale fecale dal colon, come nel caso dell'appendice infiammata. Gli ascessi possono anche originarsi da numerosi altri processi. Di solito, si producono nel giro di settimane dallo sviluppo della peritonite e si localizzano in diverse sedi, dall'omento al mesentere, dalla pelvi al muscolo psoas e nello spazio subfrenico o in organi viscerali come il fegato, dove possono svilupparsi sia sulla superficie che nel parenchima. Storicamente gli ascessi più frequenti sono quelli periappendicolari e diverticolari. Gli ascessi diverticolari hanno meno probabilità di andare incontro a rottura. Le infezioni dell'apparato genitale femminile e la pancreatite sono gli eventi scatenanti più comuni. Quando gli ascessi si manifestano nell'apparato genitale femminile – sia nel corso di un'infezione primitiva (per es., ascesso tuboovarico) sia come conseguenza di un'infezione che si estende fino alla cavità pelvica o al peritoneo – *B. fragilis* risulta prevalente tra i microrganismi isolati. *B. fragilis* non è presente in grandi quantità nella normale flora vaginale. Per esempio, è di riscontro poco frequente nella malattia infiammatoria pelvica e nell'endometrite, senza un ascesso concomitante. L'infiammazione risulta predominante nella pancreatite, in cui si verifica la dispersione di enzimi pancreatici lesivi. Quindi dati clinici come la febbre, la leucocitosi e persino il dolore addominale non permettono di distinguere con certezza la pancreatite stessa da complicanze quali la pseudocisti pancreatica (Cap. 307), l'ascesso pancreatico o le raccolte di pus intraddominale. Specie nei casi di pancreatite necrotizzante, in cui l'incidenza di infezione locale pancreatica può essere superiore al 30%, è necessario eseguire un'agoaspirazione sotto guida TC per prelevare campioni di liquido per l'esame colturale. In alcuni centri è utilizzata la profilassi antibiotica nei pazienti con pancreatite necrotizzante. L'imipenem è il farmaco più frequentemente utilizzato a questo scopo, poiché raggiunge elevate concentrazioni tissutali nel pancreas. La maggior parte degli esperti ritiene che il drenaggio chirurgico sia superiore a quello percutaneo nei casi in cui il liquido prelevato mediante ago-aspirato risulti infetto.

Diagnosi Le tecniche diagnostiche per immagine hanno considerevolmente facilitato la diagnosi degli ascessi intraddominali. Le scansioni ottenute mediante TC addominale forniscono probabilmente il migliore risultato, sebbene l'ecografia sia particolarmente utile per lo studio del quadrante superiore destro, dei reni e della pelvi. I globuli bianchi marcati sia con gallio che con indio tendono a localizzarsi negli ascessi e possono essere utili nell'individuare una raccolta. Dal momento che il gallio viene captato dall'intestino, i globuli bianchi marcati con indio possono identificare meglio gli ascessi localizzati in prossimità dell'intestino. Né le scintigrafie con globuli bianchi marcati con gallio né quelle con globuli bianchi marcati con indio consentono comunque di porre una diagnosi definitiva e in entrambi i casi è necessario procedere ad altri accertamenti più specifici, come la TC, qualora venga individuata un'area sospetta. Gli ascessi localizzati in prossimità dell'intestino o quelli che si sono formati nell'interno dei diverticoli risultano particolarmente difficili da diagnosticare con le procedure scintigrafiche. Talvolta, il clisma opaco può rilevare un ascesso diverticolare non evidenziato con altre procedure, sebbene il bario non vada somministrato quando si sospetti la presenza di una perforazione. Nel caso in cui un primo esame dia esito negativo, un secondo accertamento evidenzia talvolta una raccolta. In alcuni casi, quando il quadro clinico è fortemente indicativo della presenza di un ascesso, bisogna procedere all'esecuzione di una laparotomia esplorativa, sebbene questa procedura sia caduta in disuso con l'avvento della TC.

T ASCESSI INTRAPERITONEALI

Nella **figura 121-3** viene illustrato un algoritmo per il trattamento dei pazienti con ascessi intraddominali (inclusi gli intraperitoneali). Il trattamento di queste infezioni richiede l'individuazione del focolaio iniziale dell'infezione, la somministrazione di antibiotici a largo spettro efficaci contro i microrganismi coinvolti e il ricorso al drenaggio se si sono già formati uno o più ascessi ben delimitati. Non si sottolineerà mai abbastanza come negli ascessi intraddominali la terapia antibiotica, in generale, abbia un ruolo secondario rispetto al drenaggio e/o alla rimozione chirurgica della lesione o del processo predisponente. Contrariamente agli ascessi intraddominali conseguenza di più cause, per cui è generalmente richiesta l'esecuzione di un drenaggio, quelli associati alla diverticolite di solito si svuotano localmente per la rottura del diverticolo, per cui l'intervento chirurgico non è generalmente necessario.

Diversi agenti antimicrobici evidenziano un'eccellente attività contro i batteri aerobi Gram-negativi. Dal momento che la mortalità nell'infezione intraddominale è collegata alla setticemia da Gram-negativi e al rilascio di endotossine, la terapia empirica deve sempre includere un'adeguata copertura contro i microrganismi Gram-negativi aerobi, facoltativi o anaerobi. Anche se gli anaerobi non vengono isolati da campioni clinici, devono essere coperti dallo schema terapeutico adottato. La terapia empirica è la stessa già discussa per la peritonite secondaria.

ASCESSI VISCERALI

Ascessi epatici Il fegato è l'organo bersaglio in cui più comunemente si sviluppano gli ascessi. In uno studio di 540 casi di ascessi intraddominali,

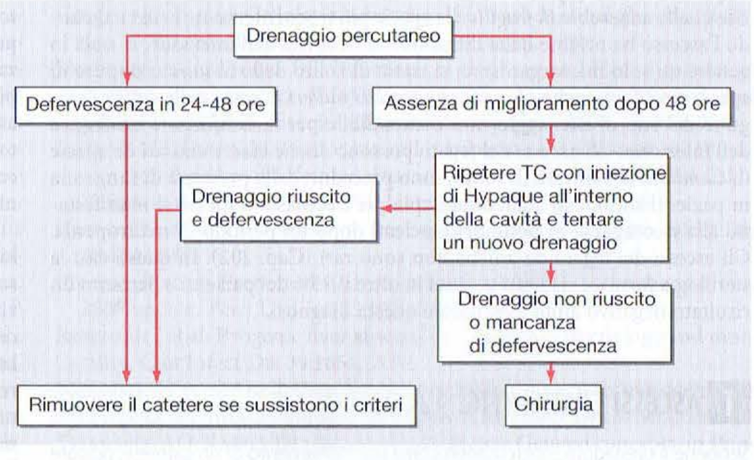


FIGURA 121-3 Algoritmo per il trattamento dei pazienti con ascessi intraaddominali mediante drenaggio percutaneo. Contemporaneamente dovrebbe essere somministrata la terapia antibiotica. TC, tomografia computerizzata. [*Da:* Lorb913er B (ed), *Atlas in Infectious Diseases*, vol VII: *Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis*, Philadelphia, Current Medicine 1996, p. 1-30; adattato da OD Rotstein, RL Simmons, in SL Gorbach et al (eds), *Infectious Diseases*, Philadelphia, Saunders, 1992, p. 668; riproduzione autorizzata.]

il 26% di questi era rappresentato da ascessi viscerali. Gli ascessi del fegato rappresentavano il 13% del totale, o il 48% di tutti gli ascessi viscerali. Gli ascessi del fegato possono essere singoli o multipli; essi possono insorgere da disseminazione ematogena di batteri o per propagazione locale da infezioni contigue all'interno della cavità peritoneale. In passato, l'appendicite con perforazione e conseguente propagazione dell'infezione era la più comune modalità di sviluppo di un ascesso del fegato; attualmente l'eziologia più comune è l'associazione con una malattia del tratto biliare. Altra fonte comune di disseminazione batterica al fegato è la pileflebite (trombosi suppurativa della vena porta), la quale insorge di solito da un'infezione della pelvi, ma anche da un'infezione localizzata in un punto qualsiasi all'interno della cavità peritoneale.

La febbre è il più comune segno di presentazione dell'ascesso epatico. Alcuni pazienti, in particolare quelli con malattia associata del tratto biliare, presentano sintomi e segni localizzati a livello del quadrante superiore destro, cioè dolore, contrattura di difesa, dolorabilità alla percussione e anche dolorabilità di rimbalzo. Possono anche svilupparsi sintomi non specifici quali i brividi, l'anoressia, la perdita di peso, la nausea e il vomito. Comunque, solamente il 50% dei pazienti con ascesso del fegato presenta epatomegalia, dolorabilità a carico del quadrante superiore destro o ittero, quindi la metà dei pazienti non presenta sintomi o segni che facciano pensare a un interessamento del fegato. La febbre di origine sconosciuta può essere la sola manifestazione dell'ascesso del fegato, specialmente negli anziani; gli studi diagnostici dell'addome, in particolare del quadrante superiore destro, sono parte integrante di ogni indagine in presenza di febbre di origine sconosciuta. Il singolo dato di laboratorio maggiormente affidabile è l'elevata concentrazione nel sangue della fosfatasi alcalina, documentata nel 70% dei pazienti con ascesso del fegato. Altri test di funzionalità epatica possono risultare nella norma, anche se il 50% dei pazienti presenta livelli elevati di bilirubina nel sangue e il 48% ha concentrazioni elevate di aspartato aminotrasferansi. Altre alterazioni dei dati di laboratorio sono la leucocitosi, nel 77% dei pazienti, l'anemia (di solito normocromica normocitica) nel 50% e l'ipoalbuminemia nel 33%. In un terzo dei pazienti viene evidenziata una setticemia concomitante. A volte la presenza di un ascesso epatico viene suggerita da una radiografia del torace, specialmente quando si osserva un sollevamento dell'emidiaframma destro, non presente in precedenza, mentre altri dati significativi sono un infiltrato basale destro e un versamento pleurico a destra.

Per la diagnosi degli ascessi epatici i metodi più affidabili sono rappresentati dalle tecniche diagnostiche per immagine; queste comprendono l'ecografia, la TC (Fig. 121-4), la scintigrafia con globuli bianchi marcati con indio o con gallio e la risonanza magnetica (RM). Possono essere richiesti più esami. I microrganismi isolati dall'ascesso del fegato variano a seconda dell'eziologia. Nell'infezione del fegato che deriva dalle vie biliari i batteri più comunemente isolati sono i bacilli aerobi Gram-negativi enterici e gli enterococchi; gli anaerobi non sono invece generalmente coinvolti negli ascessi del fegato che insorgono da infezioni delle vie biliari, a meno che il paziente non sia stato sottoposto in precedenza a intervento chirurgico. Per contro, negli ascessi del fegato che hanno un'origine pelvica o intraperitoneale è frequente una flora mista che include sia le specie aerobie che quelle anaerobie *B. fragilis* è la specie più frequentemente isolata. Quando l'ascesso ha origine dalla diffusione ematogena dell'infezione, si isola in genere un solo microrganismo; si tratta di solito dello *S. aureus* oppure di specie streptococciche come *Streptococcus milleri*. L'esito delle colture eseguite dal sito di drenaggio non è attendibile per la definizione eziologica dell'infezione. Gli ascessi del fegato possono anche essere causati da specie di *Candida*; tali ascessi, di solito, sono preceduti dalla presenza di fungemia in pazienti sottoposti a chemioterapia per neoplasia e spesso si manifestano alla ricomparsa di polimorfonucleati dopo un periodo di neutropenia. Gli ascessi del fegato da ameba non sono rari (Cap. 202). In questi casi la sierologia fornisce risultati positivi in oltre il 95% dei pazienti e pertanto un risultato negativo aiuta a escludere questa diagnosi.

T ASCESSI EPATICI (FIG. 121-3)

Sebbene il drenaggio – percutaneo con il posizionamento di un catetere, oppure chirurgico – sia la terapia di elezione per gli ascessi intraddominali (inclusi gli ascessi epatici), vi è un crescente interesse per il trattamento esclusivamente medico degli ascessi epatici da piogeni. I farmaci impiegati nell'antibioticoterapia empirica comprendono gli stessi utilizzati nel caso di infezione intraddominale e peritonite batterica secondaria. Di solito un aspirato diagnostico del contenuto dell'ascesso deve essere ottenuto prima dell'inizio della terapia empirica e la scelta dell'antibiotico va aggiustata una volta disponibili i risultati della colorazione di Gram e della coltura. I casi trattati senza un drenaggio definitivo richiedono generalmente una terapia antibiotica più prolungata. Negli studi che hanno confrontato il drenaggio percutaneo con quello chirurgico a cielo aperto, si è rilevato che la permanenza media in ospedale era, nel primo caso, quasi doppia rispetto al secondo, sebbene il tempo necessario per la scomparsa della febbre e la percentuale di decessi fossero gli stessi per entrambe le procedure. Nonostante il trattamento, la mortalità rimane elevata, mediamente del 15%. Molti fattori sono predittivi del fallimento del drenaggio percutaneo e possono quindi evidenziare la necessità dell'intervento chirurgico ab initio; tali fattori includono la presenza di ascessi multipli o di maggiori dimensioni, la viscosità del contenuto dell'ascesso che tende a ostruire il catetere, una malattia associata (per es., delle vie biliari) che richiede l'intervento chirurgico o l'assenza di risposta clinica al drenaggio percutaneo entro 4-7 giorni.

Il trattamento degli ascessi epatici da *Candida* normalmente richiede un'iniziale somministrazione di amfotericina B o amfotericina liposomiale, con successiva terapia con fluconazolo (Cap. 196). In alcuni casi la sola terapia con fluconazolo (6 mg/kg/die) ha dato risultati soddisfacenti in pazienti clinicamente stabili nei quali il microrganismo isolato era suscettibile a questo farmaco.

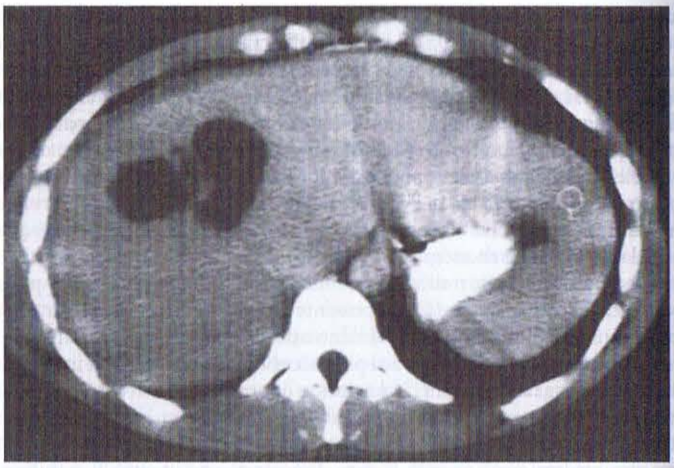


FIGURA 121-4 Ascessi epatici multiloculati alla TC. Gli ascessi multipli o multiloculati sono più comuni rispetto a quelli solitari. [*Da:* Lorber B (ed), *Atlas of Infectious Diseases*, Vol VII: *Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis*, Philadelphia, Current Medicine, 1996, Fig. 1-22; riproduzione autorizzata.]

Ascessi splenici Gli ascessi della milza sono assai meno comuni di quelli epatici. L'incidenza degli ascessi della milza varia dallo 0,14 allo 0,7% in varie casistiche autoptiche. La situazione clinica in cui si verificano e i microrganismi isolati di solito differiscono da quelli degli ascessi epatici. Occorre un elevato indice di sospetto clinico per individuare un ascesso splenico, anche in considerazione del fatto che questa condizione, se non trattata, può frequentemente rivelarsi fatale; persino nelle casistiche pubblicate più di recente, la diagnosi è stata posta nel 37% dei casi soltanto all'autopsia. Sebbene gli ascessi della milza possano insorgere, occasionalmente, per diffusione di un'infezione contigua o per un trauma diretto della milza, la via più frequente attraverso cui si sviluppano è quella ematogena; la più comune infezione associata è l'endocardite batterica (Cap. 118). Gli ascessi splenici vengono evidenziati anche in pazienti precedentemente sottoposti a una prolungata terapia immunosoppressiva (in particolare quelli con neoplasia splenica) e in pazienti con emoglobinopatie o altre alterazioni del sangue (specialmente l'anemia falciforme).

Anche se circa il 50% dei pazienti con ascesso della milza lamenta dolore addominale, il dolore è localizzato nel quadrante superiore sinistro soltanto nella metà di questi casi; nel 50% circa dei pazienti viene evidenziata splenomegalia. Sono presenti di solito febbre e leucocitosi; in uno studio recente l'insorgenza della febbre precedeva mediamente di 20 giorni la diagnosi. All'auscultazione dell'emitorace sinistro possono riscontrarsi reperti anomali e la radiografia del torace può evidenziare un infiltrato o un versamento pleurico a sinistra. La TC dell'addome si dimostra lo strumento diagnostico più efficace. La diagnosi può essere posta anche con l'ecografia, ma è meno sensibile. Utile può essere anche la scintigrafia epatosplenica. Specie di streptococchi sono le forme batteriche più comuni isolate da ascessi splenici, seguite da *S. aureus* – questi dati riflettono probabilmente l'eziologia dell'endocardite associata. È stato inoltre documentato un aumento di isolamenti da ascessi splenici di batteri aerobi Gram-negativi; questi microrganismi spesso provengono da un focolaio infettivo delle vie urinarie, con setticemia concomitante, oppure da un'al-

tra sorgente intraddominale. Le salmonelle si osservano abbastanza frequentemente, specialmente nei pazienti con anemia falciforme. Le specie anaerobie rappresentano solo il 5% degli isolati nelle maggiori casistiche pubblicate, ma la documentazione di un certo numero di "ascessi sterili" può indicare che non sono state impiegate tecniche ottimali per l'isolamento degli anaerobi.

T ASCESSI SPLENICI

A causa dell'elevata mortalità riportata per gli ascessi splenici, la splenectomia con terapia antibiotica aggiuntiva è tradizionalmente considerata il trattamento di scelta e rimane il miglior approccio terapeutico per ascessi complicati, multiloculari o ascessi multipli. Comunque, il drenaggio percutaneo negli ascessi singoli, di dimensioni ridotte (< 3 cm), ha dato esiti positivi in alcuni studi e può anche essere utilizzato in pazienti con alti rischi chirurgici. I pazienti sottoposti a splenectomia dovrebbero essere vaccinati contro microrganismi capsulati (*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitis*). La diagnosi precoce resta il fattore più importante affinché il trattamento degli ascessi della milza sia coronato da successo.

Ascessi renali e perirenali Gli ascessi perirenali e renali non sono comuni; nella casistica di Altemeier, relativa a 540 pazienti con ascesso intraddominale, i primi erano responsabili soltanto dello 0,02% dei ricoveri e i secondi di circa lo 0,2%. Prima dell'avvento degli antibiotici, la maggior parte degli ascessi renali e perirenali era di origine ematogena, usualmente come complicanza di batteriemie prolungate, con *S. aureus* quale responsabile più comune, mentre attualmente più del 75% di questi ascessi insorge da un'infezione delle vie urinarie. L'infezione risale dalla vescica al rene, determinando inizialmente una pielonefrite prima di sviluppare un ascesso; i batteri possono invadere direttamente il parenchima renale dalla midollare alla corticale e anche i vasi all'interno del rene possono facilitare il trasporto dei microrganismi. Le aree di ascessualizzazione che si sviluppano all'interno del parenchima possono aprirsi nello spazio perirenale. I reni e le ghiandole surrenali sono circondati da uno strato di grasso perirenale che, a sua volta, è circondato dalla fascia di Gerota, che si estende superiormente fino al diaframma e inferiormente fino al grasso pelvico. Quando gli ascessi si estendono nello spazio perirenale, può verificarsi la propagazione attraverso la fascia di Gerota fino allo psoas o al muscolo trasverso dell'addome, alla cavità peritoneale anteriore, superiormente allo spazio subdiaframmatico o inferiormente alla pelvi. Tra i molti fattori di rischio legati alla genesi di ascessi perirenali, il più importante è la presenza concomitante di nefrolitiasi che determina un'ostruzione del flusso urinario. Dei pazienti con ascessi perirenali, il 20-60% presenta calcoli renali. Sono inoltre stati identificati come ulteriori fattori di rischio altre anomalie strutturali del tratto urinario, precedente chirurgia urologica, traumi e diabete mellito.

I microrganismi più frequentemente riscontrati negli ascessi perirenali e renali sono *E. coli, Proteus* spp. e *Klebsiella* spp. *E. coli*, la specie aerobia più comunemente rinvenuta nella flora del colon, sembra possedere particolari proprietà virulente per le vie urinarie, compresi i fattori che determinano l'aderenza alle cellule uroepiteliali. L'ureasi delle specie di *Proteus* determina la scissione dell'urea, creando un ambiente maggiormente alcalino e ospitale per la proliferazione batterica. Le specie di *Proteus* si trovano frequentemente associate a grandi calcoli di struvite causati dalla precipitazione del solfato di ammonio e magnesio in ambiente alcalino. Questi calcoli rappresentano un nucleo per infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Anche se di solito viene isolata una sola specie batterica da un ascesso perirenale o renale, si possono rinvenire anche più specie contemporaneamente. Se in un'urinocoltura non contaminata dalla flora periuretrale cresce più di un microrganismo, devono essere presi in considerazione, nella diagnosi differenziale, l'ascesso perirenale o l'ascesso renale. Le urinocolture possono essere polimicrobiche anche in caso di diverticolo della vescica.

Candida spp. può causare ascessi renali. Questo fungo può infettare il rene attraverso la via ematogena o risalendo dalla vescica; la caratteristica distintiva di questa modalità di infezione è costituita dall'ostruzione ureterale da parte di grandi masse rotondeggianti fungine.

Il quadro clinico degli ascessi perirenali e renali è poco specifico. Comune è il dolore al fianco e all'addome e almeno il 50% dei pazienti ha febbre. Il dolore può essere riferito a livello dell'inguine o della gamba, particolarmente con l'estendersi dell'infezione. La diagnosi di ascesso perirenale, come quella di ascesso splenico, è frequentemente posta in ritardo e il tasso di mortalità in alcuni casi è considerevole, sebbene inferiore che nel passato. L'ascesso perirenale o renale deve essere considerato con molta attenzione qualora un paziente presenti sintomi e segni di pielonefrite e la febbre permanga per 4 o 5 giorni. Inoltre, si deve considerare la diagnosi di ascesso renale o perirenale quando l'urinocoltura evidenzia una flora polimicrobica, quando sono noti calcoli renali nel paziente o quando sono presenti piuria e febbre con urinocoltura sterile.

L'ecografia renale e la TC addominale sono gli strumenti diagnostici più utili. Nel caso in cui venga diagnosticato un ascesso perirenale o renale, deve essere esclusa la presenza di nefrolitiasi, specialmente quando un elevato pH urinario suggerisce la presenza di microrganismi che scindono l'urea.

T ASCESSI RENALI E PERIRENALI

La terapia degli ascessi perirenali o renali, come quella degli altri ascessi intraddominali, comprende il drenaggio del materiale purulento e una terapia antibiotica diretta contro il microrganismo o i microrganismi isolati. Per quanto riguarda gli ascessi perirenali, il drenaggio percutaneo si dimostra solitamente adeguato.

Ascessi dello psoas Altro punto in cui è possibile che gli ascessi si localizzino è il muscolo psoas; questi ascessi possono prendere origine da una fonte ematogena, dalla propagazione per contiguità a partire da un processo intraddominale o pelvico, oppure dalla diffusione per contiguità a partire da strutture ossee adiacenti quali i corpi vertebrali. Nell'ascesso dello psoas è frequente un'osteomielite associata, dovuta a propagazione dall'osso al muscolo o dal muscolo all'osso. Quando la malattia di Pott era comune, il *Mycobacterium tuberculosis* rappresentava una causa frequente di ascesso dello psoas. Attualmente negli Stati Uniti dagli ascessi dello psoas vengono generalmente isolati sia *S. aureus* sia un gruppo eterogeneo di enterobatteri che comprende bacilli Gram-negativi aerobi e anaerobi. *S. aureus* viene riscontrato con maggiore probabilità nelle forme secondarie a diffusione ematogena o da focolai contigui di osteomielite, mentre una flora intestinale mista è l'eziologia più verosimile nei casi in cui l'ascesso ha un'origine addominale o pelvica. I pazienti con ascesso dello psoas frequentemente presentano febbre, dolore ai quadranti inferiori dell'addome, alla schiena o riferito all'anca o al ginocchio. La TC è la metodica diagnostica più utile.

T ASCESSI DELLO PSOAS

Il trattamento prevede il drenaggio chirurgico e la somministrazione di una terapia antibiotica mirata agli agenti causali.

Ascessi pancreatici Vedi il capitolo 307.

RINGRAZIAMENTI
Si ringrazia il dottor Dori F. Zaleznik per il sostanziale contributo alla stesura di questo capitolo nelle edizioni precedenti.

BIBLIOGRAFIA

CAMPILLO B et al: Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: Effect of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 26:1066, 1998

GIBSON FC III et al: Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis*. J Immunol 160:5000, 1998

JOHANSSEN EC, MADOFF LC: Infections of the liver and biliary system, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 951-959

LEVISON ME, BUSH LM: Peritonitis and intraperitoneal abscesses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 927-945

PAPPAS PG et al: Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 38:161, 2004

PIRAINO B et al: Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. Perit Dial Int 25:107, 2005

RAHIMIAN J et al: Pyogenic liver abscess: Recent trends in etiology and mortality. Clin Infect Dis 39:1654, 2004

SOLOMKIN JS et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 37:997, 2003

TZIANABOS AO, KASPER DL: Anaerobic infections: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2810-2816

TZIANABOS AO et al: T cells activated by zwitterionic molecules prevent abscesses induced by pathogenic bacteria. J Biol Chem 275:6733, 2000

VAN RULER O et al: Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: A randomized trial. JAMA 298:865, 2007

122 Malattie infettive acute diarroiche e tossinfezioni alimentari

Joan R. Butterton, Stephen B. Calderwood

Le malattie acute gastrointestinali costituiscono il secondo gruppo nosologico per frequenza nel mondo, dopo le infezioni respiratorie acute delle prime vie aeree, con forme che variano da lievi disturbi durante le vacanze, a malattie gravemente disidratanti che possono essere fatali in poche ore. Nei bambini sotto i 5 anni d'età ha un tasso di incidenza di 2-3 episodi per bambino l'anno nei Paesi industrializzati e fino a più di 10-18 episodi per bambino l'anno nei Paesi in via di sviluppo. In Asia, Africa e America Latina le malattie diarroiche acute non sono solo una delle principali cause di morbilità nei bambini (con un miliardo di casi stimati all'anno), ma anche la principale causa di mortalità, essendo responsabili di 4-6 milioni di morti all'anno, ossia di un tragico totale di 12 600 morti al giorno. In alcune aree, più del 50% delle morti in età infantile è direttamente riferibile a malattie acute diarroiche; le malattie gastrointestinali, inoltre, contribuendo alla malnutrizione e quindi riducendo la resistenza agli altri agenti infettivi, possono essere fattori indiretti di un numero di malattie di gran lunga maggiore.

La vasta gamma di manifestazioni cliniche osservate nelle malattie acute gastroenteriche trova riscontro nella grande varietà di agenti infettivi che possono causare queste forme morbose, che comprendono virus, batteri e patogeni parassiti (Tab. 122-1). In questo capitolo saranno discussi i meccanismi che consentono ai patogeni gastrointestinali di causare malattia, saranno analizzati i meccanismi di difesa dell'ospite e sarà delineato l'approccio diagnostico-terapeutico dei pazienti affetti da sindromi diarroiche acute. Nei capitoli successivi verranno presi in considerazione i singoli microrganismi.

MECCANISMI PATOGENETICI

I patogeni enterici hanno sviluppato molteplici strategie allo scopo di superare le difese dell'ospite; la comprensione dei fattori di virulenza utilizzati da questi microrganismi è importante nella diagnosi e nel trattamento delle forme cliniche.

Carica batterica Il numero di microrganismi che deve essere ingerito per causare malattia varia considerevolmente da specie a specie. Per *Shigella*, *Escherichia coli* enteroemorragico, *Giardia lamblia* o *Entamoeba* sono sufficienti da 10 a 100 batteri o cisti per produrre l'infezione, mentre per *Vibrio cholerae* devono essere ingeriti per via orale da 10^5 a 10^8 microrganismi. La carica batterica necessaria per l'infezione varia notevolmente per le salmonelle, dipendendo dalla specie, dall'ospite e dal cibo vettore. La capacità del microrganismo di superare le difese dell'ospite ha implicazioni importanti sulla trasmissione; *Shigella*, *Escherichia coli* enteroemorragico, *Entamoeba* e *Giardia* possono trasmettersi mediante contatto diretto interpersonale, mentre *Salmonella*, in alcune circostanze, deve moltiplicarsi per parecchie ore all'interno di un cibo prima di raggiungere una dose infettante.

Adesione Molti batteri devono aderire alla mucosa gastrointestinale quale fase iniziale del processo patogenetico; quindi i microrganismi in grado di competere con la normale flora intestinale e di colonizzare la mucosa hanno un importante vantaggio al fine di poter determinare la malattia. Le proteine specifiche della superficie cellulare coinvolte nell'adesione dei batteri alle cellule intestinali sono importanti fattori di virulenza. *Vibrio cholerae*, per esempio, aderisce all'orletto a spazzola degli enterociti dell'intestino tenue attraverso adesine specifiche di superficie, compresi il pilo correlato alla tossina e altri fattori di colonizzazione accessori. *E. coli* enterotossigeno, che causa diarrea acquosa, produce una proteina di adesione denominata *antigene del fattore di colonizzazione* che è necessaria per la colonizzazione delle porzioni superiori dell'intestino tenue da parte del microrganismo prima della produzione di enterotossina. *E. coli* enteropatogeno, agente eziologico della diarrea nei bambini, ed *E. coli* enteroemorragico, responsabile della colite emorragica e della sindrome uremico-emolitica, producono fattori di virulenza che consentono al microrganismo di aderire all'orletto a spazzola dell'epitelio intestinale e di attraversarlo.

Produzione di tossine La produzione di una o più esotossine è importante nella patogenesi delle malattie causate da numerosi microrganismi enterici. Tali tossine comprendono: le *enterotossine*, le quali causano diarrea acquosa agendo direttamente sui meccanismi secretori della mucosa intestinale; le *citotossine*, che determinano la distruzione delle cellule della mucosa e quindi una diarrea infiammatoria; le *neurotossine*, che agiscono direttamente sul sistema nervoso centrale o periferico.

L'enterotossina paradigmatica è la tossina del colera, una proteina eterodimerica composta da una subunità A e da cinque subunità B. La subunità A possiede l'attività enzimatica della tossina, mentre il pentamero delle subunità B lega l'intera tossina al recettore di superficie dell'enterocita, il ganglioside G_{M1}. Dopo che l'olotossina si è legata, un frammento della subunità A viene traslocato (attraverso la membrana della cellula eucariotica) nel citoplasma, dove catalizza la ribosilazione ADP di una proteina GTP-legante e determina l'attivazione persistente dell'adenilatociclasi. Il risultato finale è un aumento dell'AMP ciclico nella mucosa intestinale, che determina l'incremento della secrezione di ioni cloro e la diminuzione dell'assorbimento del Na^+, con conseguente perdita di liquidi e produzione di diarrea.

Ceppi enterotossigeni di *E. coli* possono produrre una tossina, chiamata *enterotossina termolabile*, che è simile alla tossina del colera e determina diarrea secretoria attraverso lo stesso meccanismo. Altri ceppi enterotossigeni di *E. coli* possono sintetizzare, in alternativa, un'*enterotossina termostabile* che determina diarrea mediante attivazione della guanilatociclasi e conseguente aumento del GMP ciclico intracellulare. Alcuni ceppi di *E. coli* enterotossici producono sia la tossina termostabile sia quella termolabile.

Le citotossine batteriche, al contrario, distruggono le cellule della mucosa intestinale e producono la sindrome dissenterica, con feci emorragiche contenenti cellule infiammatorie. I patogeni enterici che producono queste citotossine comprendono: *Shigella dysenteriae* di tipo 1, *Vibrio parahaemolyticus* e *Clostridium difficile*. *S. dysenteriae* di tipo 1; i ceppi di *E. coli* che producono la tossina Shiga, a loro volta, producono potenti citotossine e sono stati associati a epidemia di coliti emorragiche e sindromi uremico-emolitiche.

Di solito le neurotossine sono prodotte dai batteri al di fuori dell'ospite e perciò causano l'esordio della sintomatologia subito dopo l'ingestione. Tra questi sono incluse la tossina stafilococcica e la tossina prodotta da *Bacillus cereus*, che agiscono a livello del sistema nervoso centrale inducendo il vomito.

Invasione La dissenteria può essere causata non soltanto dalla produzione delle citotossine, ma anche dall'invasione batterica e dalla distruzione delle cellule della mucosa intestinale. Le infezioni dovute a *Shigella* e a *E. coli* enteroinvasivo, per esempio, sono caratterizzate dall'invasione delle cel-

TABELLA 122-1 PATOGENI GASTROINTESTINALI CHE CAUSANO DIARREA ACUTA

Meccanismo	Localizzazione	Malattia	Reperti fecali	Esempi di patogeni responsabili
Non infiammatorio (enterotossina)	Intestino tenue prossimale	Diarrea acquosa	Assenza di leucociti fecali; rialzo lieve o assente della lattoferrina fecale	*Vibrio cholerae*, *E. coli* tossinogenico (LT e/o ST), *E. coli* enteroaggregativo, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, rotavirus, norovirus, entero-adenovirus, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., microsporidi
Infiammatorio (invasione o citotossina)	Colon o tenue distale	Dissenteria o diarrea infiammatoria	Leucociti polimorfonucleati fecali; rialzo consistente della lattoferrina fecale	*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *E. coli* enteroinvasivo, *E. coli* enteroemorragico, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, ?*A. hydrophila*, ?*P. shigelloides*, *Entamoeba histolytica*
Invasivo	Intestino tenue distale	Febbre tifoide	Leucociti mononucleati fecali	*Salmonella typhi*, *Y. enterocolitica*, ?*Campylobacter fetus*

Fonte: Guerrant e Steiner.

lule epiteliali mucose, dalla moltiplicazione intraepiteliale e dalla successiva diffusione alle cellule adiacenti. *Salmonella* causa diarrea infiammatoria mediante invasione della mucosa intestinale, ma non è generalmente associata alla distruzione degli enterociti o con la sindrome clinica completa della dissenteria. *Salmonella typhi* e *Yersinia enterocolitica* possono penetrare attraverso la mucosa intestinale integra, moltiplicarsi all'interno delle cellule delle placche del Peyer e dei linfonodi intestinali e quindi diffondersi attraverso il torrente ematico determinando la febbre tifoide, una sindrome caratterizzata da febbre, cefalea, bradicardia relativa, dolore addominale, splenomegalia e leucopenia.

DIFESE DELL'OSPITE

Dato l'enorme numero di microrganismi ingeriti con ogni pasto, è evidente che l'ospite normale deve combattere il costante afflusso di potenziali patogeni enterici. Lo studio di infezioni in pazienti con alterazione di questi meccanismi di difesa ha condotto a una maggiore comprensione della serie di meccanismi attraverso i quali l'ospite normale può proteggere se stesso nei confronti della malattia.

Flora normale Il gran numero di batteri che costituisce la normale flora microbica dell'intestino rappresenta un'importante difesa dell'ospite, prevenendo la colonizzazione a opera di potenziali patogeni enterici. Le persone con un numero ridotto di batteri intestinali, come i bambini che non hanno ancora sviluppato una normale colonizzazione enterica, oppure i pazienti che ricevono antibiotici, sono esposti a un rischio significativamente maggiore di sviluppare infezioni ad opera di patogeni enterici. Altrettanto importante, oltre al numero di microrganismi presenti, è la composizione della flora intestinale; più del 99% della normale flora del colon è rappresentato da batteri anaerobi e il pH acido e gli acidi grassi volatili prodotti da questi organismi sembrano costituire un elemento critico nella resistenza alla colonizzazione.

Acidità gastrica Il pH acido dello stomaco è una barriera importante nei confronti dei patogeni enterici; in pazienti sottoposti a resezione gastrica o acloridrici per altre ragioni è stata osservata un'aumentata frequenza di infezioni ad opera di *Salmonella*, *Giardia lamblia* e di vari elminti. La neutralizzazione dell'acido gastrico con antiacidi o anti-H_2 – come avviene comunemente nella gestione dei pazienti ospedalizzati – aumenta analogamente il rischio di colonizzazione enterica. Inoltre, alcuni microrganismi possono sopravvivere all'estrema acidità dell'ambiente gastrico: i rotavirus, per esempio, sono altamente stabili nell'ambiente acido.

Motilità intestinale La normale peristalsi è il meccanismo principale di eliminazione dei batteri dalla parte prossimale dell'intestino tenue. Quando viene compromessa la motilità intestinale, per esempio in seguito a trattamento con oppiacei o con altri farmaci antiperistaltici, in caso di alterazioni anatomiche o stati di ipomobilità, la frequenza di crescita batterica e infezioni intestinali sostenute da enterobatteri aumenta notevolmente. Alcuni pazienti con infezione da *Shigella* trattati con difenossilato idrocloruro associato ad atropina presentano un prolungamento del periodo febbrile e dell'eliminazione dei batteri; inoltre, nei pazienti trattati con oppiacei per lievi gastroenteriti da *Salmonella* si osserva una maggiore frequenza di setticemia rispetto ai casi non trattati con oppiacei.

Immunità Sia la risposta immunitaria cellulo-mediata che la produzione di anticorpi svolgono un ruolo importante nella protezione dalle infezioni enteriche. L'ampio spettro di infezioni gastrointestinali virali, batteriche, parassitarie e fungine in pazienti con AIDS sottolinea l'importanza dell'immunità cellulo-mediata nel proteggere da questi patogeni. Anche l'immunità intestinale umorale è importante ed è costituita sia da IgG e da IgM sistemiche sia da IgA secretorie. Il sistema immunitario della mucosa può rappresentare la prima linea di difesa contro molti patogeni intestinali. Il legame degli antigeni batterici alla superficie luminale delle cellule M dell'intestino tenue distale e la successiva presentazione degli antigeni al tessuto linfoide subepiteliale conducono alla proliferazione dei linfociti sensibilizzati. Questi linfociti passano in circolo e colonizzano tutte le mucose dell'organismo sotto forma di plasmacellule secernenti IgA.

Cause genetiche Il meccanismo alla base delle variazioni genetiche in soggetti suscettibili rimane sconosciuto. Nelle persone di gruppo sanguigno 0 si rileva un incremento della suscettibilità a colera, shigellosi e infezioni sostenute da norovirus. Un polimorfismo nel gene codificante per IL-8 è associato all'incremento del rischio di diarrea da *E. coli* enteroaggregativo.

APPROCCIO AL PAZIENTE:
Diarrea infettiva o intossicazione alimentare batterica

L'approccio al paziente con sospetta diarrea infettiva o tossinfezione alimentare di origine batterica è illustrato nella figura 122-1.

ANAMNESI Le risposte del paziente ad alcune domande che hanno un alto valore discriminatorio possono rapidamente restringere il campo delle potenziali cause di diarrea e segnalare l'opportunità del trattamento. Gli elementi fondamentali dell'anamnesi sono illustrati nella figura 122-1.

ESAME OBIETTIVO L'esame dei pazienti per la ricerca di segni di disidratazione fornisce informazioni essenziali circa la gravità della malattia diarroica e la necessità di istituire rapidamente una terapia. Una disidratazione di grado lieve è indicata dalla sete, dalla bocca secca, da una riduzione della sudorazione ascellare, da una ridotta emissione di urine e da una lieve perdita di peso. Segni di disidratazione moderata comprendono una caduta ortostatica della pressione arteriosa, secchezza della cute e infossamento degli occhi o, nei bambini, riduzione di turgidità delle fontanelle. I segni di grave disidratazione vanno dall'ipotensione e dalla tachicardia fino alla confusione mentale e allo shock conclamato.

APPROCCIO DIAGNOSTICO La principale distinzione che il medico deve effettuare è tra forme *infiammatorie* e *non infiammatorie*. Utilizzando l'anamnesi e l'epidemiologia come guide, il medico può rapidamente stabilire la necessità di effettuare ulteriori accertamenti per definire un'eziologia specifica e la necessità di intraprendere interventi terapeutici. L'esame di un campione di feci è un importante complemento dell'anamnesi. Feci macroscopicamente ematiche o con presenza di muco indicano la presenza di un processo infiammatorio. Un test per la valutazione dei leucociti fecali (preparare uno striscio sottile di feci su un vetrino, aggiungere una goccia di blu di metilene e osservare a fresco) può indicare un processo infiammatorio in pazienti con diarrea, benché il valore predittivo di questo test sia controverso. Il test della lattoferrina fecale, che è un indicatore della presenza di leucociti fecali, è più sensibile ed è disponibile sia come metodica di agglutinazione al lattice sia come test immunoenzimatico (ELISA). Le cause di diarrea acuta infettiva, suddivise in infiammatorie e non infiammatorie, sono elencate nella tabella 122-1.

COMPLICANZE POST-DIARREA
L'insorgenza di complicanze croniche può essere conseguente alla risoluzione di un episodio diarroico acuto. Il medico deve indagare sul precedente episodio diarroico allorquando siano contemplate le condizioni elencate nella tabella 122-2.

EPIDEMIOLOGIA

Storia di viaggi Il 20-50% dei molti milioni di persone che ogni anno viaggiano dai Paesi a clima temperato industrializzati alle regioni tropicali dell'Asia, dell'Africa e dell'America centrale e meridionale, sperimenta l'insorgenza improvvisa di crampi addominali, anoressia e diarrea acquosa, rendendo la *diarrea del viaggiatore* la malattia più frequente correlata ai viaggi (Cap. 117). L'esordio avviene solitamente da 3 giorni a 2 settimane dopo l'arrivo del turista in un'area tropicale, ma la maggior parte dei casi inizia nei primi 3-5 giorni; di solito la malattia guarisce spontaneamente nell'arco di 1-5 giorni. L'alta frequenza di diarrea del viaggiatore nelle aree sottosviluppate è collegata all'ingestione di cibo o acqua contaminati.

I microrganismi che causano la diarrea del viaggiatore variano considerevolmente in relazione al luogo del viaggio (Tab. 122-3); In tutte le aree, ceppi di *E. coli* enterotossigeno ed enteroaggregativo sono i più comuni isolati da pazienti affetti dalla classica diarrea secretoria del viaggiatore.

Microambienti Gli asili infantili sono gravati da una frequenza particolarmente elevata di infezioni enteriche. Rotavirus è più comune nei bambini con meno di 2 anni con una frequenza di contagio del 75-100% degli esposti. *G. lambia* è molto comune nei bambini di età maggiore, con frequenza di contagio alquanto minore. Altri microrganismi comuni spesso si diffondono mediante contatto orofecale, come *Shigella*, *Campylobacter jejuni* e *Cryptosporidium*. Un aspetto caratteristico dell'infezione acquisita negli asili è l'alta frequenza di casi secondari nei familiari dei bambini.

Analogamente, gli ospedali rappresentano i luoghi in cui sono concentrate le infezioni intestinali. Nelle unità di terapia intensiva e nei reparti pediatrici, la diarrea è tra le infezioni nosocomiali più comuni. *Clostridium difficile* è la causa principale di diarrea nosocomiale negli Stati Uniti; i patogeni

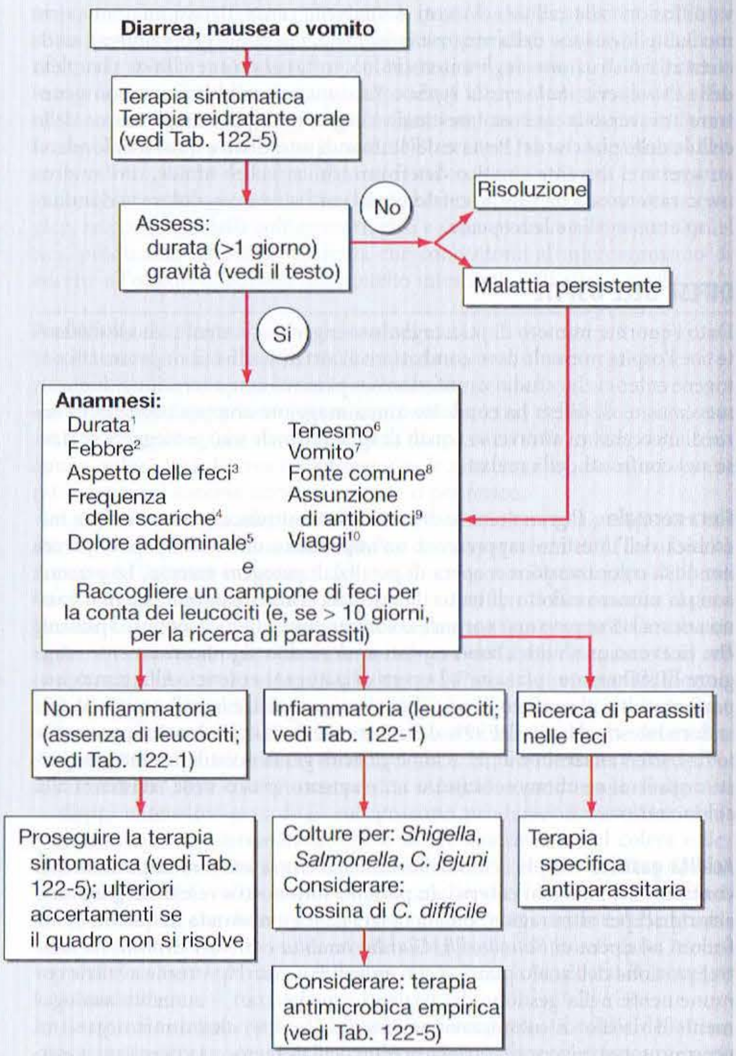


FIGURA 122-1 Algoritmo clinico per l'approccio al paziente con diarrea infettiva acquisita in comunità o tossinfezione alimentare. *Legenda*: **1.** La diarrea che persiste per più di 2 settimane si definisce generalmente cronica; in questi casi molte delle cause di diarrea acuta sono poco probabili e deve essere preso in considerazione un diverso spettro di cause. **2.** La febbre spesso implica una malattia invasiva, benché febbre e diarrea possano anche dipendere da infezioni al di fuori del canale digerente, come nella malaria. **3.** Feci che contengono sangue o muco indicano ulcere dell'intestino crasso. Feci con sangue senza leucociti fecali dovrebbero allertare il laboratorio verso la possibilità di un'infezione da *Escherichia coli* enteroemorragico che produce tossine Shiga-simili. Abbondanti feci acoliche suggeriscono un processo a carico dell'intestino tenue che determina malassorbimento. Feci profuse ad "acqua di riso" suggeriscono colera o un simile processo tossigeno. **4.** Defecazioni frequenti in un dato periodo di tempo possono essere il primo segnale di incipiente disidratazione. **5.** Il dolore addominale può essere estremamente intenso in corso di processi infiammatori come quelli da *Shigella, Campylobacter* e tossine necrotizzanti. Crampi dolorosi dei muscoli addominali, causati da perdita di elettroliti, possono svilupparsi in casi gravi di colera. Il meteorismo addominale è comune in caso di giardiasi. Una sindrome tipo appendicite consiglia la ricerca di *Yersinia enterocolitica* con arricchimento a freddo. **6.** Il tenesmo (spasmi rettali dolorosi con un impellente bisogno di defecare, ma con passaggio di piccole quantità di feci) può essere un segno di proctite, come nella shigellosi o nell'amebiasi. **7.** Il vomito implica un'infezione acuta (per es., malattia mediata da tossine o tossinfezioni alimentari), ma può anche essere importante in numerose malattie sistemiche (per es., la malaria) e nell'ostruzione intestinale. **8.** Chiedere al paziente se altre persone sono colpite dalla stesso disturbo è un efficiente metodo per identificare una causa comune, più che ricostruire la lista dei cibi assunti recentemente. Se sembra plausibile una fonte comune, occorre indagare circa l'assunzione di cibi specifici. Vedi il testo per la discussione della tossinfezione alimentare di origine batterica. **9.** Una terapia antbiotica in corso o un recente trattamento antibiotico suggeriscono una diarrea da *Clostridium difficile* (vedi Cap. 123). Sospendere se possibile gli antibiotici e considerare la possibilità di eseguire esami per la ricerca della tossina di *C. difficile*. L'utilizzo di antibiotici può aumentare il rischio di altre infezioni, come la salmonellosi. **10.** Vedi il testo (e Cap. 117) per una discussione sulla diarrea del viaggiatore. (*Da*: Guerrant e Steiner; RL Guerrant, DA Bobak, *N Engl J Med* 325:327, 1991; riproduzione autorizzata.)

virali, specialmente i rotavirus, possono diffondersi rapidamente nei reparti pediatrici. *E. coli* enteropatogeno è stato associato a epidemie di diarrea nei reparti di maternità. Un terzo dei pazienti anziani ricoverati in istituti di lunga degenza sviluppa un episodio diarroico significativo all'anno. Più della metà di questi casi è sostenuta dalle citotossine prodotte da *C. difficile*. La terapia antimicrobica può predisporre alla colite pseudomembranosa, alterando la normale flora del colon e consentendo la moltiplicazione di *C. difficile* (Cap. 123).

Età La maggior parte della morbilità e della mortalità causata dai patogeni enterici grava sui bambini di età inferiore a 5 anni. I bambini nutriti al seno sono protetti dal cibo e dall'acqua contaminati e acquisiscono con gli anticorpi materni una certa protezione, ma il rischio d'infezione aumenta drammaticamente quando iniziano ad alimentarsi con cibi solidi. I bambini piccoli sono esposti a un rischio maggiore rispetto agli adulti di sviluppare la malattia da rotavirus, mentre i bambini più grandi e gli adulti vengono infettati più frequentemente dai norovirus. Altri agenti responsabili di malattia con maggiore frequenza nei bambini rispetto agli adulti sono *E. coli* enterotossigeno o enteropatogeno, *C. jejuni* e *G. lamblia*. Nell'infanzia l'incidenza delle infezioni da *Salmonella* è maggiore nei bambini al di sotto di 1 anno di età, mentre la frequenza delle infezioni da *Shigella* è maggiore nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 4 anni.

TABELLA 122-2 COMPLICANZE POST-DIARREA DI UN EVENTO ACUTO INFETTIVO DIARROICO

Complicanze	Commenti
Diarrea cronica • Deficit di lattato • Invasione batterica dell'intestino tenue • Sindromi da malassorbimento (sprue tropicale o malattie celiaca)	Si presenta in circa l'1% dei viaggiatori con diarrea acuta • I protozoi sono stimati per 1/3 dei casi
Sintomi iniziali o riacutizzazione di malattia infiammatoria intestinale	Può essere scatenato dalla diarrea del viaggiatore
Sindrome del colon irritabile	Si verifica in circa il 10% dei viaggiatori con diarrea
Sindrome di Reiter (artrite reattiva)	Particolarmente probabile dopo infezione sostenuta da batteri invasivi (*Shigella, Salmonella, Campylobacter*)
Sindrome uremico-emolitica (anemia emolitica, piastrinipenia, insufficienza renale acuta)	Infezioni recidivanti da batteri produttori di tossina Shiga (*Shigella dyssenteriae* di tipo 1 ed *E. coli* enteroemorragico)

Tossinfezioni alimentari batteriche Se l'anamnesi e l'esame delle feci indicano un'eziologia non infiammatoria della diarrea e vi sono prove di una epidemia con fonte alimentare comune, l'indagine sull'ingestione di cibi specifici e sul momento di inizio della diarrea dopo un pasto può fornire elementi per stabilire la causa batterica della malattia. Le potenziali eziologie della tossinfezione alimentare sono elencate nella tabella 122-4.

I batteri che causano malattia mediante un'enterotossina elaborata al di fuori dell'ospite, come *Staphyloccoccus aureus* e *Bacillus cereus*, hanno un periodo di incubazione minore, che dura in media da 1 a 6 ore, mentre la malattia generalmente dura meno di 12 ore. La maggioranza dei casi di tossinfezione alimentare da stafilococco è causata da contaminazione da parte di portatori umani; gli stafilococchi possono moltiplicarsi in un ampio intervallo di temperatura, così che se il cibo viene lasciato raffreddare lentamente e rimane a temperatura ambiente dopo la cottura, i microrganismi hanno l'opportunità di formare l'enterotossina. Esempi classici di intossicazione stafilococcica da cibo sono le epidemie che si sviluppano dopo scampagnate in cui siano state consumate insalata di patate, maionese e pasticceria alla crema: diarrea, nausea, vomito e crampi addominali sono sintomi comuni, mentre la febbre non è frequente.

Bacillus cereus produce sia una sindrome caratterizzata da un breve periodo di incubazione (forma *emetica*), mediata da un'enterotossina di tipo

TABELLA 122-3 EPIDEMIOLOGIA DELLA DIARREA DEL VIAGGIATORE

Agente eziologico	Percentuale approssimativa dei casi	Commenti
Escherichia coli enterotossigeno	15-50	Singolo importante agente eziologico, particolarmente in estate in aree subtropicali; la percentuale di casi varia dal 15% in Asia al 50% in America Latina
E. coli enteroaggregativo	20-35	Distribuzione a livello mondiale di patogeni enterici emergenti
Shigella ed *E. coli* enteroinvasivo	10-25	Principale causa di febbre e dissenteria
Salmonella	5-10	Causa febbre e dissenteria
Campylobacter jejuni	3-15	Più comune in inverno nelle aree subtropicali; molto diffuso in Asia
Aeromonas	5	Importante in Thailandia
Plesiomonas	5	Correlato ai viaggi in aree tropicali e al consumo di frutti di mare
Vibrio cholerae	0-10	Molto comune in India e in Asia; diffuso anche nell'America Centrale e Meridionale
Rotavirus e norovirus	10-40	America Latina, Asia e Africa; norovirus associato al consumo di frutti di mare su navi da crociera
Entamoeba histolytica	5	Particolarmente importante in Messico e Thailandia
Giardia lamblia	<2	Serbatoi animali nelle regioni settentrionali degli Stati Uniti; colpisce escursionisti e campeggiatori che si dissetano ai corsi d'acqua; contamina le riserve d'acqua in Russia
Cryptosporidium	2	Colpisce chi si reca in Russia, Messico e Africa; causa epidemie su larga scala negli Stati Uniti
Cyclospora	<1	Colpisce i viaggiatori in Nepal, Haiti e Peru; contamina acqua e cibo
Sconosciuto	20	La malattia migliora con la terapia antibiotica, indicando un'eziologia batterica

Fonte: Dupont.

TABELLA 122-4 TOSSINFEZIONI ALIMENTARI BATTERICHE

Microrganismi	Sintomi	Alimenti comuni
Da 1 a 6 ore di incubazione		
Staphylococcus aureus	Nausea, vomito, diarrea	Prosciutto, pollame, insalate di uova e patate, maionese, pasticceria alla crema
Bacillus cereus	Nausea, vomito, diarrea	Riso fritto
Da 8 a 16 ore di incubazione		
Clostridium perfringens	Crampi addominali, diarrea, raramente vomito	Vitello, pollame, legumi, salse
Bacillus cereus	Crampi addominali, diarrea, raramente vomito	Carni, vegetali, fagioli secchi, cereali
Più di 16 ore di incubazione		
Vibrio cholerae	Diarrea acquosa	Molluschi
Escherichia coli enterotossigeno	Diarrea acquosa	Insalate, formaggi, carni, acqua
Escherichia coli enteroemorragico	Diarrea sanguinolenta	Carne macinata, roast beef, salame, latte non pastorizzato, verdure crude, succo di mela
Salmonella spp.	Diarrea infiammatoria	Vitello, pollame, uova, latticini
Campylobacter jejuni	Diarrea infiammatoria	Pollame, latte crudo
Shigella spp.	Dissenteria	Insalate di patate e uova, lattuga, vegetali crudi
Vibrio parahaemolyticus	Dissenteria	Molluschi, crostacei

stafilococcico, sia una forma caratterizzata da un periodo di incubazione maggiore (8-16 ore; forma *diarroica*), causata da un'enterotossina termolabile simile a quella di *E. coli*, in cui la diarrea e i crampi addominali sono frequenti, mentre il vomito è raro. La forma emetica della tossinfezione alimentare da *B. cereus* è associata all'ingestione di riso fritto contaminato; il microrganismo è frequente nel riso crudo e le sue spore resistenti al calore sopravvivono all'ebollizione; se il riso non viene refrigerato dopo essere stato cotto, le spore possono germinare e produrre la tossina. La frittura effettuata prima del consumo può non distruggere la tossina preformata, che è termostabile.

La tossinfezione alimentare dovuta a *Clostridium perfringens* ha un periodo d'incubazione lievemente maggiore (8-14 ore) ed è dovuta alla sopravvivenza di spore termostabili in carne, pollame o legumi cotti in maniera inadeguata. La tossina viene prodotta nel tratto intestinale dopo l'ingestione, determinando crampi di intensità media e diarrea, mentre il vomito è raro così come la febbre. L'affezione è a risoluzione spontanea e raramente dura più di 24 ore.

Non tutti gli avvelenamenti da cibo hanno una causa batterica. Cause non batteriche di tossinfezioni alimentari a breve incubazione includono la capsaicina, che si trova nel peperoncino, così come una varietà di tossine che si trovano nei pesci e nei molluschi (Cap. 391).

VALUTAZIONE DI LABORATORIO

Molti casi di diarrea non infiammatoria sono a risoluzione spontanea o possono essere trattati in maniera empirica e il medico può anche non ritenere necessaria l'individuazione dell'eziologia specifica. Le specie di *E. coli* potenzialmente patogene non possono essere distinte dalla normale flora fecale mediante una coltura di routine e nella maggior parte dei laboratori clinici non sono disponibili test specifici per rilevare l'enterotossina. Nelle aree geografiche in cui il colera rappresenta un problema reale, le feci vanno coltivate su agar tiosolfato citrato con sali biliari e saccarosio (TCBS). In molti laboratori il test di agglutinazione al lattice ha reso possibile la rapida rilevazione dei rotavirus nelle feci, mentre per l'identificazione dei norovirus vengono utilizzati la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*, RT-PCR) e un test immunoenzimatico per gli antigeni specifici. Per la ricerca delle cisti di *Giardia* è necessario esaminare almeno tre campioni e altrettanti devono essere colorati per la ricerca di *Cryptosporidium*, se vi è un elevato sospetto clinico circa il coinvolgimento di questi microrganismi.

In tutti i pazienti con febbre e segni di malattia infiammatoria acquisita fuori dall'ospedale deve essere eseguita una coprocultura per *Salmonella, Shigella* e *Campylobacter*. *Salmonella* e *Shigella* possono essere isolate su agar di MacConkey come colonie non fermentanti il lattosio (incolori), oppure possono essere coltivate su agar specifico per *Salmonella-Shigella* o in brodo arricchito con selenite, che inibiscono entrambi la maggior parte dei microrganismi eccetto questi patogeni. La valutazione di una diarrea nosocomiale deve inizialmente focalizzarsi sulla ricerca del *Clostridium difficile*; la coprocultura per gli altri patogeni in questi casi ha un'utilità estremamente bassa e uno scarso rapporto costi-benefici. Le tossine A e B prodotte da ceppi patogeni di *C. difficile* possono essere rilevate mediante test immunoenzimatici e test di agglutinazione al lattice (Cap. 123). L'isolamento di *C. jejuni* richiede l'inoculazione di feci fresche in terreni di crescita selettivi e l'incubazione a 42 °C in atmosfera microaerofila. In molti laboratori degli Stati Uniti, *E. coli* O157:H7 è fra i patogeni più comunemente isolati da feci francamente ematiche. I ceppi di questo sierotipo enteroemorragico possono essere identificati da laboratori specializzati attraverso la sierotipizzazione, ma possono essere identificati anche in via presuntiva in laboratori ospedalieri come colonie fermentanti il lattosio, indolo-positive, non fermentanti il sorbitolo (colonie bianche) su terreno MacConkey al sorbitolo. Per la ricerca delle cisti e dei trofozoiti amebici devono essere esaminati campioni di feci freschi.

T DIARREA INFETTIVA O INTOSSICAZIONE ALIMENTARE BATTERICA

In molti casi non è necessaria una diagnosi specifica per determinare il trattamento; il medico può procedere in base alle informazioni ricavate dall'anamnesi, dall'esame delle feci e dalla valutazione della gravità della disidratazione del paziente. I regimi empirici utilizzati per il trattamento della diarrea del viaggiatore sono elencati nella **tabella 122-5**.

La chiave di volta del trattamento è l'adeguata reidratazione. Il trattamento del colera e di altre malattie diarroiche disidratanti è stato rivoluzionato dall'introduzione in terapia delle soluzioni di reidratazione orale, che possono essere utilizzate grazie al fatto che l'assorbimento intestinale del sodio e dell'acqua, facilitato dal

TABELLA 122-5 TRATTAMENTO DELLA DIARREA DEL VIAGGIATORE SULLA BASE DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE

Sindrome clinica	Terapia raccomandata
Diarrea acquosa (non sangue nelle feci o febbre), 1-2 scariche di feci non formate al giorno senza sintomi enterici	Liquidi per os (Pedialyte, Lytren, o acqua minerale con sali minerali) e cracker salati
Diarrea acquosa (non sangue nelle feci o febbre), 1-2 scariche di feci non formate al giorno con sintomi enterici dolorosi	Bismuto salicilato basico (per adulti), 30 ml o 2 compresse (262 mg/compressa) ogni 30 minuti per 8 dosi, oppure loperamide[a], 4 mg inizialmente seguiti da 2 mg dopo emissione di feci non formate, senza superare le 8 compresse (16 mg) al giorno (dose prescritta) o 4 capsule (8 mg) al giorno (dose in assenza di prescrizione medica); i farmaci possono essere assunti per 2 giorni
Diarrea acquosa (non sangue nelle feci, né dolore addominale importante, o febbre), > 2 scariche di feci non formate al giorno	Farmaci antibatterici[b] più (per adulti) loperamide[a] (per il dosaggio vedi sopra)
Dissenteria (emissione di feci ematiche) o febbre (> 37,8 °C)	Farmaci antibatterici[b]
Vomito, diarrea minima	Bismuto salicilato basico (per adulti; per il dosaggio vedi sopra)
Diarrea in bambini (<2 anni)	Liquidi ed elettroliti (Pedialyte, Lytren); continuare l'allattamento, specialmente con latte materno; consultare un medico se sono presenti disidratazione moderata, febbre che dura > 24 ore, feci ematiche, o diarrea per parecchi giorni
Diarrea in gravidanza	Liquidi ed elettroliti; considerare attapulgite, 3 g inizialmente, con dosi ripetute dopo l'emissione di feci non formate o altrimenti ogni 2 ore per un dosaggio totale di 9 g/die. Se i sintomi sono gravi o persistenti consultare un medico
Diarrea nonostante profilassi con trimetoprim-sulfametoxazolo	Fluorochinoloni: con loperamide[a] (per il dosaggio vedi sopra) se non si riscontra sangue nelle feci o febbre, da soli in caso di febbre/dissenteria
Diarrea nonostante profilassi con fluorochinoloni	Bismuto salicilato basico (per il dosaggio vedi sopra) per malattia lieve o moderata; consultare un medico per malattia moderata o grave o se la malattia persiste

[a] Loperamide non deve essere utilizzata in pazienti con febbre o dissenteria; l'uso può prolungare la diarrea in pazienti con infezioni da *Shigella* o altri microrganismi invasivi.

[b] I farmaci antibatterici consigliati sono:

Viaggi in paesi ad alto rischio oltre alla Thailandia

Adulti: (1) Un fluorochinolone come la ciprofloxacina 750 mg in dose singola o 500 mg due volte al giorno per 3 giorni; levofloxacina 500 mg/die in dose singola o 500 mg/die per 3 giorni; norfloxacina 800 mg in dose singola o 400 mg due volte al giorno per 3 giorni. (2) Azitromicina 1000 mg in dose singola o 500 mg/die per 3 giorni. (3) Rifamicina 200 mg tre volte al giorno o 400 mg due volte al giorno per 3 giorni (non raccomandato l'uso nella dissenteria).

Bambini: Azitromicina 10 mg/kg il primo giorno, 5 mg/kg il secondo giorno e il terzo se la diarrea persiste. Farmaco alternativo: furazolidone 7,5 mg/kg/die somministrato in quattro dosi per 5 giorni.

Viaggio in Thailandia (con rischio di *Campylobacter* resistente ai fluorochinoloni):

Adulti: azitromicina (alla dose di cui sopra per adulti). Farmaco alternativo: un fluorochinolone (alla dose di cui sopra per adulti).

Bambini: uguale a quella per i bambini che viaggiano in altre aree (vedi sopra).

Tutti i pazienti devono assumere liquidi per os (Pedialyte, Lytren, o acqua minerale più elettroliti) più crakers salati. Se compare diarrea moderata o severa, se persiste la febbre, o se compaiono disidratazione o feci ematiche, il paziente deve consultare un medico.

Fonte: Dupont.

glucosio, rimane efficiente in presenza della tossina colerica. La disponibilità delle soluzioni di reidratazione orale ha ridotto la mortalità per colera da oltre il 50% dei casi non trattati a meno dell'1%; l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda una soluzione contenente 3,5 g di cloruro di sodio, 2,5 g di bicarbonato di sodio, 1,5 g di cloruro di potassio e 20 g di glucosio (o 40 g di saccarosio) per litro d'acqua. Le soluzioni reidratanti orali contenenti riso o cereali come fonte di carboidrati possono essere molto più efficaci delle soluzioni glucosio-base e l'aggiunta di L-istidina può ridurre la frequenza e il volume delle scariche diarroiche. I pazienti gravemente disidratati o in cui il vomito preclude l'utilizzo della terapia orale vanno trattati con soluzioni endovenose come il Ringer-lattato.

Anche se la maggior parte delle forme secretorie di diarrea del viaggiatore, più comunemente dovute a *E. coli* enterotossigeno ed enteroaggregativo, può essere trattata in maniera efficace con la sola terapia non specifica, gli agenti antimicrobici possono abbreviare la durata della malattia da 3-4 giorni a 24-36 ore. I cambiamenti di dieta non hanno mostrato un impatto sulla durata dell'episodio, sebbene l'efficacia dei probiotici continui a essere dibattuta.

Il trattamento antibiotico dei bambini che presentano diarrea ematica solleva problemi particolari. Studi sperimentali su ceppi di *E. coli* entroemorragico hanno infatti dimostrato che un certo numero di antibiotici induce la replicazione di batteriofagi lambdoidi produttori di tossina Shiga, aumentando significativamente la sintesi di tossina da parte di questi ceppi. Studi clinici hanno confermato questi dati di laboratorio e gli antibiotici non sono pertanto raccomandati per il trattamento delle infezioni da *E. coli* entroemorragico nei bambini.

PROFILASSI

Prima che si possa osservare una riduzione significativa della prevalenza delle malattie diarroiche nei Paesi in via di sviluppo, dovranno essere introdotti miglioramenti dell'igiene al fine di limitare la diffusione fecale-orale dei patogeni enterici. I viaggiatori possono ridurre il rischio di diarrea consumando soltanto cibo caldo appena cucinato, evitando i vegetali crudi, le insalate e la frutta non sbucciata e bevendo soltanto acqua bollita o trattata ed evitando il ghiaccio. Storicamente pochi viaggiatori verso mete turistiche aderiscono alle restrizioni dietetiche, per quanto in Giamaica un intensivo sforzo igienico-sanitario che coinvolge il governo, gli alberghi e le agenzie di viaggi abbia portato alla diminuzione dell'incidenza della diarrea del viaggiatore del 72% dal 1996 al 2002.

Il subsalicilato di bismuto è un composto poco costoso per la profilassi della diarrea del viaggiatore; deve essere assunto alla dose di 2 compresse (525 mg) 4 volte al giorno. Il trattamento sembra essere efficace e sicuro per un periodo di 3 settimane. I farmaci antimicrobici profilattici, sebbene efficaci, non vengono generalmente raccomandati per la prevenzione della diarrea del viaggiatore, eccetto quando i viaggiatori sono immunocompromessi o affetti da patologie di base che li sottopongono a un rischio elevato di morbilità per le infezioni gastrointestinali. Un breve ciclo di terapia empirica alla comparsa dei sintomi sembra essere l'approccio terapeutico più ragionevole, in considerazione del rischio di effetti collaterali della profilassi antibiotica e della possibilità che si sviluppi un'infezione sostenuta da un microrganismo resistente al farmaco assunto preventivamente o da un batterio invasivo responsabile di malattie più gravi. La recente disponibilità di antibiotici non assorbiti come rifaximina può condurre verso nuove opzioni profilattiche.

La possibilità di modificare in maniera rilevante la morbilità e la mortalità relative alle malattie diarroiche in tutto il mondo ha prodotto un'intensa attività di ricerca volta allo sviluppo di vaccini efficaci nei confronti dei più comuni patogeni enterici, batterici e virali. Ricerche recenti hanno consentito sensibili progressi nella realizzazione di vaccini contro i rotavirus, *Shigella*, *V. cholerae*, *S. tyhpi* e *E. coli* enterotossigeno.

BIBLIOGRAFIA

AL-ABRI SS et al: Traveller's diarrhoea. Lancet Infect Dis 5:349, 2005

BARTLETT JG: Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 346:334, 2002

DUPONT HL: Travelers' diarrhea, in *Infections of the Gastrointestinal Tract*, 2d ed, MJ Blaser et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Chap 19

GUERRANT RL, STEINER TS: Principles and syndromes of enteric infection, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, Chap 81

KOO HL, DUPONT HL: Current and future developments in travelers' diarrhea therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 4:417, 2006

MUSHER DM, MUSHER BL: Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med 351:2417, 2004

OKHUYSEN PC: Current concepts in travelers' diarrhea: Epidemiology, antimicrobial resistance and treatment. Curr Opin Infect Dis 18:522, 2005

SAZAWAL S et al: Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 6:374, 2006

TAUXE RV et al: Foodborne disease, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, Chap 87

WONG CS et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. N Engl J Med 342:1930, 2000

123 Malattia associata a *Clostridium difficile*, compresa la colite pseudomembranosa

Dale N. Gerding, Stuart Johnson

DEFINIZIONE

La malattia da *Clostridium difficile* (Clostridium difficile-*associated disease*, CDAD) è rappresentata da un'infezione del colon dalle peculiari caratteristiche, acquisita quasi esclusivamente in seguito a terapie con antimicrobici che determinano un'alterazione della normale flora intestinale. La CDAD, che rappresenta la più comune forma di infezione intestinale acquisita in ambito ospedaliero, è secondaria all'ingestione di spore di *C. difficile* e alla ripresa del ciclo vegetativo, con moltiplicazione batterica e conseguente secrezione di tossine, che causano diarrea e colite pseudomembranosa.

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

C. difficile è un bacillo anaerobio obbligato, Gram-positivo, sporigeno, le cui spore sono ampiamente diffuse in natura, in particolare all'interno delle strutture ospedaliere e di altre strutture sanitarie per pazienti affetti da patologie croniche. La CDAD si manifesta con maggiore frequenza negli ospedali e nelle case di riposo, o residenze per anziani, dove vi è un elevato consumo di antibiotici e l'ambiente è contaminato dalle spore di *C. difficile*.

La clindamicina, l'ampicillina e le cefalosporine furono i primi antibiotici identificati come concausa della CDAD. Le cefalosporine di seconda e terza generazione, in particolare cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime e ceftazidime, sono gli antibiotici più frequentemente causa di questa malattia e i fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina) sono la classe di farmaci più recente implicata nelle epidemie ospedaliere. Le associazioni penicillina/inibitore della β-lattamasi, quali ticarcillina/acido clavulanico o piperacillina/tazobactam, sono associate a un rischio significativamente inferiore di CDAD rispetto ad altre molecole, anche se deve essere ricordato come il rischio di sviluppare questa patologia sia associato all'utilizzo di qualsiasi antibiotico, compresi vancomicina e metronidazolo, i due farmaci di più comune utilizzo nella terapia di questa infezione. Sono segnalati rari casi in pazienti senza una precedente terapia antibiotica.

C. difficile viene acquisito dall'esterno, generalmente in ambito ospedaliero, e successivamente colonizza le feci di soggetti sintomatici o asintomatici. Il tasso di colonizzazione fecale è spesso superiore al 20% nei pazienti adulti ospedalizzati per oltre una settimana; al contrario, il tasso varia tra l'1 e il 3% tra coloro che vivono in comunità, a contatto con altre persone, aumenta proporzionalmente alla durata del ricovero. Fra i neonati sani il tasso di colonizzazione fecale asintomatica è spesso molto elevato, raggiungendo anche il 50% durante i primi 6 mesi di vita, ma la malattia è rara in questo tipo di popolazione. Le spore di *C. difficile* si trovano sia sulle superfici ambientali, dove possono persistere anche mesi, che sulle mani del personale sanitario che non segua scrupolosamente una corretta igiene delle mani. Le epidemie nosocomiali di CDAD sono state attribuite sia a singoli cloni di *C. difficile* che alla contemporanea presenza di più ceppi. Altri fattori di rischio correlati alla CDAD sono l'età avanzata, la gravità della patologia di base, gli interventi di chirurgia gastrointestinale, l'utilizzo di termometri rettali elettronici, la nutrizione per via enterale e il trattamento con farmaci antiacidi. L'impiego degli inibitori della pompa protonica può costituire un fattore di rischio.

ANATOMIA PATOLOGICA E PATOGENESI

Le spore dei ceppi di *C. difficile* tossinogenico vengono ingerite, riescono a superare la barriera acida gastrica, germinano nell'intestino tenue e colonizzano la porzione distale del tratto digerente, dove elaborano due tossine di grandi dimensioni: la tossina A, un'enterotossina, e la tossina B, una citotossina. Queste tossine innescano una serie di processi che hanno come risultato la perdita della funzione di barriera da parte delle cellule epiteliali, la diarrea e la formazione di pseudomembrane. La tossina A è dotata di una potente attività chemotattica sui granulociti neutrofili, mentre entrambe le tossine possono glicosilare le proteine della sottofamiglia Rho, che legano GTP e che regolano il citoscheletro cellulare di actina. L'alterazione del citoscheletro cellulare determina una perdita della forma, dell'aderenza e delle giunzioni serrate cellulari con conseguente perdita di liquidi. Una terza tossina, la tossina binaria CDT, è stata prima individuata soltanto in circa il 6% dei ceppi, ma è presente in tutti i clostridi appartenenti al ceppo epidemico identificato di recente (vedi "Considerazioni globali" oltre): questa tossina è correlata alla tossina iota di *C. perfringens*, ma il suo ruolo nella patogenesi della CDAD non è ancora del tutto chiaro.

Le pseudomembrane presenti nella colite pseudomembranosa sono limitate alla mucosa colica e inizialmente si presentano come piccole placche bianco-giallastre del diametro di 1-2 mm. La mucosa circostante non appare alterata in modo significativo, ma con il progredire dell'infezione le pseudomembrane tendono a fondersi formando placche di grandi dimensioni che possono confluire interessando così tutta la parete colica (Fig. 123-1). L'intero colon viene generalmente interessato, anche se nel 10% dei pazienti la mucosa rettale è risparmiata. All'esame microscopico le pseudomembrane sono caratterizzate dalla presenza di un punto di adesione alla mucosa e sono costituite da neutrofili, fibrina, muco e detriti cellulari, mentre la superficie epiteliale presenta aree focali di erosione e necrosi, con infiltrazione di granulociti neutrofili all'interno della mucosa.

Inizialmente si ipotizzava che i pazienti colonizzati da *C. difficile* fossero a elevato rischio di sviluppare la CDAD, ma studi prospettici hanno dimostrato che la colonizzazione rappresenta un fattore protettivo nei confronti della malattia. Per lo sviluppo della CDAD si ritiene che siano necessari almeno tre eventi (Fig. 123-2). In primo luogo l'esposizione agli antimicrobici, che rappresenta il primo passo e che rende il paziente suscettibile all'infezione da *C. difficile*. Il secondo passo è rappresentato dall'esposizione a ceppi di *C. difficile* tossinogenici e, poiché la maggioranza dei pazienti non va incontro a CDAD dopo questi due eventi, un terzo passaggio è essenziale perché si possa sviluppare la malattia. Il terzo evento può essere rappresentato dall'esposizione a ceppi di *C. difficile* particolarmente virulenti, dall'esposizione ad antimicrobici particolarmente associati alla CDAD e, infine, da una risposta immunitaria inadeguata. La produzione sierica di anticorpi di classe IgG diretti verso la tossina A rappresenta molto probabilmente il terzo evento che determina quali pazienti svilupperanno la CDAD e quali rimarranno invece asintomatici. La maggioranza degli esseri umani

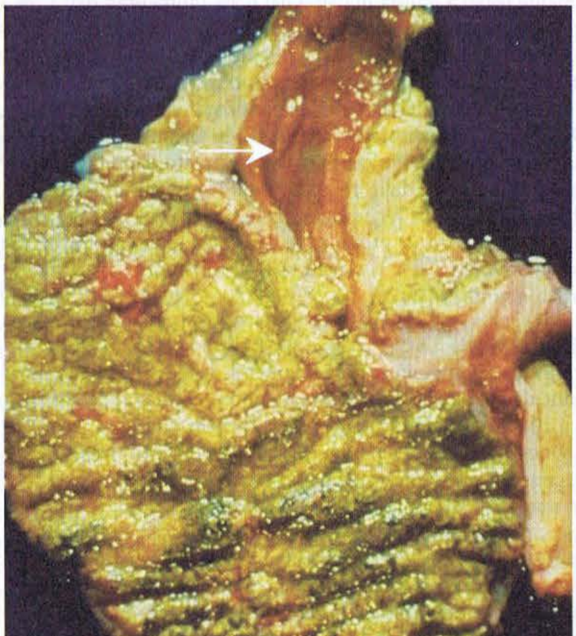


FIGURA 123-1 Campione autoptico di un paziente affetto da colite pseudomembranosa. Da notare la presenza di pseudomembrane confluenti che ricoprono il cieco, mentre l'ileo terminale è risparmiato (*freccia*).

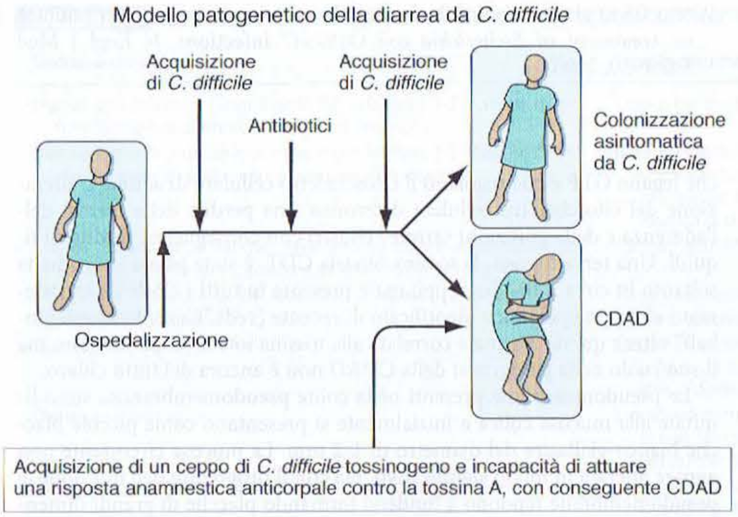


FIGURA 123-2 Modello patogenetico della diarrea da *Clostridium difficile* acquisita in ospedale. Almeno tre eventi sono fondamentali nella patogenesi: l'esposizione agli antibiotici, che determina la suscettibilità all'infezione; una volta divenuto suscettibile, il paziente può acquisire ceppi di *C. difficile* non tossinogenici, non patogeni, oppure tossinogenici. All'acquisizione di ceppi di *C. difficile* tossinogenici può seguire la colonizzazione asintomatica oppure la CDAD, in relazione a uno o più eventi aggiuntivi, come una pregressa risposta IgG inadeguata alla tossina A di un ceppo tossinogenico di *C. difficile*.

sviluppa gli anticorpi anti-tossine di *C. difficile* durante il primo anno di vita. I lattanti non sviluppano una CDAD sintomatica in quanto si ritiene che non presentino, a livello della mucosa, gli specifici recettori per le tossine, che si sviluppano invece successivamente. Durante la vita adulta il livello sierico di IgG specifiche per la tossina A è più elevato nei soggetti che divengono portatori asintomatici piuttosto che in coloro che sviluppano la CDAD. In questi ultimi soggetti, livelli elevati di antitossina A durante la terapia sono associati a un ridotto rischio di recidiva dell'infezione.

CONSIDERAZIONI GLOBALI

Le percentuali e la severità della CDAD negli Stati Uniti, in Canada e in Europa sono significativamente aumentate a partire dal 2000. I casi sono raddoppiati negli ospedali statunitensi tra il 2000 e il 2005. Gli ospedali di Montreal, nel Quebec, hanno riportato tassi di oltre cinque volte superiori rispetto a quelli di partenza nel 1997, con tassi di mortalità direttamente legati a questa malattia del 6,9% (aumentati dell'1,5% rispetto ai precedenti). Un ceppo epidemico, definito in vari modi come tossinotipo III, tipo REA B1, ribotipo 027 secondo la PCR e tipo NAP1 secondo l'elettroforesi pulsata su gel, è considerato responsabile del considerevole aumento dell'incidenza della CDAD ed è stato trovato negli Stati Uniti, in Canada e in Europa. Questo nuovo ceppo è caratterizzato da 1) capacità di produrre dalle 16 alle 23 volte la quantità di tossina A e tossina B che viene prodotta dai ceppi di controllo *in vitro*; 2) presenza di una terza tossina (tossina binaria CDT); 3) elevati tassi di resistenza ai fluorochinoloni.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La diarrea è il sintomo più comunemente associato all'infezione da *C. difficile*. I pazienti possono presentare fino a 20 scariche al giorno, con feci che solo raramente sono visibilmente ematiche e che possono variare di consistenza, da morbide e non formate ad acquose o mucose. Dal punto di vista clinico e laboratoristico i pazienti presentano febbre nel 28% dei casi, dolori addominali nel 22% e leucocitosi nel 50%. Nel caso di evoluzione verso l'ileo paralitico, identificabile radiologicamente nel 20% circa dei casi, con conseguente chiusura dell'alvo, la CDAD spesso non viene considerata fra le diagnosi differenziali; in questi pazienti si deve tenere in particolare considerazione la presenza di una leucocitosi superiore a 15 000 cellule/mm^3, non altrimenti spiegabile. Questi soggetti sono ad alto rischio di complicanze da infezione di *C. difficile*, in particolare megacolon tossico e sepsi.

La diarrea da *C. difficile* recidiva dopo trattamento nel 15-30% circa dei pazienti e questa possibilità sembra in aumento. La recrudescenza dell'infezione può essere una recidiva sostenuta dallo stesso ceppo o una reinfezione, sostenuta da un ceppo diverso. Le recidive della CDAD sono verosimilmente correlate alle alterazioni della normale flora intestinale legate ai farmaci utilizzati per il trattamento della CDAD stessa.

DIAGNOSI

La diagnosi di CDAD è basata su diversi criteri clinici, rappresentati da: diarrea (3 o più scariche di feci non formate al giorno per almeno 2 giorni) in assenza di altre cause evidenti, in associazione con il riscontro della tossina A o B nelle feci, oppure l'isolamento in coltura di *C. difficile* tossinogenico o, infine, la presenza di pseudomembrane coliche. La colite pseudomembranosa rappresenta una forma più evoluta di CDAD; si evidenzia nel 50% circa dei pazienti con diarrea e positività di *C. difficile*, definita tramite isolamento del germe e identificazione della tossina nelle feci (Tab. 123-1). L'endoscopia può permettere di porre rapidamente una corretta diagnosi in pazienti in condizioni critiche con sospetta colite pseudomembranosa e addome acuto, ma la negatività di questo esame non consente di escludere la presenza della CDAD.

Nonostante l'elevato numero di esami disponibili per la ricerca di *C. difficile* e delle sue tossine (Tab. 123-1), nessun test è caratterizzato da rapidità, sensibilità e specificità elevate. Il tempo di refertazione in caso di positività del test di citotossicità può essere ridotto a meno di 24 ore esaminando le colture cellulari a intervalli di 4 ore. Questo approccio è però oneroso in termini di carico di lavoro e per una risposta definitiva sono comunque necessarie 48 ore di osservazione. La maggior parte degli esami per la ricerca della tossina è caratterizzata da bassa sensibilità. Comunque, l'esecuzione di test su più campioni di feci non è consigliata. Il trattamento empirico è indicato nel caso vi sia un forte sospetto clinico di CDAD. L'esecuzione dei test per *C. difficile* in pazienti asintomatici non è indicata, salvo che per studi di tipo epidemiologico così come non è necessario eseguire il test di guarigione a fine trattamento, sia per la persistenza in molti pazienti del germe e della tossina anche dopo la risoluzione della diarrea, sia perché il risultato dell'esame non è correlato alla possibilità di una recidiva di CDAD. Pertanto, i risultati di questi esami non dovrebbero essere utilizzati come criterio discriminante per il trasferimento dei pazienti presso strutture di riabilitazione o case di riposo.

T MALATTIA ASSOCIATA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

CDAD PRIMARIA La sospensione di ogni antibiotico in corso appena possibile è raccomandata come prima tappa nel trattamento della CDAD. Studi fatti in precedenza indicano che il 15-23% dei pazienti risponde a questo semplice accorgimento. Tuttavia, la recente comparsa di un nuovo ceppo epidemico e il rapido deterioramento clinico di alcuni pazienti hanno fatto in modo che l'inizio di un trattamento specifico per la CDAD sia diventato l'approccio standard. Le linee guida generali di trattamento includono l'idratazione e l'astensione dall'utilizzo di agenti antiperistaltici e di oppiacei, che potrebbero maschera-

TABELLA 123-1 SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ RELATIVE DEGLI ESAMI DIAGNOSTICI PER LA MALATTIA ASSOCIATA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDAD)

Tipo di esame	Sensibilità relativa[a]	Specificità relativa[a]	Commento
Coprocoltura per *C. difficile*	+ + + +	+ + +	È l'esame più sensibile; la specificità è + + + + se l'isolato di *C. difficile* risulta positivo per la tossina; insieme ai dati clinici è diagnostico di CDAD
Esame delle feci per la citotossicità su coltura cellulare	+ + +	+ + + +	Insieme ai dati clinici è diagnostico di CDAD; molto specifico ma non sensibile quanto la coprocoltura
Esame immunoenzimatico per la tossina A o per le tossine A e B nelle feci	da + + a + + +	+ + +	Insieme ai dati clinici è diagnostico di CDAD; rapido ma non sensibile quanto la coprocoltura o il test di citotossicità in coltura cellulare
Test antigenico al lattice sulle feci per *C. difficile*	da + + + a + + + +	+ + +	Evidenzia la glutammato deidrogenasi che si trova sia nei ceppi tossinogenici che in quelli non tossinogenici di *C. difficile*, ma anche in altri microrganismi fecali; meno specifico e sensibile degli altri test; risultati rapidi
Colonscopia o sigmoidoscopia	+	+ + + +	Molto specifico in caso di presenza di pseudomembrane; non sensibile se confrontato con gli altri esami

[a] In base a criteri sia clinici sia laboratoristici.
Nota: + + + +, > 90%; + + +, 71-90%; + +, 51-70%; +, ~ 50%.

TABELLA 123-2 RISULTATI ATTESI DOPO LA TERAPIA, IN BASE A STUDI RANDOMIZZATI CON TERAPIA ORALE PER EPISODI SINGOLI DI DIARREA ASSOCIATA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Terapia	Dose e durata	Risoluzione della diarrea,%	Recidiva,%
Placebo o sospensione della terapia in atto	Nessuna	21	Sconosciuta
Metronidazolo	250 mg 4 volte al giorno per 10 giorni	95	5
	250 mg 4 volte al giorno per 10 giorni[a]	82	30
	500 mg 3 volte al giorno per 10 giorni	94	17
Vancomicina	500 mg 3 volte al giorno per 10 giorni	94	17
	500 mg 4 volte al giorno per 10 giorni	100	15
	125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni[a]	91	19
	125 mg 4 volte al giorno per 7 giorni	86	33
	125 mg 4/5 volte al giorno per 5 giorni	75	Sconosciuta
Teicoplanina	400 mg 2 volte al giorno per 10 giorni	96	7
	100 mg 2 volte al giorno per 10 giorni	96	8
Nitazoxanide	500 mg 2 volte al giorno per 10 giorni[a]	89	22
Acido fusidico	500 mg 3 volte al giorno per 10 giorni	93	28
Bacitracina	25 000 UI 4 volte al giorno per 10 giorni	80	42

[a] Dati di studi randomizzati del 2006.

re la sintomatologia ed eventualmente peggiorare il quadro clinico; si deve segnalare, però, che gli antiperistaltici sono stati utilizzati senza problemi in associazione con vancomicina o metronidazolo, in pazienti con forme lievi o moderate di CDAD.

Anche se i pochi studi clinici prospettici randomizzati non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i diversi regimi terapeutici per la cessazione della diarrea (il principale indice di risultato; **Tab. 123-2**), studi osservazionali successivi dimostrano che i tassi di risposta a metronidazolo sono diminuiti. La percentuale di risposta clinica alla bacitracina è inferiore del 10-20% rispetto a vancomicina e per questo motivo tale farmaco non è indicato come terapia di prima linea. Se possibile tutti i farmaci, compresa vancomicina, devono essere somministrati per via orale. Quando metronidazolo è stato somministrato per via endovenosa, si sono ottenute concentrazioni fecali battericide adeguate durante la fase acuta della diarrea, cosicché il trattamento della CDAD è stato efficace; tuttavia, in caso di ileo paralitico il trattamento della colite pseudomembranosa tramite metronidazolo per via endovenosa è stato vano. In precedenti studi randomizzati, i tassi di risposta clinica alla terapia orale con vancomicina o metronidazolo sono stati superiori al 94%, ma due recenti studi osservazionali hanno registrato che i tassi di risposta a metronidazolo sono scesi al 74% e 78%, rispettivamente. Sebbene il tempo medio di risoluzione della diarrea sia di 2-4 giorni, la risposta a metronidazolo può essere molto più lenta. La terapia non dovrebbe essere considerata inefficace prima che siano trascorsi almeno 6 giorni. Sulla base di dati relativi a trattamenti di breve durata con vancomicina (Tab. 123-2), si raccomanda che metronidazolo o vancomicina siano somministrati per almeno 10 giorni, anche se non sono disponibili studi controllati. Sebbene metronidazolo non abbia ancora ottenuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il trattamento della CDAD, molti pazienti con diarrea da lieve a moderata rispondono a 500 mg somministrati per os 3 volte al giorno per 10 giorni; può essere necessario un prolungamento della terapia nel caso di pazienti che rispondono lentamente al farmaco. A causa del recente aumento dei fallimenti a metronidazolo, i pazienti trattati con questo farmaco dovrebbero essere monitorati strettamente per quanto riguarda la fase di defervescenza (se c'è febbre), la risoluzione del dolore addominale e della debolezza, la diminuzione del numero delle scariche giornaliere e il calo dei globuli bianchi. Il deterioramento clinico con segni e sintomi di peggioramento o un inspiegabile aumento dei globuli bianchi durante il trattamento sono indicativi per una sostituzione di metronidazolo con vancomicina (di solito 125 mg per os 4 volte al giorno). Anche se la somministrazione di vancomicina è sconsigliata per il trattamento dei pazienti con malattia lieve o moderata, potrebbe essere ragionevole il suo impiego come terapia di prima linea in quei pazienti che sembrano gravi, soprattutto se hanno una leucocitosi importante (più di 15 000 cellule/μl); non sono ancora disponibili, invece, i risultati di studi clinici controllati sull'impiego di vancomicina contro il ceppo epidemico. Uno studio prospettico randomizzato ha dimostrato che il farmaco antiparassitario nitazoxanide è efficace almeno tanto quanto metronidazolo per il trattamento della CDAD (anche se non approvato dalla FDA per questa malattia), offrendo così una potenziale alternativa a vancomicina e metronidazolo.

RECIDIVA DELLA CDAD In generale, circa il 15-30% dei pazienti presenta recidive di CDAD, sia come ripresa dell'infezione sostenuta dal ceppo originario sia come reinfezione causata da un nuovo ceppo dopo il trattamento (Tab. 123-2). I tassi di reinfezione sono più alti nei pazienti ultrasessantacinquenni e tra quelli che rimangono in ospedale dopo l'episodio iniziale di CDAD. I pazienti che hanno una prima recidiva di CDAD sono a rischio elevato di averne una seconda (33-65%). Nel corso della prima recidiva, il trattamento con metronidazolo è assimilabile a quello con vancomicina. La CDAD recidivante, che in passato era ritenuta relativamente lieve, si è invece dimostrata associata a un rischio significativo (11%) di serie complicanze (shock, megacolon, perforazione, colectomia, o morte entro 30 giorni). Non c'è una terapia standard nel caso di recidive multiple, ma cicli lunghi o ripetuti a base di metronidazolo devono essere evitati per la sua potenziale neurotossicità. Possibili schemi includono la somministrazione di vancomicina seguita dal lievito *Saccharomyces boulardii*, o la somministrazione di vancomicina seguita da clisteri di feci sintetiche batterizzate o, ancora, la colonizzazione intenzionale del paziente con un ceppo di *C. difficile* non tossigenico. Nessuno di questi agenti bioterapeutici è stato approvato dalla FDA negli Stati Uniti. Altri approcci includono: 1) la somministrazione di vancomicina in dosi scalari o a intervalli giornalieri per 4-6 settimane; 2) la successiva somministrazione dello stesso farmaco (125 mg 4 volte al giorno) seguita da rifaximina (400 mg 2 volte al giorno) per 14 giorni. L'infusione endovenosa di immunoglobuline, utilizzata con un certo successo, fornisce anticorpi contro le tossine di *C. difficile*.

CDAD FULMINANTE La CDAD fulminante (rapidamente progressiva e severa) rappresenta la più complessa sfida terapeutica. I pazienti con malattia fulminante spesso non hanno diarrea e il quadro clinico simula un addome acuto. Le forme severe di CDAD possono provocare sepsi (ipotensione, febbre, tachicardia, leucocitosi). L'addome acuto (con o senza megacolon tossico) può essere caratterizzato da segni di ostruzione, ileo, ispessimento della parete intestinale e ascite identificabili alla TC addominale, spesso con leucocitosi periferica (oltre 20 000 cellule/μl). Sia che il paziente abbia o meno diarrea, la diagnosi differenziale di un addome acuto, di una sepsi, o di un megacolon tossico dovrebbe comprendere la CDAD se nei due mesi precedenti il paziente ha effettuato una terapia antibiotica. La sigmoidoscopia o la colonscopia, che permettono di visualizzare le pseudomembrane, e la TC addominale sono i migliori esami diagnostici nei pazienti senza diarrea, purché eseguite con prudenza.

Il trattamento medico della CDAD fulminante è subottimale, data la difficoltà di riuscire a ottenere concentrazioni adeguate a livello del colon di metronidazolo o di vancomicina somministrati per os in pazienti con ileo paralitico. Vancomicina (somministrata tramite sondino nasogastrico o clistere) in associazione con l'infusione endovenosa di metronidazolo è stata utilizzata con successo in studi non controllati, ma la colectomia resta l'intervento salvavita se non c'è risposta alla terapia medica. L'incidenza della CDAD fulminante che richiede la colectomia sembra essere in aumento nelle forme epidemiche.

PROGNOSI

La mortalità attribuibile alla CDAD, una volta tra lo 0,6 e il 3,5%, ha raggiunto il 6,9% in recenti epidemie e cresce progressivamente con l'aumentare dell'età. La maggior parte dei pazienti guarisce, ma le recidive sono frequenti.

PREVENZIONE E CONTROLLO

Le strategie per la prevenzione della CDAD sono di due tipi: quelle che mirano alla prevenzione della trasmissione del microrganismo al paziente e quelle volte a ridurre il rischio di CDAD in caso di trasmissione. Nella pratica clinica la trasmissione di *C. difficile* si può prevenire con l'impiego di guanti da parte del personale sanitario, eliminando l'uso di termometri rettali elettronici contaminati e con soluzioni di ipoclorito (candeggina) per la disinfezione ambientale delle stanze dei pazienti. L'igiene delle mani è fondamentale e si raccomanda il lavaggio durante le epidemie di CDAD, poiché i gel a base di alcool non sono sporicidi. Il migliore controllo delle epidemie di CDAD si è ottenuto limitando l'utilizzo di specifici antibiotici, come clindamicina e cefalosporine di seconda e terza generazione. Epidemie di CDAD sostenute da ceppi resistenti a clindamicina sono state prontamente risolte con la limitazione dell'utilizzo di questo antibiotico.

BIBLIOGRAFIA

HUBERT B et al: A portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*-associated disease in Quebec. Clin Infect Dis 44:238, 2007

JOHNSON S et al: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis 44:846, 2007

KYNE L et al: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. Lancet 357:189, 2001

——— et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 342:390, 2000

LOO VG et al: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 353:2442, 2005

MCDONALD LC et al: *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 12:409, 2006

——— et al: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 353:2433, 2005

MCFARLAND LV: Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: What really works? J Med Microbiol 54:101, 2005

PEPIN J et al: The management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile* associated disease in Quebec. Clin Infect Dis 42:758, 2006

ZAR FA et al: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 45:302, 2007

124 Infezioni trasmissibili sessualmente: inquadramento generale e approccio clinico

King K. Holmes

CLASSIFICAZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Nel mondo molti adulti acquisiscono almeno un'infezione a trasmissione sessuale (*sexually transmitted infection*, STI) e molti sono a rischio di complicanze. Ogni anno, per esempio, si stima che 6,2 milioni di persone negli Stati Uniti acquisiscano una nuova infezione da papillomavirus umano (*human papillomavirus*, HPV) genitale e molti di questi soggetti sono a rischio di neoplasie genitali. Alcune STI come la sifilide, la gonorrea, l'infezione da HIV, l'epatite B e l'ulcera molle si concentrano maggiormente in popolazioni a rischio, caratterizzate da frequenti cambi di partner, più partner contemporanei o fitte reti di contatti sessuali, come le prostitute e i loro clienti, alcuni omosessuali di sesso maschile o tossicodipendenti, in particolare consumatori di cocaina crack e amfetamina. Altre STI sono distribuite in modo più omogeneo nella società. Per esempio, le infezioni da clamidia, le infezioni genitali da HPV e l'herpes genitale si diffondono ampiamente anche in popolazioni a rischio relativamente basso.

In generale, il tasso iniziale di diffusione di qualsiasi STI nella popolazione è il prodotto di tre fattori: il tasso di esposizione sessuale all'agente infettivo da parte di un soggetto suscettibile, l'efficienza di trasmissione per singolo contatto e la durata del periodo contagioso nei soggetti infetti. Di conseguenza, gli sforzi per prevenire e controllare le STI mirano a ridurre il tasso di esposizione sessuale dei soggetti suscettibili ai soggetti contagiosi (per es., attraverso consulenze individuali e l'impegno a modificare i comportamenti sessuali), la durata dell'infettività (attraverso la diagnosi precoce e un trattamento efficace, sia eradicante sia soppressivo) e l'efficienza di trasmissione (per es., promuovendo l'uso del preservativo o di pratiche sessuali a basso rischio o, più recentemente, attraverso la circoncisione maschile).

Le STI sono tra le più comuni malattie infettive in tutte le società, con oltre 30 infezioni attualmente classificate a trasmissione prevalentemente sessuale o frequentemente trasmissibili sessualmente (Tab. 124-1). Nei paesi in via di sviluppo, che raggruppano il 75% della popolazione mondiale e il 90% dei casi di STI nel mondo, alcuni fattori come la crescita della popolazione (specialmente nelle fasce di adolescenti e giovani adulti), la migrazione da aree rurali ad aree urbane, le guerre e la povertà creano una forte suscettibilità a malattie legate a comportamenti sessuali a rischio. Negli anni Novanta in Russia, in Cina, negli Stati dell'ex Unione Sovietica e in Sud Africa sono cambiate rapidamente le strutture sociali interne portando, per esempio con l'apertura dei confini con l'Occidente, al dilagare di una nuova enorme epidemia di infezione da HIV e di altre STI. L'infezione da HIV è diventata la principale causa di morte in alcuni paesi in via di sviluppo e l'HPV e il virus dell'epatite B (HBV) rimangono importanti cause di carcinoma della cervice uterina e di epatocarcinoma, rispettivamente, due tra le più comuni neoplasie maligne in queste aree del mondo. Le infezioni da herpes simplex virus (HSV) sessualmente trasmesse sono attualmente la causa della maggior parte delle ulcere genitali a livello mondiale e di una quota crescente di casi di herpes genitale nei paesi in via di sviluppo con epidemie generalizzate di HIV, dove la facilitazione reciproca della trasmissione dell'HSV e dell'HIV rimane un problema emergente di difficile soluzione. Fra il 2007 e il 2008 saranno completati i trial randomizzati sull'efficacia della terapia per HSV-2 nel prevenire l'acquisizione o la trasmissione dell'infezione da HIV e l'esito aiuterà a disegnare le future strategie preventive per l'infezione da HIV. Nel complesso, gli agenti responsabili di STI curabili sono cinque - gonorrea, infezioni da *Chlamydia*, sifilide, ulcera venerea e tricomoniasi - e hanno causato, fino alla metà degli anni Novanta, circa 350 milioni di nuovi casi per anno. Fino al 50% delle donne in età riproduttiva nei paesi in via di sviluppo ha una vaginosi batterica che si può ritenere acquisita per via sessuale. Tutte queste sei infezioni curabili si associano a un aumento del rischio di trasmettere o acquisire l'HIV.

Negli Stati Uniti, la prevalenza di anticorpi verso l'HSV-2 ha cominciato a ridursi solo recentemente (dalla fine degli anni Novanta), in particolare tra gli adolescenti e i giovani adulti; tale declino è probabilmente dovuto a un ritardo nel debutto sessuale, al maggiore uso del preservativo e al minor tasso di partner multipli (più di 4) come documentato dallo Youth Risk Behavior Surveillance System (YRBSS) degli Stati Uniti. Negli USA, l'HPV genitale rimane il più comune patogeno sessualmente trasmesso e uno studio condotto tra il 1990 e il 2000 ha rilevato che l'HPV ha infettato il 60% di una coorte di giovani sessualmente attive, inizialmente HPV-negative, di un college di Washington.

Nei paesi industrializzati, il timore della trasmissione dell'HIV, a partire dalla metà degli anni Ottanta insieme a campagne di sensibilizzazione e a una migliore organizzazione delle strutture adibite alla cura delle STI, ha costituito un freno alla trasmissione di queste ultime. Ciò nonostante vi sono ancora focolai

TABELLA 124-1 MICRORGANISMI TRASMESSI E TRASMISSIBILI PER VIA SESSUALE

Batteri	Virus	Altri agenti[a]
Microrganismi trasmessi negli adulti prevalentemente con rapporti sessuali		
Neisseria gonorrhoeae	HIV (tipi 1 e 2)	*Trichomonas vaginalis*
Chlamydia trachomatis	Virus T linfotropo umano di tipo I	*Phthirus pubis*
Treponema pallidum	Herpes simplex virus di tipo 2	
Haemophilus ducreyi	Papillomavirus umano (vari genotipi)	
Calymmatobacterium granulomatis	Virus dell'epatite B[b]	
Ureaplasma urealyticum	Virus del mollusco contagioso	
Microrganismi a trasmissione sessuale ripetutamente descritta, ma non ben definita o che non costituisce la modalità principale		
Mycoplasma hominis	Citomegalovirus	*Candida albicans*
Mycoplasma genitalium	Virus T linfotropo umano tipo II	*Sarcoptes scabiei*
Gardnerella vaginalis e altri batteri vaginali	Virus dell'epatite C e D (?)	
Streptococchi di gruppo B	Herpes simplex virus tipo 1	
Mobiluncus spp.	Epstein-Barr virus (?)	
Helicobacter cinaedi	Herpesvirus umano di tipo 8	
Helicobacter fennelliae		
Microrganismi trasmessi con rapporti sessuali che comportano esposizione orofecale (sono in significativa diminuzione tra gli omosessuali maschi)		
Shigella spp.	Virus dell'epatite A	*Giardia lamblia*
Campylobacter spp.		*Entamoeba histolytica*

[a] Comprendono protozoi, ectoparassiti e funghi.
[b] La maggior parte delle infezioni da virus dell'epatite B nei pazienti statunitensi per i quali può essere accertato un fattore di rischio viene trasmessa per via sessuale o con l'uso di sostanze psicotrope per via endovenosa.

iperendemici nel sud-est degli Stati Uniti e nella maggior parte delle grandi città statunitensi. L'impressionante riemergere della sifilide e della gonorrea in maschi omosessuali e bisessuali in molte aree degli Stati Uniti e dell'Europa a partire dagli anni Novanta riflette un incremento dei comportamenti a rischio nell'epoca della disponibilità di potenti farmaci antiretrovirali ed è associata a un incremento della trasmissione di HIV nelle medesime popolazioni. Negli Stati Uniti, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno registrato i tassi delle STI notificate sin dal 1941. L'incidenza della gonorrea ha raggiunto 468 casi per 100 000 abitanti a metà degli anni Settanta, è scesa a 112 casi per 100 000 abitanti nel 2004 ed è risalita lentamente nel 2005. In seguito all'aumento dello screening e alla maggiore sensibilità dei test, l'incidenza dell'infezione da *Chlamydia trachomatis* ha presentato un'ascesa costante sin dall'avvio del sistema di notifica nel 1984, raggiungendo 333 casi per 100 000 abitanti nel 2005. L'incidenza di sifilide primaria e secondaria per 100 000 abitanti ha raggiunto 71 casi nel 1946, è caduta rapidamente a 3,9 casi nel 1956, si è stabilizzata tra 10 e 15 casi circa nel 1987 (con tassi nettamente maggiori tra gli omosessuali di sesso maschile e tra gli afroamericani) ed è poi scesa al livello più basso di 2,1 casi nel 2000-2001 (con tassi di riduzione più rapida tra gli eterosessuali afroamericani). Sfortunatamente, dal 1996, con l'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace e l'aumento della pratica della "selezione del partner" (che consiste nell'evitare, da parte di alcuni uomini omosessuali, di avere rapporti sessuali non protetti con partner sierodiscordanti per HIV, ma accettare rapporti non protetti con partner sieroconcordanti, una strategia che comporta l'incremento del rischio per STI diverse dall'HIV), si sono verificate una notevole ripresa di gonorrea, sifilide e infezione da clamidia tra gli omosessuali di sesso maschile, nel Nord America e in Europa, e un'epidemia di un raro tipo di infezione da clamidia (il linfogranuloma venereo, LGV) che era quasi scomparso nell'era AIDS.

GESTIONE DELLE COMUNI SINDROMI CAUSATE DA MALATTIE A TRASMISSIONE SESSUALE

In altri capitoli verrà discusso il trattamento di specifiche STI basato su una diagnosi eziologica, ma bisogna ricordare che attualmente la maggior parte dei pazienti viene trattata, almeno inizialmente, sulla base di sintomi, segni e fattori di rischio, persino nei paesi industrializzati. La **tabella 124-2** elenca alcune delle più comuni sindromi cliniche da malattie a trasmissione sessuale (*sexually transmitted disease*, STD) e i relativi agenti eziologici. Sono, di seguito, delineate le strategie terapeutiche. **Nei capitoli 181 e 182 è approfondita la gestione delle infezioni da retrovirus umani.**

La gestione di pazienti con una STD inizia con l'anamnesi comportamentale e procede con l'esame clinico, l'esecuzione di test diagnostici o di screening, la terapia e la prevenzione. In effetti, il trattamento di qualunque paziente inizia con l'anamnesi dei fattori di rischio (per es., rischio per malattie cardiologiche, per tumore ecc.). La definizione del rischio per STD è importante nella medicina di base, in quella di urgenza, di emergenza e nelle cliniche specialistiche per adolescenti, donne gravide e servizi consultoriali. La valutazione del rischio per STD/HIV guida: 1) l'interpretazione dei sintomi che possono essere suggestivi di STD; 2) le decisioni sugli esami di laboratorio o sul trattamento profilattico/preventivo, il counseling per la riduzione dei rischi e gli interventi da intraprendere (per es., vaccinazione per l'epatite B); 3) la notifica ai partner di pazienti con infezione nota. Prendere in considerazione i dati anagrafici di routine (per es., sesso, età, stato civile, zona di residenza) è il primo passo nella valutazione del rischio: nelle linee guida americane attualmente si raccomandano test di screening per le infezioni da *Chlamydia trachomatis* per le donne a partire dai 25 anni. La **tabella 124-3** comprende un insieme di 10 domande sul rischio di STD o HIV che i medici potrebbero porre verbalmente o includere (con risposte sì-no) in questionari da far compilare autonomamente al paziente. Questo inquadramento permette poi di discutere di argomenti tabù.

Alla valutazione del rischio segue la valutazione clinica (richiesta di informazioni sui sintomi e i segni presenti indicativi di STD). Esami di conferma per i soggetti con quadri clinici suggestivi, o di screening per quelli senza segni o sintomi caratteristici, possono comprendere esami microscopici diretti, esami colturali, ricerca di antigeni, sonde o test di amplificazione genetica e indagini sierologiche. Il trattamento iniziato sulla base del quadro clinico deve coprire i più frequenti agenti eziologici. Per alcune sindromi i risultati di test precoci permettono di restringere lo spettro della terapia empirica iniziale (per es., l'esame diretto delle secrezioni vaginali in donne con perdite vaginali o la colorazione di Gram sulle secrezioni uretrali di uomini sintomatici, o ancora test reaginici rapidi su plasma per le ulcere genitali). Dopo l'inizio del trattamento, la gestione delle STD si basa su quattro punti cardine di prevenzione e controllo: individuare i contatti (vedi in particolare il paragrafo "Prevenzione e controllo delle STI"), assicurarsi dell'aderenza alla terapia, fornire i consigli adeguati a una riduzione del rischio di trasmissione, prescrivere al paziente i profilattici spiegandogli i vantaggi del loro uso.

TABELLA 124-2 PRINCIPALI SINDROMI ASSOCIATE A STD E MICRORGANISMI RESPONSABILI

Sindrome	Agente eziologico
AIDS	HIV, tipi 1 e 2
Uretrite nel maschio	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum* (sottospecie *urealyticum?*), *Trichomonas vaginalis*, HSV
Epididimite	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*
Infezione del tratto genitale inferiore femminile:	
Cistite/uretrite	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV
Cervicite mucopurulenta	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*
Vulvite	*Candida albicans*, HSV
Vulvovaginite	*C. albicans, T. vaginalis*
Vaginosi batterica (VB)	Batteri associati alla VB (vedi testo)
Malattia infiammatoria pelvica acuta	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, batteri associati alla VB, streptococchi di gruppo B, *M. genitalium*
Infertilità	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, batteri associati alla VB
Lesioni ulcerative dei genitali	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum, Haemophylus ducreyi, C. trachomatis* (ceppi LGV), *Calymmatobacterium granulomatis*
Complicanze della gravidanza o del puerperio	Vari microrganismi coinvolti
Infezioni intestinali	
Proctite	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV, *T. pallidum*
Proctocolite o enterocolite	*Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Entamoeba histolytica*, altri patogeni intestinali
Enterite	*Giardia lamblia*
Artrite acuta con infezione urogenitale o viremia	*N. gonorrhoeae* (per es., IGD), *C. trachomatis* (per es., sindrome di Reiter), HBV
Verruche genitali o anali	HPV (30 tipi genitali)
Sindrome mononucleosica	CMV, HIV, EBV
Epatite	Virus epatitici, *T. pallidum*, CMV, EBV
Neoplasie	
Displasia a cellule squamose e carcinoma della cervice uterina, dell'ano, della vulva, della vagina o del pene	HPV (specialmente i tipi 16, 18, 31, 45)
Sarcoma di Kaposi, linfomi delle cavità sierose	HHV-8
Leucemia a cellule T	HTLV-1
Epatocarcinoma	HBV
Paraparesi spastica tropicale	HTLV-1
Scabbia	*Sarcoptes scabiei*
Pediculosi pubica	*Phthirus pubis*

Nota: CMV, citomegalovirus; EBV, virus di Epstein-Barr; HBV, virus dell'epatite B; HHV-8, herpes virus umano di tipo 8; HPV, papillomavirus umano; HSV, herpes simplex virus; HTLV, virus T-linfotropo umano; IGD, infezione gonococcica disseminata; LGV, linfogranuloma venereo.

URETRITE NEL MASCHIO

L'uretrite negli uomini produce secrezioni uretrali, disuria, o entrambe, in genere senza aumentata frequenza minzionale. Possono esserne causa *Neisseria gonorrhoeae, C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis*, HSV e forse adenovirus.

Fino a poco tempo fa *C. trachomatis* era responsabile di circa il 30-40% dei casi di uretrite non gonococcica (*non-gonococcal urethritis*, NGU), tuttavia questa proporzione sembra essere attualmente in declino in alcune popolazioni sottoposte a efficienti programmi di controllo per la clamidia, particolarmente tra gli uomini più anziani. Sia HSV sia *Trichomonas vaginalis* causano una piccola quota di NGU negli Stati Uniti. Recentemente numerosi studi hanno identificato *Mycoplasma genitalium* come la probabile causa di molti casi di uretrite non da *Chlamydia*. Un numero di studi

TABELLA 124-3 DIECI DOMANDE PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI STD O HIV

Frase introduttiva:
Per poter capire i rischi relativi ad alcune infezioni a cui potrebbe essere andato incontro e offrirle il miglior trattamento, è necessario che le chieda alcune informazioni sulla sua attività sessuale.

Domande preliminari:
1) Ha qualche motivo per credere di essere affetto da una STD? Se sì, perché?
2) Per tutti gli adolescenti di età inferiore a 18 anni: ha mai avuto qualche tipo di rapporto sessuale?

Anamnesi relativa a STD:
3) Ha mai contratto una STD o un'infezione genitale? Se sì, quale?

Tendenze sessuali:
4) Ha avuto rapporti sessuali con uomini, donne o entrambi?

Utilizzo di droghe per via endovenosa:
5) Ha mai fatto uso di droghe per via endovenosa? Se sì, ha mai condiviso aghi o altro materiale utilizzato per le iniezioni?
6) Ha mai avuto rapporti sessuali con una persona omosessuale, bisessuale o che facesse uso di droghe per via endovenosa?

Caratteristiche del/dei partner:
7) Il suo partner (i suoi partner) hanno avuto infezioni sessualmente trasmesse? Se sì, quali?

Elenco di sintomi relativi a STD:
8) Ha recentemente avuto uno di questi sintomi?

Per gli uomini	**Per le donne**
a) Secrezione purulenta, a gocce, dal pene	a) Perdite vaginali anomale (quantità aumentata, odore anomalo, colore di un giallo "strano")
b) Ulcere genitali o esantema	b) Ulcere, esantema o prurito genitale

Attività sessuali nei due mesi precedenti (per pazienti che hanno risposto affermativamente a una delle precedenti domande, al fine di indicizzare l'esame obiettivo e i test diagnostici):
9) Le vorrei chiedere quali parti del suo corpo potrebbero essere state esposte a una STD (per es., pene, bocca, vagina, ano)?

Interesse del paziente a effettuare test di screening per STD (per pazienti che abbiano risposto negativamente a tutte le domande precedenti):
10) Vorrebbe effettuare un test per l'HIV o per un'altra STD? (Se sì, il medico deve chiarire quale STD e perché).

Fonte: JR Curtis e KK Holmes, in KK Holmes et al. (eds), *Sexually Transmitted Diseases*, 3ª ed., New York, McGraw-Hill, 1999.

minore rispetto al passato ha riscontrato *Ureaplasma;* gli ureaplasmi sono stati suddivisi in *U. urealyticum* e *U. parvum* e alcuni studi suggeriscono che *U. urealyticum* – ma non *U. parvum* – sia associato alle NGU. Batteri coliformi possono determinare uretrite in uomini con storia di rapporti anali di tipo insertivo. La diagnosi iniziale di uretrite nell'uomo comprende test specifici solo per *Neisseria gonorrhoeae* e *C. trachomatis.* Di seguito viene riassunto l'approccio al paziente con sospetta uretrite:

1. *Stabilire la presenza di uretrite.* Se la compressione in senso prossimale-distale dell'uretra non dà luogo a un secreto purulento o mucopurulento, anche dopo che il paziente non ha urinato per diverse ore o, preferibilmente, per l'intera notte, la colorazione di Gram dello striscio del secreto uretrale o del tampone dell'uretra anteriore (ottenuto passando un piccolo tampone nei primi 2-3 cm dell'uretra) rivela di solito 5 o più neutrofili per campo (con ingrandimento 1000 ×) in aree contenenti cellule; nelle infezioni gonococciche lo striscio evidenzia diplococchi Gram-negativi intracellulari. Alternativamente, l'esame del sedimento dei primi 20-30 ml di urine, preferibilmente raccolte come primo campione del mattino, può essere utile per la ricerca di cellule infiammatorie, con la microscopia diretta che dimostra più di 10 leucociti per campo a 100 × o con il test per le esterasi leucocitarie. Pazienti sintomatici che non hanno segni obiettivi di uretrite possono essere affetti da disturbi funzionali e generalmente non traggono benefici da ripetuti cicli di antibiotici.
2. *Valutare complicanze o diagnosi alternative.* Con l'anamnesi e l'esame obiettivo si possono rapidamente escludere un'epididimite o complicanze sistemiche come un'infezione gonococcica generalizzata e la sindrome di Reiter. Sebbene l'esplorazione digitale della prostata di rado contribuisca alla valutazione dei giovani maschi sessualmente attivi con uretrite, i maschi con disuria pur in assenza di uretrite, come pure quelli sessualmente inattivi con uretrite, richiedono un'esplorazione prostatica, l'esame delle urine e un'urinocoltura per escludere una prostatite o una cistite batterica.
3. *Ricercare infezioni gonococciche e da clamidie.* L'assenza dei tipici diplococchi Gram-negativi sullo striscio di un essudato uretrale contenente cellule infiammatorie fornisce una diagnosi preliminare di NGU e deve indirizzare alla ricerca di *C. trachomatis* sul campione uretrale. Comunque, un'aumentata proporzione di uomini con sintomi e/o segni di uretrite viene attualmente testata contemporaneamente per l'infezione da *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* attraverso l'amplificazione degli acidi nucleici "multiplex" (*nucleic acid amplification test,* NAAT) sul primo mitto di urina del mattino. L'esame colturale o la tecnica NAAT per *N. gonorrhoeae* possono essere positivi anche se la colorazione di Gram è negativa: alcuni ceppi di *N. gonorrhoeae* possono dare falsi negativi all'esame diretto fin nel 30% dei casi. I risultati dei test per le infezioni gonococciche e da clamidie possono dare informazioni prognostiche (in quanto si hanno rischi maggiori di NGU ricorrenti se non si riscontra nessuno di questi due microrganismi) e guidare sia il counseling per il paziente sia l'approccio terapeutico al partner.
4. *Trattare l'uretrite* tempestivamente in attesa del risultato dei test.

La tabella 124-4 riassume lo schema da adottare nei pazienti sessualmente attivi che presentano perdite uretrali e/o disuria.

T URETRITE NEL MASCHIO

Nella pratica clinica, se lo striscio colorato con il Gram non rivela gonococchi, l'uretrite viene trattata con uno schema terapeutico adatto per le NGU, come l'azitromicina (1 g per os in singola dose) o la doxiciclina (100 mg per os 2 volte al giorno per 7 giorni). Entrambi sono efficaci, sebbene l'azitromicina abbia dato migliori risultati nell'infezione da *M. genitalium.* Se si evidenziano i gonococchi allo striscio colorato con Gram o se non si effettuano test diagnostici per escludere definitivamente la gonorrea, la terapia deve comprendere uno dei regimi a dose singola adatti per questa malattia (Cap. 137) e in aggiunta un regime terapeutico con azitromicina o doxiciclina per *C. trachomatis,* che frequentemente si manifesta come coinfezione uretrale negli uomini con uretrite gonococcica. Si devono ricercare la gonorrea e le infezioni da clamidie anche nei partner sessuali del caso indice maschile. Pazienti con persistenza e recidiva dell'uretrite al termine del trattamento devono essere trattati nuovamente con il medesimo regime se l'aderenza era stata subottimale o in presenza di storia di nuova esposizione sessuale. Diversamente, un tampone uretrale e un campione del primo mitto di urina dovrebbero essere testati per *T. vaginalis* (attualmente il gold standard è rappresentato dalla coltura, sebbene la tecnica NAAT appaia più sensibile ed è probabile che nel futuro divenga commercialmente disponibile). Se la buona aderenza al trattamento è certa e si è esclusa la possibilità di reinfezione, è raccomandato il trattamento con metronidazolo o tinidazolo (2 g per os in dose singola) associato ad azitromicina (1 g per os in dose singola); l'utilizzo dell'azitromicina è particolarmente importante se tale farmaco non è stato prescritto nel trattamento iniziale.

EPIDIDIMITE

L'epididimite acuta, in genere unilaterale, provoca dolore, edema e tensione dell'epididimo, con o senza sintomi o segni di uretrite. Questa patologia deve essere differenziata dalla torsione del funicolo, dai tumori e dai traumi.

TABELLA 124-4 TRATTAMENTO DELLE PERDITE URETRALI NELL'UOMO

Agenti eziologici usuali	**Indagini iniziali abituali**
Chlamydia trachomatis *Neisseria gonorrhoeae* *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealyticum* *Trichomonas vaginalis* Herpesvirus simplex	Dimostrazione di secrezione uretrale o di piuria Esclusione di complicanze locali o sistemiche Esame microscopico diretto con colorazione di Gram per confermare l'uretrite e documentare diplococchi Gram-negativi Test per *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*

Trattamento iniziale per il paziente e i suoi partner

Trattare la gonorrea (se non è esclusa):	**e trattare l'infezione da *Chlamydia*:**
Ceftriaxone, 125 mg i.m.; *oppure* Cefpodoxime, 400 mg per os; *oppure* Cefixime, 400 mg per os[a]	Azitromicina, 1 g per os; *oppure* Doxiciclina, 100 mg 2 volte/die per 7 giorni

Trattamento delle recidive

Conferma oggettiva dell'uretrite. Se il paziente si è di nuovo esposto al partner non trattato o a un nuovo partner, ripetere il trattamento di entrambi, paziente e partner.
Se il paziente non si è riesposto, prendere in considerazione un'infezione da *T. vaginalis*[b] o da *M. genitalium* o *Ureaplasma* resistenti alla doxiciclina e una terapia con metronidazolo o azitromicina o entrambi.

[a] Gli aggiornamenti sulla disponibilità del cefixime possono essere ottenuti dai CDC o dai dipartimenti della salute di Stato.
[b] Negli uomini, la diagnosi di infezione da *T. vaginalis* richiede l'esame colturale (o, se disponibili, test di amplificazione degli acidi nucleici) del sedimento urinario del primo mitto della prima minzione mattutina, o di un tampone uretrale raccolto prima della minzione.

La torsione del funicolo è un'emergenza chirurgica che si presenta nella seconda o terza decade di vita con un dolore a rapida insorgenza, risalita del testicolo nel sacco scrotale, rotazione dell'epididimo da una posizione posteriore a una anteriore e assenza di flusso ematico all'esame Doppler o alla scintigrafia con ^{99m}Tc. La persistenza della sintomatologia dopo un ciclo di terapia antibiotica suggerisce la possibilità di un tumore testicolare o di una malattia granulomatosa cronica, come la tubercolosi. L'epididimite acuta nel maschio sessualmente attivo di età inferiore a 35 anni è causata più frequentemente da *C. trachomatis* e, con minore frequenza, da *N. gonorrhoeae* ed è associata generalmente a un'uretrite subclinica o manifesta. L'epididimite acuta negli uomini di età superiore a 35 anni o che sono stati sottoposti a manovre invasive urinarie è dovuta tipicamente ad agenti patogeni urinari. I soggetti di sesso maschile che hanno avuto rapporti sessuali anali attivi possono sviluppare un'epididimite, spesso causata da Enterobacteriaceae; questi pazienti di solito non hanno uretrite, ma la batteriuria è positiva.

T EPIDIMITE

Il ceftriaxone (250 mg i.m. in dose singola) seguito da doxiciclina (100 mg per os due volte al giorno per 10 giorni) rappresenta un trattamento efficace per l'epididimite causata da *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. I fluorchinoloni non sono più raccomandati per il trattamento della gonorrea negli Stati Uniti a causa dell'emergere di ceppi resistenti di *N. gonorrhoeae*, in particolare (ma non solo) tra gli omosessuali di sesso maschile **(Fig. 124-1)**. Anche la levofloxacina (500 mg per os una volta al giorno per 10 giorni) è efficace per il trattamento sindromico iniziale dell'epididimite quando si sospetta un'infezione da Enterobacteriaceae; comunque questo regime terapeutico dovrebbe essere combinato con una terapia efficace nei confronti di una possibile infezione da gonococco o da clamidia, a meno che non sia confermata una batteriuria da Enterobacteriaceae.

URETRITE E SINDROME URETRALE NELLA DONNA

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae* e, occasionalmente, HSV causano uretriti sintomatiche, conosciute come sindrome uretrale nelle donne, caratterizzate da disuria "interna" (generalmente senza urgenza a urinare o pollachiuria) e piuria, senza che si rilevino *Escherichia coli* o altri uropatogeni nelle urine a conte superiori o uguali a 10^2/ml. Al contrario, la disuria associata a herpes vulvare o a vulvovaginite da *Candida* (e forse da *Trichomonas*) viene spesso riferita come "esterna", essendo causa di dolore al contatto dell'urina con le labbra o la vulva infiammate o ulcerate. Esordio acuto con urgenza a urinare o con pollachiuria, ematuria o iperestesia in regione sovrapubica suggeriscono una cistite batterica. Nelle donne con quadro clinico di cistite batterica acuta, l'iperestesia o dolore nel punto costo-vertebrale o la febbre indicano una pielonefrite acuta. **Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie (*urinary tract infection*, UTI) viene discusso nel capitolo 282.**

Segni di vulvovaginite associati a sintomi come la disuria esterna depongono per un'infezione vulvare (per es., da HSV o da *Candida albicans*). È necessario distinguere, nelle donne con disuria ma senza segni di vulvovaginite, un'infezione batterica delle vie urinarie da una sindrome uretrale mediante un'accurata valutazione del rischio cui è andata incontro, dei segni e dei sintomi, e con specifici test microbiologici. L'età giovanile, la presenza di più di un partner o di un nuovo partner con uretrite nell'ultimo mese o la coesistenza di una cervicite mucopurulenta (vedi oltre) depongono a favore di un agente eziologico trasmesso per via sessuale. L'isolamento di un singolo patogeno urinario come *E. coli* o *Staphylococcus saprophyticus* a una concentrazione di almeno 10^2 unità formanti colonie (*colony forming unit*, CFU) da un campione di urine del mitto intermedio prelevato correttamente da una donna con disuria e piuria indica con buona probabilità un'UTI di origine batterica, mentre una piuria con meno di 10^2 CFU/ml di urina dei comuni patogeni urinari (piuria sterile) suggerisce una sindrome uretrale acuta dovuta a *C. trachomatis* o a *N. gonorrhoeae*. La ricerca di *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* dovrebbe essere condotta con test specifici (per es., test di amplificazione degli acidi nucleici in 10 ml di urina del primo mitto). Donne con disuria e piuria sterile con infezione da *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* traggono un beneficio sintomatologico dal trattamento specifico.

INFEZIONI VULVOVAGINALI

Perdite vaginali atipiche All'indagine anamnestica di routine, in relazione alle perdite vaginali molte donne riferiscono, se viene loro richiesto direttamente, di notare alterazioni non specifiche delle perdite vaginali senza che queste siano correlate con segni obiettivi di infiammazione o di infezione in atto; se la dichiarazione è spontanea bisogna pensare a una vaginosi batterica o a un'infezione da *Trichomonas*. Specificamente, l'incremento anomalo della leucorrea o il cambiamento del suo odore si associano con una o entrambe queste condizioni. L'infezione cervicale da *N. gonorrhoeae* o da *C. trachomatis* non sembra portare a un aumento della quantità o a un'alterazione dell'odore delle secrezioni, mentre la cervicite, per esempio da *Trichomonas*, può condurre alla produzione di una quantità maggiore di neutrofili nel liquido vaginale che conseguentemente acquisisce un colore giallo. Patologie vulvari, come quelle da herpesvirus o da *Candida*, possono causare prurito, bruciore, irritazione, lesioni, come pure disuria esterna al passaggio dell'urina a livello della vulva infiammata e dispareunia vulvare.

Alcune infezioni vulvovaginali possono avere gravi complicanze. La tricomoniasi, la vaginosi batterica e la candidosi vulvovaginale sono state associate con un aumentato rischio di acquisire l'infezione da HIV. L'infezione vaginale batterica o da *Trichomonas* acquisita precocemente durante la gravidanza è fattore predittivo di parto prematuro. La vaginosi batterica può anche portare a un'endometrite o a una salpingite da anaerobi. La vaginite può essere un segno precoce e importante della sindrome da shock tossico, mentre infezioni vulvovaginali da *Candida* croniche o con frequenti

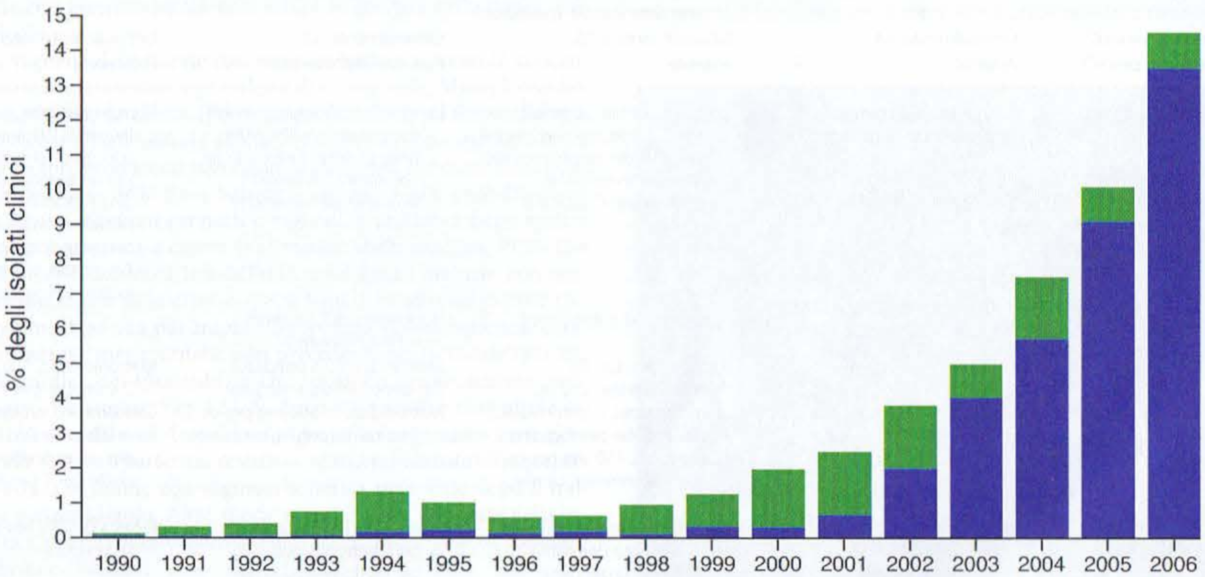


FIGURA 124-1 Percentuali di isolati di *N. gonorrhoeae* con resistenza intermedia o completa alla ciprofloxacina, per anno: Progetto di sorveglianza degli isolati gonococcici, Stati Uniti, 1990-2006. I dati del 2006 sono incompleti (solo da gennaio a giugno). ■ = Resistenza intermedia (concentrazione minima inibente (MIC) per la ciprofloxacina di 0,125-0,500 μg/ml). ■ = Resistenza completa (MIC per la ciprofloxacina ≥ 1 μg/ml). (*Da Centers for Disease Control and Prevention; MMWR 56:332, 2007.*)

recidive si riscontrano con maggiore frequenza nelle donne con malattie sistemiche come il diabete mellito o l'AIDS (sebbene attualmente, nei paesi industrializzati, solo una quota modesta di donne con vulvovaginiti ricorrenti da *Candida* presenti una grave patologia predisponente).

La presenza di una sintomatologia vulvovaginale giustifica pertanto una valutazione scrupolosa, che comprende l'esame della pelvi, semplici e rapidi test diagnostici e un'appropriata terapia specifica per il sito anatomico colpito e per il germe responsabile. Sfortunatamente, un'indagine effettuata negli Stati Uniti ha evidenziato che i medici raramente effettuano i test necessari per chiarire l'agente eziologico responsabile dei sintomi in questione. Inoltre, il paragone tra l'efficacia della gestione dei sintomi vulvovaginali al telefono o presso uno studio medico ha documentato l'inadeguatezza del primo approccio; il paragone tra la gestione da parte di personale infermieristico e personale medico ha inoltre dimostrato che i risultati dell'esame clinico eseguito dal medico appaiono scarsamente correlati sia al risultato dell'esame infermieristico sia a quello dei test diagnostici. La diagnosi e il trattamento delle tre più comuni infezioni vaginali sono riassunti nella tabella 124-5.

L'ispezione della vulva e del perineo può rivelare ulcere genitali dolorabili (caratteristiche dell'infezione da HSV o, raramente, imputabili all'ulcera venerea), ragadi (dovute tipicamente alla candidosi vulvovaginale) o perdite visibili a livello del vestibolo vaginale prima dell'inserimento dello speculum (indicative di una vaginosi batterica o di una tricomoniasi). L'ispezione endovaginale con lo speculum permette al medico di distinguere se le perdite siano effettivamente anormali e se queste provengano dall'orifizio uterino (mucose e, se anormali, gialle) o dalla vagina (non mucose, in quanto l'epitelio vaginale non produce muco). I sintomi o i segni di secrezione vaginale anomala dovrebbero suggerire di valutare il pH dell'essudato vaginale, l'odore di pesce in seguito all'aggiunta di KOH al 10% alle secrezioni vaginali e alcune caratteristiche microscopiche all'osservazione del preparato a fresco (*Trichomonas* mobili e/o "cellule spia") e con KOH al 10% (pseudoife o ife indicative di candidosi vulvovaginale). Per stabilire la causa di un'abnorme secrezione vaginale possono essere utilizzati ulteriori test di laboratorio tra cui la colorazione di Gram, per identificare le alterazioni nella flora batterica vaginale, i nuovi test rapidi per la vaginosi batterica descritti più avanti e una nuova sonda a DNA (il test Affirm) specifica per la ricerca di *T. vaginalis* e *C. albicans*, così come di aumentate concentrazioni di *Gardnerella vaginalis* associate alla vaginosi batterica.

T PERDITE VAGINALI

Esistono vari schemi di terapia antibiotica per le alterazioni delle secrezioni vaginali. Nei paesi in via di sviluppo, dove frequentemente i medici o i farmacisti somministrano farmaci sulla base della sintomatologia senza effettuare un esame obiettivo o test diagnostici specifici, il trattamento con metronidazolo per via orale, sia con lo schema di 2 g in monodose sia con quello della durata di 7 giorni, permette di ottenere risultati soddisfacenti per curare le due cause più frequenti di alterazioni delle secrezioni vaginali: la tricomoniasi e la vaginosi batterica. Il trattamento dei partner sessuali con metronidazolo previene la reinfezione da *Trichomonas* nelle donne, sebbene non sia utile nella prevenzione delle recidive della vaginosi batterica. Negli anni Novanta l'OMS ha pubblicato delle linee guida nelle quali si suggeriva di curare per un'infezione della cervice uterina o una vulvovaginite da *Candida* le donne con alterazioni delle secrezioni vaginali. Retrospettivamente si è potuto notare che queste indicazioni erano errate in quanto raramente le patologie suddette provocano questi sintomi.

Nei paesi industrializzati i medici che trattano perdite vaginali atipiche devono quanto meno distinguere se si tratti di vaginosi batterica o di tricomoniasi in quanto il trattamento specifico ottimale della paziente e del partner differisce per le due condizioni (vedi oltre).

TABELLA 124-5 ASPETTI DIAGNOSTICI E PROTOCOLLI TERAPEUTICI DELLE INFEZIONI VAGINALI

Caratteristiche	Esame normale della vagina	Candidosi vulvovaginale	Vaginite da Trichomonas	Vaginosi batterica
Eziologia	Assenza di infezione; prevalenza di *Lactobacillus*	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Associata a *Gardnerella vaginalis*, vari anaerobi e/o non coltivati e micoplasmi
Sintomi tipici	Nessuno	Prurito e/o irritazione vulvare	Abbondanti secrezioni purulente; prurito vulvare	Lieve aumento di secrezioni maleodoranti
Secrezione				
Quantità	Variabile, di solito esigua	Scarsa	Spesso profusa	Moderata
Colore[a]	Chiaro o biancastro	Bianco	Bianco o giallo	Bianco o grigio
Consistenza	Non omogenea, flocculare	Densa, con placche aderenti	Omogenea	Omogenea, poco vischiosa, che riveste uniformemente le pareti vaginali
Infiammazione dell'epitelio vulvare o vaginale	Assente	Eritema della mucosa vaginale e del vestibolo; comune dermatite vulvare, fissurazioni	Eritema dell'epitelio vaginale e vulvare; vaginite maculare	Assente
pH delle secrezioni vaginali[b]	Generalmente ≤4,5	Generalmente ≤4,5	Generalmente ≥5	Generalmente >4,5
Odore di amine ("di pesce") con KOH al 10%	Assente	Assente	Può essere presente	Presente
Esame microscopico diretto[c]	Cellule epiteliali normali; prevalenza di *Lactobacillus*	Leucociti, cellule epiteliali; miceli o pseudomiceli in più dell'80% dei casi sintomatici con esame colturale positivo per *C. albicans*	Leucociti; *Trichomonas* mobili riscontrabili nell'80-90% delle pazienti sintomatiche, con minor frequenza in quelle asintomatiche	"Cellule spia"; rari leucociti; lattobacilli assenti o in numero esiguo per la presenza, al Gram, di un'abbondante flora microbica mista che comprende quasi sempre *G. vaginalis* e germi anaerobi (score di Nugent ≥7)
Altri reperti di laboratorio		Isolamento di *Candida* spp.	Isolamento di *T. vaginalis* o NAAT[d] positivo	
Terapia usuale	Nessuna	Azolici topici per via endovaginale (per es., miconazolo o clotrimazolo, 100 mg/die per 7 giorni) Fluconazolo, 150 mg per os in unica somministrazione	Metronidazolo o timidazolo, 2 g per os (in dose singola) Metronidazolo, 500 mg per os 2 volte/die per 7 giorni	Metronidazolo, 500 mg per os 2 volte/die per 7 giorni Clindamicina, crema vaginale al 2%, un intero applicatore per via endovaginale ogni notte per 7 giorni
Trattamento usuale del partner	Nessuno	Nessuno; trattamento topico se presente dermatite da *Candida* del pene	Ricerca di STD; trattamento con metronidazolo, 2 g per os (in singola dose)	Ricerca di STD; nessuna terapia se normale

[a] Il colore delle secrezioni è valutato mettendole a confronto con un tampone bianco.
[b] La determinazione del pH è inutile se vi è sangue.
[c] Per la ricerca di funghi il liquido vaginale viene macerato con KOH al 10% prima dell'esame microscopico diretto; per gli altri esami le secrezioni vengono mescolate con soluzione fisiologica (1:1). La colorazione di Gram è eccellente per lieviti (meno predittivo di vulvovaginite) e pseudoife o ife (fortemente predittive di vulvovaginite) e per distinguere la flora batterica mista tipica della vaginosi batterica, ma è meno sensibile della soluzione fisiologica per la ricerca di *T. vaginalis*.
[d] NAAT, test di amplificazione degli acidi nucleici (dove disponibile).

Vaginite da *Trichomonas vaginalis* (Vedi anche Cap. 208) L'infezione sintomatica da *Trichomonas vaginalis* porta a una secrezione vaginale profusa, gialla, purulenta e omogenea con irritazione della vulva, spesso accompagnata da infiammazione evidente dell'epitelio vaginale e vulvare e da lesioni petecchiali della cervice uterina (la cosiddetta cervice a fragola, rilevabile con la colposcopia). Il pH del secreto vaginale sale oltre 5. L'esame microscopico diretto delle secrezioni vaginali, miscelate con soluzione salina, di donne con segni e sintomi tipici della tricomoniasi rivela la presenza di *Trichomonas* mobili nella maggior parte dei casi con esame colturale positivo. L'esame colturale è comunque necessario per l'identificazione del microrganismo. La tecnica NAAT per *T. vaginalis* è sensibile quanto o più della coltura e la tecnica NAAT sulle urine ha rilevato una prevalenza sorprendentemente elevata in maschi afferenti a numerosi centri per STD negli Stati Uniti. Il trattamento dei pazienti sintomatici e di quelli asintomatici porta a una riduzione del rischio di trasmissione e previene lo sviluppo successivo della sintomatologia.

T VAGINITE DA TRICOMONAS VAGINALIS

Solo i nitroimidazoli (per es., metronidazolo e tinidazolo) curano efficacemente la tricomoniasi. Una dose singola di 2 g di metronidazolo è più efficace e decisamente meno costosa rispetto alle alternative. Il tinidazolo ha un'emivita più lunga rispetto al metronidazolo ed è utile nel trattare la tricomoniasi dopo fallimento terapeutico con metronidazolo. Il trattamento contestuale del partner di sesso maschile, spesso facilitato consegnando il farmaco alla paziente e ricordando di non assumere alcol durante la terapia, riduce in modo significativo il rischio della comparsa di recidive e di creare un serbatoio di infezione; trattare il partner è lo standard di cura. Il trattamento con metronidazolo in gel allo 0,75% per via endovaginale, sebbene moderatamente efficace contro la vaginosi batterica, non è sicuro per la vaginite da *Trichomonas*. L'uso del metronidazolo per via sistemica viene sconsigliato durante il primo trimestre di gravidanza, mentre è ritenuto sicuro in quelli successivi. In un ampio studio randomizzato il trattamento con metronidazolo per la tricomoniasi durante la gravidanza non ha ridotto – anzi ha in realtà aumentato – la frequenza della morbilità perinatale.

Vaginosi batterica Questa sindrome (conosciuta in passato come vaginite aspecifica, vaginite da *Haemophilus*, vaginite da anaerobi o perdite vaginali associate alla *Gardnerella*) è caratterizzata da sintomi come secrezioni vaginali maleodoranti, bianche e moderatamente aumentate in quantità, che appaiono omogenee, di bassa viscosità e che rivestono uniformemente la mucosa vaginale. Un'osservazione interessante è che l'acquisizione di una nuova infezione da HPV in giovani donne è associata a un rischio maggiore di sviluppare successivamente una vaginosi batterica. Altri fattori di rischio includono la molteplicità di partner sessuali e rapporti sessuali recenti con un nuovo partner, ma il trattamento del partner maschile con metronidazolo non riduce le recidive nelle donne con questa patologia.

Il liquido vaginale delle donne con vaginosi batterica presenta concentrazioni nettamente aumentate e prevalenti di *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* e di vari batteri anaerobi (per es., *Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp. [chiamate in passato *Bacteroides*] e alcune *Peptostreptococcus* spp.) e assenza di *Lactobacillus* spp. producenti perossido di idrogeno, che costituisce l'elemento più importante della flora batterica vaginale e che probabilmente protegge da alcune infezioni cervicali e vaginali. L'utilizzo a largo spettro della reazione polimerasica a catena (*polymerase chain reaction*, PCR) con l'amplificazione della subunità 16S dell'rDNA nel fluido vaginale, con conseguente identificazione delle diverse specie batteriche attraverso varie tecniche, ha documentato una più ampia e inaspettata varietà batterica, comprendente numerose specie uniche non precedentemente isolate (per es., tre specie dell'ordine dei Clostridiales che appaiono specificamente associate alla vaginosi batterica; Fig. 124-2). Sono state inoltre riscontrate sequenze di DNA correlate ad *Atopobium vaginae*, un organismo fortemente associato alla vaginosi batterica, resistente al metronidazolo e frequentemente riscontrato in donne con vaginosi batterica ricorrente dopo il trattamento con metronidazolo. Altre specie recentemente implicate nella vaginosi batterica comprendono *Lactobacillus iners*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* e *Dialister*.

La vaginosi batterica viene classicamente diagnosticata clinicamente con i criteri di Amsel, comprendenti tre delle seguenti quattro anormalità: 1) segni obiettivi di aumentate perdite omogenee e biancastre; 2) pH delle secrezioni superiore a 4,5; 3) odore di pesce dopo avere aggiunto KOH al 10% alle secrezioni vaginali (attribuibile ad amine volatili come la trimetilamina); 4) dimostrazione al microscopio di "cellule spia" (cellule dell'epitelio vaginale ricoperte da coccobacilli, che hanno un aspetto granulare e bordi irregolari; Fig. 124-3) nello striscio di secrezioni vaginali miscelate con soluzione fisiologica in rapporto 1:1. Un test diagnostico su scheda facilita lo screening del fluido vaginale per la rilevazione di valori di pH superiori a 4,5 e delle amine e un test su striscia permette la rilevazione della prolina aminopeptidasi, un enzima associato a questa sindrome.

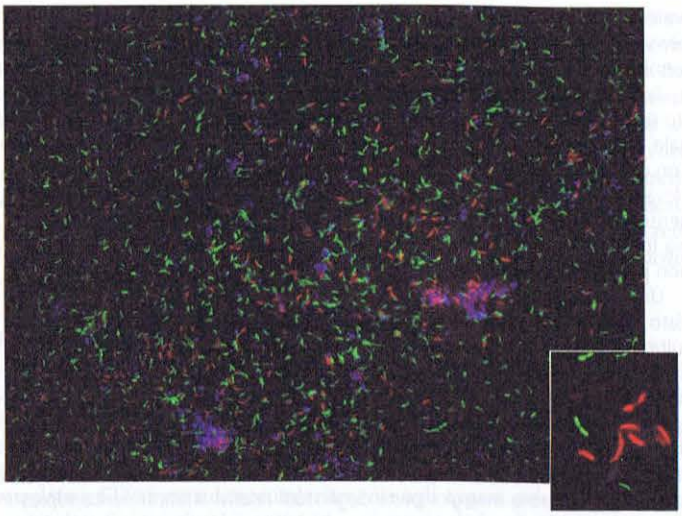


FIGURA 124-2 L'amplificazione a largo spettro con reazione polimerasica a catena (PCR) della subunità 16S dell'rDNA nel fluido vaginale di una donna con vaginosi batterica mostra un tappeto di batteri che ibridizzano con sonde per il batterio 1 associato a vaginosi batterica (BVAB1, visibile come un sottile bastoncello ricurvo di colore verde) e per *Mobiluncus* (rosso). L'inserto mostra che *Mobiluncus* (rosso) è più grande di BVAB1 (verde) ma che entrambi hanno morfologia simile (bastoncelli ricurvi). (*Riproduzione autorizzata da DN Fredricks et al.*)

T VAGINOSI BATTERICA

La posologia standard del metronidazolo per il trattamento della vaginosi batterica è di 500 mg per via orale due volte al giorno per 7 giorni. La dose singola di 2 g di metronidazolo raccomandata per la terapia della tricomoniasi ottiene guarigioni a breve termine lievemente inferiori. Negli Stati Uniti è approvato l'utilizzo, non gravato da alcuna tossicità sistemica, della crema al 2% di clindamicina per uso topico (un applicatore intero [5 g, contenenti 100 mg di clindamicina fosfato] la sera per 7 giorni) o del gel allo 0,75% di metronidazolo (un applicatore intero [5 g, contenenti 37,5 mg di metronidazolo] due volte al giorno per 5 giorni). Altre formulazioni approvate comprendono la clindamicina per via

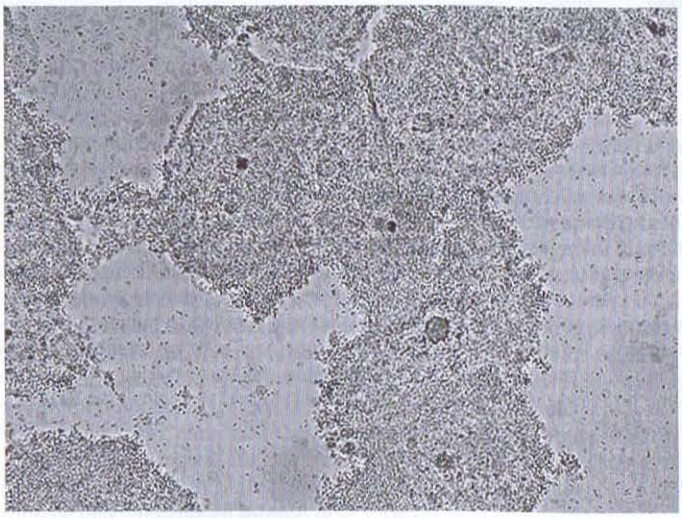


FIGURA 124-3 Esame a fresco di fluido vaginale che mostra le tipiche "cellule spia" in una donna con vaginosi batterica. Si notino i margini delle cellule epiteliali che appaiono oscurati e granulosi per l'aderenza di numerosi batteri (400 x). [*Immagine fornita da Lorna K. Rabe, riprodotta con autorizzazione di S. Hillier e al., in KK. Holmes et al. (eds). Sexually Transmitted Diseases, 4ª ed., New York, McGraw Hill, 2008*].

orale (300 mg due volte al giorno per 7 giorni) e la clindamicina ovuli (100 mg per via vaginale la sera per 3 giorni). Malauguratamente, le ricorrenze a lungo termine (alcuni mesi) sono fastidiosamente comuni sia dopo il trattamento orale sia dopo quello topico. Un trial randomizzato che ha messo a confronto questo gel intravaginale contenente 37,5 mg di metronidazolo con un ovulo vaginale contenente 500 mg di metronidazolo associato a nistatina (quest'ultimo non commercializzato negli Stati Uniti) ha mostrato tassi significativamente più elevati di recidiva di vaginosi batterica con il regime di 37,5 mg; questi dati suggeriscono l'importanza di utilizzare dosi di metronidazolo più elevate nella terapia topica intravaginale. Il trattamento del partner maschile con metronidazolo non previene la recidiva di vaginosi batterica.

Un trial randomizzato sull'assunzione di lattobacilli per via orale ha evidenziato percentuali ridotte di vaginosi batterica ricorrente; comunque questo risultato non è stato al momento né confermato né confutato. Un trial multicentrico randomizzato negli Stati Uniti non ha evidenziato benefici dalla somministrazione ripetuta di lattobacilli produttori di perossido di idrogeno per via topica intravaginale successiva al trattamento della vaginosi batterica con metronidazolo. Una metanalisi di 18 studi ha concluso che la vaginosi batterica in gravidanza aumenta sostanzialmente il rischio di parto pretermine o di aborto spontaneo. Comunque la maggior parte degli studi relativi al trattamento topico intravaginale della vaginosi batterica con clindamicina durante la gravidanza non ha riscontrato una riduzione degli esiti negativi della gravidanza. Numerosi trial sul trattamento del metronidazolo orale durante la gravidanza hanno dato risultati discordanti e una Cochrane review del 2007 ha concluso che il trattamento delle donne con vaginosi batterica in gravidanza – anche in quelle con precedente parto pretermine – non ha ridotto il rischio di parto pretermine.

Prurito, infiammazione e irritazione vulvovaginali La candidosi vulvovaginale provoca prurito vulvare, bruciore o irritazione, generalmente senza aumento delle secrezioni vaginali o cattivo odore. L'herpes genitale può portare a sintomi simili e alla formazione di lesioni a volte difficili da distinguere dalle ragadi e dall'infiammazione da candidosi. I segni di candidosi vulvovaginale comprendono eritema, edema, ragadi e dolorabilità vulvare. La candidosi porta a secrezioni vaginali che talvolta assomigliano a placche bianche simili al mughetto o a ricotta fresca che aderiscono scarsamente alla mucosa vaginale. *C. albicans* è responsabile di quasi tutti i casi sintomatici di candidosi vulvovaginale e generalmente deriva dai ceppi che hanno colonizzato la vagina o il tratto intestinale. Il termine vulvovaginite complicata da candida include condizioni quali le frequenti recidive (4 o più episodi all'anno), la presentazione insolitamente grave, l'infezione da specie di *Candida* non-*albicans*, l'insorgenza in donne con diabete non controllato, debilitate, immunocompromesse o in gravidanza.

La diagnosi di candidosi vulvovaginale si basa usualmente sulla dimostrazione di ife o pseudoife all'esame microscopico diretto del secreto vaginale miscelato con soluzione fisiologica o con KOH al 10% od osservato dopo colorazione di Gram. L'esame microscopico diretto è meno sensibile di quello colturale, ma maggiormente correlato al quadro clinico.

T PRURITO, INFIAMMAZIONE E IRRITAZIONE VULVOVAGINALI

La presenza di un quadro clinico riferibile a candidosi vulvovaginale giustifica il trattamento con farmaci imidazolici (per es., miconazolo o clotrimazolo), generalmente somministrati per via endovaginale, per 3-7 giorni (Tab. 124-5). Essendo disponibili come farmaci da banco, il prezzo di questi preparati è sceso notevolmente rendendo più facile il trattamento delle donne con frequenti recidive di vulvovaginiti micotiche. Purtroppo la maggior parte delle donne che utilizza questi medicinali non ha in realtà un'infezione da *Candida*, ma altri tipi di infezione che necessitano chiaramente di diversi approcci terapeutici. Per questo motivo sarebbe opportuno che utilizzassero di propria iniziativa tali preparati solo le pazienti con sintomatologia evidente e una storia di precedenti episodi di infezione vulvovaginale fungina documentati da uno specialista. Il trattamento di breve durata con azoli somministrati per via topica intravaginale è efficace per il trattamento della vulvovaginite da *Candida* non complicata (per es., clotrimazolo, due compresse vaginali da 100 mg al giorno per 3 giorni; o miconazolo, un ovulo vaginale da 1200 mg in dose singola). Un altro schema efficace, frequentemente utilizzato, consiste nella singola somministrazione di 150 mg di fluconazolo. La gestione dei casi complicati (vedi sopra) e dei casi che non rispondono al trattamento standard per via topica o al trattamento orale monodose in genere si basa sulla terapia per via orale prolungata o periodica; questa situazione è discussa in dettaglio nelle linee guida al trattamento STD 2006 pubblicate dai Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Il trattamento dei partner sessuali non è indicato di routine.

Altre cause di vaginite o di alterazione delle secrezioni vaginali Nella vaginite ulcerativa associata alla sindrome da shock tossico stafilococcico si può identificare facilmente lo *Staphylococcus aureus* sia all'esame diretto del liquido vaginale colorato con Gram, sia all'esame colturale. Nella vaginite infiammatoria desquamativa lo striscio di liquido vaginale mostra neutrofili, una massiva quantità di cellule epiteliali vaginali desquamate con un aumentato numero di cellule parabasali e cocchi Gram-positivi; questa sindrome risponde al trattamento con clindamicina in crema al 2%. Altre cause di vaginite o di sintomi vulvovaginali comprendono la presenza di corpi estranei ritenuti (come gli assorbenti interni), l'uso del diaframma, di spermicidi vaginali o di preparati o irrigazioni antisettiche vaginali, l'atrofia dell'epitelio vaginale (in donne in postmenopausa o durante periodi prolungati di allattamento al seno nel periodo postpartum), le reazioni allergiche al lattice dei profilattici, le afte vaginali associate all'infezione da HIV o alla sindrome di Behçet, l'infiammazione del vestibolo vaginale (sindrome tuttora poco conosciuta).

CERVICITE MUCOPURULENTA

Il termine cervicite mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*, MPC) identifica l'infiammazione dell'epitelio colonnare e dello strato subepiteliale dell'endocervice e di ogni epitelio colonnare contiguo esposto in sede esocervicale in associazione a ectropion. La MPC rappresenta la controparte femminile "silente" dell'uretrite nel maschio, presenta una simile frequenza ed è normalmente causata dai medesimi patogeni (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o – come mostrato da studi caso-controllo – *M. genitalium*); la MPC, però, è di più difficile diagnosi. La MPC è la più frequente manifestazione di queste gravi infezioni e può precorrere o rappresentare il segno di un'infezione del tratto genitale superiore, nota anche come *malattia infiammatoria pelvica* (*pelvic inflammatory disease*, PID; vedi oltre). Nella donna gravida la MPC può portare a complicanze ostetriche. In uno studio prospettico condotto a Seattle su 167 pazienti con cervicite mucopurulenta (definita sulla base della presenza di mucopus giallo endocervicale o più di 30 leucociti polimorfonucleati/1000 × per campo microscopico) seguite presso un centro STD negli anni Ottanta e testate per *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, HSV e *T. vaginalis*, poco più di un terzo dei campioni cervicovaginali risultarono negativi per la ricerca di microrganismi (Fig. 124-4).

La diagnosi di MPC si basa sul riscontro di perdite gialle mucopurulente dall'ostio vaginale o di un aumentato numero di leucociti polimorfonucleati (PMN) su strisci di muco endocervicale colorati con la colorazione di Gram o di Papanicolaou. La MPC dovuta a *C. trachomatis* può anche portare a un'ectopia edematosa della cervice (vedi oltre) e a sanguinamento endocervicale, evidenziabile strisciando delicatamente un tampone. A differenza delle infezioni gonococciche o clamidiali, la cervicite da HSV porta a lesioni ulcerative dell'epitelio squamoso stratificato esocervicale e dell'epitelio colonnare. Il riscontro di muco giallo su un tampone bianco prelevato dall'endocervice indica la presenza di leucociti PMN. Il muco, steso con il tampone su un vetrino

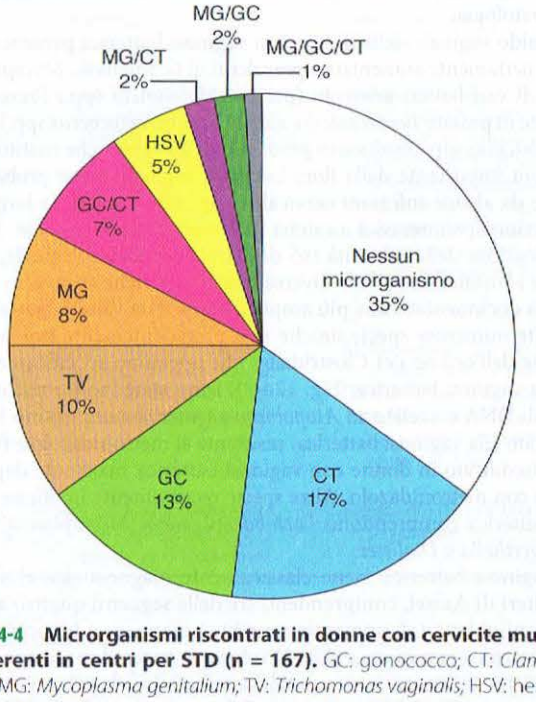


FIGURA 124-4 Microrganismi riscontrati in donne con cervicite mucopurulenta afferenti in centri per STD (n = 167). GC: gonococco; CT: *Clamydia trachomatis*; MG: *Mycoplasma genitalium*; TV: *Trichomonas vaginalis*; HSV: herpes simplex virus. (*Riproduzione autorizzata dalla dott. ssa Lisa Manhart.*)

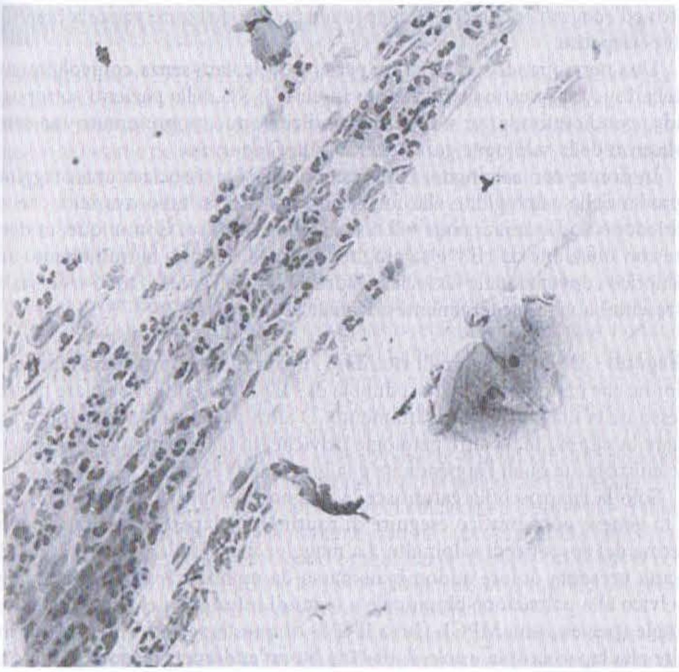


FIGURA 124-5 Muco cervicale colorato con Gram, contenente numerosi leucociti polimorfonucleati. Questa immagine è caratteristica della cervicite mucopurulenta. Si noti che i leucociti non sono visibili nei punti del vetrino contenenti cellule dell'epitelio vaginale, adiacenti a filamenti di muco.

in modo da formare uno strato sottile, va osservato dopo colorazione di Gram: la presenza di almeno 20 leucociti PMN per campo (1000 ×) in filamenti di muco cervicale non contaminati da cellule epiteliali squamose o da batteri della vagina, indica un'endocervicite (Fig. 124-5). Il riscontro di diplococchi intracellulari Gram-negativi in campioni di muco endocervicale raccolti con accuratezza è abbastanza specifico di gonorrea, ma la sensibilità non raggiunge il 50%. In effetti, anche nel caso di MPC sono indicati test più sensibili e specifici per la ricerca di *N. gonorrhoeae* e di *C. trachomatis* (per es., NAAT).

T CERVICITE MUCOPURULENTA

Sebbene i criteri esposti precedentemente per la MPC non abbiano un'alta specificità e nemmeno un alto valore predittivo per infezioni gonococciche o clamidiali, le linee guida del 2006 dei CDC li ritengono validi per iniziare una terapia empirica, in alcune pazienti, in attesa dei risultati dei test. È importante utilizzare antibiotici attivi nei confronti di *C. trachomatis* in donne a maggior rischio nei confronti di questa comune STI (fattori di rischio: età inferiore ai 25 anni, nuovo partner o più partner e rapporti sessuali non protetti), in particolare se non è possibile assicurare il follow-up e se è stato utilizzato un test diagnostico relativamente poco sensibile (non un NAAT). Se nella popolazione adulta di riferimento (per es., giovani adulti, o un centro STD con documentata elevata prevalenza) la prevalenza di questa infezione è elevata (>5%), è indicata una concomitante terapia per gonorrea. In questi casi va effettuato un trattamento in monosomministrazione contro la gonorrea e uno contro l'infezione clamidiale, secondo lo schema per l'uretrite riportato nella tabella 124-4. Nei contesti in cui l'infezione da *Chlamydia* ha una prevalenza nettamente maggiore di quella gonococcica è sufficiente, come terapia empirica iniziale, quella contro la sola *Chlamydia*, in attesa dei risultati del test per la gonorrea. L'eziologia e i benefici potenziali della terapia dell'endocervicite non associata alla gonorrea o all'infezione da clamidia non sono stati stabiliti. Sebbene lo spettro di suscettibilità di *M. genitalium* agli antibiotici non sia stato definitivamente chiarito, il microrganismo spesso persiste dopo la terapia con doxiciclina ed è attualmente accettato l'impiego dell'azitromicina per il trattamento dei casi con possibile infezione da questo agente. Il partner sessuale di una donna con MPC deve essere valutato e deve effettuare una terapia simile a quella scelta per la donna fino al momento in cui il risultato dei test non indichi eventuali infezioni gonococciche o clamidiali in uno o entrambi, giustificando o meno un cambio di terapia.

ECTOPIA CERVICALE

L'ectopia cervicale, spesso etichettata erroneamente come "erosione cervicale", viene confusa facilmente con un'endocervicite infettiva. Nell'ectopia cervicale, caratterizzata dalla presenza di epitelio colonnare monostratificato che si estende dall'endocervice all'esocervice visibile, l'orifizio uterino può contenere del muco chiaro o lievemente torbido ma, generalmente, non giallo. La colposcopia evidenzia un epitelio intatto. Si riscontra durante l'adolescenza e nella prima fase dell'età adulta e regredisce generalmente tra la seconda e la terza decade quando la metaplasia squamosa sostituisce l'epitelio colonnare ectopico. L'uso dei contraccettivi orali favorisce la persistenza o la ricomparsa dell'ectopia, mentre il fumo di sigaretta sembra accelerare lo sviluppo della metaplasia squamosa. Non è indicata la cauterizzazione per l'eliminazione dell'ectopia. L'ectopia può, infine, rendere la cervice più suscettibile all'infezione da *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* o HIV.

MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA

Il termine "malattia infiammatoria pelvica" si riferisce a infezioni che raggiungono l'endometrio e le tube per via ascendente a partire dalla cervice o dalla vagina. L'infezione può estendersi al di là del tratto riproduttivo e generare una peritonite pelvica, peritonite generalizzata, periepatite, perisplenite o ascesso pelvico. Raramente, nelle donne giovani, l'infezione non correlata a STI si estende secondariamente agli organi pelvici: 1) per contiguità da adiacenti focolai settici (per es., appendicite, ileite regionale, diverticolite ecc.), 2) per disseminazione ematogena (per es., nella tubercolosi) o 3) come rara complicanza di malattie tropicali (per es., la schistosomiasi). L'infezione intrauterina può essere primaria (spontanea, generalmente trasmessa per via sessuale) o secondaria a seguito di interventi chirurgici invasivi endouterini (per es., dilatazione o curettage, aborto indotto, inserzione di dispositivi intrauterini [*intrauterine device*, IUD], o isterosalpingografia) o al parto.

Eziologia Gli agenti maggiormente implicati nella genesi della PID includono i principali responsabili di endocervicite (*N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*) e microrganismi presenti nella flora vaginale alterata. In generale, la PID è soprattutto causata da *N. gonorrhoeae* in aree a elevata incidenza di questa condizione – per esempio, in paesi in via di sviluppo e in popolazioni indigenti negli Stati Uniti. In recenti studi di tipo caso-controllo, l'identificazione di *M. genitalium* è risultata significativamente associata alla diagnosi istopatologica di endometrite e a salpingite.

In una proporzione variabile (tipicamente da un terzo a un quarto) di donne con PID osservate negli Stati Uniti si isolano microrganismi anaerobi e facoltativi (in particolare specie del genere *Prevotella*, peptostreptococchi, *E. coli*, *Haemophilus influenzae* e streptococchi di gruppo B) e micoplasmi genitali a partire da campioni di essudato peritoneale e di tube del Falloppio ottenuti in laparascopia. Le difficoltà nell'identificare l'esatta eziologia microbica in casi individuali di PID – a meno di usare procedure invasive per la raccolta del campione – ha ripercussioni nell'approccio per la terapia antimicrobica empirica di questa condizione.

Epidemiologia Negli Stati Uniti, la stima annuale del numero di prime visite mediche per PID nelle donne tra i 15 e i 44 anni è scesa da una media di 400 000 durante gli anni Ottanta a 250 000 nel 1999 e a 176 000 nel 2005. L'ospedalizzazione per PID acuta negli Stati Uniti è costantemente diminuita negli anni Ottanta e nei primi anni Novanta, ma dal 1995 si è mantenuta abbastanza costante con 70 000-100 000 casi per anno. Tra i fattori di rischio importanti vi sono la presenza di infezione endocervicale o vaginosi batterica, una storia di salpingite o di recente irrigazione vaginale e l'utilizzo dello IUD (specialmente in donne nullipare, nei primi mesi dopo l'inserzione e in donne con molteplici partner). Altri fattori iatrogeni, come la dilatazione con curettage o il taglio cesareo, possono incrementare il rischio di PID, specialmente in donne con cervicite gonococcica o da *Chlamydia* o vaginosi batterica. L'esordio dei sintomi della PID associata a *N. gonorrhoeae* o a *C. trachomatis* si verifica spesso durante o subito dopo il periodo mestruale, il che suggerisce che la mestruazione possa rappresentare un fattore di rischio per l'estensione dell'infezione dalla cervice e dalla vagina. L'inoculazione sperimentale nelle tube di Falloppio di primati inferiori ha consentito di accertare che l'esposizione ripetuta a *C. trachomatis* conduce al massimo grado di infiammazione e danno tissutale; quindi, fattori immunopatologici probabilmente contribuiscono alla patogenesi della salpingite da *Chlamydia*. Le donne che fanno uso di contraccettivi orali sembrano presentare un minor rischio di PID sintomatica e la sterilizzazione tubarica riduce il rischio di salpingite impedendo la diffusione intraluminale dell'infezione all'interno delle tube.

Manifestazioni cliniche • ***ENDOMETRITE: SINDROME PATOLOGICA CLINICA*** Uno studio condotto su donne con sospetto clinico di PID sottoposte sia a biopsia endometriale sia a laparoscopia ha dimostrato che donne con endometrite isolata si differenziavano da quelle con salpingite associata

per una significativamente minore frequenza di dolore al quadrante inferiore, annessiale, alla mobilizzazione della cervice, o di dolorabilità di rimbalzo, alla palpazione addominale; febbre; elevati valori di proteina C reattiva. In aggiunta, le donne con endometrite isolata si differenziavano da quelle senza endometrite e salpingite per una maggiore frequenza di gonorrea, infezione da *Chlamydia* e fattori di rischio come le irrigazioni vaginali o uso di IUD. Nel complesso, le donne con endometrite isolata presentavano un quadro intermedio tra le donne senza endometrite o salpingite e quelle con salpingite associata riguardo a fattori di rischio, manifestazioni cliniche, prevalenza di infezioni cervicali e livelli elevati di proteina C reattiva. Le donne con endometrite isolata sono a basso rischio di conseguente occlusione tubarica e infertilità rispetto a quelle con salpingite.

SALPINGITE I sintomi della salpingite non tubercolare classicamente sono preceduti da perdite vaginali gialle o maleodoranti causate da una MPC e/o dalla vaginosi batterica; iniziano con dolore addominale centrale e perdite ematiche anomale imputabili all'endometrite ed evolvono verso la comparsa di dolore addominale bilaterale ai quadranti inferiori e dolore pelvico per lo sviluppo di salpingite, con nausea, vomito e dolorabilità addominale se si sviluppa peritonite.

Il dolore addominale nella salpingite non tubercolare è generalmente descritto come sordo od ovattato. In alcuni casi il dolore è assente o atipico e vengono identificati reperti di infiammazione attiva nel corso di altre procedure, come durante una laparoscopia per infertilità. Perdite ematiche anomale precedono o coincidono con l'esordio del dolore in circa il 40% delle donne con PID; sintomi di uretrite (disuria) sono presenti nel 20% e sintomi di proctite (dolore anorettale, tenesmo, perdite rettali o sanguinamento) si osservano occasionalmente in donne con infezione gonococcica o da *Chlamydia*.

L'esame con speculum dimostra la presenza di una MPC (perdite endocervicali giallastre, sanguinamento indotto dal toccamento) nella maggioranza delle donne con PID da gonococco o *Chlamydia*. Il dolore alla mobilizzazione passiva della cervice è dovuto allo stiramento dei legamenti annessiali del lato verso il quale si sposta la cervice. La palpazione bimanuale dimostra dolorabilità al fondo uterino in casi di endometrite e dolorabilità degli annessi in casi di salpingite, che normalmente, ma non necessariamente, è bilaterale. Una massa annessiale è rilevabile in circa il 50% delle donne con salpingite acuta, ma la valutazione degli annessi non è affidabile in donne con dolorabilità spiccata. La temperatura supera inizialmente i 38 °C solo in un terzo circa delle donne con salpingite acuta. Tra i dati di laboratorio anomali nelle donne con salpingite acuta si segnala l'incremento della velocità di eritrosedimentazione (VES) nel 75% dei casi e una leucocitosi periferica in circa il 60%.

Al contrario delle forme non tubercolari, la salpingite specifica insorge frequentemente in donne in età più avanzata, spesso in menopausa. I sintomi d'esordio includono perdite ematiche vaginali anomale, dolore (inclusa la dismenorrea) e infertilità. In circa un quarto di queste donne era stata riscontrata una massa annessiale. La biopsia endometriale dimostra granulomi tubercolari e rende disponibile materiale idoneo per l'esame colturale.

PERIEPATITE E PERIAPPENDICITE Dolore e dolorabilità palpatoria in sede addominale superiore di tipo pleuritico (generalmente localizzata al quadrante superiore destro) si sviluppano nel 3-10% delle donne con PID acuta. I sintomi di periepatite insorgono durante o dopo l'insorgenza della sintomatologia della PID e possono mascherare il dolore addominale inferiore, indirizzando erroneamente verso la diagnosi di colecistite. In circa il 5% dei casi di salpingite acuta, la laparoscopia eseguita nelle fasi iniziali dimostra infiammazione periepatica, dall'edema all'eritema della capsula epatica all'essudato con briglie fibrinose tra il peritoneo viscerale e quello parietale. Se il trattamento non è tempestivo, la laparoscopia in epoca più tardiva dimostra briglie aderenziali a "corda di violino", dense, sul fegato; dolore cronico, sotto sforzo o da posizione, è presente al quadrante superiore destro quando le aderenze sono soggette a trazione. Sebbene la periepatite, anche nota come *sindrome di Fitz-Hugh-Curtis*, sia stata a lungo attribuita specificamente alla salpingite gonococcica, la maggior parte dei casi è attualmente attribuita alla salpingite da *Chlamydia*. In pazienti con salpingite da *Chlamydia* i livelli sierici di anticorpi per *C. trachomatis* in microimmunofluorescenza sono tipicamente molto più elevati in presenza di periepatite.

I reperti obiettivi sono caratterizzati da dolorabilità al quadrante superiore destro e, abitualmente dolorabilità annessiale e cervicite, anche nelle pazienti i cui sintomi non suggeriscono la presenza di salpingite. I risultati dei test di funzionalità epatica e l'ecografia epatica sono quasi invariabilmente normali. La presenza di MCP e dolorabilità annessiale in una giovane donna con dolore pleuritico subacuto al quadrante superiore destro ed ecografia della colecisti normale deve indirizzare verso la diagnosi di periepatite.

Una periappendicite (sierosite periappendicolare senza coinvolgimento della mucosa intestinale) è rilevata in circa il 5% delle pazienti sottoposte ad appendicectomia per sospetta appendicite e può rappresentare una complicanza della salpingite gonococcica o da *Chlamydia*.

In donne con salpingite, l'infezione da HIV si associa a una maggiore gravità della salpingite e alla formazione di ascessi tubo-ovaricici che richiedono l'ospedalizzazione e il drenaggio chirurgico. Comunque, in donne con infezione da HIV e salpingite, la risposta clinica al trattamento antibiotico convenzionale (associata al drenaggio dell'ascesso tubo-ovarico, se presente) appare generalmente adeguata.

Diagnosi Bisogna evitare di ritardare l'inizio di un'appropriata terapia in donne che hanno una diagnosi dubbia di PID; è preferibile sbagliare per eccesso nella diagnosi e nel trattamento. D'altra parte, è essenziale differenziare la salpingite da altre patologie pelviche, in particolare dalle emergenze chirurgiche quali l'appendicite e la gravidanza ectopica.

Solo la laparoscopia garantisce la diagnosi definitiva di salpingite, ma è in genere poco pratico eseguire di routine una laparoscopia per la conferma del sospetto di salpingite. La maggior parte delle pazienti con PID acuta presenta dolore addominale basso da meno di 3 settimane, dolore pelvico alla palpazione bimanuale e segni di infezione del basso tratto genitale (per es., una MPC). Circa il 60% di queste pazienti ha una salpingite alla laparoscopia e solo il 10-20% ha un'endometrite isolata. In donne con questi segni e sintomi, altri reperti suggestivi di salpingite sono la temperatura rettale superiore a 38 °C, una massa annessiale palpabile e l'elevazione della VES sopra i 15 mm/ora; le donne con uno di questi ulteriori segni hanno una probabilità del 68% di avere una salpingite alla laparoscopia e la probabilità sale al 90% in presenza di due reperti e al 96% in presenza di tutti e tre i reperti. Tuttavia, solo il 17% delle donne con salpingite confermata alla laparoscopia presenta tutti e tre questi reperti addizionali.

In una donna con dolore e tensione pelvici, un incremento dei PMN (30 per 1000 × per campo microscopico in campioni di muco cervicale) o la presenza di leucociti in numero maggiore rispetto alle cellule epiteliali nel fluido vaginale (in assenza di vaginite da *Trichomonas*, in cui sono presenti anche PMN nelle secrezioni vaginali) aumenta il valore predittivo della diagnosi clinica di PID acuta, così come l'esordio con le mestruazioni, una storia di recenti anomalie mestruali, la presenza di uno IUD, la storia di salpingite o presenza di uretrite nel partner sessuale. La diagnosi di appendicite o altre patologie intestinali è più probabile in presenza di un esordio precoce di anoressia, nausea o vomito, di un esordio del dolore a oltre 14 giorni dal ciclo mestruale, o di dolore unilaterale limitato a un quadrante addominale inferiore. È necessario eseguire il dosaggio della gonadotropina umana corionica β in tutti i casi di sospetta PID; il test è generalmente positivo in donne con gravidanza ectopica. L'ecografia e la risonanza magnetica sono utili per l'identificazione degli ascessi tubo-ovarici o pelvici. La risonanza magnetica delle tube può anche dimostrare l'aumento del diametro tubarico, la presenza di liquido intratubarico o l'ispessimento della parete tubarica in casi di salpingite.

Il vantaggio primario e indiscusso della laparoscopia nelle donne con dolore pelvico è l'esclusione di patologie di interesse chirurgico. Alcuni dei più comuni e gravi problemi che entrano in diagnosi differenziale con la salpingite (per es., l'appendicite acuta, la gravidanza ectopica, il corpo luteo emorragico, i tumori ovarici) sono monolaterali. Il dolore monolaterale e la presenza di una massa pelvica, sebbene non siano incompatibili con una diagnosi di PID, rappresentano una sicura indicazione alla laparoscopia, a meno che il quadro clinico non suggerisca piuttosto una laparotomia. Altri reperti clinici atipici che indicano l'opportunità di una laparoscopia sono l'assenza di un'infezione del basso tratto genitale, il ritardo mestruale, il test gravidico positivo o la mancata risposta a un trattamento adeguato. La biopsia endometriale è sensibile e specifica per la diagnosi di endometrite, che ha una buona correlazione con la presenza di salpingite.

È consigliabile eseguire tamponi cervicali per la colorazione di Gram per l'identificazione di polimorfonucleati e diplococchi Gram-negativi e per la ricerca di *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* con NAAT. La diagnosi clinica di PID eseguita da esperti ginecologi è confermata dalla laparoscopia o dalla biopsia endometriale in circa il 90% delle donne con coltura positiva per *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Presso la clinica per STD e la clinica ginecologica di Pittsburgh l'endometrite è risultata significativamente associata all'infezione cervicale gonococcica o da *Chlamydia*, oppure alla vaginosi batterica, anche in donne senza sintomatologia di PID acuta, essendo presente rispettivamente nel 26, 27 e 15% delle donne con queste infezioni.

MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA

Le linee guida dei CDC del 2006 raccomandano di iniziare il trattamento empirico per PID nelle giovani donne sessualmente attive e nelle donne a rischio per PID in presenza di dolore pelvico o addominale basso, se non vengono identificate altre cause e se l'esame pelvico evidenzia uno o più dei seguenti criteri per PID: dolore alla mobilizzazione della cervice, dolorabilità del corpo uterino o degli annessi.

Le donne con sospetta PID possono ricevere cure ambulatoriali oppure ospedaliere. Nello studio multicentrico Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH), 831 donne con segni e sintomi di PID di grado lieve o moderato sono state randomizzate al trattamento con cefoxitina e doxiciclina per via endovenosa in regime di ricovero oppure con cefoxitina dose singola per via intramuscolare e doxiciclina per via orale in regime ambulatoriale. I risultati del trattamento a breve e a lungo termine, in termini clinici e microbiologici, sono risultati equivalenti nei due gruppi. Tuttavia, potrebbe essere indicata l'ospedalizzazione quando: 1) la diagnosi è dubbia e non è stato possibile escludere emergenze chirurgiche come l'appendicite o la gravidanza ectopica; 2) la paziente è gravida; 3) vi è il sospetto di ascesso pelvico; 4) la sintomatologia è grave o la presenza di nausea e vomito sconsigliano la terapia ambulatoriale; 5) la paziente ha l'infezione da HIV; 6) la paziente ha difficoltà a completare o tollerare il regime ambulatoriale; 7) la paziente non ha risposto al trattamento ambulatoriale. Alcuni esperti preferiscono ospedalizzare anche le adolescenti con PID per la terapia iniziale, sebbene le donne giovani assumano la terapia domiciliare altrettanto correttamente delle donne più anziane.

I regimi di combinazione per la gestione ambulatoriale o parenterale della PID sono riportati nella **tabella 124-6**. Le donne trattate ambulatorialmente dovrebbero ricevere un regime combinato ad ampio spettro, come ceftriaxone per possibile infezione da gonococco e doxiciclina per possibile infezione da clamidia. Il metronidazolo può essere aggiunto, se tollerato, per potenziare l'attività verso gli anaerobi. Né la doxiciclina né i fluorchinoloni sono attualmente considerati efficaci verso l'infezione gonococcica. Sebbene le linee guida dei CDC del 2006 per il trattamento ambulatoriale della PID comprendano l'opzione dell'utilizzo del fluorchinolone orale, con o senza metronidazolo, per 14 giorni, queste linee guida sono già superate per l'emergere di resistenza del gonococco ai fluorchinoloni. Sebbene siano disponibili pochi studi metodologicamente corretti (specialmente con follow-up appropriatamente lungo), una metanalisi suggerisce che si può ottenere un beneficio dall'aggiunta di un farmaco attivo contro gli anaerobi.

In pazienti ospedalizzate i seguenti regimi hanno prodotto risultati virtualmente identici in uno studio randomizzato multicentrico:

1. Doxiciclina (100 mg 2 volte al giorno, per via endovenosa o per os) più cefotetan (2 g e.v. ogni 12 ore) o cefoxitina (2 g e.v. ogni 6 ore). Questi farmaci vanno somministrati per via endovenosa per almeno 48 ore dopo il miglioramento delle condizioni della paziente e seguiti poi da doxiciclina (100 g 2 volte al giorno per os) fino a completare 14 giorni di trattamento.
2. Clindamicina (900 mg e.v. ogni 8 ore) più gentamicina (2 mg/kg e.v. o i.m., seguiti da 1,5 mg/kg ogni 8 ore) in pazienti con normale funzione renale. La monosomministrazione quotidiana di gentamicina (sommando in una dose singola le due dosi totali giornaliere) non è stata formalmente valutata nella PID, ma si è dimostrata efficace in altre infezioni gravi e potrebbe costituire un'alternativa.

TABELLA 124-6 REGIMI ANTIMICROBICI DI COMBINAZIONE RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO AMBULATORIALE O PARENTERALE DELLA PID

Regimi ambulatoriali	Regimi parenterali
Regime A	Iniziare il trattamento parenterale con uno dei regimi elencati di seguito; continuare la terapia parenterale per 48 ore dopo il miglioramento clinico; quindi passare al trattamento ambulatoriale come descritto nel testo
Ofloxacina 400 mg per os 2 volte al giorno per 14 giorni	
oppure	
Levofloxacina 500 mg per os 1 volta al giorno per 14 giorni	
più[a]	
Metronidazolo 500 mg per os 2 volte al giorno per 14 giorni	
Regime B	**Regime A**
Ceftriaxone 250 mg i.m. in dose singola	Cefotetan 2 g e.v. ogni 12 ore
	oppure
	Cefoxitina 2 g e.v. ogni 6 ore
più	*più*
Doxiciclina 100 mg 2 volte al giorno per 14 giorni	Doxiciclina 100 mg e.v. o per os ogni 12 ore
più[a]	**Regime B**
Metronidazolo 500 mg per os 2 volte al giorno per 14 giorni	Clindamicina 900 mg e.v. ogni 8 ore
	più
	Gentamicina, dose di carico di 2 mg/kg e.v. o i.m., poi dose di mantenimento di 1,5 mg/kg ogni 8 ore

[a] Alcuni esperti raccomandano l'aggiunta di metronidazolo.

Fonte: Centers for Diseases Control and Prevention, MMWR Reccomm Rep 55 (RR-11):1, 2006; riproduzione autorizzata, con modifiche.

La terapia con questi farmaci deve essere continuata per almeno 48 ore dopo l'iniziale miglioramento delle condizioni della paziente e poi proseguire con la somministrazione orale di doxiciclina (100 mg 2 volte al giorno per os) o clindamicina (450 mg 4 volte al giorno per os) per completare 14 giorni di terapia. In donne con ascesso tubo-ovarico la clindamicina garantisce una maggiore attività sugli anaerobi rispetto alla doxicilina.

FOLLOW-UP Le pazienti ospedalizzate dovrebbero mostrare significativi segni di miglioramento in 3-5 giorni. Le pazienti trattate ambulatorialmente dovrebbero essere rivalutate clinicamente entro 72 ore. Uno studio condotto con interviste telefoniche a donne osservate in pronto soccorso a cui era stata prescritta doxiciclina per os per 10 giorni per il trattamento della PID ha dimostrato che il 28% non aveva iniziato il trattamento e il 41% lo aveva interrotto prima del tempo (dopo un tempo medio di 4,1 giorni), in genere a causa della persistenza dei sintomi, dell'assenza dei sintomi o di effetti collaterali. Le donne con mancata risposta alla terapia ambulatoriale dovrebbero essere ospedalizzate per la terapia parenterale e per ulteriori valutazioni diagnostiche, in particolare l'esecuzione della laparoscopia. I partner sessuali maschili dovrebbero essere esaminati e trattati empiricamente per la gonorrea e l'infezione da clamidia. Dopo il termine della terapia sono indicati test per identificare la persistenza o la recidiva di *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* se i sintomi persistono o recidivano, o se la paziente non ha completato la terapia o è stata nuovamente esposta a un partner sessuale non trattato.

INTERVENTO CHIRURGICO L'intervento chirurgico per il trattamento della salpingite è necessario soltanto in casi di condizioni pericolose per la vita (come la rottura o la minaccia di rottura di ascesso tubo-ovarico) o per il drenaggio di ascessi. Sono in genere sufficienti interventi chirurgici conservativi. Gli ascessi pelvici possono essere drenati per via colpotomica posteriore e il lavaggio peritoneale dovrebbe essere riservato a donne con peritonite generalizzata.

Prognosi Le complicanze tardive comprendono infertilità per occlusione bilaterale delle tube, gravidanza ectopica per cicatrizzazione delle tube in assenza di occlusione, dolore pelvico cronico e salpingiti ricorrenti. Il rischio complessivo di infertilità per occlusione tubarica, in un ampio studio condotto in Svezia, era dell'11% dopo un singolo episodio di salpingite, del 23% dopo due episodi e del 54% dopo tre o più episodi. Uno studio dell'Università di Washington ha determinato che dopo un episodio di PID vi è un incremento di sette volte del rischio di gravidanza ectopica e di otto volte di isterectomia.

Prevenzione Uno studio controllato e randomizzato, progettato per determinare se lo screening selettivo per l'infezione da *Chlamydia* fosse in grado di ridurre l'incidenza di PID, ha dimostrato che le donne sottoposte a screening hanno, nell'anno successivo, un tasso di PID inferiore del 56% rispetto alle donne di controllo. Questi risultati hanno condotto all'inclusione, nelle linee guida nazionali negli Stati Uniti, dello screening mirato di giovani donne per l'infezione da *Chlamydia* come metodo efficace per la riduzione dell'incidenza di PID e la prevenzione delle sequele della PID, oltre alla riduzione della trasmissione sessuale di *C. trachomatis*.

LESIONI ULCERATIVE GENITALI O PERIANALI

Le lesioni ulcerative riflettono un quadro caratteristico di importanti STI, la maggior parte delle quali comporta anche un netto incremento del rischio di trasmissione dell'HIV per via sessuale. In uno studio del 1996 sulle ulcere genitali effettuato in 10 delle città statunitensi con il più alto tasso di lesioni sifilitiche primarie, il test con PCR ha dimostrato la presenza, a livello di queste ulcere, dell'HSV nel 62% dei pazienti, del *Treponema pallidum* nel 13% e dell'*Haemophilus ducreyi* nel 12-20%. È probabile che oggi, negli Stati Uniti e in altri paesi industrializzati, l'herpes genitale causi ancora la maggior parte dei casi di ulcere genitali.

In passato l'ulcera molle venerea (Fig. 124-6) era considerata, per frequenza, la più comune ulcera genitale in Asia e in Africa, seguita dalla sifilide primaria e dall'herpes genitale. Recentemente si è osservato, mediante studi con PCR, che in molti paesi in via di sviluppo è l'infezione da herpesvirus la causa più frequente di ulcera genitale, e questo sia per gli aumentati sforzi effettuati per controllare la diffusione della lue e dell'ulcera venerea, sia per la frequenza delle recidive e per la persistenza dell'infezione da HSV nel crescente numero di pazienti immunodepressi colpiti da HIV. Il linfogranuloma venereo (LGV; Fig. 124-7) e la donovanosi (granuloma inguinale) sono tuttora responsabili di ulcere genitali nei paesi economicamente svantaggiati. Il LGV era virtualmente scomparso nei paesi industrializzati durante i primi 20 anni della pandemia HIV, ma sono state recentemente descritte nuove epidemie in Europa (incluso il

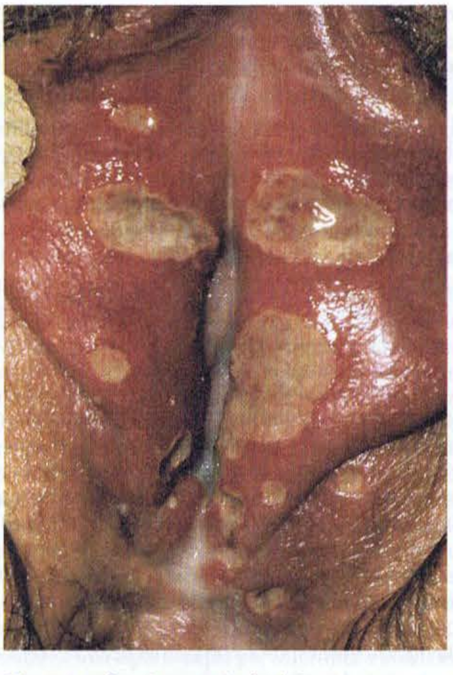


FIGURA 124-6 **Ulcera molle:** ulcere multiple, dolenti a stampo, con margini sottominati delle labbra dopo autoinoculazione.

FIGURA 124-7 **Linfogranuloma venereo:** linfoadenopatia intensamente dolorabile dei linfonodi inguinali e femorali, separati da un solco costituito dal legamento di Poupart. Il "segno della scanalatura" non è specifico per il LGV; questo segno può essere presente, per esempio, nei linfomi.

Regno Unito), nel Nord America e in Australia. In tali epidemie, il LGV è generalmente responsabile di manifestazioni anali o rettali in maschi omosessuali, spesso in associazione all'infezione da HIV o all'epatite C. Altre cause di ulcere genitali comprendono: 1) candidosi e lesioni traumatiche di condilomi genitali, entrambe facilmente diagnosticabili; 2) lesioni localizzate ai genitali di malattie generalizzate della pelle; 3) manifestazioni cutanee di malattie sistemiche, come le ulcere della mucosa genitale nella sindrome di Stevens-Johnson o nella malattia di Behçet.

Diagnosi Sebbene la maggior parte delle lesioni ulcerative non possa essere affidabilmente diagnosticata in base alle caratteristiche cliniche, i reperti clinici ed epidemiologici (Tab. 124-7) possono in genere indirizzare la gestione iniziale (Tab. 124-8) in attesa di altri risultati. Il clinico dovrebbe richiedere la sierologia per sifilide in tutti i casi di ulcere genitali, assieme a uno striscio per l'esame microscopico in campo oscuro o per il test di immunofluorescenza diretta (o l'esame con PCR, se disponibile) per la ricerca del *T. pallidum* in tutte le lesioni a eccezione di quelle con caratteristiche altamente specifiche per HSV (cioè in presenza di vescicole erpetiche). A tutti i pazienti con ulcere genitali dovrebbe essere proposto il test per l'HIV.

Le tipiche vescicole, le pustole o grappoli di ulcere dolenti precedute da lesioni vescicolopustolose indirizzano chiaramente verso una lesione genitale di tipo erpetico rendendo opzionale la ricerca del virus. Molti pazienti desiderano comunque una diagnosi eziologica ed effettivamente poter differenziare tra infezione da HSV-1 e HSV-2 ha implicazioni prognostiche, presentando la seconda una maggiore frequenza di recidive genitali.

Ulcere dure, non dolenti né dolorabili e con linfoadenopatia inguinale non dolente suggeriscono una lesione sifilitica primaria. Se i risultati dell'esame in campo oscuro e di quello sierologico rapido per la sifilide sono inizialmente negativi e il paziente acconsente a sottoporsi a un follow-up durante il quale si asterrà da rapporti sessuali, l'effettuazione di due nuovi esami in campo oscuro nei giorni successivi, prima che si inizi la terapia antibiotica, migliorerà la sensibilità della diagnosi di sifilide. La ripetizione dei test sierologici 1 o 2 settimane dopo il trattamento di una sifilide sieronegativa generalmente dimostra la sieroconversione.

Ulcere atipiche o clinicamente banali (superficiali) possono essere spesso manifestazioni di herpes genitale (anziché le classiche lesioni vescicolopustolose). Nel capitolo 172 sono esaminati i test specifici per la ricerca dell'HSV nelle lesioni. Gli esami sierologici tipo-specifici, ora disponibili in commercio, per la ricerca nel siero degli anticorpi contro HSV-2 possono fornire dei risultati negativi, specialmente quando si tratti di pazienti al primo episodio di herpes genitale in fase precoce o quando l'agente eziologi-

TABELLA 124-7 ASPETTI CLINICI DELLE ULCERE GENITALI

Caratteristiche	Sifilide	Herpes	Ulcera molle	Linfogranuloma venereo	Donovanosi
Periodo di incubazione	9-90 giorni	2-7 giorni	1-14 giorni	3 giorni-6 settimane	1-4 settimane (fino a 6 mesi)
Lesioni primarie	Papula	Vescicola	Pustola	Papula, pustola o vescicola	Papula
Numero di lesioni	Generalmente una	Multiple	Generalmente multiple, possono congiungersi	Generalmente una; spesso non presenti nonostante la linfoadenopatia	Variabile
Diametro	5-15 mm	1-2 mm	Variabile	2-10 mm	Variabile
Margini	Nettamente demarcati, rilevati, arrotondati od ovali	Eritematosi	Sottominati, frastagliati, irregolari	Rilevati, arrotondati o ovali	Rilevati, irregolari
Profondità	Superficiale o profonda	Superficiale	Escavata	Superficiale o profonda	Rilevata
Base	Liscia, non purulenta, ipovascolarizzata	Sierosa, eritematosa, avascolare	Purulenta, sanguina facilmente	Variabile, avascolare	Rossa e vellutata, sanguina facilmente
Indurimento	Consistente	Assente	Molle	Occasionalmente consistente	Consistente
Dolore	Infrequente	Frequentemente dolente	Generalmente molto dolente	Variabile	Raro
Linfoadenopatia	Consistente, non dolente, bilaterale	Consistente, dolente, spesso bilaterale al primo episodio	Dolente, può suppurare, loculata, spesso unilaterale	Dolente, può suppurare, loculata, generalmente unilaterale	Assente, pseudobubbone

Fonte: RM Ballard, in KK Holmes et al. (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4ª ed., New York, McGraw-Hill, 2008.

TABELLA 124-8 TRATTAMENTO INIZIALE DELLE ULCERE GENITALI O PERIANALI

Agenti eziologici usuali
- Herpes simplex virus (HSV)
- *Treponema pallidum* (sifilide primaria)
- *Haemophilus ducreyi* (ulcera molle)

Esami di laboratorio iniziali
- Esame microscopico in campo oscuro; immunofluorescenza diretta o PCR per *T. pallidum*; test RPR o test VDRL per la sifilide (se negativo ma è sospettata la sifilide primaria, ripetere dopo una settimana); esame colturale, immunofluorescenza diretta, ELISA o PCR per HSV; considerare le sierologie specifiche per HSV-2. Nelle aree endemiche: esame colturale o PCR per *H. ducreyi*

Trattamento iniziale

Herpes sospettato o confermato (anamnesi positiva o presenza di vescicole):
trattare come per l'herpes genitale con aciclovir, valaciclovir o famciclovir

Sifilide confermata (positività all'osservazione in campo oscuro, immunofluorescenza o PCR, o RPR reattivo):
Benzatina penicillina 2,4 milioni di unità i.m. in unica somministrazione al paziente, al/ai partner recenti (negli ultimi 3 mesi) sieronegativi e a tutti i partner sieropositivi

Ulcera molle sospettata o confermata (test diagnostico positivo o persistenza delle lesioni con HSV e sifilide esclusi):
Ciprofloxacina, 500 mg per os in monosomministrazione *oppure*
Ceftriaxone, 250 mg i.m. in monosomministrazione *oppure*
Azitromicina, 1 g per os in dose unica

Nota: ELISA, test di immunoassorbimento enzimatico; HSV, herpes simplex virus; PCR, reazione a catena della polimerasi; RPR, reagine plasmatiche rapide; VDRL, Veneral Disease Research Laboratory.

co sia l'HSV-1 (come spesso succede oggi). Si deve aggiungere poi che la positività al test sierologico per l'HSV-2 non prova che la lesione in questione sia di natura erpetica, in quanto circa il 25% della popolazione generale statunitense (e certamente una percentuale ancora superiore di soggetti a rischio per altre STI) acquisisce la sieropositività per HSV-2 nei primi anni dell'età adulta. Sebbene anche i test specifici per HSV-2 commercialmente disponibili negli Stati Uniti non lo siano al 100%, un test sierologico positivo per HSV-2 permette al clinico di informare il paziente che vi è stata una pregressa infezione da herpes genitale, indirizzarlo al riconoscimento precoce dei sintomi di recidiva, raccomandare l'astensione dai rapporti sessuali durante le recidive e discutere l'utilizzo del preservativo o della terapia antivirale soppressiva al fine di ridurre il rischio di trasmissione al partner sessuale.

La positività di un esame colturale per *H. ducreyi* (o di un esame con PCR, se disponibile) è particolarmente utile quando sono presenti ulcere dolenti e purulente, specialmente se accompagnate da linfoadenopatia inguinale con fluttuazione o con eritema sovrastante, quando l'ulcera molle ha un'alta prevalenza nella comunità, o quando il paziente ha avuto recentemente rapporti sessuali in altre aree geografiche dove l'ulcera molle è endemica (per es., in paesi in via di sviluppo). Nel caso di linfonodi ingranditi e fluttuanti occorre effettuare una biopsia per ricercare, con l'esame colturale o con la PCR, *H. ducreyi* o per escludere, con colorazione di Gram all'esame diretto o con esame colturale, la presenza di altri batteri piogeni.

Quando le ulcere genitali persistono oltre il periodo caratteristico degli episodi iniziali erpetici (2-3 settimane), luetici o da cancroide (fino a 6 settimane) e non guariscono con la terapia antibiotica empirica iniziale occorre effettuare, oltre ai test usuali per le infezioni erpetiche, per la sifilide e per l'ulcera molle, una biopsia per escludere la donovanosi, un carcinoma e altre dermatosi non veneree. Infine, è opportuno valutare la sierologia per HIV dal momento che l'herpes genitale cronico è frequente nei pazienti con AIDS.

T LESIONI ULCERATIVE GENITALI O PERIANALI

Il trattamento immediato su base sindromica delle ulcere genitali acute è spesso indicato (dopo avere raccolto nella prima visita tutti i campioni diagnostici necessari) prima ancora che si rendano disponibili i risultati dei test diagnostici, perché per i pazienti con episodi primari o ricorrenti tipici di herpes genitale o anorettale è essenziale l'inizio tempestivo della terapia antivirale (Cap. 172), perché il trattamento immediato riduce il rischio di trasmissione ulteriore e perché alcuni pazienti non ritorneranno per ritirare il risultato dei test diagnostici e farsi prescrivere la terapia. Il paziente con lesioni ulcerative non vescicolari che potrebbe non tornare per le visite di controllo o non interrompere i rapporti sessuali deve essere sottoposto al trattamento iniziale per la sifilide associato alla terapia empirica per l'ulcera molle se vi è stata esposizione in un'area endemica per questa patologia o se è evidente una suppurazione linfonodale. Nei paesi con scarse risorse, in cui non si hanno a disposizione facilmente test diagnostici, l'approccio a un trattamento della sifilide o dell'ulcera molle basato sul quadro clinico ha permesso di intervenire efficacemente su due patologie. Infine, la terapia antibiotica empirica può essere indicata se l'ulcera persiste e la diagnosi rimane incerta dopo una settimana di osservazione, nonostante i test diagnostici effettuati per la sifilide, l'herpes e l'ulcera molle.

PROCTITE, PROCTOCOLITE, ENTEROCOLITE ED ENTERITE

La proctite sessualmente trasmessa, con infiammazione limitata alla mucosa del retto (10-12 cm distali), deriva dall'inoculo rettale diretto dei patogeni responsabili delle tipiche STD. Per contro, un'infiammazione che si estende dal retto al colon (proctocolite), che interessa sia il tenue che il colon (enterocolite) o che colpisce il solo intestino tenue (enterite), può dipendere dall'ingestione dei tipici patogeni intestinali tramite un'esposizione oroanale durante i rapporti sessuali. Un dolore avvertito a livello anorettale e una perdita rettale sanguinolenta suggeriscono una proctite o una proctocolite. La proctite generalmente causa tenesmo (con frequenti tentativi di defecare, ma non diarrea) e stipsi, mentre la proctocolite e l'enterocolite più frequentemente provocano diarrea. In queste tre condizioni patologiche l'anoscopia mostra generalmente un essudato mucoso e un sanguinamento mucoso facilmente inducibile (per es., un "test di detersione con garza" positivo), talvolta con petecchie o ulcere mucose. L'essudato va raccolto per la colorazione di Gram e altri esami microbiologici. La sigmoidoscopia o la colonscopia dimostrano segni di infiammazione limitata al retto nella proctite o estesa almeno al colon sigmoideo nella proctocolite.

Con l'avvento dell'AIDS si è verificato un cambiamento radicale nello spettro clinico ed eziologico delle infezioni intestinali tra gli omosessuali maschi. Il numero di casi di infezioni acute intestinali sessualmente trasmesse si è ridotto nel momento in cui i comportamenti sessuali ad alto rischio sono diventati meno frequenti in questo gruppo. Allo stesso tempo è rapidamente aumentato il numero di infezioni intestinali opportunistiche AIDS-correlate, molte delle quali associate a sintomi ricorrenti o cronici. L'incidenza di queste infezioni si è ridotta con la disponibilità di terapie antivirali di efficacia sempre maggiore. Due specie, inizialmente isolate in uomini omosessuali con sintomi intestinali, sono note oggi come *Helicobacter cinaedi* e *Helicobacter fennelliae* ed entrambe sono state successivamente isolate dal sangue di soggetti con infezione da HIV e una sindrome caratterizzata da artrite e dermatite multifocale.

L'aquisizione di HSV, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* (comprendente anche i ceppi di *C. trachomatis* LGV) durante un rapporto anale passivo causa la maggior parte dei casi di proctite in donne e uomini omosessuali. La sifilide primaria e secondaria può anch'essa produrre lesioni anali o anorettali, con o senza sintomi. La proctite da *Chlamydia* e quella gonococcica interessano tipicamente la mucosa rettale più distale e le cripte anali ed è clinicamente lieve, senza manifestazioni sistemiche. Al contrario, la proctite primaria dovuta ad HSV e la proctocolite prodotta dai ceppi di *C. trachomatis* che causano LGV sono generalmente associate a dolore anorettale intenso e a febbre. Le ulcere perianali e la linfoadenopatia inguinale sono molto comuni nell'infezione da HSV, ma possono verificarsi anche nel LGV o nella sifilide. La proctite primaria da HSV può essere complicata da radicolopatie delle radici dei nervi sacrali, che generalmente si presentano con ritenzione urinaria, lassità dello sfintere anale o stipsi. Nel LGV una biopsia del retto mostra tipicamente ascessi delle cripte, granulomi e cellule giganti, reperti simili a quelli della malattia di Crohn; di fronte a tali rilievi bioptici è indicato effettuare un esame colturale da materiale rettale e un esame sierologico per il LGV, che è un'infezione curabile. Anche la sifilide può produrre granulomi rettali, generalmente in associazione con infiltrati plasmacellulari o di altre cellule mononucleate. La sifilide, il LGV e l'infezione da HSV che interessano il retto determinano adenopatie perirettali spesso confuse con neoplasie; la sifilide, il LGV, l'infezione da HSV che interessano l'ano determinano adenopatia inguinale, perché il sistema linfatico anale drena verso le stazioni linfonodali inguinali.

Diarrea, distensione addominale o dolore addominale crampiforme senza sintomi anorettali e con normali rilievi all'anoscopia e alla sigmoidoscopia si osservano in corso di infiammazione dell'intestino tenue (enterite) o del tratto prossimale del colon. Nei maschi omosessuali non infettati da HIV l'enterite è spesso dovuta a *Giardia lamblia*. La proctocolite acquisita per via sessuale è causata nella maggior parte dei casi da *Campylobacter* o da *Shigella* spp.

T PROCTITE, PROCTOCOLITE, ENTEROCOLITE ED ENTERITE

La proctite acuta in persone che hanno avuto rapporti sessuali anorettali di tipo recettivo è in genere causata da agenti sessualmente trasmessi. Tali pazienti van-

no sottoposti a: anoscopia per evidenziare ulcere, vescicole o petecchie rettali dopo detersione della mucosa rettale; esame diretto del tampone anale per la ricerca di polimorfonucleati e diplococchi Gram-negativi; esame microbiologico da tampone rettale per la diagnosi della gonorrea, dell'infezione da *Chlamydia* e da herpes genitale e della sifilide. In attesa dei risultati dei test diagnostici i pazienti con proctite devono ricevere un trattamento empirico su base sindromica – per esempio ceftriaxone (una singola dose da 125 mg i.m. per la gonorrea) più doxiciclina (100 mg 2 volte al giorno per os per 7 giorni per possibile infezione da *Chlamydia*) più la terapia per l'herpes e/o la sifilide se indicate.

PREVENZIONE E CONTROLLO DELLE STI

La prevenzione e il controllo delle STI si basano sulle strategie sotto riportate:

1. Riduzione del tasso medio di esposizione sessuale alle STI attraverso una modifica dei comportamenti sessuali a rischio e delle norme comportamentali nei soggetti suscettibili e nei soggetti infetti in tutti i gruppi di popolazione. I cambiamenti necessari comprendono la riduzione del numero totale dei partner sessuali e del numero di partner sessuali multipli.
2. Riduzione dell'efficienza di trasmissione attraverso la promozione di pratiche sessuali sicure, l'utilizzo del preservativo nei rapporti sessuali occasionali o a pagamento, la vaccinazione contro l'epatite B e contro l'infezione da HPV, la circoncisione maschile e numerosi altri accorgimenti (per es., diagnosi precoce e trattamento di altre STI per ridurre l'efficacia di trasmissione dell'HIV). Sappiamo oggi, da studi longitudinali effettuati negli scorsi decenni, che l'utilizzo sistematico del preservativo è associato a una protezione significativa sia per l'uomo che per la donna nei confronti di tutte le STI, incluse HIV, HPV e HSV oltre che della gonorrea e dell'infezione da clamidia. Le sole eccezioni sono probabilmente le infestazioni sessualmente trasmesse da *Phthirus pubis* e *Sarcoptes scabiei*.
3. La riduzione della durata del periodo infettivo delle STI attraverso la diagnosi e la cura dei pazienti e dei loro partner.

I fattori limitanti più frequenti dei servizi di screening e prevenzione sono l'aspetto economico e i tempi ristretti imposti dai modelli assistenziali e la riluttanza di alcuni medici a porre domande relative ai comportamenti sessuali. Come sottolineato nella figura 124-8, la capacità dei medici di diagnosticare e trattare le STI dipende in parte dagli sforzi che la società compie per insegnare ai giovani a riconoscere i sintomi delle STI, per motivare i soggetti sintomatici a curarsi prontamente e per rendere le cure adeguate

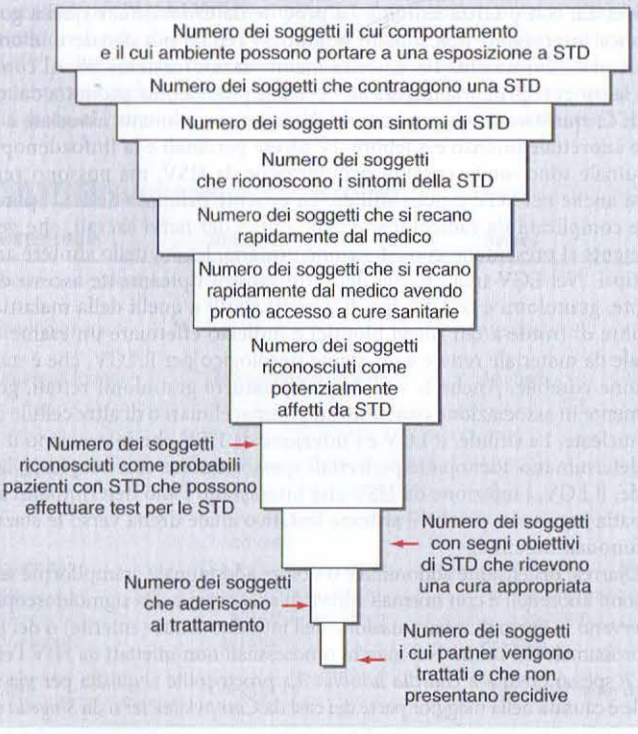


FIGURA 124-8 Punti critici per la prevenzione e l'intervento clinico contro le malattie sessualmente trasmesse (STD). [*Da:* HT Waller e MA Piot, *Bull World Health Organ* 41:75, 1969 e 43:1, 1970 e da Resource allocation model for public health planning – a case study of tuberculosis control, *Bull World Health Organ* 84(Suppl), 1973; con modifiche.]

e di alta qualità accessibili, disponibili e accettabili, specialmente tra i giovani più indigenti, che sono anche quelli più suscettibili alle STI.

Poiché molti soggetti infetti non sviluppano sintomi o non riescono a riconoscerli, i medici dovrebbero sistematicamente procedere a una valutazione del rischio per IST tra i giovani e i giovani adulti. Le linee-guida elaborate dall'U.S. Preventive Services Task Force suggeriscono uno screening selettivo per *C. trachomatis* nelle donne sessualmente attive di età inferiore o uguale a 25 anni che si presentino per una qualunque cura medica; le donne di età maggiore dovrebbero essere valutate se hanno più di un partner sessuale, se hanno iniziato una nuova relazione dopo il precedente controllo o se presentano un'altra STI. Negli Stati Uniti uno screening diffuso selettivo per giovani donne per la ricerca dell'infezione cervicale da *C. trachomatis* ha portato a una riduzione del 50-60% della prevalenza; questo screening produce anche una riduzione del rischio di PID. La disponibilità di test sensibili su campioni urinari basati sull'amplificazione genica permette l'estensione delle pratiche di screening ai maschi e a giovani ragazzi e ragazze in contesti in cui l'esame clinico non è pratico o programmabile (per es., alle visite mediche prima di manifestazioni sportive o durante la valutazione medica iniziale delle adolescenti).

Sebbene la gonorrea sia ora sostanzialmente meno frequente dell'infezione da *Chlamydia* nei paesi industrializzati, gli esami per *N. gonorrhoeae* sono ancora appropriati per le donne e le ragazze che si rivolgono alle strutture sanitarie per problemi connessi con le STI o per quelle che vivono in aree ad alta prevalenza di gonorrea. Un controllo di routine per l'uretrite gonococcica negli uomini asintomatici porta scarsi risultati a livello delle strutture che forniscono cure primarie. La tecnica Multiplex NAAT, che associa in un unico esame a basso costo un controllo per *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, facilita la prevenzione e il controllo di entrambe le infezioni in popolazioni ad alto rischio.

Tutti i pazienti a cui è stata diagnosticata di recente una STI o che sono ad alto rischio per una STI sulla base di un'indagine anamnestica di routine, così come tutte le donne in gravidanza, devono essere incoraggiati a effettuare i test sierologici per la sifilide e per l'HIV, con l'appropriata consulenza pre- e post-esame. Studi randomizzati hanno dimostrato che il counseling per la riduzione del rischio comportamentale in pazienti con STI riduce significativamente il rischio di successivi episodi di STI; tale counseling è attualmente considerato come componente standard della gestione dei pazienti con STI. È indicata la ricerca dei marker sierologici di infezione da HBV per i pazienti non immunizzati ad alto rischio, come gli omosessuali maschi sessualmente attivi e i tossicodipendenti, prima di somministrare il vaccino. Nella maggior parte dei giovani adulti si ottiene un migliore rapporto costi-benefici effettuando la vaccinazione contro HBV senza necessità di un precedente screening sierologico. Nel 2006 l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dei CDC ha posto le raccomandazioni che seguono. 1) La vaccinazione universale per l'epatite B dovrebbe essere attuata per tutti i soggetti non vaccinati presso i centri in cui un'elevata percentuale di adulti presenta fattori di rischio per l'infezione da HBV (per es., centri STD, servizi per la diagnosi e la cura dell'infezione da HIV, gruppi per il trattamento e la prevenzione dell'abuso di droghe, servizi per i consumatori di droghe per via endovenosa od omosessuali di sesso maschile e carceri). 2) Negli altri servizi sanitari primari cui possono accedere adulti a rischio per HBV, gli operatori sanitari dovrebbero informare tutti i pazienti riguardo ai benefici della vaccinazione, ai fattori di rischio per l'infezione da HBV e ai soggetti a cui la vaccinazione è raccomandata e dovrebbero vaccinare gli adulti che riferiscono fattori di rischio per l'infezione da HBV, così come ogni adulto che richieda la vaccinazione per HBV. Per promuovere la vaccinazione in tutti i servizi, gli operatori sanitari dovrebbero attuare procedure per identificare gli adulti per i quali è raccomandata la vaccinazione per l'epatite B, dovrebbero vaccinare come componente di un servizio clinico di routine, non dovrebbero richiedere la conoscenza di un fattore di rischio per l'HBV per la vaccinazione nell'adulto e dovrebbero utilizzare meccanismi di rimborso per superare le barriere economiche per la vaccinazione dell'epatite B.

Nel 2007 l'ACIP ha raccomandato l'immunizzazione di routine nelle ragazze e nelle donne tra i 9 e i 26 anni con il vaccino quadrivalente per l'HPV (nei confronti dei tipi 6, 11, 16 e 18) approvato dalla statunitense Food and Drug Administration; l'età ottimale per la vaccinazione è di 11-12 anni, poiché vi è un alto rischio di infezione da HPV dopo il debutto sessuale.

Con la definizione "notificazione del partner" si intende il processo che ha per obiettivo di identificare il partner della persona infetta, di informarlo della possibile esposizione a una STI, di sottoporlo a una valutazione clinica comprensiva di esami specifici e di prescrivergli la terapia appropriata. In una serie di 22 studi scientifici, recentemente riassunti, concernenti la "notificazione del partner" nel corso degli anni Novanta, i pazienti indice con gonorrea o infezione da *Chlamydia* riferirono di avere una media di 0,75-

1,6 partner, dei quali erano infetti il 25-33%; quelli con sifilide, una media di 1,8-6,3, con il 33-50% di infetti; quelli con infezione da HIV una media di 0,76-5,31 partner, dei quali fino al 25% infetti. Le persone contagiose o quelle recentemente infettate che sono ancora in fase di incubazione non hanno generalmente sintomi o ne hanno di lievi e ricercano le cure mediche solo se informate della loro esposizione. È pertanto importante che il medico coinvolga i pazienti in questo processo informativo assicurando loro che le persone esposte verranno contattate mantenendo il più stretto riserbo. Negli Stati Uniti le unità sanitarie locali offrono generalmente assistenza nella ricerca del partner, il suo trattamento e la consulenza necessaria. È fattibile, e soprattutto utile, identificare i partner che hanno avuto rapporti sessuali con il paziente in esame nel periodo in cui questi era contagioso, quindi da circa un mese prima della manifestazione clinica per la gonorrea, da 1 a 2 mesi prima per l'infezione da *Chlamydia* e fino a 3 mesi prima per la sifilide.

Le persone con una STI di nuova insorgenza hanno sempre un contatto (*fonte*) che ha trasmesso l'infezione; inoltre, possono avere un contatto secondario (già infettato o esposto) con cui hanno avuto rapporti sessuali dopo avere contratto l'infezione. L'identificazione e il trattamento di questi due tipi di contatto ha diversi obiettivi: curare il contatto fonte (spesso un contatto occasionale) serve alla comunità per evitare ulteriori trasmissioni della malattia, curare quello secondario recentemente esposto (generalmente il coniuge o un altro partner sessuale stabile) previene sia lo sviluppo di gravi complicanze (per es., la PID) nel partner sia la recidiva nel paziente indice. Uno studio condotto su un campione di medici negli Stati Uniti ha rilevato che la maggior parte forniva istruzioni ai pazienti riguardo all'astensione sessuale durante la terapia, all'uso del preservativo e alla notificazione dei partner nel caso di diagnosi di gonorrea, infezione da *Chlamydia*, o sifilide; in alcuni casi il clinico forniva la prescrizione farmacologia per i partner. Tuttavia, il partner non veniva in genere seguito dallo stesso medico. Uno studio randomizzato ha paragonato la fornitura al caso indice con diagnosi di gonorrea o infezione da *Chlamydia* dei farmaci per il partner, rispetto alla pratica convenzionale di notificazione del partner e del consiglio di una visita di valutazione per STI. La terapia dei partner affidata al paziente stesso, nota anche come *expedited partner therapy* (EPT), riduce significativamente i tassi combinati di reinfezione del paziente indice con *N. gonorrhoeae* o *Chlamydia*. Vi sono differenze non ben definite nella regolamentazione di questa pratica tra Stato e Stato, ma le linee guida dei CDC per il trattamento delle STD e il rapporto finale EPT del 2006 (*http://www.cdc.gov/std/treatment/EPTFinalReport2006.pdf*) ne descrivono il potenziale utilizzo. Attualmente, l'EPT è comunemente utilizzata da molti clinici; non è praticabile in alcuni contesti e manca di un chiaro inquadramento legale in alcuni Stati.

In sostanza i medici e le strutture di sanità pubblica condividono la responsabilità della prevenzione e del controllo delle STI: in particolare, il ruolo dei medici che forniscono la prima assistenza sta diventando progressivamente più importante nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento.

BIBLIOGRAFIA

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 55(RR-11):1, 2006 (Erratum in MMWR Recomm Rep 55(36):997, 2006)

FREDRICKS DN et al: Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N Engl J Med 353:1899, 2005

FUTURE II GROUP: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 356:1915, 2007

GOLDEN MR et al: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. N Engl J Med 352:676, 2005

HOLMES KK et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008

MANHART LE, HOLMES KK: Randomized controlled trials of individual-level, population-level, and multilevel interventions for preventing sexually transmitted infections: What has worked? J Infect Dis 191(Suppl 1):S7, 2005

MARKOWITZ LE et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 56(RR-2):1, 2007

MAST EE et al: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. MMWR Recomm Rep 55(RR-16):1, 2006

WORKOWSKI KA: Sexually transmitted disease treatment guidelines. Clin Infect Dis 44(Suppl 3):S1, 2007

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Sexually transmitted diseases diagnostics initiative. Geneva, WHO, 2001 (*http://www.who.int/std_diagnostics/news/SDI_founding_members.htm*)

SEZIONE 3 SINDROMI CLINICHE: INFEZIONI NOSOCOMIALI

125 Infezioni legate all'assistenza sanitaria

Robert A. Weinstein

I costi delle infezioni acquisite in ospedale (nosocomiali) e di altre infezioni legate all'assistenza sanitaria sono elevati. Si stima che queste infezioni colpiscano più di 2 milioni di pazienti, con un costo di 4 miliardi e mezzo di dollari, e che contribuiscano a determinare 88 000 decessi ogni anno negli ospedali degli Stati Uniti. Gli sforzi volti a ridurre i rischi di infezione sono stati ostacolati dal crescente numero di pazienti immunocompromessi, di batteri resistenti agli antibiotici, di superinfezioni fungine e virali e di dispositivi e procedure invasive. Ciononostante, sono disponibili linee guida per la prevenzione e il controllo basate su prove di efficacia (Tab. 125-1); secondo alcune stime, la regolare applicazione di queste linee guida può ridurre il rischio di infezione legata all'assistenza sanitaria di oltre un terzo e l'opinione che si fa spazio tra i difensori dei consumatori è che quasi tutte queste infezioni possono essere prevenute. Questo capitolo prende in considerazione le infezioni legate all'assistenza sanitaria e all'utilizzo di dispositivi medici, la sorveglianza di base, la prevenzione, il controllo e le attività sviluppate per affrontare questi problemi.

ORGANIZZAZIONE, RESPONSABILITÀ E CRESCENTE VERIFICA DEI PROGRAMMI DI CONTROLLO DELLE INFEZIONI

Gli standard della Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations richiedono che tutti gli ospedali accreditati abbiano un programma attivo per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle infezioni nosocomiali. La formazione dei medici sul controllo delle infezioni e sull'epidemiologia ospedaliera è prevista nei programmi di malattie infettive ed è disponibile su corsi online. Il sistema di rimborso correlato alla diagnosi ha portato gli amministratori degli ospedali a porre più enfasi sul controllo delle infezioni. Inoltre, il coinvolgimento del governo nella "sicurezza del paziente" ha portato a una legislazione volta a limitare i rimborsi per le spese ospedaliere conseguenti ad almeno due infezioni contratte in ospedale (e già confermate essere tali). Il movimento per la sicurezza del paziente ha ottenuto un aumento degli sforzi nazionali per migliorare, quantificare e rendere pubbliche le procedure di assistenza al paziente (per es., gli orari di somministrazione e l'appropriatezza della profilassi antibiotica peri-operatoria) e i risultati ottenuti (per es., le percentuali di infezione delle ferite chirurgiche).

SORVEGLIANZA

Tradizionalmente, i medici addetti al controllo delle infezioni hanno sorvegliato i pazienti ricoverati per rilevare il verificarsi di infezioni acquisite in ospedale (per definizione, infezioni che non erano né presenti né in incubazione al momento del ricovero). La sorveglianza comprende una revisione dei risultati del laboratorio microbiologico, un intervento epidemiologico "a tappeto" sui reparti di ricovero e l'utilizzo di definizioni standardizzate di infezione. Alcuni programmi per il controllo delle infezioni utilizzano database computerizzati propri dell'ospedale, al fine di ottenere una sorveglianza elettronica (per es., delle infezioni da cateteri intravascolari o di ferite chirurgiche), guidata da algoritmi. I sistemi di informazione sanitaria presenti in commercio che facilitano queste funzioni sono considerati prodotti di "valore aggiunto".

TABELLA 125-1 FONTI DI LINEE GUIDA PER IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI E LA SUPERVISIONE

Organizzazione	Ruolo	Principali componenti	Siti Web
JCAHO	Regolatorio	Ospedali, case di riposo, laboratori	www.jcaho.org
CAP	Regolatorio	Laboratori	www.cap.org
OSHA	Regolatorio	Lavoratori	www.osha.gov
CMS (precedentemente HCFA)	Regolatorio	Agenzie Medicare/Medicaid	www.cms.hhs.gov
CDC			
DHQP	Consultivo	Ospedali e personale	www.cdc.gov/ncidod/hip/default.htm
HICPAC	Consultivo	Ospedali e personale	www.cdc.gov/ncidod/hip/HICPAC/hicpac.htm
NIOSH	Consultivo	Lavoratori	www.cdc.gov/niosh/homepage.htm
AHRQ	Consultivo	Ampio (per es., personale sanitario)	www.ahrq.org
NQF	Consultivo	Ampio (per es., personale sanitario)	www.qualityforum.org
IOM	Consultivo	Ampio (per es., personale sanitario)	www.iom.edu
IDSA	Società professionale	Ricercatori e medici specialisti in malattie infettive	www.idsociety.org
SHEA	Società professionale	Epidemiologi ospedalieri	www.shea-online.org
APIC	Società professionale	Addetti al controllo delle infezioni ospedaliere	www.apic.org
MedQIC	Miglioramento della qualità	Ampio (per es., personale sanitario)	www.medqic.org
IHI	Miglioramento della qualità	Ampio (per es., personale sanitario)	www.ihi.org

Abbreviazioni: AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; APIC, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc; CAP, College of American Pathologist; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; DHQP, Division of Healthcare Quality Promotion; HCFA, Health Care Financing Administration; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; IDSA, Infectious Diseases Society of America; IHI, Institute for Healthcare Improvement; IOM, Institute of Medicine; JCAHO, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations; MedQIC, Medicare Quality Improvement Community; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; NQF, National Quality Forum; OSHA, Occupational Safety & Health Administration; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America, Inc.

L'obiettivo della maggior parte degli ospedali circa la sorveglianza delle infezioni è legato a un'elevata morbilità o a un elevato impatto economico. Le attività di miglioramento della qualità nel controllo delle infezioni hanno portato a una maggiore sorveglianza sull'aderenza delle persone alle strategie di controllo delle infezioni (per es., l'esecuzione del vaccino antinfluenzale). L'aumento del numero degli Stati che richiedono resoconti pubblici dei processi di prevenzione delle infezioni ospedaliere e/o dei risultati ha portato a una maggiore complessità circa i fattori che devono essere valutati negli ospedali e circa le metodiche di misurazione.

I risultati della sorveglianza sono espressi come tassi. In generale, il 5-10% dei pazienti sviluppa infezioni nosocomiali – tasso che, come sottolineano i difensori dei pazienti, è rimasto invariato per 20-30 anni. Tuttavia, tali statistiche complessive hanno uno scarso valore, a meno che vengano distinte per durata del rischio, per sede di infezione, per popolazione di pazienti considerata e per esposizione al fattore di rischio. Denominatori significativi per i tassi di infezione comprendono il numero di pazienti esposti a un rischio specifico (per es., pazienti sottoposti a ventilazione meccanica) e il numero di giorni di esposizione (per es., 1000 pazienti/giorni di utilizzo del respiratore).

Le tendenze dei tassi dovrebbero essere valutate nel tempo e i tassi dovrebbero essere comparati con gli standard regionali e nazionali. Tuttavia, persino i tassi di comparazione sviluppati dal National Healthcare Safety Network (NHSH) non sono stati convalidati indipendentemente e rappresentano un campione di ospedali non randomizzato. [L'NHSH è il successore del National Nosocomial Infections Surveillance System, un programma dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) che raccoglie dati da più di 350 ospedali che utilizzano definizioni standardizzate di infezioni nosocomiali]. I confronti interospedalieri possono essere resi imprecisi dall'ampia gamma di fattori di rischio e dalla diversa gravità delle malattie sottostanti. Anche se i sistemi per effettuare le correzioni di questi fattori sono rudimentali o non sono stati ancora ben convalidati, i metodi di misurazione (per es., il lavaggio delle mani) di solito non richiedono correzioni del rischio e la misurazione dei risultati (per es., i tassi di infezione delle ferite chirurgiche cardiache) può identificare ospedali con tassi di infezione più alti (per es., nel quartile maggiore) per successive valutazioni. Inoltre, le analisi nel tempo dei processi di un singolo ospedale e i tassi di infezione aiutano a determinare se gli sforzi di controllo messi in atto stiano avendo successo e dove debbano essere indirizzati ulteriori interventi.

BASI EPIDEMIOLOGICHE E MISURE GENERALI PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO

Le infezioni nosocomiali seguono un andamento epidemiologico di base che può aiutare a indirizzare la prevenzione e le misure di controllo. I patogeni nosocomiali hanno serbatoi, seguono modalità di trasmissione prevedibili e richiedono la presenza di ospiti suscettibili. Serbatoi e sorgenti sono presenti nell'ambito dell'ambiente inanimato (per es., rubinetti contaminati da *Legionella*) e in ambito umano (per es., operatori sanitari, pazienti o visitatori infetti o colonizzati). Le modalità di trasmissione più frequenti sono le infezioni crociate (per es., diffusione diretta di patogeni da un paziente a un altro a causa del fatto che il personale ospedaliero si lava in maniera inadeguata le mani) oppure per autoinoculazione (per es., aspirazione di flora orofaringea nel polmone attraverso un tubo endotracheale). Talvolta i patogeni (per es., gli streptococchi di gruppo A e molti virus) vengono diffusi tramite contatto interpersonale a mezzo di goccioline infettanti emesse con gli starnuti o la tosse. Molto meno comune – ma spesso devastante in termini di rischio epidemico – è una vera diffusione per via aerea di nuclei di goccioline (per es., nella varicella nosocomiale), oppure la trasmissione da una sorgente comune con materiali contaminati (per es., soluzioni endovenose contaminate). Fattori che aumentano la suscettibilità dell'ospite includono malattie concomitanti, i molti interventi medico-chirurgici e le procedure che superano o compromettono le normali difese dell'ospite.

Attraverso i loro programmi, i comitati di controllo delle infezioni ospedaliere devono definire le misure generali e specifiche per il controllo delle infezioni. Data la rilevanza delle infezioni crociate, il lavaggio delle mani è la misura preventiva singola più importante negli ospedali. Il tasso di aderenza degli operatori sanitari alle raccomandazioni inerenti l'igiene delle mani è oltremodo basso (<50%). Le motivazioni addotte includono scomodità, scarsità di tempo, e danno alla cute delle mani da frequenti lavaggi. I dispensatori tascabili di soluzione alcolica sono rapidi e altamente efficaci e attualmente migliorano il benessere delle mani poiché contengono emollienti e trattengono lo strato lipidico naturale protettivo che sarebbe rimosso da ripetuti lavaggi. Frizioni di alcol per le mani tra un contatto e l'altro con i pazienti sono attualmente raccomandate a tutti gli operatori sanitari, eccetto quando le mani siano visibilmente sporche, nel qual caso è richiesto un lavaggio con acqua e sapone.

INFEZIONI NOSOCOMIALI E CORRELATE A DISPOSITIVI

Il fatto che il 25-50% o più delle infezioni nosocomiali sia determinato dall'effetto combinato della flora endogena del paziente e dell'impiego di presidi invasivi mette in luce l'importanza di ottimizzare l'utilizzo e il design di tali dispositivi. Programmi di educazione intensivi e "pacchetti" di interventi basati su prove di efficacia (Tab. 125-2) possono ridurre i tassi di infezione attraverso un miglioramento delle norme di asepsi nel lavaggio delle mani e una rimozione più precoce dei presidi invasivi, anche se il mantenimento di questi comportamenti deve essere continuamente stimolato nel tempo. In particolare, è degno di nota il fatto che il continuo cambiamento e la carenza di personale istruito mettono a repentaglio la sicurezza e l'efficacia delle cure mediche e sono state associati a un maggior rischio di infezioni.

Infezioni delle vie urinarie Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano il 40-45% delle infezioni ospedaliere; fino al 3% dei pazienti batteriurici sviluppano batteriemia. Nonostante le IVU contribuiscano solo al 10-15% del prolungamento dell'ospedalizzazione e dei costi aggiuntivi, que-

TABELLA 125-2 ESEMPI DI "PACCHETTI DI INTERVENTI" PER PREVENIRE LE INFEZIONI LEGATE ALL'ASSISTENZA SANITARIA E ALTRI EVENTI AVVERSI

Prevenzione delle infezioni del catetere venoso centrale
Educare il personale al posizionamento e alla gestione del catetere
Utilizzare clorexidina per preparare il punto di introduzione del catetere
Utilizzare le massime precauzioni di barriera durante il posizionamento del catetere
Chiedere quotidianamente se il catetere è necessario
Prevenzione della polmonite associata al ventilatore e delle complicanze
Sollevare la testiera del letto di 30-45 gradi
Programmare sospensioni dei sedativi e valutare ogni giorno la possibilità di estubazione
Dare la profilassi dell'ulcera peptica
Dare la profilassi della trombosi venosa profonda (se non controindicata)
Prevenzione delle infezioni della ferita chirurgica
Dare la profilassi antibiotica un'ora prima dell'intervento e sospenderla dopo 24 ore
Limitare il taglio dei capelli al momento dell'intervento, utilizzare mollette o non tagliarli affatto
Mantenere normali i livelli di glicemia nei giorni perioperatori (nel caso di chirurgia sul cuore)[a]
Mantenere normale la temperatura nei giorni perioperatori (nel caso di chirurgia sul colon-retto)[a]
Prevenzione delle infezioni delle vie urinarie
Posizionare cateteri vescicali solo quando assolutamente necessario (per es., per risolvere un'ostruzione) e non soltanto per la comodità del medico
Utilizzare tecniche di asepsi per inserire il catetere e gli strumenti urologici
Ridurre le manovre o i drenaggi aperti
Rimuovere i cateteri vescicali il prima possibile, quando fattibile

[a] Queste pratiche sanitarie sono supportate da studi clinici e dall'evidenza sperimentale in queste specifiche popolazioni di pazienti, ma la loro efficacia deve essere ancora valutata per gli altri pazienti chirurgici.

Fonte: Adattata dalle informazioni presenti nei seguenti siti Internet:
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_intravascular.htlm;
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_hcpneumonia.htlm;
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_surgicalsite.htlm;
www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_catheter_assoc.htlm;
www.ihi.org;www.medqic.org/scip.

ste infezioni sono importanti serbatoi e sorgenti di disseminazione di germi antibiotico-resistenti negli ospedali. La maggior parte delle IVU nosocomiali è associata a un precedente impiego di manovre urologiche invasive o cateteri vescicali, che determinano un rischio di infezione del 3-10% ogni giorno. Le IVU sono causate generalmente da patogeni che risalgono lungo lo spazio periuretrale dal perineo o dal tratto gastrointestinale – meccanismo patogenetico più comune nel sesso femminile – o per via intraluminale dalla contaminazione del catetere vescicale, generalmente dovuta a un'infezione trasversale a mezzo degli operatori che eseguono irrigazioni del catetere vescicale e che svuotano le sacche di raccolta. I patogeni occasionalmente provengono da uno strumentario urologico non correttamente sterilizzato e raramente da materiali contaminati.

Gli ospedali dovrebbero monitorare in modo molto stretto l'applicazione delle misure essenziali per la prevenzione delle IVU (Tab. 125-2). Le giunzioni sigillate tra tubo di drenaggio e catetere possono essere utili per eliminare le disconnessioni del sistema. I tentativi di prevenzione delle infezioni delle vie urinarie hanno incluso l'utilizzo di antibiotici topici nel meato, l'aggiunta di disinfettanti nelle sacche di raccolta, l'utilizzo di cateteri rivestiti di antimicrobici. Nessuno degli ultimi tre provvedimenti è considerato di routine. Infatti, una recente metanalisi suggerisce che i cateteri antimicrobici rivestiti d'argento non riducono l'incidenza di batteriuria rispetto all'impiego di quelli di silicone.

La somministrazione di antibiotici sistemici per altri scopi diminuisce il rischio di IVU durante i primi 4 giorni di cateterizzazione, dopo di che iniziano a emergere come patogeni batteri resistenti o funghi. Anche la decontaminazione selettiva dell'intestino è associata a una riduzione del rischio. Va comunque ribadito che nemmeno questo approccio è attuato di routine.

Inoltre, l'irrigazione dei cateteri, con o senza antibiotici, può in realtà aumentare il rischio di infezioni. Per gli uomini senza ostruzione vescicale può essere più accettabile un catetere a condom che uno endovescicale, ma il rischio di infezione con i due tipi di presidi è simile, a meno che non venga attuata un'accurata gestione del catetere a condom. Il ruolo dei cateteri sovrapubici nella prevenzione delle infezioni non è ben definito.

La terapia delle IVU è basata sui risultati di urinocolture quantitative (Cap. 282). I patogeni più frequenti sono *Escherichia coli*, bacilli ospedalieri Gram-negativi, enterococchi e *Candida*. Numerosi punti critici emergono nel trattamento di infezioni acquisite in istituti. In primo luogo, nei pazienti con catetere urinario a permanenza, specialmente quelli degenti presso residenze sanitarie assistite, la flora del catetere – i microrganismi che vivono nelle concrezioni nel lume del catetere – può differire dai germi responsabili dell'IVU in corso. Pertanto, per le infezioni sospette nell'ambito delle cateterizzazione croniche (specialmente nelle donne) è utile sostituire il catetere vescicale e ottenere un campione fresco di urine. Secondo, come in tutte le infezioni ospedaliere, dal momento che la terapia è iniziata sulla base di una coltura positiva, è utile ripetere l'esame microbiologico per verificare la persistenza dell'infezione. Terzo, la frequenza con la quale le IVU si manifestano può portare a un'erronea assunzione che questo sito è l'unica fonte di infezione in un paziente febbrile ospedalizzato. Quarto, il riscontro di *S. aureus* all'urinocoltura può essere determinato da una disseminazione ematogena e può indicare la presenza di un'infezione sistemica occulta. Infine, sebbene *Candida* costituisca attualmente il più comune patogeno nelle IVU nei pazienti in terapia intensiva, la terapia della candiduria è spesso inefficace ed è raccomandata soltanto nel caso di interessamento delle alte vie urinarie, di ostruzione, di neutropenia o di immunosoppressione.

Polmonite Le polmoniti rappresentano il 15-20% delle infezioni nosocomiali, ma sono responsabili del 24% dei giorni aggiuntivi di degenza ospedaliera e del 39% dei costi – circa 6 giorni e relativi costi per episodio. La maggior parte dei casi di polmonite batterica è determinata dall'aspirazione di flora orofaringea (e occasionalmente gastrica) endogena o acquisita in ospedale. Le polmoniti nosocomiali presentano un tasso di mortalità superiore a quello delle infezioni di qualsiasi altro distretto corporeo. Comunque, la mortalità attribuibile alla polmonite associata alla ventilazione – la più comune e letale forma di polmonite nosocomiale – varia dal 6 al 14%; questo dato indica che il rischio di morire per polmonite nosocomiale è ampiamente influenzato da altri fattori, che comprendono le malattie concomitanti, una terapia antibiotica inadeguata e il coinvolgimento di specifici patogeni (particolarmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter*). La sorveglianza e un'accurata diagnosi di polmonite sono spesso problematiche in ambiente ospedaliero per il fatto che molti pazienti, specialmente quelli degenti in reparti di terapia intensiva, presentano alterazioni alla radiografia del torace, febbre e leucocitosi potenzialmente attribuibili a molteplici cause. Le polmoniti virali, che sono particolarmente importanti in età pediatrica e nei pazienti immunodepressi, sono discusse nella sezione di virologia e nel capitolo 251.

I fattori di rischio per polmonite nosocomiale, soprattutto per la polmonite associata a ventilazione, includono gli eventi che incrementano il rischio di colonizzazione da parte di potenziali patogeni (per es., una precedente terapia antibiotica, circuiti o presidi del ventilatore contaminati, riduzione dell'acidità gastrica), quelli che facilitano l'aspirazione del contenuto orofaringeo nelle basse vie respiratorie (per es., l'intubazione, il ridotto livello di coscienza o la presenza di sondino nasogastrico) e quelli che riducono i meccanismi di difesa polmonari dell'ospite e permettono una florida crescita dei patogeni aspirati (per es., la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'età avanzata o la chirurgia dell'addome superiore).

Le misure di controllo per le polmoniti (Tab. 125-2) hanno l'obiettivo di ridurre i fattori di rischio nell'assistenza del paziente (per es., minimizzare l'aspirazione facilitata dalla posizione supina) e di favorire una meticolosa gestione asettica del respiratore (per es., disinfettando o sterilizzando tutte le componenti riutilizzabili come i nebulizzatori, sostituendo i circuiti dei tubi a intervalli >48 ore – piuttosto che più frequentemente – diminuendo così il numero di disconnessioni del sistema, e diffondendo l'applicazione di tecniche asettiche di utilizzo degli aspiratori). I vantaggi di una decontaminazione selettiva dell'orofaringe e dell'intestino con antibiotici non assorbibili e/o l'utilizzo per brevi periodi dopo l'intubazione di antibiotici per via sistemica sono ancora controversi. Fra le misure preventive logiche che richiedono ulteriori studi sono incluse l'impiego di tubi endotracheali provvisti di canali di drenaggio sottoglottico delle secrezioni e l'utilizzo di sistemi di ventilazione meccanica non invasiva quando possibile. È da notare che anche gli interventi che hanno ridotto il tasso delle polmoniti associate a ventilatore molto spesso non hanno influito sulla mortalità globale in terapia intensiva; tale dato indica che questa infezione colpisce pazienti con rischio di morte estremamente elevato.

I più frequenti patogeni responsabili di polmoniti nosocomiali e le relative opzioni di trattamento sono discussi nel capitolo 251. Numerose considerazioni inerenti diagnosi e terapia meritano di essere approfondite. I criteri clinici di diagnosi (per es., febbre, leucocitosi, sviluppo di secrezio-

ni purulente, comparsa di nuovi infiltrati o peggioramento dei precedenti, modifiche nella richiesta di ossigeno o nelle modalità di ventilazione) hanno un'elevata sensibilità, ma una specificità relativamente bassa. Questi criteri sono molto utili per selezionare i pazienti da sottoporre a procedure broncoscopiche o non broncoscopiche con prelievo di campioni di secrezioni dalle basse vie respiratorie, protetti dalla contaminazione delle alte vie aeree; colture quantitative di tali campioni hanno una sensibilità diagnostica nell'ordine dell'80%. La polmonite nosocomiale a esordio precoce, che si manifesta entro i primi 4 giorni di ospedalizzazione, è molto spesso causata da patogeni acquisiti in comunità, come *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus* spp. Le polmoniti a esordio tardivo sono spesso causate da *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter* – quest'ultimo è un patogeno di crescente interesse in molti reparti di terapia intensiva. Quando vengono utilizzate tecniche invasive per la diagnosi di polmonite associata a ventilazione, la proporzione degli isolati rappresentati dai bacilli Gram-negativi si riduce dal 50-70% al 35-45%. L'eziologia è polimicrobica nel 20-40% dei casi. Il ruolo dei batteri anaerobi nella polmonite associata a ventilazione non è ben definito. Un recente studio ha suggerito che per le polmoniti nosocomiali è adeguata una terapia di 8 giorni, con un prolungamento (15 giorni nello stesso studio) qualora il patogeno in causa sia *Acinetobacter* o *P. aeruginosa*. Infine, in pazienti febbrili (soprattutto se portatori di un tubo endotracheale e/o un sondino nasogastrico) dovrebbero essere prese in considerazione anche fonti più occulte di infezione del tratto respiratorio, specialmente la sinusite batterica e l'otite media.

Infezioni della ferita chirurgica Le infezioni della ferita chirurgica rappresentano il 20-30% delle infezioni nosocomiali, ma contribuiscono fino al 57% di giorni aggiuntivi di ospedalizzazione e al 42% dei costi extra. L'infezione della ferita ha un tempo medio di incubazione di 5-7 giorni (più lungo rispetto a molte degenze postoperatorie) e molte procedure sono oggi eseguite in regime ambulatoriale. Pertanto, la reale incidenza delle infezioni della ferita chirurgica è difficile da determinare. Tali infezioni normalmente sono causate dalla flora endogena del paziente o da flora cutanea e mucosa acquisita in ospedale e occasionalmente sono veicolate da frammenti di cute desquamanti dei membri dell'equipe operatoria che, disseminatisi per via aerea, si possono depositare nella ferita chirurgica. L'evenienza di vere e proprie infezioni diffuse per via aerea attraverso nuclei di goccioline è rara nelle sale operatorie, a meno che non vi sia un "disseminatore" (per es., di streptococchi di gruppo A o stafilococchi) fra i componenti dello staff. In generale, i rischi più comuni per l'infezione della ferita chirurgica sono un'inadeguata tecnica chirurgica, malattie croniche concomitanti del paziente (per es., diabete mellito, obesità o età avanzata) e inappropriata tempistica di somministrazione della profilassi antibiotica. Fattori di rischio addizionali includono la presenza di drenaggi, una prolungata degenza preoperatoria, la depilazione del sito di intervento con il rasoio il giorno precedente l'operazione, una lunga seduta operatoria e la presenza di un'infezione in altra sede (per es., un'infezione delle vie urinarie non trattata).

La considerevole letteratura inerente i fattori di rischio per le infezioni delle ferite chirurgiche e il riconoscimento della loro morbilità e del loro costo hanno portato a iniziative nazionali di prevenzione – il Surgical Infection Prevention (SIP) Project, l'Institute for Healthcare Improvement (IHI), la 100 000 Lives Campaign e il Surgical Care Improvement Project (SCIP) – e a raccomandazioni per "pacchetti" di misure preventive basate su prove di efficacia (Tab. 125-2). Altre prerogative includono l'attenzione alle problematiche inerenti la tecnica chirurgica e l'asepsi della sala operatoria (per es., evitare drenaggi aperti o a scopo profilattico) e la terapia preoperatoria per infezioni in atto. La comunicazione ai chirurghi dei risultati della sorveglianza delle infezioni porta a una riduzione dei tassi di infezione. L'utilizzo di mupirocina intranasale preoperatoria per eliminare i serbatoi di *S. aureus*, il bagno antisettico preoperatorio e supplementi di ossigeno intra- e postoperatori restano controversi a causa dei risultati discordanti degli studi effettuati.

Il controllo sempre più frequente dell'incidenza delle infezioni da parte degli enti preposti al rimborso della spesa sottolinea l'importanza di disporre di tassi stratificati per fattori di rischio legati al paziente e di sviluppare sistemi per la sorveglianza delle infezioni della ferita chirurgica anche dopo la dimissione del paziente dall'ospedale o dalla clinica (in quanto più del 50% delle infezioni si manifesta prima) o per l'uso di marker surrogati relativi all'infezione della ferita (per es., prolungate terapie antibiotiche postoperatorie).

L'epidemia di malattia della mucca pazza, che ha interessato principalmente il Regno Unito, e i relativi casi umani della forma variante di Creutzfeldt-Jakob (Cap. 378) causati da prioni, agenti resistenti alla disinfezione, hanno portato a rivedere le raccomandazioni per la decontaminazione degli strumenti chirurgici, specialmente quelli utilizzati per interventi sul sistema nervoso centrale o su pazienti con demenza di eziologia sconosciuta.

Il procedimento di diagnosi e terapia delle infezioni della ferita chirurgica inizia con un'accurata valutazione del sito chirurgico nei pazienti febbrili nel periodo post-operatorio. Le caratteristiche cliniche spaziano da un ben evidente quadro di cellulite o formazione di un ascesso fino a un debole indizio come un "click" sternale in seguito a un intervento di cardiochirurgia. La diagnosi di infezioni di organi e spazi profondi o di ascessi subfrenici richiede un alto indice di sospetto e l'impiego della tomografia computerizzata (TC) o della risonanza magnetica (RM). La diagnosi di infezione di dispositivi protesici, come gli impianti ortopedici, può essere particolarmente difficile e spesso richiede l'impiego di tecniche di radiografia interventistica al fine di ottenere un campione di tessuto periprotesico per la coltura. I più comuni patogeni nelle infezioni delle ferite chirurgiche sono *S. aureus*, stafilococchi coagulasi-negativi, enterobatteri e anaerobi. Nelle forme rapidamente progressive, che si manifestano entro 24-48 ore dall'intervento chirurgico, dovrebbe esservi un elevato livello di sospetto riguardo alla possibilità che l'infezione sia sostenuta da streptococco di gruppo A o da clostridi (Capp. 130 e 135). Il trattamento di un'infezione della ferita chirurgica richiede il drenaggio o l'escissione chirurgica del materiale infetto o necrotico e una terapia antibiotica mirata ai patogeni maggiormente implicati o segnalati dal laboratorio.

Infezioni correlate ad accessi vascolari e monitoraggio I dispositivi intravascolari sono una causa comune di infezione localizzata e determinano fino al 50% delle batteriemie nosocomiali; i cateteri venosi centrali sono all'origine del 80-90% di tali infezioni. Stime nazionali indicano che almeno 200 000 sepsi associate a catetere venoso centrale si verificano ogni anno negli Stati Uniti, con una mortalità del 12-25% e un costo stimato di 25 000 dollari per episodio; da circa un terzo alla metà di questi episodi si verificano nelle unità di terapia intensiva. In seguito all'aumento del numero di pazienti gravemente malati che vengono curati a domicilio, le sepsi associate a cateteri intravascolari nei pazienti non ospedalizzati stanno diventando tanto frequenti quanto quelle acquisite in ospedale. Questo dato enfatizza la necessità di operazioni di sorveglianza ad ampio spettro.

Le sepsi correlate a catetere derivano prevalentemente da microrganismi che costituiscono la flora cutanea del sito di inserimento, che migrano esternamente al lume del catetere verso la punta, specialmente nella prima settimana dopo il posizionamento. In aggiunta, la contaminazione del raccordo del catetere venoso centrale oppure dei fori dei sistemi "senz'ago"può determinare un'infezione intraluminale in tempi più lunghi, specialmente per i cateteri impiantati chirurgicamente o provvisti di cuffia. La contaminazione della soluzione di infusione, sebbene rara, è la causa più comune di epidemie di sepsi correlate a catetere; la contaminazione estrinseca può determinare più della metà delle batteriemie endemiche correlate alle infusioni arteriose utilizzate per il monitoraggio emodinamico. I più comuni patogeni isolati nelle batteriemie associate a presidi intravascolari includono gli stafilococchi coagulasi-negativi, *S. aureus* (con il 50% o più dei ceppi isolati negli Stati Uniti resistenti alla meticillina), enterococchi, bacilli Gram-negativi ospedalieri e *Candida*. Molti patogeni, soprattutto gli stafilococchi, producono rivestimenti polisaccaridici extracellulari che facilitano l'adesione ai cateteri e garantiscono una barriera contro gli antibiotici. Le proteine del sistema "quorum-sensing" permettono ai batteri di comunicare tra loro durante la formazione del rivestimento.

Le infezioni correlate ai cateteri intravascolari e ai presidi di monitoraggio rappresentano le infezioni nosocomiali più facilmente prevenibili. Le misure di controllo basate su prove di efficacia (Tab. 125-2) sono state straordinariamente efficaci nell'eliminare tutte le infezioni in uno studio fatto in un reparto di terapia intensiva. Gli ospedali dovrebbero monitorare periodicamente l'aderenza a questi indicatori di buona pratica. L'utilizzo di cateteri venosi centrali impregnati di antibiotici o antisettici non è necessario se le norme di prevenzione vengono adeguatamente rispettate. Misure di controllo addizionali associate all'accesso vascolare prevedono l'uso di un cerotto impregnato di clorexidina nel punto di passaggio tra la cute e il catetere, di evitare i vasi femorali per la cateterizzazione a causa del rischio di infezione molto alto (probabilmente dovuto all'importante colonizzazione della cute in questa sede), di sostituire i cateteri periferici con passaggio ad altra sede a intervalli stabiliti (per es., ogni 72-96 ore), preferibilmente a opera di un gruppo specializzato per la terapia ev, di utilizzare trasduttori a perdere per il monitoraggio della pressione e di applicare rigorose tecniche di asepsi per il posizionamento dei trasduttori stessi o di altri accessi vascolari. Il miglioramento nella composizione dei materiali se-

mitrasparenti di medicazione del sito di accesso e i potenziali benefici nella gestione assistenziale (possibilità di fare il bagno, facilità di ispezione del sito con sua protezione dalle secrezioni) favoriscono l'uso di tali presidi. Aspetti ancora non risolti includono: la frequenza ottimale per la rotazione dei siti di inserimento dei cateteri venosi centrali (dato che la sostituzione su filo guida del catetere nella stessa sede non riduce il rischio infettivo); l'appropriatezza dell'impiego locale, nella gestione del sito, di pomate a base di mupirocina, un antibiotico topico con eccellente attività antistafilococcica; il relativo grado di rischio determinato da un catetere centrale inserito perifericamente (linee PICC); il rapporto rischi-benefici dell'uso profilattico di eparina (per evitare la formazione di trombi nel catetere, evento che può essere associato a un aumento del rischio infettivo) o l'impiego di vancomicina o di alcool (utilizzati per i lavaggi del catetere o come "lucchetti" – per es., soluzioni concentrate di antibiotico instillate nel lume del catetere) per i pazienti ad alto rischio.

L'infezione correlata a catetere vascolare deve essere sospettata sulla base dall'aspetto del sito di inserimento o per la presenza di febbre o batteriemia in assenza di altri focolai in pazienti portatori di catetere. La diagnosi è confermata dall'isolamento della stessa specie di microrganismo dalla coltura di sangue prelevato da una vena periferica (preferibilmente due campioni prelevati da due sedi diverse) e dalle colture semiquantitative o quantitative della punta del catetere vascolare. Meno comunemente le procedure diagnostiche utilizzate includono la valutazione del tempo differenziale di positivizzazione (>2 ore) nel sangue prelevato dall'accesso vascolare in vena centrale rispetto al campione prelevato da una vena periferica o delle differenze quantitative nelle colture (da 5 a 10 volte o più elevate) per campioni prelevati simultaneamente da una vena periferica e dal catetere venoso centrale. Quando si sospetta una sepsi correlata all'infusione (per es., in seguito a un brusco esordio di febbre e shock temporalmente correlati alla terapia infusiva), un campione di soluzione infusa o di derivato del sangue dovrebbe essere conservato per eseguire l'esame colturale.

La terapia per le infezioni correlate al catetere deve essere basata sul patogeno isolato dal sangue e/o dal sito infetto. Importanti considerazioni per quanto concerne il trattamento sono l'opportunità di eseguire un ecocardiogramma (al fine di valutare la presenza di un'endocardite batterica), la durata della terapia e la necessità di rimuovere i cateteri potenzialmente infetti. In uno studio, approssimativamente in un quarto dei pazienti con batteriemia da *S. aureus* correlata al catetere intravascolare studiati mediante ecografia transesofagea è stata evidenziata la presenza di endocardite; l'implicazione è che questa procedura diagnostica può essere utile nel determinare la durata appropriata della terapia antibiotica.

Dettagliate linee guida derivate per la gestione delle infezioni correlate a catetere sono state pubblicate: si raccomanda la rimozione del presidio infetto nella maggior parte dei casi di batteriemia o fungemia dovuta a cateteri venosi centrali non tunnellizzati. Qualora si volesse tentare di salvare un catetere potenzialmente infetto, alcuni clinici utilizzano la tecnica detta "antibiotic lock" che facilita la penetrazione dei rivestimenti infetti in aggiunta alla terapia antimicrobica sistemica. In uno studio inerente i cateteri da emodialisi, solo circa un terzo dei tentativi di salvataggio ha avuto buon esito, sebbene il ritardo nella rimozione del catetere non sembrasse associato a un incremento del rischio di complicanze.

Spesso, un catetere venoso centrale potenzialmente infetto può essere sostituito su filo guida: se le colture della punta del catetere rimosso sono positive, il catetere posizionato su filo guida verrà a sua volta rimosso e posizionato in un nuovo sito; se le colture della punta del catetere sono negative, il catetere può essere riposizionato nel sito originario, ma c'è un rischio elevato che si abbia una successiva infezione proprio dovuta a questa manovra.

Gli Autori delle linee guida precisano che la decisione di rimuovere un catetere tunnellizzato o totalmente impiantato sospettati di essere la fonte di batteriemia o fungemia dovrebbe dipendere dalla gravità del quadro clinico, dal grado di probabilità che il presidio sia realmente infetto, dalle caratteristiche degli specifici microrganismi implicati e dalla presenza di complicanze locali o sistemiche. I pazienti con infezione del sito di inserzione difficilmente guariscono se il catetere non viene rimosso. Nei pazienti con tromboflebite venosa suppurativa di solito è necessaria l'escissione della vena infetta.

TECNICHE DI ISOLAMENTO

Protocolli scritti per l'isolamento dei pazienti infettivi sono una componente standard dei sistemi di controllo delle infezioni. Nel 1996 i CDC hanno revisionato, semplificandole, le linee guida di isolamento, riconoscendo l'importanza di tutti i liquidi organici, secrezioni ed escrezioni, nella trasmissione dei patogeni nosocomiali e focalizzando l'attenzione sulle precauzioni relative alle principali vie di trasmissione delle infezioni. Questi protocolli oggi sono aggiornati dai CDC per includere linee guida integrate per il controllo dei microrganismi multiresistenti.

Precauzioni standard sono indicate per la cura di tutti i pazienti ricoverati in ospedale, con l'intento di ridurre il rischio di trasmissione di microrganismi da sorgenti di infezione sia note che sconosciute. Queste precauzioni includono l'uso dei guanti e il lavaggio delle mani per il potenziale contatto con: 1) sangue; 2) tutti gli altri fluidi biologici, secrezioni ed escrezioni, indipendentemente dalla presenza o meno di sangue visibile; 3) cute non integra; 4) mucose. A seconda dei livelli di rischio, le precauzioni standard prevedono anche l'uso di maschere, dispositivi di protezione per gli occhi e camici.

Per quanto riguarda la cura dei pazienti che hanno sindromi cliniche potenzialmente contagiose (per es., la diarrea acuta) o che hanno una colonizzazione o un'infezione da patogeni trasmissibili, sospette o diagnosticate, ci sono precauzioni basate sulla probabile modalità di trasmissione: *aerea, tramite goccioline di flügge* e *per contatto.* Le varie precauzioni possono essere combinate in presenza di patologie che presentano più di una via di trasmissione (per es., varicella).

Poiché alcuni patogeni antibiotico-resistenti, in particolare gli enterococchi vancomicina-resistenti (*vancomicin-resistant enterococci*, VRE) possono essere presenti sulla cute integra di pazienti ospedalizzati, alcuni esperti raccomandano l'uso dei guanti per tutti i contatti con pazienti in fase acuta e/o che provengano da reparti ad alto rischio come le unità di terapia intensiva. L'uso dei guanti non elimina, comunque, la necessità del lavaggio delle mani, perché i guanti stessi si possono occasionalmente contaminare nell'indossarli o rimuoverli. Alcuni studi hanno suggerito che l'uso di copricamici e guanti riduce, rispetto alla gestione di routine del paziente, il rischio di infezione nosocomiale. Comunque, è controverso il beneficio dato dall'uso dei camici del personale oltre quello già dato dai guanti e dall'igiene delle mani. Ciò nonostante, la richiesta di aumentati livelli di precauzione può migliorare di circa il 30% l'aderenza degli operatori sanitari alle norme di isolamento.

EPIDEMIE E PROBLEMI EMERGENTI

Le epidemie e i patogeni emergenti hanno sempre un grande impatto sull'opinione pubblica, ma probabilmente sono responsabili di meno del 5% delle infezioni nosocomiali. Nell'incombenza di patogeni emergenti spesso le autorità richiedono prontamente agli ospedali di mettere a punto piani strategici di azione. L'indagine e il controllo delle epidemie negli ospedali richiedono che il personale di controllo delle infezioni sviluppi una definizione di caso, verifichi che realmente ci si trovi in presenza di un'epidemia (dal momento che molte epidemie presunte sono in realtà pseudoepidemie dovute ad artefatti di sorveglianza o di laboratorio), revisioni le pratiche di asepsi e l'uso dei disinfettanti, determini l'estensione dell'epidemia, esegua uno studio epidemiologico per determinare le modalità di trasmissione, lavori a stretto contatto con il personale del laboratorio di microbiologia per verificare, mediante appropriate colture, la presenza di sorgenti comuni o di portatori nell'ambito del personale sanitario e per tipizzare i ceppi isolati di rilievo epidemiologico e, infine, che incrementi la sorveglianza per valutare l'impatto delle misure di controllo. Le misure di controllo generalmente includono il rinforzo delle pratiche di routine di asepsi e di igiene delle mani, mentre si cerca di individuare la presenza di eventuali problemi di inadeguato comportamento che possono aver favorito le epidemie, oltre all'adeguato isolamento dei casi (e all'isolamento di coorte e del personale infermieristico, se necessario) e a ulteriori controlli sulla base dei risultati dell'inchiesta. Qui di seguito sono discussi alcuni esempi di problemi emergenti e potenzialmente epidemici.

Infezioni respiratorie virali: SARS e influenza Le infezioni causate dalla sindrome respiratoria acuta severa (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) – associate ai coronavirus – sono state una sfida per il sistema sanitario mondiale nel 2003 (Cap. 179). Strategie di base per il controllo dell'infezione hanno contribuito a limitare il numero di casi e di decessi nel mondo a circa 8000 e 800 rispettivamente, tuttavia la SARS è stata indimenticabile per gli sbagli che si sono verificati nei protocolli di comportamento o nella sicurezza dei laboratori. L'epidemiologia della SARS – diffusasi ampiamente nelle famiglie una volta che i pazienti si ammalavano o negli ospedali – si differenzia notevolmente da quella dell'influenza (Cap. 180), che è contagiosa un giorno prima dell'esordio dei sintomi, si può diffondere rapidamente nella comunità tra le persone non immuni e provoca la morte di circa 30 000 persone ogni anno negli Stati Uniti. Il controllo dell'influenza è dipeso: 1) dall'impiego di vaccini effica-

ci, con crescenti raccomandazioni sull'esecuzione del vaccino e sull'importanza della vaccinazione degli operatori sanitari; 2) dall'impiego di farmaci antivirali per la terapia precoce e per la profilassi, utilizzati come parte integrante del controllo delle epidemie, soprattutto negli ambienti ad alto rischio come le case di cura o gli ospedali; 3) dal controllo dell'infezione (attraverso la sorveglianza e le protezioni contro l'inalazione delle goccioline di flügge) per i pazienti sintomatici.

Le osservazioni sull'influenza aviaria (H5N1) e sull'influenza pandemica hanno portato a raccomandazioni sull'"igiene respiratoria e il galateo della tosse" e sul "confinamento della sorgente" (per es., l'uso di mascherine o di stanze separate) per i pazienti ambulatoriali con malattie respiratorie potenzialmente infettive, al concetto di "isolamento sociale" (per es., chiudendo luoghi comuni come i centri commerciali) durante la pandemia e al dibattito circa il livello di protezione respiratoria contro l'influenza aviaria richiesto per i lavoratori della sanità – per es., se usare i respiratori ad alta protezione N95 raccomandati per l'isolamento respiratorio, piuttosto che maschere chirurgiche utilizzate per la protezione dall'inalazione di goccioline di flügge.

Diarrea ospedaliera Un ceppo di *Clostridium difficile* nuovo e ancor più virulento è comparso in Nord America e i tassi complessivi di diarrea legata a *C. difficile* (Cap. 123) sono aumentati negli ospedali statunitensi negli ultimi anni. Il potenziale ruolo svolto dalla somministrazione dei nuovi fluorochinoloni nel provocare questi cambiamenti deve essere ancora indagato. Le misure di controllo di *C. difficile* comprendono l'utilizzo ragionato di tutti gli antibiotici, il forte sospetto nel caso di presentazioni "atipiche" (per es., megacolon tossico o reazione leucemoide senza diarrea), una diagnosi e una terapia tempestive, nonché le precauzioni del contagio.

Le epidemie dell'infezione da norovirus (Cap. 183) nei servizi sanitari statunitensi ed europei sembrano essere più frequenti, causate spesso da virus portati da visitatori o da operatori sanitari malati. Questo agente patogeno deve essere sospettato ogniqualvolta la nausea e il vomito sono i sintomi predominanti nell'ambito di sindromi diarroiche con colture per batteri negative. Le precauzioni del contagio devono essere aumentate attraverso un lavaggio accurato dell'ambiente (data la persistenza dei norovirus sugli oggetti inanimati) e con la strenua esclusione dello staff e dei visitatori malati.

Varicella I medici incaricati del controllo delle infezioni effettuano un'indagine per conoscere l'entità dell'esposizione alla varicella e stabiliscono un piano di controllo nel caso in cui gli operatori sanitari 1) siano stati esposti alla varicella (Cap. 173) in ambito extraospedaliero o tramite il contatto con pazienti con infezione non ancora diagnosticata o 2) abbiano svolto il proprio servizio 24 ore prima dall'esordio clinico della varicella. Vanno registrati i nomi dei lavoratori e dei pazienti esposti, riconsiderate le anamnesi e, se necessario, effettuati studi sierologici per valutare l'immunità specifica. Si procede quindi alla corretta informazione dell'eventuale stato di suscettibilità ai pazienti esposti. La profilassi postesposizione con immunoglobuline anti-varicella-zooster è consigliata per pazienti immunodepressi o per le donne in gravidanza (vedi Tab. 173-1); il vaccino antivaricella è raccomandato o l'uso preventivo di aciclovir è considerato una strategia alternativa in alcuni soggetti non immuni; infine, i lavoratori esposti suscettibili possono essere esonerati dal servizio per il periodo ad alto rischio di malattia (8-21 giorni o 28 giorni se sono state somministrate immunoglobuline). La vaccinazione anti-varicella somministrata di routine ai bambini e agli operatori suscettibili può ridurre significativamente il rischio e la frequenza di esposizioni.

Tubercolosi Importanti misure di controllo della tubercolosi (Cap. 158) comprendono: la rapida diagnosi, l'isolamento e il trattamento dei casi; il riconoscimento delle presentazioni atipiche (per es., infiltrati dei lobi inferiori senza cavitazioni); l'utilizzo di stanze singole di isolamento a pressione negativa, con aspirazione del 100%, porte chiuse e 6-12 o più ricambi d'aria all'ora; l'uso di respiratori N95 (approvate dal National Institute for Occupational Safety and Health) con respiratore per gli operatori sanitari che entrino nelle stanze di isolamento; l'utilizzo, se possibile, di filtri HEPA (*high-efficiency particulate arrest*) e/o della luce ultravioletta per disinfettare l'aria qualora gli altri controlli tecnici non siano disponibili o realizzabili; il monitoraggio nel tempo della cutireattività del personale suscettibile che sia stato esposto a pazienti infettanti prima dell'isolamento. Al fine di controllare l'infezione, è in fase di studio l'utilizzo di nuovi test sierologici, piuttosto che di test cutanei, per la diagnosi della tubercolosi latente.

Infezioni da streptococchi di gruppo A La possibilità di un'epidemia da streptococchi di gruppo A (Cap. 130) deve essere presa in considerazione anche quando si verifica un solo caso in ospedale. La maggior parte delle epidemie interessa le ferite chirurgiche ed è dovuta alla presenza di un portatore asintomatico in sala operatoria. La ricerca può essere resa difficile dalla colonizzazione di sedi extrafaringee, come il retto e la vagina. Gli operatori sanitari portatori a cui sia riferibile la trasmissione nosocomiale di streptococchi di gruppo A devono essere esclusi dalla cura dei pazienti e non devono riprendere servizio fino a che lo stato di portatore non sia stato risolto mediante terapia antimicrobica.

Infezioni da funghi Le spore fungine sono comuni nell'ambiente, in particolare sulle superfici impolverate. Quando sono coinvolte aree polverose durante i lavori per le riparazioni o per la ristrutturazione di un ospedale, le spore si diffondono per via aerea. L'inalazione di spore da parte di pazienti immunodepressi (in particolare neutropenici) determina un rischio di infezione polmonare e/o dei seni paranasali e di aspergillosi disseminata (Cap. 197). La sorveglianza di routine dei pazienti neutropenici riguardo alle infezioni da funghi filamentosi, come *Aspergillus* e *Fusarium*, permette agli ospedali di determinare se ci sono rischi ambientali eccessivamente elevati al loro interno. Come normale prassi, i responsabili ospedalieri dovrebbero costantemente far ispezionare e pulire il sistema dell'aria condizionata, revisionare tutti i progetti di ristrutturazioni con l'ausilio del personale preposto al controllo delle infezioni e quindi far costruire appropriate barriere, allontanare i pazienti immunodepressi dalle zone sottoposte a ristrutturazione e considerare l'uso di filtri HEPA per il ricambio di aria delle stanze occupate da pazienti immunodepressi.

Legionella La polmonite nosocomiale da *Legionella* (Cap. 141) è spesso imputabile ad acqua potabile contaminata e colpisce soprattutto i pazienti immunocompromessi, particolarmente quelli sottoposti a terapia steroidea. Il rischio nosocomiale varia notevolmente in relazione all'area geografica e, all'intemo di una stessa area, dipende dall'estensione della contaminazione delle condutture dell'acqua calda dell'ospedale, dalla presenza di una popolazione ad alto i rischio e da pratiche ospedaliere specifiche (per es., l'inappropriato utilizzo di acqua non sterile negli apparecchi per la terapia inalatoria). Per la *Legionella* nosocomiale dovrebbe essere applicata una sorveglianza basata su indagini di laboratorio e la diagnosi di legionellosi dovrebbe forse essere presa in considerazione più spesso di quanto non venga fatto attualmente. Se vengono rilevati dei casi, è necessario eseguire dei prelievi ambientali (per es., acqua di rubinetti) e, qualora la *Legionella* si sviluppi in coltura e la tipizzazione degli isolati clinici e ambientali indichi una correlazione, vanno messe in atto le misure di eradicazione. Un approccio alternativo è quello di effettuare periodicamente esami colturali di campioni prelevati dai serbatoi dell'acqua dei reparti dove sono ricoverati pazienti ad alto rischio. Se si rinviene *Legionella*, è necessario predisporre l'esecuzione di esami colturali per tale microrganismo in tutti i casi di polmonite nosocomiale.

Batteri antibiotico-resistenti Il controllo dell'antibioticoresistenza, soprattutto nel corso di epidemie (Tab. 125-3), dipende da una stretta sorveglianza di laboratorio, con una precoce rilevazione dei problemi, dal notevole potenziamento dell'asepsi di routine (per es., lavaggio delle mani), da un'applicazione più rigida delle precauzioni di barriera per tutti i pazienti colonizzati e/o infetti, dall'uso di colture di sorveglianza sui pazienti per rilevare nella maniera più precisa l'estensione della colonizzazione negli stessi e dall'esecuzione di un'inchiesta epidemiologica tempestiva nel

TABELLA 125-3 ELEMENTI DI UN PROGRAMMA DI CONTROLLO DELLA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

Condurre una sorveglianza delle resistenze antibiotiche
Eseguire una tipizzazione molecolare (per es., mediante, elettroforesi su gel a campo pulsato) quando aumentano i tassi
In caso di espansioni clonali (per es., epidemie di un singolo ceppo): rimarcare l'importanza dell'igiene delle mani (soluzione alcolica per frizionare le mani e uso estensivo dei guanti); monitorare l'aderenza e divulgare i risultati
In caso di espansioni policlonali (per es., epidemie di più ceppi), ribadire la prudenza nell'utilizzo degli antibiotici (considerare la rotazione degli antibiotici nei reparti di terapia intensiva); monitorare l'aderenza e divulgare i risultati
Per problemi costantemente presenti: ottenere colture di sorveglianza dai pazienti o provvedere a formare un gruppo di infermiere per la cura dei pazienti colonizzati/infetti
Controllare le infezioni correlate a dispositivi medici
Ottenere un supporto attivo da parte dell'amministrazione

Fonte: RA Weinstein, Emerg Infect Dis 7:188, 2001; vedi anche www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuidelline2006.pdf; riproduzione auorizzata.

caso in cui i tassi tendano ad aumentare. Il personale colonizzato coinvolto nella trasmissione delle infezioni nosocomiali e i pazienti che costituiscono una minaccia devono essere decontaminati. In alcune unità di terapia intensiva, la decontaminazione selettiva dei pazienti è stata utilizzata con successo come misura di controllo temporanea di emergenza per le epidemie di infezioni da bacilli Gram-negativi. Altre promettenti misure di controllo nelle unità di terapia intensiva comprendono lavaggi giornalieri dei pazienti con bagni di clorexidina e il miglioramento della pulizia degli ambienti; in studi recenti ciascuna di queste precauzioni ha ridotto la trasmissione crociata degli enterococchi vancomicina-resistenti (VRE). L'utilità dei metodi "cerca e distruggi" – per es., l'utilizzo di colture di sorveglianza per individuare e isolare il fenomeno della "resistenza a iceberg" dei pazienti colonizzati da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) o da VRE– resta controversa nel caso di situazioni non epidemiche, ma l'eliminazione degli MRSA in Olanda e Danimarca è stata attribuita proprio a tali metodi.

Oggi molti problemi connessi all'antibioticoresistenza sono di particolare interesse sanitario. Innanzitutto, l'emergenza di MRSA in ambiente extraospedaliero è stata drammatica in molti Paesi, con anche il 50% delle infezioni da stafilococco acquisite in ambiente extraospedaliero oggi causate da ceppi resistenti agli antibiotici β-lattamici in alcune città degli Stati Uniti (Cap. 129). La potenziale presenza di questi ceppi negli ospedali e il risultante impatto sul controllo delle infezioni nosocomiali da MRSA sono di grande importanza. In secondo luogo, l'attuale ricomparsa nel mondo di bacilli Gram-negativi multiresistenti e nuovi problemi come la resistenza plasmide-mediata ai fluorochinolonici, la resistenza ai carbapenemici mediata dalle metallo-β-lattamasi e i ceppi panresistenti di *Acinetobacter.* Molti di questi ceppi multiresistenti sono sensibili soltanto alla colistina, cosicché si è tornati a una "riscoperta" e a un riutilizzo di questo antibiotico. Infine, le infezioni cliniche con ceppi di *S. aureus* meticillino-resistente che mostrano anche elevati livelli di resistenza alla vancomicina dovuti a plasmidi derivati dai VRE sono stati descritti in molti pazienti statunitensi, spesso nel contesto di una terapia prolungata o ripetuta con vancomicina e/o di una colonizzazione da VRE. L'avvento di questi nuovi problemi deve stimolare un'indagine epidemiologica e misure aggressive per il controllo delle infezioni.

Poiché l'uso eccessivo di antibiotici ad ampio spettro è alla base di molti problemi di resistenza, intensive politiche di controllo degli anbiotici devono essere considerate come pietre miliari degli sforzi tesi al controllo delle resistenze. Le raccomandazioni per la "gestione degli antibiotici" sono state promulgate dalla Infections Diseases Society of America. Sebbene l'efficacia delle misure di controllo dell'uso degli antibiotici nel ridurre la frequenza di resistenza antimicrobica non sia stata dimostrata in studi prospettici randomizzati, sembra opportuno limitare l'impiego di particolari molecole antibimicrobiche a ben definite indicazioni o alternare, possibilmente in modo ciclico, l'utilizzo di determinate classi di antibiotici al fine di limitare la pressione selettiva sulla flora nosocomiale.

Bioterrorismo e altre emergenze L'attacco terroristico al World Trade Center di New York l'11 settembre 2001, le successive spedizioni per via postale di spore di antrace negli Stati Uniti e recentemente i piani e le iniziative terroristiche in Inghilterra e in altre aree hanno reso il bioterrorismo un'importante fonte di preoccupazione per i programmi di controllo delle infezioni ospedaliere. I punti essenziali per consentire che l'ospedale sia pronto per far fronte a un'emergenza (Tab. 125-4) sono costituiti dall'educazione, dalla comunicazione interna ed esterna e dalla valutazione del rischio. Informazioni aggiornate circa la varietà di questioni inerenti il bioterrorismo sono fornite dai CDC (vedi www.bt.cdc.gov).

PROBLEMATICHE RIGUARDANTI IL SERVIZIO PER LA TUTELA DELLA SALUTE DEI DIPENDENTI

L'istituzione di un servizio che si occupi della salute dei dipendenti è una componente importante nella strategia complessiva del controllo delle infezioni. I nuovi assunti dovrebbero essere valutati in maniera completa da tale servizio, con un'attenta anamnesi per le patologie infettive contagiose e la presenza di immunità nei confronti di varie malattie, come epatite B, varicella, morbillo, parotite e rosolia; l'immunizzazione per epatite B, morbillo parotite e varicella può essere effettuata in rapporto alle necessità e va ricordata l'opportunità della vaccinazione annuale antinfluenzale. Può essere effettuato un test cutaneo con derivato proteico purificato (*purified protein derivative of tubercolin*, PPD), o sierologico per la tubercolosi all'inizio e successivamente ripetuto un programma educativo inerente la responsabilità personale nel controllo delle infezioni. La valutazione dei lavoratori

TABELLA 125-4 PUNTI ESSENZIALI PER UN PIANO OSPEDALIERO VOLTO A FRONTEGGIARE IL BIOTERRORISMO E ALTRE EMERGENZE

Dipartimento di emergenza: istruire gli operatori circa le diagnosi di bioterrorismo, le definizioni di caso e le appropriate precauzioni di isolamento basate sulla sindrome
Laboratorio: identificare i protocolli e le procedure di sicurezza di laboratorio per gli agenti di bioterrorismo
Farmacia: sviluppare piani di pari approvvigionamento, allocazione e distribuzione di farmaci e vaccini
Personale infermieristico: stimare la capacità di disporre di posti letto e isolamento; aiutare a sviluppare piani di emergenza per liberare posti letto (per es. precoci dimissioni)
Ospedale: pianificare le responsabilità per il primo intervento e la valutazione del rischio
Impiantistica/edifici e terreni: valutare i sistemi di aerazione e assicurarsi che il personale abbia familiarità con i sistemi di chiusura e i controlli; educare il personale circa la decontaminazione ambientale
Aree ambulatoriali: sviluppare piani per la scoperta di misure profilattiche e/o vaccini
Salute pubblica: aprire canali di comunicazione, educazione e sorveglianza
Comunità: pianificare che i medici addetti al controllo fungano da collegamento per i reparti di emergenza, i laboratori e i fornitori della comunità
Amministrazione: eseguire una valutazione delle risorse (per es., approvvigionamenti medici, mezzi di trasporto, acqua potabile, fognature, riserve di forniture e di posti letto); supervisionare lo sviluppo di un sistema di gestione di un incidente.
"Ente morale": mantenere il personale attivo nella propria funzione

deve essere codificata sulla base dei requisiti di accreditamento formulati dagli organi di controllo.

Il servizio che si occupa della salute dei dipendenti deve disporre di protocolli per trattare il personale che sia stato esposto a patologia infettiva contagiosa, nonché di una gestione codificata del rischio per esposizione percutanea o mucosa a sangue di soggetti infetti con HIV o con infezione da virus dell'epatite B o C. Per esempio, è raccomandata una profilassi post-esposizione per l'HIV con una combinazione di due o tre farmaci antiretrovirali; è disponibile una linea telefonica gratuita per problemi inerenti la profilassi post-esposizione (CDC PEPLine: 888-HIV-4911). Sono necessari protocolli anche per trattare gli operatori sanitari che presentino malattie contagiose comuni come la varicella, le infezioni streptococciche di gruppo A, le infezioni respiratorie e le diarree infettive, ma anche operatori sanitari con malattie meno comuni ma di grande impatto sulla salute pubblica, come l'epatite B o C cronica o l'infezione da HIV. A questo proposito i CDC e la Society for Healthcare Epidemiology of America hanno pubblicato di recente una serie di linee guida.

BIBLIOGRAFIA

BRATZLER DW, HUNT DR: The Surgical Infection Prevention and Surgical Care Improvement Projects: National initiatives to improve outcomes for patients having surgery. Clin Infect Dis 43:322, 2006

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Environmental infection control guidelines. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR 52(RR10):1, 2003

———: Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. MMWR 51(RR-16):1, 2002

———: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR 49(RR-10):1, 2000

HOTA B, WEINSTEIN RA: Basics work: Preventing infections in ICUs in developing countries. Crit Care Med 33:2133, 2005

MCKIBBEN L et al: Guidance on public reporting of healthcare-associated recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 26:580, 2005

MERMEL LA et al: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 32:1249, 2001

STRAUSBAUGH LJ et al: Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: A tale of two guidelines. Clin Infect Dis 42:828, 2006

WEINSTEIN RA et al: Infection control report cards—securing patient safety. N Engl J Med 353:225, 2005

———, BONTEN MJ: Controlling antibiotic resistant bacteria: What's an intensivist to do? Crit Care Med 33:2446, 2005

126 Infezioni nel paziente sottoposto a trapianto

Robert Finberg, Joyce Fingeroth

La valutazione delle infezioni in un paziente trapiantato coinvolge sia il donatore sia il ricevente. Le infezioni che si verificano dopo un trapianto sono complicate dall'uso di farmaci necessari alla sopravvivenza dell'organo trapiantato che causano però immunodepressione nel ricevente. In questo modo un'infezione latente o asintomatica nel donatore o nel ricevente prima della terapia diventa una minaccia per la vita quando il ricevente è immunosoppresso.

VALUTAZIONE PRETRAPIANTO

Numerosi sono i microrganismi trasmissibili con un trapianto d'organo (Tab. 126-1). Una particolare attenzione alla sterilità del terreno liquido usato per processare l'organo associata a valutazioni microbiologiche accurate riduce il rischio di trasmissione di batteri che possono essere presenti o crescere nel terreno usato per mantenere l'organo. Si ritiene che dal 2 a oltre il 20% dei reni trapiantati sia contaminato dai batteri che colonizzano la cute o che crescono nel terreno di coltura usato per mantenere vitale il rene prima che questo sia trapiantato. Il tasso di contaminazione batterica delle cellule staminali trapiantate (midollo osseo, sangue periferico e del cordone ombelicale) può arrivare fino al 17%, anche se comunemente si attesta intorno all'1% circa. L'uso di procedure di arricchimento su colonna e di tecniche di deplezione con anticorpi monoclonali porta a un ulteriore incremento dell'incidenza delle contaminazioni. All'incirca il 2% dei campioni di midollo osseo conservati per congelamento e di cellule staminali da sangue periferico trasfusi usati nel trattamento dei tumori, è contaminato. In una casistica di pazienti che aveva ricevuto prodotti contaminati, il 14% presentò febbre o setticemia ma nessuno morì. I risultati degli esami colturali effettuati al momento della crioconservazione e dello scongelamento furono utili per guidare la terapia nel ricevente.

Molti Centri per trapianti hanno sviluppato protocolli di controlli standard per i donatori a causa dell'esistenza di casi di trasmissione di infezioni latenti o clinicamente inapparenti. I medici che si occupano della selezione e della gestione degli organi da donare devono programmare test sierologici per virus, come herpes virus [herpes simplex virus (HSV) 1 e 2], virus varicella-zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), herpes virus umano (HHV) di tipo 6, virus di Epstein-Barr (EBV), herpes virus associato al sarcoma di Kaposi (KSHV)], virus delle epatiti B e C, HIV e virus T-linfotropo umano (HTLV) di tipo I, e il West Nile virus, e per parassiti come il *Toxoplasma gondii* e il *Tripanosoma cruzi* (questa specie per il Sudamerica). La gestione clinica di un potenziale donatore di organi deve inoltre considerare l'esame delle feci per parassiti, una radiografia del torace per escludere una malattia granulomatosa e test cutanei o immunologici per identificare un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* attiva o latente. Risulta fondamentale studiare le abitudini alimentari del paziente (per es., consumo di carni crude o pesce crudo o prodotti derivati del latte non pastorizzati), il lavoro o *gli hobby* (per es., giardinaggio o speleologia) e l'anamnesi dei viaggi (per es., in aree dove infezioni fungine siano endemiche). È opportuno che anche il ricevente venga sottoposto a tali indagini. A causa dell'immunodepressione, risultato della chemioterapia, o della patologia di base, i test eseguiti sul ricevente possono risultare meno attendibili. In questo capitolo verranno considerate le infezioni più comuni nei vari tipi di trapianto.

TABELLA 126-1 MICRORGANISMI CHE POSSONO ESSERE TRASMESSI CON I TRAPIANTI D'ORGANO E SEDI DI RIATTIVAZIONE DI MALATTIA[a]

	Sangue	Polmoni	Cuore	Cervello	Fegato/milza	Cute
Virus						
Citomegalovirus[b]	+	+	±	±	+	±
Epstein-Barr virus[c]	+	+	±	±	+	±
Herpes simplex virus		+		±	+	+
Herpes virus umano di tipo 6	+	+		+		+
Sarcoma di Kaposi associato a herpesvirus	+	±			±	+
Virus dell'epatite B e C					+	
Virus della rabbia[d]				+		
West Nile virus	+			+		
Miceti						
Candida albicans	+	+			+	+
Histoplasma capsulatum	+	+			+	+
Cryptococcus neoformans	+	+		+	±	+
Parassiti						
Toxoplasma gondii[e]		+	+	+		
Strongyloides stercoralis[f, g]		+				
Trypanosoma cruzi[g]			+			
Plasmodium falciparum[g]	+					
Malattie da prioni						
Malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD)[h]				+		
Variante CJD/encefalopatia spongiforme bovina[i]				+		

[a] +, documentato; +/–, probabile.
[b] Citomegalovirus può facilmente riattivarsi in corso di trapianto d'organo. Lo stesso può accadere per l'herpes virus umano di tipo 8 (l'herpes virus associato al sarcoma di Kaposi).
[c] La riattivazione del virus di Epstein-Barr solitamente si presenta come una proliferazione extralinfonodale di cellule B trasformate e si può manifestare sia sotto forma di una malattia sistemica sia come una lesione massiva in un singolo organo.
[d] La rabbia può essere trasmessa con il trapianto di cornea.
[e] *T. gondii* è solitamente causa di encefalopatia. Possono anche verificarsi malattie polmonari acute nei riceventi di trapianto di midollo osseo. Nei trapianti di cuore i riceventi sviluppano la malattia nella sede stessa del trapianto.
[f] La superinfezione da *Strongyloides* si può manifestare con una malattia polmonare, spesso associata a polmoniti da Gram-negativi.
[g] Anche se la trasmissione attraverso organi è stata descritta; si verifica abbastanza raramente.
[h] La malattia di Creutzfeldt-Jacob (sporadica e familiare) può essere trasmessa con i trapianti di cornea. Non è provato possa essere trasmessa attraverso il sangue.
[i] Una variante della malattia di Creutzfeldt-Jacob può essere trasmessa con trasfusioni di sangue selezione leucocitaria, ponendo un rischio teorico nel paziente trapiantato.

INFEZIONI NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO E DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

Il trapianto di midollo osseo, di sangue periferico o del cordone ombelicale, sia per immunodeficienza che per neoplasia maligna, porta a uno stato temporaneo di incompetenza immunitaria completa. Subito dopo il trapianto sono assenti sia i fagociti sia i linfociti B e T e l'ospite è estremamente suscettibile alle infezioni. La ricostituzione che segue un trapianto è stata assimilata alla maturazione del sistema immunitario che avviene nel neonato. L'analogia non vale per prevedere le infezioni che possono verificarsi in un trapianto di midollo osseo (TMO) o di cellule staminali emopoietiche (TCSE) riceventi in quanto il nuovo midollo osseo matura in un ospite adulto che ha già contratto varie infezioni ora latenti. Tuttavia, si verificano infezioni in un lasso di tempo prevedibile dopo il trapianto (Tab. 126-2).

INFEZIONI BATTERICHE

Durante il primo mese dal trapianto di cellule emopoietiche, le complicanze infettive sono simili a quelle del paziente con neutropenia secondaria a chemioterapia per leucemia acuta (Cap. 82). A causa della prevista durata da 1 a 3 settimane della neutropenia e per l'elevato rischio di infezioni batteriche, in molti centri viene praticata la terapia mieloablativa in questi pazienti subito dopo l'inizio della chemioterapia. Con l'utilizzo dei chinoloni si ottiene una riduzione della batteriemia da Gram-negativi. Le infezioni batteriche sono comuni nei primi giorni successivi al trapianto di midollo osseo. I germi più frequentemente coinvolti sono batteri aerobi presenti a livello intestinale (*Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas*) e quelli presenti a livello cutaneo o colonizzatori di cateteri endovenosi (*Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi-negativi). Dopo i primi giorni di neutropenia, divengono di più comune riscontro infezioni da batteri filamentosi quali *Nocardia*. Più tardivamente (dopo 6 mesi dalla ricostituzione midollare) possono verificarsi episodi di batteriemia dovuti a batteri capsulati. La chemioterapia e l'uso di antibiotici ad am-

pio spettro aumentano il rischio per i pazienti trapiantati di diarrea e colite sostenute dallo sviluppo e dalla produzione di tossine da parte di *Clostridium difficile*.

TABELLA 126-2 INFEZIONI POST-TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

	Tempo d'insorgenza dal trapianto		
Sede d'infezione	**Precoce (< 1 mese)**	**Medio (1-4 mesi)**	**Tardivo (> 6 mesi)**
Disseminate	Batteri (aerobi Gram-negativi, Gram-positivi)	*Nocardia* *Candida, Aspergillus*	Batteri incapsulati (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*)
Cute e superfici mucose	Herpes simplex virus	Herpesvirus umano di tipo 6	Virus varicella-zoster
Polmoni	Batteri aerobi Gram-negativi e Gram-positivi *Candida, Aspergillus*, HSV	CMV, virus respiratori stagionali *Pneumocystis* *Toxoplasma*	*Pneumocystis*
Tratto gastrointestinale		CMV	
Rene		BK virus, adenovirus	BK virus
Cervello	Herpesvirus umano di tipo 6	Herpes virus umano di tipo 6 *Toxoplasma*	*Toxoplasma* JC virus
Midollo osseo	Herpesvirus umano di tipo 6		

Nota: CMV, citomegalovirus; HSV, herpes simplex virus.

INFEZIONI FUNGINE

Le infezioni fungine diventano più frequenti dopo la prima settimana dal trapianto, in particolar modo tra i pazienti che hanno ricevuto antibiotici ad ampio spettro. Così come avviene in pazienti neutropenici, le infezioni da *Candida* sono le più frequenti in questa condizione. A causa del crescente impiego del fluconazolo come profilassi, sono diventate di comune riscontro infezioni dovute a funghi resistenti quali *Aspergillus* e altre muffe (*Fusarium, Scedosporium, Penicillium*), che hanno costretto alcuni centri a sostituire la profilassi con fluconazolo con farmaci come caspofungina, voriconazolo e posaconazolo. Il ruolo della profilassi antifungina con questi diversi farmaci, in contrapposizione con il trattamento di un'infezione sospetta o documentata, rimane controverso (Cap. 82). In pazienti con malattia da trapianto verso l'ospite (*graft-versus-host disease*, GVHD) che richiedono cicli prolungati con steroidi e altri agenti immunosoppressivi (per es., ciclosporina, tacrolimus, mofetilmicofenolato, sirolimus, globuline antitimocitiche o anticorpi anti-CD52, alemtuzumab [un anticorpo anti-linfocita e anti-monocita]), il rischio di infezioni fungine è elevato (solitamente da *Candida* o *Aspergillus*), anche dopo la riuscita del trapianto e la risoluzione della neutropenia. Tali pazienti sono anche a rischio elevato di riattivazione di infezioni fungine (istoplasmosi, coccidioidomicosi, blastomicosi) in zone ove queste infezioni fungine sono endemiche e se il paziente ha praticato attività quali giardinaggio o speleologia. L'uso prolungato di cateteri venosi centrali per la nutrizione parenterale aumenta il rischio di fungemia sostenuta da *Malassezia*. In molti centri a queste categorie di pazienti viene somministrata una profilassi antifungina. A causa dell'alto e prolungato rischio di polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (specialmente nei pazienti trattati per neoplasie maligne), la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere una profilassi di mantenimento con trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX), iniziando un mese dopo il trapianto e proseguendo per almeno un anno.

INFEZIONI PARASSITARIE

Il regime di profilassi appena descritto per la polmonite da *Pneumocystis* può proteggere anche i pazienti sieropositivi per *Toxoplasma gondii*, agente che può essere responsabile di polmoniti e di lesioni del sistema nervoso centrale. Altri vantaggi della prosecuzione per un anno della profilassi quotidiana con TMP-SMX comprendono la protezione contro *Listeria monocytogenes* e la malattia da *Nocardia*, così come contro infezioni batteriche tardive da *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, conseguenza dell'incapacità di un midollo osseo immaturo di rispondere a un antigene polisaccaridico.

INFEZIONI VIRALI

I pazienti che ricevono un TMO/TCSE sono esposti a un'ampia varietà di virus e vanno incontro a infezioni da parte di quelli che circolano nella comunità e a malattie da riattivazione causate dalla maggior parte degli herpes virus umani (Tab. 126-3).

Herpes simplex virus Entro le prime 2 settimane dopo il trapianto la maggior parte dei pazienti sieropositivi per HSV-1 presenta il virus a livello dell'orofaringe; la possibilità di isolare l'HSV si riduce con il tempo. La somministrazione profilattica di aciclovir (o valaciclovir) nei pazienti sieropositivi da sottoporre a TCSE riduce il rischio di mucositi e previene le polmoniti da HSV (condizione rara, riferita quasi esclusivamente nei casi di pazienti allogenici riceventi TCSE). Sia l'esofagite (dovuta generalmente a HSV-1) sia la malattia anogenitale (più tipicamente da HSV-2) possono essere prevenute con la profilassi con aciclovir. Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 172.

Virus varicella-zoster La riattivazione dell'herpes zoster può avvenire entro il primo mese, ma più frequentemente si verifica dopo alcuni mesi dal trapianto. Il tasso di riattivazione è del 40% circa per i trapianti allogenici e del 25% per quelli autologhi. Uno zoster localizzato può disseminare in un paziente immunosoppresso. Fortunatamente, la malattia disseminata può essere di solito controllata con aciclovir ad alte dosi. In alcuni centri, a causa dell'elevata incidenza della disseminazione dell'herpes zoster in pazienti con lesioni cutanee, viene somministrato aciclovir come profilassi al fine di prevenire malattie severe. L'aciclovir a basso dosaggio (400 mg 3 volte/die per os) sembra essere una profilassi efficace per prevenire la riattivazione di VZV, tuttavia la somministrazione di questo farmaco inibisce lo sviluppo dell'immunità specifica contro VZV e, per questa ragione, la somministrazione limitata ai soli 6 mesi dopo il trapianto non previene lo sviluppo dello zoster una volta interrotta la profilassi. Alcuni dati suggeriscono che la somministrazione a basso dosaggio di aciclovir per un anno intero dopo il trapianto sia efficace e possa eliminare la maggior parte dei casi di zoster successivi al trapianto. Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 173.

Citomegalovirus L'insorgenza di una malattia da CMV (polmonite interstiziale, danno midollare o rigetto di trapianto) avviene solitamente dopo 30-90 giorni dal trapianto, quando la conta granulocitaria è adeguata ma il ripristino della funzione immunitaria non è ancora avvenuto. La malattia da CMV insorge raramente prima di 14 giorni dal trapianto e può verificarsi anche a distanza di 4 mesi dallo stesso. Il rischio maggiore si ha nel

TABELLA 126-3 SINDROMI DOVUTE A INFEZIONI DA VIRUS ERPETICI NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO

Virus	Malattia da riattivazione
Herpes simplex virus di tipo 1	Lesioni orali Lesioni esofagee Polmonite, descritta solo nei pazienti riceventi cellule staminali Epatite
Herpes simplex virus di tipo 2	Lesioni anogenitali Epatite
Virus varicella-zoster	Zoster (si può avere disseminazione)
Citomegalovirus	Associato a rigetto del trapianto Febbre Fallimento del trapianto di midollo osseo Polmonite Affezioni gastrointestinali Altre
Virus di Epstein-Barr	Malattia linfoproliferativa a cellule B/linfoma Leucoplachia orale a cellule capellute (rara)
Herpes virus umano 6	Febbre Soppressione midollare Encefalite (controversa)
Herpes virus umano 7	Non ben definita
Herpes virus umano 8 (associato al sarcoma di Kaposi)	Sarcoma di Kaposi Linfoma delle cavità sierose (raro) Malattia multifocale di Castleman (rara) Aplasia midollare

secondo mese dopo il trapianto, particolarmente in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo o di cellule staminali. Nel caso in cui le cellule T siano state eliminate dal midollo del donatore allo scopo di prevenire la GVHD o per eliminare un tumore T-cellulare, la malattia da CMV può avere un esordio più precoce. L'impiego di anticorpi anti-CD52 (alemtuzumab) per prevenire la GVHD in trapianti non mielo-ablativi è stato associato con un incremento della malattia da CMV. I pazienti che ricevono ganciclovir (per profilassi, terapia preventiva o terapia; vedi oltre) possono sviluppare un'infezione da CMV anche dopo più di 4 mesi dal trapianto; il trattamento appare, infatti, ritardare lo sviluppo della normale risposta immune all'infezione da CMV. Sebbene la malattia da CMV possa presentarsi come febbre isolata, granulocitopenia, trombocitopenia, o malattie gastrointestinali, la principale causa di morte per infezione da CMV in questa situazione è la polmonite.

Con l'utilizzo di derivati ematici CMV-negativi o filtrati, le infezioni primarie da CMV dovrebbero rappresentare un rischio nel trapianto allogenico solo nel caso in cui il donatore sia CMV-sieropositivo e il ricevente CMV-sieronegativo. Anche la riattivazione della malattia o la superinfezione da altro ceppo virale del donatore sono comuni nel ricevente CMV-positivo, e la maggior parte dei pazienti sieropositivi che si sottopongono a trapianto di TCSE elimina il CMV in presenza o meno di segni clinici. La malattia grave è molto più frequente in caso di trapianto allogenico che nell'autologo ed è spesso associata a GVHD. Oltre alla polmonite e alla soppressione midollare (e, meno frequentemente, al rigetto), le manifestazioni della malattia da CMV nei pazienti che si sono sottoposti a TCSE comprendono febbre con o senza artralgie, mialgie ed esofagite. Le ulcere da CMV si verificano a livello gastrointestinale sia nel tratto superiore che in quello inferiore; può essere difficile distinguere una diarrea da GVHD da quella da infezione da CMV. Il riscontro del CMV a livello del fegato di un paziente con GVHD non significa necessariamente che sia questo virus il responsabile delle alterazioni degli enzimi epatici. È interessante rilevare come in questi pazienti le manifestazioni oculari e neurologiche non siano comuni.

Il trattamento della malattia da CMV nei pazienti sottoposti a TMO/TCSE include strategie dirette alla profilassi, al trattamento soppressivo, alla terapia preventiva o alla terapia classica. La profilassi porta a una minore incidenza di malattia anche se, in questo modo, vengono trattati molti pazienti che in realtà non necessiterebbero di alcuna terapia. A causa dell'alto tasso di mortalità per polmonite da CMV nei pazienti con trapianto di midollo osseo, e della difficoltà di diagnosticare precocemente l'infezione, in alcuni centri viene somministrato per endovena ganciclovir (o valgalciclovir per os) a scopo profilattico: si è potuto osservare che questa terapia blocca la malattia da CMV nel periodo di massima vulnerabilità (dal giorno del trapianto fino a 120 giorni dopo). Il ganciclovir inoltre previene riattivazioni di infezione da HSV e riduce il rischio di riattivazioni di infezione da VZV: perciò la profilassi con aciclovir può essere sospesa mentre si somministra anche il ganciclovir. Il problema principale relativo alla somministrazione di ganciclovir è costituito dagli effetti collaterali, che comprendono una depressione midollare dose-dipendente (trombocitopenia, leucopenia, anemia e pancitopenia). Poiché la frequenza di polmonite da CMV è minore tra i riceventi di TMO autologo (dal 2 al 7% contro il 10-40% dei trapianti allogenici), la terapia profilattica in questo gruppo non sarà la regola fino a quando non diventerà disponibile un agente antivirale meno tossico. Tra i nuovi farmaci che, in base a trial clinici in corso, costituiscono una promessa, vi è il maribavir, un ribonucleoside benzimidazolico che inibisce l'attività proteinchinasica virale (UL97).

Come la profilassi, il trattamento soppressivo, che viene somministrato ai pazienti con positività alla reazione a catena della polimerasi (PCR) o urinocolture positive per CMV, interessa molti soggetti che non ne necessiterebbero (in quanto si basa su test di laboratorio che non hanno un alto valore predittivo positivo) e utilizza farmaci che hanno effetti tossici. La maggior parte dei centri effettua correntemente una terapia preventiva (che consiste nel trattare quei pazienti in cui si riscontra CMV nel sangue con un test di ricerca di antigeni specifici o il test di amplificazione di acidi nucleici) a causa della neutropenia associata al ganciclovir nei pazienti sottoposti a TMO/TCSE. Questo approccio ha la stessa efficacia della profilassi e del trattamento soppressivo e causa minore tossicità. Test quantitativi per la misurazione della carica virale, il cui risultato non dipende dai leucociti polimorfonucleati circolanti, hanno soppiantato i test di rilevazione dell'antigene nella maggior parte dei centri. Un test positivo (o un incremento di titolo) implica l'inizio tempestivo di una terapia prima ancora dello sviluppo della sintomatologia clinica (terapia preventiva). Quando la profilassi o la terapia preventiva vengono sospese, si possono verificare sintomi di malattia tardiva, nonostante i pazienti spesso abbiano una migliorata funzionalità dell'organo trapiantato e quindi un sistema immunitario più competente per combattere l'infezione.

Il trattamento della polmonite da CMV nei pazienti che hanno ricevuto TMO/TCSE (diversamente che in altre situazioni cliniche) si avvale sia delle immunoglobuline per via endovenosa sia del ganciclovir. Nei pazienti che non tollerano il ganciclovir, il foscarnet è una valida alternativa, sebbene possa causare nefrotossicità e alterazioni elettrolitiche. Quando né il ganciclovir né il foscarnet possano essere tollerati, può essere usato il cidofovir, tuttavia la sua efficacia è minore, e tra gli effetti collaterali è contemplata la nefrotossicità. Casi isolati hanno suggerito l'uso di leflunomide, un immunosoppressore che può essere efficace in questi casi anche se studi controllati non ne hanno confermato la sicurezza. Il maribavir, invece, è studiato come farmaco da utilizzare sia nel trattamento che nella profilassi. In un ristretto gruppo di pazienti sottoposti a una trasfusione di linfociti T CMV-specifici del donatore si è avuta una riduzione della carica virale; questo risultato suggerisce il possibile futuro ruolo della immunoterapia nel trattamento di questa malattia. **Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 175.**

Herpes virus umano 6 e 7 HHV-6, l'agente eziologico della rosolia nei bambini, è un herpes virus ubiquitario che si riattiva (come risulta da esami colturali del virus dal sangue) nel 50% circa dei pazienti sottoposti a trapianto, tra la seconda e la quarta settimana dopo l'intervento. La riattivazione è molto frequente nei pazienti che necessitano di terapia steroidea per prevenire una GVHD e tra i riceventi un secondo trapianto. La riattivazione di HHV-6 (principalmente di tipo B) sembra essere associata a un ritardato trapianto di monociti e piastrine. Sebbene l'encefalite post-trapianto sia stata associata con il riscontro di HHV-6 nel liquor, non è stato ancora ben chiarito il rapporto di causalità in questa associazione. In diversi casi, la viremia nel plasma è stata rilevata molto tempo prima dell'esordio dell'encefalite; al contrario pazienti con encefalite non tendono ad avere alte cariche virali nel plasma durante il coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Talora si è riscontrato il DNA dell'HHV-6 in campioni di polmoni dopo trapianto, ma il ruolo di questo virus nella polmonite non è chiaro. Mentre si è dimostrata l'attività in vitro sensibile al foscarnet contro HHV-6 (e probabilmente del ganciclovir), non è stata studiata bene l'efficacia della terapia antivirale. Poco si conosce del ruolo dell'HHV-7 nelle infezioni post-trapianto. **Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 175.**

Virus di Epstein-Barr Un'infezione primaria da EBV può essere fatale in un paziente sottoposto a trapianto, così come una malattia linfoproliferativa (MLP) a linfociti B, da riattivazione dello stesso virus, nei pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva. La localizzazione dell'EBV nei linfociti B provoca alcuni interessanti fenomeni nei pazienti che ricevono TMO/TCSE: l'ablazione del midollo osseo che si ha nel corso del trapianto elimina l'infezione latente da EBV nell'ospite. L'infezione può essere acquisita nuovamente subito dopo il trapianto con la trasfusione di linfociti B infetti. Raramente, un trapianto da donatore sieronegativo può portare alla guarigione: in questo caso il ricevente è a rischio di una seconda infezione primaria.

Una infezione da EBV/MLP può svilupparsi dai linfociti B dell'ospite (qualora qualcuno di essi sopravviva all'ablazione midollare), ma è più probabile che origini dalle cellule infette del donatore. Sia la replicazione litica sia quella latente dell'EBV sono più probabili durante l'immunosoppressione (per es., sono associate alla GVHD e all'uso di anticorpi di cellule T). Sebbene sia meno frequente nei trapianti autologhi, la riattivazione può avvenire nei pazienti riceventi trapianti autologhi cellule T-depleti (per es., nei pazienti che hanno ricevuto anticorpi anti-cellule T per il trattamento di un linfoma a cellule T con deplezione midollare). L'infezione da EBV/MLP, che può manifestarsi al più presto da 1 a 3 mesi dopo il trapianto, può causare febbre alta e linfoadenopatia cervicale, simulando il quadro clinico della mononucleosi infettiva, ma più frequentemente si presenta come una massa extralinfoghiandolare. L'incidenza dello 0,6% nei pazienti sottoposti a TMO/TCSE contrasta con il 5% circa in caso di trapianti renali e con una percentuale che può arrivare al 20% nei pazienti con trapianto di cuore. A ogni modo, l'infezione da EBV/MLP si riscontra più di frequente nei casi con immunosoppressione protratta (soprattutto quella causata dall'uso di anticorpi verso le cellule T, glucocorticoidi e inibitori della calcineurina quali ciclosporina e tacrolimus.

Una metodica di biologia molecolare come la PCR può essere usata per monitorare i valori del EBV dopo un trapianto di midollo osseo. Valori alti o incrementi della carica virale predicono un aumentato rischio di sviluppare una infezione da EBV/MLP e devono suggerire una rapida riduzione dell'immunosoppressione e una ricerca del focus della malattia. Se la ri-

duzione dell'immunosoppressione non raggiunge gli effetti desiderati, occorre somministrare anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab o altri) per il trattamento del linfoma a cellule B che esprime tale proteina di superficie; questi farmaci sono stati responsabili di drammatiche risposte in alcuni pazienti, ma attualmente costituiscono la terapia di prima linea per una infezione da EBV/MLP CD20-positiva. Comunque, durante il trattamento si verifica una soppressione a lungo termine delle risposte anticorpali e le ricadute sono frequenti. Anticorpi diretti contro i linfociti B, compresi gli anti-CD22, sono in fase di studio. Il ruolo degli antivirali è dubbio, in quanto non è stata dimostrata la loro efficacia contro l'infezione latente da EBV per nessuno di quelli disponibili. Prevenendo la replicazione virale in questi pazienti, teoricamente, si può ridurre la frequenza di infezione latente attraverso la diminuzione dei virioni liberi che possono causare un'infezione aggiuntiva. Sono riportati studi su modelli animali secondo cui l'associazione di ganciclovir e/o lamivudina ad alte dosi con altri farmaci potrebbe essere impiegata per eradicare sia una infezione da EBV/MLP sia il linfoma cerebrale, altra complicanza del trapianto associata a infezione da EBV. Interferone e acido retinoico sono stati impiegati entrambi nel trattamento della infezione da EBV/MLP, così come le immunoglobuline per via endovenosa, ma nessun studio prospettico ha accertato l'efficacia di questi farmaci. Quale ultima risorsa, sono stati impiegati schemi di chemioterapia, anche se la tollerabilità e i risultati a lungo termine si sono dimostrati insoddisfacenti. Per la prevenzione e il trattamento dell'infezione da EBV/MLP in riceventi trapianti allogenici sono stati usati in via sperimentale linfociti T EBV-specifici del donatore, e sono in corso studi specifici per aumentare l'attività e la specificità dei linfociti T prodotti *in vivo*. **Per ulteriori dettagli vedi capitolo 174.**

Herpervirus umano-8 Il gammaherpervirus HHV-8, correlato all'EBV, che ha un rapporto causale con l'insorgenza del sarcoma di Kaposi, con il linfoma primitivo o talvolta con la malattia multifocale di Castleman, ha provocato raramente malattia nei pazienti sottoposti a TMO/TCSE, sebbene nel periodo peritrapianto siano stati descritti alcuni casi di aplasia midollare associata al virus. La relativa bassa prevalenza dell'herpesvirus associato al sarcoma di Kaposi (KSHV) nella popolazione e la durata limitata della immunosoppressione dei linfociti T dopo il trapianto possono offrire una probabile spiegazione per l'attuale bassa incidenza di malattie sostenute da KSHV. **Per ulteriori dettagli vedi capitolo 175.**

Altri virus non erpetici La diagnosi di polmonite nei riceventi TMO/TCSE pone alcuni problemi particolari. Poiché i pazienti hanno subito trattamenti con molteplici chemioterapici e talora con radiazioni, la diagnosi differenziale dovrebbe comprendere – oltre le polmoniti batteriche – la polmonite da CMV, polmoniti da altre eziologie virali o fungine, polmoniti parassitarie, emorragia alveolare diffusa e polmonite da agenti chimici o radianti. Poiché gli agenti fungini e virali, quali i virus dell'influenza A e B, il virus respiratorio sinciziale (RSV), il virus parainfluenzale (sottotipi 1, 2 e 3), il metapneumovirus e l'adenovirus, possono anch'essi causare polmonite in questi pazienti, è importante ottenere una diagnosi specifica di infezione da CMV (vedi oltre "Citomegalovirus"). Il *M. tuberculosis* è stato riscontrato come agente eziologico infrequente nei riceventi TMO/TCSE nei Paesi occidentali (meno dello 0,1-0,2% dei casi), ma è comune a Hong Kong (5,5%) e in altri Paesi dove vi è una elevata prevalenza di tubercolosi. La storia di esposizione del ricevente agli agenti eziologici è chiaramente basilare nella stima delle infezioni post-trapianto.

Sia l'RSV sia i virus parainfluenzali, specialmente il sottotipo 3, possono determinare polmoniti gravi e talora fatali nei pazienti riceventi TMO/TCSE: le infezioni sostenute da questi agenti possono verificarsi sottoforma di epidemie nosocomiali dalle conseguenze disastrose. È stato dimostrato in alcuni studi che il trattamento preventivo delle infezioni che colpiscono le alte vie aeree e la terapia per contaminazioni dimostrate delle basse vie respiratorie con ribavirina per aerosol e/o l'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-RSV (palivizumab), possono ridurre la gravità della malattia da RSV (il Respigam, preparazione policlonale anti-RSV non è più disponibile). Tuttavia, nessuno studio su larga scala sull'efficacia di questi farmaci in pazienti sottoposti a TMO ha ottenuto risultati definitivi. La ribavirina per aerosol è difficile da somministrare. Gli anticorpi monoclonali, in particolare, hanno una provata attività nei pazienti immunocompromessi, ma non sono disponibili considerazioni dirimenti.

Nei pazienti sottoposti a TMO si può riscontrare anche l'influenza e, generalmente, questa riflette la presenza dell'infezione in comunità. La progressione verso una polmonite è un'evenienza più comune quando l'infezione si verifica precocemente dopo il trapianto e quando il paziente è linfopenico. Sono disponibili diversi farmaci per il trattamento dell'influenza. L'amantadina e la rimantadina hanno effetti limitati: principalmente riducono i sintomi e abbreviano la durata della malattia sostenuta da ceppi sensibili del virus dell'influenza A. Gli inibitori delle neuraminidasi oseltamivir (per via orale) e zanamivir (per aerosol) sono attivi contro entrambi i ceppi di virus influenzale A e B e rappresentano una ragionevole opzione terapeutica. Formulazioni parenterali di inibitori delle neuraminidasi sono sottoposte a studi clinici. Un'importante misura preventiva è l'immunizzazione dei membri del nucleo familiare, degli operatori sanitari, e di tutti i contatti più frequenti.

Il metapneumovirus umano, un paramixovirus, può talvolta causare gravi polmoniti e insufficienza respiratoria in pazienti sottoposti a TMO; tuttavia un'infezione lieve o appena sintomatica può essere molto comune. Attualmente il contributo globale del metapneumovirus umano, nell'ambito delle infezioni delle basse vie respiratorie nei pazienti sottoposti a TMO, è sconosciuto.

Gli adenovirus sono stati isolati da riceventi TMO con una frequenza compresa tra il 5 e il 18%. Sebbene siano state riportate forme gravi come cistite emorragica, polmonite, gastroenterite e infezione fatale disseminata, l'infezione da adenovirus, che di solito si verifica nel primo e nel secondo mese dopo il trapianto (come per il CMV), è spesso asintomatica. È stato proposto un ruolo importante per la terapia con cidofovir, ma l'efficacia di questo farmaco non è stata provata.

Possono verificarsi inoltre infezioni sostenute da parvovirus B19 (che si presentano con anemia od occasionalmente con pancitopenia) e da enterovirus (talvolta fatali). Le infezioni da parvovirus possono rispondere alla terapia con immunoglobuline per via endovenosa (Cap. 177). Il pleconaril intranasale, farmaco legante il capside, è in fase di studio per il trattamento delle infezioni da enterovirus.

I rinovirus e i coronavirus sono frequentemente copatogeni nei pazienti sottoposti a TMO; tuttavia, se questi virus possano contribuire di per sé a infezioni polmonari significative, è un dato sconosciuto. I rotavirus sono comuni agenti eziologici di gastroenterite in questi pazienti. Il poliomavirus BK si riscontra ad alto titolo nelle urine dei pazienti gravemente immunocompromessi e può, talvolta, essere associato a cistite emorragica in questi pazienti. La leucoencefalopatia multifocale progressiva causata dal virus JC è rara nei pazienti riceventi TMO/TCSE se confrontata con l'incidenza di questa patologia nei pazienti con alterazione della funzionalità delle cellule T dovuta a infezione da HIV (Cap. 376). Quando trasmesso da una zanzara, o acquisito da un'emotrasfusione, il West Nile virus può causare encefalite e morte dopo TMO.

INFEZIONI NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI ORGANI SOLIDI

La morbilità e la mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi sono state ridotte dall'uso di antibiotici di maggior efficacia. Questi pazienti, non andando incontro a periodi di neutropenia, sono suscettibili a infezioni da germi diversi da quelli che interessano i soggetti sottoposti a TMO/TCSE. Comportando manovre chirurgiche, i trapianti di organi solidi possono portare a infezioni delle anastomosi e delle ferite chirurgiche. I pazienti sottoposti a trapianto di organo solido presentano un'immunosoppressione per periodi più lunghi (spesso permanente) rispetto a quelli con TMO/TCSE, cosa che li accomuna, dal punto di vista della suscettibilità alle infezioni, ai pazienti con un deficit cronico dell'immunità T-cellulare (Cap. 82, in particolare Tab. 82-1).

In fase precoce (nel corso del primo mese dal trapianto) le infezioni sono causate più facilmente da batteri extracellulari (stafilococchi, streptococchi, *E. coli*, altri germi Gram-negativi) che provengono spesso dalle ferite chirurgiche o dai punti di anastomosi. Lo spettro di infezioni è strettamente correlato con il tipo di trapianto.

Nelle settimane successive diventano evidenti le conseguenze della terapia con farmaci che sopprimono l'immunità cellulo-mediata e dell'acquisizione o della riattivazione (da parte del ricevente o dell'organo trapiantato) di virus e parassiti. L'infezione da CMV rappresenta spesso un problema nei primi 6 mesi dal trapianto e si può presentare come una malattia sistemica grave o come un'infezione dell'organo trapiantato. La riattivazione dell'HHV-6 (accertata mediante esecuzione di PCR su emocolture) avviene nelle prime 2-4 settimane dopo il trapianto e può manifestarsi con febbre e granulocitopenia e possibile encefalite. Alcuni dati suggeriscono come HHV-6 e HHV-7 possano esacerbare una malattia causata da CMV. Il CMV è associato non solo a immunosoppressione generalizzata ma anche a sindromi organo-specifiche legate al rigetto: glomerulopatie nei pazienti sottoposti a trapianto renale, bronchiolite obliterante in quelli sottoposti a trapianto polmonare, vasculopatia in quelli con trapianto di cuore e la sindrome "dei dotti biliari evanescenti" (*vanishing bile duct syndrome*) nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. È stata accertata una complessa inte-

razione tra l'aumento della replicazione del CMV e la progressione del rigetto d'organo: rafforzando l'immunosoppressione si ha un incremento della replicazione virale, che è a sua volta associata al rigetto del trapianto stesso. Per questo motivo si è focalizzata l'attenzione sulla diagnosi, la terapia e la profilassi delle infezioni da CMV nei pazienti sottoposti a trapianti di organi solidi. È stata descritta la trasmissione precoce di virus West Nile da un donatore d'organo a un ricevente di trapianto.

Dopo 6 mesi dal trapianto possono costituire un problema le infezioni tipiche legate al deficit del sistema immunitario cellulo-mediato (per es., le infezioni da *Listeria*, da *Nocardia*, da *Rhodococcus*, da funghi e altri patogeni intracellulari). Pazienti trapiantati che siano anche viaggiatori internazionali possono dover affrontare una riattivazione di un'infezione latente come nel caso di tripanosomiasi, leishmaniosi, malaria, strongiloidiasi o di altre infezioni parassitarie. L'eliminazione di queste infezioni tardive non sarà possibile fino a quando la tolleranza dell'organo trapiantato non sarà raggiunta utilizzando farmaci che non inducono un'immunosoppressione generalizzata. Nel frattempo, la sorveglianza clinica, l'utilizzo della terapia profilattica/preventiva (quando indicata) e una diagnosi rapida con conseguente terapia mirata possono salvare la vita dei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, i quali, a differenza di quelli sottoposti a TMO/TCSE, continuano a essere immunosoppressi.

I pazienti con trapianto di organi solidi sono suscettibili di EBV-MLP dal secondo mese fino a molti anni dopo il trapianto. La prevalenza di questa patologia è aumentata dall'abbondante e prolungato uso di farmaci che inducono la soppressione delle cellule T. Questa situazione può migliorare (in alcune circostanze) con la riduzione del grado di immunosoppressione. Tra i pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, quelli con trapianto di cuore e polmoni, che ricevono i regimi più intensi di terapia immunosoppressiva, sono i più suscettibili a sviluppare l'infezione da EBV/MLP, particolarmente a livello polmonare. Sebbene la malattia origini per lo più a livello dei linfociti B dell'ospite, in diversi casi si è verificata a partenza dal donatore. Vi è un'evidente tendenza dell'infezione da EBV/MLP a svilupparsi nell'organo trapiantato. Un alto contenuto organo-specifico di tessuto linfoide B (per es., tessuto linfoide associato ai bronchi nel polmone), fattori fisici (per es., l'impossibilità da parte delle cellule T dell'ospite di raggiungere l'organo trapiantato per le alterazioni a livello delle vie linfatiche) e differenze nei loci maggiori di istocompatibilità tra cellule T dell'ospite e l'organo (cioè la mancata migrazione cellulare o l'inefficace cooperazione cellule T-macrofagi) possono portare a un'eliminazione ridotta dei linfociti B infettati dall'EBV. Pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi divengono altamente suscettibili allo sviluppo di sarcoma di Kaposi e a sindromi linfoproliferative B-cellulari associate a KSHV (linfoma primitivo delle sierose e malattia multicentrica di Castleman). Il sarcoma di Kaposi è molto più comune (la sua prevalenza è infatti 550-1000 volte maggiore che nella popolazione generale), si può sviluppare precocemente dopo il trapianto e può aver sede nello stesso organo trapiantato. Tuttavia la sua frequenza è ridotta nei Paesi occidentali, dove la prevalenza di infezione da KSHV è relativamente rara.

TRAPIANTO DI RENE

(Vedi Tab. 126-4)

Infezioni precoci Le infezioni precoci che conseguono al trapianto di rene sono spesso causate da batteri. Si osserva un beneficio con profilassi antibiotica perioperatoria, e molti centri somministrano cefalosporine o una penicillina più aminoglicoside per ridurre il rischio di infezioni postoperatorie. Le infezioni delle vie urinarie che avvengono precocemente dopo il trapianto sono di solito correlate con le alterazioni anatomiche conseguenti all'intervento chirurgico. Tali infezioni precoci possono richiedere un trattamento prolungato (per es., 6 settimane di terapia antibiotica per la pielonefrite). Le infezioni del tratto urinario che si verificano dopo 6 mesi dal trapianto non sembrano essere associate con quell'alto tasso di pielonefriti o di recidive che si osserva nei primi 3 mesi e possono essere trattate per periodi più brevi.

TABELLA 126-4 INFEZIONI DOPO TRAPIANTO DI RENE

	Periodo dopo il trapianto		
Sede	**Precoce (< 1 mese)**	**Intermedio (1-4 mesi)**	**Tardivo (> 6 mesi)**
Vie urinarie	Batteri (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, *Enterococcus*) associati a setticemia e pielonefrite, *Candida*	CMV (febbre, soppressione midollare, epatite); BK virus (nefropatia, rigetto del trapianto, vasculopatia)	Batteri (le infezioni tardive delle vie urinarie solitamente non sono associate a batteriemia); BK virus (nefropatia, rigetto del trapianto, vasculopatia generalizzata)
Polmoni	Batteri (*Legionella* in situazioni endemiche)	Malattia da CMV, *Pneumocystis*; *Legionella*	*Nocardia*; micosi invasive
Sistema nervoso centrale	–	*Listeria* (meningite), *Toxoplasma gondii*	Malattia da CMV; *Listeria* (meningite); *Criptococcus* (meningite); *Nocardia*

Nota: CMV, citomegalovirus.

La profilassi con TMP-SMX, per esempio una compressa forte (800 mg di sulfametoxazolo e 160 mg di trimetoprim) al giorno per i primi 4-6 mesi dopo il trapianto riduce l'incidenza delle infezioni precoci e del periodo intermedio (vedi oltre, Tab. 126-4 e Tab. 126-5).

Infezioni nel periodo intermedio A causa della prolungata immunosoppressione, i pazienti sottoposti a trapianto renale sono predisposti a quelle infezioni polmonari caratteristiche dei pazienti con deficit delle cellule T (per es., infezioni da batteri intracellulari, micobatteri, nocardie, funghi, virus e parassiti). L'elevata mortalità delle infezioni da *Legionellla pneumophila* (Cap. 141) ha costretto alla chiusura di unità di trapianto renale negli ospedali con legionellosi endemica.

Circa il 50% dei pazienti con trapianto di rene che presentano febbre nel periodo compreso tra 1 e 4 mesi dopo il trapianto ha evidenza di malattia da CMV, e CMV da solo è responsabile di più di due terzi degli episodi di febbre; è così il patogeno predominante durante questo periodo. L'infezione da CMV (Cap. 175) si può anche presentare con artralgie e mialgie o sintomi organo-specifici. Durante questo periodo, CMV può causare una malattia primaria (nel caso di un ospite sieronegativo che riceva un rene da un donatore sieropositivo), oppure sostenere una malattia da riattivazione o da superinfezione. I pazienti possono avere una linfocitosi atipica, ma, diversamente dai pazienti immunocompetenti, spesso non hanno splenomegalia né linfoadenopatia e la diagnosi si basa sul sospetto clinico confermato dal laboratorio. La sindrome clinica può essere accompagnata da soppressione del midollo osseo (in particolare leucopenia). CMV causa anche glomerulopatia ed è associato a un aumentato numero di altre infezioni opportunistiche. Data la frequenza e la gravità della malattia da CMV, sforzi considerevoli vengono indirizzati alla sua prevenzione e al suo trattamento nei pazienti con trapianto renale. La somministrazione di un preparato immunoglobulinico arricchito con anticorpi contro CMV (Ig-CMV) riduce l'incidenza di infezioni gravi nel gruppo a maggior rischio (ospiti sieronegativi con reni da donatori sieropositivi). Tuttavia in seguito allo sviluppo di farmaci antivirali orali molto efficaci, le immunoglobuline anti-CMV

TABELLA 126-5 PROFILASSI DELLE INFEZIONI NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO

Fattore di rischio	**Infezione o microrganismo**	**Antibiotici per la profilassi**	**Accertamenti[a]**
Viaggi o residenza in zone a rischio per infezioni fungine	Coccidioidomicosi, istoplasmosi, blastomicosi	Considerare imidazolici	Radiografia del torace, sierologia, ricerca di antigeni
Infezioni virali latenti	HSV, VZV, EBV, CMV	Aciclovir dopo il TMO per HSV e VZV; ganciclovir per CMV in alcuni casi	Test sierologici per HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, KSHV
Infezioni fungine/parassitarie latenti	*Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*	Trimetoprim-sulfametoxazolo (o dapsone o atovaquone)	Test sierologici per *Toxoplasma*
Anamnesi positiva per esposizione alla tubercolosi	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazide per i casi con recente positivizzazione della Mantoux e nessun trattamento effettuato in precedenza	Radiografia del torace; PPD e isolamento in coltura

[a] I test sierologici, il test PPD e i dosaggi dell'interferone possono risultare meno attendibili dopo il trapianto.

Nota: CMV, citomegalovirus; EBV virus di Epstein-Barr; HHV-6 herpes virus umano di tipo 6; HSV, herpes simplex virus; KSHV, herpes virus associato al sarcoma di Kaposi; PPD, *purified protein derivative*; VZV, virus varicella-zoster.

non sono più adoperate. Il ganciclovir (valganciclovir) è utile per la profilassi e il trattamento delle forme gravi di malattia da CMV. Uno studio ha dimostrato una riduzione significativa (del 50%) della malattia da CMV e del rigetto a 6 mesi nei pazienti che avevano ricevuto come profilassi il valaciclovir (un farmaco simile all'aciclovir) per i primi 90 giorni dopo il trapianto renale. L'aciclovir (valaciclovir) rispetto al ganciclovir (valganciclovir) è sicuramente meno efficace ma anche molto meno tossico. La disponibilità di valganciclovir e valaciclovir ha favorito in molti centri il passaggio a una profilassi orale per i riceventi di trapianto. Un ulteriore farmaco orale da utilizzare in profilassi - il maribavir, è in fase di studio.

L'infezione da parte degli altri virus del gruppo erpetico può presentarsi nei primi 6 mesi dal trapianto o successivamente. Nelle fasi precoci dopo il trapianto, HSV può determinare lesioni orali o anogenitali, che di solito rispondono all'aciclovir. Le estese lesioni ulcerative della regione anogenitale possono determinare disfunzioni vescicali e rettali e predisporre a infezioni batteriche. VZV può causare un'infezione fatale disseminata in pazienti con trapianto renale non immuni, mentre nei pazienti immunocompetenti una riattivazione dello zoster non si estende generalmente al di fuori del dermatomero iniziale; un'infezione disseminata da VZV è una complicanza meno temibile nei pazienti con trapianto di rene rispetto a quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo. HHV-6 può riattivarsi e, sebbene generalmente asintomatico, può essere associato a febbre, rash, soppressione midollare o encefalite.

La malattia da riattivazione di EBV è più grave; si può presentare con una proliferazione delle cellule B che invadono il SNC, il nasofaringe, il fegato, l'intestino tenue, il cuore e altri organi incluso il rene trapiantato. La malattia viene diagnosticata con il riscontro della proliferazione di linfociti B positivi per EBV. L'incidenza dell'infezione da EBV/MLP è maggiore nei pazienti che acquisiscono l'infezione da EBV direttamente dal donatore e tra quelli che ricevono alte dosi di ciclosporina, tacrolimus, glucocorticoidi e anticorpi anti-cellule T. Lo stato di malattia può risolversi una volta ristabilitasi l'immunocompetenza. L'infezione da HHV-8 può essere trasmessa con il rene del donatore ed è associata a sviluppo del sarcoma di Kaposi nell'ospite, sebbene molto spesso possa evolvere in un'infezione latente nel ricevente. Il sarcoma di Kaposi appare spesso entro un anno dal trapianto, sebbene l'esordio possa avvenire in un ampio intervallo di tempo (da 1 mese a circa 20 anni). La tendenza a evitare la somministrazione di farmaci immunosoppressori che inibiscono la calcineurina è stata associata a una minore crescita di EBV e a una minore replicazione di CMV. L'uso di rapamicina (sirolimus) è stato associato a regressione del sarcoma di Kaposi.

Dalle urine di pazienti con trapianto di rene (analogamente a quanto avviene per i pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo) sono stati isolati i papovavirus BK e JC (poliomavirus hominis tipo 1 e 2) in corso di profonda immunosoppressione. Alti livelli di replicazione virale del virus BK rilevati mediante PCR su campioni di urine e sangue sono predittivi di patologia, in particolar modo nel contesto di trapianti renali. L'eliminazione del BK virus dalle urine e la presenza di un'importante carica virale nelle urine stesse sono state associate allo sviluppo di stenosi ureterali, nefropatia da poliomavirus (1-10% dei trapiantati di rene) e – meno frequentemente – vasculopatia generalizzata. La tempestiva riduzione dell'immunosoppressione è fondamentale e può ridurre il rigetto del trapianto in relazione alla nefropatia da poliomavirus dal 90% al 10-30%. È stato descritto un possibile ruolo terapeutico di cidofovir (somministrato simultaneamente per via endovenosa e con inoculazione diretta in vescica), leflunomide, chinoloni e (molto recentemente) lactoferrina, ma l'efficacia di questi farmaci non è stata adeguatamente sostenuta da trial clinici. Un'infezione da JC virus è stata associata con insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva. In questi pazienti con immunosoppressione prolungata possono persistere anche adenovirus, ma la malattia disseminata che si verifica nei sottoposti a TMO/TCSE è molto meno comune.

I pazienti sottoposti a trapianto di rene sono soggetti anche a infezioni da parte di altri microrganismi intracellulari. Questi pazienti possono sviluppare infezioni polmonari da *Nocardia*, *Aspergillus* e *Mucor*, così come da altri patogeni, contro i quali il sistema cellulare T/macrofagi svolge un ruolo importante. In pazienti non portatori di catetere venoso, *L. monocytogenes* rappresenta una causa frequente di batteriemia a distanza di oltre 1 mese dal trapianto renale e tale rischio andrebbe seriamente considerato in pazienti trapiantati di rene che presentino febbre e cefalea. I pazienti con trapianto renale possono sviluppare anche setticemie da *Salmonella* con infezioni endovascolari che necessitano di terapie prolungate. Le infezioni polmonari da *Pneumocystis* sono frequenti, a meno che il paziente non effettui una profilassi continuativa con TMP-SMX. L'infezione da *Nocardia* (Cap. 155) può interessare la cute, le ossa, i polmoni o il sistema nervoso centrale (dove provoca ascessi cerebrali singoli o multipli), si verifica ad almeno un mese dal trapianto e può far seguito al trattamento immunosoppressivo per un episodio di rigetto. I reperti polmonari non sono specifici: è più comune riscontrare una malattia localizzata con o senza escavazioni, ma può verificarsi anche una disseminazione. La diagnosi viene posta mediante coltura del microrganismo dall'espettorato o dai noduli polmonari. Così come per *Pneumocystis*, la profilassi con TMP-SMX può rappresentare un'efficace arma di prevenzione. Le infezioni da *Nocardia* possono verificarsi anche oltre 2 anni dal trapianto; sembra quindi giustificata una profilassi a lungo termine.

La toxoplasmosi può verificarsi in pazienti sieropositivi nei primi mesi dopo il trapianto di rene, ma è un'evenienza meno comune che in altri tipi di trapianto. Anche in questo caso è utile la profilassi con TMP-SMX. Nelle aree endemiche l'istoplasmosi, la coccidioidomicosi e la blastomicosi possono causare infiltrati polmonari o malattia disseminata.

Infezioni tardive Le infezioni tardive (oltre 6 mesi dopo il trapianto) includono la retinite da CMV e una serie di complicanze a livello del SNC. I pazienti (e particolarmente quelli in cui sia stato aumentato il grado di immunosoppressione) sono anche ad alto rischio per la meningite subacuta da *Cryptococcus neoformans*. La malattia criptococcica può presentarsi in maniera insidiosa (a volte come infezione cutanea, prima dello sviluppo di chiari segni di infezione del SNC). La meningite da *Listeria monocytogenes* si può presentare acutamente e richiede un trattamento immediato per evitare l'esito infausto.

I pazienti che sono in terapia di mantenimento con glucocorticoidi sono predisposti a infezioni. Il *"gomito da trapianto"* consiste in una infezione batterica ricorrente che si verifica a livello del gomito e nelle regioni circostanti e che si ritiene derivi dalla combinazione tra la scarsa forza tensile della cute dei pazienti trattati con steroidi e la miopatia prossimale indotta dagli stessi farmaci, per cui i pazienti devono spingersi sui gomiti per alzarsi dalla sedia. Episodi ricorrenti di cellulite (di solito causata da *S. aureus*) si verificano fino a che i pazienti non sono provvisti di protezione del gomito.

I soggetti sottoposti a trapianto renale sono suscettibili anche ad altre infezioni fungine, da parte per esempio di *Aspergillus* e *Rhizopus*, le quali possono presentarsi come lesioni superficiali prima che si verifichi la disseminazione della malattia. L'infezione da micobatteri (in particolare *Mycobacterium marinum*) può essere diagnosticata mediante biopsia cutanea, così come quella da *Prototheca wickerhamii* (un'alga aclorofillica). Le verruche causate dai papillomavirus umani sono una conseguenza tardiva dell'immunosoppressione persistente; l'imiquimod o altre forme di terapia locale sono di solito sufficienti.

Sebbene la replicazione del virus BK e la malattia associata al virus BK possano essere individuate molto precocemente, il tempo medio per la diagnosi clinica di nefropatia poliomavirus-associata è di circa 300 giorni, che la rendono una malattia tardiva. Con lo sviluppo di migliori procedure di screening (per es., la PCR su sangue) è verosimile che questa malattia possa essere diagnosticata molto tempo prima (vedi sopra "Infezioni nel periodo intermedio").

TRAPIANTO DI CUORE

Infezioni precoci L'infezione della ferita chirurgica a livello sternale e la mediastinite sono complicanze precoci del trapianto di cuore. Comune è un decorso subdolo: la febbre o una lieve elevazione della conta leucocitaria precedono lo sviluppo della dolorabilità o della secrezione nella sede dell'intervento. Il sospetto clinico basato sull'osservazione dell'instabilità sternale e dell'assenza di guarigione può guidare alla diagnosi. Sebbene microrganismi comuni a livello cutaneo (per es., *S. aureus*, inclusi ceppi meticillino-resistenti e *S. epidermidis*) così come batteri Gram-negativi (per es., *Pseudomonas aeruginosa*) e funghi (per es., *Candida*) siano spesso coinvolti, la mediastinite nei riceventi di trapianto di cuore può essere dovuta, anche a *Mycoplasma hominis* (Cap. 168). Dal momento che questo microrganismo richiede un ambiente anaerobico per crescere e può essere difficile isolarlo su terreni convenzionali, è opportuno avvertire il laboratorio di microbiologia che si sospetta un'infezione da *M. hominis*. La mediastinite da *M. hominis* è stata curata con l'associazione dell'intervento chirurgico di sbrigliamento (che talvolta richiede il posizionamento di un lembo muscolare) più clindamicina e tetracicline. Gli agenti microbici coinvolti nella mediastinite possono essere coltivati dal liquido del versamento pericardico che spesso è concomitante.

Infezioni nel periodo intermedio *T. gondii* (Cap. 207) residente nel cuore di un donatore sieropositivo può essere trasmesso a un ospite sieronegativo. Risulta allora importante un controllo sierologico per *T. gondii* prima del trapianto di cuore e nei mesi successivi a esso. In casi rari l'infezione può essere trasmessa durante il trapianto stesso. L'incidenza complessiva della toxoplasmosi è così alta in queste circostanze che è giustificata sempre una profilassi; sebbene siano disponibili varie alternative, il farmaco più usato è

il TMP-SMX che previene anche le infezioni da *Pneumocystis*, *Nocardia* e da altri batteri patogeni. Anche il CMV è stato trasmesso con il trapianto di cuore. Infezioni del SNC possono essere causate da *Toxoplasma*, *Nocardia* e *Aspergillus*. Nei pazienti con trapianto di cuore che presentino febbre e cefalea bisogna considerare anche la meningite da *L. monocytogenes*.

L'infezione da CMV dopo trapianto di cuore ha una prognosi negativa. Il virus è solitamente isolabile da 1 a 2 mesi dopo il trapianto; dopo 2-3 mesi causa segni precoci e anomalie di laboratorio (solitamente febbre, linfocitosi atipica o leucopenia e trombocitopenia); dopo 3-4 mesi causa malattie gravi (per es., polmoniti). Nei riceventi sieropositivi, di solito, il virus è coltivabile più precocemente rispetto ai pazienti in cui si sviluppa un'infezione primaria in relazione al trapianto di cuore. Una quota variabile tra il 40 e il 70% dei pazienti sviluppa una malattia sintomatica da CMV: 1) polmonite da CMV, la forma clinica più grave tra quelle dovute a questo virus, che può essere fatale; 2) esofagite e gastrite da CMV, a volte accompagnate da dolori addominali con o senza ulcerazioni e sanguinamento; 3) sindrome da CMV, caratterizzata dal riscontro del virus nel sangue insieme con febbre, leucopenia, trombocitopenia e alterazioni degli indici epatici. Il ganciclovir è efficace per il trattamento dell'infezione da CMV; la profilassi con ganciclovir o, forse, con altri farmaci antivirali, come è stato descritto a proposito dei trapianti renali, può ridurre l'incidenza delle patologie CMV-correlate. Quando viene interrotta la profilassi, la malattia può insorgere in fase tardiva. Infatti, proprio per l'uso esteso del trattamento profilattico, questo scenario è sempre in aumento, in particolare nei pazienti in corso di GVHD.

Infezioni tardive L'infezione da EBV si presenta di solito con una proliferazione di tipo linfomatoso delle cellule B come complicanza tardiva, particolarmente nei casi in cui si mantengono elevati livelli di immunosoppressione. Un sottogruppo di pazienti con trapianto di cuore o di cuore-polmone può sviluppare una malattia linfoproliferativa precoce e fulminante da EBV (entro 2 mesi dal trapianto). Il trattamento prevede una riduzione, se possibile, dell'immunosoppressione, l'uso di glucocorticoidi e regimi con blandi inibitori della calcineurina, e l'impiego di anticorpi anti-cellule B (rituximab e possibilmente altri). Farmaci immunomodulatori e antivirali continuano a essere studiati e la chemioterapia aggressiva rimane l'ultima risorsa, come già descritto, dei pazienti con TMO/TCSE. La malattia associata a HHV-8 include il sarcoma di Kaposi e il linfoma primitivo delle cavità sierose ed è stata riscontrata in pazienti con trapianto di cuore. Il trattamento con rapamicina (sirolimus) può prevenire al contempo il rigetto del trapianto e la replicazione delle cellule infettate da KSHV. La terapia antineoplastica è discussa nel capitolo 81. La profilassi per l'infezione da *Pneumocystis* è necessaria anche per questi pazienti (vedi oltre "Trapianto polmonare. Infezioni tardive").

TRAPIANTO POLMONARE

Infezioni precoci Non sorprende che i pazienti sottoposti a trapianto di polmoni siano predisposti allo sviluppo di polmoniti. La combinazione di ischemia e del conseguente danno mucoso, unita alla denervazione concomitante e alla mancanza di drenaggio linfatico, sono tutti fattori che contribuiscono, probabilmente, all'elevata incidenza di polmonite (66% in una casistica). L'utilizzo profilattico di alte dosi di antibiotici ad ampio spettro nei primi 3-4 giorni dopo l'intervento chirurgico riduce l'incidenza di polmonite. I patogeni Gram-negativi (Enterobacteriaceae e alcune specie di *Pseudomonas*) rappresentano un serio motivo di preoccupazione nelle prime due settimane dopo l'intervento chirurgico (periodo di massima vulnerabilità). La polmonite può anche essere causata da *Candida* (forse come risultato della colonizzazione del polmone del donatore), da *Aspergillus* e da *Cryptococcus*.

La mediastinite può verificarsi tra i pazienti con trapianto polmonare con una frequenza ancora maggiore di quella che si osserva nei soggetti sottoposti a trapianto di cuore e, generalmente entro le prime 2 settimane dall'intervento. In assenza di profilassi, la polmonite da CMV (che può essere trasmesso in conseguenza del trapianto) si manifesta di solito da 2 settimane a 3 mesi dopo l'intervento; la malattia primaria è più tardiva rispetto a quella da riattivazione.

Infezioni nel periodo intermedio L'incidenza dell'infezione da CMV, sia che si tratti di riattivazione o di infezione primaria, è del 75-100% quando o il donatore o l'ospite siano sieropositivi per tale virus. La malattia indotta da CMV sembra essere assai grave nei pazienti con trapianto di polmone e in quelli con trapianto cuore-polmone. Non è ancora accertato se questa maggiore gravità sia correlata all'incompatibilità tra le cellule presentanti l'antigene del polmone e le cellule immunitarie dell'ospite oppure si verifichi per altre ragioni (non immunitarie). È difficile un corretto approccio terapeutico perché più della metà dei pazienti con trapianto polmonare che presentano una malattia sintomatica da CMV ha una polmonite, e distinguere il quadro radiografico della polmonite da CMV da quello del rigetto d'organo può non essere facile e complica la condotta terapeutica. In questi pazienti il CMV può anche causare bronchiolite obliterante. Lo sviluppo di polmonite correlata ad HSV giustifica l'utilizzo dell'aciclovir per la profilassi e questa può anche far diminuire l'incidenza della malattia da CMV. Il ganciclovir è però più attivo contro il CMV ed è efficace contro l'HSV. La profilassi per l'infezione da CMV con ganciclovir per via endovenosa – o con la formulazione orale, il valganciclovir, una soluzione in continua crescita – è raccomandata nei pazienti sottoposti a trapianto di polmone. I farmaci antivirali alternativi sono stati descritti nella sezione precedente sui trapianti di midollo osseo. Sebbene l'incidenza globale di malattie gravi si riduca sensibilmente durante la profilassi, nel momento in cui la profilassi viene interrotta si possono verificate malattie tardive – un dato, questo, in continuo aumento negli ultimi anni. Con la guarigione dalle complicanze peritrapianto e, in alcuni casi, con la diminuzione dell'immunosoppressione, i pazienti hanno spesso sufficienti risorse per combattere le infezioni.

Infezioni tardive L'incidenza dell'infezione da *Pneumocystis* (che può manifestarsi in forma pauci-sintomatica) è elevata nei pazienti che hanno subito un trapianto di polmone o cuore-polmone. La chemioprofilassi contro la pneumocistosi è indicata in tutti i casi di trapianto di organi solidi (Tab. 126-5). La profilassi con TMP-SMX per 12 mesi dopo il trapianto si è dimostrata in grado di prevenire la pneumocistosi in pazienti in cui il grado di immunocompromissione non è elevato.

Come per altri pazienti sottoposti a trapianto, l'infezione da EBV può causare una sindrome simil-mononucleosica o una malattia linfoproliferativa. La tendenza dei blasti della linea B-linfocitaria a invadere il polmone sembra essere maggiore dopo il trapianto di polmone rispetto ai trapianti di altri organi. La riduzione dell'immunosoppressione e il cambiamento di regimi terapeutici, come discusso precedentemente, portano talvolta alla remissione, ma la compressione sulle vie aeree può essere fatale e può rendere necessario un rapido intervento. L'approccio alla malattia linfoproliferativa da EBV è simile a quello descritto negli altri paragrafi.

TRAPIANTO DI FEGATO

Infezioni precoci Come nel caso di altri trapianti, nel primo periodo dopo il trapianto di fegato uno dei problemi principali è rappresentato dalle infezioni batteriche. Molti centri somministrano antibiotici ad ampio spettro nelle prime 24 ore dopo il trapianto, anche in assenza di un'infezione documentata; tuttavia, nonostante la profilassi, le complicanze infettive sono ancora comuni e sono correlate alla durata dell'intervento chirurgico e al tipo di drenaggio biliare. Un intervento che duri più di 12 ore è associato a un aumentato rischio di infezione. I pazienti con una coledocodigiunostomia con drenaggio del dotto biliare tramite anastomosi a "Roux en Y" in un'ansa intestinale digiunale hanno un'incidenza maggiore di infezioni fungine rispetto a quelli la cui bile viene drenata attraverso una coledococoledocostomia con anastomosi del dotto biliare comune del donatore con il dotto biliare comune del ricevente.

Complicanze comuni sono la peritonite e gli ascessi intraddominali. La peritonite batterica o gli ascessi localizzati possono derivare da stillicidio biliare. Perdite precoci sono sempre più comuni (con un'incidenza di circa il 17%) nei trapianti di fegato da donatore vivente. La peritonite nei pazienti con trapianto di fegato è spesso polimicrobica, comunemente dovuta a enterococchi, microrganismi Gram-negativi aerobi, stafilococchi, anaerobi, *Candida*, o altri funghi invasivi. Solo un terzo dei pazienti con ascessi intraddominali sviluppa setticemia. Gli ascessi, durante il primo mese dopo l'intervento, possono verificarsi non solo a livello del fegato ma anche a livello splenico, dell'area pericolica e della pelvi. La terapia include antibiotici e drenaggio chirurgico, se necessario.

I pazienti con trapianto di fegato hanno un'alta incidenza di infezioni fungine e queste (spesso candidosi) sono correlate all'uso preoperatorio di steroidi, con una prolungata terapia antibiotica e con l'impiego di farmaci immunosoppressori nel periodo successivo al trapianto.

Infezioni nel periodo intermedio Lo sviluppo di stenosi biliare post-operatoria predispone alla colangite. L'incidenza di stenosi è in aumento tra i riceventi trapianto di fegato da donatore vivente (circa il 17% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato); anche la colangite è molto comune in questi pazienti. I pazienti trapiantati che sviluppano una colangite possono presentare alte puntate febbrili e rigidità addominale, spesso anche in mancanza dei segni e sintomi caratteristici della classica colangite, come addominalgie e ittero. Sebbene in questi casi possa avvenire un rigetto del trapianto, il rigetto stesso è tipicamente accompagnato da marcato aumento degli enzimi epatici. Invece, nella colangite che si verifica nei pazienti trapiantati, i test di fun-

zionalità epatica (con l'eccezione della fosfatasi alcalina) possono dare valori nei limiti di norma. La diagnosi di colangite nei pazienti con trapianto di fegato richiede quindi la documentazione di una batteriemia e la dimostrazione di ammassi di neutrofili nei campioni bioptici dei dotti biliari. Sfortunatamente gli studi invasivi a livello del tratto biliare (sia la colangiografia con tubo a T, sia la colangiopancreatografia retrograda per via endoscopica) possono condurre essi stessi a colangite, e per questa ragione molti medici raccomandano di somministrare una profilassi antibiotica efficace contro germi Gram-negativi e anaerobi quando vengono eseguite queste procedure nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato; come anche si raccomanda la copertura antibiotica nel caso in cui queste procedure siano già state eseguite.

La riattivazione di un'epatite virale è una complicanza comune nei trapianti di fegato (Cap 298). Le riattivazioni delle epatiti B e C, a causa delle quali viene di solito effettuato il trapianto, creano dei problemi. Al fine di prevenire una reinfezione da epatite B, è raccomandata una profilassi con farmaci antivirali efficaci (anche in combinazione), come lamivudina, adefovir, entecavir e la somministrazione di immunoglobuline anti-epatite B, sebbene la dose ottimale, così come la via e il tempo di somministrazione, rimangano alquanto controversi. I successi nella prevenzione della riattivazione di un'epatite B sono aumentati negli ultimi anni; per contro, la reinfezione di un organo trapiantato infetto dal virus dell'epatite C si verifica in tutti i pazienti, con tempi variabili. Sono in corso studi sul trattamento aggressivo pretrapianto di pazienti selezionati, con farmaci antivirali e regimi profilattici/preventivi. Va detto che un inizio precoce del trattamento in malattie istologicamente documentate con una combinazione di ribavirina e interferone peghilato ha prodotto risposte soddisfacenti dal 25 al 40% dei casi.

La riattivazione di un virus del gruppo degli herpes virus è comune come negli altri casi di trapianto (Tab. 126-3). Gli herpes virus possono essere trasmessi tramite l'organo del donatore. Anche se l'epatite da CMV si verifica in circa il 4% dei pazienti con trapianto di fegato, essa di solito non è così grave da richiedere un secondo trapianto. Senza profilassi la malattia da CMV si sviluppa nella maggior parte dei pazienti sieronegativi che ricevono organi da donatori sieropositivi per CMV, ma i tassi di mortalità sono inferiori per i riceventi di trapianto di fegato che per i riceventi di trapianto di polmone o cuore-polmone. Dopo un trapianto di fegato la malattia da CMV si può associare alla "sindrome dei dotti biliari evanescenti". Questi pazienti rispondono al trattamento con ganciclovir; la profilassi con formulazioni orali ad alte dosi di aciclovir o ganciclovir può modificare la frequenza della malattia. È stato suggerito un ruolo di HHV-6 nell'eziopatogenesi della febbre e della leucopenia nel periodo post-trapianto benché le sequele descritte nei pazienti sottoposti a TMO siano inusuali. HHV-6 e HHV-7 sembrano in grado di esacerbare la malattia da CMV in tale circostanza. L'EBV-LPD in seguito a trapianto di fegato mostra un tropismo per l'organo trapiantato e può essere originata dal donatore. Vedi sopra la descrizione delle infezioni da EBV nei trapianti di organi solidi.

TRAPIANTO DI PANCREAS

Il trapianto di pancreas può essere complicato da infezioni precoci sostenute da batteri e miceti. Molti trapianti di pancreas sono drenati nell'intestino, mentre i rimanenti trapianti (circa il 20%) drenano nella vescica. Un tratto del duodeno viene utilizzato per l'anastomosi tra il pancreas trapiantato e l'intestino o la vescica. Il drenaggio intestinale pone il rischio di infezioni precoci addominali e dell'organo trapiantato a opera di batteri e miceti lievitiformi. Queste infezioni di sovente possono concludersi con la perdita dell'organo trapiantato. L'anastomosi vescicale può causare un elevato tasso di infezioni delle vie urinarie e cistiti asettiche; tuttavia, queste infezioni possono usualmente essere trattate con farmaci antimicrobici appropriati. In entrambe le procedure chirurgiche, la profilassi antibiotica è comunemente usata al momento dell'intervento. Un metodo alternativo, il trapianto delle sole cellule delle isole pancreatiche, può eliminare i problemi di sepsi derivanti da infezioni del tratto urinario o delle ferite, caratteristiche dei pazienti con trapianto di pancreas.

In questi pazienti i problemi correlati allo sviluppo dell'infezione da CMV, della sindrome linfoproliferativa da EBV e delle infezioni da patogeni opportunisti sono simili a quelli dei pazienti con trapianto di altri organi solidi.

INFEZIONI VARIE NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI ORGANI SOLIDI

Infezioni dei cateteri venosi a permanenza L'uso prolungato di cateteri venosi per la somministrazione di farmaci, emoderivati o nutrizione parenterale è comune nei vari trapianti e costituisce un rischio di infezioni locali e setticemiche. L'infezione nel punto di inserimento del catetere è dovuta frequentemente a *S. aureus*; infezioni setticemiche si riscontrano generalmente entro la prima settimana dal posizionamento del catetere o in pazienti che diventano neutropenici e gli agenti eziologici più frequentemente responsabili sono gli stafilococchi coagulasi-negativi. **Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 82.**

Tubercolosi L'incidenza di tubercolosi nei 12 mesi dopo un trapianto di organi solidi è maggiore rispetto a quella documentata dopo TMO/TCSE (0,23-0,79%) e i valori nel mondo (1,2-15%) riflettono la prevalenza di tubercolosi nelle popolazioni locali. Lesioni suggestive di infezione primitiva alla radiografia del torace, età avanzata, diabete, malattia epatica cronica, GHVD e intensa immunosoppressione sono fattori predittivi di riattivazione della tubercolosi e sviluppo della malattia disseminata nei pazienti con malattia latente. Raramente la tubercolosi è stata trasmessa attraverso l'organo trapiantato. In contrasto con l'inferiore tasso di mortalità nei pazienti con TMO/TCSE, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi è riportato un tasso di mortalità superiore al 30%. È indicata la sorveglianza, poiché l'esordio della malattia è spesso extrapolmonare (gastrointestinale, genitourinario, cerebrale, endocrino, muscolo-scheletrico, laringeo) e le forme atipiche, talvolta, si presentano sottoforma di febbre di origine sconosciuta. Un'anamnesi minuziosa e una valutazione accurata del ricevente e del donatore sono fortemente raccomandati prima del trapianto. Il test cutaneo con PPD del ricevente può essere inattendibile a causa della malattia cronica e/o dell'immunosoppressione, ma si auspica che in futuro nuovi test che misurino la produzione di interferone o di citochine possano dimostrarsi più sensibili. La tossicità dell'isoniazide non costituisce un problema significativo eccetto che nei casi di trapianto di fegato: perciò deve essere eseguita una corretta profilassi. La valutazione circa la necessità di trattare una malattia latente deve includere accurate considerazioni sulla possibilità che i test possano risultare falsamente negativi. Proprio a causa dell'alta mortalità in questi pazienti, in attesa di una conferma finale della sospetta tubercolosi, è consigliato il trattamento farmacologico aggressivo in terapia combinata in accordo con le linee guida dei Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), dell'Infectious Diseases Society of America e dell'American Thoracic Society. Le alterazioni del metabolismo farmacologico (per es., la simultanea somministrazione di rifampicina e di farmaci immunosoppressori) possono essere gestite con un accurato monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci e con un appropriato adeguamento della dose. Uno stretto follow-up degli enzimi epatici è obbligatorio, in particolare durante il trattamento con isoniazide, pirazinamide e/o rifampicina. In questo genere di pazienti una tubercolosi farmaco-resistente è particolarmente problematica (Cap. 158).

Tumori associati a virus Oltre a tumori associati a infezioni da γ-herpes virus (EBV, KSHV) e papillomi semplici (HPV), altri tumori virus-associati, o sospetti tali, sono più frequenti nei pazienti trapiantati rispetto alla popolazione generale, particolarmente se il trapianto richiede un'immunosoppressione prolungata. L'intervallo che precede lo sviluppo del tumore è generalmente superiore a un anno. I riceventi di trapianto possono sviluppare tumori non melanomatosi della cute o delle labbra che, a differenza dei tumori primitivi della cute, sono caratterizzati da un elevato tasso di cellule squamose rispetto alle cellule basali. L'HPV sembra avere un ruolo rilevante nella genesi di tali tumori. I carcinomi della cervice uterina e della vulva, abbastanza chiaramente associati ad HPV, si sviluppano con aumentata frequenza nelle donne sottoposte a trapianti. Per quanto concerne il trapianto renale la frequenza di melanoma è modestamente aumentata, mentre francamente aumentata è quella del carcinoma renale e della vescica.

VACCINAZIONE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO

Oltre alla profilassi antibiotica, i pazienti sottoposti a trapianto vanno vaccinati contro i patogeni più comuni (Tab. 126-6). Nel caso di pazienti riceventi di TMO/TCSE, risposte ottimali non possono essere ottenute fino a quando non sia avvenuta la ricostituzione immunitaria, nonostante la precedente immunizzazione sia del donatore sia del ricevente. I pazienti con TMO allogenico richiedono una reimmunizzazione per essere protetti nei confronti dei patogeni; meno chiara è la situazione nei casi di trapianto autologo. Le cellule T e B nel sangue periferico possono, se vengono trasferiti in numero adeguato, ricostituire la risposta immunitaria. Tuttavia i pazienti con neoplasie (particolarmente quelli con linfoma di Hodgkin, nei quali la problematica delle vaccinazioni è stata studiata approfonditamente) trattati con chemioterapici non rispondono in maniera normale all'immunizzazione, e i titoli anticorpali nei confronti degli agenti infettivi decadono più rapidamente che negli ospiti normali. Quindi, anche

TABELLA 126-6 VACCINAZIONI PER PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO O DI ORGANI SOLIDI

	Uso nel tipo di trapianto indicato	
Vaccino	**Midollo osseo**	**Organo solido**[a]
Anti-*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*	Dopo il trapianto (non è stato ancora stabilito il momento più opportuno); Utilizzare Prevnar Preimmunizzare il donatore (organo da trapiantare)[b] Vedi le raccomandazioni dei CDC	Immunizzare prima del trapianto e ogni 5 anni con Pneumovax (non vi sono indicazioni chiare per gli altri vaccini) Vedi le raccomandazioni dei CDC
Influenza (stagionale)	Vaccinare in autunno Vaccinare i contatti stretti	Vaccinare in autunno Vaccinare i contatti stretti
Poliomielite	Somministrare vaccino inattivato	Somministrare vaccino inattivato
Morbillo, parotite, rosolia (MPR)	Somministrare dopo 24 mesi dal trapianto, se non si è sviluppata una GVHD	Immunizzare prima del trapianto con vaccino attenuato
Tetano, difterite	Reimmunizzare dopo il trapianto Vedi le raccomandazioni dei CDC	Immunizzare prima del trapianto; dosi di richiamo ogni 10 anni o a seconda delle necessità; non è necessaria una nuova immunizzazione primaria
Epatite A e B	Reimmunizzare dopo il trapianto Vedi le raccomandazioni dei CDC	Immunizzare prima del trapianto, seguendo le indicazioni appropriate
Papillomavirus umano	Raccomandazioni non definite	Raccomandazioni non definite

[a] L'immunizzazione può essere eseguita prima del trapianto, ove possibile.
[b] Alcuni studi indicano che è possibile "immunizzare l'organo da trapiantare" prima dell'impianto nel ricevente.
Nota: GVHD, malattia del trapianto contro l'ospite.

i pazienti immunosoppressi non sottoposti a trapianto di midollo osseo possono ncessitare di iniezioni di vaccino di richiamo. Se le cellule della memoria sono state eliminate in maniera specifica come parte della procedura di "pulizia" del midollo osseo, sarà necessario reimmunizzare l'ospite come se non fosse mai stato vaccinato (vaccinazione primaria). I tempi ottimali per l'immunizzazione delle differenti popolazioni di pazienti con trapianto sono attualmente in fase di valutazione. L'immunizzazione annuale dei familiari e degli altri contatti (incluso il personale sanitario) contro l'influenza sembra giovare al paziente prevenendo la diffusione locale di questa malattia.

In assenza di dati definitivi relativi al momento migliore per l'immunizzazione, è ragionevole somministrare il vaccino antipneumococcico e quello coniugato contro *H. influenzae* di tipo b ai pazienti riceventi TMO autologo e allogenico 12 mesi dopo il trapianto. È al momento raccomandato (seguendo le linee guida dei CDC), un ciclo vaccinale che comprenda il vaccino coniugato eptavalente antipneumococcico e lo pneumovax polivalente (23 ceppi). I vaccini antipneumococcico e anti-*H. influenzae* tipo b sono particolarmente raccomandati nei pazienti precedentemente splenectomizzati. In aggiunta, i vaccini contro difterite, tetano, pertosse e quello inattivato antipolio possono essere somministrati agli stessi intervalli (12 mesi e, laddove richiesto, 24 mesi dopo il trapianto). Il vaccino polisaccaridico anti-*Neisseria meningitidis* (un nuovo vaccino coniugato) è al momento disponibile e sarà probabilmente raccomandato in futuro. Alcune autorità locali raccomandano invece una nuova vaccinazione primaria per tetano/difterite e poliomielite (vaccino inattivato), iniziando 12 mesi dopo il trapianto. A causa del rischio di disseminazione, i familiari dei pazienti sottoposti a TMO (o pazienti immunosoppressi in seguito a chemioterapia) devono ricevere solo il vaccino antipolio inattivato. I vaccini a virus vivo attenuato contro morbillo, parotite epidemica e rosolia possono essere somministrati ai pazienti riceventi TMO autologo dopo 24 mesi dal trapianto, come anche alla maggior parte dei pazienti riceventi TMO allogenico che non ricevano terapia di mantenimento con immunosoppressori e che non abbiano una GVHD in atto. Il rischio di diffusione del virus vaccinale da parte dei familiari è minore per MPR rispetto al vaccino inattivato per la poliomielite. Né il paziente né chi vive a contatto con il paziente dovrebbero essere vaccinati, a meno che non siano venuti a contatto con il virus del vaiolo. Nel caso di pazienti con GVHD in atto o che assumono alte dosi di corticosteroidi di mantenimento, è opportuno evitare tutti i vaccini a virus vivo attenuato. In assenza di titoli anticorpali rilevabili appare consigliabile la vaccinazione contro i virus dell'epatite A e B.

Nel caso di pazienti con trapianto di organi solidi, per ottenere la massima risposta, la somministrazione di tutti i vaccini abituali, comprese le dosi di richiamo, dovrebbe essere effettuata, se possibile, prima dell'immunosoppressione. Per i pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressori, la somministrazione del vaccino antipneumococcico andrebbe ripetuta ogni 5 anni. Non ci sono dati disponibili per il vaccino polisaccaridico per *N. meningitidis*, ma probabilmente è ragionevole somministrarlo insieme con quello per lo pneumococco, o più di frequente (ogni 3 anni per le persone con rischio di esposizione significativo). Il vaccino coniugato per *H. influenzae* è sicuro e va considerato efficace in questa popolazione, quindi se ne raccomanda la somministrazione prima del trapianto. Negli adulti non sono consigliate dosi di richiamo di questo vaccino. I pazienti con trapianti di organi solidi in terapia di mantenimento con farmaci immunosoppressori (glucocorticoidi, ciclosporina) non devono ricevere vaccini con virus vivi, pertanto un soggetto appartenente a questo gruppo di popolazione che sia stato esposto al morbillo va trattato con immunoglobuline. Allo stesso modo, un paziente immunocompromesso sieronegativo per la varicella che venga in contatto con un soggetto con varicella in atto va trattato quanto prima con immunoglobuline specifiche per il VZV (assolutamente entro le prime 96 ore) o, se questo non è possibile, con un ciclo di terapia con aciclovir della durata di 10-14 giorni. All'interruzione del trattamento, possono verificarsi, in un numero limitato di pazienti, malattie clinicamente evidenti: per questo motivo è indicata una stretta sorveglianza. Una rapida ripresa del trattamento mira a limitare i sintomi della malattia. I familiari dei pazienti riceventi un trapianto possono ricevere il vaccino vivo attenuato contro il VZV; i soggetti vaccinati, tuttavia, dovrebbero evitare contatti diretti con i pazienti nel caso manifestassero un esantema. Vaccini con frammenti simil-virali (*virus-like particle*, VLP), che non sono considerati vaccini a virus vivo-attenuato, sono stati recentemente autorizzati per la prevenzione dei diversi sierotipi di HPV più comunemente coinvolti nei carcinomi anali e ano-genitali e nei conditomi laringei. Per esempio, il vaccino tetravalente contiene i sierotipi di HPV 6, 11, 16 e 18. Al momento non sono disponibili informazioni sulla sicurezza, immunogenicità o efficacia di questo vaccino nei pazienti trapiantati.

I pazienti immunocompromessi che effettuano viaggi possono trarre beneficio da alcuni vaccini. In generale devono ricevere tutti i vaccini (Capp. 116 e 117) con virus uccisi o inattivati indicati per le aree che devono visitare; questa raccomandazione include i vaccini per l'encefalite giapponese, per l'epatite A e B, per la poliomielite, per il meningococco e per la febbre tifoide. Il vaccino vivo per il tifo non è raccomandato per la maggior parte dei pazienti immunocompromessi, mentre possono essere utilizzati preparati inattivati o con polisaccaride purificato. Il vaccino con virus vivo contro la febbre gialla non va somministrato. Il vaccino per il colera inattivato con fenolo è probabilmente di scarsa utilità in queste circostanze. Nei pazienti suscettibili di esposizione è indicata l'immunizzazione contro l'epatite B con il vaccino proteico purificato. I pazienti che risiederanno per più di 6 mesi in aree in cui l'epatite B è diffusa (Africa, Sud-Est asiatico, Medio Oriente, Europa dell'Est, aree del Sud America, Caraibi) dovrebbero ricevere il vaccino per l'epatite B. Il vaccino inattivato contro l'epatite A va somministrato nelle circostanze appropriate (Cap. 116). È al momento disponibile un vaccino combinato che fornisce una protezione efficace contro l'epatite A e l'epatite B. Se il vaccino contro l'epatite A non viene somministrato, viaggiatori in destinazioni a rischio dovrebbero considerare l'opportunità della protezione passiva con immunoglobuline (la dose è in funzione della durata del viaggio nell'area a rischio).

BIBLIOGRAFIA

CORNELY OA et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 356:348, 2007

DYKEWICZ CA: Cytomegalovirus infection after liver transplantation: Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 33:139, 2001

HIRSCH HH, SUTHANTHIRAN M: The natural history, risk factors and outcomes of polyomavirus BK–associated nephropathy after renal transplantation. Nat Clin Pract Nephrol 2:240, 2006

KOTTON CN et al: Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. Am J Transplant 5:8, 2004

MUNOZ P et al: *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis 40:581, 2005

ZERR DM et al: Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 40:932, 2005

127 Trattamento e profilassi delle infezioni batteriche

Gordon L. Archer, Ronald E. Polk

La scoperta e lo sviluppo di vaccini e farmaci in grado di prevenire e curare le infezioni batteriche ha rappresentato uno dei maggiori contributi dello scorso secolo per quanto concerne la durata e la qualità della vita. Gli agenti antibatterici sono tra i farmaci più frequentemente prescritti in tutto il mondo. Utilizzati correttamente e appropriatamente sono in grado di salvare la vita. Tuttavia, il loro uso indiscriminato aumenta i costi dell'assistenza, comporta una pletora di effetti collaterali e di interazioni farmacologiche e favorisce l'emergenza di resistenze batteriche, che rendono inefficaci farmaci di gran valore. L'uso razionale degli agenti antibatterici dipende dalla conoscenza dei seguenti fattori: 1) meccanismo d'azione, spettro d'attività, farmacocinetica, farmacodinamica, tossicità e interazioni tra farmaci; 2) meccanismi batterici che stanno alla base dell'insorgenza di farmaco-resistenze; 3) strategie che possono essere utilizzate dai clinici al fine di limitare l'insorgenza di farmaco-resistenze. Inoltre, tutti i parametri (clinici e laboratoristici) associati al paziente come il sito di infezione, la contestuale somministrazione di altri farmaci, le allergie e le condizioni immunitarie e metaboliche dell'ospite, costituiscono anch'essi fattori decisivi nel condizionare le scelte terapeutiche. Questo capitolo fornisce i dati necessari a scegliere l'agente antibatterico più adeguato.

MECCANISMO D'AZIONE

Gli agenti antibatterici, come tutti i farmaci antimicrobici, sono diretti contro strutture assenti nelle cellule dei mammiferi. L'obiettivo è quello di limitare la tossicità per l'ospite e focalizzare l'attività chemioterapeutica solo sui microbi patogeni. I farmaci ad azione *battericida* uccidono i batteri che rientrano nello spettro di attività; i farmaci ad azione *batteriostatica* si limitano a inibire la crescita batterica. Mentre l'azione batteriostatica risulta adeguata per il trattamento della maggior parte delle infezioni, l'azione battericida può rendersi necessaria per il trattamento di pazienti affetti da difetti del sistema immune (per es., neutropenia), infezioni in focolai protetti (per es., endocarditi o meningiti) o infezioni specifiche (per es., batteriemia severa da *Staphylococcus aureus*). I diversi meccanismi d'azione degli agenti antibatterici che verranno discussi in questo paragrafo sono riassunti nella **tabella 127-1** e illustrati nella **figura 127-1**.

INIBIZIONE DELLA SINTESI DELLA PARETE CELLULARE

Una delle differenze principali fra le cellule batteriche e quelle dei mammiferi è la presenza nei batteri di una parete rigida esterna alla membrana cellulare. La parete protegge i batteri dalla rottura cellulare legata alla differenza di osmolarità tra l'interno della cellula, fortemente iperosmolare (fino a 20 atm), e i tessuti dell'ospite, generalmente isosmolari o iposmolari. La struttura che conferisce alla parete rigidità e resistenza alla lisi osmotica, sia nei batteri Gram-positivi che in quelli Gram-negativi, è il peptidoglicano, che forma attorno al batterio un involucro contenente legami covalenti. Nei batteri Gram-positivi il peptidoglicano è l'unico strato esterno alla membrana cellulare e il suo spessore va dai 20 agli 80 nm; nei batteri Gram-negativi è presente una membrana esterna che ricopre uno strato molto sottile (1 nm) di peptidoglicano.

Gli agenti chemioterapici diretti contro qualsiasi stadio della sintesi, del trasporto, dell'assemblaggio o della formazione dei ponti trasversali del peptidoglicano provocano un'inibizione della crescita batterica e, nella maggior parte dei casi, la morte cellulare. Il peptidoglicano è composto da: 1) uno scheletro di due aminozuccheri che si alternano (*N*-acetilglucosamina e acido *N*-acetilmuramico); 2) una catena di quattro aminoacidi collegata allo scheletro (rami peptidici); 3) un peptide a ponte che collega le catene peptidiche. Il peptidoglicano è formato dall'aggregazione di subunità (uno zucchero legato a cinque aminoacidi); queste subunità vengono assemblate nel citoplasma e poi trasportate attraverso la membrana citoplasmatica verso la superficie cellulare. Il successivo legame tra le subunità si realizza attraverso la scissione dell'aminoacido terminale del ramo peptidico.

Praticamente tutti gli antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare sono battericidi, cioè conducono alla morte cellulare grazie alla lisi osmotica. Peraltro, la maggiore attività nei confronti dell'integrità della parete batterica con farmaci attivi a questo livello è secondaria all'intervento "rimodellante" operato da enzimi batterici (autolisine) che scindono i legami del peptidoglicano nel corso del fisiologico processo di crescita batterica. In presenza di farmaci che inibiscono la formazione della parete batterica, la autolisine operano in assenza della normale azione riparatrice, indebolendo quindi la parete batterica ed eventualmente favorendo la lisi cellulare.

Qui di seguito vengono descritti i meccanismi d'azione degli agenti antibatterici che impediscono la sintesi della parete cellulare.

BACITRACINA La *bacitracina*, un antibiotico peptidico ciclico, inibisce la conversione in forma attiva del vettore lipidico che trasporta all'esterno, attraverso la membrana cellulare, le subunità citoplasmatiche idrosolubili del peptidoglicano. Queste subunità si accumulano nel citoplasma e non possono essere incorporate nel peptidoglicano che si va formando.

GLICOPEPTIDI I *glicopeptidi* (vancomicina e teicoplanina) sono antibiotici di elevato peso molecolare che si legano al componente terminale del ramo peptidico, costituito da due residui di D-alanina, quando le subunità si trovano all'esterno della membrana cellulare e sono ancora legate al vettore lipidico. Questo legame inibisce stericamente l'incorporazione delle subunità nello scheletro del peptidoglicano.

ANTIBIOTICI β-LATTAMICI Gli antibiotici *β-lattamici* (penicilline, cefalosporine, carbapenemici e monobattamici; **Tab. 127-2**), caratterizzati dalla presenza di un anello β-lattamico a quattro atomi, impediscono la formazione dei legami crociati dello scheletro glicolipidico (*transpeptidazione*). L'energia per il legame a un ponte peptidico dal ramo peptidico di una subunità a un altro deriva dal clivaggio di un residuo terminale di D-alanina dal ramo peptidico stesso. L'aminoacido "a ponte" viene legato alla penultima D-alanina dall'enzima transpeptidasi. L'anello β-lattamico dell'antibiotico forma un legame covalente acilico irreversibile con l'enzima transpeptidasi (probabilmente a causa dell'analogia sterica tra l'antibiotico e il bersaglio dell'enzima, costituito dalle due D-alanine), ostacolando la reazione di transpeptidazione. La transpeptidasi e altri enzimi simili coinvolti in questa reazione vengono chiamati proteine leganti la penicillina (*penicillin-binding proteins*, PBP) poiché contengono siti attivi in grado di legare gli antibiotici β-lattamici.

INIBIZIONE DELLA SINTESI PROTEICA

La maggior parte degli agenti antibatterici che inibiscono la sintesi proteica interagisce con i ribosomi. La differente composizione dei ribosomi batterici rispetto a quella dei mammiferi conferisce selettività a questi composti.

AMINOGLICOSIDI Gli *aminoglicosidi* (gentamicina, kanamicina, tobramicina, streptomicina, neomicina e amikacina) sono un gruppo di composti strutturalmente correlati che contengono tre esosi legati tra loro. Esercitano un effetto battericida legandosi irreversibilmente alla subunità 30S del ribosoma batterico e bloccando l'inizio della sintesi proteica. La captazione degli aminoglicosidi e la loro penetrazione attraverso la membrana cellulare è un processo aerobico che richiede energia. Per questo motivo l'attività di questi farmaci è fortemente ridotta in ambiente anaerobico. Anche la *spectinomicina*, un antibiotico aminociclitolico, agisce sulla subunità ribosomiale 30S, ma possiede un diverso meccanismo d'azione rispetto agli aminoglicosidi ed è batteriostatico più che battericida.

MACROLIDI, CHETOLIDI E LINCOSAMIDI I *macrolidi* (eritromicina, claritromicina e azitromicina) sono antibiotici costituiti da un grosso anello lattonico al quale sono legati zuccheri. Gli *antibiotici chetolidi*, compresa la telitromicina, possiedono un gruppo chetonico anziché uno zucchero cladinoso a livello dell'anello macrolattonico. Tali farmaci si legano specificamente alla porzione 50S del ribosoma batterico inibendo l'allungamento della catena proteica. Sebbene strutturalmente non correlabili ai macrolidi, le *lincosamidi* (clindamicina e lincomicina) si legano a un sito virtualmente identico a quello dei macrolidi, presente sulla subunità ribosomica 50S.

STREPTOGRAMINE Le *streptogramine* (quinupristina [streptogramina B] e dalfopristina [streptogramina A]), disponibili in co-formulazione, sono peptidi macrolattonici che si legano alla subunità ribosomica 50S e blocca-

TABELLA 127-1 MECCANISMI DI AZIONE E DI RESISTENZA DELLE PIÙ IMPORTANTI CLASSI DI AGENTI ANTIBATTERICI

Lettera per la Fig. 127-1	Agente antibatterico[a]	Bersaglio cellulare principale	Meccanismo d'azione	Principali meccanismi di resistenza
A	β-lattamici (penicilline e cefalosporine)	Parete cellulare	Inibizione della transpeptidazione del peptidoglicano	1. Inattivazione del farmaco (β-lattamasi) 2. Bersaglio insensibile (alterazione delle proteine leganti la penicillina) 3. Diminuita permeabilità (alterazione delle porine della membrana esterna dei Gram-negativi) 4. Efflusso attivo
B	Vancomicina	Parete cellulare	Interferenza con l'incorporazione di nuove subunità della parete cellulare (muramil-pentapeptidi)	Alterazione della struttura bersaglio (sostituzione dell'aminoacido terminale della subunità del peptidoglicano)
	Bacitracina	Parete cellulare	Inibizione dell'incorporazione di nuove subunità della parete per blocco del riciclaggio del vettore lipidico di membrana	Non definiti
C	Macrolidi (eritromicina)	Sintesi proteica	Legame alla subunità ribosomiale 50S	1. Alterazione della struttura bersaglio (metilazione ribosomiale) 2. Efflusso attivo
	Lincosamidi (clindamicina)	Sintesi proteica	Legame alla subunità ribosomiale 50S	Alterazione della struttura bersaglio (metilazione ribosomiale)
D	Cloramfenicolo	Sintesi proteica	Legame alla subunità ribosomiale 50S	1. Inattivazione del farmaco (cloramfenicolo acetiltransferasi) 2. Efflusso attivo
E	Tetracicline	Sintesi proteica	Legame alla subunità ribosomiale 30S	1. Diminuito accumulo intracellulare (escrezione attiva) 2. Bersaglio insensibile
F	Aminoglicosidi (gentamicina)	Sintesi proteica	Legame alla subunità ribosomiale 30S	1. Inattivazione del farmaco (enzima modificante gli aminoglicosidi) 2. Ridotta permeabilità attraverso la membrana esterna dei Gram-negativi 3. Efflusso attivo
G	Mupirocina	Sintesi proteica	Inibizione della isoleucina-tRNA sintetasi	Mutazione di un gene per una proteina bersaglio o acquisizione di nuovi geni per bersagli farmaco-insensibili
H	Quinupristina/ dalfopristina	Sintesi proteica	Legami alla subunità ribosomiali 50S	1. Alterazione del bersaglio (metilazione ribosomiale: dalfopristina) 2. Trasporto attivo (quinupristina) 3. Inattivazione (quinupristina e dalfopristina)
I	Linezolid	Sintesi proteica	Legami alla subunità ribosomiali 50S	Alterazione del bersaglio (mutazione di tRNA 23S)
J	Sulfamidici e trimetoprim	Metabolismo cellulare	Inibizione competitiva degli enzimi coinvolti nelle due fasi della sintesi dell'acido folico	Produzione di bersagli insensibili (diidropteroato sintetasi [sulfamidici] e diidrofolato riduttasi [trimetoprim]) che superano il blocco metabolico
K	Rifampicina	Sintesi degli acidi nucleici	Inibizione della RNA polimerasi DNA-dipendente	Bersaglio insensibile (mutazione del gene della polimerasi)
L	Metronidazolo	Sintesi degli acidi nucleici	Formazione intracellulare di radicali ossidanti a breve emivita che danneggia il DNA tramite trasferimento di elettroni	Non definiti
M	Chinoloni (ciprofloxacina)	Sintesi del DNA	Inibizione della DNA girasi (subunità A) e topoisomerasi IV	1. Bersaglio insensibile (mutazione dei geni della girasi) 2. Diminuito accumulo intracellulare (escrezione attiva)
	Novobiocina	Sintesi del DNA	Inibizione della DNA girasi (subunità B)	Non definiti
N	Polimixine (polimixina B)	Membrana cellulare	Alterazione della permeabilità di membrana per modificazioni della carica elettrica	Non definiti
	Gramicidina	Membrana cellulare	Formazioni di pori	Non definiti
O	Daptomicina	Membrana cellulare	Formazione di canali che alterano la membrana cellulare	Non definiti

[a] I composti tra parentesi sono i più rappresentativi della classe a cui appartengono.

no la sintesi proteica. La streptogramina B si lega a un sito sul ribosoma simile al sito di legame per i macrolidi e le lincosamidi, mentre la streptogramina A si lega a un sito ribosomico differente bloccando la fase tardiva della sintesi proteica. Le due streptogramine hanno un'azione battericida sinergica qualora il ceppo batterico sia sensibile a entrambe.

CLORAMFENICOLO Il *cloramfenicolo*, antibiotico costituito da una piccola molecola con un singolo anello aromatico e una corta catena laterale, si lega reversibilmente alla frazione 50S del ribosoma batterico a livello di un sito vicino ma non identico a quello dei macrolidi e delle lincosamidi. Il cloramfenicolo inibisce la formazione del legame peptidico.

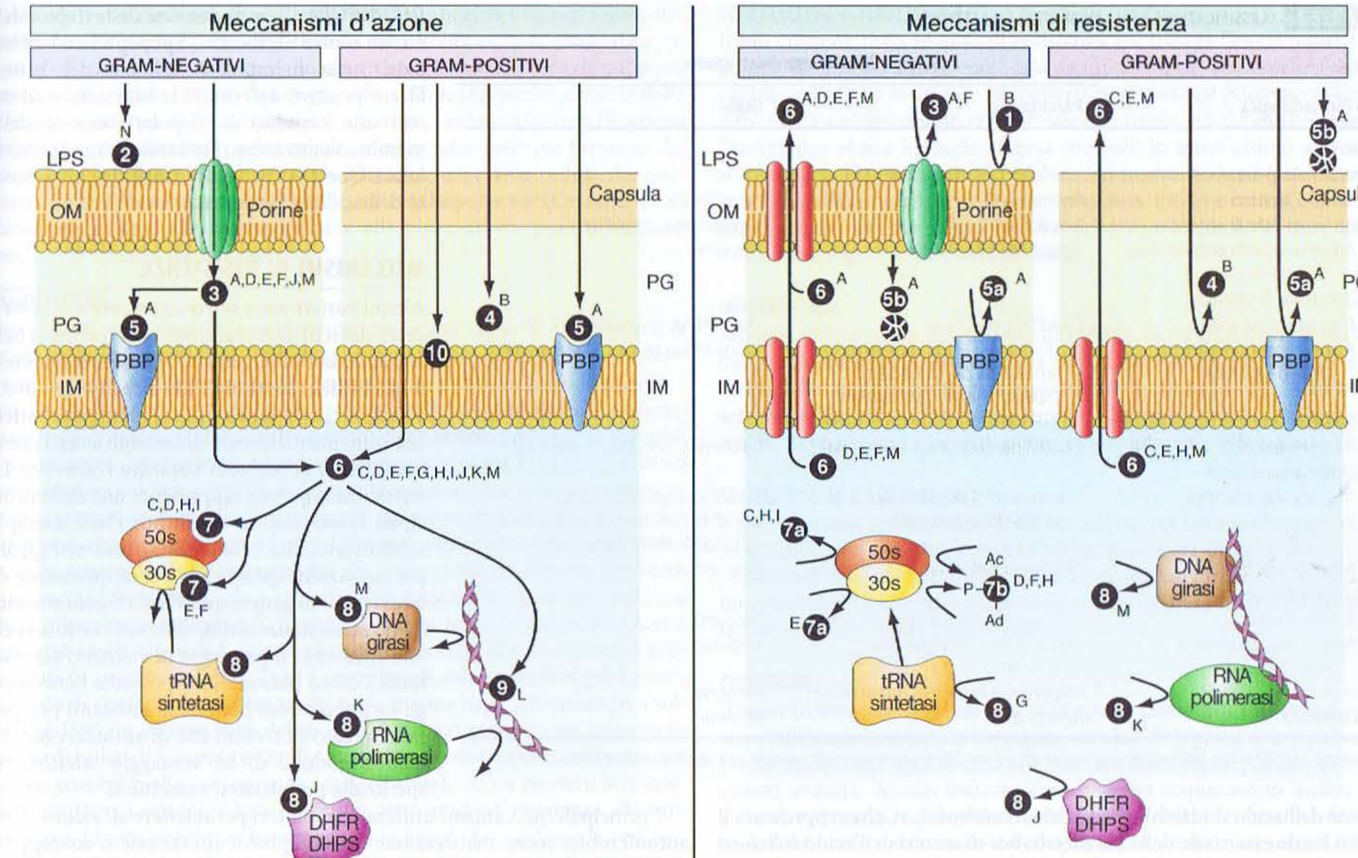
LINEZOLID Il linezolid è il capostipite di una classe di antibiotici di sintesi, gli *oxazolidinoni*. Il linezolid si lega alla subunità ribosomiale 50S bloccando l'avvio della sintesi proteica.

TETRACICLINE E GLICILCICLINE Le *tetracicline* (tetraciclina, doxiciclina e nociclina) e le glicilcicline (tigeciclina) consistono di quattro anelli aron tici con vari gruppi sostituiti. Esse interagiscono con la subunità 30S del bosoma batterico, bloccando il legame dell'aminoacil-tRNA al comple mRNA-ribosoma. Questo meccanismo d'azione è notevolmente differe da quello degli aminoglicosidi, che si legano anch'essi alla subunità 30S

MUPIROCINA La *mupirocina* (acido pseudomonico) inibisce l'enzima i leucina-tRNA sintetasi competendo con l'isoleucina batterica per il suc to di legame sull'enzima. L'inibizione di questo enzima diminuisce i de siti cellulari di tRNA che trasporta l'isoleucina.

INIBIZIONE DEL METABOLISMO BATTERICO

Gli *antimetaboliti* sono tutti composti sintetici che interferiscono con la tesi batterica dell'acido folico. I prodotti della via sintetica dell'acido fo



❷ Azione detergente sui lipidi della ME dei Gram-negativi.

❸ Penetrazione di farmaci idrosolubili attraverso i canali porinici nella ME dei Gram-negativi.

❹ Libera diffusione attraverso il rivestimento dei Gram-positivi con legame al PG della parete cellulare, *oppure*

❺ Legame alla PBP della membrana cellulare. Farmaco confinato allo spazio esterno della MI.

❻ Diffusione o trasporto di farmaci con bersaglio intracellulare attraverso la MI.

❼ Legame a ribosomi bersaglio per inibizione della sintesi proteica.

❽ Interazione dell'antibiotico con proteine bersaglio che provoca anomalie metaboliche (DHFR, DHPS), della sintesi proteica (tRNA sintetasi) o dell'acido nucleico (DNA girasi, RNA polimerasi)

❾ Diretta interazione di reattivi intermedi con gli acidi nucleici.

❿ Introduzione all'interno della membrana cellulare; potenziale alterazione della membrana cellulare.

❶ *Resistenza intrinseca*: incapacità dell'antibiotico a penetrare nel rivestimento dei Gram-negativi (per es., vancomicina).

❸ Mutazione dei canali porinici che *riduce la penetrazione* degli antimicrobici.

❹ *Produzione di bersagli insensibili* con l'acquisizione di geni che mediano la produzione di PG alterato.

5a *Produzione di PBP bersaglio insensibili ai β-lattamici* per mutazione di geni o acquisizione di nuovi.

5b *Inattivazione* di antibiotici β-lattamici a opera di β-lattamasi nello spazio periplasmatico (Gram-negativi) o nel mezzo circostante (Gram-positivi).

❻ *Efflusso attivo* di farmaci dal citoplasma o dallo spazio periplasmatico dei Gram-negativi.

7a Ridotto legame con i ribosomi per un'*alterazione del sito di legame*.

7b *Inattivazione* di farmaci per modificazione chimica che porta a ridotta interazione con il ribosoma.

❽ Mutazione di un gene bersaglio o acquisizione di nuovi geni che producono proteine *bersaglio farmaco-insensibili*.

FIGURA 127-1 Meccanismi d'azione e di resistenza agli agenti antibatterici. Le *frecce* indicano le vie di interazione del farmaco con la cellula batterica, dall'ingresso al sito bersaglio. Le lettere abbinate ai numeri indicano specifici agenti antibatterici o classi di agenti, come riportato nella tabella 127-1. I numeri corrispondono ai meccanismi inclusi nell'elenco sotto ogni riquadro. 50s e 30s, grandi e piccole subunità ribosomiali; Ac, acetilazione; Ad, adenilazione; DHFR, diidrofolato riduttasi; DHPS, diidropteroato sintetasi; LPS, lipopolisaccaride; ME, membrana esterna; MI, membrana interna (citoplasmatica); P, fosforilazione; PBP (*penicillin-binding protein*), proteina legante la penicillina; PG, peptidoglicano.

fungono da coenzimi nelle reazioni essenziali per la sintesi della timidina, di tutte le purine e di diversi aminoacidi. L'inibizione della sintesi dei folati comporta l'arresto della crescita batterica e, in alcuni casi, la morte cellulare. I principali antimetaboliti antibatterici sono i sulfamidici (sulfisoxazolo, sulfadiazina e sulfametoxazolo) e il trimetoprim.

SULFAMIDICI I *sulfamidici* (sulfonamidi) sono analoghi strutturali dell'acido *p*-aminobenzoico (PABA), uno dei tre componenti strutturali dell'acido folico, insieme alla pteridina e all'acido glutammico. La prima tappa nella sintesi dell'acido folico è il legame del PABA alla pteridina, catalizzata dall'enzima acido diidropteroico sintetasi. I sulfamidici competono con il PABA come substrato per l'enzima. L'effetto selettivo dei sulfamidici è dovuto al fatto che i batteri sintetizzano l'acido folico, mentre le cellule dei mammiferi assumono acido folico preformato. Tuttavia, l'attività dei sulfamidici può essere fortemente ridotta in presenza di un eccesso di PABA o dall'aggiunta esogena di prodotti finali delle reazioni di trasferimento di un atomo di carbonio (per es., timidina e purine). Alte concentrazioni di queste ultime sostanze possono essere presenti nel corso di alcune infezioni, come risultato della disgregazione dei tessuti e dei globuli bianchi, il che riduce notevolmente l'attività dei sulfamidici.

TRIMETOPRIM Il *trimetoprim* è una diaminopirimidina, un analogo strutturale della porzione pteridinica dell'acido folico. Il trimetoprim è un inibitore competitivo della diidrofolato riduttasi, l'enzima responsabile della

TABELLA 127-2 CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI β-LATTAMICI

Classe farmacologica	Via di somministrazione: Parenterale	Orale
Penicilline		
Sensibili alle β-lattamasi		
Spettro limitato	Penicillina G	Penicillina V
Attive sui bacilli enterici	Ampicillina	Amoxicillina, ampicillina
Attive sui bacilli enterici e su *Pseudomonas*	Ticarcillina, piperacillina	Nessuno
Resistenti alle β-lattamasi		
Antistafilococciche	Oxacillina, nafcillina	Cloxacillina, dicloxacillina
Associazioni con inibitori delle β-lattamasi	Ticarcillina più acido clavulanico, ampicillina più sulbactam, piperacillina più tazobactam	Amoxicillina più acido clavulanico
Cefalosporine		
Prima generazione	Cefazolina, cefalotina, cefapirina	Cefalexina, cefradina, cefadroxil
Seconda generazione		
Attive su *Haemophilus*	Cefamandolo, cefuroxima, cefonicid, ceforanide	Cefaclor, cefuroxima axetil, ceftibuten, cefdinir, cefprozil, cefpodoxima,[a] loracarbef
Attive su *Bacteroides*	Cefoxitina, cefotetan, cefmetazolo	Nessuno
Terza generazione		
Ampio spettro	Ceftriaxone, cefotaxima, ceftizoxima	Nessuno
Ampio spettro e attive su *Pseudomonas*	Ceftazidima, cefoperazone, cefepime	Nessuno
Carbapenemici	Imipenem-cilastatina, meropenem	Nessuno
Monobattamici	Aztreonam	Nessuno

[a] Alcune fonti classificano la cefpodoxima come farmaco orale di terza generazione a causa di uno spettro relativamente più ampio.

riduzione dell'acido diidrofolico ad acido tetraidrofolico, che rappresenta il prodotto finale essenziale della via metabolica di sintesi dell'acido folico ed è necessario per tutte le reazioni di trasferimento di unità monocarboniose. Come i sulfamidici, il trimetoprim è battericida in assenza di timina o timidina esogena.

INIBIZIONE DELLA SINTESI O DELL'ATTIVITÀ DEGLI ACIDI NUCLEICI

Numerosi composti antibatterici esercitano diversi effetti sugli acidi nucleici.

CHINOLONI I *chinoloni*, compresi l'acido nalidixico e i suoi derivati fluorurati (ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina), sono composti di sintesi che inibiscono l'attività della subunità A dell'enzima batterico DNA girasi e della topoisomerasi IV. DNA girasi e topoisomerasi sono responsabili del superavvolgimento negativo del DNA, essenziali per la replicazione del DNA nella cellula normale. L'inibizione dell'attività della DNA girasi e della topoisomerasi IV è letale per la cellula batterica. Anche l'antibiotico *novobiocina* interferisce con l'attività della DNA girasi, interferendo con la subunità B.

RIFAMPICINA La *rifampicina*, usata principalmente contro *Mycobacterium tuberculosis*, è attiva anche nei confronti di una varietà di altri batteri. La rifampicina si lega strettamente alla subunità B della RNA polimerasi DNA-dipendente, inibendo quindi la trascrizione del DNA in RNA. La RNA polimerasi dei mammiferi non è sensibile a questo farmaco.

NITROFURANTOINA La *nitrofurantoina*, un composto sintetico, causa danno al DNA. I nitrofuranici, molecole contenenti un singolo anello a cinque atomi, vengono ridotti da un enzima batterico a composti intermedi a breve emivita, altamente reattivi; si ritiene che questi prodotti intermedi causino la rottura della catena del DNA, sia direttamente che indirettamente.

METRONIDAZOLO Il *metronidazolo*, un composto sintetico, è un imidazolo attivo solo contro i batteri anaerobi e alcuni protozoi. In presenza di un sistema anaerobico per il trasporto degli elettroni, il nitrogruppo del metronidazolo viene ridotto a una serie di prodotti intermedi reattivi che si ritiene causino un danno al DNA.

ALTERAZIONE DELLA PERMEABILITÀ DI MEMBRANA

POLIMIXINE Le *polimixine* (polimixina B e colistina o polimixina E) sono peptidi ciclici basici. Esse agiscono come composti cationici ad azione de superficie che alterano la permeabilità sia della membrana esterna sia di quella citoplasmatica dei batteri Gram-negativi.

GRAMICIDINA A La *gramicidina A* è un polipeptide di 15 aminoacidi che agisce come uno ionoforo e dà luogo alla formazione di pori o canali a livello del doppio strato lipidico.

DAPTOMICINA L'introduzione della daptomicina, un nuovo antibiotico lipopeptidico battericida, nella membrana cellulare dei batteri Gram-positivi, determina la formazione di canali che causano la depolarizzazione della membrana attraverso l'efflusso di ioni intracellulari. Questo processo si conclude con la morte della cellula batterica.

MECCANISMI DI RESISTENZA

Alcuni batteri sono *intrinsecamente resistenti* a certe classi di agenti antibatterici (per es., i batteri anaerobi obbligati sono resistenti agli aminoglicosidi e i batteri Gram-negativi resistono all'azione della vancomicina). Tuttavia, batteri che sono normalmente suscettibili a certi agenti antibatterici possono acquisire resistenza. La *resistenza acquisita* rappresenta una delle principali limitazioni a un'efficace chemioterapia antibatterica. La resistenza si può sviluppare per mutazione genetica o per acquisizione di nuovi geni. In genere questi nuovi geni che mediano la resistenza si diffondono da cellula a cellula attraverso il passaggio di elementi genetici mobili come plasmidi, trasposoni e batteriofagi. Le popolazioni batteriche resistenti prosperano in caso di elevato uso di antimicrobici, in quanto godono di un vantaggio selettivo rispetto alle popolazioni suscettibili.

I principali meccanismi utilizzati dai batteri per resistere all'azione degli antimicrobici sono: inattivazione del composto, alterazione o sovrapproduzione del bersaglio antibatterico attraverso la mutazione del gene della proteina bersaglio, acquisizione di un nuovo gene che codifica per un bersaglio resistente all'azione dei farmaci, ridotta permeabilità dell'envelope della cellula all'agente, trasporto attivo del composto dallo spazio periplasmatico o dall'interno della cellula. Specifici meccanismi della resistenza batterica ai maggiori agenti antibatterici sono descritti qui di seguito, riassunti nella tabella 127-1 e nella figura 127-1.

β-LATTAMICI

I batteri sviluppano resistenza ai β-lattamici con vari meccanismi. Il più comune è la distruzione del farmaco da parte di β-lattamasi. Le β-lattamasi dei batteri Gram-negativi sono localizzate nel periplasma, tra la membrana più interna ed esterna; i batteri Gram-positivi liberano le loro β-lattamasi nello spazio circostante. Questi enzimi hanno un'affinità maggiore per il farmaco di quanta non ne abbia quest'ultimo per il suo bersaglio. Il legame comporta l'idrolisi dell'anello β-lattamico. Geni che codificano per β-lattamasi sono stati identificati sia in sede cromosomica che extracromosomica e sia nei batteri Gram-positivi che in quelli Gram-negativi; questi geni si trovano spesso in elementi genetici mobili. Molti antibiotici β-lattamici di nuova generazione, come il ceftriaxone e il ceftazidime, sono stabili in presenza delle β-lattamasi codificate dai plasmidi e sono attivi anche contro batteri resistenti ad antibiotici β-lattamici di vecchia generazione. Tuttavia, alcune β-lattamasi acquisite da batteri Gram-negativi (come *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*) e presenti su elementi genetici mobili o come elementi genetici fissi a livello dei cromosomi di altre specie di batteri Gram-negativi (come *Enterobacter* spp.) possiedono un'ampia specificità di substrato, potendo idrolizzare virtualmente ogni penicillina o cefalosporina. Per superare la resistenza mediata dalle β-lattamasi è stata attuata una strategia che consiste nel somministrare l'agente β-lattamico in associazione con un inibitore enzimatico che si lega avidamente all'enzima inattivante prevenendo il suo attacco all'antibiotico. Sfortunatamente questi inibitori (per es., acido clavulanico, sulbactam, tazobactam) non legano tutte le β-lattamasi cromosomiche (per es., le β-lattamasi cromosomiche delle Enterobacteriaceae) e quindi non si ha la certezza che possano sempre prevenire l'inattivazione di un antibiotico β-lattamico. Non sono disponibili allo stato attuale antibiotici β-lattamici o inibitori che possano resistere a tutte le β-lattamasi che sono state identificate.

Un secondo meccanismo di resistenza batterica ai β-lattamici è un'alterazione delle strutture bersaglio delle PBP, in modo tale che esse abbiano un'affinità marcatamente ridotta per il farmaco. Anche se questa alterazione può avvenire per mutazione di un gene già esistente, è molto più importante l'acquisizione di nuovi geni PBP (come nella resistenza alla meticillina degli stafilococchi) o di nuovi segmenti di geni PBP (come nella resistenza alla penicillina di streptococchi, gonococchi e meningococchi).

Un altro meccanismo di resistenza è dato, infine, nei batteri Gram-negativi, da una ridotta permeabilità della membrana esterna associata a un rapido efflusso dell'antibiotico dallo spazio periplasmatico verso la parte più esterna della cellula. Mutazioni di geni che codificano per le proteine della membrana esterna dei canali proteici, chiamate *porine*, riducono l'ingresso dei β-lattamici all'interno delle cellule, mentre altre proteine formano dei canali che pompano attivamente i β-lattamici fuori della cellula. La resistenza delle Enterobacteriaceae ad alcune cefalosporine e la resistenza di *Pseudomonas* spp. alle cefalosporine e alla piperacillina sono il migliore esempio di questo meccanismo.

VANCOMICINA

Una resistenza clinicamente importante alla vancomicina fu descritta per la prima volta in Francia, nel 1988, negli enterococchi. Gli enterococchi resistenti alla vancomicina si sono successivamente diffusi in tutto il mondo. I geni che codificano per la resistenza sono veicolati da plasmidi che possono passare da cellula a cellula o da trasposoni che possono passare dai plasmidi ai cromosomi. La resistenza è mediata da enzimi che sostituiscono D-lattato con D-alanina sul ramo peptidico del peptidoglicano, venendo così a mancare un appropriato bersaglio per il legame della vancomicina. Questa alterazione non appare comunque alterare l'integrità della parete cellulare batterica. Tale genere di resistenza acquisita alla vancomicina è rimasto confinato per 14 anni agli enterococchi – in particolare *Enterococcus faecium* piuttosto che il più comune patogeno *E. faecalis*. Tuttavia, nel 2002, negli Stati Uniti, sono stati isolati ceppi di *S. aureus* altamente resistenti alla vancomicina provenienti da quattro pazienti. Tutti i ceppi isolati contenevano il gene *vanA*, in grado di conferire la resistenza alla vancomicina negli enterococchi. Inoltre, dal 1996, in diverse parti del mondo, è stato riscontrato un numero limitato di isolati di *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis* che mostravano una ridotta sensibilità alla vancomicina (da 4 a 8 volte), ma un numero ben maggiore conteneva sottopopolazioni con un certo grado di resistenza alla vancomicina. Questi ceppi non hanno acquisito i geni che mediano la resistenza alla vancomicina negli enterococchi, ma sono batteri mutanti con marcato ispessimento della parete cellulare. Questi mutanti si sono apparentemente selezionati in pazienti che erano stati sottoposti a prolungata terapia con vancomicina. Il fallimento della terapia con vancomicina in alcuni pazienti con infezione da *S. aureus* e *S. epidermidis* che mostrano livelli di resistenza intermedia a questo farmaco sono da riferirsi a tale resistenza.

AMINOGLICOSIDI

Il più comune meccanismo di resistenza agli aminoglicosidi è l'inattivazione dell'antibiotico. Gli enzimi che modificano gli aminoglicosidi, generalmente associati a plasmidi, trasferiscono residui fosfato, adenile o acetile da molecole intracellulari a gruppi laterali idrossilici o aminici dell'antibiotico. L'antibiotico modificato è meno attivo a causa della minore affinità di legame con la struttura bersaglio ribosomiale. Enzimi modificanti che possono inattivare tutti gli aminoacidi disponibili sono stati trovati in batteri sia Gram-positivi che Gram-negativi. Un secondo meccanismo di resistenza, che è stato identificato prevalentemente in isolati clinici di *Pseudomonas aeruginosa*, è una diminuita captazione dell'antibiotico, presumibilmente dovuta a modificazioni nella membrana esterna batterica.

MACROLIDI, CHETOLIDI, LINCOSAMIDI E STREPTOGRAMINE

La resistenza a macrolidi, chetolidi, lincosamidi e streptogramine acquisita dai batteri Gram-positivi (che sono normalmente bersagli elettivi di tali antibiotici) può essere dovuta alla produzione di un enzima – comunemente codificato da plasmidi – in grado di metilare l'RNA ribosomiale, in tal modo interferendo con il legame dell'antibiotico con il suo sito attivo. La metilazione conferisce resistenza a eritromicina, claritromicina, azitromicina, clindamicina e streptogramina B. La resistenza alla streptogramina B trasforma la quinupristina/dalfopristina da agente battericida ad agente batteriostatico. Gli streptococchi possono essere in grado di effettuare il trasporto attivo dei macrolidi verso l'esterno della cellula batterica, così come gli stafilococchi possono veicolare fuori dalla cellula la clindamicina e la streptogramina A. I chetolidi come la telitromicina conservano un'azione nei confronti della maggior parte di isolati di *Streptococcus pneumoniae* resistenti ai macrolidi. Inoltre, gli stafilococchi possono inattivare la streptogramina A mediante acetilazione, come pure la streptogramina B tramite acetilazione o idrolisi. Infine, sia in stafilococchi sia in streptococchi, sono state riscontrate mutazioni nell'RNA ribosomiale della subunità 23S in grado di ostacolare il legame dei macrolidi al loro bersaglio d'azione.

CLORAMFENICOLO

La maggior parte dei batteri resistenti a questo antibiotico produce un enzima codificato da un plasmide, la cloramfenicolo acetiltrasferasi, che inattiva il farmaco per acetilazione.

TETRACICLINE E TIGECICLINA

Il più comune meccanismo di resistenza nei batteri Gram-negativi è una pompa di efflusso attivo, codificata da un plasmide, che espelle l'antibiotico dalla cellula. La resistenza nei batteri Gram-positivi è dovuta sia a efflusso attivo sia a un'alterazione ribosomiale che rende più debole il legame dell'antibiotico al suo bersaglio. I geni coinvolti in quest'ultimo meccanismo si trovano su elementi genetici mobili. Un nuovo derivato parenterale della tetraciclina (una glicilciclina), la tigeciclina, è attiva contro i batteri resistenti alle tetracicline poiché non è indebolita o rimossa dal trasporto attivo e si può legare ai ribosomi alterati.

MUPIROCINA

Sebbene questo composto sia stato introdotto recentemente nella pratica clinica, in alcune zone la resistenza si è già diffusa. Essa sembra legata a una mutazione che rende la struttura bersaglio, cioè la isoleucina-tRNA sintetasi, insensibile all'azione dell'antibiotico oppure alla produzione, mediata da un plasmide, di una forma enzimatica con minore affinità per la mupirocina.

TRIMETOPRIM E SULFAMIDICI

Il più frequente meccanismo di resistenza, sia nei batteri Gram-positivi che in quelli Gram-negativi, consiste nell'acquisizione di geni plasmidici che producono nuove strutture bersaglio insensibili al farmaco, specificamente una diidrofolato riduttasi insensibile al trimetoprim e un'alterata diidropteroato sintetasi verso i sulfamidici.

CHINOLONI

Il meccanismo più comune è lo sviluppo di una o più mutazioni nei geni che codificano la struttura bersaglio, cioè la DNA girasi e la topoisomerasi IV, in modo che l'agente antibatterico non interferisce più con l'attività di questo enzima. Alcuni batteri Gram-negativi acquisiscono inoltre mutazioni che alterano la permeabilità delle porine della membrana e favoriscono la fuoriuscita del farmaco dal citoplasma. Anche alcuni germi Gram-positivi sviluppano una mutazione che consente loro di pompare attivamente l'agente antibatterico al di fuori della cellula.

RIFAMPICINA

I batteri diventano rapidamente resistenti alla rifampicina a causa dello sviluppo di mutazioni nella subunità B della RNA polimerasi che rende l'enzima incapace di legarsi all'antibiotico. La rapida selezione di mutanti resistenti costituisce la principale limitazione all'uso di questo antibiotico contro stafilococchi altrimenti sensibili e richiede che la rifampicina venga usata in combinazione con un altro agente antistafilococcico.

LINEZOLID

Gli enterococchi, streptococchi e stafilococchi acquisiscono resistenza in vitro a linezolid tramite una mutazione del sito di legame per l'rRNA sulla subunità 23S. Isolati clinici di *E. faecium* e *E. faecalis* acquisiscono prontamente la resistenza a linezolid, spesso in corso di terapia, grazie a questo meccanismo. Peraltro, ceppi di stafilococchi o streptococchi resistenti al linezolid sono di raro riscontro.

RESISTENZA ANTIBIOTICA MULTIPLA

La resistenza batterica a molteplici agenti antibatterici sta diventando sempre più comune. I due principali meccanismi responsabili sono l'acquisizione di molteplici geni di resistenza non correlati tra di loro e lo sviluppo di mutazioni in un singolo gene o complesso genico che media la resistenza a una serie di farmaci diversi. La comparsa di ceppi multiresistenti per acquisizione di geni multipli si verifica per tappe sequenziali di trasferimento genico e selezione ambientale in zone in cui l'impiego di antimicrobici è elevato. Le mutazioni di un singolo gene, invece, possono svilupparsi in una sola tappa. Tra i batteri multiresistenti in virtù dell'acquisizione di nuovi geni vi sono batteri Gram-negativi nosocomiali, enterococchi, stafilococchi e ceppi di salmonelle, gonococchi e pneumococchi. Alcune mutazioni che conferiscono resistenza nei confronti di molteplici agenti antibatterici riguardano i geni che codificano le porine della membrana esterna e le proteine di efflusso dei Gram-negativi. Queste mutazioni riducono l'accumulo intracellulare e periplasmatico batterico di β-lattamici, chinoloni, tetracicline, cloramfenicolo e aminoglicosidi. Gli isolati batterici multiresistenti pongono crescenti problemi negli ospedali statunitensi; sono stati identificati ceppi resistenti a tutti i chemioterapici antibatterici esistenti.

FARMACOCINETICA DEGLI ANTIBIOTICI

Il *profilo farmacocinetico* di un agente antibatterico si riferisce alle concentrazioni sieriche e tissutali in relazione al tempo intercorso dalla sommini-

strazione e riflette i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Tra i fattori più importanti vi sono le concentrazioni sieriche massime e minime e parametri derivati matematicamente, come l'emivita, la clearance e il volume di distribuzione. Le informazioni farmacocinetiche sono utili per stabilire la dose antibatterica ottimale e la frequenza delle somministrazioni, per aggiustare i dosaggi nei pazienti con capacità escretoria compromessa e per confrontare i vari farmaci tra loro. Per contro, il *profilo farmacodinamico* di un antibiotico si riferisce alla relazione esistente tra la concentrazione sierica e tissutale dell'antibiotico stesso e la concentrazione minima inibente (*minimal inhibitory concentration*, MIC) nei confronti della crescita batterica. (Vedi oltre "Principi di chemioterapia antibatterica"). **Per ulteriori dettagli sui principi della farmacocinetica si rimanda al capitolo 5.**

ASSORBIMENTO

L'*assorbimento* di un antibiotico si riferisce alla velocità e al grado di biodisponibilità sistemica del farmaco, dopo somministrazione per via orale, intramuscolare o endovenosa.

Somministrazione orale La maggior parte dei pazienti che presenta un'infezione in un contesto extraospedaliero viene trattata con agenti antibatterici orali. I vantaggi della terapia orale su quella parenterale includono costi più bassi, effetti collaterali generalmente minori (comprese le complicanze dei dispositivi endovenosi a permanenza) e una maggiore accettazione da parte dei pazienti. La percentuale assorbita di un antibiotico somministrato per via orale (cioè la sua *biodisponibilità*) varia dal 10-20% (eritromicina e penicillina G) fino a circa il 100% (amoxicillina, clindamicina, metronidazolo, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazolo [TMP-SMX], linezolid e parecchi fluorochinoloni). Queste differenze nella biodisponibilità non rivestono un'importanza clinica decisiva fino a quando la concentrazione nella sede dell'infezione è sufficiente per inibire o uccidere il germe patogeno. Tuttavia, l'efficacia terapeutica può essere compromessa quando l'assorbimento è ridotto a causa di condizioni fisiologiche o patologiche (come la presenza di cibo per alcuni farmaci o la riduzione del flusso ematico gastrointestinale nei pazienti con ipotensione), di interazioni farmacologiche (come quella tra chinoloni e cationi metallici) o di mancata osservanza della prescrizione. La via orale è generalmente utilizzata nei pazienti con infezioni relativamente lievi, nei quali l'assorbimento non sia compromesso a causa delle condizioni descritte sopra. Inoltre, la via orale può essere usata spesso nei pazienti più gravi dopo che essi abbiano risposto alla terapia parenterale (terapia di "switch").

Somministrazione intramuscolare Sebbene la via intramuscolare generalmente comporti una biodisponibilità del 100%, negli Stati Uniti essa non è utilizzata ampiamente come quella orale o quella endovenosa, in parte per il dolore spesso associato all'iniezione intramuscolare e per la relativa facilità dell'accesso endovenoso nei pazienti ospedalizzati. L'iniezione intramuscolare può essere appropriata per specifiche indicazioni che richiedono un'azione immediata ed efficace (per es., l'impiego di formulazioni a lento rilascio delle penicilline, compresa la benzatin-penicillina e la procain-penicillina, e l'impiego di ceftriaxone in dose singola per il trattamento dell'otite media acuta o dell'infezione gonococcica non complicata).

Somministrazione endovenosa La via endovenosa è indicata quando gli agenti antibatterici orali non sono efficaci contro un particolare patogeno, quando la biodisponibilità è incerta o quando sono richiesti dosaggi maggiori di quelli raggiungibili con la somministrazione orale. Dopo somministrazione endovenosa la biodisponibiltà è del 100% e la massima concentrazione sierica si raggiunge alla fine dell'infusione. Per molti pazienti in cui è indicata una terapia antibiotica a lungo termine ma non è possibile la somministrazione per via orale, può essere conveniente e sicura una terapia antibiotica per via parenterale a livello extra-ospedaliero che si avvalga, per esempio, dell'uso di pompe a infusione portatili. Alternativamente, alcuni antibiotici orali (per es., i fluorochinoloni) possono dimostrarsi sufficientemente attivi contro le Enterobacteriaceae in misura comparabile alla terapia per via parenterale; l'impiego per via orale di alcuni farmaci può consentire la dimissione precoce o addirittura evitare l'ospedalizzazione.

DISTRIBUZIONE

Per essere efficace un agente antibatterico deve superare la MIC del patogeno. Le concentrazioni sieriche generalmente superano la concentrazione minima inibente per i batteri sensibili, ma dal momento che molte infezioni sono extravascolari, l'antibiotico deve distribuirsi anche nella sede dell'infezione. Le concentrazioni della maggior parte degli antibiotici che si riscontrano nei liquidi interstiziali sono simili alle concentrazioni di farmaco libero presente nel siero. Tuttavia, quando l'infezione è localizzata in una sede "protetta" dove la penetrazione è scarsa, come il liquido cerebrospinale, i tessuti oculari, la prostata o le vegetazioni cardiache infette, possono essere necessarie alte dosi per via parenterale o una somministrazione locale per periodi prolungati. Inoltre, anche se un agente antibatterico giunge alla sede dell'infezione, la sua attività può essere inibita da fattori locali, come un pH non favorevole o l'inattivazione da parte dei prodotti della degradazione cellulare. Per esempio, dal momento che l'attività degli aminoglicosidi è ridotta a pH acido, il fatto che in molti tessuti infetti il pH sia basso può essere in parte responsabile dell'efficacia relativamente scarsa della monoterapia con aminoglicosidi. Anche l'ambiente chimico che si crea nel contesto di un ascesso riduce la penetrazione e l'attivazione locale di molti composti antibatterici, cosicché per la guarigione è necessario un drenaggio chirurgico.

La maggior parte dei batteri che causano infezioni si localizza in sede extracellulare. Patogeni intracellulari come *Legionella*, *Chlamydia*, *Brucella* e *Salmonella* possono resistere a lungo o causare recidive se l'agente antibatterico non penetra nella cellula. In generale i β-lattamici, la vancomicina e gli aminoglicosidi penetrano scarsamente all'interno delle cellule, mentre i macrolidi, i chetolidi, le tetracicline, il metronidazolo, il cloramfenicolo, la rifampicina, il TMP-SMX e i chinoloni penetrano efficacemente.

METABOLISMO ED ELIMINAZIONE

Come altri farmaci, gli agenti antibatterici vengono eliminati per via epatica (metabolismo ed escrezione biliare), per via renale (immodificati o in forma metabolizzata) o mediante entrambe le vie. Per la maggior parte dei farmaci antibatterici il metabolismo porta a una perdita di attività in vitro, sebbene alcuni agenti come la cefotaxima, la rifampicina, la rifabutina e la claritromicina abbiano metaboliti attivi che possono contribuire alla loro efficacia complessiva.

Dal punto di vista pratico le modalità di escrezione di un agente antibatterico condizionano la necessità di aggiustarne il dosaggio quando la capacità di eliminazione è ridotta (Tab. 127-3). La tossicità diretta, non idiosincrasica, degli antibiotici può essere conseguente al mancato adeguamento del dosaggio in un paziente con ridotta eliminazione. Per gli agenti che vengono escreti come tali per filtrazione glomerulare, la clearance del farmaco è direttamente proporzionale alla clearance della creatinina e la valutazione dei valori di clearance può essere utilizzata per l'aggiustamento del dosaggio. Sfortunatamente, per i farmaci la cui eliminazione è principalmen-

TABELLA 127-3 ADEGUAMENTI POSOLOGICI DEGLI ANTIBIOTICI NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE

Antibiotico	Via di escrezione preferenziale	Adeguamenti posologici in caso di insufficienza renale
Aminoglicosidi	Renale	Sì
Azitromicina	Biliare	No
Cefazolina	Renale	Sì
Cefepime	Renale	Sì
Ceftazidima	Renale	Sì
Ceftriaxone	Renale-biliare	Riduzione moderata nell'insufficienza renale grave
Ciprofloxacina	Renale-biliare	Solo nell'insufficienza renale grave
Claritromicina	Renale-biliare	Solo nell'insufficienza renale grave
Daptomicina	Renale	Sì
Eritromicina	Biliare	Solo se somministrata endovena ad alte dosi
Levofloxacina	Renale	Sì
Linezolid	Metabolica	No
Metronidazolo	Biliare	No
Nafcillina	Biliare	No
Penicillina G	Renale	Sì (quando somministrata ad alte dosi endovena)
Piperacillina	Renale	Solo se Cl_{cr} <40 ml/min
Quinopristina/dalfpristina	Metabolica	No
Ticarcillina	Renale	Sì
Tigeciclina	Biliare	No
TMP-SMX	Renale/biliare	Solo nell'insufficienza renale grave
Vancomicina	Renale	Sì

Abbreviazioni: Cl_{cr}, clearance della creatinina; TMP-SMX, trimetroprim-sulfametoxazolo.

te epatica non esiste alcun indicatore utile per l'aggiustamento del dosaggio in pazienti con epatopatia. Generalmente, anche nei pazienti con epatopatia grave la capacità metabolica residua è sufficiente a evitare l'accumulo e gli effetti collaterali tossici.

PRINCIPI DI CHEMIOTERAPIA ANTIBATTERICA

La scelta di un composto antibatterico per un determinato paziente e una specifica infezione richiede più della semplice conoscenza del meccanismo d'azione del farmaco, del suo profilo farmacocinetico e dell'attività in vitro. I principi basilari della chemioterapia, che verranno trattati di seguito, sono tre. Ove appropriato, in primo luogo deve essere prelevato il materiale contenente il microrganismo o i microrganismi infettanti, in modo da realizzare, prima di iniziare il trattamento, un'identificazione presuntiva mediante esame microscopico del campione colorato, e coltivare il microrganismo per l'identificazione definitiva e i test di sensibilità. La conoscenza del quadro di sensibilità locale è utile quando il paziente viene trattato empiricamente. In secondo luogo, una volta che il microrganismo sia stato identificato e ne sia stata determinata la sensibilità agli agenti antibatterici, va scelto il farmaco con lo spettro d'efficacia più ristretto. In terzo luogo, la scelta di un farmaco antibatterico deve essere operata sulla base del profilo farmacocinetico e di tollerabilità dei composti attivi, della sede dell'infezione, dello stato immunitario dell'ospite e delle prove di efficacia fornite da sperimentazioni cliniche ben condotte. Infine, a parità di tutti gli altri fattori, dovrebbe essere scelto il regime antibatterico meno costoso.

SENSIBILITÀ DEI BATTERI AI FARMACI ANTIBATTERICI IN VITRO

La valutazione della sensibilità del microrganismo infettante a una serie di agenti antibatterici è la prima tappa essenziale nell'individuazione di un regime chemioterapico. I test di resistenza standard sono progettati per valutare la sensibilità di un ceppo batterico a un farmaco antibatterico in condizioni standardizzate che favoriscono la rapida crescita di microrganismi aerobi obbligati o facoltativi, nonché per valutare la sola batteriostasi. Test speciali sono richiesti per valutare l'attività antimicrobica battericida, per la determinazione di resistenze in microrganismi "esigenti" come gli anaerobi obbligati, *Haemophilus* spp. e pneumococchi, nonché per la determinazione di fenotipi di resistenza con variabile espressione, per esempio la resistenza alla meticillina o all'oxacillina tra gli stafilococchi. Il test di resistenza è importante quando la sensibilità non è prevedibile, molto spesso come risultato di una resistenza acquisita in ambito ospedaliero.

FARMACODINAMICA: RAPPORTO TRA FARMACOCINETICA E SENSIBILITÀ IN VITRO E RISPOSTA CLINICA

I batteri vengono generalmente considerati *sensibili* a un farmaco se la concentrazione sierica massima raggiungibile supera la MIC di circa quattro volte. Il *breakpoint* (soglia di sensibilità) è la concentrazione dell'antibiotico che separa i batteri resistenti da quelli sensibili (Fig. 127-2). Quando la maggior parte dei ceppi di una certa specie batterica viene inibita a concentrazioni inferiori al breakpoint, la specie è nello spettro di sensibilità al farmaco.

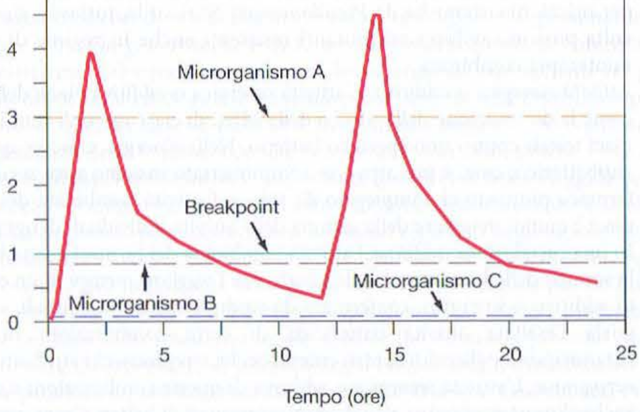


FIGURA 127-2 Relazione tra la farmacocinetica di un antibiotico e la sensibilità. Il microrganismo A è resistente, quello B è moderatamente sensibile, quello C è molto sensibile. Gli indici farmacodinamici includono: 1) il rapporto tra il picco di concentrazione ematica e la MIC (C_{max}/MIC), 2) il rapporto tra l'area al di sotto della concentrazione ematica nei confronti della curva di tempo e la MIC (AUC/MIC), e il tempo che le concentrazioni ematiche oltrepassano la soglia di MIC (t >MIC).

Il profilo farmacodinamico di un antibiotico si riferisce alla relazione quantitativa tra l'andamento nel tempo della concentrazione antibiotica nel siero e nel tessuto, la sensibilità in vitro e la risposta microbica (inibizione della crescita o percentuale di eliminazione). Tre parametri farmacodinamici quantificano queste relazioni: il rapporto dell'area sotto la curva (*area under the curve*, AUC) per la concentrazione plasmatica in relazione all'andamento nel tempo in rapporto alla MIC (AUC/MIC), il rapporto tra massima concentrazione sierica e MIC (C_{max}/MIC) e il tempo durante l'intervallo di somministrazione in cui la concentrazione plasmatica supera la MIC (t >MIC). Il profilo farmacodinamico di una classe di antibiotici si caratterizza per essere: 1) *concentrazione-dipendente* (fluorochinoloni, aminoglicosidi), per cui l'incremento della concentrazione di antibiotico porta a un più rapido indice di morte batterica; 2) *tempo-dipendente* (β-lattamici, vancomicina), per cui la riduzione nella carica batterica è proporzionale al tempo che la concentrazione supera la MIC. Per gli antibiotici con profilo emodinamico concentrazione-dipendente, la C_{max}/MIC o il rapporto AUC/MIC risulta maggiormente correlato alla riduzione della carica microbica in vitro e in modelli animali. Alcune strategie di dosaggio tentano di massimizzare questo rapporto con la somministrazione di un'elevata dose relativa alla MIC per il patogeno ipotizzato, spesso a "lunghi" intervalli (relativamente all'emivita sierica). La monodose giornaliera degli aminoglicosidi è la più pratica conseguenza di queste correlazioni. Per contro, alcuni antibiotici vengono somministrati secondo strategie di dosaggio cosiddetto tempo-dipendente con dosi di farmaco sufficienti a mantenere la concentrazione plasmatica al di sopra della MIC per una frazione di tempo sufficientemente lunga in rapporto all'intervallo di dose, tale da garantire l'attività antibatterica. La risposta agli antibiotici β-lattamici (misurata in termini di decremento della densità batterica nel sito di infezione) è massima quando le concentrazioni plasmatiche e tissutali sono mantenute a valori superiori alla MIC per il 30-50% dell'intervallo di dosaggio. Per esempio, l'impiego di amoxicillina ad alte dosi (90-100 mg/kg/die) per il trattamento dell'otite acuta media non soltanto facilita la penetrazione del farmaco a livello dell'orecchio interno, ma allunga anche il tempo in cui la concentrazione si mantiene superiore alla MIC degli pneumococchi. Tale approccio consente di ottenere una terapia efficace per la maggior parte dei pazienti, compresi coloro che risultano infettati da ceppi di pneumococchi penicillino-resistenti. Le implicazioni cliniche di tali aspetti farmacodinamici meritano di venire ulteriormente indagate, in quanto la loro comprensione dovrebbe condurre a perfezionare le strategie di dosaggio degli antibiotici. La tabella 127-4 riassume le caratteristiche farmacodinamiche delle più importanti classi di antibiotici.

CONDIZIONI DELL'OSPITE

Vari fattori relativi all'ospite devono essere considerati quando si elabora una chemioterapia antibatterica. La *funzione immunitaria* antibatterica dell'ospite è importante, particolarmente per quanto riguarda la funzione opsono-fagocitaria. Dal momento che la principale difesa dell'ospite nei confronti delle infezioni batteriche acute di notevole gravità consiste nell'attività dei leucociti polimorfonucleati, i pazienti con neutropenia in cui si sospetti un'infezione devono essere sottoposti a una terapia aggressiva con farmaci battericidi (Cap. 82). Parimenti, i pazienti con deficit dell'immunità umorale (per es., quelli con leucemia linfatica cronica e mieloma multiplo) e gli individui nei quali la milza è stata asportata o non è in grado di esplicare le proprie funzioni (per es., i pazienti affetti da anemia falciforme) dovrebbero essere trattati empiricamente per infezioni da microrganismi capsulati, specialmente da pneumococchi.

La *gravidanza* aumenta il rischio di tossicità per la madre di alcuni farmaci antibatterici (per es., la tossicità epatica delle tetracicline), influenza la distribuzione del farmaco e la farmacocinetica e, a causa del rischio di tossicità fetale, limita notevolmente la scelta degli agenti antimiocrobici. Al-

TABELLA 127-4 PARAMETRI FARMACODINAMICI DELLE MAGGIORI CLASSI DI ANTIMICROBICI

Parametri di previsione della risposta	Farmaci o classi di farmaci
Tempo precedente a MIC	Penicilline, cefalosporine, carbapenemici, aztreonam
AUC/MIC 24 ore	Aminoglicosidi, fluorochinoloni, tetracicline, vancomicina,macrolidi, clindamicina, quinupristina/dalfopristina, tigeciclina, daptomicina
Picco rispetto alla MIC	Aminoglicolisidi, fluorochinoloni

***Abbreviazioni*:** AUC, area sotto le curva di concentrazione; MIC, concentrazione minima inibente.

TABELLA 127-5 ANTIBIOTICI IN GRAVIDANZA

Antibiotici	Tossicità in gravidanza	Raccomandazioni
Aminoglicosidi	Possibile tossicità per l'ottavo nervo	Attenzione[a]
Cloramfenicolo	Sindrome del neonato grigio	Attenzione al termine
Fluorochinoloni	Artropatia negli animali prematuri	Attenzione
Claritromicina	Teratogenicità negli animali	Controindicato
Ertapenem	Ridotto peso negli animali	Attenzione
Eritromicina estolato	Epatite colestatica	Controindicato
Imipenem/cilastatina	Tossicità in gravidanza in alcuni animali	Attenzione
Linezolid	Tossicità dell'embrione e del feto nei ratti	Attenzione
Meropenem	Sconosciuta	Attenzione
Metronidazolo	Nessuna conosciuta, ma cancerogeno nei ratti	Attenzione
Nitrofurantoina	Anemia emolitica nel neonato	Attenzione; controindicato al termine
Quinupristina/dalfopristina	Sconosciuta	Attenzione
Sulfamidici	Emolisi nei neonati con deficit di G6PD[b]; kernittero nei neonati	Attenzione; controindicato al termine
Tetracicline/tigeciclina	Discromie dentarie, inibizione della crescita ossea nel feto; epatotossicità	Controindicato
Vancomicina	Sconosciuta	Attenzione

[a] Utilizzare solo su indicazione clinica in assenza di possibili alternative.
[b] G6PD, glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.

cuni antibatterici sono controindicati in gravidanza perché la loro sicurezza non è stata accertata (categorie B e C), altri a causa di una tossicità nota (categorie D e X). Nella tabella 127-5 sono riassunti i dati riguardo la sicurezza d'impiego degli antibiotici in gravidanza.

Nei pazienti con *infezioni virali concomitanti* l'incidenza di effetti indesiderati dei farmaci antibatterici può essere particolarmente elevata. Per esempio, soggetti con mononucleosi infettiva o con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) presentano, rispettivamente, più reazioni avverse cutanee alle penicilline e agli inibitori della sintesi dell'acido folico che al TMP-SMX.

Inoltre, l'età del paziente, il sesso, la razza, il background genetico e le condizioni renali ed epatiche sono tutti fattori che condizionano l'incidenza e il tipo di effetti collaterali che possono insorgere in seguito alla somministrazione di certi agenti antibatterici.

SEDE DELL'INFEZIONE

La localizzazione dell'infezione riveste un ruolo di grande importanza nella scelta e nel dosaggio di un farmaco antibatterico. Ai pazienti con sospetta *meningite* devono essere somministrati farmaci che possono attraversare la barriera ematoliquorale; inoltre, a causa della relativa scarsità di fagociti e di opsonine nella sede dell'infezione, i farmaci dovrebbero essere di tipo battericida. Il cloramfenicolo, un farmaco piuttosto vecchio ma talvolta ancora utile per la terapia di questa affezione, è battericida per i microrganismi che comunemente causano meningite (per es., il meningococco, lo pneumococco e *Haemophilus influenzae*, ma *non* per gli enterobatteri Gram-negativi), è altamente liposolubile e in grado di raggiungere il liquido cerebrospinale. I farmaci β-lattamici, invece, normalmente non raggiungono alti livelli nel liquor. La loro efficacia è basata sull'aumentata permeabilità alle molecole idrofile della barriera ematoencefalica ed ematoliquorale che si verifica in corso d'infiammazione e sull'estrema sensibilità a questi farmaci della maggior parte dei microrganismi infettanti.

La vegetazione endocardica, che è la principale sede di infezione nell'*endocardite batterica*, è un altro focolaio protetto dai normali meccanismi difensivi dell'ospite. La terapia antibatterica deve essere battericida e l'antibiotico prescelto deve essere somministrato a lungo e a un dosaggio che produca livelli sierici come minimo otto volte più elevati della concentrazione minima battericida (*minimal bactericidal concentration*, MBC) per il microrganismo infettante. Allo stesso modo, l'*osteomielite* coinvolge un sito che è alquanto resistente alla rimozione opsono-fagocitaria dei batteri infettanti; inoltre, l'osso avascolare (sequestro) rappresenta un corpo estraneo che ostacola i normali meccanismi difensivi dell'ospite. La *prostatite cronica* è oltremodo difficile da curare, dal momento che la maggior parte degli antibiotici non penetra attraverso i capillari non fenestrati che irrorano la prostata, specialmente quando non è presente un processo infiammatorio acuto. Le *infezioni intraoculari*, particolarmente endoftalmiti, sono di difficile trattamento in quanto i capillari retinici non presentano soluzioni di continuo tali da garantire il facile accesso del farmaco dal circolo sanguigno al corpo vitreo. La presenza di un'infiammazione contribuisce solo in misura ridotta a eliminare questa barriera. Per questo, in molti casi è necessaria l'introduzione del farmaco direttamente nel vitreo. La penetrazione degli antibiotici negli *ascessi* è di norma difficile; condizioni del microambiente (per es., basso pH o la presenza di enzimi idrolizzanti) possono risultare sfavorevoli, rendendo ulteriormente difficoltosa l'attività antibatterica.

Al contrario, le *infezioni urinarie*, se confinate alla vescica, sono relativamente semplici da curare, anche a causa della più alta concentrazione della maggior parte degli antibiotici nelle urine rispetto al sangue. Dal momento che il sangue è normalmente il liquido biologico di riferimento per definire la sensibilità a un farmaco (Fig. 127-2), persino microrganismi considerati resistenti alle massime concentrazioni sieriche raggiungibili possono risultare sensibili alle concentrazioni dell'agente antibatterico che si raggiungono nelle urine. Per determinare la sensibilità batterica ai farmaci utilizzati solo per il trattamento delle infezioni urinarie, come gli antisettici delle vie urinarie, la nitrofurantoina o i sali della metenamina, si utilizzano infatti le concentrazioni farmacologiche raggiungibili nelle urine. La nitrofurantoina è spesso attiva contro gli enterococchi resistenti alla vancomicina, ed è un'alternativa molto meno costosa del linezolid per il trattamento delle infezioni delle basse vie urinarie.

ASSOCIAZIONI CHEMIOTERAPICHE

Uno dei dogmi della chemioterapia antibatterica è quello per cui, se è stato identificato il batterio infettante, debba essere utilizzato il chemioterapico più specifico. L'uso di un singolo agente con un ristretto spettro di attività contro il microrganismo patogeno riduce l'alterazione della flora normale, limita la crescita di microrganismi resistenti (per es., *Candida albicans*, enterococchi, *Clostridium difficile* o stafilococchi meticillino-resistenti), evita la potenziale tossicità di regimi farmacologici multipli e riduce i costi. Tuttavia in alcune circostanze, descritte qui di seguito, è richiesto l'uso di più di un agente antibatterico.

1. *Prevenzione dello sviluppo di mutanti resistenti.* Mutazioni spontanee si verificano con una certa frequenza in alcuni geni che codificano per proteine bersaglio di diversi agenti antibatterici. L'impiego di questi farmaci può eliminare la popolazione sensibile, selezionare mutanti resistenti nella sede dell'infezione e portare a un fallimento della chemioterapia. Mutanti resistenti sono generalmente selezionati quando la MIC dell'agente antibatterico per il batterio infettante è vicina ai massimi livelli sierici o tissutali raggiungibili e/o quando la sede dell'infezione limita l'accesso o l'attività del farmaco. Gli esempi più comuni riguardano la rifampicina per gli stafilococchi, l'imipenem per *Pseudomonas* e i fluorochinoloni per gli stafilococchi e *Pseudomonas*. Anche durante una monoterapia con aminoglicosidi emergono varianti di stafilococchi resistenti a questi antibiotici. Un secondo agente antibatterico, con un meccanismo d'azione diverso dal primo, deve quindi essere aggiunto in terapia per prevenire l'emergenza di questi mutanti resistenti (per es., imipenem più aminoglicoside o un fluorochinolone per infezioni sistemiche da *Pseudomonas*). Si ricorda, tuttavia, che talvolta possono svilupparsi mutanti resistenti anche in regime di chemioterapia combinata.
2. *Attività sinergica o additiva.* L'attività sinergica o additiva viene definita come la diminuzione della MIC o della MBC di ciascuno o di tutti i farmaci testati contro uno specifico batterio. Nella sinergia, ciascun agente antibatterico, cioè, è più attivo se somministrato insieme a un secondo farmaco piuttosto che impiegato da solo, e l'attività combinata dei farmaci è quindi maggiore della somma delle attività individuali di ognuno. In una *correlazione additiva*, l'attività combinata dei farmaci è uguale alla somma delle loro attività individuali. Tra i migliori esempi di un effetto additivo o sinergico, confermato da studi in vitro o in animali, si segnala l'esaltata attività battericida di certe combinazioni di β-lattamici/aminoglicosidi contro enterococchi, streptococchi viridanti e *P. aeruginosa*. L'attività sinergica o additiva di queste combinazioni è stata anche dimostrata contro alcuni ceppi selezionati di batteri Gram-negativi enterici e di stafilococchi. Anche la combinazione di trimetoprim e sulfametoxazolo possiede attività sinergica o additiva nei confronti di molti batteri Gram-negativi enterici. La maggior parte delle altre combinazioni antimicrobiche mostra attività indifferente (cioè la combinazione *non è migliore* del più attivo dei due agenti da solo) e alcune combinazioni (per es., penicillina più tetraciclina contro gli pneumococchi) possono es-

sere antagoniste (cioè la combinazione farmacologica *è peggiore* di entrambi i farmaci da soli).

3. *Terapia diretta contro potenziali patogeni multipli.* In certe infezioni, o si sospetta la presenza di più microrganismi patogeni, oppure il paziente è in condizioni cliniche gravissime con un'infezione ancora non identificata (vedi oltre, "Terapia empirica"). In queste situazioni, i più importanti batteri infettanti devono essere "coperti" dalla terapia fino a quando non si conoscano i risultati delle colture e dei test di sensibilità. Esempi del primo tipo d'infezione sono rappresentati dagli ascessi intraaddominali o cerebrali e dalle infezioni agli arti in pazienti diabetici con microangiopatia. Situazioni del secondo tipo comprendono la febbre nel paziente neutropenico, la polmonite acuta da aspirazione di flora orale nel paziente ospedalizzato e lo shock settico.

TERAPIA EMPIRICA

In molte situazioni la terapia antibatterica viene iniziata prima che sia stato identificato lo specifico agente batterico patogeno. La scelta terapeutica è dettata dai risultati degli studi che identificano i patogeni usuali in quella sede e in quella determinata situazione clinica, dalle considerazioni farmacodinamiche e dal profilo di resistenza del patogeno che si presume in quel particolare ospedale e in quella particolare area geografica. Le situazioni in cui la terapia empirica è adeguata sono:

1. *Infezioni a rischio di vita.* Qualsiasi sospetta infezione batterica in un paziente con rischio di vita dovrebbe essere trattata in maniera presuntiva. La terapia deve essere generalmente iniziata con più di un agente e successivamente adattata allo specifico patogeno quando eventualmente identificato. Una terapia precoce con un efficace trattamento antimicrobico ha dimostrato costantemente di poter migliorare la sopravvivenza.
2. *Trattamento delle infezioni acquisite in comunità.* In molti casi, è indicato l'inizio del trattamento di infezioni che non pongano il paziente a rischio di morte, anche in assenza del dato colturale. Tali casi includono il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie acquisite in comunità, cistiti, celluliti e infezioni locali delle ferite, uretriti e prostatiti. Comunque, se qualsiasi di queste infezioni recidiva o non risponde alla terapia iniziale, deve essere compiuto ogni sforzo per ottenere colture che guidino al nuovo trattamento.

SCELTA DELLA TERAPIA ANTIBATTERICA

Le infezioni, per le quali specifici farmaci antibatterici sono indicati tra i farmaci di scelta, sono descritte in dettaglio nella **tabella 127-6**. Naturalmente non vi è la pretesa di considerare tutte le situazioni potenziali nelle quali gli agenti antibatterici possono essere utilizzati. Per una trattazione più dettagliata dei batteri patogeni e delle infezioni che essi causano si rimanda ai capitoli specifici.

La scelta della terapia antibiotica più adatta richiede sempre più spesso una valutazione dell'acquisita resistenza dei principali microrganismi patogeni verso i farmaci antimicrobici a disposizione. I tassi di resistenza mostrano un chiaro dinamismo (Tab. 127-6), e l'aumento o la diminuzione dei valori variano in risposta alla pressione ambientale causata dall'uso degli antibiotici. Per esempio, l'incremento di tre volte dell'utilizzo dei fluorochinoloni in comunità tra il 1995 e il 2002 è stato associato a tassi crescenti di resistenza ai chinoloni dei ceppi di *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Neisseria gonorrhoeae* e di *K. pneumoniae* acquisiti in comunità. La resistenza ai fluorochinoloni sta anche emergendo rapidamente tra gli isolati nosocomiali di *S. aureus* e *Pseudomonas* spp., perché l'utilizzo ospedaliero di questa classe di farmaci è in continuo aumento. Al contrario, la resistenza dello stafilococco alle tetracicline è in calo, poiché l'uso di questi antibiotici si è ridotto. È importante notare che, nella maggior parte dei casi le ampie variazioni nei trend di antibioticoresistenza a livello mondiale possono non rispecchiarsi nei valori registrati negli ospedali statunitensi (per es., la resistenza ai fluorochinoloni di *N. gonorrhoeae*). Perciò il fattore più importante nella scelta della terapia iniziale per un'infezione in cui la sensibilità del patogeno specifico non è nota, è l'informazione sui tassi della resistenza locale. Queste informazioni possono essere ottenute da laboratori di microbiologia clinica locali, dipartimenti di salute pubblica o pubblicazioni dei Centers for Disesase Control and Prevention (per es., *Emerging Infectious Diseases* e *Morbidity and Mortality Weekly Report*).

EFFETTI INDESIDERATI

Le reazioni indesiderate dei farmaci vengono frequentemente classificate, in base al meccanismo, come effetti *correlati alla dose* ("tossici") o *reazioni non prevedibili*. Le reazioni dose-correlate comprendono la nefrotossicità da aminoglicosidi, la trombocitopenia indotta da linezolid, le convulsioni indotte dalla penicillina e le reazioni anafilattoidi causate dalla vancomicina. Molte di queste reazioni possono essere evitate riducendo il dosaggio nei pazienti con funzionalità renale compromessa, limitando la durata della terapia o riducendo la frequenza o la velocità di somministrazione. Le reazioni collaterali dei farmaci antibatterici sono una causa comune di morbosità, che richiede una modifica della terapia e una spesa addizionale, e possono occasionalmente financo provocare la morte. Gli anziani, che spesso presentano infezioni più gravi, sono particolarmente soggetti a certi effetti indesiderati. Le reazioni avverse ai comuni antibiotici clinicamente più rilevanti sono elencate nella **tabella 127-7**. **Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 5.**

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Gli antibiotici possono frequentemente dare luogo a interazioni farmacologiche. Nella **tabella 127-8** vengono elencate le più comuni e meglio documentate interazioni tra antibiotici e altri farmaci; viene inoltre descritta la rilevanza clinica di tali interazioni. L'assunzione contemporanea di farmaci interagenti tra loro non necessariamente dà luogo a effetti collaterali di rilevanza clinica. Il riconoscimento di una potenziale interazione prima della somministrazione di un agente antibatterico è decisivo per un uso razionale di questi farmaci, dal momento che le conseguenze dannose possono spesso essere prevenute se l'interazione è stata prevista. La tabella 127-8 ha come scopo solo quello di aumentare la consapevolezza della possibilità di un'interazione. Ulteriori fonti devono essere consultate per individuare le alternative più opportune. **Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo 5.**

MACROLIDI E CHETOLIDI

Eritromicina, claritromicina e telitromicina inibiscono il citocromo P450 CYP3A4 e quindi il metabolismo di molti farmaci che seguono questa via metabolica come ciclosporina, alcune statine (lovastatina, simvastatina), teofillina, carbamazepina, warfarin, alcuni farmaci antineoplastici (per es., vincristina, irinotecan) e alcaloidi dell'ergotamina. In circa il 10% dei pazienti che ricevono digossina, le concentrazioni plasmatiche aumentano sensibilmente quando vengono somministrate contemporaneamente eritromicina o telitromicina, e ciò può aumentare la tossicità della digossina. L'azitromicina ha scarsi effetti sul metabolismo degli altri farmaci. Alcuni farmaci (per es., gli antifungini azolici, verapamil e nefazodone) possono inoltre aumentare l'assorbimento dell'eritromicina o diminuirne il metabolismo. Questi effetti sono associati all'allungamento dell'intervallo QT e all'aumento della mortalità di circa cinque volte. Questo esempio è utile per ricordare che il vero significato delle interazioni tra due farmaci può essere ancora più sottile e profondo e che è importante fare attenzione agli aggiornamenti riportati nelle schede tecniche dei singoli farmaci.

QUINOPRISTINA/DALFOPRISTINA

La quinopristina/dalfopristina è anch'essa un inibitore del CYP3A4 e quindi le caratteristiche di interazione farmacologica con gli altri farmaci sono simili a quelle dell'eritromicina.

LINEZOLID

Il linezolid è un inibitore della monoaminossidasi. Si dovrebbe quindi evitare la contemporanea assunzione di simpaticomimetici quali la fenilpropanolamina, di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e di farmaci a elevata concentrazione di tiramina. Sono stati riportati alcuni casi di *sindrome serotoninergica* conseguenti alla contemporanea somministrazione di linezolid e di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

TETRACICLINE

L'interazione più importante è la riduzione dell'assorbimento quando le tetracicline sono assunte insieme a cationi bi- e trivalenti, come gli antiacidi, i composti del ferro e i latticini. Anche il cibo influenza negativamente l'assorbimento della maggior parte delle tetracicline. Gli induttori degli enzimi epatici, come la fenitoina e la rifampicina, aumentano l'eliminazione della doxiciclina; anche se la significatività clinica di questo effetto non è nota, è consigliabile impiegare un antibiotico alternativo.

SULFAMIDICI

I sulfamidici possono potenziare la riduzione della protrombinemia indotta dal warfarin per inibizione del suo metabolismo e, forse, per uno spiazzamento dal legame con le proteine.

TABELLA 127-6 INFEZIONI PER LE QUALI SONO INDICATI SPECIFICI FARMACI ANTIBATTERICI TRA QUELLI DI SCELTA

Farmaco	Infezioni	Patogeni comuni (tasso di resistenza,%)[a]
Penicillina G	Sifilide, framboesia, infezioni da streptococchi di gruppo A e B, infezioni pneumococciche, actinomicosi, infezioni orali e periodontali, meningite menigococcica e meningococcemia, endocardite da streptococchi viridanti, mionecrosi da *Clostridium*, tetano, antrace, febbre da morso di topo, infezioni da *Pasteurella multocida* ed erisipeloide (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)	*Neisseria meningitidis*[b] (intermedio, [c] 15-30; resistente 0; variazione geografica) Streptococchi viridanti (intermedio, 15-30; resistente, 5-10) *Streptococcus pneumoniae* (intermedio, 23; resistente, 17)
Ampicillina, amoxicillina	Salmonellosi, otite media acuta, meningite ed epiglottite da *Haemophylus influenzae*, meningite da *Listeria monocytogenes*, IVU da *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (37) *H. influenzae* (35) *Salmonella* spp. [b] (30-50; variazione geografica) *Enterococcus* spp. (24)
Nafcillina, oxacillina	Batteriemia ed endocardite da *Staphylococcus aureus* (non-MRSA)	*S. aureus* (46; MRSA) *Staphylococcus epidermidis* (78; MRSE)
Piperacillina più tazobactam	Infezioni intraddominali (bacilli enterici Gram-negativi facoltativi più anaerobi obbligati); infezioni causate da flora mista (polmonite da aspirazione, ulcere di piede diabetico; infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*)	*P. aeruginosa* (6)
Cefazolina	IVU da *E. coli*, profilassi chirurgica, batteriemia ed endocardite da *S. aureus* (non-MRSA)	*E. coli* (7) *S. aureus* (46; MRSA)
Cefoxitina, cefotetan	Infezioni intraddominali e malattia infiammatoria pelvica	*Bacteroides fragilis* (12)
Ceftriaxone	Infezioni gonococciche, meningite pneumococcica, endocardite da streptococchi viridanti, salmonellosi e febbre tifoide, infezioni nosocomiali causate da bacilli enterici Gram-negativi facoltativi non-*Pseudomonas*	*S. pneumoniae* (intermedio, 16; resistente, 0) *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* (1; produttori di ESBL)
Ceftazidima, cefepime	Infezioni nosocomiali causate da bacilli enterici Gram-negativi facoltativi e *Pseudomonas*	*P. aeruginosa* (16) (Vedi ceftriaxone per produttori di ESBL)
Imipenem, meropenem	Infezioni intraddominali, infezioni nosocomiali (non-MRSA), infezioni causate da *Enterobacter* spp. e da bacilli Gram-negativi produttori di ESBL	*P. aeruginosa* (6) *Acinetobacter* spp. (35)
Aztreonam	Infezioni nosocomiali causate da bacilli Gram-negativi facoltativi e *Pseudomonas* in pazienti allergici alle penicilline	*P. aeruginosa* (16)
Vancomicina	Batteriemia, endocardite, e altri infezioni gravi da MRSA; meningite pneumococcica; colite pseudomembranosa associata ad antibiotici[d]	*Enterococcus* spp. (24)
Daptomicina	Infezioni da VRE; batteriemia da MRSA	TRI
Gentamicina, amikacina, tobramicina	Combinato con una penicillina per endocardite stafilococcica, enterococcica o da streptococchi viridanti; combinato con un antibiotico ß-lattamico per batteriemia da bacilli Gram-negativi facoltativi; pielonefrite	Gentamicina: *E. coli* (6) *P. aeruginosa* (17) *Acinotobacter* spp. (32)
Eritromicina, claritromicina, azitromicina	*Legionella*, *Campylobacter*, e infezioni da *Mycoplasma*; CAP; faringite da streptococco di gruppo A in pazienti allergici alle penicilline; angiomatosi bacillare (*Bartonella henselae*); infezioni gastriche da *Helicobacter pylori*; infezioni da *Mycobacterium avium-intracellulare*	*S. pneumoniae* (28) *Streptococcus pyogenes*[b] (0-10; variazioni geografiche) *H. pylori*[b] (2-20; variazioni geografiche)
Clindamicina	Infezioni gravi, invasive da streptococchi di gruppo A; infezioni da anaerobi obbligate; infezioni da stafilococchi sensibili	*S. aureus* (nosocomiale = 58; CA-MRSA = 10[b])
Doxiciclina, minociclina	Esacerbazioni batteriche acute di bronchite cronica, granuloma inguinale; brucellosi (con streptomicina), tularemia, morva, mieloidosi, infezioni spirochetali da *Borrelia* (malattia di Lyme e febbre ricorrente; doxiciclina), infezioni da *Vibrio vulnificus*, alcune infezioni da *Aeromonas*, infezioni da *Stenotrophomonas* (minociclina), peste, ehrlichiosi, infezioni da *Chlamydia* (doxiciclina), infezioni cutanee granulomatose da *Mycobacterium marinum* (minociclina), infezioni da *Rickettsia*, moderata CAP, infezioni dei tessuti molli e della cute da cocchi Gram-positivi (infezioni da CA-MRSA, leptospirosi, sifilide, actinomicosi, nei pazienti allergici alle penicilline)	*S. pneumoniae* (17) MRSA (5)
Trimetoprim-sulfametoxazolo	IVU acquisite in comunità; infezioni dei tessuti molli e della cute da *S. aureus* (CA-MRSA)	*E. coli* (19) MRSA (3)
Sulfonamidi	Infezioni da *Nocardia*, lebbra (dapsone, un sulfonato), e toxoplasmosi (sulfadiazina)	TRI
Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	CAP (levofloxacina e moxifloxacina); IVU; gastroenterite batterica; infezioni enteriche nosocomiali da Gram-negativi; infezioni da *Pseudomonas* (ciprofloxacina e levofloxacina)	*S. pneumoniae* (1) *E. coli* (13) *P. aeruginosa* (23) *Salmonella* spp. (10-50; variazioni geografiche) *Neisseria gonorrhoeae*[b] (0-5, USA non-costa occidentale; 10-15, California e Hawaii; 20-70, Asia, Inghilterra, Scozia)
Rifampicina	Infezioni da corpo estraneo stafilococciche, in combinazione con un altro farmaco antistafilococcico; polmonite da *Legionella*	Gli stafilococchi sviluppano rapidamente resistenza alla rifampicina in monoterapia
Metronidazolo	Infezioni da batteri Gram-negativi anaerobi obbligati (*Bacteroides* spp.): ascesso polmonare, cerebrale, o addominale; vaginosi batterica; malattia da *Clostridium difficile* associata ad antibiotico	TRI
Linezolid	VRE; infezione dei tessuti molli e della cute (CA-MRSA)	TRI
Polimixina E (colistina)	Infezione nosocomiale da bacilli Gram-negativi resistenti a tutti gli altri chemioterapici: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*	TRI
Quinupristina/dalfopristina	VRE	*E. faecalis*[b] vancomicina-resistente (100) *E. faecium* vancomicina-resistente (10)
Mupirocina	Applicazione topica alle narici per eradicare i portatori di *S. aureus*	TRI

[a] A meno che non sia altrimenti specificato, i tassi di resistenza sono basati su tutti gli isolati del 2005 nel laboratorio di microbiologia clinica del Virginia Commonwealth University Medical Center. I tassi sono in accordo con quelli del National Nosocomial Infections Surveillance System (Am J Infect Control 32: 470,2004).
[b] Dati da recenti fonti letterarie.
[c] Resistenza intermedia.
[d] Il farmaco è somministrato oralmente per questa indicazione.
Abbreviazioni: CA-MRSA, *S. aureus* meticillino-resistenti acquisiti in comunità; CAP, polmonite acquisita in comunità; ESBL, ß-lattamasi ad ampio spettro; IVU, infezioni delle vie urinarie; MRSA, *S. aureus* meticillino-resistente; MRSE, *S. epidermidis* meticillino-resistente; TRI, tasso di resistenza ignoto; VRE, enterococchi vancomicina-resistenti.

FLUOROCHINOLONI

Sono due le interazioni farmacologiche clinicamente importanti che interessano i fluorochinoloni. Primo, come le tetracicline tutti i fluorochinoloni sono chelati da cationi, bivalenti o trivalenti, che impediscono alla maggior parte della dose di essere assorbita. In secondo luogo, alcuni fluorochinoloni quali la ciprofloxacina inibiscono gli enzimi epatici deputati al metabolismo della teofillina e possono quindi causare tossicità da teofillina. Isolate segnalazioni suggeriscono come i chinoloni possano anche potenziare l'effetto del warfarin, ma tale effetto non è emerso dall'esame della maggior parte degli studi controllati.

RIFAMPICINA

La rifampicina è un eccellente induttore degli enzimi della catena del citocromo P450 e aumenta la clearance epatica di una serie di farmaci, tra cui gli inibitori della proteasi dell'HIV-1 (con rischio di perdita della soppressione virale), i contraccettivi orali (con rischio di gravidanza), il warfarin (diminuzione del tempo di protrombina), la ciclosporina e il prednisone (rigetto d'organo o riacutizzazione di qualsiasi condizione infiammatoria latente), il verapamil e il diltiazem (necessità di incrementare il dosaggio). Prima di prescrivere la rifampicina a un paziente, è essenziale un'attenta verifica di eventuali terapie concomitanti.

METRONIDAZOLO

Il metronidazolo può causare una sindrome disulfiram-simile se assunto insieme agli alcolici; ai pazienti dovrebbe essere segnalato di evitare gli alcolici. L'inibizione del metabolismo del warfarin da parte del metronidazolo comporta un incremento significativo del tempo di protrombina.

PROFILASSI DELLE INFEZIONI BATTERICHE

L'uso degli agenti antibatterici è a volte indicato in pazienti che, pur non avendo al momento alcun segno di infezione, sono stati o saranno presumibilmente esposti a patogeni batterici in condizioni di alto rischio d'infezione. I principi basilari della profilassi antibatterica sono illustrati di seguito: 1) il rischio o la potenziale gravità dell'infezione devono essere maggiori del rischio legato agli effetti indesiderati dell'agente antibatterico; 2) il farmaco antibatterico deve essere somministrato per il periodo più breve necessario a prevenire l'infezione; 3) l'agente antibatterico deve essere somministrato prima del supposto periodo di rischio (per es., un'ora prima di un intervento chirurgico) o immediatamente dopo il contatto con un soggetto infetto (per es., nella profilassi della meningite meningococcica).

La **tabella 127-9** elenca le principali indicazioni alla profilassi antibatterica negli adulti. La tabella elenca solo le indicazioni universalmente accettate, sostenute da studi clinici ben condotti e raccomandate dagli esperti. Condizioni in cui la profilassi antibatterica viene ugualmente utilizzata, pur non essendo accettata universalmente, comprendono la somministrazione di antibatterici per prevenire la cellulite ricorrente associata al linfedema, la meningite pneumococcica ricorrente nei pazienti con deficit dell'immunità umorale o con liquorrea, la diarrea del viaggiatore, la sepsi da Gram-negativi nei pazienti neutropenici e la peritonite batterica spontanea nei pazienti con ascite. L'uso degli agenti antibatterici nei bambini per prevenire la febbre reumatica e l'otite media, in determinate circostanze, è pratica comune.

L'applicazione principale della profilassi antibatterica negli Stati Uniti riguarda la prevenzione delle infezioni conseguenti a interventi chirurgici. Gli agenti antibatterici vengono somministrati immediatamente prima e, negli interventi che si protraggono per diverse ore, anche durante l'operazione chirurgica, al fine di assicurare alti livelli sierici e tissutali del farmaco. L'obiettivo è quello di eradicare i batteri provenienti dall'aria della sala operatoria, dalla cute dei chirurghi e dalla stessa flora batterica del paziente, che potrebbero infettare la ferita chirurgica. La profilassi, tranne che negli interventi sul colon-retto, è diretta prevalentemente contro gli stafilococchi e la cefazolina è l'antibiotico più comunemente raccomandato. Que-

TABELLA 127-7 LE REAZIONI AVVERSE PIÙ RILEVANTI DAL PUNTO DI VISTA CLINICO AI COMUNI ANTIBIOTICI

Farmaco	Evento avverso	Commenti
β-lattamici	Allergie in circa l'1-4% dei pazienti trattati	Le cefalosporine causano allergia in circa il 2-4% dei pazienti allergici alle penicilline. L'aztreonam è sicuro in questi pazienti
	Reazioni cutanee non allergiche	Il rash da ampicillina è comune tra i pazienti con infezione da virus di Epstein-Barr
	Diarrea, inclusa colite da *Clostridium difficile* (Cap. 123)	–
Vancomicina	Reazione anafilattoide ("sindrome dell'uomo rosso")	Somministrare come infusione in 1-2 ore
	Nefrotossicità, ototossicità, allergia, neutropenia	Rare
Aminoglicosidi	Nefrotossicità (generalmente reversibile)	La più importante con terapia prolungata negli anziani e insufficienza renale preesistente. Monitorare la creatinina sierica ogni 2-3 giorni
	Ototossicità (spesso irreversibile)	Fattori di rischio simili a quelli per la nefrotossicità: tossicità sia vestibolare sia acustica
Macrolidi/chetolidi	Disturbi gastrointestinali	Più comuni con eritromicina
	Ototossicità	Alta dose di eritromicina endovena
	Cardiotossicità	Prolungamento dell'intervallo QTc e torsione di punta specialmente quando vengono dati in contemporanea inibitori del metabolismo dell'eritromicina
	Epatotossicità (telitromicina)	Avvertenza aggiunta alle informazioni di prescrizione (luglio 2006)
	Insufficienza respiratoria in pazienti con miastenia gravis (telitromicina)	Avvertenza aggiunta alle informazioni di prescrizione (luglio 2006)
Clindamicina/sulfonamidi	Diarrea, inclusa colite da *C. difficile*	–
	Reazioni allergiche	Rash (più comuni in pazienti HIV-positivi); gravi reazioni cutanee, incluso eritema multiforme; sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
	Reazioni ematologiche	Non comuni: includono agranulocitosi e granulocitopenia (più comuni in pazienti HIV-positivi), anemia emolitica e megaloblastica
	Insufficienza renale	Cristalluria per terapia con sulfadiazina
Fluorochinoloni	Diarrea, inclusa colite da *C. difficile*	–
	Controindicati per uso generico in pazienti <18 anni di età e in donne gravide	Appaiono sicuri nel trattamento delle infezioni polmonari in bambini con fibrosi cistica
	Effetti avversi sul sistema nervoso centrale (per es., insonnia)	–
	Miscellanea: allergia, rottura di tendine, disglicemia, allungamento dell'intervallo QTc	Rari
Rifampicina	Epatotossicità	Rara
	Colorazione arancio delle urine e dei liquidi corporei	Comune
	Miscellanea: sintomi simil-influenzali, emolisi, insufficienza renale	Non comuni: di solito associati a somministrazione intermittente
Metronidazolo	Sapore metallico	Comune
Tetracicline/glicilcicline	Disturbi gastrointestinali	Fino al 20% con tetracicline
	Ulcerazione esofagea	Doxiciclina (assumere a stomaco pieno con liquidi)
Linezolid	Mielosoppressione	Consegue a un trattamento a lungo termine
	Neurite oculare e periferica	Consegue a un trattamento a lungo termine
Daptomicina	Dolore dei muscoli distali o astenia	Controlli settimanali della creatininfosfochinasi, soprattutto in pazienti che ricevono anche statine

TABELLA 127-8 INTERAZIONI DI AGENTI ANTIBATTERICI CON ALTRI FARMACI

Antibiotico	Interagisce con	Possibili conseguenze (significato clinico[a])
Eritromicina/ claritromicina/ telitromicina	Teofillina	Tossicità da teofillina (1)
	Carbamazepina	Depressione del SNC (1)
	Digossina	Tossicità digitalica (2)
	Triazolam/midazolam	Depressione del sistema nervoso centrale (2)
	Ergotamina	Ergotismo (1)
	Warfarin	Sanguinamenti (2)
	Ciclosporina/tacrolimus	Nefrotossicità (1)
	Cisapride	Aritmie cardiache (1)
	Statine[b]	Rabdomiolisi (2)
	Valproato	Tossicità da valproato (2)
	Vincristina/vinblastina	Neurotossicità additiva (2)
Quinopristina/ dalfopristina	Analoghi dell'eritromicina[c]	
Fluorochinoloni	Teofillina	Tossicità da teofillina (2)[d]
	Antiacidi/sucralfato/ferro	Livelli subterapeutici di antibiotico (1)
Tetracicline	Antiacidi/sucralfato/ferro	Livelli subterapeutici di antibiotico (1)
Trimetoprim/ sulfametoxazolo	Fenitoina	Tossicità da fenitoina (2)
	Ipoglicemizzanti orali	Ipoglicemia (2)
	Warfarin	Sanguinamenti (1)
	Digossina	Tossicità digitalica (2)
Metronidazolo	Etanolo	Reazioni tipo disulfiram (2)
	Fluorouracile	Depressione midollare (1)
	Warfarin	Sanguinamento (2)
	Warfarin	Trombosi (1)
Rifampicina	Contraccettivi orali	Gravidanza (1)
	Ciclosporina/tacrolimus	Rigetto d'organo (1)
	Inibitori della proteasi di HIV-1	Incremento della carica virale e della resistenza (1)
	Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	Incremento della carica virale e della resistenza (1)
	Glucocorticoidi	Perdita dell'effetto degli steroidi (1)
	Metadone	Sintomi da astinenza da oppiacei (1)
	Digossina	Livelli subterapeutici di digossina (1)
	Itraconazolo	Livelli subterapeutici di itraconazolo (1)
	Fenitoina	Mancato controllo delle crisi epilettiche (1)
	Statine	Ipercolesterolomia (1)
	Diltiazem	Livelli subterapeutici di diltiazem (1)
	Verapamil	Livelli subterapeutici di verapamil (1)

[a] (1) Ben documentata interazione con importanti conseguenze cliniche; (2) interazione di incerta frequenza ma di potenziale importanza clinica.
[b] Lovastatina e simvastatina sono maggiormente influenzate; pravastatina e atorvastatina sono meno potenzialmente responsabili di effetti clinicamente importanti.
[c] I macrolidi e la quinoprestina/dalfopristina inibiscono lo stesso enzima umano CYP3A4 e potrebbero dar luogo alle stesse interazioni.
[d] Solo la ciprofloxacina. La levofloxacina, la moxifloxacina e la gatifloxacina non inibiscono il metabolismo della teofillina.
Nota: nuove interazioni vengono frequentemente segnalate dopo la commercializzazione. Si consiglia di consultare i foglietti illustrativi dei farmaci per informazioni aggiornate.

sta profilassi è volta a prevenire le infezioni della ferita chirurgica o dei dispositivi protesici, ma non tutte le infezioni che possono verificarsi nel periodo post-operatorio (per es., infezioni urinarie o polmoniti). Una profilassi prolungata (più di 24 ore) altera la normale flora batterica, favorendo infezioni da microrganismi resistenti agli antibatterici impiegati. Un focus sulla profilassi chirurgica più appropriata, eseguito dai Centers for Medicare and Medicaid Services, sembra stia avendo un impatto favorevole sull'utilizzo appropriato di farmaci antimicrobici in ambito chirurgico, sebbene siano richiesti ulteriori miglioramenti.

DURATA DELLA TERAPIA E FALLIMENTO TERAPEUTICO

Recentemente sono state formulate alcune osservazioni utili per stabilire quale sia la durata corretta della terapia: per le infezioni più comuni un ciclo di terapia di 7 o 10 giorni sembra l'approccio più appropriato; recenti indagini hanno rilevato una durata più breve della terapia antibiotica specialmente nei pazienti con polmoniti acquisite in comunità. La tabella 127-10 elenca le più comuni infezioni batteriche per le quali sono state stabilite delle linee guida sulla durata del trattamento, o per le quali è sufficiente l'esperienza clinica per stabilirne la durata. La prova definitiva di guarigione da un'infezione batterica è l'assenza di recidive alla sospensione della terapia antibiotica. La *recidiva* è definita come il ripetersi dell'infezione con lo stesso microrganismo che ha determinato l'episodio iniziale. In generale, quindi, la durata della terapia dovrebbe essere sufficiente a impedire le recidive, ma non eccessiva. Il prolungamento eccessivo della terapia oltre la guarigione aumenta il rischio di effetti collaterali e può favorire l'emergenza di ceppi resistenti. Solo l'esperienza del clinico permette di stabilire la durata del trattamento per i casi non contemplati dalle linee guida. La ripetizione del trattamento per infezioni refrattarie richiede un ciclo prolungato (almeno 4 mesi) con una combinazione di più antibiotici.

MECCANISMI PER PERFEZIONARE L'UTILIZZO DEGLI ANTIBIOTICI

Spesso l'utilizzo degli antibiotici è "irrazionale" ed è facile capirne il motivo. La diagnosi delle infezioni batteriche è spesso incerta e i pazienti che si trovano in questa situazione delicata possono aspettarsi o addirittura pretendere che siano loro somministrati farmaci antibatterici. Si ha a disposizione un assortimento sconcertante di molecole, ognuna con pretese di superiorità rispetto alle altre. Il tasso di resistenza di alcuni patogeni è in cambiamento costante e anche gli esperti tendono a non credere alla rilevanza clinica della resistenza di alcuni microrganismi. Le indagini effettuate hanno evidenziato sostanzialmente che circa il 50% delle terapie antibiotiche sono in qualche modo "inappropriate". Oltre alla spesa per antibiotici non necessari, è opportuno considerare i costi associati all'eccessiva morbilità data dall'insorgenza di superinfezioni come la colite da *C. difficile*, la comparsa di reazioni avverse ai farmaci, le interazioni farmacologiche e la selezione di patogeni resistenti. Anche se non ancora ben quantificati, i costi di tutto ciò si aggiungono sostanzialmente ai costi totali per le cure mediche.

Nel momento in cui un minor numero di nuovi antibiotici si sta affacciando rispetto al passato sul mercato mondiale, mai così tanto è stato scritto sul continuo tasso di crescita di batteri resistenti e sulle ragioni di questa imponente crescita. Il messaggio sembra chiaro: se vogliamo rallentare o invertire questi trend di resistenza, l'utilizzo di vecchi e nuovi antibiotici deve essere più ponderato e il controllo delle infezioni più efficace. L'espressione "assistenza agli antibiotici" (*antibiotic stewardship*) viene utilizzata per descrivere la nuova attitudine, nei confronti dei farmaci antibatterici, di utilizzarli nell'intento di preservarne l'utilità. Un'appropriata assistenza richiede anche che questi farmaci siano utilizzati solo quando necessario, a un dosaggio appropriato e per la durata corretta. L'incremento di attenzione è stato attribuito alle relazioni constatate, nei diversi paesi del mondo, tra le differenze nel consumo di antibiotici e le differenze nei tassi di resistenza. Mentre alcuni nuovi farmaci antibatterici rappresentano innegabilmente un importante progresso nell'antibioticoterapia, altri non offrono miglioramenti considerevoli rispetto ai farmaci più vecchi, e meno costosi. Fatte salve rare eccezioni, i farmaci più recenti non sono apparsi più efficaci rispetto a farmaci più vecchi come termine di paragone nei confronti diretti in studi clinici. Il vantaggio dei farmaci nuovi rispetto a quelli vecchi risiede nella possibilità di superare lo scoglio dell'elevata prevalenza di resistenze farmacologiche.

I suggerimenti che seguono intendono fornire alcune linee guida. In primo luogo, è disponibile una valutazione obiettiva sul valore dei vecchi e nuovi antibiotici. Riferimenti consultabili online come il sito web della John Hopkins School (*hopkins-abxguide. org*) offrono informazioni pratiche e attuali riguardo i farmaci antibatterici e i regimi terapeutici. Sono inoltre disponibili pratiche linee guida basate sull'evidenza, riguardo a molte infezioni, sul sito dell'Infectious Diseases Society of America (*www. idsociety. org*). In secondo luogo i clinici dovrebbero acquisire familiarità nell'impiego di un ridotto numero di farmaci raccomandati da esperti o associazioni scientifiche indipendenti e dovrebbero astenersi dall'impiego indiscriminato dei nuovi farmaci. Uno "spettro di attività allargato e una

TABELLA 127-9 PROFILASSI DELLE INFEZIONI BATTERICHE NEGLI ADULTI

Condizione clinica	Agente antibatterico	Tempi e durata della profilassi
Non chirurgica		
Lesioni cardiache suscettibili di endocardite batterica	Amoxicillina[a]	Prima e dopo l'esecuzione di procedure che possono causare batteriemia
Infezioni ricorrenti da *S. aureus*	Mupirocina	Intranasale per 5 giorni
Contatto con soggetti affetti da meningite meningococcica	Rifampicina Fluorochinoloni	2 giorni Dose singola
Ferite da morso di animale[b]	Penicillina V o amoxicillina/acido clavulanico	3-5 giorni
Cistite ricorrente	Trimetoprim-sulfametoxazolo o un fluorochinolone o nitrofurantoina	3 volte alla settimana fino a un anno, oppure dopo i rapporti sessuali
Chirurgica		
Chirurgia "pulita" (chirurgia cardiaca, vascolare, neurologica, ortopedica)	Cefazolina (vancomicina)[c]	Prima e durante l'intervento
Chirurgia oculare	Combinazioni topiche e cefazolina sottocongiuntivale	Durante e alla fine dell'intervento
Chirurgia "pulita"-contaminata (chirurgia della testa e del collo, gastroduodenale o biliare ad alto rischio, parto cesareo ad alto rischio, isterectomia)	Cefazolina (o clindamicina per testa e collo)	Prima e durante l'intervento
Chirurgia "pulita"-contaminata (isterectomia vaginale o addominale)	Cefazolina o cefoxitina o cefotetan	Prima e durante l'intervento
Chirurgia "pulita"-contaminata (chirurgia genitourinaria ad alto rischio)	Fluorochinolone	Prima e durante l'intervento
Chirurgia "pulita"-contaminata (chirurgia colorettale, appendicectomia)	Cefoxitina o cefotetan (aggiungere neomicina per via orale più eritromicina per interventi sul colon-retto)	Prima e durante l'intervento
Chirurgia "sporca"[b] (perforazione di un viscere)	Cefoxitina o cefotetan con o senza gentamicina (clindamicina più gentamicina) o un altro regime appropriato attivo contro anaerobi e aerobi Gram-negativi	Prima e per 3-5 giorni dopo l'intervento
Chirurgia "sporca"[b] (ferita traumatica)	Cefazolina	Subito e per 3-5 giorni dopo il trauma

[a] La gentamicina va aggiunta all'amoxicillina in caso di interventi ad alto rischio a livello gastrointestinale e genitourinario; la vancomicina va usata nei pazienti allergici alla penicillina.
[b] In questi casi l'uso di un agente antibatterico costituisce in realtà un trattamento piuttosto che una profilassi.
[c] La vancomicina è raccomandata solo negli ospedali in cui vi sia un'alta incidenza di infezioni da stafilococchi meticillino-resistenti.

maggiore potenza", un'"emivita prolungata e una maggiore penetrazione tissutale" o un "più elevato quoziente inibitorio (rapporto tra concentrazione/MIC)" sono proprietà che da sole non significano che il farmaco sia dotato di una superiore efficacia clinica. In terzo luogo, i clinici dovrebbero avere familiarità con il profilo di sensibilità degli isolati batterici a livello locale. Potrebbe non essere necessario utilizzare un nuovo farmaco con una "migliore attività contro *P. aeruginosa*" se questo patogeno è scarsamente diffuso o se esso mantiene una piena sensibilità verso i vecchi farmaci. In quarto luogo, una attitudine allo scetticismo nei confronti delle richieste dei produttori è da ritenersi appropriata. Per esempio, la crescita del tasso di resistenza alle penicilline di *S. pneumoniae* è stata utilizzata per promuovere l'uso di farmaci ad ampio spettro, in particolare di fluorochinoloni. Tuttavia, eccetto che nei pazienti con meningite, l'amoxicillina è ancora un farmaco molto efficace nelle infezioni sostenute da questi ceppi "penicillino-resistenti". Infine, in merito al trattamento dei pazienti con farmaci antibatterici, è in corso un numero ragguardevole di ricerche per migliorarne l'utilizzo. La strategia della somministrazione degli antibiotici "a cicli" o a rotazione non si è dimostrata efficace, ma altre strategie come l'eterogeneità e la diversità nell'uso di antibatterici si stanno rivelando alquanto promettenti. L'adozione di altre strategie basate sull'evidenza per migliorare l'uso degli antimicrobici può essere la strada migliore per il mantenimento dell'utilità dei composti esistenti. Per esempio, un trattamento empirico appropriato di un paziente gravemente malato con uno o più antibiotici ad ampio spettro è importante per migliorare le probabilità di sopravvivenza, tuttavia tale trattamento può essere spesso sostituito con l'impiego di un farmaco a spettro più ristretto, o persino di un farmaco somministrabile per via orale, allorquando siano disponibili i risultati delle colture e dei test di sensibilità. Anche se esiste una comprensibile tentazione a non modificare una terapia efficace, non vi è alcuna prova che il passaggio a un agente più specifico, una volta che il paziente sia migliorato clinicamente, alteri l'efficacia del trattamento. Un'area di ricerca promettente è lo studio di cicli di antibioticoterapia breve. Molti antibiotici, che in passato venivano somministrati per 7-10 giorni, probabilmente possono essere somministrati per soli 3-5 giorni, senza perdita di efficacia e senza incremento di probabilità di ricadute (Tab. 127-10). Nuove linee guida per cicli più brevi di terapia non sembrano poter minacciare la salute dei pazienti, ma potranno invece evitare alcune complicanze indesiderate, i costi saranno abbattuti, e l'utilizzo di questi farmaci molto preziosi per la vita umana, in futuro, potrà essere maggiormente sviluppato.

TABELLA 127-10 DURATA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Durata della terapia	Infezioni
Dose singola	Uretrite gonococcica, faringite streptococcica (benzatin-penicillina G), sifilide primaria e secondaria (benzatin-penicillina G)
3 giorni	Cistite in giovani donne, diarrea acquisita in comunità o del "viaggiatore"
3-10 giorni	Polmonite acquisita in comunità (3-5 giorni), meningite acquisita in comunità (pneumococcica o meningococcica), diarrea da antibiotici (10 giorni), enterite da *Giardia*, cellulite, epididimite
2 settimane	Ulcera peptica da *Helicobacter pylori*, neurolue (penicillina e.v.), endocardite da streptococchi viridanti sensibili alla penicillina (penicillina + aminoglicosidi), infezione gonococcica disseminata con artrite, pielonefrite acuta, batteriemia associata a catetere non complicata da *S. aureus*
3 settimane	Malattia di Lyme, artrite settica (non gonococcica)
4 settimane	Prostatite acuta e cronica, endocardite infettiva (streptococchi penicillino-resistenti)
Più di 4 settimane	Osteomielite acuta e cronica, endocardite da *S. aureus*, infezioni da corpo estraneo (valvole protesiche e protesi articolari), colite pseudomembranosa recidivante

BIBLIOGRAFIA

BARTLETT JG, PERL TM: The new *Clostridium difficile*—What does it mean? N Engl J Med 353:2503, 2005

COSGROVE SE, CARMELI Y: The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin Infect Dis 36:1433, 2003

FISHMAN N: Antimicrobial stewardship. Am J Med 119:S53, 2006

GRUCHALLA RS, PIRMOHAMED M: Antibiotic allergy. N Engl J Med 354:601, 2006

JACOBY GA, MUNOZ-PRICE LS: The new b-lactamases. N Engl J Med 352:380, 2005

KOLLEF M: Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: Getting it right the first time. Drugs 63:2157, 2003

NAHUM GG et al: Antibiotic use in pregnancy and lactation: What is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol 107:1120, 2006

PETERSON LR: Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: Does in vitro resistance really matter? Clin Infect Dis 42:224, 2006

POLK HC JR: Continuing refinements in surgical antibiotic prophylaxis. Arch Surg 140:1066, 2005

RAY WA et al: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 351:1089, 2004

128 Infezioni da pneumococco

Daniel M. Musher

Streptococcus pneumoniae (pneumococco) fu identificato come una delle principali cause di polmonite già nel 1880. Anche se originariamente chiamato *Diplococcus pneumoniae*, venne poi rinominato *Streptococcus pneumoniae* a causa della sua crescita in catenelle nei terreni liquidi, così come altri streptococchi. La vaccinazione a tappeto ha ridotto l'incidenza di infezione da pneumococco, ma questo microrganismo rimane la più importante causa batterica dell'otite media acuta, della rinosinusite purulenta, della polmonite e della meningite.

MICROBIOLOGIA

Gli pneumococchi vengono identificati nel laboratorio di microbiologia come cocchi Gram-positivi catalasi-negativi che crescono in coppie o catenelle e causano α-emolisi su agar sangue. Più del 98% dei ceppi isolati di pneumococco è sensibile all'etilidrocupreina (optochina) e praticamente tutte le colonie pneumococciche vengono dissolte dai sali biliari.

I principali costituenti della parete cellulare pneumococcica sono il peptidoglicano e l'acido teicoico. L'integrità della parete cellulare dipende dalla presenza di numerose catene peptidiche laterali che contraggono legami tra loro grazie all'attività di enzimi come la transpeptidasi e la carbossipeptidasi. Gli antibiotici β-lattamici inattivano questi enzimi legandosi in maniera covalente al loro sito attivo. La sostanza C (C da *cell-wall*), un polisaccaride costituito da acido teicoico e contenente un residuo di fosforilcolina, è caratteristica esclusiva di *S. pneumoniae* ed è uniformemente presente in tutti i ceppi. I residui di colina esposti sulla superficie fungono da sito di attacco per potenziali fattori di virulenza, come la proteina A di superficie pneumococcica (*pneumococcal surface protein* A, PspA) e l'adesina A di superficie pneumococcica (*pneumococcal surface adhesin* A, PsaA) che possono eludere i meccanismi di fagocitosi. A eccezione dei ceppi che causano congiuntivite, praticamente tutti gli isolati clinici di *S. pneumoniae* possiedono una capsula polisaccaridica, una struttura che rende il batterio virulento inibendo la fagocitosi. Tutti i ceppi sono in grado di produrre pneumolisina, una tossina che può causare molte delle manifestazioni dell'infezione da pneumococco.

Esistono 90 tipi di capsule sierologicamente distinte di *S. pneumoniae*. La sierotipizzazione resta un fattore clinicamente rilevante dal momento che l'attività dei vaccini disponibili è basata sulla stimolazione anticorpale nei confronti di specifici polisaccaridi di membrana.

EPIDEMIOLOGIA

S. pneumoniae colonizza il nasofaringe e in ogni singola occasione può essere isolato dal 5-10% degli adulti sani e dal 20-40% dei bambini sani. Una volta che i microrganismi hanno colonizzato un adulto, di solito persistono per 4-6 settimane, ma possono superare anche i 6 mesi. Gli pneumococchi si trasmettono da un individuo all'altro tramite goccioline o per trasmissione diretta come risultato di un contatto ravvicinato; la trasmissione può essere aumentata da affollamento o dalla scarsa ventilazione. Le scuole materne sono state una delle sedi più importanti per la diffusione dei ceppi penicillino-resistenti, specialmente di quelli appartenenti ai sierotipi 6B, 14, 19F e 23F. Le epidemie tra gli adulti sono associate a condizioni di vita che determinano affollamento, per esempio le camerate militari, le carceri e i rifugi per i senzatetto, ma si verificano anche nei luoghi che ospitano soggetti altamente sensibili, per esempio le strutture assistenziali. I contatti nelle scuole o nei luoghi di lavoro (compresi gli ospedali) non aumentano il rischio di acquisizione della polmonite pneumococcica.

I dati di incidenza esposti di seguito sono stati ottenuti prima della somministrazione su larga scala del vaccino pneumococcico coniugato a lattanti e bambini (per l'impatto della vaccinazione su larga scala vedi oltre "Vaccinazione"). In assenza della vaccinazione (che ne modifica la storia naturale) la malattia invasiva da pneumococco è di gran lunga la più frequente tra i bambini con età inferiore ai 2 anni. L'incidenza è inferiore tra i bambini più grandi e gli adulti di età inferiore ai 65 anni, ma torna a incrementarsi negli adulti anziani. Anche il tasso di mortalità più alto è registrato nelle fasce di età estreme. Uno studio di sorveglianza condotto nel South Carolina ha dimostrato che l'incidenza della setticemia pneumococcica nei bambini al di sotto dei 2 anni di età, nei giovani adulti e nelle persone di età superiore ai 70 anni era, rispettivamente, di 160, 5 e 70 casi ogni 100 000 (questi risultati precedono l'adozione della vaccinazione nella popolazione infantile). Negli adulti, la maggior parte delle volte, era conseguente alla polmonite: per ogni caso batteriemico vi sono tre o quattro pazienti con una polmonite non batteriemica. Per questo, si stimano annualmente 20 casi di polmonite pneumococcica ogni 100 000 giovani adulti e 280 casi ogni 100 000 persone di età superiore ai 70 anni. La malattia è più frequente tra gli uomini che tra le donne. L'incidenza della setticemia pneumococcica tra gli adulti presenta un caratteristico picco a metà dell'inverno e una rilevante riduzione in estate; nei bambini, invece, è relativamente costante durante tutto l'anno, fatta eccezione per una marcata riduzione a metà estate. Per ragioni poco note, ma probabilmente multifattoriali, i nativi americani, i nativi dell'Alaska e gli americani di razza africana sono particolarmente suscettibili alla malattia pneumococcica invasiva. Anche i nativi delle regioni dell'anello del Pacifico sono allo stesso modo più suscettibili.

MECCANISMI PATOGENETICI

L'infezione si instaura quando gli pneumococchi che colonizzano il nasofaringe vengono trasportati in aree anatomiche contigue (per es., le tube di Eustachio, i seni nasali) e la eliminazione dei batteri è ostacolata (per es., per un edema delle mucose dovuto a una condizione allergica o a un'infezione virale). Senza dubbio la resistenza degli pneumococchi alla fagocitosi è il fattore chiave della loro capacità di causare infezione. La polmonite si instaura quando i microrganismi vengono inalati o aspirati negli alveoli o nei bronchioli e non vengono eliminati – soprattutto se, per esempio, la produzione di muco è incrementata e/o i movimenti ciliari sono impediti da un'infezione virale o dal fumo di sigarette o da altre sostanze tossiche. Le infezioni virali possono inoltre inibire l'eliminazione attraverso un'iperespressione dei recettori degli pneumociti che legano gli pneumococchi.

In siti normalmente sterili, come i seni mascellari o i polmoni, gli pneumococchi attivano il complemento, stimolando la produzione di citochine che attirano i leucociti polimorfonucleati (PMN). La capsula polisaccaridica rende i microrganismi resistenti alla fagocitosi. In assenza di anticorpi anticapsulari, perché abbia inizio l'infezione è necessaria un'elevata carica batterica e/o la compromissione della funzione fagocitaria. L'infezione delle meningi, delle articolazioni, delle ossa e della cavità peritoneale si instaura attraverso la diffusione degli pneumococchi attraverso il torrente ematico, solitamente a partire da un focolaio di infezione del tratto respiratorio. Gli pneumococchi non capsulati, di fatto, non sono in grado di causare infezioni invasive, anche se possono causare congiuntivite.

I sintomi della malattia sono ampiamente attribuibili all'instaurarsi di una risposta infiammatoria che può causare dolore per aumento pressorio (come nella sinusite o nell'otite media), o che può interferire con le funzioni corporee vitali impedendo la corretta ossigenazione del sangue (come nella polmonite) o per inibizione del flusso ematico (come nella vasculite in corso di meningite). I costituenti della parete cellulare di *S. pneumoniae*, inclusi l'acido teicoico, la sostanza C e, in particolare, il peptidoglicano, attivano la via alternativa del complemento; la reazione tra le strutture della parete cellulare e gli anticorpi, presenti in tutti gli esseri umani, attiva anche la via classica del complemento. Il risultato è il rilascio nell'ambiente extracellulare di C5a, un potente fattore di richiamo per i PMN. Il peptidoglicano può stimolare direttamente il rilascio di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina (IL) 1β, il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) α e l'IL-6. Tutti gli pneumococchi possono produrre pneumolisina, una tossina che danneggia le cellule ciliari e i PMN e attiva la via classica della cascata del complemento. L'iniezione di pneumolisina nei polmoni di animali da esperimento produce il quadro istologico della polmonite; nei topi l'immunizzazione con questa sostanza o l'infezione con ceppi mutanti (grazie all'ingegneria genetica) che non producono pneumolisina è associata a una significativa riduzione di virulenza.

MECCANISMI DI DIFESA DELL'OSPITE

I meccanismi di difesa dell'ospite possono essere aspecifici o immunologicamente determinati. I meccanismi immunologicamente determinati possono essere naturali (innati) o specifici (umorali).

Meccanismi non specifici I meccanismi non specifici che proteggono contro la polmonite comprendono il flusso di aria laminare attraverso gli strati mucosi che filtrano l'aria inspirata, il riflesso della glottide, la chiusura della laringe, il riflesso della tosse, l'eliminazione dei microrganismi dalle vie aeree inferiori a opera delle cellule ciliate e la fagocitosi a opera dei macrofagi polmonari e dei PMN del piccolo numero di batteri che è riuscito a raggiungere gli spazi alveolari. Questi meccanismi vengono compromessi da patologie quali un'infezione respiratoria virale, la malattia polmonare cronica e l'insufficienza cardiaca, che quindi predispongono allo sviluppo della polmonite pneumococcica.

Meccanismi immunologicamente determinati • ***IMMUNITÀ INNATA*** Il meccanismo dell'immunità innata è coinvolto nell'eliminazione degli pneumococchi a partire dal nasofaringe con la fagocitosi da parte dei PMN e dei macrofagi attraverso il pattern del recettore di riconoscimento microbiologico *Toll-like receptor 2* (TLR2).

IMMUNITÀ UMORALE I meccanismi umorali immunologicamente specifici costituiscono la migliore difesa dalle infezioni da pneumococco. La maggior parte dei soggetti adulti sani possiede anticorpi specifici contro costituenti di *S. pneumoniae* come PspA, PsaA e la parete cellulare: tuttavia non esistono sinora delle evidenze concrete di un ruolo opsonizzante da parte di questi anticorpi, specialmente alla loro normale concentrazione. Molti adulti sani mancano degli anticorpi IgG specifici verso la maggior parte dei polisaccaridi capsulari pneumococcici. Gli anticorpi si sviluppano in seguito alla colonizzazione, all'infezione o alla vaccinazione. Nelle primissime settimane dopo la colonizzazione sono probabilmente dei meccanismi non specifici a proteggere l'ospite dall'infezione. In seguito, gli anticorpi anticapsulari di nuova formazione forniscono un elevato grado di protezione specifica. Gli adulti che sono a rischio di aspirazione del contenuto faringeo e/o presentano una riduzione dei meccanismi di clearance delle vie aeree inferiori sono a rischio di sviluppare la polmonite prima che si siano prodotti gli anticorpi. Le persone con una ridotta capacità di produzione anticorpale rimangono suscettibili per tutto il tempo in cui rimangono colonizzate.

Il rischio di sviluppare una grave infezione pneumococcica è notevolmente aumentato nelle persone con compromissione della sintesi delle IgG e/o della funzione fagocitaria dei PMN e dei macrofagi. Quasi tutti gli adulti ospedalizzati per polmonite pneumococcica hanno almeno una condizione predisponente (Tab. 128-1). Una volta che si sia instaurata l'infezione pneumococcica, l'assenza della milza predispone alla malattia fulminante. Il fegato è in grado di rimuovere gli pneumococchi opsonizzati (ricoperti di anticorpi) dal circolo ematico; in assenza di anticorpi, tuttavia, soltanto il lento passaggio del sangue attraverso i seni splenici e il contatto prolungato con le cellule reticolo-endoteliali nei cordoni di Billroth garantiscono che vi sia il tempo per la rimozione dei batteri. Soggetti splenectomizzati tendono a sviluppare molto facilmente una malattia da pneumococco che può rapidamente evolvere all'exitus.

TABELLA 128-1 CONDIZIONI CHE PREDISPONGONO COMUNEMENTE ALL'INFEZIONE PNEUMOCOCCICA

Aumentato rischio di esposizione	Deficit della funzione del complemento
Centri di assistenza diurna, scuole materne	Deficit dei meccanismi di eliminazione della batteriemia pneumococcica[a]
Campi di addestramento militare	Asplenia congenita, iposplenia
Carceri	Splenectomia
Rifugi per senzatetto	Anemia falciforme
Infezione respiratoria, infiammazione	Condizioni multifattoriali
Influenza, altre infezioni respiratorie virali	Infanzia e vecchiaia
Inquinamento dell'aria	Malattie croniche
Allergie	Precedente ospedalizzazione
Fumo di sigaretta	Alcolismo
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	Malnutrizione
	Infezione da HIV
Altre cause di infiammazione o di ostruzione polmonare cronica	Malattia polmonare cronica
	Trattamento con glucocorticoidi
Interruzione anatomica delle meningi (lesione della dura)	Cirrosi epatica
	Insufficienza renale
Deficit nella formazione di anticorpi	Diabete mellito
Ipogammaglobulinemia comune variabile	Anemia
	Malattia coronarica
Deficit selettivo di sottoclassi di IgG	Affaticamento, stress e/o esposizione al freddo
Mieloma multiplo	
Leucemia linfatica cronica	
Linfoma	

[a] L'asplenia predispone a infezioni fulminanti (vedi il testo).

TABELLA 128-2 LE PIÙ COMUNI INFEZIONI CAUSATE DA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* NELL'ADULTO

Localizzazione	Infezione
Tratto respiratorio	Otite media Sinusite acuta Tracheobronchite Polmonite Empiema
Sistema nervoso centrale	Meningite Ascesso cerebrale
Area cardiaca	Endocardite Pericardite
Tessuti molli/Apparato scheletrico	Artrite settica Osteomielite Cellulite
Altre	Peritonite Endometrite Setticemia primitiva

INFEZIONI SPECIFICHE CAUSATE DA *S. PNEUMONIAE*

S. pneumoniae causa infezioni dell'orecchio medio, dei seni paranasali, della trachea, dei bronchi e dei polmoni (Tab. 128-2), diffondendosi direttamente dalla sede di colonizzazione nasofaringea. Le infezioni del SNC, delle valvole cardiache, delle ossa, delle articolazioni e della cavità peritoneale di solito derivano dalla diffusione ematogena; l'infezione peritoneale risulta anche dalla diffusione per via ascendente tramite le tube di Falloppio. Il SNC può venire infettato attraverso il drenaggio dai linfatici o dai vasi venosi nasofaringei o per contiguità, per esempio nei pazienti che hanno una deiscenza della dura. La setticemia pneumococcica primaria – ovvero la presenza di pneumococchi nel sangue senza una fonte apparente – si verifica frequentemente nei bambini con meno di due anni di età e solo in piccola percentuale negli adulti; se non viene somministrata alcuna terapia può rendersi evidente il focolaio iniziale o un sito secondario. L'infezione della pleura deriva o dalla diretta estensione della polmonite alla pleura viscerale o dalla diffusione ematogena a partire da un focolaio polmonare o extrapolmonare fino allo spazio pleurico; non è possibile individuare la modalità di diffusione in ogni singolo caso. Le infezioni elencate dopo la meningite nella tabella 128-2 sono poco comuni o rare.

Otite media e sinusite L'otite media e la rinosinusite acuta sono due affezioni simili in termini di patogenesi. I batteri restano intrappolati in siti normalmente sterili se i meccanismi di drenaggio sono difettosi come spesso accade in corso di infezioni virali, allergie o esposizione a inquinanti ambientali (incluso il fumo di sigaretta). In entrambe queste patologie *S. pneumoniae* è l'isolato più comune o il secondo più comune (dopo *Haemophilus influenzae* non tipizzabile) dalle colture dei siti di infezione.

Polmonite I segni e i sintomi distintivi di polmonite, causata sia da pneumococco sia da altri batteri, sono: 1) tosse con produzione di espettorato, che riflette la proliferazione dei batteri e la risultante risposta infiammatoria a livello degli alveoli; 2) febbre; 3) rilievo radiografico di un infiltrato.

CONDIZIONI PREDISPONENTI La polmonite pneumococcica è più comune nelle età estreme. Nonostante il ruolo indiscusso di *S. pneumoniae* tra i principali batteri patogeni per l'uomo, la maggior parte degli adulti con polmonite pneumococcica è affetta da malattie concomitanti che predispongono all'infezione. Un'eccezione a questa regola può essere rappresentata dalle reclute militari altrimenti sane, che rimangono coinvolte in epidemie di infezione pneumococcica; anche in questo caso, tuttavia, la maggior parte dei soggetti colpiti riferisce all'anamnesi un'esposizione a stress e/o a una precedente malattia simil-virale che può ridurre le normali difese dell'ospite. Oltre a una precedente malattia virale respiratoria, le condizioni predisponenti più frequenti sono l'alcolismo, la malnutrizione, le broncopneumopatie croniche ostruttive di ogni tipo (incluso l'asma), il fumo di sigaretta, l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il diabete mellito, la cirrosi epatica, l'anemia, l'insufficienza renale e la patologia coronarica (con o senza diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia). Nei soggetti anziani la predisposizione è generalmente multifattoriale.

SINTOMI DI ESORDIO I pazienti spesso si presentano riferendo il peggioramento significativo di una preesistente patologia respiratoria. Se il fattore

predisponente è un'infezione virale delle vie respiratorie superiori, il paziente può riferire di avere accusato malessere da parecchi giorni, con raffreddore o tosse non produttiva e febbricola. Al momento dell'inizio della polmonite, il paziente si sente inequivocabilmente peggio. La tosse, più spesso produttiva, e l'espettorato purolento diventano i sintomi prevalenti. La temperatura corporea può salire da 38,9 a 39,4 °C, anche se una buona percentuale di pazienti si presenta sfebbrata. In una piccola percentuale di casi l'esordio della malattia assume un andamento iperacuto, in cui il paziente ha improvvisamente un episodio di brividi scuotenti seguito da febbre elevata e tosse produttiva con espettorato striato di sangue. Nei soggetti anziani l'esordio della malattia può essere particolarmente insidioso e può non indirizzare verso la polmonite. Alcuni individui possono presentare poca tosse non produttiva e assenza di febbre; al contrario possono apparire stanchi o confusi. Nausea con vomito o diarrea si manifestano in più del 20% dei casi di polmonite pneumococcica. Altri sintomi come un'aritmia cardiaca di nuova insorgenza, un'ischemia del miocardio o un infarto in atto si manifestano nel 10% dei pazienti ricoverati in istituti per anziani per polmonite e queste manifestazioni possono essere predominanti. La polmonite può aggravare un edema polmonare cardiogeno o non cardiogeno. Nella polmonite il dolore toracico di tipo pleuritico può derivare dall'estensione del processo infiammatorio alla pleura viscerale; la persistenza di questo dolore, soprattutto dopo il primo o il secondo giorno di trattamento, deve far sospettare la presenza dell'empiema (vedi oltre, "Complicanze"). Chiaramente la gamma di sintomi è talmente varia che non esiste una manifestazione caratteristica della polmonite da pneumococco tale da consentire una chiara distinzione da altre polmoniti batteriche o da alcuni altri tipi di polmoniti a eziologia non batterica.

REPERTI OBIETTIVI I pazienti con polmonite pneumococcica di solito appaiono sofferenti e hanno un colorito grigiastro, un aspetto ansioso che li differenzia dai pazienti con polmonite virale o sostenuta da micoplasma. Temperatura, polso e frequenza respiratoria sono caratteristicamente elevati. I pazienti anziani possono presentare solo un lieve incremento della temperatura o possono essere afebbrili. L'ipotermia è associata a un aumento della morbilità e della mortalità. Il dolore toracico di tipo pleuritico può determinare una ridotta escursione respiratoria del lato colpito. L'ottusità alla percussione (ipofonesi plessica) viene notata in circa la metà dei casi e il fremito vocale tattile è aumentato in corrispondenza dell'area di consolidamento. All'auscultazione si rilevano soffi bronchiali o tubulari mentre, nella maggior parte dei casi, i rantoli crepitanti si apprezzano se viene inspirata sufficiente aria per generarli. L'ottusità percussoria alla base polmonare, l'assenza del fremito vocale tattile e la mancanza dell'escursione diaframmatica attesa suggeriscono la presenza di liquido pleurico, che evoca la possibilità di un empiema. Il riscontro di un soffio cardiaco, specie se nuovo, deve far sospettare l'endocardite, una complicanza rara ma molto grave. La confusione mentale può dipendere dall'ipossia oppure da una risposta generalizzata alla polmonite, ma può anche indicare una meningite che deve essere immediatamente considerata se compaiono obnubilamento del sensorio e rigidità nucale.

REPERTI RADIOGRAFICI Nei pazienti malati al punto da essere ospedalizzati la polmonite da pneumococco è circoscritta a un solo segmento polmonare in un quarto dei casi e a un intero lobo in un altro quarto, con la presenza di una malattia multilobare nella restante metà dei casi. Il consolidamento dello spazio aereo è il reperto più tipico e si osserva nell'80% dei casi (Fig. 128-1). Il broncogramma aereo (visualizzazione di bronchi pervi su uno sfondo di consolidamento alveolare) è evidente in più della metà dei casi ed è più comune nelle manifestazioni batteriemiche che in quelle non batteriemiche. Raramente la polmonite da pneumococco causa la formazione di un ascesso polmonare. Sebbene un minimo versamento pleurico sia presente nella metà dei casi, ≤20% dei pazienti ha sufficiente liquido da consentire un aspirato, e solo in una minoranza di pazienti è stato osservato un empiema.

REPERTI DI LABORATORIO Nel 25% dei casi è stata osservata anemia (un livello di emoglobina <10 g/dl). La conta dei globuli bianchi periferici supera i 12 000/μl nella grande maggioranza dei pazienti con polmonite da pneumococco. Una bassa conta di globuli bianchi (<6000/μl) è stata osservata nel 5-10% dei soggetti ospedalizzati per polmonite da pneumococco ed è strettamente associata all'exitus. Il livello sierico di bilirubina è modestamente incrementato in un terzo dei casi: l'ipossia, le modificazioni infiammatorie a carico del fegato e l'emolisi dei globuli rossi nel polmone sono tutti fattori che possono contribuire a questo incremento. Un livello sierico di albumina <2,5 g/dl nel 30% dei casi può essere indice di malnutrizione o può essere causato dalla setticemia. Circa il 20% dei pazienti ha valori di sodiemia ≤130 mEq/l, e un altro 20% ha valori di creatininemia ≥2 mg/dl. Le modificazioni del liquido pleurico nel corso di un empiema sono descritte nel capitolo 251.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE *S. pneumoniae* è il principale responsabile di quella che viene definita polmonite acquisita in comunità, ma i pazienti che si presentano con questa sindrome possono in realtà essere stati infettati da un'ampia gamma di microrganismi. Un elenco esteso include (ma non si limita a) i seguenti batteri: *H. influenzae* o *Moraxella catarrhalis* in persone senza particolare predisposizione o con infiammazioni croniche o acute delle vie respiratorie; *Staphylococcus aureus* soprattutto nei soggetti che assumono glucocorticoidi, affetti da influenza o con alterazioni anatomiche significative delle vie respiratorie; *Streptococcus pyogenes*; *Neisseria meningitidis*, batteri anaerobi e microaerofli in soggetti che possono aver aspirato materiale orofaringeo; *Legionella*; *Pasteurella multocida* nei proprietari

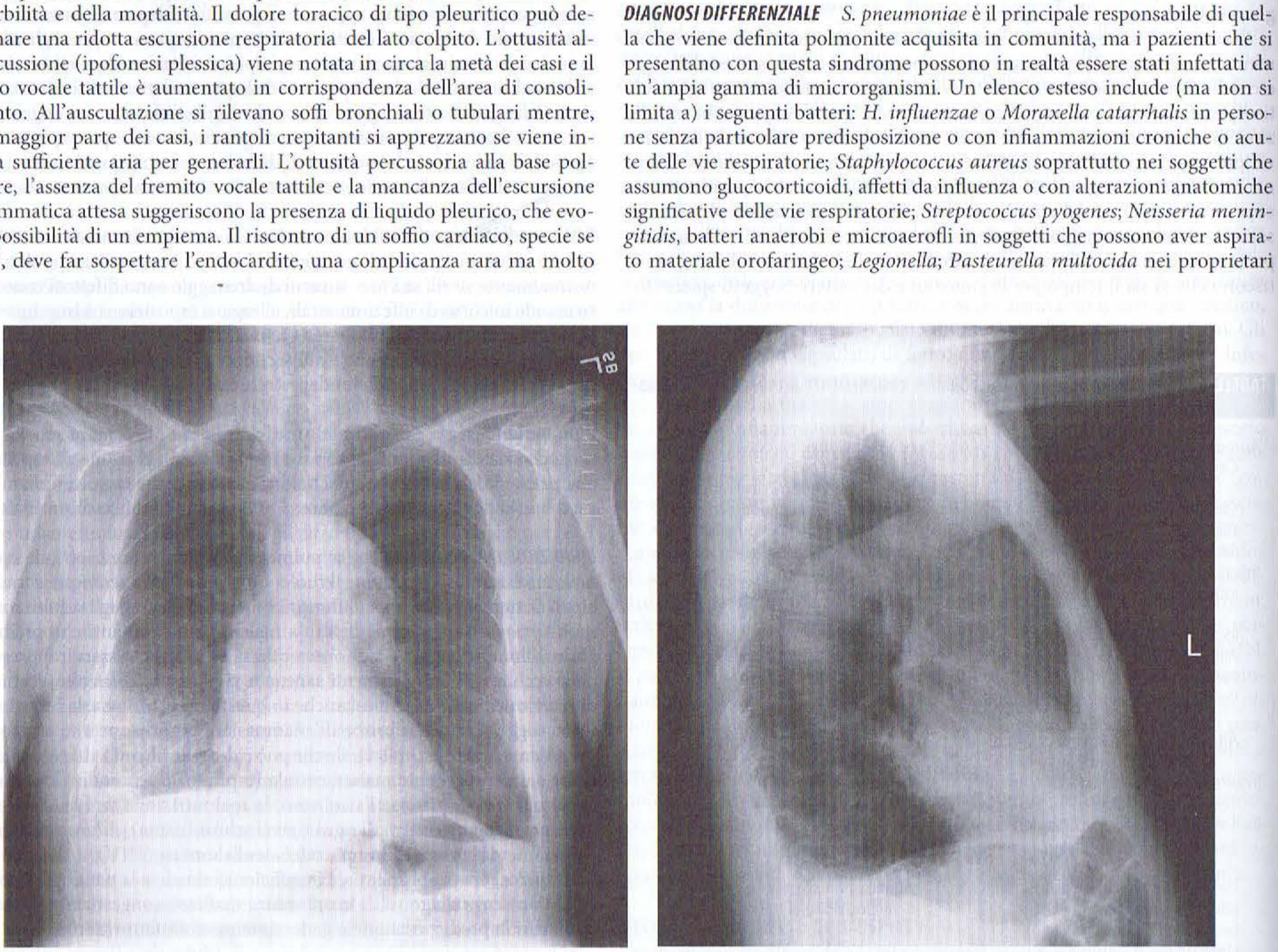


FIGURA 128-1 Infiltrato retrocardiaco in paziente con polmonite pneumococcica. L'addensamento del lobo inferiore destro è visibile nella proiezione toracica antero-posteriore (*a sinistra*), e laterale (*a destra*).

TABELLA 128-3 CAUSE DI POLMONITE CHE PORTANO AL RICOVERO IN OSPEDALE DI PAZIENTI ADULTI A HOUSTON, TEXAS[a]

Comuni	Meno comuni
Streptococcus pneumoniae	*Moraxella catarrhalis*
Haemophilus influenzae	*Staphylococcus aureus*
Cancro del polmone	Infarto polmonare
Mycobacterium tuberculosis	*Klebsiella pneumoniae*
Pneumocystis	*Cryptococcus, Histoplasma*
Influenza (stagionale)	Virus respiratorio sinciziale
	Flora orale microaerofila e anaerobia
	Pseudomonas aeruginosa
	Legionella spp.
	Microbatteri non tubercolari
	Chlamydia pneumoniae
	Nocardia spp.
	Sindrome di Hamman-Rich, altre

[a] La polmonite è definita come una sindrome caratterizzata da febbre, accentuazione della tosse, espettorazione e sproporzionata opacità polmonare alla radiografia del torace.

di cani o gatti; bacilli Gram-negativi, soprattutto in persone con polmoni molto danneggiati e che assumono glucocorticoidi; virus, tra cui i virus influenzali (stagionali), adenovirus, virus respiratorio sinciziale; *Mycobacterium tuberculosis*; funghi, incluso *Pneumocystis* (influenzato da fattori epidemiologici e dallo stato dell'infezione da HIV); *Mycoplasma*; *Chlamydia pneumoniae* soprattutto negli adulti anziani; e *Chlamydia psittaci* negli allevatori di uccelli. I soggetti più anziani affetti da neoplasia polmonare possono presentare una polmonite, come del resto i soggetti con condizioni infiammatorie polmonari a esordio acuto e di incerta natura o i pazienti con embolia del polmone e infarto. L'ampio numero dei microrganismi potenzialmente responsabili di polmonite acquisita in comunità spiega l'insufficienza della terapia empirica per la polmonite acquisita in comunità (Tab. 128-3). Molte di queste patologie richiedono un'attenta valutazione e l'aumentata disponibilità di terapie specifiche rende assai importante una diagnosi eziologica precisa.

DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA In pazienti con una polmonite acquisita in comunità, il reperto nell'espettorato di una grande quantità di PMN e di cocchi Gram-positivi lievemente allungati disposti in coppie o catenelle è molto suggestivo per un'eziologia pneumococcica. Un reperto come quello illustrato nella figura 128-2 è altamente specifico per infezione da pneumococco delle basse vie respiratorie. In assenza di questi reperti microscopici, l'identificazione degli pneumococchi dall'esame colturale è meno specifica, potendo riflettere una colonizzazione delle alte vie respiratorie. Un

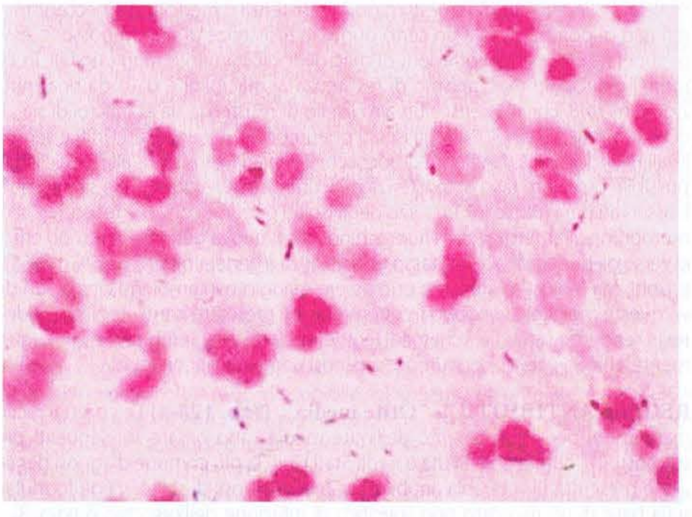


FIGURA 128-2 Espettorato colorato con colorazione di Gram di un paziente con polmonite pneumococcica. Si rileva la presenza di polimorfonucleati e l'assenza di cellule epiteliali, che indica la natura essudatizia senza contaminazioni del campione. Sono presenti coccobacilli Gram-positivi lievemente pleomorfi, prevalentemente a coppie. Nel materiale proteinaceo colorato si evidenzia, in negativo, una capsula che circonda alcuni dei microrganismi. Un campione come questo, se ottenuto da un paziente con polmonite, è altamente specifico per l'identificazione eziologica pneumococcica.

precedente trattamento con antibiotici può causare rapidamente l'eliminazione degli pneumococchi dall'espettorato. Questi fattori devono essere presi in considerazione quando l'esame colturale dell'espettorato di pazienti che sembrano affetti da polmonite da pneumococco evidenzia solo una normale flora batterica del cavo orale, anche considerando che in letteratura medica è riferita la rarità di risultati dell'esame colturale dell'espettorato. Uno studio dell'espettorato con colorazione di Gram e l'esame colturale in pazienti con polmonite da pneumococco confermata (batteriemica) hanno dimostrato che circa la metà dei pazienti non è in grado di produrre un campione di espettorato, oppure produce un campione di scarsa qualità o ha ricevuto terapia antibiotica per più di 18 ore. I risultati nei casi rimanenti mostrano una sensibilità >80% dell'esame microscopico alla colorazione di Gram e del 90% dell'esame colturale. Le emocolture hanno permesso di isolare *S. pneumoniae* in circa il 25% dei soggetti ospedalizzati per polmonite da pneumococco.

COMPLICANZE L'empiema è la complicanza più comune della polmonite pneumococcica e si sviluppa in circa il 2% dei casi. Come notato sopra, un versamento pleurico di scarsa entità si forma in una rilevante percentuale di pazienti con polmonite pneumococcica, ma questo versamento parapneumonico di solito riflette la risposta infiammatoria all'infezione (la quale rimane limitata al polmone) ed è destinato alla regressione spontanea. Quando i batteri raggiungono lo spazio pleurico – o per via ematogena o come risultato di una diffusione per contiguità, probabilmente attraverso i linfatici della pleura viscerale – si sviluppa l'empiema. Il reperto di materiale francamente purulento all'esame microscopico o il riscontro di un pH del liquido pleurico inferiore o uguale a 7,1 indicano la necessità di procedere a un drenaggio aggressivo e completo, verificando mediante tomografia computerizzata (TC) che il liquido sia stato rimosso completamente. L'insuccesso nel drenaggio della maggior parte del versamento rende necessario un trattamento aggiuntivo con il posizionamento di un altro dispositivo di drenaggio (toracostomia) o la toracotomia. Qualora persistano versamento pleurico, febbre e leucocitosi (anche di basso grado) dopo 4-5 giorni di terapia antibiotica specifica per polmonite da pneumococco va considerata la presenza di empiema. In questa fase per ottenere la guarigione è spesso necessaria la toracotomia. È probabile che il drenaggio aggressivo riduca la morbilità e la mortalità da empiema (Cap. 257).

Meningite *S. pneumoniae* è la causa più comune della meningite batterica negli adulti, fatta eccezione per i periodi in cui sia in corso un'epidemia di infezione meningococcica. Grazie al significativo successo del vaccino contro *H. influenzae* di tipo b, oggi *S. pneumoniae* predomina anche nei casi che si verificano nei bambini nella prima infanzia (ma non nei neonati); ciononostante l'incidenza di meningite da pneumococco nei bambini è stata alquanto ridotta dall'uso di vaccini pneumococcici coniugati a uso pediatrico (vedi oltre "Vaccinazione").

Non esistono caratteristiche cliniche o di laboratorio che permettano di distinguere la meningite da pneumococco da altre meningiti batteriche. I pazienti notano l'esordio improvviso di febbre, cefalea e rigidità o dolore a carico del collo. In assenza di trattamento si assiste, nell'arco di 24-48 ore, alla progressione verso confusione mentale e ottundimento del sensorio. All'esame obiettivo il paziente si presenta sofferente e si riscontra rigidità nucale. In questi casi l'esecuzione della puntura lombare non deve essere ritardata allo scopo di eseguire una TC del cranio, a meno che non siano evidenti papilledema o segni neurologici focali. I classici reperti liquorali sono la pleiocitosi (da 500 a 10 000 cellule/μl) con prevalenza ≥85% dei PMN, l'elevato livello di proteine (da 100 a 500 mg/dl) e la riduzione del contenuto di glucosio (<30 mg/dl). Se non vengono somministrati antibiotici, in tutti i casi è possibile osservare, dopo colorazione di Gram del liquor, pneumococchi in gran numero; quindi si può iniziare una terapia specifica sebbene, a causa del suo aspetto simile, talvolta *Listeria* possa essere erroneamente identificata come pneumococco. Se invece sono già stati somministrati antibiotici efficaci, il numero di batteri può essere grandemente ridotto e l'osservazione al microscopio, dopo colorazione di Gram del liquor, può risultare negativa. In questo caso, le metodiche immunologiche per l'identificazione della capsula pneumococcica nel liquor possono risultare positive fino a due terzi dei casi.

Altre sindromi La presenza di un'infezione pneumococcica in sedi normalmente sterili indica una disseminazione ematogena, solitamente in corso di polmonite o, in una piccola percentuale di casi, a partenza da foci infettivi misconosciuti. L'endocardite pneumococcica è una manifestazione rara: anche nei grandi ospedali possono passare alcuni anni tra l'osservazione di un caso di endocardite pneumococcica e l'altro. Ancora più rara è la pe-

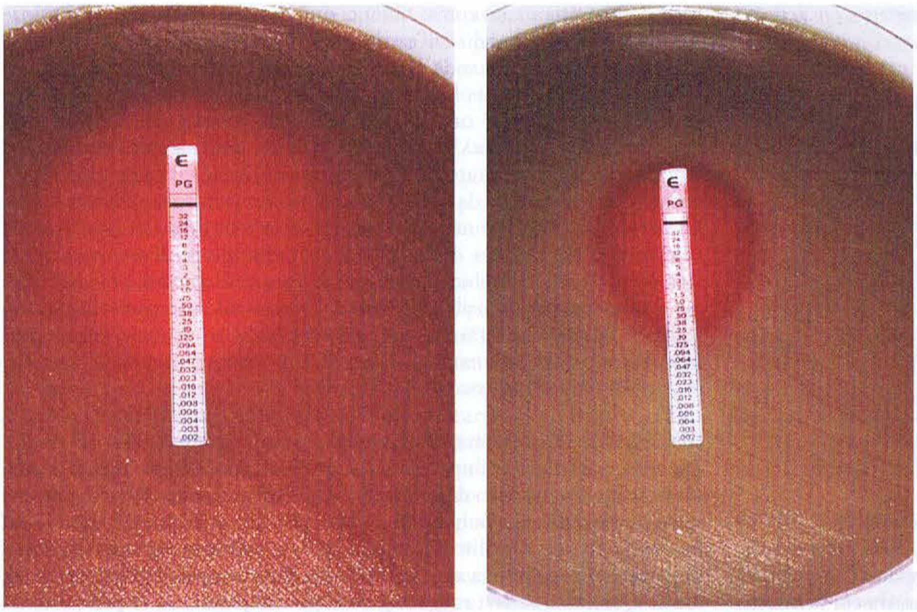


FIGURA 128-3 Metodo e-strip, attualmente utilizzato dalla maggioranza dei laboratori per determinare la sensibilità di *S. pneumoniae* agli antibiotici. Dopo avere strisciato una piastra con una sospensione di pneumococchi, si posiziona sulla superficie una striscia impregnata dell'antibiotico in studio (nell'esempio: penicillina) a concentrazioni graduate. La piastra viene quindi incubata a 37° per tutta la notte. Il microrganismo sulla sinistra è inibito da una concentrazione di penicillina di 0,016 μg/ml ed è completamente sensibile a tale farmaco. Il microrganismo sulla destra è inibito solo da una concentrazione di penicillina di 0,25 μg/ml e presenta una resistenza intermedia.

ricardite purulenta che può presentarsi sia come entità distinta sia associata all'endocardite. La concomitanza di polmonite, endocardite e meningite da pneumococco viene definita *sindrome austriaca*. L'artrite settica può interessare spontaneamente un'articolazione naturale o protesica, oppure può complicare il decorso dell'artrite reumatoide. L'osteomielite negli adulti tende a interessare le vertebre. La peritonite pneumococcica insorge a seguito di uno dei seguenti meccanismi patogenetici: 1) disseminazione ematogena quando è presente ascite o vi è una patologia peritoneale preesistente; 2) disseminazione locale da viscere perforato (solitamente appendicite o ulcera perforata); 3) via ascendente attraverso le tube di Falloppio. Si può manifestare un quadro di salpingite con o senza peritonite. Gli ascessi cerebrali ed epidurali si manifestano come complicanza di una sinusite o di una mastoidite. La cellulite è più frequente nei pazienti con malattie del tessuto connettivo e nella popolazione HIV positiva. La comparsa di una di queste rare forme di infezione pneumococcica in un giovane adulto può indicare la necessità di sottoporre il soggetto al test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV. Infine, per ragioni non chiare, pneumococchi non capsulati sono responsabili di congiuntiviti sporadiche o epidemiche.

T INFEZIONI PNEUMOCOCCICHE

SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI Gli antibiotici β-lattamici, pietra miliare della terapia delle infezioni pneumococciche gravi, si legano covalentemente al sito attivo e quindi inibiscono l'azione degli enzimi (endo, trans e carbossipeptidasi) necessari per la sintesi della parete cellulare. Poiché tali enzimi furono identificati grazie alla loro reazione con penicillina radiomarcata, vengono chiamati *penicillin-binding proteins*. Fino alla fine degli anni '70, praticamente tutti i ceppi di *S. pneumoniae* isolati in ambito clinico erano sensibili alla penicillina (cioè, erano inibiti in vitro da concentrazioni <0,06 μg/ml). Dal momento in cui un numero sempre più elevato di ceppi isolati ha dimostrato un qualche grado di resistenza alla penicillina. La resistenza deriva da mutazioni spontanee o dall'acquisizione di nuovo materiale genetico che porta all'alterazione delle proteine che legano la penicillina in modo da ridurre la loro affinità alla molecola e rendendo necessaria una maggiore concentrazione del farmaco per ottenerne la saturazione. Il patrimonio genetico che rende gli pneumococchi resistenti alla penicillina è generalmente acquisito dagli streptococchi del cavo orale ed esso conferisce resistenza anche nei confronti di altri antibiotici. La selezione di ceppi antibiotico-resistenti in tutto il mondo – in particolare in aree dove gli antibiotici sono disponibili senza prescrizione medica o dove vengono molto utilizzati come in asili nido/scuole materne – contribuisce per la maggior parte alla prevalenza di resistenza multifarmacologica.

Attualmente circa il 20% dei ceppi isolati negli Stati Uniti presenta una resistenza intermedia alla penicillina (minima concentrazione inibente [*minimal inhibitory concentration*, MIC] da 0,1 a 1 μg/ml) e il 15% è resistente (MIC ≥ 2 μg/ml) **(Fig. 128-3)**. Il tasso di incidenza è inferiore in quei Paesi che per tradizione sono abbastanza conservatori nell'utilizzo degli antibiotici (per es., Olanda e Germania) e più alto nei Paesi dove il loro utilizzo è più liberale (per es., la Francia). In Hong Kong e Corea il tasso di resistenza raggiunge l'80%. Queste definizioni sono basate sulle concentrazioni di farmaco rilevabili nel liquor in corso di trattamento di meningite, mentre i livelli ottenuti nel sangue, nei polmoni e nei seni paranasali sono molto maggiori. Ecco perché la MIC deve essere interpretata alla luce del tipo di infezione che si intende trattare. La polmonite causata da ceppi penicillino-resistenti risponde facilmente a dosaggi standard di antibiotici β-lattamici, mentre non è così per la meningite. Una recente rivisitazione della definizione di resistenza all'amoxicillina (sensibilità MIC ≤2 μg/ml; resistenza intermedia MIC = 4 μg/ml; resistenza MIC ≥8 μg/ml) è basata sulla sensibilità ai livelli serici con il presupposto che nessun clinico tratterebbe una meningite con questo farmaco per via orale. Una polmonite causata da un ceppo di pneumococco con una resistenza intermedia all'amoxicillina potrebbe ancora rispondere a un trattamento con questa molecola, mentre non potrebbe se fosse causata da un ceppo resistente. Si possono fare le stesse considerazioni relativamente alla terapia delle otiti e delle sinusiti, poiché le concentrazioni antibiotiche nei fluidi dell'orecchio medio e dei seni paranasali sono simili a quelle ematiche.

Gli pneumococchi sensibili alla penicillina sono sensibili a tutte le cefalosporine comunemente utilizzate; quelli a sensibilità intermedia tendono a essere resistenti a tutte le cefalosporine di prima e a parecchie di seconda generazione (tra queste la cefuroxima conserva ancora la massima efficacia), ma la maggior parte è sensibile ad alcune di terza generazione come la cefotaxime, il ceftriaxone, la cefepime e la cefpodoxime. La metà degli pneumococchi altamente penicillino-resistenti è resistente anche a cefotaxime, ceftriaxone e cefepime, mentre quasi tutti lo sono alla cefpodoxime. Proprio come nel caso della penicillina, la sensibilità del cefotaxime e del ceftriaxone è definita sulla base delle concentrazioni raggiungibili nel liquor. Quindi, la polmonite causata da ceppi a resistenza intermedia (MIC = 2 μg/ml) risponderà bene alle dosi standard di questi farmaci ed è possibile una risposta anche in una polmonite determinata da microrganismi resistenti (MIC ≥4 μg/ml). Una meningite causata da ceppi intermedi può non rispondere alla terapia e sicuramente non ci sarà risposta al trattamento con cefotaxime o ceftriaxone se l'agente eziologico è un ceppo resistente.

Circa un quarto di tutti gli isolati di pneumococco negli Stati Uniti è resistente all'eritromicina e ai nuovi macrolidi, incluse azitromicina e claritromicina, con tassi di resistenza più elevati nei ceppi penicillino-resistenti. Questo avrà indubbi riflessi sulla terapia empirica delle bronchiti, delle sinusiti e delle polmoniti. Negli Stati Uniti, la maggioranza degli pneumococchi resistenti ai macrolidi è portatrice del cosiddetto fenotipo M (MIC di eritromicina = da 1 a 8 μg/ml) ed è sensibile alla clindamicina. In questo caso, la resistenza è mediata da meccanismi di efflusso di pompa. Fino a un certo punto le resistenze di tipo M possono essere superate dalle concentrazioni di macrolidi clinicamente raggiungibili. In Europa, il principale meccanismo di resistenza ai macrolidi è dato da una mutazione in *ermB*, che conferisce un alto livello di resistenza sia ai macrolidi sia alla clindamicina; più del 90% degli isolati pneumococcici negli Stati Uniti è sensibile alla clindamicina. Negli pneumococchi con varia sensibilità alla penicillina è possibile osservare tassi di resistenza nei confronti della doxiciclina simili a quelli osservati per i macrolidi; un terzo degli isolati pneumococcici è resistente al trimetoprim-sulfametoxazolo. I fluorochinoloni di nuova generazione sono efficaci verso gli pneumococchi: il tasso di resistenza è generalmente <2-3% negli Stati Uniti, ma è più alto altrove e può essere maggiore in ambienti circoscritti dove queste molecole vengono frequentemente prescritte come negli asili nido o nelle residenze sanitarie. I chetolidi (come telitromicina) sembrano essere ugualmente efficaci verso lo pneumococco, così come la vancomicina.

REGIMI ANTIBIOTICI Otite media **(Tab. 128-4)** Le comuni raccomandazioni per il trattamento dell'otite media sono basate sui seguenti presupposti: 1) l'otite media acuta è negli Stati Uniti la più comune diagnosi per cui viene prescritta una terapia antibiotica; 2) la diagnosi, di solito, viene formulata sulla base di un riscontro non specifico di infezione dell'orecchio medio; 3) in molti casi *S. pneumoniae* e *H. influenzae* si sono dimostrati gli agenti eziologici più probabili; 4) dal momento che è necessaria la penetrazione in uno spazio chiuso, per trattare le infezioni causate da ceppi a resistenza intermedia o elevata, bisogna avvalersi di alti livelli sierici di antibiotici efficaci; 5) *S. pneumoniae*, senza una specifica terapia, causa più frequentemente, rispetto a *H. influenzae* e più facilmente *Moraxella* progressione verso serie complicanze; 6) gli antibiotici efficaci contro gli pneumococchi e resistenti alle β-lattamasi sono molto più costosi dell'amoxicillina.

TABELLA 128-4 REGIMI DI TRATTAMENTO PER L'OTITE MEDIA E LA SINUSITE DA PNEUMOCOCCO NELL'ADULTO[a]

Regime	Dose di antibiotico	Durata	Commenti
Prima linea	Amoxicillina, 1 g ogni 8 ore[b]	Otite: 3-5 giorni dopo la risposta clinica, non superare 7 giorni totali (vedi testo); sinusite: 7-10 giorni dopo la risposta clinica, non superare 2 settimane totali	Se il regime fallisce, provare con quello di seconda linea
Seconda linea	Amoxicillina, 1 g ogni 8 ore, più acido clavulanico 125 mg ogni 8 ore[c] *oppure* Fluorochinoloni[d] *oppure* Telitromicina, 800 mg/die	Come sopra	Se il regime fallisce, provare con quello di terza linea
Terza linea	Ceftriaxone, 1 g al giorno	3-5 giorni per l'otite; più prolungata per la sinusite	Se il regime fallisce, prendere in considerazione le complicanze; consultare un otorinolaringoiatra e/o uno specialista in malattie infettive

[a] Dosi per adulti. Il trattamento per l'otite media o per la sinusite è empirico, poiché il prelievo di materiale dall'area coinvolta per la diagnosi eziologica è raro, tranne in corso di protocolli di ricerca.
[b] Dosi per lattanti e bambini piccoli: 80-90 mg/kg al giorno suddivisi in 2-3 dosi.
[c] Somministrare metà come amoxicillina da sola (500 mg) e metà come amoxicillina (500 mg) e acido clavulanico (125 mg).
[d] Moxifloxacina, 400 mg/die, oppure levofiovacina, 500 mg/die.

Come risultato di queste considerazioni l'American Academies of Pediatrics and Family Practice raccomanda ai clinici una particolare accortezza nel diagnosticare un'otite. Nei bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni, con una manifestazione non grave e una diagnosi non di certezza e in bambini di età superiore ai 2 anni con una manifestazione non grave (anche se sembra esserci diagnosi di certezza), una terapia sintomatica e l'osservazione clinica possono sostituire la terapia antimicrobica. Se ai genitori dei bambini con otite viene consegnata una prescrizione per antibiotici con l'indicazione di non somministrarli se non in caso di progressione di malattia, in molti casi gli antibiotici non vengono somministrati, con soddisfazione da parte dei pazienti. Se l'otite media viene diagnosticata con certezza, è raccomandata una alta dose di amoxicillina (Tab. 128-4). Se questo regime fallisce è possibile che siano responsabili pneumococchi altamente resistenti alla penicillina o *Haemophilus* o *Moraxella*, produttori di β-lattamasi: l'amoxicillina deve essere somministrata allo stesso alto dosaggio, ma con metà della dose sotto forma di amoxicillina/acido clavulanico. Se questo regime fallisce, possono essere efficaci tre dosi di ceftriaxone a intervalli giornalieri. Nell'adulto è possibile provare anche con un chinolone o un ketolide. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per essere certi che stiano rispondendo positivamente. Se falliscono tutti questi trattamenti è indicata una valutazione otorinolaringoiatrica. L'otite cronica sierosa (condizione nota nei paesi anglofoni con il termine di *glue ear*, letteralmente "orecchio-colloso") non è probabilmente sostenuta da un'infezione attiva (anche se, mediante analisi molecolare, nel liquido dell'orecchio medio è stato rilevato il DNA pneumococcico) e non richiede terapia antibiotica. Il trattamento dell'otite è raccomandato per una durata di 10 giorni nei bambini di età inferiore ai 2 anni, mentre per soli 5 giorni nei bambini di età ≥ 2 anni che non abbiano forme complicate. Uno studio recente riporta un identico tasso di guarigione clinica e batteriologica con un trattamento di 10 giorni di amoxicillina e con una monosomministrazione di azitromicina (30 mg/kg).

Sinusite acuta Dal momento che la patogenesi e l'eziologia microbica delle rinosinusiti acute sono simili a quelle dell'otite media, altrettanto simili sono i principi di diagnosi e di terapia. La diagnosi è per la maggior parte dei casi empirica, e meno rigorosamente viene effettuata più irrilevante dovrebbe essere l'utilizzo degli antibiotici. Il tasso di efficacia per amoxicillina/acido clavulanico, fluorochinoloni e ceftriaxone (disponibile solo per uso parenterale) è del 90-92%, in contrapposizione all'83-88% per amoxicillina, trimetoprim-sulfametoxazolo e cefalosporine di seconda o terza generazione per via orale e al 71-81% per i macrolidi e la doxiciclina. Il trattamento dovrebbe essere raccomandato per periodi più lunghi di quelli previsti per l'otite media (forse 10-14 giorni), ma la durata ottimale non è stabilita.

Polmonite (Tab. 128-5) Questa sezione riguarda principalmente il trattamento delle polmoniti da pneumococco. Le norme generali per la terapia empirica delle polmoniti acquisite in comunità sono illustrate altrove (Cap. 251). A meno che osservazioni epidemiologiche, cliniche e radiologiche non supportino con sicurezza un'altra eziologia, una terapia empirica per la polmonite deve necessariamente includere farmaci attivi contro *S. pneumoniae*, che rimane l'agente eziologico più comune delle polmoniti acquisite in comunità.

Terapia dei pazienti non ospedalizzati L'amoxicillina (1 g per tre volte al giorno) è in grado di trattare virtualmente con efficacia la polmonite da pneumococco. Né cefuroxime né cefpodoxime offrono un qualche vantaggio aggiuntivo rispetto all'amoxicillina e sono peraltro più costosi. La telitromicina è efficace in maniera equiparabile. La moxifloxacina ha dimostrato di essere ugualmente molto efficace negli Stati Uniti, eccetto che nei pazienti che appartengono a piccole comunità in cui questi farmaci vengono ampiamente utilizzati o che abbiano recentemente effettuato un trattamento con un chinolonico. La clindamicina è efficace nel 90% dei casi e la doxiciclina, l'azitromicina e la claritromicina nell'80%. In pazienti trattati in maniera empirica con azitromicina il fallimento terapeutico risultante in setticemia causata da isolati macrolide-resistenti è stato ampiamente documentato. Come già notato in precedenza, il tasso di resistenza a tutti questi antibiotici è più basso in alcuni Paesi e più alto in altri: l'amoxicillina ad alto dosaggio resta la migliore opzione terapeutica in tutto il mondo.

Terapia dei pazienti ospedalizzati La polmonite da pneumococco è facilmente trattabile con antibiotici β-lattamici. I dosaggi standard illustrati nella tabella 128-5 sono accettabili per i ceppi con resistenza intermedia e verso molti isolati completamente resistenti. I farmaci raccomandati includono ceftriaxone e cefotaxime. Anche l'ampicillina è largamente utilizzata, di solito nella forma ampicillina/sulbactam. La buona efficacia dei chinoloni di nuova generazione come moxifloxacina, dei macrolidi come azitromicina e della clindamicina è stata descritta in precedenza. Sulla base di considerazioni *in vitro*, la vancomicina sembra essere uniformemente attiva verso gli pneumococchi; questo farmaco, o in alternativa un chinolonico, dovrebbe essere utilizzato in associazione con una cefalosporina di terza generazione per iniziare il trattamento in un soggetto che potrebbe essere stato infettato da un ceppo altamente resistente agli antibiotici. I pazienti che potrebbero avere reazioni allergiche severe con le penicilline o le cefalosporine dovrebbero essere trattati con un carbapenemico (per es., imipenem-cilastatina), un chinolonico o la vancomicina. Il fallimento precoce dovrebbe far pensare alla possibilità di farmacoresistenza. Infezioni localizzate (come l'empiema) dovrebbero essere individuate e trattate appropriatamente.

Durata della terapia La durata ottimale della terapia della polmonite da pneumococco non è codificata. Gli pneumococchi spariscono dall'espettorato nel giro di alcune ore dalla prima dose di un antibiotico efficace e una singola

TABELLA 128-5 REGIMI PER IL TRATTAMENTO DELLA POLMONITE DA PNEUMOCOCCO NELL'ADULTO[a]

Via di somministrazione, farmaco	Dosaggio[b]
Terapia orale	
Amoxicillina	1 g ogni 8 ore
Chinolone, per es., levofloxacina	500 mg ogni 24 ore
Telitromocina	800 mg ogni 24 ore
Terapia parenterale	
Penicillina[c]	3-4 mU ogni 4 ore
Ampicillina	1-2 g ogni 6 ore
Ceftriaxone	1 g ogni 12-24 ore
Cefotaxime	1-2 g ogni 6-8 ore
Chinolone, per es., gatifloxacina	400 mg ogni 24 ore
Imipenem	500 mg ogni 6 ore
Vancomicina[d]	500 mg ogni 6 ore

[a] Questi regimi sono raccomandati per la terapia dopo aver posto una diagnosi presuntiva di polmonite pneumococcica sulla base di un campione di espettorato colorato con colorazione Gram, oppure dopo sostituzione della terapia empirica con antibiotici a più ampio spettro, quando la diagnosi di polmonite pneumococcica è stata accertata con la coltura. Quando non si può ottenere un valido campione di espettorato, il sospetto che batteri patogeni diversi svolgano un ruolo deve far scegliere altri schemi terapeutici efficaci verso tutti gli agenti ipotizzati. Il lettore può fare riferimento alle linee guida per il trattamento empirico delle polmoniti acquisite in comunità.
[b] La terapia va continuata per 5 giorni dopo lo sfebbramento, senza superare i 7-10 giorni totali. Si può passare dalla terapia parenterale a quella orale appena il paziente riesce a tollerarla.
[c] Questo regime è citato più per ragioni storiche che per uso pratico. Lo spettro è decisamente ristretto, sebbene accettabile quando un espettorato colorato con colorazione Gram dimostri la presenza di soli pneumococchi. In ogni caso, la necessità di somministrazioni frequenti a causa della breve emivita della penicillina rende questo regime impraticabile.
[d] Efficacia non provata dall'estesa esperienza clinica disponibile per gli altri regimi.

dose di procaina penicillina, che mantiene un livello efficace per 24 ore, si è rivelata curativa in giovani per il resto sani in un'era in cui tutti gli isolati erano sensibili. All'inizio dell'era degli antibiotici molti clinici trattavano la polmonite da pneumococco per 5-7 giorni. In assenza di dati che suggeriscano la necessità di trattamenti più lunghi i clinici più giovani tendono a trattare l'infezione per 10-14 giorni. Secondo l'Autore qualche giorno di stretta osservazione e di terapia parenterale seguiti da un'antibioticoterapia orale – con una durata di trattamento che non deve superare i 5 giorni da quando il paziente è sfebbrato – potrebbe essere l'approccio migliore per il trattamento della polmonite da pneumococco anche in caso di batteriemia. Nei casi con coinvolgimento di una seconda sede di infezione (per es., empiema o artrite settica) vengono richiesti trattamenti più prolungati.

Meningite (Tab. 128-6) La meningite da pneumococco dovrebbe essere trattata inizialmente con ceftriaxone e vancomicina. Dosi equivalenti di cefotaxime o cefepime possono essere utilizzate in sostituzione al ceftriaxone. Le cefalosporine dovrebbero in generale essere efficaci verso molti – ma non tutti – gli isolati e dovrebbero facilmente superare la barriera ematoencefalica; tutti gli isolati dovrebbero essere sensibili alla vancomicina, ma questa molecola ha una capacità erratica di superare la barriera ematoencefalica. Se gli isolati si sono dimostrati sensibili o di resistenza intermedia, il trattamento dovrebbe essere continuato con il ceftriaxone e la vancomicina dovrebbe essere interrotta. Se il microrganismo si è dimostrato resistente, il trattamento con entrambi i farmaci dovrebbe essere continuato. Molti studi sperimentali condotti su animali suggeriscono un beneficio derivante dall'associazione con la rifampicina, ma studi *in vitro* hanno messo in risalto un antagonismo tra questo farmaco e il ceftriaxone o la vancomicina: in assenza di dati che documentino l'efficacia sull'uomo l'Autore non raccomanda l'aggiunta di rifampicina. L'imipenem può essere utilizzato in sostituzione delle cefalosporine in pazienti con reazioni allergiche pericolose per la vita documentate verso gli antibiotici β-lattamici. La durata della terapia per la meningite da pneumococco è di 10 giorni. Uno studio recente ha dimostrato l'efficacia della cosomministrazione di glucocorticoidi (Cap. 376).

Endocardite L'endocardite da pneumococco è associata a una rapida distruzione delle valvole cardiache. In attesa dei risultati sulla sensibilità, il trattamento dovrebbe essere iniziato con ceftriaxone o cefotaxime; se la prevalenza di ceppi altamente resistenti è in crescita, potrebbe essere prudente associare la vancomicina fino a quando siano disponibili i dati relativi alla sensibilità. *In vitro* gli aminoglicosidi risultano in qualche modo sinergici, mentre la rifampicina e i chinoloni sono antagonisti dei β-lattamici nei confronti degli pneumococchi; non esiste una chiara evidenza negli studi *in vivo* che l'aggiunta di questi antibiotici al regime sia di beneficio.

ALTRE MODALITÀ TERAPEUTICHE L'aggiunta di drotrecogina (una preparazione con proteina C attivata), può essere di beneficio nel trattamento di individui con sepsi severe da pneumococco. I glucocorticoidi e gli inibitori di TNF-α, IL-1 o il fattore attivante le piastrine non hanno invece portato beneficio.

PREVENZIONE

Vaccino polisaccaridico capsulare Il vaccino polisaccaridico capsulare di pneumococco, somministrato ai soggetti adulti fin dai primi anni'80, contiene 25 μg per dose di polisaccaride capsulare dei 23 sierotipi prevalenti di *S. pneumoniae*. La vaccinazione riesce a stimolare la risposta anticorpale verso la maggior parte dei sierotipi nella maggior parte dei riceventi. Uno studio caso-controllo ha dimostrato un tasso di protezione dell'85% in un periodo ≥5 anni in adulti <55 anni (Tab. 128-7). Il livello e la durata della protezione diminuiscono con l'avanzare dell'età. Altri studi hanno dimostrato un tasso generale di protezione nella popolazione adulta del 50-70%. Nei sottogruppi di popolazione ad alto rischio (per es., soggetti anziani debilitati e individui con patologie polmonari croniche severe), il vaccino non si è dimostrato sicuramente efficace. I soggetti che hanno maggiormente bisogno del vaccino per una scarsa risposta IgG (per es., i pazienti affetti da linfoma o AIDS) non rispondono affatto. Tuttavia, l'Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention ha raccomandato la vaccinazione per lo pneumococco a tutti i soggetti di età superiore ai 2 anni che siano ad alto rischio di contrarre una infezione da pneumococco e/o di avere complicanze severe. Probabilmente, coloro che più necessitano di una vaccinazione sono gli individui con asplenia anatomica o funzionale, che sono soprattutto a rischio di infezioni potenzialmente letali. Altri soggetti che potrebbero rientrare in queste raccomandazioni sono coloro che: 1) hanno una età superiore a 65 anni; 2) hanno una fuoriuscita liquorale, sono affetti da diabete mellito, fanno abuso di alcol, o con cirrosi epatica, insufficienza renale cronica, patologie polmonari croniche o una malattia cardiovascolare avanzata; 3) sono in uno stato di immunocompromissione associato a un aumentato rischio di infezione da pneumococco (per es., soggetti con mieloma multiplo, linfoma, malattia di Hodgkin, infezione da HIV, trapiantati d'organo, o in terapia cronica con glucocorticoidi); 4) sono geneticamente predisposti a un rischio aumentato (per es., nativi americani, nativi dell'Alaska); 5) frequentano un ambiente particolarmente a rischio per una trasmissione epidemica (per es., asili nido).

Le raccomandazioni riguardanti i richiami non sono ben definite. Un singolo richiamo è previsto per i soggetti di età superiore ai 65 anni se sono passati più di 5 anni dalla prima vaccinazione. Dato che i livelli anticorpali diminuiscono e manca una risposta anamnestica, sembra più ragionevole ripetere semplicemente un richiamo a 5 anni di distanza, specialmente in coloro che hanno superato i 65 anni, in chi tende a non avere alcuna reazione avversa al vaccino e nei pazienti splenectomizzati.

Vaccino pneumococcico proteina-coniugato Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico non è indicato in bambini di età inferiore a 2 anni, poiché il sistema immunitario non risponde bene agli antigeni polisaccaridici. La coniugazione del polisaccaride a una proteina dà luogo a un immunogeno che è efficace nei lattanti e bambini. I primi studi sul vaccino pneumococcico proteina-coniugato costituito dal materiale capsulare dei sette sierotipi che più facilmente causano infezione nei bambini (Prevnar) hanno mostrato una riduzione del 98% della setticemia e della meningite e del 67% dell'otite media causata dai sierotipi vaccinali. Da quando è stato distribuito in larga scala nel 2000, l'uso di questo vaccino ha portato a una drastica riduzione dell'incidenza di malattie invasive da pneumococco nel lattante e nel bambino (Fig. 128-4). Anche il tasso di colonizzazione si è significativamente ridotto. In un villaggio dell'Alaska la possibilità di essere portatori dei ceppi del vaccino era diminuita dal 55 al 10% nei bambini e dal 15 al 5% negli adulti. Sono in fase conclusiva con buoni risultati studi su vaccini proteina-coniugati che comprendano antigeni di più di sette sierotipi infettanti.

L'incidenza di malattie invasive da pneumococco è diminuita anche tra i bambini non vaccinati e tra gli adulti ai quali il vaccino non è mai stato somministrato (Fig. 128-4). Questo decremento mette in luce il cosiddetto "effetto branco" – cioè l'impatto di una vaccinazione di larga scala sui membri della popolazione non vaccinati – ed è probabilmente legato all'effetto del vaccino coniugato sui portatori dei sierotipi vaccinali a livello nasofaringeo. Un altro effetto dell'utilizzo di questo vaccino su larga

TABELLA 128-6 TERAPIA DELLA MENINGITE PNEUMOCOCCICA

Circostanza	Gestione appropriata[a]
Diagnosi di meningite pneumococcica; sensibilità antibiotica ignota	Trattare con ceftriaxone, 1-2 g ogni 12 ore, più vancomicina, 500 mg ogni 6 ore, fino alla disponibilità dell'antibiogramma
Antibiogramma disponibile	Continuare il trattamento con il solo ceftriaxone se il microrganismo è sensibile o a sensibilità intermedia; continuare con ceftriaxone più vancomicina se il microrganismo è resistente
Grave allergia alle penicilline	Trattare con imipenem, 500 mg ogni 6 ore, piuttosto che con un β-lattamico

[a] Il trattamento va proseguito per 5-7 giorni dopo lo sfebbramento o per un totale di 10 giorni.

TABELLA 128-7 EFFICACIA PROTETTIVA DEL VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO POLIVALENTE POLISACCARIDICO[a]

Età, anni	Numero di coppie caso-controllo	Anni trascorsi dall'ultima vaccinazione <3	3-5	>5
<55	125	93	89	85
55-64	149	88	82	75
65-74	213	80	71	58
75-84	188	67	53	32
≥85	133	46	22	−13

[a] Risultati di uno studio caso-controllo riguardante tutti i casi di malattia pneumococcica invasiva nel Connecticut durante 7 anni (1984-1990). I soggetti vaccinati furono confrontati con soggetti di controllo e il tasso di malattia pneumococcica invasiva fu messo in relazione all'età e al periodo trascorso dalla vaccinazione. I dati, che mostrano un'efficacia protettiva, dimostrano che, entro 5 anni dalla vaccinazione, i tassi protettivi diminuiscono con l'età – per esempio, dal 90% circa nelle persone con meno di 65 anni di età a meno del 50% nelle persone di età uguale o superiore a 85 anni. La protezione decade anche con l'aumento del tempo trascorso tra la vaccinazione e l'infezione e questa diminuzione è preminente nei pazienti più anziani.

Fonte: ED Shapiro et al., *N Engl J Med* 325:1453, 1991; riproduzione autorizzata.

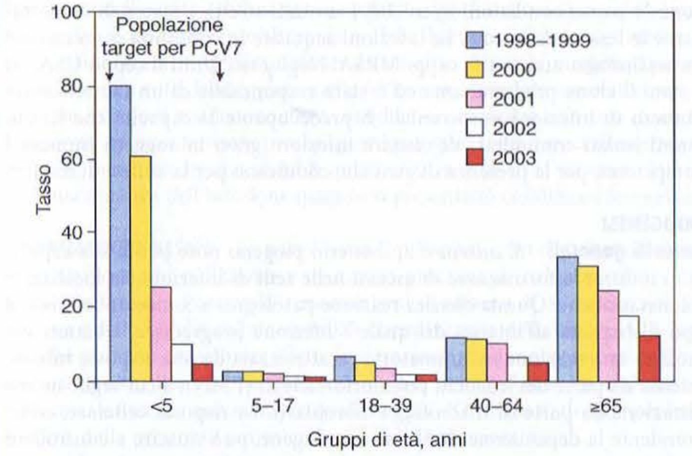


FIGURA 128-4 **Figura 128-4. Tasso della malattia invasiva da pneumococco per 100 000.** La popolazione (*asse verticale*) è rappresentata per ogni anno a partire dal 2000 (*barre*) per differenti gruppi di età (*asse orizzontale*). La malattia invasiva da pneumococco è più comune alle età estreme. L'incidenza in tutti gruppi di età si è ridotta drasticamente negli ultimi 5 anni. La riduzione osservata riflette l'effetto diretto e indiretto ("effetto branco") della diffusione su larga scala del vaccino pneumococcico eptavalente proteina-coniugato (PCV7; vedi testo). (*Da Centers for Disease Control and Prevention*, MMWR 54: 893-2005.)

scala è la minore percentuale di tutte le patologie da pneumococco causate da isolati antibiotico-resistenti, un trend che riflette il target del vaccino per i ceppi maggiormente antibiotico-resistenti. Un effetto non voluto del vaccino è stato l'incremento delle infezioni causate dai sierotipi non inclusi nel vaccino (*rimpiazzo dei sierotipi*) che, oltre tutto, stanno anche incrementando l'espressione di antibiotico-resistenza. Come è stato fatto notare in precedenza, l'incidenza generale delle patologie da pneumococco in tutte le fasce della popolazione sta costantemente diminuendo. Per ulteriori informazioni il lettore può far riferimento al Red Book Online dell'American Academy of Pediatrics (*http://aapredbook. aappubblications. org*).

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS AND AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE: Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 113:1451, 2004

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States 1998-2003. MMWR 54:893, 2005

FEDSON DS, MUSHER DM: Pneumococcal vaccine, in *Vaccines*, 4th ed, SA Plotkin, EA Mortimer Jr (eds). Philadelphia, Saunders, 2003

KARLOWSKY JA et al: Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). Clin Infect Dis 36:963, 2003

LEXAU CA et al: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 294:2043, 2005

MANDELL LA et al: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 37:1405, 2003

MUSHER DM: Pneumococcal vaccine—direct and indirect ("herd") effects (editorial). N Engl J Med 354:1522, 2006

———: *Streptococcus pneumoniae*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2004

——— et al: A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. Arch Intern Med 161:2538, 2001

TUOMANEN EI et al (eds): *The Pneumococcus*. Washington, DC, ASM Press, 2004

129 Infezioni stafilococciche

Franklin D. Lowy

Staphylococcus aureus, il germe più virulento fra le diverse specie stafilococciche, ha dimostrato la propria versatilità rimanendo un'importante causa di morbilità e mortalità nonostante la disponibilità di numerosi ed efficaci antibiotici antistafilococcici. *S. aureus* è un patogeno multipotente, capace di causare malattia con meccanismi dipendenti e indipendenti dalla sintesi di tossine, responsabile di infezioni sia nosocomiali sia comunitarie, con uno spettro che va da lievi forme cutanee a gravi infezioni sistemiche.

Gli "altri" stafilococchi, globalmente definiti stafilococchi coagulasi-negativi (*coagulase-negative staphylococci*, CoNS), sono considerevolmente meno virulenti di *S. aureus*, ma rimangono importanti patogeni in particolari situazioni cliniche, che includono le infezioni associate a dispositivi protesici, sebbene non siano limitate a esse.

MICROBIOLOGIA E TASSONOMIA

Gli stafilococchi sono cocchi Gram-positivi della famiglia delle *Micrococcaceae* che alla colorazione di Gram si possono identificare in aggregati a forma di grappolo (Fig. 129-1), sono catalasi-positivi (a differenza delle specie streptococciche), non mobili, aerobi e anaerobi facoltativi. Questi microrganismi sono particolarmente resistenti e capaci di sopravvivere a lungo sulle superfici ambientali in varie condizioni.

Più di 30 specie stafilococciche sono patogene. Una semplice strategia per l'identificazione delle specie clinicamente più importanti è riportata nella figura 129-2. Sistemi diagnostici automatizzati, così come in kit, sono disponibili per la caratterizzazione biochimica di tutte le specie stafilococciche, così come test basati sul DNA. *S. aureus* si distingue dalle altre specie stafilococciche, salvo poche eccezioni, per la sua capacità di sintetizzare la coagulasi, un enzima di superficie che converte il fibrinogeno in fibrina. Anche kit al lattice pensati per identificare la proteina A e il fattore di agglutinazione sono in grado di distinguere *S. aureus* dalle altre specie stafilococciche clinicamente rilevanti. *S. aureus* è inoltre capace di fermentare il mannitolo, è positivo per la proteina A e produce DNasi. Sulle piastre di agar-sangue *S. aureus* tende a formare colonie color oro β-emolitiche, a differenza dei CoNS, che formano colonie bianche non emolitiche.

Determinare se più isolati, in particolare di CoNS, ottenuti da uno stesso paziente siano o meno identici è importante per discriminare un contaminante da un reale patogeno. Definire se più isolati da pazienti diversi siano o meno identici è importante nel caso si sospetti un'epidemia nosocomiale che potrebbe essere causata da una fonte comune, per esempio un'apparecchiatura medica contaminata. I test biochimici, spesso eseguiti in as-

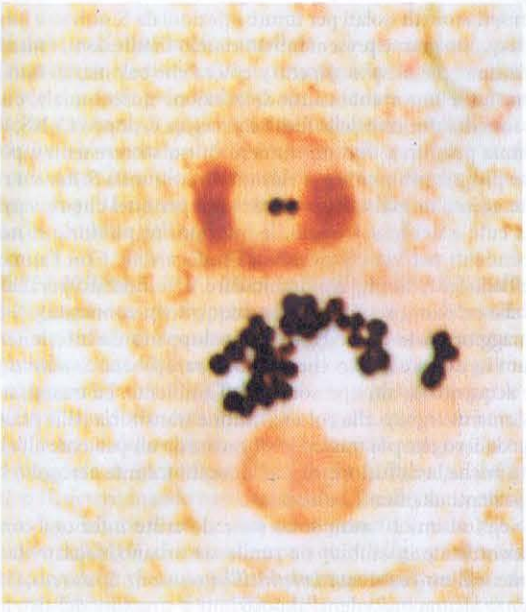


FIGURA 129-1 **Colorazione secondo Gram di *S. aureus*** in un campione di espettorato con leucociti polimorfonucleati. (*Da: FD Lowy: Staphylococcus aureus infections. Riproduzione autorizzata dal N Eng J Med 339: 520, 1998 © Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.*)

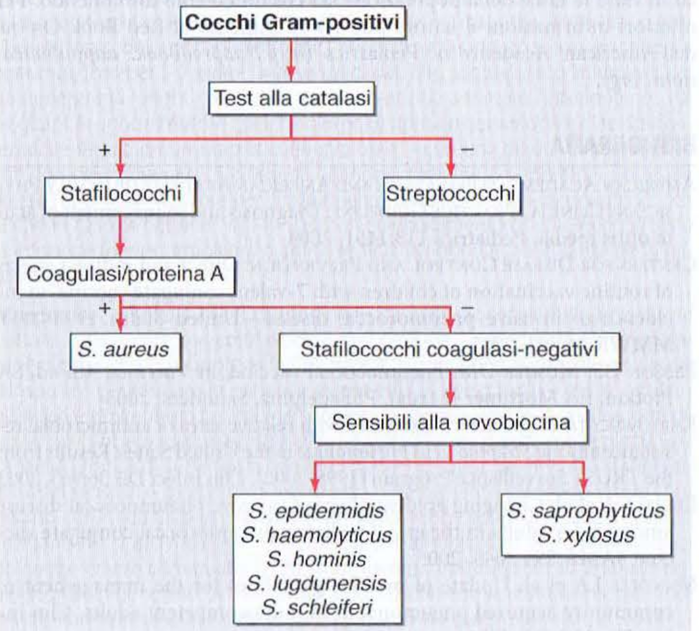


FIGURA 129-2 Caratterizzazione biochimica degli stafilococchi: algoritmo degli esami biochimici utilizzati per discriminare gli stafilococchi clinicamente importanti. Per identificare tutte le specie sono necessari esami aggiuntivi.

sociazione con i test di sensibilità agli antibiotici, sono stati utilizzati come metodo relativamente semplice per distinguere le diverse specie o i differenti isolati stafilococcici; a questo scopo possono essere impiegate anche tecniche di tipizzazione molecolare più sofisticate, quali l'elettroforesi pulsata su gel e tecniche di sequenziamento.

INFEZIONI DA *S. AUREUS*

EPIDEMIOLOGIA

S. aureus fa parte della normale flora umana: circa il 25-50% delle persone sane è persistentemente o transitoriamente colonizzato da *S. aureus*; il tasso di colonizzazione è più elevato fra i pazienti affetti da diabete insulino-dipendente, nei soggetti con infezione da HIV, nei tossicodipendenti per via endovenosa, nei pazienti sottoposti a emodialisi e nei soggetti con lesioni cutanee. Le narici rappresentano la più comune sede di colonizzazione; altre sedi che possono essere colonizzate sono rappresentate da cute, in particolare quando è lesa, vagina, ascelle, perineo e orofaringe. Le sedi di colonizzazione rappresentano un serbatoio di isolati per future infezioni da *S. aureus* e i soggetti colonizzati da questo germe presentano un rischio di infezioni, causate dall'isolato colonizzante, più elevato rispetto a coloro che colonizzati non sono.

S. aureus è un'importante causa di infezione nosocomiale, costituendo la prima causa di infezione della ferita chirurgica e, dopo i CoNS, la seconda di batteriemia primitiva, con un numero di isolati resistenti a più farmaci che diviene progressivamente più elevato. In comunità *S. aureus* rimane un importante agente di malattia, in particolare per quel che riguarda le infezioni della cute e dei tessuti molli, le infezioni respiratorie e, nei soggetti tossicodipendenti per via endovenosa, l'endocardite. Con l'aumento della diffusione della terapia infusiva domiciliare, è aumentato parallelamente il numero delle infezioni stafilococciche acquisite in comunità.

Nella maggior parte dei soggetti che sviluppano un'infezione da *S. aureus* l'isolato in causa è quello che li colonizza, sebbene *S. aureus* possa anche essere acquisito da altre persone o dall'ambiente. La trasmissione si verifica di norma in seguito alla colonizzazione transitoria delle mani del personale ospedaliero che poi trasferisce il germe da un paziente all'altro; è stata riportata anche la diffusione di stafilococchi tramite aerosol o secrezioni nasali da pazienti altamente colonizzati.

Negli ultimi 10 anni sono state descritte infezioni comunitarie, identificate in ambito sia rurale sia urbano, causate da *S. aureus* meticillino-resistente (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA), in soggetti senza alcuna precedente esposizione a strutture del sistema sanitario. Le denunce documentano un drammatico cambiamento nell'epidemiologia delle infezioni da MRSA. Le epidemie si sono diffuse tra le più disparate categorie di persone come i carcerati, gli atleti, i nativo-americani e i tossicodipendenti. Fattori di rischio comuni in queste epidemie includono le scarse condizioni igieniche, i contatti stretti, i materiali contaminati e le lesioni della cute. Le infezioni acquisite in comunità sono causate da un limitato numero di ceppi MRSA. Negli Stati Uniti il ceppo USA300 è stato il clone predominante ed è stato responsabile di un incrementato numero di infezioni nosocomiali. È preoccupante la capacità che hanno questi isolati comunitari di causare infezioni gravi in soggetti immunocompetenti, per la presenza di geni che codificano per la sintesi di tossine.

PATOGENESI

Concetti generali *S. aureus* è un batterio piogeno noto per la sua capacità di indurre la formazione di ascessi nelle sedi di infezioni sia localizzate sia metastatiche. Questa classica reazione patologica a *S. aureus* definisce il tipo di risposta all'interno del quale l'infezione progredisce. I batteri stimolano una reazione infiammatoria caratterizzata da una risposta iniziale intensa da parte dei leucociti polimorfonucleati (PMN), a cui segue un'infiltrazione da parte di macrofagi e fibroblasti. La risposta cellulare, comprendente la deposizione di fibrina e collagene, può riuscire a controllare l'infezione oppure questa si può estendere ai tessuti circostanti o al torrente circolatorio.

Nelle malattie stafilococciche tossino-mediate l'infezione clinica non è presente invariabilmente; per esempio, una volta che la tossina è stata prodotta nel cibo, l'intossicazione alimentare stafilococcica si può sviluppare in assenza di batteri vitali. Nella sindrome da shock tossico stafilococcico (*toxic shock syndrome*, TSS), le condizioni che permettono l'elaborazione di tossine a livello del sito di colonizzazione, per esempio la presenza di un tampone assorbente vaginale, sono sufficienti per l'istaurarsi della malattia clinica.

Genoma di *S. aureus* L'intero genoma è stato sequenziato per diversi isolati di *S. aureus* e ciò ha permesso di ottenere alcune importanti informazioni: 1) vi è un elevato tasso di similitudine nella sequenza nucleotidica fra ceppi diversi; 2) una quantità relativamente elevata di informazioni genetiche è acquisita attraverso lo scambio orizzontale con altre specie batteriche; 3) *S. aureus* contiene isole di "patogenicità" uniche o "genomiche", elementi genetici mobili che comprendono gruppi di geni che codificano per enterotossine ed esotossine o per determinanti della resistenza batterica. Fra i geni contenuti in queste isole vi sono quelli che trasportano *mecA*, il gene responsabile della resistenza alla meticillina. Queste isole meticillino-resistenti sono state definite cassette cromosomiche stafilococciche (*staphylococcal cassette chromosomes*, SCC*mec*) e hanno dimensioni variabili fra 20 e 60 kb. A oggi sono state identificati cinque SCC*mec*, di cui i tipi 4 e 5 sono risultati associati a ceppi di MRSA acquisiti in comunità.

Un numero limitato di cloni MRSA è responsabile della maggior parte delle infezioni acquisite in comunità o in ambito ospedaliero in tutto il mondo. Un confronto tra questi ceppi e quelli responsabili delle prime epidemie (per es., i ceppi dei fagi 80/81 negli anni '50) ha evidenziato che la sequenza nucleotidica si è preservata invariata nel tempo. Questa osservazione suggerisce che questi ceppi batterici posseggano dei determinanti che favoriscono la loro sopravvivenza e diffusione.

Regolazione dei geni che esprimono la virulenza Sia nelle patologie da *S. aureus* tossino-mediate sia in quelle indipendenti dalla produzione di tossine, l'espressione dei determinanti di virulenza associati all'infezione dipende da una serie di geni regolatori (per es., i geni regolatori accessori [*agr*] e il regolatore accessorio stafilococcico [*sar*]) che in modo coordinato controllano l'espressione dei geni che codificano per la virulenza. Il gene regolatore *agr* è parte di una via di traduzione del segnale sensibile al quorum (*quorum-sensing*) e risponde alla densità batterica. In vitro le proteine stafilococciche di superficie vengono sintetizzate durante la fase di crescita batterica esponenziale, mentre le proteine di secrezione, come la tossina α, le enterotossine e numerosi enzimi, vengono rilasciate durante la fase di crescita post-esponenziale.

È stato ipotizzato che questi geni regolatori svolgano una funzione simile anche in vivo. Un processo invasivo efficace richiede l'espressione sequenziale di questi diversi elementi batterici. Le adesine batteriche sono necessarie per iniziare la colonizzazione delle superfici tissutali dell'ospite. Il successivo rilascio degli enzimi permette alla colonia di ottenere il supporto nutrizionale e ai batteri di diffondersi ai tessuti adiacenti. Gli studi che utilizzano ceppi mutanti, caratterizzati dall'inattivazione di questi geni regolatori, dimostrano una ridotta virulenza in numerosi modelli animali di infezione da *S. aureus*.

Patogenesi delle infezioni invasive da *S. aureus* Gli stafilococchi sono germi opportunisti e perché possano invadere i tessuti dell'ospite e causare infezione devono verificarsi tutti o almeno una parte dei seguenti eventi: inoculazione e colonizzazione delle superfici tissutali, invasione, elusione del-

la risposta dell'ospite e diffusione metastatica. Per l'inizio dell'infezione stafilococcica è necessaria un'alterazione della barriera cutanea o mucosa; i ceppi colonizzanti o quelli trasferiti da un altro paziente vengono quindi inoculati sulla cute danneggiata, nelle ferite o nel torrente circolatorio.

Nelle infezioni stafilococciche le recidive si verificano con una discreta frequenza, apparentemente perché questi patogeni sono capaci di sopravvivere e di persistere in uno stato di quiescenza in numerosi tessuti e di causare una recidiva dell'infezione quando si presentano condizioni favorevoli.

COLONIZZAZIONE NASALE Le narici sono il principale sito di colonizzazione degli stafilococchi nell'uomo e in questo processo di colonizzazione, nel quale sembra siano coinvolti i meccanismi di attacco di *S. aureus* sia alla mucina nasale sia alle cellule epiteliali cheratinizzate delle narici. Altri fattori che possono contribuire alla colonizzazione sono rappresentati dall'influenza di altra flora nasale residente e dalla densità batterica, dal danno della mucosa nasale, per esempio quello legato all'utilizzo di droghe per inalazione, dalle proprietà antimicrobiche delle secrezioni nasali.

INOCULAZIONE E COLONIZZAZIONE DELLE SUPERFICI TISSUTALI Gli stafilococchi possono essere introdotti all'interno dei tessuti in seguito ad abrasioni modeste, alla somministrazione di farmaci quali l'insulina o al posizionamento di un catetere venoso. Dopo la penetrazione nel tessuto, i batteri si replicano e colonizzano la superficie tissutale. Una famiglia di proteine di superficie di *S. aureus* correlate fra loro, definite MSCRAMM (*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*, componenti microbiche di superficie che riconoscono le molecole adesive della matrice) svolgono un ruolo importante come mediatori dell'adesione a questi siti. Proteine del tipo MSCRAMM, quali la proteina legante la fibronectina, il fattore di coagulazione e le proteine leganti il collagene, permettono ai batteri di colonizzare le diverse superfici tissutali, facilitando l'adesione di *S. aureus* alle superfici dove sono esposti fibronectina, fibrinogeno e collagene.

Sebbene i CoNs siano i germi classicamente conosciuti per la loro capacità di sintetizzare il biofilm e di colonizzare i dispositivi protesici, anche *S. aureus* possiede i geni che codificano per la formazione del biofilm, cioè il locus di adesione intercellulare (*ica*). Il legame con i dispositivi protesici coinvolge spesso l'adesione degli stafilococchi a costituenti del siero che ne hanno ricoperto la superficie, con il risultato che *S. aureus* viene frequentemente isolato in questo tipo di infezioni.

INVASIONE Dopo la colonizzazione gli stafilococchi si replicano nella sede iniziale di infezione elaborando diversi enzimi, fra i quali serinproteasi, ialuronidasi, termonucleasi e lipasi, che facilitano la sopravvivenza dei batteri e la loro diffusione attraverso le superfici tissutali, sebbene il loro esatto ruolo nelle infezioni non sia stato ancora del tutto chiarito. Le lipasi possono inoltre facilitare la sopravvivenza in zone ricche di lipidi, quali i follicoli piliferi, dove spesso ha inizio il processo infettivo. La leucocidina di Panton-Valentine, una delle tossine di *S. aureus*, è citolitica nei confronti di polimorfonucleati, macrofagi e monociti; i ceppi capaci di elaborarla sono stati epidemiologicamente associati a infezioni cutanee e ad altre manifestazioni più severe causate da MRSA acquisiti in comunità. Il ruolo biologico della tossina non è ben definito.

La presenza di segni e sintomi costituzionali si può manifestare in corso di infezioni sia localizzate sia sistemiche. La parete cellulare, costituita da un alternarsi di unità di acido *N*-acetilmuramico e di *N*-acetil glucosamina in associazione con l'acido lipoteicoico, un componente aggiuntivo della parete cellulare, può dare inizio a una risposta infiammatoria che comprende anche la sindrome settica. La tossina stafilococcica α, che determina la formazione di pori in numerose cellule eucariote, può anch'essa dare inizio alla risposta infiammatoria con il quadro clinico caratteristico della sepsi.

ELUSIONE DEI MECCANISMI DI DIFESA DELL'OSPITE L'elusione dei meccanismi di difesa dell'ospite è un momento critico nel processo di invasione. Gli stafilococchi possiedono una microcapsula polisaccaridica dotata di capacità antifagocitiche. La maggior parte delle infezioni umane da *S. aureus* è sostenuta dai tipi capsulari 5 e 8 e la capsula sembra svolgere un ruolo importante anche nella formazione degli ascessi. I polisaccaridi capsulari presentano cariche di tipo zwitterionico, caratterizzate cioè dalla presenza di molecole caricate sia positivamente sia negativamente, e svolgono un ruolo critico nel processo di formazione dell'ascesso. La proteina A, una MSCRAMM unica di *S. aureus*, agisce come un recettore per Fc, legando quindi le porzioni Fc delle IgG appartenenti alle sottoclassi 1, 2 e 4 e prevenendo pertanto l'opsonofagocitosi da parte dei PMN. Sia la proteina stafilococcica inibente la chemiotassi (*chemotaxis inhibitory protein of staphylococci*, CHIPS – una proteina che viene secreta) che la proteina di aderenza extracellulare (*extracellular adherence protein*, EAP – una proteina di superficie) interferiscono con la migrazione dei PMN verso il sito di infezione. Può inoltre favorire il superamento delle difese dell'ospite l'elemento catabolico dell'arginina mobile (*arginine catabolic mobile element*, ACME), un cluster di geni rappresentato solo nel clone USA300.

Un ulteriore meccanismo coinvolto nell'elusione della risposta immune dell'ospite è la capacità di *S. aureus* di sopravvivere all'interno delle cellule: sia i fagociti professionisti sia quelli non professionisti sono capaci di internalizzare *S. aureus* e l'internalizzazione nelle cellule endoteliali protegge il batterio dai meccanismi di difesa dell'ospite. L'internalizzazione determina inoltre modificazioni cellulari, quali l'espressione di integrine e di recettori per Fc, e il rilascio di citochine, che possono contribuire alle manifestazioni sistemiche dell'infezione, quali la sepsi o la vasculite.

L'ambiente intracellulare favorisce l'espressione fenotipica delle varianti a piccole colonie di *S. aureus*. Questi mutanti auxotrofici menadionici ed epinici mancano generalmente della tossina α e sono capaci di persistere all'interno delle cellule endoteliali. La varianti a piccole colonie si selezionano dopo terapia antibiotica con aminoglicosidi e si riscontrano più frequentemente in siti di infezione cronica come l'osteomielite cronica o nelle secrezioni respiratorie dei pazienti affetti da fibrosi cistica. Queste varianti costituiscono un altro meccanismo capace di spiegare la lunga sopravvivenza degli stafilococchi, dal quale può dipendere un aumentato rischio di recidive. Infine, *S. aureus* può sopravvivere all'interno dei PMN e può utilizzare queste cellule per diffondersi e per disseminarsi in altri tessuti.

Risposta dell'ospite all'infezione da *S. aureus* La risposta primaria all'infezione da *S. aureus* è rappresentata dai PMN, attratti a livello dei siti di infezione da componenti batterici quali i peptidi formilati o il peptidoglicano, e da citochine quali il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) e dalle interleuchine (IL) 1 e 6 rilasciate dai macrofagi attivati e dalle cellule endoteliali.

Sebbene la maggior parte delle persone presenti anticorpi antistafilococcici, non è chiaro se il livello anticorpale sia qualitativamente e quantitativamente sufficiente per proteggere dalle infezioni. Gli anticorpi anticapsulari e anti-MSCRAMM facilitano l'opsonizzazione in vitro e si sono dimostrati protettivi in numerosi modelli animali.

Gruppi a più elevato rischio di infezione Alcune malattie sembrano associate a multipli fattori di rischio per le infezioni da *S. aureus*; nei pazienti diabetici, per esempio, vi sono l'aumento del tasso di colonizzazione da *S. aureus*, l'utilizzo di insulina iniettabile e la possibilità di alterazioni della funzione leucocitaria. I soggetti con alterazioni congenite o acquisite, qualitative o quantitative, della funzione dei PMN presentano un aumento del rischio di infezioni da *S. aureus*; fra questi si devono ricordare i soggetti neutropenici (per es., i pazienti sottoposti a chemioterapia), quelli con deficit del *killing* intracellulare (per es., con malattia granulomatosa cronica) e le persone affette da sindrome di Job o di Chediak-Higashi. Altri gruppi a rischio sono rappresentati dai soggetti con alterazioni cutanee (per es., eczema) e dai portatori di dispositivi protesici.

Patogenesi delle malattie tossino-mediate *S. aureus* produce tre tipi di tossine: le citotossine (vedi sopra), i superantigeni pirogeno-tossina e le tossine esfoliative. Sia dati epidemiologici sia studi condotti su animali suggeriscono che la presenza di anticorpi anti-tossine sia protettiva in caso di TSS, di infezione alimentare stafilococcica e nella sindrome stafilococcica della cute ustionata (*staphylococcal scalded skin sindrome*, SSSS). La malattia si sviluppa dopo la sintesi e l'assorbimento delle tossine, a cui segue la risposta tossino-indotta dell'ospite.

ENTEROTOSSINE E TOSSINA DI TIPO 1 DELLA SINDROME DA SHOCK TOSSICO I superantigeni pirogeno P-tossina rappresentano una famiglia di proteine a basso peso molecolare, simili strutturalmente, responsabili di due forme di patologia: TSS e intossicazione alimentare. La TSS si manifesta in seguito alla capacità delle enterotossine e di TSST-1 di agire come mitogeno per le cellule T. Nel normale processo di presentazione dell'antigene, questo viene inizialmente processato all'interno della cellula e quindi i peptidi vengono presentati nel complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) di tipo II, determinando così una risposta T-cellulare controllata. L'enterotossina si lega invece direttamente alla regione non variabile dell'MHC, fuori dal canale dell'MHC di classe II, e può quindi legare i recettori T-cellulari attraverso le catene vβ causando una drammatica espansione dei cloni T-cellulari e potendo costituire fino al 20% della popolazione T-cellulare totale.

Come risultato di questa espansione T-cellulare si verifica l'equivalente di una "tempesta citochinica", con il rilascio di mediatori infiammatori quali interferone (IFN) γ, IL-1, IL-6, TNF-α e TNF-β, il cui risultato è una patologia sistemica che produce una serie di segni e sintomi che mimano il

quadro dello shock endotossinico, sebbene il meccanismo patogenetico sia diverso. Si ipotizza che uno dei fattori che contribuiscono al TTS sia rappresentato dal rilascio delle endotossine dal tratto gastrointestinale, che può incrementare sinergicamente gli effetti della tossina.

Una regione differente della tossina è responsabile dei sintomi dell'intossicazione intestinale. Le enterotossine sono termostabili e tali possono rimanere anche in condizioni che determinano la morte dei batteri. La malattia è causata dall'ingestione di tossina preformata ed è quindi caratterizzata da un'incubazione di breve durata (da 1 a 6 ore). La tossina stimola il nervo vago e il centro del vomito a livello cerebrale e forse anche l'attività peristaltica intestinale.

TOSSINA ESFOLIATIVA E SINDROME STAFILOCOCCICA DELLA CUTE USTIONATA Le tossine esfoliative, responsabili della SSSS, nell'uomo possono essere suddivise in due sierotipi, ETA e ETB, che agiscono distruggendo i desmosomi che collegano due cellule adiacenti. Sebbene il meccanismo rimanga incerto, alcuni studi suggeriscono che le tossine possono esercitare un'attività serinproteasica che, attraverso meccanismi non ancora del tutto chiariti, determina l'inizio dell'esfoliazione, causando una rottura a livello dello strato granuloso dell'epidermide, con la conseguente desquamazione cutanea superficiale che è caratteristica di questa patologia.

DIAGNOSI

Le infezioni sostenute da *S. aureus* possono essere rapidamente diagnosticate tramite colorazione di Gram (Fig. 129-1) ed esame microscopico del contenuto dell'ascesso o del tessuto infetto. Di norma le colture allestite con tecniche di routine permettono l'isolamento del germe, mentre le emocolture sono talvolta positive anche in corso di infezioni extravascolari. Gli esami basati sull'utilizzo della reazione polimerasica a catena (*polymerase chain reaction*, PCR) sono stati utilizzati per la diagnosi rapida di infezione da *S. aureus* e sono impiegati sempre più frequentemente nei laboratori di microbiologia clinica, mentre gli esami sierologici, finora, non si sono dimostrati utili nella diagnosi delle infezioni stafilococciche. Definire se un paziente con una batteriemia da *S. aureus* documentata abbia anche l'endocardite o un focolaio metastatico di infezione rimane ancora oggi una sfida diagnostica (vedi oltre, "Batteriemia, sepsi ed endocardite infettiva").

SINDROMI CLINICHE (Tab. 129-1)

TABELLA 129-1 MALATTIE COMUNI CAUSATE DA *S. AUREUS*

Infezioni della cute e dei tessuti molli
Follicolite
Foruncolo, favo
Cellulite
Impetigine
Mastite
Infezione della ferita chirurgica
Idrosadenite suppurativa
Infezioni muscolo-scheletriche
Artrite settica
Osteomielite
Piomiosite
Ascesso dello psoas
Infezioni delle vie respiratorie
Polmonite associata a ventilazione o nosocomiale
Emboli settici polmonari
Polmonite postvirale (per es., influenza)
Empiema
Batteriemia e sue complicanze
Sepsi, shock settico
Focolai metastatici di infezione (rene, articolazioni, ossa, polmone)
Endocardite infettiva
Endocardite infettiva
Associata all'uso di droghe per via endovenosa
Su valvola nativa
Su valvola protesica
Nosocomiale
Infezioni correlate a dispositivo medio (per es., cateteri endovascolari, protesi articolari)
Malattie tossino-mediate
Sindrome da shock tossico
Intossicazione alimentare
Sindrome stafilococcica della cute ustionata
Infezioni invasive causate da MRSA acquisiti in comunità
Fascite necrotizzante
Sindrome di Waterhouse-Friderichsen
Polmonite necrotizzante
Porpora fulminante

Infezioni della cute e dei tessuti molli

S. aureus causa numerose infezioni cutanee i cui fattori predisponenti includono malattie della pelle, lesioni cutanee, quali punture d'insetto o traumi minori, iniezioni, per esempio nel diabete o in caso di uso di stupefacenti per via endovenosa, e scarsa igiene personale. Queste infezioni sono caratterizzate dalla formazione di vescicole contenenti pus, che spesso compaiono inizialmente a livello dei follicoli piliferi e che successivamente si diffondono ai tessuti circostanti. La *follicolite* è un'infezione superficiale che interessa il follicolo pilifero, caratterizzata da un'area centrale purulenta circondata da un'area indurita ed eritematosa. I *foruncoli* sono lesioni più estese e dolenti, che tendono a manifestarsi nelle regioni ricche di peli e umide e che si estendono dal follicolo pilifero per divenire veri e propri ascessi, caratterizzati da un'area centrale purulenta. I *favi* si localizzano nella maggior parte dei casi alla base del collo e sono più estesi e dolorosi, essendo formati dalla confluenza di più lesioni ed estendendosi a interessare gli strati più profondi del tessuto sottocutaneo. In generale, i foruncoli e i favi sono facilmente identificabili per la fuoriuscita spontanea di pus o dopo spremitura delle lesioni.

La *mastite* si sviluppa nell'1-3% delle madri che allattano, si manifesta generalmente 2-3 settimane dopo il parto ed è caratterizzata da quadri diversi, che vanno dalla cellulite alla formazione di ascessi, nei casi più gravi spesso in associazione con segni sistemici quali febbre e brividi.

Altre infezioni cutanee da *S. aureus* sono rappresentate da impetigine, cellulite e idrosadenite suppurativa (infezioni follicolari recidivanti in aree quali l'ascella). *S. aureus* è inoltre una della più comuni cause di infezione della ferita chirurgica.

Si noti che molte di queste sindromi possono essere anche causate da streptococchi di tipo A o meno frequentemente da altre specie streptococciche.

Infezioni muscolo-scheletriche

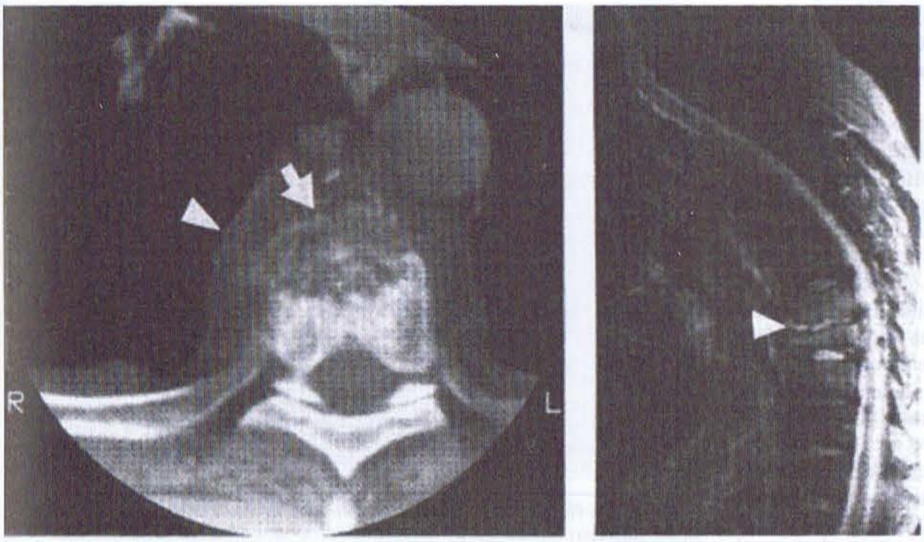
S. aureus è fra le più frequenti cause di infezioni ossee, sia nelle forme di origine ematogena, sia in quelle secondarie a diffusione per contiguità da un'infezione dei tessuti molli.

Nei bambini, l'*osteomielite ematogena* interessa, nella maggior parte dei casi, le ossa lunghe ed è caratterizzata da febbre e dolore osseo o dalla riluttanza del bambino a portare pesi. La conta dei globuli bianchi e la velocità di eritrosedimentazione (VES) sono generalmente elevate, mentre le emocolture sono positive nel 50% circa dei casi. La biopsia ossea per l'esame colturale e per l'esame istopatologico, quando indicata, è generalmente diagnostica. Le radiografie di routine possono essere normali fino a 14 giorni dopo la comparsa dei sintomi, mentre la scintigrafia con ^{99m}Tc fosfonato permette spesso di identificare precocemente le infezioni; la risonanza magnetica (RM) è più sensibile di altre tecniche nel definire una diagnosi radiologica.

Negli adulti l'osteomielite ematogena delle ossa lunghe è meno frequente, mentre l'*osteomielite vertebrale* rappresenta una delle più comuni presentazioni cliniche. Queste infezioni si riscontrano più frequentemente in pazienti con endocardite, in emodialisi, nei diabetici e nei tossicodipendenti per via endovenosa. L'osteomielite vertebrale può presentarsi con un intenso dolore dorsale associato a febbre, ma può avere anche un decorso clinicamente occulto, caratterizzato da dolore dorsale cronico e febbricola. *S. aureus* è il germe che più frequentemente causa ascessi epidurali, una complicanza che può determinare alterazioni neurologiche. Oltre ai sintomi dell'osteomielite, i pazienti lamentano difficoltà a urinare o a camminare o dolore di tipo radicolare; in questi casi l'intervento chirurgico rappresenta spesso un'urgenza medica. La diagnosi più attendibile è basata sulla RM (Fig. 129-3).

Le infezioni ossee che originano da diffusione per contiguità sono generalmente secondarie a infezioni dei tessuti molli, quali quelle associate a ulcere diabetiche o vascolari, chirurgia o traumi. L'esposizione dell'osso, un tratto fistoloso secernente, la mancata guarigione o la presenza di una secrezione persistente suggeriscono l'interessamento dell'osso sottostante, identificabile tramite la coltura e l'esame istopatologico (che, per esempio, può rivelare un'infiltrazione di PMN) dell'osso. La contaminazione del materiale colturale da parte del tessuto adiacente può rendere la diagnosi di osteomielite difficile in assenza di una conferma istologica ed è, inoltre, spesso difficile distinguere fra osteomielite e infezione dei tessuti molli associata a osteite dell'osso sottostante.

S. aureus è la più comune causa di *artrite settica* nei bambini, come negli adulti. Questa infezione è rapidamente progressiva e, se non trattata, può determinare gravi danni articolari. Si presenta con dolore intenso alla mobilizzazione dell'articolazione interessata, associato a tumefazione e febbre; l'aspirazione del liquido articolare mostra un liquido torbido, con oltre 50 000 PMN/μl e gruppi di cocchi Gram-positivi alla colorazione di Gram (Fig. 129-1). Negli adulti l'artrite può essere secondaria a traumi, a interventi chirurgici o a disseminazione ematogena. Le articolazioni interessate



A B

FIGURA 129-3 Osteomielite vertebrale da S. aureus che interessa il disco intervertebrale toracico fra T8 e T9 in un uomo di 63 anni. *A.* La parte inferiore del piatto è danneggiata (*freccia*) ed è presente una massa paraspinale adiacente (*punta di freccia*). ***B.*** Risonanza magnetica sagittale T2-pesata spinale che mostra uno schiacciamento anteriore del corpo vertebrale di T8. *(Da: MA Artinian et al., Images in Clinical medicine. Vertebral osteomyelitis, N Engl J Med 329: 399; 1993. © 1993 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati; riproduzione autorizzata.)*

più di frequente sono rappresentate da ginocchio, spalla, anca e falangi; l'infezione si manifesta spesso in articolazioni precedentemente danneggiate dall'osteoartrite o dall'artrite reumatoide. Si possono inoltre verificare infezioni iatrogene legate all'aspirazione o all'iniezione di sostanze nell'articolazione; in questi casi il paziente riferisce un aumento del dolore e della tumefazione nell'articolazione interessata, in associazione con febbre, dopo la procedura.

La *piomiosite* è una rara infezione dei muscoli scheletrici, presente principalmente nei climi tropicali, che si manifesta in soggetti gravemente immunocompromessi e in soggetti affetti da infezione da HIV. La piomiosite è caratterizzata da febbre, edema e dolore a livello del muscolo interessato. L'aspirazione di materiale dal tessuto malato mette in evidenza la presenza di pus con numerosi leucociti e gruppi di batteri Gram-positivi. Sebbene all'anamnesi possa essere presente un trauma, la patogenesi di questa forma è poco chiara.

Infezioni dell'apparato respiratorio Le infezioni respiratorie causate da *S. aureus* si manifestano in situazioni cliniche particolari. *S. aureus* è causa di gravi infezioni nei neonati e nei lattanti, caratterizzate da dispnea, febbre e insufficienza respiratoria, con quadri radiologici del torace che possono evidenziare pneumatocele (cavità irregolare a bordi sottili) e che possono essere complicate da pneumotorace e da empiema.

Negli adulti le infezioni polmonari da *S. aureus* sono di frequente riscontro nei pazienti intubati degenti presso le unità di terapia intensiva, con quadri clinici polmonari che non si differenziano da quelli sostenuti da altre specie batteriche. I pazienti producono quantità progressivamente più abbondanti di secrezioni respiratorie purulente e vanno incontro a distress respiratorio e febbre, con formazione di nuovi infiltrati polmonari. La differenziazione della polmonite batterica da altre cause di insufficienza respiratoria o da nuovi infiltrati polmonari in pazienti gravemente ammalati è spesso difficile e si basa su un insieme di dati clinici, radiologici e laboratoristici.

Le infezioni respiratorie da *S. aureus* acquisite in comunità sono generalmente secondarie a infezioni virali (l'influenza è la causa più frequente) o a embolizzazioni settiche, per esempio nei tossicodipendenti per via endovenosa. I pazienti possono presentare febbre, espettorato ematico e, a livello dei campi polmonari medi, pneumatocele o infiltrati polmonari multipli. La diagnosi è basata sulla colorazione di Gram e sulla coltura, mentre le emocolture, anche se utili, sono di norma negative.

Batteriemia, sepsi ed endocardite infettiva La batteriemia da *S. aureus* può essere complicata da sepsi, endocardite, vasculite o localizzazioni metastatiche dell'infezione, cioè dalla formazione di raccolte suppurative in altre sedi. Si stima che la frequenza delle localizzazioni secondarie durante un episodio di batteriemia sia del 31%; l'apparato osteoarticolare, i reni e i polmoni sono gli organi più colpiti.

L'identificazione di queste complicanze è spesso difficile, quando vengono utilizzati solo metodi clinici e laboratoristici. Le condizioni cliniche che favoriscono questo tipo di complicanze sono rappresentate da diabete, infezione da HIV e insufficienza renale, ma anche altri fattori sono associati a un aumentato rischio di complicanze, quali le forme di batteriemia da *S. aureus* acquisite in comunità, fatta eccezione per i soggetti tossicodipendenti, le forme in cui non si riesce a identificare un focolaio primario di infezione e la presenza di dispositivi protesici.

Dal punto di vista clinico le sepsi da *S. aureus* si presentano in modo simile a quelle causate da altri batteri ed è di frequente riscontro il noto quadro clinico caratterizzato da progressive alterazioni emodinamiche, che iniziano con l'alcalosi respiratoria e con il riscontro clinico di ipotensione e febbre. La diagnosi microbiologica si basa sulla positività delle emocolture.

L'incidenza globale di endocardite da *S. aureus* negli ultimi 20 anni è aumentata. *S. aureus* è la prima causa di endocardite nel mondo, causando attualmente il 25-35% delle endocarditi infettive. Questo incremento è legato, almeno in parte, a un più diffuso utilizzo di dispositivi endovascolari; l'incidenza di endocardite infettiva nei pazienti con batteriemia da *S. aureus* e catetere endovascolare è risultata pari al 25%, se studiata con l'ecocardiogramma transesofageo. Altri fattori di rischio associati a un aumentato rischio di endocardite infettiva sono la tossicodipendenza per via endovenosa, l'emodialisi, la presenza di dispositivi protesici endovascolari e l'immunodepressione. Nonostante la disponibilità di antibiotici efficaci, la mortalità di queste infezioni rimane ancora elevata, fra il 20 e il 40%, variando sia in base alle caratteristiche dell'ospite che secondo la natura dell'infezione. Le complicanze legate all'endocardite da *S. aureus* sono rappresentate da insufficienza valvolare cardiaca, embolizzazione periferica, disseminazione metastatica e interessamento del sistema nervoso centrale, con la formazione di ascessi cerebrali, complicanza nota dell'endocardite sinistra da *S. aureus*.

S. aureus è attualmente una delle maggiori cause di endocardite in molti Paesi. L'endocardite da *S. aureus* si può riscontrare in quattro diverse situazioni cliniche: 1) endocardite destra, in associazione con l'utilizzo di stupefacenti per via endovenosa; 2) endocardite sinistra su valvola nativa; 3) endocardite su valvola protesica; 4) endocardite nosocomiale. In ognuno di questi quadri clinici l'endocardite viene diagnosticata sulla base dei riscontri clinici, che comprendono: manifestazioni cardiache, quali la presenza di un nuovo soffio valvolare o la variazione di un soffio già presente; interessamento cutaneo, caratteristico dell'endocardite, con presenza di lesioni da vasculite, noduli di Osler o lesioni di Janeway; evidenza di malattia embolica; anamnesi che suggerisca un rischio di batteriemia da *S. aureus*. In assenza di una pregressa terapia antibiotica, le emocolture sono quasi invariabilmente positive. L'ecocardiogramma transtoracico, sebbene meno sensibile rispetto all'ecocardiogramma transesofageo, è meno invasivo e spesso permette di identificare la presenza di vegetazioni.

L'endocardite acuta destra della valvola tricuspide si riscontra nella maggior parte dei casi in soggetti tossicodipendenti per via endovenosa e si caratterizza per la presenza di febbre elevata, di un aspetto clinico sofferente e di dolore toracico pleuritico e per la produzione di espettorato purulento, a volte ematico. La radiografia del torace dimostra la presenza di emboli settici polmonari, costituiti da piccole lesioni periferiche circolari che con il tempo possono andare incontro a cavitazione. Un'elevata percentuale di soggetti non ha alcun dato anamnestico di danno valvolare preesistente e all'esordio della malattia può presentare solo febbre, senza segni di interessamento cardiaco o altre evidenze cliniche di endocardite; in questi casi è necessario un elevato livello di sospetto clinico per porre una diagnosi corretta.

I soggetti con un precedente danno valvolare cardiaco presentano più frequentemente un'endocardite sinistra su valvola nativa, che interessa la valvola precedentemente malata. Rispetto ai pazienti con endocardite destra, questi soggetti tendono a essere più anziani, hanno una prognosi peggiore e il loro tasso di complicanze, rappresentate da embolizzazione periferica, scompenso cardiaco e disseminazione dell'infezione, è maggiore.

S. aureus è una delle più comuni cause di endocardite su protesi valvolare, forma che può essere fulminante quando si verifica nel primo periodo post-operatorio, ed è associata ad alti tassi di mortalità, tanto che nella

maggior parte dei casi la sola terapia medica non è sufficiente ed è necessario un intervento di sostituzione valvolare urgente. Questi pazienti possono sviluppare insufficienza valvolare e ascessi miocardici che originano dalla regione di impianto della valvola.

L'incremento dei casi di endocardite nosocomiale, che rappresentano il 15-30% secondo le casistiche, riflette in parte l'aumentato utilizzo dei dispositivi endovascolari ed è sostenuto nella maggior parte dei casi da *S. aureus*. La diagnosi è spesso difficile dal momento che i pazienti sono critici, sono già in terapia antibiotica per altre patologie e presentano frequentemente comorbilità.

Infezioni delle vie urinarie Raramente *S. aureus* è causa di infezioni delle vie urinarie e la sua presenza nelle urine, a differenza di quanto avviene per gli altri patogeni, è indice di una disseminazione ematogena dell'infezione, anche se si possono verificare infezioni urinarie ascendenti, a volte secondarie all'esecuzione di manovre strumentali sul tratto genitourinario.

Infezioni correlate a dispositivi protesici *S. aureus* è causa di una notevole percentuale di infezioni correlate a dispositivi protesici, quali i cateteri endovascolari, le protesi valvolari, i dispositivi ortopedici, i cateteri peritoneali o intraventricolari e le protesi vascolari. Di recente *S. aureus* è risultato responsabile di una significativa proporzione delle infezioni dei dispositivi di assistenza ventricolare cardiaca sinistra. A differenza di quanto avviene nelle infezioni sostenute dai CoNS, quelle associate a dispositivo medicale causate da *S. aureus* spesso si presentano acutamente, con manifestazioni sia locali sia sistemiche, e con una maggiore tendenza a essere rapidamente progressive, frequentemente con la formazione di raccolte purulente a livello del dispositivo; l'aspirazione di questo materiale e l'allestimento di emocolture sono aspetti importanti nell'approccio diagnostico. Le infezioni da *S. aureus* tendono a manifestarsi più comunemente nel primo periodo dopo l'impianto, salvo quando il dispositivo venga utilizzato per l'accesso venoso, come nel caso dei cateteri endovascolari o da emodialisi; in questi casi l'infezione si può sviluppare fintanto che il dispositivo rimane in uso. Come nella maggior parte delle infezioni correlate a dispositivi protesici, una terapia efficace generalmente ne richiede la rimozione poiché, se il dispositivo è lasciato in sede, può rappresentare il punto di partenza per infezioni persistenti o per recidive.

Infezioni associate a MRSA acquisiti in comunità Le più insolite manifestazioni cliniche osservate nei pazienti con infezioni da MRSA comunitari includono la fascite necrotizzante, la polmonite necrotizzante e la sepsi associata alla sindrome di Waterhouse-Friderichsen o alla porpora fulminante. Queste patologie pericolose per la vita riflettono un'incrementata virulenza dei ceppi MRSA.

Malattie mediate da tossine • ***SINDROME DA SHOCK TOSSICO*** La TSS venne identificata inizialmente nel 1978 quale patologia di interesse pediatrico, ma fu all'inizio degli anni '80 che ottenne particolare attenzione negli Stati Uniti, quando in tutto il Paese si verificò un'epidemia in donne mestruate, altrimenti sane. Gli studi epidemiolologici dimostrarono come questa sindrome fosse fortemente correlata alle mestruazioni e all'uso di un tampone altamente assorbente introdotto da poco sul mercato. Gli studi condotti dimostrarono il ruolo di TSST-1 in questa sindrome. La sospensione della vendita dei tamponi determinò una rapida riduzione dell'incidenza di questa patologia, sebbene casi correlati o non correlati alle mestruazioni continuino a essere segnalati.

La presentazione clinica è simile sia nei casi di TSS associati alle mestruazioni sia in quelli indipendenti da esse, benché la natura del rischio sia ovviamente diversa. La presenza di un'infezione clinicamente evidente sostenuta da *S. aureus* non è un prerequisito per lo sviluppo della TSS, che dipende dall'elaborazione di un'enterotossina o dalla TSST-1, che presenta una struttura simile a quella dell'enterotossina. Più del 90% delle forme mestruali è causato dalla TSST-1, mentre un'elevata percentuale delle forme non mestruali è causata dall'enterotossina.

La TSS inizia con sintomi relativamente aspecifici di tipo simil-influenzale e nelle forme mestruali si manifesta generalmente 2 o 3 giorni dopo l'inizio delle mestruazioni. I pazienti presentano febbre, ipotensione ed eritrodermia di intensità variabile, con frequente interessamento delle mucose (per es., iperemia congiuntivale). La malattia può evolvere rapidamente ed essere caratterizzata da sintomi quali vomito, diarrea, confusione, mialgie e dolori addominali, che ne riflettono la natura multisistemica con interessamento di fegato, reni, tratto gastrointestinale e/o sistema nervoso centrale. La desquamazione della cute si verifica durante la convalescenza, generalmente 1 o 2 settimane dopo l'esordio della malattia. I dati di laboratorio possono includere incremento dell'azotemia, leucocitosi, ipoalbuminemia, piastrinopenia e alterazione degli indici di funzione epatica.

TABELLA 129-2 DEFINIZIONE DI CASO DI SINDROME DA SHOCK TOSSICO DA *S. AUREUS*

1. Febbre: temperatura ≥38,9 °C
2. Ipotensione: pressione arteriosa sistolica ≤90 mmHg o ipotensione ortostatica (riduzione della pressione arteriosa diastolica ≥15 mmHg, sincope ortostatica o malessere ortostatico)
3. Esantema maculoso diffuso con desquamazione 1-2 settimane dopo l'esordio (incluse palme e piante)
4. Interessamento multiorgano
   a. Epatico: bilirubina o aminotrasferasi ≥2 volte la norma
   b. Ematologico: piastrine ≤100 000/μl
   c. Renale: azotemia o creatinina sierica ≥2 volte il limite superiore di normalità
   d. Mucose: iperemia vaginale, orofaringea o congiuntivale
   e. Gastrointestinale: vomito o diarrea all'esordio della malattia
   f. Muscolare: mialgie gravi o valori della creatininfosfochinasi sierica ≥2 volte il limite superiore di normalità
   g. Sistema nervoso centrale: disorientamento o alterazione della coscienza senza segni focali neurologici e in assenza di febbre e ipotensione
5. Test sierologici negativi per morbillo, leptospirosi, febbre maculosa delle Montagne Rocciose e colture del liquor ed emocolture negative per qualsiasi germe salvo *S. aureus*

Da: M Wharton et al, Case definition for public health surveillance. *MMWR* 39:1; 1990; riproduzione autorizzata.

La diagnosi di TSS è basata ancora oggi più su un insieme di dati clinici che su uno specifico segno o sintomo (Tab. 129-2), tanto che una parte della definizione di caso è costituita dall'assenza di un'evidenza laboratoristica di alcune patologie spesso in diagnosi differenziale con la TSS, quali la febbre maculosa delle Montagne Rocciose, la rosolia e la leptospirosi. Altre diagnosi che devono essere considerate sono le reazioni tossiche da farmaci, gli esantemi virali, la sepsi e la malattia di Kawasaki. La malattia si manifesta solo in soggetti che mancano degli anticorpi anti-TSST-1; nei soggetti che non sviluppano questi anticorpi sono possibili recidive.

INTOSSICAZIONE ALIMENTARE *S. aureus* è una delle più comuni cause di epidemie di infezioni di origine alimentare negli Stati Uniti. Queste infezioni sono causate dall'inoculazione, negli alimenti, di *S. aureus* produttore di tossine da parte degli addetti alla preparazione del cibo. La tossina viene quindi prodotta all'interno di cibi nei quali la crescita batterica è facilitata, quali frittate dolci, insalata di patate o carne lavorata. Anche nel caso che i batteri siano uccisi dal riscaldamento, la tossina termostabile non viene distrutta. L'esordio della malattia è rapido ed esplosivo, si verifica da 1 a 6 ore dopo l'ingestione ed è caratterizzato da nausea e vomito, sebbene i pazienti possano lamentare anche diarrea, ipotensione e disidratazione. Quest'ultima forma entra in diagnosi differenziale con altre forme di diarrea, specialmente quelle causate da tossine simili, come la diarrea da *Bacillus cereus*. La rapidità dell'esordio, l'assenza di febbre e la natura epidemica devono far pensare a questa condizione clinica. I sintomi si risolvono generalmente nell'arco di 8-10 ore. La diagnosi può essere posta attraverso l'isolamento dei batteri o l'identificazione della tossina nel cibo. La terapia è interamente di supporto.

SINDROME STAFILOCOCCICA DELLA CUTE USTIONATA Nella maggior parte dei casi, la SSSS interessa neonati e bambini e può spaziare dalla presenza di vesciche localizzate all'esfoliazione di buona parte della superficie cutanea. La cute è generalmente fragile e dolente, con presenza di bolle dalle pareti sottili contenenti liquido. Una lieve pressione determina la rottura delle lesioni lasciando la cute sottostante nuda (segno di Nikolsky; Fig. 129-4). Le mucose sono di norma risparmiate. Nelle infezioni generalizzate vi sono spesso segni costituzionali che comprendono letargia e irritabilità con scarsa alimentazione; significative quantità di liquidi possono essere perse nei casi con più esteso interessamento cutaneo. Generalmente la malattia è secondaria a un'infezione localizzata che interessa una delle numerose possibili sedi. SSSS è molto meno frequente negli adulti, ma si può sviluppare in corso infezioni sostenute da ceppi produttori della tossina esfoliativa.

PREVENZIONE

La prevenzione della diffusione delle infezioni da *S. aureus* all'interno delle strutture ospedaliere dipende dal lavaggio delle mani e da un'attenzione particolare ad adeguate procedure di isolamento. Attraverso l'applicazione di rigide procedure di isolamento alcuni Paesi scandinavi hanno ottenuto successi rimarchevoli nella prevenzione dell'introduzione e della diffusione di MRSA negli ospedali, mentre in altri Paesi, come gli Stati Uniti e la Gran Bretagna, i risultati sono stati meno brillanti.

L'impiego di agenti antimicrobici topici, quali la mupirocina, per eliminare la colonizzazione nasale da *S. aureus* e di conseguenza prevenirne le

FIGURA 129-4 Sindrome stafilococcica della cute ustionata in un bambino di 6 anni. Si può osservare il segno di Nikolsky, con la separazione dello strato superficiale della porzione più esterna dell'epidermide. *(Da: LA Shenfeld et al., Images in Clinical medicine. Staphylococcal scalded skin syndrome, N Engl J Med 342:1178, 2000. © 2000 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati; riproduzione autorizzata.)*

infezioni, è stato studiato in numerose situazioni cliniche. L'eliminazione della colonizzazione nasale da *S. aureus* ha ridotto l'incidenza di infezioni nei pazienti in trattamento emodialitico e in dialisi peritoneale. L'efficacia profilattica dell'applicazione topica di mupirocina a livello delle narici nasali è stata a lungo indagata. Nonostante la mupirocina sia in grado di eliminare la colonizzazione di *S. aureus* a livello nasale, i trial clinici condotti finora non sono stati in grado di dimostrare una conseguente riduzione dell'incidenza delle infezioni stafilococciche.

È stata studiata l'efficacia di un vaccino capsulare polisaccaridico coniugato con proteine per la prevenzione delle infezioni stafilococciche nei pazienti in emodialisi; i risultati, anche se non conclusivi, sembrano promettenti. Sono inoltre in fase di studio altri potenziali vaccini, compresi quelli che incorporano i domini di legame di numerose MSCRAMM.

INFEZIONI DA STAFILOCOCCHI COAGULASI-NEGATIVI

Sebbene siano molto meno virulenti rispetto a *S. aureus*, i CoNS sono fra le più comuni cause di infezione dei dispositivi protesici e circa la metà delle 32 specie di CoNS sinora identificate è stata implicata in infezioni nell'uomo. Fra le diverse specie, *S. epidermidis* è il più comune patogeno umano; questo componente della normale flora umana si trova sulla cute, dove rappresenta la specie batterica più comune, ma è presente anche a livello dell'orofaringe e della vagina. *S. saprophyticus*, una specie resistente alla novobiocina, svolge il ruolo di patogeno nelle infezioni delle vie urinarie.

PATOGENESI

Fra i CoNS, *S. epidermidis* rappresenta la specie più frequentemente coinvolta nelle infezioni associate a dispositivi protesici, caratterizzate da un processo che si sviluppa in due fasi, con una prima fase di iniziale adesione al dispositivo a cui fa seguito la fase di colonizzazione. *S. epidermidis* presenta caratteristiche uniche per questo tipo di infezioni, per la sua capacità di elaborare un polisaccaride extracellulare, denominato glicocalice, che facilita la formazione di un biofilm protettivo sulla superficie del dispositivo protesico.

Il materiale protesico impiantato è spesso ricoperto dal siero dell'ospite o da altri componenti tissutali quali fibrinogeno o fibronectina, che fungono da potenziali agenti leganti, facilitando l'attacco dei batteri alla superficie del dispositivo. L'enzima stafilococcico di superficie autolisina (AtlE) può svolgere un ruolo nell'attacco alle superfici protesiche modificate o non modificate, ruolo che possono rivestire anche altre molecole di superficie, come la proteina legante il fibrinogeno e la proteina associata all'accumulo (*accumulation associated protein*, AAP) che sembra mediare l'adesione, rispettivamente, al fibrinogeno e alla fibronectina. Il polisaccaride intercellulare adesina facilita la successiva colonizzazione e l'accumulo degli stafilococchi sulla superficie del dispositivo. In *S. epidermidis* i geni *ica* vengono generalmente riscontrati in ceppi associati a infezioni dei dispositivi protesici piuttosto che negli isolati che colonizzano le superfici mucose. I biofilm sembrano agire come barriere, proteggendo i batteri dai meccanismi di difesa dell'ospite e dagli antibiotici e provvedendo a creare un ambiente adeguato alla loro sopravvivenza. L'acido poli-γ-DL-glutammico è secreto da *S. epidermidis* e favorisce la protezione dalla fagocitosi da parte dei neutrofili.

Due altre specie stafilococciche, *S. lugdunensis* e *S. schleiferi*, producono infezioni più gravi, l'endocardite su valvola nativa e l'osteomielite, rispetto agli altri CoNS. Le basi di questa maggiore virulenza non sono note, anche se entrambe le specie sembrano condividere più determinanti di virulenza con *S. aureus*, tra cui il fattore di coagulazione e la lipasi, rispetto a quanto avviene per gli altri CoNS.

La tendenza di *S. saprophyticus* a causare infezioni delle vie urinarie in giovani donne sembra dipendere dalla sua capacità di aderire alle cellule uroepiteliali, forse tramite un'emoagglutinina/adesina di 160 kDa.

DIAGNOSI

Mentre l'identificazione dei CoNS a livello del sito di infezione e nel torrente circolatorio non è difficile secondo i normali standard colturali microbiologici, l'interpretazione di questi risultati è spesso problematica, dal momento che questi microrganismi sono presenti in gran numero sulla cute e spesso contaminano le colture. È stato calcolato che solo il 10-25% delle emocolture positive per CoNS riflette una reale batteriemia e problemi simili si possono avere anche in caso di colture ottenute da altri sedi. Fra i riscontri clinici suggestivi di una reale batteriemia vi sono la febbre e l'evidenza di un'infezione locale, con eritema o secrezione purulenta a livello del sito di ingresso del catetere endovascolare, leucocitosi e presenza di sintomi sistemici caratteristici di sepsi. I dati laboratoristici suggestivi di una vera batteriemia includono la presenza di più colture positive per lo stesso isolato, cioè un germe della stessa specie con identico antibiogramma o con un test del DNA molto simile, la crescita del germe entro 48 ore e la crescita in flaconi sia per aerobi sia per anaerobi.

SINDROMI CLINICHE

I CoNS sono causa di varie forme di infezione dei dispositivi protesici, tra cui le protesi valvolari cardiache, le protesi articolari, le protesi vascolari, i dispositivi intravascolari e le derivazioni del sistema nervoso centrale. In tutte queste diverse infezioni la presentazione clinica è simile, con segni di localizzazione che spesso sono subdoli, con lenta progressione dell'infezione e con segni e sintomi sistemici spesso limitati. Segni di infezione quali la secrezione purulenta, il dolore locale o la mobilizzazione dell'impianto protesico sono talvolta evidenti, la febbre è spesso, ma non sempre, presente, e si può riscontrare una modesta leucocitosi.

Le infezioni non associate a dispositivi protesici sono rare, sebbene in alcune casistiche le endocarditi su valvola nativa da CoNS rappresentino circa il 5% dei casi. In questo contesto clinico *S. lugdunensis* sembra essere un patogeno più aggressivo rispetto agli altri, con forme caratterizzate da una più elevata mortalità e dalla rapida distruzione valvolare con formazione di ascessi.

T INFEZIONI DA STAFILOCOCCO

PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA L'incisione chirurgica e il drenaggio di tutte le raccolte suppurative rappresentano i più importanti presidi terapeutici per le infezioni da stafilococco. L'emergenza di MRSA in comunità ha accresciuto l'importanza di eseguire un esame colturale di tutte le raccolte, allo scopo di identificare i patogeni e determinare la loro sensibilità ai farmaci antimicrobici. Le infezioni delle protesi sono difficili da trattare con successo se non si rimuove il dispositivo. Nei rari casi in cui la protesi non può essere rimossa o l'infezione è sostenuta da CoNS, è possibile tentare inizialmente una terapia medica senza la rimozione del dispositivo. Dato il ben noto rischio di complicanze associate alla batteriemia da *S. aureus*, in queste infezioni la terapia è generalmente di lunga durata, variabile da 4 a 8 settimane, salvo che il paziente non rientri nell'esigua percentuale di soggetti a basso rischio di complicanze, come nel caso di soggetti immunocompetenti e di pazienti la cui infezione da *S. aureus* sia associata a un focolaio asportabile, come un catetere endovascolare, che venga prontamente rimosso.

DURATA DELLA TERAPIA ANTIMICROBICA Il dibattito che riguarda la durata della terapia antibiotica per le infezioni da *S. aureus* associate a batteriemia continua e sinora nessuno studio attentamente controllato, prospettico, ha affrontato questo problema. Una metanalisi che ha preso in considerazione gli studi più importanti relativi a questo problema ha concluso che a oggi non vi sono ancora abbastanza dati disponibili per poter identificare quali pazienti possano essere candidati a un ciclo breve di antibioticoterapia di 2 settimane, rispetto a un ciclo di 4-8 settimane.

Tra i fattori associati a un aumento del rischio di batteriemia complicata vi sono la persistenza della positività delle emocolture per 48-96 ore dopo l'inizio del-

la terapia antibiotica, un'infezione di tipo comunitario, un focolaio asportabile di infezione che non venga rimosso, per esempio un catetere endovascolare, e infine la presenza di manifestazioni emboliche di infezione. Nei pazienti immunocompetenti, nei quali si programmi una terapia di breve durata, è necessario eseguire un ecocardiogramma transesofageo per escludere l'endocardite, poiché né i dati clinici né quelli laboratoristici sono adeguati nell'accertare l'interessamento cardiaco. È inoltre indicata una valutazione radiologica aggressiva, che permetta di escludere possibili raccolte metastatiche. Tutti i siti sintomatici devono essere attentamente valutati.

SCELTA DEGLI AGENTI ANTIMICROBICI La scelta degli agenti antimicrobici per il trattamento delle infezioni causate sia dagli stafilococchi coagulasi positivi sia dai CoNS è divenuta progressivamente più complessa, data la prevalenza di ceppi multiresistenti. I dati raccolti dai Centers for Disease Control and Prevention, provenienti da unità di terapia intensiva negli Stati Uniti dal 1988 al 1998, mostrano un drammatico incremento dei ceppi sensibili solo alla vancomicina. Questa tendenza è ancora più evidente per i CoNS: oltre l'80% degli isolati nosocomiali è resistente alla meticillina ed è generalmente resistente alla maggior parte degli altri antibiotici. Dal momento che la scelta degli agenti antimicrobici per il trattamento delle infezioni da *S. aureus* e per quelle da CoNS è simile, le scelte terapeutiche per questi patogeni sono discusse insieme e sono sintetizzate nella **tabella 129-3**.

Data la notevole diffusione dei plasmidi che contengono l'enzima penicillinasi, pochi isolati stafilococcici (meno del 5%) sono sensibili alla penicillina, che nei confronti dei germi suscettibili rimane il farmaco di scelta. Le infezioni da ceppi penicillino-resistenti vengono trattate con penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi (*semisynthetic penicillinase-resistant penicillins*, SPRP) quali l'oxacillina e la nafcillina, mentre la meticillina, la prima SPRP, è oggi utilizzata solo raramente. Un'alternativa terapeutica in queste infezioni è rappresentata dalle cefalosporine, a proposito delle quali va ricordato che le molecole di seconda e terza generazione non presentano alcun vantaggio terapeutico nel trattamento delle infezioni stafilococciche rispetto a quelle di prima generazione. Il carbapenemico imipenem presenta un'ottima attività nei confronti dello *S. aureus* meticillino-sensibile, ma non nei confronti di MRSA.

Ceppi di MRSA vennero isolati per la prima volta nel primo anno dopo l'introduzione della meticillina e da allora la loro prevalenza è aumentata stabilmente. In molti ospedali, il 40-50% degli isolati di *S. aureus* è resistente alla meticillina. La resistenza alla meticillina implica una resistenza a tutte le SPRP e alle cefalosporine; inoltre molti isolati di MRSA sono resistenti anche ad altre classi di antimicrobici, quali gli aminoglicosidi, i chinoloni e i macrolidi.

La resistenza alla meticillina è legata alla produzione di una variante della proteina legante la penicillina, denominata PBP 2a o 2', sintetizzata dal gene *mecA* che, come già detto, fa parte di un grande elemento genetico mobile, un'isola genetica o di patogenicità denominata cassetta cromosomica stafilococcica (SCC*mec*). Si ipotizza che l'acquisizione di questo materiale genetico sia derivata dal trasferimento orizzontale da una specie stafilococcica correlata, come *S. sciuri*. L'espressione fenotipica della meticillina-resistenza può essere costituzionale, cioè presente in tutti i microrganismi di una popolazione, oppure eterogenea, cioè espressa solo da una parte della popolazione microbica. Poiché l'identificazione della meticillino-resistenza può essere difficile nel laboratorio di microbiologia clinica se l'isolato esprime una resistenza eterogenea, gli studi di sensibilità vengono eseguiti di routine a temperature ridotte (≤35 °C per 24 ore) in presenza di concentrazioni elevate di sale nel terreno di crescita, proprio per facilitare l'espressione della resistenza. Oltre alle metodiche che utilizzano la PCR, sono stati di recente sviluppati numerosi metodi rapidi per l'identificazione di questa resistenza.

TABELLA 129-3 TERAPIA ANTIMICROBICA DELLE INFEZIONI DA *S. AUREUS* GRAVI[a]

Sensibilità/resistenza dell'isolato	Farmaco di scelta	Alternative	Commenti
Sensibile alla penicillina	Penicillina G (4 MU ogni 4 ore)	Nafcillina (2 g ogni 4 ore) od oxacillina (2 g ogni 4 ore), cefazolina (2 g ogni 8 ore), vancomicina (1 g ogni 12 ore[b])	Meno del 5% degli isolati è sensibile alla penicillina
Sensibile alla meticillina	Nafcillina od oxacillina (2 g ogni 4 ore)	Cefazolina (2 g ogni 8 ore[b]), vancomicina (1 g ogni 12 ore[b])	I pazienti allergici alla penicillina possono essere trattati con una cefalosporina se l'allergia non è caratterizzata da reazioni anafilattiche o accelerate; la vancomicina è il farmaco alternativo. La desensibilizzazione alle β-lattamine può essere indicata in casi selezionati di infezioni gravi quando è necessaria la massima attività battericida (per es., in caso di endocardite su valvola protesica). Le β-lattamasi di tipo A possono rapidamente idrolizzare le cefalosporine e ridurne l'attività nelle endocarditi
Resistente alla meticillina	Vancomicina (1 g ogni 12 ore[b])	TMP-SMX (TMP, 5 mg/kg ogni 12 ore[b]), minociclina o doxiciclina (100 mg per os ogni 12 ore[b]), ciprofloxacina (400 mg ogni 12 ore[b]), levofloxacina (500 mg ogni 24 ore[b]), quinopristina/dalfopristina (7,5 mg/kg ogni 8 ore), linezolid (600 mg ogni 12 ore, ma sono sufficienti 400 mg ogni 12 ore per le infezioni non complicate della cute); daptomicina (4-6 mg/kg ogni 24 ore[b,c]) per batteriemie, endocardite e infezioni complicate della cute; tigeciclina (100 mg ev il primo giorno, poi 50 mg ev) per infezioni della cute e dei tessuti molli; farmaci in fase sperimentale: oritavancina, dalbavancina, telavancina	Prima di iniziare il trattamento con un farmaco alternativo è necessario eseguire il test di sensibilità. I farmaci addizionali, quelli cioè che dovrebbero essere utilizzati solo in associazione con altri agenti antimicrobici, sono rappresentati da: gentamicina (1 mg/kg ogni 8 ore[b]), rifampicina (300 mg per os ogni 8 ore) e acido fusidico (500 mg ogni 8 ore, non facilmente disponibile negli Stati Uniti). Quinopristin/dalfopristin è battericida nei confronti degli isolati meticillina-resistenti, a meno che il ceppo isolato sia resistente a eritromicina o clindamicina. I nuovi chinoloni possono conservare in vitro un'efficacia anche nei confronti dei ceppi ciprofloxacina-resistenti; la resistenza si può sviluppare durante il trattamento. L'efficacia della terapia addizionale non è stata ancora ben stabilita in numerose situazioni cliniche. Sia il linezolid sia il quinopristin/dalfopristin hanno presentato in vitro un'attività nei confronti della maggior parte degli isolati di VISA e VRSA. Per il trattamento dell'endocardite su valvola protesica vedi le note al piede della tabella[d]
Resistente alla meticillina con resistenza intermedia o completa alla vancomicina[e]	Incerto	Come per gli isolati meticillino-resistenti; verificare la sensibilità agli antibiotici	Come per gli isolati meticillino-resistenti; verificare la sensibilità agli antibiotici
Sensibilità non ancora nota (terapia empirica)	Vancomicina (1 g ogni 12 ore)	–	La terapia empirica viene impostata quando non è nota la sensibilità dell'isolato. In considerazione dell'aumento degli isolati di *S. aureus* meticillino-resistente in comunità, la vancomicina, in associazione o meno con la gentamicina, viene raccomandata per le sospette infezioni, sia comunitarie sia nosocomiali

[a] I dosaggi consigliati sono relativi a soggetti adulti con normale funzionalità epatica e renale. Se non indicato altrimenti, la via di somministrazione è endovenosa.
[b] Il dosaggio deve essere aggiustato nei pazienti con ridotta clearance della creatinina.
[c] La daptomicina non può essere usata per la polmonite.
[d] Per il trattamento dell'endocardite su valvola protesica è consigliata l'aggiunta di gentamicina (1 mg/kg ogni 8 ore) e rifampicina (30 mg per os ogni 8 ore), con aggiustamento del dosaggio se la clearance della creatinina è ridotta.
[e] È stato recentemente segnalato l'isolamento di ceppi di *S. aureus* vancomicino-resistenti.

Nota: TMP-SMX, trimetoprim - sulfametoxazolo; VISA, *S. aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina, VRSA, *S. aureus* vancomicino-resistente.

Fonte: *New England Journal of Medicine* (Lowy, 1998), riproduzione autorizzata. © 1998 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.

La vancomicina è il farmaco di scelta per il trattamento delle infezioni causate da stafilococchi meticillino-resistenti. Dal momento che la vancomicina è meno battericida rispetto alle β-lattamine, dovrebbe essere utilizzata solo dopo un'attenta valutazione in pazienti con allergia alle β-lattamine. Nel 1997 venne identificato in Giappone un ceppo di *S. aureus* con ridotta sensibilità alla vancomicina (VISA); successivamente altri isolati di VISA vennero segnalati in diverse aree geografiche. Questi ceppi erano resistenti alla meticillina e a molti altri agenti antimicrobici. I ceppi VISA sembrano evolvere sotto la pressione selettiva della vancomicina da isolati sensibili a questo antibiotico ma eterogenei, con una piccola porzione della popolazione batterica che esprime il fenotipo resistente. Il meccanismo della resistenza VISA non è stato ancora ben chiarito, ma sembra essere legato a una parete cellulare anomala, identificata per la prima volta tramite la microscopia elettronica, in cui la vancomicina verrebbe intrappolata a livello dei ponti del peptidoglicano senza poter raggiungere il suo sito d'azione.

Nel 2002 venne segnalato il primo isolato di *S. aureus* totalmente resistente alla vancomicina. In questo isolato, e in tre identificati successivamente, la resistenza era dovuta alla presenza di *vanA*, il gene responsabile per la resistenza alla vancomicina negli enterococchi, osservazione che suggerì che la resistenza fosse stata acquisita in seguito a una coniugazione orizzontale da un ceppo di *Enterococcus faecalis* vancomicino-resistente, dal momento che nel paziente erano stati isolati dal sito di infezione sia MRSA sia enterococchi vancomicino-resistenti. Gli isolati rimanevano sensibili a cloramfenicolo, linezolid, minociclina, quinopristin/dalfopristin e trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX). Il gene *vanA* è responsabile della sintesi del dipeptide D-Ala-D-Lac, in sostituzione di D-Ala-D-Ala, a cui la vancomicina non riesce a legarsi.

Le alternative alle β-lattamine e alla vancomicina hanno minore attività antistafilococcica; sebbene i chinoloni presentino in vitro una discreta attività antistafilococcica, la frequenza delle resistenza nei confronti di queste molecole è aumentata significativamente, in particolare fra i ceppi meticillino-resistenti. I ceppi meticillino-sensibili presentano una maggiore sensibilità ai chinoloni rispetto ai ceppi meticillino-resistenti. Per gli isolati meticillino-resistenti è particolarmente preoccupante la comparsa di resistenza ai chinoloni in corso di trattamento, generalmente di tipo cromosomico, che risulta dalla mutazione dei geni topoisomerasi IV o DNA girasi, anche se può contribuire alla resistenza anche il meccanismo della pompa di efflusso dei farmaci. Sebbene i nuovi chinoloni presentino una maggiore attività in vitro, non è chiaro se ciò si traduca in un incremento di attività in vivo. Altri antibiotici, quali la minociclina e il TMP-SMX, sono stati utilizzati con successo nel trattamento delle infezioni causate da stafilococchi meticillino-resistenti, in caso di tossicità o di intolleranza alla vancomicina.

Fra i nuovi farmaci antistafilococcici la streptogramina quinopristin/dalfopristin, disponibile solo nella formulazione per via parenterale, mostra un'attività battericida nei confronti di tutti gli stafilococchi, compresi i VISA, ed è stata utilizzata con successo nel trattamento di infezioni gravi da MRSA. In caso di resistenza all'eritromicina o alla clindamicina, il quinopristin/dalfopristin è batteriostatico nei confronti degli stafilococchi.

Il linezolid, il primo membro di una nuova classe di antibiotici, gli ossazolidinoni, è batteriostatico nei confronti degli stafilococchi, è ben tollerato e offre il vantaggio di una biodisponibilità sovrapponibile dopo somministrazione orale o parenterale. Non sono stati segnalati casi di resistenza crociata con altri inibitori della sintesi proteica. La resistenza al linezolid, per quanto rara, è stata segnalata in letteratura. L'efficacia del linezolid nel trattamento di infezioni profonde come l'osteomielite non è stata ancora definita, e vi sono ancora dati insufficienti circa l'efficacia di quinopristina/dalfopristina e linezolid nel trattamento dell'endocardite infettiva. La daptomicina, un nuovo agente battericida da impiegarsi per via endovenosa con attività antistafilococcica, è stato approvato per il trattamento delle batteriemie (incluse le endocarditi di destra) e le infezioni complicate della cute. Non è efficace per le infezioni respiratorie. Questo farmaco agisce con un meccanismo d'azione innovativo: danneggia le membrane citoplasmatiche. Sono state osservate resistenze stafilococciche alla daptomicina. La tigeciclina, un analogo della minociclina a largo spettro, possiede un'attività batteriostatica nei confronti di MRSA ed è approvata per l'utilizzo in caso di infezioni della cute e dei tessuti molli, nonché per infezioni intraaddominali causate da *S. aureus*. Altre molecole ad attività antistafilococcica (per es., dalbavancina, oritavancina e ceftobiprole) sono in fase di studio in trial clinici.

L'associazione di farmaci antistafilococcici è talvolta utilizzata per incrementare l'attività battericida in corso di infezioni gravi quali l'endocardite o l'osteomielite, mentre in casi selezionati, come per esempio in pazienti con endocardite destra, l'utilizzo delle associazioni ha l'obiettivo di ridurre la durata della terapia. Fra gli agenti antimicrobici impiegati in associazione si devono ricordare la rifampicina, gli aminoglicosidi (come la gentamicina) e l'acido fusidico, scarsamente disponibile negli Stati Uniti. Sebbene questi agenti non si siano dimostrati efficaci in monoterapia per la frequente comparsa di resistenza, grazie alla loro attività battericida nei confronti degli stafilococchi sono invece efficaci nella terapia d'associazione.

Gli studi in vitro hanno dimostrato una sinergia, nei confronti degli stafilococchi, delle seguenti associazioni: 1) β-lattamine e aminoglicosidi; 2) vancomicina e gentamicina; 3) vancomicina, gentamicina e rifampicina nella terapia delle infezioni da CoNS; 4) vancomicina e rifampicina. In numerosi casi queste osservazioni in vitro sono state supportate da studi nel modello animale dell'endocardite. Circa l'utilizzo in associazione delle nuove molecole, tra le quali daptomicina e tigeciclina, sono attualmente disponibili solo limitate informazioni.

TERAPIA ANTIMICROBICA IN SITUAZIONI SELEZIONATE Per le infezioni non complicate della cute e dei tessuti molli, l'impiego di agenti antistafilococcici orali è generalmente efficace, mentre per le altre infezioni è indicata la terapia parenterale.

L'endocardite da *S. aureus* è generalmente un'infezione acuta, che mette a rischio la vita del paziente; in queste forme devono essere eseguite prontamente le emocolture e quindi va instaurata una terapia antimicrobica empirica. Per le endocarditi su valvola nativa da *S. aureus* si utilizza spesso un'associazione di antimicrobici; in uno studio prospettico di ampie dimensioni, l'associazione di una β-lattamina con un aminoglicoside non modificava l'evoluzione clinica, ma riduceva la durata della batteriemia da *S. aureus*. Per tale motivo, in corso di infezioni gravi, molti medici iniziano la terapia con un ciclo di 3-5 giorni di un'associazione di una β-lattamina con un aminoglicoside (gentamicina, 1 mg/kg ogni 8 ore per via endovenosa), o con la vancomicina (30 mg/kg ogni 24 ore, somministrata in due dosi equivalenti fino a un totale di 2 g) in caso di isolamento di MRSA. I pazienti vengono solitamente trattati per 6 settimane.

Nell'endocardite su valvola protesica è spesso necessario un trattamento chirurgico, in associazione con la terapia antibiotica, basata sull'associazione di una β-lattamina o, nel caso di un isolato resistente alle β-lattamine, di vancomicina (30 mg/kg ogni 24 ore, somministrata in due dosi equivalenti fino a un totale di 2 g), con un'aminoglicoside (gentamicina, 1 mg/kg ogni 8 ore per via endovenosa) e con la rifampicina (300 mg per via orale o endovenosa ogni 8 ore). Tale associazione viene utilizzata con l'obiettivo di evitare la comparsa di resistenza nei confronti della rifampicina in corso di trattamento, evenienza possibile quando vengono utilizzati solo due farmaci.

Per l'osteomielite ematogena o l'artrite settica nei bambini, un ciclo di 4 settimane è generalmente adeguato, mentre negli adulti la durata del trattamento è spesso maggiore. Per le forme croniche di osteomielite, oltre alla terapia antibiotica è spesso necessario lo sbrigliamento chirurgico della ferita. Per le infezioni articolari una componente critica del trattamento è rappresentata dalle ripetute aspirazioni o dall'artroscopia dell'articolazione malata, con lo scopo di prevenire i danni causati dai leucociti. L'associazione di rifampicina con ciprofloxacina è stata utilizzata con successo per il trattamento delle infezioni delle protesi articolari, in particolare quando non sia possibile rimuovere il dispositivo protesico. L'efficacia di questa associazione può riflettere sia l'aumentata attività antistafilococcica nel biofilm sia il raggiungimento di concentrazioni intracellulari efficaci.

La scelta della terapia empirica per le infezioni stafilococciche dipende in parte dai dati di sensibilità microbiologica, specifici per una particolare area geografica. È importante, altresì, notare che la vancomicina (associata nelle infezioni gravi ad aminoglicoside o rifampicina) è il farmaco di scelta sia per le infezioni acquisite in comunità sia per quelle ospedaliere.

L'incremento di infezioni della cute e dei tessuti molli da parte di MRSA acquisiti in comunità ha concentrato l'attenzione sulla necessità di iniziare una terapia empirica appropriata. Farmaci per via orale attivi contro questi isolati comprendono clindamicina, TMP-SMX, doxiciclina e linezolid. La suscettibilità antimicrobica degli isolati varia nelle differenti aree geografiche.

TERAPIA DELLA SINDROME DA SHOCK TOSSICO La terapia di supporto mirata alla risoluzione dell'ipotensione rappresenta il punto centrale della terapia; può essere necessario l'utilizzo sia di liquidi sia di farmaci attivi sulla pressione arteriosa. I tamponi vaginali o qualunque altro materiale assorbente dovrebbero essere prontamente rimossi. Il ruolo degli antibiotici è meno chiaro; alcuni specialisti raccomandano l'associazione di una penicillina semisintetica con la clindamicina, il cui utilizzo è indicato per la sua attività di inibizione della sintesi proteica, che in vitro si riflette in una riduzione della sintesi di tossine. Una penicillina semisintetica è indicata sia per eliminare ogni potenziale focolaio infettivo sia per eradicare lo stato di portatore che aumenta il rischio di recidive. Segnalazioni aneddotiche riportano l'efficacia delle immunoglobuline per via endovenosa nel trattamento di questa sindrome, mentre il ruolo dei glucocorticoidi è ancora incerto.

TERAPIA PER LE ALTRE PATOLOGIE TOSSINO-MEDIATE La terapia dell'intossicazione alimentare stafilococcica è totalmente sintomatica, mentre per la SSSS la terapia antistafilococcica deve mirare alla cura della sede primaria di infezione.

BIBLIOGRAFIA

DIEP BA et al: Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 367:731, 2006

FOWLER VG JR et al: *Staphylococcus aureus* endocarditis: A consequence of medical progress. JAMA 293:3012, 2005

——— et al: Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol 30:1072, 1997

Fridkin SK et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 352:1436, 2005

Grundmann H et al: Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet 368:874, 2006

Lowy FD: Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 111:1265, 2003

McCormick JK et al: Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: An update. Annu Rev Microbiol 55:77, 2001

Moran GJ et al: Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 355:666, 2006

Mylotte JM, Tayara A: *Staphylococcus aureus* bacteremia: Predictors of 30-day mortality in a large cohort. Clin Infect Dis 31:1170, 2000

Seybold U et al: Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care–associated blood stream infections. Clin Infect Dis 42:647, 2006

130 Infezioni streptococciche ed enterococciche

Michael R. Wessels

Molte varietà di streptococchi fanno parte della normale flora che nell'uomo colonizza il tratto respiratorio, gastrointestinale e genitourinario. Diverse specie sono importanti cause di malattia per l'uomo. Lo streptococco di gruppo A, o *Streptococcus pyogenes*, è il microrganismo responsabile della faringite streptococcica, una delle più comuni infezioni batteriche nei bambini in età scolare, e di sindromi postinfettive quali la febbre reumatica e la glomerulonefrite poststreptococcica. Lo streptococco di gruppo B, o *S. agalactiae*, è l'agente causale più comune della setticemia e della meningite batterica nei neonati e causa frequentemente endometrite e febbre nelle puerpere. Gli enterococchi sono spesso responsabili di infezioni delle vie urinarie, infezioni intraddominali ed endocardite. Gli streptococchi viridanti costituiscono l'agente causale più comune dell'endocardite batterica.

Gli streptococchi sono batteri Gram-positivi di forma sferica od ovoidale che si dispongono caratteristicamente in catene quando crescono in terreni liquidi. Quasi tutti gli streptococchi patogeni per l'uomo sono anaerobi facoltativi, ma alcuni sono anaerobi obbligati. Gli streptococchi sono microrganismi relativamente "esigenti" che richiedono terreni arricchiti per la loro crescita in laboratorio. Nessuno schema di classificazione per gli streptococchi è completamente soddisfacente. Di conseguenza, i clinici e i microbiologi clinici differenziano questi batteri secondo vari sistemi classificativi, che utilizzano le proprietà emolitiche, il gruppo di Lancefield, il nome della specie o il nome comune o volgare. Molti degli streptococchi associati a infezioni umane producono un'area di emolisi completa intorno alle colonie batteriche in colture su agar sangue, un fenomeno noto come *β-emolisi*. Gli streptococchi β-emolitici possono essere classificati con il sistema di Lancefield, un metodo di raggruppamento sierologico basato sulla reazione di specifici antisieri con gli antigeni polisaccaridici della parete cellulare batterica. Con rare eccezioni, i microrganismi che appartengono ai gruppi A, B, C e G di Lancefield sono tutti streptococchi β-emolitici e ciascuno è associato a uno spettro caratteristico di infezioni nell'uomo. Altri streptococchi producono un'area di emolisi parziale, o α, che spesso conferisce un aspetto verdastro all'agar. Questi streptococchi α-emolitici vengono ulteriormente differenziati sulla base di test biochimici e comprendono *S. pneumoniae* (Cap. 128), importante agente causale della polmonite, della meningite e di altre infezioni, nonché diverse specie di streptococchi chiamati complessivamente *streptococchi viridanti*, che fanno parte della normale flora orale e che costituiscono importanti agenti causali dell'endocardite batterica subacuta. Infine, alcuni streptococchi non producono emolisi e vengono talvolta denominati *γ-emolitici*. La classificazione dei principali gruppi di streptococchi responsabili di infezioni nell'uomo è illustrata nella tabella 130-1. Tra gli streptococchi di gruppo D, gli enterococchi oggi sono considerati un genere separato secondo studi sull'omologia della sequenza del DNA e pertanto queste specie precedentemente chiamate *S. faecalis* e *S. faecium* sono state recentemente denominate rispettivamente *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*.

STREPTOCOCCHI DI GRUPPO A

Il gruppo A di Lancefield comprende una sola specie, *S. pyogenes*. Come suggerisce il nome, questo microrganismo è associato a una serie di infezioni suppurative. Inoltre, gli streptococchi di gruppo A sono i soli patogeni batterici a possedere la capacità di innescare le sindromi post-infettive rappresentate dalla febbre reumatica (Cap. 315) e dalla glomerulonefrite post-streptococcica (Cap. 277).

Nel mondo, le infezioni da streptococchi di gruppo A e le sequele post-infettive a esse legate (in primo luogo la febbre reumatica e la cardiopatia reumatica) sono responsabili di 500 000 decessi all'anno. Anche se i dati sono incompleti, si pensa che l'incidenza di tutte le forme dell'infezione da streptococchi di gruppo A e di quella della cardite reumatica siano dieci volte maggiori nei Paesi a risorse limitate rispetto ai Paesi industrializzati (Fig. 130-1).

PATOGENESI

Gli streptococchi di gruppo A elaborano un certo numero di costituenti della superficie cellulare e di prodotti extracellulari importanti sia nella patogenesi dell'infezione sia per la risposta immunitaria dell'ospite. La parete cellulare contiene un carboidrato glucidico gruppo-specifico che si può solubilizzare dalla cellula batterica con un trattamento con acidi. Un ceppo streptococcico può essere definitivamente identificato come appartenente a *S. pyogenes* sulla base della reazione tra questo estratto acido e l'antisiero specifico. La principale proteina di superficie degli streptococchi di gruppo A è la proteina M, che si ritrova in più di 100 sierotipi antigenicamente distinti e che è alla base della classificazione sierologica effettuata con specifici antisieri. Le molecole di proteina M sono strutture fibrillari ancorate alla parete cellulare del microrganismo che si estendono come proiezioni filiformi verso l'esterno. La porzione distale o amino-terminale della molecola possiede una sequenza aminoacidica abbastanza variabile, rendendo conto della variabilità antigenica dei differenti sierotipi M, mentre le regioni più prossimali di questa proteina sono relativamente stabili. Una nuova tecnica per l'assegnazione del sierotipo M nel caso di isolamento di streptococchi di gruppo A prevede l'uso della reazione a catena della polimerasi che amplifica la regione variabile del gene che codifica la proteine M. L'analisi di questa sequenza di DNA amplificata viene confrontata con un esteso data-base (creato dai Centers for Disease Control and Prevention [CDC]) che consente l'assegnazione del sierotipo. Questo metodo elimina la necessità dell'utilizzo dei sieri che sono disponibili solo in pochi laboratori di riferimento. La presenza della proteina M si correla con la capacità del ceppo streptococcico di gruppo A isolato di resistere alla fagocitosi nel sangue fresco umano, fenomeno che sembra dovuto, almeno in parte, al legame tra fibrinogeno plasmatico e proteina M di superficie e che interferisce con l'attivazione del complemento e il deposito dei frammenti opsonizzanti del

TABELLA 130-1 CLASSIFICAZIONE DEGLI STREPTOCOCCHI

Gruppo di Lancefield	Specie rappresentative	Tipo di emolisi	Infezioni tipiche
A	*S. pyogenes*	β	Faringite, impetigine, cellulite, scarlattina
B	*S. agalactiae*	β	Setticemia e meningite neonatali, infezioni puerperali, urinarie, ulcere di origine diabetica, endocardite
C, G	*S. dysgalactiae* sottospecie *equisimilis*	β	Cellulite, setticemia, endocardite
D	Enterococchi: *E. faecalis, E. faecium*	Di solito non emolitici	Infezioni urinarie, setticemia nosocomiale, endocardite
	Non enterococchi: *S. bovis*	Di solito non emolitici	Setticemia, endocardite
Variabile o non classificabile	Streptococchi viridanti: *S. sanguis, S. mitis*	α	Endocardite, ascessi dentali e cerebrali
	Gruppo *intermedius* o *milleri*: *S. intermedius, S. anginosus, S. constellatus*	Variabile	Ascessi cerebrali e viscerali
	Streptococchi anaerobi: *Peptostreptococcus magnus*	Di solito non emolitici	Sinusite, polmonite, empiema, ascessi cerebrali ed epatici

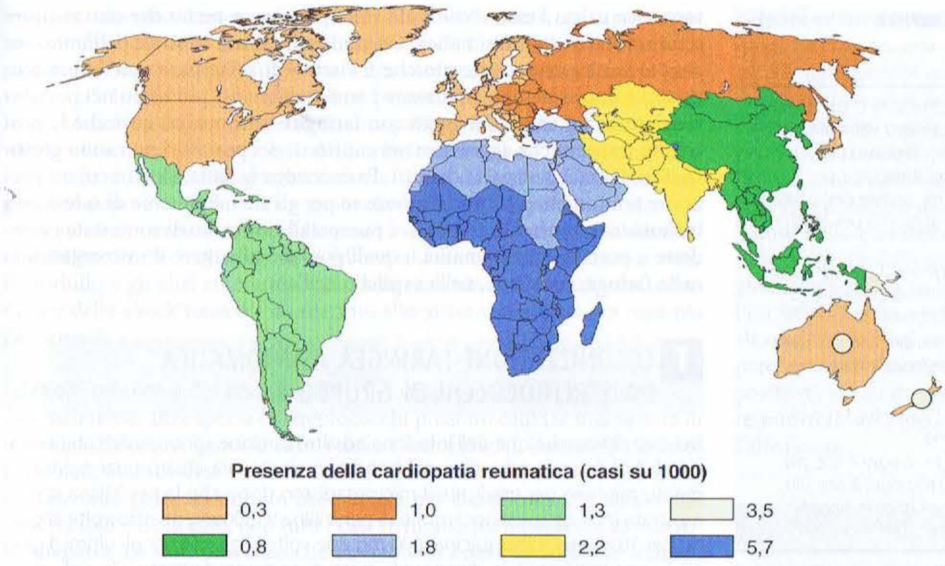


FIGURA 130-1 Prevalenza della cardiopatia reumatica nei bambini tra i 5 e i 14 anni di età. I cerchi in Australia e Nuova Zelanda si riferiscono alle popolazioni indigene (*Da: Carapetis et al., 2005; riproduzione autorizzata.*)

complemento sulla cellula batterica. Questa resistenza alla fagocitosi può essere superata grazie alla produzione di anticorpi specifici contro la proteina M, il che giustifica il fatto che soggetti che possiedono anticorpi contro un determinato tipo M, come risultato di una precedente infezione, sono protetti da infezioni successive da parte di microrganismi dello stesso tipo, ma non di tipi M diversi.

Gli streptococchi di gruppo A elaborano anche, in misura variabile, una capsula polisaccaridica composta da acido ialuronico. Alcuni ceppi producono una grande quantità di questo polisaccaride, il che comporta un caratteristico aspetto mucoide delle colonie batteriche. Questa capsula svolge anch'essa un ruolo importante nel proteggere i microrganismi dalla fagocitosi e dal *killing* fagocitario. Al contrario della proteina M, la capsula di acido ialuronico è un antigene con scarsa capacità immunogena e gli anticorpi prodotti contro di essa non sono importanti per l'immunità, presumibilmente a causa dell'apparente identità di struttura dell'acido ialuronico streptococcico e di quello prodotto dalle cellule del tessuto connettivo umano. Il polisaccaride capsulare svolge forse un ruolo importante nella colonizzazione della faringe da parte degli streptococchi di gruppo A legandosi alla proteina CD44, che viene espressa dalle cellule epiteliali della faringe e che lega l'acido ialuronico.

Gli streptococchi di gruppo A elaborano un gran numero di prodotti extracellulari che possono rivestire un ruolo importante nella tossicità locale e sistemica e nel facilitare la diffusione dell'infezione. Questi prodotti comprendono le streptolisine O e S (tossine che danneggiano le membrane cellulari e che sono responsabili dell'emolisi prodotta da questi microrganismi), la streptochinasi, le DNAsi, la proteasi e le esotossine pirogene A, B e C. Queste ultime, note precedentemente come *tossine eritrogeniche*, sono responsabili dell'esantema della scarlattina. Sin dalla metà degli anni '80, i ceppi di streptococco di gruppo A produttori di esotossine pirogene sono stati associati a infezioni invasive particolarmente gravi, come la fascite necrotizzante e una sindrome sistemica denominata *sindrome da shock tossico streptococcico*. Diversi prodotti extracellulari stimolano una risposta anticorpale specifica, il che risulta utile anche per la diagnosi sierologica di infezione streptococcica recente. I test sierologici vengono utilizzati principalmente per la dimostrazione di una precedente infezione streptococcica in caso di sospetta febbre reumatica o glomerulonefrite post-streptococcica.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Faringite La faringite da streptococco di gruppo A è una delle infezioni batteriche più comuni nei bambini, rendendo conto del 20-40% dei casi di faringite essudativa. La faringite streptococcica è rara al di sotto dei 3 anni di età. Nei bambini più piccoli l'infezione può manifestarsi con una sindrome febbrile accompagnata da malessere e linfoadenopatia senza faringite essudativa. L'infezione viene contratta tramite il contatto con un soggetto portatore del microrganismo. Le secrezioni respiratorie sono l'abituale meccanismo di diffusione, anche se sono possibili altre vie, compresa quella alimentare.

Il periodo d'incubazione varia da 1 a 4 giorni. I sintomi consistono in odinofagia, febbre con brividi e malessere; nei bambini possono essere presenti dolori addominali e vomito. Sia i sintomi sia i segni obiettivi sono abbastanza variabili; talvolta è presente soltanto un senso di fastidio faringeo con minimi reperti obiettivi, mentre in altri casi il paziente accusa un fortissimo mal di gola con febbre elevata, associato a intenso eritema, edema della mucosa faringea e presenza di un essudato purulento sulla parete posteriore della faringe e sui pilastri tonsillari. I linfonodi cervicali anteriori sono spesso aumentati di volume e dolenti alla palpazione.

La diagnosi differenziale della faringite streptococcica comprende le molte altre cause batteriche e virali di faringite (Tab. 130-2). L'infezione streptococcica è difficilmente responsabile della faringite quando predominano i segni e i sintomi suggestivi di un'infezione virale (per es., congiuntivite, corizza, tosse, raucedine e piccole lesioni ulcerative del cavo orale o della mucosa del faringe). A causa dell'ampia gamma di manifestazioni cliniche della faringite streptococcica e del gran numero di altri agenti in grado di produrre lo stesso quadro clinico, una diagnosi di faringite streptococcica posta solo su base clinica non è affidabile.

L'esame colturale è essenziale per la diagnosi di faringite streptococcica. Se eseguito adeguatamente (tampone sterile strofinato con forza su entrambi i pilastri tonsillari), il tampone faringeo è il metodo più sensibile e specifico per stabilire una diagnosi definitiva. Attualmente sono disponibili kit diagnostici per una diagnosi rapida, che utilizzano l'agglutinazione al lattice o un test immunoenzimatico su tamponi a complemento dell'esame colturale. Benché gli esatti valori di sensibilità e specificità varino da studio a studio, in generale questi kit diagnostici sono altamente specifici (>95%). Tuttavia, questi test sono meno sensibili (55-90%) rispetto all'esame colturale, cosicché un risultato negativo deve essere confermato con colture faringee.

T FARINGITE DA STREPTOCOCCHI DI GRUPPO A

I sintomi della faringite streptococcica non complicata generalmente regrediscono nell'arco di 3-5 giorni. Il decorso viene abbreviato solo di poco dalla tera-

TABELLA 130-2 EZIOLOGIE INFETTIVE DELLA FARINGITE ACUTA

Microrganismo	Sindromi cliniche associate
Virus	
Rhinovirus	Raffreddore comune
Coronavirus	Raffreddore comune
Adenovirus	Febbre faringocongiuntivale
Influenza virus	Influenza
Parainfluenza virus	Raffreddore, croup
Coxsackievirus	Erpangina, malattia mani-piedi-bocca
Herpes simplex virus	Gengivostomatite (infezione primitiva)
Epstein-Barr virus	Mononucleosi infettiva
Citomegalovirus	Sindrome simil-mononucleosica
HIV	Sindrome da sieroconversione
Batteri	
Streptococchi gruppo A	Angina streptococcica (scarlattina)
Streptococchi gruppo C o G	Faringite
Anaerobi misti	Angina di Vincent
Arcanobacterium haemolyticum	Faringite con rash scarlattiniforme
Neisseria gonorrhoeae	Faringite
Treponema pallidum	Sifilide secondaria
Francisella tularensis	Tularemia faringea
Corynebacterium diphteriae	Difterite
Yersinia enterocolitica	Faringite, enterocolite
Yersinia pestis	Peste
Clamidie	
Chlamydia pneumoniae	Bronchite, polmonite
Chlamydia psittaci	Psittacosi
Micoplasma	
Mycoplasma pneumoniae	Bronchite, polmonite

TABELLA 130-3 TERAPIA DELLE INFEZIONI DA STREPTOCOCCO DI GRUPPO A

Infezione	Terapia[a]
Faringite	Penicillina G benzatina, 1,2 milioni U i.m., *oppure* penicillina V, 250 mg per os 3 volte al giorno o 500 mg per os 2 volte al giorno per 10 giorni (bambini < 27 kg: penicillina G benzatina, 600 000 U i.m., *oppure* penicillina V, 250 mg per os 3 volte al giorno per 10 giorni)
Impetigine	Come per la faringite
Erisipela/cellulite	Grave: penicillina G, 1-2 milioni U e.v. ogni 4 ore Da lieve a moderata: penicillina procaina, 1,2 milioni U i.m., 2 volte al giorno
Fascite necrotizzante/miosite	Sbrigliamento chirurgico più penicillina G, 2-4 milioni U e.v. ogni 4 ore, *più* clindamicina,[b] 600-900 mg ogni 8 ore
Polmonite/empiema	Penicillina G, 2-4 milioni U e.v., ogni 4 ore, *più* drenaggio dell'empiema
Sindrome da shock tossico streptococcico	Penicillina G, 2-4 milioni U e.v. ogni 4 ore, *più* clindamicina,[b] 600-900 mg ogni 8 ore, *più* immunoglobuline[b] e.v., 2 g/kg in singola dose

[a] Allergia alla penicillina: l'eritromicina (10 mg/kg per os 4 volte al giorno fino a un massimo di 250 mg per dose) può sostituire la penicillina per via orale. Quali farmaci alternativi per la terapia parenterale possono essere impiegate le cefalosporine di prima generazione, se la natura dell'allergia non è una reazione da ipersensibilità immediata (orticaria o anafilassi) o un'altra potenzialmente letale.

[b] Efficacia non provata, ma raccomandata da molti esperti. Vedi il testo per la discussione.

pia, che si attua principalmente allo scopo di prevenire le complicanze suppurative e la febbre reumatica. La prevenzione di quest'ultima affezione dipende non soltanto dalla risoluzione dei sintomi, ma anche dall'eradicazione del microrganismo dalla faringe; pertanto, richiede un trattamento di 10 giorni con penicillina, sia attraverso una singola somministrazione i.m. di penicillina G benzatina, sia con una terapia orale della durata di 10 giorni (**Tab. 130-3**). L'eritromicina rappresenta il trattamento alternativo per i soggetti allergici alla penicillina. Un'alternativa più comoda ma costosa è l'azitromicina una volta al giorno. Sebbene l'azitromicina sia approvata per una durata di trattamento di 5 giorni, vi sono solo dati limitati che ne avvalorano la pari efficacia rispetto a un trattamento standard di 10 giorni.

La resistenza all'eritromicina e agli altri macrolidi è comune nei ceppi isolati in numerosi Paesi quali Spagna, Italia, Finlandia, Giappone e Corea. La resistenza ai macrolidi sta aumentando ovunque, in relazione all'uso crescente di questa classe antibiotica. Nelle aree in cui i tassi di resistenza superano il 5-10%, l'uso di macrolidi andrebbe evitato, a meno che non siano noti i test di sensibilità. Al termine del trattamento l'esame colturale non viene più eseguito di routine, se non in casi selezionati, per esempio nei pazienti e nelle famiglie con frequenti infezioni streptococciche o nelle situazioni in cui si ritiene che il rischio di febbre reumatica sia particolarmente elevato, per esempio quando si siano verificati casi recenti nella zona di residenza del paziente.

COMPLICANZE Le complicanze suppurative della faringite streptococcica sono diventate rare grazie al diffuso impiego degli antibiotici. Queste complicanze, che risultano dalla diffusione dell'infezione dalla mucosa faringea ai tessuti profondi, sia per continuità che per diffusione ematogena o linfatica, comprendono la linfoadenite cervicale, gli ascessi peritonsillari o retrofaringei, la sinusite, l'otite media, la meningite, la setticemia, l'endocardite e la polmonite. La presenza di un ascesso peritonsillare o retrofaringeo dovrebbe essere presa in considerazione qualora il paziente presenti sintomi insolitamente gravi o prolungati o accusi un dolore localizzato associato a febbre elevata e presenza di effetti tossici sistemici. Le complicanze non suppurative includono la febbre reumatica acuta (Cap. 315) e la glomerulonefrite post-streptococcica (Cap. 277), entrambe derivanti dalla risposta immunitaria nei confronti dell'infezione streptococcica. È stato dimostrato che il trattamento con penicillina della faringite streptococcica riduce il rischio di una febbre reumatica acuta, ma non della glomerulonefrite post-streptococcica.

Insuccesso della terapia antibiotica e stato di portatore asintomatico È stato dimostrato che in certe popolazioni fino al 20% dei soggetti può presentare una colonizzazione faringea asintomatica da streptococco di gruppo A. Non esistono indirizzi terapeutici definitivi nei riguardi di questi portatori asintomatici o dei soggetti asintomatici ma con tampone faringeo positivo dopo essere stati sottoposti a un trattamento completo per una faringite sintomatica. Viene ritenuto ragionevole non sottoporre a un nuovo ciclo terapeutico con penicillina i soggetti già trattati per una faringite streptococcica in cui l'esame colturale resta positivo, a meno che non si ripresenti una faringite sintomatica. Gli studi sulla storia naturale dell'infezione streptococcica hanno rilevato che il rischio di sviluppare una febbre reumatica e di trasmettere l'infezione è sostanzialmente più basso nei portatori asintomatici che nei soggetti con faringite sintomatica, cosicché le procedure terapeutiche aggressive nei confronti dei portatori non sono giustificate nella maggior parte dei casi. Fa eccezione la situazione in cui un portatore asintomatico è fonte d'infezione per gli altri. Epidemie di infezioni a trasmissione orofecale e infezioni puerperali nosocomiali sono state ricondotte a portatori asintomatici, i quali possono albergare il microrganismo nella faringe, sulla cute, nella vagina o nell'ano.

T COLONIZZAZIONE FARINGEA ASINTOMATICA DA STREPTOCOCCHI DI GRUPPO A

Nei casi di trasmissione dell'infezione ad altre persone sono giustificati i tentativi di bonificare il portatore, sebbene non sia ancora chiaro qual è il trattamento migliore per eradicare il microrganismo dopo che la penicillina si è dimostrata inefficace. L'associazione di penicillina V (500 mg quattro volte al giorno per 10 giorni) e rifampicina (600 mg due volte al giorno per gli ultimi 4 giorni) è stata utilizzata per eliminare lo stato di portatore faringeo. Un ciclo di 10 giorni di terapia orale con vancomicina (250 mg quattro volte al giorno) e rifampicina (600 mg due volte al giorno) è risultato efficace nell'eradicare la colonizzazione rettale.

Scarlattina La scarlattina è una malattia streptococcica, generalmente una faringite, accompagnata da un esantema cutaneo caratteristico (**Fig. 130-2**). L'esantema è dovuto agli effetti di una delle tre tossine streptococciche denominate esotossine pirogene A, B e C, precedentemente note come tossine eritrogeniche. In passato si riteneva che la scarlattina fosse espressione di un'infezione da parte di un ceppo di streptococco di gruppo A produttore di una tossina in individui privi di immunità specifica contro la tossina stessa. La sensibilità alla scarlattina era correlata al risultato del test di Dick nel quale una piccola quantità di tossina eritrogenica iniettata per via intradermica produceva una reazione eritematosa locale negli individui suscettibili, ma non in quelli con immunità specifica. Studi successivi hanno suggerito che lo sviluppo dell'esantema rifletterebbe una reazione da ipersensibilità che richiede una precedente esposizione alla tossina. Per ragioni non chiare la scarlattina è divenuta meno frequente negli ultimi anni, nonostante i ceppi di streptococchi di gruppo A produttori di esotossine pirogene continuino a essere molto diffusi.

I sintomi della scarlattina sono gli stessi della faringite. Tipicamente l'esantema esordisce durante il primo o secondo giorno di malattia e inte-

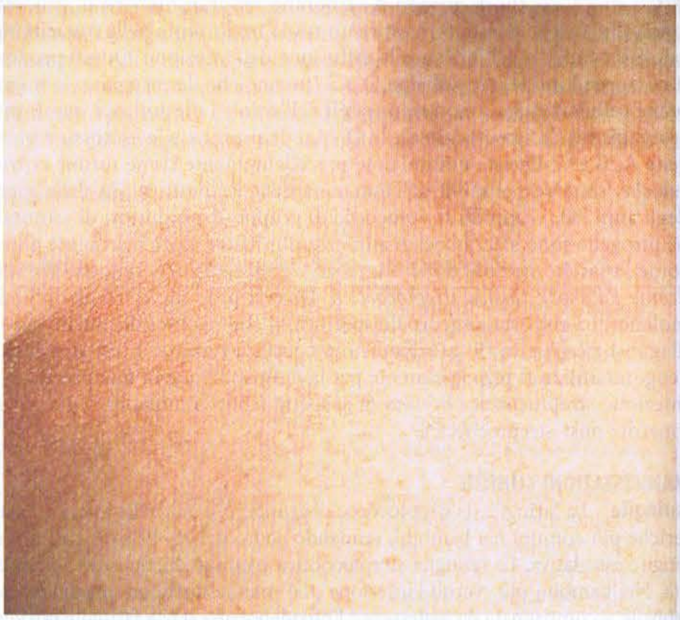


FIGURA 130-2 Esantema da scarlattina. L'eritema, inizialmente puntiforme, è diventato confluente (scarlattiniforme); possono essere presenti petecchie con configurazione lineare nell'ambito dell'esantema, a livello delle pieghe corporee (linee di Pastia). (*Da Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001, riproduzione autorizzata.*)

ressa inizialmente il tronco superiore, per poi diffondersi agli arti risparmiando il palmo delle mani e la pianta dei piedi. L'eruzione è costituita da piccole papule che, al tatto, provocano una caratteristica sensazione di "carta vetrata". Inoltre si osservano pallore periorale, lingua "a fragola" (papille ipertrofiche e lingua ricoperta da una patina biancastra che successivamente va incontro a un processo di disepitelizzazione) e accentuazione dell'esantema a livello delle pieghe cutanee (linee di Pastia). L'esantema regredisce dopo 6-9 giorni ed è seguito diversi giorni dopo da una desquamazione che interessa la cute delle mani e dei piedi. La scarlattina deve essere differenziata da altre cause di febbre ed esantema generalizzato, come il morbillo e gli altri esantemi virali, dalla malattia di Kawasaki, dalla sindrome dello shock tossico e da reazioni allergiche sistemiche, per esempio da farmaci.

Infezioni cutanee e dei tessuti molli Gli streptococchi di gruppo A e, occasionalmente, altre specie di streptococchi possono causare una varietà di infezioni che coinvolgono la cute, i tessuti sottocutanei, i muscoli e le fasce muscolari. Se le diverse sindromi cliniche, identificate a seconda del tessuto coinvolto, costituiscono un utile mezzo per classificare le infezioni dei tessuti molli e della cute, non tutti i casi rientrano perfettamente in una sola categoria. Le sindromi classiche dovrebbero essere considerate soltanto come linee guida che aiutano a prevedere il livello di interessamento tissutale nel singolo paziente, il decorso clinico e la probabilità di dover ricorrere all'intervento chirurgico o al supporto delle funzioni vitali.

IMPETIGINE (PIODERMA) L'impetigine è un'infezione superficiale della cute causata principalmente da streptococchi di gruppo A e occasionalmente da altri streptococchi o da *Staphylococcus aureus*. Si osserva più spesso nei bambini piccoli, tende a verificarsi durante i mesi più caldi ed è più comune nelle aree tropicali e subtropicali che nelle regioni più fredde. L'infezione è più frequente nei bambini che vivono in condizioni di scarsa igiene. Studi prospettici hanno dimostrato che lo sviluppo dell'infezione clinica è preceduto dalla contaminazione della cute integra da parte di streptococchi di gruppo A. Traumi minori, come un graffio di un animale o la puntura di un insetto, possono essere responsabili dell'inoculazione del microrganismo nella cute. Pertanto, la migliore misura preventiva per l'impetigine consiste in un'igiene adeguata. Le sedi più comunemente colpite sono il viso (particolarmente la cute intorno al naso e alla bocca) e le gambe, anche se l'infezione può manifestarsi in ogni regione corporea. La lesione cutanea inizia come una papula eritematosa che evolve rapidamente in vescicola e quindi in pustola, la cui rottura e coalescenza dà luogo alla caratteristica crosta a nido d'ape (Fig. 130-3). Si tratta generalmente di lesioni non dolenti e le condizioni generali non risultano compromesse. La febbre non fa parte del quadro clinico dell'impetigine e, se presente, deve far pensare a una diffusione del processo infettivo ai tessuti profondi o a un'altra eziologia.

La classica presentazione clinica dell'impetigine non è generalmente difficile da riconoscere. L'esame colturale del materiale prelevato dalle lesioni cutanee evidenzia spesso sia *S. aureus* sia streptococchi di gruppo A. Nella quasi totalità dei casi vengono inizialmente isolati gli streptococchi, mentre gli stafilococchi appaiono più tardi, rappresentando presumibilmente una colonizzazione secondaria. In passato la penicillina era quasi sempre efficace contro queste infezioni. Tuttavia, un aumento di insuccessi terapeutici con l'uso di questo farmaco suggerisce che *S. aureus* sta diventando una causa significativa di impetigine. L'*impetigine bollosa* causata da *S. aureus* si distingue dalla forma a eziologia streptococcica per la presenza di lesioni bollose più estese che si rompono e lasciano delle sottili croste papiracee invece delle spesse croste color ambra che si osservano nell'impetigine streptococcica. Altre lesioni cutanee che possono essere confuse con l'impetigine sono quelle erpetiche (sia orolabiali dovute a herpes simplex sia quelle dovute al virus varicella-zoster), che possono essere differenziate perché sono vescicole distinte e raggruppate; è inoltre possibile rilevare una positività al test di Tzanck. Nei casi dubbi la coltura del liquido vescicolare mostrerà streptococchi di gruppo A nell'impetigine e l'herpesvirus nell'altro caso.

T IMPETIGINE STREPTOCOCCICA

Il trattamento dell'impetigine streptococcica è lo stesso della faringite. In base ai nuovi dati che suggeriscono *S. aureus* come agente eziologico più frequentemente responsabile di impetigine, la terapia empirica dovrebbe prevedere una copertura per entrambi i batteri. Per esempio, sia la dicloxacillina sia la cefalexina possono essere somministrate alla dose di 250 mg quattro volte al giorno per 10 giorni. Risulta efficace anche l'applicazione topica dell'unguento di mupirocina. La febbre reumatica non segue mai un'infezione cutanea da streptococco, mentre la glomerulonefrite post-streptococcica può conseguire sia a un'infezione cutanea sia a una faringite. Non si conosce il motivo di questa differenza. Una delle ipotesi è che la risposta immune necessaria allo sviluppo della febbre reumatica si verifichi soltanto in seguito a un'infezione che coinvolga la mucosa faringea. Inoltre, i ceppi di streptococco di gruppo A che causano faringite appartengono a tipi di proteina M differenti rispetto a quelli associati a infezioni cutanee, il che suggerisce che solo i ceppi che provocano faringite possiedono un potenziale effetto reumatogeno.

CELLULITE L'inoculazione di microrganismi a livello cutaneo può condurre a un'infezione che coinvolge la cute e i tessuti sottocutanei, ovvero a *cellulite*. La penetrazione dei batteri può avvenire attraverso una ferita traumatica o chirurgica, la puntura di un insetto o qualsiasi soluzione di continuo della cute. Spesso le modalità di penetrazione restano sconosciute.

Una forma particolare di cellulite streptococcica è l'*erisipela*, caratterizzata dall'aspetto rosso-brillante della cute coinvolta, che forma una rilevatezza nettamente demarcata rispetto alla cute normale circostante (Fig. 130-4). La lesione è calda al tatto, può essere dolente e appare lucente e tumefatta. La cute spesso ha un aspetto a *buccia d'arancia*, dovuto presumibilmente al coinvolgimento dei linfatici superficiali; si possono formare vescicole e bolle superficiali, generalmente 2 o 3 giorni dopo l'esordio sintomatologico. La lesione si sviluppa tipicamente entro poche ore ed è accompagnata da febbre e brividi. L'erisipela tende a localizzarsi in alcune sedi caratteristiche, come la regione malare (spesso con estensione a ponte sulla piramide nasale fino a raggiungere la regione zigomatica controlaterale) e le estremità inferiori. La malattia può recidivare, a volte anche a distanza di anni, nella stessa sede.

I casi classici di erisipela, con il quadro tipico qui descritto, sono quasi sempre dovuti a streptococchi β-emolitici, generalmente di gruppo A, occasionalmente di gruppo C o G. Tuttavia, spesso l'aspetto della cellulite

FIGURA 130-3 L'impetigine contagiosa è un'infezione superficiale streptococcica o stafilococcica che si caratterizza per la presenza di croste color miele e di erosioni eritematose essudative. Occasionalmente si possono osservare lesioni bollose. *(Per gentile concessione di Mary Spraker, MD; riproduzione autorizzata.)*

FIGURA 130-4 L'erisipela è un'infezione streptococcica del derma superficiale, caratterizzata da placche eritematose, edematose, calde e ben demarcate.

streptococcica non è sufficientemente caratteristico da permettere una diagnosi specifica solo su base clinica; l'area coinvolta può essere diversa da quelle tipiche dell'erisipela, la lesione può essere meno intensamente eritematosa e meno nettamente demarcata e i sintomi possono essere meno eclatanti. In questi casi è prudente ampliare lo spettro della terapia antimicrobica empirica per comprendere altri potenziali patogeni, in particolare *S. aureus*, che possono causare celluliti con caratteristiche analoghe. Un'infezione stafilococcica dovrebbe essere sospettata in presenza di una cellulite sviluppatasi intorno a una ferita o a un'ulcera.

La cellulite streptococcica tende a interessare siti anatomici in cui il normale drenaggio linfatico è danneggiato, come le aree interessate da pregresse celluliti, il braccio omolaterale a una precedente mastectomia con asportazione dei linfonodi ascellari, un'estremità inferiore precedentemente coinvolta da una trombosi venosa profonda o interessata da un linfedema cronico, la gamba da cui sia stata asportata la vena safena per l'impianto di un bypass aortocoronarico. Il microrganismo può penetrare attraverso una soluzione di continuo della barriera dermica in un punto anche distante dalla sede effettiva della cellulite. Alcuni pazienti con episodi ricorrenti di cellulite a un'estremità inferiore dopo safenectomia, per esempio, sono guariti soltanto dopo il trattamento di una tinea pedis dell'estremità affetta; ciò suggerisce che in questi casi gli streptococchi fossero penetrati attraverso le fissurazioni della cute, provocando l'infezione in sede più prossimale, in un'area già precedentemente danneggiata. La cellulite streptococcica può inoltre far seguito a ferite chirurgiche. Gli streptococchi di gruppo A sono tra i pochi patogeni batterici che tipicamente producono infezione della ferita e cellulite circostante entro 24 ore dall'intervento. L'infezione, caratterizzata da scarso essudato, può diffondersi rapidamente, sia come cellulite cutanea e sottocutanea sia come infezione dei tessuti profondi (vedi oltre). Talvolta l'infezione della ferita o la cellulite localizzata si associano a *linfangite*, caratterizzata dalla presenza di strie rossastre che si estendono lungo i linfatici superficiali in direzione prossimale rispetto alla sede dell'infezione.

T CELLULITE STREPTOCOCCICA

Vedi tabella 130-3 e capitolo 119.

Infezioni dei tessuti molli profondi La *fascite necrotizzante*, nota anche come *gangrena da streptococco emolitico*, è un'infezione che interessa le fasce superficiali e/o profonde che rivestono i muscoli degli arti o del tronco. L'infezione può essere causata sia da microrganismi cutanei, che penetrano nei tessuti a seguito di un trauma anche banale, sia da batteri della flora intestinale, che possono essere liberati in circolo in seguito a interventi di chirurgia addominale o provenire da una fonte enterica occulta, come un ascesso diverticolare o appendicolare. La via d'ingresso in ambedue le forme di fascite necrotizzante può restare sconosciuta o essere distante dalla sede interessata clinicamente; per esempio, un trauma minore della mano può essere associato a un'infezione dei tessuti della spalla o del torace. Nei casi di fascite necrotizzante dovuta a batteri della flora intestinale, l'infezione è generalmente polimicrobica, coinvolgendo un insieme di batteri anaerobi, come *Bacteroides fragilis* o streptococchi anaerobi, e microrganismi aerobi facoltativi, generalmente bacilli Gram-negativi. I casi non correlati a contaminazione da microrganismi enterici sono più comunemente causati da streptococchi di gruppo A, sia da soli sia in combinazione con altri microrganismi, più spesso *S. aureus*. Complessivamente gli streptococchi di gruppo A sono implicati in circa il 60% dei casi di fascite necrotizzante. L'esordio sintomatologico è solitamente acuto, è caratterizzato da intenso dolore nella sede interessata, malessere, febbre con brividi e compromissione delle condizioni generali. I reperti obiettivi, soprattutto all'inizio, possono non essere eclatanti e consistere soltanto in un lieve eritema cutaneo. Il dolore e la dolorabilità sono generalmente di grado elevato, al contrario di quanto si verifica nella cellulite superficiale, in cui l'aspetto della cute è più alterato ma il dolore e la dolorabilità sono lievi o moderati. Con il progredire dell'infezione, spesso nel corso di alcune ore, la gravità dei sintomi aumenta e le lesioni cutanee divengono più evidenti, con comparsa di un eritema scuro o marezzato e di edema. La spiccata dolorabilità della zona coinvolta può evolvere in anestesia, in rapporto alla necrosi dei nervi cutanei prodotta dal diffondersi del processo infiammatorio.

Sebbene la miosite sia più spesso dovuta a *S. aureus*, gli streptococchi di gruppo A possono occasionalmente causare la formazione di ascessi nei muscoli scheletrici (*miosite streptococcica*), con scarso o nullo coinvolgimento delle fasce muscolari o della cute sovrastante. L'esordio è generalmente subacuto, ma è stata descritta una forma fulminante di miosite streptococcica associata a grave tossicità sistemica, setticemia ed elevata mortalità. La patogenesi di questa forma fulminante è analoga a quella della fascite necrotizzante, ma il processo infiammatorio e la necrosi si estendono ai muscoli invece di restare confinati ai piani fasciali.

T INFEZIONI DEI TESSUTI MOLLI PROFONDI

Nel sospetto di una fascite necrotizzante, l'esplorazione chirurgica è indicata dal punto di vista sia diagnostico sia terapeutico. L'intervento rivela necrosi ed essudato infiammatorio lungo i piani fasciali, sopra o tra gruppi muscolari, ma senza coinvolgimento dei muscoli stessi. Generalmente il processo si estende oltre l'area clinicamente interessata e richiede un esteso sbrigliamento. Il drenaggio e lo sbrigliamento sono, del resto, i cardini del trattamento della fascite necrotizzante. La terapia antibiotica è un'importante aggiunta (Tab. 130-3), ma l'intervento chirurgico salva la vita.

Il trattamento della miosite streptococcica è chirurgico (drenaggio e accurato sbrigliamento), associato alla somministrazione di penicillina ad alte dosi (Tab. 130-3).

Polmonite ed empiema Gli streptococchi di gruppo A possono, seppur occasionalmente, causare una polmonite, generalmente in soggetti altrimenti sani. La comparsa dei sintomi può essere improvvisa o graduale. Solitamente la sintomatologia consiste in dolore toracico di origine pleurica, febbre con brividi, dispnea e tosse. In circa la metà dei pazienti è presente un versamento pleurico. Al contrario del versamento parapneumonico sterile che tipicamente accompagna la polmonite pneumococcica, quello che si osserva nella polmonite streptococcica è quasi sempre infetto. L'empiema è generalmente evidenziabile precocemente all'esame radiologico e può estendersi rapidamente. Questi versamenti devono essere drenati al più presto in quanto la pleurite tende a diventare rapidamente saccata, il che può rendere necessaria l'esecuzione di una toracotomia a causa della conseguente reazione fibrotica cronica.

Setticemia, sepsi puerperale e sindrome da shock tossico streptococcico La setticemia da streptococco di gruppo A è generalmente associata a un'infezione locale ben identificabile. La setticemia si verifica raramente nella faringite non complicata, più di frequente nella cellulite o nella polmonite e relativamente spesso nei pazienti con fascite necrotizzante. Talvolta l'origine della setticemia non è identificabile. In quest'ultimo caso deve sorgere il sospetto della presenza di un'endocardite, di un ascesso misconosciuto o di un'osteomielite. Dalla setticemia streptococcica può originare secondariamente una serie di infezioni focali quali endocardite, meningite, artrite settica, osteomielite, peritonite e ascessi viscerali.

Gli streptococchi di gruppo A sono occasionalmente implicati nelle complicanze infettive del parto, generalmente endometrite con setticemia. Nell'era preantibiotica la sepsi puerperale era frequentemente causata da streptococchi di gruppo A, mentre attualmente è più spesso sostenuta da streptococchi di gruppo B. Diverse epidemie nosocomiali di infezioni puerperali dovute a streptococchi di gruppo A sono state ricondotte a un portatore asintomatico, generalmente un individuo presente al momento del parto. Il microrganismo può provenire dalla cute, dalla faringe, dall'ano o dalla vagina.

A partire dalla fine degli anni '80 sono stati pubblicati diversi casi clinici in cui venivano descritti pazienti con infezioni da streptococchi di gruppo A associate a shock e insufficienza multiorgano. Questo quadro è stato denominato *sindrome da shock tossico streptococcico*, in quanto condivide alcuni aspetti della sindrome da shock tossico stafilococcica. Nel 1993 è stata formulata la definizione di caso per la sindrome da shock tossico da steptococco di gruppo A a opera di un gruppo di lavoro costituito da medici microbiologi ed epidemiologi in collaborazione con i CDC (Tab. 130-4). Gli aspetti sistemici della sindrome comprendono febbre, ipotensione, insufficienza renale e sindrome da distress respiratorio. Sono stati descritti diversi tipi di eruzioni cutanee, ma più frequentemente esse non si sviluppano. Le alterazioni di laboratorio comprendono un marcato spostamento a sinistra nella formula differenziale dei globuli bianchi, con molti granulociti immaturi, ipocalcemia, ipoalbuminemia e piastrinopenia che di solito diventa più pronunciata nel secondo o terzo giorno di malattia. Contrariamente a quanto avviene nei pazienti affetti dalla sindrome da shock tossico stafilococcica, la maggior parte dei pazienti affetti dalla sindrome da shock tossico streptococcica, è batteriemica. La malattia più comunemente associata è un'infezione dei tessuti molli (fascite necrotizzante, miosite o cellulite), anche se molte altre infezioni localizzate sono state descritte in associazione con questa sindrome, comprese la polmonite, la peritonite, l'osteomielite e la miometrite. La sindrome da shock tossico streptococcico è gravata da una mor-

TABELLA 130-4 PROPOSTA DI DEFINIZIONE DI CASO DI SINDROME DA SHOCK TOSSICO STREPTOCOCCICO[a]

I. Isolamento di streptococchi di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*)
  A. Da una sede normalmente sterile
  B. Da una sede non sterile
II. Segni clinici di gravità
  A. Ipotensione
  in associazione con
  B. Due o più dei seguenti segni:
    1. Compromissione renale
    2. Coagulopatia
    3. Alterazione della funzione epatica
    4. Sindrome da distress respiratorio dell'adulto
    5. Eruzione eritematosa maculare generalizzata che può presentare desquamazione
    6. Necrosi dei tessuti molli, compresa la fascite necrotizzante oppure la miosite o la gangrena

[a] Viene definito "caso accertato" la malattia che risponda ai criteri IA, IIA e IIB. Viene definito "caso probabile" la malattia che risponda ai criteri IB, IIA e IIB in assenza di identificazione di altri agenti eziologici.

Fonte: Working Group on Severe Streptococcal Infections: JAMA 269: 390, 1993; riproduzione autorizzata, con modifiche.

talità del 30% e la maggior parte dei decessi è dovuta allo shock e all'insufficienza respiratoria. È essenziale riconoscere prontamente questa sindrome, dato il decorso rapidamente progressivo e letale che la caratterizza. Ai pazienti deve essere assicurato un aggressivo trattamento di supporto che comprende la somministrazione di liquidi, l'utilizzo di vasopressori e il ricorso alla ventilazione assistita, in associazione con la terapia antibiotica e, nei casi associati a fascite necrotizzante, alla rimozione chirurgica dei tessuti necrotici. In fase precoce non è noto con esattezza il perché certi pazienti sviluppino questa sindrome fulminante, ma i primi studi dei ceppi isolati da questi soggetti hanno messo in evidenza una forte associazione con la produzione dell'esotossina A pirogena. Questa associazione si è rivelata inconsistente in una serie di casistiche successive. L'esotossina pirogenica A e molte altre esotossine streptococciche agiscono come superantigeni, che innescano il rilascio di citochine infiammatorie dai linfociti T. Febbre, shock e disfunzione d'organo nella sindrome da shock tossico streptococcica possono riflettere, in parte, gli effetti sistemici del rilascio citochinico mediato dai superantigeni.

T SINDROME DA SHOCK TOSSICO STREPTOCOCCICA

Alla luce del possibile ruolo svolto da queste o da altre tossine pirogeniche o streptococciche nella genesi della sindrome da shock tossico streptococcica, alcuni autorevoli clinici consigliano di effettuare il trattamento dei pazienti colpiti con la clindamicina (Tab. 130-3), argomentando questa scelta con il fatto che, attraverso la sua azione diretta sulla sintesi proteica, la clindamicina è più efficace della penicillina – un agente che agisce sulla parete cellulare – nel determinare la rapida cessazione della produzione di tossine. Studi condotti su un modello sperimentale di miosite streptococcica tendono a confermare questo punto di vista: i topi trattati con clindamicina hanno una sopravvivenza superiore a quelli trattati con penicillina. Non sono disponibili dati comparabili relativi all'infezione nell'uomo. Sebbene la resistenza alla clindamicina sia rara tra gli streptococchi di gruppo A (negli Stati Uniti <2% tra i ceppi isolati), è stata tuttavia documentata. Pertanto, poiché il farmaco è usato per il trattamento iniziale dei pazienti gravemente compromessi, la penicillina deve essere somministrata in associazione fino a quando non si hanno a disposizione le sensibilità del ceppo isolato.

Le immunoglobuline per via endovenosa sono state utilizzate come terapia aggiuntiva in corso di sindrome da shock tossico streptococcica: i preparati di immunoglobuline da un pool di donatori contengono anticorpi capaci di neutralizzare gli effetti delle tossine streptococciche (Tab. 130-3). Sono stati descritti casi suggestivi di una risposta clinica favorevole alla somministrazione di immunoglobuline, ma non sono riportati in letteratura studi prospettici controllati al riguardo.

Prevenzione Non è disponibile in commercio alcun vaccino contro gli streptococchi di gruppo A. Una formulazione costituita da peptidi ricombinanti che contengono epitopi di 26 tipi di proteina M ha superato la fase 1 e la fase 2 di sperimentazione in soggetti volontari. I risultati iniziali evidenziano che questo vaccino è ben tollerato e stimola risposte anticorpali tipo-specifiche.

I familiari dei soggetti con infezione invasiva da streptococchi di gruppo A (per es., batteriemia, fascite necrotizzante o sindrome da shock tossico streptococcica) hanno un maggior rischio di contrarre un'infezione invasiva rispetto alla popolazione generale. La colonizzazione asintomatica della faringe da parte di streptococchi di gruppo A è stata riscontrata in oltre il 25% dei soggetti che condividevano la stessa stanza con il malato per più di 4 ore al giorno. Tuttavia, la profilassi antibiotica non è raccomandata di routine per i contatti di pazienti con malattia invasiva dal momento che una simile strategia (se efficace) richiederebbe il trattamento di centinaia di persone per prevenire un singolo caso.

STREPTOCOCCHI DI GRUPPO C E DI GRUPPO G

Gli streptococchi di gruppo C e di gruppo G sono streptococchi β-emolitici che occasionalmente causano nell'uomo infezioni simili a quelle sostenute dagli streptococchi di gruppo A. Gli streptococchi che formano piccole colonie su terreni all'agar sangue (<0,5 mm) appartengono di solito al gruppo dello *S. milleri* (*S. intermedius, S. anginosus*) (vedi oltre, "Streptococchi viridanti"). Invece, gli streptococchi di gruppo C e G isolati nell'uomo e formanti colonie di grandi dimensioni vengono oggi considerati come un'unica specie, *S. dysgalactiae* sottospecie *equisimilis*. Questi streptococchi sono stati associati a faringiti, polmoniti, celluliti e infezioni dei tessuti molli, setticemia, artriti settiche ed endocarditi. Sono state riportate anche sepsi puerperali, meningiti, ascessi epidurali, intraddominali, infezioni delle vie urinarie e sepsi neonatali. La setticemia da streptococchi di gruppo C o G si verifica più comunemente in pazienti anziani o debilitati da malattie croniche e, in assenza di un focolaio evidente, è legata con ogni probabilità a un'endocardite. L'artrite settica, che talvolta interessa più di un'articolazione, può verificarsi da sola o come complicanza di un'endocardite. Specie diverse di streptococchi appartenenti al gruppo C di Lancefield provocano infezioni negli animali domestici, soprattutto cavalli e bovini; alcune infezioni umane vengono contratte proprio dal contatto con questi animali o dal consumo di latte non pastorizzato. Questi batteri causa di zoonosi comprendono *S. equi* sottospecie *zooepidemicus* e *S. equi* sottospecie *equi*.

T INFEZIONE DA STREPTOCOCCHI DI GRUPPO C O G

La penicillina è il farmaco di elezione per il trattamento delle infezioni dovute a streptococchi di gruppo C o G. La terapia antibiotica è la stessa raccomandata per i pazienti con sindromi simili dovute a streptococchi di gruppo A (Tab. 130-3). I pazienti con setticemia o artrite settica dovrebbero ricevere penicillina per via endovenosa (da 2 a 4 milioni di unità ogni 4 ore). Tutti gli streptococchi di gruppo C e G sono sensibili alla penicillina: quasi tutti vengono inibiti in vitro da concentrazioni inferiori o uguali a 0,03 μg/ml. Occasionalmente alcuni ceppi mostrano tolleranza: sebbene vengano inibiti da basse concentrazioni di penicillina, sono uccisi solo da concentrazioni significativamente alte. Il significato clinico della tolleranza non è chiaro. A causa della scarsa risposta di alcuni pazienti trattati con la sola penicillina, per il trattamento dell'endocardite e dell'artrite settica viene consigliata da alcuni autori l'associazione con gentamicina (1 mg/kg ogni 8 ore nei pazienti con normale funzione renale). Tuttavia, la terapia combinata non si è dimostrata superiore al trattamento con la sola penicillina. I pazienti con infezioni delle articolazioni spesso richiedono ripetute aspirazioni o un drenaggio e sbrigliamento; la risposta può essere lenta, soprattutto nei pazienti debilitati o che hanno un interessamento di più articolazioni. L'infezione di protesi articolari richiede generalmente la rimozione delle stesse, oltre che la terapia antibiotica.

STREPTOCOCCHI DI GRUPPO B

Inizialmente identificati come causa di mastite nelle mucche, gli streptococchi appartenenti al gruppo B di Lancefield sono stati in seguito riconosciuti come una delle principali cause di setticemia e meningite nei neonati. Gli streptococchi di gruppo B sono, inoltre, una causa frequente di febbre puerperale e occasionali agenti causali di altre gravi infezioni negli adulti. Da quando è stato introdotto su larga scala lo screening prenatale per gli streptococchi di gruppo B negli anni '90, l'incidenza dell'infezione neonatale è scesa da circa 2-3 casi a quasi 1 caso ogni 1000 nascite. Nello stesso periodo, l'infezione da streptococchi di gruppo B negli adulti affetti da malattie croniche sottostanti è diventata più frequente: gli adulti ora rappresentano una percentuale maggiore di infezioni invasive da streptococchi di gruppo B rispetto ai neonati. Il gruppo B di Lancefield comprende una sola specie, *S. agalactiae*. L'identificazione definitiva del microrganismo si ottiene utilizzando l'antisiero specifico per l'antigene dei carboidrati della parete degli streptococchi di gruppo B. Un ceppo streptococcico può essere presuntivamente identificato come appartenente al gruppo B sulla base di test biochimici quali l'idrolisi dell'ippurato di sodio (99% di positività), l'idrolisi dell'agar bile esculina (99-100% di nega-

tività), la mancanza di sensibilità alla bacitracina (92% di resistenza) e la produzione del cosiddetto fattore CAMP (98-100% di positività). Il fattore CAMP è una fosfolipasi prodotta dagli streptococchi di gruppo B che determina emolisi sinergicamente con la β-lisina prodotta da alcuni ceppi di *S. aureus*. La sua presenza viene dimostrata seminando ortogonalmente sulla stessa piastra di agar sangue il ceppo di streptococco da testare e il ceppo stafilococcico. Gli streptococchi di gruppo B che causano infezioni nell'uomo possiedono una capsula costituita da uno di nove polisaccaridi antigenicamente distinti. È stato dimostrato sperimentalmente che il polisaccaride capsulare è importante per la virulenza del microrganismo. Gli anticorpi contro il polisaccaride capsulare conferiscono protezione soltanto nei confronti degli streptococchi di gruppo B dello stesso tipo capsulare.

INFEZIONI NEI NEONATI

Esistono due tipi principali di infezioni nei neonati, distinti in base all'età del paziente e alle modalità d'esordio. *L'infezione a esordio precoce* si verifica entro la prima settimana di vita, in media entro 20 ore dalla nascita. Circa la metà di questi neonati presenta segni di malattia da streptococco di gruppo B alla nascita. L'infezione viene contratta durante il parto (o poco prima) ed è causata da microrganismi che colonizzano il tratto genitale materno. Alcuni studi hanno dimostrato che una percentuale variabile dal 5 al 40% delle donne è portatrice vaginale o rettale di streptococchi di gruppo B. Circa il 50% dei neonati nati per parto vaginale da madri portatrici viene contaminato, ma solo l'1-2% di questi sviluppa un'infezione clinicamente evidente. Spesso sono presenti prematurità e fattori di rischio materni, quali travaglio prolungato, complicanze ostetriche e febbre puerperale. Il quadro clinico dell'infezione a esordio precoce è lo stesso di quello di altre forme di sepsi neonatale. I reperti tipici sono il distress respiratorio, la letargia e l'ipotensione. Praticamente in tutti i neonati affetti da questa malattia a insorgenza precoce è presente una setticemia, da un terzo alla metà presenta polmonite e/o distress respiratorio e in un terzo dei casi si rileva una meningite.

Le *infezioni a esordio tardivo* si verificano in neonati di età compresa tra 1 settimana e 3 mesi (età media di 3-4 settimane). Il contagio può avvenire durante il parto, come nelle infezioni precoci, o successivamente, per contatto con la madre, con il personale d'assistenza o con altri soggetti contaminati. La meningite è la manifestazione più comune dell'infezione a esordio tardivo e nella maggior parte dei casi risulta associata al ceppo di tipo capsulare III del microrganismo. I neonati presentano febbre, sonnolenza o irritabilità, inappetenza e convulsioni. Segni prognostici negativi sono rappresentati da ipotensione, coma, stato epilettico e neutropenia. Tra le altre possibili infezioni a esordio tardivo si annoverano la setticemia senza un'origine identificata, l'osteomielite, l'artrite settica e la cellulite del volto associata ad adenite sottomandibolare o preauricolare.

T INFEZIONI DA STREPTOCOCCHI DI GRUPPO B NEI NEONATI

La penicillina è il farmaco di scelta per tutte le infezioni da streptococchi di gruppo B. Ai neonati con sospetta sepsi batterica vengono generalmente somministrate ampicillina e gentamicina fino a quando non sono noti i risultati delle colture. Se queste dimostrano la presenza di streptococchi di gruppo B, molti pediatri continuano il trattamento con gentamicina, insieme all'ampicillina o alla penicillina, per alcuni giorni fino a ottenere un miglioramento clinico. Ai neonati con setticemia o infezione dei tessuti molli deve essere somministrata penicillina alla dose di 200 000 unità/kg/die in dosi refratte: a quelli con meningite 400 000 unità/kg/die. La meningite deve essere trattata per almeno 14 giorni, per il rischio di recidive nel caso di terapia più breve.

Prevenzione L'incidenza delle infezioni da streptococchi di gruppo B è particolarmente elevata nei neonati nati da donne che presentano questi fattori di rischio: parto prematuro, rottura precoce delle membrane (più di 24 ore prima del parto), travaglio prolungato, febbre o corioamnioite. Dal momento che la fonte del microrganismo che infetta il neonato è il canale del parto della madre, al fine di prevenire le infezioni da streptococchi di gruppo B sono stati condotti dei tentativi di prevenzione delle infezioni da streptococchi del gruppo B, mediante identificazione delle madri portatrici ad alto rischio per la somministrazione di vari schemi antibiotici o di immunoprofilassi. È stato dimostrato che in queste pazienti la somministrazione profilattica durante il parto di ampicillina o di penicillina riduce il rischio di infezione del neonato. Questo approccio è ostacolato dalle difficoltà organizzative incontrate nell'identificazione, prima del parto, delle donne colonizzate; infatti, i risultati delle colture vaginali ottenute nelle fasi iniziali della gravidanza non riescono a indicare in modo accurato quali donne saranno portatrici al momento del parto. I CDC raccomandano che la donna venga sottoposta a screening per la colonizzazione ano-genitale dalla 35ª alla 37ª settimana di gestazione, mediante una coltura da tampone del tratto distale della vagina e dell'ano-retto; la chemioprofilassi intrapartum è raccomandata per le donne risultate positive alla coltura e per tutte quelle che, indipendentemente da essa, abbiano partorito in precedenza un neonato con infezione da streptococco di gruppo B o che abbiano una storia di batteriuria streptococcica B durante la gravidanza. La chemioprofilassi è indicata anche nelle donne in cui è sconosciuto il risultato della coltura e in quelle che vanno incontro a parto pretermine (<37 settimane), rottura prolungata delle membrane (>18 ore) o febbre in corso di parto. Lo schema consigliato è una dose iniziale di 5 milioni di unità di penicillina G, seguite da 2,5 milioni di unità ogni 4 ore fino al parto. La cefazolina è un'alternativa per le donne con una storia di allergia alle penicilline e che non vengono considerate ad alto rischio di anafilassi. Per quelle con storia di reazione da ipersensibilità immediata, possono essere utilizzate clindamicina o eritromicina, ma solo se il batterio isolato è sensibile. Se i risultati dell'antibiogramma non sono disponibili o indicano resistenza, il farmaco di scelta è la vancomicina.

Il trattamento di tutte le donne portatrici o di quelle con fattori di rischio espone agli antibiotici il 15-25% delle donne in gravidanza e dei neonati, con il conseguente rischio di reazioni allergiche e di selezione di microrganismi resistenti. Il vaccino per lo streptococco di gruppo B – ancora in fase di allestimento – potrebbe offrire, in ultima analisi, un metodo migliore di prevenzione. Dal momento che il passaggio transplacentare degli anticorpi materni produce livelli anticorpali protettivi nel neonato, gli sforzi sono indirizzati allo sviluppo di un vaccino contro lo streptococco di gruppo B da somministrare alle donne in età fertile, prima o durante la gravidanza. I risultati di fase 1 dei trial clinici effettuati con vaccini coniugati prodotti con il polisaccaride proteino-capsulare degli streptococchi di gruppo B sembrano indicare che questo vaccino coniugato multivalente è sicuro e altamente immunogeno.

INFEZIONI NEGLI ADULTI

La maggioranza delle infezioni da streptococco di gruppo B negli adulti è in relazione alla gravidanza e al parto. La febbre puerperale è la manifestazione più comune, talvolta accompagnata da segni o sintomi di endometrite o corioamnioite (distensione addominale con dolorabilità uterina o annessiale). Le emocolture sono spesso positive, come anche le colture del tampone vaginale. La batteriemia è generalmente transitoria, ma può occasionalmente causare una meningite o un'endocardite. Le infezioni negli adulti non associate al periodo perinatale si verificano generalmente in soggetti anziani o che presentano condizioni predisponenti, come il diabete o una neoplasia maligna. Tra le infezioni che si verificano con una certa frequenza vi sono le celluliti e le infezioni dei tessuti molli (comprese le ulcere cutanee diabetiche infette), le infezioni urinarie, le polmoniti, le endocarditi e le artriti settiche. Più raramente si osservano meningiti, osteomieliti e ascessi intraaddominali o pelvici. Una ricaduta o una recidiva dell'infezione invasiva settimane o mesi dopo il primo episodio si ha in circa il 4% dei casi.

T INFEZIONI DA STREPTOCOCCHI DI GRUPPO B NEGLI ADULTI

Gli streptococchi di gruppo B sono meno sensibili alla penicillina rispetto a quelli di gruppo A e sono pertanto necessari dosaggi più alti. Il dosaggio consigliato per un adulto con una grave infezione localizzata (polmonite, pielonefrite, ascesso) è di 12 milioni di unità di penicillina G al giorno, mentre in caso di endocardite o meningite è opportuno somministrare 18-24 milioni di unità al giorno in dosi frazionate. La vancomicina rappresenta un'alternativa efficace nei pazienti allergici alla penicillina.

ENTEROCOCCHI E STREPTOCOCCHI NON ENTEROCOCCICI DI GRUPPO D

ENTEROCOCCHI

Il gruppo D di Lancefield comprende gli enterococchi, microrganismi attualmente classificati in un genere diverso dagli altri streptococchi, nonché gli streptococchi di gruppo D non enterococcici. Gli enterococchi possono essere identificati in base alla capacità di crescere in presenza di una concentrazione del 6,5% di cloruro di sodio e con altri test biochimici. *E. faecalis* ed *E. faecium* sono gli enterococchi patogeni più importanti, per l'uomo. Meno frequentemente, infezioni simili sono provocate da *E. cas-*

seliflavus, E. durans, E. gallinarum o da altre specie di enterococchi. Questi microrganismi, tendenzialmente, colpiscono pazienti anziani o debilitati le cui barriere mucose o cutanee sono state danneggiate, o la cui normale flora colonizzatrice è stata alterata dalla terapia antibiotica. Le infezioni urinarie dovute a enterococchi sono abbastanza frequenti, particolarmente nei soggetti sottoposti a terapia antibiotica o a manovre invasive sulle vie urinarie. Questi microrganismi sono frequentemente causa di setticemia nosocomiale nei pazienti portatori di catetere endovascolare, nonché del 10-20% delle endocarditi su valvole sia naturali sia protesiche. L'esordio dell'endocardite enterococcica è generalmente subacuto, ma può talvolta essere acuto, con distruzione valvolare rapidamente progressiva. Gli enterococchi si riscontrano frequentemente nella bile e sono spesso coinvolti nelle complicanze infettive della chirurgia biliare e nella formazione di ascessi epatici. Inoltre, vengono spesso isolati nei casi di infezioni miste a partenza dalla flora intestinale (per es., negli ascessi intraddominali) e frequentemente rappresentano una concausa delle infezioni polimicrobiche che originano da ferite addominali chirurgiche o da ulcere plantari di origine diabetica. Se è vero che spesso tali infezioni miste vengono curate da antimicrobici non attivi contro l'enterococco, una terapia specifica contro questi germi è consigliabile nei casi in cui gli enterococchi rappresentino la specie predominante o quando essi vengono isolati dal sangue.

T INFEZIONI ENTEROCOCCICHE

A differenza degli altri streptococchi, gli enterococchi non vengono distrutti dalla sola penicillina (o ampicillina) alle concentrazioni di antibiotico raggiungibili nel sangue o nei tessuti. L'ampicillina è adeguata, in monoterapia, per le infezioni urinarie non complicate, poiché raggiunge concentrazioni urinarie sufficientemente elevate. Siccome i test condotti in vitro hanno messo in evidenza un'azione sinergica battericida tra penicillina o ampicillina e un aminoglicoside sulla maggior parte dei ceppi di enterococco, questa terapia di associazione viene raccomandata nelle endocarditi e nelle meningiti da enterococco; lo schema prevede penicillina (3 o 4 milioni di unità ogni 4 ore) o ampicillina (2 g ogni 4 ore) più un dosaggio medio di gentamicina (1 mg/kg ogni 8 ore in pazienti con funzionalità renale nella norma). Le endocarditi da enterococco devono essere trattate per un minimo di 4 settimane e per 6 settimane se la sintomatologia è presente da almeno 3 mesi o se l'infezione coinvolge protesi valvolari. Per quanto riguarda la setticemia non endocarditica e le altre infezioni enterococciche gravi, non è noto se l'efficacia della terapia con un singolo agente β-lattamico sia potenziata dall'aggiunta di gentamicina, ma molti specialisti di malattie infettive usano una terapia di combinazione per queste infezioni, specialmente nei pazienti in condizioni critiche. La vancomicina, in associazione con la gentamicina, può sostituire la penicillina nei pazienti allergici. È opportuno ricordare che gli enterococchi sono resistenti a tutte le cefalosporine.

I test di sensibilità agli antibiotici devono essere effettuati di routine sui ceppi di enterococco isolati da pazienti con gravi infezioni e la terapia deve essere basata sui risultati di questi esami **(Tab. 130-5)**. La maggior parte degli enterococchi è resistente alla streptomicina; questo farmaco, quindi, non va utilizzato per il trattamento delle infezioni enterococciche, a meno che non ne sia stata dimostrata l'efficacia in vitro. Anche se è meno diffusa della resistenza alla streptomicina, recentemente è divenuta frequente una certa resistenza alla gentamicina (concentrazione minima inibente o MIC superiore a 2000 μg/ml). Gli enterococchi resistenti alla gentamicina dovrebbero essere esaminati per valutare la sensibilità alla streptomicina; infatti, occasionalmente, gli enterococchi resistenti alla gentamicina sono sensibili alla streptomicina. Se il ceppo è resistente a tutti gli aminoglicosidi, il trattamento con la sola penicillina (o ampicillina) può essere efficace. Per il trattamento dell'endocardite sostenuta da questi enterococchi altamente resistenti è raccomandata la somministrazione prolungata (almeno 6 settimane) di ampicillina a elevati dosaggi (12 g/die).

Gli enterococchi possono essere resistenti alle penicilline mediante due distinti meccanismi. Il primo è rappresentato dalla produzione di β-lattamasi (che mediano la resistenza alla penicillina e all'ampicillina), ed è stato osservato in ceppi di *E. faecalis* isolati in diverse zone degli Stati Uniti e in altre nazioni. Dal momento che la quantità di β-lattamasi prodotta dagli enterococchi può non essere sufficiente per la rilevazione mediante i comuni test di sensibilità agli antibiotici, i ceppi isolati da infezioni gravi devono essere analizzati specificamente per la produzione di β-lattamasi, utilizzando una cefalosporina cromogena oppure un altro metodo. Per il trattamento delle infezioni causate da ceppi che producono β-lattamasi può essere usato, in associazione con la gentamicina, uno dei seguenti farmaci: vancomicina, ampicillina/sulbactam, amoxicillina/acido clavulanico, imipenem o meropenem.

Il secondo meccanismo di resistenza alla penicillina non è mediato dalle β-lattamasi e può essere causato dall'alterazione delle proteine che legano la penicillina. Questa resistenza intrinseca alla penicillina è comune tra i ceppi di *E. faecium*, che in genere sono più resistenti agli antibiotici β-lattamici dei ceppi di *E. faecalis*. Gli enterococchi moderatamente resistenti (MIC dell'ampicillina e della penicillina tra 16 e 64 μg/ml) possono essere sensibili a dosaggi elevati di penicillina o di ampicillina in associazione con la gentamicina, ma i ceppi con MIC pari o superiore a 200 μg/ml devono essere considerati resistenti ai livelli di antibiotici β-lattamici raggiungibili nell'uso clinico, compreso l'imipenem. Lo schema raccomandato per il trattamento delle infezioni sostenute da enterococchi con elevata resistenza intrinseca ai β-lattamici è l'associazione di vancomicina e gentamicina.

Gli enterococchi resistenti alla vancomicina, isolati per la prima volta alla fine degli anni '80, sono diventati relativamente comuni in molti ospedali. Sono stati descritti tre principali fenotipi di resistenza alla vancomicina: VanA, VanB e VanC. Il fenotipo VanA è associato a resistenza elevata sia alla vancomicina che alla teicoplanina, un antibiotico glicopeptidico correlato, attualmente non disponibile negli Stati Uniti. I ceppi VanB e VanC sono resistenti alla vancomicina ma sensibili alla teicoplanina, anche se nei ceppi VanB, durante il trattamento, si può sviluppare la resistenza alla teicoplanina. Per gli enterococchi resistenti sia ai β-lattamici sia alla vancomicina non esiste una terapia che esplichi un'attività costantemente battericida. Quinopristina/dalfopristina e linezolid sono due nuovi agenti attivi nei confronti degli enterococchi vancomicino-resistenti e il loro impiego è stato approvato negli Stati Uniti rispettivamente nel 1999 e nel 2000. La quinopristina/dalfopristina è una associazione di streptogramine con attività batteriostatica in vitro nei confronti di *E. faecium*, inclusi i ceppi vancomicino-resistenti, ma è inattiva nei confronti di *E. faecalis* o di altre specie di enterococchi. Gli svantaggi della quinopristina/dalfopristina sono dovuti allo spettro d'azione limitato ad alcune specie di enterococco e ai frequenti effetti collaterali, quali flebite e mialgia. Il linezolid è un antibiotico oxazolidinonico con una buona attività batteriostatica nei confronti di quasi tutti gli enterococchi, inclusi quelli resistenti alla vancomicina. La limitata esperienza clinica suggerisce che il linezolid sia efficace almeno tanto quanto la quinopristina/dalfopristina, e di solito viene preferito per la sua ampia efficacia contro tutti gli enterococchi, e per la disponibilità delle formulazioni sia per la somministrazione endovenosa che per quella orale. La tossicità midollare (soprattutto la trombocitopenia) e la neuropatia sono potenziali effetti collaterali. Altri due antibiotici sono attivi in vitro contro gli enterococchi resistenti alla vancomicina (*E. faecalis* e *E. faecium*), anche se non sono mai stati approvati per il trattamento di queste infezioni fino al maggio 2006: la daptomicina, un lipopeptide ciclico, e la tigeciclina, una glicilciclina correlata alle tetracicline.

TABELLA 130-5 OPZIONI TERAPEUTICHE PER LE INFEZIONI DA ENTEROCOCCHI RESISTENTI AGLI ANTIBIOTICI

Tipo di resistenza	Terapia raccomandata
Produzione di β-lattamasi	Gentamicina più ampicillina/sulbactam, amoxicillina/acido clavulanico, imipenem o vancomicina
Resistenza ai β-lattamici, ma assenza di produzione di β-lattamasi	Gentamicina più vancomicina
Resistenza di grado elevato alla gentamicina	Ceppi sensibili alla streptomicina: streptomicina più ampicillina o vancomicina
	Ceppi resistenti alla streptomicina: non è disponibile una terapia di provata efficacia (ampicillina in infusione continua, trattamento prolungato)
Resistenza alla vancomicina	Ampicillina più gentamicina
Resistenza alla vancomicina e ai β-lattamici	Non vi sono farmaci uniformemente battericidi; si possono utilizzare il linezolid (per tutti gli enterococchi) o la quinupristina/dalfopristina (solo per *E. faecium*)

ALTRI STREPTOCOCCCHI DI GRUPPO D

La principale specie di streptococco di gruppo D non enterococcico che causa infezione nell'uomo è lo *Streptococcus bovis*. L'endocardite da *S. bovis* è spesso associata a neoplasie del tratto gastrointestinale, più frequentemente un carcinoma o un polipo del colon, ma anche ad altre lesioni dell'intestino. Quando si ricercano attentamente le lesioni occulte del tratto gastrointestinale, nel 60% dei pazienti con endocardite da *S. bovis* si osservano alterazioni. Contrariamente agli enterococchi, gli streptococchi di gruppo D non enterococcici vengono uccisi efficacemente dalla penicillina in monoterapia; pertanto, questo farmaco rappresenta il trattamento di scelta per le infezioni da *S. bovis*.

STREPTOCOCCHI VIRIDANTI E ALTRI STREPTOCOCCHI

STREPTOCOCCHI VIRIDANTI

Gli streptococchi viridanti sono un gruppo eterogeneo di microrganismi costituito da molte specie di streptococchi α-emolitici; sono importanti come agenti dell'endocardite batterica (Cap. 118). Parecchie specie di strep-

tococchi viridanti, compresi *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus mitis*, fanno parte della normale flora del cavo orale, dove vivono in stretta associazione con i denti e le gengive. Alcune specie contribuiscono allo sviluppo delle carie dentali.

Gli streptococchi prima conosciuti come *S. morbillorum* e *Gemella morbillorum* sono stati riclassificati come un genere separato, insieme con *G. haemolysans*, sulla base di studi di correlazione genetica. Queste specie somigliano agli streptococchi viridanti circa la loro localizzazione nell'uomo e per quanto riguarda le infezioni a essi dovute.

Si ritiene che le batteriemie transitorie da streptococchi viridanti, provocate dall'atto del mangiare, dall'uso dello spazzolino per i denti, dalla pulizia interdentale e da altre fonti di traumi minori, insieme alla capacità di aderire alle superfici biologiche, rendano ragione della tendenza di questo microrganismo a causare le endocarditi (Fig. 118-1). Gli streptococchi viridanti vengono anche isolati, spesso come componenti di una flora mista, da sinusiti, ascessi cerebrali e ascessi epatici.

La setticemia da streptococchi viridanti si verifica relativamente di frequente nei pazienti neutropenici, specialmente dopo il trapianto di midollo osseo o dopo la chemioterapia antineoplastica ad alto dosaggio. Alcuni di questi pazienti sviluppano una sindrome settica con febbre elevata e shock. Fattori di rischio per la setticemia da streptococco viridante sono rappresentati dalla chemioterapia con alte dosi di citosina-arabinoside, un precedente trattamento con trimetoprim-sulfametoxazolo o fluorochinoloni, il trattamento con antiacidi o antistaminici, mucositi e grave neutropenia.

Il gruppo dello *S. milleri* (anche chiamato gruppo dello *S. intermedius* o dello *S. anginosus*) comprende tre specie che possono causare malattia nell'uomo: *S. intermedius*, *S. anginosus* e *S. constellatus*. Questi microrganismi sono spesso considerati streptococchi viridanti, sebbene differiscano dagli altri viridanti sia per il tipo di emolisi (possono essere α, β o non emolitici) sia per le patologie che possono causare. Questo gruppo produce spesso lesioni suppurative, in particolare ascessi cerebrali e addominali, infezioni del cavo orale o del tratto respiratorio, come ascessi peritonsillari, polmonari o empiema.

T INFEZIONI DA STREPTOCOCCHI VIRIDANTI

I ceppi isolati dai pazienti neutropenici con setticemia sono frequentemente resistenti alla penicillina, pertanto i pazienti andrebbero trattati con vancomicina fino a che non siano disponibili i risultati riguardanti la sensibiltà. Gli streptococchi viridanti isolati in altri contesti clinici risultano, invece, generalmente sensibili alla penicillina.

SPECIE *ABIOTROPHIA* (STREPTOCOCCHI CON VARIANTI NUTRIZIONALI)

Talvolta, ceppi isolati dal sangue di pazienti con endocardite non riescono a crescere quando subcoltivati su terreni solidi. Queste *varianti nutrizionali* richiedono, per crescere in laboratorio, l'aggiunta di supplementi nel terreno, in particolare composti di tiolo o forme attive della vitamina B_6 (piridossale o piridossamina). Sono generalmente raggruppati con gli streptococchi viridanti perché causano tipi simili di infezione. Tuttavia, sono stati riclassificati in base alla sequenza 16S ribosomiale dell'RNA in un genere separato, *Abiotrophia*, e in due specie, *A. defectivus* e *A. adjacens*.

T INFEZIONI DA STREPTOCOCCHI CON VARIANTI NUTRIZIONALI

Il fallimento della terapia e la recidiva sembrano più comuni nei casi di endocardite causata da streptococchi con varianti nutrizionali rispetto a quella sostenuta da comuni streptococchi viridanti. Per questo è raccomandata l'aggiunta di gentamicina (1 mg/kg ogni 8 ore in pazienti con funzione renale normale) al regime penicillinico nella terapia dell'endocardite causata da queste varianti nutrizionali di streptococchi.

ALTRI STREPTOCOCCHI

S. suis, un importante patogeno nei maiali, può causare meningite nell'uomo, generalmente in soggetti esposti per ragioni occupazionali al contatto con i maiali. I ceppi associati a infezioni nell'uomo appartengono generalmente al gruppo R di Lancefield, ma talvolta anche al gruppo D. Si tratta di ceppi α- o β-emolitici, sensibili alla penicillina. *S. iniae*, un patogeno del pesce, può causare infezioni nell'uomo che maneggia pesce ancora vivo o appena ucciso. La cellulite delle mani è la forma più comune di infezione, sebbene siano stati riportati casi di setticemia e di endocardite. Gli *streptococchi anaerobi* o *peptostreptococchi* fanno parte della normale flora del cavo orale, dell'intestino e della vagina. **Le infezioni causate dagli streptococchi anaerobi sono trattate nel capitolo 157.**

BIBLIOGRAFIA

BISNO AL et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 35:113, 2002

———, STEVENS DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996

CARAPETIS JR et al: The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 5:685, 2005

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. MMWR 51(RR-11):1, 2002

GASSAS A et al: Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. J Clin Oncol 22:1222, 2004

GIBBS RS et al: Perinatal infections due to group B streptococci. Obstet Gynecol 104:1062, 2004

JACKSON LA et al: Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 123:415, 1995

KAUFFMAN CA: Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother 51(Suppl3):iii23, 2003

KAUL R et al: Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. Clin Infect Dis 28:800, 1999

THE PREVENTION OF INVASIVE GROUP A STREPTOCOCCAL INFECTIONS WORKSHOP PARTICIPANTS: Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 35:950, 2002

131 Difterite e altre infezioni causate da *Corynebacteria* e specie correlate

William R. Bishai, John R. Murphy

DIFTERITE

La difterite è un'infezione nasofaringea e cutanea causata da *Corynebacterium diphtheriae*. I ceppi tossigeni di *C. diphtheriae* producono una tossina proteica che provoca tossicità sistemica, miocardite e polineuropatia. La tossina è associata alla formazione di pseudomembrane a livello faringeo durante la difterite respiratoria. Mentre i ceppi tossigeni provocano più frequentemente difterite faringea, i ceppi non tossigeni causano comunemente malattia cutanea. Negli Stati Uniti e in Europa, la difterite è stata controllata, in anni recenti, tramite un efficace vaccino, benché si manifestino ancora epidemie sporadiche. La difterite è ancora comune ai Carabi, in America Latina e nel subcontinente indiano, dove non sono stati imposti programmi di immunizzazione di massa. Grandi epidemie si sono sviluppate negli stati precedentemente appartenenti all'Unione Sovietica, ora indipendenti. Sono stati riportati altri casi in Algeria, Cina ed Ecuador.

EZIOLOGIA

C. diphtheriae è un bacillo Gram-positivo, non capsulato, immobile, asporigeno. Questi microrganismi hanno un aspetto caratteristico a forma di clava e tipicamente si organizzano in gruppi di raggi paralleli (palizzate) assimilabili ai caratteri cinesi. In specifico terreno raccomandato per la coltura di *C. diphtheriae*, tellurite, colistina o acido nalidixico permettono l'isolamento selettivo del microrganismo in presenza di altri germi faringei autoctoni. Gli isolamenti umani di *C. diphtheriae* possono manifestare un fenotipo non tossigeno (tox^-) o tossigeno (tox^+). Il corinebatteriofago beta che trasmette il gene strutturale (*tox*) codificante la tossina difterica, e una famiglia di corinebatteriofagi strettamente correlati, sono responsabili della conversione tossigena di *C. diphtheriae* tox^- al fenotipo tox^+. Inoltre, è stato dimostrato che la conversione lisogena dal fenotipo non tossigeno a quello tossigeno avviene in situ. La crescita dei ceppi tossigeni di *C. diphtheriae* in condizioni ferrolimitanti porta all'espressione ottimale della tossina difterica, e si ritiene che queste condizioni siano un meccanismo della patogenesi durante l'infezione umana.

EPIDEMIOLOGIA

C. diphtheriae viene trasmesso per via aerea principalmente durante i contatti stretti. Non ci sono serbatoi significativi oltre all'uomo. Il periodo di incubazione per la difterite respiratoria è 2-5 giorni; comunque la malattia può svilupparsi fino a 10 giorni dopo l'esposizione. Prima dell'epoca vaccinale, la maggior parte delle persone con età superiore ai 10 anni era immune nei confronti di *C. diphtheriae*; i neonati erano protetti dagli anticorpi IgG materni, ma diventavano suscettibili all'incirca dopo i 6 mesi di età. Così, la malattia si riscontrava principalmente nei bambini e nei giovani adulti non immunizzati. Nelle regioni temperate, la difterite respiratoria si manifesta durante tutto l'anno, ma è più comune durante i mesi invernali.

Lo sviluppo dell'antitossina difterica e del vaccino contenente il tossoide difterico hanno portato all'eliminazione quasi completa della difterite nei Paesi occidentali. Il picco di incidenza annuo è stato di 191 casi per 100 000 abitanti negli Stati Uniti nel 1921; dal 1980, l'incidenza annuale negli Stati Uniti è stata complessivamente inferiore ai 5 casi. Tuttavia, piccole sacche di colonizzazione persistono in Nord America, in particolare nel South Dakota, nell'Ontario, e nello Stato di Washington. L'immunità indotta dalla vaccinazione durante l'infanzia diminuisce gradualmente nel corso dell'età adulta. Si stima che il 30% degli uomini di età compresa fra i 60 e i 69 anni abbia titoli di antitossina al di sotto del livello protettivo. Oltre all'età avanzata e al non essere vaccinati, i fattori di rischio per lo sviluppo della difterite comprendono l'alcolismo, il basso stato socio-economico, le condizioni di affollamento delle abitazioni e l'appartenenza all'etnia nativa americana. L'epidemia che si è sviluppata a Seattle negli anni compresi tra il 1972 e il 1982 ha coinvolto 1100 casi, manifestandosi principalmente come malattia cutanea. Durante gli anni '90, negli stati che facevano parte dell'ex Unione Sovietica, una grande epidemia di difterite ha provocato più di 150 000 casi e 5000 morti. A questa epidemia sono stati associati ceppi tossigeni di *C. diphtheriae* clonalmente correlati e facenti parte del complesso ET8. Dato che il complesso ET8 esprime una tossina contro la quale è efficace il principale vaccino contenente il tossoide difterico, l'epidemia è stata attribuita al fallimento delle infrastrutture della sanità pubblica nell'effettuare un'efficace copertura vaccinale della popolazione. A partire dal 1998, l'epidemia è stata controllata da programmi di vaccinazione di massa. Durante l'epidemia, il tasso di incidenza è stato alto fra le persone di età compresa fra i 15 e i 50 anni. L'instabilità socio-economica, la migrazione, i programmi di salute pubblica non adeguati, la frequente carenza di vaccini, i ritardi nell'effettuazione delle vaccinazioni e del trattamento in risposta allo sviluppo dei casi, la mancanza di educazione pubblica e di consapevolezza, sono tutti fattori che hanno contribuito all'insorgenza dell'epidemia.

La difterite cutanea è generalmente un'infezione secondaria che segue una lesione primitiva della cute dovuta a trauma, allergia o autoimmunità. Spesso, gli isolamenti da casi di malattia cutanea non presentano il gene *tox* e quindi non producono la tossina difterica. Nelle regioni tropicali, la difterite cutanea è più comune di quella respiratoria. Contrariamente alla malattia respiratoria, la difterite cutanea non è una malattia rilevante negli Stati Uniti.

I ceppi non tossigeni di *C. diphtheriae* sono stati associati inoltre allo sviluppo di faringiti in Europa. Epidemie si sono manifestate fra uomini omosessuali e fra persone che fanno uso di droghe per via endovenosa.

PATOGENESI E IMMUNOLOGIA

La tossina difterica, prodotta dai ceppi tossigeni di *C. diphtheriae*, è il fattore di virulenza primario della malattia clinica. La tossina è sintetizzata in forma di precursore; viene rilasciata come proteina a singola catena di 535 aminoacidi e possiede una LD_{50} di circa 100 ng/kg di peso corporeo. La tossina viene prodotta nelle lesioni pseudomembranose e si riversa nel torrente ematico attraverso il quale viene distribuita a tutti gli apparati. Una volta legata al suo recettore cellulare di superficie (un precursore simile al fattore di crescita epidermico, legante eparina), la tossina viene internalizzata attraverso l'endocitosi mediata dal recettore ed entra nel citosol in un iniziale compartimento endosomico acidificato. In vitro, la tossina può essere separata in due catene in seguito alla digestione con serina-proteasi: il frammento N-terminale A e il frammento C-terminale B. La distribuzione del frammento A nel citosol delle cellule eucariote porta all'inibizione irreversibile della sintesi proteica attraverso l'ADP ribosilazione NAD+ dipendente del fattore di allungamento 2. Il risultato finale è la morte della cellula.

Nel 1926, Ramon, presso l'Istituto Pasteur, scoprì che la formalinizzazione della tossina difterica porta alla produzione del tossoide difterico, che non è tossico ma altamente immunogeno. Studi successivi mostrarono che l'immunizzazione con il tossoide difterico stimola la produzione di anticorpi che neutralizzano la tossina e prevengono la maggior parte delle manifestazioni della difterite. Negli anni '30 iniziò l'immunizzazione di massa dei bambini e degli adulti suscettibili negli Stati Uniti e in Europa.

Le persone con un titolo di antitossina >0,01 unità/ml hanno un rischio basso di sviluppare la malattia. Nelle popolazioni in cui la maggior parte delle persone ha un titolo protettivo di antitossina, il tasso di portatori di ceppi tossigeni di *C. diphtheriae* diminuisce e il rischio globale di difterite fra le persone suscettibili è ridotto. Tuttavia, i soggetti con titoli non protettivi possono contrarre la difterite sia attraverso i viaggi sia tramite l'esposizione a persone che sono recentemente tornate da regioni in cui la malattia è endemica.

I segni patologici caratteristici della difterite includono ulcere mucose con un rivestimento pseudomembranoso composto da uno strato interno di fibrina e uno strato luminale di neutrofili. Inizialmente bianche e saldamente aderenti, nelle fasi avanzate della difterite le pseudomembrane diventano grigie e anche verdi o nere in caso di progressione necrotica. Le ulcere mucose si formano a causa della necrosi epiteliale indotta dalla tossina e sono accompagnate da edema, iperemia e congestione vascolare della sottomucosa. L'essudato fibrinosuppurativo proveniente dall'ulcera si sviluppa come pseudomembrana. Le ulcere e le pseudomembrane nella difterite respiratoria grave si possono estendere dalla faringe ai bronchi di medio calibro. L'espansione e il distacco delle membrane possono esitare in un'ostruzione fatale delle vie respiratorie.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Difterite

Benché la difterite sia rara negli Stati Uniti e negli altri Paesi sviluppati, bisognerebbe considerare questa diagnosi in pazienti che presentano una faringite grave, in particolare se vi è difficoltà a deglutire, compromissione respiratoria, o segni di malattia sistemica inclusi miocardite o astenia generalizzata. Nella diagnosi differenziale, le cause di faringite da considerare sono i virus respiratori (rhinovirus, virus dell'influenza, virus parainfluenzali, coronavirus, e adenovirus; 25% circa dei casi), streptococchi di gruppo A (15-30%), streptococchi di gruppo C (5% circa), batteri atipici come *Mycoplasma pneumoniae e Chlamydia pneumoniae* (15-20% in alcuni studi), e altri virus come il virus herpes simplex (4% circa) e il virus di Epstein-Barr (EBV; <1% nella mononucleosi infettiva). Cause meno comuni comprendono l'infezione acuta da HIV, l'infezione da *Neisseria gonorrhoeae*, l'infezione da fusobatteri (per es., la sindrome di Lemierre), e la mucosite da *Candida albicans* o da altre specie di *Candida*. La presenza di pseudomembrane faringee o di un essudato esteso possono indurre a considerare la difterite (Fig. 131-1).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Difterite respiratoria La diagnosi clinica di difterite si inserisce nella costellazione di faringodinia; lesioni pseudomembranose aderenti a livello tonsillare, faringeo o nasale; e febbricola. Inoltre, la diagnosi richiede l'isolamento di *C. diphtheriae* o il riscontro istopatologico di microrganismi Gram-positivi compatibili. I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) riconoscono una difterite respiratoria confermata (dimostrata attraverso indagini di laboratorio o collegata epidemiologicamente a un caso confermato tramite coltura) e una difterite respiratoria probabile (clinicamente compatibile ma non confermata da indagini di laboratorio o epidemiologicamente collegata). I portatori sono persone che hanno colture positive per *C. diphtheriae* e sono asintomatici oppure presentano i sintomi ma non le pseudomembrane. La maggior parte dei pazienti richiede cure mediche per le manifestazioni iniziali quali faringodinia e febbre. Occasionalmente, debolezza, disfagia, cefalea e disfonia sono le manifestazioni iniziali. L'edema del collo e la difficoltà respiratoria si ritrovano in molti casi avanzati e portano a una prognosi infausta.

Le manifestazioni sistemiche della difterite derivano dagli effetti della tossina difterica e comprendono la debolezza, come risultato della neurotossicità, e le aritmie cardiache o l'insufficienza cardiaca congestizia, dovuti alla miocardite. La lesione pseudomembranosa è principalmente localizzata nella regione tonsillofaringea. Meno comunemente, le lesioni vengono rinvenute nella laringe, nelle narici, nella trachea o a livello bronchiale. Grandi pseudomembrane si associano a malattia severa e prognosi infausta. Pochi pazienti sviluppano un'ipertrofia massiva delle tonsille e presentano un collo taurino che deriva da un edema imponente della regione sottomandibolare e paratracheale, e si caratterizza inoltre per la presenza di alito fetido, raucedine, e respiro stridente. Le pseudomembrane difteriche sono grigie o biancastre e intensamente demarcate. Diversamente dalle lesioni essudative associate alla faringite streptococcica, le pseudomembrane difteriche sono intensamente aderenti ai tessuti sottostanti. Tentare di rimuovere le membrane può causare sanguinamento. La rauce-

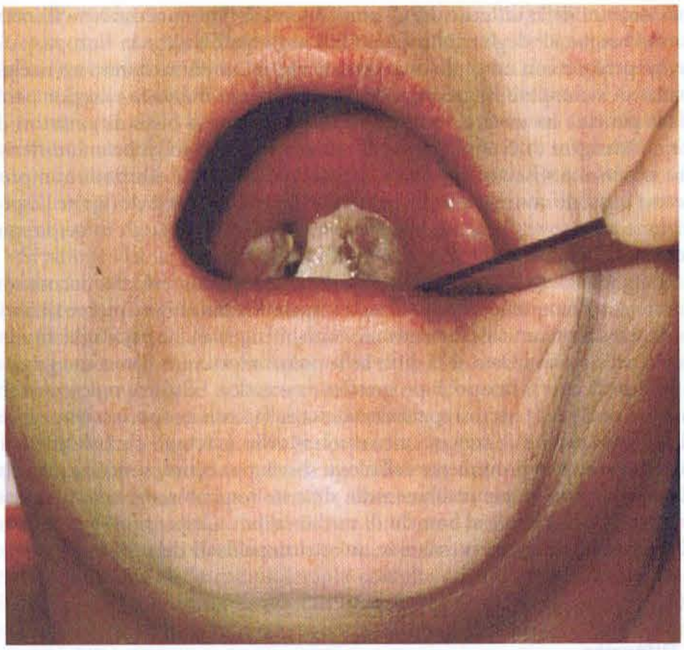


FIGURA 131-1 Difterite respiratoria dovuta a *C. diphtheriae* tossigeno che provoca una faringite essudativa, in una donna di 47 anni con edema del collo e una pseudomembrana che si estende dall'ugola alla parete faringea. La caratteristica pseudomembrana bianca è causata dalla necrosi dello strato epiteliale respiratorio mediata dalla tossina difterica, che produce un essudato fibrinoso coagulativo. L'edema della sottomucosa si aggiunge al restringimento delle vie aeree. La faringite è acuta all'inizio, e l'ostruzione respiratoria data dalle pseudomembrane si può avere nei casi gravi. L'inoculazione di frammenti di pseudomembrana o di tamponi sottomembranosi nel terreno selettivo di Löffler o nella tellurite permette lo sviluppo di *C. diphtheriae*. (*Fotografia di P. Strebel, MD; riproduzione autorizzata. Da Kadirova et al.*)

dine suggerisce difterite laringea, per la diagnosi della quale può essere utile la laringoscopia.

Difterite cutanea È una dermatosi variabile principalmente caratterizzata da lesioni ulcerative perforate con zone necrotiche desquamanti o formazione di pseudomembrane (Fig. 131-2). La diagnosi richiede la coltura di *C. diphtheriae* dalle lesioni, che comunemente si manifestano alle estremità. I pazienti generalmente richiedono attenzione medica a causa della mancata cicatrizzazione o per l'ingrandimento delle ulcere cutanee, che possono essere associate a una ferita preesistente oppure a dermatosi come l'eczema, la psoriasi, o la malattia da stasi venosa. Le lesioni raramente superano i 5 cm.

Altre manifestazioni cliniche *C. diphtheriae* provoca rari casi di endocardite e artrite settica, più frequentemente in pazienti con fattori di rischio preesistenti come alterazioni valvolari cardiache, utilizzo di droghe per via endovenosa o cirrosi.

FIGURA 131-2 Difterite cutanea dovuta a *C. diphtheriae* non tossigeno sull'arto inferiore. (*Da: Centers for Diseases Control and Prevention.*)

COMPLICANZE

L'ostruzione delle vie aeree costituisce un significativo rischio primario in pazienti che si presentano con difterite avanzata. Le pseudomembrane possono staccarsi e ostruire le vie aeree o possono avanzare verso la laringe o nell'albero tracheo-bronchiale. I bambini sono particolarmente predisposti all'ostruzione a causa del piccolo diametro delle vie aeree.

La polineuropatia e la miocardite sono manifestazioni tossiche della difterite. Durante l'epidemia nella Repubblica di Kyrgyz nel 1995, la miocardite venne riscontrata nel 22% e la neuropatia nel 5% dei pazienti ospedalizzati. Il tasso di mortalità fu del 7% fra i pazienti con miocardite, contro il 2% fra quelli senza alterazioni miocardiche. Il tempo medio entro il quale sopravveniva il decesso fra i pazienti ospedalizzati fu di 4,5 giorni. La miocardite è tipicamente associata ad aritmie dovute all'alterazione della conduzione e a miocardiopatia dilatativa.

Le manifestazioni neurologiche possono presentarsi durante la prima o la seconda settimana di malattia, iniziando tipicamente con disfagia e disartria nasale e progredendo con altri segni di coinvolgimento dei nervi cranici, inclusi debolezza della lingua e intorpidimento facciale. La paralisi ciliare, che è tipica, si manifesta con visione offuscata dovuta alla paralisi dell'accomodazione pupillare, con un riflesso allo stimolo luminoso preservato. La neuropatia cranica può essere seguita dalla debolezza dei muscoli respiratori e addominali, che richiede la ventilazione artificiale. Diverse settimane dopo, talvolta quando la neuropatia cranica è migliorata, può comparire una polineuropatia sensitivomotoria generalizzata con, in alcuni casi, manifestazioni autonomiche rilevanti (inclusa l'ipotensione). La sindrome clinica e la presenza alla rachicentesi di aumentati livelli di proteine senza pleiocitosi nel liquido cefalorachidiano ricordano la sindrome di Guillain-Barré (Cap. 380). Dal punto di vista patologico, la neuropatia difterica è un disturbo demielinizzante non infiammatorio mediato dall'esotossina. Un miglioramento graduale è la regola in pazienti che sopravvivono alla fase acuta.

Altre complicanze della difterite includono la polmonite, l'insufficienza renale, l'encefalite, l'infarto cerebrale, e l'embolia polmonare. La malattia da siero può manifestarsi in seguito al trattamento con antitossina difterica (vedi oltre "Trattamento della difterite").

DIAGNOSI

La diagnosi di difterite si basa su segni clinici e sintomi, oltre che sulla conferma laboratoristica. Si dovrebbe considerare la difterite respiratoria in pazienti con faringodinia, essudato faringeo e febbre. Altri sintomi includono raucedine, stridore, o paralisi del palato. La presenza di una pseudomembrana dovrebbe indurre a considerare la difterite. Una volta posta la diagnosi clinica di difterite, si dovrebbe somministrare al più presto l'antitossina difterica.

La diagnosi di laboratorio si basa o sulla coltura di *C. diphtheriae* o *C. ulcerans* tossigeno dal sito di infezione, o sulla dimostrazione di lesioni locali con istopatologia caratteristica. *C. pseudodiphthericum*, un microrganismo non tossigeno, è un comune componente della normale flora della gola e non provoca un rischio significativo. Alcuni campioni provenienti dalla gola dovrebbero essere inviati al laboratorio per eseguire le colture, con l'annotazione che è stata considerata la diagnosi di difterite. Questa informazione suggerisce di eseguire la coltura su speciali terreni selettivi e di utilizzare successivi test biochimici per differenziare *C. diphtheriae* da altri *Corynebacteria* commensali del nasofaringe. Tutti gli isolamenti laboratoristici di *C. diphtheriae*, inclusi i ceppi non tossigeni, dovrebbero essere inviati ai CDC.

La diagnosi di difterite cutanea richiede una conferma da parte del laboratorio dato che le lesioni non sono caratteristiche e sono clinicamente indistinguibili da altre dermatosi. Le ulcere difteriche occasionalmente, ma non in modo costante, hanno un aspetto "a foro" (Fig. 131-2). I pazienti a cui è stata diagnosticata una difterite cutanea dovrebbero essere sottoposti a colture nasofaringee per *C. diphtheriae*. I terreni di laboratorio per la difterite cutanea sono identici a quelli utilizzati per la difterite respiratoria: i terreni selettivi di Löffler o di Tinsdale addizionati a terreni non selettivi come l'agar sangue. Come è stato accennato, negli Stati Uniti la difterite respiratoria è una malattia da notificare, mentre quella cutanea non necessita di notifica.

T DIFTERITE

ANTITOSSINA DIFTERICA La pronta somministrazione dell'antitossina difterica è importante nella gestione della difterite respiratoria. L'antitossina, un antisiero equino, è efficace nel ridurre l'estensione locale della malattia, così come il rischio di complicanze quali miocardite e neuropatia. Il rapido inizio della terapia con antitossina è inoltre associato a una significativa riduzione del rischio di morte. Poiché l'antitossina difterica non può neutralizzare la tossina legata alla cellula, è importante una pronta somministrazione. Questa antitossina, che non da molto tempo viene prodotta commercialmente negli Stati Uniti, è disponibile presso i CDC tramite un nuovo protocollo farmacolo-

gico sperimentale e può essere ottenuta chiamando il settore delle malattie batteriche prevenibili tramite vaccinazione del Bacterial Vaccine Preventable Disease Branch del National Immunization Program al 404-639-8257 tra le 8: 00 e le 16: 30 (orario degli Stati Uniti dell'est) o al 770-488-7100 nelle altre ore; il sito relativo è *http://www.cdc.gov/nip/vaccine/dat/default.htm.* Il protocollo corrente per l'utilizzo dell'antitossina include un test dose per escludere l'ipersensibilità immediata. I pazienti che mostrano ipersensibilità necessitano della desensibilizzazione prima della somministrazione di una dose terapeutica intera di antitossina.

TERAPIA ANTIMICROBICA Gli antibiotici vengono utilizzati nella gestione della difterite principalmente per prevenire la trasmissione ad altri contatti suscettibili. Le opzioni raccomandate per il trattamento dei pazienti con difterite respiratoria sono le seguenti: 1) procaina penicillina alla dose di 600 000 unità (per i bambini, 12 500-25 000 U/kg) per via intramuscolare ogni 12 ore fino a quando il paziente riesce a deglutire facilmente, in seguito si somministra penicillina V per via orale alla dose di 125-250 mg quattro volte al giorno per completare un ciclo di 14 giorni; o 2) eritromicina alla dose di 500 mg per via endovenosa ogni 6 ore (per i bambini, 40-50 mg/kg al giorno per via endovenosa, divisi in due o quattro dosi) fino a quando il paziente riesce a deglutire facilmente, in seguito si somministrano 500 mg per os quattro volte al giorno per completare un ciclo di 14 giorni.

Uno studio clinico svolto in Vietnam ha dimostrato che la penicillina è associata a una più rapida risoluzione della febbre e a un minore tasso di resistenza batterica rispetto all'eritromicina; tuttavia, le ricadute sono state più frequenti con la penicillina. La terapia con eritromicina ha come bersaglio la sintesi proteica e così offre il presunto beneficio di bloccare la sintesi della tossina più rapidamente di un agente β-lattamico attivo sulla parete cellulare. Farmaci alternativi per i pazienti allergici alla penicillina o che non possono assumere eritromicina includono rifampicina e clindamicina. Si dovrebbe documentare l'eradicazione di *C. diphtheriae* almeno 1 giorno dopo il termine della terapia antimicrobica. Si raccomanda di ripetere una coltura da materiale faringeo dopo 2 settimane. Per i pazienti nei quali il microrganismo non è eradicato dopo un ciclo di 14 giorni di eritromicina o penicillina, viene raccomandato un ulteriore ciclo di 10 giorni seguito dalla ripetizione delle colture.

La difterite cutanea dovrebbe essere trattata come sopra descritto per la malattia respiratoria. Le persone infettate da ceppi tossigeni dovrebbero ricevere l'antitossina. È importante trattare la causa sottostante della dermatosi oltre alla superinfezione da *C. diphtheriae*.

Bisognerebbe controllare i livelli di antitossina dei pazienti che guariscono dalla difterite respiratoria o cutanea. Se è stata somministrata l'antitossina difterica, questo test dovrebbe essere eseguito 6 mesi dopo. I pazienti che guariscono dalla difterite respiratoria o cutanea dovrebbero ricevere l'adeguata vaccinazione (vedi oltre, "Prevenzione") per assicurare lo sviluppo di titoli anticorpali protettivi, cosa che non succede in tutti i casi.

GESTIONE I pazienti in cui si sospetta la difterite dovrebbero essere ospedalizzati in stanze a isolamento respiratorio, con uno stretto monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria. Il monitoraggio cardiaco è raccomandato per accertare la possibilità di miocardite. In pazienti con pseudomembrane estese è raccomandato il consulto con un anestesista o con un otorinolaringoiatra, in quanto potrebbe essere necessaria una tracheostomia o l'intubazione. In alcune situazioni le pseudomembrane possono essere rimosse chirurgicamente. Il trattamento con glucocorticoidi non ha dimostrato di ridurre il rischio di miocardite o polineuropatia.

PROGNOSI

La difterite pseudomembranosa fatale si manifesta tipicamente in pazienti con titoli anticorpali non protettivi e nei pazienti non immunizzati. Le pseudomembrane possono aumentare di dimensione rispetto al momento in cui sono state notate la prima volta. I fattori di rischio per il decesso comprendono la difterite con edema imponente del collo, la miocardite con tachicardia ventricolare, la fibrillazione atriale, l'arresto cardiaco, un'età >60 anni o <6 mesi, l'alcolismo, un esteso allungamento delle pseudomembrane, e un coinvolgimento laringeo, tracheale o bronchiale. Un altro importante fattore predittivo per un evento fatale è l'intervallo fra lo sviluppo locale della malattia e la somministrazione dell'antitossina. La difterite cutanea ha un basso tasso di mortalità ed è raramente associata a miocardite o neuropatia periferica.

PREVENZIONE

Vaccinazione Le campagne sostenute per la vaccinazione dei bambini e l'adeguata propaganda per la vaccinazione degli adulti sono responsabili dell'incidenza straordinariamente bassa della difterite nella maggior parte dei Paesi sviluppati. Attualmente, il vaccino con tossoide difterico viene somministrato insieme al vaccino antitetanico (con o senza il vaccino acellulare della pertosse). DTaP (massimi livelli di tossoide difterico e tetanico e vaccino pertussico acellulare, adsorbito) è attualmente il vaccino raccomandato per i bambini fino all'età di 7 anni; DTaP ha sostituito DTP (tossoide difterico e tetanico e vaccino pertussico a cellule intere) nel 1997. Tdap è tossoide tetanico, tossoide difterico ridotto e vaccino pertussico acellulare, formulato per gli adolescenti e gli adulti. Negli Stati Uniti, nel 2005, è stato autorizzato l'utilizzo di Tdap che è il vaccino raccomandato per il richiamo nei bambini di 11-12 anni, ed è inoltre il vaccino raccomandato per i bambini di 7-10 anni e 13-18 anni. Dal 2006, si raccomanda che 1) gli adulti tra i 19 e i 64 anni ricevano una singola dose di Tdap se la loro ultima dose di Td (tossoide tetanico e tossoide difterico ridotto, adsorbito) è stata somministrata da >10 anni e 2) che gli intervalli <10 anni siano supplementati dal vaccino Tdap negli operatori sanitari, negli adulti che prevedano contatti con bambini e negli adulti che non siano stati precedentemente vaccinati per la pertosse. Gli adulti che sono stati vaccinati con il vaccino pertussico acellulare dovrebbero continuare a ricevere il vaccino Td di richiamo ogni dieci anni. **La schedula vaccinale dettagliata è reperibile nel capitolo 116.**

Profilassi dei contatti I contatti stretti di casi di difterite dovrebbero essere sottoposti a una coltura da tampone faringeo per determinare se siano portatori. Dopo aver ottenuto i campioni per la coltura, bisognerebbe considerare una profilassi antimicrobica per tutti i contatti stretti, anche per coloro i quali abbiano una coltura negativa. Le alternative sono 7-10 giorni di eritromicina per via orale o una dose per via intramuscolare di benzatina-penicillina G (1,2 milioni di unità per soggetti ≥6 anni o 600 000 unità per i bambini <6 anni).

I contatti dei casi di difterite che abbiano uno stato di immunizzazione incerto dovrebbero ricevere l'appropriato vaccino contenente il tossoide difterico. Tdap (più che Td) è ora raccomandato come vaccino di scelta per il richiamo degli adulti che non abbiano recentemente ricevuto un vaccino acellulare pertussico. I portatori di *C. diphtheriae* nella comunità dovrebbero essere trattati e vaccinati quando vengono identificati.

CORINEBATTERI NON DIFTERICI E SPECIE CORRELATE

I corinebatteri non difterici, detti anche *difteroidi* o *corineformi*, sono un insieme molto diverso di batteri tassonomicamente raggruppati in base alle caratteristiche dei nucleotidi per 16S rDNA. La diversità di questo gruppo è esemplificata dall'ampia estensione nel contenuto di guanina più citosina (45-70%). Benché frequentemente considerati colonizzatori o contaminanti, i corinebatteri non difterici sono stati associati a malattie invasive, in particolare nei pazienti immunocompromessi. In specifico, per esempio, questi microrganismi sono stati implicati nelle batteriemie, in particolare in associazione con la cateterizzazione, l'endocardite, l'infezione di una valvola protesica, la meningite, l'infezione di uno shunt neurochirurgico, l'ascesso cerebrale, la peritonite (spesso in caso di dialisi peritoneale cronica ambulatoriale), l'osteomielite, l'artrite settica, un'infezione delle vie urinarie, l'empiema e la polmonite. I pazienti infettati da corinebatteri non difterici generalmente hanno comorbosità mediche importanti o sono immunodepressi. Molti di questi microrganismi, inclusi *C. jeikeium* e *C. urealyticum*, sono associati alla resistenza a molteplici antibiotici. Il microrganismo *Rhodococcus equi* si associa con polmonite necrotizzante e infezione granulomatosa, in particolare nelle persone immunocompromesse. Altre specie correlate che possono causare infezione negli uomini sono *Actinomyces* (in passato *Corynebacterium*) *pyogenes* e *Arcanobacterium* (in passato *Corynebacterium*) *haemolyticum*.

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA E DI LABORATORIO

Questi microrganismi sono bacilli non acido-resistenti, catalasi-positivi, aerobi o anaerobi facoltativi. La morfologia delle loro colonie varia molto; alcune specie sono piccole e α-emolitiche (simili ai lattobacilli), mentre altre formano grandi colonie bianche (simili ai lieviti). Molti corineformi non difterici necessitano di un terreno speciale (per es., i terreni di Löffler, Tinsdale o tellurite) per crescere.

EPIDEMIOLOGIA

Gli uomini sono il serbatoio naturale per diversi corineformi, inclusi *C. xerosis, C. pseudodiphtheriticum, C. striatum, C. minutissimum, C. jeikeium, C. urealyticum*, e *A. haemolyticum*. I serbatoi animali sono responsabili del trasporto di *A. pyogenes, C. ulcerans*, e *C. pseudotuberculosis*. Il suolo è il serbatoio naturale per *R. equi*.

C. pseudodiphthericum è parte della normale flora della faringe e della cute umana. *C. xerosis* si trova sulla cute, nel nasofaringe e sulla congiuntiva; *C. auris* nel canale uditivo esterno; *C. striatum* nelle narici anteriori e sulla cute. *C. jeikeium* e *C. urealyticum* si trovano a livello ascellare, inguinale e perineale, in particolare nei pazienti ospedalizzati. Le infezioni da *C. ulcerans* e *C. pseudotuberculosis* sono state associate al consumo di latte non pastorizzato proveniente da bestiame infetto.

Corineformi non difterici specifici • ***C. ULCERANS*** Questo microrganismo provoca una malattia simile alla difterite e produce sia la tossina difterica sia una tossina dermonecrotica. *C. ulcerans* è un commensale dei cavalli e del bestiame ed è stato isolato dal latte vaccino. Causa faringite essudativa, principalmente durante i mesi estivi, nelle aree rurali e fra le persone esposte al bestiame. Contrariamente alla difterite, l'infezione da *C. ulcerans* è considerata una zoonosi, e la trasmissione da persona a persona non è stata chiaramente dimostrata. Tuttavia, il trattamento con antitossina e antibiotici dovrebbe essere iniziato quando si identifica *C. ulcerans* respiratorio, e bisognerebbe praticare un controllo dei contatti (incluse le colture da tampone faringeo per determinare la necessità della profilassi antimicrobica e della vaccinazione con l'appropriato vaccino contenente il tossoide difterico per i contatti non immunizzati). Il microrganismo cresce sul terreno di Löffler, di Tinsdale e sulla tellurite, così come sull'agar sangue. Oltre alla faringite essudativa, sono stati riportati casi di malattia cutanea dovuti a *C. ulcerans. C. ulcerans* è sensibile a un ampio gruppo di antibiotici. Eritromicina e macrolidi sembrano essere i farmaci di prima linea.

***C. pseudotuberculosis* (*ovis*)** Le infezioni causate da *C. pseudotuberculosis* sono rare e sono riportate quasi esclusivamente in Australia. *C. pseudotuberculosis* provoca una linfadenite suppurativa granulomatosa e una sindrome polmonare eosinofila fra le persone a contatto con cavalli, bovini, capre e cervi o che bevono latte non pastorizzato. Questo microrganismo è un importante patogeno veterinario e provoca linfadenite suppurativa, ascessi e polmonite, ma è raramente un patogeno umano. Sono stati riportati trattamenti efficaci con eritromicina o tetracicline, associati, quando indicato, alla chirurgia.

***C. jeikeium* (GRUPPO JK)** In seguito a un'indagine sulle malattie causate dai corinebatteri non difterici svolta nel 1976, il Gruppo JK dei CDC è stato riconosciuto come un importante patogeno opportunista fra i pazienti neutropenici e successivamente è emerso nei pazienti con infezione da HIV come responsabile di una infezione opportunistica associata ad AIDS. Ciò ha portato alla riclassificazione del microrganismo come una specie separata, *C. jeikeium*. La principale sindrome associata a *C. jeikeium* è la sepsi, che si può manifestare in associazione a polmonite, endocardite, meningite, osteomielite, o ascesso epidurale. I fattori di rischio per l'infezione da *C. jeikeium* comprendono neoplasie ematologiche, neutropenia dovuta a condizioni di comorbosità, ospedalizzazione prolungata, esposizione a molteplici antibiotici, e lesioni cutanee. È stato dimostrato che *C. jeikeium* fa parte della normale flora della regione inguinale, ascellare, genitale e perirettale nei pazienti ospedalizzati.

Sembra che una terapia antimicrobica ad ampio spettro faciliti la colonizzazione. Originariamente descritto negli Stati Uniti, *C. jeikeium* è stato inoltre riscontrato in Europa. I coccobacilli Gram-positivi, che assomigliano lievemente agli streptococchi, crescono su agar-sangue come piccole colonie grigie o bianche, luccicanti, non emolitiche. *C. jeikeium* non produce ureasi e nitrato reduttasi e non fermenta la maggior parte dei carboidrati. È resistente alla maggior parte degli antibiotici testati, eccetto alla vancomicina. Una terapia efficace prevede la rimozione della fonte dell'infezione, sia essa un catetere, un'articolazione o una valvola protesica. Per prevenire le infezioni da *C. jeikeium* sono anche stati utilizzati saponi antibatterici per l'igiene dei pazienti ad alto rischio in terapia intensiva.

***C. urealyticum* (GRUPPO D2)** Identificato nel 1972 come un *Corynebacterium* non difterico ureasi-positivo, *C. urealyticum* è una causa opportunistica di sepsi e infezioni delle vie urinarie. Sembra che questo microrganismo sia l'agente eziologico di una grave sindrome del tratto urinario conosciuta come *cistite con precipitati alcalini*: un'infezione vescicale cronica infiammatoria associata alla deposizione di fosfato ammonio-magnesiaco sulla superficie e sulle pareti delle lesioni ulcerate nella vescica. Inoltre, *C. urealyticum* è stato associato a polmonite, peritonite, endocardite, osteomielite e infezione delle ferite. È simile a *C. jeikeium* nella resistenza alla maggior parte degli antibiotici, eccetto la vancomicina, che è stata utilizzata con successo per il trattamento di gravi infezioni.

C. minutissimum L'*eritrasma* è un'infezione cutanea che provoca chiazze intertriginose di colore marrone-rossiccio, maculari, desquamanti, pruriginose. La presentazione dermatologica alla lampada di Wood è una fluorescenza rosso corallo. Sembra che *C. minutissimum* sia una causa comune di eritrasma, benché in alcune circostanze vi sia prova di un'eziologia polimicrobica. Inoltre, questo microrganismo fluorescente è stato associato a batteriemia in pazienti con neoplasie ematologiche. L'eritrasma risponde all'uso topico di eritromicina, claritromicina, clindamicina, o acido fusidico, sebbene molte infezioni gravi necessitino di una terapia orale con macrolidi.

Altri corinebatteri non difterici *C. xerosis* è un commensale umano trovato sulla congiuntiva, nel nasofaringe e sulla cute. Questo microrganismo non tossigeno viene occasionalmente identificato come la fonte di infezioni invasive nei pazienti immunocompromessi o nel post-operatorio e in coloro che hanno posizionato una protesi articolare. *C. striatum* si trova normalmente nelle narici anteriori, sulla cute, sulla faccia e sulla parte alta del dorso. Anche se non tossigeno, questo microrganismo è stato associato a infezioni invasive opportunistiche in pazienti gravemente malati o immunocompromessi. *C. amycolatum* è una nuova specie isolata sulla cute umana ed è stata identificata sulla base di un'unica sequenza di RNA ribosomiale 16S, associata a infezioni opportunistiche. *C. glucuronolyticum* è una nuova specie non lipofilica che provoca infezioni del tratto genitourinario maschile, come prostatiti e uretriti. Queste infezioni possono essere trattate con successo con numerosi agenti antibatterici, inclusi β-lattamine, rifampicina, aminoglicosidi e vancomicina; tuttavia, sembra che il microrganismo sia resistente ai fluorochinoloni, ai macrolidi e alle tetracicline. *C. imitans* è stato identificato nell'Europa orientale come causa non tossigena di faringite. *C. auris* è stato isolato da bambini con otite media ed è sensibile ai fluorochinoloni, alla rifampicina, alle tetracicline e alla vancomicina, ma è resistente alla penicillina G e sensibile in modo variabile ai macrolidi. *C. pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*) è un componente non tossigeno della normale flora umana. Le infezioni umane, in particolare l'endocardite delle valvole protesiche o native e la polmonite invasiva, sono state identificate solo raramente. Benché *C. pseudodiphtheriticum* possa essere isolato dal nasofaringe dei pazienti con sospetta difterite, è parte della normale flora e non produce la tossina difterica. *C. propinquum*, un parente stretto di *C. pseudodiphtheriticum*, fa parte del gruppo ANF-3 dei CDC e viene isolato da campioni del tratto respiratorio umano e dal sangue. *C. afermentans* sottospecie *lipophilum* appartiene al gruppo ANF-1 dei CDC ed è stato isolato dal sangue umano e dalle infezioni ascessuali. *C. accolens* è stato isolato dal drenaggio delle ferite, dal tampone faringeo e dall'espettorato, e viene comunemente identificato come un microrganismo satellite degli stafilococchi; è stato associato all'endocardite. *C. bovis* è un commensale veterinario che non è stato chiaramente identificato come causa di malattia umana. *C. aquaticum* è un microrganismo associato all'acqua che viene occasionalmente isolato da pazienti che utilizzano dispositivi medici (per es., dialisi peritoneale cronica ambulatoriale o accessi venosi).

Rhodococcus Le specie di *Rhodococcus* sono filogeneticamente correlate ai corinebatteri. Questi coccobacilli Gram-positivi sono stati associati a infezioni simili alla tubercolosi in uomini con patologie granulomatose. Benché *R. equi* sia il più conosciuto, sono state identificate altre specie, inclusi *R.* (anche *Gordonia*) *bronchialis*, *R.* (anche *Tsukamurella*) *aurantiacus*, *R. luteus*, *R. erythropolis*, *R. rhodochrous* e *R. rubropertinctus*. *R. equi* è stato riconosciuto come causa di polmonite nei cavalli dal 1920; provoca infezioni correlate nei bovini, nelle pecore e nei maiali. *R. equi* si trova nel suolo come microrganismo ambientale. I microrganismi differiscono per la lunghezza; appaiono sferici o come bastoncelli raggruppati, lunghi e curvi; e producono grandi colonie mucinose irregolari. *R. equi* non fermenta i carboidrati né liquefa la gelatina ed è spesso resistente all'acido. Patogeno intracellulare dei macrofagi, *R. equi* può provocare necrosi granulomatosa e caseificazione. Il microrganismo è stato identificato più comunemente nelle infezioni polmonari, ma sono state riportate anche infezioni cerebrali, ossee e cutanee. Solitamente, la malattia da *R. equi* si manifesta come una polmonite nodulare cavitaria del lobo superiore, un quadro simile a quello osservato nella tubercolosi o nella nocardiosi. La maggior parte dei pazienti è immunocompromessa, spesso con infezione da HIV. Sono state inoltre identificate lesioni nodulari sottocutanee. La presenza di *R. equi* dovrebbe essere considerata in ogni paziente che presenta una sindrome simile alla tubercolosi. L'infezione dovuta a *R. equi* viene trattata con successo con antibiotici che penetrano nella cellula, inclusi macrolidi, clindamicina, rifampicina, e trimetoprim-sulfametoxazolo. Gli antibiotici β-lattamici non sono utili. Il microrganismo è generalmente sensibile alla vancomicina, che è considerato il farmaco di scelta.

Actinomyces pyogenes Causa di ulcere stagionali delle gambe degli uomini nella Thailandia rurale, *A. pyogenes* è un patogeno ben conosciuto dei bovini, delle pecore, delle capre e dei maiali. Sono stati riportati pochi casi negli uomini di sepsi, endocardite, artrite settica, polmonite, meningite ed empiema. Questo microrganismo è sensibile agli antibiotici β-lattamici, alle tetracicline, agli aminoglicosidi e ai fluorochinoloni.

Arcanobacterium haemolyticum *A. haemolyticum* è stato identificato come causa di infezione delle ferite nei soldati degli Stati Uniti nel sud del Pacifico durante la Seconda Guerra Mondiale. Sembra che questo microrganismo sia un commensale del nasofaringe umano e della cute, ma è stato implicato come causa di faringite e ulcere cutanee croniche. Contrariamente alle più comuni faringiti causate da *Streptococcus pyogenes*, la faringite provocata da *A. haemolyticum* è associata a un rash scarlattiniforme al tronco e alle estremità prossimali in circa la metà dei casi; questa malattia viene occasionalmente confusa con la sindrome da shock tossico. Poiché la faringite da *A. haemolyticum* colpisce principalmente gli adolescenti, è stato ipotizzato che il rash e la faringite possano rappresentare una sindrome copatogena o sinergica con EBV o con infezioni opportunistiche secondarie che complicano l'infezione da EBV. *A. haemolyticum* è stato inoltre riportato come causa di batteriemia, infezione dei tessuti molli, osteomielite e polmonite cavitaria, soprattutto nei casi di diabete mellito. Il microrganismo è sensibile agli antibiotici β-lattamici, ai macrolidi, ai fluorochinoloni, alla clindamicina, alla vancomicina e alla doxiciclina. È stata riportata la resistenza alla penicillina.

BIBLIOGRAFIA

Centers for Disease Control and Prevention: Availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. MMWR 53:413, 2004

———: Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. MMWR 55:511, 2006

Dittmann S et al: Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. J Infect Dis 181(Suppl 1):S10, 2000

Holmes RK: Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. J Infect Dis 181(Suppl 1):S156, 2000

Kadirova R et al: Clinical characteristics and management of 676 hospitalized diphtheria cases, Kyrgyz Republic, 1995. J Infect Dis 181(Suppl 1):S110, 2000

Kretsinger K et al: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. MMWR Recomm Rep 55(RR-17):1, 2006

MacGregor RR: *Corynebacterium diphtheriae*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2457–2465

McNeil SA et al: Comparison of the safety and immunogenicity of concomitant and sequential administration of an adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis (Tdap) vaccine and trivalent inactivated influenza vaccine in adults. Vaccine 25:3464, 2007; Epub 2007 Jan 9.

Meyer DK, Reboli AC: Other coryneform bacteria and *Rhodococcus*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2465–2478

Pichichero ME et al: Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. JAMA 293:3003, 2005

132 Infezioni da *Listeria monocytogenes*

Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

Listeria monocytogenes è un microrganismo patogeno che si acquisisce per via alimentare e può causare infezioni gravi, in particolare nelle donne gravide e nei soggetti immunocompromessi. Come batterio ubiquitario saprofitico ambientale, *L. monocytogenes* è patogeno per un'ampia varietà di ospiti. L'uomo è probabilmente un ospite accidentale di questo microrganismo. *L. monocytogenes* è d'interesse non solo clinico, ma anche scientifico e viene studiato come modello di patogeno intracellulare per indagare i meccanismi alla base della patogenesi dei microrganismi e dell'immunità dell'ospite.

MICROBIOLOGIA

L. monocytogenes è un batterio Gram-positivo a forma di bastoncello, anaerobio facoltativo, non sporulato che è in grado di crescere entro un ampio spettro di temperature, anche in refrigerazione. Questo microrganismo è dotato di motilità se cresce a basse temperature, ma in misura inferiore a 37 °C. Nella maggior parte dei casi di malattia da *Listeria* nell'uomo sono stati individuati i sierotipi 1/2a, 1/2b, e 4. *L. monocytogenes* è debolmente β-emolitico in agar sangue, e (come esposto più dettagliatamente in seguito) la sua β-emolisina è un determinante essenziale della sua patogenicità.

PATOGENESI

Le infezioni da *L. monocytogenes* seguono l'ingestione di alimenti contaminati dal batterio in alta concentrazione. La conversione da saprofita ambientale a patogeno coinvolge la regolazione coordinata di determinanti batterici della patogenesi che mediano l'ingresso nelle cellule, la crescita intracellulare, e il passaggio cellula-cellula. Un determinante essenziale della patogenesi di *L. monocytogenes* è l'attivatore della trascrizione PrfA, che attiva la maggior parte dei geni coinvolti nell'ingresso nella cellula e nel parassitismo intracellulare. Molti dei meccanismi patogenetici di questo microrganismo possono essere analizzati in maniera sperimentale in colture tissutali che riproducono l'infezione; una descrizione è illustrata nella figura 132-1. Allo stesso modo di altri patogeni enterici, *L. monocytogenes* induce la propria internalizzazione in cellule che non sono normalmente fagocitiche. L'ingresso nella cellula è mediato da proteine di superficie dell'ospite che sono classificate come internaline. L'ingresso mediato dalle internaline è essenziale per il transito delle barriere intestinale, ematoencefalica e fetoplacentare, anche se il meccanismo attraverso cui *L. monocytogenes* passa dall'intestino all'encefalo o al feto è stato ancora poco studiato. In un modello animale di infezione in una cavia gravida, *L. monocytogenes* si è dimostrato in grado di passare dagli organi materni alla placenta; ma anche, in maniera singolare, di transitare a ritroso dalla placenta agli organi materni.

Probabilmente il principale determinante della patogenesi di *L. monocytogenes* è la sua β-emolisina, la listeriolisina O (LLO). LLO è una citolisina formante-pori, colesterolo-dipendente. (Citolisine analoghe sono la streptolisina O, la pneumolisina, la perfringolisina O, tutte prodotte da patogeni extracellulari.) LLO è principalmente responsabile del processo che porta alla rottura della membrana fagosomiale in seguito alla fagocitosi di *L. monocytogenes*. LLO, verosimilmente, opera all'interno del fagosoma con attività acidificante, ostacolando la maturazione del vacuolo. Inoltre, LLO agisce come complesso di traslocazione per il passaggio di una o di entrambe le fosfolipasi di *L. monocytogenes*, le quali a loro volta contribuiscono alla lisi del vacuolo. La sintesi e l'attività di LLO vengono controllate a più livelli, di modo che la sua azione litica venga esplicata esclusivamente ai vacuoli acidi e non al citosol. Mutazioni di LLO che compromettano la sua sintesi o l'emivita ci-

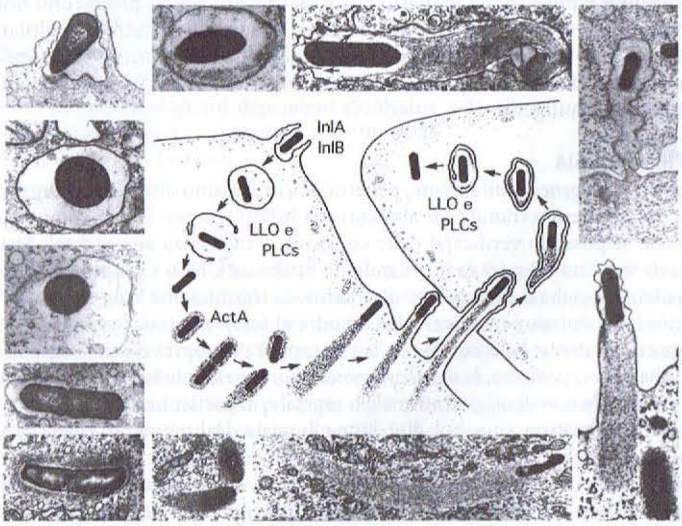


FIGURA 132-1 Fasi del ciclo vitale intracellulare di *Listeria monocytogenes*. Il diagramma centrale mostra l'ingresso nella cellula, la fuoriuscita dal vacuolo, la nucleazione dell'actina, la motilità actina-mediata, e la diffusione da cellula a cellula. Intorno al diagramma sono rappresentate le immagini in microscopia elettronica da cui è derivato. ActA, una proteina di superficie che consente di mediare la nucleazione dei filamenti di actina dell'ospite che a loro volta consentono la motilità intra- e intercellulare del batterio; Inl, internalina LLO, listeriolisina O; PLC, fosfolipasi C. Vedi testo per ulteriori dettagli. *(Da: LG Tilney and DA Portnoy: Actin filaments and the growth, movement, and spread of the intracellular bacterial parasite, Listeria monocytogenes. J Cell Biol 109: 1597,1989. © Rockfeller University Press; con modifiche.)*

tosolica o alterazioni del pH determinano una tossicità precoce delle cellule infettate. Esiste una correlazione inversa tra tossicità e virulenza, nel senso che più è citotossico il ceppo batterico, meno virulento risulta nell'animale.

Una volta che si trova nel citosol *L. monocytogenes* si riproduce rapidamente, con tempi di replicazione doppi rispetto ai terreni arricchiti. Uno dei geni regolati da PrfA codifica per un trasportatore esoso-fosfato che facilita la crescita dei batteri a livello citosolico su derivati fosforilati del glucosio nell'ospite.

In breve tempo dopo l'esposizione al citosol delle cellule mammifere, *L. monocytogenes* produce ActA, altra proteina di superficie codificata da PfrA, che regola la nucleazione dei filamenti di actina dell'ospite, i quali a loro volta consentono il movimento dei batteri all'interno e tra le cellule. ActA simula l'attività delle proteine WASP (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*) dell'ospite promuovendo la nucleazione dell'actina da parte del complesso Arp2/3. Grazie a ciò, *L. monocytogenes* è in grado di accedere al citosol di qualsiasi cellula eucariotica o estratti cellulari usufruendo di un sistema di motilità actina-mediato protetto ed essenziale. Altri agenti patogeni tra cui *Shigella*, *Mycobacterium*, *Rickettsia* e *Burkholderia* spp. utilizzano un meccanismo patogenico che consente la diffusione da cellula a cellula senza attraversare il milieu extracellulare.

RISPOSTA IMMUNITARIA

La risposta immunitaria innata e acquisita verso *L. monocytogenes* è stata approfonditamente studiata nei topi. In breve tempo dopo la inoculazione, la maggior parte dei batteri è stata individuata nelle cellule di Kupffer a livello epatico, mentre alcuni altri microrganismi erano nei macrofagi a livello splenico. Le listerie che riescono a sopravvivere all'attività battericida dei macrofagi inizialmente infettati, si replicano nel citosol e si diffondono da cellula a cellula. A livello epatico, a questo meccanismo consegue l'infezione degli epatociti. I neutrofili hanno un ruolo primario nella difesa dell'ospite entro le prime 24 ore dall'infezione, mentre successivamente acquista un ruolo cruciale il flusso dei macrofagi attivati dal midollo osseo. I topi che riescono a sopravvivere a infezioni subletali superano l'infezione nel giro di una settimana, con una immunità residua efficace. Topi *knockout* sono stati utilizzati per dimostrare che l'interferone γ e il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) sono essenziali nel controllo dell'infezione. Mentre l'immunità innata è sufficiente a mantenere un controllo dell'infezione, l'immunità acquisita è indispensabile per ottenere una risposta completa efficace. L'immunità è cellula-mediata; gli anticorpi rivestono un ruolo non significativo. Le cellule effettrici sono le cellule T ad attività citotossica (CD8 +) che sono in grado di riconoscere e lisare le cellule infettate. I batteri si riproducono e diffondono da cellula a cellula. L'ospite riconosce e lisa le cellule infettate, mentre i batteri extracellulari sono eliminati da fagociti attivati circolanti. Una conferma di questi meccanismi è rappresentata dal fatto che i vaccini uccisi non producono una immunità protettiva. Questa considerazione ha una implicazione multifattoriale, che vede coinvolte la produzione di particolari citochine e la compartimentalizzazione di proteine batteriche per la processazione e presentazione dell'antigene.

EPIDEMIOLOGIA

L. monocytogenes, solitamente, penetra nell'organismo attraverso l'apparato gastroenterico tramite gli alimenti. La listeriosi è per lo più sporadica, anche se possono verificarsi delle epidemie. L'incidenza annua negli Stati Uniti varia tra i 2 e i 9 casi per milione di abitanti. Non esistono evidenze epidemiologiche o cliniche che dimostrino la trasmissione interumana (eccetto la trasmissione verticale dalla madre al feto) o la trasmissione da acque contaminate. In accordo con la sua capacità di sopravvivere e replicarsi a basse temperature, *L. monocytogenes* è comunemente isolata in alimenti rielaborati e non di origine animale o vegetale, in particolare formaggi molli, carni di gastronomia, hot-dog, latte e insalate. Dal momento che la produzione alimentare è sempre più centralizzata e un ospite sano tollera generalmente bene l'organismo, le epidemie non sono inizialmente identificabili; l'elettroforesi su gel si è dimostrata utile nel correlare i casi con specifici alimenti. FoodNet, un programma di sorveglianza negli Stati Uniti, ha dimostrato un decremento dell'incidenza di listeriosi, mentre dati recenti provenienti da Paesi europei mostrano un numero di casi invariato se non incrementato, forse a motivo di un più attento controllo. La Food and Drug Administration ha una politica di tolleranza zero per quanto riguarda la presenza di *L. monocytogenes* nei cibi pronti.

DIAGNOSI

I sintomi dell'infezione da *Listeria* sono in gran parte sovrapponibili a quelli di altre malattie infettive. La diagnosi dovrebbe essere formulata in modo tempestivo nei gruppi a rischio: le donne gravide; i neonati; i soggetti immunocompromessi per trapianto d'organo, cancro, o in terapia con antagonisti del TNF o glucocorticoidi; nonché in pazienti affetti da condizioni debilitanti croniche come l'alcolismo, il diabete, l'insufficienza renale cronica, le patologie reumatiche e il sovraccarico marziale. Meningiti nell'anziano (in special modo con coinvolgimento del parenchima cerebrale o con ascessi encefalici sottocorticali) o un'epidemia locale di gastroenterite febbrile con colture negative, dovrebbero accrescere il sospetto di un'infezione da *L. monocytogenes*. La listeriosi solo occasionalmente interessa individui sani, giovani e non in gravidanza. Pazienti affetti da infezione da HIV sono a rischio; tuttavia sembra che la profilassi con trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) per le infezioni AIDS-correlate sia efficace anche per la listeriosi. La diagnosi è caratteristicamente formulata per positività delle colture su sangue, liquido cefalorachidiano, o liquido amniotico. *L. monocytogenes* può essere confusa con "difteroidi" o pneumococchi nelle colorazioni di Gram su liquor o può risultare Gram-variabile e quindi essere scambiata per *Haemophylus* spp. I test sierologici e la reazione polimerasica a catena (*polymerase chain reaction*, PRC) non sono al momento test diagnostici efficaci.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le infezioni da *Listeria* possono presentarsi con una varietà di sindromi cliniche, delle quali le più comuni sono la meningite e la setticemia. La monocitosi è stata osservata nei conigli infettati, ma non è un elemento essenziale dell'infezione nell'uomo.

Gastroenterite Riconosciuta solo in seguito alle epidemie della fine degli anni '80, la gastroenterite da *Listeria* insorge tipicamente a distanza di 48 ore dall'ingestione di alimenti contaminati da una gran quantità di batteri, per esempio latte, carni di gastronomia e insalate. Il tasso di trasmissione è alto (50-100%). *L. monocytogenes* di solito non viene né ricercata né individuata nelle coprocolture di routine, ma il suo coinvolgimento dovrebbe essere considerato in epidemie in cui le colture per altri tipi di patogeni risultino negative. I sintomi includono febbre, diarrea, cefalea e malessere. L'epidemia più significativa che sia mai stata registrata è avvenuta in un istituto scolastico in Italia e ha coinvolto 1566 soggetti; circa il 20% dei pazienti è stato ospedalizzato, ma solo un individuo aveva una coltura positiva su sangue. La patologia gastroenterica isolata non richiede terapia antibiotica. Studi di sorveglianza dimostrano che dallo 0,1 al 5% degli adulti sani asintomatici potrebbe aver avuto delle colture positive per questo microrganismo.

Batteriemia La setticemia da *L. monocytogenes* si manifesta con febbre, brividi, e mialgie/artralgie e non può essere distinta da setticemie causate da altri microrganismi. Sintomi meningei, deficit neurologici focali, o alterazioni dello stato mentale possono orientare la diagnosi. La batteriemia è documentata nel 70-90% dei pazienti tumorali con listeriosi. Una sintomatologia similinfluenzale aspecifica con febbre è la manifestazione più comune nelle donne gravide. L'endocardite su valvole protesiche o naturali è una complicanza non usuale, con un tasso di mortalità osservato del 35-50%. Può avere senso, anche se non è strettamente necessario, eseguire una puntura lombare in donne gravide senza sintomi correlati al sistema nervoso centrale (SNC).

Meningite *L. monocytogenes* è responsabile di circa il 5-10% di tutti i casi di meningiti batteriche dell'adulto acquisite in comunità negli Stati Uniti. Il rapporto tra casi e mortalità osservato è del 15-26% e non sembra aver subito modificazioni. Questa diagnosi dovrebbe essere presa in considerazione in tutti gli individui anziani o con patologie croniche in presenza di meningite "asettica". La manifestazione clinica è più frequentemente subacuta rispetto a meningiti causate da altri batteri (con una sintomatologia che si sviluppa nell'arco di alcuni giorni), e la rigidità nucale e i sintomi meningei sono meno comuni. La fotofobia non è frequente. Deficit focali e apoplessia sono comuni in alcuni ma non in tutti i casi. L'analisi chimico-fisica del liquor molto spesso evidenzia una conta di globuli bianchi compresa tra 100 e 5000/µl (raramente più alta); il 75% dei pazienti ha una conta leucocitaria inferiore a 1000/µl, solitamente con una predominanza di neutrofili più modesta che in altre meningiti batteriche. Un basso valore della glicemia e una positività alla colorazione di Gram si trovano il 30-40% delle volte.

Meningoencefalite e lesioni focali del SNC *L. monocytogenes* può diffondere direttamente nel parenchima cerebrale, provocando sia cerebriti che ascessi focali. Circa il 10% dei casi di infezioni del SNC è rappresentato da ascessi macroscopici che conseguono alla diffusione batteriemica; i pazienti affetti spesso hanno emocolture positive. Possono verificarsi contemporaneamente anche delle meningiti, ma con liquor normale. Gli ascessi possono essere scambiati per lesioni tumorali metastatiche o primitive e, in rare occasioni, possono interessare il cervelletto o il midollo. La diffusione nel parenchima cerebrale si manifesta come una caratteristica encefalite grave,

di solito in individui altrimenti sani. La manifestazione clinica può essere bifasica, con una fase prodromica con febbre e cefalea, seguita da un deficit asimmetrico dei nervi cranici, segni cerebellari e deficit emiparetici o emisensitivi. Può associarsi insufficienza respiratoria. Il decorso subacuto e un interessamento spesso minimo del SNC possono ritardare la diagnosi, che può essere suggerita se alla risonanza magnetica (RM) sono visibili immagini con un anello di ipercaptazione dopo somministrazione di gadolinio e lesioni iperintense nelle sequenze pesate. La RM è superiore alla tomografia computerizzata (TC) per la diagnosi di questo tipo di infezioni.

Altre infezioni localizzate Sono state descritte infezioni localizzate di organi viscerali, dell'occhio, della pleura, del peritoneo, del pericardio e di ossa e articolazioni.

Infezione in gravidanza e nel neonato La listeriosi in gravidanza è una malattia grave e con conseguenze severe. La manifestazione clinica più comune è uno stato febbrile aspecifico a insorgenza acuta o subacuta associato a mialgie, artralgie, dolore lombare e cefalea. Le donne gravide con listeriosi sono di solito batteriemiche. Nel caso di una manifestazione clinica di questo tipo dovrebbero essere eseguite emocolture, soprattutto se non è identificabile un'altra possibile causa. Un coinvolgimento del SNC è raro se non sono presenti altri fattori di rischio. Il parto pretermine è una complicanza comune, e la diagnosi può essere formulata solo dopo il parto. Circa il 70-90% dei feti delle donne infettate risulta a sua volta infettato. Un trattamento preparto delle donne batteriemiche aumenta la possibilità di partorire un bambino sano. Le donne solitamente presentano un miglioramento clinico dopo il parto: la mortalità materna è un evento molto raro, e solitamente si verifica se la diagnosi viene posta tardivamente in gravidanza o dopo il parto. Il tasso di mortalità in generale per i feti infettati in utero è approssimativamente del 50%; per i nati vivi trattati con antibioticoterapia, il tasso di mortalità è inferiore (circa il 20%). La *granulomatosis infantiseptica* è una forma di listeriosi molto grave del feto con microascessi e granulomi a distribuzione miliare, che coinvolgono molto spesso la cute, il fegato e la milza. Un'infezione di grado meno severo acquisita in utero si manifesta dopo la nascita del neonato. La malattia a "insorgenza tardiva" del neonato si presenta tipicamente a distanza di circa 10 giorni dalla nascita, ma può insorgere anche fino a un mese dopo. Le madri dei neonati con malattia a insorgenza tardiva non sono malate.

T INFEZIONI CAUSATE DA *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Non esistono trial clinici che abbiano messo a confronto farmaci antimicrobici per il trattamento delle infezioni da *L. monocytogenes*. I risultati ottenuti in studi in vitro e in animali, così come dati clinici osservazionali, indicano l'ampicillina come il farmaco di scelta, nonostante sia altamente efficace anche la penicillina. I soggetti adulti dovrebbero ricevere ampicillina e.v. ad alto dosaggio (2 g ogni 4 ore), e molti esperti raccomandano l'associazione di gentamicina (1,0-1,7 mg/kg ogni 8 ore) per un effetto sinergico. TMP-SMX somministrato e.v. è la migliore alternativa per i pazienti allergici alle penicilline (15-20 mg di TMP/kg al giorno suddivisi in dosi ogni 6-8 ore). Tali dosaggi sono efficaci sia per l'infezione a livello del SNC che per la batteriemia (vedi oltre per la durata); le dosi devono essere ridotte in caso di insufficienza renale. Un piccolo studio non randomizzato suggerisce un'associazione di ampicillina e TMP-SMX. *Case reports* documentano l'efficacia di terapie con vancomicina, tetraciclina ed eritromicina, nonostante esistano anche osservazioni cliniche di fallimento terapeutico con questi tre farmaci. L'imipenem e i nuovi chinoloni possono rappresentare delle valide alternative dal momento che si sono dimostrati efficaci nei modelli animali, tuttavia l'esperienza clinica è ancora molto limitata. Le cefalosporine *non* sono efficaci e non dovrebbero essere utilizzate. I neonati dovrebbero ricevere ampicillina e gentamicina a dosaggi rapportati al peso.

La durata della terapia dipende dalla sindrome clinica: 2 settimane per la batteriemia, 3 settimane per la meningite, 6-8 settimane per gli ascessi encefalici/encefalite, e 4-6 settimane per l'endocardite sia nei neonati che negli adulti. Un esordio precoce della malattia neonatale implica una maggiore severità e il trattamento dovrebbe protrarsi per più di 2 settimane.

COMPLICAZIONI E PROGNOSI

Circa il 50-70% dei soggetti che viene precocemente diagnosticato e trattato guarisce completamente, ma sequele neurologiche permanenti sono comuni nei pazienti che hanno avuto ascessi cerebrali o encefalite. Di 100 neonati nati vivi e trattati nel corso di uno studio, il 60% è guarito completamente, il 24% è deceduto e il 13% ha avuto complicanze neurologiche a lungo termine o complicanze di altro tipo.

PREVENZIONE

Le persone sane dovrebbero attenersi ad alcune precauzioni di norma per la prevenzione delle intossicazioni di origine alimentare: cuocere completamente la carne, lavare le verdure fresche, pulire bene gli utensili di cucina, ed evitare i prodotti caseari non pastorizzati. Inoltre, gli individui a rischio per listeriosi, incluse le donne gravide, dovrebbero evitare i formaggi freschi (i formaggi stagionati e lo yogurt non sono a rischio) e dovrebbero evitare o altrimenti cuocere una seconda volta i cibi pronti o i prodotti di gastronomia, nonostante il rischio effettivo che essi costituiscono sia molto basso.

BIBLIOGRAFIA

Bakardjiev AI et al: *Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back. PLoS Pathog 2:e66, 2006

Bortolussi R, Mailman TM: Listeriosis, in *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed, S Remington et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 465

Hamon M et al: *Listeria monocytogenes*: A multifaceted model. Nat Rev Microbiol 4:423, 2006

Mylonakis E et al: Listeriosis during pregnancy: A case series and review of 222 cases. Medicine (Baltimore) 81:260, 2002

Ooi ST, Lorber B: Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis 40:1327, 2005

Portnoy DA (section ed): The listeriae, in *Gram-Positive Pathogens*, 2d edition, VA Fischetti et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 2006, Section 4

Tweten RK: Cholesterol-dependent cytolysins, a family of versatile pore-forming toxins. Infect Immun 73:6199, 2005

www.cdc.gov/foodnet/

133 Tetano

Elias Abrutyn*

DEFINIZIONE

Il tetano è una malattia infettiva con interessamento neurologico, caratterizzata da un aumentato tono muscolare e da spasmi e determinata dalla tetanospasmina, una potente tossina proteica sintetizzata da *Clostridium tetani*. Il tetano si manifesta in diverse forme cliniche comprendenti la malattia generalizzata, quella neonatale e le forme localizzate.

EZIOLOGIA

C. tetani è un bacillo anaerobio, mobile, Gram-positivo, con una spora ovale, terminale, non colorata; ha una forma che assomiglia a quella di una racchetta da tennis o di una bacchetta di tamburo. È ubiquitario nel suolo, nell'ambiente, nelle feci animali e, a volte, nelle feci umane. In alcuni ambienti le spore possono sopravvivere per anni e sono resistenti a vari disinfettanti e all'ebollizione per 20 minuti. Tuttavia le forme vegetative sono facilmente inattivate e sono sensibili a diversi antibiotici, inclusi metronidazolo e penicillina.

La tetanospasmina viene prodotta dalle cellule vegetative sotto controllo plasmidico. Con un processo di autolisi, la tossina a catena singola viene rilasciata e scissa per formare un eterodimero composto da una catena pesante (di peso molecolare 100 kDa) che media il legame con i recettori delle cellule nervose e l'ingresso all'interno di queste cellule, e da una catena leggera (di peso molecolare 50 kDa) che agisce bloccando la liberazione del neurotrasmettitore. Il genoma di *C. tetani* è stato sequenziato. La composizione in aminoacidi delle due più potenti tossine conosciute, botulinica e tetanica, è parzialmente omologa.

EPIDEMIOLOGIA

Il tetano si manifesta in modo sporadico e quasi sempre colpisce persone non immunizzate o parzialmente immunizzate, oppure individui che hanno completato il ciclo di vaccinazione ma che non mantengono un'immunità adeguata con dosi di richiamo del vaccino.

* Dr. Abrutyn, collaboratore della 12ª ed. dell'HPIM, deceduto il 22 febbraio 2007.

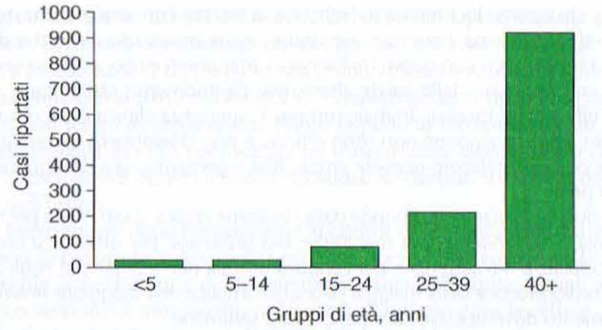


FIGURA 133-1 Tetano: casi denunciati negli Stati Uniti, suddivisi per gruppi d'età, periodo 1980-2003. *N* = 1277 *(Da Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program. Tetanus and Tetanus Toxoid: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. www.cdc.gov/nip/ed/vpd2006/Slides/chap06-tetanus9.ppt. Revisione del gennaio 2006. Accessibile dal 30/01/2007.)*

Sebbene sia una malattia che può essere prevenuta con l'immunizzazione, ancora oggi la sua rilevanza è grande in tutto il mondo. Il tetano è un'infezione che richiede la notifica in molti Paesi, ma si sa che le notifiche sono poco accurate e incomplete, in particolare nei Paesi in via di sviluppo. Pertanto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità considera sottostimato il numero dei casi riportati e periodicamente rilascia stime del rapporto casi/morte per valutare la rilevanza della malattia. Nel 2002 (ultimo anno per il quale siano disponibili dati), il numero *stimato* di decessi dovuti al tetano in tutti i gruppi di età è stato 213 000, di cui 180 000 (85%) sono stati attribuiti al tetano neonatale. Nello stesso anno, a riprova di quanto sopra affermato, sono stati effettivamente *denunciati* solo 18 781 casi totali di tetano e 11 762 casi neonatali.

La malattia è comune nelle zone agricole, nelle zone rurali, nei climi temperati, durante i mesi estivi e nei soggetti di sesso maschile. Nei Paesi senza un buon programma di immunizzazione, il tetano si manifesta principalmente nei neonati e nei bambini. È da tenere presente che sono stati organizzati, per un certo periodo, programmi internazionali per l'abbattimento del tetano neonatale. Negli Stati Uniti e nelle altre nazioni dove i programmi di immunizzazione sono stati sviluppati con successo (sono stati riportati solo tre casi negli Stati Uniti durante il periodo 1990-2004), il tetano neonatale è raro e la malattia colpisce altre classi di età (Fig. 133-1) e persone appartenenti a gruppi non raggiunti in maniera adeguata dai programmi di vaccinazione, per esempio i soggetti non di razza bianca. Il successo dell'immunizzazione negli Stati Uniti è rappresentato nella figura 133-2. Fin dal 1976 sono stati riportati meno di 100 casi annui. Attualmente, il rischio di tetano negli Stati Uniti è più alto tra gli anziani. Un'indagine sierologica nazionale su larga scala condotta tra il 1988 e il 1994, ha mostrato che il 72% dei cittadini statunitensi con un'età superiore ai 6 anni aveva livelli protettivi di anticorpi. Al contrario, solo il 30% delle persone con più di 70 anni era protetto.

Negli Stati Uniti la maggior parte dei casi di tetano avviene in seguito a una lesione traumatica (una ferita penetrante, una lacerazione, un'abrasione, o altri traumi). Il tetano può essere contratto in ambiente domestico o durante attività all'aperto (per es., durante attività agricole o di giardinaggio). Il trauma può essere grave, ma anche banale, tale da non richiedere alcuna assistenza medica. In alcuni pazienti non si riesce a individuare la porta d'ingresso del germe. Il tetano risulta anche associato alle ustioni, al congelamento, all'infezione dell'orecchio medio, alla chirurgia, all'aborto, al parto, al *piercing*, e all'abuso di droga (così definito *skin popping*). Sono stati riportati casi di tetano ricorrente.

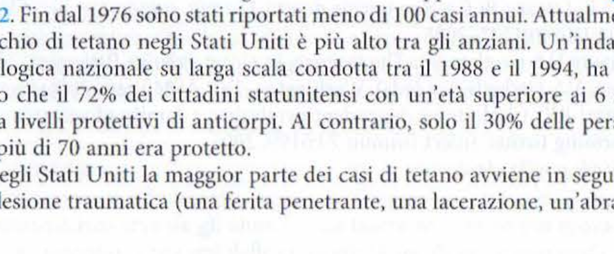


FIGURA 133-2 Impatto dell'immunizzazione antitetanica negli Stati Uniti, 1947-2005 (2005, totale provvisorio). La vaccinazione antitetanica è diventata parte del programma di immunizzazione di routine dei bambini alla fine degli anni '40. *(Da: Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program. Tetanus and Tetanus Toxoid: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. www.cdc.gov/nip/ed/vpd2006/Slides/chap06-tetanus9.ppt. Revisione del gennaio 2006. Accessibile dal 30/01/2007.)*

PATOGENESI

Con tutta probabilità è assai frequente una contaminazione delle ferite con spore. La germinazione e la produzione di tossine, comunque, avvengono soltanto nelle ferite con un basso potenziale di ossidoriduzione come quelle che presentano tessuti devitalizzati, corpi estranei o infezioni attive. *C. tetani* di per sé non induce infiammazione e la zona d'ingresso resta indenne da malattia, a meno che non sia presente un'infezione da parte di altri microrganismi.

La tossina rilasciata nella ferita si lega alle terminazioni periferiche dei motoneuroni, entra negli assoni e viene trasportata fino al pirenoforo delle cellule nervose nel tronco encefalico e nel midollo spinale mediante trasporto intraneuronale retrogrado. La tossina quindi attraversa le sinapsi fino ai terminali presinaptici dove inibisce il rilascio dei neurotrasmettitori inibitori, glicina e acido γ-aminobutirrico (GABA) (vedi Fig. 134-1). Il blocco della liberazione del neurotrasmettitore a opera della tetanospasmina, una zinco metalloproteasi, ha luogo con la scissione della sinaptobrevina, una proteina essenziale per la corretta funzione dell'apparato di liberazione delle vescicole sinaptiche. Con la diminuzione dell'inibizione, la frequenza di scarica a riposo dell'α-motoneurone aumenta, causando rigidità. La ridotta attività dei riflessi, che limita la diffusione polisinaptica degli impulsi (attività dipendente dalla glicina), fa sì che gli agonisti e gli antagonisti vengano reclutati piuttosto che inibiti, producendosi in tal modo lo spasmo. La forma può anche colpire i neuroni simpatici pregangliari della sostanza grigia laterale del midollo spinale e i centri parasimpatici. La perdita dell'inibizione dei neuroni simpatici pregangliari può provocare un'iperattività simpatica con alti livelli di catecolamine circolanti. La tetanospasmina, come la tossina botulinica, può anche bloccare il rilascio del neurotrasmettitore a livello della giunzione neuromuscolare, determinando ipostenia o paralisi, ma questo effetto è clinicamente evidente solo nel tetano cefalico. Il recupero funzionale richiede la formazione di nuove terminazioni nervose.

Nel tetano localizzato vengono coinvolti solo i nervi di competenza dei muscoli interessati. Il tetano generalizzato si verifica quando la tossina rilasciata a livello della ferita penetra nel circolo ematico e linfatico e si distribuisce a terminazioni nervose distanti; la barriera ematoencefalica blocca la penetrazione diretta nel sistema nervoso centrale. Considerando un tempo di trasporto intraneuronale uguale in tutti i nervi, quelli brevi vengono interessati prima di quelli più lunghi; ciò spiega il coinvolgimento sequenziale dei nervi del capo, del tronco e delle estremità nel tetano generalizzato.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il *tetano generalizzato*, la forma più comune di malattia, è caratterizzato da un aumento del tono muscolare e da spasmi generalizzati. In media l'incubazione della malattia è di circa 7 giorni; il 15% di casi esordisce entro 3 giorni e il 10% dopo più di 14 giorni.

Tipicamente, il paziente nota innanzitutto un aumento del tono dei masseteri (trisma). Possono anche essere presenti, in concomitanza o subito dopo, disfagia o rigidità o dolore dei muscoli del collo, delle spalle e del dorso. Il successivo coinvolgimento di altri gruppi muscolari produce rigidità addominale e dei muscoli prossimali degli arti; sono relativamente risparmiati le mani e i piedi. La contrazione prolungata dei muscoli facciali produce una smorfia o ghigno (riso sardonico) e la contrazione dei muscoli dorsali provoca un inarcamento del dorso (opistotono). Alcuni pazienti sviluppano spasmi muscolari generalizzati, dolorosi, violenti e parossistici che possono causare cianosi e compromettere la ventilazione; essi si verificano ripetutamente e possono essere spontanei o provocati anche dal più piccolo stimolo. Una minaccia costante durante gli spasmi generalizzati è rappresentata dalla riduzione della ventilazione, dall'apnea o dal laringospasmo. La malattia può essere lieve (rigidità muscolare in assenza o con pochissimi accessi spastici), moderata (trisma, disfagia, rigidità e spasmi), oppure grave (parossismi esplosivi frequenti). Il paziente può avere febbre, sebbene in molti casi il decorso sia afebbrile; le funzioni mentali rimangono inalterate; è presente iperriflessia. La disfagia o un ileo possono impedire l'alimentazione per via orale.

L'alterazione del sistema nervoso autonomo di solito complica i casi gravi ed è caratterizzata da ipertensione labile o continua, tachicardia, iperpiressia, sudorazione profusa, aritmie, nonché da un aumento dei livelli plasmatici e urinari di catecolamine. Possono anche verificarsi episodi di bradicardia e ipotensione. Può verificarsi anche un arresto cardiaco improvviso, la cui patogenesi è sconosciuta. Altre complicanze comprendono polmonite da aspirazione, fratture, strappi muscolari, tromboflebite profonda, embolia polmonare, piaghe da decubito e rabdomiolisi.

Il *tetano neonatale* si presenta come tetano generalizzato e di solito è fatale se non trattato. Si sviluppa in bambini nati da madri inadeguatamente immunizzate, frequentemente dopo un trattamento non sterile del cordone ombelicale o del suo moncone. L'esordio generalmente si osserva entro le prime 2 settimane di vita.

Il *tetano localizzato* è una rara forma in cui le manifestazioni sono limitate ai muscoli localizzati vicino alle ferite; la prognosi è eccellente. Il *tetano cefalico*, una rara forma di tetano localizzato, è secondario a ferite alla testa o a otite e coinvolge uno o più nervi cranici. Il periodo di incubazione è di pochi giorni e la letalità è alta.

DIAGNOSI

La diagnosi di tetano poggia completamente su basi cliniche. Il tetano è improbabile se un'anamnesi affidabile indica il completamento della vaccinazione primaria con la somministrazione di appropriate dosi di richiamo. Dalle ferite vanno prelevati campioni per esami colturali. Comunque, *C. tetani* può essere isolato dalle ferite di pazienti senza tetano e frequentemente non è possibile isolare il microrganismo dalle ferite di pazienti con tetano. La conta dei leucociti può essere elevata. L'esame del liquido cerebrospinale è normale. L'elettromiografia può mostrare una scarica continua delle unità motorie e una riduzione o assenza dell'intervallo silente che si osserva normalmente dopo un potenziale d'azione. Si possono osservare alterazioni non specifiche all'elettrocardiogramma. I livelli degli enzimi muscolari possono essere elevati. La presenza di livelli plasmatici di antitossina superiori a 0,1 unità/ml (misurati tramite *enzyme-linked immunosorbent assay*) è considerata protettiva e rende improbabile la diagnosi di tetano, sebbene siano stati riportati casi in pazienti con livelli protettivi di antitossina.

La diagnosi differenziale comprende condizioni locali in grado di produrre anche trisma, come ascessi alveolari, avvelenamento da stricnina, reazioni distoniche a farmaci (come fenotiazine e metoclopramide) e tetania ipocalcemica. Altre condizioni che è possibile confondere con il tetano comprendono meningite/encefalite, rabbia e un processo intraaddominale acuto (a causa dell'addome non trattabile). Sono indicativi di tetano un ipertono dei muscoli della faccia, collo, torace, dorso e addome, con comparsa di spasmi generalizzati e un relativo risparmio di mani e piedi.

T TETANO

INDICAZIONI GENERALI Gli obiettivi della terapia sono: eliminare la fonte della tossina, neutralizzare la tossina non legata, prevenire gli spasmi muscolari, monitorare le condizioni del paziente e fornire assistenza, specialmente a sostegno alla ventilazione, fino alla guarigione. I pazienti dovrebbero essere ricoverati in camere tranquille, in reparti di terapia intensiva dove possono essere mantenuti di continuo in osservazione e sottoposti a monitoraggio cardiopolmonare, proteggendoli da stimolazioni esterne. La protezione delle vie aeree è fondamentale. Le ferite devono essere esplorate, pulite accuratamente e completamente sbrigliate.

TERAPIA ANTIBIOTICA Sebbene di dubbia utilità, la terapia antibiotica viene somministrata per eradicare le forme vegetative, fonte della tossina. L'uso di penicillina per via parenterale (10-12 milioni di unità al giorno per 10 giorni) viene raccomandato anche se alcuni specialisti preferiscono il metronidazolo (500 mg ogni 6 ore oppure 1 g ogni 12 ore) sulla base della sua eccellente attività antimicrobica e per l'assenza dell'attività antagonistica al GABA-antagonista osservata invece con la penicillina. Il farmaco di scelta non è ancora chiaro: in una sperimentazione clinica non randomizzata è stato riscontrato un beneficio relativo alla sopravvivenza con la somministrazione di metronidazolo, ma in un altro studio non è stata evidenziata alcuna differenza tra benzatin-penicillina, benzil-penicillina e metronidazolo. Clindamicina ed eritromicina sono farmaci alternativi per il trattamento dei pazienti allergici alla penicillina. Una terapia specifica deve essere instaurata per infezioni acute causate da altri microrganismi.

ANTITOSSINA Somministrata per neutralizzare la tossina in circolo e la tossina non legata a livello della ferita, l'antitossina effettivamente riduce la letalità. La tossina già legata al tessuto nervoso rimane inalterata. Le immunoglobuline umane antitetaniche (*tetanus immune globulin*, TIG) sono le preparazioni di scelta e devono essere somministrate con prontezza. La dose è di 3000-6000 unità per via intramuscolare, normalmente in dosi frazionate, poiché il volume è notevole. La dose ottimale, tuttavia, non è stata definita e i risultati di uno studio hanno indicato che la somministrazione di 500 unità è efficace al pari di dosi superiori. Le immunoglobuline per via endovenosa ottenute da pool plasmatici possono essere un'alternativa alle TIG, ma la concentrazione della specifica antitossina in questa formulazione non è standardizzata. La validità della somministrazione di antitossina prima di curare la ferita e, forse, l'iniezione di una dose vicino alla stessa non è ben chiara. Dosi ulteriori non sono necessarie poiché l'emivita dell'antitossina è lunga. Gli anticorpi non attraversano la barriera ematoencefalica; è stata tentata la somministrazione intratecale, ma essa deve essere considerata in fase sperimentale. È anche disponibile l'antitossina tetanica di origine equina (TAT), usata in molti Paesi, ma non negli Stati Uniti. È meno costosa, ma la sua emivita è più breve e si verificano frequentemente fenomeni di ipersensibilità e malattia da siero.

CONTROLLO DEGLI SPASMI MUSCOLARI Molti farmaci, da soli e in combinazione, sono stati usati per trattare gli spasmi muscolari, che sono dolorosi e possono minacciare la ventilazione causando laringospasmo o contrazione protratta dei muscoli ventilatori.

In alcuni Paesi in via di sviluppo, i costi, la disponibilità e la capacità di fornire un supporto respiratorio sono fattori importanti nella scelta della terapia. La terapia ideale sarebbe l'abolizione degli spasmi senza causare sedazione o depressione respiratoria. Il diazepam, una benzodiazepina agonista del GABA, viene ampiamente utilizzato: possono essere necessarie dosi elevate (>250 mg/die). Farmaci alternativi sono il lorazepam, caratterizzato da una lunga durata d'azione, e il midazolam, a breve emivita. Vengono usati anche i barbiturici e la clorpromazina, ma come farmaci di seconda linea. Per i parossismi spastici gravi che minacciano la ventilazione o non rispondono alle cure mediche è molto efficace un blocco neuromuscolare (con curarici o agenti equivalenti) associato a ventilazione meccanica. Purtroppo, sono stati descritti casi di prolungamento della paralisi dopo la sospensione della terapia con tali farmaci. Molecole alternative includono: propofol, che è costoso; dantrolene e baclofen intratecale, che possono permettere di accorciare il periodo di paralisi terapeutica; succinilcolina, che è stata associata al riscontro di iperkaliemia; e solfato di magnesio. Un recente studio clinico randomizzato, controllato, in doppio cieco, sul solfato di magnesio nel tetano grave, non ha riscontrato una riduzione nella necessità della ventilazione o nel tasso di mortalità; tuttavia, sono risultati diminuiti l'uso del midazolam e del pipecuronio per il trattamento degli spasmi muscolari e del verapamil per l'instabilità cardiovascolare.

ASSISTENZA RESPIRATORIA Possono rendersi necessarie l'intubazione o la tracheostomia, con o senza ventilazione meccanica, in caso di ipoventilazione da eccessiva sedazione o laringospasmo, oppure per evitare aspirazione in pazienti con trisma, disturbi della deglutizione o disfagia. L'intervento dovrebbe essere tempestivo e la procedura attuata senza indugi.

DISFUNZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO Non è stata ancora definita la terapia ottimale per controllare l'ipertono simpatico. Sono stati impiegati il labetalolo (un α- e β-bloccante raccomandato da alcuni specialisti, ma sono stati descritti casi di morte improvvisa), l'esmololo in infusione continua (un β-bloccante la cui breve emivita può risultare utile in caso di grave ipertensione conseguente a un'attività α-adrenergica incontrollata), la clonidina (un farmaco antiadrenergico ad azione centrale), il verapamil e la morfina solfato. Sono stati anche utilizzati il solfato di magnesio per via parenterale e l'anestesia epidurale continua, ma sia il monitoraggio che la somministrazione di questi farmaci risultano più difficili. Non è chiara l'efficacia relativa di queste modalità terapeutiche. L'ipotensione o la bradicardia possono richiedere l'espansione della volemia, l'uso di agenti vasopressori o cronotropi, oppure l'applicazione di un pacemaker.

VACCINO La vaccinazione dovrebbe essere eseguita in ogni paziente che guarisce, poiché l'immunità non viene indotta dalle piccole quantità di tossina che determinano la malattia.

MISURE AGGIUNTIVE Come per tutti i pazienti che ricevono un supporto ventilatorio, i pazienti con tetano richiedono attenzione e la messa in atto di misure supplementari per l'idratazione, la nutrizione, la fisioterapia, la profilassi anticoagulante, la funzione intestinale, vescicale e renale, la prevenzione delle ulcere da decubito e per il trattamento delle infezioni intercorrenti.

PREVENZIONE

Immunizzazione attiva Dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione tutti gli adulti parzialmente immunizzati o non immunizzati, così come tutti coloro che sono in fase di guarigione dal tetano. La vaccinazione primaria per gli adulti comprende tre dosi: la prima e la seconda dose vengono somministrate a distanza di 4-8 settimane e la terza 6-12 mesi dopo la seconda. È necessario un richiamo ogni 10 anni, che può essere somministrato a metà decennio, ossia a 35 anni, 45 e così via. Il vaccino combinato con tossoide difterico e tetanico (Td, per uso nell'adulto), rispetto a quello con il singolo antigene tetanico, è da preferirsi per i soggetti di età maggiore a 7 anni. Il vaccino adsorbito è migliore poiché induce la produzione di titoli an-

ticorpali più persistenti del vaccino fluido. Sono stati recentemente approvati due vaccini combinati tetano/difterite/pertosse attenuati: uno (ADACEL) per gli adulti di 19-64 anni e l'altro (BOOSTRIX) per gli adolescenti di 11-18 anni. La Advisory Committee on Immunization Practices ha raccomandato una singola dose di Tdap (ADACEL) per gli adulti di 19-64 anni che non abbiano mai ricevuto Tdap.

Cura delle ferite Una gestione corretta delle ferite prevede: 1) un'immunizzazione passiva con TIG; 2) un'immunizzazione attiva con vaccino (Tdap o Td; Tab. 133-1). La dose di TIG per l'immunizzazione passiva di persone con ferite di media gravità (250 unità i.m.) produce un livello sierico protettivo di anticorpi per almeno 4-6 settimane; la dose appropriata di TAT, un prodotto di origine equina, è di 3000-6000 unità. Vaccino e anticorpo dovrebbero essere somministrati in sedi separate e con siringhe diverse.

Tetano neonatale Tentativi di prevenzione includono la vaccinazione materna anche durante la gravidanza, misure idonee a incrementare il parto in ambiente ospedaliero e la formazione professionale di personale paramedico di assistenza in sala parto.

TABELLA 133-1 GUIDA ALLA PROFILASSI TETANICA E GESTIONE DELLA FERITA

Storia della vaccinazione con tossoide tetanico adsorbito	Ferita piccola pulita		Tutte le altre ferite[a]	
	Tdap o Td[b]	TIG	Tdap o Td[b]	TIG
Sconosciuta o <3 dosi	Sì	No	Sì	Sì
>3 dosi	No[c]	No	No[d]	No

[a] Come, per esempio ma non solo, ferite contaminate con sporco, feci, terriccio e saliva; ferite da puntura; avulsioni; ferite derivanti da incidenti stradali, ustioni e congelamento.
[b] Tdap viene preferito a Td per gli adulti di 19-64 anni che non abbiano mai ricevuto Tdap. Td viene preferito per gli adulti che hanno precedentemente ricevuto Tdap e viene utilizzato quando Tdap non è disponibile. Td è inoltre raccomandato per persone >64 anni. Se TT e TIG vengono entrambi utilizzati, dovrebbe essere usato TT adsorbito piuttosto che TT come sola dose supplementare (vaccino).
[c] Sì, se sono trascorsi 10 o più anni dall'ultima dose di vaccino contenente TT.
[d] Sì, se sono trascorsi 5 o più anni dall'ultima dose di vaccino contenente TT.
Nota: DTP, vaccino antidifterico, antitetanico e antipertussico; Td, tossoide tetanico-difterico, adsorbito; Tdap, tossoide tetanico, tossoide difterico attenuato, e vaccino pertussico acellulare, adsorbiti; DT, vaccino antidifterico e antitetanico; TIG, immunoglobuline antitetaniche; TT, tossoide tetanico.
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 2006; riproduzione autorizzata, con modifiche.

PROGNOSI

L'applicazione di metodi di monitoraggio e di ventilazione assistita ha migliorato nettamente la prognosi del tetano; tassi di letalità bassi, anche del 10%, sono stati riferiti da centri che frequentemente trattano tale patologia. Negli Stati Uniti, nel 2003, si sono verificati 20 casi e 2 decessi: nessun caso si è verificato in pazienti minori di 18 anni, e 19 casi sono stati attribuiti a un'immunizzazione non adeguata. La prognosi è sfavorevole nei casi che interessano persone anziane, nel tetano neonatale e nei casi con breve periodo di incubazione, breve intervallo fra l'inizio dei sintomi e il ricovero ospedaliero, oppure breve intervallo tra l'esordio della sintomatologia e il manifestarsi della prima crisi spastica (periodo di insorgenza). La prognosi è correlata anche al grado di vaccinazione precedente.

Il decorso del tetano si protrae dalle 4 alle 6 settimane e i pazienti possono richiedere un supporto ventilatorio prolungato. Ipertono e spasmi lievi possono durare per mesi, ma la guarigione è di solito completa.

BIBLIOGRAFIA

ABRUTYN E, BERLIN JA: Intrathecal therapy of tetanus: A meta-analysis. JAMA 266:2262, 1991

AHMADSYAH I, SALIM A: Treatment of tetanus: An open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. BMJ 291:648, 1985

BLECK TP: *Clostridium tetani* (tetanus), in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2537–2543

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. MMWR 55(RR17):1, 2006

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Tetanus—Puerto Rico, 2002. MMWR 51:613, 2002

———: Tetanus surveillance—United States, 1998–2000. Surveillance summaries, June 20, 2003. MMWR 52(SS-3):1, 2003

COOK TM et al: Tetanus: A review of the literature. Br J Anaesth 87:477, 2001

HSU SS et al: Tetanus in the emergency department: A current review. J Emerg Med 20:357, 2001

MCQUILLAN CM et al: Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 136:660, 2002

THWAITES CL et al: Magnesium sulphate for the treatment of severe tetanus: A randomized controlled trial. Lancet 368:1436, 2006

134 Botulismo

Elias Abrutyn*

DEFINIZIONE

Il botulismo è una malattia paralizzante causata da una potente proteina neurotossica prodotta da *Clostridium botulinum*. La malattia inizia con il coinvolgimento dei nervi cranici e progredisce poi caudalmente interessando le estremità. I casi possono essere classificati come: 1) *botulismo alimentare*, acquisito tramite ingestione di tossine preformate contenute in cibi contaminati con *C. botulinum*; 2) *botulismo da ferita*, da produzione di tossine in ferite contaminate con *C. botulinum*; 3) *botulismo intestinale*, in seguito all'ingestione di spore e produzione di tossine nell'intestino di bambini (botulismo infantile) o di adulti. La tossina botulinica, a causa della sua straordinaria potenza, è da diverso tempo considerata una minaccia del bioterrorismo, in quanto potenziale arma biologica dotata di facile contagiosità per inalazione o ingestione (Cap. 214). Il botulismo iatrogeno può essere conseguenza dell'uso della tossina a fini terapeutici o di cosmesi.

EZIOLOGIA

C. botulinum, una specie che comprende un gruppo eterogeneo di microrganismi anaerobi Gram-positivi, che formano spore subterminali, è presente ubiquitariamente nel terreno e in ambienti marini ed è in grado di elaborare la più potente tossina batterica conosciuta. Sono stati distinti sette tipi, indicati con le lettere da A a G, in base alla specificità antigenica delle loro tossine; è stato elaborato anche un sistema classificativo in base alle loro caratteristiche biologiche. Anche alcuni rari ceppi di altre specie di clostridi (*C. butyricum* e *C. baratii*) sono in grado di produrre tossine. I tipi di *C. botulinum* con attività proteolitica possono digerire il cibo e alterarne i caratteri organolettici; i tipi sprovvisti di attività proteolitica non alterano l'aspetto del cibo.

Sono noti otto tipi distinti di tossine (A, B, C_1, C_2, D, E, F e G). Sono tutte neurotossine, con l'eccezione di C_2, una citotossina di significato clinico non noto. La neurotossina botulinica, sia che venga ingerita, inalata o prodotta nell'intestino o in una ferita contaminata, penetra nel sistema vascolare e viene trasportata verso le terminazioni nervose periferiche colinergiche, cioè le placche neuromuscolari, le terminazioni parasimpatiche postgangliari e i gangli periferici. Il sistema nervoso centrale non è coinvolto. La neurotossina agisce legandosi inizialmente alla terminazione nervosa presinaptica, venendo quindi internalizzata in una vescicola endocitica e traslocata nel citosol, dove determina proteolisi dei componenti dell'apparato della neuroesocitosi con conseguente arresto del rilascio del neurotrasmettitore acetilcolina (Fig. 134-1). Il recupero è possibile soltanto attraverso la rigenerazione di nuove placche sinaptiche.

Le tossine di tipo A, B, E e (raramente) F causano malattia nell'uomo; la tossina di tipo G (prodotta da *C. argentinense*) è stata correlata a morte improvvisa, ma non alla malattia neuroparalitica, in alcuni pazienti in Svizzera; le tossine di tipo C e D, invece, causano malattia nell'animale.

EPIDEMIOLOGIA

Il botulismo umano è ubiquitario. Negli Stati Uniti la distribuzione geografica dei casi per tipo di tossina corrisponde alla distribuzione dei tipi di microrganismi che si trovano nell'ambien-

* Uno degli Autori dell'"Harrison - Principi di medicina interna" sino dalla 12ª edizione, il dottor Abrutyn, è deceduto il 22 febbraio 2007.

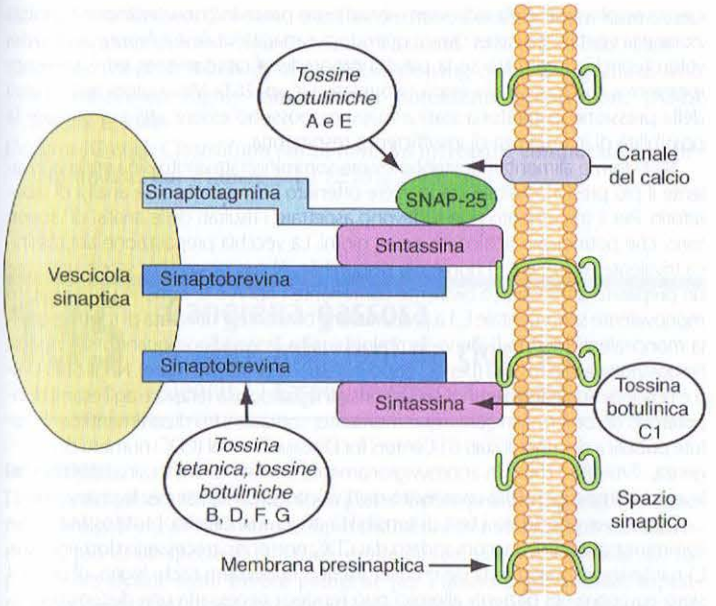


FIGURA 134-1 Apparato di rilascio della vescicola sinaptica e siti d'azione delle tossine botuliniche. La tossina blocca il rilascio del neurotrasmettitore dalla vescicola sinaptica nello spazio sinaptico. La figura mostra anche il sito d'azione della tossina tetanica. [*Da:* TP Bleck et al.: In WM Scheld et al. (eds): *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1997; riproduzione autorizzata.]

te. Il tipo A predomina a ovest delle Montagne Rocciose; il tipo B ha una distribuzione generale, ma è più comune nella parte orientale; il tipo E si trova negli stati nord-occidentali, in Alaska e nella zona dei Grandi Laghi.

Il botulismo alimentare negli Stati Uniti è conseguenza, soprattutto, dell'ingestione di cibi conservati in scatola (in particolare frutta, verdura e condimenti), più raramente di carne e pesce. Epidemie causate dal tipo E sono frequentemente associate al consumo di prodotti ittici del commercio. Saltuariamente alcune epidemie sono state causate da generi alimentari, ma in alcuni di questi casi si era verificata un'errata conservazione del prodotto dopo l'acquisto. Epidemie in ristoranti, scuole e abitazioni private sono state attribuite a fonti insolite (pasticci di carne in scatola, stufato di manzo, polpettone di tacchino, cipolle rosolate, patate arrosto, olive verdi in conserva, germogli di bambù e aglio tritato finemente sott'olio).* Il botulismo alimentare si può verificare quando: 1) il cibo che deve essere conservato è contaminato da spore; 2) il procedimento per la conservazione non inattiva le spore ma uccide altri batteri putrefattivi che potrebbero inibire la crescita di *C. botulinum* e, inoltre, crea condizioni di anaerobiosi con un pH e una temperatura che consentono la germinazione delle spore e la produzione di tossine; 3) il cibo non viene riscaldato a una temperatura tale da distruggere la tossina.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Botulismo alimentare Dopo l'ingestione di cibi contenenti la tossina; la malattia varia da una forma lieve che non richiede l'intervento medico fino a una forma molto grave che può provocare la morte entro 24 ore. Il periodo di incubazione è di solito di 18-36 ore, ma a seconda della quantità della tossina può variare da poche ore a diversi giorni. È caratteristica una paralisi simmetrica discendente che può portare a insufficienza respiratoria e a morte. Il coinvolgimento dei nervi cranici segna quasi sempre l'inizio dei sintomi e causa di solito diplopia, disartria, disfonia e/o disfagia; la paralisi progredisce in senso craniocaudale, spesso rapidamente, coinvolgendo il capo, il collo, le braccia, il torace e le gambe. Nausea, vomito e dolori addominali possono precedere o seguire la paralisi. Occasionalmente la paralisi è asimmetrica. Sono comuni, inoltre, capogiri, offuscamento della vista, secchezza delle fauci e/o disfagia. I pazienti sono generalmente svegli e ben orientati, ma possono presentare sonnolenza ed essere agitati e ansiosi. Di solito la febbre è assente. La ptosi palpebrale è frequente; i riflessi pupillari possono mancare e in circa la metà dei casi le pupille sono midriatiche e non reagenti. Il riflesso del vomito può essere soppresso e i riflessi tendinei profondi possono essere normali o ridotti. Deficit sensitivi sono di solito assenti. Ileo paralitico, stipsi grave e ritenzione urinaria sono comuni.

Botulismo da ferita Il botulismo da ferita si verifica quando le spore che contaminano la ferita germinano, dando origine alla forma vegetativa del *Clostridium* in grado di produrre la tossina. Questa rara condizione è simile alla forma alimentare, ma il periodo di incubazione è più lungo, in media circa 10 giorni, e sono assenti i sintomi gastrointestinali. Il botulismo da ferita è stato riscontrato dopo ferite traumatiche contaminate da terriccio, in tossicodipendenti che facevano uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa (un fattore di rischio supplementare è l'uso di eroina "black-tar") e dopo parto cesareo. La malattia si è verificata anche dopo profilassi antibiotica per ferite contaminate. La febbre, se presente, è dovuta probabilmente alla concomitante infezione da parte di altri batteri. La ferita può essere lieve.

Botulismo intestinale Nel botulismo intestinale la tossina viene prodotta all'interno del lume dell'intestino dopo la germinazione delle spore ingerite e viene quindi assorbita attraverso la parete intestinale. Il botulismo intestinale dei bambini (botulismo infantile) è la forma più comune di botulismo. La gravità oscilla da una malattia lieve con deficit di crescita alla forma grave con paralisi fulminante e insufficienza respiratoria. Il botulismo infantile può essere causa di morte improvvisa del lattante. L'identificazione di miele contaminato da spore ha portato alla raccomandazione che il miele non venga somministrato a bambini di età inferiore ai 12 mesi. La maggior parte dei casi, comunque, non può essere attribuita a una particolare fonte alimentare. I fattori che consentono la colonizzazione intestinale da parte di *C. botulinum* non sono stati pienamente compresi, ma il fatto che la maggior parte dei casi coinvolga bambini di età inferiore ai 6 mesi ha indotto a pensare che la suscettibilità alla colonizzazione diminuisca al momento dello sviluppo della normale flora intestinale. Il botulismo intestinale fra gli adulti è piuttosto raro e i pazienti coinvolti hanno, di solito, anamnesi positiva per patologie gastrointestinali, pregressi interventi chirurgici sull'addome o recente assunzione di antibiotici. La tossina e il microrganismo possono essere rinvenuti nelle feci.

Bioterrorismo e armi biologiche (Vedi anche Cap. 214) La tossina botulinica può essere dispersa in aerosol (causando il botulismo da inalazione) o come contaminante in materiale ingeribile (causando il botulismo alimentare). Il botulismo da inalazione è simile a quello alimentare, ma mancano i sintomi gastrointestinali. I sintomi derivano dall'assorbimento della tossina a livello delle mucose (intestino, polmoni) e dalle ferite, ma non si ha penetrazione attraverso la cute intatta. Essendo una malattia a genesi tossinica, il botulismo non è trasmissibile e le precauzioni standard di isolamento sono sufficienti. Le caratteristiche suggestive di epidemia da diffusione dolosa di tossina botulinica sono descritte nella tabella 134-1.

DIAGNOSI

Occorre considerare la diagnosi di botulismo nei pazienti con paralisi simmetrica discendente, che siano apiretici e con funzioni mentali integre. Inizialmente viene coinvolta la muscolatura bulbare, sono assenti deficit sensitivi e i riflessi tendinei profondi sono conservati. Le diagnosi differenziali del botulismo e le sue caratteristiche distintive sono elencate nella tabella 134-2. A seconda della stagione e di specifici fattori epidemiologici, inoltre, tra le diagnosi differenziali può essere presa in considerazione anche l'infezione da virus dell'Ovest del Nilo.

TABELLA 134-1 CARATTERISTICHE DELLE EPIDEMIE SUGGESTIVE DI DIFFUSIONE DOLOSA DI TOSSINA BOTULINICA[a]

- Epidemia con un ampio numero di casi di paralisi flaccida con prevalenza di paralisi bulbare
- Epidemia con un tipo di tossina botulinica poco comune (come i tipi C, D, F o G, oppure tossina E non associata a cibo e di origine acquatica)
- Epidemia con un fattore geografico comune fra i casi (per es., aeroporto, luogo di lavoro), ma senza un'esposizione alimentare comune (fattori che suggeriscono un attacco per via aerosolica)
- Epidemie multiple contemporanee senza una fonte comune

[a] Un'attenta anamnesi riguardante attività, viaggi e dieta riveste un ruolo di primo piano in ogni sospetta epidemia di botulismo. È opportuno chiedere al paziente se conosce altre persone con sintomi simili.

Fonte: Arnon et al., 2002; riproduzione autorizzata.

* In Italia il botulismo è una malattia rara. Dal 1988 al 1998 sono stati notificati al Ministero della Sanità in tutto 412 casi (37,5 per anno); 30 sono stati gli episodi epidemici con 2 o più casi, 203 i casi sporadici. L'alimento responsabile è stato nel 57% dei casi la conserva di verdure sott'olio o in acqua, di produzione familiare, nel 15% insaccati di produzione familiare, nel 6% tonno sott'olio, nel 9% altri alimenti (salsa, frutta sciroppata, conserve varie). In un episodio di tossinfezione alimentare è stato sospettato il mascarpone di origine industriale. [*N.d.C.*]

TABELLA 134-2 ELEMENTI CHE POTREBBERO CONDURRE A UN'ERRATA DIAGNOSI DI BOTULISMO

Condizioni	Elementi differenziali per l'esclusione di botulismo
Cause comuni di diagnosi errata	
Sindrome di Guillain-Barré[a] e le sue varianti, in particolare quella di Miller-Fisher	Storia di infezione precedente; parestesie; paralisi spesso ascendente; areflessia precoce; eventuale aumento della proteinorrachia; reperti EMG
Miastenia grave[a]	Paralisi ricorrente; reperti EMG; risposta sostenuta all'anticolinesterasi
Ictus[a]	Paralisi spesso asimmetrica; alterazioni morfologiche del SNC
Intossicazione con agenti che inducono depressione del SNC (per es., intossicazione da alcol), organofosfati, monossido di carbonio o gas nervino	Storia di esposizione; riscontro di tassi elevati di tali sostanze nei fluidi corporei
Sindrome di Lambert-Eaton	Forza aumentata con contrazione sostenuta; evidenza di carcinoma del polmone; reperti EMG con caratteri simili al botulismo
Paralisi da zecca	Parestesie; paralisi ascendente; zecca sulla cute
Altre cause di diagnosi errata	
Poliomielite	Malattia febbrile recente; paralisi asimmetrica; pleiocitosi liquorale
Infezioni del SNC, particolarmente del tronco encefalico	Alterazioni dello stato mentale; alterazioni del liquor ed EEG
Tumori del SNC	Paralisi spesso asimmetrica; alterazioni morfologiche del SNC
Faringite streptococcica[b]	Assenza di paralisi bulbare; test rapido dell'antigene o coltura positivi
Malattia psichiatrica[a]	EMG normale nella paralisi da conversione
Sindrome virale[a]	Assenza di paralisi bulbare e paralisi flaccida
Miopatia infiammatoria[a]	Livelli elevati di creatinchinasi
Complicanze diabetiche[a]	Neuropatia sensoriale; paralisi di pochi nervi cranici
Iperemesi gravidica[a]	Assenza di paralisi bulbare e paralisi flaccida acuta
Ipotiroidismo[a]	Alterazione dei test di funzionalità tiroidea
Trauma laringeo[a]	Assenza di paralisi flaccida; disfonia senza paralisi flaccida
Sforzi eccessivi[a]	Assenza di paralisi bulbare e paralisi flaccida acuta

[a] Diagnosi errate poste durante una vasta epidemia di botulismo (St. Louis ME et al., Botulism from chopped garlic: Delayed recognition of a major outbreak. Ann Intern Med 108:363, 1988).
[b] Può manifestarsi eritema faringeo in corso di botulismo.
Nota: EEG, elettroencefalogramma; EMG, elettromiografia; SNC, sistema nervoso centrale.
Fonte: riprodotta con autorizzazione da Arnon et al., 2002.

La dimostrazione della presenza della tossina nel siero mediante prova biologica nel topo è il test determinante; tuttavia, la prova può risultare negativa, particolarmente nel botulismo da ferita e in quello infantile. Il test viene eseguito soltanto presso laboratori specializzati che possono essere individuati tramite le strutture di sanità pubblica regionali. Sono stati studiati altri test diagnostici che sono ancora in via di sperimentazione. L'evidenziazione di *C. botulinum* o del microrganismo nel vomito, nel succo gastrico o nelle feci è fortemente indicativa, poiché lo stato di portatore intestinale è di raro riscontro. Non è sufficiente ai fini diagnostici il solo isolamento del germe dai cibi senza una concomitante evidenziazione della tossina. Sono indicative le colture di materiale proveniente dalla ferita che dimostrano il microrganismo. In casi di botulismo può risultare falsamente positivo il test al cloruro di edrofonio per la miastenia grave, ma di solito il quadro è meno drammatico in quest'ultima malattia. La velocità di conduzione nervosa è normale, ma all'elettromiografia di routine i potenziali d'azione appaiono ridotti dopo applicazione di uno stimolo sopramassimale e si ottiene una facilitazione dopo stimolazioni ripetute ad alta frequenza. Può essere utile l'esecuzione dell'elettromiografia di fibre singole. La conta dei globuli bianchi e la velocità di eritrosedimentazione (VES) sono di solito normali.

T BOTULISMO

I pazienti devono essere ricoverati in ospedale e sottoposti ad attento monitoraggio clinico, anche mediante spirometria e ossimetria, per il rischio di insufficienza respiratoria. Devono essere seriamente prese in considerazione l'intubazione e la ventilazione meccanica quando la capacità vitale è inferiore al 30% dei valori teorici, soprattutto se la paralisi progredisce rapidamente ed è presente ipossiemia con ipercapnia assoluta o relativa (Cap. 263). Misurazioni sequenziali della pressione inspiratoria statica massima possono essere utili per stimare la possibilità di insorgenza di insufficienza respiratoria.

Nelle forme alimentari dovrebbe essere somministrata antitossina equina trivalente il più presto possibile, dopo avere ottenuto i campioni per le analisi di laboratorio. Per il trattamento non si devono aspettare i risultati delle analisi di laboratorio, che potrebbero richiedere alcuni giorni. La vecchia preparazione antitossinica trivalente (tipi A, B e E) non è più disponibile. Al suo posto si possono utilizzare un preparato antitossinico bivalente contenente i tipi A e B, nonché un preparato monovalente sperimentale E. La preparazione bivalente è utilizzata di routine; quella monovalente di tipo E viene somministrata in associazione quando si sospetta l'esposizione a tale tossina (per es., dopo ingestione di frutti di mare). Negli Stati Uniti è possibile richiedere l'antitossina e consigli riguardo alla terapia e agli esami di laboratorio di conferma in *qualunque* momento, contattando i dipartimenti per la salute pubblica dei singoli stati o i Centers for Disease Control (CDC; numero di emergenza, 770-488-7100). Un approvvigionamento limitato di antitossina sperimentale eptavalente (tipi A-G) è conservato dall'Esercito statunitense per le emergenze.

Dopo aver effettuato i test di sensibilità al siero di cavallo, l'antitossina viene somministrata come raccomandato dai CDC; non sono necessarie dosi ripetute. L'anafilassi e la malattia da siero costituiscono importanti rischi legati all'uso del siero equino e nei pazienti allergici può rendersi necessaria una desensibilizzazione. Se non si è già instaurato un ileo, si possono somministrare purganti e clisteri per eliminare le tossine dall'intestino; se il tempo trascorso dal momento dell'ingestione è breve (soltanto poche ore), possono essere anche impiegati emetici e la lavanda gastrica. Né l'uso di antibiotici per eliminare la fonte intestinale di possibile produzione protratta tossinica, né la somministrazione di guanidina idrocloruro e altri farmaci per inibire la paralisi sono di provata efficacia.

Il trattamento del botulismo infantile richiede terapie di supporto e la somministrazione di immunoglobuline antibotuliniche umane, che possono essere reperite chiamando il California Department of Health Services al numero 510-231-7600 o seguendo le istruzioni al sito *www.infantbotulism.org*. Né l'antitossina di origine equina né gli antibiotici si sono dimostrati benefici. L'antitossina viene somministrata nei casi di botulismo da ferita. Le ferite vanno deterse accuratamente con rimozione dei corpi estranei e dei tessuti necrotici; si deve inoltre somministrare un antibiotico come la penicillina per eliminare *C. botulinum* dalla ferita, sebbene l'utilità di quest'ultima terapia non sia stata dimostrata. La scelta di altri antibiotici è guidata dai risultati delle colture ottenute dalle ferite.

Le tossine botuliniche vengono ampiamente utilizzate a scopo terapeutico o di cosmesi e nuove finalità d'utilizzo sono attualmente in corso di studio. È stata riportata un'astenia generalizzata simile al botulismo in seguito alla terapia (botulismo iatrogeno), ma si tratta di una complicanza rara.

PROGNOSI

In generale la malattia sostenuta dal tipo A è più grave rispetto a quella del tipo B e la mortalità è più alta nei pazienti con più di 60 anni d'età. Grazie al perfezionamento delle tecniche di assistenza respiratoria e di terapia intensiva, il tasso di letalità del botulismo alimentare è sceso intorno al 7,5% ed è basso anche nei casi di botulismo infantile. Nei casi gravi può essere necessario mantenere la ventilazione meccanica per alcuni mesi. Alcuni pazienti soffrono di debolezza e di disfunzione del sistema nervoso autonomo fino a un anno dopo l'esordio della malattia.

PREVENZIONE

È disponibile un vaccino pentavalente (tipi A-E) per i soggetti gravemente esposti. Le spore sono resistenti al calore, ma possono essere inattivate dall'esposizione ad alte temperature (116-121 °C) e a elevate pressioni, come negli sterilizzatori a vapore o nelle pentole a pressione, utilizzate secondo le istruzioni del produttore. La tossina è, invece, termolabile e può essere inattivata dall'esposizione a una temperatura di 85 °C per 5 minuti. L'identificazione di nuovi casi deve essere segnalata immediatamente alle opportune autorità di sanità pubblica.

BIBLIOGRAFIA

ARNON SS et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. N Engl J Med 354:462, 2006

——— et al: Botulinum toxin as a biological weapon, in *Bioterrorism: Guidelines for Medical and Public Health Management*, DA Henderson et al (eds). Chicago, AMA Press, 2002, pp 141–165

CAWTHORNE A et al: Botulism and preserved green olives. Emerg Infect Dis 11:781, 2005

CAYA JG et al: *Clostridium botulinum* and the clinical laboratorian: A detailed review of botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. Arch Pathol Lab Med 128:653, 2004

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Botulism from home-canned bamboo shoots—Nan Province, Thailand. MMWR 55:389, 2006
CHERTOW DS et al: Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed highly concentrated botulinum preparation. JAMA 206:2476, 2006
COOPER JG et al: *Clostridium botulinum*: An increasing complication of heroin misuse. Eur J Emerg Med 12:251, 2005
GUPTA A et al: Adult botulism type F in the United States, 1981-2002. Neurology 65:1694, 2005
LINDSTRÖM M, KORKEALA H: Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev 19:298, 2006
MONTECUCCO C, MOLGO J: Botulinal neurotoxins: Revival of an old killer. Curr Opin Pharmacol 5:274, 2005
SOBEL J: Botulism. Clin Infect Dis 41:1167, 2005

135 Gangrena gassosa e altre infezioni da clostridi

Dennis L. Kasper, Lawrence C. Madoff

DEFINIZIONE

I batteri del genere *Clostridium* sono germi Gram-positivi, sporigeni e anaerobi obbligati che si ritrovano ubiquitariamente in natura. Sono state identificate più di 60 specie di clostridi, molte delle quali sono considerate saprofitiche; alcune sono invece patogene per l'uomo e gli animali, soprattutto in condizioni di ridotto potenziale ossidoriduttivo. Le infezioni causate da questi microrganismi vanno da una semplice contaminazione di ferite sino a una malattia sistemica mortale. I quattro maggiori quadri morbosi di cui i clostridi si rendono responsabili sono le enterocoliti, le infezioni suppurative dei tessuti profondi, le infezioni della cute e tessuti molli e le setticemie. Le tossine rivestono un ruolo importante in alcune di queste sindromi. **La colite causata da *C. difficile* è trattata nel capitolo 123.**

EZIOLOGIA

Sebbene possano essere occasionalmente isolati anche dalla cute o dalla bocca, nell'uomo i clostridi risiedono abitualmente a livello dell'intestino e del tratto genitale femminile. Delle specie note di clostridi, almeno 30 sono state isolate da infezioni umane. Come per altri batteri anaerobi dotati di attività patogena, i clostridi tollerano abbastanza l'esposizione all'aria, ma non riescono a crescere su terreni artificiali in presenza di ossigeno. Caratteristicamente, i clostridi che si sviluppano su terreni artificiali producono abbondante gas e formano endospore subterminali; *C. perfringens*, una delle specie clinicamente più importanti, si presenta provvisto di capsula, immobile e difficilmente sporifica nei terreni artificiali, con spore facilmente distrutte dall'ebollizione. **C. tetani e C. botulinum sono descritti nei capitoli 133 e 134, rispettivamente.**

I clostridi sono presenti nella normale flora intestinale a concentrazioni variabili tra 10^9 e 10^{10} per grammo. Delle oltre 30 specie che colonizzano l'uomo, la più rappresentata è *C. ramosum*, seguita da *C. perfringens*. Questi microrganismi sono ubiquitariamente presenti nel terreno a concentrazioni fino a 10^4/g. I ceppi di *C. perfringens* sono classificati (sulla base della produzione di molte tossine letali) in 5 tipi, da A a E. Il tipo A è predominante nella flora fecale dell'uomo, così come nel terriccio, mentre gli habitat dei tipi da B a E sono tipicamente i tratti intestinali di molti animali. Sebbene questi batteri siano tipici Gram-positivi, molte specie risultano Gram-negative quando si esaminano materiali clinici o colture in fase stazionaria, pertanto occorre interpretare con grande cautela l'esame batterioscopico di preparati da materiale clinico colorati con il metodo di Gram.

C. perfringens rappresenta la specie più frequentemente isolata da infezioni tissutali e da setticemia, seguito in ordine di frequenza da *C. novyi* e da *C. septicum*. Per quanto concerne le infezioni enteriche, *C. difficile* è un'importante causa di colite associata all'uso di antibiotici, mentre *C. perfringens* è responsabile di tossinfezioni di origine alimentare (tipo A) e di enteriti necrotizzanti (tipo C).

PATOGENESI

Le infezioni gravi dovute a clostridi sono relativamente rare, nonostante il fatto che questi microrganismi possano essere isolati da molte ferite traumatiche gravi. Per lo sviluppo della malattia nelle sue forme più importanti sembrano necessari la necrosi tissutale e un basso potenziale ossidoriduttivo. *C. perfringens* richiede circa 14 aminoacidi e almeno 6 fattori addizionali di crescita per svilupparsi in modo ottimale. Questi fattori non sono normalmente contenuti in quantità significative nei liquidi corporei, ma sono presenti nei tessuti necrotici. Quando *C. perfringens* si sviluppa in un tessuto necrotico, le tossine elaborate dal microrganismo stesso inducono una zona di danno tissutale che favorisce un'ulteriore crescita. D'altra parte, invece, quando solo pochi batteri raggiungono il circolo sanguigno attraverso una piccola lesione della parete intestinale, i microrganismi non hanno la possibilità di moltiplicarsi rapidamente poiché il sangue, come mezzo di coltura, è relativamente povero di determinati aminoacidi e di fattori di crescita. Perciò, in un paziente senza necrosi tissutale, la batteriemia è di solito benigna.

C. perfringens possiede almeno 17 fattori di virulenza, incluse 12 diverse tossine tissutali ed enterotossine. Le enterotossine includono quattro tossine maggiori letali: α, β, ε e ι. La tossina α è una fosfolipasi C (lecitinasi) che scinde la lecitina in fosforilcolina e digliceride. Essa è un fattore rilevante della gangrena gassosa, dà luogo a emolisi, distruzione di piastrine e polimorfonucleati e causa danno capillare diffuso. Dopo iniezione per via endovenosa, questa tossina causa una massiva emolisi intravascolare e alterazioni dei mitocondri epatici. Probabilmente la tossina α può essere importante nell'innescare l'infezione muscolare che può poi sfociare nella gangrena gassosa. Sperimentalmente si è osservato che quanto maggiore è la concentrazione di tossina nel liquido della coltura, tanto minore è la dose infettante di *C. perfringens* richiesta per sviluppare l'infezione stessa. L'effetto protettivo dell'antisiero è direttamente proporzionale al suo contenuto di antitossina α. Alcuni studi suggeriscono che la tossina θ, una citolisina tiolo-attivata anche chiamata *perfringolisina O* e correlata ad altre citolisine colesterolo-dipendenti come la listeriolisina e la streptolisina O, può giocare un ruolo patogenetico importante promuovendo la leucostasi vascolare, il danno endoteliale e l'ipossia tissutale regionale. I difetti della perfusione che derivano da tali eventi aumentano l'estensione dell'ambiente anaerobico e ciò contribuisce a una distruzione rapida dei tessuti. Nella gangrena gassosa una caratteristica istologica tipica è la mancanza dei polimorfonucleati nonostante l'estesa distruzione tissutale. Dati sperimentali rivelano che sia la tossina α sia quella θ sono indispensabili per l'aggregazione dei leucociti che si verifica ai margini del tessuto danneggiato al posto dell'attesa infiltrazione di queste cellule all'interno della zona del danno. Ceppi geneticamente alterati inducono una minore aggregazione leucocitaria quando la tossina α è assente e l'aggregazione viene meno quando manca la tossina θ. Le altre tossine maggiori, β, ε e ι, possono causare un aumento della permeabilità capillare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Malattie intestinali • ***INTOSSICAZIONE ALIMENTARE*** Negli Stati Uniti *C. perfrigens*, soprattutto il tipo A, è la seconda o la terza causa più frequente di intossicazione alimentare (Cap. 122). Si pensa che la tossina responsabile sia una citotossina prodotta da più del 75% dei ceppi isolati dai casi di intossicazione alimentare. La citotossina si lega a un recettore presente nell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e induce alterazioni della permeabilità attraverso un meccanismo dipendente dagli ioni calcio. La conseguente perdita degli ioni altera il metabolismo intracellulare, che provoca, di conseguenza, la morte della cellula. Di solito le epidemie dipendono da problemi di refrigerazione e di conservazione di cibi cotti in grande quantità. I tipi di alimenti principalmente implicati sono la carne con i suoi derivati e il pollame; generalmente le carni in causa sono state cotte, lasciate raffreddare e poi cotte di nuovo il giorno seguente, spesso sotto forma di stufato o pasticcio. I ceppi di *C. perfringens* che contaminano la carne riescono in qualche modo a sopravvivere alla prima cottura e durante la ricottura sporulano e germinano. La malattia ha un tasso di incidenza che raggiunge spesso il 70% dei soggetti coinvolti: i sintomi di intossicazione alimentare da ceppi del gruppo A si sviluppano 8-24 ore dopo l'ingestione di carni massivamente contaminate. Questi sintomi comprendono principalmente dolore epigastrico, nausea e diarrea acquosa che dura 12-24 ore, mentre sono rari febbre e vomito. Nelle epidemie di intossicazioni alimentari causate da *C. perfringens*, per evidenziare le citotossine nelle feci sono state utilizzate metodiche molecolari che comprendono la ribotipizzazione e l'elettroforesi pulsata su gel.

C. perfringens è stato implicato anche in una forma di diarrea più grave di quella della classica intossicazione alimentare. Questa forma più grave tende a verificarsi in soggetti anziani ed è stata associata all'uso di antibiotici in popolazioni ospedalizzate. In questa forma di malattia la diarrea è generalmente più abbondante, di maggiore durata e accompagnata da do-

lore addominale. Nelle feci dei pazienti colpiti si rileva la presenza di sangue e di muco. Nello studio di un'epidemia di casi in un ospedale è stata documentata la diffusa contaminazione ambientale da parte di spore di *C. perfringens*.

ENTERITE NECROTIZZANTE L'enterite necrotizzante (*enteritis necroticans; pig-bel* nei Paesi anglofoni) è causata dalla tossina β prodotta dai ceppi di *C. perfringens* di tipo C, in seguito all'ingestione di un pasto ad alto contenuto proteico in associazione con inibitori della tripsina (contenuti per es., nelle patate dolci) da parte di un ospite suscettibile che abbia una limitata attività proteolitica intestinale. Questa malattia è stata descritta nei bambini e negli adulti della Nuova Guinea. Una malattia simile, la *darmbrand*, era epidemica in Germania nella Seconda Guerra Mondiale. Gli aspetti clinici dell'enterite necrotizzante comprendono il dolore addominale acuto, la diarrea sanguinolenta, il vomito, lo shock e la peritonite; il 40% dei pazienti muore. Lo studio anatomopatologico evidenzia un processo ulcerativo acuto del tratto gastroenterico limitato al piccolo intestino: la mucosa, scollata dalla sottomucosa, lascia ampie zone scoperte ed è comune ritrovare pseudomembrane composte da epitelio distaccato e gas che si infiltra nella sottomucosa. Il clostridio origina verosimilmente dalla flora intestinale del paziente stesso, dal momento che le colture della carne di maiale ingerita non sono positive per il microrganismo. L'antitossina diretta contro la tossina β di *C. perfringens* è notevolmente efficace nel modificare l'evoluzione di casi già avanzati della malattia e in uno studio clinico su vasta scala è stato accertato che la vaccinazione con tossina β di *C. perfringens* è in grado di proteggere i bambini.

ENTEROCOLITE NEUTROPENICA (TIFLITE) Vedi capitoli 82 e 157.

Infezioni suppurative dei tessuti profondi I clostridi vengono frequentemente isolati, in associazione con altri batteri aerobi e anaerobi, da numerose infezioni a carattere suppurativo, ma possono essere ritrovati da soli. Questi quadri si presentano con una situazione infiammatoria locale piuttosto grave, ma senza segni sistemici causati da tossine di origine clostridica; le infezioni in causa comprendono la sepsi intraddominale, l'empiema, l'ascesso pelvico, l'ascesso sottocutaneo, il congelamento con gangrena gassosa, l'infezione del moncone dopo amputazione, l'ascesso cerebrale, l'ascesso prostatico, l'ascesso perianale, la congiuntivite, l'infezione di un carcinoma renale e l'infezione di protesi aortica.

I clostridi vengono isolati in circa due terzi dei pazienti con infezioni intraddominali conseguenti a perforazione intestinale. *C. ramosum, C. perfringens* e *C. bifermentans* sono le specie più frequentemente isolate. La presenza di clostridi non modifica il quadro clinico né la prognosi di queste infezioni (Cap. 157).

È stata trovata un'associazione tra crescita neoplastica e isolamento di *C. septicum* in assenza di ferite traumatiche grossolanamente contaminate: in questa situazione *C. septicum* può causare mionecrosi spontanea, non traumatica (Fig. 135-1). Il distretto implicato è solitamente il tratto gastroenterico, il colon in particolare, ma si è anche accertata una correlazione con la presenza di leucemie e di altri tumori solidi ed è stato descritto un caso di mionecrosi a esito fatale in una paziente con cancro ovarico. Alcuni di questi pazienti con setticemia da *C. septicum* presentano un decorso clinico fulminante (vedi oltre), mentre altri sviluppano un'infezione localizzata

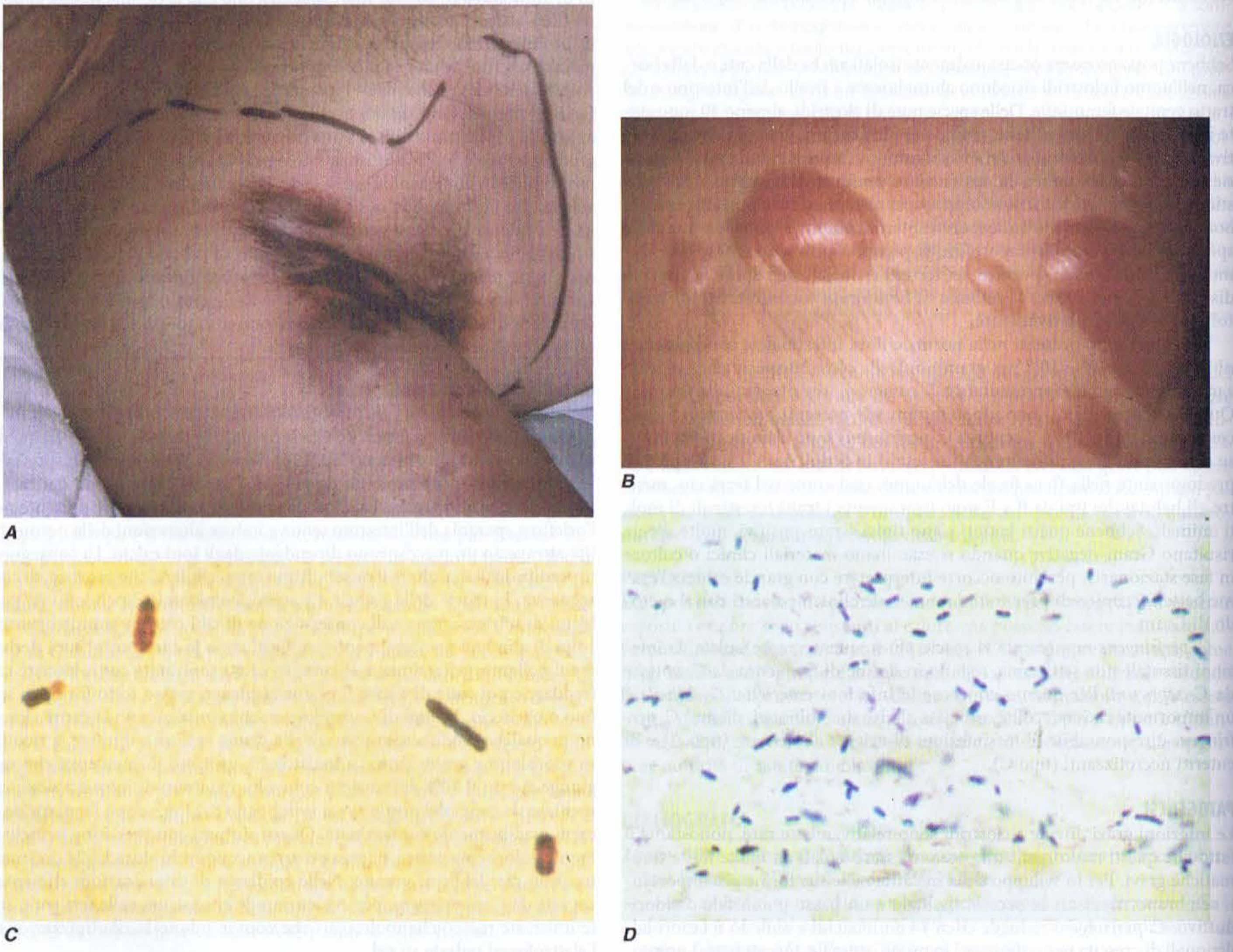


FIGURA 135-1 Mionecrosi spontanea non traumatica da clostridi (gangrena gassosa). Un uomo di 50 anni si è presentato con un dolore intenso all'ascella destra. Dopo molte ore, ha sviluppato un progressivo gonfiore e scolorimento in questa sede (***A***), con ecchimosi emorragiche e bolle (***B***). La colorazione di Gram sull'aspirato delle bolle ha dimostrato bacilli Gram-positivi (***C***). Il paziente ha subito l'amputazione dell'arto. Anche la colorazione di Gram (***D***) del tessuto ha mostrato bacilli Gram-positivi e le colture dei campioni prelevati durante l'intervento hanno dimostrato *C. septicum*. Una valutazione successiva del paziente ha portato alla diagnosi di carcinoma invasivo del colon. (*Immagini utilizzate con l'autorizzazione del dottor Stephen Calderwood e www.idimages.org.*)

di tipo suppurativo nell'addome o sulla parete addominale, senza setticemia; è verosimile che queste infezioni originino da una perforazione silente che causa la formazione di un ascesso intraddominale.

I clostridi sono stati isolati da infezioni suppurative del tratto genitale femminile, in particolar modo da ascessi pelvici e tubo-ovarici, che nella maggior parte dei casi si limitano a modesti quadri di suppurazione locale senza evidenza di gangrena uterina; la specie più frequentemente coinvolta è rappresentata in questo ambito da *C. perfringens*. L'isolamento di questo clostridio è stato segnalato sino nel 20% dei casi di malattie della colecisti che richiedono un trattamento chirurgico: in particolare, la *colecistite enfisematosa* è causata da clostridi in almeno la metà dei pazienti. In questa malattia, i gas si formano nelle vie biliari e nella parete della colecisti. La colecistite enfisematosa è spesso riscontrata nei pazienti diabetici. Sebbene la letalità di questa malattia sia maggiore di quella di altre forme più comuni di colecistite, non vi è evidenza di necrosi.

I clostridi si ritrovano fra i molti microrganismi isolabili nell'essudato di empiemi e nel materiale ottenuto con aspirazione transtracheale in pazienti con ascessi polmonari, senza che la loro presenza sia comunque clinicamente ipotizzabile da segni clinici specifici (al contrario di quanto avviene invece per altri germi). *C. perfringens* è stato identificato come causa di empiemi originati da polmonite ab ingestis, da embolie e da infarti del polmone, ma la maggior parte dei casi di empiema da clostridi è secondaria a un trauma.

Infezioni della cute e dei tessuti molli Sono state descritte varie categorie di infezioni delle ferite sostenute da clostridi: la contaminazione semplice, la cellulite da anaerobi, la fascite con o senza manifestazioni sistemiche e la mionecrosi da anaerobi.

CONTAMINAZIONE SEMPLICE I clostridi vengono per lo più isolati da ferite in assenza di segni clinici di sepsi; almeno il 30% delle ferite di guerra è contaminato da clostridi senza segni di suppurazione e il 16% delle ferite addominali penetranti risulta ugualmente positivo nonostante il trattamento antibiotico con cefalotina e kanamicina. Nei casi di trauma, i clostridi sono isolati con uguale frequenza da ferite che presentano suppurazione e da quelle che cicatrizzano bene. Da queste osservazioni si deduce come la diagnosi di infezione da clostridi debba essere clinica e non batteriologica.

INFEZIONE LOCALIZZATA DELLA CUTE E DEI TESSUTI MOLLI SENZA SEGNI SISTEMICI Questa patologia è stata classificata in passato come *cellulite da anaerobi*; si tratta di un'infezione localizzata che interessa la cute e i tessuti molli, causata da clostridi isolabili in coltura pura o in associazione con altri microrganismi. Non sono presenti segni sistemici di tossicità, sebbene l'infezione possa dare invasività locale e produrre necrosi, estendendosi piuttosto lentamente ad aree contigue. Queste infezioni localizzate sono inoltre caratterizzate dall'essere relativamente poco dolorose e senza edema. Proprio l'assenza dell'edema rende la presenza di gas, individuabile nella ferita e nei tessuti adiacenti e mai in sede intramuscolare, più evidente che non nella gangrena gassosa. Altre infezioni nelle quali si possono isolare clostridi sono le celluliti, gli ascessi perirettali e le ulcere del piede nei pazienti diabetici; qualora vengano trattate in modo inadeguato, queste infezioni possono estendersi attraverso il tessuto sottocutaneo e i piani fasciali sino ai muscoli, producendo così una malattia sistemica grave con segni di tossiemia.

Una forma di miosite suppurativa localizzata è stata descritta negli eroinomani. Questi pazienti manifestano dolore spontaneo e dolorabilità alla palpazione in certe zone (come la coscia e l'avambraccio), con successiva comparsa di fluttuazione e crepitio tali da richiedere il drenaggio chirurgico. L'infezione presenta anche l'inusuale caratteristica di rimanere localizzata, senza segni di tossicosi sistemica. Inoltre, le aree interessate non necessariamente sono sedi di trauma o di iniezione di eroina. L'esame anatomopatologico evidenzia la presenza di ascessi sottocutanei, con miosite e fascite purulenta, positivi per i clostridi in coltura pura; talora si ritrovano infezioni miste sostenute da aerobi e anaerobi. È stato descritto il botulismo da ferita in associazione con la somministrazione per via endovenosa di eroina "black-tar".

CELLULITE PROGRESSIVA E FASCITE CON TOSSICITÀ SISTEMICA Si tratta di una cellulite associata a fascite diffusa progressiva, senza mionecrosi e con infiammazione muscolare di lieve entità. Di solito i pazienti accusano la comparsa e la rapida progressione in poche ore della lesione, che si fa strada attraverso i piani fasciali. In presenza di suppurazione e di gas a livello dei tessuti molli e di uno stato di tossicosi generale, inarrestabile, l'infezione causa rapidamente la morte del paziente. All'esame obiettivo si evidenzia un crepitio sottocutaneo, con lieve dolore locale. Il trattamento chirurgico non ha ancora un ruolo ben riconosciuto in questi casi poiché, diversamente dalla mionecrosi, non vi sono singole porzioni di tessuto suscettibili di rimozione. Tuttavia, l'incisione dell'area colpita rimane il punto cruciale della terapia a causa della fascite rapidamente progressiva. La lesione iniziale può essere abbastanza innocua e origina da una zona sede di un'altra infezione o di un tumore, ma non di un trauma. Gli effetti della tossiemia sistemica comprendono soprattutto l'emolisi e un danno alle membrane dei capillari, provocando di solito la morte in 48 ore nonostante misure di terapia intensiva quali l'uso di antitossina o di trasfusioni sostituitive. Questa sindrome si osserva di solito nei pazienti affetti da carcinoma, segnatamente a livello del sigma o del cieco, con il tumore che invade la fascia e il contenuto intestinale che si fa strada nella parete addominale. I soggetti presentano crepitazione diffusa a tutto il corpo e segni di un'estrema tossiemia. La malattia differisce dalle fasciti necrotizzanti causate da altri microrganismi per i seguenti riscontri: 1) rapido decesso; 2) rapida invasione tissutale; 3) effetti sistemici della tossina, tipicamente con massiccia emolisi.

GANGRENA GASSOSA (MIONECROSI CLOSTRIDICA) La gangrena gassosa è caratterizzata da una necrosi rapida e massiva dei muscoli, accompagnata dalla formazione di gas e da tossicità sistemica; ciò accade quando i batteri invadono il tessuto muscolare sano a partire da un muscolo o tessuto molle adiacente traumatizzato. L'infezione ha origine in una ferita contaminata da clostridi. Sebbene più del 30% delle ferite profonde sia contaminato da clostridi, l'incidenza di mionecrosi rimane piuttosto bassa. Queste infezioni si possono verificare in ambito sia civile sia militare. Un fattore essenziale nella genesi della gangrena gassosa sembra essere rappresentato dai traumi, soprattutto quelli che comportano ferite lacero-contuse che interessano la muscolatura profonda. La probabilità di sviluppare la malattia è piuttosto bassa dopo una semplice ferita perforante di proiettile che non leda l'osso, mentre aumenta in caso di ferite da granata a frammentazione, soprattutto se viene interessata la muscolatura profonda. Nei casi non bellici, la gangrena gassosa si osserva dopo un trauma, un intervento chirurgico o un'iniezione intramuscolare. Il trauma non deve essere necessariamente grave, tuttavia la ferita deve essere profonda, necrotica e senza comunicazione con la superficie. A dire il vero, l'invasione del tessuto muscolare da parte di *C. septicum* a partenza da una sede gastrointestinale – spesso una neoplasia – può portare a una mionecrosi spontanea non traumatica (Fig. 135-1).

Il periodo di incubazione della gangrena gassosa è di solito breve, essendo quasi sempre inferiore ai 3 giorni e spesso inferiore a 24 ore. *C. perfringens* è causa della malattia in circa l'80% dei casi, mentre *C. novyi, C. septicum* e *C. histolyticum* sono gli agenti causali della maggior parte dei casi restanti. La gangrena gassosa inizia tipicamente con l'improvvisa comparsa di dolore a livello della ferita, differenziandosi in questo dalla cellulite progressiva. Una volta sviluppatosi, il dolore aumenta costantemente d'intensità, ma tende a rimanere localizzato, estendendosi solo se l'infezione stessa si diffonde. Subito dopo la comparsa del dolore si osservano tumefazione locale, edema e, talora, la comparsa di un essudato che assume spesso carattere emorragico. Questi pazienti presentano frequentemente una tachicardia importante, non accompagnata da una proporzionale elevazione della temperatura. In questa fase precoce della malattia la presenza di gas è di solito difficile da rilevare o addirittura assente, mentre può essere notata una schiumosità dell'essudato che fuoriesce dalla ferita. La cute è tesa, pallida, con striature bluastre e più fredda che di norma. I sintomi in seguito progrediscono rapidamente, con incremento della tumefazione e dell'edema, tossicosi generale e aumento della fuoriuscita di essudato sieroso che può avere un odore dolciastro. La colorazione di Gram di questo materiale mette in evidenza bastoncelli Gram-positivi con un numero relativamente basso di cellule infiammatorie (Fig. 135-1*C*).

All'esplorazione chirurgica il muscolo può apparire pallido a causa dell'edema, ma non si contrae quando viene toccato dal bisturi. Dopo la dissezione il muscolo appare di colore rosso carne, non vitale o addirittura nerastro, friabile e gangrenoso. È importante stabilire precocemente la diagnosi con l'esame di sezioni congelate di biopsie muscolari.

I pazienti con mionecrosi mostrano un'estrema attenzione a quello che avviene attorno a loro nonostante l'ipotensione, l'insufficienza renale e, spesso, la crepitazione diffusa in tutto il corpo; il sensorio rimane vigile fino a poco prima della morte, quando sopravvengono delirium e coma. Nei casi non trattati la cute attorno alla lesione che si estende diventa di colore bronzeo e compaiono bolle che si riempiono di essudato rosso scuro, associate a chiazze scure di gangrena cutanea. Il gas compare solo nelle fasi più tardive e può non essere così evidente come nei casi di cellulite da anaerobi. Al contrario dei casi di infezione a livello uterino, la gangrena gassosa cutanea è raramente accompagnata da ittero e, quando questo si manifesta, è invariabilmente associato a emoglobinuria, emoglobinemia e setticemia. Sono stati segnalati casi di mionecrosi da clostridi senza una storia di trau-

mi; questi pazienti presentano lesioni bollose e crepitazione della cute, con un decorso clinico rapidamente progressivo che comporta mionecrosi soprattutto a carico delle estremità.

Batteriemia e setticemia da clostridi L'evento, relativamente frequente, di una batteriemia transitoria da clostridi può verificarsi in qualsiasi paziente ospedalizzato, ma è molto più comune qualora esista un focolaio predisponente a livello del tratto biliare, gastrointestinale o dell'utero. La febbre solitamente si risolve entro 24-48 ore senza alcuna terapia. Nonostante il reperto di batteriemie clostridiche dopo aborti settici e il frequente isolamento di clostridi da perdite vaginali nelle prime due settimane dopo il parto, la maggior parte di queste pazienti non ha alcuna evidenza di setticemia. In una serie di 60 pazienti con batteriemia da questi germi, la metà dei casi ha potuto essere associata a un focolaio di infezione, mentre la restante metà aveva patologie non correlabili quali polmonite tubercolare, meningite e comuni gastroenteriti. Nel momento in cui si ha il referto di positività dell'emocoltura, capita spesso che il paziente sia già ritornato in buona salute e talora sia stato addirittura dimesso; da ciò consegue che quando un'emocoltura risulta positiva per clostridi è necessaria una valutazione clinica del paziente piuttosto che un trattamento semplicemente in base al risultato del test stesso.

La setticemia da clostridi è una malattia rara e invariabilmente mortale che si osserva dopo un'infezione clostridica originariamente a carico dell'utero, del colon o del tratto biliare; questa entità clinica deve essere differenziata da batteriemie clostridiche transitorie, non necessariamente associate a prognosi infausta, che sono molto più comuni della sepsi. *C. perfringens* è causa della maggior parte delle infezioni setticemiche e anche della maggior parte delle batteriemie transitorie; *C. septicum*, *C. sordellii* e *C. novyi* sono le altre specie di clostridi implicati nei restanti casi. La sepsi da *C. sordellii* con sindrome da shock settico è stata associata alla gravidanza e più recentemente all'aborto terapeutico. I clostridi sono responsabili di circa l'1-2,5% delle emocolture positive effettuate nelle più grandi strutture ospedaliere.

La maggior parte delle setticemie da clostridi origina dal tratto genitale femminile come conseguenza di un aborto settico. L'introduzione di un corpo estraneo è un evento antecedente comune. Nell'utero vi possono essere tessuti residui fetali e placentari necrotici ed endometrio traumatizzato che permettono la crescita dei clostridi. Solo una piccola parte dei casi di aborto settico (1%) è seguita da malattie setticemiche gravi. In questi casi, 1-3 giorni dopo il tentato aborto si manifestano febbre, brividi e segni di setticemia quali malessere, cefalea, mialgie gravi, dolori addominali, nausea, vomito e talora diarrea; sono frequentemente presenti perdite vaginali di colore rosso o brunastro. Tali pazienti possono sviluppare rapidamente oliguria, ipotensione, ittero ed emoglobinuria; l'emolisi, dovuta all'azione della tossina α di *C. perfringens*, provoca una caratteristica colorazione bronzea della cute. Come in corso di mionecrosi, lo stato mentale delle pazienti gravemente ammalate è caratterizzato da un aumento dell'attenzione e da notevole ansia. L'esame obiettivo locale della pelvi evidenzia la presenza di un essudato dall'odore fetido, talora con gas, associato al riscontro di lacerazioni attorno alla cervice o di perforazione della cervice uterina; se l'infezione interessa anche il miometrio o è estesa agli annessi si riscontrano estrema dolorabilità, difesa addominale e tumefazioni annessiali.

Gli esami di laboratorio nei pazienti con setticemia da clostridi dimostrano una leucocitosi, un'anemia proporzionale al grado di emolisi con un ematocrito che può essere estremamente basso e la presenza di un plasma rosato perché tinto dall'emoglobina. Le piastrine possono essere molto ridotte, spesso con evidenza di una coagulazione intravascolare disseminata (CID); possono svilupparsi oliguria o anuria, ipotensione progressiva intrattabile, emorragie e petecchie.

I clostridi possono penetrare in circolo anche dal tratto biliare o gastroenterico; questa evenienza è associata a lesioni di tipo ulcerativo, a ostruzioni dell'intestino tenue e crasso, a neoplasie infiltranti o necrotizzate, a interventi chirurgici sull'intestino e a vari eventi patologici maggiori a livello addominale. Il paziente può essere affetto da una malattia febbrile acuta con brividi e febbre, ma senza altri segni di infezione localizzata; l'emolisi intravascolare si verifica solo nella metà circa dei casi e i sintomi biliari e gastrointestinali, se presenti, possono essere il solo indizio utile per la diagnosi, resa certa soltanto dalla positività delle emocolture.

I pazienti con malattie neoplastiche, soprattutto a carico del tratto gastrointestinale, possono anch'essi sviluppare una sepsi da clostridi rapidamente fatale, essendo *C. septicum* la specie più frequentemente implicata in questi casi. Segni e sintomi caratteristici sono rappresentati da febbre, tachicardia, ipotensione, dolore o dolorabilità addominale, nausea, vomito e, infine, coma. La tachicardia può essere sproporzionata rispetto alla febbre. Soltanto il 20-30% dei pazienti sviluppa emolisi, mentre un'impressionante caratteristica di questa malattia è la rapidità del decesso, che frequentemente si verifica in meno di 12 ore.

DIAGNOSI

La diagnosi di malattia da clostridi deve essere basata essenzialmente sul dato clinico; il semplice isolamento di questi germi in qualsiasi sede, compreso il sangue, data la loro presenza in quasi ogni tipo di ferita, non è necessariamente indicativo di malattia grave. Gli strisci ottenuti con essudati di ferite, tamponi uterini e materiale cervicale possono mostrare abbondanti bastoncelli Gram-positivi, come pure altri microrganismi. Per isolare i clostridi il materiale inviato per la coltura deve essere posto in terreni selettivi e incubato in anaerobiosi. La diagnosi di mionecrosi da clostridi può essere stabilita mediante lo studio di sezioni bioptiche congelate del muscolo.

Le urine dei pazienti con gravi setticemie da clostridi possono contenere proteine e cilindri, e alcuni pazienti possono sviluppare un'uremia importante. Spiccate alterazioni degli eritrociti circolanti sono spesso evidenziabili nei soggetti gravemente tossiemici. Sono infatti presenti anemia emolitica, che si sviluppa con estrema rapidità, emoglobinemia, emoglobinuria e innalzamento marcato della bilirubina sierica. Sono state inoltre descritte sferocitosi, aumentata fragilità osmotica e meccanica dei globuli rossi, eritrofagocitosi e metaemoglobinemia. In soggetti con infezioni gravi è presente talvolta una CID e, se il grado di sepsi è elevato, strisci periferici colorati con il metodo di Wright o di Gram possono evidenziare i clostridi.

Gli studi radiologici talvolta forniscono preziose indicazioni per la diagnosi, mettendo in evidenza gas all'interno dei muscoli, del tessuto sottocutaneo o dell'utero. Tuttavia tale reperto non è patognomonico per infezione da clostridi, in quanto altri batteri anaerobi, particolarmente se frammisti a batteri aerobi, possono produrre gas.

TABELLA 135-1 TERAPIA DELLE INFEZIONI DA CLOSTRIDI[a]

Condizioni	Trattamento antibiotico	Allergia a penicillina	Trattamento aggiuntivo/note
Contaminazione	Nessuno	–	–
Gangrena gassosa	Penicillina 3-4 milioni di unità ev ogni 4 ore *più* Clindamicina 600 mg ev ogni 6 ore	Cloramfenicolo, metronidazolo, imipenem, doxiciclina (vedi il testo)[b]	Lo sbrigliamento chirurgico con ampia escissione è essenziale: considerare l'ossigenoterapia iperbarica
Sepsi clostridica	Penicillina 3-4 milioni di unità ev ogni 4 ore *più* Clindamicina 600 mg ev ogni 6 ore	Cloramfenicolo, metronidazolo, imipenem, doxiciclina (vedi il testo)[b]	Una batteriemia transitoria può non avere significato clinico
Infezioni suppurative dei tessuti profondi (parete addominale, ginecologiche)	Penicillina 3-4 milioni di unità ev ogni 4 ore *più* Gentamicina, 5 mg/kg ev ogni 24 ore o Una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone, 2 g ev ogni 12 ore)	Come sopra più gentamicina o un chinolone	Dovrebbe essere effettuata una terapia empirica basata sulla colorazione di Gram e sui risultati colturali, quando disponibili

[a] Le raccomandazioni per il trattamento di colite, tetano e botulismo sono riportate, rispettivamente, nei capitoli 123, 133 e 134.

[b] Eseguire l'antibiogramma; considerare la desensibilizzazione.

T INFEZIONI DA CLOSTRIDI

Tabella 135-1. Le ferite traumatiche devono essere accuratamente pulite e sbrigliate. Tradizionalmente, l'antibiotico di scelta per le infezioni gravi da clostridi è rappresentato dalla penicillina G (20 milioni di unità al giorno negli adulti). La terapia della gangrena gassosa con penicillina G è diventata più controversa a causa dell'aumentata resistenza verso questo farmaco e dei dati ottenuti nei modelli animali di infezione. In un modello murino di gangrena gassosa, gli antibiotici che inibiscono la sintesi della tossina sono sembrati preferibili a quelli che agiscono sulla parete cellulare; il trattamento con clindamicina ha migliorato la sopravvivenza più della terapia con penicillina e l'associazione della clindamicina con penicillina è risultata superiore alla sola penicillina. Per la sepsi grave da clostridi, si può usare la clindamicina alla

dose di 600 mg ogni 6 ore in combinazione con penicillina ad alte dosi (3-4 milioni di unità ogni 4 ore). Sebbene non vi siano studi clinici a sostegno di questa scelta, tale schema sta guadagnando consensi nella comunità scientifica infettivologica.

In caso di sensibilizzazione o allergia alla penicillina, si possono prendere in considerazione altri antibiotici, ma si devono prima eseguire test di sensibilità in vitro a causa dell'occasionale presenza di ceppi resistenti. Cefoxitina, carbenicillina, cloramfenicolo, clindamicina, metronidazolo, doxiciclina, imipenem, minociclina, tetraciclina, cefalosporine di terza generazione e vancomicina sono generalmente attivi in vitro sui clostridi. Per infezioni clostridiche gravi dovrebbe essere effettuato un antibiogramma prima della somministrazione dell'antibiotico, la cui efficacia contro i clostridi non sia prevedibile, ma in questi casi si deve spesso ricorrere a una terapia antibiotica empirica. La semplice contaminazione di ferite con clostridi non deve essere trattata con antibiotici. Le infezioni localizzate di cute e tessuti molli devono essere in effetti curate più con un intervento di sbrigliamento chirurgico che non con antibiotici sistemici, da riservare ai casi in cui il processo patologico si estenda ai tessuti adiacenti o qualora siano presenti febbre e segni sistemici di sepsi. L'intervento chirurgico è fondamentale nella terapia della necrosi muscolare da clostridi e della gangrena gassosa. L'amputazione è spesso necessaria a causa della rapida diffusione dell'infezione, con coinvolgimento dell'arto e mancata risposta alla terapia antibiotica. L'isterectomia è indicata in caso di necrosi muscolare uterina. Lo sbrigliamento chirurgico ripetuto di tutti i muscoli coinvolti è necessario nella necrosi muscolare della parete addominale, in cui l'infezione generalmente progredisce nonostante la somministrazione di antibiotici e la pronta esecuzione di un intervento chirurgico aggressivo.

Le infezioni a carattere suppurativo devono essere invece trattate con antibiotici, che devono essere di regola a largo spettro, data la flora mista implicata in questa patologia; gli aminoglicosidi possono essere utilizzati contro i Gram-negativi aerobi e nelle infezioni miste.

L'impiego di un'antitossina polivalente per la gangrena gassosa è ancora consigliato da alcuni autori, ma questa antitossina non è più prodotta negli Stati Uniti e la maggior parte degli ospedali ha rinunciato al suo uso per la terapia di pazienti con gangrena gassosa sospetta o con sepsi da clostridi conseguente ad aborto, proprio perché l'efficacia è dubbia e vi è un rischio reale di reazioni da ipersensibilità al siero di cavallo, da cui viene prodotta l'antitossina.

Anche l'impiego delle camere iperbariche per l'ossigenoterapia della gangrena gassosa è discusso, dal momento che studi nell'uomo non sono stati in grado di accertarne l'efficacia, benché alcuni Autori ritengano che questa terapia abbia contribuito al realizzarsi di strepitosi successi clinici. Peraltro, questa terapia può causare effetti non desiderati secondari alla tossicità dell'ossigeno e all'alta pressione atmosferica. Alcuni centri non dotati di camere iperbariche hanno segnalato di avere limitato la letalità a livelli accettabili, indicando così come un trattamento combinato medico-chirurgico effettuato da medici con esperienza e il controllo delle complicanze siano probabilmente i provvedimenti più utili nel trattamento della gangrena gassosa. Non si deve procrastinare la fasciotomia per effettuare l'ossigenoterapia nelle camere iperbariche.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori desiderano ringraziare il dottor Dori F. Zaleznik per il suo contributo a questo capitolo nelle edizioni precedenti.

BIBLIOGRAFIA

BORRIELLO SP: Clostridial disease of the gut. Clin Infect Dis 20:S242, 1995

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: *Clostridium sordellii* toxic shock syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol—United States and Canada, 2001–2005. MMWR 54:724, 2005

LORBER B: Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2828–2838

MURRAY-LILLIBRIDGE K et al: Epidemiological findings and medical, legal, and public health challenges of an investigation of severe soft tissue infections and deaths among injecting drug users—Ireland, 2000. Epidemiol Infect 134:894, 2006

PRINSSEN HM et al: *Clostridium septicum* myonecrosis and ovarian cancer: A case report and review of literature. Gynecol Oncol 72:116, 1999

ROOD JI: Virulence genes of *Clostridium perfringens*. Annu Rev Microbiol 52:333, 1998

STEVENS DL, BRYANT AE: The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. Clin Infect Dis 35:S93, 2002

WANG C et al: Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. Arch Surg 138:272, 2003

SEZIONE 6 MALATTIE CAUSATE DA BATTERI GRAM-NEGATIVI

136 Infezioni da meningococco

Lee M. Wetzler

DEFINIZIONE

Neisseria meningitidis è l'agente eziologico di due malattie pericolose per la vita: la meningite meningococcica e la meningococcemia fulminante. Più raramente, i meningococchi possono determinare anche polmoniti, artriti settiche, pericarditi e congiuntiviti. La maggior parte dei casi di malattia è potenzialmente prevenibile tramite la vaccinazione.

AGENTE EZIOLOGICO

Il meningococco è un diplococco Gram-negativo aerobico circondato, diversamente dalle altre neisserie, da una capsula polisaccaridica. Presenta come unico ospite l'uomo e viene trasmesso attraverso le secrezioni respiratorie. La colonizzazione del nasofaringe o della faringe è un'eventualità più frequente rispetto alla malattia invasiva.

MICROBIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

Sulla base del sequenziamento genomico, *N. meningitidis* viene classificata come un β-proteobatterio correlato a *Bordetella*, *Burkholderia*, *Kingella*, *Methylomonas* e – meno strettamente – a *Vibrio*, *Haemophilus* ed *Escherichia coli*. I meningococchi vengono solitamente classificati tramite metodi di tipizzazione sierologica sulla base delle differenze strutturali della capsula (sierogruppo), delle porine (PorB, sierotipo) che sono proteine maggiori della membrana esterna (*outer-membrane proteins*, OMP), di altre porine minori (PorA, sub-sierotipo) e del lipooligosaccaride (LOS; immunotipo). Per esempio, il ceppo meningococcico indicato come B:2b:P1.5:L3,7,9 designa il sierogruppo (B), il sierotipo (2b), il sub-sierotipo (P1.5) e l'immunotipo (L3,7,9). I meningococchi vengono anche distinti dalle altre Neisseriaceae in base alla loro capacità di fermentare gli zuccheri. *N. gonorrhoeae* fermenta soltanto il glucosio, *N. meningitidis* fermenta il glucosio e il maltosio, *N. lactamica* fermenta il glucosio, il maltosio e il lattosio.

I meningococchi svengono classificati in sierogruppi sulla base delle differenze antigeniche dei polisaccaridi capsulari, che riflettono le differenze strutturali di questi carboidrati. Cinque sierogruppi (A, B, C, Y e W-135; vedi oltre) sono i responsabili di oltre il 90% dei casi di malattia meningococcica nel mondo. Un limite della classificazione in sierogruppi in base alla struttura polisaccaridica della capsula è però rappresentato dal fatto che i geni deputati alla biosintesi della capsula polisaccaridica possono essere trasferiti da un ceppo a un altro, con il conseguente cambiamento della struttura capsulare del ceppo ricevente il gene, e quindi del suo sierogruppo di appartenenza. Inoltre, i sierotipi e i sub-sierotipi dei meningococchi sono definiti dalle differenze antigeniche di specifiche OMP. Pertanto, altri metodi per il riconoscimento dei ceppi di meningococco sono diventati sempre più utili. L'elettroforesi multifocale enzimatica permette di classificare i batteri in diversi tipi elettroforetici (ET) che non si distinguono per le differenze antigeniche o per i cambiamenti nella struttura delle componenti della membrana esterna. Altre metodiche, utilizzate per stabilire l'identità o la non identità dei ceppi batterici, si basano sul patrimonio genetico del ceppo considerato, per esempio l'elettroforesi pulsata su gel di lunghe sequenze di DNA e l'amplificazione di sequenze geniche batteriche tramite la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR). Queste tecniche vengono utilizzate per l'identificazione dei ceppi associati a epidemie di malattia. Per esempio, il complesso clonale virulento III-1 del sierogruppo A è stato identificato per la prima volta in Nepal nel periodo 1983-1984; successivamente si è diffuso alla Mecca, quindi nell'Africa sub-sahariana e nell'Africa a clima temperato. Il sierogruppo appartenente al com-

plesso B ET-5, documentato per la prima volta negli anni Settanta in Norvegia e responsabile in seguito di epidemie in Europa, a Cuba e in America del Nord e del Sud (più recentemente nel Pacifico nord-occidentale), sembra dotato di una maggiore virulenza e capacità di provocare epidemie. Il sierogruppo C ET-24 (complesso ET-37) ha determinato sia casi sporadici che epidemie di malattia meningococcica in Canada e negli Stati Uniti, e in alcune indagini è stato associato a un'elevata morbilità e mortalità.

EPIDEMIOLOGIA

L'infezione da *N. meningitidis* è ubiquitaria; i casi di malattia possono essere sporadici oppure verificarsi sotto forma di focolai epidemici in istituti o in comunità, o dare origine a estese epidemie. Nonostante la disponibilità di una terapia antibiotica efficace e vaccini parzialmente efficaci, *N. meningitidis* è ancora uno fra gli agenti eziologici più frequenti di meningiti e sepsi rapidamente fatali, spesso in individui altrimenti sani.

N. meningitidis è l'unico tra i batteri più spesso causa di meningite in grado sia di determinare epidemie sia di presentarsi in forma endemica (sporadica). Ogni anno si verificano in tutto il mondo 300 000-500 000 casi di malattia meningococcica, numero che può facilmente aumentare quando si verificano ampie epidemie. L'incidenza annuale di malattia meningococcica è di 1-2 casi su 100 000 persone nelle forme sporadiche, 5-10 casi su 100 000 quando si verificano epidemie localizzate e cluster di casi (forma ipersporadica) e da 10 a più di 1000 casi su 100 000 se si tratta di epidemie e pandemie (per es., quando è coinvolto il sierogruppo A.

I ceppi di sierogruppo A, che hanno causato le più vaste epidemie di malattia meningococcica durante la prima metà del XX secolo, sono ora associati a epidemie ricorrenti nell'Africa subsahariana (la cosiddetta "cintura africana della meningite") e altri localizzati nei Paesi in via di sviluppo. Durante la più grande epidemia meningococcica mai registrata si sono verificati nell'Africa subsahariana, dal 1996 al 1997, più di 300 000 casi e 30 000 decessi causati dal sierogruppo A di *N. meningitidis*. I sierogruppi B e C sono responsabili della maggior parte dei casi sporadici ed epidemici di malattia meningococcica nei Paesi industrializzati. Vaste epidemie da sierogruppo B e/o da sierogruppi A o C si sono verificate dal 1980 anche in Europa, Stati Uniti, Canada, Cina, Nepal, Mongolia, Nuova Zelanda, Cuba, Brasile, Cile, Arabia Saudita e Sud Africa. Negli anni Novanta, negli Stati Uniti e in Canada, il sierogruppo B è stato la più comune causa di malattia sporadica, mentre il sierogruppo C è stato più spesso implicato in epidemie. Il sierogruppo Y è stato recentemente isolato in un terzo dei casi di malattia meningococcica degli Stati Uniti. In generale, i pazienti con sierogruppo Y sono più vecchi, con maggior frequenza afroamericani o con una concomitante malattia cronica, rispetto a pazienti con malattia causata da altri sierogruppi. I sierogruppi Y e W-135 sono isolati più frequentemente degli altri sierogruppi in pazienti con polmonite. Nel 2000, 2001 e 2002 pandemie di malattia meningococcica da sierogruppo W-135 si sono verificate durante il pellegrinaggio dei musulmani verso La Mecca (il cosiddetto Hajj) e nella "cintura della meningite" dell'Africa subsahariana.

Negli Stati Uniti il tasso di incidenza delle forme sporadiche di malattia meningococcica è pari a circa 1 caso per 100 000 persone per anno. L'incidenza risulta più elevata nei lattanti di 3-9 mesi di età (10-15 casi per 100 000 lattanti per anno). Anche i bambini più grandi presentano un tasso di incidenza superiore a quello degli adulti. Un secondo picco interessa gli adolescenti, nei quali le epidemie sono state spesso collegate al soggiorno in caserme, dormitori e in altre condizioni di sovraffollamento. Questi dati hanno suggerito la raccomandazione che i vaccini ottenuti dal polisaccaride meningoccico (vedi oltre) siano somministrati alle matricole per evitare epidemie nei collegi. Nonostante l'incidenza età-specifica sia molto più bassa tra gli adulti (meno di 1 caso per 100 000 persone all'anno), circa il 30-50% di tutti i casi di malattia meningococcica si verifica in soggetti di età uguale o superiore ai 18 anni. Il picco di incidenza coincide con il picco invernale delle malattie respiratorie di origine virale. Durante le epidemie, il tasso di incidenza aumenta particolarmente tra gli adolescenti e i giovani adulti. Nell'Africa subsahariana le epidemie si verificano con l'avvento della stagione secca e dei venti polverosi dell'harmattan.

La malattia da meningococco si verifica più comunemente tra i familiari che vivono a stretto contatto con i casi primari che nella popolazione generale. Il tasso di incidenza delle forme secondarie è di 400-1000 casi per 100 000 componenti familiari. Sono stati descritti anche cluster di casi a diffusione intrascolastica, con un tasso di incidenza di 2-4 casi malattia per 100 000 soggetti esposti. In presenza di focolai epidemici all'interno di campus collegiali, il tasso di incidenza più alto è stato riscontrato tra studenti residenti in dormitori. I casi secondari di malattia compaiono per la maggior parte a distanza di 2 settimane dal caso primario, potendo comunque verificarsi anche molti mesi dopo, e ammontano a meno del 2% della totalità dei casi di malattia segnalati negli Stati Uniti.

La colonizzazione del nasofaringe da parte del meningococco (stato di portatore asintomatico) può persistere per diversi mesi. Nei periodo interepidemici, circa il 10% degli individui sani è portatore, così come oltre il 30% delle persone che vivono in condizioni di sovraffollamento (caserme o dormitori nei collegi). I fattori che predispongono alla colonizzazione da *N. meningitidis* includono il soggiorno nello stesso ambiente di una persona affetta da malattia meningococcica o che è un portatore, l'affollamento all'interno di istituti o famiglie, l'esposizione attiva o passiva al fumo di tabacco, e una recente infezione virale delle alte vie respiratorie. Questi fattori sono stati associati anche a un maggior rischio di malattia meningococcica.

PATOGENESI

(Fig. 136-1) I meningococchi che colonizzano le vie aeree superiori vengono internalizzati dalle cellule epiteliali non ciliate; successivamente, attraversate queste ultime e raggiunta la sottomucosa, possono farsi strada verso il torrente circolatorio. Mentre la colonizzazione da *N. meningitidis* viene riscontrata spesso in soggetti sani, il passaggio nel sangue costituisce un evento infrequente, non essenziale ai fini della sopravvivenza e della diffusione del microrganismo. L'induzione di malattia nell'uomo non comporta ovvi vantaggi dal punto di vista evolutivo sia per il patogeno che per l'ospite. Nonostante si ritenga che alcuni ceppi di *N. meningitidis* causino nell'uomo quadri clinici più gravi rispetto ad altri ceppi, non è ancora noto il meccanismo di tale differenza. I meningococchi, una volta adattati alla crescita in vivo, possono subire importanti cambiamenti a livello fenotipico; presumibili caratteri di virulenza includono l'azione antifagocitaria del polisaccaride capsulare, la capacità di sialilare il LOS della parete cellulare mimando residui glucidici della cellula ospite e bloccando la deposizione del complemento, la secrezione di IgA-proteasi e i meccanismi di acquisizione di ferro. Comunque, ci sono scarse evidenze che cambiamenti nelle componenti del meningococco, in specifiche tossine, o in altre sostanze secrete possono influenzarne la virulenza. Per di più, il ceppo ET-5 del siero gruppo B di *N. meningitidis* è stato associato a un'alta frequenza di forme fatali in alcune popolazioni, ma non in altre. Questi elementi suggeriscono che i fattori dell'ospite, e non le componenti batteriche, siano i principali mediatori della risposta immunitaria e intervengano nella patogenesi della malattia.

Il meningococco, dopo essere passato dal nasofaringe al circolo ematico e dopo aver superato i meccanismi di difesa dell'ospite, può avere due tipi di destino. Se la moltiplicazione procede lentamente, il batterio può andare incontro a una disseminazione a livello di organi quali le meningi e/o, raramente, le articolazioni e il pericardio. Una moltiplicazione batte-

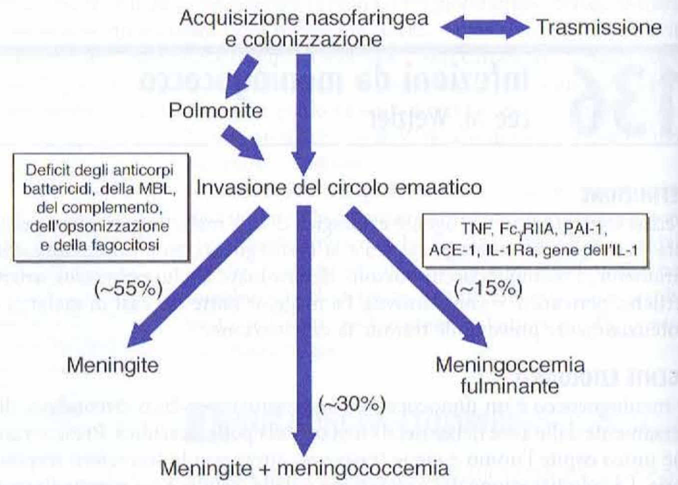


FIGURA 136-1 Patogenesi della malattia meningococcica, suscettibilità ad acquisirla e gravità della stessa. Dopo la trasmissione interumana, fattori ambientali (fumo di sigaretta, presenza di coinfezioni), polimorfismi genetici a carico dell'immunità innata o di altri geni e l'assenza di anticorpi di classe IgA predispongono all'invasione dei meningococchi dal rinofaringe al circolo ematico. In soggetti privi di anticorpi battericidi, deficit della via alternativa del complemento o la presenza di altri polimorfismi genetici possono influenzare l'entità della risposta all'infezione e la sua presentazione clinica. Anche se ognuna di queste associazioni geniche è stata riportata, la maggior parte di esse richiede conferma nei differenti gruppi etnici. ACE-1, enzima di conversione dell'angiotensina di tipo 1; FcγRIIA, allele FcγRIIA R131; IL, interleuchina; IL-1Ra, recettore antagonista di IL-1; MBL, lecitina che lega il mannosio; PAI-1, inibitore di tipo 1 dell'attivazione del plasminogeno; TNF, fattore di necrosi tumorale.

rica più rapida nel torrente ematico si associa, invece, alle caratteristiche cliniche della meningococcemia, cioè petecchie, porpora, coagulazione intravascolare disseminata (CID) e shock, che causa di solito sintomi prima che si rendano evidenti localizzazioni d'organo. Si può così verificare la compartimentalizzazione della moltiplicazione batterica e della risposta infiammatoria dell'ospite nel sangue o in un distretto periferico (di solito le meningi).

Strutture della membrana esterna associate alla virulenza I ceppi meningococcici sono caratterizzati dall'espressione del polisaccaride capsulare e di altre strutture della membrana esterna tra le quali il LOS (endotossina). La vescicolazione della membrana esterna, l'autolisi dei meningococchi, il mimetismo molecolare, la plasticità del genoma, gli scambi di frammenti di DNA da un batterio all'altro e le variazioni antigeniche e/o di fase sono tutti fattori importanti nel determinare la virulenza del meningococco.

CAPSULA Il polisaccaride capsulare è uno fra i più importanti, se non proprio il più importante, fattore di virulenza di *N. meningitidis*. Come affermato precedentemente, i meningococchi isolati dal sangue o dal liquor di pazienti con malattia meningococcica disseminata appartengono molto spesso ai sierogruppi A, B, C, Y e W-135. I meningococchi isolati dal nasofaringe dei portatori asintomatici, invece, non hanno un sierotipo riconoscibile o esprimono gli antigeni capsulari B, Y, X, Z o 29E. Sono le strutture capsulari che dotano il meningococco delle proprietà antifagocitiche e antibattericide e che permettono in questo modo al meningococco di sopravvivere durante l'invasione del circolo ematico o del liquor. La capsula possiede, inoltre, caratteristiche protettive (nel prevenire, per es., la disidratazione e la lisi del batterio da parte dei fagociti) e di anti-aderenza; queste proprietà favoriscono la trasmissione dei meningococchi, la loro diffusione all'interno dell'organismo e la loro sopravvivenza sia extra- sia intracellulare, come per esempio nei fagosomi.

Tranne che nel sierogruppo A, il polisaccaride capsulare del meningococco che consente di sviluppare la forma invasiva della malattia è composto da derivati dell'acido sialico (acido *N*-acetil-neuroaminico, NANA). La capsula dei meningococchi di sierogruppo B è composta da molecole di NANA con legame ($\alpha2\rightarrow8$)-, quella dei meningococchi di sierogruppo C da molecole di NANA con legame ($\alpha2\rightarrow9$), quella dei meningococchi di sierogruppo Y da NANA alternati a molecole di D-glucosio mentre quella dei meningococchi di sierogruppo W-135 da NANA e molecole di D-galattosio. Le differenze nella composizione polisaccaridica della capsula derivano dalla specifica polisialiltrasferasi codificata dal quarto gene dell'operone preposto alla sintesi della capsula stessa, gene che viene anche utilizzato per definire, tramite la PCR, il sierogruppo del meningococco. Un operone costituito da quattro geni che codifica l'apparato di trasporto della capsula (*capsule transport apparatus*, ctr) è il medesimo tra i diversi sierogruppi di meningococchi e viene utilizzato per porre diagnosi, sempre tramite la PCR, di infezione meningococcica. La capsula dei meningococchi di sierogruppo A è, invece, costituita da ripetute unità di *N*-acetil-mannosamina-1-fosfato (α)-legate, codificate da una serie di quattro geni specifica per questo sierogruppo.

PROTEINE DELLA MEMBRANA ESTERNA I meningococchi isolati dai siti di colonizzazione o durante la fase di invasione della malattia sono dotati di pili. I pili sono complessi organuli composti da proteine della membrana esterna che facilitano l'adesione, la prima tappa nelle interazioni tra il meningococco e la cellula ospite. Le due più importanti porine della membrana esterna espresse dai meningococchi sono le cosiddette PorA e PorB. È stato dimostrato che le opsonine dell'ospite e gli anticorpi anti-meningococco sintetizzati durante l'infezione riconoscono PorA e PorB. Si sta quindi cercando di costruire un vaccino composto dalle vescicole della membrana esterna che contengono PorA. Un'altra OMP, detta Opc, è coinvolta nell'aggancio alla cellula ospite ed è quindi un ulteriore bersaglio dell'attività battericida anticorpale. Nel corso dell'infezione i meningococchi incontrano un ambiente sideropenico. La maggior parte del ferro dell'ospite è intracellulare, assemblato nelle molecole di emoglobina, o extracellulare, contenuto nelle molecole di transferrina e lattoferrina. I meningococchi hanno sviluppato sistemi in grado di acquisire queste molecole trasportatrici di ferro.

LIPOOLIGOSACCARIDE Il LOS dei meningococchi è strutturalmente correlato al lipopolisaccaride (LPS) di molti bacilli Gram-negativi. Il LOS, però, non presenta ripetute subunità glucidiche di antigene O. La parte di lipide A del LOS, che ha preso classicamente il nome di endotossina (in contrapposizione alle esotossine batteriche), è la porzione che media l'induzione delle citochine infiammatorie spesso manifesta nel corso della malattia. L'effetto del lipide A è dovuto all'interazione con il recettore dell'immunità innata Toll-like receptor 4 (TLR4) in associazione con la proteina di membrana MD2. TLR4 e MD2 si trovano principalmente sui macrofagi/monociti, sulle cellule dendritiche e su altri fagociti.

I tassi di morbilità e di mortalità della batteriemia e della meningite da meningococco sono stati direttamente correlati alla presenza in circolo della tossina del meningococco. È tuttavia discutibile se la quantità in circolo della tossina sia un indice della carica batterica totale o sia un diretto meccanismo patogenetico della malattia. La capacità del TLR4 legato a parte del lipide A del LOS di indurre la produzione di citochine proinfiammatorie e infiammatorie da parte di diverse cellule suggerisce una relazione diretta. D'altra parte, altre componenti della membrana esterna del meningococco – come le porine e le lipoproteine (compresa la lipoproteina H8) – inducono l'attivazione del sistema immunitario attraverso altri TLR, soprattutto TLR2. Recentemente, un ceppo di meningococco LOS-mutato è stato capace di indurre una significativa produzione di citochine proinfiammatorie [soprattutto fattore di necrosi tumorale α (TNFα), interleuchina (IL)-6 e IL-1β] da parte dei macrofagi e altre citochine. Quest'osservazione suggerisce che queste componenti abbiano un qualche ruolo nel causare la sepsi meningococcica.

Altri meccanismi di virulenza I componenti strutturali della membrana esterna di *N. meningitidis* (per es., i pili, il LOS, le proteine Opa, la Opc, la capsula) si modificano per espressione o struttura con un'alta frequenza (da 10^{-2} a 10^{-4} per cellula per generazione). Queste variazioni sono il risultato di conversioni genetiche che inducono o inibiscono l'espressione di un componente, ne regolano la sintesi da un punto di vista quantitativo o ne alterano la struttura. Queste modificazioni genetiche che comportano alterazioni strutturali e di fase consentono al batterio di sfuggire al sistema immunitario e creano variazioni strutturali importanti nella patogenesi (l'espressione o meno di ligandi importanti nella fase d'aggancio alla cellula ospite, la protezione nei confronti di fattori sierici battericidi, la sintesi di strutture batteriche in grado di determinare invasione del circolo). La capsula dei meningococchi di sierogruppo B è un esempio di come questi microrganismi riescano a sfuggire alla risposta immunitaria dell'ospite attraverso l'espressione di antigeni simili a quelli dell'ospite stesso. Questa capsula, costituita da acido polisialico con legame ($\alpha2\rightarrow8$), è identica a strutture antigeniche presenti sulle molecole d'adesione N-CAM dei neuroni dell'uomo. I meningococchi sono inoltre caratterizzati dalla frequente vescicolazione della loro membrana esterna (il cosiddetto *blebbing*) e l'entità di questo fenomeno può variare tra i diversi ceppi. Le vescicole possono contribuire a innescare rapidamente la cascata infiammatoria e quella della coagulazione. Possono inoltre essere correlate alla naturale autolisi dei meningococchi che esita nel rilascio di DNA e facilita la trasformazione genetica.

Associazione dei diversi meccanismi di virulenza con specifiche infezioni meningococciche Le diverse manifestazioni cliniche dell'infezione meningococcica sono la conseguenza di specifici meccanismi patogenetici e della virulenza del batterio, come descritto oltre per la meningococcemia fulminante e la meningite.

Meningococcemia fulminante • ***PURPURA FULMINANS*** La meningococcemia fulminante è probabilmente il tipo di shock settico a più rapida evoluzione letale per l'uomo, differenziandosi dalle altre forme di shock settico per le rilevanti lesioni cutanee a carattere emorragico (petecchie, porpora; vedi Fig. 52-5)) e il costante sviluppo di CID.

La principale molecola proinfiammatoria della parete cellulare batterica è l'endotossina o LOS; la membrana esterna che la contiene è debolmente legata al peptidoglicano sottostante. Questa peculiarità strutturale sembra spiegare perché i meningococchi in fase di attiva crescita eliminano delle vescicole derivanti dalla membrana contenenti LOS. La moltiplicazione dei meningococcchi nel torrente circolatorio può raggiungere concentrazioni molto elevate. Le concentrazioni dell'endotossina riscontrate nel sangue di pazienti con meningococcemia fulminante sono 10-1000 volte superiori rispetto a quelle di pazienti con setticemia sostenuta da altri batteri Gram-negativi. I batteri e le vescicole contenenti endotossina stimolano i monociti, i neutrofili e le cellule endoteliali a produrre e rilasciare citochine e altri mediatori dell'infiammazione; questi agiscono a loro volta su bersagli cellulari localizzati a distanza, compresi altri leucociti, piastrine e cellule endoteliali. Inoltre, i meningococchi possono invadere le cellule endoteliali vascolari. Una volta attivato, l'endotelio rilascia molecole ad azione procoagulante e facilitanti i processi di adesione dei leucociti.

I soggetti con meningococcemia fulminante presentano abitualmente livelli ematici estremamente elevati di mediatori proinfiammatori – per esempio TNFα, IL-1, interferone γ e IL-8 – e di mediatori antinfiammatori – per

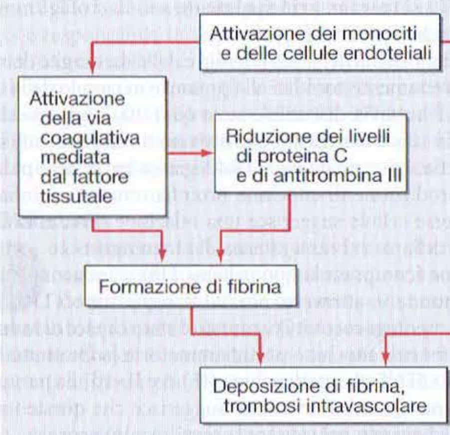


FIGURA 136-2 Patogenesi della deposizione di fibrina nei pazienti con meningococcemia fulminante: PAI-1, inibitore 1 dell'attivatore tissutale del plasminogeno. (*Da: M Levi et al: Eur J Clin Invest 27:3, 1997; autorizzato con modifiche.*)

esempio l'antagonista del recettore per l'IL-1 (IL-1Ra), recettori solubili per l'IL-1, recettori solubili per il TNFα e IL-10. Il plasma dei pazienti con shock meningococcico può ridurre la risposta di leucociti normali a stimoli come quello costituito dal LOS; questo indica che i mediatori antinfiammatori predominano nel sangue tardivamente nel corso dell'infezione.

Nel sangue dei pazienti con meningococcemia fulminante sono attivi anche i fattori procoagulanti e antifibrinolitici (Fig. 136-2). I monociti esprimono sulla loro superficie un'elevata quantità di fattore tissutale. I livelli di fibrinopeptide A e di trombina-antitrombina sono elevati, riflettendo l'attivazione del processo coagulativo, mentre i livelli di antitrombina e di fibrinogeno appaiono ridotti. Nonostante la via coagulativa fattore "estrinseca" dipendente da fattori tissutali sia quella predominante, anche il sistema di contatto (fattori XII, XI, precallicreina, chininogeno ad alto peso molecolare) è attivato. Può verificarsi un sorprendente deficit di antitrombina, proteina C e proteina S; alcuni studi hanno evidenziato una forte correlazione negativa dell'attività della proteina C con le dimensioni delle lesioni purpuriche cutanee e la mortalità. Il plasminogeno ematico è ridotto, mentre i complessi plasmina-antiplasmina e l'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) sono notevolmente aumentati. I livelli di PAI-1 sono stati correlati al rischio di morte.

La deposizione di fibrina è quindi favorita sia dalla tendenza procoagulante (promossa dall'attivazione del fattore tissutale e dai deficit delle proteine C e S e dell'antitrombina), sia da quella antifibrinolitica (favorita da un eccesso di PAI-1). Le piastrine e i leucociti contribuiscono entrambi indubbiamente alla formazione di microtrombi e al danno vascolare che ne consegue. La trombosi delle arterie di piccolo e medio calibro può determinare necrosi e gangrena periferiche di entità tale da richiedere l'amputazione delle dita o di un arto.

MENINGITE La batteriemia meningococcica può comportare la diffusione dell'infezione alle meningi, al pericardio e alle grandi articolazioni. Fino a un terzo dei pazienti con malattia meningococcica si presenta con meningite e infezione di altri distretti, pur senza segni di sepsi. Come i meningococchi riescano ad attraversare la barriera emato-encefalica e raggiungere il liquor o altri siti viciniori non è ancora chiaro. È stato dimostrato che i meningococchi sono in grado di invadere le cellule endoteliali sia in vitro sia in vivo. I plessi corioidei sono inoltre una potenziale porta d'ingresso per questi batteri nel liquor. I pili dei meningococchi si possono legare alla proteina regolatrice del complemento CD46, espressa dalle cellule dei plessi corioidei e dall'epitelio delle meningi. Una volta che i meningococchi sono penetrati nel liquor, si verifica una intensa risposta infiammatoria locale, innescata probabilmente dalle membrane meningococciche contenenti l'endotossina. Sia la moltiplicazione del meningococco che la risposta infiammatoria nei confronti di quest'ultimo hanno luogo all'interno del liquido cerebrospinale, dove i livelli di endotossina, IL-6, TNFα, IL-1β, IL-1Ra e IL-10 sono presenti a concentrazioni che superano di 100-1000 volte quelle riscontrate nel plasma. La risposta infiammatoria è confinata allo spazio subaracnoideo e alle strutture contigue. Le citochine pro-infiammatorie TNFα e IL-1 rilasciate in corso di batteriemia meningococcica possono aumentare la permeabilità della barriera emato-encefalica. La meningite e le infezioni di altri distretti (per es., artriti, pericarditi) sono il risultato della sopravvivenza e della moltiplicazione dei batteri in corrispondenza di questi siti. Per esempio, la meningite e le sue sequele sono dovute al rilascio di citochine pro-infiammatorie e di altri mediatori locali (come l'ossido nitrico), al passaggio dei leucociti attraverso la barriera emato-encefalica, alla rottura della medesima barriera con conseguente edema, al rilascio di metallo-proteasi, all'induzione dell'apoptosi cellulare, alla coagulazione intravascolare e ai conseguenti eventi ischemici.

I pazienti che sviluppano una meningite meningococcica senza meningococcemia possono essere individui nei quali la moltiplicazione nel sangue dei meningococchi non avviene in maniera rapida o in cui i meningococchi sono già stati eliminati dal torrente ematico; ciò può dipendere dalla presenza di anticorpi o fagociti che rallentano la crescita batterica o dalla carenza di fattori (peraltro sconosciuti) facilitanti la rapida crescita di *N. meningitidis* in vivo. Se la malattia viene prontamente riconosciuta, la prognosi dei pazienti con meningite meningococcica è sostanzialmente migliore di quella dei pazienti con meningococcemia fulminante.

MECCANISMI DI DIFESA DELL'OSPITE

Per prevenire la moltiplicazione dei meningococchi nel sangue occorre la produzione di anticorpi battericidi e anticorpi opsonizzanti, nonché la presenza del complemento e di cellule ad attività fagocitaria (Fig. 136-3). I principali anticorpi battericidi includono le IgM e le IgG che (tranne che per il sierogruppo B) si legano al polisaccaride capsulare. Pertanto, l'immunità nei confronti dei meningococchi è sierogruppo-specifica. Anticorpi diretti contro altri antigeni di superficie (sottocapsulari) possono conferire una protezione crociata tra diversi sierogruppi. Por A, Por B, Opc e il LOS sembrano essere i più importanti bersagli di reattività crociata e dell'attività degli anticorpi anti-meningococco di sierogruppo B. I neonati sono protetti nei confronti della malattia meningococcica durante i primi mesi di vita grazie agli anticorpi materni di classe IgG trasferiti passivamente. Quando i livelli di questi ultimi decrescono, il tasso di incidenza della malattia aumenta, con un picco tra i 3 e i 9 mesi di età, dopo di che l'incidenza subisce un declino in seguito alla produzione di anticorpi protettivi indotti dalla colonizzazione nasofaringea da parte di batteri non patogeni che presentano reazioni crociate con alcuni antigeni di *N. meningitidis*. Oltre a *N. lactamica*, che colonizza frequentemente il nasofaringe dei bambini più piccoli, anche altri batteri enterici possiedono antigeni che cross-reagiscono con quelli meningoccici. Secondo alcuni, lo sviluppo della malattia meningococcica sarebbe collegato alla presenza di elevati livelli di anticorpi specifici di classe IgA, i quali bloccherebbero l'attività battericida degli anticorpi di classe IgM.

Il complemento è necessario per l'attività battericida e per un'efficiente fagocitosi opsonino-mediata. I soggetti che presentano un deficit a livello delle componenti tardive del complemento (da C5 a C9) non sono in grado di assemblare il complesso di attacco alla membrana (*membrane-attack complex*, MAC), indispensabile per l'uccisione di *Neisseria*. Anche se l'incidenza di malattia meningococcica è più alta tra gli individui con deficit

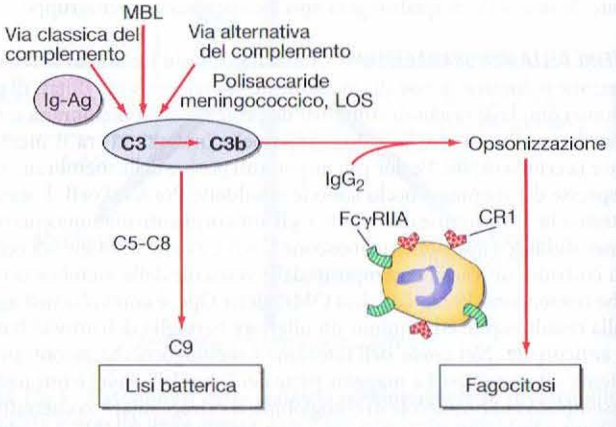


FIGURA 136-3 I meccanismi protettivi nei confronti della malattia meningococcica comprendono sia gli anticorpi antimeningococcici sia la via del complemento. L'attivazione del complemento da parte delle IgM e IgG anti-meningococciche induce la lisi dei batteri attraverso il complesso di attacco alla membrana (C5-C9), mentre il C3b (generato dall'attivazione della via alternativa, mediante la lectina che lega il mannosio [*mannose-binding lectin*, MBL], o di quella classica) e le IgG_2 anti-meningococciche collaborano in modo da rendere efficaci l'opsonizzazione e la fagocitosi. Un difetto dei neutrofili tale da compromettere la loro capacità di legarsi alle IgG_2 (difetto a livello dell'allele FcγRIIA R131) è stato associato a infezioni meningococciche particolarmente gravi. CR1, recettore 1 del complemento; LOS, lipooligosaccaride.

delle componenti tardive del complemento, queste persone tipicamente sviluppano forme meno gravi di malattia meningococcica e a un'età maggiore rispetto a chi non ha deficit del complemento, inoltre tendono ad avere forme di infezione sostenute dai sierogruppi meno comuni (W-135, X, Y, Z e 29E). Sebbene soltanto la metà dei soggetti con deficit delle componenti tardive del complemento presenti nel corso della propria vita una malattia meningococcica, tra coloro che si ammalano vi è una certa percentuale di soggetti che sviluppa diversi episodi ricorrenti. I deficit di ciascuna delle componenti tardive del complemento sono ereditati secondo una modalità autosomica recessiva. Il deficit di properdina, al contrario, è associato al cromosoma X e alcuni maschi affetti da quest'ultimo tipo di carenza vanno incontro a forme molto gravi di malattia meningococcica, a indicare che anche la via alternativa del complemento costituisce un importante meccanismo di difesa dal meningococco. L'insorgenza della malattia in soggetti con deficit di properdina si verifica tipicamente nella seconda o terza decade di vita. È stato inoltre di recente evidenziato che le differenze congenite nella via di attivazione del complemento tramite la lectina che lega il mannosio (*mannose-binding lectin*, MBL) possono influenzare il rischio di acquisire la malattia meningococcica durante l'infanzia. Nei pochi studi finora condotti, gli alleli che riducono la sintesi di questa lectina sono stati associati a un aumento del rischio.

L'attivazione della via classica del complemento da parte del complesso antigene-anticorpo o della via alternativa da parte del LOS o del polisaccaride capsulare è importante ai fini della produzione e del mantenimento della componente C3b (Fig. 136-3). Senza la formazione di C3b, né la lisi battericida, né la fagocitosi possono avvenire in maniera efficace. Con la formazione della componente C3b, la crescita dei meningococchi viene probabilmente arrestata dall'attività battericida del MAC (tramite l'induzione della lisi batterica), da una vigorosa fagocitosi nonché dall'uccisione del batterio dopo fagocitosi opsonino-mediata grazie alla deposizione del complemento. La maggior parte degli anticorpi di classe IgG diretti contro il polisaccaride meningococcico è di isotipo IgG_2; un deficit di cellule fagocitiche (allele FcγRIIA R131) responsabile della compromissione della fagocitosi di particelle ricoperte da IgG_2 è stato associato a forme più severe di malattia meningococcica. La presenza di questo tipo di allele è stata associata anche a forme di malattia meningococcica più gravi in soggetti con deficit delle componenti tardive del complemento; pertanto, meccanismi di fagocitosi efficienti possono contribuire allo sviluppo delle forme relativamente lievi di malattia meningococcica usualmente riscontrate in quest'ultima categoria di soggetti.

I risultati degli studi sulle associazioni tra polimorfismi genici e malattia sono riassunti nelle figure 136-1 e 136-3. In soggetti privi di anticorpi con attività battericida, la protezione nei confronti della batteriemia meningococcica viene realizzata, almeno in parte, dai meccanismi dell'immunità innata come la via di attivazione del complemento tramite la MBL, il fattore del complemento C4b e la via del TLR4 per il riconoscimento del LOS. Altri geni possono influenzare la sopravvivenza dei meningococchi in vivo (FcγIIA [CD32]) e altri ancora sembrano regolare la risposta infiammatoria (IL-1β, IL-1Ra, TNFα, enzima di conversione dell'angiotensina) e coagulativa (PAI-1) dell'ospite all'invasione meningococcica. Anche se molte di queste associazioni attendono conferma da nuovi studi su altre popolazioni di pazienti, esse sottolineano l'importanza delle influenze genetiche sull'acquisizione e la gravità della malattia. Ciò è anche dimostrato dalla maggior frequenza, tra i pazienti con malattia meningococcica, di soggetti che non secernono gli antigeni dei gruppi sanguigni A, B e 0 e dalla notevole variabilità dell'incidenza della malattia tra le diverse etnie.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Infezioni delle vie respiratorie superiori Sebbene molti pazienti con meningite meningococcica o meningococcemia fulminante riferiscano mal di gola o sintomi respiratori a carico delle alte vie respiratorie nella settimana precedente l'esordio della malattia, non è ancora chiaro se tali sintomi siano la conseguenza dell'infezione meningococcica. La faringite da meningococco è un'affezione diagnosticata raramente. Gli adulti con setticemia da *N. meningitidis* presentano una malattia respiratoria clinicamente evidente (polmonite, sinusite, tracheobronchite, congiuntivite) più spesso rispetto ai pazienti più giovani.

Meningococcemia I pazienti con malattia meningococcica possono presentare l'associazione meningococcemia-meningite. Queste condizioni sono caratterizzate da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, in buona parte sovrapponibili.

Circa il 10-30% dei pazienti con malattia meningococcica sviluppa una meningococcemia in assenza di una meningite clinicamente evidente. Pur potendo essere in alcuni soggetti transitoria e asintomatica, nella maggior parte dei casi la batteriemia da meningococco si manifesta con febbre, brividi, nausea, vomito, mialgie e prostrazione. L'aspetto distintivo della meningococcemia è l'esantema costituito da macule eritematose che rapidamente diventano di tipo petecchiale e, nelle forme severe, francamente purpuriche (vedi Fig. 52-5). Di solito le lesioni cutanee sono localizzate al tronco e alle estremità inferiori, ma possono interessare anche il volto, le braccia e le membrane mucose. Le lesioni petecchiali possono confluire in bolle emorragiche o andare incontro a necrosi o a ulcerazione. Pazienti con grave coagulopatia possono sviluppare lesioni ischemiche delle estremità o delle dita, con una netta linea di demarcazione tra il tessuto integro e quello ischemico.

In molti pazienti con meningococcemia fulminante, il liquor è normale e l'esame colturale negativo. In realtà, l'assenza di meningite in un soggetto con meningococcemia costituisce un fattore prognostico sfavorevole, suggerendo che i batteri si sono moltiplicati così rapidamente nel sangue che la localizzazione a livello meningeo non è ancora avvenuta o non è stata ancora in grado di evocare una risposta infiammatoria nel liquor. In molti di questi pazienti inoltre, non vi è evidenza di alcuna risposta di fase acuta, ovvero la velocità di eritrosedimentazione (VES) risulta nella norma, con livelli ematici di proteina C reattiva bassi.

La *sindrome di Waterhouse-Friderichsen* costituisce un drammatico esempio di microtrombosi, emorragia e danno tissutale indotti dalla CID. Sebbene un'evidente insufficienza della ghiandola surrenale venga documentata di rado in pazienti con meningococcemia fulminante, in alcuni casi può comunque verificarsi un'insufficienza ghiandolare parziale, tale da impedire la messa in atto della fisiologica risposta ipercortisolemica allo stress o la stimolazione della consintropina. Quasi tutti i soggetti che muoiono in corso di meningococcemia fulminante hanno all'autopsia un'evidente emorragia surrenalica.

La *meningococcemia cronica* (Fig. 136-4) è una rara sindrome caratterizzata da febbre episodica, rash e artralgie della durata di settimane fino ad alcuni mesi. L'esantema è generalmente maculopapulare, più raramente di tipo petecchiale. Può essere presente splenomegalia. Nei soggetti non trattati o in quelli sottoposti a terapia con glucocorticoidi, la meningococcemia cronica può evolvere verso la meningite, la meningococcemia fulminante o (raramente) l'endocardite.

Meningite (Vedi anche Cap. 376) I sintomi più frequenti dei pazienti con meningite meningococcica sono la nausea e il vomito, la cefalea, la rigidità nucale, la letargia e lo stato confusionale. I principali sintomi di esordio sono rappresentati da nausea, vomito, cefalea, rigidità nucale, letargia e stato confusionale. I segni e sintomi della meningite meningococcica non sono distinguibili da quelli evocati da altri patogeni responsabili di meningite. Molti pazienti con meningite meningococcica presentano una meningococcemia concomitante; in questo caso, la presenza di lesioni cutanee petecchiali o purpuriche (vedi Fig. 52-5) può indirizzare verso la corretta diagnosi. I dati liquorali coincidono con quelli di tutte le meningiti purulente; sono presenti infatti ipoglicorrachia, iperprotidorrachia e pleiocitosi neutrofila. La colorazione di Gram su liquor è generalmente positiva (vedi oltre, "Diagnosi"); quando quest'ultimo dato non è accompagnato da pleiocitosi neutrofila, la prognosi per una normale guarigione è spesso infausta.

Altre manifestazioni L'artrite interessa il 10% dei pazienti con malattia meningococcica. Quando si sviluppa nell'arco dei primi giorni della ma-

FIGURA 136-4 Lesioni eritematose papulari visibili sulle gambe di un paziente con meningococcemia cronica. (*Per gentile concessione dei dottori Kenneth M. Kaye ed Elaine T. Kaye.*)

lattia, sta a indicare l'invasione diretta dell'articolazione da parte del meningococco. Si ritiene invece che l'artrite a esordio tardivo sia dovuta alla deposizione di immunocomplessi. La polmonite primaria da meningococco interessa principalmente gli adulti, soprattutto militari, ed è più spesso sostenuta da meningococchi appartenenti al sierogruppo Y. Mentre la pericardite meningococcica viene occasionalmente riscontrata, l'endocardite da *N. meningitidis* risulta, al momento attuale, estremamente rara. La congiuntivite meningococcica primaria può essere complicata dalla meningococcemia; ciò giustifica l'uso della terapia antibiotica per via sistemica nei casi diagnosticati di congiuntivite meningococcica. Infine, l'uretrite meningococcica è stata osservata in soggetti praticanti rapporti sessuali orogenitali.

Complicanze Soggetti con meningite meningococcica possono andare incontro a paralisi dei nervi cranici, tromboflebite delle vene corticali ed edema cerebrale. Nei bambini possono svilupparsi versamenti subdurali. Sequele permanenti possono includere ritardo mentale, sordità ed emiparesi. Le principali cause di morbosità a lungo termine connesse alla meningococcemia fulminante sono la perdita di cute, di arti o delle dita a seguito della necrosi ischemica.

DIAGNOSI

Pochi indizi clinici sono di aiuto al medico per distinguere un paziente affetto da malattia meningococcica in fase precoce da un paziente affetto da altre infezioni sistemiche acute. L'elemento clinico sicuramente più utile è la caratteristica eruzione petecchiale o purpurica (vedi Fig. 52-5), la quale va comunque differenziata dalle lesioni petecchiali che si possono osservare in corso di gonococcemia (vedi Fig. 137-2), febbre maculosa delle Montagne Rocciose (vedi Fig. 167-1), vasculite da ipersensibilità (vedi Fig. 52-4), tifo endemico e alcune infezioni di origine virale. In una casistica, la metà degli adulti con setticemia da meningococco non ha presentato né meningite né esantema.

La diagnosi definitiva viene posta mediante la dimostrazione di *N. meningitidis*, dei suoi antigeni o del suo DNA nei liquidi biologici abitualmente sterili, quali sangue, liquor e liquido sinoviale, oppure a livello delle lesioni cutanee. I terreni di coltura utilizzati per l'isolamento del meningococco sono il Mueller-Hinton o l'agar-cioccolato, con incubazione a 35 °C in un'atmosfera contenente il 5-10% di CO_2. Il campione, una volta prelevato deve essere seminato il prima possibile. I meningococchi sono riconoscibili come diplococchi Gram-negativi, ossidasi-positivi che utilizzano il maltosio e il glucosio.

La colorazione di Gram su liquor permette di evidenziare diplococchi a sede intra- o extracellulare in circa l'85% dei soggetti con meningite meningococcica. Il test di agglutinazione di particelle al lattice per la ricerca dei polisaccaridi meningococcici nel liquor ha una minore sensibilità. L'amplificazione del DNA batterico tramite PCR su leucociti concentrati o su campioni di liquor è più sensibile di ogni altro test; come il test di agglutinazione al lattice, così la PCR non è influenzata dalla terapia antibiotica precedentemente eseguita, dal momento che la metodica non richiede batteri vitali.

I campioni prelevati a livello nasofaringeo dovrebbero essere seminati sul terreno di Thayer-Martin, il quale sopprime la flora abitualmente presente nel cavo orale e che compete per la crescita con il meningococco. L'isolamento del meningococco da campioni nasofaringei ha un'utilità prettamente di natura epidemiologica, in quanto un risultato positivo documenta semplicemente lo stato di portatore sano e non può essere pertanto utilizzato per porre diagnosi di infezione sistemica.

T INFEZIONI DA MENINGOCOCCO

Tabella 136-1 Come terapia iniziale si preferisce somministrare una cefalosporina di terza generazione, per esempio cefotaxime o ceftriaxone. L'associazione di una di queste cefalosporine con altri agenti può essere efficace anche contro altri batteri (per es., *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) in grado di causare la stessa sindrome (Cap. 376). La penicillina G rimane un'accettabile alternativa, nella maggior parte dei Paesi, in caso di malattia meningococcica con diagnosi microbiologicamente accertata. La prevalenza di meningococchi scarsamente sensibili alla penicillina è, però, in aumento e sono stati segnalati alti livelli di penicillino-resistenza. Un'altra opzione terapeutica è costituita da meropenem. Nei pazienti allergici alle β-lattamine, il cloramfenicolo può essere un'alternativa adeguata, anche se in Vietnam e in Francia ci sono state segnalazioni di meningococchi cloramfenicolo-resistenti. I nuovi fluorochinoloni gatifloxacina, moxifloxacina e gemifloxacina hanno un'eccellente attività antimeningococcica *in vitro*, con un'adeguata penetrazione del sistema nervoso centrale (SNC), e sulla base di alcune sperimentazioni animali sembrano un'opzione terapeutica promettente. I pazienti con meningite meningococcica dovrebbero essere trattati con adeguata terapia antibiotica per almeno 5 giorni. Sebbene non vi sia ancora accordo per quanto riguarda la somministrazione di glucocorticoidi ai pazienti adulti con meningite, molti esperti somministrano desametasone, se possibile, prima che la terapia antibiotica venga iniziata; lo schema prevede 10 mg ev 15-20 minuti prima della prima dose di antibiotico, quindi ogni 6 ore per 4 giorni. I dati circa la somministrazione di glucocorticoidi per diminuire l'infiammazione del SNC sono più favorevoli nel caso di *H. influenzae* e *S. pneumoniae*, soprattutto nei bambini.

I pazienti con meningococcemia fulminante spesso presentano un'abbondante trasudazione di liquidi negli spazi extravascolari, shock e insufficienza multiorgano (vedi Capp. 264 e 265). La depressione della funzionalità miocardica può risultare importante. Viene consigliata una terapia di supporto, anche se non è mai stata valutata da studi randomizzati e controllati con placebo. Le misure terapeutiche standard comprendono un'abbondante reidratazione (che spesso richiede diversi litri durante le prime 24 ore), ventilazione assistita e utilizzo di farmaci vasopressori. Alcuni esperti consigliano di praticare una precoce emodialisi o emofiltrazione. Plasma fresco congelato viene spesso somministrato a pazienti con emorragia in atto o parametri della coagulazione gravemente compromessi. Molti esperti europei sono soliti somministrare antitrombina III a tali pazienti. Nei pazienti con meningococcemia fulminante che nonostante la somministrazione di grandi quantità di liquidi endovena permangono in un grave stato di shock, è indicato un trattamento supplementare con glucocorticoidi (idrocortisone 1 mg/kg ogni 6 ore) in attesa dei test di riserva surrenalica.

Anche se non è ancora stata valutata formalmente in pazienti con meningococcemia fulminante, la proteina C attivata (drotrecogin alfa) viene prescritta in caso di pazienti con grave sepsi e disfunzione di più di un organo (punteggio APACHE II >25). Come conseguenza dei meccanismi fisiopatologici, i pazienti con meningococcemia possono rappresentare un gruppo in grado di trarre beneficio dalla somministrazione di proteina C attivata. La posologia consigliata è 24 μg/kg/ora in infusione endovenosa continua per 96 ore. Il drotrecogin alfa è tuttavia controindicato quando la conta piastrinica periferica è inferiore a 50 000/ml e in presenza di un'emorragia in atto o di rischio elevato di sanguinamento. I parametri della coagulazione devono essere strettamente monitorati durante l'infusione del farmaco; la somministrazione di questo farmaco dovrebbe essere interrotta da 4-6 ore prima dell'esecuzione di una manovra inva-

TABELLA 136-1 TERAPIA ANTIBIOTICA, CHEMIOPROFILASSI E VACCINAZIONE PER LA MALATTIA MENINGOCOCCICA INVASIVA

Terapia antibiotica[a]

1. Ceftriaxone, 2 g e.v. ogni 12 ore (100 mg/kg/die) o cefotaxime, 2 g e.v. ogni 4 ore
2. Per i ceppi penicillino-sensibili di *N. meningitidis*: penicillina G, 18-24 mU/die in dosi frazionate ogni 4 ore (250 000 U/kg/die)
3. Cloramfenicolo, 75-100 mg/kg/die in dosi frazionate ogni 6 ore
4. Meropenem, 1 g (nei bambini 40 mg) e.v. ogni 8 ore
5. In caso di epidemia nei Paesi in via di sviluppo: cloramfenicolo ad azione prolungata in sospensione oleosa (tifomicina) in monosomministrazione
   Adulti: 3 g (6 ml)
   Bambini di età compresa tra 1 e 15 anni: 100 mg/kg
   Bambini con meno di 1 anno (lattanti): 50 mg/kg

Chemioprofilassi[b]

Rifampicina (per os)
- Adulti: 600 mg 2 volte/die per 2 giorni
- Bambini di età ≥ 1 mese: 10 mg/kg 2 volte al giorno per 2 giorni
- Bambini di età < 1 mese: 5 mg/kg 2 volte al giorno per 2 giorni

Ciprofloxacina (per os)
- Adulti: 500 mg in monosomministrazione

Ofloxacina (per os)
- Adulti: 400 mg in monosomministrazione

Ceftriaxone (i.m.)
- Adulti: 250 mg in monosomministrazione
- Bambini di età < 15 anni: 125 mg in monosomministrazione

Azitromicina (per os)
500 mg in monosomministrazione

Vaccinazione[c]

Vaccini A, C, Y, W-135 (Memomune, Aventis Pasteur) o vaccini A, C in singola iniezione sottocutanea di 0,5 ml
Nuovi vaccini coniugati[d] anti-meningococco C; A, C; A, C, Y, W-135

[a] I pazienti con meningite meningococcica dovrebbero essere sottoposti alla terapia antibiotica per almeno 5 giorni.
[b] Consigliata per i contatti stretti dei casi o se ceftriaxone non è utilizzato come terapia primaria.
[c] Attualmente l'uso è limitato al controllo delle epidemie e ai soggetti con rischio aumentato di contrarre l'infezione. L'efficacia del vaccino si riduce dopo 3-5 anni e la vaccinazione non conferisce immunità negli individui con meno di 2 anni.
[d] Questi vaccini sembrano essere efficaci nei bambini, conferiscono una risposta immunitaria duratura e un'immunità di gruppo (riduzione della colonizzazione e della trasmissione).

siva. Il drotrecogin alfa non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con meningite, in quanto mancano dati che ne escludano un ruolo patogenetico nelle emorragie intracraniche in presenza di infiammazione delle meningi.

PROGNOSI

Gli elementi clinici più fortemente associati a un esito fatale includono lo shock, l'esantema di tipo purpurico o ecchimotico, una conta leucocitaria nella norma o ridotta, un'età superiore o uguale a 60 anni e il coma. L'assenza di meningite, la presenza di trombocitopenia, bassi livelli ematici di antitrombina, proteina S e proteina C, elevati livelli di PAI-1 e una bassa velocità di eritrosedimentazione (o bassi livelli di proteina C-reattiva) sono stati anch'essi associati a una più alta mortalità. È possibile che se i sintomi della meningite sono scarsi i pazienti ritardano nel rivolgersi al proprio medico per le cure necessarie: quest'evenienza può rendere conto dell'aumentato rischio di morte nei casi di meningite asintomatica. Al contrario, sulla base di alcuni studi, l'antibioticoterapia effettuata prima dell'ospedalizzazione ridurrebbe la mortalità.

PREVENZIONE

Vaccini ottenuti dal polisaccaride meningococcico Una singola iniezione di vaccino tetravalente (sierogruppi A, C, W-135 e Y) costituito dai polisaccaridi capsulari meningococcici, è efficace nell'80-95% circa degli adulti immunocompetenti (Tab. 136-1). I bambini di età uguale o superiore ai 3 mesi possono essere vaccinati nei confronti del sierogruppo A, ma sono richieste dosi multiple di vaccino; altrimenti, nei bambini con meno di 2 anni il vaccino risulta inefficace. La durata dell'immunità post-vaccinale negli adulti è probabilmente inferiore a 5 anni. Al momento attuale non è disponibile un vaccino contro il sierogruppo B, in quanto il polisaccaride che lo caratterizza è costituito da un omopolimero di acido sialico, dotato di scarsa immunogenicità per l'uomo. La vaccinazione antimeningococcica tetravalente è raccomandata, oltre che nei soggetti che presentano deficit delle componenti tardive del complemento o della properdina, anche nelle persone affette da anemia falciforme, splenectomizzate o con asplenia. È inoltre raccomandata nelle reclute, nei pellegrini che si recano alla Mecca (Hajj) e nei soggetti che soggiornano nell'Africa sub-sahariana nei mesi più asciutti (da giugno a dicembre), o in altre aree geografiche con epidemie di malattia meningococcica. L'Advisory Committee on Immunization Practices dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) consiglia di vaccinare le matricole che andranno a vivere nei dormitori al momento dell'ingresso al college. In linea di massima, vanno vaccinate solo i soggetti con più di 2 anni di età.

Sono in corso di sviluppo nuovi vaccini coniugati con oligosaccaridi e polisaccaridi capsulari del meningococco (C; A e C; A, C, Y e W-135); alcuni sono attualmente sottoposti a valutazione in sperimentazioni cliniche, altri sono già in uso in Europa e in Canada. Questi vaccini sono stati ottenuti con la stessa tecnica di quelli coniugati, altamente efficaci, per *H. influenzae* di tipo b. Il legame covalente del polisaccaride a una proteina trasportatrice è in grado di tramutare il polisaccaride in un antigene timo-dipendente che innesca la sintesi di anticorpi IgG anti-capsula e che attiva i linfociti B di memoria. Poiché le concentrazioni anticorpali nelle secrezioni delle mucose sono molto più alte dopo la somministrazione di un vaccino coniugato che dopo la vaccinazione con un preparato non coniugato, una conseguenza favorevole di questi vaccini potrebbe essere l'induzione di un'immunità di gruppo. Un altro importante effetto dei vaccini coniugati sembra essere la risposta delle cellule di memoria al polisaccaride meningococcico. I vaccini coniugati anti-meningococco non sono ancora autorizzati negli Stati Uniti. In Gran Bretagna, invece, i vaccini coniugati di sierogruppo C introdotti nel 2000 hanno avuto un notevole impatto sull'incidenza della malattia da sierogruppo C nella popolazione vaccinata. Se i vaccini coniugati meningococcici dimostreranno di poter innescare una duratura risposta anticorpale e delle cellule di memoria (soprattutto nei lattanti e nei bambini più piccoli), verranno certamente inseriti tra le vaccinazioni di routine dell'infanzia. L'impiego di vaccini per la malattia da meningococco di sierogruppo B resta ancora impraticabile; nessuno dei vaccini di gruppo B finora studiati in sperimentazioni cliniche ha dimostrato di essere veramente efficace, anche se questi vaccini hanno un ruolo nel controllare le epidemie da meningococchi di sierogruppo B. La scoperta di nuovi antigeni protettivi meningococcici e lo sviluppo di vaccini migliori sono aree di continua ricerca e punto di partenza per la prevenzione della malattia causata da *N. meningitidis*.

Secondo la nuova strategia, detta della *vaccinazione inversa*, la sequenza del genoma di *N. meningitidis* è utilizzata in prima battuta per identificare proteine dell'OMP ancora misconosciute che sono comuni a tutti i ceppi e a tutti i sierogruppi di meningococco e che pertanto potrebbero essere candidate per la messa a punto di un nuovo vaccino universale. Finora è stato identificato un piccolo numero di esse, pronte per essere utilizzate in studi clinici.

Test di screening per evidenziare deficit di componenti del complemento vanno effettuati nei pazienti con anamnesi familiare positiva per malattia meningococcica o gonococcica disseminata, soprattutto in aree non epidemiche o endemiche per malattia da meningococco, nei soggetti che presentano un episodio di recidiva, nei pazienti in cui il primo episodio di malattia ha avuto luogo dopo i 15 anni di età e in quelli la cui patologia non è causata da meningococchi di sierogruppo A, B o C, nonché nei familiari di pazienti che hanno un deficit del complemento confermato.

Chemioprofilassi antimeningococcica Il tasso di incidenza della malattia meningococcica tra i familiari o gli altri contatti stretti dei pazienti affetti è 400 volte maggiore di quello che si registra nella popolazione generale. I contatti stretti dei casi dovrebbero essere sottoposti a chemioprofilassi con rifampicina, ciprofloxacina, ofloxacina o azitromicina (Tab. 136-1). Una singola iniezione intramuscolare di ceftriaxone è ugualmente efficace. I contatti stretti includono soggetti che vivono nello stesso nucleo familiare, contatti all'interno di asili, e chiunque sia esposto in maniera diretta alle secrezioni orali del malato. I contatti casuali non risultano invece a rischio. La chemioprofilassi deve essere intrapresa il prima possibile, una volta avvenuta l'identificazione del caso. Pazienti con malattia da meningococco che sono stati trattati con antibiotici diversi da ceftriaxone necessitano di profilassi per eliminare la colonizzazione orofaringea del meningococco.

Precauzioni per l'isolamento I CDC raccomandano l'isolamento respiratorio del paziente ospedalizzato con malattia meningococcica per le prime 24 ore dopo l'inizio di un'adeguata terapia antibiotica.

Controllo delle epidemie Un'epidemia di malattia meningococcica all'interno di strutture organizzate o della comunità è definita dal riscontro di tre o più casi di malattia nell'arco di 3 mesi, in persone che fanno parte dello stesso gruppo o che risiedono nella stessa area senza che vi siano stati dei contatti stretti; inoltre, il tasso di incidenza della malattia primaria deve superare i 10 casi per 100000 persone, e i ceppi di *N. meningitidis* isolati dai diversi casi di malattia devono essere dello stesso tipo molecolare. In presenza di un'epidemia va considerata la vaccinazione di massa; la chemioprofilassi di massa può essere utilizzata come misura di controllo di epidemie sviluppatesi all'interno di scuole o istituti. In previsione di questo genere di interventi è raccomandata la consultazione delle autorità per la salute pubblica.

RINGRAZIAMENTI
Si ringraziano con riconoscenza il dottor David S. Stephens e il dottor Robert S. Munford per il loro contributo fondamentale nella stesura di questo capitolo nelle edizioni precedenti.

BIBLIOGRAFIA

BILUKHA O et al: Use of meningococcal vaccines in the United States. Pediatr Infect Dis J 26:371, 2007
GARDNER P: Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med 355:1466, 2006 (Erratum: N Engl J Med 356:536, 2007)
GIULIANI MM et al: A universal vaccine for serogroup B meningococcus. Proc Natl Acad Sci USA 103:10834, 2006
SCHNEIDER MC et al: Interactions between *Neisseria meningitidis* and the complement system. Trends Microbiol 15:233, 2007
SMIRNOVA I et al: Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. Proc Natl Acad Sci USA 100:6075, 2003
SNAPE MD et al: Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. Lancet Infect Dis 5:21, 2005
SNYDER LA et al: The majority of genes in the pathogenic *Neisseria* species are present in non-pathogenic *Neisseria lactamica*, including those designated as 'virulence genes.' BMC Genomics 7:128, 2006
STEPHENS DS et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. Lancet 369:2196, 2007
THOMPSON MJ et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 367:397, 2006
ZIMMER SM et al: Serogroup B meningococcal vaccines. Curr Opin Invest Drugs 7:733, 2006

137 Infezioni da gonococco

Sanjay Ram, Peter A. Rice

DEFINIZIONE

La gonorrea è un'infezione epiteliale trasmessa attraverso il contatto sessuale e si manifesta comunemente con cervicite, uretrite, proctite e congiuntivite. Se non trattate, le infezioni di tali distretti possono complicarsi localmente, nel sesso femminile con endometrite, salpingite, ascesso tubo-ovarico, bartolinite, peritonite e periepatite; nel sesso maschile con periuretrite ed epididimite; inoltre, nel neonato possono dare origine a oftalmite. L'infezione gonococcica disseminata è un evento di raro riscontro, il cui quadro clinico comprende lesioni cutanee, tenosinovite, artrite e raramente endocardite o meningite.

MICROBIOLOGIA

Neisseria gonorrhoeae è un batterio Gram-negativo, immobile, asporigeno, che cresce singolarmente o in coppie (monococchi e diplococchi, rispettivamente). Patogeno esclusivamente umano, il gonococco contiene tre copie di genoma per ogni unità coccica; tale poliploidia garantisce un elevato grado di varietà antigenica e la sopravvivenza del gonococco nell'organismo ospite. I gonococchi, come le altre specie di *Neisseria*, sono ossidasi-positivi e possono essere differenziati dalle altre *Neisseriae* per la loro capacità di crescere in un terreno selettivo e di utilizzare glucosio, ma non maltosio, saccarosio o lattosio.

EPIDEMIOLOGIA

Sebbene negli Stati Uniti l'incidenza della gonorrea abbia subito un significativo decremento, sono stati segnalati ancora 325 000 nuovi casi nel 2006. L'infezione da gonococco resta uno dei maggiori problemi di sanità pubblica a livello mondiale, costituisce un'importante causa di morbilità nei Paesi in via di sviluppo e svolge un ruolo nel facilitare la trasmissione dell'infezione da HIV.

La gonorrea interessa prevalentemente i giovani non bianchi, non sposati e con minor grado d'istruzione. Il numero dei casi rilevati rappresenta probabilmente la metà dei casi reali, discrepanza questa risultante dai casi sfuggiti alla rilevazione, sottoposti ad automedicazione e senza specifico trattamento perché privi di diagnosi di laboratorio. La prevalenza della gonorrea negli Stati Uniti è passata da circa 250 000 casi nei primi anni Sessanta più di 1 010 000 casi del 1978. Il picco di incidenza delle infezioni da gonococco nell'era moderna è stato registrato nel 1975, con 468 casi per 100 000 abitanti negli Stati Uniti, incremento attribuibile all'interazione di numerose variabili, tra cui una metodologia diagnostica più accurata, i cambiamenti dei sistemi contraccettivi e le modificazioni delle abitudini sessuali. Da allora l'incidenza della malattia è andata incontro a un graduale declino e attualmente è stimata intorno ai 120 casi per 100 000 abitanti, una cifra che è ancora la più alta tra i Paesi industrializzati. Un ulteriore declino dell'incidenza globale della gonorrea negli Stati Uniti nel corso degli scorsi due decenni potrebbe riflettere l'aumentato utilizzo di profilattici a seguito delle campagne della sanità pubblica per ridurre la trasmissione di HIV. Attualmente, negli Stati Uniti il tasso di infezione è più elevato tra le donne tra i 15 e i 19 anni e tra gli uomini tra i 20 e i 24 anni: il 40% dei casi totali si verifica in questi due gruppi di pazienti. Dal punto di vista del gruppo etnico, i tassi di infezione sono più elevati tra gli afroamericani e più bassi tra i soggetti di discendenza asiatica o delle isole del Pacifico.

L'incidenza della gonorrea è maggiore nei Paesi in via di sviluppo rispetto ai Paesi industrializzati. L'esatta incidenza di ciascuna malattia sessualmente trasmessa (MST) è difficile da valutare nei Paesi in via di sviluppo a causa della limitata sorveglianza e dell'utilizzo di criteri diagnostici variabili. Studi condotti in Africa hanno chiaramente dimostrato che le MST non ulcerative quali la gonorrea (oltre alle MST ulcerative) costituiscono un fattore di rischio indipendente per la trasmissione dell'infezione da HIV (Cap. 182).

La trasmissione dell'infezione avviene più efficacemente dal partner di sesso maschile a quello di sesso femminile che non viceversa. La frequenza di trasmissione alla donna dopo un singolo rapporto sessuale non protetto con un partner infetto è dell'ordine del 40-60%. L'infezione orofaringea da gonococco si verifica in circa il 20% delle donne che praticano fellatio con uomini infetti. La trasmissione tramite cunnilingus in entrambe le direzioni è rara.

Esiste in ogni popolazione una minoranza di individui con abitudini sessuali promiscue. Questo "nucleo centrale" di "diffusori efficaci" della gonorrea svolge un ruolo centrale nel mantenimento della trasmissione delle MST a livello della popolazione generale. Un altro fattore che favorisce il mantenimento della gonorrea nella popolazione generale è rappresentato dall'ampio numero di individui infetti asintomatici o con sintomatologia lieve tanto da passare inosservata. Questi soggetti, a differenza di quelli sintomatici, continuano la loro vita sessuale e perciò diffondono l'infezione. Questa osservazione sottolinea l'importanza di individuare l'eventuale contatto con individui infetti e di sottoporre a trattamento empirico il partner del caso-indice.

PATOGENESI, IMMUNOLOGIA E RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

Proteine della membrana esterna

• ***PILI*** I ceppi di recente isolamento di *N. gonorrhoeae* formano inizialmente colonie di batteri muniti di pili (o fimbrie) ben evidenziabili su agar translucido. L'espressione dei pili è rapidamente interrotta in subcolture non selezionate a causa del riarrangiamento dei geni che codificano per i pili. Questo riarrangiamento è una delle basi della variazione antigenica del gonococco. Rispetto alle varianti non provviste di pili, le cellule figlie dotate di pili aderiscono meglio alle cellule derivanti da superfici mucose umane e mostrano una maggior virulenza nei modelli colturali di organo e negli esperimenti di inoculo nell'uomo. In un modello di tuba di Falloppio espiantata, i pili mediano l'adesione del gonococco alle cellule non-ciliate dell'epitelio colonnare. Questo evento segna l'inizio della fagocitosi dei gonococchi e del trasporto, attraverso queste cellule, agli spazi intercellulari vicini alla membrana basale o direttamente ai tessuti subepiteliali. La molecola CD46 (proteina cofattore di membrana) è presente nelle cellule uroepiteliali di entrambi i sessi ed è stato descritto come il recettore per PilC; questa subunità è localizzata all'estremità della molecola dei pili e svolge un ruolo chiave nel mediare l'adesione. I pili sono inoltre indispensabili per la competenza genetica e la trasformazione di *N. gonorrhoeae*, che in vivo permette il trasferimento orizzontale di materiale genetico tra linee diverse di gonococchi.

PROTEINE ASSOCIATE ALL'OPACITÀ Un'altra proteina gonococcica di superficie, importante nell'adesione alle cellule epiteliali, è rappresentata dalla proteina associata all'opacità (Opa, precedentemente chiamata proteina II). Opa contribuisce ad assicurare l'adesione intergonococcica, proprietà responsabile dell'aspetto opaco delle colonie di gonococco su agar translucido e dell'adesione del microrganismo a varie cellule eucariotiche, compresi i leucociti polimorfonucleati (PMN). Alcune varianti Opa promuovono l'invasione delle cellule epiteliali e questo effetto è stato messo in relazione con la capacità di Opa di legare vitronectina, glicosaminoglicani e molti membri della famiglia dei recettori delle cellule di adesione correlate all'antigene carcinoembrionario (CEACAM). Le proteine Opa di *N. gonorrhoeae* che si legano alla molecola d'adesione CEACAM-1, espressa dai linfociti T CD4+ primari, inibiscono l'attivazione e la proliferazione di questi stessi linfociti. Tale evento può spiegare la transitoria riduzione nella conta dei linfociti T CD4+ che si associa all'infezione gonococcica.

PORINA La porina (precedentemente chiamata proteina I) è la proteina gonococcica di superficie più rappresentata, rendendo conto di oltre il 50% del totale delle proteine della membrana esterna. Le molecole di porina esistono come polimeri di tre subunità formanti canali anionici che permettono lo scambio di molecole idrofile attraverso una membrana esterna per il resto idrofobica. La porina mostra da ceppo a ceppo costanti variazioni antigeniche, fenomeno che costituisce la base per la sierotipizzazione gonococcica. Sono stati identificati due principali sierotipi: i ceppi PorB.1A, spesso associati a infezione gonococcica disseminata (*disseminated gonococcal infection*, DGI), mentre i ceppi PorB.1B di solito provocano esclusivamente infezioni localizzate ai genitali. I ceppi che causano infezioni gonococciche disseminate sono generalmente resistenti all'azione microbicida del siero umano normale e non provocano una significativa risposta infiammatoria locale; per questo motivo possono non provocare sintomi a livello degli organi genitali. Queste caratteristiche potrebbero dipendere dalla capacità dei ceppi PorB.1A di legare molecole inibitorie del complemento, comportando una risposta infiammatoria più debole. La porina può traslocare all'interno della membrana delle cellule epiteliali umane – processo che può dare l'avvio all'endocitosi e all'invasione gonococcica.

ALTRE PROTEINE DELLA MEMBRANA ESTERNA Un'altra proteina della membrana esterna degna di nota è la H.8, una lipoproteina altamente rappresentata sulla superficie di tutti i gonococchi e ampiamente utilizzata per i test diagnostici sierologici. Le proteine che si legano alla transferrina (Tbp1 e Tbp2) e alla lattoferrina sono essenziali per ricavare il ferro, *in vivo*, da queste stesse molecole. È stato dimostrato che la transferrina e il ferro facilitano l'aggancio dei ceppi di *N. gonorrhoeae* ferro-privi alle cellule endometriali umane. Una proteasi di IgA1 è prodotta da *N. gonorrhoeae* e può proteggere il microrganismo dall'azione delle IgA delle mucose.

Lipooligosaccaride Il lipooligosaccaride (LOS) gonococcico è composto da un lipide A e da un nucleo centrale oligosaccaridico privo delle subunità antigeniche ripetute di O osservate in altri batteri Gram-negativi (Cap. 114). Il LOS gonococcico possiede una spiccata attività endotossinica e contribuisce

all'effetto citotossico locale in modelli costituiti da tube di Falloppio. I carboidrati del core del LOS vanno incontro a un elevato livello di variazioni antigeniche in differenti condizioni di crescita; questa variazione riflette la regolazione genetica e l'espressione dei geni delle glicotrasferasi che regolano la struttura carboidratica del LOS. Questi cambiamenti fenotipici possono influire sulle interazioni tra *N. gonorrhoeae* e gli elementi del sistema immune umorale (anticorpi e complemento) e possono anche influenzare il legame diretto del microrganismo a entrambi i fagociti "professionisti" e "non professionisti" (cellule epiteliali). Per esempio, i gonococchi dotati di siti di LOS sialilati legano il fattore H del complemento, inibendo la via alternativa. La sializzazione del lipooligosaccaride gonococcico può anche ridurre l'associazione non opsonica OPA mediata con i neutrofili e inibire il processo ossidativo nei polimorfonucleati. Il residuo lattosaminico terminale non sialilato del LOS lega un recettore per la sialoglicoproteina sulle cellule epiteliali, che dovrebbe facilitare il legame e la conseguente invasione gonococcica di queste cellule.

Fattori legati all'ospite Oltre alle strutture gonococciche che interagiscono con le cellule epiteliali, i fattori legati all'ospite sembrano essere importanti nel mediare l'ingresso del gonococco all'interno delle cellule non fagocitiche. L'attivazione della fosfolipasi C fosfatidilcolina-specifica e della sfingomielinasi acida da parte di *N. gonorrhoeae*, con il conseguente rilascio di diacilglicerolo e ceramide, è un requisito per l'ingresso di *N. gonorrhoeae* nelle cellule epiteliali. L'accumulo di ceramidi all'interno delle cellule conduce all'apoptosi, che può interrompere l'integrità dell'epitelio e facilitare l'ingresso del gonococco nei tessuti subepiteliali. Il rilascio di fattori chemiotattici per attivazione del complemento contribuisce alla risposta infiammatoria, così come l'effetto tossico del LOS provoca il rilascio di citochine infiammatorie.

L'importanza dell'immunità umorale nella difesa dell'ospite contro le infezioni gonococciche è evidenziata dal fatto che i soggetti con deficit delle componenti terminali del complemento (da C5 a C9) sono predisposti a infezioni gonococciche batteriemiche ricorrenti, a meningiti meningococciche e a meningococcemie. La porina gonococcica induce una risposta proliferativa delle cellule T nell'individuo con malattia gonococcica urogenitale. In soggetti con malattia gonococcica localizzata a livello delle mucose è stato osservato un significativo incremento della produzione di interleuchina (IL) 4 porina-specifica da parte dei linfociti CD4+ e CD8+. Una quota di questi linfociti che mostrano una risposta tipo-T_H2 porina-specifica potrebbe trasferirsi sulla superficie mucosa e giocare un ruolo nella protezione immunitaria contro la malattia. Pochi dati indicano chiaramente che l'immunità protettiva si acquisisce con un'infezione gonococcica, anche se gli anticorpi battericidi e opsonizzanti rivolti contro la porina e il LOS possono offrire una protezione parziale. D'altra parte, donne che si sono infettate e che hanno acquisito alti livelli di anticorpi contro un'altra proteina della membrana esterna, ovvero la Rmp (*reduction modifiable protein*, precedentemente chiamata proteina III) possono essere particolarmente soggette a una reinfezione da *N. gonorrhoeae*, in quanto gli anticorpi anti-Rmp bloccano l'effetto degli anticorpi battericidi anti-porina e anti-LOS. La proteina Rmp mostra poche, qualora ve ne siano, variazioni antigeniche da ceppo a ceppo; pertanto, gli anticorpi anti-Rmp possono potenzialmente bloccare il killing anticorpo-mediato di tutti i gonococchi. Il meccanismo che blocca il killing non è stato completamente identificato; in ogni caso, gli anticorpi anti-Rmp inibiscono in maniera non competitiva il legame degli anticorpi alla porina e al LOS a causa della vicinanza di queste strutture sulla membrana esterna del microrganismo. In maschi volontari senza anamnesi di gonorrea, l'effetto diretto di questi eventi può influenzare il risultato dell'esposizione sperimentale all'infezione da *N. gonorrhoeae*. Poiché Rmp presenta una estesa omologia con la proteina OmpA degli enterobatteri e con le proteine meningococciche di classe 4, è possibile che questi anticorpi bloccanti derivino da una precedente esposizione a proteine cross-reattive appartenenti a queste specie e rivestano anche un ruolo nella prima infezione da *N. gonorrhoeae*.

Resistenza dei gonococchi agli agenti antimicrobici Non deve sorprendere il fatto che il gonococco, grazie alla notevole capacità di variare la sua struttura antigenica e di adattarsi alle modificazioni del microambiente, sia divenuto resistente a numerosi antibiotici. I primi farmaci efficaci contro la gonorrea sono stati i sulfamidici, introdotti nel corso degli anni Trenta del secolo scorso, diventati inefficaci nel corso dei 10 anni successivi. La penicillina è stata quindi impiegata come farmaco di scelta per il trattamento della gonorrea. A partire dal 1965, il 42% dei gonococchi isolati ha sviluppato una resistenza di basso livello alla penicillina G. La resistenza dovuta alla produzione di penicillinasi si presentò più tardi.

I gonococchi hanno acquisito una completa resistenza agli antibiotici attraverso due meccanismi: le mutazioni cromosomiche e l'acquisizione di fattori R (plasmidi). Sono stati descritti due tipi di mutazioni cromosomiche. Il primo tipo, farmaco-specifico, è costituito da una mutazione a unico stadio (*single-step*) che si traduce in una resistenza di alto livello. Il secondo tipo implica mutazioni a numerosi loci cromosomici che, in combinazione, condizionano sia il livello sia il pattern di resistenza. Ceppi con mutazioni geniche sono stati osservati per la prima volta sul finire degli anni Cinquanta. Nel 2004, mutazioni cromosomiche giustificavano la resistenza a penicilline, tetracicline o a entrambe le classi nel 12% circa dei ceppi valutati negli Stati Uniti.

I ceppi di *N. gonorrhoeae* produttori di β lattamasi (penicillinasi) (PPNG) dotati di plasmidi con il determinante Pc^r si sono rapidamente diffusi a livello mondiale a partire dall'inizio degli anni Ottanta del secolo scorso. I ceppi di *N. gonorrhoeae* con resistenza alle tetracicline legata alla presenza di plasmidi (TRNG) possono mobilizzare alcuni plasmidi produttori di β lattamasi; PPNG e TRNG possono coesistere, a volte in associazione a ceppi presentanti una resistenza legata all'assetto cromosomico (CMRNG). Penicillina, ampicillina e tetracicline non sono più farmaci sicuramente efficaci per il trattamento della gonorrea e non dovrebbero essere più utilizzati. Le cefalosporine di terza generazione sono ancora altamente efficaci come terapia in monodose per la gonorrea. Nonostante la minima concentrazione inibente (*minimal inhibitory concentration*, MIC) di ceftriaxone per alcuni ceppi possa raggiungere 0,015-0,125 mg/l (più elevata della MIC di 0,0001-0,008 mg/l caratteristica dei ceppi completamente sensibili), questi livelli sono ampiamente superati nel sangue, nell'uretra e nella cervice uterina quando vengono somministrati i trattamenti standard con ceftriaxone e cefixime (vedi oltre). Questi regimi di solito portano al successo terapeutico.

Anche regimi comprendenti i chinoloni erano raccomandati per il trattamento delle infezioni gonococciche; i fluorochinoloni offrivano il vantaggio di possedere un'attività anti-*Chlamydia* se somministrati per almeno 7 giorni. Tuttavia, ceppi di *N. gonorrhoeae* resistenti ai chinolonici (QRNG) sono emersi rapidamente dal momento in cui tali antibiotici sono stati introdotti come terapia per la gonorrea; negli Stati Uniti, regimi contenenti chinoloni non sono più raccomandati di routine per il trattamento della gonorrea.

Tali ceppi sono particolarmente diffusi nelle isole del Pacifico (comprese le Hawaii) e in Asia, dove, in alcune aree, tutti i ceppi di *N. gonorrhoeae* sono resistenti ai chinoloni. Al momento attuale, i QRNG sono comuni anche in alcune aree europee e del Medio Oriente. Negli Stati Uniti, ceppi resistenti ai chinoloni sono stati identificati negli stati centro-occidentali e orientali, ma anche negli stati della zona del Pacifico, dove sono stati isolati per la prima volta. Mutazioni a carico della DNA-girasi e della topoisomerasi IV sono state implicate come meccanismi di resistenza ai fluorochinoloni.

È stata inoltre descritta la presenza di resistenza alla spectinomicina, che è stata utilizzata in passato come agente alternativo. Poiché la resistenza alla spectinomicina non è generalmente associata a resistenza ad altri farmaci, si può riservare la spectinomicina al trattamento di ceppi di *N. gonorrhoeae* multiresistenti. Ciò nonostante, epidemie provocate da ceppi di *N. gonorrhoeae* spectinomicina-resistenti sono state documentate in Corea e in Inghilterra quando tale agente era impiegato come farmaco di prima scelta nel trattamento della gonorrea.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Infezione gonococcica nel maschio L'uretrite acuta è la più comune manifestazione clinica della gonorrea nel maschio. L'usuale periodo di incubazione dopo l'esposizione è di 2-7 giorni, sebbene l'intervallo possa essere più lungo, e alcuni uomini rimangano asintomatici. I ceppi del sierotipo PorB.1A tendono a provocare più spesso, rispetto ai ceppi PorB.1B, casi di uretrite lieve e asintomatica. La secrezione uretrale e la disuria, di solito non accompagnate da pollachiuria e minzione impellente, sono i sintomi principali. La secrezione inizialmente è scarsa e prevalentemente mucosa, ma diventa più abbondante e purulenta nel giro di uno o due giorni. La colorazione di Gram dell'essudato uretrale può evidenziare polimorfonucleati e gonococchi e diplococchi intracellulari Gram-negativi (Fig. 137-1). Le manifestazioni cliniche dell'uretrite gonococcica sono di solito più severe ed evidenti delle uretriti non gonococciche, inclusa l'uretrite da *Chlamydia trachomatis* (Cap. 169); comunque, le eccezioni sono comuni, ed è spesso impossibile differenziare l'agente eziologico di un'uretrite esclusivamente sulla base del quadro clinico. La maggior parte dei casi di uretrite riscontrati oggi negli Stati Uniti non è causata da *N. gonorrhoeae* e/o *C. trachomatis*. Anche se molti altri microrganismi possono esserne responsabili, spesso non viene riconosciuto uno specifico agente eziologico.

La maggior parte dei maschi con gonorrea richiede un trattamento e quindi cessa di essere infettante. I restanti casi maschili, che rimangono per lo più asintomatici, aumentano di numero con il passare del tempo e costituiscono in ogni momento circa i due terzi di tutti gli uomini infetti. Insieme ai maschi che incubano il microrganismo (diffondendo il microrganismo senza essere sintomatici), essi fungono da serbatoio dell'infezione. Prima dell'era antibiotica, i sintomi dell'uretrite persistevano per circa 8 settimane. L'epididi-

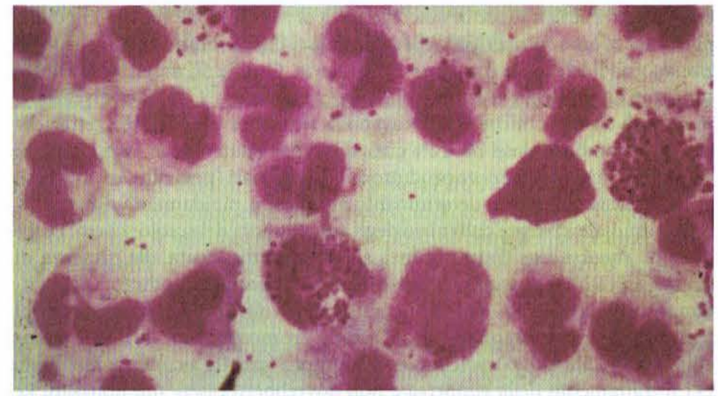


FIGURA 137-1 Colorazione di Gram dell'essudato uretrale di un paziente affetto da gonorrea mostra gonococchi e diplococchi intracellulari Gram-negativi (*Da Public Health Agency*, Canada.)

mite è ai nostri giorni una complicanza infrequente, e le prostatiti gonococciche si verificano raramente. Altre comuni complicanze locali dell'uretrite gonococcica sono rappresentate dall'edema del pene causato dalla linfangite o dalla tromboflebite dorsale, da un infiltrato infiammatorio sottomucoso "molle" della parete uretrale, dalla fistolizzazione o ascesso periuretrale, dall'infiammazione o ascesso delle ghiandole di Cowper e dalla vescicolite seminale. La balanite può svilupparsi in soggetti non circoncisi.

Infezione gonococcica nelle donne • ***CERVICITE GONOCOCCICA*** La cervicite mucopurulenta è la MST più spesso diagnosticata tra le donne americane e può essere causata da *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* e da altri microrganismi. La cervicite può coesistere con la vaginite da *Candida* o da *Trichomonas*. *N. gonorrhoeae* infetta principalmente l'epitelio colonnare dell'orifizio cervicale o occasionalmente possono essere infettate le ghiandole di Bartolino.

Le donne con infezione da *N. gonorrhoeae* di solito sono sintomatiche; tuttavia, quelle che rimangono asintomatiche o che hanno solo sintomi lievi possono ritardare il ricorso a terapie adeguate. Questi sintomi minori, che possono essere associati all'uretrite gonococcica, possono includere scarse secrezioni vaginali prodotte direttamente dalla cervice infiammata (in assenza di vaginite o vaginosi) e disuria (spesso in assenza di urgenza minzionale e pollachiuria). Sebbene il periodo d'incubazione della gonorrea nel sesso femminile sia meno noto di quello negli uomini, di solito i sintomi si manifestano entro i primi 10 giorni dal contagio e sono più acuti e intensi di quelli associati alla cervicite da *C. trachomatis*.

All'esame obiettivo si può rilevare una secrezione mucopurulenta dall'orifizio cervicale. Poiché la colorazione di Gram non è un metodo sensibile ai fini diagnostici, i campioni dovrebbero essere sottoposti sia a test colturali che non (vedi oltre). Un'ectopia cervicale friabile ed edematosa, così come un sanguinamento endocervicale indotto da un prelievo non traumatizzante, sono osservabili più spesso in corso di infezione da *C. trachomatis*. L'infezione gonococcica può estendersi in profondità tale da provocare dispareunia e dolore ai quadranti addominali inferiori o in zona lombare. In questi casi, è d'obbligo prendere in considerazione una diagnosi di malattia infiammatoria pelvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) e quindi sottoporre la paziente ad adeguato trattamento (vedi Capp. 124 e 169).

N. gonorrhoeae può essere rilevata a livello dell'uretra o del retto in donne con cervicite, ma raramente questi sono i soli siti infetti. Nelle donne l'uretrite può provocare sintomi quali disuria interna, troppo spesso erroneamente attribuita a una "cistite". Una piuria senza batteriuria documentata alla colorazione di Gram su urine del mitto intermedio raccolte con tecniche di asepsi, accompagnata da urinocolture con un numero di colonie di batteri che non supera 10^5 (come accade solitamente nelle infezioni del tratto urinario) sta a significare una possibile uretrite da *C. trachomatis*. L'infezione uretrale da gonococco può anche manifestarsi in questo contesto, ma in questo caso le colture uretrali sono in genere positive.

VAGINITE GONOCOCCICA La mucosa vaginale di una donna sana è rivestita da epitelio squamoso stratificato e raramente non è infettata dalla *N. gonorrhoeae*. La vaginite gonococcica può tuttavia verificarsi in donne al di fuori dell'età fertile (per es., ragazze in età prepubere e donne in postmenopausa), nelle quali gli strati di epitelio squamoso stratificato sono spesso ridotti allo strato basale che può essere facilmente infettato da *N. gonorrhoeae*. L'intensa infiammazione vaginale rende estremamente doloroso l'esame ginecologico (con speculum e bimanuale). La mucosa vaginale è arrossata ed edematosa, ed è presente un'abbondante secrezione purulenta. Spesso un'infezione uretrale o delle ghiandole di Bartolino e di Skene accompagna la vaginite gonococcica. Si possono anche verificare un'infiammazione con erosione della mucosa cervicale o ascessi a carico delle cisti di Naboth. Una coesistente cervicite può manifestarsi con pus in corrispondenza dell'orifizio cervicale.

Gonorrea anorettale Poiché l'anatomia femminile permette la diffusione dell'essudato cervicale al retto, *N. gonorrhoeae* è talvolta presente nel retto di una donna con cervicite gonococcica non complicata. Nel 5% delle donne con gonorrea il retto è l'unico sito d'infezione. Queste donne sono di solito asintomatiche, ma occasionalmente presentano proctiti acute, che si manifestano clinicamente con dolore o prurito in zona anorettale, tenesmo, secrezione rettale purulenta e sanguinamento dal retto. Tra gli omosessuali di sesso maschile, la frequenza dell'infezione gonococcica, compresa l'infezione rettale, si è ridotta di più del 90% negli Stati Uniti nei primi anni Ottanta del secolo scorso, ma una reintroduzione dell'infezione tra gli omosessuali si è verificata in molte città a partire dagli anni Novanta. Gli isolati di *N. gonorrhoeae* dal retto dei soggetti omosessuali tendono a essere più frequentemente resistenti agli antibiotici rispetto agli isolati da altre sedi. Ceppi di gonococco che esprimono una mutazione a carico del gene soppressore *mtrR (multiple transferable resistance repressor)* o della sua regione promotrice sviluppano resistenza agli agenti antimicrobici idrofobi presenti nelle feci, come i sali biliari e gli acidi grassi, e vengono quindi riscontrati con maggiore frequenza nei maschi omosessuali. Questa condizione potrebbe essere stata responsabile del gran numero di fallimenti terapeutici osservati nel trattamento della gonorrea rettale quando ancora venivano utilizzati i regimi a base di penicilline o tetracicline.

Gonorrea della faringe La gonorrea della faringe è solitamente lieve o asintomatica, sebbene faringiti sintomatiche possano occasionalmente verificarsi con linfoadenite laterocervicale. La modalità di acquisizione è costituita da pratiche sessuali orogenitali, dove la fellatio costituisce un sistema di trasmissione più efficace rispetto al cunnilingus. La maggior parte dei casi si risolve spontaneamente, e la trasmissione a partire dal faringe attraverso i contatti sessuali è rara. L'infezione faringea quasi sempre coesiste con l'infezione genitale. I campioni prelevati dal faringe devono essere direttamente posti in terreni selettivi. È necessario differenziare la colonizzazione farigea da parte di *N. meningitidis* da quella da parte di altri ceppi di *Neisseria*.

Gonorrea oculare degli adulti La gonorrea oculare nell'adulto è di solito il risultato dell'autoinoculazione da un distretto genitale infetto. Come in corso di infezione genitale, le manifestazioni vanno da una patologia grave a una forma occasionalmente lieve o asintomatica. La variabilità delle manifestazioni cliniche può essere attribuibile alla differente capacità del ceppo infettante di evocare una risposta infiammatoria. L'infezione può determinare marcato gonfiore della palpebra, grave iperemia e chemosi, nonché un'abbondante secrezione purulenta. La congiuntiva fortemente infiammata può estroflettersi in modo tale da scoprire la cornea e il limbus. Gli enzimi litici derivanti dall'infiltrato di PMN provocano occasionalmente ulcere corneali e raramente causano perforazioni.

Sono essenziali una pronta diagnosi e un trattamento tempestivo. La colorazione di Gram e l'esame colturale della secrezione purulenta permettono la diagnosi. Dovrebbe essere allestito anche l'esame colturale del materiale genitale.

Gonorrea in gravidanza, in neonati e bambini La gonorrea in gravidanza può avere gravi sequele sia per la madre sia per il nascituro. La diagnosi di gonorrea nelle prime fasi della gravidanza identifica una popolazione a rischio per altre MST, in particolare infezioni da clamidia e sifilide. Il rischio di salpingite e PID – condizioni associate a un elevato tasso di aborto spontaneo – è più elevato nel corso del primo trimestre. L'infezione faringea, il più delle volte asintomatica, può essere più comune durante la gravidanza a causa delle pratiche sessuali alternative. Prolungata rottura delle membrane, parto prematuro, corionamnionite, infezione del moncone del cordone ombelicale e sepsi nel neonato (con l'identificazione di *N. gonorrhoeae* nell'aspirato gastrico del neonato durante il parto) sono comuni complicanze dell'infezione gonococcica materna al termine di gravidanza. Altri microrganismi e condizioni, quali *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *C. trachomatis* e la vaginosi batterica, sono associati ad analoghe complicanze.

La più comune manifestazione della gonorrea nei neonati è l'*ophthalmia neonatorum*, risultato dell'esposizione a secrezioni vaginali infette durante il parto. L'instillazione oculare nel neonato di un agente profilattico (per es., gocce all'1% di nitrato d'argento o preparazioni oftalmiche di eritromicina o tetraciclina), è un trattamento per la prevenzione dell'ophthalmia neonatorum, ma non è efficace come terapia dell'infezione in atto, poiché quest'ultima richiede l'uso di antibiotici sistemici. Le manifestazioni cliniche sono acute e generalmente iniziano 2-5 giorni dalla nascita. Una congiuntivite inizialmente non specifica, caratterizzata da secrezione sieroematica, è seguita da un edema teso di entrambe le palpebre, chemosi, e da una secrezione ab-

bondante, densa e purulenta. Ulcerazioni corneali che esitano in opacità o perforazioni possono condurre a sinechie, a stafiloma anteriore, a panoftalmite e a cecità. Le infezioni del neonato descritte in altri distretti mucosi, inclusa la vaginite, la rinite e l'infezione anorettale tendono a essere frequentemente asintomatiche. La colonizzazione del faringe è stata dimostrata nel 35% dei neonati con ophthalmia gonococcica, e in questi casi la tosse rappresenta il sintomo più importante. L'artrite settica (vedi oltre) è la manifestazione più comune dell'infezione sistemica nel neonato. Di solito l'esordio si verifica a 3-21 giorni di vita; è comune il coinvolgimento poliarticolare. La sepsi, la meningite e la polmonite sono state osservate in rare circostanze.

Ogni MST nel bambino, trascorso il periodo neonatale, solleva il dubbio dell'abuso sessuale. Trascorsa l'infanzia, la vulvovaginite gonococcica è la manifestazione più comune dell'infezione gonococcica nei bambini. Le infezioni anorettali e faringee sono comuni in questi bambini e sono frequentemente asintomatiche. L'uretra, le ghiandole del Bartolino e di Skene e il tratto genitale superiore sono raramente coinvolti. Tutti i bambini con infezioni gonococciche dovrebbero essere valutati anche per l'infezione da *Chlamydia*, per la sifilide e per l'HIV.

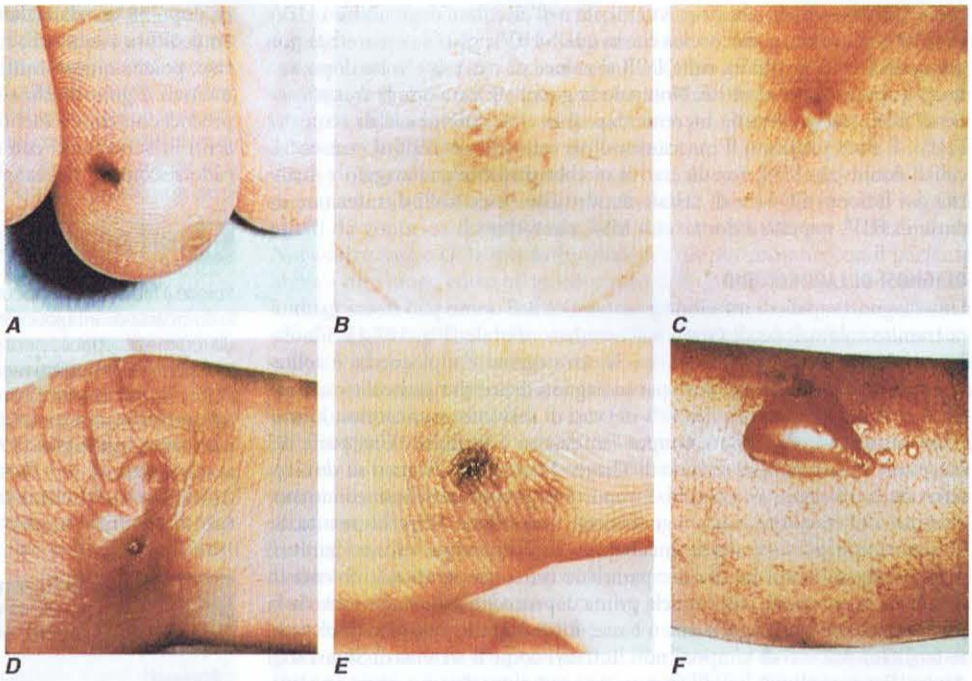


FIGURA 137-2 Lesioni cutanee caratteristiche in pazienti con batteriemia gonococcica. Le lesioni sono in diversi stadi di evoluzione. ***A.*** Petecchia allo stadio iniziale su un dito. ***B.*** Lesione papulare allo stadio iniziale di 7 mm di diametro a livello della gamba. ***C.*** Pustola con escara centrale derivata dalla lesione petecchiale iniziale. ***D.*** Lesione pustolosa a livello di un dito. ***E.*** Lesione matura con necrosi centrale (in nero) su base emorragica. ***F.*** Bolle sulla superficie tibiale anteriore. (*Da:* KK Holmes et al: *Disseminated gonococcal infection*. Ann Intern Med 74: 979,1971; riproduzione autorizzata.)

Artrite gonococcica L'artrite gonococcica, o infezione gonococcica disseminata (IGD), deriva da una batteriemia gonococcica. Negli anni Settanta, l'IGD si verificava in circa lo 0,5-3% di soggetti con infezione gonococcica di un distretto mucoso non trattata. Oggigiorno la minore incidenza della malattia è probabilmente dovuta alla diminuita prevalenza dei ceppi in grado di invadere il circolo ematico. I ceppi che causano la IGD resistono all'azione battericida del siero e di solito non determinano infiammazione dell'apparato genitale, probabilmente perché innescano una produzione limitata di fattori chemiotattici. Gli isolati da casi di artrite gonococcica negli anni Settanta del secolo scorso erano frequentamente del sierotipo PorB.1A, erano altamente sensibili alla penicillina e richiedevano speciali terreni di crescita (per es., auxotipo AHU) che li rendevano più difficili da isolare.

La mestruazione è un fattore di rischio per la disseminazione e approssimativamente i due terzi dei casi di IGD si verificano nel sesso femminile. In circa la metà delle donne affette, i sintomi della IGD esordiscono entro 7 giorni dall'inizio delle mestruazioni. I deficit del complemento, specialmente deficit delle componenti coinvolte nell'assemblaggio del complesso di attacco alla membrana (da C5 a C9), predispongono alla setticemia da *Neisseria* e soggetti con più di un episodio di IGD dovrebbero essere sottoposti a screening per valutare l'attività emolitica totale del complemento.

Le manifestazioni cliniche della IGD sono state talvolta classificate in due stadi: lo stadio batteriemico (attualmente meno comune) e lo stadio della localizzazione articolare con artrite suppurativa. Il passaggio da uno stadio all'altro di solito non è così netto. I pazienti in stadio batteriemico presentano un innalzamento della temperatura corporea, e la febbre è frequentemente accompagnata da brividi. Il dolore articolare è frequente e spesso si associa a tenosinovite e a lesioni cutanee. La poliartralgia solitamente interessa le ginocchia, i gomiti e le articolazioni più distali; lo scheletro assiale è generalmente risparmiato. Le lesioni cutanee sono state osservate in circa il 75% dei pazienti e sono costituite da papule e pustole, spesso con componente emorragica (Fig. 137-2). Queste lesioni sono di solito localizzate alle estremità e in numero compreso tra 5 e 40. Lo stadio batteriemico della IGD entra in diagnosi differenziale con le artriti reattive, l'artrite reumatoide acuta, la sarcoidosi, l'eritema nodoso, l'artrite da farmaci e alcune infezioni virali (per es., HBV e infezione acuta da HIV). La distribuzione dei sintomi articolari nelle artriti reattive differisce da quella dell'artrite gonococcica (Fig. 137-3), così come le manifestazioni cutanee e genitali (Cap. 318).

L'artrite suppurativa coinvolge 1 o 2 capi articolari, più spesso (in ordine di frequenza decrescente) le ginocchia, i polsi, le anche e i gomiti; altre articolazioni sono interessate occasionalmente. La maggior parte dei pazienti che sviluppano un'artrite settica gonococcica non riferisce una precedente poliartralgia o lesioni cutanee; in assenza di un'infezione genitale sintomatica, questa malattia è indistinguibile dall'artrite settica provocata da altri patogeni. La diagnosi differenziale dell'artrite acuta nei giovani adulti è discussa nel capitolo 328. Solo raramente l'artrite settica che coinvolge le piccole articolazioni della mano è complicata da un'osteomielite.

L'endocardite gonococcica, anche se oggi è rara, rappresentava una complicanza abbastanza comune dell'artrite gonococcica durante l'era preantibiotica, causando circa un quarto dei casi totali di endocardite. Altra rara complicanza della gonorrea è la meningite.

Infezione gonococcica in soggetti con infezione da HIV L'associazione tra gonorrea e acquisizione di HIV è stata dimostrata in numerosi studi controllati, soprattutto in Kenya e Zaire. Le MST non ulcerative favoriscono la trasmissione dell'HIV da tre a cinque volte, forse a causa dell'aumentata liberazione di virus nei soggetti con uretriti o cerviciti (Cap. 182). HIV è stato identificato, attraverso la reazione a catena della polimerasi (*polymerase*

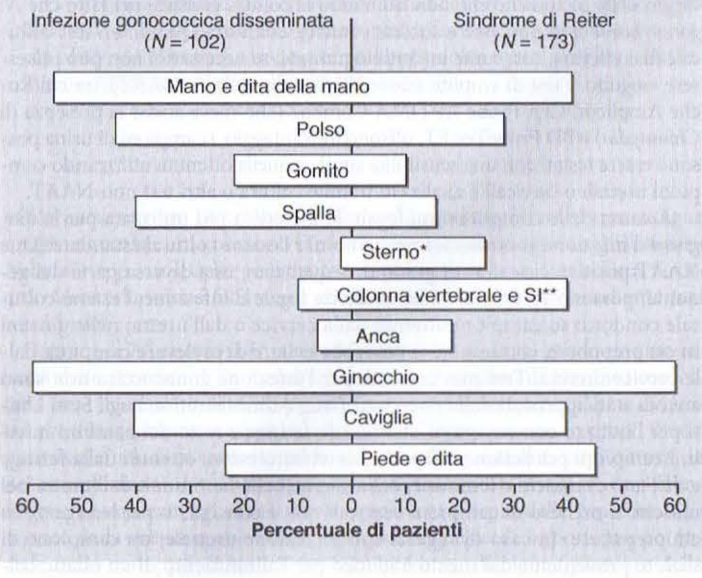


FIGURA 137-3 Distribuzione delle articolazioni affette da artrite in 102 pazienti con infezione gonococcica disseminata e in 173 pazienti con sindrome di Reiter. * Per "sterno" si intende l'articolazione sterno-claveare. ** SI indica l'articolazione sacro-iliaca. (*Da:* M. Kousa et al., *Frequent association of chlamydial infection with Reiter's syndrome*, Sex Transm Dis 5:57, 1978; riproduzione autorizzata.)

chain reaction, PCR), più frequentemente nell'eiaculato degli uomini HIV-positivi con uretrite gonococcica che in quelli HIV-positivi con uretrite non gonococcica. La positività della PCR si riduce di circa due volte dopo una terapia specifica per uretrite. Non solo la gonorrea aumenta la trasmissione di HIV, ma può anche incrementare il rischio individuale di acquisire l'HIV. È stato proposto il meccanismo per cui nelle secrezioni endocervicali di donne con MST non ulcerative sarebbe presente una maggiore quantità dei linfociti CD4+ e di cellule dendritiche suscettibili di infezione da parte di HIV, rispetto a donne con MST ulcerative.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Una diagnosi rapida di infezione gonococcica nell'uomo può essere garantita tramite colorazione di Gram sull'essudato uretrale (Fig. 137-1). L'isolamento di monococchi intracellulari Gram-negativi e diplococchi è solitamente molto sensibile e specifico per la diagnosi di uretrite gonococcica, mentre la sensibilità è soltanto del 50% nei casi di cervicite gonococcica. I campioni vanno raccolti tramite tamponi in dacron o in rayon. Una parte del campione va seminata su terreno di Thayer-Martin modificato o su un altro terreno selettivo per i gonococchi. È importante procedere all'immediato inoculo di tutti i campioni poiché i gonococchi non tollerano l'essiccamento. Se le piastre non possono essere incubate immediatamente, i microrganismi possono essere tenuti in vita per parecchie ore a temperatura ambiente in una giara di estinzione con candela prima di procedere all'incubazione. Se la processazione viene eseguita entro 6 ore, il trasporto di campioni può essere facilitato dall'uso di tamponi non nutritivi come il terreno di Stuart o di Amies. Per periodi più lunghi (per es., se i campioni devono essere spediti), possono essere impiegati terreni di coltura con sistemi di generazione autonoma di CO_2 (come il sistema JEMBEC o Gono-Pak). Devono essere prelevati anche campioni per la diagnosi di infezione da *Chlamydia*.

Polimorfonucleati sono spesso visibili su materiale proveniente dall'endocervice previa colorazione di Gram e un aumento del numero normale (≥30 PMN per campo in 5 campi di immersione a olio a 1000X) dimostra la presenza di un essudato infiammatorio. Sfortunatamente, la presenza o l'assenza di monococchi o diplococchi negli strisci cervicali non ha un accurato valore predittivo nello stabilire chi sia affetto da gonorrea, e la diagnosi in questo contesto dovrebbe essere posta sulla base dell'esame colturale o altre metodiche adeguate. La sensibilità di un unico esame colturale si aggira tra l'80 e il 90%. Se esiste il sospetto di rapporti per via anale, dovrebbe essere eseguito un esame colturale su tampone rettale (non contaminato da feci). Una diagnosi presuntiva di gonorrea non può essere posta sulla base del rinvenimento di diplococchi Gram-negativi nei campioni provenienti dalla faringe, dove altre specie *Neisseria* costituiscono la normale flora microbica.

I test che utilizzano sonde di acidi nucleici vengono talvolta eseguiti in sostituzione dell'esame colturale per l'identificazione diretta di *N. gonorrhoeae* nei campioni del tratto urogenitale. Una metodica comunemente utilizzata sfrutta una sonda di DNA non isotopico chemioluminescente che si lega specificamente con l'RNA ribosomiale 16S del gonococco: questa metodica è altrettanto sensibile rispetto alle tecniche convenzionali basate sulla coltura. Uno svantaggio delle metodiche che non utilizzano la coltura consiste nel fatto che *N. gonorrhoeae* non può essere successivamente coltivato. Quindi, un test colturale di conferma, così come un antibiogramma, se necessario, non può più essere eseguito. I test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), tra cui Roche Amplicor, Gen-Probe APTIMA Combo2 (che rileva anche la presenza di *Chlamydia*) e BD ProbeTec ET, offrono un vantaggio: i campioni di urina possono essere testati con una sensibilità simile a quella ottenuta utilizzando campioni uretrali o cervicali e analizzati tramite coltura o altri test non-NAAT.

A causa delle complicazioni legali, la metodica più utilizzata per la diagnosi d'infezione gonococcica nei bambini è l'esame colturale standard. Due NAAT positivi, ciascuno in grado di sequenziare una diversa parte del genoma, possono sostituire, come evidenza legale d'infezione, l'esame colturale condotto su campioni ottenuti dalla cervice o dall'uretra; nelle giovani in età prepubere, comunque, si dovrebbe evitare di prelevare campioni dalla cervice uterina. Test non colturali per l'infezione gonococcica non sono ancora stati approvati dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti per l'utilizzo con campioni ottenuti da faringe e retto dei bambini infetti. I campioni per l'esame colturale dovrebbero essere ottenuti dalla faringe e dall'ano di maschi e femmine, dalla vagina nelle femmine e dall'uretra nei maschi. Il prelievo di campioni cervicali non è consigliato per le ragazze in età prepubere. In caso di ragazzi con secrezione uretrale, un campione di secreto proveniente dal meato è idoneo per l'allestimento di un esame colturale. Colonie presunte di *N. gonorrhoeae* dovrebbero essere identificate in maniera definitiva attraverso almeno due metodi diagnostici indipendenti.

Nel sospetto di IGD dovrebbero essere allestite emocolture; in questi casi, l'uso di provette per emocolture con Isolator può incrementare l'attendibilità del risultato. La probabilità di ottenere emocolture positive si riduce dopo 48 ore di malattia. Il liquido sinoviale va inoculato su brodo per emocoltura e seminato in agar-cioccolato piuttosto che in un terreno selettivo, poiché questo campione è difficilmente contaminato da batteri commensali. I gonococchi sono riscontrati raramente in versamenti articolari precoci contenenti meno di 20 000 leucociti/μl mentre possono essere presenti in versamenti con oltre 80 000 leucociti/μl. I microrganismi sono di rado riscontrati nel sangue e nel liquido sinoviale dello stesso paziente.

T INFEZIONI GONOCOCCICHE

Poiché il fallimento terapeutico può condurre alla perpetuazione del contagio e alla comparsa di antibioticoresistenza, l'importanza di un trattamento adeguato con un regime accettabile per il paziente non sarà mai sottolineata abbastanza. Per questo sono stati introdotti regimi monodose molto efficaci per le infezioni gonococciche non complicate. Le linee guida aggiornate dai CDC (Centers for Disease Control and Prevention) nel 2006 per il trattamento delle infezioni gonococciche sono riassunte nella **tabella 137-1**; le raccomandazioni per la gonorrea non complicata sono valide sia per i pazienti HIV negativi sia per quelli HIV positivi.

Il cardine della terapia per le infezioni gonococciche non complicate di uretra, cervice, retto e faringe è costituito da regimi monodose di cefalosporine di terza

TABELLA 137-1 TRATTAMENTO RACCOMANDATO PER L'INFEZIONE GONOCOCCICA: LINEE GUIDA DEI CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION), 2006 (AGGIORNATE NEL 2007)

Diagnosi	Trattamento di scelta
Infezione gonococcica non complicata di cervice, uretra, faringe o retto[a]	
Regimi di prima linea	Ceftriaxone (125 mg im in monodose)
	o
	Cefixime (400 mg per os in monodose)
	più
	Trattamento per *Chlamydia* se l'infezione da *Chlamydia* non può essere esclusa:
	Azitromicina (1 g per os in monodose)
	o
	Doxiciclina (100 mg per os bid per 7 giorni)
Regimi alternativi	Ceftizoxime (500 mg im monodose)
	o
	Cefotaxime (500 mg im in monodose)
	o
	Spectinomicina (2 g im in monodose)[b,c]
	o
	Cefotetan (1 g im in monodose) + probenecid (1 g per os in monodose)[b]
	o
	Cefoxitin (2 g im in monodose) + probenecid (1 g per os in monodose)[b]
Epididimite	Vedi capitolo 124
Malattia infiammatoria pelvica	Vedi capitolo 124
Congiuntivite gonococcica nell'adulto	Ceftriaxone (1 g im in monodose)[d]
Ophtalmia neonatorum[e]	Ceftriaxone (25-50 mg/kg ev in monodose, senza superare i 125 mg)
Infezioni disseminate da gonococco[f]	
Terapia iniziale[g]	
Pazienti non allergici ai β-lattamici	Ceftriaxone (1 g im o ev ogni 24 h; raccomandato)
	o
	Cefotaxime (1 g ev ogni 8 h)
	o
	Ceftizoxime (1 g ev ogni 8 h)
Pazienti allergici ai β-lattamici	Spectinomicina (2 g im ogni 12 h)[c]
Prosecuzione della terapia	Cefixime (400 mg per os bid)
Meningiti o endocarditi	Vedi testo[h]

[a] Il vero fallimento del trattamento è raro e dovrebbe portare alla valutazione di una possibile reinfezione o alla considerazione di una diagnosi alternativa.
[b] Spectinomicina, cefotetan e cefotixin, che sono gli agenti alternativi, non sono al momento disponibili negli Stati Uniti o comunque sono disponibili in quantità limitate.
[c] La spectimomicina può non essere efficace nel trattamento della gonorrea faringea.
[d] Associato all'irrigazione dell'occhio infetto con soluzione salina (una sola volta).
[e] I regimi profilattici sono discussi nel testo del capitolo.
[f] L'ospedalizzazione è indicata se la diagnosi è incerta, se il paziente presenta una franca artrite con versamento, o se non è possibile assicurare l'aderenza del paziente al trattamento.
[g] Tutti i regimi iniziali devono essere continuati per almeno 24-48 h dopo l'inizio del miglioramento clinico e a questo punto è possibile passare al regime di mantenimento fino ad arrivare a una settimana completa di trattamento antibiotico. Il trattamento per l'infezione da *Chlamydia* deve essere somministrato se tale infezione non può essere esclusa.
[h] L'ospedalizzazione è indicata per escludere una sospetta meningite o endocardite.

generazione: ceftriaxone (somministrato per via intramuscolare) e cefixime (per os). Regimi contenenti chinoloni non sono più raccomandati negli Stati Uniti come trattamento di prima linea, a causa dell'emergenza di resistenze a questi farmaci.

Dal momento che frequentemente è presente una contemporanea infezione da *C. trachomatis*, il trattamento iniziale dovrebbe contenere anche un antibiotico (per es., azitromicina o doxiciclina) che sia efficace nei confronti delle infezioni da clamidia. Le donne in gravidanza affette da gonorrea, data la controindicazione all'assunzione di doxiciclina, possono essere trattate con un macrolide in associazione alla terapia per il gonococco, per trattare un'eventuale infezione da clamidia. Una singola dose da 1 g di azitromicina, efficace terapia per le infezioni da *Chlamydia* non complicate, determina un tasso di guarigione basso e perciò inaccettabile (93%) per l'infezione gonococcica, pertanto non dovrebbe essere impiegata da sola. La spectinomicina è stata utilizzata come regime alternativo per il trattamento dell'infezione gonococcica non complicata nei soggetti allergici alla penicillina. Tuttavia, la spectinomicina non è attualmente disponibile negli Stati Uniti. Una singola dose di 1 g di azitromicina è efficace nei confronti dei ceppi sensibili, ma è costosa, provoca effetti collaterali gastrointestinali e non è raccomandata come trattamento di prima linea o di routine per l'infezione gonococcica.

I soggetti con infezione non complicata, trattati con un regime terapeutico consigliato, non necessitano di un test per il controllo dei risultati terapeutici. Qualora persistano i sintomi dopo un regime terapeutico adeguato, deve essere eseguito un esame colturale per la ricerca di *N. gonorrhoeae*, e i ceppi isolati vanno sottoposti a un antibiogramma.

La faringite gonococcica sintomatica è più difficile da eradicare rispetto all'infezione genitale. I soggetti che non tollerano le cefalosporine e quelli in cui i chinoloni sono controindicati possono essere trattati con spectinomicina, se disponibile, ma questo trattamento determina la guarigione in meno del 52% dei casi. Nei pazienti trattati con spectinomicina, un campione faringeo deve essere coltivato 3-5 giorni dopo la fine del trattamento, come test d'efficacia. Una singola dose di 2 mg di azitromicina può essere utilizzata in aree in cui la prevalenza di resistenze all'azitromicina è bassa.

Le terapie in caso di epididimite o di PID sono discusse nel capitolo 124. Le infezioni oculari da gonococco nei bambini più grandi e negli adulti devono essere trattate con una singola dose di ceftriaxone associata a un'irrigazione salina della congiuntiva (entrambe da intraprendere sollecitamente) e i pazienti vanno sottoposti a un'attenta valutazione oftalmologica comprendente l'esame con lampada a fessura.

L'IGD può richiedere più alti dosaggi e una terapia di più lunga durata (Tab. 137-1). Il ricovero in ospedale è indicato qualora la diagnosi sia dubbia, il paziente accusi disturbi localizzati alle articolazioni che richiedono un intervento di aspirazione di liquido sinoviale, oppure qualora non si sia certi che il paziente assuma correttamente la terapia. Il drenaggio a cielo aperto è necessario solo occasionalmente, per esempio nella gestione dell'infezione dell'articolazione dell'anca, più difficile da sottoporre a drenaggio percutaneo. I FANS possono essere indicati per alleviare il dolore e per affrettare il miglioramento clinico delle articolazioni colpite. La meningite e l'endocardite da gonococco vanno trattate in regime ospedaliero con alte dosi di ceftriaxone per via endovenosa (1-2 g ogni 12 ore); la terapia deve essere continuata per 10-14 giorni nel caso della meningite e per almeno 4 settimane per l'endocardite. Tutti i soggetti con più di un episodio di infezione gonococcica disseminata vanno sottoposti a un test per valutare un eventuale deficit del complemento.

PREVENZIONE E CONTROLLO

I condom, se correttamente utilizzati, garantiscono un'efficace protezione contro la trasmissione e l'acquisizione della gonorrea così come delle altre malattie veneree. Composti spermicidi utilizzati insieme con il diaframma o spugne cervicali impregnate di nonossinolo-9 offrono una qualche protezione contro la gonorrea e l'infezione da *Chlamydia*. Tuttavia, il frequente impiego di preparazioni contenenti nonossitolo-9 si associa alla perdita di integrità della mucosa che paradossalmente può incrementare il rischio di infezione da HIV al momento dell'esposizione. A ogni paziente va consigliato di segnalare i propri partner al fine di sottoporre anch'essi ad accertamenti e, se necessario, a un trattamento. Tutti i partner dei soggetti affetti da gonorrea dovrebbero essere valutati e trattati per l'infezione da *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* qualora l'ultimo contatto con il paziente abbia avuto luogo entro 60 giorni prima della comparsa dei sintomi o della diagnosi di infezione. Se l'ultimo rapporto sessuale del paziente risale a più di 60 giorni prima della comparsa dei sintomi o della diagnosi, va sottoposto a terapia l'ultimo partner del paziente. Farmaci o prescrizione di farmaci rilasciati ai partner per trattare infezioni da gonorrea o clamidia diminuiscono la probabilità di reinfezione (o recidive) nel paziente infetto. Bisogna consigliare i pazienti di astenersi dall'attività sessuale fino a quando la terapia non sia stata completata e fino a quando essi e i loro partner non siano più sintomatici. Le organizzazioni preposte all'amministrazione della salute pubblica dovrebbero dare maggior enfasi alla profilassi, al counseling individuale del paziente e alle modificazioni comportamentali. A tutte le persone sessualmente attive, soprattutto se adolescenti, dovrebbe essere offerto uno screening per le MST. Per quanto riguarda i maschi, per lo screening potrebbe essere usato un test di tipo NAAT eseguito sull'urina o su tamponi uretrali. Prevenire la diffusione della gonorrea può aiutare a ridurre la trasmissione dell'HIV. Non è ancora disponibile un valido vaccino contro la gonorrea, ma sono in corso studi per valutare numerosi candidati.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori desiderano ringraziare il dottor King K. Holmes e il dottor Stephen A. Morse per il loro contributo a questo capitolo nelle precedenti edizioni.

BIBLIOGRAFIA

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP); *www.cdc.gov/std/GISP/*

———: Update to CDC's sexually transmitted disease treatment guidelines 2006: Fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR 56(14):332, 2007

GAYDOS CA: Nucleic acid amplification tests for gonorrhea and *Chlamydia*: Practice and applications. Infect Dis Clin North Am 19:367, 2005

GOLDEN MR et al: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infections. N Engl J Med 352:676, 2005

HOOK EW III, HOLMES KK: Gonococcal infections. Ann Intern Med 102:229, 1985

LAGA M et al: Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: Results from a cohort study. AIDS 7:95, 1993

O'BRIEN JP et al: Disseminated gonococcal infection: A prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore) 62:395, 1983

138 Infezioni da *Moraxella*

Daniel M. Musher

MORAXELLA CATARRHALIS

Il cocco Gram-negativo *Moraxella catarrhalis* è un componente della normale flora batterica delle alte vie respiratorie ed è sempre più spesso riconosciuto come agente eziologico di otiti medie, sinusiti e broncopolmoniti. Nel corso degli ultimi decenni questo microrganismo è stato variamente designato come *Micrococcus catarrhalis*, *Neisseria catarrhalis* e *Branhamella catarrhalis*.

BATTERIOLOGIA E IMMUNITÀ

Alla colorazione di Gram, *M. catarrhalis* appare come un cocco Gram-negativo, a volte in coppie appaiate e con la configurazione a chicco di caffè della *Neisseria* (Fig. 138-1). Questi cocchi tendono a trattenere il cristalvioletto durante la fase di decolorazione e possono essere confusi con *Staphylococcus aureus*. Le colonie di *Moraxella* crescono bene su agar-sangue o agar-cioccolato, ma possono farsi sfuggire, a causa della somiglianza con *Neisseria* spp., una delle principali componenti della normale flora faringea. *Moraxella* viene facilmente distinta da *Neisseria* spp., mediante test biochimici.

I ceppi di *M. catarrhalis* presentano un sorprendente grado di omogeneità delle proteine della membrana esterna. Nel siero di bambini con oltre 4 anni di età sono di solito presenti anticorpi diretti verso alcune di queste proteine; tuttavia, i ceppi colonizzanti o patogeni sono in grado di sopravvivere nel siero nonostante la presenza di questi anticorpi naturali e del complemento. Un anticorpo ad azione battericida compare dopo l'infezione naturale e può essere diretto contro una o più delle proteine conservate della membrana esterna – proprietà questa di importanza potenziale nello sviluppo di un vaccino. La presenza di alcune proteine della membrana esterna è associata alla virulenza nei topi e l'anticorpo diretto contro queste proteine può essere protettivo. Anche gli anticorpi antilipooligosaccaride possono fornire una certa protezione. Questi e altri antigeni batterici vengono attualmente studiati per l'eventuale utilizzo in campo vaccinale.

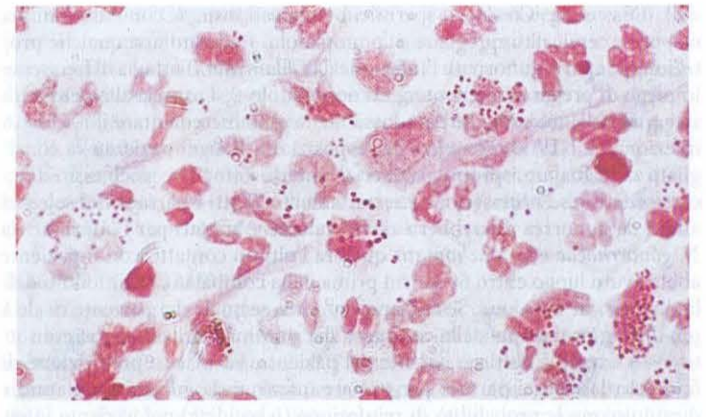


FIGURA 138-1 Espettorato di un paziente con tracheobronchite acuta purulenta colorato con il metodo di Gram. Si osservano numerosi neutrofili polimorfonucleati e alcuni macrofagi insieme a molti cocchi Gram-negativi (*Moraxella catarrhalis*), alcuni dei quali appaiati. Quasi tutti i microrganismi sono associati a cellule e sono probabilmente stati inglobati dai fagociti, in accordo con il concetto che *Moraxella* ha una patogenicità inferiore rispetto ad altri batteri extracellulari riscontrati nell'espettorato (per es., *Streptococcus pneumoniae*.)

EPIDEMIOLOGIA

Mediante colture ripetute e l'utilizzo di terreni selettivi, *M. catarrhalis* può essere isolata dalle prime vie aeree o dalla saliva nel 50% dei bambini sani in età scolare e fino al 3-7% degli adulti sani. Quando vengono usate tecniche microbiologiche convenzionali, *Moraxella* può essere isolata nell'espettorato del 10% circa delle persone affette da bronchite cronica e del 25% di quelle con bronchiectasie in assenza di infezione acuta. Ricercatori di entrambi gli emisferi, settentrionale e meridionale, hanno rilevato una notevole variazione stagionale nell'isolamento di questo microrganismo dai campioni clinici, con un picco nel tardo inverno/inizio primavera e un nadir nel periodo di fine estate/inizio autunno. Non è stato dimostrato che il contatto diretto contribuisca all'infezione acquisita in comunità, ma occasionalmente è stata documentata una diffusione nosocomiale dell'infezione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Otite media e sinusite *M. catarrhalis* è il terzo patogeno batterico più comune fra quelli isolati dal secreto proveniente dall'orecchio medio di bambini con otite media, dopo *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* non tipizzabile. Questo microrganismo viene isolato di frequente dalle cavità sinusali di soggetti affetti da sinusite acuta e cronica.

Tracheobronchite purulenta e polmonite *M. catarrhalis* causa riacutizzazioni di bronchiti croniche (con aumentata produzione di espettorato purulento, eventualmente accompagnato da febbre e leucocitosi) e polmoniti; spesso ne è responsabile l'acquisizione di un nuovo ceppo batterico. La maggior parte dei soggetti infetti ha un'età superiore ai 50 anni, una lunga storia di fumo di sigaretta e una broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di base; molti hanno anche un carcinoma polmonare. In uno studio, il 76% delle persone affette aveva una BPCO (grave in molti casi) associata a un carcinoma polmonare in un terzo dei casi; la maggior parte dei pazienti presentava anche segni clinici di malnutrizione. In un'ampia casistica, la polmonite da *M. catarrhalis* non è stata mai riscontrata in soggetti altrimenti sani. Recenti studi prospettici hanno evidenziato che questo microrganismo è responsabile di circa il 10% delle riacutizzazioni di bronchiti croniche.

I sintomi dell'infezione da *M. catarrhalis* sono di intensità modesta. Sia la tosse che la quantità e la purulenza dell'espettorato sono di solito aumentate rispetto alle condizioni basali. Vengono segnalati brividi in un quarto dei pazienti, dolore pleurico in un terzo e malessere nel 40% di essi. La maggior parte dei pazienti presenta temperature massime inferiori a 38,3 °C e in quasi un quarto dei casi la conta dei globuli bianchi è inferiore a 10 000/μl. L'esame microscopico dopo colorazione di Gram di un campione idoneo di espettorato evidenzia la presenza di un elevato numero di microrganismi, mentre la coltura quantitativa dimostra circa 2×10^8 UFC/ml. Il quadro radiologico è variabile; dati di uno studio indicano come il 43% dei pazienti presenti infiltrati segmentari o lobari, mentre nella restante parte sia presente un quadro misto di coinvolgimento subsegmentario, segmentario, interstiziale o diffuso. Questi reperti clinici, laboratoristici e radiologici non differiscono da quelli della polmonite da pneumococco o *Haemophilus* nella popolazione di pazienti più anziani. Comunque, nell'infezione da *M. catarrhalis* si ha un minor tasso di invasione del circolo ematico; in una casistica nessuno dei 25 pazienti con polmonite da *M. catarrhalis* presentò setticemia. Tuttavia la polmonite da *M. catarrhalis* è un indicatore di grave patologia preesistente: quasi la metà dei pazienti muore entro 3 mesi dall'esordio.

Altre sindromi Il coinvolgimento della pleura tale da produrre empiema è molto raro e, come si può desumere dalla bassa incidenza di batteriemie, le complicanze metastatiche, come l'artrite settica, sono estremamente infrequenti. Fino al 1995, sono stati segnalati 58 casi di infezione setticemica da *M. catarrhalis*, soprattutto in bambini di età inferiore ai 10 anni o in adulti di età superiore ai 60 anni; la maggior parte di questi pazienti presentava una grave malattia polmonare sottostante o era immunocompromessa. Le sindromi segnalate comprendevano la setticemia senza un focolaio apparente, polmonite, endocardite e meningite. In pochi casi è stato descritto un rash petecchiale o purpurico simile a quello osservato nella sepsi meningococcica e associato a coagulazione intravascolare disseminata.

DIAGNOSI

All'esame microscopico dell'espettorato colorato con il metodo di Gram si riscontrano reperti caratteristici (Fig. 138-1). La presenza di molti leucociti polimorfonucleati senza cellule epiteliali indica che il campione di espettorato è di buona qualità; poiché la maggior parte dei pazienti con infezione da *Moraxella* presenta una pneumopatia cronica, non è di solito difficile ottenere un campione idoneo. La maggior parte di questi microrganismi si presenta sotto forma di cocchi Gram-negativi, spesso diplococchi che assumono la classica configurazione a chicco di caffè o a "coppia di reni".

T INFEZIONI DA *MORAXELLA*

M. catarrhalis è sensibile alla maggior parte degli antibiotici utilizzati per trattare le infezioni delle basse vie respiratorie **(Tab. 138-1)**. La resistenza alla penicillina è comparsa per la prima volta in ceppi isolati a metà degli anni Settanta del secolo scorso e oggi si riscontra nel 94% dei ceppi isolati da campioni clinici. La resistenza è mediata da due β-lattamasi tra loro strettamente correlate, BRO-1 e BRO-2. Questi enzimi sono attivi nei confronti di penicillina, ampicillina e amoxicillina, meno nei confronti delle cefalosporine, in particolare se di terza generazione, e si legano con elevata affinità ad acido clavulanico e sulbactam. La combinazione di una β-lattamina con un inibitore delle β-lattamasi, quale per esempio amoxicillina/acido clavulanico, rappresenta un'efficace scelta terapeutica. Le cefalosporine di seconda e terza generazione sono alternative terapeutiche altrettanto valide. I ceppi isolati negli Stati Uniti si dimostrano uniformemente sensibili ai fluorochinoloni, ai nuovi macrolidi, ai ketolidi e a doxiciclina; circa il 90% di essi è inoltre sensibile a trimetoprim-sulfametossazolo. Cinque giorni di terapia si sono dimostrati sufficienti per risolvere le infezioni delle vie respiratorie; in caso di sinusite, invece, è preferibile prolungare la durata del trattamento.

Il trattamento della sinusite e dell'otite media è empirico, in quanto campioni appropriati su cui eseguire gli accertamenti microbiologici vengono di solito prelevati solo in studi sperimentali. Per quanto concerne il trattamento

TABELLA 138-1 TERAPIA ANTIBIOTICA DELL'INFEZIONE DA *MORAXELLA CATARRHALIS*

Antibiotico	Posologia e durata
Terapia per os delle infezioni delle basse vie respiratorie[a]	
Trimetoprim-sulfametossazolo	160/800 mg ogni 24 ore per 5-7 giorni
Doxiciclina	200 mg ogni 24 ore per 5-7 giorni
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore per 5 giorni
Telitromicina	800 mg ogni 24 ore per 5-7 giorni
Amoxicillina/acido clavulanico	500 mg ogni 8 ore per 7 giorni
Ciprofloxacina	500 mg ogni 12 ore per 5 giorni
Cefuroxime	250-500 mg ogni 12 ore per 10 giorni
Cefpodoxime	200 mg ogni 12 ore per 10-14 giorni
Terapia e.v. delle infezioni delle basse vie respiratorie nei pazienti ospedalizzati[b]	
Ampicillina/sulbactam	1,5/0,5 g ogni 6 ore
Ceftriaxone	1 g ogni 24 ore
Cefotaxime	1 g ogni 8 ore
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore

[a] In caso di sinusite le posologie sono le stesse, ma alcuni Autori consigliano di proseguire la terapia fino a 10 giorni con macrolidi, tetracicline e chinoloni e fino a 14 giorni con le β-lattamine.
[b] Dopo che le condizioni generali del paziente sono migliorate, la terapia antibiotica può essere proseguita per os, alla posologia e per la durata indicate.

della polmonite, nel periodo tra l'identificazione dei cocchi Gram-negativi nel campione colorato con il metodo di Gram e l'identificazione finale del microrganismo con l'esame colturale, la scelta dell'antibiotico dovrebbe essere guidata dalla gravità della condizione del paziente e dalla potenziale presenza di altri patogeni infettanti. Una riacutizzazione della bronchite sostenuta da *M. catarrhalis*, per esempio, può essere trattata con doxiciclina o con un macrolide di ultima generazione. In ogni modo, l'identificazione microscopica di questo microrganismo in un paziente con polmonite non consente di escludere la contemporanea presenza di pneumococchi multiresistenti, verosimilmente sfuggiti alla colorazione di Gram. La terapia iniziale (fino a quando non saranno disponibili i risultati delle indagini colturali) dovrà pertanto prevedere l'utilizzo di ampicillina/sulbactam, una cefalosporina di terza generazione, o di un chinolone.

ALTRE SPECIE DI *MORAXELLA*

Altre specie di *Moraxella* causano un ampio spettro di infezioni, come la bronchite, la polmonite, l'empiema, l'endocardite, la meningite, la congiuntivite, l'endoftalmite, l'infezione delle vie urinarie, l'artrite settica e l'infezione di ferite. In una revisione di tutti i ceppi di *Moraxella* inviati ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tra il 1953 e il 1980, sono risultate evidenti alcune associazioni cliniche (Tab. 138-2). *M. osloensis* e *M. nonliquefaciens*, le specie più frequentemente rilevate, sono state isolate da un'ampia gamma di sedi normalmente sterili, tra cui sangue, liquor e liquido sinoviale. *M. osloensis* è stata la specie di *Moraxella* più spesso isolata dal sangue; *M. nonliquefaciens* è stata isolata prevalentemente da orecchio, naso e faringe (47%) o dall'espettorato (8%) ed è stata considerata come possibile agente eziologico di congiuntivite e cheratite. *M. urethralis* è stata isolata più frequentemente dalle urine e dalle vie genitali e probabilmente rappresenta la specie di *Moraxella* precedentemente implicata nell'uretrite. Più della metà dei ceppi di *M. phenylpyruvica* e *M. atlantae* è stata isolata da sedi normalmente sterili. In uno studio è stato evidenziato come *Moraxella* spp., tra cui *M. catarrhalis*, sia presente nel 35% delle ferite infette da morso di gatto e nel 10% di quelle infette da morso di cane. Le caratteristiche cliniche delle infezioni da *Moraxella* spp. diverse da *M. catarrhalis* e la natura degli ospiti in cui si verificano non sono state ancora caratterizzate in maniera completa.

BIBLIOGRAFIA

GRAHAM DR et al: Infections caused by *Moraxella*, *Moraxella urethralis*, *Moraxella*-like groups M-5 and M-6, and *Kingella kingae* in the United States, 1953–1980. Rev Infect Dis 12:423, 1990

IOANNIDIS JPA et al: Spectrum and significance of bacteremia due to *Moraxella catarrhalis*. Clin Infect Dis 21:390, 1995

MAAYAN H et al: Infective endocarditis due to *Moraxella lacunata*: Report of 4 patients and review of published cases of *Moraxella* endocarditis. Scand J Infect Dis 36:878, 2005

MURPHY TF et al: *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: Burden of disease and immune response. Am J Respir Crit Care Med 172:195, 2005

SETHI S et al: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 347:465, 2002

TALAN DA et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. N Engl J Med 340:85, 1999

VERDUIN CM et al: *Moraxella catarrhalis*: From emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev 15:125, 2002

TABELLA 138-2 SPECIE DI *MORAXELLA* DIVERSE DA *M. CATARRHALIS*

Specie di *Moraxella*	Numero di isolati	Sedi più comuni e associazioni cliniche	Numero (e percentuale) di casi per ciascuna sede
M. osloensis[a]	199	Sangue	44 (22)
		Liquor	18 (9)
		Urine	17 (9)
		Tratto respiratorio	24 (12)
M. nonliquefaciens	356	Sangue	27 (8)
		Liquor	6 (2)
		Tratto respiratorio	196 (55)
M. canis	74	Ferita da morso di cane	53 (72)
M-6	47	Sangue, tessuto osseo	15 (32)
M. lacunata	33	Congiuntivite, cheratite	23 (70)
M. urethralis	28	Urine	16 (57)
		Tratto genitale	3 (11)
M. phenylpyruvica	73	Sangue	19 (26)
		Liquor	8 (11)
		Urine	12 (16)
M. atlantae	44	Sangue	20 (45)
		Liquor	5 (11)

[a] Alcuni di questi ceppi attualmente possono essere distinti come una nuova specie, *Moraxella lincolnii*.
Fonte: adattata con autorizzazione da una rassegna dei CDC (Graham et al.)

139 Infezioni da *Haemophilus*

Timothy F. Murphy

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGIA

Haemophilus influenzae fu osservato per la prima volta nel 1892 da Pfeiffer, che erroneamente lo ritenne l'agente responsabile dell'influenza. Il batterio è un piccolo (0,3-1 μm) microrganismo Gram-negativo di forma variabile, spesso descritto come coccobacillo pleiomorfo. In campioni clinici come il liquido cefalorachidiano e l'espettorato, si colora spesso solo debolmente con la fenosafranina, potendo di conseguenza non essere facilmente visualizzato.

H. influenzae cresce sia in aerobiosi che in anaerobiosi. La sua crescita in condizioni di aerobiosi richiede la presenza di due fattori: l'emina (fattore X) e la nicotinamide adenin dinucleotide (fattore V). Questi caratteri biochimici vengono utilizzati in laboratorio per l'identificazione del batterio. Deve essere fatta attenzione nel distinguere *H. influenzae* da *H. haemolyticus*, un commensale delle vie respiratorie che richiede gli stessi arricchimenti colturali per la crescita in laboratorio di *H. influenzae*. La peculiarità di *H. haemolyticus*, che ne ha permesso per anni la distinzione, è la capacità di indurre emolisi su agar sangue equino. Ultimamente è stato però notato come una significativa percentuale di isolati di *H. haemolyticus* non sia in grado di produrre emolisi. L'analisi delle sequenze della subunità ribosomiale 16S si configura, pertanto, come una metodica affidabile per distinguere queste due specie.

Sono stati identificati, sulla base di differenze antigeniche dei polisaccaridi capsulari, sei principali sierotipi di *H. influenzae*, indicati con le lettere dell'alfabeto da *a* a *f*. Inoltre, alcuni ceppi di *H. influenzae* privi di capsula vengono indicati come *non tipizzabili*. Il tipo b e i ceppi non tipizzabili hanno maggiore rilevanza clinica (Tab. 139-1) sebbene anche ceppi capsulati diversi dal tipo b possano causare malattia. *H. influenzae* è il primo microrganismo a vita libera di cui sia stato sequenziato il genoma.

La capsula del tipo b è un polimero lineare costituito da ribosil-ribitolo fosfato. Ceppi di *H. influenzae* di tipo b (Hib) causano malattia principalmente nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 6 anni. I ceppi non tipizzabili esplicano la loro azione patogena soprattutto a livello delle mucose, sebbene occasionalmente possano causare forme invasive.

TABELLA 139-1 CARATTERISTICHE DEI CEPPI DI *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DI TIPO B E NON TIPIZZABILI

Caratteristica	Ceppi di tipo b	Ceppi non tipizzabili
Capsula	Ribosil-ribitolo fosfato	Non capsulati
Patogenesi	Infezioni invasive dovute alla diffusione ematogena	Infezioni delle mucose dovute a diffusione per contiguità
Manifestazioni cliniche	Meningiti e infezioni invasive in lattanti non completamente immunizzati e in bambini	Otite media in lattanti e bambini; infezioni delle basse vie respiratorie in adulti con bronchite cronica
Storia evolutiva	Fondamentalmente clonali	Geneticamente diversi
Vaccino	Vaccini coniugati altamente efficaci	Non disponibili; in corso di sviluppo

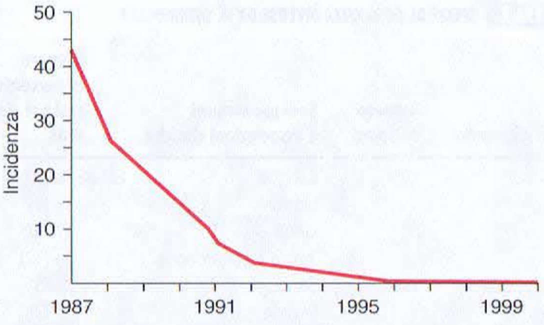


FIGURA 139-1 Incidenza stimata (tasso per 100 000) della malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* di tipo b tra i bambini con meno di 5 anni d'età: 1987-2000. (*Dati forniti dal Centers for Desease Control and Prevention.*)

EPIDEMIOLOGIA E TRASMISSIONE

H. influenzae è un patogeno esclusivo dell'uomo. Il microrganismo si diffonde per via aerea o attraverso il contatto diretto con secrezioni o fomiti. Ceppi non tipizzabili colonizzano i tre quarti degli individui adulti. La colonizzazione da parte di ceppi di *H. influenzae* non tipizzabili è un processo dinamico in cui nuovi ceppi vengono acquisiti e altri rimpiazzati periodicamente.

L'ampia diffusione nei Paesi industrializzati dei vaccini coniugati anti-Hib ha comportato una drastica riduzione sia del tasso di colonizzazione naso-faringea sia dell'incidenza di infezioni da Hib (Fig. 139-1). Nel mondo, la maggior parte dei bambini, tuttavia, non è vaccinata. La malattia invasiva da Hib si verifica attualmente, senza distinzioni geografiche, nei bambini non immunizzati e in quelli che non hanno completato il primo ciclo di vaccinazione.

Alcuni gruppi di soggetti hanno un'incidenza più elevata di forme invasive da Hib rispetto alla popolazione generale; l'incidenza di meningite dovuta a Hib risulta, in diversi studi, da tra a quattro volte più elevata tra i bambini di razza nera rispetto ai bianchi. In alcuni gruppi di nativi americani, l'incidenza di forme native da Hib è dieci volte superiore a quella della popolazione generale. Sebbene le ragioni di queste diverse incidenze non siano ancora state chiarite, alcuni fattori sembrano avere rilevanza, per esempio l'età al momento dell'esposizione, le condizioni socioeconomiche e le differenze genetiche che condizionano una diversa capacità di produrre una risposta immunitaria.

PATOGENESI

I ceppi Hib causano una malattia sistemica attraverso l'invasione e la diffusione per via ematogena dal tratto respiratorio, con interessamento di siti distanti quali le meningi, le ossa e le articolazioni. Il polisaccaride capsulare di tipo b costituisce un importante fattore di virulenza, agendo come barriera antifagocitaria e influenzando la capacità del germe di dare forme sistemiche.

I ceppi non tipizzabili causano malattia per invasione locale delle superfici mucose. L'otite media si verifica quando il batterio raggiunge l'orecchio medio attraverso le trombe di Eustachio. L'infezione delle basse vie respiratorie si sviluppa in adulti con bronchite cronica quando ceppi non tipizzabili raggiungono e colonizzano le vie aeree inferiori. Negli adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), inoltre, la persistente colonizzazione delle basse vie respiratorie da parte di ceppi non tipizzabili di *H. influenzae* contribuisce alla flogosi delle vie aeree tipica della malattia. L'incidenza delle forme invasive sostenute da ceppi non tipizzabili è bassa.

RISPOSTA IMMUNITARIA

Anticorpi diretti contro antigeni capsulari sono importanti nella protezione dalle infezioni da ceppi Hib. Il livello di anticorpi (materni) diretti contro il polisaccaride capsulare, quest'ultimo rappresentato da un polimero di poliribitol ribosiofosfato (PRF), si riduce dal momento della nascita fino ai 6 mesi di vita e, in assenza di vaccinazione, rimane basso fino all'età di 2-3 anni. L'età in cui il livello anticorpale è più basso coincide con il picco d'incidenza della patologia da tipo b. Anticorpi diretti verso PRF sono il risultato dell'esposizione sia a Hib che ad antigeni cross-reattivi. Una malattia sistemica da Hib è inusuale dopo l'età di 6 anni per la presenza di anticorpi protettivi. Sono stati messi a punto, e sono ora ampiamente diffusi, vaccini in cui PRF è coniugato con molecole proteiche agenti da carrier; questi vaccini generano nei neonati una risposta anticorpale diretta contro PRF, e sono efficaci nel prevenire infezioni invasive sia nei neonati che nei bambini.

Poiché i ceppi non tipizzabili sono privi di capsula, la risposta immune nei loro confronti è diretta contro antigeni non capsulari. Questi antigeni hanno suscitato vivo interesse come target della risposta immune e potenziali componenti dei vaccini. La risposta immunitaria dell'uomo ai ceppi non tipizzabili sembra essere ceppo-specifica, il che rende parzialmente conto della propensione di questi ceppi a causare otiti medie ricorrenti e frequenti esacerbazioni di bronchiti croniche in soggetti immunocompetenti.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

H. influenzae di tipo b (Hib) La manifestazione clinica più grave dell'infezione da Hib è la *meningite* (Cap. 376). Il picco di incidenza per età varia leggermente tra le diverse popolazioni, dipendendo in parte dall'uso del vaccino, ma fondamentalmente riguarda i bambini di età inferiore ai 2 anni. Le manifestazioni cliniche della meningite da Hib sono simili a quelle causate da altri batteri responsabili di meningite. La rigidità nucale può non essere evidente. Un ascesso subdurale deve essere sospettato quando, dopo 2-3 giorni di terapia antibiotica appropriata, compaiono convulsioni, emiparesi o persistenza dello stato di coma. Il tasso di mortalità della meningite da Hib è pari al 5% circa e anche quello di morbilità è elevato. Circa il 6% dei sopravvissuti presenta sordità neurosensoriale permanente e circa un quarto ha deficit significativi di vario tipo. Se viene effettuata un'accurata ricerca di possibili sequele, fino al 50% dei sopravvissuti presenta danni come perdita parziale dell'udito o ritardo nell'apprendimento del linguaggio.

L'*epiglottite* (Cap. 31) è una complicanza dell'infezione da Hib potenzialmente fatale, determinando una cellulite dell'epiglottide e dei tessuti sopraglottici, con conseguente possibile ostruzione acuta delle vie aeree superiori. Gli aspetti epidemiologici tipici di tale affezione sono l'interessamento di bambini di età superiore (2-7 anni) rispetto alle altre infezioni da Hib e la totale assenza tra gli indiani Navajo e gli eschimesi in Alaska. Mal di gola e febbre evolvono rapidamente in disfagia, scialorrea e ostruzione delle vie aeree. L'epiglottide si può verificare anche negli adulti.

La *cellulite* (Cap. 119) da Hib interessa i bambini più piccoli. La localizzazione più frequente è a carico del capo o del collo e l'area interessata a volte assume una caratteristica colorazione rosso-bluastra. La maggior parte dei pazienti ha una setticemia e il 10% presenta un altro focolaio infettivo.

Hib può essere causa di *polmonite* nei neonati. L'infezione non è clinicamente distinguibile da altre forme di polmonite batterica (per es., pneumococcica), se non per un più frequente interessamento pleurico.

Altre infezioni invasive da Hib, meno comuni, possono determinare quadri clinici importanti nei bambini, come per esempio l'osteomielite, l'artrite settica, la pericardite, la cellulite dell'orbita, l'endoftalmite, le infezioni del tratto urinario, gli ascessi e la setticemia senza un focolaio di partenza evidenziabile. Come già accennato, le infezioni sostenute da Hib sono poco frequenti nei soggetti di età superiore a 6 anni.

Ceppi di H. influenzae non tipizzabili Ceppi di *H. influenzae* non tipizzabili sono una causa comune di polmonite acquisita in comunità negli adulti. La polmonite da *H. influenzae* non tipizzabili è comune in particolare nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o nei pazienti con AIDS. Le caratteristiche cliniche della polmonite da *H. influenzae* sono simili a quelle di altre polmoniti batteriche (per es., quella pneumococcica). I pazienti presentano febbre, tosse produttiva con espettorato purulento della durata di alcuni giorni. La radiografia del torace evidenzia la presenza di infiltrati alveolari segmentali o lobari. La colorazione di Gram su espettorato mostra una predominanza di piccoli coccobacilli pleiomorfi Gram-negativi.

Le riacutizzazioni della BPCO provocate da *H. influenzae* non tipizzabili si manifestano con un incremento della tosse, espettorazione e dispnea. La febbre è generalmente di grado moderato e mancano alla radiografia del torace zone di addensamento.

H. influenzae non tipizzabili sono una delle tre cause più comuni di otite media dell'infanzia (le altre due sono *Strptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*) (Cap. 31). I neonati sono febbrili e irritabili, mentre i bambini più grandi lamentano otalgia. L'otite media è spesso preceduta da sintomi di un'infezione virale delle vie aeree superiori. La diagnosi viene posta tramite l'esame otoscopico. La diagnosi eziologica, sebbene non eseguita di routine, può essere ottenuta mediante timpanocentesi e coltura dell'essudato dell'orecchio medio. Nei neonati, l'utilizzo sempre più frequente di vaccini coniugati polisaccaridici antipneumococco ha dato come risultato un aumento relativo dei casi di otite media sostenuti da *H. influenzae.*

H. influenzae non tipizzabili possono determinare anche sepsi puerperali e rappresentano una causa importante di setticemia neonatale. Questi ceppi non tipizzabili , strettamente correlati a *H. haemolyticus*, appartengono di solito al biotipo IV e provocano forme disseminate dopo la colonizzazione del tratto genitale femminile.

Ceppi di *H. influenzae* non tipizzabili sono responsabili di sinusiti (Cap. 31) negli adulti e nei bambini e di forme invasive meno frequenti, segnalate in letteratura come singoli casi clinici o piccole casistiche. Queste infezioni comprendono empiema, epiglottite dell'adulto, pericardite, cellulite, artrite settica, osteomielite, endocardite, colecistite, infezioni intraddominali, infezioni del tratto urinario, mastoidite, infezioni di protesi aortiche e setticemie senza evidente focolaio di partenza.

DIAGNOSI

Il metodo più attendibile per porre diagnosi di infezione da Hib è l'isolamento del germe in coltura. Il liquor dei pazienti con sospetta meningite deve essere colorato con la colorazione di Gram e coltivato. La presenza di coccobacilli Gram-negativi in campioni di liquor colorati con Gram è fortemente suggestiva di meningite da Hib. L'isolamento del germe dal liquor conferma la diagnosi. L'esame colturale su altri fluidi biologici normalmente sterili, come il sangue, il liquido articolare, pericardico, pleurico e il liquido di raccolte subdurali, serve per confermare la diagnosi nelle diverse localizzazioni.

La ricerca degli antigeni capsulari (poliribitol ribosiofosfato, PRF) è un importante complemento all'esame colturale nella diagnosi rapida della meningite da Hib. Per identificare tali antigeni vengono utilizzati test quali l'immunoelettroforesi, l'agglutinazione al lattice, la coagglutinazione e il test immunoenzimatico. Questi test risultano utili soprattutto in quei pazienti che sono già stati sottoposti a terapia antibiotica e nei quali verosimilmente le colture sono negative.

Prima nell'inizio degli anni Ottanta, i ceppi non tipizzabili di *H. influenzae* venivano spesso erroneamente riconosciuti come Hib a causa del fenomeno di autoagglutinazione quando veniva eseguita la determinazione dei sierotipi mediante saggi di agglutinazione. Il fatto che i ceppi non tipizzabili siano essenzialmente patogeni delle mucose e facciano parte della flora mista residente, rende particolarmente difficile la diagnosi eziologica. La diagnosi di infezione da *H. influenzae* non tipizzabili è fortemente suggerita dalla predominanza di coccobacilli Gram-negativi e leucociti polimorfonucleati in campioni di espettorato colorati con la colorazione di Gram, provenienti da pazienti con sospetta tracheobronchite o polmonite. L'esame colturale su espettorato è utile quando è accompagnato dai dati dell'esame diretto. Nonostante i ceppi non tipizzabili siano responsabili di setticemia in una piccola percentuale di pazienti con polmonite, le emocolture risultano negative nella maggior parte dei casi.

La diagnosi di otite media si basa sulla dimostrazione della presenza di essudato nell'orecchio medio mediante otoscopia, mentre la diagnosi eziologica richiede l'esecuzione della timpanocentesi, che non viene eseguita di routine. Anche per determinare l'eziologia della sinusite è necessaria una procedura invasiva; pertanto si preferisce spesso iniziare una terapia antibiotica empirica una volta che il sospetto diagnostico è stato posto sulla base degli elementi clinici e dell'esame radiologico dei seni.

T *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

La terapia d'attacco della meningite da Hib prevede l'utilizzo di una cefalosporina come il ceftriaxone o la cefotaxime. Per i bambini, la dose di ceftriaxone è di 75-100 mg/kg/die suddivisa in 2 somministrazioni distanziate 12 ore l'una dall'altra. La dose pediatrica di cefotaxime è di 200 mg/kg/die, suddivisa in 4 somministrazioni distanziate 6 ore l'una dall'altra. Per gli adulti, la dose di ceftriaxone è di 2 g ogni 12 ore e quella di cefotaxime di 2 g ogni 4-6 ore. Un regime d'attacco alternativo è rappresentato dall'ampicillina (200-300 mg/kg/die suddivisi in 4 dosi) più cloramfenicolo (75-100 mg/kg/die suddivisi in 4 dosi). La terapia deve essere protratta per 1-2 settimane.

L'uso di glucocorticoidi nei pazienti con meningite da Hib riduce l'incidenza di sequele neurologiche. Il meccanismo ipotizzato è la riduzione dell'infiammazione indotta da mediatori della parete batterica liberati in seguito all'uccisione dei batteri da parte degli antibiotici. Il desametasone (0,6 mg/kg/die e.v. suddivisi in 4 dosi per 2 giorni) è raccomandato per il trattamento della meningite da Hib nei bambini di età superiore ai 2 mesi.

Le infezioni di tipo invasivo diverse dalla meningite vanno trattate con gli stessi antibiotici. Per l'epiglottite, la dose di ceftriaxone è di 50 mg/kg/die e quella di cefotaxime di 150 mg/kg/die suddivisi in tre somministrazioni distanziate 8 ore l'una dall'altra. L'epiglottite rappresenta un'emergenza medica per la quale risulta cruciale il mantenimento della pervietà delle vie aeree. La durata della terapia è in funzione della risposta clinica; in ogni caso, un trattamento di 1-2 settimane è in genere adeguato.

Molte infezioni sostenute da ceppi non tipizzabili di *H. influenzae*, come l'otite media, la sinusite e le riacutizzazioni della BPCO, possono essere trattate con antibiotici per via orale. Circa il 20-35% dei ceppi non tipizzabili è produttore di β-lattamasi (l'esatta percentuale dipende dalla localizzazione geografica) ed è, pertanto, resistente ad ampicillina. Diverse molecole possiedono una buona attività nei confronti di tali ceppi, tra le quali amoxicillina-acido clavulanico, varie cefalosporine a spettro esteso, i macrolidi azitromicina e claritromicina e il nuovo ketolide telitromicina. I fluorochinoloni sono efficaci nei confronti di *H. influenzae* e si configurano, pertanto, come molecole molto utili negli adulti con riacutizzazioni di BPCO. Tuttavia, i fluorochinoloni sono altamente efficaci contro *H. influenzae*, ma non sono raccomandati nei bambini e nelle donne in gravidanza a causa dei possibili effetti sulla cartilagine articolare.

In alcuni ceppi di *H. influenzae* è stato individuato, oltre alla produzione di β-lattamasi, un secondo meccanismo di resistenza ad ampicillina, nella fattispecie l'alterazione delle proteine di legame delle penicilline (*penicillin-binding proteins*, PBP). Anche se rari negli Stati Uniti, questi ceppi resistenti ad ampicillina e non produttori di β-lattamasi stanno diventando sempre più diffusi in Europa e in Giappone. Appare quindi di primaria importanza la continua sorveglianza del pattern di sensibilità antimicrobica di *H. influenzae*.

PREVENZIONE

Vaccinazione (Vedi anche Cap. 116) Lo sviluppo di vaccini coniugati per la prevenzione delle infezioni invasive da Hib nei neonati e nei bambini ha ottenuto un significativo successo. Tre di questi vaccini sono stati autorizzati negli Stati Uniti. Oltre a indurre una risposta anticorpale protettiva, questi vaccini riducono la colonizzazione faringea da parte di Hib.

L'utilizzo sempre più frequente dei vaccini coniugati ha ridotto drasticamente l'incidenza delle malattie causate da Hib nei Paesi industrializzati. Anche se la produzione di questi vaccini è costosa, la vaccinazione resta comunque una strategia costo-efficace. La Global Alliance for Vaccines and Immunizations ha riconosciuto che la diffusione di questi vaccini coniugati anti-Hib non è ancora ottimale. La diffusione della malattia da Hib è stata ridotta in quei Paesi in via di sviluppo che ne hanno implementato la vaccinazione routinaria (per es., Gambia e Cile). Un ostacolo importante a una più diffusa vaccinazione è rappresentato dalla mancanza di dati sull'epidemiologia e sull'effettiva spesa sanitaria della malattia da Hib nei Paesi in via di sviluppo.

Tutti i bambini devono essere immunizzati con un vaccino coniugato, ricevendo la prima dose a circa 2 mesi d'età, il resto della serie vaccinale primaria tra i 2 e i 6 mesi e una dose di richiamo tra i 12 e i 15 mesi di vita. Le raccomandazioni specifiche differiscono secondo il vaccino utilizzato. Il lettore (americano) è invitato a fare riferimento alle raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics (Cap. 116 e *www.cispimmunize.org*). Attualmente non sono disponibili vaccini per la prevenzione delle malattie sostenute da ceppi non tipizzabili di *H. influenzae*.*

Chemioprofilassi Il rischio di contagio è più elevato per i contatti familiari dei pazienti con malattie da Hib rispetto alla popolazione generale. Tutti i bambini e gli adulti (a eccezione delle donne gravide) cha hanno contatti familiari con almeno un soggetto di età inferiore a 4 anni non completamente immunizzato dovrebbero, pertanto, essere sottoposti a profilassi con rifampicina per os. Quando due o più casi di malattia invasiva sostenuta da Hib si verificano nell'arco di 60 giorni all'interno di una struttura frequentata da bambini vaccinati in maniera incompleta, la somministrazione di rifampicina è indicata in tutti i bambini presenti e nel personale; essa è inoltre raccomandata nei contatti familiari. La chemioprofilassi non è invece indicata per i soggetti che lavorano negli asili o che prestano assistenza a bambini quando si sia verificato un solo caso indice. Si rimanda il lettore alle linee guida dell'American Academy of Pediatrics.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE BIOGRUPPO AEGYPTIUS

H. influenzae biogruppo aegyptius è stato chiamato in passato *H. aegyptius* a causa dei caratteri fenotipici distinti da quelli di *H. influenzae*. Tuttavia, studi più recenti sull'ibridizzazione e la trasformazione del DNA hanno dimostrato che *H. influenzae* ed *H. aegyptius* sono membri della stessa specie.

H. influenzae biogruppo aegyptius è stato a lungo associato a forme di congiuntivite. Inoltre, questo ceppo è responsabile della febbre purpurica brasiliana (FPB), descritta per la prima volta nel 1984 nel villaggio brasiliano di Promissão. La presenza di caratteri fenotipici e genotipici comuni tra i vari ceppi di *H. influenzae* biogruppo aegyptius responsabili di FBP indica che essi costituiscono un clone di *H. influenzae* che ha acquisito specifi-

---

* In Italia la vaccinazione contro le infezioni invasive da *H. influenzae* b è prescritta dal 1999 (DM 07/04/99, art. 6) nel corso del primo anno di vita in tre dosi, da somministrare al 3°, 5° e 11° mese di vita. In base a un'indagine del 2003, la copertura vaccinale è risultata dell'87%. [*N.d.C.*]

ci fattori di virulenza, alcuni dei quali associati a componenti genetiche che conferiscono patogenicità. Il picco di incidenza per età della FPB è compreso tra 1 e 4 anni, con un range che va dai 3 mesi agli 8 anni. La malattia può presentarsi in forma sporadica o epidemica. Tipicamente, dopo un episodio di congiuntivite purulenta, compare febbre elevata associata a vomito e a dolore addominale. Entro 12-48 dall'esordio, il paziente sviluppa petecchie, porpora, necrosi periferica e collasso circolatorio. I reperti di laboratorio caratteristici includono trombocitopenia, allungamento del tempo di protrombina, normalità dei dati liquorali ed emocolture positive per *H. influenzae* biogruppo aegyptius. Inizialmente la mortalità riportata fu elevata (70%), ma studi successivi hanno segnalato l'esistenza anche di forme a decorso meno grave. La maggior parte dei pazienti guarisce dalla congiuntivite purulenta e l'esame colturale sull'essudato congiuntivale risulta positivo circa in un terzo dei casi. Casi di FPB sono stati segnalati in varie città brasiliane e in due occasioni in Australia.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Haemophilus ducreyi è l'agente eziologico dell'ulcera venerea, detta anche cancroide o ulcera molle (Cap. 124), una malattia sessualmente trasmessa caratterizzata da ulcerazione genitale e adenite inguinale. Le infezioni da *Haemophilus ducreyi* costituiscono un importante problema sanitario nei Paesi in via di sviluppo. Nonostante questa infezione sia meno diffusa negli Stati Uniti, la sua incidenza ha subito un drammatico incremento nel corso degli anni. Oltre a costituire di per sé una causa di morbilità, l'ulcera molle è associata all'infezione da HIV a causa del ruolo facilitante delle ulcerazioni genitali sulla trasmissione dell'HIV.

MICROBIOLOGIA

Haemophilus ducreyi è un coccobacillo Gram-negativo particolarmente esigente che richiede per la crescita la presenza del fattore X (emina). Sebbene sulla base di queste esigenze di crescita il batterio sia stato classificato nel genere *Haemophilus*, studi sull'omologia del DNA e chemiotassonomici hanno evidenziato l'esistenza di differenze sostanziali tra *Haemophilus ducreyi* e altre specie di *Haemophilus*. In futuro sarà probabilmente proposta una riclassificazione tassonomica del germe, per la quale sono tuttavia necessari ulteriori studi.

A livello istologico, le lesioni genitali sono caratterizzate da infiltrati perivascolari e interstiziali costituiti da macrofagi e linfociti CD4+ e CD8+. Tale aspetto è compatibile con un'ipersensibilità di tipo ritardato e con una risposta immunitaria cellulo-mediata. La presenza nell'ulcera dei linfociti T CD4+ e dei macrofagi può spiegare, almeno in parte, la facilità della trasmissione di HIV nei pazienti con ulceraa venerea.

EPIDEMIOLOGIA E PREVALENZA

L'ulcera molle è una causa comune di ulcerazioni genitali nei Paesi in via di sviluppo; è attualmente endemica in alcune aree degli Stati Uniti, dove, a partire dal 1981 si sono verificate diverse epidemie di vaste dimensioni. Caratteristiche epidemiologiche ricorrenti in queste epidemie sono state: 1) la trasmissione eterosessuale predominante; 2) il sesso maschile era più colpito di quello femminile, con un rapporto da 3:1 a 25:1; 3) il ruolo importante delle prostitute nella trasmissione dell'infezione; 4) l'associazione della malattia all'uso di droghe illecite.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'infezione è acquisita attraverso una soluzione di continuo dell'epitelio che può verificarsi durante il rapporto sessuale con un individuo infetto. Dopo un periodo di incubazione di 4-7 giorni compare la lesione iniziale, rappresentata da una papula circondata da un alone eritematoso. Nell'arco di 2-3 giorni, la papula evolve in pustola che spontaneamente si rompe e forma un'ulcera nettamente delimitata e in genere scarsamente infiltrata (Fig. 139-2). Le ulcere sono dolorose e sanguinano facilmente, mentre la cute circostante presenta scarsi segni d'infiammazione. Circa la metà dei pazienti sviluppa una linfoadenopatia inguinale, di consistenza molle, frequentemente fluttuante e tendente ad aprirsi all'esterno. I pazienti di solito richiedono le cure mediche dopo 1-3 settimane di sintomatologia dolorosa.

L'ulcera molle non presenta sempre tutti i segni caratteristici e in alcuni casi si manifesta in maniera alipica. Ulcere multiple possono confluire e formare un'unica ulcera gigante. Le ulcere possono inoltre comparire e risolversi, mentre la linfadenite inguinale (Fig. 139-2) può comparire e andare incontro a colliquazione nelle settimane successive (da 1 a 3); in questo caso il quadro clinico può essere confuso con quello del linfogranuloma venereo (Cap. 169). Ulcere multiple e di piccole dimensioni possono ricordare una follicolite. Altre diagnosi differenziali includono varie infezioni genitali che possono causare ulcerazioni come la sifilide primaria, il condiloma latum della sifilide secondaria, l'herpes genitale e la donovanosi. In rari casi le lesioni del cancroide possono andare incontro a superinfezione batterica, con conseguente accentuazione dei segni di flogosi.

FIGURA 139-2 Cancroide con le caratteristiche ulcere peniene e linfoadenite inguinale sinistra associata (bubbone).

DIAGNOSI

La diagnosi di ulcera molle basata sui soli dati clinici può non essere accurata e necessita di una conferma di laboratorio. La colorazione di Gram dei tamponi da lesione evidenzia una predominanza di coccobacilli Gram-negativi, ma la concomitante presenza di altri batteri può rendere difficile l'interpretazione del risultato. Una diagnosi accurata di cancroide prevede l'isolamento colturale dalle lesioni di *H. ducreyi*; poiché il microrganismo cresce con difficoltà, è necessario utilizzare idonei terreni selettivi addizionati con fattori di crescita. È stato sviluppato un nuovo test basato sulla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) per amplificare contemporaneamente i genomi di *H. ducreyi*, *Treponema pallidum* ed herpes simplex virus di tipo 1 e 2 (*Multiplex PCR*). Quando questo test verrà messo in commercio, diverrà una metodica diagnostica molto utile per l'identificazione eziologica delle ulcere genitali.

T HAEMOPHILUS DUCREYI

Il regime terapeutico consigliato dal Centers for Desease Control and Prevention consiste nella monosomministrazione per os di 1 g di azitromicina. Trattamenti alternativi comprendono il ceftriaxone (250 mg im in singola dose), la ciprofloxacina (500 mg per os 2 volte al giorno per 3 giorni) o l'eritromicina base (500 mg per os 3 volte al giorno per 7 giorni). L'antibiogramma dovrebbe essere effettuato su tutti i ceppi isolati da pazienti che non mostrano una buona risposta alla terapia. Nei pazienti con infezione da HIV la guarigione tende a verificarsi più lentamente, rendendo necessari cicli di terapia più lunghi. Il fallimento terapeutico nei soggetti sieropositivi per HIV può riflettere una coinfezione con altri agenti patogeni, soprattutto l'herpes simplex virus. I partner dei pazienti con ulcera venerea dovrebbero essere identificati e trattati, indipendentemente dalla comparsa dei sintomi, qualora abbiano avuto rapporti sessuali con il paziente nei 10 giorni precedenti l'esordio della malattia.

BIBLIOGRAFIA

Bong CT et al: *Haemophilus ducreyi*: Clinical features, epidemiology, and prospects for disease control. Microbes Infect 4:1141, 2002

Casey JR, Pichichero ME: Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. Pediatr Infect Dis J 23:824, 2004

Committee on Infectious Diseases: *Haemophilus influenzae* infections, in *2003 Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases*, 26th ed, LK Pickering et al (eds). Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2003

Dominguez SR, Daum RS: Toward global *Haemophilus influenzae* type b immunization. Clin Infect Dis 37:1600, 2003

Heilmann KP et al: Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. Antimicrob Agents Chemother 49:2561, 2005

KELLY DF et al: *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Immunology 113:163, 2004

LIEBOWITZ E et al: *Haemophilus influenzae*: A significant pathogen in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 23:1142, 2004

MCGILLIVARY G et al: Cloning and sequencing of a genomic island found in the Brazilian purpuric fever clone of *Haemophilus influenzae* biogroup aegyptius. Infect Immun 73:1927, 2005

MURPHY TF: Respiratory infections caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*. Curr Opin Infect Dis 16:129, 2003

——— et al: Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 170:266, 2004

SETHI S et al: Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 169:448, 2004

140 Infezioni da batteri del gruppo HACEK e altri batteri Gram-negativi

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

IL GRUPPO HACEK

I microrganismi HACEK sono un gruppo di batteri Gram-negativi particolarmente esigenti, la cui crescita lenta richiede un'atmosfera arricchita di anidride carbonica. Le specie batteriche appartenenti a questo gruppo includono diversi *Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*. I batteri del gruppo HACEK normalmente si trovano nella cavità orale e sono stati associati a infezioni locali della bocca. Sono anche conosciuti per la loro capacità di provocare severe infezioni sistemiche e frequenti endocarditi batteriche che possono svilupparsi sia su valvole native sia su valvole protesiche (Cap. 118).

ENDOCARDITI DA BATTERI DEL GRUPPO HACEK

In un'ampia casistica, più del 3% dei casi di endocardite infettiva era attribuibile ai microrganismi HACEK, più frequentemente *A. actinomycetemcomitans*, *Haemophylus* spp. e *C. hominis*. Il decorso clinico delle endocarditi da HACEK tende a essere subacuto; tuttavia, sono comuni le embolizzazioni. La prevalenza totale di emboli maggiori associati alle endocarditi da HACEK varia fra il 28 e il 71% nei diversi studi. All'ecocardiogramma le vegetazioni valvolari si riscontrano fino nell'85% dei pazienti. Le vegetazioni sono di solito grandi, anche se le dimensioni non sono state direttamente correlate con il rischio di embolizzazione. Le emocolture di pazienti con sospetta endocardite da HACEK possono richiedere fino a 30 giorni prima di diventare positive e i laboratori di microbiologia dovrebbero essere avvisati qualora si stesse considerando, nella diagnosi differenziale, un microrganismo del gruppo HACEK. La maggior parte delle colture che evidenziano un microrganismo HACEK diventa, comunque, positiva entro la prima settimana, soprattutto quando vengono utilizzati i migliori sistemi di coltura quali il BACTEC. Le tecniche di amplificazione genica attraverso la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR), inoltre, stanno rendendo più facile la diagnosi di infezione da HACEK. A causa della lenta crescita del microrganismo, le indagini microbiologiche possono risultare difficili ed è possibile che non venga riconosciuta la produzione di β-lattamasi. La metodica dell'E-test può migliorare l'accuratezza dei test di sensibilità.

Haemophilus spp. Le specie di *Haemophilus* si differenziano in base alla necessità del fattore X (emina) e del fattore V (nicotinammide-adenina-dinucleotide, NAD) per poter crescere *in vitro*. *H. aphrophilus* richiede soltanto il fattore X per crescere, mentre le specie definite para- richiedono soltanto il fattore V. *H. aphrophilus* e *H. parainfluenzae* sono le specie di *Haemophilus* più frequentemente isolate nel caso di endocardite da batteri del gruppo HACEK; *H. paraphrophilus* risulta invece meno comune. Le infezioni invasive si hanno di solito nei pazienti con una pregressa valvulopatia, spesso nel contesto di un recente intervento dentisitico. Il 60% di questi pazienti è stato malato da meno di due mesi prima dell'esordio clinico e il 19-50% di questi pazienti sviluppa un'insufficienza cardiaca congestizia. Tassi di mortalità elevati, pari al 30-50%, sono riportati in casistiche passate; studi recenti hanno invece documentato un tasso di mortalità inferiore al 5%. *H. aphrophilus* causa anche infezioni invasive dell'osso e delle articolazioni e *H. parainfluenzae* è stato isolato anche da altre infezioni come meningiti, ascessi cerebrali, dentali ed epatici, polmoniti e setticemie.

Actinobacillus actinomycetemcomitans *A. actinomycetemcomitans* può essere isolato dalle infezioni dei tessuti molli e dagli ascessi, in associazione ad *Actinomyces israelii*. Tipicamente, i pazienti che sviluppano un'endocardite da *A. actinomycetemcomitans* hanno una grave patologia parodontale o si sono sottoposti di recente a procedure dentistiche mentre avevano già un danno valvolare sottostante. Si tratta di una malattia particolarmente insidiosa, i pazienti possono essere malati per parecchi mesi prima di arrivare alla diagnosi. Sono inoltre frequenti le complicanze, come i fenomeni embolici, l'insufficienza cardiaca congestizia e l'insufficienza renale. *A. actinomycetemcomitans* è stato isolato, in varie altre infezioni, da pazienti con ascessi cerebrali, meningiti, endoftalmiti, parotiti, osteomieliti, infezioni delle vie urinarie, polmoniti ed empiema.

Cardiobacterium hominis *C. hominis* primariamente provoca endocarditi in pazienti con preesistenti patologie valvolari cardiache o con valvole protesiche. Questo microrganismo colpisce più frequentemente la valvola aortica. Molti pazienti hanno segni e sintomi di infezione di lunga durata prima della diagnosi con evidenza di embolizzazione arteriosa, di vasculiti, di ictus cerebrale, di glomerulonefrite da immunocomplessi o di artrite alla presentazione. Sono complicanze frequenti l'embolizzazione, gli ascessi micotici e lo scompenso cardiaco congestizio.

Eikenella corrodens *E. corrodens* è più frequentemente riscontrato da focolai di infezione in associazione con altre specie batteriche. Le manifestazioni cliniche di *E. corrodens* includono ferite da morsi umani (pugno sui denti), endocarditi, infezioni dei tessuti molli, osteomieliti, infezioni respiratorie, corionamnioiti, infezioni ginecologiche associate a dispositivi intrauterini, meningiti e ascessi cerebrali e viscerali.

Kingella kingae Grazie al miglioramento delle metodiche microbiologiche, l'isolamento di *K. kingae* è sempre più frequente. L'inoculazione di campioni biologici (per es., il liquido sinoviale) in colture aerobiche a base di sangue aumenta la possibilità di isolare questo organismo. In studi recenti, *K. kingae* è stato riconosciuto come il terzo patogeno più frequentemente causa di artrite settica nei bambini con meno di 24 mesi di vita, mentre gli streptococchi e gli stafilococchi ne rimangono i più frequenti agenti eziologici. Le infezioni invasive da *K. kingae* con setticemia sono associate a infezioni delle alte vie respiratorie e stomatiti. Sia la colonizzazione da *K. kingae* che l'herpes primario – la causa più frequente di stomatite – hanno un picco fra i 6 e i 48 mesi di età. La setticemia da *K. kingae* può presentarsi con un rash petecchiale simile a quello osservato nelle sepsi da *Neisseria meningitidis*.

L'endocardite infettiva, diversamente dalle altre infezioni da *K. kingae*, colpisce i bambini più grandi e gli adulti. La maggior parte dei pazienti ha preesistenti patologie valvolari. Vi è un'alta incidenza di complicanze, come emboli arteriosi, ictus cerebrovascolare, insufficienza tricuspidale e scompenso cardiaco congestizio con collasso cardiovascolare.

T ENDOCARDITI CAUSATE DAI BATTERI DEL GRUPPO HACEK

Vedi **tabella 140-1**. Le endocarditi su valvola nativa devono essere trattate con antibioticoterapia per 4 settimane, mentre quelle su valvola protesica richiedono un trattamento più lungo, di 6 settimane. Le percentuali di guarigione dell'endocardite su valvola protesica da batteri HACEK sono alte. Inoltre, a differenza delle endocarditi causate da altri batteri Gram-negativi, l'endocardite da batteri HACEK viene spesso curata semplicemente con la terapia antibiotica, senza la necessità di un intervento chirurgico.

ALTRI BATTERI GRAM-NEGATIVI

Achromobacter xylosoxidans *A. xylosoxidans* (prima chiamato *Alcaligenes xylosoxidans*) è probabilmente un componente della flora intestinale endogena ed è stato isolato da fonti idriche. I pazienti immunocompromessi, come i pazienti con neoplasie o con neutropenia postchemioterapia, con cirrosi o con insufficienza renale cronica, hanno un rischio più elevato di infezione da parte di questo microrganismo. Epidemie nosocomiali di *A. xylosoxidans* sono state attribuite a soluzioni contaminate e diversi quadri clinici sono stati associati con il suo isolamento da diverse sedi, incluso il sangue (spesso in caso di cateteri endovascolari infetti). La batteriemia da *A. xylosoxidans* acquisita in comunità general-

TABELLA 140-1 TERAPIA DELLE ENDOCARDITI BATTERICHE CAUSATE DA BATTERI DEL GRUPPO HACEK[a]

Microrganismo	Terapia iniziale	Agenti alternativi	Commenti
Haemophilus spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*	Ceftriaxone (2 g/die)	Ampicillina/sulbactam (3 g di ampicillina ogni 6 ore) ***oppure*** fluorochinoloni[b]	L'associazione ampicillina e aminoglicoside può essere impiegata se il ceppo non produce β-lattamasi[c]
Cardiobacterium hominis	Penicillina (16-18 mUI/die in 6 dosi) o ampicillina (2 g ogni 4 ore)	Ceftriaxone (2 g/die) ***oppure*** ampicillina/sulbactam (3 g di ampicillina ogni 6 ore)	Può essere aggiunto un aminoglicoside (gentamicina 3 mg/kg/die in 3 dosi), ma non ne è stata provata l'efficacia. Il microrganismo è di solito pansensibile, ma sono stati registrati alti livelli di resistenza alle penicilline
Eikenella corrodens	Ampicillina (2 g ogni 4 ore)	Ceftriaxone (2 g/die) ***oppure*** fluorochinoloni[b]	Il microrganismo è tipicamente resistente a clindamicina, a metronidazolo e agli aminoglicosidi
Kingella kingae	Ceftriaxone (2 g/die) o ampicillina (3 g ogni 6 ore)	Fluorochinoloni[b]	La prevalenza dei ceppi produttori di β-lattamasi è in aumento. È stata dimostrata l'efficacia delle terapie di prima linea per le infezioni invasive

[a] Deve essere testata ogni volta la sensibilità *in vitro* per scegliere la terapia più opportuna.
[b] I fluorochinoloni non sono consigliati nei pazienti con meno di 17 anni.
[c] Le linee guida europee per l'endocardite raccomandano l'aggiunta di gentamicina (3 mg/kg/die in 3 dosi per 2-4 settimane).

mente si verifica in corso di polmonite. Lesioni infettive cutanee metastatiche sono presenti in un quinto dei casi. Il tasso di mortalità riportato è del 67%, simile a quello delle polmoniti con setticemia causate da altri Gram-negativi.

T INFEZIONI DA *ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS*

La terapia è basata sulla sensibilità *in vitro* di tutti i ceppi clinicamente rilevanti.

Aeromonas spp. Più dell'85% delle infezioni da Aeromonas è causato da *A. hydrophila*, *A. caviae* e *A. veronii*. Gli *Aeromonas* proliferano nell'acqua potabile, nell'acqua dolce e nel terreno. È ancora controverso se *Aeromonas* sia causa di gastroenteriti batteriche; è frequente il riscontro di colonizzazione asintomatica dell'intestino da parte di *Aeromonas*. Comunque, rari casi di sindrome uremico-emolitica si sono verificati dopo una diarrea sanguinolenta che ha mostrato di essere secondaria alla presenza di *Aeromonas*.

Aeromonas provoca setticemie e infezioni settiche nei neonati, con numerosi altri problemi medici associati, e nei pazienti immunocompromessi, particolarmente quelli con neoplasie o malattie epatobiliari. Le infezioni e la sepsi da *Aeromonas* si possono presentare nei pazienti traumatizzati (compresi quelli con traumi gravi con mionecrosi) e nei pazienti ustionati esposti ad *Aeromonas* attraverso la contaminazione delle loro ferite con acqua dolce o terra. Il tasso di mortalità varia dal 25% negli adulti immunocompromessi con sepsi fino a oltre il 90% tra i pazienti con mionecrosi. *Aeromonas* può produrre l'ectima gangrenoso (vescicole emorragiche circondate da un alone di eritema con necrosi e ulcerazione centrale), simile alle lesioni visibili nel caso di infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* provoca anche infezioni ospedaliere legate all'uso di cateteri, a incisioni chirurgiche o all'utilizzo di sanguisughe. Altre manifestazioni cliniche comprendono le meningiti, le peritoniti, le polmoniti e le infezioni oculari.

T INFEZIONI DA *AEROMONAS*

Le specie di *Aeromonas* sono generalmente sensibili ai fluorochinoloni (per es., ciprofloxacina al dosaggio di 500 mg ogni 12 ore per os o 400 mg ogni 12 ore ev), a trimetoprim-sulfametossazolo (a un dosaggio di trimetoprim di 10 mg/kg/die in 3 o 4 dosi), alle cefalosporine di terza generazione e agli aminoglicosidi. Poiché le specie di *Aeromonas* possono produrre diverse β-lattamasi, incluse le carbapenemasi, la terapia deve essere impostata in base ai test di sensibilità *in vitro*.

Capnocytophaga spp. Questo genere comprende coccobacilli esigenti, fusiformi, Gram-negativi, aerobi facoltativi, che richiedono un'atmosfera arricchita di anidride carbonica per una crescita ottimale. *C. ochracea*, *C. gingivalis* e *C. sputigena* sono stati associati a sepsi nei pazienti immunocompromessi, soprattutto nei pazienti con neutropenia per neoplasie ematologiche, mentre nel soggetto immunocompetente giocano probabilmente un ruolo nella periodontite giovanile localizzata. Queste specie sono state isolate da molte altre sedi, soprattutto in corso di infezioni polimicrobiche.

C. canimorsus e *C. cynodegmi* fanno parte della flora endogena del cavo orale dei cani (**Cap. e14**). I pazienti infettati con queste specie hanno frequentemente in anamnesi il morso di un cane o il contatto con i cani senza episodi di graffi o morsi. La splenectomia, la terapia steroidea e l'alcolismo sono condizioni predisponenti e possono essere associate a infezioni relativamente fulminanti. *C. canimorsus* causa un ampio spettro di infezioni, comprese gravi sepsi con shock e coagulazione intravascolare disseminata, meningiti, endocarditi, celluliti e artriti settiche.

T INFEZIONI DA *CAPNOCYTOPHAGA*

A causa dell'aumento della produzione di β-lattamasi, clindamicina (600-900 mg ogni 6-8 ore) o le combinazioni di farmaci che prevedono derivati della penicillina e un inibitore delle β-lattamasi – come ampicillina/sulbactam (1,5-3 g di ampicillina ogni 6 ore) – sono attualmente raccomandate come terapia empirica nel caso di infezioni da *C. ochracea*, *C. gingivali* e da *C. sputigena*. Le infezioni da *C. canimorsus* devono essere trattate con penicillina (12-18 milioni di unità ogni 4 ore). Questa terapia (o ampicillina/sulbactam) deve essere somministrata come profilassi ai pazienti splenectomizzati che sono stati morsi da un cane. *C. canimorsus* è anche suscettibile a clindamicina, a imipenem, ai fluorochinoloni e alle cefalosporine di terza generazione.

***Chryseobacterium* spp. (*Flavobacterium* in precedenza)** *C. meningosepticum* è un importante agente eziologico di infezioni nosocomiali, comprese le epidemie causate da soluzioni contaminate (per es., i disinfettanti o gli antibiotici dati per aereosol) e di infezioni sporadiche legate all'uso di dispositivi a lunga permanenza, di sonde per l'alimentazione, o di altre apparecchiature legate alla terapia endovenosa. I pazienti con infezioni nosocomiali da *C. meningosepticum* hanno generalmente una concomitante immunosoppressione (per es., correlata a una neoplasia). *C. meningosepticum* è stato segnalato come causa di meningiti (principalmente nei neonati), sepsi, endocarditi, setticemie, infezioni dei tessuti molli e polmoniti. *C. indologenes* è stato isolato come causa di setticemia e polmonite, tipicamente nei pazienti immunocompromessi con dispositivi protesici a lunga permanenza.

T INFEZIONI DA *CHRYSEOBACTERIUM*

I batteri della specie *Chryseobacterium* sono spesso sensibili ai fluorochinoloni, a trimetoprim-sulfametossazolo e alle cefalosporine di terza e quarta generazione, ma la sensibilità deve essere testata *in vitro* prima di instaurare la terapia.

Pasteurella multocida *P. multocida* è un coccobacillo a colorazione bipolare, Gram-negativo, che colonizza il tratto respiratorio e gastrointestinale degli animali domestici; le percentuali di colonizzazione orofaringea sono del 70-90% nei gatti e del 50-65% nei cani. *P. multocida* può essere trasmessa all'uomo tramite morsi o graffi, attraverso le vie respiratorie inalando polveri contaminate o goccioline infette, o nel caso in cui si abbia, durante il leccamento, la deposizione del microrganismo sulla cute non integra o sulle superfici mucose. Nell'uomo si tratta soprattutto di infezioni cutanee o dei tessuti molli, causate da gatti in quasi i due terzi dei casi. I pazienti molto giovani o anziani e quelli con serie malattie sottostanti (per es., con cirrosi) hanno un maggiore rischio di manifestazioni sistemiche, come meningiti, peritoniti, osteomieliti, endocarditi e shock settico, ma quadri clinici simili si sono osservati anche in pa-

zienti sani. Se inalata, *P. multocida* può causare infezioni acute delle vie respiratorie, soprattutto nei pazienti già affetti da malattie polmonari o dei seni paranasali.

T INFEZIONI DA *PASTEURELLA MULTOCIDA*

P. multocida è sensibile alla penicillina, all'ampicillina, all'ampicilina/sulbactam, alle cefalosporine di terza generazione, alle tetracicline e ai fluorochinoloni. Si sono osservati ceppi produttori di β-lattamasi.

ALTRI MICRORGANISMI

Agrobacterium radiobacter (*tumefaciens*) di solito è stato associato a infezioni insorte in presenza di dispositivi medici, come cateteri intravascolari, protesi articolari, valvole protesiche e a peritoniti provocate da cateteri per la dialisi peritoneale. La maggior parte dei casi si ha in pazienti immunocompromessi, specialmente con neoplasie o HIV-positivi. I ceppi sono di solito sensibili ai fluorochinoloni, alle cefalosporine di terza generazione, a imipenem, a trimetoprim-sulfametossazolo e agli aminoglicosidi.

Chromobacterium violaceum raramente si comporta come un patogeno umano, ma è stato ritrovato come responsabile di infezioni pericolose per la vita, sepsi e ascessi metastatici, soprattutto nei bambini con deficit dei neutrofili (per es., affetti da CGD [malattia granulomatosa cronica]). *C. violaceum* è di solito sensibile a ciprofloxacina (500 mg ogni 12 ore per os o 400 mg ogni 12 ore ev), a trimetoprim-sulfametossazolo e a gentamicina.

Plesiomonas shigelloides è un microrganismo di acqua dolce spesso causa di diarrea acuta (Cap. 122) e occasionalmente di gravi infezioni extraintestinali, soprattutto nei pazienti immunocompromessi. *Ochrobactrum anthropi* causa infezioni legate a cateteri venosi centrali nei pazienti immunocompromessi, ma è stato anche descritto come causa di altre infezioni invasive. Altri microrganismi comprendono *Weeksella* spp., vari gruppi CDC, come EF4 e Ve-2, *Flavimonas* spp., *Sphingobacterium* spp., *Protomonas* spp., *Oligella urethralis* e *Shewanella putrefaciens*. Per ulteriori informazioni su questi microrganismi si rimanda a testi specialistici e ai riferimenti bibliografici.

BIBLIOGRAFIA

BROUQUI P, RAOULT D: Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev 14:177, 2001

CHOMETON S et al: Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. Pediatr Infect Dis J 26:377, 2007

ELLIOTT TSJ et al: Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: Report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 54:971, 2004

GOLDBERG MH, KATZ J: Infective endocarditis caused by fastidious oro-pharyngeal HACEK micro-organisms. J Oral Maxillofac Surg 64:969, 2006

JOLIVET-GOUGEON A et al: Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. Int J Antimicrob Agents 29:367, 2007

HUANG ST et al: Clinical characteristics of invasive *Haemophilus aphrophilus* infections. J Microbiol Immunol Infect 38:271, 2005

MARTINO R et al: Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia and cancer: Results of a multicenter study. Clin Infect Dis 33:E20, 2001

PATUREL L et al: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. Clin Microbiol Infect 10:98, 2004

SHIE SS et al: Characteristics of *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 38:277, 2005

UDAKA T et al: *Eikenella corrodens* in head and neck infections. J Infect 54:343, 2007

141 Infezioni da *Legionella*

Miguel Sabria, Victor L. Yu

Il termine *legionellosi* si riferisce a due sindromi cliniche causate da batteri del genere *Legionella*. La *febbre di Pontiac* è una malattia acuta, febbrile, a risoluzione spontanea che è stata collegata sierologicamente alla specie *Legionella*, mentre la *malattia dei legionari* identifica la polmonite causata da questa specie. La malattia dei legionari è stata descritta per la prima volta nel 1976, quando un'epidemia di polmonite si manifestò in un hotel di Filadelfia durante l'American Legion Convention. L'agente eziologico, che venne isolato dai tessuti polmonari autoptici delle vittime, si dimostrò essere un nuovo batterio, *Legionella pneumophila*.

MICROBIOLOGIA

La famiglia delle Legionellaceae comprende 49 specie con 64 sierogruppi. Le specie di *L. pneumophila* causano l'80-90% delle infezioni nell'uomo e includono almeno 16 sierogruppi; i sierogruppi 1, 4 e 6 sono frequentemente implicati nelle infezioni umane. Finora 18 specie diverse da *L. pneumophila* sono state associate a infezione nell'uomo e di queste le più comuni sono *L. micdadei* (agente della polmonite di Pittsburgh), *L. bozemanii*, *L. dumoffii* e *L. longbeachae*.

I membri delle Legionellaceae sono bacilli Gram-negativi aerobi, sottili, che non crescono nei comuni terreni microbiologici. L'agar *buffered charcoal yeast extract* (BCYE) è il terreno utilizzato per l'isolamento di *Legionella*. Gli antibiotici aggiunti al terreno di coltura inibiscono la crescita della flora batterica presente nei campioni prelevati da siti non sterili dell'organismo, che compete con *Legionella*, mentre i coloranti evidenziano le colonie e ne facilitano l'identificazione.

Il test di immunofluorescenza diretta con anticorpi specifici (*direct fluorescent antibody*, DFA) riesce a identificare in maniera certa un discreto numero di specie. Nel caso di *L. pneumophila*, l'antigene specifico del sierogruppo è il lipopolisaccaride, componente principale della membrana esterna, e gli anticorpi identificati con l'immunofluorescenza sono diretti primariamente verso di esso. Per il test di immunofluorescenza diretta sono disponibili anticorpi sia policlonali sia monoclonali. L'anticorpo monoclonale è meno cross-reattivo ed è specifico per *L. pneumophila*.

ECOLOGIA E TRASMISSIONE

L'ambiente naturale per *L. pneumophila* è l'acqua, inclusi i laghi e i corsi d'acqua; *L. longbeachae* è stata isolata dal suolo. *Legionella* può sopravvivere entro un ampio spettro di condizioni ambientali: per esempio, i microrganismi possono sopravvivere per anni nei campioni di acqua refrigerata. Campioni di acqua prelevati dall'ambiente contengono solo un modesto numero di colonie di *Legionella*. Quando però questi microrganismi entrano nei serbatoi d'acqua costruiti dall'uomo (per es., i sistemi di distribuzione dell'acqua), essi possono crescere e proliferare. Fattori noti che possono facilitare la colonizzazione e la moltiplicazione delle legionelle includono le temperature elevate (25-42 °C), la stagnazione, la presenza di depositi e di sedimenti. *L. pneumophila* può formare microcolonie all'interno di biofilm; la sua eradicazione dalle reti di distribuzione idrica richiede quindi l'uso di disinfettanti in grado di penetrare i biofilm. La presenza di microrganismi simbionti, tra cui alghe, amebe, protozoi ciliati e altri batteri che prediligono l'ambiente acquatico, promuove la crescita di *L. pneumophila*. *Legionella* può invadere i protozoi a vita libera (*free-living*) e moltiplicarvisi.

Il serbatoio di *Legionella* è l'acqua. Casi di legionellosi comunitaria, anche sporadici, sono stati associati alla colonizzazione di cisterne di acqua in stabili civili e industriali. Inoltre, responsabili, se colonizzate, possono essere le reti idriche degli ospedali, delle lungo-degenze, degli hotel e, più in generale, dei grandi edifici.

Le torri di raffreddamento e i condensatori di vapore sono stati troppe volte ritenuti i serbatoi di *Legionella*. Le prime ricerche che hanno indagato gli impianti di refrigerazione sono, infatti, antecedenti alla scoperta che il microrganismo può sopravvivere anche nelle reti di distribuzione dell'acqua potabile. È oggi noto come in molte epidemie attribuite alla colonizzazione degli impianti di raffreddamento, casi di legionellosi abbiano continuato a verificarsi nonostante la disinfezione degli impianti stessi, poiché la vera sorgente dell'infezione era la rete di distribuzione dell'acqua potabile. I postulati di Koch non sono mai stati soddisfatti nelle epidemie correlate agli impianti di raffreddamento, al contrario di quanto si verifica nei casi di legionellosi nosocomiale. Tali impianti, tuttavia, in alcuni casi sono stati responsabili di epidemie comunitarie.

Le infezioni da *L. longbeachae* sono state correlate alla presenza di questa specie di legionella nel terriccio nei vasi.

Esistono diversi modi per l'uomo di contrarre l'infezione da *Legionella*: sono documentate la trasmissione per aerosol, l'aspirazione e l'instillazione diretta nei polmoni durante manovre invasive sulle vie respiratorie. Oggi è

noto che la più frequente modalità di trasmissione è l'aspirazione, ma non è chiaro se *Legionella* penetri nei polmoni in seguito alla colonizzazione dell'orofaringe o direttamente bevendo acqua contaminata. La colonizzazione dell'orofaringe è stata riscontrata in alcuni pazienti candidati al trapianto. I sondini nasogastrici, verosimilmente attraverso la microaspirazione di acqua contaminata, possono determinare casi di legionellosi ospedaliera. L'intervento chirurgico in anestesia generale è un fattore di rischio conosciuto che si basa sull'aspirazione. Particolarmente significativa è l'incidenza del 30% di polmonite postoperatoria da *Legionella* segnalata in pazienti sottoposti a interventi alla testa e al collo in un ospedale rifornito da acqua contaminata: l'aspirazione è stata la modalità di trasmissione implicata in questi casi. Studi condotti su pazienti con malattia dei legionari nosocomiale hanno dimostrato che questi individui erano stati sottoposti a intubazione endotracheale con frequenza significativamente maggiore e per un tempo più prolungato rispetto a pazienti con polmonite nosocomiale di altra eziologia.

L'aerosolizzazione di *Legionella* mediante l'utilizzo di dispositivi medici riempiti con acqua di rubinetto, tra cui centrifughe, nebulizzatori e umidificatori, può provocare la malattia. Un vaporizzatore a ultrasuoni situato nella sezione di produzione di una drogheria è stato sorgente di un'epidemia comunitaria. La febbre di Pontiac è stata correlata ad areosol contenenti *Legionella* prodotti da apparecchiature che utilizzano l'acqua, torri di raffreddamento, condizionatori d'aria, dispositivi vorticì.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della malattia dei legionari dipende dal grado di contaminazione dei serbatoi d'acqua, dallo stato immunitario delle persone esposte all'acqua dei serbatoi, dall'intensità dell'esposizione e dalla disponibilità di test di laboratorio specializzati con cui può essere formulata una diagnosi corretta.

Numerosi studi prospettici hanno classificato *Legionella* tra le prime 4 specie microbiche più frequentemente responsabili di polmonite comunitaria (insieme a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Chlamydophila pneumoniae*, rispettivamente al primo, secondo e terzo posto), essendo responsabile del 2-9% dei casi. In base a uno studio multicentrico sulle polmoniti comunitarie condotto in Ohio, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hanno stimato che ogni anno negli Stati Uniti si verificano 18 000 casi di legionellosi comunitaria sporadica e che solo il 3% di questi viene diagnosticato correttamente. *Legionella* è responsabile del 10-50% dei casi di polmonite nosocomiale quando la rete idrica dell'ospedale è colonizzata. L'incidenza di legionellosi ospedaliera dipende dal grado di colonizzazione della rete idrica, definito dal tasso di positività dei siti di acqua distali (e non quantitativamente sulla base del numero di UFC/ml).

I più comuni fattori di rischio per legionellosi sono il fumo di sigaretta, le pneumopatie croniche, l'età avanzata, una precedente ospedalizzazione con dimissione entro 10 giorni dall'esordio clinico della polmonite, le condizioni di immunosoppressione. Tra queste ultime, quelle che più spesso predispongono all'acquisizione della malattia dei legionari sono il trapianto, l'infezione da HIV e il trattamento con glucocorticoidi o TNFα. Comunque, in un ampio studio prospettico sulle polmoniti acquisite in comunità, il 28% dei pazienti con malattia dei legionari non presentava questi classici fattori di rischio. L'avere subito un intervento chirurgico è un importante fattore che predispone all'infezione nosocomiale da *Legionella*, in particolar modo se il paziente è stato sottoposto a un trapianto d'organo. Casi intraospedalieri di malattia dei legionari vengono riscontrati anche tra neonati e bambini immunocompromessi.

La febbre di Pontiac si manifesta in forma epidemica. L'elevata incidenza (>90%) indica una trasmissione per via aerogena.

PATOGENESI E IMMUNITÀ

Legionella penetra nei polmoni per aspirazione o inalazione diretta. L'attacco del batterio alle cellule dell'ospite è mediato dai pili di tipo IV, dalle proteine heat-shock e dalla proteina maggiore della membrana esterna. *Legionella* si lega ai recettori per il complemento CR1 e CR3, integrine presenti sulla superficie della cellula ospite. Poiché il batterio possiede pili che consentono di aderire alle cellule epiteliali delle vie respiratorie, tutte le condizioni che compromettono la clearance mucociliare, tra cui il fumo di sigaretta, le pneumopatie o l'alcolismo, predispongono alla legionellosi.

Il meccanismo primario di difesa dell'ospite nei confronti di *Legionella* è rappresentato dall'immunità cellulo-mediata, analogamente a quanto si verifica con gli altri patogeni intracellulari. La legionellosi è, pertanto, più frequente e con manifestazioni cliniche più gravi nei pazienti con deficit dell'immunità cellulo-mediata. Inoltre, la malattia si verifica più spesso nei pazienti con leucemia a cellule capellute, caratterizzata da importante deficit numerico e funzionale dei monociti.

I macrofagi alveolari fagocitano rapidamente *Legionella*. L'adesione del batterio ai fagociti è mediata dai recettori del complemento, che si legano alle principali proteine della sua membrana esterna. Il legame con questi recettori promuove la fagocitosi, ma non scatena il *burst* ossidativo. I fagosomi che inglobano *L. pneumophila* resistono al pH acido e sfuggono alla fusione con l'apparato cellulare tardivo di endocitosi e con i lisosomi. Anche se molte legionelle vengono uccise, alcune proliferano all'interno delle cellule fino alla loro rottura; i batteri vengono quindi nuovamente fagocitati dai nuovi fagociti reclutati e il ciclo ricomincia.

Il ruolo dei neutrofili nell'immunità è modesto: i pazienti neutropenici non sono predisposti alla malattia dei legionari. Sebbene *L. pneumophila* sia suscettibile *in vitro* a meccanismi microbicidi ossigeno-dipendenti, resiste all'eliminazione da parte dei polimorfonucleati neutrofili.

L'immunità umorale è attiva verso *Legionella*. Anticorpi specifici delle classi IgM e IgG sono evidenziabili nel giro di settimane dall'infezione. *In vitro* gli anticorpi favoriscono l'eliminazione di *Legionella* da parte dei fagociti (neutrofili, monociti, macrofagi alveolari). Animali immunizzati sviluppano una risposta anticorpale specifica, con successiva resistenza alla reinfezione da parte di *Legionella*. Tuttavia, gli anticorpi non aumentano la lisi da parte del complemento, né inibiscono la moltiplicazione intracellulare nei fagociti.

Alcuni stipiti di *L. pneumophila* sono chiaramente più virulenti di altri, sebbene i fattori precisi che mediano la virulenza siano solo parzialmente noti. Per esempio, sebbene diversi ceppi possano colonizzare i sistemi di distribuzione dell'acqua, solo pochi sono in grado di causare malattia in pazienti esposti all'acqua di questi sistemi di distribuzione. Almeno un epitopo di superficie di *L. pneumophila* sierogruppo 1 è responsabile della virulenza del batterio. In particolare, gli anticorpi monoclonali del sottotipo mAb2 si sono dimostrati associati alla virulenza. *L. pneumophila* sierogruppo 6 è comunemente coinvolta nei casi di legionellosi ospedaliera e si associa a una prognosi peggiore.

Il genoma di *L. pneumophila* è stato sequenziato. Numerose proteine di trasporto di transmembrana codificate dal genoma sono responsabili dell'ottimale utilizzo dei nutrienti presenti nell'acqua e nel terreno. Sono stati anche identificati i geni responsabili dell'instaurarsi della crescita all'interno dei macrofagi alveolari dell'uomo e della replicazione nei microrganismi simbionti.

CARATTERISTICHE CLINICHE E DI LABORATORIO

Febbre di Pontiac Si tratta di una malattia acuta, a risoluzione spontanea, simil-influenzale, con periodo di incubazione di 24-48 ore. Non si sviluppa polmonite. Malessere generale, astenia e mialgie sono i sintomi più frequenti, interessando il 97% dei casi. Nell'80-90% dei casi si ha febbre, nell'80% cefalea. Altri sintomi (osservati in meno del 50% dei casi) includono artralgie, nausea, tosse, dolori addominali e diarrea. Talvolta si osserva una modica leucocitosi neutrofila. Una guarigione completa si realizza nel giro di pochi giorni senza alcuna terapia antibiotica; una minoranza di pazienti può poi accusare una certa astenia per molte settimane. La diagnosi può essere posta attraverso la sieroconversione anticorpale.

Malattia (polmonite) dei legionari La malattia dei legionari è spesso inquadrata nella diagnosi differenziale delle "polmoniti atipiche", insieme all'infezione da *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii* e da alcuni virus. Le analogie cliniche tra questi tipi di polmonite sono una tosse relativamente non produttiva e una bassa incidenza di espettorato francamente purulento. Tuttavia, le manifestazioni cliniche di malattia dei legionari sono di solito più gravi di quelle della maggior parte delle polmoniti atipiche e il decorso e la prognosi della polmonite da legionella ricordano più da vicino quelli della polmonite pneumococcica batteriemica che non a quelli delle polmoniti causate da altri patogeni "atipici". Pazienti con malattia dei legionari acquisita in comunità hanno maggiori possibilità di essere ricoverati in un'unità di cura intensiva alla loro ammissione in ospedale rispetto a pazienti con polmonite di altra eziologia.

Il periodo di incubazione della malattia dei legionari è solitamente di 2-10 giorni, anche se sono stati osservati periodi di incubazione più lunghi. I sintomi e i segni clinici possono variare da una tosse moderata con febbre non elevata a uno stato stuporoso con infiltrati polmonari diffusi e scompenso a carico di più organi. Sintomi non specifici come malessere, astenia, anoressia e cefalea sono rilevabili nelle fasi precoci di malattia. Mialgie e artralgie sono di non comune osservazione, ma anche particolarmente intense in una minoranza di pazienti. Sintomi di interessamento respiratorio superiore, incluso il raffreddore, sono rari.

La tosse nella malattia dei legionari è di modesta intensità e solo moderatamente produttiva. In alcuni casi l'espettorato è striato di sangue. Il dolore al torace – sia di tipo pleuritico che non pleuritico – può essere un segno importante e, quando associato all'emottisi, può portare a una non corretta diagnosi di embolia polmonare. Un aumento della frequenza del respiro è segnalato da un terzo alla metà dei pazienti.

TABELLA 141-1 ELEMENTI CLINICI CARATTERISTICI DELLA MALATTIA DEI LEGIONARI

Diarrea
Febbre elevata (>40 °C)
Presenza di numerosi neutrofili, ma assenza di microrganismi nelle secrezioni respiratorie colorate con il metodo di Gram
Iponatriemia (livello ematico < 131 mg/dl)
Mancata risposta alla terapia con antibiotici β-lattamici (penicillina o cefalosporina) e aminoglicosidi
Sviluppo della malattia in un ambiente la cui rete di acqua potabile è notoriamente contaminata da *Legionella*
Inizio della sintomatologia entro 10 giorni dalla dimissione dall'ospedale

Sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale sono spesso evidenti: dolori addominali, nausea e vomito interessano il 10-20% dei pazienti. La diarrea (prevalentemente non ematica) è segnalata nel 25-50% dei casi. Le più comuni manifestazioni neurologiche sono lo stato confusionale o cambiamenti nello stato mentale; tuttavia, i numerosi sintomi neurologici riportati variano dalla cefalea e dalla letargia all'encefalopatia.

Praticamente tutti i pazienti con malattia dei legionari hanno febbre. In una casistica, nel 20% dei casi la febbre superava i 40,5 °C. La bradicardia relativa è stato un segno sovrastimato ai fini della diagnosi; infatti si osserva raramente, in particolare nei pazienti più anziani con pneumopatia grave. Nel corso della malattia, all'esame obiettivo del torace i rantoli si riscontrano in fase precoce; poi, con il progredire della malattia, compaiono anche i segni di consolidamento. L'esame dell'addome può evidenziare una dolorabilità alla palpazione generalizzata o localizzata.

Anche se le manifestazioni cliniche spesso considerate tipiche della malattia dei legionari (Tab. 141-1) possono suggerire la diagnosi, studi clinici prospettici di confronto hanno dimostrato che le manifestazioni cliniche sono generalmente aspecifiche e che la malattia dei legionari non è facilmente distinguibile dalle polmoniti di altra eziologia. In una revisione di 13 studi sulle polmoniti comunitarie, le manifestazioni cliniche significativamente più frequenti nella malattia dei legionari includevano diarrea, alterazioni dello stato neurologico (tra cui confusione) e temperatura corporea superiore a 39 °C. Anche iponatriemia, incremento significativo dei parametri di funzionalità epatica ed ematuria si verificano spesso nella malattia dei legionari. Altre alterazioni di laboratorio includono aumento della fosfocreatinchinasi e della creatinina sieriche, ipofosfatemia e proteinuria.

Legionellosi extrapolmonare Poiché la porta di ingresso è di fatto in tutti i casi l'apparato respiratorio, le manifestazioni extrapolmonari sono la conseguenza di una disseminazione per via ematica dal polmone. In una ricerca prospettica su pazienti con malattia dei legionari diagnosticata mediante isolamento dell'agente microbico dall'espettorato, *Legionella* venne isolata dal sangue nel 38% dei casi con uno speciale metodo di coltura.

Le legionelle sono state identificate nei linfonodi, nella milza, nel fegato e nei reni di casi autoptici di malattia dei legionari. La più comune localizzazione extrapolmonare è il cuore: numerose segnalazioni hanno riguardato miocarditi, pericarditi, sindrome postpericardiotomica ed endocardite su valvole protesiche. La maggior parte dei casi è risultata di origine nosocomiale. In alcuni pazienti senza chiara evidenza di polmonite, il microrganismo può guadagnarsi un accesso attraverso una ferita sternotomica postoperatoria esposta ad acqua di rubinetto contaminata o attraverso il sito d'inserimento di un drenaggio toracico. Sinusiti, peritoniti, pielonefriti, infezioni cutanee e dei tessuti molli, artriti settiche e pancreatiti si verificano soprattutto nei pazienti immunocompromessi.

Radiografia del torace In pratica tutti i pazienti con malattia dei legionari hanno, al momento della comparsa dei sintomi, un quadro radiologico del torace patologico con presenza di infiltrati polmonari. In alcuni casi di legionellosi nosocomiale la febbre e i sintomi respiratori precedono la comparsa radiografica dell'infiltrato. I reperti radiografici sono utili per valutare la gravità della malattia in quanto identificano il coinvolgimento multilobare del polmone e permettono di monitorare la progressione della patologia. Questi reperti non sono, però, specifici e non sono quindi utili per distinguere la malattia dei legionari da polmoniti di altra eziologia. Un versamento pleurico si riscontra nel 28-63% dei casi al momento del ricovero. In pazienti immunocompromessi, specialmente quelli in trattamento con glucocorticoidi, possono essere osservate delle opacità nodulari rotonde: queste lesioni possono espandersi ed escavarsi (Fig. 141-1). In modo analogo, ascessi polmonari possono osservarsi in pazienti immunodepressi. Durante la prima settimana, nonostante un'adeguata terapia antibiotica, si assiste di frequente alla progressione degli infiltrati e del versamento pleurico alla radiografia del torace; la guarigione radiologica segue, infatti, di parecchi giorni quella clinica. Una scomparsa completa degli infiltrati richiede da 1 a 4 mesi.

DIAGNOSI

Poiché le manifestazioni cliniche non sono specifiche, la diagnosi di malattia dei legionari richiede esami microbiologici particolari (Tab. 141-2). La sensibilità dei campioni ottenuti con la broncoscopia, dopo apposita coltura su terreni selettivi, è approssimativamente la stessa dei campioni raccolti dall'espettorato; quando il paziente non riesce a espettorare, la broncoscopia può essere d'aiuto per identificare il microrganismo. Il lavaggio broncoalveolare può fornire risultati migliori del lavaggio bronchiale. È opportuno procedere alla toracentesi se si osserva un versamento pleurico e il campione prelevato dovrebbe essere esaminato con il test di immunofluorescenza diretta, la coltura e il saggio antigenico usato per le urine (vedi oltre "Antigene urinario").

Colorazioni La colorazione de Gram di materiale prelevato da siti normalmente sterili, come per esempio il liquido pleurico o il tessuto polmonare, suggerisce occasionalmente la diagnosi; il tentativo di evidenziare *Legionella* nell'espettorato con la colorazione di Gram consente tipicamente di rilevare la presenza di numerosi leucociti, ma l'assenza di microrganismi. Quando le legionelle vengono visualizzate, si presentano come bacilli piccoli, pleomorfi, debolmente Gram-negativi. *L. micdadei* può essere osservata in campioni clinici come bacillo debolmente o parzialmente acido-resistente. Una colorazione per bacilli acido-resistenti modificata sostituisce l'acido solforico all'1% con l'acido cloridrico al 3%; la decolorazione meno aggressiva facilita l'evidenziazione di *L. micdadei*. I pazienti infettati da *Legionella* sono stati spesso trattati empiricamente con farmaci antitubercolari a causa di vetrini falsamente positivi alla colorazione per batteri acido-resistenti.

Il test di immunofluorescenza diretta è rapido e altamente specifico, ma meno sensibile della coltura poiché per la visualizzazione microscopica è richiesto un gran numero di microrganismi. Questo test è più frequentemente positivo nelle fasi avanzate piuttosto che in quelle precoci di malattia.

Coltura Il metodo di scelta per la diagnosi definitiva di infezione da *Legionella* è l'isolamento del microrganismo dalle secrezioni respiratorie o da

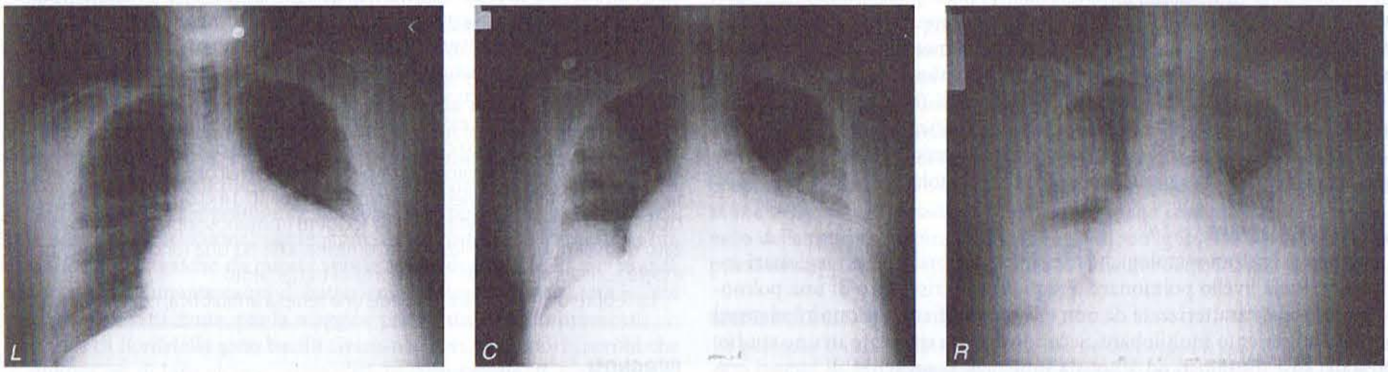


FIGURA 141-1 Radiografie del torace di un uomo di 52 anni che presentava una polmonite successivamente identificata come malattia dei legionari. Il paziente era un fumatore di sigarette e presentava broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e miocardiopatia alcolica; gli erano stati somministrati glucocorticoidi. *L. pneumophila* è stata identificata con il test di immunofluorescenza diretta e mediante la coltura dell'espettorato. ***Sinistra (L).*** Radiografia del torace che evidenzia la cardiomegalia. ***Centro (C).*** Radiografia del torace eseguita al momento del ricovero, nella quale sono evidenti nuove opacità rotondeggianti. ***Destra (R).*** Radiografia del torace dopo tre giorni dal ricovero, durante il trattamento con eritromicina.

TABELLA 141-2 UTILITÀ DI SPECIALI TEST DI LABORATORIO PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DEI LEGIONARI

Test	Sensibilità (%)	Specificità (%)
Coltura		
Espettorato[a]	80	100
Aspirato transtracheale	90	100
Colorazione con test di immunofluorescenza diretta dell'espettorato	50-70	96-99
Ricerca di antigeni urinari[b]	70	100
Sierologia[c]	40-60	96-99

[a] Uso di molteplici terreni selettivi con coloranti.
[b] Solo sierogruppo 1.
[c] Anticorpi IgG e IgM nel siero prelevato in fase acuta e in convalescenza. Un singolo titolo ≥1:256 è considerato presuntivo, mentre un incremento del titolo di 4 volte è considerato diagnostico.

altri campioni. Per ottenere la massima sensibilità sono richiesti diversi terreni di coltura selettivi di tipo BCYE con le opportune colorazioni. Le colonie crescono lentamente e richiedono dai 3 ai 5 giorni per diventare macroscopicamente visibili. Quando nelle colture su piastra si ha sviluppo prevalente di altri germi, il pretrattamento del campione con acido o calore può migliorare considerevolmente il risultato. *L. pneumophila* è spesso isolata da campioni di espettorato non francamente né microscopicamente purulento: l'espettorato contenente più di 25 cellule epiteliali per campo a grande ingrandimento (reperto che classicamente suggerisce una contaminazione) può comunque permettere l'isolamento di *L. pneumophila*.

Ricerca degli anticorpi Può essere necessario il saggio anticorpale dei sieri prelevati sia in fase acuta che in convalescenza. Un incremento del titolo di 4 volte è ritenuto diagnostico; spesso sono necessarie fino a 12 settimane per evidenziare una risposta anticorpale. Un titolo isolato di 1:128 in un paziente con polmonite costituisce un criterio indiretto per la diagnosi di malattia dei legionari. L'indagine sierologica è soprattutto rilevante nell'ambito di studi epidemiologici. La specificità del saggio sierologico non è certa per le specie di *Legionella* diverse da *L. pneumophila*; esiste reattività crociata tra *Legionella* spp. e alcuni bacilli Gram-negativi.

Antigeni urinari Il saggio per la ricerca dell'antigene solubile di *Legionella* nelle urine è rapido, poco costoso, di facile esecuzione, secondo solo alla coltura in termini di sensibilità e altamente specifico. Il suo utilizzo è raccomandato in ogni laboratorio di analisi cliniche. Diversi test immunoenzimatici e un test rapido immunocromatografico sono disponibili in commercio. Come per il test che ricerca l'antigene urinario, il test rapido immunocromatografico è relativamente poco dispendioso e facile da eseguire. Il test per la ricerca dell'antigene urinario è raccomandato in tutti i laboratori di microbiologia. Tale test è disponibile solo per *L. pneumophila* sierogruppo 1, che causa circa l'80% delle infezioni da *Legionella*. Fino al 22% dei campioni di urine di pazienti con infezione accertata all'esame colturale mostra una reattività crociata con altri sierotipi di *L. pneumophila* e con altre specie di *Legionella*. L'antigene è dimostrabile nelle urine 3 giorni dopo l'esordio delle manifestazioni cliniche e scompare nell'arco di 2 mesi; il periodo di positività si può prolungare nei pazienti in terapia con glucocorticoidi. Il test non è influenzato dalla contemporanea somministrazione di antibiotici.

Metodi molecolari La reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) con sonde di DNA è in teoria la metodica diagnostica più sensibile e specifica. Una sonda molecolare è attualmente in fase di studio. La PCR si è dimostrata utile nell'identificazione di *Legionella* in campioni di acqua ambientale. A differenza di quanto si verifica con l'esame colturale, la PCR non consente di fare correlazioni epidemiologiche, poiché il patogeno non viene isolato per la tipizzazione molecolare.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le alterazioni anatomopatologiche rilevanti della malattia dei legionari sono circoscritte a livello polmonare. Frequente è il riscontro di una polmonite multifocale, caratterizzata da non uniforme infiammazione lobulare ed esteso addensamento multilobare. Secondo quanto riportato in uno studio, il 20% dei casi sottoposti ad autopsia mostrava la presenza di ascessi con necrosi centrale. Dal punto di vista istologico si evidenzia una polmonite fibrino-purulenta con esteso interessamento alveolare e bronchiolite. Il test di immunofluorescenza diretta è non solo specifico, ma anche particolarmente sensibile per l'identificazione dei microrganismi nei tessuti. La colorazione diretta con anticorpi polivalenti, ma non monoclonali, può essere utile per i campioni fissati in formalina. L'esame colturale rimane il metodo di scelta per una diagnosi basata sui campioni clinici.

TABELLA 141-3 TERAPIA ANTIBIOTICA PER L'INFEZIONE DA LEGIONELLA

Tipo di antibiotico	Posologia[a]
Macrolidi	
Azitromicina	500 mg[b] per os o ev[c] ogni 24 ore
Claritromicina	500 mg per os o ev[c] ogni 12 ore
Chinoloni	
Levofloxacina	750 mg ev ogni 24 ore 500 mg[b] per os ogni 24 ore
Ciprofloxacina	400 mg ev ogni 8 ore 750 mg per os ogni 12 ore
Moxifloxacina	400 mg[b] per os ogni 24 ore
Ketolidi	
Telitromicina	800 mg per os ogni 24 ore
Tetracicline	
Doxiciclina	100 mg[b] per os o ev ogni 12 ore
Minociclina	100 mg[b] per os o ev ogni 12 ore
Tetraciclina	500 mg per os o ev ogni 6 ore
Tigeciclina	100 mg ev come dose di carico, quindi 50 mg ev ogni 12 ore[d]
Altri	
Trimetoprim-sulfametossazolo	160/800 mg ev ogni 8 ore 160/800 mg per os ogni 12 ore
Rifampicina[e]	100-600 mg per os o ev ogni 12 ore

[a] I dosaggi derivano dall'esperienza clinica.
[b] Si consiglia di raddoppiare la prima dose.
[c] In alcuni Paesi la formulazione per via endovenosa non è disponibile.
[d] In fase di studio
[e] La rifampicina dovrebbe essere usata solo in associazione con un macrolide o un chinolone.

T INFEZIONI DA *LEGIONELLA*

Poiché *Legionella* è un patogeno intracellulare, gli antibiotici più verosimilmente efficaci dal punto di vista clinico sono quelli che riescono a raggiungere concentrazioni intracellulari superiori alla concentrazione minima inibente. I dosaggi dei vari farmaci usati nelle infezioni da *Legionella* sono indicati nella **tabella 141-3**.

I macrolidi di ultima generazione (soprattutto l'azitromicina) e i chinoloni sono oggi gli antibiotici di prima scelta e sono efficaci in monoterapia. I nuovi macrolidi, confrontati con l'eritromicina, hanno una migliore attività *in vitro* e intracellulare e raggiungono concentrazioni maggiori nelle secrezioni delle vie respiratorie e nel parenchima polmonare e hanno pochi effetti collaterali. La farmacocinetica di questi macrolidi e quella dei chinoloni è tale da permetterne la somministrazione una o due volte al giorno. I chinoloni sono gli antibiotici da preferire nei pazienti sottoposti a trapianto, in quanto sia rifampicina sia i macrolidi interferiscono farmacologicamente con ciclosporina e tacrolimus. Studi retrospettivi non controllati hanno dimostrato che nei pazienti in terapia con chinoloni le complicanze della polmonite sono inferiori e la risposta clinica è più rapida rispetto ai pazienti in terapia con macrolidi. I chetolidi (telitromicina) sono particolarmente attivi *in vitro* e nei modelli intracellulari nei confronti di *Legionella*, ma l'esperienza clinica è meno ampia rispetto a quella con macrolidi e chinoloni. Farmaci alternativi sono rappresentati dalla tetraciclina e dai suoi analoghi doxiciclina e minociclina. Tigeciclina è attiva *in vitro* su *Legionella*, ma manca esperienza clinica al riguardo. Sono stati segnalati sia successi sia fallimenti del trattamento con trimetoprim-sulfametossazolo, imipenem e clindamicina. Nei pazienti estremamente compromessi e con estesi infiltrati polmonari si può utilizzare inizialmente una terapia di combinazione, associando rifampicina a un nuovo macrolide o a un chinolone.

La terapia dovrebbe essere inizialmente somministrata per via endovenosa. Un primo miglioramento clinico si osserva di solito dopo 3-5 giorni, oltre i quali la terapia può essere proseguita per via orale. Nell'ospite immunocompetente la durata totale della terapia deve essere di 10-14 giorni; è consigliato un ciclo più prolungato (3 settimane) in soggetti immunosoppressi o in stadio avanzato di malattia. Se si utilizza l'azitromicina, che ha una lunga emivita, possono essere sufficienti soltanto 5-10 giorni di trattamento.

La febbre di Pontiac non richiede una terapia antibiotica, ma solo sintomatica.

PROGNOSI

Il tasso di mortalità della legionellosi varia secondo la patologia di base del paziente, la sua gravità, la situazione immunitaria del soggetto, la gravità della polmonite e il momento di inizio di una terapia antibiotica appropriata. La mortalità è più alta (80%) nei soggetti immunosoppressi che non ricevono una terapia adeguata all'inizio della malattia. La mortalità della le-

gionellosi acquisita in comunità in pazienti immunocompetenti sottoposti a terapia antibiotica adeguata e tempestiva varia tra lo 0 e l'11%; senza terapia può raggiungere anche il 31%. In uno studio tra i sopravvissuti a un'epidemia comunitaria di malattia dei legionari, nel 63-75% dei soggetti sono state riscontrate, 17 mesi dopo la terapia antibiotica, sequele come astenia, debolezza e sintomi neurologici.

PREVENZIONE

Come approccio alla prevenzione della legionellosi acquisita in ambiente nosocomiale si raccomanda l'esame colturale di routine di campioni delle riserve idriche. Linee guida che raccomandano questo approccio preventivo sono state adottate in Danimarca, Francia, Germania, Italia, Olanda e Taiwan. I CDC hanno sinora evitato la questione, ma le linee guida che si basano sull'esecuzione routinaria delle colture, proposte dagli istituti di sanità statunitensi, sono state introdotte a Pittsburgh (PA), a New York e nel Maryland. La positività di tali colture obbliga all'esecuzione di specifici test di laboratorio (in particolare, colture su terreni selettivi e ricerca dell'antigene urinario) in tutti i casi di polmonite nosocomiale. Diversi studi hanno dimostrato che né un alto grado di pulizia esterna né l'applicazione di routine di misure tecniche alle reti idriche riducono la frequenza o l'intensità delle colonizzazioni da *Legionella*. Le indicazioni ingegneristiche e i piani di costruzione dell'edificio hanno, infatti, uno scarso effetto sulla presenza di *Legionella*.

La disinfezione delle riserve idriche è oggi un obiettivo raggiungibile. Vi sono due metodi che si sono dimostrati affidabili e con un buon rapporto costi/benefici. Il metodo del surriscaldamento e dell'irrigazione richiede un riscaldamento dell'acqua tale che a livello dello sbocco di uscita la temperatura sia di 70-80 °C e che la durata di irrigazione con acqua calda in uscita sia di almeno 30 minuti. Questo è il metodo ideale per situazioni di emergenza. Un metodo commerciale di ionizzazione con rame-argento si è dimostrato efficace in numerosi ospedali. Il diossido di carbonio e la monocloramina sono in corso di studio e i risultati preliminari sono soddisfacenti. I filtri dell'acqua del rubinetto si sono dimostrati efficaci nei reparti di pazienti ad alto rischio, per esempio nelle unità trapianto. L'iperclorazione non è più raccomandata perché dispendiosa, cancerogena, con effetti corrosivi sulle condutture e di efficacia non certa.

BIBLIOGRAFIA

Greenberg D et al: Problem pathogens: Paediatric legionellosis—implications for improved diagnosis. Lancet Infect Dis 6:529, 2006

Letting KD et al: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 35:11, 2002

Modol J et al: Hospital-acquired Legionnaires' disease in a university hospital: Impact of the copper-silver ionization system. Clin Infect Dis 44:263, 2007

Muder R, Yu VL: Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. Clin Infect Dis 35:990, 2002

Mulazimoglu L, Yu VL: Can Legionnaires' disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. Chest 120:1049, 2001

Pedro-Botet ML et al: Legionnaires' disease contracted from patient homes: The coming of the third plague? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 21:699, 2002

Roig J, Pedro-Botet ML: *Legionella* spp: Community acquired and nosocomial infections. Curr Opin Infect Dis 16:45, 2003

Sabria M et al: Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires' disease. Chest 128:1401, 2005

———, Yu VL: Hospital-acquired legionellosis: Solutions for preventable infection. Lancet Infect Dis 2:368, 2002

Squier CL et al: A proactive approach to prevention of healthcare-acquired Legionnaires' disease: The Allegheny County (Pittsburgh) experience. Am J Infect Control 33:360, 2005

Tubach F et al: Emergence of *L. pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-a antagonists. Clin Infect Dis 43:e95, 2006

142 Pertosse e altre infezioni sostenute da *Bordetella*

Scott A. Halperin

La pertosse è un'infezione acuta dell'apparato respiratorio sostenuta da *Bordetella pertussis*. Il termine *pertosse* significa "tosse violenta" che appropriatamente descrive gli aspetti più tipici e importanti della malattia. L'urlo inspiratorio prodotto al termine dell'episodio di tosse parossistica ha dato origine alla comune denominazione "tosse convulsa"; tuttavia questo elemento è variabile: è infrequente tra i neonati con meno di 6 mesi ed è spesso assente nei bambini e negli adulti. Il termine utilizzato dai cinesi per definire la pertosse è "la tosse dei cento giorni", che descrive in maniera esatta il decorso clinico della malattia. La prima identificazione di *B. pertussis* fu riportata da Bordet e Gengou nel 1906 e nei due decenni successivi vennero prodotti i primi vaccini.

MICROBIOLOGIA

Soltanto tre tra le nove specie di *Bordetella* identificate hanno un significato nella pratica clinica. *B. pertussis* è responsabile di infezioni soltanto nell'uomo, rappresentando per quest'ultimo la specie patogena di *Bordetella* più importante. *B. parapertussis* provoca nell'uomo una malattia simile alla pertosse, ma tipicamente più lieve; sono state inoltre documentate coinfezioni da *B. pertussis* e *B. parapertussis*. *B. bronchiseptica* è un importante patogeno per gli animali domestici, responsabile della tosse dei canili nel cane, di rinite atrofica e polmonite nei suini e di polmoniti nei gatti. Nell'uomo sono state occasionalmente riportate sia infezioni respiratorie sia infezioni opportunistiche da questa specie. Altre due specie, *B. hinzii* e *B. holmesii*, sono raramente causa di batteriemie; entrambe sono state isolate da pazienti con setticemia, per la maggior parte immunocompromessi.

Le specie di *Bordetella* sono bacilli Gram-negativi, pleiomorfi, aerobi che condividono tra di loro alcune caratteristiche genotipiche. *B. pertussis* e *B. parapertussis* sono le specie più simili, ma si distinguono in quanto *B. parapertussis* non esprime il gene codificante la tossina della pertosse. *B. pertussis* è un microrganismo a crescita lenta che necessita di un terreno selettivo per il suo sviluppo e che determina la formazione di colonie lucenti e biforcute. *B. pertussis* può essere presuntivamente identificata su colonie sospette tramite test di immunofluorescenza diretta o di agglutinazione con antisieri specie-specifici; può essere inoltre differenziata dalle altre specie di *Bordetella* grazie a specifiche caratteristiche biochimiche e di motilità.

B. pertussis produce un'ampia gamma di tossine e prodotti biologicamente attivi che svolgono un ruolo determinante a livello sia patogenetico sia immunitario. La maggior parte di questi fattori di virulenza è sotto il controllo di un unico locus genetico che ne regola la produzione, con conseguente modulazione antigenica e variazioni di fase. Sebbene questi processi si verifichino sia *in vitro* che *in vivo*, il loro ruolo nella patologia del microrganismo non è noto; essi potrebbero intervenire nella persistenza all'interno delle cellule e nella trasmissione da persona a persona. Il più importante fattore di virulenza del microrganismo è rappresentato dalla *tossina della pertosse*. Quest'ultima risulta composta da un oligomero che si lega alle cellule bersaglio, definito subunità B, e da un protomero ad azione enzimatica, o subunità A, che ADP-ribosila una proteina regolatrice che lega nucleotidi guaninici (proteina G) nelle cellule bersaglio, producendo un'ampia varietà di effetti biologici. La tossina della pertosse presenta un'attività mitogena importante, inibisce la normale migrazione linfocitaria e svolge il ruolo di adesina ai fini dell'adesione dei batteri all'epitelio ciliato delle vie aeree. Altri importanti fattori di virulenza e adesine sono l'*emoagglutinina filamentosa*, componente della parete cellulare, e la *pertactina*, una proteina della membrana esterna. Le *fimbrie*, appendici batteriche che rivestono un ruolo nell'adesione batterica, sono i maggiori antigeni verso i quali gli anticorpi agglutinanti sono diretti. Questi anticorpi agglutinanti sono stati, storicamente, il primo mezzo per la sierotipizzazione dei diversi ceppi di *B. pertussis*. Tra i fattori di virulenza sono compresi anche la citotossina tracheale, lesiva nei confronti delle cellule epiteliali respiratorie, l'adenilato ciclasi, che interferisce con la risposta immune dell'ospite, la tossina dermonecrotica, che contribuisce al danno a livello della mucosa respiratoria, e infine, il lipooligosaccaride, dotato di proprietà sovrapponibili a quelle di altre tossine dei batteri Gram-negativi.

EPIDEMIOLOGIA

La pertosse è una malattia estremamente contagiosa, con una percentuale di trasmissione a contatti familiari non immunizzati dell'80-100% e del 20% a contatti familiari immunizzati in maniera idonea. L'infezione è ubiquitaria, con periodiche epidemie che si verificano ogni 3-5 anni (tale andamento è persistito nonostante la diffusa immunizzazione). La pertosse si manifesta in tutte le stagioni, tuttavia in Nord America il picco di attività si presenta durante l'estate e l'autunno.

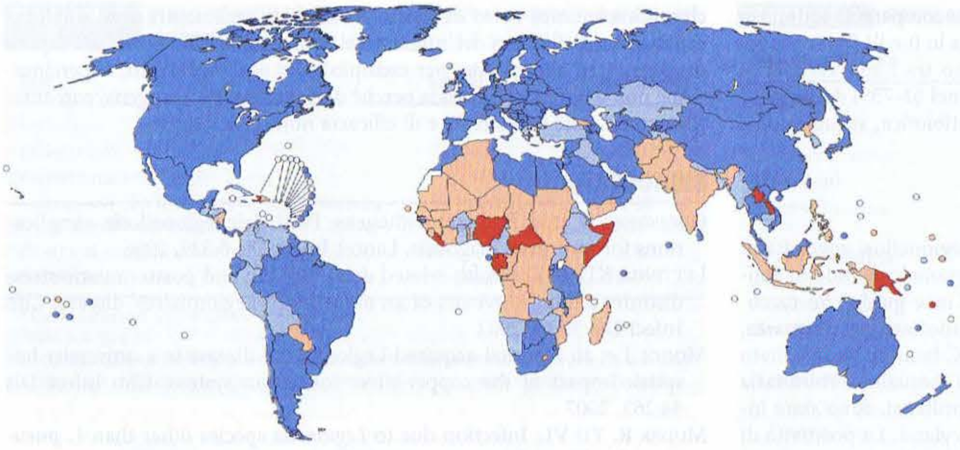


FIGURA 142-1 Tassi di copertura vaccinale nei bambini nel 2004 (vaccino DTP3, difterite, tetano e pertosse, 3 dosi) *(Riprodotta con autorizzazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Fonte: banca dati WHO/IVB, 2005. Questa immagine non implica l'espressione di alcuna opinione da parte dell'OMS riguardo allo stato legale di stati, territori, città, aree o riguardo alla delimitazione delle loro frontiere.)*

Nei Paesi in via di sviluppo la pertosse resta un'importante causa di morbilità e mortalità infantile. L'incidenza di pertosse nel mondo è diminuita grazie all'incremento della copertura vaccinale. Tuttavia, tale copertura è <50% in molti Paesi in via di sviluppo (Fig. 142-1); l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che il 90% dei casi di pertosse si manifesti proprio nei Paesi in via di sviluppo. Inoltre, la sovrastima del tasso di copertura vaccinale e la sottostima del numero dei casi di malattia portano a una complessiva sottostima dei casi mondiali di pertosse (Fig. 142-2). L'OMS stima che, nel 2003, più di 17,6 milioni di persone nel mondo si siano infettate con *B. pertussis* e che 279 000 bambini siano deceduti in conseguenza alla malattia.

Prima dell'istituzione di programmi di immunizzazione nei Paesi sviluppati, la pertosse rappresentava una delle cause più frequenti di morbilità e morte. Negli Stati Uniti, prima degli anni Quaranta venivano segnalati annualmente 115 000 a 270 000 casi di pertosse con un'incidenza media pari a 150 casi per 100 000 abitanti l'anno. Con l'immunizzazione dell'intera popolazione infantile, il numero di casi di pertosse si ridusse di oltre il 95%, con un declino anche più marcato della mortalità. Nel 1976 furono notificati soltanto 1010 casi; da allora, tuttavia, il tasso di incidenza è andato nuovamente aumentando, seppure in maniera lenta: nel 2003 sono stati infatti registrati più di 11 600 casi di pertosse negli Stati Uniti.

Sebbene sia stata sempre considerata una malattia tipica dell'infanzia, la pertosse può in realtà colpire qualsiasi età, risultando sempre più spesso identificata come causa di tosse persistente sia negli adolescenti sia negli adulti. Nelle popolazioni non vaccinate, la malattia presenta un picco di incidenza nel periodo prescolare e ben oltre la metà dei bambini sviluppa la malattia prima del raggiungimento dell'età adulta. In popolazioni con alti livelli di immunizzazione, come quelle del Nord America, il picco di incidenza è tra i bambini di età inferiore a un anno che non hanno completato il primo ciclo di immunizzazione primaria con le tre dosi di vaccino. I dati di tendenza attuali evidenziano, tuttavia, un incremento dell'incidenza della pertosse negli adolescenti e negli adulti. Negli Stati Uniti, tra il 2001 e il 2003 il 23% dei pazienti aveva meno di 1 anno di età, il 33% era rappresentato da adolescenti e il 23% da adulti, con una sottostima degli adolescenti e degli adulti per l'elevato numero di casi non riconosciuti o non riportati in questi due gruppi. Diversi studi condotti sui casi di tosse prolungata suggeriscono che negli adulti la pertosse possa essere alla base del 12-30% delle forme senza remissione della tosse entro 2 settimane dall'esordio. In uno studio sull'efficacia del vaccino acellulare anti-pertosse tra gli adolescenti e gli adulti, si è riscontrato che l'incidenza della malattia nel gruppo placebo risultava essere tra i 3,7 e i 4,5 casi ogni 1000 persone-anno. Nonostante questo studio prospettico di coorte abbia fornito una stima inferiore rispetto agli studi sui casi di tosse prolungata, i suoi risultati portano comunque a 600 000-800 000 i casi annuali di pertosse tra gli adulti negli Stati Uniti. I casi si malattia severa e di morte sono sostanzialmente limitati all'infanzia. In Canada, tra il 1991 e il 1998 si sono verificati 10 decessi per pertosse, tutti in bambini di età inferiore o uguale ai 6 mesi. Sebbene i bambini in età scolare rappresentino la fonte di infezione più importante per i contatti familiari, gli adulti costituiscono una probabile fonte di infezione nei confronti dei bambini a elevato rischio, potendo inoltre fungere da serbatoio nei periodi interepidemici.

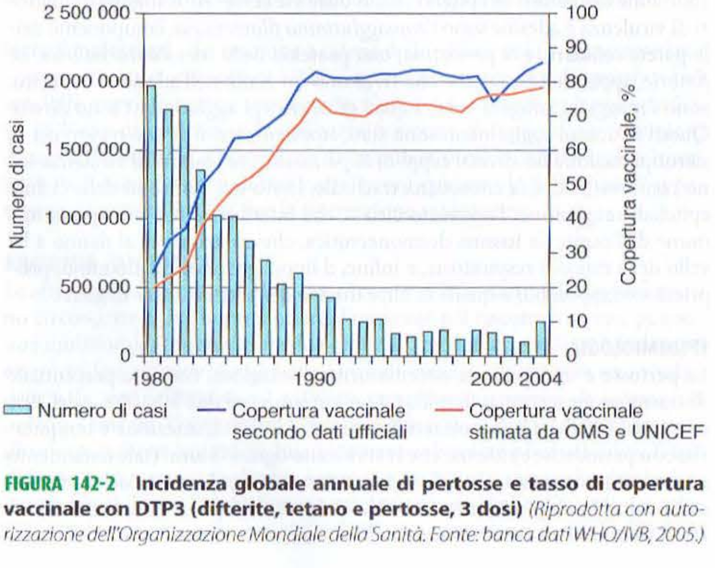


FIGURA 142-2 Incidenza globale annuale di pertosse e tasso di copertura vaccinale con DTP3 (difterite, tetano e pertosse, 3 dosi) *(Riprodotta con autorizzazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Fonte: banca dati WHO/IVB, 2005.)*

PATOGENESI

L'infezione da *B. pertussis* ha inizio con l'adesione del microrganismo alle cellule epiteliali ciliate del nasofaringe. Tale processo è mediato dalle adesine di superficie (per es., pertactina ed emoagglutinina filamentosa), le quali tipicamente interagiscono con proteine cellulari di superficie appartenenti alla famiglia delle integrine, probabilmente in combinazione con la tossina della pertosse; il ruolo delle fimbrie nel processo di adesione e nel mantenimento dell'infezione, al contrario, non è stato ancora pienamente delineato. Nel sito di attacco il microrganismo si moltiplica attivamente, producendo altre tossine a effetto lesivo sulla mucosa respiratoria (citotossina tracheale, tossina dermonecrotica). La riduzione delle difese immunitarie nei confronti di *B. pertussis* è attribuibile all'azione della tossina della pertosse e dell'adenilato ciclasi. A livello locale si riscontra invasione cellulare con persistenza dei batteri all'interno della cellula ospite, tuttavia senza alcuna disseminazione sistemica. Le manifestazioni sistemiche (linfocitosi) derivano dagli effetti prodotti dalle tossine.

La patogenesi delle manifestazioni cliniche della pertosse è stata compresa soltanto in parte. Per esempio, il meccanismo con cui il microrganismo provoca la tipica tosse parossistica non è stato ancora chiarito. In tale senso è stato proposto un ruolo di cardinale importanza per la tossina della pertosse: i sostenitori di questa ipotesi danno rilievo all'efficacia di un vaccino costituito soltanto dal tossoide della pertosse nel prevenire la comparsa della sintomatologia; i detrattori, al contrario, ritengono che tale tossina non rappresenti il fattore critico per lo sviluppo della tosse parossistica, potendosi verificare quest'ultima anche in soggetti con infezione da *B. parapertussis*, che tipicamente non è in grado di produrre la tossina della pertosse. Attualmente si ritiene che gli eventi neurologici osservati nella pertosse, quali le crisi epilettiche e l'encefalopatia, siano dovuti all'ipossia conseguente ai parossismi di tosse e alle apnee piuttosto che agli effetti di specifiche tossine batteriche. La polmonite sostenuta da *B. pertussis* interessa il 10% dei neonati affetti da pertosse e si presenta come un processo primitivo bilaterale di tipo diffuso. Nei bambini più grandi e negli adulti con pertosse, la polmonite è più spesso espressione di una sovrainfezione da streptococchi o stafilococchi.

IMMUNITÀ

Sia l'immunità di tipo umorale sia quella cellulo-mediata sono importanti nella pertosse. Gli anticorpi diretti contro la tossina della pertosse, l'emoagglutinina filamentosa, la pertactina e le fimbrie, risultano protettivi in numerosi modelli animali. I primi studi sull'efficacia dei vaccini a cellule intere misero infatti in evidenza la correlazione esistente tra le agglutinine della pertosse e la protezione nei confronti della malattia. Non sono stati ancora stabiliti i correlati sierologici della protezione conferita dai vaccini acellulari, nonostante due studi sull'efficacia di tali vaccini abbiano eviden-

TABELLA 142-1 ASPETTI CLINICI DELLA PERTOSSE IN RELAZIONE ALL'ETÀ E AL CRITERIO DIAGNOSTICO UTILIZZATO

	Percentuale di pazienti		
	Adolescenti e adulti		
Caratteristiche	Conferma di laboratorio	Conferma di laboratorio assente	Bambini
Tosse	95-100	95-100	95-100
Prolungata	60-80	60-80	60-95
Parossistica	60-90	50-90	80-95
Disturbante il sonno	50-80	50-80	90-100
Urlo inspiratorio	10-40	5-30	40-80
Vomito post-tosse	20-50	5-30	80-90

ziato una correlazione positiva tra produzione di anticorpi contro pertactina, fimbrie e (in misura minore) tossina della pertosse e protezione dalla malattia. L'immunità conferita da vaccini a cellule intere è di breve durata, con quasi completa scomparsa dopo 10-12 anni. Dopo le tre dosi del vaccino acellulare somministrate durante l'infanzia, l'immunità persiste per almeno 5-6 anni; la durata dell'immunità dopo un ciclo vaccinale di 4 o 5 dosi non è nota. Sebbene sia stato affermato che l'immunità derivante dall'infezione naturale duri tutta la vita, i dati sieroepidemiologici non confermano tale presupposto, in quanto risulta che ulteriori episodi di pertosse siano in realtà impediti da infezioni intermittenti di tipo subclinico.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La pertosse è una malattia caratterizzata da tosse prolungata e con manifestazioni cliniche che variano in base all'età del soggetto (Tab. 142-1). Nonostante non sia infrequente tra gli adolescenti e gli adulti, la pertosse classica si manifesta più spesso nei bambini in età prescolare e scolare. Dopo un periodo di incubazione di 7-10 giorni, si sviluppa un quadro non distinguibile dal comune raffreddore, caratterizzato da corizza, lacrimazione, tosse moderata, modica febbre e malessere. Dopo 1-2 settimane, questa fase, definita *catarrale*, evolve verso quella *parossistica*: la tosse diventa più frequente e spasmodica, con accessi ripetitivi di 5-10 colpi di tosse, spesso nel corso di una singola espirazione. Il vomito che segue l'episodio di tosse risulta frequente; esso consiste nell'emissione occasionale di un blocchetto di muco denso alla fine dell'accesso di tosse. L'episodio può terminare con un urlo derivante da un'inspirazione forzata eseguita a glottide chiusa alla fine del parossismo di tosse. Durante l'accesso, possono essere evidenti la distensione delle vene del collo, la protrusione dei globi oculari e della lingua e la cianosi. I parossismi possono essere scatenati dal rumore, dall'alimentazione o dal contatto fisico. Tra un episodio e l'altro l'aspetto del paziente risulta normale, ma appare evidente l'affaticamento ingravescente connesso all'accesso di tosse. La frequenza degli episodi di tosse parossistica è molto variabile, da diversi accessi in un'ora a 5-10 al giorno. Essi tendono a essere più gravi durante la notte, interferendo quindi con il sonno. La perdita di peso come conseguenza dell'impedimento dell'alimentazione dovuto alla malattia è alquanto rara. La maggior parte delle complicanze si verifica durante la fase parossistica. La febbre non è comune e, quando presente, suggerisce una sovrainfezione batterica.

Dopo 2-4 settimane, gli episodi di tosse parossistica diventano meno frequenti e meno gravi: tali cambiamenti identificano il passaggio alla *fase della convalescenza*. Quest'ultima presenta una durata di 1-3 mesi ed è caratterizzata da una graduale risoluzione degli episodi di tosse; nei 6-12 mesi che seguono la guarigione, infezioni virali intercorrenti possono essere responsabili di recrudescenze dei parossismi di tosse.

Non tutti i soggetti che sviluppano la pertosse presentano il quadro clinico classico. Negli adolescenti e negli adulti le manifestazioni cliniche della pertosse risultano più spesso atipiche. In uno studio tedesco sulla pertosse negli adulti, più di due terzi dei pazienti presentavano crisi di tosse parossistica e oltre un terzo il tipico urlo inspiratorio. In Nord America la malattia dell'adulto ha caratteristiche diverse: la tosse può essere severa e prolungata, ma meno frequentemente di tipo parossistico, e l'urlo inspiratorio è di raro riscontro. Il vomito associato alla tosse è il maggiore predittore di pertosse come causa di tosse prolungata nell'adulto. Altri aspetti suggestivi sono la tosse notturna e il contatto con individui con una tosse di lunga durata.

COMPLICANZE

La pertosse è frequentemente associata a complicanze, le quali coinvolgono più spesso i neonati rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. L'emorragia sottocongiuntivale, l'ernia addominale o inguinale, lo pneumotorace e le petecchie localizzate al volto e al tronco sono secondarie all'aumento della pressione intratoracica generato dai gravi attacchi di tosse. Il calo ponderale consegue alla riduzione dell'assunzione calorica. In un gruppo di oltre 1100 bambini di età inferiore ai 2 anni, ricoverati per pertosse, il 27,1% ha presentato un'apnea, il 9,4% una polmonite, il 2,6% crisi epilettiche e lo 0,4% un'encefalopatia; 10 bambini (0,9%) sono deceduti. La polmonite si riscontra in meno del 5% degli adolescenti e degli adulti e la sua frequenza aumenta dopo i 50 anni d'età. A differenza della polmonite primaria da *B. pertussis* che si sviluppa nei bambini, la polmonite degli adolescenti e degli adulti con pertosse è generalmente dovuta a un'infezione secondaria da microrganismi capsulati come *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. Lo sviluppo di uno pneumotorace, di un'ernia inguinale, di una frattura costale, di un aneurisma della carotide, così come una sincope scatenata dalla tosse o un'ingente perdita di peso, sono tutti eventi riportati tra gli adolescenti e gli adulti con pertosse.

DIAGNOSI

In presenza dei classici elementi clinici, la diagnosi di pertosse risulta agevole. In alcuni casi, come nei bambini più grandi e negli adulti, è difficile differenziare sulla base del criterio clinico le infezioni sostenute da *B. pertussis* e da *B. parapertussis* da altre infezioni del tratto respiratorio. Pertanto, la conferma laboratoristica dovrebbe essere cercata in tutti i casi di sospetta pertosse. La linfocitosi (numero assoluto di linfociti $>10 \times 10^9$/l) è frequente nei bambini più piccoli (nei quali è inusuale in corso di altre infezioni), mentre è di raro riscontro negli adolescenti e negli adulti. La coltura delle secrezioni rinofaringee resta il gold standard della diagnosi, anche se la ricerca del DNA batterico tramite PCR sta sostituendo la coltura in molti laboratori in forza dell'elevata sensibilità e della rapidità dei risultati. Il campione più idoneo viene ottenuto attraverso l'aspirazione rinofaringea, nella quale un sottile catetere flessibile di plastica collegato a una siringa da 10 ml viene inserito nel rinofaringe e successivamente estratto contemporaneamente all'applicazione di una leggera aspirazione. Dal momento che *B. pertussis* è molto sensibile all'essiccamento, l'essudato prelevato deve essere rapidamente inoculato in un terreno di coltura adeguato (Bordet-Gengou o Regan-Lowe) oppure il catetere può essere lavato con una soluzione salina tamponata con fosfato (PBS) per la coltura o la PCR. Un'alternativa all'aspirazione è il tampone nasofaringeo in rayon o dacron; ancora una volta, l'inoculazione in coltura deve essere immediata o deve essere utilizzato un terreno di trasporto adeguato (per es., Regan-Lowe). I risultati della PCR sono disponibili in alcune ore; le colture si positivizzano dopo 5 giorni di incubazione. *B. pertussis* e *B. parapertussis* possono successivamente essere differenziate tramite agglutinazione con antisieri specifici o mediante immunofluorescenza diretta.

Nei pazienti non trattati, l'esame colturale rimane positivo mediamente per 3 settimane dall'esordio della malattia, mentre diventa negativo entro 5 giorni dall'inizio di una terapia antimicrobica appropriata. La durata della positività della PCR nella pertosse non trattata non è nota, ma è maggiore rispetto alla durata della positività delle culture. Poiché il periodo della malattia durante il quale il microrganismo è isolabile dal nasofaringe coincide con la fase catarrale, quando non vi è il sospetto clinico di pertosse vi è una bassa probabilità di giungere alla diagnosi sulla base del solo esame colturale. Quest'ultimo è più frequentemente positivo nei neonati e nei bambini più piccoli che negli adulti e nei bambini più grandi; questa differenza probabilmente riflette la più precoce presentazione all'attenzione del medico del primo gruppo di malati. Le tecniche di immunofluorescenza diretta su essudato nasofaringeo per l'identificazione diretta del microrganismo sono ancora disponibili in alcuni laboratori, ma non dovrebbero essere utilizzate a causa della loro scarsa sensibilità e specificità.

In considerazione delle difficoltà sopra citate nella diagnosi laboratoristica di pertosse negli adolescenti, negli adulti e in coloro che hanno presentato sintomi per più di 4 settimane, un'attenzione sempre maggiore è rivolta alle indagini sierologiche. A tale proposito, sono stati sviluppati e valutati per la loro riproducibilità test immunoenzimatici per la ricerca di IgA e IgG dirette contro la tossina della pertosse, l'emoagglutinina filamentosa, la pertactina e le fimbrie. Un incremento del titolo anticorpale di 2-4 volte in due campioni di siero prelevati a due settimane di distanza l'uno dall'altro è suggestivo di pertosse, anche se la reattività crociata a livello di alcuni antigeni (come l'emoagglutinina filamentosa e la percactina) tra le varie specie di *Bordetella* rende difficile la diagnosi di pertosse sulla base di una sieroconversione riguardante un unico tipo di anticorpi. La presentazione tardiva alle cure mediche e una precedente immunizzazione possono ulteriormente complicare la diagnosi sierologica, poiché il prelievo può costituire un campione della fase di convalescenza. I criteri per la diagnosi sierologica basati su un solo campione di sangue confrontati con i valori noti nella popolazione stanno ottenendo consenso e, verosimilmente, la diagnosi sierologica per la pertosse sarà a breve più ampiamente disponibile.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il riscontro in un bambino di tosse parossistica con urlo inspiratorio e vomito dopo la crisi di tosse depone a favore di un'infezione sostenuta da *B. pertussis* o da *B. parapertussis;* in presenza di una linfocitosi assoluta, vi è inoltre un'elevata probabilità che l'agente eziologico sia *B. pertussis.* Agenti virali, quali il virus respiratorio sinciziale e gli adenovirus, sono stati isolati da pazienti con pertosse, ma in questi casi si tratterebbe soltanto di una coinfezione. Negli adolescenti e negli adulti, i quali raramente presentano tosse parossistica con urlo inspiratorio, la diagnosi differenziale delle malattie caratterizzate da tosse prolungata risulta molto più ampia. La pertosse dovrebbe essere sospettata in presenza di: tosse che non evolve verso la guarigione entro 14 giorni dall'esordio, tosse parossistica di qualunque durata, qualsiasi sintomo respiratorio che insorga dopo un contatto con un caso di pertosse confermato laboratoristicamente. Altri agenti eziologici da prendere in considerazione includono *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae,* adenovirus, virus dell'influenza e altri virus respiratori. L'uso di ACE-inibitori, malattie respiratorie di tipo reattivo e il reflusso gastroesofageo rappresentano delle cause non infettive ben identificate di tosse a decorso prolungato dell'adulto.

TABELLA 142-2 TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA PERTOSSE

Farmaco	Posologia giornaliera nell'adulto	Frequenza	Durata (giorni)	Commenti
Eritromicina estolato	1-2 g	3 somministrazioni	7-14	Frequenti effetti collaterali gastrointestinali
Claritromicina	500 mg	2 somministrazioni	7	
Azitromicina	500 mg il primo giorno, quindi 250 mg	Somministrazione singola	5	
Trimetoprim-sulfametossazolo	160 mg di trimetoprim, 800 mg di sulfametossazolo	2 somministrazioni	14	Per pazienti allergici ai macrolidi; disponibili scarsi dati sull'efficacia

T PERTOSSE

ANTIBIOTICI Lo scopo principale della terapia antibiotica nella pertosse è eradicare *B. pertussis* dal nasofaringe. Solo se iniziata precocemente nella fase catarrale la terapia è in grado di modificare il decorso della malattia. I macrolidi sono gli antibiotici di prima scelta nel trattamento della pertosse **(Tab. 142-2)**. Ceppi di *B. pertussis* resistenti ai macrolidi sono stati descritti, ma sono rari. Il trimetoprim-sulfametossazolo è l'alternativa consigliata per i pazienti allergici ai macrolidi.

TERAPIA DI SUPPORTO La percentuale più elevata di complicanze e di decessi legati alla pertosse si riscontra nei lattanti; pertanto, la maggior parte di essi, così come i bambini più grandi affetti da forme gravi, dovrebbe essere ricoverata in ospedale. Un ambiente tranquillo riduce al minimo le sollecitazioni che possono scatenare le crisi di tosse parossistica. La somministrazione di agonisti β-adrenergici e/o di glucocorticoidi è sostenuta da alcuni specialisti, pur non essendo stata provata la loro efficacia. I sedativi della tosse non sembrano in grado di ridurre l'intensità degli attacchi di tosse parossistica.

MISURE PER IL CONTROLLO DELL'INFEZIONE I pazienti ricoverati affetti da pertosse dovrebbero essere posti in isolamento respiratorio mettendo in atto le precauzioni dirette contro gli agenti infettivi trasmessi mediante grandi gocciole respiratorie. L'isolamento va protratto per 5 giorni dall'inizio del trattamento con eritromicina o, altrimenti, per 3 settimane (ovvero fino a persistente negativizzazione dell'esame colturale) se il paziente non tollera la terapia antibiotica.

PREVENZIONE

Chemioprofilassi Poiché il rischio di trasmissione di *B. pertussis* nell'ambiente familiare risulta elevato, la chemioprofilassi è fortemente raccomandata per tutti i contatti familiari dei casi di pertosse. L'efficacia della chemioprofilassi, pur non essendo ancora provata, è supportata da numerosi studi epidemiologici su epidemie di pertosse verificatesi in comunità e istituti. Nell'unico studio randomizzato con controllo-placebo, l'eritromicina estolato (50 mg/kg/die in 3 dosi; dose massima 1 g/die) si è mostrata efficace nel ridurre del 67% l'incidenza dei casi di pertosse confermati a livello batteriologico; tuttavia, non è stata evidenziata alcuna riduzione dei casi clinicamente manifesti. Nonostante questi risultati deludenti, molti esperti continuano a raccomandare la chemioprofilassi, in particolare all'interno di famiglie con componenti a elevato rischio di malattia grave (bambini di età <1 anno). Non sono disponibili dati sulla somministrazione dei nuovi macrolidi nella chemioprofilassi, ma questi farmaci sono comunemente utilizzati per la loro buona tollerabilità e la loro efficacia.

Immunizzazione (Vedi anche Cap. 116) Il principale provvedimento per la prevenzione della pertosse è l'immunizzazione attiva. Il vaccino per la pertosse, disponibile da più di 80 anni, è stato ampiamente utilizzato negli Stati Uniti a partire dal 1940; il numero di casi riportati da allora si è ridotto di oltre il 90%. I vaccini a cellule intere sono ottenuti tramite riscaldamento, inattivazione chimica e purificazione di cellule batteriche intere di *B. pertussis.* Nonostante siano efficaci (efficacia complessiva dell'85%, che a seconda degli studi varia dal 30 al 100%), i vaccini a cellule intere sono associati a eventi avversi, alcuni di più frequente riscontro (febbre, dolore nel punto di iniezione, eritema, edema, irritabilità) e altri decisamente rari (convulsioni febbrili, episodi ipotonici adinamici). Associazioni sospettate tra vaccino a cellule intere e casi di encefalopatia, sindrome della morte improvvisa del lattante e autismo, sebbene non convalidate, hanno dato origine a un'attiva campagna anti-immunizzazione. Lo sviluppo di vaccini acellulari contro la pertosse, ugualmente efficaci ma meno dannosi, ha attenuato notevolmente il dibattito sull'inclusione del vaccino della pertosse nella serie di immunizzazioni del lattante. Nonostante i vaccini a cellule intere siano tuttora ampiamente utilizzati nei Paesi in via di sviluppo, nella maggior parte del mondo industrializzato vengono utilizzati esclusivamente vaccini acellulari per l'immunizzazione durante l'infanzia. In Nord America il vaccino acellulare viene somministrato in tre dosi a 2, 4 e 6 mesi di vita, successivamente con una dose di rinforzo tra i 15 e i 18 mesi e da ultimo con una dose di richiamo tra i 4 e i 6 anni.

Nonostante sia stata sviluppata una serie di vaccini acellulari per la pertosse, solo pochi si trovano tuttora in commercio: tutti contengono la tossina pertossica e l'emoagglutinina filamentosa. Un vaccino acellulare contiene anche pertactina, mentre un altro contiene pertactina e due tipi di fimbrie. Alla luce dell'analisi dei risultati di studi di efficacia di fase 3, la maggior parte degli esperti ha concluso che i vaccini acellulari a due componenti sono più efficaci di quelli a un solo componente e che l'aggiunta di pertactina aumenta ulteriormente l'efficacia del vaccino. L'ulteriore aggiunta di fimbrie sembra migliorare l'efficacia protettiva nei confronti delle forme più lievi di malattia. In due studi la protezione indotta dal vaccino ha mostrato un'ottima correlazione con la produzione di anticorpi contro la pertactina, le fimbrie e la tossina della pertosse.

Lo sviluppo di vaccini acellulari ha suscitato interesse riguardo al loro ruolo eventuale nel controllo della pertosse negli adolescenti e negli adulti, nonché riguardo alla possibilità, attraverso il controllo della malattia in questi due gruppi, di aumentare la protezione dei neonati ancora troppo piccoli per essere sottoposti alla vaccinazione. Il vaccino a cellule intere è controindicato in soggetti di età superiore o uguale a 7 anni, a causa della scarsa tollerabilità e dei possibili effetti avversi. Tuttavia, le formulazioni di vaccini acellulari per l'adulto, sia singolarmente sia in combinazione con la formulazione per l'adulto dei tossoidi difterite-tetano, si sono dimostrate sicure e immunogene in studi clinici condotti su adolescenti e adulti e oggi vengono consigliate per la vaccinazione di routine di questi gruppi in alcuni Paesi, tra cui gli Stati Uniti.

BIBLIOGRAFIA

De Serres G et al: Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 182:174, 2000

Halperin SA et al: A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *Bordetella pertussis* infection. Pediatrics 104:e42, 1999

——— et al: Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991–1997: Report of the Immunization Monitoring Program—Active (IMPACT). Clin Infect Dis 28:1238, 1999

Lee GM et al: Pertussis in adolescents and adults: Should we vaccinate? Pediatrics 115:1675, 2005

Mattoo S, Cherry JD: Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 18:326, 2005

Riffelmann M et al: Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. J Clin Microbiol 43:4925, 2005

Skowronski DM et al: The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. J Infect Dis 185:1448, 2002

Tan T et al: Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis J 24(Suppl):S10, 2005

Ward JI et al: APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 353:1555, 2005

Yih WK et al: The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989–1998. J Infect Dis 182:1409, 2000

143 Malattie causate da bacilli enterici Gram-negativi

Thomas A. Russo, James R. Johnson

CARATTERISTICHE GENERALI

EPIDEMIOLOGIA

Escherichia coli, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Providencia*, *Edwardsiella* e *Acinetobacter* fanno parte della normale flora intestinale dell'uomo e dell'animale e sono ampiamente diffusi nell'ambiente, anche nelle strutture di lunga degenza e negli ospedali. Di conseguenza, a eccezione di certi ceppi di *E. coli* che esercitano la loro azione patogena esclusivamente a livello intestinale, tutti gli altri generi sono patogeni nel senso più ampio del termine. Nei soggetti sani, *E. coli* è il bacillo Gram-negativo (BGN) più rappresentato a livello intestinale. I BGN (in particolar modo *E. coli*, *Klebsiella* e *Proteus*) colonizzano soltanto transitoriamente l'orofaringe e la cute degli individui sani. Al contrario, nelle strutture di lunga degenza e negli ospedali, una variante di BGN emerge come flora dominante sia delle mucose sia della cute, particolarmente in relazione all'impiego degli antibiotici, alla gravità della malattia e alla lunghezza della degenza. Questa colonizzazione può secondariamente evolvere in infezione; la colonizzazione dell'orofaringe, per esempio, può determinare una polmonite.

STRUTTURA E FUNZIONE

I BGN possiedono, come tutti i batteri Gram-negativi, una membrana esterna costituita da un doppio strato lipidico con associate proteine, lipoproteine e polisaccaridi [capsula e lipopolisaccaride (LPS)]. Tale membrana s'interfaccia con l'ambiente esterno, tra cui l'uomo. Un certo numero di componenti di questa membrana è fondamentale nella patogenesi e nella selezione di nuovi meccanismi di resistenza antimicrobica.

PATOGENESI

Molteplici fattori di virulenza entrano in gioco nella patogenesi delle infezioni sostenute da BGN. Il fatto di possedere geni di virulenza specifici è un requisito fondamentale per i batteri che si definiscono patogeni e questa proprietà li rende in grado di infettare l'ospite in maniera efficace. È diventato via via sempre più chiaro come l'ospite e i suoi patogeni si siano reciprocamente adattati nel corso dell'evoluzione e si è ipotizzato che l'infezione sia soltanto uno degli aspetti di tale relazione. A un'estremità di questo rapporto c'è l'interazione commensale/simbiotica (per es., i mitocondri – una volta batteri – all'interno delle cellule eucariote); all'estremità opposta, invece, c'è un'interazione a esito letale per l'ospite (per es., quella sostenuta dal virus Ebola). Nel corso di questa partita di scacchi tra patogeno e ospite, sono emerse da entrambe le parti strategie sempre nuove e diversificate che ne hanno permesso la co-esistenza (Tab. 143-1).

TABELLA 143-1 INTERAZIONE TRA I CEPPI PATOGENI EXTRAINTESTINALI DI *E. COLI* E L'UOMO: UN PARADIGMA PER I BATTERI GRAM-NEGATIVI EXTRAINTESTINALI EXTRACELLULARI

Obiettivo dei batteri	Ostacolo	Soluzione
Attacco extraintestinale	Flusso di urina, tappeto mucociliare	Plurime adesine (per es., fimbrie di tipo 1, Sfa/Foc, pili P)
Acquisizione di sostanze nutritive per la crescita	Sequestro delle sostanze (per es., immagazzinamento intracellulare del ferro, trasporto extracellulare dello stesso tramite lattoferrina e transferrina)	Lisi cellulare (per es., tramite emolisine); diversi meccanismi per competere nell'acquisizione di ferro extracellulare (per es., utilizzando i siderofori) e di altre sostanze nutritive
Capacità di sfuggire inizialmente all'attività battericida dell'ospite	Complemento, cellule fagocitiche, peptidi antimicrobici	Polisaccaride capsulare, lipopolisaccaride
Trasmissione	?	Danno tissutale risultante in aumentata liberazione di tossine quali, per esempio, l'emolisina
Capacità di sfuggire più tardivamente all'attività battericida dell'ospite	Immunità acquisita (per es., anticorpi specifici), terapia antibiotica	? Penetrazione all'interno delle cellule, acquisizione di resistenza antimicrobica

I ceppi patogeni extraintestinali di *E. coli* (ExPEC) e gli altri batteri discussi in questo capitolo causano infezione al di fuori dell'intestino. Tutti questi patogeni sono extracellulari e, pertanto, condividono alcune caratteristiche di patogenicità. L'immunità innata (tra cui l'attività del complemento, i peptidi antimicrobici e i fagociti) e quella umorale rappresentano i principali meccanismi di difesa dell'ospite. Quando questi meccanismi di difesa sono congenitamente assenti o temporaneamente compromessi, la suscettibilità all'infezione e l'entità dell'infezione stessa aumentano (Cap. 113). Le caratteristiche di virulenza dei ceppi patogeni intestinali di *E. coli* – vale a dire di quelli in grado di causare una sindrome diarroica – sono in gran parte diverse da quelle degli *E. coli* patogeni extraintestinali e degli altri BGN che causano infezioni al di fuori dell'intestino. Questa specificità d'azione si è sviluppata sulla base dei differenti siti d'infezione e dei relativi meccanismi di difesa instaurati dall'ospite.

Un patogeno extraintestinale possiede di solito molteplici adesine per legarsi a diverse cellule dell'ospite (per es., *E. coli* utilizza le fimbrie di tipo 1, le fimbrie Sfa/Foc o i pili P). L'acquisizione di elementi essenziali (per es., di ferro attraverso i siderofori) richiede l'espressione di molti geni necessari per la sopravvivenza del batterio, ma non sufficienti per la sua patogenesi. La capacità di resistere all'attività battericida del complemento e dei fagociti in assenza di anticorpi (per es., conferita dalla capsula o dall'antigene O del LPS) è uno degli elementi caratterizzanti dei patogeni extracellulari. Il danno tissutale (per es., quello mediato dalle emolisine nel caso di *E. coli*) può facilitare la diffusione dell'infezione. Molti importanti geni di virulenza devono, indubbiamente, essere ancora identificati. La comprensione di molti aspetti della patogenesi dell'infezione da BGN è, pertanto, solo all'inizio (Cap. 114).

La capacità di indurre shock settico è un'altra caratteristica distintiva di questi batteri. I BGN sono i più frequenti responsabili di questa sindrome potenzialmente letale. Il lipide A del LPS (attraverso l'interazione con il *Toll-like receptor* di tipo 4 dell'ospite), così come verosimilmente altri fattori batterici, stimola una risposta proinfiammatoria nell'ospite che, se eccessiva, provoca uno stato di shock (Cap. 265).

La maggior parte dei generi dei BGN viene suddivisa in sierotipi sulla base di numerose varianti antigeniche. *E. coli* possiede, per esempio, più di 150 antigeni O e più di 80 antigeni capsulari. Questa variabilità antigenica, che permette l'evasione della risposta immune e consente ripetute infezioni da parte di ceppi sempre diversi della stessa specie, ha impedito lo sviluppo di un vaccino (Cap. 116).

SINDROMI CLINICHE

Sebbene alcuni ceppi di *E. coli* si siano evoluti per essere patogeni strettamente intestinali, in grado di causare gastroenterite attraverso numerosi meccanismi patogenetici peculiari, la presentazione clinica più frequente della malattia causata dai BGN enterici è rappresentata dalle infezioni extraintestinali. Con riferimento sia all'ospite sia al patogeno, quasi tutti gli organi o i distretti del corpo possono essere sede d'infezione dei BGN. *E. coli* e, in minor misura, *Klebsiella* e *Proteus* causano la maggior parte delle infezioni extraintestinali da BGN e, tra questi, sono i patogeni dotati di maggiore virulenza. Anche gli altri generi, comunque, stanno diventando sempre più frequenti e temibili, soprattutto tra i pazienti ricoverati nelle strutture di lunga degenza o negli ospedali. Questo ruolo così importante è dovuto in gran parte al profilo di farmacoresistenza, intrinseca o acquisita, dei BGN e al numero in costante aumento di pazienti immunocompromessi. Il tasso di mortalità di molte infezioni da BGN è significativo e si correla con la gravità della malattia. Soprattutto problematiche sono la polmonite e la batteriemia (a partenza da una specifica sorgente) quando complicate da insufficienza d'organo (sepsi grave) *e/o* da shock; il tasso di mortalità associato è pari al 20-50%.

DIAGNOSI

L'isolamento di BGN da siti anatomici solitamente sterili significa quasi sempre infezione, mentre l'isolamento da siti non sterili, in particolar modo dalle ferite esposte dei tessuti molli e dalle vie respiratorie, richiede la presenza di una correlazione clinica per differenziare la colonizzazione dall'infezione. I tentativi di identificazione in laboratorio basati sulla fermentazione del lattosio e sulla produzione di indolo (specificati per ciascuna specie descritta oltre) sono di solito possibili prima dell'identificazione definitiva del patogeno e del suo spettro di antibioticoresistenza e possono guidare la terapia antibiotica empirica.

T INFEZIONI SOSTENUTE DA BACILLI ENTERICI GRAM-NEGATIVI

(Vedi anche Cap. 127) Sono sempre più frequenti gli studi che dimostrano come l'inizio precoce di un'adeguata terapia antibiotica nel corso delle infezioni sostenute da BGN enterici, soprattutto se gravi, si associ a una migliore prognosi. La conoscenza del pattern di antibioticoresistenza tra i BGN, in corso di continua evoluzione, è necessaria per scegliere la terapia empirica più appropriata. Il profilo di resistenza antimicrobica dei BGN varia a seconda della specie, dell'area geografica, dell'uso locale di antibiotici e del reparto di degenza (per es., Terapia intensiva rispetto ai reparti medici). Attualmente, le molecole più affidabili nei confronti dei BGN sono imipenem tra i carbapenemi, amikacina tra gli aminoglicosidi, cefepime tra le cefalosporine di quarta generazione e piperacillina-tazobactam tra le penicilline.

Le β-lattamasi, in grado di inattivare le β-lattamine, sono i più importanti meccanismi di resistenza tra i BGN. Altri meccanismi di resistenza alle β-lattamine, anche se meno frequenti, sono la ridotta permeabilità della membrana e/o la presenza di pompe di efflusso attive, che possono agire da soli o associati alle β-lattamasi. Le β-lattamasi ad *ampio spettro*, che inducono resistenza a molte penicilline e alle cefalosporine di prima generazione, sono frequentemente espresse tra i BGN. Questi enzimi sono inibiti dalla presenza di inibitori suicidi delle β-lattamasi quali l'acido clavulanico. Le β-lattamasi a spettro esteso (*extended-spectrum β-lactamases*, ESBL) conferiscono resistenza alle stesse molecole rese inefficaci dalle β-lattamasi ad ampio spettro e, inoltre, alle cefalosporine di terza generazione, ad aztreonam nonché, talvolta, alle cefalosporine di quarta generazione.

L'acquisizione attraverso plasmidi di geni che codificano per le ESBL è un fenomeno che sta drammaticamente aumentando tra i BGN in tutto il mondo, con ampie variazioni persino tra diversi ospedali di una stessa regione. Attualmente le ESBL sono più frequenti tra *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* ed *E. coli*, ma si riscontrano anche (e in modo probabilmente sottostimato) in *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia* e altri BGN. La prevalenza di BGN produttori di ESBL è particolarmente alta in America latina e nel sud-est asiatico, meno in Europa, negli Stati Uniti e in Canada. I BGN in grado di produrre ESBL sono più frequenti negli ospedali (in particolare nelle terapie intensive), ma recentemente hanno cominciato a comparire anche in ambito comunitario. Epidemie ospedaliere da ceppi produttori di ESBL sono state associate all'impiego massivo di cefalosporine di terza generazione, soprattutto ceftazidime. I carbapenemi sono, fra le β-lattamine, le molecole più efficaci nei confronti dei ceppi produttori di ESBL. I BGN produttori di ESBL possono, inoltre, possedere delle porine mutate che riducono l'ingresso delle cefalosporine e delle associazioni β-lattamina/inibitore delle β-lattamasi. I ceppi produttori di ESBL, pertanto, devono essere considerati resistenti a tutte le penicilline, le cefalosporine e ad aztreonam.

Le *β-lattamasi AmpC* conferiscono resistenza alle stesse molecole rese inefficaci dalle ESBL e anche alle cefamicine, un gruppo di cefalosporine di seconda generazione. Gli enzimi AmpC resistono all'azione degli inibitori suicidi delle β-lattamasi. Le β-lattamasi AmpC costitutive cromosomiali sono presenti in quasi tutti i ceppi di *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Morganella* e *Acinetobacter* e ciò determina resistenza alle aminopenicilline, a cefazolina e a cefoxitina. Alcuni ceppi di *E. coli*, *K. pneumoniae* e altre Enterobacteriaceae, inoltre, hanno acquisito plasmidi contenenti i geni delle β-lattamasi AmpC. Cefepime, una cefalosporina di quarta generazione, resiste alle β-lattamasi AmpC ed è un'opzione terapeutica efficace se può essere esclusa la contemporanea presenza di ESBL.

Le *carbapenemasi* conferiscono resistenza alle stesse molecole rese inefficaci dalle ESBL, ma anche alle cefamicine e ai carbapenemi. Attualmente i BGN produttori di carbapenemasi sono poco frequenti. Negli Stati Uniti sono stati riscontrati ceppi di *Klebsiella* ed *Enterobacter* che possiedono carbapenemasi su plasmidi trasferibili e che mostrano resistenza ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi. Tigeciclina (una glicilciclina, nuova classe di antibiotici) e le polimixine (molecole da utilizzare come ultima scelta, data la potenziale tossicità) sono i farmaci più attivi *in vitro*, ma la loro efficacia clinica non è stata totalmente dimostrata. La resistenza ai fluorochinoloni è di solito dovuta ad alterazioni del sito d'azione della molecola (DNA girasi e/o topoisomerasi IV), ma può essere sostenuta anche da una ridotta permeabilità della membrana, dalla presenza di pompe di efflusso o dalla protezione del sito d'azione. La resistenza ai fluorochinoloni sta progressivamente aumentando tra i BGN; il 20-80% dei BGN produttori di ESBL è resistente anche ai fluorochinoloni. Attualmente, questa classe di antibiotici non può essere presa in considerazione nella terapia empirica delle infezioni gravi sostenute da BGN.

Non tutti i laboratori di microbiologia eseguono il test per la ricerca delle ESBL. I protocolli di screening, inoltre, sono limitati e non esistono test raccomandati per l'identificazione delle β-lattamasi AmpC o delle carbapenemasi. Questi meccanismi di resistenza vengono sottostimati ed è pertanto importante valutare attentamente la risposta clinica al trattamento antibiotico impostato, non soltanto i dati di sensibilità *in vitro*.

Data l'aumentata prevalenza di BGN multifarmacoresistenti, è ragionevole, in attesa dell'antibiogramma, scegliere una terapia empirica d'associazione nelle infezioni gravi da BGN. Anche se l'evidenza clinica a favore di ciò è limitata, la terapia di combinazione può aumentare l'efficacia antimicrobica e/o diminuire, in alcune circostanze, la selezione di resistenze. Il drenaggio degli ascessi e la rimozione dei corpi estranei infetti sono, inoltre, presupposti indispensabili per l'eradicazione dell'infezione.

I BGN sono comunemente coinvolti in infezioni polimicrobiche, nelle quali il ruolo di ciascun specifico patogeno è poco certo (Cap. 157). Anche se alcuni BGN sono più patogeni di altri, di solito è prudente, se possibile, disegnare un regime antibiotico attivo contro tutti i BGN identificati, poiché ciascuno possiede una sua propria patogenicità.

PREVENZIONE

(Vedi anche Cap. 125) La stretta aderenza ai protocolli di igiene delle mani da parte del personale sanitario e l'utilizzo di terapia antibiotica soltanto quando indicato sono strumenti chiave nella prevenzione delle infezioni e del successivo sviluppo di resistenze antimicrobiche. Allo stesso modo, evitare l'impiego di dispositivi che predispongono all'infezione da BGN (per es., cateteri vescicali e intravascolari o tubi endotracheali) riduce il rischio di infezione.

INFEZIONI DA *ESCHERICHIA COLI*

CEPPI COMMENSALI

Nella maggior parte dei casi i ceppi commensali di *E. coli*, che costituiscono la parte preponderante della normale flora intestinale dell'uomo, conferiscono beneficio all'ospite (per es., resistenza alla colonizzazione da parte di microrganismi patogeni). Questi ceppi non hanno solitamente quelle specifiche caratteristiche di virulenza che rendono invece in grado i ceppi patogeni di *E. coli*, intestinali ed extraintestinali, di causare malattia rispettivamente all'interno e all'esterno dell'intestino. Persino i ceppi commensali di *E. coli*, comunque, possono essere coinvolti in infezioni extraintestinali in presenza di determinati fattori predisponenti, quali la presenza di corpi estranei (per es., un catetere urinario), di anomalie anatomiche o funzionali (per es., l'ostruzione delle vie urinarie o biliari), di una condizione di immunocompromissione o dell'inoculo di un'elevata carica batterica talvolta polimicrobica (per es., in seguito alla contaminazione fecale della cavità peritoneale).

CEPPI PATOGENI EXTRAINTESTINALI (ExPEC)

La maggior parte dei ceppi di *E. coli* isolati da urina, sangue, liquor, materiale delle vie respiratorie e del peritoneo (peritonite batterica spontanea) può essere differenziata dai ceppi commensali e da quelli patogeni intestinali di *E. coli* sulla base del proprio caratteristico profilo di virulenza (Tabb. 143-1 e 143-2) e background filogenetico. I ceppi ExPEC possono anche causare infezione della ferita chirurgica, osteomielite e miosite, ma il numero di casi valutati finora è troppo esiguo per avere un'idea della reale proporzione dei casi.

Come i ceppi commensali di *E. coli* (ma a differenza di quelli patogeni intestinali), i ceppi ExPEC si riscontrano spesso nella normale flora intestinale dell'uomo e non causano gastroenterite. Anche se l'acquisizione di un ceppo ExPEC da parte dell'ospite è un prerequisito per sviluppare infezione, la *condicio sine qua non* è rappresentata dall'ingresso di un ceppo ExPEC dal sito di colonizzazione (per es., colon, vagina o orofaringe) in un sito extraintestinale solitamente sterile (per es., le vie urinarie, la cavità peritoneale o i polmoni). I ceppi ExPEC hanno acquisito geni che codificano per diversi fattori di virulenza extraintestinale che li rendono in grado di causare infezione al di fuori del tratto gastroenterico, sia nell'ospite normale sia in quello immunocompromesso (Tab. 143-1). Questi geni di virulenza sono, nella maggior parte dei casi, diversi da quelli che consentono ai patogeni intestinali di provocare diarrea. Tutti i gruppi di età, tutti i tipi di ospite e quasi tutti gli organi e i distretti anatomici possono essere bersaglio dei ceppi ExPEC. Pazienti precedentemente sani con infezione da ExPEC possono diventare pazienti critici e andare incontro a una prognosi infausta; tale prognosi, comunque, è più frequente in presenza di comorbilità o di deficit nei meccanismi di difesa. *E. coli* è il più frequente BGN enterico in grado di causare infezioni gastrointestinali a livello ambulatoriale, ospedaliero o delle strutture di lunga degenza. La diversità e l'impatto medico ed economico delle infezioni da ExPEC sono evidenziati dalle considerazioni delle seguenti sindromi.

Quadri clinici extraintestinali • ***INFEZIONI DELLE VIE URINARIE*** Le vie urinarie sono la più frequente sede d'infezione degli ExPEC. Essendo un tipo di infezione estremamente frequente tra i pazienti ambulatoriali, le infezioni delle vie urinarie (IVU) rendono conto dell'1% delle visite ambulatoriali negli Stati Uniti e sono seconde solo alle infezioni delle basse vie respiratorie tra le infezioni che richiedono l'ospedalizzazione. Le IVU vengono considerate in relazione alla sindrome che sviluppano (per es., cistite non complicata, pielonefrite, IVU correlata alla presenza di catetere vescicale) e al tipo di paziente (per es., donna in premenopausa, soggetto im-

TABELLA 143-2 CEPPI DI *E. COLI* PATOGENI INTESTINALI

Tipo di patogeno[a]	Epidemiologia	Sindrome clinica[b]	Caratteristica molecolare specifica	Gene responsabile[c]
STEC	Cibo, acqua, trasmissione diretta persona-persona. Interessa tutte le età e si riscontra anche nei Paesi industrializzati	Colite emorragica, sindrome emolitico-uremica	Tossina Shiga	Batteriofago che codifica per Stx2 o Stx1 tipo lambda
ETEC	Cibo, acqua. Interessa i bambini nei Paesi in via di sviluppo o i viaggiatori che si recano in tali Paesi	Diarrea del viaggiatore	Enterotossine termostabile e termolabile, fattori di colonizzazione	Plasmide/i virulento/i
EPEC	Trasmissione diretta persona-persona; interessa bambini e neonati nei Paesi in via di sviluppo	Diarrea acquosa	Adesione localizzata, attacco e distruzione delle cellule dell'epitelio intestinale	Tratto di patogenicità del plasmide che codifica per il fattore di adesione (locus per la distruzione degli enterociti)
EIEC	Cibo, acqua. Interessa i bambini nei Paesi in via di sviluppo o i viaggiatori che si recano in tali Paesi	Dissenteria	Invasione delle cellule epiteliali del colon, moltiplicazione intracellulare, diffusione intercellulare	Più geni contenuti soprattutto in ampi plasmidi responsabili della virulenza
EAEC	? Cibo, acqua. Interessa soprattutto i bambini nei Paesi in via di sviluppo o i viaggiatori che si recano in tali Paesi, ma anche soggetti di tutte le età nei Paesi industrializzati	Diarrea del viaggiatore, diarrea acuta, diarrea persistente	Adesione diffusa con formazione di aggregati cellulari, fattori di virulenza regolati da AggR	Geni responsabili dell'adesione o della citotossicità veicolati da plasmidi o da cromosomi

[a] EAEC, *E. coli* enteroaggregativo; EIEC, *E. coli* enteroinvasivo; EPEC, *E. coli* enteropatogeno; ETEC, *E. coli* enterotossigeno; STEC, *E. coli* produttore di tossina Shiga.
[b] Sindromi più tipiche; si rimanda al testo per i dettagli inerenti lo spettro di manifestazioni della malattia.
[c] La patogenesi è sostenuta da numerosi geni e comprende, pertanto, più geni rispetto a quelli citati.

munocompromesso; Cap. 282). *E. coli* è il più frequente agente eziologico di IVU, in qualsiasi circostanza le IVU si sviluppino. Ogni anno negli Stati Uniti *E. coli* causa l'85-95% dei circa 6-8 milioni di episodi di cistite non complicata nelle donne in premenopausa, con un costo sanitario di circa 1 miliardo di dollari. Inoltre, il 20% delle donne con un iniziale episodio di cistite sviluppa spesso recidive (da 0,3 a più di 20 casi per anno).

Le cistiti non complicate – la più frequente evidenza clinica acuta delle IVU – sono caratterizzate da disuria, pollachiuria e dolore sovrapubico. Febbre e dorso-lombalgia suggeriscono la progressione dell'infezione a pielonefrite. La febbre può persistere 5-7 giorni anche nei pazienti con pielonefrite adeguatamente trattata. Febbre costantemente elevata e leucocitosi ingravescente dovrebbero suggerire la presenza di un ascesso intra o perirenale e/o di un'ostruzione delle vie urinarie. Il danno parenchimale renale e il deficit della funzionalità renale in corso di pielonefrite si verificano soprattutto in seguito a ostruzione urinaria. Le donne gravide sono esposte a un rischio maggiore di sviluppare pielonefrite, che può compromettere il normale decorso della gravidanza. Di conseguenza, in gravidanza sono consigliati il controllo ripetuto dell'esame delle urine e il trattamento della batteriuria asintomatica. La prostatite in corso di IVU è un evento piuttosto frequente negli uomini. La diagnosi e il trattamento delle IVU, come approfondito nel capitolo 282, dovrebbero essere basati sul singolo paziente, sul tipo e sulla sede dell'infezione, nonché sull'epidemiologia batterica locale.

INFEZIONI ADDOMINALI E PELVICHE Addome e pelvi sono il secondo più frequente sito d'infezione extraintestinale da *E. coli*. In questi distretti anatomici si può sviluppare un ampio spettro di quadri clinici, dalla peritonite acuta in seguito a perforazione intestinale e contaminazione fecale alla peritonite batterica spontanea, alla peritonite dialisi-correlata, alla diverticolite, all'appendicite, alla presenza di ascessi intraperitoneali o viscerali (a carico di fegato, milza, pancreas), alla pseudocisti pancreatica infetta, alla colangite settica o alla colecistite. Nelle infezioni intraddominali *E. coli* può essere isolato sia da solo sia, come più spesso avviene, insieme ad altri batteri anaerobi, obbligati e non, della flora intestinale (Cap. 121).

POLMONITE *E. coli* non è considerato un agente eziologico della polmonite (Cap. 251). I BGN dell'intestino sono, anzi, responsabili soltanto del 2-5% dei casi di polmonite acquisita in comunità (*community-acquired pneumonia*, CAP), verosimilmente perché questi germi colonizzano transitoriamente l'orofaringe di una minoranza di individui sani. Il tasso di colonizzazione orale da *E. coli* e da altri BGN aumenta, però, con la gravità delle comorbilità e con la somministrazione degli antibiotici. I BGN sono, infatti, una delle più frequenti cause di polmonite tra i pazienti ricoverati nelle strutture di lunga degenza e sono la causa più comune (60-70% dei casi) delle polmoniti acquisite in ospedale (Cap. 125), soprattutto fra i pazienti chirurgici e fra quelli ricoverati in Terapia intensiva. La polmonite è di solito conseguenza dell'aspirazione di piccole quantità di materiale oro-faringeo, ma a volte può derivare da una disseminazione ematogena, nel qual caso all'Rx del torace si possono osservare infiltrati nodulari multifocali. La necrosi tissutale, verosimilmente causata dalle citotossine prodotte dai BGN, è comune. Nonostante significative differenze da ospedale a ospedale, *E. coli* è il terzo o quarto più frequente BGN responsabile delle polmoniti acquisite in ospedale e sostiene il 5-8% degli episodi raccolti nelle casistiche statunitensi ed europee. Indipendentemente dall'ospite, la polmonite da BGN enterici è una patologia grave, con un alto tasso di mortalità cruda e attribuibile (rispettivamente 20-60% e 10-20%).

MENINGITE (Vedi anche Cap. 376) *E. coli* è uno dei due più frequenti agenti eziologici della meningite neonatale (l'altro è lo streptococco di gruppo B). La maggior parte dei ceppi responsabili possiede l'antigene capsulare K1. Dopo il primo mese di vita, la meningite da *E. coli* diventa poco frequente e si verifica di solito in seguito alla presenza di discontinuità delle meningi postcraniotomia o post-traumatica o in presenza di cirrosi. Nei pazienti con cirrosi la barriera emato-encefalica è più facilmente attraversata, a causa della scarsa clearance epatica delle batteriemie a livello della vena porta.

CELLULITE/INFEZIONI DELL'APPARATO MUSCOLOSCHELETRICO *E. coli* contribuisce spesso all'infezione delle ulcere da decubito e, a volte, all'infezione delle ulcere e delle ferite delle estremità inferiori nei pazienti diabetici e nei pazienti con compromissione neurovascolare. Per contiguità dai tessuti molli adiacenti infetti si può poi originare un'osteomielite secondaria. *E. coli*, inoltre, causa talvolta celluliti o infezioni di aree cutanee ustionate o delle ferite chirurgiche, soprattutto se in regione perineale. Le osteomieliti che si originano per via ematogena, soprattutto quelle dei corpi vertebrali, sono sostenute da *E. coli* più frequentemente di quanto di solito si pensi; questo batterio rende conto, in alcune casistiche, del 10% dei casi (Cap. 120). *E. coli* causa, a volte, infezioni di artroprotesi o di mezzi di sintesi, artriti settiche e, anche se più raramente, miositi ematogene. La miosite o fascite dell'estremità prossimale della coscia suggerisce di indagare una sorgente addominale che possa aver dato una disseminazione per contiguità.

INFEZIONI ENDOVASCOLARI Nonostante sia una delle più frequenti cause di batteriemia, *E. coli* causa soltanto raramente infezioni delle valvole cardiache native o protesiche. Quando ciò si verifica, è perché la valvola nativa è affetta da qualche vizio valvolare. Analogamente, sono piuttosto rare le infezioni da *E. coli* dei graft vascolari o aneurismatici.

ALTRE INFEZIONI *E. coli* può causare infezione in qualsiasi organo o sito anatomico. Causa occasionalmente mediastiniti postoperatorie o sinusiti complicate e, più raramente, endoftalmiti o ascessi cerebrali.

BATTERIEMIA La batteriemia da *E. coli* può originare da qualsiasi sito d'infezione a livello extraintestinale. Le batteriemie primarie da *E. coli* possono originare da dispositivi intravascolari o possono essere la conseguenza di una biopsia prostatica transrettale o dell'aumentata permeabilità della mucosa intestinale che si riscontra nei neonati, nei pazienti politraumatizzati/ustionati o in seguito a mucosite in corso di neutropenia e chemioterapia. Le batteriemie da *E. coli* avvengono in uguale proporzione in ambito comunitario e ospedaliero. Nella maggior parte degli studi, *E. co-*

li e *Staphylococcus aureus* sono i due più frequenti patogeni clinicamente significativi isolati dalle emocolture; *E. coli*, isolato nel 17-37% dei casi, è il bacillo Gram-negativo più spesso isolato dal sangue a livello ambulatoriale e nella maggior parte delle strutture di lunga degenza e degli ospedali. L'isolamento di *E. coli* dal sangue ha pressoché sempre significato clinico e si accompagna di solito a sepsi, sepsi grave (se presente insufficienza d'organo) o shock settico (Cap. 265). Calcoli relativi al contributo proporzionale di *E. coli* nella sepsi grave (il 17% di tutti i casi) si traducono in una stima di 40 000 decessi tra i pazienti setticemici negli Stati Uniti nel 2001.

Le vie urinarie sono la più comune sorgente di batteriemia da *E. coli*, responsabile del 50-75% dei casi. La batteriemia a origine dalle vie urinarie è frequente, soprattutto, nei pazienti con pielonefrite, ostruzione delle vie urinarie o dispositivi, quali catetere vescicale o stent ureterale. L'addome è la seconda più frequente sorgente, responsabile del 25% delle batteriemie. Anche se l'ostruzione delle vie biliari (per calcoli o per la presenza di un tumore) e la presenza di soluzioni di continuo della parete intestinale sono responsabili di molti casi, altre sorgenti intraddominali (per es., ascessi) sono spesso clinicamente silenti e richiedono l'esecuzione di indagini strumentali (per es., TC) per essere identificate. Il clinico dovrebbe, pertanto, essere cauto nel ritenere le vie urinarie sorgente di batteriemia da *E. coli* in assenza di specifici segni e sintomi riferibili a un'infezione urinaria. Le infezioni dei tessuti molli, dell'osso, quelle polmonari e dei cateteri intravascolari possono essere altre sorgenti di batteriemia da *E. coli*.

Diagnosi I ceppi di *E. coli* che causano infezioni extraintestinali crescono di solito in ambiente sia aerobio sia anaerobio, entro 24 ore, sui comuni mezzi di coltura e sono facilmente identificati dal laboratorio di microbiologia in accordo ai criteri biochimici standard. Più del 90% dei ceppi ExPEC è rapido fermentatore del lattosio ed è indolo-positivo.

T INFEZIONI EXTRAINTESTINALI DA *E. COLI*

In passato, la maggior parte dei ceppi di *E. coli* isolati risultava sensibile a un'ampia gamma di molecole antimicrobiche. Sfortunatamente questa situazione è cambiata. La frequenza di resistenza ad ampicillina, per esempio, è tale da precluderne l'utilizzo empirico, anche nel caso di infezioni acquisite in comunità. La prevalenza di resistenza alle cefalosporine di prima generazione e a trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) sta aumentando tra i ceppi comunitari negli Stati Uniti (è attualmente pari al 10-40%) ed è persino più alta al di fuori dell'America settentrionale. Fino a poco tempo fa TMP-SMX era il farmaco di scelta per il trattamento delle cistiti non complicate. Anche se il continuo uso empirico di TMP-SMX si tradurrà in tassi di successo terapeutico ancora inferiori, la scelta di utilizzare farmaci alternativi (per es., i fluorochinoloni) accelererà prevedibilmente la diffusione dell'emergenza di resistenza a queste classi di antimicrobici, come già sta accadendo in alcune zone. La resistenza ai fluorochinoloni è progressivamente aumentata nel corso dell'ultimo decennio; nel triennio 2002-2005 la prevalenza era pari al 5-20% nell'America settentrionale e anche più alta in altre aree. La prevalenza di resistenza è più elevata in situazioni nelle quali la profilassi con fluorochinoloni è ampiamente utilizzata (per es., nei pazienti leucemici, trapiantati e cirrotici) e tra gli isolati dei pazienti ricoverati nelle strutture di lunga degenza e negli ospedali. Tra i ceppi resistenti ai fluorochinoloni è stata descritta una significativa prevalenza (30-40%) di co-resistenza ad amoxicillina-clavulanato e piperacillina. La prevalenza di co-resistenza alle cefalosporine di seconda, terza e quarta generazione, ai monobattami (per es., aztreonam), a piperacillina-tazobactam e agli aminoglicosidi (tranne amikacina) sta aumentando, ma è in genere ancora inferiore al 10%. I carbapenemi (per es., imipenem) e amikacina sono le molecole più affidabili. Anche se l'esperienza clinica è limitata, tigeciclina e polimixina B (questa seconda molecola da utilizzare come ultima risorsa a causa della sua potenziale tossicità) si dimostrano molto attive *in vitro*.

CEPPI PATOGENI INTESTINALI

Alcuni ceppi di *E. coli* sono in grado di causare diarrea. Altri importanti patogeni intestinali sono discussi nei capitoli 122, 135 e 146-149. Almeno per quanto riguarda i Paesi industrializzati, i ceppi patogeni intestinali di *E. coli* si riscontrano soltanto raramente tra la flora intestinale dei soggetti sani e nella maggior parte dei casi sembrano essere patogeni obbligati. Questi ceppi hanno sviluppato una speciale capacità di determinare enterite, enterocolite e colite quando ingeriti in quantità sufficiente da un ospite non immune. Esistono almeno 5 distinti tipi di *E. coli* patogeni intestinali: 1) *E. coli* produttore della tossina Shiga (*Shiga toxin-producing* E. coli, STEC)/*E. coli* enteroemorragico (*enterohemorrhagic* E. coli, EHEC); 2) *E. coli* enterotossigeno (*enterotoxigenic* E. coli, ETEC); 3) *E. coli* enteropatogeno (*enteropathogenic* E. coli, EPEC); 4) *E. coli* enteroinvasivo (*enteroinvasive* E. coli, EIEC); 5) *E. coli* enteroaggregativo (*enteroaggregative* E. coli, EAEC). Gli *E. coli* diffusamente adesivi (*diffusely adherent* E. coli, DAEC) e quelli cito-destruenti sono altri tipi patogeni. La trasmissione dell'infezione, per quanto riguarda i tipi ETEC, STEC, EIEC e, probabilmente, EAEC, si verifica soprattutto attraverso cibo e acqua contaminati, mentre, riferendosi al tipo EPEC (e occasionalmente ai tipi STEC/EHEC), attraverso la trasmissione diretta da persona a persona. L'acidità gastrica conferisce una parziale protezione nei confronti dell'infezione; persone con ridotta acidità gastrica sono, pertanto, più suscettibili a contrarre l'infezione. L'uomo rappresenta il più grande reservoir di questi batteri (eccetto che per i tipi STEC/EHEC); il tipo di ospite sembra dipendere da fattori di adesione specie-specifici. Ciascun tipo di *E. coli* possiede, pur con qualche tratto sovrapposto, un'unica combinazione di tratti di virulenza che risultano in uno specifico meccanismo patogenetico (Tab. 143-2). Questi ceppi sono in gran parte incapaci di causare malattia al di fuori del tratto gastroenterico. A eccezione dei casi d'infezione sostenuti dai tipi STEC/EHEC e forse anche EAEC, la malattia causata da questi patogeni si verifica soprattutto nei Paesi in via di sviluppo.

***E. coli* produttori di tossina Shiga ed enteroemorragici** I ceppi STEC/EHEC costituiscono un gruppo emergente di patogeni che possono causare coliti emorragiche e la sindrome emolitico-uremica (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS). Diverse ampie epidemie conseguenti al consumo di carne macinata poco cotta e di altri cibi (per es., spinaci freschi) hanno richiamato l'attenzione dei mass-media. Il sierotipo più frequente è lo O157: H7, ma anche i sierogruppi O6, O26, O55, O91, O103, O111 e OX3 sono stati correlati a queste sindromi. La capacità dei ceppi STEC/EHEC di produrre la tossina Shiga (Stx2 e/o Stx1) o tossine a essa correlate è una caratteristica essenziale nell'espressione della malattia clinica. I ceppi di *Shigella dysenteriae* che producono la strettamente correlata tossina Shiga Stx possono causare la stessa sindrome. Stx2 sembra essere più importante di Stx1 nello sviluppo della HUS. Tutte le tossine Shiga finora studiate sono multimeri composti da una subunità A enzimaticamente attiva e da 5 identiche subunità B che mediano il legame ai globoceramidi. La subunità A stacca un'adenina dalla subunità ribosomiale 28S delle cellule dell'ospite, inibendo irreversibilmente la funzione ribosomiale. Per questo motivo le tossine Shiga appartengono a quella classe di tossine note come *proteine inattivanti i ribosomi*.

Altri fattori necessari per la piena patogenicità dei ceppi STEC sono la tolleranza all'acidità gastrica e la capacità di aderire all'epitelio intestinale. La maggior parte dei ceppi che causano la malattia possiede il locus genomico per la distruzione degli enterociti (*locus for enterocyte effacement*, LEE). Questa porzione genomica di patogenicità è stata descritta la prima volta nei ceppi EPEC e contiene geni che mediano l'adesione alle cellule epiteliali dell'intestino. I ceppi EHEC rappresentano un sottogruppo dei ceppi STEC che possiede stx_1 e/o stx_2 e il LEE.

Gli animali ruminanti domestici, soprattutto bovini adulti e vitelli, sono il reservoir più importante di STEC/EHEC. La carne macinata – il cibo più comunemente contaminato dai ceppi STEC/EHEC – viene spesso contaminata durante la lavorazione. Inoltre, lo sterco del bestiame o di altri animali utilizzato come fertilizzante può contaminare i prodotti alimentari (patate, lattuga, spinaci, cavoli, mele cadute) e, eliminato nell'ambiente, può contaminare anche l'acqua. Si è calcolato che meno di 10^3 CFU di STEC/EHEC possono causare malattia. Non solo bassi livelli di contaminazione del cibo o dell'ambiente possono determinare malattia (per es., deglutendo accidentalmente l'acqua della piscina), ma anche la trasmissione diretta da persona a persona (per es., presso asili e istituti) è un'importante via di trasmissione della malattia. Si verificano anche casi d'infezioni acquisite nel corso dell'attività lavorativa in laboratorio. Le malattie a carico di questo gruppo di patogeni si presentano sia in forma epidemica sia in forma sporadica, con un picco d'incidenza nei mesi estivi.

A differenza di altri tipi patogeni intestinali, i ceppi STEC/EHEC causano infezioni più frequentemente nei Paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo. I ceppi O157: H7 sono la quarta più comune causa di diarrea batterica negli Stati Uniti (dopo *Campylobacter*, *Salmonella* e *Shigella*). La colonizzazione del colon, e forse dell'ileo, si traduce in sintomi dopo un periodo d'incubazione di 3 o 4 giorni. In più del 90% dei casi l'iniziale edema del colon accompagnato da diarrea secretoria evolve nella caratteristica sindrome dei ceppi STEC/EHEC caratterizzata da diarrea marcatamente sanguinolenta (come desunto dall'anamnesi o dall'esame obiettivo). Frequente (70% dei casi) è l'addominalgia accompagnata dalla presenza di leucociti nelle feci, mentre la febbre è piuttosto rara; l'assenza di febbre spesso porta a formulare una diagnosi a eziologia non infettiva (per es., intussuscezione e infiammazione o infarto intestinale). Occasionalmente, le infezioni sostenute da *Clostridium difficile*, *Campylobacter* e *Salmonella* si presentano

con un quadro clinico simile. Le malattie sostenute dai ceppi STEC/EHEC tendono ad autolimitarsi e durano in media 5-10 giorni. Queste infezioni si possono complicare con la HUS, che si verifica dopo 2-14 giorni dall'esordio della diarrea nel 2-8% dei casi e che interessa più spesso i pazienti più giovani o quelli più anziani. Si stima che più del 50% di tutti i casi di HUS negli Stati Uniti sia causato dai ceppi STEC/EHEC. Questa complicanza è probabilmente determinata dal passaggio in circolo della tossina Shiga. Gli eritrociti possono fungere da carriers della Stx verso le cellule endoteliali dei piccoli vasi del rene e del sistema nervoso centrale. Il conseguente sviluppo di microangiopatia trombotica (forse a causa dell'effetto diretto mediato dalle tossine sulle cellule non endoteliali) produce di solito febbre, trombocitopenia, insufficienza renale ed encefalopatia. Anche se il tasso di mortalità grazie al supporto della dialisi è inferiore al 10%, possono residuare deficit renali e neurologici.

***E. coli* enterotossigeno** Nei Paesi tropicali o in via di sviluppo i ceppi ETEC sono una delle cause più frequenti di diarrea endemica. Dopo lo svezzamento, i bambini che vivono in queste aree manifestano nel corso dei primi tre anni di vita diversi episodi di infezione da ETEC. L'incidenza della malattia diminuisce con l'età, il che si correla allo sviluppo di immunità a livello delle mucose nei confronti dei fattori di colonizzazione (per es., delle adesine). Nei Paesi industrializzati l'infezione è di solito conseguente a viaggi nelle zone endemiche. ETEC è il più comune agente eziologico della diarrea dei viaggiatori, responsabile del 25-75% dei casi. L'incidenza dell'infezione diminuisce in seguito all'osservanza delle più comuni norme igieniche alimentari, in particolare nell'evitare cibi e liquidi potenzialmente contaminati (Cap. 117). L'infezione da ETEC è poco frequente negli Stati Uniti, ma si sono verificate epidemie in seguito al consumo di cibo importato da zone endemiche. Per determinare la malattia è necessario l'inoculo di un'alta carica batterica (10^6-10^{10} CFU). Dopo l'ingestione di cibo o acqua contaminata (soprattutto cibi poco cotti o non conservati in frigorifero e verdure non sbucciate), l'adesione alle cellule epiteliali dell'intestino mediata dai fattori di colonizzazione si verifica nell'arco di 12-72 ore.

La malattia è causata soprattutto dalle tossine termolabile (LT-1) e/o termostabile (STa) che causano secrezione di fluidi attraverso l'attivazione dell'adenilato ciclasi (LT-1) o della guanilato ciclasi (STa) a livello del digiuno e dell'ileo. Questo si traduce in diarrea acquosa crampiforme. La tossina LT-1 consiste di due subunità, A e B, ed è strutturalmente e funzionalmente simile alla tossina colerica. Lo stretto legame che si viene a creare tra la subunità B e il ganglioside GM1 sulle cellule epiteliali dell'intestino determina il trasporto intracellulare della subunità A, che funge da ADP-ribosiltransferasi. La tossina STa è, invece, un peptide di 18 o 19 aminoacidi la cui attività biologica è mediata dal legame alla guanilato ciclasi C che si trova in corrispondenza dell'orletto a spazzola degli enterociti; questo legame determina un aumento nella concentrazione intracellulare del GMP ciclico. Caratteristica è l'assenza di alterazioni istologiche a livello dell'intestino tenue, così come l'assenza di febbre o di muco, sangue e leucociti nelle feci. La presentazione clinica della malattia può variare da una forma lieve a una sindrome potenzialmente fatale che simula il colera. Anche se i sintomi tendono di solito ad autolimitarsi (e durano in media 3 giorni), l'infezione può accompagnarsi a un'alta morbilità e mortalità quando l'accesso alle strutture sanitarie è limitato e quando sono coinvolti bambini malnutriti.

***E. coli* enteropatogeno** Gli EPEC causano malattia soprattutto nei bambini, neonati compresi. Tali ceppi, i primi tra i vari ceppi patogeni di *E. coli* a essere riconosciuti responsabili di diarrea, hanno determinato epidemie tra i bambini (persino in alcuni reparti di Neonatologia) nei Paesi industrializzati nei decenni 1940 e 1950. Al giorno d'oggi le infezioni da EPEC sono rare cause di diarrea nei Paesi industrializzati, ma sono piuttosto frequenti, in forma tanto sporadica quanto epidemica, tra i bambini nei Paesi in via di sviluppo. L'allattamento al seno riduce l'incidenza di infezioni da EPEC. Si può verificare la rapida diffusione dell'infezione per trasmissione diretta persona-persona. Una volta che si è verificata la colonizzazione dell'intestino tenue, i sintomi si sviluppano dopo un breve periodo d'incubazione (1 o 2 giorni). L'adesione inizialmente localizzata porta alla caratteristica distruzione dei microvilli, con formazione di piedistalli cupoliformi ricchi di astina. I reali meccanismi patogenetici della diarrea sono ancora in corso di studio. Le feci diarroiche spesso contengono muco, ma non sangue. Anche se tende ad autolimitarsi (durando da 5 a 15 giorni), la diarrea da EPEC può persistere per settimane.

***E. coli* enteroinvasivo** Gli EIEC, causa relativamente poco frequente di diarrea, si riscontrano soltanto raramente negli Stati Uniti, anche se ne sono state descritte alcune epidemie correlate a cibo contaminato. Anche nei Paesi in via di sviluppo casi sporadici tra bambini e viaggiatori sono soltanto di raro riscontro. Gli EIEC condividono molte caratteristiche genetiche e cliniche con *Shigella*; a differenza di *Shigella*, però, gli EIEC causano malattia soltanto in seguito all'inoculo di un'alta carica batterica (10^8-10^{10} UFC), dopo un periodo d'incubazione di 1-3 giorni. Si ritiene che, inizialmente, le enterotossine inducano una diarrea secretoria dell'intestino tenue. In un secondo tempo, la colonizzazione e l'invasione della mucosa del colon, seguite dalla replicazione intracellulare e dalla diffusione da una cellula all'altra, porterebbero allo sviluppo di una colite infiammatoria caratterizzata da febbre, addominalgie, tenesmo e scarse feci contenenti muco, sangue e leucociti. I sintomi tendono ad autolimitarsi (7-10 giorni).

***E. coli* enteroaggregativo e diffusamente adesivo** Gli EAEC sono stati descritti soprattutto nei Paesi in via di sviluppo e nei bambini. Uno studio recente, però, indica che possono essere causa relativamente frequente di diarrea anche nei soggetti appartenenti a tutti i gruppi di età nei Paesi industrializzati. I ceppi EAEC sono stati riconosciuti, inoltre, come causa sempre più frequente di diarrea del viaggiatore. Perché l'infezione si manifesti, con diarrea acquosa talvolta protratta, è necessario l'inoculo di un'alta carica batterica. *In vitro* i batteri mostrano un caratteristico modo di aderire alle cellule epiteliali, che richiama tanti mattoni impilati uno sull'altro. I fattori di virulenza che probabilmente contribuiscono alla malattia sono in parte regolati dall'attivatore trascrizionale AggR e includono le fimbrie di adesione aggregativa (AAF/I-III) e le enterotossine Pet, EAST-1, Shet1 e Shet2. Alcuni, ma non tutti, i ceppi di DAEC sono in grado di causare diarrea, soprattutto nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni in alcuni Paesi in via di sviluppo. Le adesine Afa/Dr possono contribuire alla patogenesi dell'infezione.

Diagnosi Un approccio pratico alla valutazione della diarrea consiste nel distinguere tra forme infiammatorie e non infiammatorie (Cap. 122). I ceppi ETEC, EPEC e DAEC sono cause piuttosto rare di diarrea non infiammatoria negli Stati Uniti, mentre i ceppi EAEC sono stati riconosciuti da poco come causa di diarrea in questo Paese. La diagnosi di queste infezioni richiede test specifici che non sono disponibili di routine e il cui utilizzo è poco indicato, dal momento che la malattia tende ad autolimitarsi. I ceppi ETEC causano la maggior parte dei casi di diarrea non infiammatoria dei viaggiatori, mentre i ceppi EAEC ne sostengono una parte minore. Perseguire la diagnosi microbiologica non è di solito necessario. La terapia antibiotica empirica (ovvero basata sui sintomi), insieme a un'adeguata reidratazione, è di per sé un approccio ragionevole. Se la diarrea persiste nonostante la terapia, dovrebbe essere ricercata la presenza di *Giardia* e *Cryptosporidium* (o, nei pazienti immunocompromessi, di altri patogeni intestinali). Anche la diagnosi di infezione da EIEC, rara causa di diarrea infiammatoria negli Stati Uniti, richiede test estremamente specifici. In ogni modo, la diagnosi differenziale di infezione da STEC/EHEC, soprattutto quando la diarrea è sanguinolenta, deve essere indagata. Anche se la metodica comunemente più utilizzata per diagnosticare gli STEC/EHEC è lo screening per i ceppi di *E. coli* che non fermentano il sorbitolo, con successiva tipizzazione sierica di O157, la ricerca della tossina Shiga o dei geni che codificano per tale tossina è una metodica più sensibile, specifica e rapida. Quest'ultimo approccio diagnostico offre inoltre un secondo vantaggio, in quanto è in grado di rilevare sia i ceppi STEC/EHEC non-O157 sia quelli O157:H7 non fermentanti il sorbitolo, che altrimenti verrebbero identificati con difficoltà. I test basati sul DNA, immunoenzimatici e di citotossicità sono in varie fasi di sviluppo e, probabilmente, diventeranno in un prossimo futuro i test diagnostici standard.

T INFEZIONI INTESTINALI DA *E. COLI*

Il caposaldo della terapia di qualsiasi sindrome diarroica è l'appropriata reintegrazione di acqua ed elettroliti (Cap. 122). L'utilizzo della profilassi antibiotica per prevenire la diarrea dei viaggiatori dovrebbe essere dissuaso, soprattutto alla luce dell'alto tasso di antibioticoresistenza. In pazienti selezionati (per es., quelli particolarmente suscettibili a sviluppare infezioni o quelli che mal sopporterebbero la seppur breve sindrome diarroica), comunque, appare ragionevole l'impiego di rifaximina, un antibiotico non assorbibile a livello dell'intestino e ben tollerato. Quando le feci non presentano muco o sangue, la terapia precoce della diarrea del viaggiatore con un chinolone o con azitromicina riduce la durata della malattia, mentre l'uso di loperamide blocca i sintomi nel giro di poche ore (Cap. 122). Anche se la dissenteria sostenuta dai ceppi EIEC tende ad autolimitarsi, il trattamento accelera la risoluzione dei sintomi, soprattutto nei casi più gravi. La terapia antibiotica per le infezioni dei ceppi STEC/EHEC (riconoscibili dalla presenza di diarrea sanguinolenta senza febbre) dovrebbe essere evitata, poiché gli antibiotici possono aumentare l'in-

cidenza di HUS (verosimilmente attraverso l'aumentata produzione o l'aumentato rilascio di Stx).

INFEZIONI DA *KLEBSIELLA*

K. pneumoniae è la più importante specie di *Klebsiella* dal punto di vista clinico, in grado di causare infezioni comunitarie o nelle strutture sanitarie (ospedali e strutture di lunga degenza). *K. oxytoca* è, invece, un patogeno principalmente degli ospedali e delle strutture di lunga degenza. Le sub-specie di *K. pneumoniae, K. rhinoscleromatis* e *K. ozaenae* vengono di solito isolate da pazienti che risiedono nelle zone tropicali. *Klebsiella* spp. è ampiamente diffusa nell'ambiente e colonizza le mucose dei mammiferi. Negli individui sani il tasso di colonizzazione di *K. pneumoniae* è del 5-35% a livello del colon e dell'1-5% a livello dell'orofaringe; la cute è di solito colonizzata soltanto transitoriamente. Nelle strutture di lunga degenza e negli ospedali la colonizzazione si verifica anche con *K. oxytoca* e il tasso di colonizzazione è significativamente più alto sia tra i pazienti sia tra gli operatori sanitari. La più frequente modalità di acquisizione è la trasmissione diretta da persona a persona. Classicamente, *Klebsiella* viene associata alla polmonite comunitaria, soprattutto tra pazienti alcolisti. La maggior parte delle infezioni da *Klebsiella*, in realtà, si verifica negli ospedali e nelle strutture di lunga degenza. *Klebsiella* causa uno spettro di infezioni extraintestinali simili a quelle causate da *E. coli*. Le infezioni extraintestinali da *Klebsiella* si verificano con una bassa incidenza a livello di tutti i distretti anatomici, a eccezione delle vie respiratorie, probabilmente a causa delle differenze nel tasso di colonizzazione e nelle caratteristiche di virulenza sito-specifiche. I ceppi antibioticoresistenti sono stati responsabili di un certo numero di epidemie di infezioni nosocomiali nei reparti di Terapia intensiva e di patologia neonatale. Le sindromi cliniche più comuni sono la polmonite, le infezione delle vie urinarie, quelle intraddominali, del sito chirurgico e dei tessuti molli, con successiva batteriemia. *K. rhinoscleromatis* è l'agente eziologico del rinoscleroma, un'infezione granulomatosa, lentamente progressiva (nell'ordine di mesi o anni), della mucosa delle alte vie respiratorie in grado di causare necrosi e talvolta ostruzione delle fosse nasali. *K. ozaenae* è stata chiamata in causa nella rinite atrofica cronica e in rari casi di malattia sistemica nei pazienti immunocompromessi.

SINDROMI CLINICHE

Polmonite *K. pneumoniae* causa soltanto una piccola percentuale delle polmoniti comunitarie (Cap. 251). Le polmoniti comunitarie da *K. pneumoniae* si verificano soprattutto in pazienti con comorbilità (per es., alcolismo, diabete o pneumopatie croniche). Come in tutte le polmoniti da BGN enterici, caratteristiche sono la produzione di espettorato purulento e l'evidenza di una malattia a carico delle vie aeree. Inizialmente il coinvolgimento polmonare è poco esteso ed è piuttosto infrequente il riscontro del classico infiltrato lobare con coinvolgimento delle scissure. Necrosi polmonare, effusione pleurica ed empiema si possono verificare con il progredire della malattia. L'infezione polmonare è particolarmente frequente tra i pazienti ospedalizzati o tra quelli ricoverati nelle strutture per lungo-degenti a causa dell'aumentato tasso di colonizzazione orofaringea. La ventilazione meccanica è un importante fattore di rischio.

Infezione delle vie urinarie *K. pneumoniae* è responsabile soltanto dell'1-2% degli episodi di IVU tra gli adulti sani, ma sostiene il 5-17% degli episodi di IVU complicate, tra le quali quelle associate alla presenza di cateteri vescicali.

Infezioni addominali *Klebsiella* causa uno spettro di infezioni intraddominali simile a quello causato da *E. coli*, anche se viene meno spesso isolato nel corso di queste infezioni. Recentemente, comunque, l'incidenza di ascessi epatici da *Klebsiella* (la maggior parte dei quali sostenuti dal ceppo caratterizzato dal sierotipo capsulare K1) è aumentata a Taiwan e in altri Paesi. Il diabete sembra essere un importante fattore di rischio. Queste forme si associano spesso a batteriemie, con localizzazioni infettive a distanza (per es., endoftalmite e ascessi polmonari, renali e cerebrali).

Altre infezioni Le celluliti e le infezioni dei tessuti molli da *Klebsiella* coinvolgono più spesso tessuti devitalizzati (per es., ulcere diabetiche o da decubito, ustioni) e i pazienti immunocompromessi. *Klebsiella* causa anche alcuni casi di infezione del sito chirurgico, endoftalmite ematogena (soprattutto se associata alla presenza di ascessi epatici) e sinusiti nosocomiali, così come anche, occasionalmente, osteomieliti da contiguità con tessuti molli infetti, miositi non gravi e meningiti neonatali o postneurochirurgiche.

Batteriemia Le infezioni da *Klebsiella* di qualsiasi distretto possono complicarsi con batteriemia. Le infezioni delle vie urinarie, dell'apparato respiratorio e quelle intraddominali (in particolar modo gli ascessi epatici) rendono conto ciascuna del 15-30% delle batteriemie da *Klebsiella*. Le infezioni dei dispositivi intravascolari causano un altro 5-15% degli episodi, mentre le infezioni del sito chirurgico e le rimanenti tipologie di infezioni sono responsabili della restante percentuale di casi di batteriemia. *Klebsiella* causa sepsi nei neonati e batteriemie nei pazienti neutropenici. Come tutti i BGN intestinali, *Klebsiella* determina soltanto raramente endocarditi o infezioni endovascolari.

DIAGNOSI

Klebsiella viene facilmente isolata e identificata in laboratorio, grazie alla sua capacità di fermentare il lattosio. *K. rhinoscleromatis* e *K. ozaenae*, invece, non fermentano il lattosio e sono indolo-negative.

T INFEZIONI DA *KLEBSIELLA*

K. pneumoniae e *K. oxytoca* hanno profili di antibioticoresistenza ampiamente sovrapponibili. Queste specie sono intrinsecamente resistenti ad ampicillina e ticarcillina. Dati del National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) mostrano che il 20,6% dei pazienti ricoverati in Terapia intensiva nel 2003 era infettato da ceppi resistenti alle cefalosporine di terza generazione, con un incremento del 47% rispetto ai precedenti anni 1998-2002. Tassi persino più alti sono stati riscontrati al di fuori dell'America settentrionale. Questo aumentato grado di resistenza è principalmente mediato da plasmidi che contengono geni che codificano per le ESBL. Questi plasmidi, inoltre, determinano resistenza agli aminoglicosidi, alle tetracicline e a TMP-SMX. È stata anche descritta con sempre maggiore frequenza la resistenza, non mediata da plasmidi contenenti le ESBL, alle combinazioni β-lattamina/inibitore delle β-lattamasi e alle cefalosporine di seconda generazione. La prevalenza di resistenza ai chinoloni è pari complessivamente al 15-20% e, tra i ceppi ESBL-produttori, addirittura al 50%. A causa dell'insuccesso terapeutico delle penicilline e cefalosporine e della percentuale di resistenza ai chinoloni, spesso associata alla presenza di ESBL, nelle infezioni gravi o nosocomiali da *Klebsiella* è ragionevole impostare una terapia empirica che includa amikacina, carbapenemi o tigeciclina (nei confronti dei quali i tassi di resistenza nell'America settentrionale sono inferiori al 10%). L'esperienza clinica con tigeciclina è, comunque, limitata e presuppone che la prevalenza di carbapenemasi sia ancora piuttosto bassa. Anche la polimixina B può essere considerata nel trattamento dei ceppi multiresistenti, ma soltanto quando non esistono alternative terapeutiche a causa della sua potenziale tossicità.

INFEZIONI DA *PROTEUS*

P. mirabilis causa, tanto a livello comunitario quanto a livello nosocomiale o nelle strutture di lunga degenza, il 90% delle infezioni da *Proteus*. *P. vulgaris* e *P. penneri* si associano, invece, a infezioni acquisite soprattutto nelle strutture sanitarie. *Proteus* fa parte della normale flora intestinale della maggior parte dei mammiferi, uccelli, pesci e rettili. La capacità di questi BGN di produrre istamina dal pesce contaminato è il meccanismo patogenetico alla base dell'avvelenamento da sgombroidi (una particolare famiglia di pesci) (Cap. 391). *P. mirabilis* colonizza individui sani (con una prevalenza del 50%), mentre *P. vulgaris* e *P. penneri* vengono isolati soprattutto da individui con patologie concomitanti. Le vie urinarie sono il sito di gran lunga più frequente delle infezioni da *Proteus*, i cui più importanti fattori di virulenza sono rappresentati da adesine, flagelli, proteasi delle IgA e ureasi. Seppur meno frequentemente, *Proteus* causa infezione in diversi altri distretti extraintestinali.

SINDROMI CLINICHE

Infezione delle vie urinarie La maggior parte delle infezioni da *Proteus* origina dalle vie urinarie. *P. mirabilis* causa solamente l'1-2% dei casi di infezione delle vie urinarie nelle donne sane, mentre *Proteus* spp. è responsabile complessivamente del solo 5% dei casi di IVU nosocomiali. *Proteus* è, comunque, l'agente eziologico del 10-15% dei casi di IVU complicate, soprattutto se associate alla presenza di catetere vescicale; quando la cateterizzazione si protrae nel tempo, la prevalenza di *Proteus* diventa pari al 20-45%. Questa alta prevalenza è in parte dovuta alla capacità di *Proteus* di produrre alti livelli di ureasi, in grado di idrolizzare l'urea in ammoniaca con conseguente alcalinizzazione delle urine. Ciò determina, a sua volta, la precipitazione delle componenti organiche, con formazione di cristalli di struvite e di carbossi-apatite, la formazione del biofilm di rivestimento dei cateteri e/o lo sviluppo di calcoli. *Proteus* si associa alla presenza di calcoli e del biofilm e può, solitamente, essere eradicato soltanto con la completa rimozione dei calcoli o del catetere stesso. Con il passare del tempo possono formarsi calcoli a stampo ("a corna di cervo") tali da causare ostruzione e insufficienza renale. È per que-

sto motivo che *Proteus* andrebbe ricercato quando le urine sono inspiegabilmente alcaline e che l'isolamento di *Proteus* dovrebbe essere accompagnato da indagini più approfondite per verificare la presenza di urolitiasi.

Altre infezioni *Proteus* causa soltanto occasionalmente polmoniti (soprattutto tra i pazienti ricoverati in ospedale o nelle strutture di lunga degenza), sinusiti nosocomiali, ascessi intraddominali, infezioni delle vie biliari, del sito chirurgico, dei tessuti molli (soprattutto di ulcere da decubito o diabetiche) e osteomieliti (solitamente per contiguità); in rari casi può determinare anche non gravi miositi. *Proteus*, inoltre, causa occasionalmente meningiti neonatali, spesso a partenza dall'ombelico, che di frequente si complicano con lo sviluppo di un ascesso cerebrale. Sono stati descritti anche ascessi cerebrali otogeni.

Batteriemia La maggior parte delle batteriemie da *Proteus* origina dalle vie urinarie; qualsiasi altro, seppur meno frequente, sito d'infezione primitiva, così come l'infezione di cateteri endovascolari, può essere un potenziale focolaio setticemico. L'infezione endovascolare è comunque rara. *Proteus* è, occasionalmente, agente eziologico di sepsi neonatali e di batteriemie nei pazienti neutropenici.

DIAGNOSI

Proteus è facilmente isolato e identificato in laboratorio. La maggior parte dei ceppi è lattosio-negativa, produce H_2S e ha la peculiarità di crescere "sciamando" sulla piastra di agar. *P. mirabilis* è indolo-negativo, mentre *P. vulgaris* e *P. penneri* sono indolo-positivi.

T INFEZIONI DA *PROTEUS*

P. mirabilis è solitamente sensibile alla maggior parte degli antibiotici, a eccezione delle tetracicline e di polimixina B e tigeciclina. Il 10-50% dei ceppi ha acquisito resistenza ad ampicillina e alle cefalosporine di prima generazione. Il 10-15% degli isolati di *P. mirabilis* è complessivamente resistente ai chinoloni; il 5% dei ceppi isolati negli Stati Uniti è produttore di ESBL. *P. vulgaris* e *P. penneri* hanno un più ampio profilo di resistenza rispetto a *P. mirabilis*. La resistenza ad ampicillina e alle cefalosporine di prima generazione è una costante e il 30-40% degli isolati è resistente ai chinoloni. In più del 30% dei ceppi isolati si verifica la derepressione della β-lattamasi cromosomiale inducibile AmpC (non presente, invece, in *P. mirabilis*). Imipenem, le cefalosporine di quarta generazione (per es., cefepime), amikacina e TMP-SMX si dimostrano particolarmente efficaci nei confronti di *Proteus* (il 90-100% degli isolati risulta sensibile).

INFEZIONI DA *ENTEROBACTER*

E. cloacae ed *E. aerogenes* sono responsabili della maggior parte delle infezioni da *Enterobacter* (rispettivamente del 65-75% e 15-25%); *E. sakazakii* ed *E. gergoviae* vengono isolati con minor frequenza (rispettivamente 1% e <1%). Gli *Enterobacter* causano soprattutto infezioni correlate alle pratiche assistenziali. Questi batteri sono diffusamente presenti nel cibo, nell'ambiente (anche negli strumentari a disposizione nelle strutture sanitarie) e in un'ampia gamma di animali. Soltanto pochi individui sani sono colonizzati, ma la percentuale aumenta significativamente tra i pazienti ricoverati in ospedale o nelle strutture di lunga degenza. Sebbene la colonizzazione sia un importante prerequisito per sviluppare infezione, questa può anche avvenire attraverso l'introduzione diretta dei batteri nel torrente ematico (per es., tramite l'infusione di liquidi contaminati o l'utilizzo di apparecchiature contaminate per la misurazione della pressione venosa centrale). *Enterobacter* spp. ha sviluppato un significativo profilo di antibioticoresistenza che lo ha reso uno fra i più rappresentativi patogeni nosocomiali. Sono ad aumentato rischio di infezione i pazienti che hanno ricevuto pregresse terapie antibiotiche ad ampio spettro, che hanno plurime comorbilità e che sono ricoverati in Terapia intensiva. Gli *Enterobacter* causano un ampio spettro di patologie extraintestinali, simili a quelle descritte per gli altri BGN.

SINDROMI CLINICHE

I più comuni quadri clinici sostenuti da *Enterobacter* spp. sono rappresentati da polmonite, IVU (soprattutto catetere-correlata), infezione dei dispositivi intravascolari, infezioni del sito chirurgico e infezioni intraddominali (in particolar modo postoperatorie o correlate alla presenza di dispositivi quali stent delle vie biliari). Meno frequenti sono le sinusiti nosocomiali, le meningiti postneurochirurgiche (o correlate all'utilizzo di dispositivi per il monitoraggio della pressione intracranica), le osteomieliti e le endoftalmiti dopo interventi chirurgici all'occhio. *E. sakazakii* si associa a sepsi o meningiti neonatali (soprattutto nei nati prematuri); formulazioni contaminate di latte artificiale sono state considerate la sorgente di queste infezioni, spesso complicate dallo sviluppo di ascessi cerebrali o ventricoliti. La batteriemia può essere conseguente all'infezione di qualsiasi distretto anatomico. Nelle batteriemie da *Enterobacter* a origine sconosciuta dovrebbe essere considerata, soprattutto se in contesto epidemico, la contaminazione dei liquidi o farmaci da somministrare per via endovenosa, dei derivati del plasma o di componenti del sangue, dei fluidi utilizzati per il lavaggio dei cateteri e dei dispositivi per effettuare la dialisi o per misurare la pressione venosa centrale. *Enterobacter* può causare batteriemie anche nei pazienti neutropenici. L'endocardite da *Enterobacter* è piuttosto rara e si verifica soprattutto su valvole protesiche o tra coloro che fanno uso di droghe per via endovenosa.

DIAGNOSI

Enterobacter è facilmente isolato e identificato in laboratorio. La maggior parte dei ceppi è lattosio-positiva e indolo-negativa.

T INFEZIONI DA *ENTEROBACTER*

Tra i ceppi di *Enterobacter* la resistenza antibiotica è piuttosto diffusa. Ampicillina e cefalosporine di prima e seconda generazione hanno scarsa o nulla attività. L'impiego massivo delle cefalosporine di terza generazione ha determinato la selezione di ceppi che hanno de-represso la produzione di β-lattamasi AmpC, in grado di conferire resistenza alle stesse cefalosporine di terza generazione e anche ai monobattami (per es., aztreonam) e, spesso, alle associazioni β-lattamina/inibitore delle β-lattamasi. Lo sviluppo della resistenza può emergere nel corso della terapia antibiotica; un recente studio ha evidenziato come questo evento si verifichi nel 20% dei pazienti. La selezione di ceppi multiresistenti dovrebbe essere considerata quando si assiste a un peggioramento delle condizioni cliniche dopo un iniziale miglioramento. Le cefalosporine di terza generazione andrebbero pertanto evitate nel trattamento di gravi infezioni da *Enterobacter*. I dati del NNISS relativi all'anno 2003 hanno evidenziato come il 30% dei ceppi isolati in Terapia intensiva sia resistente alle cefalosporine di terza generazione. Cefepime è una molecola efficace nel trattamento delle infezioni da *Enterobacter*, anche in presenza di β-lattamasi AmpC, ed è pertanto una valida opzione terapeutica quando si possa escludere la presenza di ESBL. Si deve però sottolineare come la prevalenza della produzione di ESBL tra gli *Enterobacter* (soprattutto *E. cloacae*), attualmente pari al 5-30%, sia in progressivo aumento. Questi ceppi rappresentano una sfida per la terapia antibiotica. Negli Stati Uniti, fortunatamente, imipenem, amikacina e i chinoloni sono ancora efficaci, in quanto il 90-99% degli isolati risulta sensibile. Anche se l'esperienza clinica è piuttosto limitata, tigeciclina *in vitro* si dimostra attiva.

INFEZIONI DA *SERRATIA*

S. marcescens causa più del 90% delle infezioni da *Serratia*, mentre *S. liquefaciens* viene isolata soltanto occasionalmente. *Serratia* è un patogeno di frequente riscontro nell'ambiente (anche nelle strutture sanitarie), soprattutto nelle zone umide. Anche se *Serratia* viene spesso isolata dagli animali, gli individui sani sono colonizzati soltanto raramente. Nelle strutture di lunga degenza o negli ospedali i serbatoi di questi microrganismi sono rappresentati dal personale sanitario, dal cibo, dal latte formulato (nei reparti di Neonatologia), dai lavandini, dai macchinari per il monitoraggio dei parametri vitali o per il supporto ventilatorio, dalle soluzioni per somministrazione endovenosa, dai farmaci contenuti in flaconi multiuso, dai prodotti ematici da aferesi (per es., piastrine), dalle lozioni, dalle soluzioni per l'irrigazione dei cateteri e persino dai disinfettanti. L'infezione è la conseguenza sia del passaggio diretto del batterio nel torrente ematico (per es., attraverso l'infusione di liquidi contaminati), sia dell'iniziale colonizzazione (soprattutto a carico delle vie aeree). Le infezioni sporadiche sono molto frequenti, ma talvolta si verificano epidemie, spesso caratterizzate da una sorgente comune. Lo spettro delle infezioni extraintestinali causate da *Serratia* è simile a quello degli altri BGN. *Serratia* spp. è responsabile dell'1-3% delle infezioni nosocomiali.

SINDROMI CLINICHE

L'apparato respiratorio, il tratto genitourinario, i dispositivi intravascolari e le ferite chirurgiche sono i siti più comuni d'infezione da *Serratia*, nonché le sorgenti delle batteriemie da essa sostenute. Meno frequentemente si verificano infezioni dei tessuti molli (tra cui miositi), osteomieliti, infezioni intraddominali e delle vie biliari (postchirurgiche), cheratiti associate all'utilizzo di lenti a contatto, endoftalmiti, artriti settiche (spesso conseguenza di iniezioni intrarticolari) e batteriemie associate alla terapia endovenosa. *Serratia* è causa poco frequente di meningite neonatale o po-

stchirurgica e di batteriemia nei pazienti neutropenici. L'endocardite è un evento raro.

DIAGNOSI

Serratia è facilmente isolata e identificata in laboratorio ed è solitamente indolo e lattosio-negativa. Alcuni ceppi di *S. marcescens* sono pigmentati di rosso.

T INFEZIONI DA *SERRATIA*

Più dell'80% dei ceppi di *Serratia* è resistente ad ampicillina, alle cefalosporine di prima generazione e a polimixina B. La de-repressione delle β-lattamasi inducibili cromosomiali AmpC può essere già esistente o può insorgere nel corso del trattamento antibiotico. Sia negli Stati Uniti sia, più in generale, nel resto del mondo, la prevalenza di ceppi produttori di ESBL è inferiore al 5%. Complessivamente, più del 90% degli isolati di *Serratia* è sensibile alle molecole utilizzate nella terapia empirica dei BGN.

INFEZIONI DA *CITROBACTER*

C. freundii e *C. koseri* causano la maggior parte delle infezioni da *Citrobacter*, simili a quelle da *Enterobacter* da un punto di vista sia epidemiologico sia clinico. *Citrobacter* spp. è comunemente presente nell'acqua, nel cibo, nel terreno e in alcuni animali. *Citrobacter* è un componente della normale flora del colon soltanto in una minoranza di individui sani, ma il tasso di colonizzazione aumenta tra i pazienti ricoverati nelle strutture di lunga degenza o negli ospedali, dove si verifica la quasi totalità dei casi d'infezione. *Citrobacter* spp. è responsabile dell'1-2% delle infezioni nosocomiali. I pazienti coinvolti sono di solito immunocompromessi o hanno importanti comorbilità. *Citrobacter* causa infezioni extraintestinali simili a quelle descritte per gli altri BGN.

SINDROMI CLINICHE

Le vie urinarie sono la sede del 40-50% di tutte le infezioni da *Citrobacter*. Distretti meno frequentemente coinvolti sono le vie biliari (soprattutto in presenza di calcoli o ostruzioni), l'apparato respiratorio, il sito chirurgico, i tessuti molli (per es., le ulcere da decubito), il peritoneo e i dispositivi intravascolari. Le osteomieliti (che si sviluppano di solito per contiguità da tessuti molli infetti), le infezioni postneurochirurgiche e le miositi si verificano raramente. *Citrobacter* (soprattutto *C. koseri*) è causa poco frequente di meningiti neonatali, che si complicano con ascessi cerebrali nel 50-80% dei casi. La batteriemia è spesso dovuta a IVU, infezioni intraddominali o delle vie biliari, nonché infezioni dei dispositivi intravascolari. *Citrobacter* causa raramente batteriemia nei pazienti neutropenici. Rare sono anche l'endocardite e le infezioni endovascolari.

DIAGNOSI

Citrobacter spp. è facilmente isolato e identificato; il 35-50% degli isolati è lattosio-positiva. *C. freundii* è indolo-negativo, mentre *C. koseri* è indolo-positivo.

T INFEZIONI DA *CITROBACTER*

C. freundii ha un profilo di antibioticoresistenza peggiore rispetto a *C. koseri*. Ampicillina e cefalosporine di prima e seconda generazione hanno una scarsa attività. *Citrobacter* spp. possiede β-lattamasi inducibili tipo AmpC; la de-repressione di tali enzimi può essere già esistente o si può sviluppare nel corso della terapia antibiotica. La resistenza alle penicilline anti-*Pseudomonas*, ad aztreonam, ai chinoloni, a gentamicina e alle cefalosporine di terza generazione è piuttosto variabile ma in progressivo aumento. L'associazione di inibitori delle β-lattamasi non aumenta generalmente la sensibilità di *Citrobacter* nei confronti delle β-lattamine. La prevalenza di isolati produttori di ESBL è inferiore al 5%. Imipenem, amikacina, cefepime, tigeciclina (nei confronti della quale, tuttavia, l'esperienza clinica è ancora limitata) e polimixina B (molecola da utilizzare in ultima istanza a causa della potenziale tossicità) sono le molecole più efficaci, in quanto più del 90% dei ceppi si dimostra sensibile.

INFEZIONI DA *MORGANELLA* E DA *PROVIDENCIA*

M. morganii, *P. stuartii* e (meno frequentemente) *P. rettgeri* sono i membri dei rispettivi generi in grado di causare infezioni nell'uomo. Questi batteri sono ampiamente sovrapponibili a *Proteus* spp. da un punto di vista epidemiologico, patogenetico e clinico; *Morganella* e *Providencia*, però, determinano infezione quasi esclusivamente tra i pazienti ricoverati nelle strutture di lunga degenza e, in misura minore, tra quelli ospedalizzati.

SINDROMI CLINICHE

Morganella e *Providencia* sono patogeni soprattutto delle vie urinarie, in grado di causare infezioni spesso associate a cateterizzazioni vescicali a lungo termine (per più di trenta giorni). Queste infezioni portano spesso alla formazione del biofilm adeso alle pareti del catetere (tale da determinare, a volte, l'ostruzione del catetere medesimo) o allo sviluppo di calcoli di struvite vescicali o renale (responsabili di un'eventuale ostruzione renale e di possibili recidive dell'infezione a distanza di tempo). Altre infezioni meno frequenti, sostenute da questi batteri, sono le infezioni del sito chirurgico, quelle dei tessuti molli (soprattutto delle ulcere diabetiche o da decubito e delle ustioni), le polmoniti (associate alla ventilazione), le infezioni dei dispositivi intravascolari e quelle intraddominali. Raramente si possono verificare anche gli altri tipi di infezione extraintestinale descritti per i vari BGN. La batteriemia è poco frequente; anche se qualsiasi sito d'infezione primitiva può essere sorgente di batteriemia, la maggior parte dei casi origina dalle vie urinarie, seguiti poi dal sito chirurgico e dai tessuti molli.

DIAGNOSI

M. morganii e *Providencia* sono raramente isolate e identificate. Pressoché tutti i ceppi sono indolo-positivi, ma incapaci di fermentare il lattosio.

T INFEZIONI DA *MORGANELLA* E *PROVIDENCIA*

Morganella e *Providencia* possono essere resistenti a diverse classi antibiotiche. La maggior parte degli isolati è resistente ad ampicillina, alle cefalosporine di prima generazione, a tigeciclina e a polimixina B; il 40% è inoltre resistente ai chinoloni. *Morganella* e *Providencia* possiedono la β-lattamasi inducibile AmpC; la de-repressione di questo enzima può essere già esistente o si può sviluppare nel corso della terapia antibiotica. Sta emergendo, pur essendo ancora piuttosto variabile, la resistenza alle penicilline anti-*Pseudomonas*, ad aztreonam, a gentamicina, a TMP-SMX e alle cefalosporine di seconda e terza generazione. L'inibitore delle β-lattamasi tazobactam aumenta la sensibilità nei confronti delle β-lattamine, mentre sulbactam e acido clavulanico non hanno questa capacità. Imipenem, amikacina e cefepime sono le molecole più efficaci (oltre il 90% degli isolati si dimostra sensibile). La rimozione di un catetere infetto o la litotrissia può essere decisiva per eradicare l'infezione delle vie urinarie.

INFEZIONI DA *EDWARDSIELLA*

E. tarda è l'unico membro del genere *Edwardsiella* responsabile di malattia nell'uomo. Questo batterio si riscontra soprattutto nelle acque dolci, nell'ambiente marino e tra gli animali che vivono in questi habitat. Il contagio umano si verifica soprattutto durante l'interazione con questi serbatoi ambientali. L'infezione da *E. tarda* è rara negli Stati Uniti; recentemente ne sono stati riportati casi nel sud-est asiatico. Questo patogeno condivide molte caratteristiche cliniche con *Salmonella* spp. e *Vibrio vulnificus*.

SINDROMI CLINICHE

La gastroenterite è il quadro clinico più frequente dell'infezione, responsabile del 50-80% dei casi. Nella maggior parte dei casi la diarrea acquosa tende ad autolimitarsi, ma talvolta si verificano gravi coliti. La più comune infezione extraintestinale è l'infezione della ferita in seguito a contaminazione diretta. In questo caso, le ferite sono provocate dal morso di serpenti o sono conseguenti a traumi, anche di modesta entità, verificatisi negli ambienti di acqua dolce o salata. Altre sindromi infettive derivano dall'invasione del tratto gastrointestinale e dalla conseguente batteriemia. La maggior parte dei pazienti coinvolti presenta comorbilità (per es., epatopatie, sovraccarico marziale, neoplasie o diabete mellito). Una prima batteriemia, che talvolta si complica con meningite, presenta un tasso di mortalità pari al 40%. Si possono anche sviluppare ascessi viscerali (soprattutto epatici) e intraperitoneali.

DIAGNOSI

Anche se *E. tarda* può essere facilmente isolata e identificata, la maggior parte dei laboratori non ricerca routinariamente questo batterio nelle feci.

T INFEZIONI DA *EDWARDSIELLA*

E. tarda è sensibile alla maggior parte degli antibiotici utilizzati nella terapia empirica dei BGN. La gastroenterite tende di solito ad autolimitarsi, ma il trattamento

con un chinolone può accelerare la guarigione. In caso di sepsi grave, i chinoloni, le cefalosporine di terza o quarta generazione, imipenem e amikacina – da soli o in associazione – sono la scelta più sicura in attesa dell'antibiogramma.

INFEZIONI DA *ACINETOBACTER*

Il complesso *A. baumannii-calcoaceticus* è responsabile della maggior parte delle infezioni da *Acinetobacter*. *Acinetobacter* è ampiamente diffuso nell'ambiente, in particolar modo a livello del terreno e delle acque. Mentre l'isolamento di *Acinetobacter* dalla cute delle pieghe (le zone più umide) di individui sani è un riscontro piuttosto infrequente, la colonizzazione della cute e dell'albero respiratorio dei pazienti ricoverati nelle strutture di lunga degenza od ospedalizzati è molto comune. Non ci si deve pertanto sorprendere del fatto che la maggior parte delle infezioni da *Acinetobacter* vengano acquisite nelle strutture sanitarie, laddove i serbatoi d'infezione sono rappresentati dal personale sanitario, dallo strumentario medico-infermieristico, dal cibo e, più in generale, dall'ambiente. Lo spettro di infezioni extraintestinali da *Acinetobacter* è simile a quello causato dagli altri BGN. *Acinetobacter* spp. sostiene l'1-3% delle infezioni nosocomiali e colpisce soprattutto i pazienti immunocompromessi o con comorbilità, in particolar modo nei reparti di Terapia intensiva. In alcune strutture sanitarie l'incidenza delle infezioni da *Acinetobacter*, soprattutto di quelle sostenute da germi multiresistenti, sta aumentando significativamente. Dopo la prima settimana di ospedalizzazione si possono verificare infezioni tanto sporadiche quanto epidemiche. Fino a non molto tempo fa, *A. baumannii* era considerato un puro agente eziologico di infezioni nosocomiali. Questo batterio può, in realtà, causare gravi polmoniti comunitarie e vari tipi di infezioni in seguito a traumi riportati in guerra.

SINDROMI CLINICHE

L'apparato respiratorio (soprattutto nei pazienti ventilati meccanicamente) e i dispositivi intravascolari sono i più frequenti siti d'infezione. *A. baumannii* causa soltanto raramente gravi polmoniti comunitarie, di solito nei pazienti immunocompromessi (per es., negli alcolisti) e provenienti da zone geografiche caratterizzate da un clima caldo-umido. Meno frequenti sono le infezioni delle vie urinarie catetere-correlate, le infezioni del sito chirurgico, delle ustioni cutanee, degli stent biliari, dei seni paranasali (in seguito a ostruzione dell'ostio legata alla presenza di un sondino) o quelle postneurochirurgiche, solitamente associate alla presenza di dispositivi per il monitoraggio della pressione intracranica. Sono state descritte frequenti infezioni dei tessuti molli e dell'osso nei soldati feriti in combattimento. Le infezioni più rare sono rappresentate dalle infezioni dell'occhio e da peritoniti in seguito all'esecuzione di ripetute dialisi peritoneali ambulatoriali. L'albero respiratorio e i dispositivi intravascolari sono le più frequenti sorgenti di batteriemie.

DIAGNOSI

All'esame microscopico diretto dopo colorazione di Gram, gli *Acinetobacter* appaiono come corti bacilli o cocco-bacilli Gram-negativi. Sono strettamente aerobi, non fermentanti e vengono facilmente isolati e identificati.

T INFEZIONI DA *ACINETOBACTER*

La maggior parte dei ceppi di *Acinetobacter* è resistente a un elevato numero di classi antibiotiche. È consigliabile, pertanto, iniziare una terapia empirica d'associazione in attesa dei risultati microbiologici. Ampicillina, aztreonam e le cefalosporine di prima e seconda generazione mostrano scarsa o nulla attività. La prevalenza di resistenza alle penicilline anti-*Pseudomonas*, ai chinoloni, alle cefalosporine di terza generazione e a gentamicina varia dal 20 al 90%. Ampicillina/sulbactam, rifampicina, tetracicline, imipenem/cilastatina, tigeciclina e amikacina sono più spesso efficaci, pur essendo stati descritti ceppi resistenti anche a queste molecole. Colistina e polimixina B sono state utilizzate con un certo successo nei casi di resistenza "estrema", ma devono essere considerate come ultima opzione terapeutica a causa della loro potenziale tossicità.

INFEZIONI CAUSATE DA ALTRI GENERI

BGN come *Hafnia*, *Kluyvera*, *Cedecea*, *Pantoea*, *Ewingella* e *Photorhabdus* sono isolati soltanto occasionalmente da diversi campioni biologici, quali sangue, espettorato, liquido cerebrospinale, liquido intrarticolare, bile e secrezioni di ferite. Questi batteri sono rari e, solitamente, patogeni opportunisti dell'uomo.

BIBLIOGRAFIA

DRUDY D et al: *Enterobacter sakazakii*: An emerging pathogen in powdered infant formula. Clin Infect Dis 42:996, 2006

FANG CT et al: *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: An emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. Clin Infect Dis 45:284, 2007

FOURNIER PE, RICHET H: The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis 44:1577, 2007

HEJAZI A, FALKINER FR: *Serratia marcescens*. J Med Microbiol 46:903, 1997

KAPER J et al: Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol 2:123, 2004

KIM B et al: Bacteraemia due to the tribe Proteeae: A review of 132 cases during a decade (1991-2000). Scand J Infect Dis 35:98, 2003

PATERSON DL: Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control 34:S20, 2006

RUSSO TA, JOHNSON JR: Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: Focus on an increasingly important endemic problem. Microbes Infect 5:449, 2003

SCOTT P et al: An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis 44:1577, 2007

SHIH CC et al: Bacteremia due to *Citrobacter* species: Significance of primary intraabdominal infection. Clin Infect Dis 23:543, 1996

SLAVEN EM et al: Myonecrosis caused by *Edwardsiella tarda*: A case report and case series of extraintestinal *E. tarda* infections. Clin Infect Dis 32:1430, 2001

144 Infezioni da *Helicobacter pylori*

John C. Atherton, Martin J. Blaser

DEFINIZIONE

Helicobacter pylori, che colonizza in modo permanente lo stomaco del 50% circa della popolazione mondiale, è il principale fattore di rischio per l'ulcera gastrica (Cap. 287), per l'adenocarcinoma e per il linfoma MALT gastrico (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (Cap. 87). Il trattamento per *H. pylori* ha rivoluzionato la gestione dell'ulcera peptica, fornendo in molti casi una cura eradicante. La prevenzione dell'infezione da *H. pylori* rappresenterebbe potenzialmente una prevenzione primaria sia dell'ulcera peptica sia delle neoplasie gastriche. Tuttavia, evidenze controverse ma in incremento indicherebbero che *H. pylori* potrebbe costituire un fattore protettivo per patologie emergenti, quali la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e le sue complicanze (per es., adenocarcinoma esofageo). Di conseguenza, l'eradicazione totale dell'infezione da *H. pylori* potrebbe non essere priva di ripercussioni negative.

AGENTE EZIOLOGICO

H. pylori è un bacillo Gram-negativo colonizzante l'uomo da decine di migliaia di anni. Si tratta di un batterio non invasivo che vive nelle secrezioni mucose gastriche; soltanto una piccola percentuale dei batteri riesce ad aderire effettivamente alla mucosa gastrica. La sua forma a spirale e la presenza di flagelli rendono *H. pylori* mobile all'interno del muco. Tale microrganismo è dotato di diverse proprietà che gli conferiscono acido-resistenza, in particolare l'espressione di un'ureasi che catalizza l'idrolisi dell'urea con produzione di ioni ammonio. *In vitro H. pylori* è microaerofilo (necessita infatti di bassi livelli di ossigeno), cresce lentamente e richiede terreni di coltura complessi. La pubblicazione di una serie di sequenze complete del genoma di *H. pylori* a partire dal 1997 ha portato a significativi progressi nella comprensione della biologia del microrganismo.

Un esiguo numero delle infezioni gastriche da *Helicobacter* è causata da specie diverse da *H. pylori*, che probabilmente vengono acquisite nella maggior parte dei casi come zoonosi. Al momento non è chiaro se queste diverse specie di *Helicobacter* siano o meno responsabili dello sviluppo di malattia. Nel paziente immunocompromesso, una serie di specie di *Helicobacter* non gastrici (intestinali) può determinare patologie le cui caratteristiche cliniche sono simili alle infezioni da *Campylobacter*; queste specie sono trattate nel capitolo 148.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dell'infezione da *H. pylori* è di circa il 30% negli Stati Uniti e in altri Paesi industrializzati e superiore all'80% nei Paesi in via di sviluppo. Negli Stati Uniti, la prevalenza dell'infezione

varia secondo l'età: *H. pylori* colonizza circa il 50% dei sessantenni e il 20% circa dei trentenni. *H. pylori* viene generalmente acquisito durante l'infanzia. L'associazione con l'età prima descritta è legata a una maggiore frequenza di colonizzazione durante l'infanzia dei soggetti attualmente sessantenni, rispetto ai soggetti attualmente trentenni. Sia la colonizzazione sia la decolonizzazione spontanea durante l'età adulta sono infrequenti. Altri importanti fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione sono sovraffollamento e condizioni igieniche scadenti durante l'infanzia. La ridotta incidenza dell'infezione durante l'infanzia nei Paesi industrializzati è legata, almeno in parte, al miglioramento delle condizioni di vita e all'incrementato utilizzo di antibiotici.

L'uomo è l'unico importante serbatoio di *H. pylori.* I bambini possono acquisire l'infezione dai genitori (soprattutto dalla madre) o da altri bambini. Non è noto se la trasmissione avvenga attraverso la via oro-fecale o oro-orale, ma *H. pylori* è facilmente isolato in coltura da materiali quali vomito e reflusso gastroesofageo, mentre più difficilmente dalle feci.

PATOLOGIA E PATOGENESI

La colonizzazione di *H. pylori* induce una risposta tissutale nello stomaco definita *gastrite cronica superficiale* e questa risposta include l'infiltrazione della mucosa da parte sia di cellule mononucleate sia di polimorfonucleati. (Il termine *gastrite* dovrebbe essere utilizzato soltanto quando la diagnosi è stata posta istologicamente; viene tuttavia utilizzato per descrivere alterazioni evidenziate endoscopicamente o semplicemente sintomi, che non necessariamente correlano con reperti microscopici o con la presenza di *H. pylori*). Nonostante *H. pylori* sia in grado di mettere in atto numerosi meccanismi per prevenire l'eccessiva stimolazione del sistema immunitario, la colonizzazione è accompagnata da una considerevole e persistente risposta immune, di tipo sia anticorpale (a livello locale e sistemico) sia cellulomediata. Tuttavia, questa risposta immune è inefficace nell'eliminazione del batterio. Tale inefficacia della risposta immune è in parte legata alla *downregulation* del sistema immunitario, che rafforza la persistenza del batterio stesso.

La maggior parte dei soggetti colonizzati da *H. pylori* non sviluppa malattia. Il fatto che non tutti gli ospiti sviluppino una malattia manifesta è legato a una serie di fattori: differenze tra ceppi virali, suscettibilità dell'ospite all'infezione, fattori ambientali. Alcuni fattori di virulenza di *H. pylori* sono più comuni nei ceppi virali associati a malattia che in quelli non associati. *Cag* PaI (*cag pathogenicity island*) è un gruppo di geni, alcuni dei quali codificano per un sistema secretorio attraverso il quale una specifica proteina, CagA, è traslocata nelle cellule epiteliali. CagA interferisce con la trasduzione del segnale della cellula ospite, inducendo proliferazione e alterazioni del citoscheletro. Il sistema secretorio induce inoltre una risposta proinfiammatoria mediata da citochine, che risulta in un potenziamento dell'infiammazione. I pazienti che manifestano ulcera peptica o adenocarcinoma gastrico sono più frequentemente colonizzati da ceppi *cag* PaI positivi. La citotossina vacuolizzante di *H. pylori* VacA si presenta in diverse forme. I ceppi caratterizzati dalle forme più attive sono più frequentemente isolati da pazienti con ulcera peptica o carcinoma gastrico. BabA e SabA, adesine espresse solo da alcuni ceppi, sono associate a un quadro infiammatorio più grave e a un aumentato rischio di sviluppare ulcera peptica e carcinoma. Altre caratteristiche di *H. pylori* che possono influenzare il rischio di malattia sono tuttora in corso di studio.

La caratteristica dell'ospite che meglio correla con lo sviluppo della mattia è la presenza di polimorfismi genetici che portano alla secrezione, stimolata da *H. pylori*, della citochina proinfiammatoria interleuchina 1β. Gli individui colonizzati da *H. pylori* che presentano tali polimorfismi hanno un incrementato rischio di sviluppare ipocloridria e adenocarcinoma gastrico. Infine, cofattori ambientali rivestono un ruolo importante nella patogenesi dell'infezione da *H. pylori.* Il fumo incrementa il rischio di ulcera e neoplasie nei pazienti colonizzati da *H. pylori.* Una dieta ipersodica e il consumo di cibi conservati aumentano il rischio di neoplasie gastriche, mentre un regime dietetico ricco di antiossidanti e vitamina C risulta avere un ruolo protettivo nei confronti di tali patologie.

La diversa distribuzione anatomica dell'infiammazione correla con il rischio di malattia: la gastrite antrale è correlata all'ulcera duodenale, mentre la pangastrite è correlata all'ulcera gastrica e all'adenocarcinoma. Questa differenza probabilmente spiega il fatto che i pazienti affetti da ulcera duodenale soltanto raramente sviluppano adenocarcinoma gastrico nonostante siano essi colonizzati da *H. pylori.*

Negli ultimi anni si sta chiarendo il meccanismo attraverso il quale la colonizzazione gastrica provoca l'ulcera duodenale. La gastrite indotta da *H. pylori* determina la diminuzione delle cellule D producenti somatostatina. Dal momento che la somatostatina inibisce il rilascio di gastrina, i livelli di gastrina sono più elevati rispetto a quelli dei soggetti non colonizzati da *H. pylori.* Questi livelli elevati di gastrina determinano un aumento della secrezione acida indotta dal cibo nel corpo gastrico, che è solo lievemente infiammato nella gastrite antrale. Infine, l'aumentata secrezione acida induce nel duodeno una metaplasia gastrica; a questo punto il duodeno può essere colonizzato da *H. pylori* e di conseguenza si sviluppano infiammazione e ulcerazione.

La patogenesi dell'ulcera gastrica e quella dell'adenocarcinoma gastrico sono meno ben conosciute, nonostante entrambe le condizioni si sviluppino a partire da una pangastrite o da una gastrite a predominanza del corpo. I cambiamenti ormonali sopra descritti si verificano comunque, ma il corpo gastrico infiammato produce meno acido determinando una conseguente ipocloridria relativa, nonostante l'ipergastrinemia. Le ulcere gastriche si sviluppano generalmente alla giunzione tra la mucosa antrale e quella del corpo e questa regione è sede di una risposta infiammatoria particolarmente intensa. Il carcinoma gastrico deriva probabilmente dal progressivo danno a carico del DNA e dalla sopravvivenza di cloni di cellule epiteliali anomale. Si ritiene che il danno a carico del DNA sia causato dalle specie reattive di ossigeno e azoto derivanti dalle cellule infiammatorie e forse da altri batteri che sopravvivono nell'ambiente ipocloridrico dello stomaco. Studi longitudinali condotti su campioni bioptici appartenenti agli stessi pazienti, ma prelevati in tempi diversi, mostrano che il frequente tipo comune intestinale dell'adenocarcinoma gastrico deriva dalla graduale evoluzione della gastrite in atrofia gastrica, metaplasma intestinale, displasia. Il tipo *diffuso* di adenocarcinoma gastrico potrebbe svilupparsi invece a partire da una semplice gastrite cronica.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Praticamente tutti i soggetti colonizzati da *H. pylori* hanno alterazioni infiammatorie a livello dello stomaco, ma meno del 15% di essi sviluppa una patologia associata, quale ulcera peptica, adenocarcinoma gastrico o linfoma gastrico (Fig. 144-1).

Nel mondo, più dell'80% delle ulcere duodenali e più del 60% di quelle gastriche sono correlati alla colonizzazione da *H. pylori* (Cap. 287), nonostante la proporzione di ulcere legate ad acido acetilsalicilico e FANS sia in aumento, in particolare nei Paesi industrializzati. I principali punti a favore di un ruolo diretto di *H. pylori* nella patogenesi delle ulcere sono: 1) la presenza di tale microrganismo rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di ulcere, 2) le ulcere non correlate all'utilizzo di FANS raramente si sviluppano in assenza di *H. pylori*, 3) l'eradicazione di *H. pylori* riduce in modo considerevole il tasso di riacutizzazione delle ulcere, 4) l'infezione sperimentalmente indotta nei gerbilli causa ulcerazione gastrica.

Studi prospettici caso-controllo hanno dimostrato come la colonizzazione da parte di *H. pylori* sia un fattore di rischio per l'adenocarcinoma dello stomaco distale (Cap. 87). Anche le infezioni di lunga durata indotte sperimentalmente nei gerbilli possono evolvere in adenocarcinoma gastrico. La presenza di *H. pylori* è inoltre fortemente associata con il linfoma gastrico primario, nonostante sia poco frequente. Molti linfomi gastrici di basso grado a cellule B che originano dal MALT derivano da una stimolazione delle cellule T, a sua volta determinata dalla stimolazione antigenica da parte di *H. pylori*; i tumori provocati dalla stimolazione antigenica di *H. pylori* possono regredire parzialmente o completamente in seguito all'eradicazione del microrganismo.

Molti pazienti lamentano sintomi a carico dell'apparato gastrointestinale superiore, ma non presentano alterazioni morfologiche all'esame endoscopico (cosiddetta dispepsia funzionale o non ulcerativa; Cap. 287). Dal momento che l'infezione da *H. pylori* è comune, alcuni di questi pazienti risulteranno positivi alla ricerca di *H. pylori.* L'eradicazione di *H. pylori* determina la risoluzione del sintomo soltanto in misura di poco maggiore (10%) rispetto al placebo. Non è tuttora chiaro se questi pazienti abbiano un'ulcera peptica in remissione al momento dell'esame endoscopico o se un piccolo gruppo di pazienti con autentica dispepsia funzionale risponda al trattamento di *H. pylori.*

Grande interesse ha destato un possibile ruolo protettivo di *H. pylori* nei confronti della MRGE (Cap. 286) e degli adenocarcinomi dell'esofago e del cardias (Cap. 87). I maggiori argomenti a favore di questa ipotesi sono: 1) esiste una correlazione temporale tra il declino del numero di infezioni da *H. pylori* e l'aumentata incidenza di queste patologie, 2) nella maggior parte degli studi, la prevalenza della colonizzazione da *H. pylori* (soprattutto dei ceppi *cagA*$^+$) è significativamente inferiore nei pazienti affetti da tali patologie esofagee rispetto ai controlli. Il meccanismo alla base di questo ruolo protettivo sembra essere legato all'ipocloridria indotta da *H. pylori.* Nel singolo individuo, i sintomi del reflusso gastroesofageo possono ridursi, peggiorare o rimanere invariati in seguito al trattamento per *H. pylori*, motivo per il quale la presenza della MRGE non deve influenzare la decisione terapeutica riguardo all'infezione da *H. pylori* se esiste una definita indicazione.

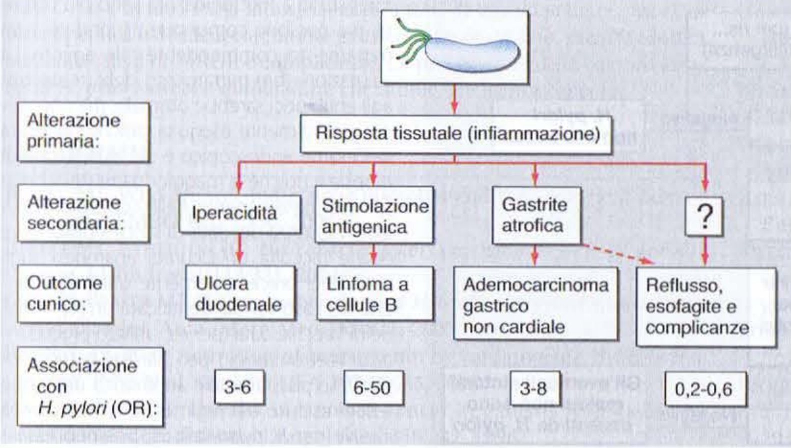


FIGURA 144-1 Schema della relazione tra colonizzazione del tratto gastrointestinale superiore da parte di *Helicobacter pylori* e l'insorgenza di malattie nei Paesi industrializzati. Essenzialmente tutti i soggetti colonizzati da *H. pylori* sviluppano una risposta, denominata solitamente *gastrite cronica*. La natura dell'interazione tra l'ospite e le diverse popolazioni batteriche determina le manifestazioni cliniche. La colonizzazione di *H. pylori* aumenta il rischio di sviluppare nel corso della vita la malattia ulcerosa peptica, il carcinoma gastrico non-cardiale e il linfoma gastrico non Hodgkin a cellule B [*odds ratio* (OR) >3]. Al contrario, una crescente mole di dati evidenzia come la colonizzazione di *H. pylori* (soprattutto da parte dei ceppi producenti *cagA*⁺) protegga dall'adenocarcinoma dell'esofago (e dal carcinoma del cardias, al quale a volte si associa) e da lesioni precancerose quali l'esofago di Barrett (OR <1). L'incidenza della malattia peptica ulcerosa (nei casi non FANS-correlati) e il carcinoma gastrico non-cardiale sono in decremento nei Paesi industrializzati, mentre l'incidenza dell'adenocarcinoma dell'esofago aumenta rapidamente. (*Da:* Blaser MJ, *Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease.* J Infect Dis 179: 1523,1999; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

H. pylori riveste un ruolo anche in altre patologie gastriche. Può essere il fattore iniziale precipitante di gastriti autoimmuni o di anemia perniciosa e può inoltre predisporre alcuni pazienti a un deficit di ferro attraverso il meccanismo dell'ipocloridria e del ridotto assorbimento del ferro stesso. Inoltre, numerose patologie gastrointestinali sono state messe in relazione con la colonizzazione da parte di *H. pylori*, anche se le evidenze di causalità sono meno forti. Numerosi piccoli studi hanno documentato il miglioramento o la risoluzione di casi di porpora trombocitopenica idiopatica in seguito all'eradicazione di *H. pylori*. Un'associazione potenzialmente importante ma ancora più controversa è quella con eventi ischemici cardiaci e con malattia cerebrovascolare. Tuttavia, la forza di tali associazioni è bassa se si considerano i fattori confondenti e la maggior parte degli esperti considera queste associazioni non significative.

DIAGNOSI

I test diagnostici per *H. pylori* possono essere suddivisi in due gruppi: test invasivi, che richiedono l'esecuzione di un'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) e sono basati sull'analisi di campioni bioptici prelevati dalla mucosa gastrica, e test non invasivi (Tab. 144-1). L'esame endoscopico spesso non viene eseguito nel *management* iniziale del paziente giovane dispeptico senza sintomi allarmanti, mentre viene comunemente consigliato al paziente più anziano per escludere la presenza di neoplasie. Se l'esame endoscopico viene eseguito, il test più utile basato sulla biopsia è il test dell'ureasi, nel quale un campione di grandi dimensioni o due di piccole dimensioni prelevati dalla mucosa antrale vengono posti all'interno di un gel contenente urea e un indicatore. La presenza dell'ureasi di *H. pylori* determina un cambiamento di colore, che spesso avviene in pochi minuti, ma a volte può richiedere fino a 24 ore. L'esame istologico delle biopsie è altrettanto accurato se vengono utilizzate colorazioni (Giemsa modificata o una colorazione con argento) che permettano un'ottimale visualizzazione dei microrganismi. Se i campioni bioptici sono ottenuti sia dall'antro gastrico sia dal corpo, l'esame istologico fornisce ulteriori informazioni, quali il grado e il tipo di infiammazione e la presenza o meno di atrofia, metaplasia e displasia. L'esame colturale è molto specifico, ma potrebbe rivelarsi poco sensibile a causa della difficoltà nell'isolamento di *H. pylori*. Una volta che il batterio è stato coltivato, la sua identificazione può essere confermata dal suo tipico aspetto con la colorazione di Gram e la sua positività ai test di ossidasi, catalasi e ureasi. Inoltre, è possibile determinare la suscettibilità del microrganismo ai diversi antibiotici; tale informazione può rivelarsi utile nei casi difficili. I rari campioni bioptici contenenti i meno comuni ceppi di *Helicobacter non pylori* gastrici forniscono positività deboli al test dell'ureasi. L'identificazione di questi microrganismi richiede la visualizzazione delle caratteristiche spirali lunghe e sottili nei preparati istologici.

I test non invasivi sono indicati se non è necessario escludere la presenza di una neoplasia gastrica attraverso l'esame endoscopico. Il test più accurato è il test del respiro all'urea (*urea breath test*). In questo semplice test, il paziente beve una soluzione contenente urea e respira poi all'interno di un tubo. L'urea contenuta nel liquido è marcata con l'isotopo non radioattivo ^{13}C o con minime quantità dell'isotopo radioattivo ^{14}C. Se è presente l'ureasi di *H. pylori*, l'urea viene idrolizzata e l'anidride carbonica marcata viene rilevata nell'aria espirata dal paziente. Un altro semplice strumento, il test antigenico sulle feci, è più comodo e meno costoso dell'*urea breath test*, ma si è dimostrato meno accurato in alcuni studi comparativi. I test più semplici per ricercare la presenza di *H. pylori* sono quelli sierologici che misurano i livelli sierici di IgG specifiche attraverso un saggio immunoenzimatico (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) o il Western blot. I migliori fra questi test sono accurati al pari degli altri metodi diagnostici, ma molti test presenti in commercio – in particolare i test rapidi – non sono attendibili.

L'*urea breath test*, il test antigenico sulle feci e i test basati sulla biopsia possono essere utilizzati anche per valutare l'efficacia del trattamento (Fig. 144-2). Tuttavia, dal momento che questi test dipendono dalla carica virale di *H. pylori*, il loro utilizzo a meno di 4 settimane dalla fine del trattamento può determinare risposte falsamente negative. Inoltre, questi test non sono utilizzabili se nelle 4 settimane precedenti il paziente è stato sottoposto a trattamenti antibiotici o con composti a base di bismuto o nelle 2 settimane precedenti ha assunto inibitori della pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI). Nella valutazione del successo terapeutico è preferibile generalmente utilizzare test non invasivi; tuttavia, nel caso di diagnosi di ulcera gastrica, l'esame endoscopico dovrebbe essere ripetuto per documentare l'avvenuta cicatrizzazione e per escludere la presenza di un carcinoma gastrico tramite ulteriori prelievi bioptici. I test sierologici non sono utilizzati per monitorare il successo del trattamento, dal momento che la graduale riduzione del titolo anticorpale di anticorpi specifici per *H. pylori* è troppo lenta per essere utile nella pratica clinica.

T INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI*

Le indicazioni più nette per il trattamento sono l'ulcera gastrica o duodenale *H. pylori*-correlate e il linfoma gastrico di basso grado a cellule B. *H. pylori* do-

TABELLA 144-1 TEST D'USO COMUNE PER LA RILEVAZIONE DI *HELICOBACTER PYLORI*

Test	Vantaggi	Svantaggi
Invasivi (basati sulla biopsia endoscopica)		
Test all'ureasi sul campione bioptico	Rapido, semplice	Alcuni test non del tutto sensibili prima delle 24 h
Esame istologico	Può fornire informazioni istologiche aggiuntive	La sensibilità dipende dall'esperienza e dall'utilizzo di coloranti particolari
Coltura	Permette la valutazione della sensibilità agli antibiotici	La sensibilità dipende dall'esperienza
Non invasivi		
Test sierologici	Economici e pratici	Non possono essere utilizzati per un follow-up precoce; alcuni kit commerciali non sono accurati
Test del respiro all'urea con ^{13}C e ^{14}C	Economico e più semplice rispetto all'endoscopia; utile per il follow-up post-trattamento	Bassa dose di irradiazione se utilizzato ^{14}C (in realtà utilizzato raramente)
Test dell'antigene fecale	Economico e pratico; utile per il follow-up post-trattamento; può essere utile nei bambini	Test nuovo, il cui ruolo non è del tutto stabilito; sembra meno accurato dell'urea breath test, soprattutto se utilizzato per valutare l'efficacia del trattamento

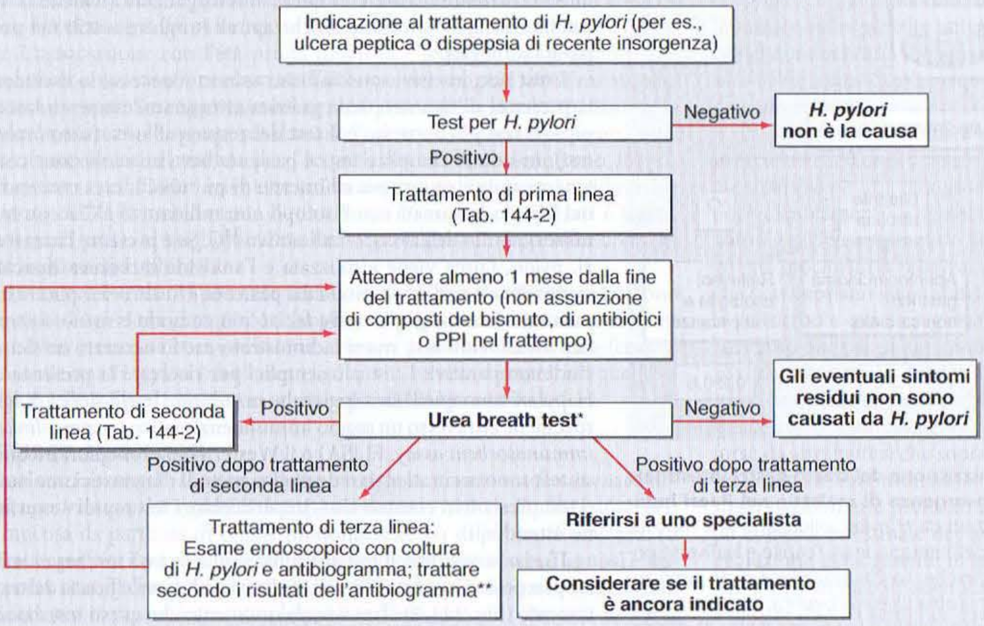


FIGURA 144-2 Algoritmo del management dell'infezione da *Helicobacter pylori*. *In alcuni casi, l'esame endoscopico e i test basati sulla biopsia sostituiscono l'urea breath test nel follow-up del trattamento. L'indicazione principale per l'utilizzo di questi test invasivi è la presenza di ulcera gastrica; in questa condizione, a differenza di quanto avviene in caso di ulcera duodenale, è fondamentale verificare l'avvenuta cicatrizzazione per escludere la presenza di un adenocarcinoma gastrico sottostante. ** Alcuni Autori utilizzano terapie di terza linea, alcune delle quali sono state descritte.

vrebbe essere eradicato nei pazienti con una malattia ulcerosa documentata, indipendentemente dal fatto che le ulcere siano o meno in fase attiva, per ridurre la probabilità di recidive (Fig. 144-2). Numerose linee guida raccomandano il trattamento in semplici dispepsie, in seguito ad accertamenti non invasivi; altre consigliano il trattamento anche delle dispepsie funzionali, nel caso il paziente appartenesse al 5-10% dei soggetti che traggono beneficio da tale terapia (al di là del possibile effetto placebo). Soggetti con un'anamnesi familiare positiva per neoplasie gastriche dovrebbero essere trattati per eradicare *H. pylori* nella speranza di ridurre il rischio di malattia. Per varie ragioni, la diffusione di uno screening sulla popolazione generale e del trattamento di *H. pylori* come profilassi primaria per il carcinoma gastrico e l'ulcera peptica non è al momento raccomandata. In primo luogo, non è chiaro se il trattamento per *H. pylori* riduca il rischio di carcinoma gastrico al livello di quello dei soggetti che non hanno mai acquisito l'infezione. Lo studio più cospicuo, condotto in Cina, non ha evidenziato tale riduzione durante i 7 anni di follow-up. Inoltre, il trattamento eradicante presenta degli effetti collaterali, che in rari casi possono essere gravi. Resistenze agli antibiotici di *H. pylori* e altri batteri possono emergere nel corso del trattamento. Il trattamento può provocare ansia nei soggetti che non manifestano sintomi, in particolare se non efficace. Infine, è possibile che il trattamento per *H. pylori* provochi o peggiori la malattia da reflusso gastroesofageo.

Sebbene *H. pylori* sia sensibile *in vitro* a un elevato numero di antibiotici, la monoterapia non si è dimostrata efficace *in vivo*, probabilmente per l'insufficiente distribuzione dell'antibiotico stesso nei reservoir. Il fallimento della monoterapia ha determinato l'introduzione di regimi d'associazione, i più efficaci dei quali sono la triplice e la quadruplice terapia, che determinano un'eradicazione di *H. pylori* in più del 90% dei casi in studi clinici e in più del 75% dei casi nella pratica clinica. I regimi attualmente utilizzati comprendono un PPI o ranitidina bismuto citrato e due o tre antibiotici somministrati per 7-14 giorni **(Tab. 144-2)**.

I due fattori più importanti per il successo della terapia anti-*H. pylori* sono la stretta aderenza del paziente e l'utilizzo di farmaci verso i quali *H. pylori* non abbia sviluppato resistenza. Il fallimento della terapia in seguito a scarsa aderenza è frequente e spesso determina l'acquisizione di resistenza a metronidazolo o claritromicina. Per sottolineare l'importanza della compliance devono essere consegnate al paziente delle istruzioni scritte e il paziente deve essere a conoscenza degli effetti collaterali minori legati al trattamento. La resistenza a metronidazolo e claritomicina è un problema di crescente interesse. La resistenza a claritromicina è meno frequente, ma quando è presente determina in genere il fallimento della terapia. Ceppi di *H. pylori* resistenti a metronidazolo sono più comuni, ma possono comunque rispondere a un trattamento comprendente tale agente. La valutazione pre-trattamento delle resistenze agli antibiotici sarebbe ottimale, ma non viene generalmente eseguita poiché necessita dell'esame endoscopico e dell'esecuzione di biopsie e poiché la maggior parte dei laboratori non ha esperienza nelle colture di *H. pylori*. In assenza del dato di suscettibilità, deve essere raccolta un'accurata anamnesi sugli antibiotici precedentemente utilizzati e, anche nel caso venga identificata un'esposizione di vecchia data (per es., utilizzo precedente di metronidazolo per giardiasi o tricomoniasi), se possibile, tale antibiotico dovrebbe essere escluso dal regime. Se il trattamento iniziale per *H. pylori* fallisce, possono essere utilizzate due diverse strategie (Fig. 144-2). Una strategia consiste nel ri-trattamento con una quadruplice terapia (Tab. 144-2); la seconda consiste nell'esecuzione dell'esame endoscopico, biopsie, colture e antibiogramma, seguita da un trattamento basato su tali risultati. Se anche il ri-trattamento fallisce, l'antibiogramma deve sempre essere eseguito, nonostante alcuni Autori abbiano descritto terapie di terza linea.

L'eradicazione di *Helicobacter non-pylori* gastrici può essere ottenuta tramite l'utilizzo di composti a base di bismuto o di triplici terapie. Tuttavia, in assenza di risultati di studi clinici randomizzati, non è chiaro se questo risultato rappresenti il successo della terapia o la naturale guarigione dall'infezione.

PREVENZIONE

La colonizzazione da *H. pylori* ha un significato considerevole dal punto di vista della sanità pubblica nei Paesi industrializzati, dove è associata alla malattia ulcerosa peptica e all'adenocarcinoma gastrico, e nei Paesi in via di sviluppo, dove l'adenocarcinoma gastrico è, tra le neoplasie, la causa più frequente di morte in età avanzata. Tuttavia, dal momento che *H. pylori* si è evoluto in parallelo all'ospite uomo nel corso dei millenni, la prevenzione o l'eradicazione dell'infezione estesa alla popolazione generale potrebbe presentare alcuni svantaggi. Per esempio, è stato riportato che l'assenza di *H. pylori* determini un aumentato rischio di sintomatologia diarroica e MRGE, con le complicanze associate, quali anche l'adenocarcinoma esofageo. Recentemente, abbiamo proposto l'ipotesi che la scomparsa della colonizzazione da *H. pylori* sia associata a un aumentato rischio di alcune patologie emergenti riflettenti lo stile di vita dei Paesi industrializzati, quali asma, obesità e diabete mellito di tipo 2. Se fosse proposta una prevenzione di massa, la vaccinazione sarebbe il metodo più ovvio e studi di immunizzazione su animali hanno fornito risultati promettenti. Tuttavia, negli

TABELLA 144-2 REGIMI TERAPEUTICI RACCOMANDATI PER *H. PYLORI*

Regime, durata	I farmaco	II farmaco	III farmaco	IV farmaco
Trattamento di prima linea				
Regime 1: OCA (7-14 giorni)[a]	Omeprazolo[b] (20 mg bid)	Claritromicina (500 mg bid)	Amoxicillina (1 g bid)	—
Regime 2: OCM (7-14 giorni)	Omeprazolo[b] (20 mg bid)	Claritromicina (500 mg bid)	Metronidazolo (500 mg bid)	—
Trattamento di seconda linea[c]				
Regime 3: OBTM (14 giorni)[d]	Omeprazolo[b] (20 mg bid)	Bismuto salicilato (2 cpr qid)	Tetraciclina cloridrato (500 mg qid)	Metronidazolo (500 mg tid)

[a] Alcune metanalisi hanno dimostrato che l'efficacia di un trattamento di 14 giorni è lievemente maggiore rispetto a un trattamento di 7 giorni. Tuttavia, il tasso di successo della terapia di 7 giorni è così elevato nei Paesi dell'Europa settentrionale (>80%) che la maggior parte delle linee guida raccomanda una durata della terapia di 7 giorni.

[b] Omeprazolo può essere sostituito con qualsiasi PPI con posologia equivalente oppure, nei regimi 1 e 2, con ranitidina bismuto citrato (400 mg).

[c] Un'alternativa al regime di seconda linea è la coltura di *H. pylori*, che tramite l'antibiogramma guida la scelta terapeutica sulla base della suscettibilità ai farmaci. I pazienti che falliscono alla terapia di seconda linea devono essere sottoposti a esame endoscopico perché sia possibile allestire la coltura di *H. pylori* ed eseguire l'antibiogramma.

[d] I dati che supportano questo regime terapeutico sono stati raccolti soprattutto in Europa e sono basati sull'utilizzo di bismuto subsalicilato e di metronidazolo (400 mg tid).

Stati Uniti e in altri Paesi industrializzati, i tassi di infezione da *H. pylori*, di ulcera peptica e di adenocarcinoma gastrico sono in declino, mentre sono in aumento i tassi di MRGE e complicanze. La prevenzione della colonizzazione di *H. pylori* sarebbe quindi, oltre che inutile, anche imprudente.

BIBLIOGRAFIA

BLASER MJ: Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. EMBO Rep 7:956, 2006

BLASER MJ, ATHERTON JC: *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. J Clin Invest 113:321, 2004

CHEN Y, BLASER MJ: Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies. Arch Intern Med 167:821, 2007

FRANCO AT et al: Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci USA 102:10646, 2005

HANSSON LE et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 335:242, 1996

KAMANGAR F et al: Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. J Natl Cancer Inst 98:1445, 2006

MARSHALL BJ, WARREN JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1:1311, 1984

ODENBREIT S et al: Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. Science 287:1497, 2000

PARSONNET J et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994

RIEDER G et al: *Helicobacter pylori* cag-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils. Gastroenterology 128:1229, 2005

TOMB JF et al: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 388:539, 1997

WONG BC et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. JAMA 291:187, 2004

145 Infezioni da *Pseudomonas* e microrganismi correlati

Reuben Ramphal

Le pseudomonade sono un gruppo eterogeneo di batteri Gram-negativi che condividono l'incapacità a fermentare il lattosio. Inizialmente classificate nel genere *Pseudomonas*, i membri di questo gruppo sono ora assegnati a tre generi importanti dal punto di vista medico – *Pseudomonas, Burkholderia* e *Stenotrophomonas* –, le cui caratteristiche biologiche comprendono sia somiglianze sia differenze marcate, mentre dal punto di vista genetico differiscono in molti aspetti. La patogenicità della maggior parte delle pseudomonade si basa sull'opportunismo, a eccezione dell'agente eziologico della melioidosi (*B. pseudomallei*) e della morva (*B. mallei*).

P. aeruginosa, il principale patogeno del gruppo, è associata prevalentemente a infezioni di pazienti ospedalizzati o affetti dal fibrosi cistica (Cap. 253). Farmaci citotossici, ventilazione meccanica e terapie antibiotiche ad ampio spettro aprono la via alla colonizzazione e alla successiva infezione da *P. aeruginosa*. In seguito ai progressi ottenuti nella terapia medica, nella maggior parte dei casi le condizioni predisponenti a infezione da *P. aeruginosa* coinvolgono lo stato di immunocompromissione dell'ospite e l'impiego o meno di antibiotici ad ampio spettro. Altri membri del genere *Pseudomonas* – *P. putida, P. fluorescens* e *P. stutzeri* – interessano l'uomo raramente.

Il genere *Burkholderia* comprende più di 40 specie, delle quali *B. cepacia* è la più frequentemente isolata nelle regioni occidentali. Come *P. aeruginosa, B. cepacia* è sia patogeno nosocomiale sia causa di infezione in pazienti affetti da fibrosi cistica. Le altre specie comprese in questo genere sono *B. mallei* e *B. pseudomallei*, che, come accennato in precedenza, causano rispettivamente morva e melioidosi.

Il genere *Stenotrophomonas* comprende un'unica specie di rilevanza clinica, *S. maltophilia* (in precedenza classificata nel genere *Pseudomonas* e *Xanthomonas*). Questo patogeno opportunista si sviluppa prevalentemente in seguito all'impiego massiccio di antibiotici ad ampio spettro.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

EPIDEMIOLOGIA

P. aeruginosa si trova prevalentemente in ambienti umidi. Piante, terreno, ortaggi, acqua di rubinetto e superfici di vario genere rappresentano i principali reservoir di questo germe, caratterizzato da semplici esigenze nutrizionali. Data l'ubiquitarietà di *P. aeruginosa*, il semplice contatto non è sufficiente né per la colonizzazione né per l'infezione. Osservazioni cliniche e di laboratorio hanno infatti dimostrato che l'infezione da *P. aeruginosa* si manifesta in concomitanza di compromissione delle difese immunitarie dell'ospite, traumi delle mucose, disordini fisiologici o secondari alla soppressione antibiotica della normale flora batterica. Di conseguenza, non è difficile immaginare come la maggior parte delle infezioni da *P. aeruginosa* interessi i reparti di terapia intensiva dove questi fattori sono preponderanti. Si ritiene, inoltre, che il microrganismo sia acquisito inizialmente dall'ambiente e che soltanto in un secondo momento si verifichi la trasmissione interumana in ambiente sia ospedaliero sia comunitario.

In passato i grandi ustionati mostravano un'insolita suscettibilità all'infezione da *P. aeruginosa*; per esempio, tra il 1959 e il 1963 la principale causa di morte nel 60% dei pazienti ustionati secondo una ricerca dell'U.S. Army Institute of Surgical Research fu proprio la sepsi da *P. aeruginosa*. E per ragioni ancora poco chiare l'infezione da *P. aeruginosa* nei pazienti ustionati non è oggi quel problema importante come era negli anni Cinquanta e Sessanta. In questo secondo periodo, infatti, *P. aeruginosa* divenne, in molte strutture ospedaliere statunitensi, comune patogeno di pazienti sottoposti a terapie citotossiche, per poi ridurre nuovamente la sua incidenza in seguito. Nonostante questo andamento nel tempo, *P. aeruginosa* rimane uno dei più temuti patogeni proprio in virtù del suo alto tasso di mortalità.

Inoltre, nei Paesi dell'estremo oriente e in alcune regioni dell'America Latina, *P. aeruginosa* rappresenta ancora la causa più frequente di batteriemie da Gram-negativi in pazienti neutropenici.

In contrasto con l'andamento nei pazienti ustionati o nei neutropenici, in quelli affetti da fibrosi cistica l'incidenza di infezione da *P. aeruginosa* non si è modificata nel corso degli anni. *P. aeruginosa* rimane infatti il fattore più determinante nell'insorgenza di insufficienza respiratoria e il principale responsabile di decesso in questi pazienti.

MICROBIOLOGIA

P. aeruginosa è un bacillo Gram-negativo mobile, senza particolari esigenze nutrizionali, che cresce sui comuni terreni di coltura, quali sangue e agar MacConkey. È facilmente identificabile in laboratorio su piastre di agar per la produzione di un caratteristico pigmento che conferisce una colorazione variabile dal giallo al verde scuro con possibile sfumatura bluastra. Le colonie hanno aspetto brillante metallico e un particolare odore fruttato. Le due caratteristiche biochimiche che ne permettono l'identificazione sono l'incapacità a fermentare il lattosio su agar MacConkey e la positività al test dell'ossidasi. La maggior parte dei ceppi è identificabile sulla base di queste semplici caratteristiche microbiologiche anche prima di eseguire ulteriori test biochimici. Nei pazienti con fibrosi cistica è possibile identificare *P. aeruginosa* soltanto dall'aspetto mucoide delle secrezioni, dovuto all'eccesso di produzione di alginato esopolisaccaride mucoide.

PATOGENESI

Sbrogliando i meccanismi patogenetici sottostanti l'infezione da *P. aeruginosa* si sono incontrate difficoltà. Di tutti i comuni batteri Gram-negativi non c'è altra specie in grado di produrre un così ampio numero di fattori di virulenza (Tab. 145-1). Inoltre, *P. aeruginosa* raramente dà il via a un

TABELLA 145-1 PRINCIPALI FATTORI DI VIRULENZA DI *P. AERUGINOSA*

Sostanze/ strutture cellulari	Funzione	Virulenza in patologie animali
Pili	Adesione cellulare	?
Flagelli	Adesione cellulare, motilità, infiammazione	Sì
Lipopolisaccaride	Attività antifagocitaria, infiammazione	Sì
Sistema di secrezione di tipo III	Attività citotossica (ExoU)	Sì
Proteasi	Attività proteolitica e citotossica	?
Fosfolipasi	Citotossicità	?
Esotossina A	Citotossicità	?

processo infettivo in assenza di danno o compromissione dell'ospite ed è stato dimostrato che pochi dei suoi presunti fattori di virulenza sono sicuramente coinvolti nell'insorgenza di malattia a carico degli esseri umani. Nonostante la sua versatilità metabolica e la presenza di molteplici fattori di colonizzazione, *P. aeruginosa* non mostra alcun vantaggio rispetto agli altri enterobatteri nell'intestino umano, ma non è nemmeno un comune abitante del tratto gastrointestinale umano, nonostante la continua esposizione ambientale di questo organismo da parte dell'ospite.

Infezioni acute da *P. aeruginosa* • ***MOBILITÀ E COLONIZZAZIONE*** Un principio generale della patogenesi batterica è che la maggior parte dei batteri deve aderire a una superficie o colonizzare una nicchia dell'ospite per dare origine alla malattia. Molti patogeni esaminati possiedono infatti fattori di aderenza chiamati *adesine*. *P. aeruginosa* non fa eccezione. Tra le sue molte adesine sono compresi i pili, che mostrano proprietà adesive per un gran numero di cellule e sono in grado di aderire al meglio alle superfici cellulari danneggiate. Nel flagello è presente una molecola, flagellina, in grado di legarsi alle cellule e la capsula flagellare si lega alle mucine grazie al riconoscimento di catene di glicano. In alcuni modelli animali, le varianti non flagellate di *Pseudomonas* sono meno virulente o prive di questa proprietà; tuttavia, non è ben chiaro se questa riduzione di virulenza sia dovuta alla perdita della capacità di adesione o alla perdita di altre funzioni flagellari. Altre adesine di *P. aeruginosa* includono il core esterno del lipopolisaccaride (LPS), che si lega ai regolatori di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica e promuove l'internalizzazione dell'organismo, e il rivestimento di alginato dei ceppi mucoidi, che incrementa l'adesione alle cellule e alle mucine. Inoltre, le proteine di membrana e le lectine sono state ipotizzate essere fattori di colonizzazione. Sembra che l'eliminazione di queste adesine non sia però sufficiente a eliminare la capacità di *P. aeruginosa* a colonizzare le superfici.

EVASIONE DELLE DIFESE DELL'OSPITE Il passaggio da colonizzazione batterica a malattia necessita l'evasione delle difese dell'ospite da parte di un notevole numero di batteri. *P. aeruginosa* sembra essere ben equipaggiata per questo tipo di evasione. I batteri legati alla superficie cellulare introducono 4 tipi di tossine (ExoS, ExoU, ExoT, ExoY) attraverso un sistema di secrezione di tipo 3, che permette ai batteri di evadere le cellule fagocitiche sia per citotossicità sia per inibizione della fagocitosi. I ceppi varianti con difetti in questo sistema non riescono a disseminare in modelli animali di infezione. Le tossine secrete come l'esotossina A e leucocitina hanno il potere di uccidere le cellule fagocitiche e molteplici elastasi secrete possono degradare le molecole effettrici dell'ospite rilasciate in risposta all'infezione.

DANNO TISSUTALE Tra i batteri Gram-negativi, *P. aeruginosa* produce il maggior numero di sostanze tossiche per le cellule e in grado di danneggiare i tessuti. Le tossine di tipo 3 sono responsabili del danno tissutale. Comunque, il loro rilascio necessita dell'adesione del microrganismo alle cellule. In questo modo gli effetti di queste tossine sono prevalentemente locali o dipendenti dalla presenza di un elevato numero di batteri. Del resto la secrezione di tossine diffusibili permette la loro libera azione ogniqualvolta esse entrano in contatto con le cellule. L'esotossina A, 4 differenti elastasi, almeno due fosfolipasi, ramnolipidi, piocianina e acido idrocianico sono tutti prodotti da questo microrganismo e sono tutti in grado di danneggiare l'ospite.

COMPONENTE INFIAMMATORIA La risposta infiammatoria a molti prodotti di *P. aeruginosa* è forse il più importante fattore nella patogenesi della malattia. Per esempio, le risposte infiammatorie al lipide A dell'LPS e alla flagellina sono mediate dal sistema del toll-like receptor (TLR), soprattutto TLR4 e TLR5. Queste risposte infiammatorie sono necessarie per un'efficace difesa nei confronti di *P. aeruginosa* (in loro assenza, infatti, gli animali sono indifesi nei confronti dell'infezione da *P. aeruginosa)*, ma anche una risposta eccessiva può causare malattia. Quando sepsi e shock settico si sviluppano sostenuti da un'infezione da *P. aeruginosa*, essi sono probabilmente il risultato della risposta dell'ospite a una o a entrambe queste sostanze. Un altro elemento di complessità è aggiunto dalla possibilità che il danno cellulare mediato da molti dei fattori precedentemente descritti possa portare a morte cellulare con il conseguente rilascio di componenti cellulari (come le proteine dello shock termico) che può attivare il sistema TLR.

Infezioni croniche da *P. aeruginosa* Le infezioni croniche da *P. aeruginosa* interessano prevalentemente i polmoni nel quadro di patologie polmonari strutturali. Classico esempio è la fibrosi cistica; altri possono essere le bronchiectasie e la panbronchiolite cronica recidivante, una patologia presente in Giappone e in alcune isole del Pacifico. Caratteristica di queste malattie è l'alterata clearance mucociliare, che comporta stasi di muco e l'accumulo di tali secrezioni a carico dei polmoni. C'è inoltre un fattore comune che predispone alla colonizzazione da *P. aeruginosa* in questi disordini polmonari – probabilmente l'elevata adesività di *P. aeruginosa* alle secrezioni, un fenomeno non così evidente per la maggior parte degli altri batteri Gram-negativi, e/o l'abilità di *P. aeruginosa* nell'evadere le difese dell'ospite in un ambiente mucoso. Inoltre, *P. aeruginosa* modifica le proprie caratteristiche per sopravvivere più a lungo nei polmoni senza un precoce esito fatale dell'ospite. I ceppi isolati in pazienti con fibrosi cistica mostrano infatti una produzione minima di fattori di virulenza. Alcuni ceppi perdono addirittura la capacità a produrre pili e flagelli e nella maggior parte dei casi divengono sensibili all'azione del complemento in seguito alla perdita della catena laterale O delle molecole di LPS. Un esempio dell'impatto di questi cambiamenti si evidenzia nella produzione discontinua di flagellina (probabilmente la sua molecola proinfiammatoria più aggressiva) quando penetra in secrezioni mucose purulente. Questa risposta probabilmente riduce le difese dell'ospite, permettendo al microrganismo di sopravvivere in tale ambiente. *P. aeruginosa* perde, inoltre, anche la capacità di secernere molte delle sue tossine iniettabili durante la crescita in queste secrezioni. Sebbene lo strato di alginato giochi un ruolo importante nella sopravvivenza del microrganismo, non sembra essere essenziale, dal momento che ceppi non mucoidi sono facilmente isolati in altre patologie polmonari croniche oltre alla fibrosi cistica. Riassumendo, la virulenza di *P. aeruginosa* nelle infezioni croniche è secondaria prevalentemente a una risposta infiammatoria attenuata dell'ospite, che nel tempo danneggia lentamente il parenchima polmonare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

P. aeruginosa può essere causa di infezione a carico di tutti i distretti dell'organismo. Le infezioni che si manifestano più frequentemente nei pazienti ospedalizzati sono descritte nei paragrafi seguenti.

Setticemia In pazienti con setticemia da *P. aeruginosa* sono stati riportati tassi di mortalità cruda superiori al 50%, di conseguenza questa entità clinica è da sempre molto temuta e gestita con approcci terapeutici che comprendono una terapia antibiotica combinata. Le più recenti pubblicazioni riportano una mortalità compresa tra il 28 e il 44% in funzione dell'adeguatezza della terapia antibiotica e della gravità della patologia sottostante. In passato erano pazienti neutropenici o gravi ustionati ad avere la maggior predisposizione a setticemia da *P. aeruginosa*; oggi, invece, questi sono soltanto una minoranza e hanno lasciato il posto ai degenti in terapia intensiva. Le manifestazioni cliniche della setticemia da *P. aeruginosa* differiscono di poco dalla sepsi (Cap. 264). I pazienti si presentano solitamente febbrili, anche se nel caso di gravi patologie concomitanti possono essere presenti shock o ipotermia. L'unica differenza con la sepsi da Gram-negativi è rappresentata da una caratteristica lesione cutanea (ectima gangrenoso), che colpisce quasi esclusivamente i pazienti neutropenici o affetti da AIDS. Queste lesioni maculopapulari si presentano con margini a carta geografica di dimensioni variabili, rossastre e dolorose; inizialmente di colore roseo, evolvono rapidamente al viola per poi diventare nere e necrotiche (Fig. 145-1). Indagini istopatologiche hanno indicato l'invasione vascolare come causa di queste lesioni e hanno evidenziato la massiccia presenza di microrganismi in tale sede. Sebbene lesioni simili si possano riscontrare nell'aspergillosi o nelle mucormicosi, la loro presenza a carico della cute dovrebbe suggerire sempre, in prima ipotesi, una setticemia da *P. aeruginosa.*

T SETTICEMIA

(Tab. 145-2) Il trattamento antibiotico della setticemia da *P. aeruginosa* è oggetto di notevoli controversie. Prima del 1971, l'esito delle forme setticemiche

FIGURA 145-1 **Ectima gangrenoso** in un paziente neutropenico 3 giorni dopo l'insorgenza.

TABELLA 145-2 TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA INFEZIONI DA *P. AERUGINOSA* E MICRORGANISMI CORRELATI

Infezione	Molecole e dosaggio	Commenti
Setticemia		
Pazienti non neutropenici	Monoterapia: Ceftazidime (2 g ogni 8 ore ev) o cefepime (2 g ogni 12 ore ev) Terapia di combinazione: Piperacillina/tazobactam (3,375 gr ogni 4 ore ev) o imipenem (500 mg ogni 6 ore ev) o meropenem (1 g ogni 8 ore ev) *più* Amikacina (7,5 mg/kg ogni 12 ore o 15 mg/kg ogni 24 ore ev)	Aggiungere un aminoglicoside nei pazienti in shock o in quelle regioni o ospedali dove sono elevate le resistenze ad agenti β-lattamici. In base al pattern di sensibilità si può sostituire amikacina con tobramicina
Pazienti neutropenici	Cefepime (2 g ogni 8 ore ev) o gli altri agenti descritti sopra	
Endocarditi	Regimi terapeutici come per la setticemia per 6-8 settimane	Frequente è la comparsa di resistenze in corso di terapia. In caso di recidiva è necessario l'intervento chirurgico
Polmoniti	Regimi terapeutici come per la setticemia. Non utilizzare carbapenemici in prima scelta per l'elevata incidenza di resistenze in corso di terapia	Le linee guida IDSA raccomandano l'associazione di un aminoglicoside o di ciprofloxacina. Proseguire il trattamento per 10-14 giorni
Infezioni ossee e otite maligna esterna	Cefepime e ceftazidime come per la setticemia; non è necessario l'uso di aminoglicoside. È possibile associare ciprofloxacina (500-750 mg ogni 12 ore per os)	La durata varia in base all'antibiotico: 6 settimane le β-lattamine; 3 mesi in caso di terapia orale tranne nelle osteomieliti da trauma dove si consiglia terapia per 2-4 settimane
Infezioni del sistema nervoso centrale	Ceftazidime o cefepime (2 g ogni 8 ore ev) o meropenem (1 g ogni 8 ore ev)	Ascessi o altre infezioni di spazi chiusi potrebbero richiedere drenaggio chirurgico. La durata deve essere ≥2 settimane
Infezioni oculari		
Cheratiti/ulcere	Terapia topica con gocce oculari di tobramicina o ciprofloxacina o levofloxacina	Utilizzare le più alte concentrazioni disponibili o composizioni eseguite in farmacia
Endoftalmiti	Ceftazidime o cefepime come per le infezioni del SNC *più* Terapia topica	
Infezioni delle vie urinarie	Ciprofloxacina (500 mg ogni 12 ore per os) o levofloxacina (750 mg ogni 24 ore per os) o un qualsiasi aminoglicoside (una somministrazione/die)	Possono verificarsi recidive se presenti ostruzioni o corpi estranei
Infezioni da *P. aeruginosa* MDR	Colistina (100 mg ogni 12 ore ev) per il minor tempo possibile a ottenere risposta clinica	Sono variati i dosaggi. È necessario modificare in base alla funzionalità renale. In caso di polmoniti è possibile aggiungere colistina per via inalatoria (100 mg ogni 12 ore)
Infezioni da *Stenotrophomonas maltophilia*	TMP-SMX (1600/320 mg ogni 12 ore ev per 14 giorni); Ticarcillina/clavulato (3,1 g ogni 4 ore ev per 14 giorni)	È in aumento resistenza verso tutti gli antibiotici. Levofloxacina potrebbe rappresentare una scelta alternativa, ma vi è poca letteratura al riguardo
Infezioni da *Burkholderia cepacia*	Meropenem (1 gr ogni 8 ore ev per 14 giorni); TMP-SMX (1600/320 mg ogni 12 ore ev per 14 giorni)	La resistenza a entrambi gli agenti è in aumento. Si raccomanda di non utilizzarli in combinazione per il possibile antagonismo
Melioidosi e morva	Ceftazidime (2 g ogni 6 ore per 14 giorni) o meropenem (1 g ogni 8 ore per 14 giorni) o imipenem (500 mg ogni 6 ore per 14 giorni) *seguiti da* TMP-SMX (1600/320 mg ogni 12 ore per os per 3 mesi)	Si rimanda alla bibliografia per ulteriori dettagli sulla terapia e gli antibiotici alternativi

Nota: IDSA, Infectious Disease Society of America; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametossazolo.

da *P. aeruginosa* di pazienti neutropenici trattati con le molecole disponibili – gentamicina e polimixine – era per lo più infausto. Studi pubblicati in quel periodo mostravano come il trattamento con carbenicillina, in associazione o meno con un aminoglicoside, migliorasse in modo significativo la prognosi del paziente. Analisi retrospettive effettuate contemporaneamente dimostravano esiti ancora più favorevoli nei pazienti neutropenici qualora sottoposti a un trattamento di combinazione di molecole sinergiche efficaci verso i Gram-negativi. La terapia di associazione è pertanto divenuta lo standard di cura – inizialmente nei pazienti neutropenici febbrili con setticemia da *P. aeruginosa* e in seguito anche in tutte le infezioni da *P. aeruginosa* nei pazienti neutropenici e non.

Dopo l'introduzione sul mercato dei nuovi farmaci anti-*Pseudomonas*, molti studi hanno rivisto la scelta fra trattamento di combinazione e monoterapia in corso di setticemia da *P. aeruginosa*. Sebbene la maggior parte degli esperti propenda ancora per una terapia d'associazione, molti di questi studi osservazionali dimostrano come una moderna β-lattamina attiva contro *Pseudomonas* somministrata da sola sia altrettanto efficace. Anche le linee guida dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) per i pazienti con un elevato rischio di morte precoce per setticemia da *P. aeruginosa* (per es., i pazienti neutropenici febbrili) mostrano come la monoterapia empirica sia efficace come la terapia empirica d'associazione. Una conclusione certa è che la monoterapia con un aminoglicoside non è la scelta ottimale.

Naturalmente ci sono istituzioni e Paesi in cui il tasso di suscettibilità di *P. aeruginosa* agli antibiotici di prima linea è inferiore all'80%. Quando in una di queste condizioni s'incontra un paziente settico con un'alta probabilità di infezione da *P. aeruginosa*, dovrebbe essere somministrata una terapia empirica d'associazione fino a che il patogeno non sia stato identificato e non sia disponibile un antibiogramma. Infine, se la terapia debba continuare con uno o due agenti chemioterapici rimane una scelta personale.

Polmoniti acute Quelle respiratorie sono le più comuni tra le infezioni causate da *P. aeruginosa*. Questo microrganismo compare al primo o al secondo posto tra le cause di polmoniti associate a ventilazione (*ventilator-associated pneumonia*, VAP). È però ancora acceso il dibattito sul ruolo di *P. aeruginosa* nelle VAP. La maggior parte dei dati proviene dall'esame colturale dell'espettorato o dell'aspirato endotracheale, che possono però evidenziare una semplice colonizzazione non patologica dell'albero tracheobronchiale, del biofilm sul tubo endotracheale o una tracheobronchite.

Vecchie descrizioni di casi di polmonite da *P. aeruginosa* riportavano una sindrome acuta caratterizzata da febbre, brividi, tosse e una polmonite necrotizzante non distinguibile dalle polmoniti sostenute da altri Gram-negativi. Venivano descritte infezioni fulminanti caratterizzate da cianosi, tachipnea, abbondante espettorato e interessamento sistemico. La radiografia del torace mostrava una polmonite bilaterale spesso con addensamenti nodulari con o senza cavitazioni. Attualmente questa presentazione è molto rara; oggi, infatti, il paziente tipico è quello sottoposto a ventilazione, con infiltrati lentamente progressivi e colonizzato da giorni da *P. aeruginosa*. Nonostante in alcuni casi vi possa essere una rapida progressione, in 48-72 ore, queste rimangono delle eccezioni. Gli addensamenti nodulari non sono frequenti, sebbene possano avere comunque un'evoluzione necrotica. Forme di polmonite necrotizzante sono state osservate anche in comunità, per esempio dopo l'inalazione di vapore di vasche idromassaggio contaminate da *P. aeruginosa*. Nel paziente tipico vi sono anche febbre, leucocitosi, espettorato purulento e la radiografia del torace mostra nuovi infiltrati o il peggioramento di addensamenti preesistenti. All'esame obiettivo del torace generalmente si apprezzano rantoli e riduzione del murmure vescicolare, anche se tali reperti sono abbastanza frequenti nei pazienti sottoposti a ventilazione. La presenza nell'espettorato di polimorfonucleati dopo colorazione di Gram unita a una coltura positiva per *P. aeruginosa* suggerisce la diagnosi di polmonite acuta da *Pseudomonas*. L'opinione emergente è che siano necessarie procedure invasive (lavaggio broncoalveolare o campioni provenienti da *brushing* delle basse vie aeree) per ottenere materiale per esami colturali quantitativi polmonari in modo da diagnosticare in maniera circostanziata la presenza di polmoniti da *P. aeruginosa* ed evitare un abuso di chemioterapici.

T POLMONITI ACUTE

(Tab. 145-2) I risultati della terapia delle polmoniti da *P. aeruginosa* non sono soddisfacenti. Gli studi riportano tassi di mortalità del 40-80%, ma non è chiaro quanti di questi decessi siano dovuti alle patologie concomitanti. I farmaci di scelta utilizzati nelle polmoniti da *P. aeruginosa* sono simili a quelli somministrati nelle infezioni sistemiche. La terapia d'elezione è una β-lattamina attiva verso *P. aeruginosa*. I fallimenti terapeutici erano molto frequenti quando veniva utilizzato un aminoglicoside in monoterapia, probabilmente per il suo legarsi alle secrezioni delle vie aeree. Per tale ragione i casi complessi non possono essere trattati mediante l'inclusione di un aminoglicoside nel regime terapeutico utilizzato contro microrganismi ampiamente sensibili, specialmente per l'evidenza che gli aminoglicosidi non sono attivi in modo ottimale nei polmoni alle concentrazioni normalmente raggiunte dopo la somministrazione ev. Nonostante tutto, gli aminoglicosidi sono comunemente utilizzati nella pratica clinica. Alcuni esperti suggeriscono che una combinazione di un agente β-lattamico e di un fluorochinolone attivo contro *P. aeruginosa* possa essere adeguata.

Infezioni croniche del tratto respiratorio *P. aeruginosa* è responsabile di infezioni croniche delle vie respiratorie associate a numerose condizioni patologiche sottostanti o predisponenti, più comunemente la fibrosi cistica nelle popolazioni caucasiche (Cap. 253). In alcune popolazioni asiatiche con panbronchiolite cronica o diffusa, una patologia a eziologia non chiara, è stata osservata una condizione di colonizzazione cronica a partire dalla prima infanzia. *P. aeruginosa* è anche uno dei microrganismi che colonizza i bronchi danneggiati nelle bronchiectasie, una malattia secondaria a più fattori, nella quale profonde alterazioni strutturali delle vie respiratorie comportano una stasi delle secrezioni.

T INFEZIONI CRONICHE DEL TRATTO RESPIRATORIO

La gestione ottimale delle infezioni croniche polmonari da *P. aeruginosa* non è ancora stata determinata, ma si tende a trattare questi pazienti sulla base dell'antibiogramma. In questi pazienti vi è una risposta clinica alla terapia anti-*Pseudomonas*, ma raramente si riesce a eradicare questo microrganismo. Non riuscendo nell'eradicazione, l'obiettivo del trattamento delle infezioni croniche è reprimere l'esacerbazione dell'infiammazione. I regimi terapeutici utilizzati sono simili a quelli utilizzati per le polmoniti, ma in questi casi un aminoglicoside è quasi sempre aggiunto perché i ceppi resistenti sono frequenti nelle forme croniche. Sarebbe meglio utilizzare una preparazione somministrabile per via inalatoria per raggiungere concentrazioni farmacologiche adeguate a livello dell'apparato respiratorio.

Infezioni endovascolari Le endocarditi infettive causate da *P. aeruginosa* sono prevalenti nei tossicodipendenti che fanno uso di droghe ev, nei quali sono interessate le valvole native. Questo microrganismo è stato però isolato anche in endocarditi su valvola protesica. I punti di danno delle valvole native dovuti all'introduzione di materiale estraneo, come talco o fibre, sono probabilmente dei siti di attacco del batterio alle valvole cardiache. Le manifestazioni cliniche dell'endocardite da *P. aeruginosa* sono sovrapponibili a quelle delle altre forme di endocarditi nei tossicodipendenti, tranne per il fatto che in questo caso la malattia ha un andamento più indolente rispetto all'endocardite da *S. aureus*. Sebbene nella maggior parte dei casi vi sia un coinvolgimento del cuore destro, non è raro l'interessamento del sinistro e frequente è la malattia multivalvolare. La febbre è una comune manifestazione clinica, come anche l'interessamento polmonare secondario a embolizzazione settica, perciò i pazienti possono presentare dolore toracico ed emottisi. Il coinvolgimento del cuore sinistro può portare a segni di insufficienza cardiaca, di embolizzazione sistemica e di localizzazione cardiaca come ascessi del seno di Valsalva e disturbi di conduzione. Le manifestazioni cutanee sono rare in questa forma e non è presente ectima gangrenoso. La diagnosi si basa sulla positività delle emocolture associata alla presenza di segni clinici di endocardite.

T INFEZIONI ENDOVASCOLARI

(Tab. 145-2) È abitudine utilizzare una combinazione di antibiotici nelle endocarditi da *P. aeruginosa* per lo sviluppo di resistenze in corso di monoterapia con una β-lattamina anti-*Pseudomonas*. Non è chiaro quale sia la miglior combinazione, dal momento che tutte quelle utilizzate hanno fallito. I casi di endocardite da *P. aeruginosa* che recidivano durante il trattamento o che non rispondono alla terapia in atto sono spesso causate da ceppi resistenti e possono richiedere un approccio chirurgico. Altre considerazioni sulla sostituzione valvolare sono sovrapponibili a quelle effettuate per le altre forme di endocardite (Cap. 118).

Infezioni ossee e articolari Sebbene *P. aeruginosa* causi raramente infezioni ossee e articolari, batteriemie da *P. aeruginosa* o endocarditi infettive causate dall'introduzione di sostanze illecite spesso portano a osteomieliti vertebrali e artriti dell'articolazione sterno-claveare. Il quadro clinico di un'osteomielite vertebrale da *P. aeruginosa* è meno acuto di quello di un'infezione stafilococcica. La durata dei sintomi nei tossicodipendenti con osteomielite vertebrale da *P. aeruginosa* può variare da settimane a mesi. La febbre non è sempre presente; quando presente, tende a essere su valori bassi. Si può documentare una modesta tensione nel sito di infezione. Le emocolture sono solitamente negative, a meno che sia presente una concomitante endocardite. Si ha solitamente un incremento della VES. L'osteomielite vertebrale da *P. aeruginosa* è stata riscontrata anche negli anziani, nei quali ha spesso origine da infezioni delle vie urinarie. L'infezione solitamente coinvolge il tratto lombosacrale per l'elevata vascolarizzazione venosa (plesso di Batson) tra la spina lombosacrale e la pelvi. L'artrite settica sterno-claveare da *P. aeruginosa* viene osservata quasi esclusivamente nei tossicodipendenti. Questa patologia può presentarsi in associazione o meno a endocardite e spesso il sito originario d'infezione non viene identificato. La radiografia mostra un coinvolgimento dell'articolazione o dell'osso. Il trattamento di queste forme porta solitamente a guarigione.

L'osteomielite del piede da *P. aeruginosa* segue, nella maggior parte dei casi, ferite da puntura attraverso scarpe di tela e spesso riguarda i bambini. La principale manifestazione clinica è il dolore a livello del piede, talvolta associato a una cellulite superficiale che circonda la ferita e a una certa tensione alla palpazione profonda. Possono essere coinvolte più articolazioni od ossa del piede. Solitamente non sono presenti sintomi sistemici e le emocolture sono spesso negative. La radiografia può essere normale o meno, mentre la scintigrafia ossea e gli studi RM sono solitamente positivi. L'agoaspirato sovente permette la diagnosi. Un precoce intervento chirurgico con esplorazione del punto d'ingresso del corpo estraneo e pulizia delle ossa e delle cartilagini coinvolte è generalmente raccomandato in associazione alla terapia antibiotica.

Infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) Le infezioni del SNC da *P. aeruginosa* sono rare. Il coinvolgimento del SNC è generalmente secondario a interventi chirurgici o a traumi cranici e la forma clinica più frequente è una meningite postchirurgica o postraumatica. Le infezioni subdurali o epidurali soltanto occasionalmente sono dovute a contaminazione diretta di queste aree. Sono stati descritti ascessi cerebrali da embolizzazione settica in pazienti tossicodipendenti con endocardite. L'esame chimico fisico del liquor nelle meningiti da *P. aeruginosa* non mostra significative differenze rispetto a quello ottenuto in menigiti batteriche di altra natura.

T INFEZIONI DEL SNC

(Tab. 145-2) Il trattamento delle meningiti da *P. aeruginosa* è alquanto difficile; sono state pubblicate poche informazioni e non sono mai stati effettuati studi caso-controllo. Comunque, vanno applicati i principi generali del trattamento delle meningiti, compresa la somministrazione di un antibiotico battericida ad alte dosi che raggiunga elevate concentrazioni a livello del liquor. La molecola sul cui impiego è presente il maggior numero di pubblicazioni è ceftazidime, ma sono state utilizzate con successo anche altre β-lattamine anti-*Pseudomonas* che raggiungono elevate concentrazioni nel liquor, come cefepime e meropenem. Altre forme di infezione da *P. aeruginosa* a carico del SNC come ascessi cerebrali, empiema epidurale e subdurale, richiedono un drenaggio chirurgico associato alla terapia antibiotica.

Infezioni oculari Le infezioni oculari dovute a *P. aeruginosa* si presentano solitamente come il risultato dell'inoculazione diretta nei tessuti in seguito a un trauma o a un danno superficiale dovuto all'utilizzo di lenti a contatto. Le più frequenti forme di patologia oculare sono cheratiti e ulcere corneali e sono, come già detto, associate all'impiego di lenti a contatto, in particolare a quelle di uso prolungato. Le cheratiti possono presentarsi con forme a progressione rapida o lenta, anche se la forma classicamente descritta evolve in circa 48 ore fino a coinvolgere l'intera cornea con opacizzazione e in alcuni casi perforazione. Le cheratiti da *P. aeruginosa* sono quindi considerate un'emergenza medica per la rapidità con cui progredisce la perdita del visus. Ma la più devastante infezione oculare da *P. aeruginosa* è l'endoftalmite secondaria a batteriemia. Tale patologia ha andamento fulminante con dolore importante, chemosi, riduzione dell'acuità visiva, uveite anteriore, coinvolgimento del vitreo e panoftalmite.

T INFEZIONI OCULARI

(Tab. 145-2) La terapia delle cheratiti da *P. aeruginosa* è basata sulla somministrazione di antibiotici topici. La terapia delle endoftalmiti comprende la somministrazione di alte dosi di antibiotici locali e sistemici (per raggiungere elevate concentrazioni di farmaco nell'occhio) e la vitrectomia.

Infezioni dell'orecchio Le infezioni da *P. aeruginosa* a carico dell'orecchio possono variare dalla semplice otite del nuotatore a una grave infezione mortale con importanti sequele neurologiche. L'otite del nuotatore è molto frequente nei bambini ed è il risultato dell'infezione della cute umida e macerata del condotto uditivo esterno. Nella maggior parte dei casi si risolve con il trattamento, ma in alcuni pazienti può evolvere in otorrea cronica. Il trattamento si basa sulla somministrazione di antibiotici topici sotto forma di soluzioni auricolari. Le forme più gravi di infezioni da *P. aeruginosa* che coinvolgono l'orecchio sono state chiamate con nomi diversi: due di queste denominazioni, otite esterna maligna e otite esterna necrotizzante, sono utilizzate per descrivere la stessa patologia. Tale patologia era in origine descritta nei pazienti diabetici anziani, in cui si verifica ancora nella maggior parte dei casi. Tuttavia, è stata descritta anche in pazienti con AIDS, in pazienti anziani non diabetici e in pazienti immunocompromessi. I sintomi di presentazione usuali sono riduzione della capacità uditiva e dolore, che può essere severo e lancinante. Il padiglione è di solito dolente e il canale uditivo esterno può essere sensibile. Il canale uditivo mostra quasi sempre segni di infiammazione, con tessuto di granulazione ed essudato. Dal trago, la dolorabilità può estendersi fino all'articolazione temporo-mandibolare e al processo mastoideo. Una minima parte dei pazienti presenta sintomi sistemici. I pazienti in cui la diagnosi è tardiva possono presentare paralisi dei nervi cranici o persino trombosi del seno cavernoso. La VES è costantemente aumentata (>100 mm/h). La diagnosi viene fatta con la sola clinica nei casi gravi; tuttavia, il gold standard è la positività alla scintigrafia ossea con tecnezio 99 in un paziente con un'otite esterna dovuta a *P. aeruginosa*. Nei pazienti diabetici una scintigrafia ossea positiva costituisce un'evidenza presuntiva per la diagnosi e dovrebbe portare a una conferma bioptica o a una terapia empirica.

T INFEZIONI DELL'ORECCHIO

(Tab. 145-2) Vista l'infezione della cartilagine dell'orecchio, a volte con il coinvolgimento del mastoide o della rocca petrosa, i pazienti con otite esterna maligna (necrotizzante) vengono trattati come per le osteomieliti.

Infezioni delle vie urinarie Le infezioni delle vie urinarie (IVU) da *P. aeruginosa* solitamente insorgono come complicanza di un corpo estraneo nel tratto urinario, per un'ostruzione del sistema genitourinario o in seguito a manovre strumentali o chirurgiche a carico dello stesso. Sono state descritte anche in pazienti pediatrici non ospedalizzati senza calcoli né evidenti ostruzioni.

T INFEZIONI DEL TRATTO URINARIO

(Tab. 145-2) Nella maggior parte dei casi, le IVU da *P. aeruginosa* sono considerate infezioni complicate che necessitano un trattamento più lungo rispetto alle cistiti non complicate. Generalmente è sufficiente un trattamento di 7-10 giorni, fino a un massimo di due settimane in caso di pielonefrite. Cateteri urinari, stent o calcoli andrebbero rimossi per prevenire recidive, che sono frequenti e spesso non dovute tanto a resistenze quanto ad altri fattori quali la presenza di un corpo estraneo lasciato in sede o al persistere di un'ostruzione.

Infezioni della cute e dei tessuti molli Oltre al pioderma gangrenoso dei pazienti neutropenici (descritto in precedenza in questo capitolo), sono state ampiamente descritte follicoliti e altre lesioni papulari o vescicolari dovute a *P. aeruginosa*, collettivamente denominate dermatiti. Molte epidemie sono state attribuite a vasche idromassaggio, acque termali e piscine. Per prevenire questi episodi, la crescita di *P. aeruginosa* nelle case e negli ambienti ricreativi deve essere controllata mediante appropriata clorazione dell'acqua. Molti casi di follicolite da vasca idromassaggio si autolimitano e necessitano solamente dell'interruzione all'esposizione alle acque contaminate.

Le infezioni interdigitali si verificano soprattutto nei Paesi tropicali e la paronichia da *P. aeruginosa* è denominata "sindrome dell'unghia verde" ed è causata dalle frequenti immersioni delle mani in acqua. La colorazione verde è data dalla diffusione di piocianina nel letto ungueale. *P. aeruginosa* continua a essere in alcune parti del mondo una causa importante di infezione nelle ustioni, il cui trattamento andrebbe lasciato nelle mani degli specialisti.

Infezioni nei pazienti febbrili neutropenici *P. aeruginosa* è storicamente il microrganismo contro il quale, nei pazienti febbrili neutropenici, la terapia antibiotica empirica è sempre stata essenziale. Negli anni Sessanta e nei primi anni Settanta, l'infezione da *P. aeruginosa* si verificava comunemente in questi pazienti, con un elevato tasso di mortalità. Sebbene nei Paesi occidentali siano ora meno comuni, la loro importanza non è diminuita, visto il persistere di un elevato tasso di mortalità. In altre parti del mondo, *P. aeruginosa* continua a essere un problema significativo nei pazienti febbrili neutropenici, causando un numero di infezioni più elevato di qualsiasi altro singolo organismo. Per esempio, in uno studio condotto nel subcontinente indiano, *P. aeruginosa* era responsabile del 28% delle infezioni documentate in 499 pazienti febbrili neutropenici e in un altro studio del 31% di infezioni. In un ampio studio giapponese sulle infezioni in pazienti con leucemia, *P. aeruginosa* era la più frequente causa documentata di infezione batterica. In studi condotti in Nord America, Europa del nord e Australia l'incidenza di batteriemia da *P. aeruginosa* in pazienti febbrili neutropenici era piuttosto variabile. In una revisione di 97 studi pubblicati tra il 1987 e il 1994, l'incidenza riportata era dell'1-2,5% tra i pazienti neutropenici febbrili a cui era stata somministrata una terapia antibiotica empirica e del 5-12% tra i pazienti con infezioni documentate dal punto di vista microbiologico. Le più comuni sindromi cliniche riscontrate sono state batteriemia, polmonite e infezione dei tessuti molli che si manifestava principalmente come ectima gangrenoso.

T INFEZIONI NEI PAZIENTI FEBBRILI NEUTROPENICI

(Tab. 145-2) Rispetto a quanto accadeva tre decenni fa, molti studi hanno riportato un miglioramento nei tassi di risposta alla terapia antibiotica: uno studio condotto su 127 pazienti ha dimostrato una riduzione del tasso di mortalità dal 71 al 25% dopo l'introduzione di ceftazidime e imipenem. Poiché i neutrofili (le normali difese dell'ospite nei confronti di questo microrganismo) sono assenti nei pazienti febbrili neutropenici, per il trattamento della batteriemia da *P. aeruginosa* e in queste condizioni dovrebbero essere utilizzate dosi massimali di antibiotici β-lattamici anti-*Pseudomonas*.

Infezioni in pazienti con AIDS Prima dell'avvento della terapia antiretrovirale nei pazienti affetti da AIDS sono state documentate infezioni da *P. aeruginosa* sia acquisite in comunità sia ospedaliere. Dall'introduzione degli inibitori delle proteasi, le infezioni da *P. aeruginosa* nei pazienti con AIDS sono state osservate meno frequentemente, ma si verificano ancora, in particolare come sinusiti. La presentazione clinica dell'infezione da *P. aeruginosa* in questi pazienti (specialmente polmoniti e batteriemie) è particolare in quanto, sebbene la malattia possa apparire non grave, può comunque essere fatale. I pazienti con batteriemia possono presentare solamente febbricola ed ectima gangrenoso. La batteriemia può essere presagio di una malattia sottostante in un altro apparato (spesso polmonite o sinusite). La polmonite, con o senza batteriemia, è forse il tipo più comune di infezione da *P. aeruginosa* nei pazienti affetti da AIDS. Questi pazienti affetti da polmonite presentano i classici segni e sintomi di polmonite come febbre, tosse produttiva e dolore toracico. L'infezione può essere lobare o multilobare e non mostra una predisposizione per particolari localizzazioni. La caratteristica principale è un'elevata frequenza di cavitazione.

T INFEZIONI NEI PAZIENTI AFFETTI DA AIDS

La terapia per ciascuna condizione nei pazienti affetti da AIDS non è differente da quella adottata negli altri pazienti. Tuttavia, sono molto frequenti recidive se la conta dei CD4+ del paziente sale sopra i 50/μl o la terapia antibiotica soppressiva è sospesa. Per cercare di migliorare le cure e prevenire le recidive, si tende a prolungare la terapia rispetto ai pazienti immunocompetenti.

Infezioni da agenti multiresistenti (Tab. 145-2) *P. aeruginosa* è famosa per le sue resistenze agli antibiotici. Negli ultimi tre decenni l'impatto delle resistenze è stato ridotto al minimo dal rapido sviluppo di potenti farmaci anti-*Pseudomonas*. Tuttavia, la situazione è recentemente cambiata a causa della selezione nel mondo di ceppi che portano determinanti che mediano la resistenza a β-lattamine, fluorochinoloni e aminoglicosidi. Questa situazione si è verificata per il mancato sviluppo di nuove classi di farmaci attivi

contro *P. aeruginosa* negli ultimi due decenni. I medici ora ricorrono a farmaci come colistina o polimixina, che sono stati scartati decine d'anni fa. Questo approccio alternativo al trattamento delle infezioni da ceppi multiresistenti di *P. aeruginosa* è stato utilizzato per la prima volta tempo fa nei pazienti affetti da fibrosi cistica, che ricevevano colistina (polimixina E) ev e mediante aerosol nonostante la sua tossicità renale. La colistina è divenuta rapidamente la prima scelta come ultima risorsa anche nei pazienti non affetti da fibrosi cistica ma con infezione da *P. aeruginosa* multiresistente.

L'evoluzione clinica delle infezioni da *P. aeruginosa* multiresistente trattate con colistina è difficile da giudicare dai case report, specialmente per l'impiego di numerosi farmaci nel trattamento di questi pazienti solitamente complessi. Sebbene i primi studi mostrassero un'efficacia relativa e serie nefrotossicità e neurotossicità, quelli più recenti sono stati più incoraggianti. Poiché la colistina mostra *in vitro* sinergia con altri agenti antimicrobici, è possibile ridurre il suo dosaggio, e quindi la sua tossicità, quando viene utilizzata in combinazione con farmaci come rifampicina e β-lattamine; tuttavia, non vi sono ancora studi su animali o sull'uomo che supportino questa tesi.

ALTRE PSEUDOMONAS

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia è il solo potenziale patogeno per l'uomo all'interno di un gruppo eterogeneo di organismi trovato nella rizosfera (cioè il terreno che circonda le radici delle piante). L'organismo è un opportunista che si acquisisce nell'ambiente, ma ha una capacità molto inferiore di *P. aeruginosa* nel colonizzare pazienti o causare infezioni. L'immunocompromissione non è sufficiente a causare tali eventi; piuttosto, sono necessarie alterazioni importanti della flora umana perché *S. maltophilia* possa insediarsi. Infatti, molti casi di infezione umana si verificano nel contesto di terapie antibiotiche ad ampio spettro con agenti come cefalosporine di ultima generazione e carbapenemi, che eradicano la flora normale e gli altri patogeni. La notevole capacità di *S. maltophilia* di resistere virtualmente a tutte le classi di antibiotici è attribuibile alla presenza di pompe di efflusso per antibiotici e di due β-lattamasi (L1 e L2) che mediano la resistenza alle β-lattamine, inclusi i carbapenemi. Fortunatamente la virulenza di *S. maltophilia* sembra essere limitata. Sebbene una serina proteasi sia presente in alcuni ceppi, la virulenza è probabilmente il risultato della risposta infiammatoria dell'ospite a componenti del microrganismo come LPS e flagellina. *S. maltophilia* si trova più comunemente nel tratto respiratorio di pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, dove è spesso difficile fare una distinzione tra il suo ruolo di colonizzatore e quello di patogeno. Tuttavia, *S. maltophilia* causa polmoniti e batteriemie in questi pazienti e ha portato spesso a shock settico. È inoltre comune in infezioni associate a cateteri venosi centrali (con o senza batteriemia), più spesso in pazienti affetti da cancro. *S. maltophilia* è una causa rara di ectima gangrenoso nei pazienti neutropenici. È stato isolato da circa il 5% dei pazienti con fibrosi cistica, ma non sembra essere un patogeno significativo in questa condizione.

T *S. MALTOPHILIA*

L'intrinseca resistenza di *S. maltophilia* alla maggior parte degli antibiotici rende queste infezioni difficili da trattare. Gli antibiotici a cui è più spesso (ma non costantemente) sensibile sono trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX), ticarcillina clavulanato e levofloxacina (Tab. 145-2). Di conseguenza, una combinazione di TMP-SMX e ticarcillina/clavulanato è raccomandata come terapia iniziale. I cateteri devono essere rimossi nel trattamento delle batteriemie per accelerare le cure e prevenire le recidive. Il trattamento delle VAP dovute a *S. maltophilia* è molto più difficile di quello delle batteriemie, con frequente insorgenza di resistenza durante la terapia.

Burkholderia cepacia

B. cepacia ha guadagnato una certa fama a causa della sindrome rapidamente fatale con insufficienza respiratoria e setticemia in pazienti affetti da fibrosi cistica, nota come sindrome cepacia. Precedentemente era noto come patogeno nosocomimale antibioticoresistente (perciò chiamato *P. cepacia*) in pazienti ricoverati in terapia intensiva. I pazienti con malattia granulomatosa cronica sono predisposti a malattia polmonare da *B. cepacia* L'organismo è stato riclassificato in nove sottogruppi, di cui soltanto alcuni sono comuni nei pazienti con fibrosi cistica. *B. cepacia* è un microrganismo ambientale che dimora negli ambienti umidi e si trova nella rizosfera. Questo organismo possiede molteplici fattori di virulenza, che possono giocare un ruolo chiave nelle malattie, così come fattori di colonizzazione, che lo rendono in grado di legarsi alle secrezioni polmonari; tale capacità può spiegare la predilezione di *B. cepacia* per i polmoni dei pazienti affetti da fibrosi cistica. *B. cepacia* secerne elastasi e possiede i componenti per un sistema di secrezione di tossine simile a quello di *P. aeruginosa*; il suo LPS sembra essere il più potente LPS nello stimolare la risposta infiammatoria nei polmoni e può essere la causa della malattia polmonare osservata nella sindrome cepacia. Il microrganismo può penetrare nella superficie endoteliale in virtù della sua motilità e dell'inibizione della risposta immune naturale dell'ospite. Oltre a infettare i polmoni dei soggetti affetti da fibrosi cistica, *B. cepacia* sembra essere un agente colonizzatore durante le terapie antibiotiche ad ampio spettro ed è una causa di VAP, infezioni associate a cateteri e infezioni di ustioni.

T *B. CEPACIA*

B. cepacia è intrinsecamente resistente a molti antibiotici, perciò il trattamento deve essere scelto in base alle sensibilità. TMP-SMX, meropenem e doxiciclina sono gli agenti più efficaci *in vitro* e possono essere impiegati come farmaci di prima linea (Tab. 145-2). Alcuni ceppi sono sensibili alle cefalosporine di terza generazione e ai fluorochinoloni, quindi tali farmaci possono essere utilizzati contro organismi che si sono dimostrati suscettibili. La terapia di combinazione per infezioni polmonari severe, come nei pazienti con fibrosi cistica, è consigliata per ceppi mutiresistenti. Tuttavia, la combinazione di meropenem e TMP-SMX può essere antagonistica. Si sono osservati casi di resistenza a tutti i farmaci utilizzati in terapia.

Burkholderia pseudomallei

B. pseudomallei è l'agente responsabile della melioidosi, una malattia dell'uomo e degli animali che è geograficamente ristretta al sud-est asiatico e al nord dell'Australia, con casi sporadici in Paesi come l'India e la Cina. Questo microrganismo può essere isolato da individui che tornano direttamente da queste regioni endemiche o da personale militare che ha prestato servizio in regioni endemiche e che è tornato a casa dopo una sosta in Europa. I sintomi di questa malattia possono svilupparsi soltanto in un periodo successivo a causa dell'abilità di questo microrganismo di causare infezioni latenti. *B. pseudomallei* si trova nel terreno e nell'acqua. L'uomo e l'animale si infettano mediante inoculazione, inalazione o ingestione; solo raramente il microrganismo si trasmette da persona a persona. L'uomo non può essere colonizzato senza essere infetto. Tra *Pseudomonas*, *B. pseudomallei* è forse la più virulenta. La defedazione dell'ospite non è un requisito essenziale per la malattia, sebbene molti pazienti abbiano delle comuni malattie sottostanti (per es., il diabete o l'insufficienza renale). *B. pseudomallei* è un microrganismo intracellulare facoltativo la cui replicazione all'interno dei polimorfonucleati e dei macrofagi è permessa dalla presenza di una capsula di polisaccaride. Inoltre, il microrganismo possiede elementi di un sistema di secrezione di tipo III che gioca un importante ruolo nella sopravvivenza intracellulare. Durante l'infezione vi è una florida risposta infiammatoria il cui ruolo nella malattia non è ben chiaro.

B. pseudomallei causa un ampio spettro di malattie, che vanno da infezioni asintomatiche ad ascessi, polmoniti e malattie disseminate. Nelle aree endemiche è un'importante causa di polmoniti fatali acquisite in comunità e setticemia con tassi di mortalità elevati come per esempio in Tailandia, dove raggiungono il 44%. Le infezioni polmonari acute sono le più comuni forme diagnosticate di melioidosi. Le polmoniti possono essere asintomatiche (con infiltrati prevalentemente ai lobi superiori alla radiografia del torace) o possono manifestarsi come grave polmonite necrotizzante. *B. pseudomallei* può anche causare infezioni polmonari croniche con manifestazioni sistemiche che mimano la sintomatologia tubercolare con tosse cronica, febbre, emottisi, sudorazioni notturne e cavitazioni polmonari. Oltre alle polmoniti, *B. pseudomallei* può provocare ulcere cutanee associate a linfangiti e a linfoadenopatie locoregionali. Diffondendosi dai polmoni o dalla cute, come accade molto spesso nei pazienti debilitati, può dare origine a forme setticemiche di melioidosi caratterizzate da un'elevata mortalità.

T *B. PSEUDOMALLEI*

B. pseudomallei è sensibile alle ultime penicilline, cefalosporine e carbapenemici. Il trattamento si divide in due stadi: una prima fase intensiva di due settimane con ceftazidime o un carbapenemico seguita da almeno 12 settimane di terapia orale con TMP-SMX per eradicare il microrganismo e prevenire le recidive. La possibilità di utilizzare *B. psuedomallei* come potenziale arma biologica ha portato interesse nella ricerca di un vaccino.

Burkholderia mallei

B. mallei è responsabile della morva, una patologia ghiandolare equina, presente in Africa, Asia e Sud America. Questo microrganismo è stato eradicato dall'Europa e dal Nord America decenni fa. L'ultimo caso osservato negli Stati Uniti risale al 2001 e interessava un tecnico di laboratorio; prima di allora non si osservavano casi dal 1949. A differenza degli altri microrganismi affrontati nel capitolo, *B. mallei* non è un microrganismo ambientale e non sopravvive al di fuori dell'ospite equino. Di conseguenza, l'infezione da *B. mallei* è una malattia occupazionale per allevatori di cavalli, macellai di carne equina e veterinari di quelle aree del mondo dove ancora è presente. La capsula polisaccaridica ne determina la virulenza; i pazienti diabetici sembrano essere più suscettibili a questa infezione. *B. mallei* si trasmette dagli animali all'uomo attraverso l'inoculazione nella cute, dove causa un'infezione locale con noduli e linfadenite. Frequente è anche il riscontro di lonfoadenopatie locoregionali. Le secrezioni respiratorie di cavalli infetti sono estremamente contagiose; dopo l'inalazione possono comparire i segni clinici di una tipica polmonite, ma anche una forma acuta febbrile con ulcerazione tracheale. Il microrganismo può disseminare dalla cute o dai polmoni e causare setticemia con segni di sepsi. Tale forma è frequentemente associata a shock e ha un'elevata mortalità. L'infezione può cronicizzate e presentarsi con ascessi disseminati. L'infezione da *B. mallei* può insorgere precocemente, in uno o due giorni o, nella forma cutanea, non manifestarsi per mesi.

T *B. MALLEI*

Il pattern di sensibilità di *B. mallei* è sovrapponibile a quello di *B. pseudomallei*; inoltre, questo microrganismo è sensibile ai nuovi macrolidi, azitromicina e claritromicina. L'infezione da *B. mallei* andrebbe trattata con gli stessi farmaci e per lo stesso tempo della melioidosi.

BIBLIOGRAFIA

CHASTRE J et al: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. JAMA 290:2588, 2003

CURRIE BJ: *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*: Melioidosis and glanders, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2622–2632

JOHNSON MP, RAMPHAL R: Malignant external otitis: Report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. Rev Infect Dis 12:173, 1990

KALLEL H et al: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. Int J Antimicrob Agents 28:366, 2006

LODISE TP JR et al: Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob Agents Chemother 51:3510, 2007

MASCHMEYER G, GÖBEL UB: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2616–2622

MENDELSON MH et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in AIDS. Clin Infect Dis: 886, 1994

MICEK ST et al: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother 49:1306, 2005

OBRITSCH MD et al: Nosocomial infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology and treatment options. Pharmacotherapy 25:1353, 2006

PIER GB, RAMPHAL R et al: *Pseudomonas aeruginosa*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2587–2615

146 Salmonellosi

David A. Pegues, Samuel I. Miller

I batteri appartenenti al genere *Salmonella* sono altamente adattati alla crescita sia nell'uomo sia negli animali e sono in grado di causare un ampio spettro di malattie. La crescita di due sierotipi, *S. typhi* e *S. paratyphi*, è ristretta all'ospite umano, in cui questi microrganismi causano una febbre enterica (tifoide). I restanti sierotipi di *Salmonella* [salmonella non tifoide (*nontyphoidal* Salmonella, NTS) possono colonizzare il tratto intestinale di un esteso spettro di animali, inclusi mammiferi, rettili, uccelli e insetti. Più di 200 di questi sierotipi sono patogeni per l'uomo, nel quale spesso causano gastroenteriti, oltre a essere associati a infezioni localizzate e/o setticemie.

EZIOLOGIA

Questo numeroso genere di bacilli Gram-negativi compreso nella famiglia delle *Enterobacteriaceae* consiste di due specie: *S. choleraesuis*, che comprende a sua volta 6 sottogruppi, e *S. bongori*. Il sottogruppo I di *S. choleraesuis* raggruppa quasi tutti i sierotipi patogeni per l'uomo. Poiché la denominazione *S. choleraesuis* si riferisce a entrambe le specie e a un sierotipo, è stata raccomandata e adottata universalmente la denominazione di specie *S. enterica*. Secondo il moderno e corrente sistema di nomenclatura delle salmonelle, la denominazione completa *Salmonella enterica* sottogruppo *enterica* sierotipo *typhimurium* può essere abbreviata a *Salmonella* sierotipo *typhimurium* o semplicemente *Salmonella typhimurium*.

I membri dei sette sottogruppi di *Salmonella* sono classificati in più di 2400 sierotipi (*serovar*) sulla base di tre determinanti antigenici maggiori: l'antigene somatico O (componente lipopolisaccaridico – LPS – della parete cellulare), l'antigene di superficie Vi (limitato a *S. typhi* e *S. paratyphi* C) e l'antigene flagellare H. Per semplicità, la maggior parte dei sierotipi di *Salmonella* prende il nome dalla città in cui sono stati isolati e il sierotipo viene utilizzato come denominazione di specie.

Le salmonelle sono bacilli Gram-negativi, non sporigeni, anaerobi facoltativi di dimensioni pari a 2-3 per 0,4-0,6 μm. L'identificazione iniziale delle salmonelle nel laboratorio di microbiologia clinica è basata sulle caratteristiche di crescita. Le salmonella, come altre *Enterobacteriaceae*, producono acido dalla fermentazione del glucosio, riducono i nitrati e non producono citocromo ossidasi. Inoltre, tutte le salmonella, eccetto *S. gallinarum-pullorum*, sono mobili grazie a flagelli distribuiti su tutta la superficie (peritrichi) e tutte, tranne *S. typhi*, producono gas (H_2S) dalla fermentazione dello zucchero. Va inoltre notato che soltanto l'1% degli isolati fermenta il lattosio ed è necessario un elevato indice di sospetto per identificare questi rari isolati.

Sebbene la sierotipizzazione di tutti gli antigeni di superficie possa essere utilizzata per una prima identificazione, la maggior parte dei laboratori utilizza poche semplici reazioni di agglutinazione che definiscono sierogruppi (A, B, C_1, C_2, D ed E) sulla base della reattività verso antisieri anti-antigene somatico O. I ceppi di questi sei sierogruppi causano circa il 99% delle infezioni da *Salmonella* negli umani e negli animali a sangue caldo. I metodi di tipizzazione molecolare, compresa la *pulsed-field gel* elettroforesi, sono utilizzati per individuare uno specifico ceppo di *Salmonella* all'interno di un sierotipo responsabile di un evento epidemico.

PATOGENESI

Tutte le infezioni da *Salmonella* iniziano con l'ingestione dei microrganismi con cibi o bevande contaminate. La dose infettante di *Salmonella* varia da 10^3 a 10^6 unità formanti colonie (*colony forming units*, CFU). Condizioni che fanno diminuire l'acidità gastrica (età inferiore a un anno, ingestione di antiacidi o malattia acloridrica) o condizioni in cui è ridotta l'integrità intestinale (malattia infiammatoria intestinale, storia di interventi chirurgici sul tratto gastroenterico o alterazioni della flora intestinale per assunzione di antibiotici) aumentano la suscettibilità all'infezione da *Salmonella*.

Una volta raggiunto l'intestino tenue, questi microrganismi penetrano nella parete mucosa e in seguito oltrepassano la parete per endocitosi attraverso le cellule fagocitiche (M) che si trovano nelle placche di Peyer. Le salmonelle possono inoltre innescare la formazione di ripiegature di membrana sulle normali cellule epiteliali non fagocitiche. Queste pieghe sporgono all'esterno e racchiudono agglomerati di batteri all'interno di voluminose vescicole mediante un processo chiamato *endocitosi batterio-mediata* (*bacteria-mediated-endocytosis*, BME). La BME dipende dalla liberazione diretta di proteine di *Salmonella* nel citoplasma di cellule epiteliali mediante un sistema batterico di secrezione specializzato (secrezione di tipo III). Queste proteine batteriche mediano alterazioni dell'actina nel citoscheletro, necessarie per l'ingresso di *Salmonella*.

Dopo aver attraversato la barriera epiteliale dell'intestino tenue, *S. typhi* e *S. paratyphi*, agenti causali della febbre enterica (tifoide), sono fagocitate dai macrofagi. Queste salmonelle sopravvivono all'attività antimicrobica del

macrofago grazie alla percezione di segnali ambientali che innescano alterazioni nei sistemi di regolazione dei batteri fagocitati. Per esempio, PhoP/PhoQ (il sistema di regolazione meglio caratterizzato) attiva l'espressione di proteine sulla membrana esterna e media modificazioni di LPS, così che la superficie esterna dei batteri possa resistere all'attività microbicida e, potenzialmente, alterare i segnali della cellula ospite. Inoltre, le salmonelle codificano un secondo sistema di secrezione di tipo III, che dal fagosoma libera direttamente proteine batteriche nel citoplasma del macrofago. Questo sistema di secrezione è essenziale per la sopravvivenza del batterio all'interno dei macrofagi.

Una volta fagocitate, le salmonelle si disseminano in tutto l'organismo all'interno dei macrofagi attraverso le vie linfatiche e colonizzano i tessuti reticoloendoteliali (fegato, milza, linfonodi e midollo osseo). Durante questa fase iniziale di incubazione, i pazienti sviluppano pochi segni e sintomi o rimangono totalmente asintomatici. I segni e i sintomi, che comprendono febbre e dolori addominali, derivano probabilmente dalla secrezione di citochine da parte dei macrofagi e delle cellule epiteliali in risposta al riconoscimento da parte dei recettori dell'immunità innata di prodotti batterici quando la replicazione dei batteri ha raggiunto un valore critico. Per esempio, lo sviluppo dell'epatosplenomegalia è probabilmente legato al coinvolgimento di cellule mononucleate e allo sviluppo di una risposta immune cellulo-mediata contro la colonizzazione di *S. typhi*. Il coinvolgimento di ulteriori cellule mononucleate e linfociti nelle placche di Peyer nel corso delle settimane dopo l'iniziale colonizzazione/infezione può comportare un marcato ingrandimento e la necrosi della placche stesse, mediati dall'apoptosi cellulare indotta dai prodotti batterici e dalla risposta infiammatoria.

Al contrario del tifo, caratterizzato da infiltrazione di cellule mononucleate nella mucosa dell'intestino tenue, le gastroenteriti da *Salmonella* non tifoidea (NTS) sono caratterizzate da massiva infiltrazione di polimorfonucleati (PMN) nella mucosa del piccolo e del grande intestino. Questa risposta sembra dipendere dall'induzione dell'interleuchina (IL) 8, un potente fattore chemiotattico per i neutrofili secreto dalle cellule intestinali come risultato della colonizzazione da *Salmonella* e della traslocazione di proteine batteriche nel citoplasma della cellula ospite. La degranulazione e il rilascio di sostanze tossiche da parte dei neutrofili possono provocare danno della mucosa intestinale con conseguente diarrea infiammatoria che si osserva nelle gastroenteriti non tifoidee.

FEBBRE ENTERICA (TIFOIDE)

La febbre tifoide è una malattia sistemica caratterizzata da febbre e dolore addominale, provocata dalla disseminazione di *S. typhi* e *S. paratyphi*. La malattia fu inizialmente chiamata febbre tifoide a causa della sua somiglianza clinica con il tifo petecchiale. Tuttavia, nei primi anni del diciannovesimo secolo, la febbre tifoide era già chiaramente definita come patologia a se stante sulla base dell'associazione dell'ingrandimento delle placche di Peyer e dei linfonodi mesenterici. Nel 1869, data la localizzazione anatomica dell'infezione, fu proposto il termine febbre enterica come denominazione alternativa, per distinguerla dal tifo petecchiale. In ogni caso le due denominazioni sono attualmente intercambiabili.

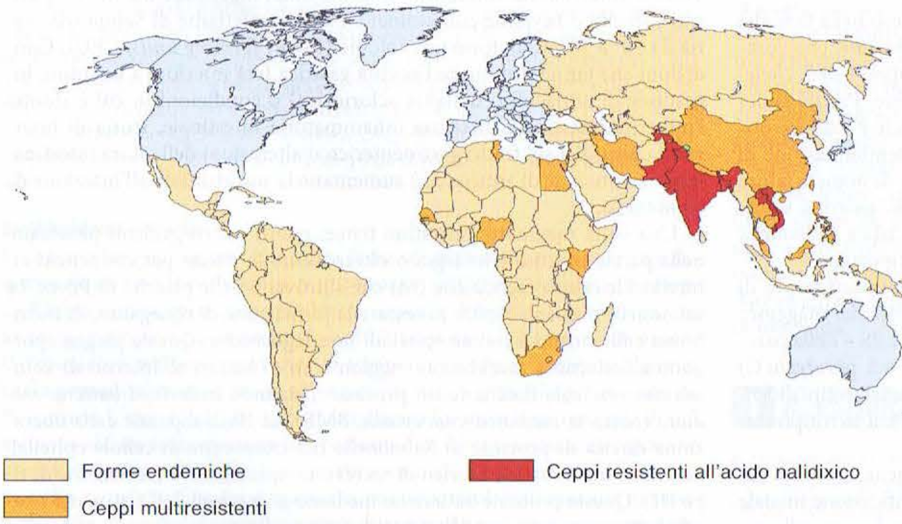


FIGURA 146-1 Distribuzione su scala mondiale delle resistenze di *S. typhi*, 1990-2002. (*Da:* Parry CM et al: *Typhoid fever. N Engl J Med* 347:1770, 2002. © 2002 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati; riproduzione autorizzata.)

EPIDEMIOLOGIA

A differenza degli altri sierotipi di *Salmonella*, gli agenti eziologici del tifo – *S. typhi* e i sierotipi A, B e C di *S. paratyphi* – non hanno altri ospiti conosciuti al di fuori dell'uomo. Nella maggior parte dei casi, si verifica per ingestione di cibi o acque contaminati con le feci di soggetti ammalati o portatori cronici asintomatici. È stata descritta anche trasmissione sessuale tra partner di sesso maschile. Gli operatori sanitari acquisiscono occasionalmente la febbre tifoide dopo esposizione a pazienti infettati o durante la gestione di campioni clinici e colturali.

Grazie al miglioramento delle norme per la manipolazione dei cibi e della depurazione di acque e fognature, il tifo è diventato un evento raro nei Paesi sviluppati. Al contrario, a livello mondiale, nel corso del 2002 sono stati stimati 22 milioni di casi di febbre enterica con 200 000 decessi. L'incidenza è molto elevata (più di 100 casi ogni 100 000 abitanti/anno) nell'Asia centromeridionale e sudorientale; valori più contenuti (10-100 casi ogni 100 000 abitanti/anno) nelle restanti regioni asiatiche, in Africa, America Latina e Oceania (fatta eccezione per l'Australia e la Nuova Zelanda). Una bassa incidenza si evidenzia nelle altre parti del globo. L'elevata incidenza di febbre enterica correla con uno scarso tenore igienico e con la mancanza di accesso ad acque potabili. Nelle regioni endemiche, la febbre enterica è più frequente nelle zone urbane che in quelle rurali e tra i bambini e gli adolescenti. I fattori di rischio comprendono acque e ghiaccio contaminati, allagamenti, cibi e bevande acquistate da venditori ambulanti, frutta e verdura crude coltivate in terreni concimati con liquame, contatti con familiari affetti da infezione acuta, assenza di igiene delle mani e di servizi igienici e presenza di una pregressa infezione da *Helicobacter pylori* (associata a una riduzione cronica di acidità gastrica). Si stima vi sia un caso di febbre paratifoide ogni quattro casi di febbre tifoide, ma l'incidenza delle infezioni da *S. paratyphi A* sembra in aumento soprattutto in India.

I primi ceppi di *S. typhi* multiresistenti (*multidrug-resistant*, MDR) comparvero nel 1989 in Cina e nel sud-est asiatico e da allora si sono diffusi in tutto il mondo (Fig. 146-1). Questi ceppi contengono plasmidi che codificano per la resistenza a cloramfenicolo, ampicillina e trimetoprim, antibiotici che sono stati a lungo utilizzati nel trattamento del tifo. In seguito all'incremento dell'uso di fluorochinoloni nel trattamento di forme multiresistenti, in India e in Vietnam si è assistito alla comparsa di ceppi di *S. typhi* e *paratyphi* con ridotta sensibilità a ciprofloxacina (MIC comprese tra 0,125 e 1 μg/ml) e conseguenti fallimenti terapeutici. Se si testa poi l'acido nalidixico, chinolonico di prima generazione, si osserva come non tutti i ceppi con ridotta sensibilità a ciprofloxacina siano resistenti a questa molecola.

L'incidenza di febbre tifoide tra i viaggiatori statunitensi è compresa tra 3 e 30 casi ogni 100 000 abitanti/anno. Dei 1393 casi riportati ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nel periodo compreso fra 1994 e 1999, il 74% era associato a un viaggio recente internazionale, in particolare verso mete quali India (30%), Pakistan (13%), Messico (12%), Bangladesh (8%), Filippine (8%) e Haiti (5%). Ugualmente, dei 356 casi riportati negli Stati Uniti nel 2003, circa il 74% si è verificato in persone che hanno viaggiato nelle precedenti 6 settimane; soltanto il 4% dei viaggiatori con diagnosi di febbre enterica riferiva di essersi vaccinato per *S. typhi* nei 5 anni precedenti. Ceppi MDR di *S. typhi* e *paratyphi* sono in aumento anche tra i viaggiatori. Negli anni 1996-97, l'80% dei viaggiatori statunitensi affetti da febbre enterica acquisita in Vietnam era infettato da ceppi di *S. typhi* MDR. Infine, del 25-30% dei casi acquisiti tra le mura domestiche, sempre negli Stati Uniti, la maggior parte si presenta in forma sporadica, mentre un 7% si è manifestato in piccoli focolai epidemici correlati all'assunzione di cibo contaminato o all'esposizione a portatori cronici non noti in precedenza. Infine, sono in aumento i casi (attualmente circa l'80%) di statunitensi nati all'estero che tornano per brevi periodi nei Paesi d'origine per motivi familiari.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il termine *febbre enterica* per il tifo non è una definizione appropriata, in quanto le caratteristiche salienti di questa patologia – febbre e dolore addominale – sono variabili. La febbre è documentata all'esordio in più del 75% dei casi, mentre il dolore addominale è riferito soltanto

del 30-40%. È pertanto necessario sospettare questa patologia sistemica potenzialmente fatale in pazienti che si presentano con febbre e storia recente di viaggi in Paesi in via di sviluppo.

Il periodo di incubazione medio di *S. typhi* è 10-14 giorni con una variabilità da 3 a 21 giorni e tale durata è verosimilmente in rapporto con l'entità dell'inoculo iniziale e con lo stato immunitario e di salute dell'ospite. Il sintomo principale è rappresentato da febbre persistente (38,8-40,5 °C), che può continuare per un periodo di 4 settimane se non trattata. *S. paratyphi A* sembra provocare una forma più lieve rispetto a *S. typhi* con sintomi prevalentemente gastrointestinali. Uno studio prospettico di 669 casi consecutivi di febbre enterica a Kathmandu, Nepal, ha evidenziato come le due forme fossero clinicamente indistinguibili. I sintomi riportati a una prima valutazione clinica includevano cefalea (80%), brividi (35-45%), tosse (30%), sudorazione (20-25%), mialgie (20%), malessere (10%) e artralgie (2-4%). I sintomi gastrointestinali comprendevano anoressia (55%), dolore addominale (30-40%), nausea (18-24%), vomito (18%) e diarrea (22-28%) più frequentemente della stipsi (13-16%). Segni clinici includono lingua impaniata (51-56%), splenomegalia (5-6%) e gonfiore addominale (4-5%).

Reperti obiettivi precoci della febbre tifoide comprendono: esantema (roseole tifose), epatosplenomegalia (3-6%), epistassi e bradicardia relativa. Le roseole tifose (Fig. 146-2) si presentano come un esantema maculopapulare debolmente color salmone, sfumato e localizzato soprattutto al tronco e al torace. L'esantema è evidente in circa il 30% dei pazienti al termine della prima settimana e si risolve nell'arco di 2-5 giorni senza lasciare traccia. I pazienti possono presentare due o tre *poussées* di lesioni e *Salmonella* può crescere dalle colture di biopsie di tali lesioni. La scarsa intensità dell'esantema lo rende difficile da individuare nei soggetti di pelle scura.

L'evoluzione della malattia a forme gravi (che si può presentare nel 10-15% dei pazienti) dipende da fattori dell'ospite (immunosoppressione, terapia antiacida, pregressa esposizione o vaccinazione), dalla virulenza del ceppo, dall'entità dell'inoculo e, infine, dalle scelte terapeutiche effettuate. Nella terza o quarta settimana di malattia si possono riscontrare emorragie gastrointestinali (10-20%) e perforazione intestinale (1-3%) come risultato dei fenomeni di iperplasia, ulcerazione e necrosi del sito iniziale di infiltrazione di *Salmonella* nelle placche di Peyer a livello ileocecale. Entrambe le complicanze sono potenzialmente letali e richiedono rapido ripristino di liquidi, intervento chirurgico, con copertura antibiotica ad ampio spettro per prevenire peritoniti polimicrobiche (Cap. 121) e trattamento delle emorragie gastrointestinali fino alla resezione intestinale. Le manifestazioni neurologiche si manifestano nel 2-40% dei pazienti e comprendono: meningiti, sindrome di Guillain-Barré, neuriti e sintomi neuropsichiatrici (descritti come "delirium confuso" o "coma vigile") con manipolazione di lenzuola o oggetti immaginari.

Le complicanze rare, la cui incidenza è ridotta da un pronto trattamento antibiotico, comprendono: coagulazione intravascolare disseminata, sindrome emofagocitica, pancreatite, ascessi epatici e splenici, granulomi, endocarditi, pericarditi, miocarditi, orchiti, epatiti, glomerulonefriti, pielonefriti, sindrome emolitico-uremica, polmoniti gravi, artriti, osteomieliti e parotiti. Più del 10% dei pazienti può andare incontro a lievi ricadute con risoluzione dopo 2-3 settimane di febbre, ricadute solitamente associate allo stesso ceppo di *Salmonella* con lo stesso profilo di sensibilità.

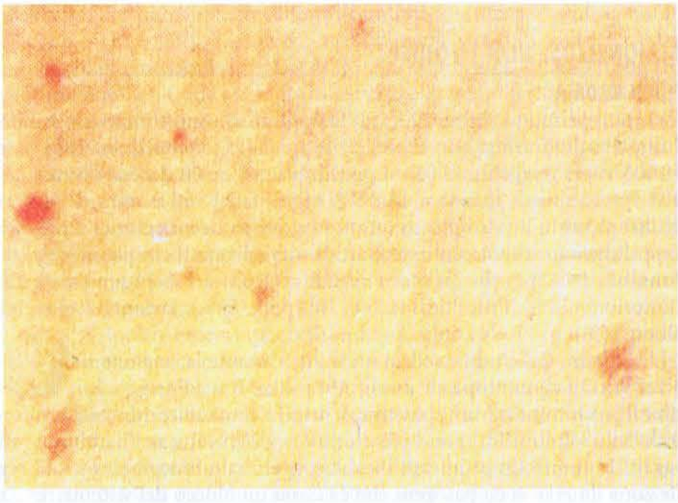


FIGURA 146-2 "Roseole", la manifestazione cutanea della febbre enterica dovuta a *S. typhi* e *S. paratyphi*.

Più del 10% dei pazienti con febbre tifoide non sottoposti a trattamento elimina *S. typhi* nelle feci per più di 3 mesi e circa l'1-4% diventa portatore asintomatico eliminando il microrganismo con le feci e le urine per più di un anno. L'incidenza di portatori cronici è maggiore tra le donne, i bambini e i soggetti con anomalie biliari o infezioni vescicali concomitanti da *Schistosoma haematobium*. Si ritiene che le alterazioni anatomiche correlate a queste ultime condizioni cliniche prolunghino la colonizzazione batterica.

DIAGNOSI

Poiché la presentazione clinica della febbre tifoide è relativamente poco caratteristica, questa diagnosi deve essere presa in considerazione in ogni viaggiatore che presenti febbre e che provenga da un Paese in via di sviluppo, specialmente dal subcontinente indiano, dalle Filippine o dall'America Latina. Altre diagnosi che devono essere considerate in questi pazienti sono malaria, epatiti, enteriti batteriche, la Dengue, infezioni da Rickettsie, leptospirosi, ascessi amebici epatici e infezione acuta da HIV (Cap. 117). A eccezione della coltura batterica positiva, nessun test di laboratorio risulta diagnostico per la febbre tifoide. Nel 15-25% dei casi si possono avere leucopenia e neutropenia. Si può riscontrare leucocitosi nei bambini, nei primi 10 giorni di malattia e nei casi complicati da perforazione intestinale o da infezioni secondarie. Altri dati di laboratorio aspecifici comprendono valori moderatamente elevati dei parametri di funzionalità epatica e degli enzimi muscolari.

La diagnosi definitiva di febbre tifoide richiede l'isolamento di *S. typhi* o *paratyphi* da sangue, midollo osseo, altri siti sterili, roseole, feci o secrezioni intestinali. La frequenza di emocolture positive è variabile: può oscillare dal 90% nella prima settimana di infezione al 50% nella terza settimana. Una bassa sensibilità in pazienti con infezione da *Salmonella* è correlata a una bassa carica batterica (<15 batteri/ml) e/o a un recente trattamento antibiotico. La centrifugazione con prelievo e messa in coltura del sovranatante (*buffy coat*), che contiene molte cellule mononucleate associate al batterio, riduce i tempi di isolamento, ma non modifica la sensibilità dell'emocoltura.

A differenza delle emocolture, le colture da midollo osseo rimangono altamente sensibili (90%) nonostante una terapia antibiotica di durata pari o inferiore ai 5 giorni. Le colture da secrezioni intestinali (meglio se ottenute con un prelievo duodenale non invasivo, *string test*) possono essere positive pur con una coltura da midollo negativa. Se vengono posti in coltura sangue, midollo osseo e secrezioni intestinali, la positività risulta superiore al 90%. Le coprocolture, negative nel 60-70% dei casi nella prima settimana, possono positivizzarsi nella terza settimana se il paziente non viene trattato.

Sono disponibili diversi test sierologici, compresa la classica prova di Widal per le "agglutinine febbrili"; tuttavia, nessuno di questi test è sufficientemente sensibile e specifico da soppiantare i metodi diagnostici basati sulla cultura, nei Paesi sviluppati. Sono in studio test basati sulla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) e sulle sonde a DNA per l'isolamento di *S. typhi* dal sangue.

T FEBBRE ENTERICA (TIFOIDE)

La precoce somministrazione di un'appropriata terapia antibiotica previene le complicanze gravi della febbre tifoide e riduce la mortalità a valori inferiori all'1%. L'antibiotico di prima scelta dipende dalla sensibilità dei ceppi di *S. typhi* e *paratyphi* della zona di residenza o di viaggio **(Tab. 146-1)**. Nel trattamento dei ceppi sensibili, i fluorochinoloni rappresentano la classe più efficace con una percentuale di successo del 98% circa e frequenze di recidiva e persistenza del microrganismo a livello fecale inferiori al 2%. L'esperienza maggiore si è avuta con ciprofloxacina. Si è dimostrata efficace anche una terapia a breve termine con ofloxacina, ma soltanto nei confronti di ceppi sensibili all'acido nalidixico. Tuttavia, il costante incremento di ceppi di *S. typhi* resistenti all'acido nalidixico (*nalidixic acid resitant*, NAR) in Asia, probabilmente dovuto alla diffusione di fluorochinoloni da banco, sta notevolmente limitando l'uso di questa classe di antibiotici per la terapia empirica. I pazienti con infezione da ceppi di *S. typhi* NAR dovrebbero essere trattati con ceftriaxone, azitromicina o ciprofloxacina ad alte dosi. In realtà, la somministrazione di fluorochinoloni ad alte dosi in caso di ceppi NAR è stata associata a risoluzione della sintomatologia febbrile più lenta e a elevata frequenza di eliminazione persistente del microrganismo nelle feci durante il periodo di convalescenza.

Ceftriaxone, cefotaxime e cefixime in formulazione orale sono farmaci efficaci nel trattamento della febbre tifoide sostenuta da ceppi MDR, compresi quelli NAR e quelli resistenti ai fluorochinoloni. Questi antibiotici risolvono la febbre in una settimana circa, con una percentuale di fallimento che si aggira tra il 5 e il 10%, tassi di eliminazione del germe con le feci inferiori al 3% e di recidiva del

TABELLA 146-1 TERAPIA ANTIBIOTICA DELLA FEBBRE TIFOIDE NELL'ADULTO

Indicazione	Molecola	Dosaggio (via di somministrazione)	Durata, giorni
Trattamento empirico			
	Ceftriaxone[a]	1-2 g/die (ev)	7-14
	Azitromicina	1 g/die (per os)	5
Ceppi sensibili			
	Ciprofloxacina[b] (prima scelta)	500 mg ogni 12 ore (per os) o 400 mg ogni 12 ore (ev)	5-7
	Amoxicillina (seconda scelta)	1 g ogni 8 ore (per os) o 2 g ogni 6 ore (ev)	14
	Cloramfenicolo	25 mg/kg ogni 8 ore (per os o ev)	14-21
	TMP-SMX	160/800 mg ogni 12 ore (per os)	14
Ceppi multiresistenti			
	Ciprofloxacina	500 mg ogni 12 ore (per os) o 400 mg ogni 12 ore (ev)	5-7
	Ceftriaxone	2-3 g/die (ev)	7-14
	Azitromicina	1 g/die (per os)[c]	5
Ceppi resistenti all'acido nalidixico			
	Ceftriaxone	1-2 g/die (ev)	7-14
	Azitromicina	1 g/die (per os)	5
	Ciprofloxacina ad alte dosi	750 mg ogni 12 ore (per os) o 400 mg ogni 8 ore (ev)	10-14

[a] Oppure un'altra cefalosporina di terza generazione, come cefotaxime (2 g ogni 8 ore ev) o cefixima (400 mg ogni 12 ore per os).
[b] Oppure ofloxacina (400 mg ogni 12 ore per os per 2-5 giorni).
[c] Oppure 1 g il primo giorno seguito da 500 mg/die per os per 6 giorni.

3-6%. L'azitromicina per via orale porta a defervescenza in 4-6 giorni, con una percentuale di recidiva e di presenza della *Salmonella* nelle feci durante il periodo di convalescenza inferiore al 3%. Le cefalosporine di seconda e terza generazione, come gli aminoglicosidi, nonostante l'attività battericida *in vitro* nei confronti di *Salmonella* non sono in grado di agire efficacemente sulla sintomatologia clinica.

I pazienti con vomito, diarrea e/o sintomi addominali persistenti andrebbero ospedalizzati per una terapia di supporto e un trattamento antibiotico per via sistemica con cefalosporine di terza generazione o fluorochinoloni, in base al profilo di sensibilità. Tale terapia andrebbe somministrata per almeno 10 giorni o comunque per 5 giorni dopo la risoluzione della febbre.

In uno studio randomizzato, prospettico in doppio cieco condotto in Indonesia nei primi anni Ottanta in pazienti con febbre enterica in forma grave (per es., con shock e ottundimento), la somministrazione di desametasone (3 mg come dose iniziale, seguiti da 8 dosi da 1 mg/kg ogni 6 ore) e cloramfenicolo è stata associata a una riduzione significativa della mortalità rispetto alla somministrazione di solo cloramfenicolo (10% *vs* 55%). Sebbene questo studio non sia più stato ripetuto nell'era "post-cloramfenicolo", le febbri enteriche gravi rimangono ancora una delle poche indicazioni all'utilizzo di glucocorticoidi in corso di un'infezione batterica acuta.

L'1-5% dei pazienti che divengono portatori cronici di *Salmonella* può essere trattato per 4-6 settimane con un'appropriata terapia antibiotica orale. Per esempio, l'impiego di amoxicillina, trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX), ciprofloxacina o norfloxacina eradica dall'organismo dei portatori cronici il microrganismo sensibile nell'80% dei casi. Tuttavia, nei pazienti con anomalie anatomiche (per es., litiasi biliare o renale) spesso non si ottiene l'eradicazione dell'infezione con la sola terapia antibiotica e occorre anche l'intervento chirurgico.

PREVENZIONE E CONTROLLO

In teoria sarebbe possibile l'eliminazione delle salmonelle che provocano il tifo, dal momento che tali batteri sopravvivono soltanto nell'ospite umano e si diffondono con cibo e acque contaminati. Tuttavia, considerando l'alta prevalenza della patologia nei Paesi in via di sviluppo, dove mancano le risorse per reti fognarie e purificazione delle acque, tale obiettivo è attualmente irrealizzabile. Pertanto ai viaggiatori verso Paesi in via di sviluppo devono essere consigliati il controllo scrupoloso del cibo e bevande e l'eventuale vaccinazione.

Sono disponibili in commercio due vaccini tifoidi: 1) Ty21a, un vaccino con *S. typhi* attenuato vivo (somministrato i giorni 1, 3, 5 e 7 con una dose di richiamo ogni 5 anni); e 2) Vi CPS, che consiste nel polisaccaride Vi purificato dalla capsula batterica (dato in un'unica dose da ripetersi ogni 2 anni). Il vecchio vaccino intero parenterale tifoide e paratifoide A e B non è più utilizzato, in gran parte per gli effetti collaterali importanti (vedi oltre). Inoltre è disponibile, soltanto per i militari statunitensi, un vaccino intero ucciso con acetone. L'età minima per la vaccinazione è di 6 anni per Ty21a e 2 anni per Vi CPS. Attualmente non vi sono vaccini accreditati per le febbri paratifoidi.

Una metanalisi su vasta scala di sperimentazioni del vaccino intero, del Ty21a e di Vi CPS su popolazioni di aree endemiche ha indicato che, mentre i tre vaccini hanno la stessa efficacia il primo anno, l'efficacia cumulativa su 3 anni del vaccino intero (73%) superava sia quella del Ty21a (51%) sia quella del Vi CPS (55%). Inoltre, il vaccino intero ucciso al calore conserva la sua efficacia per 5 anni, mentre il Ty21a e il Vi CPS per 4 e 2 anni, rispettivamente. Tuttavia, il vaccino intero presenta una maggiore incidenza di effetti collaterali rispetto agli altri due (soprattutto febbre: 16% *vs* 1-2%).

Vi CPS, il vaccino tifoide, è scarsamente immunogenico nei bambini inferiori ai 5 anni a causa delle proprietà delle cellule T indipendenti. Nel vaccino Vi-rEPA recentemente sviluppato, Vi è legato a una proteina ricombinante non tossica identica all'esotossina A di *Pseudomonas aeruginosa*. Nei bambini tra i 2 e i 4 anni, le iniezioni di Vi-rEPA inducono una risposta dei linfociti T e livelli sierici di Ab di classe IgG più elevati rispetto a quella indotta da Vi-CPS nei soggetti tra i 5 e i 14 anni. In uno studio condotto in Vietnam con due dosi di vaccino in bambini tra i 2 e i 5 anni, Vi-rEPA ha mostrato un'efficacia del 91% a 27 mesi e dell'88% a 43 mesi con un'ottima tollerabilità. Risultati simili sono stati ottenuti in un altro studio effettuato in Cambogia. Questo vaccino non è però ancora disponibile in commercio negli Stati Uniti. Sono in fase clinica di studio almeno tre nuovi vaccini vivi che potrebbero mostrarsi più efficaci e duraturi dei precedenti.

Sebbene i dati sui vaccini nei viaggiatori siano limitati, alcuni elementi deporrebbero per un'efficacia sostanzialmente più bassa rispetto ai soggetti delle aree endemiche. I CDC e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) attualmente raccomandano la vaccinazione a coloro che si recano in aree endemiche. Recenti studi effettuati dai CDC hanno evidenziato come il 16% delle forme associate ai viaggiatori si verifichi tra persone che hanno soggiornato nei luoghi di viaggio per un periodo inferiore alle due settimane. Pertanto, la vaccinazione andrebbe fortemente consigliata anche a coloro che prevedono viaggi brevi in zone ad alto rischio come il subcontinente indiano. Negli Stati Uniti il vaccino tifoide andrebbe somministrato anche a coloro che hanno stretti contatti con portatori cronici o a chi, lavorando in laboratorio, è esposto frequentemente a *S. typhi*.

Negli Stati Uniti, la febbre enterica necessita di notifica. Ciascun dipartimento di salute ha le proprie linee guida per permettere il ritorno all'attività lavorativa di operatori sanitari e di personale che tratta materiale alimentare, malati o semplicemente colonizzati. Il sistema di segnalazione dei casi permette agli enti di salute pubblica di risalire ai potenziali pazienti-fonte e quindi di identificare e trattare i portatori cronici per evitare ulteriori epidemie. Inoltre, poiché l'1-4% dei pazienti con infezione da *S. typhi* diventa portatore cronico, è importante monitorare i pazienti (specie coloro che accudiscono i bambini e che trattano alimenti) ed eventualmente trattare questa condizione.

SALMONELLOSI NON TIFOIDEE

EPIDEMIOLOGIA

Durante il periodo 1996-1999, negli Stati Uniti si sono stimati 1,4 milioni di casi di salmonellosi non tifoidee (*notyphoidal salmonellosis*, NTS) con 168 000 visite mediche, 15 000 ospedalizzazioni e 400 decessi l'anno. Nel 2004 l'incidenza di infezioni da NTS negli Stati Uniti è stata di 14,7 su 100 000 abitanti, il tasso più elevato tra i nove patogeni enterici a trasmissione alimentare attualmente sotto attiva sorveglianza. I cinque sierotipi responsabili del 57% delle infezioni negli Stati Uniti nel 2004 sono stati: Typhimurium (20%), Enteritidis (15%), Newport (10%), Javiana (7%) e Heidelberg (5%).

L'incidenza delle salmonellosi è più alta durante la stagione delle piogge nei Paesi a clima tropicale e nei mesi più caldi nei Paesi a clima temperato e il picco coincide con epidemie di origine alimentare. Morbilità e mortalità delle salmonellosi sono più elevate negli anziani, nei bambini e nei soggetti immunocompromessi, inclusi soggetti con emoglobinopatie, con infezione da HIV o da patogeni che causano un blocco del sistema reticoloendoteliale (per es., pazienti con bartonellosi, malaria, schistosomiasi o istoplasmosi).

A differenza di *S. typhi* e *S. paratyphi*, il cui unico serbatoio è l'uomo, le salmonelle non tifoidee sono acquisite da molteplici serbatoi animali. La principale via di trasmissione è il cibo contaminato da prodotti o rifiuti animali, più frequentemente si tratta di uova e pollame, ma anche di carne poco cotta, prodotti non pastorizzati, frutti di mare e cibi freschi.

S. enteritidis, associata alle uova, è emersa come causa maggiore di patologia a origine alimentare negli anni Ottanta e Novanta. *S. enteritidis* causa infezioni delle ovaie e dei tessuti degli ovidotti della gallina, provocando la contaminazione del contenuto dell'uovo prima della formazione del guscio. L'infezione si diffonde alle galline che depongono uova nelle batterie di allevamento e attraverso il contatto con roditori e concimi. Delle 360 epidemie di *S. enteritidis* a causa nota riportati dai CDC nel periodo 1985-1998, 279 (78%) erano associati al consumo di uova crude o poco cotte. Dopo il picco di 3,9 casi ogni 100 000 abitanti raggiunto nel 1995 negli Stati Uniti, l'incidenza di infezioni da *S. enteritidis* si è ridotta notevolmente a 1,98 casi ogni 100 000 abitanti nel 1999; questo andamento riflette probabilmente il miglioramento delle misure di controllo sugli allevamenti, l'introduzione della refrigerazione e una migliore educazione dei consumatori e dei lavoratori delle catene alimentari. La trasmissione tramite uova contaminate può essere prevenuta con la cottura delle stesse, fino alla solidificazione del tuorlo o con la pastorizzazione dei prodotti delle uova.

Un altro fattore responsabile dell'aumentata incidenza di salmonellosi non tifoidee nei Paesi in via di sviluppo è legato alla centralizzazione della lavorazione dei cibi e alla successiva distribuzione su vasta scala. Tra i cibi lavorati correlati a recenti epidemie di *Salmonella* possiamo includere latte pastorizzato, cibi per l'infanzia, prodotti contenenti latte in polvere e altri cibi. Inoltre, le origini di vaste epidemie sono state ricondotte a prodotti freschi come germogli di trifoglio, meloni, succo d'arancia fresco e pomodori, contaminati da letame o acqua in un singolo luogo e poi diffusi su vasta scala.

Negli Stati Uniti, il 6% delle infezioni sporadiche da *Salmonella* è attribuito al contatto con rettili e anfibi, soprattutto iguane, serpenti, tartarughe e lucertole. Queste forme sono spesso associate a ospedalizzazione e interessano più frequentemente i bambini rispetto a tutte le altre forme di salmonellosi. Altri animali domestici come porcospino africano, serpenti, uccelli, roditori, pulcini, anatroccoli, cani e gatti possono rappresentare possibili vettori.

L'aumento delle resistenze antibiotiche nelle NTS è un problema mondiale ed è stato attribuito all'ampio utilizzo di agenti antibiotici in cibi animali e specialmente nei mangimi. All'inizio degli anni Novanta, *S. typhimurium* del fagotipo 104 (DT104), caratterizzato dalla resistenza ad almeno 5 antibiotici (ampicillina, cloramfenicolo, streptomicina, sulfonamidi e tetracicline; R-type ACSSuT), è emerso a livello globale. Dal 1979-1980 al 2001, la prevalenza di *S. typhimurium* ACSSuT è aumentata negli Stati Uniti dallo 0,6% al 7% di tutte le NTS isolate e la maggior parte (65%) di questi ACSSuT isolati erano del fagotipo DT104. L'acquisizione del germe è associata all'esposizione di animali d'allevamento malati e a vari prodotti di carne inclusa carne macinata cruda o non cotta sufficientemente. In un'analisi della US Surveillance dal 1996 al 2001, i ceppi antibioticoresistenti di NTS, specialmente *S. typhimurium* DT104, erano associati a un aumentato rischio di setticemie e ospedalizzazione. Stanno emergendo, specialmente nel Regno Unito, ceppi di DT104 resistenti ad acido nalidixico e trimetoprim.

A causa dell'aumentata resistenza ad antibiotici convenzionali, come ampicillina e TMP-SMX, stanno emergendo come agenti di scelta per il trattamento delle infezioni da MDR NTS, le cefalosporine ad ampio spettro e i fluorochinoloni. Con l'aumento dell'utilizzo di questi farmaci, i CDC hanno riportato che la prevalenza di ceppi di NTS ceftriaxone-resistenti è cresciuta da 0, nel 1995, a 0,5%, nel 1998. Di questi ceppi il 70% è stato isolato da individui con meno di 18 anni in cui ceftriaxone è l'antibiotico di scelta per il trattamento di infezioni invasive. Questi ceppi contenevano un'AmpC-betalattamasi codificata da un plasmide, che è stata probabilmente acquisita mediante un trasferimento genetico orizzontale da ceppi di *E. coli* in animali da macello, un evento legato all'ampio utilizzo della cefalosporina veterinaria, ceftiofur.

È inoltre emersa una resistenza all'acido nalidixico e ai fluorochinoloni, più comunemente associata a mutazioni puntiformi nei geni *gyrA* e *gyrB* della DNA girasi. La resistenza all'acido nalidixico ha un buon predittore di una ridotta suscettibilità ai fluorochinoloni impiegati in clinica. Dal 1994-1995 al 2000, il tasso di NAR NTS isolati negli Stati Uniti è cresciuto di 5 volte (da 0,5% a 2,5%). In Danimarca l'infezione con NAR *S. tyohimurium* DT104 è stata collegata ai suini e associata a un rischio 3 volte più elevato di malattia invasiva o morte entro i 90 giorni. A Taiwan, nel 2000 un ceppo di *S. choleraesuis* ciprofloxacina-resistente (MIC ≥4 μg/ml) ha causato un'epidemia di infezioni invasive che fu attribuita all'uso di enrofloxacina nel mangime per suini.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Gastroenterite L'infezione da NTS il più delle volte provoca una gastroenterite non distinguibile da quella causata da altri enteropatogeni. Nausea, vomito e diarrea compaiono da 6 a 48 ore dopo l'ingestione di cibo o acqua contaminati. I pazienti riferiscono spesso crampi addominali e febbre (38-39 °C). La diarrea è di solito caratterizzata da moderate quantità di feci liquide non ematiche. Tuttavia, possono comparire grandi quantità di feci acquose o ematiche o di sintomi dissenterici. Raramente NTS può causare pseudoappendicite o una malattia che mima una malattia infiammatoria intestinale.

La gastroenterite causata da NTS solitamente si risolve spontaneamente. La diarrea si risolve entro 3-7 giorni e la febbre entro 72 ore. Le coprocolture restano positive per 4-5 settimane dopo l'infezione e – nei rari casi di portatori cronici (inferiore all'1%) – per più di un anno. Il trattamento antibiotico non è di solito consigliato e in alcuni studi sembra aver prolungato la presenza di germi nelle feci. I neonati, gli anziani e i soggetti immunocompromessi (per es., soggetti trapiantati o HIV positivi) con gastroenteriti da NTS sono particolarmente suscettibili a disidratazione e disseminazione e possono necessitare di ospedalizzazione e terapia antibiotica. In un recente studio spagnolo, la gastroenterite acuta da NTS è stata associata a un aumento di 3 volte del rischio di dispepsia e sindrome del colon irritabile a un anno.

Batteriemia e infezioni endovascolari Fino al 5% dei pazienti con gastroenterite da NTS ha emocolture positive e il 5-10% di questi pazienti sviluppa infezioni localizzate. Batteriemie ed embolizzazioni settiche sono più frequenti con *S. choleraesuis* e *S. dublin* e tra i soggetti in età pediatrica, gli anziani e gli immunocompromessi. Le infezioni endovascolari da NTS dovrebbero essere sempre sospettate in caso di batteriemia e concomitante presenza di patologie cardiache valvolari, aterosclerosi, protesi valvolari o aneurisma aortico. L'arterite dovrebbe essere sospettata nei pazienti anziani con febbre prolungata, dolore dorsale toracico o addominale che si sviluppa dopo un episodio di gastroenterite. L'endocardite e le arteriti sono rare (<1% dei casi), ma sono associate a complicanze potenzialmente fatali, incluse perforazione valvolare, ascesso endomiocardico, trombo murale infetto, pericardite, aneurisma micotico, rottura di aneurisma, fistola aorto-enterica e osteomielite vertebrale.

Infezioni localizzate • ***INFEZIONI INTRADDOMINALI*** Le infezioni intraddominali dovute a NTS sono rare e normalmente di manifestano come ascessi epatici o splenici o come colecistiti. I fattori di rischio includono anomalie anatomiche epatobiliari (calcoli), tumori addominali e anemia falciforme (specialmente con ascessi splenici). L'eradicazione dell'infezione richiede spesso la correzione chirurgica delle anomalie anatomiche e il drenaggio percutaneo degli ascessi.

INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE Le meningiti più comunemente si sviluppano nei neonati di 1-4 mesi d'età e sono associate a gravi sequele come convulsioni, idrocefalo, infarti cerebrali e ritardo mentale con rischio di morte fino al 60% dei casi. Altre rare infezioni del SNC includono ventricoliti, empiema subdurale e ascessi cerebrali.

INFEZIONI POLMONARI Le infezioni polmonari da NTS si presentano di solito come polmoniti lobari, a volte complicate da ascessi polmonari, empiemi e formazione di fistole bronco-pleuriche. La maggior parte dei casi si verifica in pazienti con tumore polmonare, malattie strutturali del polmone, anemia falciforme o pregressa somministrazione di glucocorticoidi.

INFEZIONI DEL TRATTO UROGENITALE Le infezioni del tratto urinario da NTS possono manifestarsi sia come cistiti sia come pielonefriti. I fattori di rischio includono tumori, urolitiasi, anomalie strutturali, infezioni da HIV e trapianto di rene. Le infezioni genitali dovute a questi batteri sono rare e comprendono ascessi ovarici e testicolari, prostatiti ed epididimiti. Come altre infezioni focali, le infezioni del tratto urogenitale possono essere complicate dalla formazioni di ascessi.

INFEZIONI DI OSSA, ARTICOLAZIONI E TESSUTI MOLLI Le osteomieliti da *Salmonella* interessano maggiormente femore, tibia, omero o vertebre lombari e si presentano più frequentemente in associazione ad anemia falciforme, emoglobinopatie o patologie ossee preesistenti (per es., fratture). È raccomandato un trattamento antibiotico prolungato per ridurre l'incidenza di recidive e osteomieliti croniche. L'artrite si verifica nella stessa popolazio-

ne di pazienti in cui si sviluppa l'osteomielite e colpisce di solito le articolazioni del ginocchio, dell'anca o della spalla. Un'artrite reattiva (sindrome di Reiter) può seguire la gastroenterite da *Salmonella* e si verifica più frequentemente in soggetti con antigene di istocompatibilità HLA-B27. Raramente NTS possono causare infezioni dei tessuti molli, di solito in sede di trauma locale in pazienti immunocompromessi.

DIAGNOSI

La diagnosi di infezione da NTS si basa sull'isolamento del microrganismo da feci fresche, da sangue o da un altro fluido corporeo sterile. Tutte le salmonelle isolate nei laboratori clinici vanno inviate ai Dipartimenti locali di salute pubblica per la sierotipizzazione. Le emocolture andrebbero eseguite ogni volta che un paziente ha una febbre prolungata o ricorrente. L'infezione endovascolare dovrebbe essere sospettata quando c'è una batteriemia di alto grado (>50% di 3 o più emocolture positive). Per identificare infezioni localizzate si possono utilizzare l'ecocardiografia, la TC o la scintigrafia con globuli bianchi marcati con Indio. Quando si sospetta un'altra infezione localizzata bisognerebbe eseguire un esame colturale, a seconda della clinica, su liquido articolare, drenaggio di un ascesso o su liquor.

TABELLA 146-2 TERAPIA ANTIBIOTICA DELLE INFEZIONI DA SALMONELLE NON TIFOIDEE NELL'ADULTO

Indicazione	Molecola	Dosaggio (via di somministrazione)	Durata, giorni
Terapia preventiva[a]			
	Ciprofloxacina[b]	500 mg ogni 12 ore (per os)	2-3
Gastroenteriti gravi[c]			
	Ciprofloxacina	500 mg ogni 12 ore (per os) o 400 mg ogni 12 ore (ev)	3-7
	TMP-SMX	160/800 mg ogni 12 ore (per os)	
	Amoxicillina	1 g ogni 8 ore (per os)	
	Ceftriaxone	1-2 g/die (ev)	
Setticemia			
	Ceftriaxone[d]	2 g/die (ev)	7-14
	Ciprofloxacina	400 mg ogni 12 ore (ev) seguiti da 500 mg ogni 12 ore (per os)	
Endocarditi o arteriti			
	Ceftriaxone	2 g/die (ev)	42
	Ciprofloxacina	400 mg ogni 8 ore (ev) seguiti da 750 mg ogni 12 ore (per os)	
	Ampicillina	2 g ogni 4 ore (ev)	
Meningiti			
	Ceftriaxone	2 g ogni 12 ore (ev)	14-21
	Ampicillina	2 g ogni 4 ore (ev)	
Altre infezioni localizzate			
	Ceftriaxone	2 g/die (ev)	14-28
	Ciprofloxacina	500 mg ogni 12 ore (per os) o 400 mg ogni 12 ore (ev)	
	Ampicillina	2 g ogni 6 ore (ev)	

[a] Importante nei neonati; soggetti di età superiore ai 50 anni con possibile aterosclerosi vascolare; pazienti immunocompromessi con protesi endovascolari o protesi articolari.
[b] Oppure ofloxacina (400 mg ogni 12 ore per os).
[c] È importante considerare singolarmente ciascun paziente con diarrea e febbre al fine di individuare coloro che richiedono l'ospedalizzazione.
[d] Oppure cefotaxime (2 g ogni 8 ore ev).

T SALMONELLA NON TIFOIDEA

Non è di solito consigliato il trattamento antibiotico per le gastroenteriti da NTS. I sintomi sono di solito autolimitantesi e la durata della febbre e della diarrea non è significativamente ridotta dalla terapia antibiotica. Inoltre, il trattamento antibiotico è stato associato a un incremento delle recidive e a un prolungamento della condizione di portatore gastrointestinale. La disidratazione secondaria alla diarrea andrebbe trattata con somministrazione di liquidi ed elettroliti.

Si dovrebbe considerare la possibilità di un trattamento antibiotico preventivo (Tab. 146-2) nei pazienti a maggior rischio per infezioni invasive da NTS come neonati (probabilmente fino a 3 mesi di età), persone con più di 50 anni (con sospetta aterosclerosi) e pazienti immunocompromessi, con alterazioni valvolari cardiache o endovascolari o con patologie articolari maggiori. Il trattamento dovrebbe consistere nella somministrazione per os o endovena di un antibiotico per 48-72 ore o fino a che il paziente non diventi apiretico. I soggetti immunocompromessi possono necessitare fino a 7-14 giorni di terapia. Quella percentuale di individui, inferiore all'1%, che diviene portatore cronico di NTS dovrebbe ricevere un trattamento antibiotico prolungato come descritto in precedenza per i portatori cronici di *Salmonella typhi*.

A causa dell'aumento della prevalenza di antibioticoresistenza, la terapia empirica per la batteriemia da NTS che mettono in pericolo di vita o infezioni focali da NTS dovrebbe includere una cefalosporina di terza generazione o un fluorochinolone (Tab. 146-2). Se la batteriemia è di basso grado (con meno del 50% delle emocolture positive) il paziente dovrebbe essere trattato per 7-14 giorni. Nei paziente con AIDS e setticemia da NTS va effettuata una terapia antibiotica di 1-2 settimane per via endovenosa seguita da 4 settimane di terapia con chinoloni per via orale. I pazienti che vanno incontro a recidiva dopo questo trattamento devono ricevere una terapia soppressiva a lungo termine con un chinolone o con TMP-SMX, in base alla sensibilità del batterio.

Se il paziente presenta un'infezione endovascolare o un'endocardite, è indicato un trattamento di 6 settimane con antibiotici β-lattamici (come ceftriaxone o ampicillina) per via endovenosa. Ciprofloxacina ev seguita da terapia orale prolungata è una delle opzioni, ma l'esperienza pubblicata è molto limitata. È raccomandata la resezione chirurgica precoce di aneurismi infetti o di altri siti endovascolari infetti. I pazienti con protesi vascolari infette, che non possono essere resecate, sono stati trattati con successo con terapia antibiotica soppressiva orale cronica. Per le infezioni non vascolari extraintestinali sono raccomandate da 2 a 4 settimane di terapia antibiotica a seconda della sede di infezione. Nel caso di osteomieliti croniche, ascessi e anomalie dei tratti urinario o epatobiliare, possono essere necessari l'intervento chirurgico o il drenaggio in aggiunta a un trattamento antibiotico prolungato per eradicare l'infezione.

PREVENZIONE E CONTROLLO

Nonostante gli sforzi volti a prevenire o quantomeno a ridurre la contaminazione batterica del cibo di origine animale e a migliorare l'educazione sulla sicurezza alimentare, la recente riduzione di incidenza di NTS negli Stati Uniti è relativamente modesta se confrontata con quella degli altri patogeni veicolati dal cibo. Questo andamento riflette probabilmente la complessa epidemiologia delle NTS. Infatti, identificare strategie efficaci a ridurre il rischio di trasmissione richiede un attento monitoraggio di tutte le fasi della produzione alimentare, dalle fasi iniziali di maneggiamento dei prodotti crudi animali o vegetali a quelle finali di preparazione di cibi pronti. Esistono diversi modi per decontaminare il cibo: la pastorizzazione, l'irradiazione o la cottura. Tutti i casi di infezione da NTS andrebbero riportati ai dipartimenti locali di salute pubblica, affinché la ricerca e il monitoraggio di questi casi possa permettere l'identificazione della sorgente prevenendo l'insorgenza di epidemie. È infine necessario ricordare, come l'utilizzo ponderato di agenti antimicrobici sia sull'uomo sia sull'animale possa limitare l'emergenza di ceppi multiresistenti di *Salmonella*.

BIBLIOGRAFIA

COHEN JI et al: Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. Medicine 66:349, 1987

GLYNN MK et al: Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104 infections in the United States. N Engl J Med 338:1333, 1998

HOFFMAN SL et al: Reduction in mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Engl J Med 310:82, 1984

LIN FY et al: The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. N Engl J Med 344:1263, 2001

MASKEY AP et al: *Salmonella* enteric serovar Paratyphi A and *S. enterica* serovar Typhi cause indistinguishable clinical syndromes in Kathmandu, Nepal. Clin Infect Dis 42:1247, 2006

OHL ME, MILLER SI: *Salmonella*: A model for bacterial pathogenesis. Annu Rev Med 52:259, 2001

STEINBERG EB et al: Typhoid fever in travelers: Who should be targeted for prevention. Clin Infect Dis 39:186, 2004

SU LH et al: Antimicrobial resistance in nontyphoid *Salmonella* serotypes: A global challenge. Clin Infect Dis 39:546, 2004

VARMA JK et al: Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. J Infect Dis 191:554, 2005

147 Shigellosi

Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux

L'individuazione di *Shigella* come agente eziologico della dissenteria – una sindrome clinica caratterizzata da febbre, crampi addominali e frequenti emissioni di scarse quantità di feci sanguinolente e mucopurulente– viene attribuita al microbiologo giapponese Kiyoshi Shiga, che per primo isolò il bacillo Shiga (ora conosciuto come *Shigella dysenteriae* di tipo 1) dalle feci di vari pazienti nel 1897 durante un'estesa e devastante epidemia di dissenteria. *Shigella* non può essere distinta da *Escherichia coli* con la metodica di ibridizzazione del DNA e resta una specie separata da quest'ultimo soltanto sulla base di dati storici e clinici.

DEFINIZIONE

Shigella è un batterio Gram-negativo non sporigeno che, a differenza di *E. coli*, è immobile e non fermenta gli zuccheri, non decarbossila la lisina e non idrolizza l'arginina. Alcuni sierotipi producono indolo, mentre altri utilizzano sodio acetato. *S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* e *S. sonnei* (sierogruppi A, B, C e D, rispettivamente) possono essere differenziate sulla base di caratteristiche biochimiche e sierologiche. Il sequenziamento del genoma di *E. coli* K12, *S. flexneri* 2a, *S. sonnei, S. dysenteriae* di tipo 1 e *S. boydii* ha mostrato che tali specie possiedono il 93% circa dei geni in comune. I tre principali segni particolari del genoma di *Shigella* sono: 1) un plasmide di 215 kb che possiede la maggior parte dei geni che determinano la patogenicità (in particolare la capacità invasiva); 2) la mancanza o l'alterazione di sequenze genetiche che codificano per proteine che, se espresse, attenuerebbero la patogenicità; 3) la presenza di geni in *S. dysenteriae* di tipo 1 che codificano per la tossina Shiga, una potente citotossina.

EPIDEMIOLOGIA

Il tratto intestinale umano rappresenta il maggiore *reservoir* di *Shigella*, che si ritrova anche (sebbene raramente) nei primati. Dal momento che l'escrezione di *Shigella* è maggiore nella fase acuta della malattia, i batteri sono trasmessi più efficientemente attraverso la via orofecale. La maggior parte dei casi di shigellosi è causata da trasmissione interpersonale, anche se alcune epidemie riflettono la contaminazione di acqua o cibo. *Shigella* può anche essere trasmessa dalle mosche e, data la sua capacità di sopravvivere all'interno degli alimenti, può essere una causa significativa di infezioni provocate dall'ingestione di cibo. L'elevata infettività di *Shigella* è dimostrata dalle minime quantità di batteri inoculati richiesti per ottenere l'infezione in volontari [100 unità formanti colonie (*colony-forming units*, CFU)], dagli elevati tassi di infezione durante le epidemie negli asili (33-73%) e dall'elevato numero di casi secondari nei familiari dei bambini malati (26-33%). La shigellosi può essere anche trasmessa per via sessuale.

In una *review* pubblicata sotto gli auspici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il numero totale di casi dal 1966 al 1997 è stato stimato in 165 milioni e il 69% di questi casi si è verificato in bambini di età inferiore a 5 anni. In questa *review*, il numero annuale di decessi è stato calcolato nel *range* tra 500 000 e 1 100 000. Dati più recenti (2000-2004) provenienti da 6 Paesi asiatici (Bangladesh, Cina, Pakistan, Indonesia, Vietnam e Tailandia) indicano che, nonostante l'incidenza della shigellosi resti costante, i tassi di mortalità si sono notevolmente ridotti, probabilmente come risultato di un miglioramento degli standard nutrizionali. Tuttavia, l'utilizzo estensivo e incontrollato di antibiotici ha portato a un aumento del rischio di emergenza di resistenze.

Storicamente, le epidemie di shigellosi si sono sempre verificate in un contesto di affollamento e scarse condizioni igieniche, per esempio tra i soldati durante le campagne militari, tra gli abitanti delle città assediate, tra i pellegrini, tra i rifugiati nei campi nomadi. Le epidemie hanno un andamento ciclico in aree quali il subcontinente indiano o l'Africa subsahariana. Queste devastanti epidemie, che nella maggior parte dei casi sono causate da *S. dysenteriae* di tipo 1, sono caratterizzate da un elevato tasso di trasmissione e da un'elevata mortalità. In Bangladesh, per esempio, un'epidemia causata da *S. dysenteriae* di tipo 1 ha provocato un incremento del 42% della mortalità nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni. Al di là delle epidemie, la shigellosi è essenzialmente una malattia endemica, con il 99% dei casi che si manifesta nei Paesi in via di sviluppo e con una prevalenza particolarmente elevata nelle aree più povere, dove i livelli di igiene personale e generale sono scadenti. Gli isolati di *S. flexneri* sono prevalenti nelle aree maggiormente sottosviluppate, mentre *S. sonnei* è più diffusa nei Paesi industrializzati e nei Paesi in via di sviluppo.

Una complicanza spesso sottovalutata della shigellosi consiste nella compromissione nel lungo termine dello stato nutrizionale dei bambini infetti nelle aree endemiche. Associata all'inappetenza, l'enteropatia essudativa dovuta alle abrasioni della mucosa contribuisce al rapido peggioramento dello stato nutrizionale del paziente. La shigellosi è quindi un fattore importante nel deficit di crescita caratteristico dei bambini del Terzo Mondo.

PATOGENESI E PATOLOGIA

L'infezione da *Shigella* avviene per ingestione del batterio. La via di trasmissione più frequente è quella orofecale diretta, dal momento che il batterio non sopravvive facilmente nell'ambiente esterno. Il meccanismo di resistenza a condizioni di basso pH permette alle shigelle di sopravvivere all'acidità dell'ambiente gastrico; tale meccanismo potrebbe spiegare, almeno in parte, come anche l'ingestione di una piccola quantità di batteri (per es., 100 CFU) possa determinare un'infezione.

La diarrea acquosa che generalmente precede la fase dissenterica può essere attribuita alla secrezione attiva e a un'alterazione del normale riassorbimento dei liquidi, meccanismo che è stato descritto a livello digiunale in scimmie infettate sperimentalmente. La diarrea iniziale è probabilmente legata alla combinazione tra l'azione di un'enterotossina (ShET-1) e l'infiammazione della mucosa. La sindrome dissenterica, caratterizzata da feci sanguinolente e mucopurulente, riflette invece l'invasione della mucosa.

La patogenesi della shigellosi è determinata essenzialmente da un voluminoso plasmide di 214 kb comprendente circa 100 geni, 25 dei quali codificano per un sistema secretorio che si integra nella membrana della cellula ospite e permette il passaggio di fattori di invasività dal citoplasma batterico al citoplasma della cellula (Fig. 147-1). I batteri sono quindi in grado di invadere le cellule epiteliali intestinali, inducendo la loro stessa endocitosi da parte della cellula ospite dopo aver superato inizialmente la barriera epiteliale attraverso le cellule M (le cellule epiteliali specializzate per la traslocazione nell'epitelio follicolo-associato che riveste il tessuto linfoide a livello delle mucose). L'organismo induce l'apoptosi dei macrofagi situati a livello subepiteliale. Una volta che si trovano all'interno del citoplasma delle cellule epiteliali intestinali, i fattori di invasività di *Shigella* determinano una serie di riarrangiamenti del citoscheletro necessari per l'ingresso del batterio all'interno della cellula epiteliale. Il vacuolo contenente *Shigella* viene quindi lisato rapidamente e rilascia il batterio nel citoplasma.

Successivamente le shigelle intracellulari utilizzano i componenti del citoscheletro per muoversi all'interno del citoplasma; quando il microrganismo mobile e la membrana cellulare dell'ospite entrano in contatto, si formano delle protrusioni cellulari che vengono inglobate dalle cellule vicine. Questa serie di eventi permette una diffusione del batterio da cellula a cellula al riparo dai meccanismi di difesa immunitaria.

Le citochine rilasciate da un aumentato numero di cellule epiteliali intestinali infette attrae un elevato numero di cellule del sistema immunitario (in particolare polimorfonucleati) verso il sito infetto, destabilizzando la barriera epiteliale, aumentando il danno di tipo infiammatorio e deter-

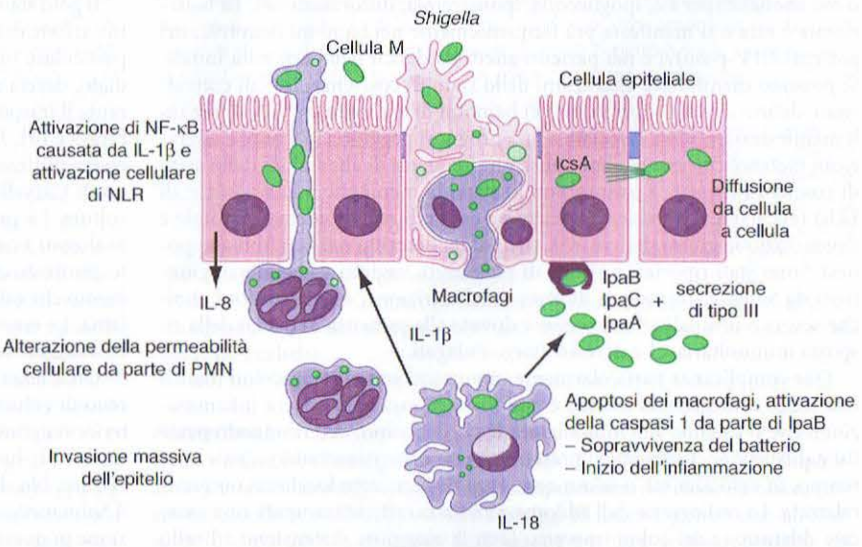


FIGURA 147-1 **Strategie invasive di *Shigella flexneri*.** IL, interleuchina; NLR, *nod-like receptor*; PMN, polimorfonucleati.

minando il quadro di colite acuta tipica della shigellosi. Studi recenti suggeriscono che alcuni tra i fattori di invasività del batterio sono in grado di controllare la risposta infiammatoria, permettendo così la sopravvivenza del batterio.

La tossina di Shiga prodotta da *S. dysenteriae* di tipo 1 determina un incremento della severità della malattia; la tossina di Shiga e la tossina *Shiga-like* appartengono a un gruppo di tossine A1-B5 le cui subunità B si legano alla superficie cellulare e le cui subunità catalitiche A esprimono una RNA N-glicosilasi sull'RNA ribosomiale 28S. Questi eventi determinano un'inibizione dell'aminoacil-tRNA della subunità 60S e di conseguenza un blocco globale della biosintesi proteica cellulare. La tossina di Shiga viene traslocata dall'intestino al circolo ematico. Dopo essersi legata al recettore globotriaosilceramide delle cellule target a livello del rene, la tossina viene internalizzata tramite un processo di endocitosi mediata da recettore e interagisce con i meccanismi cellulari di sintesi proteica. I conseguenti cambiamenti fisiopatologici possono risultare in una sindrome uremico-emolitica (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS; vedi oltre).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La presentazione e la severità della shigellosi dipendono in parte dalla specie infettante, ma in misura maggiore dall'età e dallo stato immunitario e nutrizionale del paziente. La povertà e le scarse condizioni igieniche sono strettamente correlate con il numero e la severità degli episodi diarroici, in particolare nei bambini di età inferiore a 5 anni.

La shigellosi tipicamente evolve attraverso 4 fasi: incubazione, diarrea acquosa, dissenteria e fase postinfettiva. Il periodo di incubazione dura in genere 1-4 giorni, ma può arrivare a 8 giorni. Le tipiche manifestazioni iniziali consistono in febbre transitoria, diarrea acquosa, malessere e anoressia. I segni e i sintomi possono variare da leggere addominalgie a crampi intensi, diarrea, febbre, vomito e tenesmo. I sintomi si presentano in genere con maggiore severità nei bambini, con febbre fino a 40-41 °C, intensa anoressia e diarrea acquosa. A differenza delle altre principali sindromi diarroiche, la dissenteria da *Shigella* non presenta come caratteristica peculiare la disidratazione. La fase iniziale può rappresentare l'unica manifestazione clinica di shigellosi, soprattutto nei Paesi industrializzati. Negli altri casi, nell'arco di ore o giorni si presenta la dissenteria caratterizzata dall'emissione di piccoli volumi di feci sanguinolente e mucopurulente associata a un incremento del tenesmo e delle addominalgie. A questo stadio, *Shigella* determina una colite acuta che interessa soprattutto il colon distale e il retto. L'esame endoscopico mostra la mucosa edematosa ed emorragica, con ulcerazioni ed essudati che simulano le pseudomembrane. L'estensione di tali lesioni correla con il numero e la frequenza delle scariche e con il grado di perdita di proteine attraverso il meccanismo essudativo. La maggior parte degli episodi si autolimita andando incontro a risoluzione in 1 settimana, in assenza di trattamento. Con un trattamento adeguato, la guarigione avviene in qualche giorno, in assenza di complicanze.

Complicanze acute potenzialmente letali sono descritte più frequentemente nei bambini di età <5 anni, soprattutto tra i bambini denutriti nel Terzo Mondo. I fattori di rischio per la morte includono diarrea non ematica, disidratazione moderata o severa, batteriemia, assenza di febbre, tenesmo addominale e prolasso rettale. Le principali complicanze sono intestinali (per es., megacolon tossico, perforazione intestinale, prolasso rettale) o metaboliche (per es., ipoglicemia, iponatremia, disidratazione). La batteriemia è rara e si manifesta più frequentemente nei bambini denutriti, nei pazienti HIV-positivi e nei pazienti affetti da deficit dell'immunità innata. Si possono manifestare alterazioni dello stato di coscienza, tra cui convulsioni, delirio e coma soprattutto nei bambini di età inferiore ai 5 anni e tali manifestazioni sono associate a una prognosi peggiore; la febbre e alterazioni metaboliche severe sono cause più frequenti di alterazioni dello stato di coscienza rispetto a quanto non lo siano la meningite o la sindrome di Ekiri (encefalopatia tossica associata a posture bizzarre, edema cerebrale e degenerazione grassa dei visceri), che è stata descritta nei bambini giapponesi. Sono stati riportati rari casi di polmoniti, vaginiti e cheratocongiuntiviti da *Shigella*. In assenza di severa malnutrizione, manifestazioni cliniche severe o inusuali possono essere dovute alla presenza di deficit della risposta immunitaria, che devono essere indagati.

Due complicanze particolarmente importanti sono il megacolon tossico e la HUS. Il megacolon tossico è una conseguenza della severa infiammazione che si estende alla muscolatura liscia del colon, determinando paralisi e dilatazione. I pazienti si presentano con distensione addominale e tenesmo, in associazione o meno con segni di peritonite localizzata o generalizzata. La radiografia dell'addome mostra caratteristicamente una marcata dilatazione del colon trasverso (con la maggiore distensione a livello del colon ascendente e discendente), l'impronta a pollice (*thumbprinting*) causata dall'edema sottomucoso e l'assenza di austrature associate alle pseudopoliposi, che spesso si estendono fino al lume. Occasionalmente si riscontra una *pneumatosis coli*. Se si verifica la perforazione, possono essere evidenti i segni di pneumoperitoneo. La presenza di fattori predisponenti (per es., ipokaliemia, utilizzo di oppioidi, anticolinergici, loperamide, semi di psillio e antidepressivi) deve essere indagata.

La tossina di Shiga prodotta da *S. dysenteriae* di tipo 1 è stata messa in relazione con la HUS nei Paesi in via di sviluppo, ma soltanto raramente nei Paesi industrializzati. La HUS è una complicanza precoce che spesso si manifesta dopo numerosi giorni di diarrea. L'esame clinico mostra pallore, astenia e irritabilità e, in alcuni casi, epistassi ed emorragie gengivali, oliguria ed edema. La HUS è un'anemia emolitica non immunomediata (test di Coombs negativo) definita da una triade diagnostica: anemia emolitica microangiopatica [livelli di emoglobina tipicamente inferiori a 80 g/l (8 g/dl)], trombocitopenia (da lieve a moderata; tipicamente piastrine <60 000/μl) e insufficienza renale acuta causata da trombosi dei capillari glomerulari (con livelli di creatinina notevolmente elevati). L'anemia è severa con globuli rossi frammentati (schizociti) allo striscio periferico, elevate concentrazioni ematiche di lattato deidrogenasi e di emoglobina libera in circolo e un'elevata conta di reticolociti. L'insufficienza renale acuta si manifesta nel 55-70% dei casi; tuttavia, la funzione renale ritorna normale nella maggior parte dei casi (fino al 70% in diverse serie di casi). A volte in associazione con la HUS si manifestano reazioni leucemoidi, con conte di leucociti di 50 000/μl.

La complicanza immunologica postinfettiva nota come artrite reattiva (sindrome di Reiter) può svilupparsi settimane o mesi dopo la shigellosi, in particolare in pazienti che esprimono l'antigene di istocompatibilità HLA-B27. Circa il 3% dei pazienti infettati da *S. flexneri* manifesta successivamente la sindrome di Reiter, con artrite, infiammazione oculare e uretrite – condizione che può durare per mesi o anni ed evolvere in artriti croniche difficili da trattare. L'artropatia postinfettiva si manifesta soltanto in seguito a infezione da parte di *S. flexneri* e non degli altri sierotipi di *Shigella*.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

La diagnosi differenziale in pazienti che si presentano con una sindrome dissenterica dipende dal contesto clinico e ambientale. Nei Paesi industrializzati dovrebbero essere tenute in considerazione diarree infettive causate da altri batteri enteroinvasivi (*Salmonella enteritidis, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, Yersinia enterocolitica*) o da parassiti (*Entamoeba histolytica*). Soltanto coprocoltura ed esame coproparassitologico possono realmente differenziale tali patogeni. Nei pazienti che vivono nei Paesi industrializzati, dovrebbe essere anche considerata la possibilità di una prima manifestazione di una malattia infiammatoria intestinale, quale morbo di Crohn o rettocolite ulcerosa (Cap. 289). Nonostante la sovrapponibilità dei sintomi, l'anamnesi permette di discriminare tra shigellosi, che in genere si manifesta in seguito a un viaggio in una zona endemica, e le altre condizioni citate.

L'esame microscopico di un campione di feci mostra la presenza di trofozoiti eritrofagocitari con pochi polimorfonucleati nell'infezione da *E. histolytica*, mentre le infezioni batteriche enteroinvasive (in particolare la shigellosi) sono caratterizzate da un elevato numero di polimorfonucleati in tutti i campi microscopici analizzati. Tuttavia, dal momento che la shigellosi si manifesta spesso unicamente con una diarrea acquosa, è necessario ottenere l'isolamento del batterio.

Il gold standard per la diagnosi di shigellosi rimane l'isolamento e l'identificazione del batterio nel materiale fecale. Una delle maggiori difficoltà, in particolare nei Paesi endemici dove l'accesso al laboratorio non è immediato, deriva dalla fragilità di *Shigella* e della sua frequente scomparsa durante il trasporto, soprattutto se avvengono rapide modificazioni di temperatura e pH. In assenza di un appropriato terreno per il trasporto, possono essere utilizzati una soluzione fisiologica tamponata al glicerolo o un terreno di Cary-Blair, ma è essenziale una pronta inoculazione nel terreno di coltura. La probabilità di isolamento è maggiore se vengono direttamente analizzati i campioni di feci contenenti sangue o materiale mucopurulento, piuttosto che tamponi. I tamponi rettali possono essere utilizzati dal momento che offrono il maggior tasso di isolamento nella fase acuta della malattia. Le emocolture sono positive in meno del 5% dei casi e devono essere utilizzate solo se il paziente presenta un quadro di severa sepsi.

Oltre alla rapida processazione del campione, l'utilizzo di più di un terreno di coltura incrementa la probabilità di ottenere l'isolamento del batterio: vengono in genere utilizzati un terreno non selettivo, quale l'agar lattosio viola-bromocresolo, un terreno poco selettivo quale il MacConkey o l'eosina-blu di metilene e un terreno altamente selettivo, quale l'Hektoen, il *Salmonella-Shigella*, o l'agar xilosio-lisina deossicolato. Dopo un'incubazione in questi terreni a 37 °C per 12-18 ore, le shigelle appaiono come colonie non fermentanti il lattosio che misurano 0,5-1 mm di diametro e hanno una superficie convessa, liscia e traslucida. Colonie sospette su terreni

non selettivi o a bassa selettività possono essere ricoltivate su terreni altamente selettivi prima di essere identificate con precisione, oppure possono essere identificate direttamente con metodiche standard disponibili in commercio sulla base di quattro caratteristiche principali: fermentazione del glucosio (in genere in assenza di produzione di gas), assenza di fermentazione del lattosio, negatività per H_2S e assenza di motilità. I quattro sierogruppi di *Shigella* (A-D) possono essere differenziati tramite ulteriori caratteristiche. Questa ricerca provoca tuttavia un allungamento dei tempi e un incremento della difficoltà; quindi, una volta ottenuta una diagnosi presuntiva, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di tecniche sierologiche, per esempio tecniche di agglutinazione che utilizzano anticorpi inizialmente gruppo-specifici e successivamente tipo-specifici. Anticorpi gruppo-specifici sono facilmente reperibili; al contrario, dato l'elevato numero di sierotipi e sotto-sierotipi che devono essere considerati, gli anticorpi tipo-specifici sono poco disponibili, molto costosi e spesso utilizzati soltanto in laboratori di riferimento.

TABELLA 147-1 TRATTAMENTO ANTIBIOTICO RACCOMANDATO PER LA SHIGELLOSI

	Dose e durata		
Antibiotico	**Bambini**	**Adulti**	**Limitazioni**
Prima linea			
Ciprofloxacina	15 mg/kg	500 mg per os, bid per 3 giorni	
Seconda linea			
Pivmecillina	20 mg/kg	100 mg per os, qid per 5 giorni	Costo Non esistono formulazioni pediatriche Somministrazioni frequenti Resistenze emergenti
Ceftriaxone	50-100 mg/kg im, in unica somministrazione per 2-5 giorni	–	Efficacia non dimostrata Deve essere iniettato
Azitromicina	6-20 mg/kg per os, in unica somministrazione per 1-5 giorni	1-1,5 g	Costo Efficacia non dimostrata MIC vicina alle concentrazioni sieriche Le resistenze emergono rapidamente e si diffondono ad altri batteri

Fonte: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1 (*www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf*)

T SHIGELLOSI

SENSIBILITÀ DI *SHIGELLA* AGLI ANTIBIOTICI Essendo una malattia enteroinvasiva, la shigellosi richiede una terapia antibiotica. Tuttavia, a partire dalla metà degli anni Sessanta l'incremento della resistenza a vari antibiotici è diventato un fattore dominante nella scelta della terapia. I tassi di resistenza sono molto variabili secondo la zona geografica. La diffusione clonale di particolari ceppi e la trasmissione orizzontale di determinanti di resistenza, in particolare tramite plasmidi e trasposoni, contribuiscono alla diffusione della resistenza a multipli antibiotici. La resistenza ai chinoloni è essenzialmente dovuta a mutazioni cromosomiche che interessano la DNA-girasi e topoisomerasi IV. Una review sulla storia della resistenza di *Shigella* agli antibiotici in India ha mostrato che, dopo la loro introduzione alla fine degli anni Ottanta, i chinoloni di seconda generazione norfloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina erano notevolmente efficaci nel trattamento della shigellosi, inclusi i casi provocati da ceppi multiresistenti di *S. dysenteriae* di tipo 1. Al contrario, studi condotti su recenti epidemie verificatesi in India e Bangladesh hanno mostrato elevati tassi di resistenza (circa il 5%) a norfloxacina, ciprofloxacine e ofloxacina. L'aumento dell'incidenza della resistenza multifarmaco in parallelo all'utilizzo incontrollato degli antibiotici (soprattutto nei Paesi in via di sviluppo) sottolinea l'importanza di un utilizzo razionale di farmaci efficaci e la necessità di farmaci alternativi per il trattamento di infezioni causate da ceppi multiresistenti.

TRATTAMENTO ANTIBIOTICO DELLA SHIGELLOSI (Tab. 147-1) A causa della rapida trasmissione dell'infezione da *Shigella*, negli Stati Uniti la raccomandazione attuale delle autorità sanitarie è quella di trattare con antibiotici tutti i casi di shigellosi. La ciprofloxacina è raccomandata come terapia di prima linea. Numerosi altri farmaci, quali ceftriaxone, azitromicina, pivmecillinam e alcuni chinolonici di quinta generazione, sono stati testati e si sono dimostrati efficaci. Le infezioni causate da *Shigella* non-*dysenteriae* nei soggetti immunocompetenti sono trattate di *routine* con una terapia antibiotica della durata di 3 giorni, mentre si raccomanda di trattare le infezioni da *S. dysenteriae* per almeno 5 giorni e le infezioni nei pazienti immunocompromessi per 7-10 giorni.

Il trattamento della shigellosi deve essere adattato al contesto clinico, tenendo in considerazione il fatto che i pazienti più fragili sono i bambini di età inferiore a 5 anni, che rappresentano i due terzi di tutti i casi nel mondo. Pochi dati sono disponibili riguardo all'utilizzo dei chinoloni nei bambini. L'emivita di ciprofloxacina è maggiore nei bambini rispetto a quanto non lo sia negli adulti. La dose di ciprofloxacina raccomandata per i bambini è di 30 mg/kg/die in due dosi separate. Gli adulti che vivono in aree geografiche caratterizzate da elevati standard igienici sviluppano più probabilmente una malattia più lieve e di minore durata, mentre i bambini che vivono in aree endemiche sviluppano generalmente una sindrome dissenterica severa, a volte fatale. Nel primo contesto, il trattamento è minimo e la prova batteriologica dell'infezione si rende disponibile successivamente alla risoluzione del quadro clinico; nel secondo caso possono essere necessarie misure più aggressive, comprendenti misure rianimatorie.

REIDRATAZIONE E NUTRIZIONE Le infezioni da *Shigella* causano raramente una significativa disidratazione. I casi che richiedono una reidratazione aggressiva (soprattutto nei Paesi industrializzati) sono poco frequenti. Nei Paesi in via di sviluppo, la malnutrizione resta il predittore primario per la morte correlata alla diarrea, sottolineando l'importanza della nutrizione nelle prime fasi della malattia. L'idratazione dovrebbe essere somministrata per os a meno che il paziente si presenti in stato di coma o di shock. A causa della maggiore efficacia di soluzioni reidratanti a ridotta osmolarità (soprattutto per i bambini con diarrea acuta non colerica), l'OMS e l'UNICEF raccomandano attualmente l'utilizzo di una soluzione standard di 245 mOsm/L (sodio, 75 mmol/l; cloro, 65 mmol/l; glucosio 75 mmol/l; potassio, 20 mmol/l; citrato, 10 mmol/l). In corso di shigellosi, così come nella maggior parte delle diarree infettive (compreso il colera), il trasporto accoppiato di sodio e glucosio o altri soluti è conservato e la reidratazione orale rappresenta la forma più semplice e più efficace di reidratazione, soprattutto nei casi più severi.

La nutrizione dovrebbe essere iniziata il più presto possibile dopo l'ottenimento dell'iniziale reidratazione. La rialimentazione precoce è sicura, ben tollerata e determina un beneficio clinico. Dal momento che l'allattamento al seno riduce la perdita diarroica e la necessità della reidratazione orale nei neonati, esso dovrebbe essere mantenuto in assenza di controindicazioni (per es., infezione da HIV della madre).

TERAPIA NON SPECIFICA, BASATA SUI SINTOMI Farmaci che agiscono sulla motilità intestinale sono stati implicati in un'aumentata durata della febbre in volontari affetti da shigellosi. Si sospetta che tali farmaci aumentino il rischio di megacolon tossico e che siano responsabili della sindrome uremico-emolitica in bambini affetti da ceppi di *E. coli* produttori della tossina di Shiga. È quindi opportuno evitare l'utilizzo di tali agenti nella sindrome dissenterica.

TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE Non esiste consenso riguardo al trattamento del megacolon tossico. Il paziente dovrebbe essere sottoposto a frequenti valutazioni sia mediche sia chirurgiche. Anemia, disidratazione e deficit elettrolitici (soprattutto ipokaliemia) possono aggravare l'atonia del colon e devono essere attivamente trattati. L'aspirazione nasogastrica aiuta la risoluzione della distensione del colon. La nutrizione parenterale non ha dimostrato di essere efficace. Una febbre che persiste oltre le 48-72 ore può essere correlata alla possibilità di perforazione locale o ascessi. La maggior parte degli studi raccomanda la colectomia se la distensione del colon persiste oltre le 48-72 ore. Tuttavia, alcuni clinici raccomandano di proseguire la terapia antibiotica fino a 7 giorni se il paziente sembra migliorare clinicamente nonostante la presenza di una distensione del colon, in assenza di perforazione. La perforazione intestinale, sia isolata sia come complicanza del megacolon tossico, richiede il trattamento chirurgico e un supporto in terapia intensiva.

Il prolasso rettale deve essere trattato il più presto possibile. Con il paziente in posizione genupettorale, il medico, utilizzando guanti chirurgici o un panno umido e tiepido, ripone delicatamente in sede il retto prolassato. Se è evidente l'edema della mucosa prolassata (e la reintegrazione è resa difficoltosa), esso può essere ridotto applicando una garza impregnata con una soluzione tiepida di magnesio solfato saturato. Il prolasso rettale spesso recidiva, ma in genere si risolve con la risoluzione della dissenteria.

La HUS deve essere trattata con restrizione idrica e discontinuazione della reidratazione per os e dell'alimentazione ricca di potassio. Spesso è necessario il ricorso all'emodialisi.

PREVENZIONE

È raccomandato il lavaggio delle mani dopo la defecazione o la manipolazione di feci di bambini e prima della manipolazione del cibo. Tuttavia, questo protocollo prevederebbe circa 32 lavaggi di mani al giorno con un consumo di circa 20 litri di acqua. Se il sapone è troppo costoso, possono essere utilizzati cenere o fango, ma l'accesso all'acqua rimane essenziale. Le precauzioni nel maneggiare le feci, insieme a un protocollo di igiene sia per

i medici sia per i pazienti, si sono dimostrate efficaci nel limitare la diffusione dell'infezione in corso di epidemie. Idealmente, i pazienti dovrebbero essere considerati guariti nel momento in cui la coprocoltura risulta negativa. Le recidive sono rare se il trattamento e la prevenzione sono eseguiti correttamente.

Sebbene numerosi candidati per un vaccino orale vivo attenuato e per un vaccino parenterale siano stati prodotti e siano in corso studi clinici che ne valutano l'efficacia, al momento non è disponibile alcun vaccino per la shigellosi. Considerata la rapida progressione delle resistenze agli antibiotici di *Shigella*, è ancora più necessaria la disponibilità di un vaccino in tempi brevi.

BIBLIOGRAFIA

Bennish ML, Wojtyniak BJ: Mortality due to shigellosis: Community and hospital data. Rev Infect Dis 13(Suppl 4):S245, 1991

Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: The paradigms of enteroinvasive pathogens. Science 304:242, 2004

Kotloff KL et al: Overview of live vaccine strategies against *Shigella*, in *New Generation Vaccines*, 3d ed, MM Levine et al (eds). London, Informa Healthcare, 2004, pp 723–735

——— et al: Global burden of *Shigella* infections: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull World Health Organ 77:651, 1999

Niyogi SK: Shigellosis. J Microbiol 43:133, 2005

Phalipon A, Sansonetti PJ: Shigella's ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: A tool box for survival? Immunol Cell Biol 85:119, 2007

von Seidlein L et al: A multicentre study of *Shigella* diarrhoea in six Asian countries: Disease burden, clinical manifestations, and microbiology. PLoS Med 3(9):e353, 2006

World Health Organization: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (*www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf*)

148 Infezioni da *Campylobacter* e specie correlate

Martin J. Blaser

DEFINIZIONE

I batteri appartenenti al genere *Campylobacter* e ai generi correlati *Arcobacter* e *Helicobacter* (Cap. 144) causano diverse condizioni infiammatorie. Anche se le più comuni sono le malattie diarroiche acute, questi microrganismi possono causare infezioni virtualmente in ogni parte del corpo, specialmente nell'ospite compromesso; inoltre queste infezioni possono causare sequele tardive non suppurative. Il nome *Campylobacter* deriva dal termine greco che significa "bastoncello ricurvo" e si riferisce alla morfologia del microrganismo, simile a quella dei vibrioni.

EZIOLOGIA

I germi appartenenti al genere Campylobacter sono bastoncelli Gram-negativi, curvi, mobili, che non formano spore. Originalmente classificati come *Vibrio fetus*, sono stati riclassificati nel 1973 in un nuovo genere, essendo stato riconosciuto che erano sufficientemente differenti dagli altri vibrioni. Da allora ne sono state identificate più di 15 specie. Queste specie sono attualmente divise in tre generi: *Campylobacter, Arcobacter* e *Helicobacter*. Non tutte le specie sono patogene per l'uomo. I patogeni umani possono essere divisi in due gruppi principali: quelli che causano principalmente la malattia diarroica e quelli che causano le infezioni extraintestinali. Il principale patogeno responsabile della diarrea è *C. jejuni*, agente eziologico di circa l'80-90% di tutti i casi di diarrea attribuiti ai *Campylobacter*. Altri germi che causano la malattia diarroica sono: *C. coli, C. upsaliensis, C. lari, C. hyointestinalis, C. fetus, C. butzleri, A. cryaerophilus, H. cinaedi* e *H. fennelliae*. Le due specie di *Helycobacter* che causano diarrea, *H. cinaedi* e *H. fennelliae*, sono microrganismi più gastrici che intestinali, ma in termini di caratteristiche cliniche della malattia causata da questi germi sono molto simili a *Campylobacter* piuttosto che a *H. pylori* (Cap. 144), perciò saranno considerati in questo capitolo.

La specie che più di altre è responsabile di affezioni extraintestinali è *C. fetus*; comunque, ogni patogeno responsabile di forme diarroiche può determinare anche infezioni sistemiche o localizzate. Né aerobi né strettamente anaerobi, questi microrganismi microaerofili sono adattati alla sopravvivenza a livello dello strato mucoso gastrointestinale. In questo capitolo vengono presi in esame *C. jejuni* e *C. fetus*, che sono i principali patogeni e possono essere considerati i prototipi dei loro gruppi; nella tabella 148-1 vengono elencati gli aspetti caratteristici delle infezioni causate dalle diverse specie (fatta eccezione per *C. jejuni*, descritto in dettaglio nel testo).

EPIDEMIOLOGIA

I batteri del genere *Campylobacter* si ritrovano nel tratto gastrointestinale di molti animali da allevamento (compresi pollame, bovini, pecore e suini) e da compagnia (compresi uccelli, cani e gatti). Questi microrganismi, tuttavia, non causano generalmente malattia nei loro ospiti animali. Nella maggior parte dei casi si trasmettono all'uomo tramite prodotti alimentari crudi o poco cotti o tramite contatto diretto con animali infetti. Negli Stati Uniti e nelle altre nazioni industrializzate il mezzo più comune di acquisizione dell'infezione è l'ingestione di pollame contaminato non cotto a sufficienza (il 30-70% dei casi); altri metodi di trasmissione sono rappresentati dall'ingestione di latte non pastorizzato o acqua non potabile, dal contatto con animali domestici infetti, da viaggi nei Paesi del terzo mondo (*Campylobacter* è tra le cause di diarrea del viaggiatore; vedi Capp. 117 e 122), da contatti sessuali oro-anali e occasionalmente da contatto con un caso indice che presenta incontinenza fecale.

Le infezioni da *Campylobacter* non sono rare; diversi studi indicano che negli Stati Uniti la malattia diarroica da *Campylobacter* è più comune di quella dovuta a *Salmonella* e *Shigella* insieme. Le infezioni si registrano in tutto il corso dell'anno, anche se l'incidenza aumenta in estate e agli inizi dell'autunno; vengono interessati soggetti di tutte le età, anche se l'incidenza di nuovi casi di infezione da *C. jejuni* è superiore negli adolescenti e nei giovani adulti, mentre l'incidenza di nuovi casi di infezione da *C. fetus* è più elevata in età precoce o avanzata. Le infezioni sistemiche da *C. fetus* (e da altre specie di *Campylobacter*) sono più comuni tra ospiti compromessi; i soggetti a rischio maggiore sono quelli affetti da AIDS, ipogammaglobulinemia, neoplasie, epatopatie, diabete mellito, aterosclerosi generalizzata, così come i neonati e le donne in gravidanza, quantunque anche persone apparentemente sane e donne non gravide possano presentare occasionalmente una batteriemia transitoria da *Campylobacter* nel contesto di una malattia gastrointestinale.

Nei Paesi in via di sviluppo le infezioni da *C. jejuni* sono iperendemiche, con incidenza maggiore nei bambini molto piccoli (meno di 2 anni di età). Il tasso di infezione diminuisce con l'età, come anche il rapporto malattia/infezione; queste osservazioni indicano che la frequente esposizione a *C. jejuni* conduce ad acquisire l'immunità.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Molte infezioni da *C. jejuni* sono subcliniche, specialmente nei soggetti che vivono in Paesi in via di sviluppo, i quali sono parzialmente immuni in quanto hanno già avuto numerose infezioni precedenti. La maggior parte dei casi di malattia si verifica entro 2-4 giorni (da 1 a 7 giorni) dall'esposizione al microrganismo presente nell'acqua o nel cibo e le sedi colpite comprendono il digiuno, l'ileo e il colon. L'esame bioptico evidenzia una reazione infiammatoria acuta non specifica, con neutrofili, monociti ed eosinofili nella lamina propria, così come un danno dell'epitelio, consistente in perdita del muco, degenerazioni ghiandolari e ascessi delle cripte. I reperti anatomopatologici possono essere compatibili con la malattia di Crohn o la rettocolite ulcerosa, ma queste malattie infiammatorie croniche idiopatiche non dovrebbero essere diagnosticate fino a quando non si sia esclusa una colite infettiva, *includendo specificamente* quella da specie di *Campylobacter* e microrganismi correlati.

L'elevata frequenza di infezioni da *C. jejuni* e la loro gravità e ricorrenza nei pazienti con ipogammaglobulinemia suggerisce l'importanza degli anticorpi per la protezione immunitaria. La patogenesi dell'infezione è incerta; sia la mobilità sia l'aderenza del ceppo ai tessuti dell'ospite sembrano favorire la malattia, mentre le enterotossine e le citotossine classiche, sebbene siano state descritte (per es., la CDT [*cytolethal distending toxin*]) non sembrano avere un ruolo nel produrre il danno tissutale e la malattia. Al contrario, i microrganismi possono essere evidenziati nell'epitelio, anche se in basso numero. La documentazione di una significativa risposta tissutale e talvolta di una setticemia da *C. jejuni* suggerisce ulteriormente che l'invasione tissutale è clinicamente significativa e studi *in vitro* hanno confermato questa caratteristica patogenetica.

La patogenesi delle infezioni da *C. fetus* è meglio definita. Praticamente tutti i ceppi isolati clinicamente possiedono una struttura simil-capsulare di natura proteica (strato S) che rende il microrganismo resistente all'ucci-

TABELLA 148-1 ASPETTI CLINICI DELL'INFEZIONE DOVUTA A *CAMPYLOBACTER* "ATIPICI" E A SPECIE CORRELATE PATOGENE PER L'UOMO

Specie	Aspetti clinici frequenti	Aspetti clinici meno frequenti	Ulteriori informazioni
Campylobacter coli	Febbre, diarrea, dolore addominale	Setticemia[a]	Clinicamente indistinguibile da *C. jejuni*
Campylobacter fetus	Setticemia,[a] sepsi, meningite, infezioni vascolari	Diarrea, febbre ricorrente	Di solito non viene isolato nei terreni contenenti cefalotina o incubati a 42 °C
Campylobacter upsaliensis	Diarrea acquosa, febbricola, dolore addominale	Setticemia, ascessi	Difficile da isolare a causa della sensibilità alla cefalotina
Campylobacter lari	Dolore addominale, diarrea	Colite, appendicite	I gabbiani sono frequentemente colonizzati; il batterio viene spesso trasmesso all'uomo attraverso l'acqua contaminata
Campylobacter hyointestinalis	Diarrea acquosa o ematica, vomito, dolore addominale	Setticemia	Causa enterite proliferativa nei suini
Helicobacter fennelliae	Diarrea cronica lieve, crampi addominali, proctite	Setticemia[a]	Farmaci di scelta per il trattamento: fluorochinoloni
Helicobacter cinaedi	Diarrea cronica lieve, crampi addominali, proctite	Setticemia[a]	Farmaci di scelta per il trattamento: fluorochinoloni; identificato nei criceti sani
Campylobacter jejuni sottospecie *doylei*	Diarrea	Gastrite cronica, setticemia[b]	Ruolo non chiaro come patogeno umano
Arcobacter cryaerophilus	Diarrea	Setticemia	Viene coltivato in condizioni di aerobiosi
Arcobacter butzleri	Febbre, diarrea, dolore addominale, nausea	Setticemia, appendicite	Viene coltivato in condizioni di aerobiosi; enzootico nei primati non umani
Campylobacter sputorum	Ascessi polmonari, perianali, dell'inguine o delle ascelle	Setticemia	Tre biovar rilevanti clinicamente: *C. sputorum* subspecie *sputorum*, *C. sputorum* subspecie *bubulus* e *C. mucosalis*

[a] Negli individui immunocompromessi, specialmente quelli con infezione da HIV.
[b] Nei bambini.
Fonte: BM Allos, MJ Blaser: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. Clin Infect Dis 20:1092, 1995; con modifiche.

sione mediata dal complemento e all'opsonizzazione; come conseguenza, *C. fetus* può dare origine a setticemia e colonizzare sedi sistemiche al di là del tratto intestinale. La capacità del microrganismo di mutare le proteine dello strato S, fenomeno che indice la variabilità antigenica, può contribuire alla cronicizzazione e all'alta frequenza di recidive nelle infezioni sostenute da *C. fetus* nell'ospite immunocompromesso.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le caratteristiche cliniche delle infezioni sostenute da specie di *Campylobacter*, *Arcobacter* ed *Helicobacter* intestinali che causano malattia enterica sono uniformi. *C. jejuni* può esserne considerato il prototipo, poiché è di gran lunga il più comune patogeno enterico. Spesso è presente una sintomatologia prodromica caratterizzata da febbre, cefalea, mialgie e malessere, che si possono presentare 12-48 ore prima della comparsa della diarrea. I segni e i sintomi più comuni della fase intestinale sono diarrea, dolore addominale e febbre. L'intensità della diarrea varia da diverse scariche di feci liquide a feci francamente sanguinolente; la maggior parte dei pazienti che si rivolgono al medico ha 10 o più scariche al giorno. Il dolore addominale è rappresentato generalmente da crampi e può essere il sintomo principale; normalmente è diffuso, ma può diventare localizzato. L'infezione da *C. jejuni*, può causare pseudoappendicite. La febbre può essere la sola manifestazione iniziale dell'infezione da *C. jejuni*, una situazione che ricorda le fasi precoci della febbre tifoide; bambini piccoli con febbre possono sviluppare convulsioni. L'enterite da *Campylobacter* generalmente si autolimita; tuttavia, i sintomi possono persitere per oltre 1 settimana nel 10-20% dei pazienti che giungono all'osservazione del medico e si possono verificare recidive nel 5-10% dei casi in pazienti non trattati.

C. fetus può causare una forma diarroica simile a quella sostenuta da *C. jejuni* specialmente nell'ospite immunocompetente. Questo microrganismo può anche causare diarrea intermittente o dolore addominale non specifico senza segni di localizzazione; le sequele sono infrequenti e la prognosi è buona. *C. fetus* può anche causare una malattia sistemica prolungata recidivante (con febbre, brividi e mialgie) senza un'apparente sorgente primitiva; questa manifestazione è particolarmente comune tra soggetti immunocompromessi. La localizzazione secondaria in un organo (come il cervello, le meningi, le ossa, le vie urinarie e i tessuti molli) complica il decorso, che può essere fulminante. Le infezioni da *C. fetus* hanno un tropismo per le sedi vascolari e possono verificarsi endocardite, aneurismi micotici e tromboflebite settica. L'infezione in gravidanza conduce spesso alla morte del feto. Una varietà di specie di *Campylobacter* e *H. cinaedi* possono causare ricorrenti celluliti febbrili e batteriemia nell'ospite immunocompromesso.

COMPLICANZE

A eccezione dei casi di infezione da *C. fetus*, la setticemia è infrequente, ma si verifica spesso negli ospiti immunocompromessi e in età precoce o avanzata. Sono state osservate tre modalità di infezione extraintestinale: 1) batteriemia transitoria in un soggetto normale con enterite (il decorso è benigno e non è necessario alcun trattamento specifico); 2) batteriemia persistente (setticemia) o focolaio infettivo in un soggetto normale (la batteriemia deriva dall'enterite e i pazienti rispondono bene alla terapia antimicrobica); 3) batteriemia persistente (setticemia) o focolaio infettivo in un ospite immunocompromesso. Da un punto di vista clinico può mancare l'enterite. La terapia antimicrobica, possibilmente prolungata, è necessaria per la soppressione o la guarigione dell'infezione.

Le infezioni da *Campylobacter*, *Arcobacter* ed *Helicobacter* nei pazienti con AIDS o ipogammaglobulinemia possono essere gravi, persistenti ed extraintestinali; la recidiva alla sospensione del trattamento è frequente. I pazienti ipogammaglobulinemici possono anche sviluppare osteomielite e un esantema simile all'erisipela o cellulite.

Complicanze suppurative locali dell'infezione comprendono colecistite, pancreatite e cistite; tra quelle a distanza vi sono meningite, endocardite, artrite, peritonite e aborto settico. Tutte queste complicanze sono rare, eccetto che nell'ospite immunocompromesso. Epatite, nefrite interstiziale e sindrome uremico-emolitica possono occasionalmente complicare l'infezione acuta. A distanza di alcune settimane dall'infezione possono svilupparsi artrite reattiva e altri disturbi reumatici, soprattutto nei soggetti con fenotipo HLA-B27. La sindrome di Guillain-Barré (la variante di Miller-Fisher o quella con polineuropatia craniale) segue di rado l'infezione da *Campylobacter* (1 ogni 1000-2000 casi) o per alcuni sierotipi di *C. jejuni* (come O19), in 1 ogni 100-200 casi. Malgrado la bassa frequenza di queste complicanze, è attualmente stimato che le infezioni da *Campylobacter*, proprio per la loro alta incidenza, possono provocare una sindrome di Guillaine-Barré nel 20-40% dei casi. L'insorgenza della malattia immunoproliferativa del piccolo intestino (*alpha chain disease*), una forma di linfoma che origina nella mucosa dell'intestino tenue associata a tessuto linfiode, è stato associata a *C. jejuni*; la terapia animicrobica ne ha migliorato notevolmente l'impatto clinico.

DIAGNOSI

Nei pazienti con enterite da *Campylobacter*, la conta leucocitaria periferica riflette la gravità del processo infiammatorio. Negli Stati Uniti, in quasi tutti i pazienti infettati da *Campylobacter* che giungono all'osservazione del medico sono comunque presenti nelle feci leucociti ed eritrociti. In tutti i casi sospetti si dovrebbe eseguire uno striscio delle feci su vetrino ed esaminarlo dopo averlo sottoposto a colorazione di Gram o di Wright. Quando sulla base del reperto di diarrea infiammatoria (febbre, presenza di leucociti nelle feci) si sospetta la diagnosi di enterite da *Campylobacter*, il medico può richiedere al laboratorio di tentare di visualizzare il microrganismo con la caratteristica morfologia simil-vibrionica mediante l'esame microscopico diretto delle feci con colorazione di Gram, oppure utilizzando il contrasto di fase o la microscopia in campo oscuro per identificare la caratteristica motilità a rapidi scatti propria del batterio. La conferma della diagnosi dell'infezione da *Campylobacter* si basa sull'identificazione del ceppo dalla coltura delle feci, del sangue o di un altro materiale. In tutti i pazienti con diarrea ematica o infiammatoria è necessario utilizzare per la coprocoltura terreni specifici per

 Campylobacter. Dal momento che tutte le specie di *Campylobacter* hanno particolari esigenze colturali, possono essere isolate soltanto utilizzando terreni selettivi o altre tecniche selettive. Non tutti i terreni sono ugualmente utili per l'isolamento dell'ampia gamma di *Campylobacter*; pertanto l'incapacità di isolare *Campylobacter* dalle feci non ne esclude in maniera definitiva la presenza. L'isolamento di questi microrganismi dalle feci indica quasi sempre la presenza dell'infezione; infatti, lo stato di portatore si realizza soltanto durante un breve periodo nella fase immediatamente successiva alla convalescenza, mentre non esiste nell'uomo la condizione di commensalismo. Al contrario, *Campylobacter sputorum* e i germi correlati che si trovano nella cavità orale sono commensali senza un noto significato patologico. Poiché si evidenziano bassi livelli di attività metabolica nelle emocolture standard, una batteriemia da *Campylobacter* risulta difficile da identificare, a meno che il microbiologo non metta in atto procedure per la rivelazione di basse cariche batteriche.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I sintomi dell'enterite da *Campylobacter* non sono abbastanza caratteristici da consentire la distinzione da *Salmonella*, *Shigella* o *Yersinia* e altri patogeni. L'associazione di febbre e leucociti o eritrociti nelle feci è indicativa di diarrea infiammatoria e la diagnosi di certezza è basata sulla coprocoltura o sulla dimostrazione dei microrganismi caratteristici sullo striscio di feci colorato; anche la malattia extraintestinale da *Campylobacter* viene diagnosticata in maniera simile, sulla base del risultato della coltura. Un'infezione da *Campylobacter* dovrebbe essere sospettata nel contesto dell'aborto settico e quella da *C. fetus* nel contesto della tromboflebite settica. È bene ricordare che 1) la presentazione dell'enterite da *Campylobacter* può mimare quella della malattia di Crohn o della rettocolite ulcerosa, 2) l'enterite da *Campylobacter* è molto più frequente di ciascuna di queste due ultime condizioni (specialmente nei giovani adulti) e 3) la biopsia non è in grado di distinguere tra queste diverse entità cliniche; pertanto non si dovrebbe porre una diagnosi di malattia infiammatoria intestinale fintantoché l'infezione da *Campylobacter* non sia stata esclusa, specialmente nei soggetti con storia di viaggi all'estero, contatto significativo con animali, immunodeficienza o esposizioni che comportano un alto rischio di trasmissione.

T INFEZIONE DA *CAMPYLOBACTER* E SPECIE CORRELATE

La correzione delle alterazioni idroelettrolitiche è essenziale per il trattamento delle malattie diarroiche (vedi Cap. 122). Persino tra i pazienti che si rivolgono al medico per un'enterite da *Campylobacter*, non tutti traggono chiaramente beneficio da una terapia antimicrobica specifica; le indicazioni per tale terapia sono la febbre elevata, la diarrea ematica o grave e sintomi che durino da più di una settimana o ingravescenti. Il trattamento di scelta è rappresentato dall'eritromicina (250 mg per os quattro volte al giorno, oppure 30-50 mg/kg/die in più dosi per i bambini) per 5-7 giorni. Sulla base di studi clinici e test di sensibilità *in vitro*, possono essere utili come agenti terapeutici i macrolidi, tra cui claritromicina e azitromicina. Negli adulti un regime alternativo può essere l'utilizzo della ciprofloxacina (500 mg per os due volte al giorno) o altri fluorochinoloni per 5-7 giorni, ma lo sviluppo di resistenze a questa classe di antibiotici come anche alle tetracicline è in aumento. I pazienti infettati da ceppi antibioticoresistenti rischiano una prognosi peggiore. Non è consigliato l'uso di agenti antidiarroici, che può prolungare la durata dei sintomi e che è stato correlato con il megacolon tossico e con la morte.

Per le infezioni sistemiche, si deve iniziare un trattamento empirico con gentamicina (1,7 mg/kg ogni 8 ore ev dopo una dose di carico di 2 mg/kg), imipenem (500 mg ogni 6 ore ev) o cloramfenicolo (50 mg/kg al giorno suddivisi in tre o quattro dosi ev), ma successivamente devono essere valutati i test di sensibilità agli antibiotici. Per i ceppi sensibili, la ciprofloxacina e l'amoxicillina/acido clavulanico sono agenti alternativi. In assenza di immunocompromissione o di infezioni endovascolari, la terapia deve essere effettuata per 14 giorni. Nei pazienti immunocompromessi con infezioni sistemiche causate da *C. fetus* e in quelli con infezioni endovascolari è di solito necessario un trattamento prolungato (per almeno 4 settimane). Per le infezioni ricorrenti nell'ospite immunocompromesso è talvolta necessario un trattamento profilattico/terapeutico a lungo termine.

PROGNOSI

Quasi tutti i pazienti guariscono completamente dall'enterite da *Campylobacter*, spontaneamente o in seguito alla terapia antimicrobica. La disidratazione contribuisce, probabilmente, a determinare il numero limitato di decessi che viene notificato. Come affermato precedentemente, alcuni pazienti sviluppano artrite reattiva o la sindrome di Guillain-Barré. L'infezione sistemica da *C. fetus* è molto più spesso fatale di quanto avvenga per le infezioni sostenute da specie correlate; questa maggiore mortalità riflette il tipo di popolazione che viene colpita. La prognosi dipende dalla rapidità con cui viene iniziata un'adeguata terapia. Solitamente i pazienti che non hanno altre malattie sopravvivono alle infezioni da *C. fetus* senza sequele. Gli ospiti compromessi hanno spesso infezioni ricorrenti sostenute da varietà diverse di *Campylobacter* che ne rendono necessario il trattamento "a vita".

BIBLIOGRAFIA

HELMS M et al: Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: A registry-based cohort study. J Infect Dis 191:1050, 2005

LANG DR et al (eds): Development of Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter* infection. J Infect Dis 176(Suppl 2):S91, 1997

LECUIT M et al: Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. N Engl J Med 350:239, 2004

MEAD PS et al: Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 5:607, 1999

NACHAMKIN I, BLASER MJ (eds): *Campylobacter jejuni*, 2d ed. Washington, American Society for Microbiology, 2000

SMITH KE et al: Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. Investigation Team. N Engl J Med 340:1525, 1999

149 Colera e altre malattie causate da vibrioni

Matthew K. Waldor, Gerald T. Keusch

I membri del genere *Vibrio* causano un certo numero di importanti sindromi infettive. Tra queste la più classica è il colera, una malattia diarroica devastante causata da *Vibrio cholerae* che, negli ultimi due secoli, è stato responsabile di sette pandemie mondiali e di grandi sofferenze. Il colera epidemico rimane un pericolo significativo per la sanità pubblica nei Paesi in via di sviluppo. Altre malattie da vibrioni causate da altre specie di vibrioni comprendono sindromi diarroiche, infezioni dei tessuti molli o sepsi primarie. Tutte le specie di *Vibrio* sono bacilli Gram-negativi, ricurvi, anaerobi facoltativi, molto mobili, con uno o più flagelli. In natura risiedono più comunemente in fiumi e baie soggette a maree con condizioni di moderata salinità, proliferano nei mesi estivi quando la temperatura dell'acqua supera i 20 °C circa e, come risulta prevedibile, anche la frequenza della malattia che essi causano aumenta durante i mesi caldi.

COLERA

DEFINIZIONE

Il colera è una malattia diarroica acuta che può produrre, nel corso di poche ore, una disidratazione grave e rapidamente progressiva, fino alla morte; pertanto il "colera grave" (la forma severa del colera) è una malattia molto temuta, specialmente quando si presenta in forma epidemica. Fortunatamente una rapida e incisiva reidratazione, insieme a una terapia di supporto, può evitare l'elevata letalità che si è registrata storicamente. Anche se il termine colera è stato talvolta utilizzato per designare una qualsiasi grave malattia diarroica di tipo secretorio in grado di determinare una profonda disidratazione, da causa infettiva o meno, questo termine generalmente si riferisce alla malattia causata dal *V. cholerae* del sierogruppo O1. Nel 1992, tuttavia, nel subcontinente indiano è emerso un nuovo sierotipo epidemico (O139) responsabile di un'epidemia di colera che da allora ha ucciso molte migliaia di persone.

MICROBIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

La specie *V. cholerae* comprende un gruppo numeroso di microrganismi classificati sulla base dei determinanti glucidici degli antigeni O del lipopolisaccaride (LPS). Attualmente sono stati riconosciuti circa 200 siero-

gruppi. Essi vengono suddivisi in quelli che vengono agglutinati da antisieri per l'antigene di gruppo O1 (*V. cholerae* O1) e quelli che non vengono agglutinati (*V. cholerae* non O1). Anche se alcuni sierogruppi di *V. cholerae* non O1 hanno causato talvolta delle sporadiche epidemie di diarrea, il sierogruppo O1 è stato, fino all'emergenza del gruppo O139, causa esclusiva del colera epidemico. Esistono due biotipi distinti di *V. cholerae* O1, classico ed El Tor. Ogni biotipo viene ulteriormente suddiviso in due sierotipi, denominati *Inaba* e *Ogawa*.

L'habitat naturale di *V. cholerae* è l'acqua di mare vicino alle coste e l'acqua lievemente salata degli estuari, dove il microrganismo vive in stretta relazione con il plancton. Gli uomini si infettano in maniera accidentale, ma una volta infettati possono agire come veicoli per la diffusione. La modalità più frequente di acquisizione di *V. cholerae* è l'ingestione di acqua contaminata da feci umane. Anche il consumo di cibi contaminati può contribuire alla diffusione. Non vi è un serbatoio animale noto. Anche se la dose infettante è relativamente elevata, viene a essere marcatamente ridotta nelle persone con ipocloridria, in quelle che assumono antiacidi e quando l'acidità gastrica è tamponata da un pasto. Nelle zone endemiche il colera è una malattia prevalentemente pediatrica, ma quando viene introdotta in una nuova popolazione interessa allo stesso modo i bambini e gli adulti. I bambini al di sotto dei 2 anni di età hanno minori probabilità di sviluppare le forme gravi di colera rispetto ai bambini più grandi, forse grazie all'immunità passiva che ricevono con il latte materno. Nelle aree endemiche la malattia è più comune in estate e nei mesi autunnali. Per ragioni non chiarite, la suscettibilità al colera viene influenzata in maniera significativa dal gruppo sanguigno; i soggetti con sangue di gruppo 0 sono quelli a maggior rischio, mentre quelli con sangue di gruppo AB sono quelli a rischio minore.

Il colera è stabilmente insediato nel delta del Gange nel subcontinente indiano. Dal 1817 si sono verificate sette pandemie. L'attuale pandemia (la settima), la prima causata dal biotipo El Tor, è iniziata in Indonesia nel 1961 e si è diffusa in tutta l'Asia; in molte aree il biotipo El Tor ha sostituito il biotipo classico. All'inizio degli anni Settanta il colera El Tor è esploso in Africa, causando importanti epidemie prima di divenire un persistente problema endemico. Attualmente più del 90% dei casi di colera notificati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è descritto in Africa (Fig. 149-1). Nel periodo 2000-2004 i casi di colera a livello mondiale riportati ogni anno dall'OMS sono rimasti stabili a circa 100 000. Questo numero è di certo significativamente sottostimato, infatti diversi Paesi endemici per colera non notificano i casi all'OMS.

La storia recente del colera è stata caratterizzata da gravi epidemie, spesso favorite dal caos della guerra e da altre circostanze che limitano le misure di sanità pubblica. Se ne è avuto un esempio nel 1994 per l'epidemia che si è sviluppata nei campi dei rifugiati ruandesi intorno a Goma, nello Zaire.

Fin dal 1973 sono state riconosciute infezioni endemiche lungo le coste del golfo della Luisiana e del Texas, causate da vibrioni sottotipo O1 correlati al ceppo della settima pandemia. Queste infezioni sono tipicamente associate al consumo di molluschi contaminati raccolti in loco. Talvolta si sono avuti alcuni casi in regioni lontane dalla Costa del Golfo che sono stati correlati a pesce e ad altri alimenti marini provenienti dalla Costa del Golfo.

Soltanto nel 1991 l'attuale pandemia di colera ha raggiunto l'America Latina. Iniziata lungo la costa peruviana nel gennaio del 1991, la malattia si è quindi diffusa in maniera epidemica esplosiva a praticamente tutta l'America centrale e meridionale e al Messico (Fig. 149-2). Nel primo anno dell'epidemia sono stati notificati circa 400 000 casi e alla fine del 1994 ne erano stati denunciati più di un milione. Mentre la letalità cumulativa è stata inferiore all'1%, essa si è avvicinata al 30% nelle comunità colpite per prime, quando la mancanza di familiarità con la malattia ha condotto alla somministrazione di terapie totalmente inefficaci. L'educazione intensiva dei sanitari e di tutta la comunità ha portato a un aumento della consapevolezza della malattia con conseguente istituzione di terapie adeguate; in questo modo la mortalità si è ridotta notevolmente. Così come era accaduto in Africa due decenni prima, il biotipo El Tor si è dimostrato capace di stabilirsi nelle acque dell'interno piuttosto che nella sua nicchia abituale a livello delle acque salate costiere; il microrganismo è già diventato endemico in molti Paesi dell'America Latina in cui è stato recentemente introdotto. Negli Stati Uniti si sono verificati casi correlati all'epidemia dell'America Latina, legati all'importazione di frutti di mare. Anche se non si è verificata la diffusione secondaria di questo ceppo negli Stati Uniti, tali

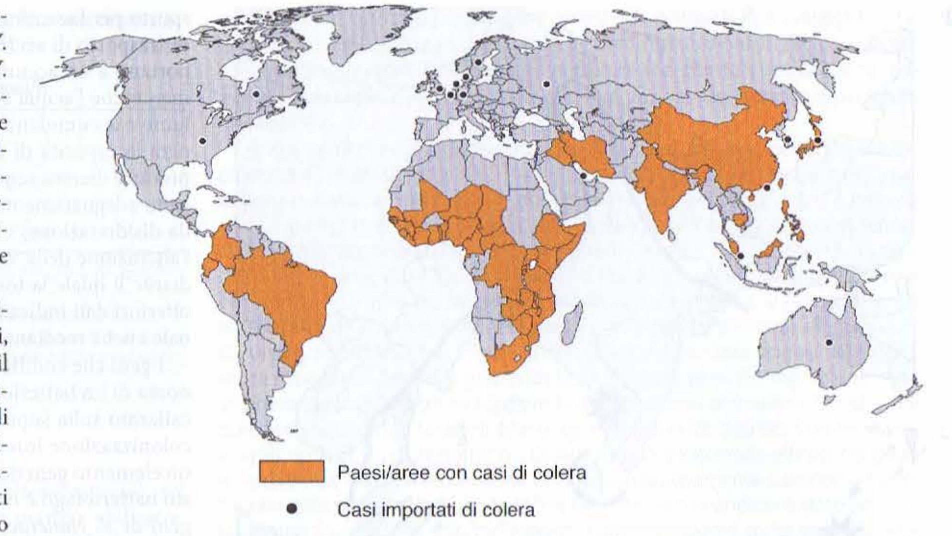


FIGURA 149-1 Distribuzione mondiale di colera nel 2004. (*Da*: WHO: Cholera, 2004; riproduzione autorizzata con modifiche.)

eventi sottolineano la necessità che i sanitari mantengano una vigilanza, anche in regioni distanti dalla sede di un'epidemia.

Nell'ottobre del 1992 si è verificata un'ampia epidemia di colera nella parte sudorientale dell'India. È stato dimostrato che l'agente eziologico era un nuovo sierogruppo di *V. cholerae*. Questo ceppo si è diffuso rapidamente a nord e a sud della costa della Baia del Bengala, raggiungendo il Bangladesh nel dicembre 1992. Soltanto in questa regione ha causato più di 100 000 casi di colera nei primi tre mesi del 1993. Successivamente si è diffuso in tutto il subcontinente indiano e nelle regioni confinanti, avendo interessato alla fine del 1994 il Pakistan, il Nepal, la Cina occidentale, la Tailandia e la Malesia (Fig. 149-3). Questo microrganismo, da allora, è stato designato *V. cholerae* O139 Bengala, in riconoscimento del suo nuovo antigene somatico O e della sua origine geografica. Le manifestazioni cliniche e gli aspetti epidemiologici della malattia causata dal ceppo O139 Bengala non sono distinguibili da quelli del colera O1, ma l'immunità nei confronti di quest'ultimo non è protettiva nei confronti del primo. Dal momento che l'immunità acquisita naturalmente nei confronti di *V. cholerae* O1 non fornisce protezione crociata nei confronti del ceppo O139 Bengala, è molto difficile che i vaccini sviluppati contro il primo siano efficaci contro il secondo.

Alcune autorità hanno ritenuto che l'emergenza del *V. cholerae* O139 segnalasse l'inizio dell'ottava pandemia mondiale di colera. In effetti, proprio

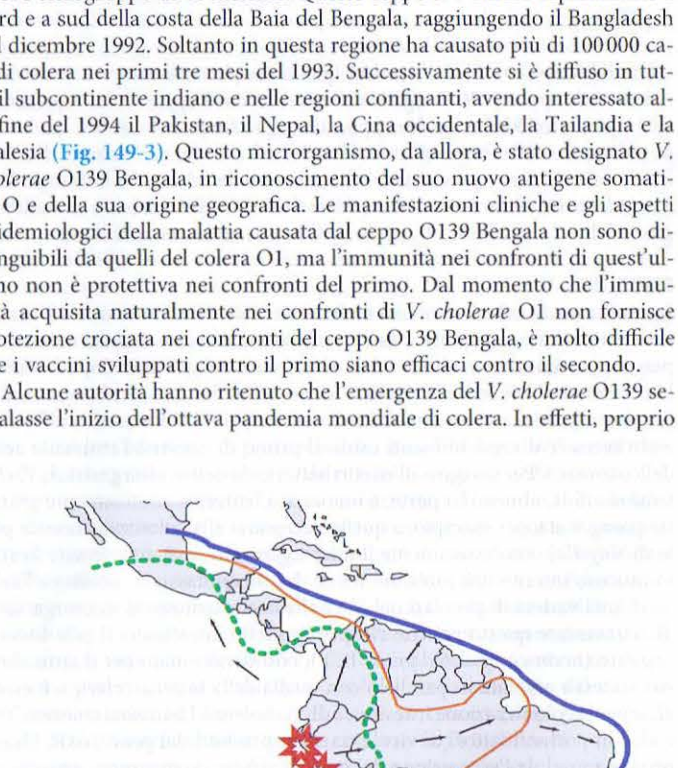


FIGURA 149-2 Diffusione di *V. cholerae* O1 nelle Americhe, 1991-1994. (*Per gentile concessione del dottor Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.*)

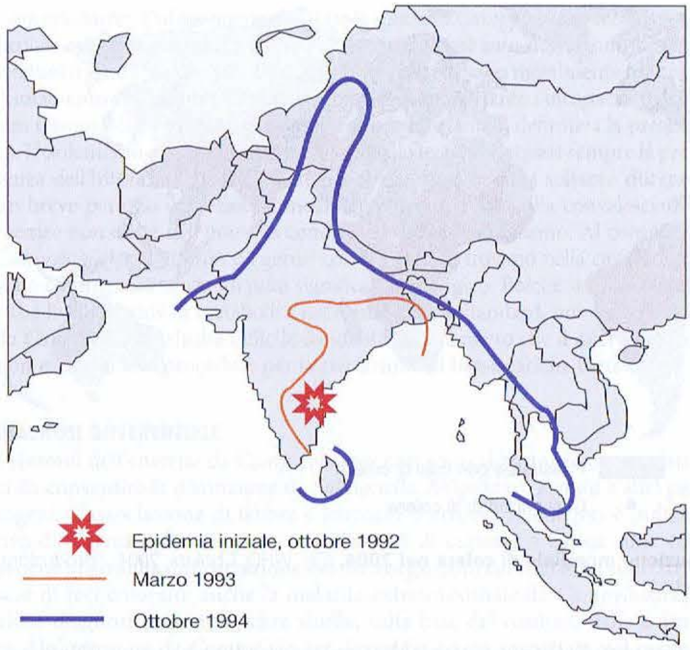


FIGURA 149-3 Diffusione di *V. cholerae* O139 nel sub-continente indiano e in altre regioni dell'Asia, 1992-1994. *(Per gentile concessione del dottor Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.)*

come il biotipo O1 El Tor sostituì quello classico che lo aveva preceduto, nel 1993 il ceppo O139 Bengala, nelle aree in cui è apparso, ha rapidamente rimpiazzato l'El Tor quale ceppo isolato più frequentemente e quale causa principale delle forme cliniche di colera. Tuttavia, dall'inizio del 1994 il biotipo O1 El Tor riprese inaspettatamente il suo dominio in Bangladesh. *V. cholerae* O139 non si è diffuso fuori dall'Asia e attualmente in molte regioni del sud-est asiatico *V. cholerae* O1 rimane dominante.

PATOGENESI

In ultima analisi, il colera è una malattia mediata da una tossina. La sua caratteristica diarrea acquosa è dovuta all'azione della tossina del colera, una potente proteina enterotossica elaborata dal microrganismo dopo la sua colonizzazione a livello dell'intestino tenue. Affinché il *V. cholerae* colonizzi il tenue e produca la tossina del colera deve prima riconoscere, affrontare e attraversare diversi ambienti ostili. Il primo di questi è l'ambiente acido dello stomaco. Per sfuggire all'effetto battericida dell'acidità gastrica, *V. cholerae* si affida, almeno in parte, a una carica batterica relativamente grande (se paragonata, per esempio, a quella necessaria alla colonizzazione da parte di *Shigella*). Successivamente il microrganismo deve attraversare lo strato mucoso interno dell'intestino tenue. La chemiotassi, la motilità e l'azione di una varietà di proteasi del *V. cholerae* consentono al microrganismo di attraversare questo gel che ricopre l'epitelio intestinale. Il pilo tossina-regolato (*toxin-coregulated pilus*, TCP), così denominato per il fatto che la sua sintesi è regolata in parallelo con quella della tossina colerica, è essenziale per la colonizzazione intestinale di *V. cholerae*. La tossina colerica, TCP e altri importanti fattori di virulenza sono prodotti dal gene ToxR. Questa proteina modula l'espressione dei geni di virulenza attraverso una cascata di proteine di regolazione, in risposta ai segnali che essa percepisce all'interno dell'ambiente dell'ospite. Altri processi regolatori, inclusa la risposta del singolo batterio alla densità della popolazione batterica (fenomeno conosciuto come *quorum sensing*), controllano la virulenza di *V. choleare*.

Una volta stabilizzatosi nell'intestino tenue umano, il microrganismo produce la tossina colerica che è composta da un'entità monomerica con funzioni enzimatiche (la subunità A) e da un'unità pentamerica necessaria per l'adesione (la subunità B). Il pentamero B si lega al ganglioside G_{M1}, un glicopeptide presente sulla superficie delle cellule epiteliali del digiuno che funge da recettore della tossina e questo legame rende possibile la liberazione della subunità A che può raggiungere il suo bersaglio nel citosol. La subunità A attivata (A_1) trasferisce irreversibilmente l'ADP-ribosio dal nicotinamide adenina dinucleotide alla specifica proteina bersaglio, la componente regolatoria dell'adenilato ciclasi legante il GTP nelle cellule epiteliali intestinali. La proteina G ADP-ribosilata regola l'attività dell'adenilato ciclasi: il risultato è l'accumulo intracellulare di alti livelli di AMP ciclico. Nelle cellule epiteliali intestinali, l'AMP ciclico inibisce il sistema di trasporto per l'assorbimento del sodio nelle cellule dei villi e attiva il sistema di trasporto di secrezione del cloro nelle cellule delle cripte; questi eventi portano a un accumulo di cloruro di sodio nel lume intestinale. Dal momento che l'acqua si muove passivamente per mantenere l'osmolarità, nel lume si accumulano liquidi isotonici. Quando il volume di questi liquidi supera la capacità di riassorbimento della parte rimanente dell'intestino, si produce diarrea acquosa. A meno che i liquidi e gli elettroliti persi non vengano adeguatamente reintegrati, si sviluppano shock (dovuto alla profonda disidratazione) e acidosi (dovuta alla perdita di bicarbonati). Anche se l'alterazione della via dell'adenilato ciclasi è il principale meccanismo mediante il quale la tossina colerica causa la secrezione di liquidi in eccesso, ulteriori dati indicano che la tossina colerica aumenta la secrezione intestinale anche mediante le prostaglandine e/o i recettori neurali dell'istamina.

I geni che codificano per la tossina colerica (*ctxAB*) fanno parte del genoma di un batteriofago chiamato CTXΦ. Il recettore per questo fago, localizzato sulla superficie di *V. cholerae*, è il fattore TCP essenziale per la colonizzazione intestinale da parte del vibrione. Poiché *ctxAB* fa parte di un elemento genetico mobile (CTXΦ), il trasferimento orizzontale di questo batteriofago è responsabile dell'emergenza di nuovi sierogruppi tossigeni di *V. cholerae*. Molti degli altri geni importanti per la patogenicità del vibrione, compresi quelli che codificano per la biosintesi del TCP, quelli che codificano per i fattori di colonizzazione accessori e quelli che regolano l'espressione dei geni di virulenza, sono riuniti insieme a formare l'"isola di patogenicità di *V. cholerae*". Raggruppamenti simili di geni virulenti vengono ritrovati anche in altri batteri patogeni. Si ritiene che tale isola di patogenicità venga acquisita mediante trasferimento orizzontale dei geni.

Il ceppo O139 Bengala è strettamente correlato ai ceppi El Tor O1 responsabili della settima pandemia e sembra che abbia preso origine da questi mediante il trasferimento orizzontale dei geni. Esso condivide le proprietà responsabili della virulenza e i meccanismi generali patogenetici dei vibrioni O1. Il ceppo O139 Bengala è infatti praticamente identico al ceppo *V. cholerae* O1 El Tor responsabile della settima pandemia, tranne che per due importanti differenze: la produzione di un LPS O139 nuovo e di una capsula polissaccaridica immunologicamente correlata all'antigene O. L'incapsulamento non è una caratteristica dei ceppi O1 e può spiegare la resistenza *in vitro* dei ceppi O139 al siero umano, così come lo sviluppo occasionale di batteriemia da parte degli stessi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dopo un'incubazione di 24-48 ore, la malattia inizia acutamente, senza alcun dolore, con diarrea acquosa che presto diventa di notevole entità ed è spesso rapidamente seguita da vomito. Nei casi gravi le perdite di liquidi possono essere superiori a 250 ml/kg di peso corporeo nelle prime 24 ore. Senza reintegro, tale perdita di liquidi ed elettroliti può determinare shock ipovolemico a cui subentra la morte. Di norma la febbre è assente. A causa della perdita di potassio si possono avere frequentemente crampi muscolari. Le feci hanno un caratteristico aspetto acolico, grigiastro, opaco, con fiocchi di muco, senza sangue, con odore piuttosto dolciastro e non sgradevole; sono state definite feci "ad acqua di riso" perché il loro aspetto ricorda quello dell'acqua in cui è stato lavato il riso. Con perdite pari al 3-5% del peso corporeo compare la sete; con perdite pari al 5-8% si osservano ipotensione ortostatica, debolezza, tachicardia e diminuzione del turgore cutaneo. Con perdite superiori al 10% si rilevano oliguria, polso debole o assente, infossamento dei globi oculari e (nei lattanti) delle fontanelle; la cute si presenta raggrinzita ("da lavandaia") e si ha sonnolenza seguita da coma. Le complicanze derivano esclusivamente dagli effetti della deplezione idrica ed elettrolitica e comprendono, per esempio, insufficienza renale da necrosi tubulare acuta. Pertanto, se il paziente viene trattato adeguatamente con liquidi ed elettroliti, si prevengono le complicanze e il processo si autolimita, risolvendosi in pochi giorni.

I dati di laboratorio di norma evidenziano un aumento dell'ematocrito (in seguito all'emoconcentrazione), se il paziente non è anemico; una lieve leucocitosi neutrofila, un aumento di tipo prerenale dell'azotemia e della creatinina, livelli di Na^+, K^+, Cl^- normali, una marcata riduzione dei bicarbonati (<15 mmol/l), un elevato gap anionico determinato dal concomitante aumento sierico di lattato, proteine e fosfati. Il pH arterioso è di norma basso (circa 7,2).

DIAGNOSI

Il sospetto clinico di colera è confermato dall'identificazione del germe nelle feci. L'osservazione in campo oscuro, effettuata da un tecnico di laboratorio con esperienza, può evidenziare il microrganismo direttamente su campioni di feci fresche e permettere di identificare il sierotipo mediante il test di immobilizzazione con antisieri specifici. L'isolamento del microrganismo richiede l'impiego di strumenti selettivi. Il terreno di cre-

TABELLA 149-1 COMPOSIZIONE DELLA SOLUZIONE DI REIDRATAZIONE ORALE (SRO) CONSIGLIATA DALL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ[a,b]

Componente	Concentrazione (mmol/l)
Na^+	75
K^+	20
Cl^-	65
Citrato[c]	10
Glucosio	75

[a] Ogni bustina contiene: NaCl, 2,6 g; $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$, 2,9 g; KCl, 1,5 g; glucosio, 15 g; da aggiungere a 1 litro di acqua potabile.
[b] Se la SRO preconfezionata non è disponibile, una semplice alternativa può essere preparata miscelando 5 g di NaCl (circa un cucchiaio da tè raso) e 50 g di cereale di riso precotto o 40 g di saccarosio in 1 litro di acqua potabile. In questo caso bisogna fornire separatamente il potassio (per es., in succo d'arancia o acqua di noce di cocco).
[c] 10 mmol di citrato per litro forniscono 30 mmol di HCO_3 per litro.

scita più selettivo è il TCBS (agar tiosolfato-citrato-bile-saccarosio), sul quale il microrganismo cresce dando luogo a colonie piatte e giallastre. Nelle zone endemiche non è necessaria una caratterizzazione biochimica, che invece deve essere effettuata nelle zone in cui non è comune l'isolamento di *V. cholerae*; per l'identificazione di *V. cholerae* sono sufficienti i comuni test biochimici per Enterobacteriaceae. Tutti i vibrioni sono ossidasi-positivi.

La positività delle coprocolture nella diagnosi dell'infezione da *V. cholerae* si riduce nel decorso della malattia o quando viene somministrata un'adeguata terapia antibiotica. Sono stati sviluppati, per il *V. cholerae* O1 e O139, anche kit diagnostici basati sugli anticorpi monoclonali e metodi basati sulla reazione a catena della polimerasi e sulle sonde a DNA.

T COLERA

Il trattamento del colera è semplice; è richiesta soltanto la rapida e adeguata reintegrazione dei liquidi, degli elettroliti e delle basi. La letalità per la malattia adeguatamente trattata è di solito inferiore all'1%. Tuttavia, l'analisi di un'importante epidemia di colera che ha colpito alcuni passeggeri di linee aeree che viaggiavano da una regione endemica agli Stati Uniti ha messo in evidenza la frequenza con cui i sanitari degli Stati Uniti ponevano una diagnosi errata e la scarsa comprensione dei principi del trattamento da parte degli stessi. La reintegrazione di liquidi può essere somministrata per via orale, ma reidratazione orale può non essere sempre possibile in presenza di vomito importante. Questa modalità sfrutta il meccanismo di trasporto congiunto esoso-Na^+ per favorire il passaggio di Na^+ attraverso la mucosa intestinale insieme a molecole trasportate attivamente come il glucosio. A tutto vantaggio della semplicità, l'OMS consiglia di utilizzare sempre questa singola soluzione per la malattia diarroica (SRO), invece di tentare di scegliere tra multiple formulazioni in relazione all'eziologia **(Tab. 149-1)**. Se reperibili, le soluzioni orali a base di riso sono considerate superiori rispetto alle soluzioni standard nel trattamento del colera.

Per il trattamento iniziale dei pazienti fortemente disidratati, è preferibile una reidratazione per via parenterale. Dal momento che in questo gruppo di pazienti è frequente la presenza di una notevole acidosi (pH <7,2), la scelta migliore tra i prodotti disponibili in commercio è rappresentata dal Ringer lattato **(Tab. 149-2)**, che deve essere somministrato con l'aggiunta di potassio, preferibilmente per via orale. Il deficit totale di liquidi nei pazienti gravemente disidratati (10% o più del peso corporeo) può essere reintegrato con sicurezza entro le prime 4 ore di terapia, somministrando la metà del quantitativo complessivo nella prima ora. Successivamente, può essere di solito iniziata la terapia per via orale, con l'obiettivo di mantenere l'equilibrio tra il quantitativo di liquidi introdotti e il quantitativo di liquidi persi. I pazienti che continuano ad avere diarrea profusa possono, tuttavia, richiedere un trattamento e.v. prolungato per contrastare le perdite gastrointestinali di liquidi. Può svilupparsi una grave ipokaliemia, ma questa risponde alla somministrazione di potassio sia per os sia per e.v. In assenza di adeguato personale che controlli i progressi del paziente, la via orale di reidratazione e di reintegrazione del potassio è più sicura di quella e.v.

TABELLA 149-2 COMPOSIZIONE ELETTROLITICA DELLE FECI COLERICHE E DELLA SOLUZIONE DI REIDRATAZIONE ENDOVENOSA

	Concentrazione (mmol/l)			
Sostanza	**Na^+**	**K^+**	**Cl^-**	**Bicarbonato**
Feci				
Adulto	135	15	90	30
Bambino	100	25	90	30
Ringer lattato	130	4[a]	109	28

[a] Sono richiesti supplementi di potassio, preferibilmente somministrati per os, per reintegrare le abituali perdite di potassio con le feci.

Anche se non necessario per la cura, l'utilizzo di un antibiotico a cui il microrganismo è sensibile diminuisce la durata della malattia e il volume dei liquidi persi e accelera l'eliminazione del vibrione dalle feci. Negli adulti è efficace una dose singola di tetraciclina (2 g) o di doxiciclina (300 mg), ma questi farmaci non sono raccomandati per i bambini al di sotto degli 8 anni di età, a causa del possibile deposito a livello delle ossa e dei denti in via di sviluppo. Una preoccupazione sempre presente è l'emergere della resistenza ai farmaci. Per gli adulti affetti da colera in regioni in cui sia prevalente la resistenza alla tetraciclina, un'efficace alternativa clinica è la ciprofloxacina – in dose singola (30 mg/kg, senza superare la dose di 1 g) o in un ciclo di pochi giorni (15 mg/kg due volte al giorno per 3 giorni, senza superare la dose massima giornaliera di 1 g) – oppure l'eritromicina (un totale di 40 mg/kg al giorno in tre dosi per 3 giorni) o una singola dose di 1 g di azitromicina. Questi farmaci sono molto efficaci nel ridurre la quantità totale di feci emesse e sono significativamente superiori a trimetoprim-sulfametossazolo. Per i bambini l'agente raccomandato è stato per lungo tempo furazolidone, con trimetoprim-sulfametossazolo come seconda scelta. L'eritromicina costituisce una buona scelta per il trattamento dei casi pediatrici di colera, considerati il costo e la tossicità degli altri farmaci.

PREVENZIONE

L'incidenza del colera può essere significativamente ridotta mediante l'approvvigionamento di acqua sicura, un corretto smaltimento delle feci, un miglioramento della nutrizione e una maggiore attenzione nella preparazione e conservazione dei cibi in ambiente domestico.

Durante gli ultimi 20 anni è stata posta una notevole attenzione all'approntamento di un vaccino anticolerico, puntando in particolare a un vaccino vivo da somministrarsi per via orale. La tradizionale vaccinazione con vaccino costituito da germi uccisi, somministrato per via intramuscolare, conferiva scarsa protezione ai soggetti non immuni, mentre provocava diversi effetti collaterali, tra cui febbre, malessere generale e dolore nella sede di inoculo. La limitata efficacia del vaccino è, almeno parzialmente, dovuta alla sua incapacità di indurre una risposta immunitaria locale a livello della superficie mucosa dell'intestino.

Sono stati sviluppati due tipi di vaccino orale per il colera. Il primo è il vaccino a germe intero (*whole-cell*, WC) ucciso. Le due formulazioni di tale vaccino sono state così preparate: una contiene anche la subunità B non tossica della tossina del colera (WC/BS) e l'altra è composta esclusivamente dal batterio ucciso. In Bangladesh sono stati condotti studi sul campo, nei quali entrambi i vaccini a germe ucciso, comparati con placebo, offrivano una significativa protezione nei riguardi del colera per i primi 6 mesi dopo la vaccinazione, con tasso di protezione di circa il 58% per WC e dell'85% per WC/BS. La protezione conferita da entrambi i vaccini si abbassava a circa il 50% nei tre anni seguenti la somministrazione. L'immunità era relativamente persistente nelle persone vaccinate a un'età superiore ai 5 anni, ma non altrettanto duratura nei soggetti vaccinati in età inferiore. Il vaccino WC/BS è inoltre di provata efficacia in uno studio condotto in Africa subsahariana su una popolazione con alta prevalenza di infezione da HIV. I vaccini orali a germe ucciso conferiscono, inoltre, una protezione di massa in individui non vaccinati che vivono a contatto di individui vaccinati. Bisogna anche porre in seria considerazione la somministrazione del vaccino WC/BS in ambienti ad alto rischio di infezione come i campi profughi. Il vaccino WC/BS è reperibile in Europa, ma non negli Stati Uniti.

Il secondo approccio è quello di approntare un vaccino con ceppi vivi attenuati ottenuto, per esempio, mediante l'isolamento o la creazione di mutanti che non possiedono i geni che codificano per la tossina colerica. Il ceppo CVD 103-HgR è un vaccino anticolerico vivo somministrato per via orale approvato in Europa per la vaccinazione dei viaggiatori e deriva da un biotipo classico di *V. cholerae* privato del gene che codifica la subunità A della tossina colerica. Questo ceppo è stato ampiamente testato tra i volontari; la somministrazione di una singola dose conferisce un alto titolo protettivo nei confronti del colera classico, con quasi nessun effetto indesiderato. L'efficacia protettiva non è altrettanto alta contro i ceppi di colera causato dal ceppo El Tor. Sfortunatamente, in uno studio esteso condotto su bambini indonesiani, questo vaccino non ha indotto protezione nei confronti del colera clinico. Per la produzione di vaccini sono stati proposti altri ceppi vivi attenuati preparati a partire dai vibrioni El Tor e O139, che vengono attualmente sottoposti a studi clinici. A causa della scarsa efficacia dei vaccini somministrati per via parenterale attualmente esistenti, l'immunizzazione per il colera viene raccomandata ai viaggiatori degli Stati Uniti soltanto quando essi si recano in Paesi in cui la vaccinazione è obbligatoria.

TABELLA 149-3 CARATTERISTICHE DI ALCUNI VIBRIONI NON COLERICI

Microrganismo	Veicolo o attività	Ospite a rischio	Sindrome
V. parahaemolyticus	Crostacei, acqua di mare	Normale	Gastroenterite
	Acqua di mare	Normale	Infezione di ferite
V. cholerae non O1	Crostacei, viaggi	Normale	Gastroenterite
	Acqua di mare	Normale	Infezione di ferite, otite media
V. vulnificus	Crostacei	Immunosoppresso[a]	Setticemia, cellulite secondaria
	Acqua di mare	Normale	Infezione di ferite, cellulite
V. alginolyticus	Acqua di mare	Normale	Infezione di ferite, cellulite, otite
	Acqua di mare	Ustionato, altro tipo di immunosoppressione	Setticemia

[a] Specialmente in caso di epatopatia o emocromatosi.
Fonte: Tabella 161.3, in *Harrison – Principi di Medicina Interna*, 14ª ed.

ALTRE SPECIE DEL GENERE *VIBRIO*

Nel genere *Vibrio* sono attualmente riconosciuti altri importanti patogeni che possono causare colera. I vibrioni sono abbondanti nelle acque costiere marine di tutto il mondo e hanno la tendenza a concentrarsi nei tessuti dei molluschi che si nutrono con la filtrazione dell'acqua. Di conseguenza, l'ingestione di acqua di mare e di crostacei crudi o poco cotti rappresenta la più comune sorgente di infezione umana (Tab. 149-3). La maggior parte dei vibrioni non colerici può essere coltivata su agar sangue o McConkey, terreni contenenti sufficienti concentrazioni di sale da sostenere la crescita di microrganismi alofili. Le specie non coleriche si differenziano in laboratorio mediante comuni test biochimici. Le specie più importanti di questo gruppo sono: *V. parahaemoliyticus* e *V. vulnificus*.

Queste specie di vibrioni causano maggiormente due tipi di malattia: una sindrome gastrointestinale (da *V. parahaemolyticus*, non O1 *V. cholerae*, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* e *V. furnissii*) e un'infezione dei tessuti molli (da *V. vulnificus*, *V. alginolyticus* e *V. damselae*). *V. vulnificus*, inoltre, può causare in pazienti immunocompromessi vere e proprie sepsi, mentre *V. parahaemolyticus* è solo raramente responsabile di otiti e infezioni delle ferite e ancor più di rado causa fenomeni setticemici.

SPECIE ASSOCIATE PRINCIPALMENTE A MALATTIA GASTROINTESTINALE

V. parahaemolyticus Ampiamente diffuso nell'ambiente marino, *V. parahaemolyticus* cresce in presenza di concentrazioni saline dall'8 al 10%. Questa specie è stata originariamente coinvolta in un'epidemia di enteriti nel 1953 in Giappone. In uno studio, il 24% dei casi segnalati era sostenuto da questo microrganismo, presumibilmente a causa del consumo diffuso di pesce crudo. *V. parahaemolyticus* è stato inoltre identificato come patogeno intestinale in diverse regioni del mondo. Negli Stati Uniti le epidemie di diarrea da fonti comuni sono state correlate al consumo di frutti di mare poco cotti o maneggiati scorrettamente, o anche ad altro cibo contaminato con acqua di mare. Dalla metà degli anni Novanta, l'incidenza dell'infezione da vibrioni non colerici è andata progressivamente aumentando in molti Paesi, compresi gli Stati Uniti, e di questo andamento sono responsabili i sierotipi O3:K6, O4:K68 e O1:K non tipizzabile, geneticamente correlati fra loro. L'azione patogena di *V. parahaemolyticus* sull'intestino è strettamente correlata alla capacità di provocare emolisi in agar di Wagatsuma (il cosiddetto *fenomeno di Kanagawa*). Sebbene il meccanismo attraverso il quale il microrganismo causi diarrea rimanga ancora oscuro, la sua sequenza genomica contiene geni probabilmente correlati all'attività virulenta, associati tra loro in una regione cromosomica conferente patogenicità. *V. parahaemolyticus* dovrebbe essere considerato come la più probabile causa di diarrea in tutti i casi correlati all'ingestione di frutti di mare o al mare stesso.

L'infezione da *V. parahaemolyticus* si può manifestare con due distinte affezioni gastrointestinali. La più frequente, che include pressoché tutti i casi verificatisi nell'America settentrionale, è caratterizzata da diarrea acquosa, generalmente accompagnata da crampi addominali, nausea e vomito, con febbre e brividi in circa il 25% dei casi. Il periodo di incubazione varia da 4 ore a 4 giorni e il periodo sintomatico persiste per una durata media di 3 giorni. Una sindrome meno comune è la forma dissenterica caratterizzata da gravi crampi addominali, nausea, vomito e feci con muco o sangue.

Molti casi di malattie intestinali associate a *V. parahaemolyticus* sono a risoluzione spontanea e non richiedono antimicrobici o ospedalizzazione, mentre i casi gravi occasionali dovrebbero essere trattati con reidratazione e antibiotici, come nel caso del colera. Le forme gravi di infezione sono associate a malattie sottostanti, inclusi il diabete, epatopatie preesistenti, condizioni cliniche caratterizzate da elevata sideremia o immunosoppressione. I casi letali sono molto rari.

V. cholerae non O1 I ceppi di *V. cholerae* non O1 formano un gruppo eterogeneo di microrganismi indistinguibili dal punto di vista biochimico con i test di routine dai ceppi di *V. cholerae* O1; tuttavia, non presentano reazione di agglutinazione con l'antisiero O1. Sono risultati responsabili di diverse e ben documentate epidemie alimentari di gastroenterite, così come di casi sporadici di otite media, infezione delle ferite e setticemia. Come gli altri vibrioni, *V. cholerae* non O1 è ampiamente diffuso nell'ambiente marino e la maggior parte dei casi individuati negli Stati Uniti è stata associata all'ingestione di ostriche crude o a recenti viaggi, soprattutto in Messico. Lo spettro clinico della malattia diarroica che essi causano è ampio e riflette probabilmente l'eterogeneità dei fattori di virulenza dei vari membri del gruppo. *V. cholerae* O139 Bengala, sebbene appartenga tecnicamente ai vibrioni non O1, non è compreso in questo gruppo perché in grado di causare epidemie di colera.

Negli Stati Uniti, circa la metà degli isolati di *V. cholerae* non O1 proviene da campioni fecali. La gastroenterite secondaria a questi patogeni ha tipicamente un periodo di incubazione inferiore ai 2 giorni e la malattia dura dai 2 ai 7 giorni. Le feci possono essere abbondanti e acquose, conducendo il paziente a una grave disidratazione, o possono essere parzialmente formate, di volume inferiore, sanguinolente o mucose. In molti casi, inoltre, sono associate a crampi addominali, nausea, vomito e febbre. Come in corso di colera, è importante reidratare il paziente per via orale o e.v., mentre il ruolo degli antibiotici non è ancora del tutto chiaro.

Le infezioni extraintestinali secondarie a infezione da *V. cholerae* non O1 sono spesso legate a un'esposizione, professionale o meno, all'acqua di mare. Circa il 10% degli isolati proviene da ferite infette o da forme di otite media, mentre il 20% deriva da emocolture, molto spesso in pazienti epatopatici. Sono queste le forme da trattare con antibiotici, sebbene vi siano poche informazioni sui criteri di scelta dello specifico agente e sul regime di trattamento; comunque, la maggior parte dei ceppi è sensibile *in vitro* alle tetracicline, alla ciprofloxacina e alle cefalosporine di terza generazione.

SPECIE ASSOCIATE PRINCIPALMENTE A INFEZIONI DEI TESSUTI MOLLI E A SETTICEMIA

(vedi anche Cap. 119)

V. vulnificus *V. vulnificus*, il più frequente agente patogeno di infezioni gravi da *Vibrio* negli Stati Uniti, necessita di un ambiente salino per crescere e prolifera, come tutti i vibrioni, nei mesi caldi estivi. Le infezioni umane si verificano tipicamente negli stati costieri tra i mesi di maggio e ottobre, più spesso in soggetti maschi di età superiore ai 40 anni. *V. vulnificus* è stato inequivocabilmente correlato a due sindromi distinte: sepsi primitiva, tipicamente in pazienti con precedente epatopatia, e infezioni primitive delle ferite, generalmente in soggetti senza patologie predisponenti. Alcuni Autori hanno suggerito che esso causi gastroenterite indipendentemente dalle altre manifestazioni cliniche. Il microrganismo è dotato di un certo numero di fattori di virulenza, quali una capsula che conferisce resistenza alla fagocitosi e all'attività battericida del siero umano e una citolisina. La sua virulenza, misurata come dose letale al 50% nel topo, è nettamente aumentata in condizioni di sovraccarico marziale, il che è compatibile con la sua propensione a infettare pazienti con emocromatosi.

La sepsi primitiva si verifica più comunemente in pazienti con cirrosi o emocromatosi, ma è stata osservata anche in pazienti con alterazioni ematologiche o insufficienza renale, in quelli che ricevono farmaci immunosoppressori o sono dediti all'alcol e raramente in soggetti senza apparenti malattie predisponenti. Dopo un periodo di incubazione medio di 16 ore, i pazienti manifestano malessere, brividi, febbre e prostrazione; in un terzo dei casi si sviluppa ipotensione, spesso al momento del ricovero. Le manifestazioni cutanee, che si presentano in tre quarti dei casi e generalmente entro 36 ore dall'esordio, sono tipicamente localizzate alle estremità, più spesso quelle inferiori; una comune sequenza è l'evoluzione delle chiazze eritematose in ecchimosi, vescicole e bolle. In realtà la presenza di sepsi con lesioni cutanee bollose suggerisce la diagnosi in un contesto appropriato. Possono verificarsi necrosi ed esfoliazione di lembi cutanei necrotici. I dati di laboratorio evidenziano più spesso leucopenia che leucocitosi, piastrinopenia e, occasionalmente, aumento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno. *V. vulnificus* può essere isolato dal sangue e dalle lesioni cutanee. La letalità, generalmente legata alla sepsi incontrollata, raggiunge il 50%; di conseguenza è essenziale un rapido trattamento che deve comprendere una terapia antibiotica empirica, uno sbrigliamento incisivo e una

terapia generale di supporto. Il microrganismo è sensibile a un certo numero di antibiotici *in vitro*, tra cui tetracicline, fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione. Nel modello murino i fluorochinoloni o la combinazione di minociclina e cefotaxime si sono dimostrati efficaci nel trattamento della setticemia da *V. vulnificus*.

Le infezioni delle ferite si verificano in pazienti con o senza malattie predisponenti e seguono invariabilmente il contatto con acqua di mare di una ferita di vecchia data o recente. Il periodo di incubazione è breve (da 4 ore a 4 giorni, in media 12 ore). La malattia inizia con gonfiore, eritema e spesso dolore intenso intorno alla ferita; segue una cellulite che si diffonde rapidamente con lesioni vescicolari, bollose o, in alcuni casi, necrotiche. Non si verificano generalmente eventi metastatici. Nella maggior parte dei casi sono presenti febbre e leucocitosi. *V. vulnificus* può essere isolato dalle lesioni cutanee e occasionalmente dal sangue. Una pronta terapia antibiotica e lo sbrigliamento della ferita conducono generalmente alla guarigione.

V. alginolyticus Questa specie è stata riconosciuta come patogeno umano nel 1973 e attualmente le si attribuiscono infezioni occasionali delle ferite, dell'orecchio e dell'occhio. *V. alginolyticus* è il vibrione più resistente al sale, capace di crescere a concentrazioni saline superiori al 10%. La maggior parte degli isolati clinici proviene da ferite sovrainfettate, contaminate presumibilmente con un bagno in mare. La gravità dell'infezione è variabile, ma non è generalmente elevata e si osserva una buona risposta agli antibiotici e al drenaggio. Poche segnalazioni descrivono otite esterna, otite media e congiuntivite. La terapia con tetracicline conduce generalmente alla guarigione. Il microrganismo raramente causa setticemia in ospiti immunocompromessi.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori desiderano ringraziare, per il suo notevole contributo, il dottor Robert Deresiewicz, coautore di questo capitolo nella 14ª edizione.

BIBLIOGRAFIA

LUCAS MES et al: Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. N Engl J Med 352:757, 2005

SACK DA et al: Cholera. Lancet 363:223, 2004

SAHA D et al: Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. N Engl J Med 354:2452, 2006

TANG HJ et al: In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against *Vibrio vulnificus*. Antimicrob Agents Chemother 46:3580, 2002

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers*. Geneva, World Health Organization, 2005 (*www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/ISBN_92_4_159318_0.pdf*)

———: Cholera, 2004. Wkly Epidemiol Rec 80:261, 2005 (*www.who.int/wer*)

150 Brucellosi

Michael J. Corbel, Nicholas J. Beeching

DEFINIZIONE

La brucellosi è una zoonosi batterica trasmessa in modo diretto o indiretto agli uomini da animali infetti, soprattutto ruminanti e suini domestici. È conosciuta anche come *febbre ondulante* per il suo carattere remittente. È diffusa in ogni parte del globo, a eccezione di un numero limitato di Paesi nei quali l'infezione è stata eradicata dal serbatoio animale Sebbene la brucellosi si presenti comunemente con una sintomatologia febbrile acuta, le sue manifestazioni cliniche possono essere molto variabili e i segni discriminanti l'infezione possono mancare. Così la diagnosi clinica deve essere supportata dai risultati dei test batteriologici e sierologici.

AGENTE EZIOLOGICO

La brucellosi umana è causata da ceppi di batteri del genere *Brucella*, una specie batterica che è stata classificata, su base genica, in una singola specie, *Brucella melitensis*, con un numero di varianti biologiche che esprimono particolari affinità nei confronti dell'ospite. Recentemente, questo criterio classificativo è stato sovvertito sulla base di dettagliate differenze nella struttura cromosomica e delle affinità nei confronti dell'ospite. Attualmente la tradizionale classificazione secondo il nome della specie considera entrambi i criteri classificativi, in quanto tiene conto delle differenze appena elencate e tiene presente il modello epidemiologico dell'infezione. Questa classificazione basata sul nome riconosce *B. melitensis* come il più comune agente eziologico di malattia nell'uomo e come fonte del contagio pecore, capre e cammelli; *B. abortus*, che può essere trasmessa da bovini e bufali; *B. suis*, trasmessa generalmente dai suini, ma è riconosciuta una variante nelle renne, nei cervi e nei roditori; *B. canis*, acquisita molto spesso dai cani. *B. ovis*, che causa aborto nei bovini, e *B. neotomae*, specifica per i roditori del deserto, non hanno una chiara implicazione nella patologia umana. Altre brucelle sono state isolate da mammiferi marini e sono state proposte due nuove specie, *B. cetaceae* e *B. pinnipediae*. È stato descritto almeno un caso di malattia umana acquisita in laboratorio sostenuta da una di queste nuove specie e sono riportati anche casi di apparente infezione naturale. Dal momento che le infezioni nei mammiferi marini sembrano essere molto diffuse, si potrebbero identificare molti più casi di zoonosi.

Tutte le brucelle appaiono come piccoli bastoncini o cocco-bacilli Gram-negativi, non sporigeni, non capsulati. Le brucelle crescono in aria in terreni arricchiti con peptoni incubati a 37 °C; la crescita di alcuni sierotipi è favorita dall'aggiunta di CO_2. *In vivo* le brucelle si comportano come parassiti intracellulari obbligati. Sono sensibili alla luce del sole, alle radiazioni ionizzanti e al calore moderato; sono uccise dal bollore e dalla pastorizzazione, ma resistono al congelamento e all'essiccazione. La resistenza all'essiccamento rende le brucelle stabili in aerosol, favorendone quindi la trasmissione per via aerea. Le brucelle possono sopravvivere fino a 2 mesi nei formaggi molli preparati da latte di capra e di pecora, per almeno 6 settimane nel suolo asciutto contaminato con urina, secrezioni vaginali, placenta o tessuto fetale e per almeno 6 mesi nel suolo umido o nel concime liquido tenuto al fresco e al riparo dalla luce. Le brucelle sono facilmente uccise da numerosi disinfettanti di comune impiego usati in modo appropriato, ma le probabilità di sopravvivenza aumentano alle basse temperature e in presenza di elevata carica contaminante.

EPIDEMIOLOGIA

La brucellosi è una zoonosi la cui diffusione è strettamente correlata alla prevalenza dell'infezione negli animali domestici. Dati affidabili di prevalenza globale della brucellosi non sono disponibili per le difficoltà della diagnosi e l'inadeguatezza dei sistemi di sorveglianza e di notifica in numerosi Paesi. Anche nei Paesi sviluppati l'incidenza è verosimilmente 10-20 volte superiore a quella riportata dai dati ufficiali. La brucellosi bovina è stata oggetto di programmi di controllo in vaste aree del mondo ed è stata eradicata dalle popolazioni di bovini in Australia, Nuova Zelanda, Bulgaria, Canada, Cipro, Gran Bretagna (incluse le Channel Islands), Giappone, Lussemburgo, Romania, Paesi scandinavi, Svizzera, Repubblica Ceca e Slovacchia. L'incidenza di brucellosi bovina si è notevolmente ridotta negli Stati Uniti e nella maggior parte dei paesi dell'Europa occidentale, con situazioni differenti nelle restanti parti del mondo. Sono stati osservati segni di ripresa della malattia nell'Europa dell'est dovuti ai recenti cambiamenti economici e l'insorgenza di nuovi casi è riportata anche in Irlanda. Gli sforzi per l'eradicazione di *B. melitensis* nelle pecore e nelle capre ha avuto minore successo. Questi sono stati ampiamente basati su campagne di vaccinazione, che hanno avuto alterna fortuna in funzione delle variabili condizioni economiche e politiche. In alcuni Paesi, come Israele, *B. melitensis* ha causato gravi epidemie negli armenti. L'infezione da *B. melitensis* rappresenta ancora un problema sanitario importante nei Paesi mediterranei, in Asia centrale, occidentale e meridionale e in alcune parti dell'Africa e dell'America centrale e meridionale.

La brucellosi umana è generalmente associata all'esposizione occupazionale o domestica ad animali infetti o loro prodotti. Sono soggetti a esposizione occupazionale i contadini, i pastori di pecore e di capre, i veterinari e i lavoratori delle macellerie o delle fabbriche di lavorazione delle carni nelle aree endemiche. I membri della famiglia di individui che lavorano in allevamenti possono essere a rischio, sebbene, in queste circostanze, sia difficile distinguere un'infezione alimentare da una contaminazione ambientale. È a rischio il personale di laboratorio impiegato nella manipolazione di materiali infetti. I viaggiatori e i cittadini solitamente si infettano attraverso l'ingestione di cibi contaminati. Nei Paesi in cui la malattia è stata eradicata, la maggior parte dei casi è dovuta a infezioni contratte all'estero. Prodotti caseari, specialmente formaggi freschi, latte non pastorizzato e gelati sono molto frequentemente individuati come fonte di infezione; l'ingestione di carne cruda o midollo osseo può veicolare l'infezione in circostanze molto particolari. Sono state inoltre descritte infezioni acquisite attraverso trattamenti cosmetici che utilizzano materiale di origine fetale. La

trasmissione diretta interumana è estremamente rara, così come la trasmissione attraverso la donazione di sangue e di organi. Sebbene la brucellosi sia un'infezione cronica intracellulare, non vi è alcuna evidenza di un incremento della prevalenza o della gravità del decorso clinico nei soggetti con infezione da HIV o con immunodeficienze o immunodepressioni di altro genere.

La brucellosi può quindi essere acquisita attraverso ingestione, inalazione o esposizione cutanea. L'iniezione accidentale del vaccino a ceppo vivo di *B. abortus* (19 e RB51) e di *B. melitensis* (Rev 1) può causare insorgenza di malattia. Infine, in diversi Paesi sono stati sviluppati ceppi di *B. melitensis* e di *B. suis* come arma biologica e potrebbero essere utilizzati nel bioterrorismo (Cap. 214). È necessario tenere presente questa possibilità in caso di epidemie improvvise e inspiegabili.

IMMUNITÀ E PATOGENESI

L'esposizione a *Brucella* stimola la risposta immunitaria sia umorale sia cellulo-mediata. I meccanismi dell'immunità protettiva nella brucellosi umana sono presumibilmente simili a quelli documentati negli animali di laboratorio. La risposta immunitaria all'infezione e la sua prognosi sono influenzate dalla specie del ceppo infettante e dalla sua virulenza. Vi sono inoltre sostanziali differenze tra *B. abortus* e *B. suis* sulle modalità di ingresso e di compartimentalizzazione e sulle modalità attraverso le quali vengono processate dalla cellula ospite. Gli anticorpi promuovono la clearance delle brucelle extracellulari attraverso la facilitazione della fagocitosi a opera dei polimorfonucleati e dei monociti; tuttavia, i soli anticorpi non sono in grado di eradicare l'infezione. Così i batteri internalizzati dai macrofagi e dalle altre cellule del sistema immunitario possono instaurare un'infezione cronica persistente. La cellula che diviene obiettivo privilegiato per i batteri è il macrofago e il meccanismo batterico per la soppressione del killing intracellulare e dell'apoptosi determina la presenza di una numerosa popolazione batterica intracellulare. I batteri opsonizzati sono attivamente fagocitati dai granulociti neutrofili e dai monociti. In queste e in altre cellule del sistema immunitario, l'iniziale legame si verifica attraverso recettori specifici, in particolare per il frammento anticorpale Fc, il fattore C3 del complemento, la fibronectina e le proteine leganti il mannosio. I batteri opsonizzati (ma non quelli non opsonizzati) danno inizio a un'attività ossidativa all'interno dei fagociti. I batteri non opsonizzati, invece, sono internalizzati attraverso recettori simili, ma con un'efficacia molto minore. I ceppi lisci entrano all'interno della cellula ospite attraverso canali lipidici. In questo processo sono coinvolti il lipopolisaccaride (LPS) liscio, il β ciclic-glucano e forse una proteina codificante l'attacco-invasione della cellula ospite (IalB). Il *tumor necrosis factor* α (TNFα) viene prodotto precocemente in corso di infezione stimolando i linfociti citotossici e attivando i macrofagi, che sono in grado di uccidere le brucelle intracellulari (principalmente attraverso la produzione di intermedi reattivi di ossigeno e azoto) e quindi di cancellare l'infezione. Tuttavia, ceppi virulenti di *Brucella* sono in grado di sopprimere la risposta del TNFα, e il controllo dell'infezione in questa situazione dipende dall'attivazione macrofagica e dalla risposta alla stimolazione dell'interferone γ (IFNγ). Le citochine come l'interleuchina (IL) 12 promuovono la produzione di IFNγ, che innesca una risposta di tipo T_H1 e stimola l'attivazione macrofagica. Altre citochine infiammatorie, tra cui IL-4, IL-6 e IL-10, inibiscono la risposta protettiva. Come in altri casi di infezioni intracellulari, si ritiene che la replicazione iniziale delle brucelle abbia luogo nelle cellule delle stazioni linfonodali tributarie dell'area d'ingresso. La successiva disseminazione ematogena può portare a un'infezione cronica che interessa virtualmente ogni organo, sebbene quelli coinvolti con maggiore frequenza siano il sistema reticoloendoteliale, quello muscoloscheletrico e l'apparato genitourinario. Nel corso della brucellosi si sviluppano sia una risposta infiammatoria acuta sia una reazione cronica e la risposta tissutale locale può includere la formazione di granulomi, con o senza necrosi e caseosi. È possibile la formazione di ascessi, specialmente durante le infezioni cronicizzate.

I fattori patogenetici della *Brucella* non sono stati completamente definiti, così come non del tutto compresi sono i meccanismi che determinano le manifestazioni cliniche della brucellosi. La strategia di sopravvivenza del microrganismo si focalizza sui processi che permettono al batterio di sopravvivere all'interno dei monociti. L'LPS liscio di *Brucella*, che possiede un'insuale catena O e una composizione lipidica del core, ha un'attività endotossinica relativamente bassa e, nell'ospite non immune, gioca un ruolo chiave nell'induzione della febbre e nella resistenza alla fagocitosi e al killing. Inoltre, l'LPS sembra avere un ruolo chiave nella soppressione della fusione fagosoma-lisosoma nell'indirizzare i batteri internalizzati in vacuoli siti nel reticolo endoplasmico, dove può avvenire la replicazione cellulare. Non sono mai state isolate esotossine specifiche, ma è stato identificato un sistema secretorio di tipo IV (VirB) che regola la sopravvivenza e gli spostamenti all'interno delle cellule. In *B. abortus* questo sistema può essere attivato dall'ambiente extracellulare, in *B. suis*, invece, è attivato (dal pH basso) solamente durante la crescita intracellulare. Le brucelle, inoltre, producono proteine acido-stabili che facilitano la sopravvivenza dei microrganismi nei fagosomi e possono aumentare la loro resistenza ai radicali dell'ossigeno reattivo intermedio. Le brucelle virulente resistono alle defensine e producono una superossidodismutasi con Cu e Zn che aumenta la resistenza ai radicali attivi dell'ossigeno.

CARATTERISTICHE CLINICHE

La brucellosi causa pressoché invariabilmente un rialzo febbrile che può essere accompagnato da sudorazione profusa, specialmente di notte. Nelle aree endemiche può essere difficile distinguere la brucellosi dalle altre cause di febbre. Tuttavia, due caratteristiche riconosciute nel diciannovesimo secolo distinguono la brucellosi da altre febbri tropicali come la febbre tifoide e la malaria: 1) in assenza di trattamento la febbre in corso di brucellosi mostra un andamento ondulante che persiste per settimane prima che subentri un periodo di apiressia che può essere seguito da una recidiva; 2) la febbre della brucellosi si associa a segni e sintomi a carico del sistema muscoloscheletrico in circa la metà dei pazienti.

Le sindromi cliniche causate dalle diverse specie di *Brucella* sono simili, sebbene *B. melitensis* tenda a presentarsi con una forma più acuta e aggressiva e *B. suis* determini con maggiore frequenza focolai ascessuali. L'infezione da *B. abortus* può avere un esordio più insidioso e si cronicizza più frequentemente.

Il periodo di incubazione varia da una settimana a un mese e l'esordio della febbre e degli altri sintomi può essere acuto oppure insidioso. Oltre alla febbre e alle sudorazioni i pazienti mostrano apatia e prostrazione ingravescenti; si sviluppano inappetenza e perdita di peso, mialgie diffuse, cefalea e brividi. Complessivamente, la presentazione clinica della brucellosi si adatta a uno dei tre seguenti modelli: sintomatologia febbrile che ricorda la febbre tifoide ma è meno severa; febbre e monoartrite acuta, tipicamente localizzata all'anca o al ginocchio, nei giovani adulti; una lunga febbre persistente, sofferenza generale e algie in corrispondenza della colonna lombare o dell'anca negli uomini più anziani. In aree endemiche (per es., gran parte del Medio Oriente), un paziente con febbre e difficoltà a camminare è considerato affetto da brucellosi fino all'eventuale dimostrazione di un'altra patologia.

All'anamnesi gli indizi diagnostici sono rappresentati da viaggi in aree endemiche, lavoro in un laboratorio diagnostico microbiologico, consumo di derivati del latte non pastorizzati (soprattutto formaggi molli), contatto con animali e, nelle aree endemiche, storia di una malattia simile in un altro membro del nucleo familiare (documentabile fino al 50% dei casi).

Segni focali sono presenti nella maggioranza dei pazienti. Il più comune è il dolore muscoloscheletrico e segni patologici a carico delle ossa degli arti o della colonna (circa il 40% dei casi). In caso di osteomielite le vertebre lombari e toraciche inferiori sono coinvolte più frequentemente di quelle toraciche superiori o cervicali. Le articolazioni che sono maggiormente interessate dal processo di artrite settica sono il ginocchio, la caviglia, l'articolazione sacroiliaca, la spalla e l'articolazione sterno-clavicolare; l'interessamento può essere monoarticolare oppure poliarticolare. Osteomielite e artrite settica possono coesistere nel medesimo paziente.

La diagnosi differenziale nei casi di osteomielite vertebrale e artrite settica deve prendere in considerazione, in aggiunta alle comuni cause di queste patologie, soprattutto la tubercolosi. Questo concetto ha conseguenze sulle scelte terapeutiche e sulla prognosi perché numerosi antibiotici utilizzati per il trattamento della brucellosi sono impiegati anche nella terapia della tubercolosi. L'artrite settica brucellare progredisce con lentezza, a partire dalla formazione di piccole erosioni pericapsulari. Nel coinvolgimento vertebrale la prima manifestazione è tipicamente rappresentata dall'erosione anteriore della parte superiore terminale del piatto osseo, con successiva estensione del processo sclerotico all'intera vertebra. Possono formarsi osteofiti anteriori, ma la distruzione della vertebra e la compressione del midollo spinale sono rare e, se presenti, suggeriscono la diagnosi di tubercolosi (Tab. 150-1).

Altri sistemi possono essere coinvolti, in modo simile a quanto si osserva nella febbre tifoide. Circa un quarto dei pazienti presenta tosse secca, generalmente con minimi segni patologici evidenziabili alla radiografia del torace, sebbene possano talvolta svilupparsi polmonite, empiema, adenopatia intratoracica o ascesso polmonare. Un quarto dei pazienti sviluppa epatosplenomegalia e il 10-20% presenta una significativa linfoadenomegalia generalizzata; la diagnosi differenziale include altre patologie che determinano adenomegalia generalizzata febbrile, come l'infezione da virus di Epstein Barr, la toxoplasmosi e l'infezione da citomegalovirus, l'infezione da HIV e la tubercolosi. Fino al 10% dei maschi presenta orchiepididimite acu-

TABELLA 150-1 RADIOLOGIA DELLA COLONNA VERTEBRALE: DIFFERENZE TRA BRUCELLOSI E TUBERCOLOSI

	Brucellosi	Tubercolosi
Localizzazione	Lombare o altre	Dorso-lombare
Vertebre	Multiple o contigue	Contigue
Discite	Tardiva	Precoce
Corpo vertebrale	Intatto fino in fase tardiva	Precoce perdita della morfologia
Compressione midollare	Rara	Comune
Epifisite	Antero-superiore (segno di Pom)	Generale: al di sopra e al di sotto delle regioni discali, centrale, subperiostiale
Osteofiti	Antero-laterale (a becco di pappagallo)	Inusuale
Deformità	Incuneamento insolito	Cuneo anteriore, gibbo
guarigione	Sclerosi intero corpo	variabile
Ascesso paravertebrale	Piccolo, ben localizzato	Comune, e discreta perdita, processo trasverso
Ascesso dello psoas	Raro	Molto probabile

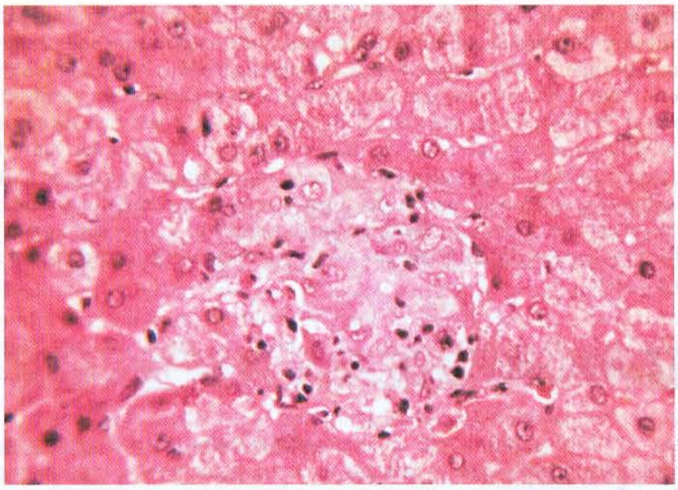


FIGURA 150-1 Campione da biopsia epatica di un paziente con brucellosi mostra un granuloma non caseoso. (*Da: Mandell's Atlas of Infectious Diseases, Vol II, in DL Stevens (ed): Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infection, Fig. 5-9; riproduzione autorizzata.*)

ta, che deve essere differenziata da quella causata dalla parotite epidemica e da complicanze chirurgiche come la torsione del testicolo. Possono svilupparsi prostatite, interessamento delle vescichette seminali, salpingite e pielonefrite. Nella donne gravide il rischio di perdita fetale è aumentato, sebbene non vi siano dimostrazioni di un effetto teratogeno e l'aborto sia molto meno frequente nell'infezione umana rispetto a quanto osservato negli animali domestici.

Il coinvolgimento neurologico è frequente, con depressione del sensorio e sonnolenza, la cui gravità non può essere apprezzata interamente né dal paziente né dal medico fino all'avvenuto trattamento. Una piccola percentuale di pazienti sviluppa una meningoencefalite linfocitaria che mima la tubercolosi o processi non infettivi e che può complicarsi con ascessi intracerebrali, deficit di pressoché qualunque nervo cranico, o rottura di aneurismi micotici.

Un'endocardite si sviluppa in circa l'1% dei casi, con interessamento più frequente della valvola aortica (naturale o protesica). La successiva metastatizzazione può interessare qualunque organo con formazione di ascessi; la ghiandola mammaria nella donna e la ghiandola tiroide sono interessate con particolare frequenza. Sono poco comuni il rash maculopapulare e altre manifestazioni dermatologiche che, anche quando presenti, spesso sfuggono all'attenzione del paziente.

DIAGNOSI

Poiché la presentazione clinica della brucellosi non è caratteristica, la diagnosi deve essere basata sulla storia di una potenziale esposizione e sulla presenza di segni clinici compatibili con la malattia, e avvalorata da esami di laboratorio. Gli esami ematochimici di routine sono generalmente normali, ma possono essere elevati i valori sierici degli enzimi epatici e della bilirubina. La conta leucocitaria è normale o bassa, con linfocitosi relativa. Può essere documentata un'anemia di modesta entità. Può essere rilevata trombocitopenia e svilupparsi una coagulazione intravascolare disseminata con innalzamento dei prodotti di degradazione del fibrinogeno. La velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C-reattiva sono più spesso normali, ma possono anche essere elevate.

Nei liquidi biologici come il liquor o il liquido sinoviale, la linfocitosi e basse concentrazioni di glucosio sono la norma. Gli elevati livelli di adenosin deaminasi nel liquor non possono essere utilizzati per differenziare la brucellosi dalla meningite tubercolare, in quanto possono essere presenti in entrambe le malattie. L'esame bioptico dei tessuti, per esempio quello linfonodale o epatico, può dimostrare una granulomatosi non caseosa **(Fig. 150-1)** in assenza di bacilli alcol-acido resistenti. Le caratteristiche radiologiche delle ossa interessate si evidenziano solo nelle fasi tardive della brucellosi e sono assai meno evidenti che nella tubercolosi o nell'artrite settica da altre cause, con minore perdita di tessuto osseo o articolare. L'esame scintigrafico è assai più sensibile di quello radiologico e si mantiene patologico a lungo dopo il completamento della terapia.

La diagnosi di certezza si ottiene con l'isolamento delle brucelle dal sangue, dal liquor, dal midollo osseo, dal liquido sinoviale, dall'aspirato o dalla biopsia tissutale, e l'isolamento riesce nel 50-70% dei casi. Le colture in doppio devono essere incubate per più di 6 settimane (in aria e con il 10% di CO_2 rispettivamente). Il tasso di isolamento può essere incrementato concentrando e lisando il *buffy coat* cellulare prima dell'incubazione. Le colture, in sistemi moderni non radiometrici (per es., Bactec) solitamente si positivizzano entro 7-10 giorni, ma devono essere mantenute almeno 3 settimane perché il test sia dichiarato negativo. Tutte le colture devono essere maneggiate in appropriate condizioni per patogeni pericolosi. *Brucella* spp. può anche essere scambiata dalle strisce di identificazione comunemente utilizzate nei laboratori per *Agrobacterium*, *Ochrobactrum*, *Psychrobacter* (*Moraxella*) *phenylpyruvicus*.

La tecnica di reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) applicata a campioni ematici ha un notevole potenziale per l'identificazione della batteriemia, la previsione delle ricadute e l'esclusione della "brucellosi cronica"; la PCR è probabilmente più sensibile e certamente più rapida della coltura e, a differenza dell'esame colturale, non espone l'operatore di laboratorio ad alcun rischio biologico. Tecniche di amplificazione degli acidi nucleici sono oggi ampiamente utilizzate, sebbene non sia impiegata una singola procedura standardizzata. I primer per le regioni geniche che codificano per le subunità 16S e 23S dell'RNA ribosomiale (rrs-rrl), la proteina di membrana Omp2, la sequenza di inserzione *IS711* e la proteina BCSP31 sono sensibili e specifici.

La sierologia spesso rappresenta l'unico test di laboratorio positivo nella brucellosi. Nella fase acuta anticorpi della classe IgM compaiono precocemente, seguiti da quelli di classe IgG e IgA. Tutti questi anticorpi sono rilevabili con test di agglutinazione eseguiti in provetta, su piastra o con micrometodo. La maggioranza dei pazienti presenta agglutinine dimostrabili in questa fase. Con il progredire della malattia il titolo delle IgM si riduce e variano l'avidità e la distribuzione delle sottoclassi di IgG e IgA. Ne risulta una riduzione del titolo delle agglutinine, fino all'indosabilità. Tuttavia, altri test sierologici rimangono positivi, come il test di fissazione del complemento, il test antiglobulinico di Coombs e l'ELISA. Non è stato definito un limite preciso di cut-off per i test sierologici. Al contrario, il risultato dei test sierologici deve essere interpretato nel contesto della storia di esposizione e del quadro clinico. In aree endemiche, o in caso di potenziale esposizione professionale, titoli di agglutinine tra 1:320 e 1:640 o più sono considerati diagnostici; in aree non endemiche è significativo un titolo superiore o uguale a 1:160. La ripetizione dei test a distanza di 2-4 settimane può dimostrare l'incremento del titolo.

Nella maggior parte dei centri il test di riferimento per la diagnosi sierologica è ancora il classico test standard di agglutinazione (*standard agglutination test*, SAT), sebbene alcuni ricercatori preferiscano affidarsi al test rosa bengala, che non è stato definitivamente approvato per l'impiego diagnostico nell'uomo. I test rapidi su striscia per la ricerca delle IgM anti-*Brucella* sono utili per la diagnosi dell'infezione acuta, ma risultano meno sensibili nei casi in cui i sintomi siano presenti da mesi. Nelle aree endemiche più del 90% dei pazienti con batteriemia acuta presenta titoli di almeno 1:320 al SAT.

Anticorpi contro la catena O lipopolisaccaridica, l'antigene dominante di *Brucella*, sono rilevabili mediante tutti i test convenzionali che impiegano colonie lisce di *B. abortus* come antigene. Poiché vi è reazione crociata tra *B. abortus*, *B. melitensis* e *B. suis* non si ottengono vantaggi con la ripetizione dei test con antigeni di queste ultime specie. Reazioni

crociate si verificano anche con la catena O di altri batteri Gram-negativi, come *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis, Salmonella enterica* di gruppo N, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Vibrio cholerae*. Non vi sono invece reazioni crociate con l'antigene di superficie di colonie rugose di *Brucella*, come nel caso di *B. canis* o *B. ovis*; test sierologici per l'identificazione di queste specie devono utilizzare antigeni derivanti da ciascuna di esse. Tutti i ceppi di *Brucella* condividono la maggior parte degli antigeni proteici, alcuni dei quali sono anche comuni a specie di *Ochrobactrum*. L'immunoblotting contro estratti proteici è stato proposto come un test differenziale, ma non sono disponibili ancora procedure validate.

T BRUCELLOSI

Gli obiettivi generali della terapia antimicrobica per la brucellosi sono il trattamento dell'infezione in atto, la riduzione della sintomatologia e la prevenzione delle recidive. I casi di malattia con interessamento focale possono richiedere un intervento specifico in aggiunta a un trattamento antibiotico particolarmente prolungato e individualizzato. Inoltre, deve essere sempre esclusa la tubercolosi oppure, per prevenire lo sviluppo di resistenze, la terapia deve essere adattata specificamente per escludere farmaci attivi nella tubercolosi (per es., rifampicina utilizzata singolarmente) o per includere un pieno regime antitubercolare.

Iniziali tentativi di monoterapia con streptomicina per la brucellosi hanno dimostrato che le recidive sono comuni; in seguito, lo standard terapeutico divenne l'associazione di streptomicina con tetracicline. Questa combinazione è a tutt'oggi quella caratterizzata da maggiore efficacia, ma sono disponibili alternative, basate soprattutto sulle linee guida nazionali e locali in merito all'impiego della rifampicina per il trattamento delle infezioni non micobatteriche. L'efficacia degli antimicrobici può solitamente essere prevista dai test *in vitro*: comunque, l'impiego di fluorochinoloni rimane controverso malgrado la buona attività *in vitro* e la buona penetrazione nei globuli bianchi dei farmaci appartenenti a questa classe. Il basso pH intravacuolare è probabilmente un fattore importante nelle scarse performance di questi farmaci.

Negli adulti con brucellosi disseminata (di durata inferiore a un mese) è raccomandato un regime con almeno due antibiotici per 6 settimane. Casi di malattia con interessamento focale oppure complicata richiedono 3 mesi o più di terapia. È essenziale una buona aderenza al trattamento e la quasi totalità dei casi di fallimento terapeutico è attribuibile alla bassa compliance; casi di fallimento sono raramente imputabili all'emergenza di farmacoresistenze e un solo centro ha segnalato l'incremento dei tassi di resistenza a trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX). Studi retrospettivi avvalorano l'ipotesi che regimi con due farmaci per 3 settimane siano equivalenti a regimi di 6 settimane per il trattamento della brucellosi e la prevenzione delle recidive nei pazienti in età pediatrica, ma ciò non è ancora stato provato da evidenze ottenute con studi prospettici.

Il gold standard della brucellosi dell'adulto prevede la somministrazione di streptomicina per via intramuscolare (da 750 mg a 1 g quotidianamente per 14-21 giorni) associata a doxiciclina (100 mg due volte al giorno per 6 settimane). I risultati di studi clinici e osservazionali concordano nello stimare nel 5-10% il tasso di recidiva al termine di tale trattamento. Il regime alternativo (attualmente raccomandato come prima scelta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) è costituito da rifampicina (600-900 mg/die) più doxiciclina (100 mg due volte al giorno) per 6 settimane. Il tasso di ricaduta/fallimento è di circa il 10% negli studi clinici, ma aumenta a più del 20% nella pratica quotidiana, probabilmente perché la somministrazione concomitante di rifampicina incrementa la clearance di doxiciclina e ne riduce i livelli ematici. Nei soggetti che presentano intolleranza alle tetracicline o controindicazioni al loro uso (bambino, donna gravida), può essere impiegato TMP-SMX ad alte dosi (2 o 3 compresse standard due volte al giorno nell'adulto, in base al peso corporeo).

Vi sono sempre più evidenze che altri aminoglicosidi possono essere impiegati al posto della streptomicina – per es., netilmicina o gentamicina alla dose di 5-6 mg/kg/die per almeno 2 settimane (regimi di minore durata sono associati, nell'adulto, a un alto tasso di fallimento). Il trattamento con gentamicina per 5-7 giorni (associata a TMP-SMX per tre settimane) è probabilmente adeguato per il trattamento della brucellosi non complicata in età pediatrica. Le prime esperienze con l'impiego dei fluorochinoloni in monoterapia erano state deludenti, ma elevate dosi di ofloxacina (400 mg due volte al giorno) o ciprofloxacina (500 mg due volte al giorno) somministrate insieme a rifampicina per 6 settimane possono rappresentare un'alternativa accettabile al regime standard per l'adulto.

La brucellosi con interessamento neurologico richiede un trattamento più prolungato (3-6 mesi), generalmente associando ceftriaxone a uno dei regimi standard. L'endocardite da *Brucella* viene trattata con almeno tre farmaci (un aminoglicoside, una tetraciclina e rifampicina) e molti esperti raccomandano l'ulteriore aggiunta di ceftriaxone e di un fluorochinolone nel tentativo di evitare la sostituzione valvolare. Il trattamento va proseguito per almeno 6 settimane e non è semplice identificare gli endpoint clinici per decidere la sospensione del trattamento stesso. Nonostante la terapia antibiotica, l'intervento chirurgico risulta necessario nella maggior parte dei casi con interessamento di protesi valvolari o articolari.

Non vi sono evidenze sulle quali basare le linee guida di profilassi dopo esposizione (per es., in laboratorio) alle brucelle, inoculazione accidentale del vaccino vivo per uso veterinario o esposizione in corso di guerra batteriologica. La maggior parte degli esperti raccomanda la somministrazione di rifampicina e doxiciclina per 3 settimane dopo un'esposizione a basso rischio (per es., un incidente di laboratorio non specifico) e per 6 settimane dopo un'esposizione massiva ad aerosol o un'inoculazione. Comunque, alcuni regimi terapeutici sono molto poco tollerati e possono essere sostituiti da doxiciclina in monoterapia per la stessa durata del trattamento.

PROGNOSI E FOLLOW-UP

Recidive di brucellosi si riscontrano nel 30% o più dei pazienti con aderenza non ottimale al trattamento. I pazienti dovrebbero essere teoricamente seguiti per circa 2 anni per l'identificazione delle recidive, che possono essere trattate con successo con il medesimo regime utilizzato inizialmente, benché di durata più prolungata. Il benessere generale e il peso corporeo sono segni molto più utilizzati rispetto alla sierologia per escludere le ricadute. I livelli di anticorpi di classe IgG rilevati con indagini SAT possono rimanere nei range diagnostici per più di 2 anni dopo un trattamento riuscito. I titoli al test di fissazione del complemento si normalizzano entro 1 anno dalla cura. L'immunità non è permanente; sono possibili reinfezioni dopo nuove esposizioni. La mortalità per brucellosi è inferiore all'1%. Nei casi a esito fatale il decesso è generalmente imputabile all'interessamento cardiaco; più raramente è conseguenza di una malattia neurologica grave. Nonostante il basso tasso di mortalità, la guarigione dalla brucellosi è lenta e la malattia può causare inattività prolungata con conseguenti difficoltà domestiche e perdite economiche.

È controversa l'esistenza di uno stato di brucellosi cronica prolungata dopo un trattamento efficace. La valutazione dei pazienti con sospetta brucellosi cronica (spesso in casi di esposizione professionale alle brucelle) richiede l'accurata esclusione di simulazioni, della sindrome da affaticamento cronico e di altre cause di eccessiva sudorazione, come l'alcolismo e l'obesità. In futuro, la disponibilità di test più sensibili per l'identificazione di antigeni o di DNA di *Brucella* potrà essere di ausilio per l'identificazione dei pazienti con infezione persistente.

PREVENZIONE

Vaccini basati su ceppi vivi e attenuati di *Brucella*, come i ceppi 19BA o 104M di *B. abortus*, sono stati impiegati in alcuni Paesi per la prevenzione dell'infezione di popolazioni ad alto rischio, ma hanno evidenziato un'efficacia di breve durata e un'alta reazione. Sono stati sviluppati vaccini da subunità del batterio, ma l'efficacia non è dimostrata e tali vaccini non possono essere raccomandati allo stato attuale delle conoscenze. Le ricerche in quest'ambito sono state stimolate dall'interesse come difesa verso il bioterrorismo (Cap. 214) e possono essere eventualmente prodotti nuovi ritrovati, alcuni dei quali possono basarsi sul vaccino vivo attenuato WR 201, variante del ceppo di *B. melitensis* 16M. Il caposaldo della prevenzione in ambito veterinario è l'impegno a livello nazionale nell'identificazione e nell'eliminazione dei bovini e ovini infetti (con compenso economico agli allevatori), nel controllo dei movimenti delle mandrie e nell'immunizzazione attiva degli animali. Queste misure sono generalmente efficaci nella prevenzione della malattia anche nell'uomo. In assenza di un adeguato controllo veterinario, la trasmissione da animale a uomo può essere adeguatamente prevenuta dalla pastorizzazione di tutti i derivati del latte destinati al consumo umano. Dovrebbe sussistere l'obbligo di notifica alle autorità sanitarie competenti di tutti i casi umani e veterinari di brucellosi.

BIBLIOGRAFIA

Almuneef M, Memish ZA: Prevalence of brucella antibodies after acute brucellosis. J Chemother 15:148, 2003

Corbel MJ, Banai M: Genus *Brucella* Meyer and Shaw 1920,173[AL], in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2d ed, vol 2: *The Proteobacteria*, DJ Bruner et al (eds). New York, Springer, 2006, pp 370–386

Hasanjani Roushan MR et al: Efficacy of gentamicin and doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 42:1075, 2006

Khan MY et al: Brucellosis in pregnant women. Clin Infect Dis 32:1172, 2000

Maley MW et al: Prevention of laboratory-acquired brucellosis: Significant side effects of prophylaxis. Clin Infect Dis 42:433, 2006

Memish Z et al: *Brucella* bacteraemia: Clinical and laboratory observations in 160 patients. J Infect 40:59, 2000

Navarro E et al: Use of real time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. Clin Infect Dis 42:1266, 2006

PAPPAS G et al: New approaches to the antibiotic therapy of brucellosis. Int J Antimicrob Agents 26:101, 2005
——— et al: Brucellosis. N Engl J Med 352:2325, 2005

SALTOGLU N et al: Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. Saudi Med J 23:921, 2002

151 Tularemia

Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

DEFINIZIONE

La tularemia è una zoonosi causata da *Francisella tularensis*. Uomini di ogni età, sesso o razza sono universalmente suscettibili all'infezione sistemica. La tularemia è principalmente una malattia degli animali selvatici e riesce a persistere nell'ambiente all'interno di ectoparassiti e negli animali portatori. L'infezione nell'uomo è incidentale e di solito è conseguente a punture di insetti, al contatto con animali selvatici o domestici, all'ingestione di acqua o cibo contaminato o all'inalazione di aerosol infetti.

La tularemia è più frequente nell'Arkansas, nell'Oklahoma e nel Missouri; in questi tre stati si verifica più del 50% del totale dei casi degli Stati Uniti. Un numero crescente di casi è stato notificato dai Paesi scandinavi, dall'Europa orientale e dalla Siberia. La malattia si manifesta con varie sindromi cliniche, la più comune delle quali consiste in una lesione ulcerativa nella sede dell'inoculazione, con linfoadenopatia regionale e linfadenite. Le manifestazioni sistemiche, comprese la polmonite, la tularemia tifoidea e la febbre in assenza di reperti obiettivi di localizzazione, pongono rilevanti problemi diagnostici.

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

Con rare eccezioni, la tularemia è l'unica malattia prodotta da *F. tularensis* – un piccolo bacillo Gram-negativo pleomorfo, non dotato di motilità, non sporigeno, delle dimensioni di 0,2 × 0,2-0,7 μm. La colorazione bipolare gli conferisce un aspetto coccoide. Il microrganismo è strettamente aerobio, dotato di una sottile capsula e non possiede pili; invade le cellule dell'ospite. In natura *F. tularensis* è un batterio resistente: può persistere per settimane o per mesi nel fango, nell'acqua e nelle carcasse degli animali in via di decomposizione. Dozzine di diversi insetti che mordono e succhiano il sangue, soprattutto le zecche e le mosche della famiglia Tabanidae, servono come vettori. Le zecche e i conigli selvatici sono la fonte della maggior parte dei casi che si verificano nell'uomo nelle zone endemiche degli Stati Uniti sudorientali e negli stati della regione delle Montagne Rocciose. Nello Utah, nel Nevada e in California i vettori più comuni sono le mosche della famiglia Tabanidae. Diversi animali fungono da serbatoio: tra questi i conigli selvatici, gli scoiattoli, gli uccelli, le pecore, i castori, i topi muschiati e anche i cani e i gatti domestici. La trasmissione interumana è rara o addirittura impossibile. La tularemia è più frequente tra gli uomini che tra le donne.

Le due principali varianti di *F. tularensis* – *tularensis* (tipo A) e *holarctica* (tipo B) – sono entrambe presenti negli Stati Uniti. Il tipo A causa, nell'uomo, malattie più gravi; in assenza di trattamento, la letalità di questa malattia è approssimativamente pari al 5%. Il tipo B produce un'infezione più lieve, spesso subclinica, che viene di solito contratta dall'acqua o dai mammiferi marini. Sebbene tutti i ceppi appaiano identici da un punto di vista sierologico, ognuno di essi può possedere gradi diversi di virulenza. A tutt'oggi sono state proposte quattro sottospecie tra le quali, tramite l'analisi di RNA 16S, è stata dimostrata una somiglianza ≥99,8%. *F. tularensis* non produce esotossine, ma un'endotossina analoga a quella degli altri batteri Gram-negativi che sono stati identificati. La progressione della malattia dipende dal grado di virulenza del microrganismo, dalla carica dell'inoculo, dalla porta d'ingresso e dalle difese immunitarie dell'ospite.

Le zecche trasmettono il microrganismo alla prole mediante la via transovarica. Il batterio viene rinvenuto nelle feci delle zecche, mentre nelle ghiandole salivari non è presente in grandi quantità. Negli Stati Uniti la malattia può essere trasmessa da *Dermacentor andersoni* (zecca dei boschi delle Montagne Rocciose), *Dermacentor variabilis* (zecca americana del cane), *Dermacentor occidentalis* (zecca del cane della costa del Pacifico) e *Amblyomma americanum* (zecca Lone Star). *F. tularensis* viene trasmessa frequentemente durante i pasti ematici delle zecche, che rimangono attaccate fermamente alla cute nelle ore successive all'adesione. La trasmissione avviene quando la zecca assume un pasto ematico attraverso un'area cutanea contaminata dalle feci. La trasmissione del microrganismo a opera delle zecche e delle mosche della famiglia Tabanidae avviene principalmente in primavera e in estate. Tuttavia, è stata documentata anche la trasmissione continuativa nei mesi invernali da parte di animali catturati mediante trappole o cacciati. Il batterio è estremamente infettante. Si raccomanda che i laboratori clinici che lavorano con materiale potenzialmente contaminato da *F. tularensis* adottino il secondo livello di sicurezza biologica, mentre per la coltura del microrganismo in grandi quantità è raccomandato il terzo livello di sicurezza biologica. Le problematiche relative alla diffusione intenzionale della tularemia per ingestione o inalazione sono discusse nel capitolo 214.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Nell'uomo la porta di ingresso più comune per l'infezione è rappresentata dalla cute e dalle mucose; il batterio può penetrare direttamente – attraverso il morso di una zecca, di altri artropodi o di altri animali – oppure attraverso delle abrasioni inapparenti. Anche l'inalazione o l'ingestione di *F. tularensis* può determinare l'infezione. Tuttavia, mentre per produrre l'infezione attraverso la via orale sono necessari più di 10^8 microrganismi (tularemia orofaringea o gastrointestinale), sono sufficienti meno di 50 microrganismi per determinare l'infezione quando questi vengono iniettati nella pelle (tularemia ulceroghiandolare/ghiandolare) o inalati (polmonite). Dopo l'inoculazione nella pelle, il microrganismo si moltiplica localmente; entro 2-5 giorni (estremi: 1-10 giorni) produce una papula eritematosa, dolorabile o pruriginosa. La papula aumenta rapidamente di dimensioni e forma un'ulcera con una base nera (lesione simile al sifiloma). I batteri si diffondono ai linfonodi regionali, determinando una linfoadenopatia (bubboni) e, con la batteriemia, possono diffondersi a organi distanti.

La tularemia è caratterizzata da un'infiltrazione di cellule mononucleate con aspetti anatomopatologici di piogranulomatosi. I reperti istopatologici possono essere abbastanza simili a quelli della tubercolosi, anche se la tularemia si sviluppa più rapidamente. Essendo un batterio intracellulare facoltativo, *F. tularensis* è capace di parassitare le cellule dell'ospite, fagocitarie e non fagocitarie, e di sopravvivere all'interno delle cellule per periodi prolungati. Nella fase acuta dell'infezione gli organi che vengono interessati in via primaria (cute, linfonodi, fegato, milza) presentano aree di necrosi focale, inizialmente circondate da leucociti polimorfonucleati. Successivamente si formano i granulomi, con cellule epiteliali, linfociti e cellule giganti multinucleate circondate da aree di necrosi. Queste aree possono somigliare alla necrosi caseosa, ma vanno successivamente incontro a coalescenza formando ascessi.

L'inoculazione congiuntivale può determinare la comparsa di un'infezione dell'occhio, con tumefazione dei linfonodi regionali (linfoadenopatia preauricolare, complesso di Parinaud). La polmonite si può sviluppare o in seguito alla formazione di aerosol con successiva inalazione, oppure in seguito alla diffusione per via ematogena. Nel polmone si sviluppa una reazione infiammatoria caratterizzata da focolai di necrosi alveolare e di infiltrazione cellulare (inizialmente polimorfonucleati e successivamente cellule mononucleate), con formazione di granulomi. La radiografia del torace evidenzia di solito infiltrati bilaterali disomogenei, piuttosto che ampie zone di consolidamento. È comune la formazione di un versamento pleurico che può essere emorragico. La linfoadenopatia si sviluppa nelle regioni che drenano gli organi sede di infezione. Pertanto, nell'infezione polmonare si può osservare linfoadenopatia mediastinica, mentre i pazienti affetti da tularemia orofaringea sviluppano linfoadenopatia cervicale. Nella tularemia gastrointestinale o tifoidea, all'ingestione di un elevato numero di batteri può far seguito la comparsa di linfoadenopatia mesenterica. Il termine *tularemia tifoidea* può essere utilizzato per descrivere la malattia batteriemica grave, indipendentemente dalle modalità di trasmissione o dalla porta di ingresso. È stata descritta la meningite, che può essere una manifestazione primaria oppure una conseguenza della batteriemia. I pazienti possono anche presentarsi con febbre, in assenza di segni di localizzazione.

IMMUNOLOGIA

L'infezione da *F. tularensis* induce nell'ospite la produzione di anticorpi. Tuttavia, questa risposta anticorpale svolge, probabilmente, un ruolo minore nel contenimento dell'infezione. L'immunità cellulo-mediata, che si sviluppa nel corso di 2-4 settimane, svolge invece il compito principale nel contenimento o nell'eradicazione dell'infezione. I macrofagi, una volta attivati, sono in grado di uccidere *F. tularensis*. Il processo di guarigione dall'infezione generalmente induce protezione nei confronti di un'eventuale reinfezione; questo meccanismo non è completamente compreso.

La protezione immunospecifica contro la tularemia può essere raggiunta in seguito all'infezione naturale o in seguito alla vaccinazione con ceppi vivi attenuati di *F. tularensis*. I vaccini a germi uccisi, al contrario, non inducono protezione contro i ceppi virulenti di *F. tularensis*. In seguito all'infezione naturale o alla vaccinazione, predominano gli anticorpi sierici diretti contro gli antigeni carboidratici esposti in superficie, mentre i determinanti delle cellule T sono localizzati sulle proteine di membrana al di sotto della capsula batterica. Si ritiene che le risposte delle cellule T siano dovute alla stimolazione da parte del microrganismo. La risposta anamnestica delle cellule T nei confronti di *F. tularensis* sembra coinvolgere molte proteine microbiche, ognuna delle quali con un differente tipo di determinanti delle cellule T. I risultati di esperimenti condotti sui topi, che hanno indicato come la resistenza all'infezione sia ristretta a livello dei determinanti del complesso maggiore di istocompatibilità (*major istocompatibility complex*, MHC) di classe II, avvalorano la tesi che le cellule T CD4+ svolgano un ruolo fondamentale. I soggetti sensibilizzati nei confronti di *F. tularensis* (come quelli sensibilizzati nei confronti di *Mycobacterium tuberculosis*) presentano una risposta di tipo T_H1. La proliferazione delle cellule T è associata a produzione di interleuchina (IL) 2 e di interferone γ, ma con scarsa o assente produzione di IL-4. Recenti evidenze indicano che la percentuale di linfociti T di tipo $\gamma\delta$ che esprimono il *tumor necrosis factor* α si riduce 7-40 giorni dopo l'infezione. Questo andamento potrebbe riflettere la modulazione della risposta infiammatoria. Studi sulla funzione dei neutrofili in corso di tularemia suggeriscono che i polimorfonucleati (PMN) siano necessari per la difesa nei confronti dell'infezione primaria. I PMN possono limitare la crescita di *F. tularensis* prima che i microrganismi penetrino all'interno delle cellule.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La tularemia inizia spesso con l'improvvisa comparsa di febbre, cefalea e di mialgie e artralgie generalizzate (Tab. 151-1). Tale esordio avviene quando il batterio penetra attraverso la pelle, oppure viene inalato o ingerito. Dopo un periodo di incubazione di 2-10 giorni si ha la formazione di un'ulcera nella sede di penetrazione, con infiammazione locale. L'ulcera può persistere per parecchi mesi, mentre i batteri vengono trasportati ai linfonodi regionali attraverso i vasi linfatici. I linfonodi si ingrossano, diventano necrotici e vanno incontro a suppurazione. Se i microrganismi raggiungono il torrente ematico, si può avere disseminazione diffusa con segni e sintomi di endotossiemia.

Negli Stati Uniti la maggior parte dei pazienti con tularemia (75-85%) acquisisce l'infezione mediante l'inoculazione attraverso la pelle. Negli adulti la forma localizzata più comune è la linfoadenopatia inguinale/femorale; nei bambini è la linfoadenopatia cervicale. Circa il 20% dei pazienti sviluppa un'eruzione maculopapulare, che talvolta diventa pustolosa. Raramente si sviluppa eritema nodoso. Le manifestazioni cliniche della tularemia sono state suddivise in diverse sindromi, che sono elencate nella tabella 151-2.

Tularemia ulceroghiandolare/ghiandolare Queste due forme di tularemia costituiscono circa il 75-85% dei casi. La forma predominante nei bambini interessa i linfonodi cervicali o quelli auricolari posteriori ed è di solito correlata a morsi di zecca a livello della regione della testa e del collo. Negli adulti la forma più comune è quella della linfoadenopatia inguinale/femorale, che è il risultato dell'esposizione a insetti e a zecche a livello degli arti inferiori. Nei casi correlati alla cacciagione la porta di ingresso più comune per *F. tularensis* è rappresentata da una ferita, riportata nelle operazioni di scuoiamento o di pulizia di una carcassa animale, o da un morso (di solito a una mano). Nei pazienti con lesioni correlate ai morsi è comune la linfoadenopatia/linfadenite epitrocleare.

TABELLA 151-1 PRESENTAZIONE CLINICA DELLA TULAREMIA

Segno o sintomo	Percentuale di incidenza (%) Bambini	Adulti
Linfoadenopatia	96	65
Febbre (≥ 38,3 °C)	87	21
Ulcera/escara/papula	45	51
Mialgie/artralgie	39	2
Cefalea	9	5
Tosse	9	5
Faringite	43	–
Diarrea	43	–

Fonte: RF Jacobs, JP Narain: Tularemia in adults and children: A changing presentation. *Pediatrics* 76:818,1985; riproduzione autorizzata con modifiche.

TABELLA 151-2 SINDROMI CLINICHE DELLA TULAREMIA

Sindrome	Percentuale di incidenza (%) Bambini	Adulti
Ulceroghiandolare	45	51
Ghiandolare	25	12
Polmonare (polmonite)	14	18
Orofaringea	4	–
Oculoghiandolare	2	–
Tifoidea	2	12
Non classificata	6	11

Fonte: RF Jacobs, JP Narain: Tularemia in adults and children: A changing presentation. *Pediatrics* 76:818,1985; riproduzione autorizzata con modifiche.

Nella tularemia ulceroghiandolare l'ulcera è eritematosa, infiltrata, non tende alla guarigione, ha un aspetto irregolare e dura 1-3 settimane. La papula può iniziare come una lesione eritematosa che è dolorabile o pruriginosa; nel corso di alcuni giorni evolve in un'ulcera con margini nettamente demarcati, ricoperta da un essudato giallognolo. L'ulcera gradualmente sviluppa una base nera e contemporaneamente i linfonodi regionali diventano dolorabili e si ingrossano in maniera notevole (Fig. 151-1). I linfonodi colpiti possono divenire fluttuanti e drenare spontaneamente, ma di solito con un trattamento efficace guariscono. La suppurazione tardiva dei linfonodi è stata descritta in una percentuale di pazienti affetti da tularemia ulceroghiandolare/ghiandolare che raggiunge il 25%. L'esame del materiale prelevato da questi linfonodi fluttuanti che si osservano nelle fasi avanzate, dopo un trattamento antibiotico efficace, ha dimostrato la presenza di tessuto necrotico sterile. La lesione cutanea può non essere evidente nel 5-10% dei pazienti e, in questo caso, gli unici reperti obiettivi sono la linfoadenopatia e i segni e i sintomi sistemici (*tularemia ghiandolare*). Il morso di una zecca o di una mosca del cervo a livello del tronco può determinare, invece, la comparsa di un'ulcera senza evidente linfoadenopatia.

Tularemia oculoghiandolare La congiuntiva è la porta di ingresso di *F. tularensis* in circa l'1% dei pazienti. Di solito il microrganismo raggiunge la congiuntiva attraverso il contatto con dita contaminate. La congiuntiva infiammata è dolente, con numerosi noduli giallastri e ulcere puntiformi. Si osserva una congiuntivite purulenta con linfoadenopatia regionale (preauricolare, sottomandibolare o cervicale). A causa del dolore molto intenso, il paziente può recarsi dal medico prima che si sia sviluppata la linfoadenopatia. La linfoadenopatia preauricolare dolente si osserva soltanto nella tularemia; su questa base viene distinta dalla malattia da graffio di gatto, dalla tubercolosi, dalla sporotricosi e dalla sifilide. Può verificarsi perforazione corneale.

Tularemia orofaringea e gastrointestinale Raramente la tularemia deriva dall'ingestione di cibo contaminato non cotto appropriatamente, o dal fatto che vengano portate alla bocca le mani contaminate da *F. tularensis* nel corso di operazioni di scuoiamento o di pulizia di carcasse di animali, op-

FIGURA 151-1 **Bambino di 8 anni con linfadenite inguinale** e caratteristica tularemia ulceroghiandolare associata nella sede del morso di zecca.

pure dal consumo di cibo o di acqua contaminata. L'inoculazione orale può determinare una faringite acuta, essudativa o membranosa, associata a linfoadenopatia cervicale, oppure lesioni ulcerative intestinali con linfoadenopatia mesenterica, diarrea, dolore addominale, nausea, vomito e sanguinamento gastrointestinale. Le tonsille infette diventano tumefatte e sviluppano membrane bianco-giallastre che possono essere confuse con quelle della difterite. La gravità clinica della tularemia gastrointestinale è variabile: da forme lievi, senza causa apparente, di diarrea persistente in assenza di altri sintomi, alla malattia fatale, fulminante. Nei casi fatali il reperto all'autopsia di un'estesa ulcerazione intestinale fa ipotizzare che si sia verificato un inoculo alquanto consistente.

Tularemia polmonare La polmonite tularemica si presenta con infiltrati polmonari di aspetto variabile, che non rispondono al trattamento con antibiotici β-lattamici. Nella diagnosi differenziale di una polmonite atipica in un paziente che riferisca di essersi recato in viaggio in una zona endemica, deve essere considerata anche la diagnosi di tularemia. La malattia può derivare dall'inalazione di un aerosol infettante o dalla diffusione ai polmoni e alla pleura dopo disseminazione per via ematogena. Nei tecnici di laboratorio è stata descritta una polmonite da inalazione in seguito a esposizione a materiali contaminati; questa patologia è associata a una mortalità relativamente elevata. È stato riferito che l'esposizione ad aerosol di *F. tularensis*, da animali domestici vivi o da animali selvatici morti (compresi gli uccelli), può causare la polmonite. Nel 10-15% dei casi di tularemia tifoidea si verifica la disseminazione ematogena ai polmoni. In passato si riteneva che la polmonite tularemica fosse una malattia propria dei pazienti più anziani; alla radiografia del torace, tuttavia, nel 10-15% dei bambini con manifestazioni cliniche di tularemia si rileva la presenza di infiltrati parenchimali. I pazienti con polmonite presentano, di solito, tosse non produttiva e possono lamentare dispnea o un dolore toracico di tipo pleuritico. La radiografia del torace evidenzia solitamente infiltrati disomogenei bilaterali (descritti come opacità ovoidali o lobari), infiltrati parenchimali lobari e lesioni cavitarie. Nei versamenti pleurici vi può essere una predominanza di leucociti mononucleati o di PMN e, talvolta, di globuli rossi. Si può sviluppare empiema. Nei pazienti con polmonite tularemica le emocolture possono essere positive per *F. tularensis*.

Tularemia tifoidea La forma tifoidea è attualmente considerata rara negli Stati Uniti. L'origine è solitamente associata a inoculazione attraverso la mucosa faringea e/o gastrointestinale o a setticemia. La febbre insorge spesso senza apparenti lesioni cutanee o linfoadenopatie. Alcuni pazienti possono presentare una linfoadenopatia in sede cervicale o mesenterica. In assenza di un'anamnesi di possibile contatto con un vettore, la diagnosi può essere estremamente difficile. In questa forma acuta e sistemica di infezione, le emocolture possono essere positive e i pazienti possono presentarsi con una classica setticemia o con uno shock settico. La tularemia tifoidea è, di solito, associata a un inoculo assai elevato o alla preesistenza di condizioni che compromettono lo stato generale del paziente. Reperti comuni sono la febbre elevata di tipo continuo, i segni di endotossiemia e la grave cefalea. Il paziente può delirare e possono svilupparsi prostrazione e shock. Se la terapia empirica, nei casi a coltura negativa, non include un aminoglicoside, la mortalità può avvicinarsi al 30%.

Altre manifestazioni L'infezione da *F. tularensis* è stata associata a meningite, pericardite, epatite, peritonite, endocardite, osteomielite e a setticemia e shock settico, con rabdomiolisi e insufficienza renale acuta. Nei rari casi di meningite tularemica, nel liquido cefalorachidiano può essere dimostrata una reazione prevalentemente linfocitaria.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di tularemia può essere formulata in via presuntiva nei pazienti che risiedono in aree endemiche e che si presentano con febbre, lesioni cutanee ulcerative croniche e linfonodi ingrossati e dolorabili (Fig. 151-1). In questi casi, dopo aver prelevato i campioni per i test diagnostici di conferma, va iniziata una terapia appropriata. Quando la diagnosi di tularemia viene considerata in un paziente con le suddette caratteristiche, ma che risiede in un'area non endemica, è necessario interrogare il paziente per determinare se sia entrato in contatto con un potenziale animale vettore. Il sospetto deve essere particolarmente elevato per i cacciatori, specialmente se fanno uso di trappole, per i guardiacaccia, per i veterinari, per i tecnici di laboratorio e per gli individui con storia di esposizione a un insetto o a un altro animale vettore. Tuttavia, fino al 40% dei pazienti con tularemia non riferisce un contatto epidemiologico con un animale vettore.

La presentazione caratteristica della tularemia ulceroghiandolare non pone problemi per la diagnosi, ma – nei casi in cui si osservi una progressione meno tipica della linfoadenopatia regionale o della tularemia ghiandolare – è necessario effettuare una diagnosi differenziale nei confronti di altre malattie (Tab. 151-3). Le lesioni cutanee che compaiono in corso di tularemia richiamano quelle presenti in molte altre malattie, ma sono generalmente accompagnate da una più marcata linfoadenopatia regionale. Nei bambini la diagnosi differenziale tra tularemia e malattia da graffio di gatto è resa ancora più difficile dalla comparsa, nel corso di quest'ultima, di lesioni croniche papulo-vescicolari associate all'infezione da *Bartonella henselae* (Cap. 153). La forma orofaringea può mimare una comune faringite batterica o virale e da questa deve essere differenziata. La tularemia polmonare è molto simile alle polmoniti atipiche e quella tifoide a numerose altre infezioni.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

L'esame microscopico diretto dei campioni bioptici o dei campioni clinici dopo colorazione policromatica consente di visualizzare i microrganismi di *F. tularensis*, da soli o in gruppi, sia all'interno sia all'esterno delle cellule. La colorazione di Gram sui campioni di materiale raccolto sia tramite biopsia sia tramite indagini non strumentali non è di grande valore, perché i batteri di piccole dimensioni, che si colorano debolmente con la colorazione di Gram, non mobili e non sporigeni sono difficilmente distinguibili dallo sfondo. Può essere utile il test di immunofluorescenza indiretta con antisieri disponibili in commercio, anche se sono stati riportati risultati falsi positivi dovuti a reattività crociata con specie di *Legionella*.

La diagnosi di tularemia è confermata, nella maggior parte dei casi, dal test di agglutinazione. La microagglutinazione e l'agglutinazione in provetta sono le tecniche più frequentemente utilizzate per identificare gli anticorpi anti-*F. tularensis*. Nel test standard di agglutinazione su provetta, un singolo titolo superiore o uguale a 1:160 viene interpretato come un risultato presuntivamente positivo. L'incremento di quattro volte del titolo in due campioni di siero prelevati a distanza di 2-3 settimane viene considerato diagnostico. Nelle fasi precoci dell'infezione si ottengono risultati sierologici falsamente negativi; fino al 30% dei pazienti infetti da 3 settimane risulta negativo ai test sierologici. Nelle fasi successive dell'infezione si osservano frequentemente titoli molto elevati, e titoli pari a 1:20 o a 1:80 possono persistere per anni. I test immunoenzimatici si sono dimostrati utili per la rilevazione sia degli antigeni sia degli anticorpi. L'analisi delle urine per la ricerca degli antigeni di *F. tularensis* ha fornito risultati promettenti in studi clinici, ma non sono molte le strutture attrezzate per effettuare questo tipo di analisi. Il test cutaneo per evidenziare l'ipersensibilità ritardata nei confronti di *F. tularensis* diventa positivo durante la prima settimana di malattia e rimane positivo per anni. L'antigene utilizzato per il test cutaneo, che non è disponibile in commercio, può determinare un incremento del titolo degli anticorpi agglutinanti.

TABELLA 151-3 TULAREMIA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE IN BASE ALLA FORMA CLINICA

Ghiandolare	Orofaringea	Simil-tifoide	Polmonare
Infezioni batteriche da piogeni[a]	Faringiti da streptococco di gruppo A	Febbre tifoide	Polmonite da *Mycoplasma pneumoniae*
Infezioni micobatteriche non tubercolari	Faringiti da *Arcanobacterium haemolyticum*	Altre infezioni batteriemiche da *Salmonella*	Polmonite da *Chlamydophila pneumoniae*
Sporotricosi	Difterite	Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	Psittacosi
Tubercolosi	Mononucleosi	Erlichiosi umana monocitotropica	Polmonite da *Legionella pneumophila*
Sifilide	Varie infezioni virali[b]	Erlichiosi umana granulocitotropica	Febbre Q
Antrace		Mononucleosi infettiva	Istoplasmosi
Febbre da morso di ratto		Brucellosi	Blastomicosi
Tifo fluviale del Giappone		Toxoplasmosi	Coccidioidomicosi
Peste		Tubercolosi	Infezioni virali[d]
Linfogranuloma venereo		Sarcoidosi	
Malattia da graffio di gatto		Neoplasie[c]	

[a] *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes*.
[b] Adenovirus, enterovirus, virus parainfluenzali, virus influenzali A e B e virus respiratorio sinciziale.
[c] Neoplasie ematologiche e reticoloendoteliali.
[d] Virus influenzali A e B, virus parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale, adenovirus, enterovirus, hantavirus.

È difficile effettuare la coltura e l'isolamento di *F. tularensis*. In una casistica di più di 1000 casi, l'84% dei quali confermati mediante sierologia, è stato possibile isolare il microrganismo soltanto nel 10% dei casi. Il terreno di scelta è l'agar cisteina-glucosio-sangue. *F. tularensis* può essere isolata direttamente dal materiale prelevato dalle ulcere mediante raschiamento, da prelievi bioptici dei linfonodi, dai lavaggi gastrici, dall'espettorato e dalle emocolture. Le colonie sono blu-grigie, rotonde, lisce e di aspetto lievemente mucoide. Sui terreni che contengono sangue, di solito una piccola zona di α-emolisi circonda la colonia. I test di agglutinazione su vetrino o i test di immunofluorescenza diretta con antisieri disponibili in commercio possono essere eseguiti direttamente sulle sospensioni delle colture per l'identificazione. La maggior parte dei laboratori clinici non cerca di isolare *F. tularensis* a causa dell'infettività dell'organismo nel terreno di coltura. Anche se la tularemia non si trasmette da uomo a uomo, il batterio può essere inalato dalle piastre di coltura e infettare in modo inatteso gli operatori. Nella maggior parte dei laboratori è richiesto un livello di biosicurezza pari a 2 per manipolare campioni che potrebbero contenere *F. tularensis*.

Una varietà di *polymerase chain reaction* (PCR) è stata utilizzata per l'identificazione del DNA di *F. tularensis* in molteplici campioni biologici. La maggior parte di queste reazioni utilizza come target i geni che codificano per le proteine della membrana esterna (*fopA* o *tul4*). L'identificazione di una sequenza di 16S rDNA è utile quando le informazioni cliniche sul paziente non inducono il clinico a sospettare una diagnosi di tularemia.

T TULAREMIA

F. tularensis non può essere sottoposta ai test convenzionali di valutazione della sensibilità agli antibiotici dal momento che il microrganismo non cresce nei terreni utilizzati a questo scopo. Numerosi antibiotici, compresi i β-lattamici e le più moderne cefalosporine, non sono efficaci nel trattamento della tularemia. Molti studi hanno indicato che le cefalosporine di terza generazione sono attive *in vitro* contro *F. tularensis*, ma i casi clinici pubblicati indicano un pressoché universale insuccesso di ceftriaxone nei pazienti pediatrici affetti da tularemia. Anche se i dati *in vitro* suggeriscono che imipenem può essere attivo, la terapia con questo farmaco, con sulfamidici e con macrolidi non viene comunque raccomandata a causa della mancanza di dati clinici significativi. I fluorochinoloni si sono dimostrati promettenti in relazione alla loro bassa tossicità e al fatto che possono essere somministrati per via orale. Grazie alla loro attività intracellulare sono stati utilizzati con successo nel trattamento della tularemia come farmaci di prima o seconda scelta a seconda degli studi clinici. Il loro uso dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti allergici o intolleranti ad altri farmaci. Se utilizzata, ciprofloxacina deve essere somministrata per un totale di 10 giorni. Cloramfenicolo e tetracicline sono stati impiegati con successo per il trattamento delle fasi acute della tularemia, ma rispetto ai farmaci utilizzati tradizionalmente sono risultati associati a più frequenti ricadute (fino al 20%). Negli Stati Uniti cloramfenicolo per via orale è stato ritirato dal commercio.

La gentamicina è considerata la molecola di scelta sia per gli adulti sia per i bambini. Il dosaggio negli adulti è di 5 mg/kg/die suddivisi in due somministrazioni. Il dosaggio per i bambini è 2,5 mg/kg tre volte al giorno oppure 5 mg/kg due volte al giorno. La terapia con gentamicina è di solito effettuata per 7-10 giorni; nelle forme lievi o moderate in cui il paziente si sfebbra entro le prime 48-72 ore di trattamento, una terapia di 5-7 giorni può essere sufficiente ed efficace.

Se disponibile (negli ultimi anni la disponibilità è stata carente), la streptomicina somministrata per via intramuscolare è efficace. Il dosaggio per gli adulti è di 2 g/die suddivisi in due dosi. Per i bambini il dosaggio è di 30 mg/kg/die suddivisi in due dosi (dose massima giornaliera pari a 2 g). Ottenuta la risposta clinica al 3°-5° giorno, la posologia può essere ridotta a 10-15 mg/kg/die suddivisi in due dosi. La durata totale del trattamento con streptomicina è di 10 giorni sia negli adulti sia nei bambini.

Praticamente tutti i ceppi di *F. tularensis* sono sensibili alla streptomicina e alla gentamicina. Nei pazienti trattati con successo lo sfebbramento di solito avviene entro 2 giorni, ma possono essere necessarie 1-2 settimane perché guariscano le lesioni cutanee e le linfadeniti. Quando la terapia non viene iniziata entro i primi giorni della malattia, la defervescenza può essere ritardata. Le ricadute non sono frequenti dopo trattamento con streptomicina o gentamicina. Tuttavia, in circa il 40% dei bambini si verifica la suppurazione tardiva dei linfonodi, indipendentemente dal trattamento ricevuto. Si è dimostrato che caratteristicamente questi linfonodi contengono tessuto necrotico sterile, senza evidenza di infezione attiva. Nei pazienti che presentano linfonodi fluttuanti, prima di eseguire il drenaggio deve essere effettuata una terapia antibiotica per diversi giorni al fine di minimizzare il rischio per il personale ospedaliero. Tobramicina, contrariamente a streptomicina e a gentamicina, non è efficace nel trattamento della tularemia e pertanto non deve essere utilizzata.

PROGNOSI

Se la tularemia non viene trattata, i sintomi durano di solito 1-4 settimane, ma possono continuare per mesi. La letalità delle infezioni gravi non trattate (compresi tutti i casi di polmonite tularemica non trattata e di tularemia tifoidea) può raggiungere il 30%, ma la mortalità complessiva della tularemia non trattata è inferiore all'8%. La mortalità è inferiore all'1% quando si istituisce un trattamento adeguato. Gli esiti infausti si osservano nei casi in cui vi siano stati prolungati ritardi nella diagnosi e nel trattamento. Di solito, alla tularemia fa seguito un'immunità che dura per tutta la vita.

PREVENZIONE

Per prevenire la tularemia è innanzitutto necessario evitare l'esposizione agli insetti che pungono ed ematofagi, specialmente le zecche e le mosche del cervo. Un vaccino vivo attenuato di *F. tularensis* è stato allestito negli Stati Uniti e si è dimostrato efficace. Tuttavia, a causa delle difficoltà di standardizzazione, il vaccino non è attualmente autorizzato negli Stati Uniti o in Europa. Un vaccino vivo attenuato è tuttora disponibile in alcune aree dell'ex Unione Sovietica. La profilassi della tularemia non si è dimostrata efficace nei pazienti in cui si riscontri la presenza di zecche attaccate o che abbiano subito punture di insetto. Tuttavia, quando è noto che il paziente è stato esposto a grandi quantità di microrganismi (come negli incidenti di laboratorio) e che si trova nella fase di incubazione dell'infezione da *F. tularensis*, il trattamento precoce può prevenire lo sviluppo di una malattia clinicamente significativa.

BIBLIOGRAFIA

BARNS SM et al: Detection of diverse new *Francisella*-like bacteria in environmental samples. Appl Environ Microbiol 71:5494, 2005

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Tularemia—United States, 1990–2000. MMWR 51:181, 2002

DE LA PUENTE-REDONDO VA et al: Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains. J Clin Microbiol 38:1016, 2000

DENNIS DT et al: Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA 285:2763, 2001

ELIASSON H et al: The 2000 tularemia outbreak: A case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. Emerg Infect Dis 8:956, 2002

IKÄHEIMO I et al: In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. J Antimicrob Chemother 46:287, 2000

JOHANSSON A et al: In vitro susceptibility to quinolones of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. Scand J Infect Dis 34:327, 2002

PETERSEN JM et al: Methods for the enhanced recovery of *Francisella tularensis* cultures. Appl Environ Microbiol 70:3733, 2004

TARNVIK A et al: Tularemia in Europe: An epidemiological overview. Scand J Infect Dis 36:350, 2004

VERSAGE JL et al: Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. J Clin Microbiol 41:5492, 2003

152 Peste e altre infezioni da *Yersinia*

David T. Dennis, Grant L. Campbell

PESTE

DEFINIZIONE

La peste è una malattia acuta febbrile causata dall'infezione da *Yersinia pestis*. I casi di peste negli uomini sono rari e sono curabili con la terapia antibiotica. La peste è tuttavia, tra le malattie batteriche conosciute, una delle più virulente e potenzialmente letali e la letalità è tuttora elevato nei casi che non vengono trattati tempestivamente. Il batterio della peste è presente in focolai ampiamente disseminati in Asia, Africa e nelle Americhe (Fig. 152-1), dove gli ospiti abituali sono rappresentati dai roditori selvatici e ratti che vivono nelle vicinanze delle case. La modalità tipica di trasmissione si realizza attraverso il morso di una pulce e raramente il contagio avviene tramite il contatto diretto con tessuti di animali infetti o con goccioline trasmesse per via aerea. Le principali forme cliniche della peste sono la peste bubbonica, la peste setticemica e la peste polmonare. Per la maggior parte si tratta di casi sporadici o di piccoli focolai, anche se in alcuni Paesi esiste ancora la potenziale possibilità di una diffusione epidemica. *Y. pestis*, grazie alle caratteristiche di virulenza e trasmissibilità, è con-

siderata una potenziale e potente arma bioterroristica, tanto da richiedere speciali contromisure per proteggere la salute pubblica (Cap. 214).

AGENTE EZIOLOGICO

Y. pestis è un coccobacillo Gram-negativo, della famiglia delle Enterobacteriaceae. Sulla scorta di analisi genomiche si ritiene che questo microrganismo sia il risultato di una recente evoluzione di *Y. pseudotuberculosis*. È microaerofilo, non dotato di motilità, non sporigeno, ossidasi- e ureasinegativo e non reattivo biochimicamente. Il microrganismo non ha particolari esigenze colturali e può infettare i roditori di laboratorio. Cresce bene, anche se lentamente, sui terreni microbiologici comunemente utilizzati (per es., agar sangue di pecora, brodo cuore-cervello e agar McConkey). *Y. pestis* può moltiplicarsi entro un'ampia gamma di temperature (da −2 °C a 45 °C) e di valori di pH (da 5 a 9,6); la crescita ottimale si ha, però, a 28 °C e a un pH di circa 7,4. Quando colorata con colorazioni policromatiche (per es., Wayson o Giemsa), *Y. pestis* isolata da campioni clinici mostra un caratteristico aspetto bipolare, che spesso assomiglia a una spilla da balia chiusa. *Y. pestis* non è capsulato, ma a una temperatura superiore ai 30 °C produce una glicoproteina di membrana, espressa da un plasmide, chiamata antigene F1 – un fattore di virulenza utilizzato come principale indicatore immunodiagnostico di infezione.

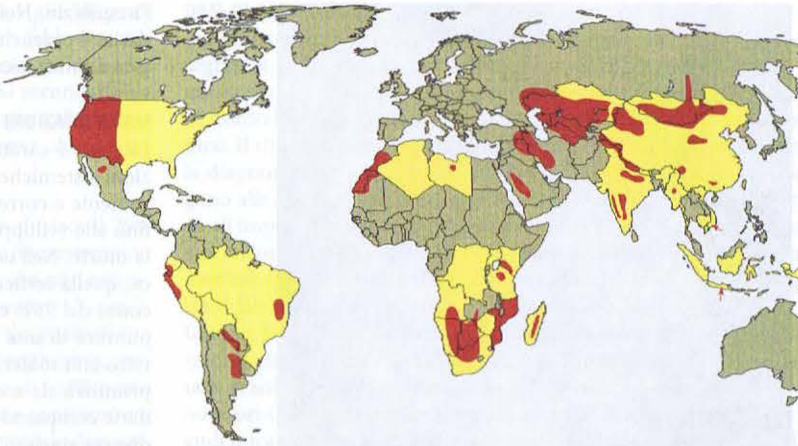


FIGURA 152-1 **Approssimativa distribuzione globale di *Yersinia pestis*** (*Da: OMS, CDC e fonti locali.*)

EPIDEMIOLOGIA

La persistenza di *Y. pestis* avviene grazie a cicli enzootici "silenti" e ben definiti che riguardano roditori selvatici (relativamente resistenti) e le loro pulci, soprattutto in zone remote, scarsamente popolate dell'Asia, dell'Africa e delle Americhe e in limitati focolai rurali nelle regioni estreme dell'Europa sudorientale, in prossimità del mar Caspio (Fig. 152-1). L'uomo e altri mammiferi non roditori sono ospiti incidentali. Le epidemie di peste murina, in popolazioni di roditori suscettibili, possono portare a morte molti individui costringendo così le pulci che li parassitavano a una spasmodica ricerca di nuovi ospiti e aumentando, di conseguenza, il rischio di diffusione della malattia agli esseri umani. Negli Stati Uniti, i principali ospiti epizootici sono alcuni scoiattoli di terra, cani della prateria e i tamia. Nelle altre aree del mondo, vari roditori che vivono in tane scavate nel terreno fungono da reservoir. La *Y. pestis* talvolta viene trasmessa dai roditori selvatici a una specie di ratti commensali che abitano i campi coltivati e le case, i villaggi e i paesi adiacenti. Il batterio può quindi essere trasportato, a opera di questi ratti altamente adattabili e delle loro pulci, dai paesi alle città.

La peste nelle aree popolate si sviluppa con maggiore probabilità quando le strutture igienico-sanitarie siano scadenti e i ratti siano numerosi – soprattutto il comune ratto nero o ratto dei tetti (*Rattus rattus*), nonché tutte le specie più strettamente vicine e il ratto di maggiori dimensioni delle fogne o ratto norvegese (*R. norvegicus*). La pulce orientale del ratto, di fatto ubiquitaria, *Xenopsylla cheopis* e (nell'Africa meridionale e in Brasile) la specie correlata *X. brasiliensis* sono efficienti vettori del bacillo della peste tra i ratti e tra i ratti e l'uomo. *Y. pestis* può moltiplicarsi fino a raggiungere un enorme numero nell'intestino anteriore (proventricolo) di queste pulci, determinando la formazione di un bolo di microrganismi e di sangue coagulato che impedisce il passaggio dei successivi pasti ematici. Questo blocco si verifica solo a temperature pari o inferiori a 28 °C ed è regolato da una singola proteasi espressa dal gene attivatore del plasminogeno (*plasminogen activator gene, pla*) situato in un plasmide di 9,5 kb di *Y. pestis*. Il rigurgito, durante uno dei pasti successivi, da parte di una di queste pulci "ingorgate" facilita la trasmissione del bacillo della peste nel nuovo ospite. Fatta eccezione per le grandi epidemie di peste polmonare che si sono verificate in Manciuria nei primi anni del ventesimo secolo, la trasmissione interumana della peste per via respiratoria si è verificata solo sporadicamente ed è stata circoscritta ai contatti stretti dei pazienti affetti da peste polmonare, come i membri conviventi della famiglia e gli operatori sanitari.

I regolamenti internazionali richiedono l'immediata segnalazione dei casi da parte delle autorità sanitarie nazionali all'Organizzazione Mondiale della Sanità. Dal 1989 al 2003 sono stati segnalati 38 359 casi di peste umana in 25 Paesi (una media di 2557 casi ogni anno), con una letalità del 7%. Più dell'80% dei casi (31 273) si è verificato in Africa, il 14% circa (5449) in Asia e i rimanenti (1637) in America.

Negli Stati Uniti sono solitamente notificati 5-10 casi di peste umana ogni anno. La maggior parte dei casi si manifesta in Nuovo Messico, Arizona, Colorado e California (*www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/plagwest.htm*). La principale via di trasmissione consiste nel morso di pulce e nel contatto diretto con animali infetti, soprattutto con gatti domestici infetti. Il tasso globale di letalità è del 10% circa. La maggior parte dei casi di peste si manifesta durante i mesi estivi, quando sia i roditori sia le pulci sono maggiormente attivi. La malattia viene più spesso acquisita tramite un contagio che avviene nelle vicinanze dell'abitazione del soggetto e meno frequentemente nel corso del lavoro o di attività ricreative in aree lontane dalla zona di residenza. Le aride riserve degli Indiani d'America del Nuovo Mexico e dell'Arizona sono attivi focolai di infezione e le popolazioni che le abitano contribuiscono con una percentuale di casi di peste estremamente sproporzionata.

La peste può essere trasmessa durante lo scuoiamento e la manipolazione delle carcasse di animali selvatici, come i conigli e le lepri, i cani della prateria, i gatti selvatici e i coyote. Questa inoculazione diretta di microrganismi già adattati ai mammiferi e che esprimono l'antigene F1 è associata a forme di setticemia primitiva a elevata mortalità. La peste faringea può derivare dall'ingestione di carne contaminata poco cotta; epidemie di peste faringea sono state descritte tra soggetti che avevano ingerito carne di capra e cammello poco cotta. La peste può anche essere acquisita tramite inalazione di goccioline respiratorie e forse anche tramite il trasferimento con le mani alla bocca di fluidi infetti durante la manipolazione di carcasse di animali infetti.

I carnivori, compresi i cani e i gatti, possono infettarsi con *Y. pestis* mangiando roditori infetti e forse venendo morsi da pulci infette. Mentre nei gatti infetti, in genere, si sviluppa la peste clinicamente manifesta, questo raramente accade nei cani. Sia i cani sia i gatti possono trasportare le pulci infette dalle aree infestate dai roditori all'ambiente domestico.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Y. pestis è, tra i batteri, uno dei più invasivi e patogeni. Non sono stati ancora compresi in maniera completa i meccanismi mediante i quali il batterio causa la malattia, ma probabilmente sono coinvolti prodotti codificati da geni localizzati sia a livello cromosomico sia a livello plasmidico e sembra che rivesta un ruolo importante la risposta immune cellulo-mediata. Tre plasmidi codificano per molti fattori di virulenza accertati o presunti; tra questi sono compresi: l'antigene capsulare F1 e altre proteine esterne di membrana, che conferiscono al batterio una notevole resistenza alla fagocitosi; l'antigene V che sopprime la sintesi di alcune citochine proinfiammatorie, come l'interferone γ o il TNFα; la pesticina, che interferisce con l'assorbimento del ferro; una proteasi che attiva il plasminogeno e degrada il complemento sierico probabilmente favorendo la disseminazione del batterio dopo inoculazione cutanea; una coagulasi; un fattore di fibrinolisi. In corso di sepsi è fondamentale l'azione dell'endotossina lipopolisaccaridica codificata a livello cromosomico che innesca la sindrome di risposta infiammatoria sistemica e tutte le sue complicanze.

Dopo che *Y. pestis* è stata inoculata attraverso la cute o le mucose, i batteri migrano ai linfonodi regionali attraverso la via linfatica, sebbene possa avere luogo anche l'inoculazione diretta nel torrente ematico con conseguente disseminazione. I fagociti mononucleati, che sono in grado di fagocitare i batteri di *Y. pestis* senza distruggerli, possono partecipare alla dis-

FIGURA 152-2 Paziente affetto da peste bubbonica negli Stati Uniti sudoccidentali, con un bubbone nella regione ascellare sinistra, un'ulcera atipica e un'escara nel sito di inoculazione (da morso di pulce).

seminazione dell'infezione a sedi distanti. La peste può interessare quasi ogni organo e, quando non viene trattata, determina in genere una diffusa e massiva distruzione tissutale. Nelle fasi iniziali i linfonodi infettati (*bubboni*; Fig. 152-2) sono caratterizzati da edema e congestione senza infiltrati infiammatori o apparente danno vascolare. Quando raggiungono la piena maturazione, i bubboni contengono un enorme numero di microrganismi, mentre l'architettura linfonodale è distorta, con perdita dell'integrità vascolare, emorragie, necrosi, infiltrati di neutrofili polimorfonucleati ed estesi versamenti sieroematici, che tipicamente coinvolgono i tessuti perilinfonodali. Se sono interessati parecchi linfonodi adiacenti, può risultarne una massa edematosa e molle.

La forma setticemica primaria si manifesta come sepsi senza bubboni, mentre quella secondaria è una complicanza di una forma bubbonica o polmonare che insorge quando sono superate le difese dell'ospite. Nella peste setticemica fatale sono di frequente riscontro lesioni necrotiche multifocali in sede epatica e splenica. Può svilupparsi una miocardite diffusa interstiziale con dilatazione cardiaca. Se si sviluppa una coagulazione intravascolare disseminata (CID), la necrosi vascolare può determinare la comparsa di diffuse petecchie ed ecchimosi, cutanee, mucose e sierose. Talvolta si sviluppa un processo gangrenoso a carico delle estremità, con conseguente gangrena.

La peste polmonare primitiva inizia generalmente come un processo lobulare e si estende in seguito per confluenza, diventando lobare e quindi multilobare (Fig. 152-3). I germi della peste sono caratteristicamente più numerosi negli alveoli. La polmonite secondaria della peste inizia in maniera più diffusa e inizialmente i microrganismi sono più numerosi nell'interstizio. Nei casi di peste polmonare avanzata, sia primaria sia secondaria, il parenchima polmonare è caratterizzato da edema, necrosi emorragica e infiltrazioni di leucociti neutrofili.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La peste è caratterizzata dal rapido esordio di febbre e di altre manifestazioni sistemiche di infezione da batteri Gram-negativi. Se non è tempestivamente e correttamente trattata, la peste può seguire un decorso tossico, fino allo sviluppo dello shock, dell'insufficienza multiorganica e, infine, alla morte. Nell'uomo, le tre principali forme di peste sono quella bubbonica, quella setticemica e quella polmonare. La peste *bubbonica*, che rende conto del 75% circa dei casi negli Stati Uniti, è quasi sempre causata dalla puntura di una pulce infettante, ma talvolta può derivare dal contatto diretto con materiali infetti. La peste *setticemica* e *polmonare* può essere sia primitiva sia secondaria alla diffusione metastatica. Insolite forme secondarie comprendono la meningite, l'endoftalmite e la linfadenite a carico di diverse stazioni. La faringite primitiva da peste è stata documentata dalla coltura del batterio dai tamponi faringei. L'infezione può derivare dal contagio respiratorio o dall'ingestione di carne poco cotta di animali infetti.

Peste bubbonica La peste bubbonica di solito ha un periodo di incubazione di 2-6 giorni. Il paziente ha brividi, febbre con temperatura che sale fino a più di 38 °C o più nel giro di un'ora, mialgie, artralgie, cefalea e una sensazione di spossatezza. Rapidamente – di solito entro 24 ore – il paziente nota tumefazione e dolore in uno o più linfonodi regionali prossimali alla sede dell'inoculazione del bacillo della peste (Fig. 152-2). Dal momento che le pulci spesso mordono a livello degli arti inferiori, i linfonodi più comunemente interessati sono quelli inguinali e femorali. Le stazioni al secondo posto come frequenza di interessamento sono quelle ascellari e cervicali. Nell'arco di alcune ore il bubbone, che aumenta di dimensioni, diviene progressivamente dolente e dolorabile, talvolta in maniera molto rilevante. Il paziente di solito si difende dalla palpazione e limita i movimenti, la pressione e gli stiramenti nella zona che circonda il bubbone. I tessuti circostanti diventano spesso edematosi, talvolta marcatamente, e la pelle sovrastante può essere eritematosa, calda e tesa. All'ispezione della cute che circonda la zona infiammata o distale al bubbone si evidenzia talvolta il morso di una pulce, segnalato dalla presenza di una papula, di una pustola o di un'ulcera. L'ulcera può essere ricoperta da un'escara (Fig. 152-2). Nella diagnosi differenziale della linfoadenopatia da peste bubbonica occorre tenere in considerazione le infezioni da *Staphylococcus aureus* e da streptococchi β-emolitici di gruppo A, la malattia da graffio di gatto, la tularemia e, nei Paesi in cui la filariosi è endemica, anche le linfadeniti acute da filaria. Il bubbone della peste si distingue dalla linfadenite causata dalla maggior parte degli altri patogeni per il suo rapido esordio, la sua estrema dolorabilità, la presenza dei segni associati di tossiemia e per l'assenza di cellulite o di un'evidente linfangite ascendente. Il dolore e la tumefazione che caratterizzano il bubbone possono indurre a pensare a un'ernia strozzata o a una forma traumatica.

Se trattata, prima della comparsa di complicanze, con un antibiotico appropriato, la peste bubbonica risponde rapidamente, con defervescenza e miglioramento delle altre manifestazioni sistemiche nel corso di 2-5 giorni. I bubboni spesso rimangono ingrossati e dolorabili per una settimana o più dall'inizio del trattamento e possono andare incontro a fluttuazione. In

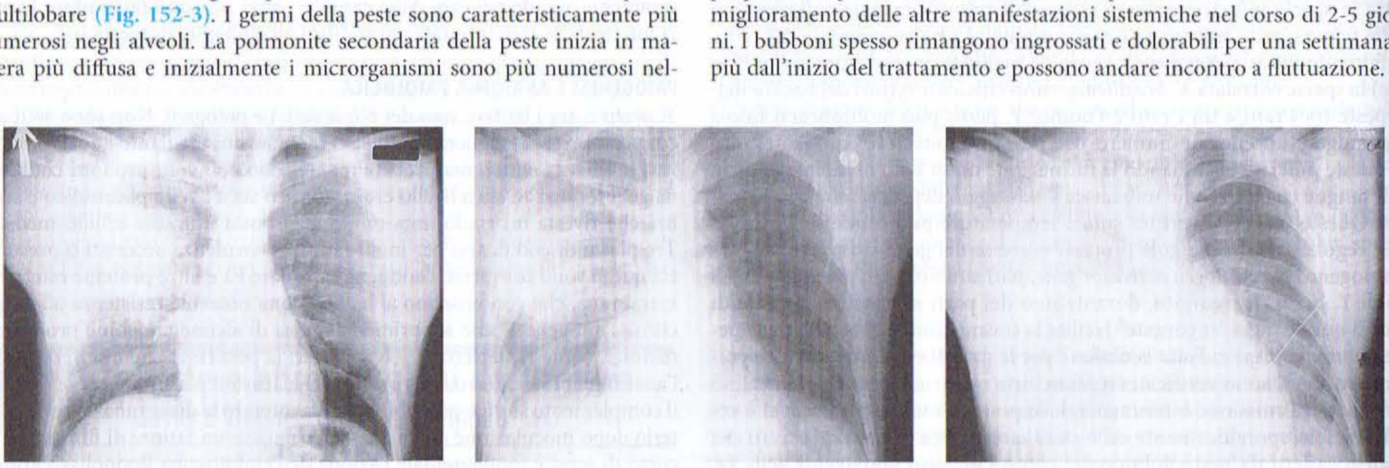


FIGURA 152-3 Sequenza di radiografie del torace di un paziente con peste polmonare primitiva fatale. ***A sinistra:*** Radiografia in proiezione posteroanteriore in ortostatismo, effettuata al momento del ricovero nel reparto di emergenza, durante il terzo giorno di malattia, che dimostra consolidamento segmentale a livello del lobo superiore destro. ***Al centro:*** Radiografia effettuata al letto del malato con apparecchio portatile in proiezione anteroposteriore, 8 ore dopo il ricovero, che dimostra l'estensione della polmonite al lobo medio e a quello inferiore destro. ***A destra:*** Radiografia effettuata al letto del malato con apparecchio portatile in proiezione anteroposteriore, 13 ore dopo il ricovero (il paziente presentava clinicamente una sindrome da insufficienza respiratoria dell'adulto), che mostra diffusi infiltrati a livello di tutto il polmone destro e infiltrazione disomogenea del campo inferiore a sinistra. Successivamente si è sviluppata una cavità a livello della sede dell'iniziale consolidamento a carico del lobo superiore destro.

assenza di un trattamento efficace, i pazienti con la forma tipica di peste bubbonica manifestano uno stato tossico ingravescente con febbre, tachicardia, letargia, che conduce alla prostrazione, all'agitazione e alla confusione; talvolta si osservano convulsioni e delirium. La sepsi secondaria da peste può determinare una sequenza di eventi, rapida in maniera allarmante e refrattaria alla terapia, caratterizzata da CID, sanguinamento, shock e insufficienza d'organo.

Peste setticemica La setticemia primaria, che rende conto di circa il 20% dei casi negli Stati Uniti, si sviluppa in assenza di un evidente interessamento linfonodale. La diagnosi spesso non viene sospettata fino a che non vengano resi noti dal laboratorio i risultati preliminari delle emocolture. *Y. pestis*, tuttavia, può essere coltivata dal sangue della maggior parte dei pazienti con peste bubbonica, ma la batteriemia deve essere distinta dalla setticemia, condizione in cui i pazienti sono gravemente malati e richiedono un trattamento aggressivo. I pazienti con peste setticemica spesso presentano gravi sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale, che possono rendere ulteriormente difficile la diagnosi corretta. Negli Stati Uniti, dal 1947 al 2001, sono stati notificati 55 casi di peste setticemica e sono stati segnalati 13 decessi, con una letalità del 24%. Le petecchie, le ecchimosi, il sanguinamento dalle sedi di puntura e dagli orifizi e la gangrena delle estremità degli arti sono manifestazioni della CID; l'ipotensione refrattaria, l'insufficienza renale, l'ottundimento e altri segni di shock sono eventi preterminali. La sindrome da distress respiratorio dell'adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS) si può verificare in ogni fase della peste setticemica. La diagnosi differenziale della peste setticemica include le forme di sepsi secondarie a infezione da altri germi Gram-negativi, la meningococcemia e gravi infezioni acute virali come quelle da hantavirus.

Peste polmonare La peste polmonare è la forma di malattia più frequentemente letale. La peste polmonare primaria rende conto del 5% circa dei casi di peste negli Stati Uniti. Il periodo di incubazione della peste polmonare è generalmente di 3-5 giorni (range da 1 a 7 giorni). L'esordio è improvviso, caratterizzato da brividi, freddo, cefalea, mialgie, astenia e vertigini. I segni polmonari, tra cui tachipnea, dispnea, tosse, produzione di espettorato e dolore toracico si manifestano di solito durante il secondo giorno di malattia e possono essere accompagnati da emottisi, difficoltà respiratorie ingravescenti, insufficienza cardiopolmonare e collasso circolatorio. Nella polmonite primitiva della peste, l'espettorato è spesso acquoso o mucoso, schiumoso e striato di sangue, ma può diventare francamente ematico. L'esame obiettivo del torace nelle fasi iniziali della peste polmonare primitiva può evidenziare segni di interessamento di un singolo lobo, a livello del quale si osserva il rapido sviluppo di segni di consolidamento segmentale prima che avvenga la diffusione broncopolmonare ad altri lobi, dello stesso polmone e di quello controlaterale (Fig. 152-3). Nelle aree di consolidamento possono verificarsi precocemente fenomeni come la necrosi liquefattiva e l'ascessualizzazione; possono residuare, ma non in tutti i casi, cicatrici significative.

La forma polmonare secondaria, che negli Stati Uniti insorge nel 10-15% dei casi di peste bubbonica, si manifesta tipicamente come una diffusa polmonite interstiziale con scarso escreato; dal momento che l'espettorato è più denso e tenace che nella forma primitiva, può essere meno contagiosa. Negli Stati Uniti, nel periodo tra il 1947 e 2001, sono stati notificati 46 casi di peste polmonare secondaria e 8 casi di peste polmonare primitiva; non sono stati documentati casi di trasmissione ai contatti e la letalità è stata pari al 41%.

Peste meningitica La meningite è una rara complicanza della peste. Negli Stati Uniti sono stati segnalati 17 casi di meningite tra i 409 di peste riportati tra il 1947 e il 2005. Tutti i casi di meningite rappresentavano complicanze della peste bubbonica e tutti i pazienti tranne tre sono sopravvissuti. Anche se la meningite può far parte della presentazione iniziale della peste, il suo esordio è spesso ritardato e indica che il trattamento non è adeguato. Negli Stati Uniti i casi più recenti si sono verificati durante il trattamento della peste bubbonica con tetracicline che, nei confronti di *Y. pestis*, sono solo batteriostatiche. Nell'era preantibiotica veniva descritta una forma di peste meningea cronica recidivante che si protraeva per settimane o anche mesi. I pazienti colpiti si presentavano tipicamente con febbre, cefalea, meningismo e pleiocitosi neutrofila.

Faringite da peste La faringite da peste si presenta con febbre, mal di gola, linfoadenopatia cervicale e cefalea ed è spesso non distinguibile dalla faringite e dalla tonsillite da altre eziologie infettive, specialmente streptococciche. È anche scarsamente differenziabile da una forma di peste bubbonica cervicale che insorge dopo una puntura di pulce nelle regioni cervicale o cefalica.

DATI DI LABORATORIO E DIAGNOSI

Per giungere alla formulazione di una diagnosi tempestiva di peste e di conseguenza alla somministrazione di un trattamento efficace sono necessari un'accurata anamnesi epidemiologica, un attento esame clinico, ma soprattutto un elevato livello di attenzione alla possibilità di tale sospetto clinico. Il ritardo nel porre la diagnosi di peste o la mancata formulazione della diagnosi comportano un'elevata letalità; i viaggiatori infetti che si rivolgono alle strutture sanitarie dopo aver lasciato aree endemiche (casi di peste di importazione) sono particolarmente a rischio. Una volta presa in considerazione la possibilità che il paziente sia affetto da peste, diviene fondamentale la stretta comunicazione tra i clinici e il laboratorio diagnostico e tra il laboratorio diagnostico e un qualificato laboratorio di riferimento. I test per la peste sono altamente affidabili se condotti da personale di laboratorio che ha esperienza di lavoro con *Y. pestis*, ma tale esperienza è limitata di solito ad alcuni selezionati laboratori di riferimento, compresi i laboratori del dipartimento sanitario di stato in alcuni stati in cui la peste è endemica e i laboratori specifici per la peste dei CDC (Fort Collins, Colorado; tel. 970-221-6400).

Una volta posto il sospetto di peste, vanno rapidamente prelevati i campioni per gli esami di laboratorio, è necessario effettuare una radiografia del torace e va iniziata una terapia antimicrobica specifica, aspettando la conferma diagnostica. I materiali adeguati dai quali prelevare campioni per l'esame diretto e colturale sono: sangue per tutti i pazienti; aspirato linfonodale per i pazienti che presentano bubboni; espettorato, aspirato faringeo e delle basse vie respiratorie nei pazienti con sospetta peste polmonare; liquor nei pazienti che presentano segni meningei. Dal momento che i bubboni nelle fasi precoci sono marcatamente dolenti e raramente fluttuanti o necrotici, si rende necessaria in genere l'aspirazione in anestesia locale previa iniezione di 1-2 ml di normale soluzione fisiologica (sterile ma non batteriostatica) attraverso un ago del diametro di 20-22 gauge. Tipicamente, l'aspirazione produce una scarsa quantità di liquido sieroematico.

Nei pazienti affetti da peste si osservano tipicamente conte dei globuli bianchi di 10 000-25 000/μl, con una predominanza di polimorfonucleati e spostamento della formula leucocitaria verso sinistra. Si possono manifestare reazioni leucemoidi con conte di globuli bianchi che raggiungono i 100 000/μl. È generalmente presente una modesta trombocitopenia e si evidenziano prodotti di degradazione di fibrina e fibrinogeno, anche nei pazienti che non sviluppano una franca CID. Nelle forme di peste polmonare le secrezioni respiratorie colorate su vetrino mostrano di solito polimorfonucleati e bacilli con la caratteristica colorazione bipolare. Nella setticemia da *Y. pestis*, la visualizzazione dei caratteristici bacilli in uno striscio di sangue di routine o in uno striscio allestito dal *buffy-coat* (pappa di leucociti) è rara ma, se presente, costituisce un grave segno prognostico negativo (Fig. 152-4). Nei pazienti con meningite da peste è di regola presente pleiocitosi con predominanza di polimorfonucleati e, di solito, negli strisci colorati allestiti dal liquido cefalorachidiano sono visibili i caratteristici bacilli.

Devono essere seminati, con una parte di ogni materiale, diversi terreni di coltura appropriati (compresi il brodo cuore-cervello, l'agar sangue di pecora e l'agar MacConkey). Almeno uno striscio allestito con ognuno dei materiali allo studio deve essere esaminato immediatamente dopo colorazione secondo Wayson o Giemsa e per lo meno uno dopo colorazione secondo Gram; uno striscio deve essere inviato al laboratorio di riferimento per l'esecuzione di un test di immunofluorescenza diretta, per indagini con metodica ELISA, per la PCR o per eseguire un altro test rapido come il test immunocromatografico da campo. Per la ricerca degli anticorpi contro *Y.*

FIGURA 152-4 **Striscio di sangue periferico** ottenuto da un paziente con setticemia fatale da peste e shock, che mostra i caratteristici bacilli di *Y. pestis* con la caratteristica colorazione bipolare (colorazione di Wright, lettura in immersione).

pestis deve essere esaminato un campione di siero della fase acuta; quando possibile, deve essere esaminato anche un campione di siero della fase di convalescenza, prelevato 3-4 settimane più tardi. Quando un paziente muore e si sospetta che sia morto di peste, all'autopsia devono essere raccolti, per effettuare l'esame colturale e il test di immunofluorescenza diretta e la colorazione immunoistochimica, tessuti prelevati dai bubboni, da tutti gli organi interni (in particolare il fegato, la milza e i polmoni) e dal midollo osseo. Se viene tentata la coltura di questi materiali, questi devono essere inviati al laboratorio o come tali o congelati con ghiaccio secco, mai in liquidi fissativi o conservanti. Se necessario può essere utilizzato, per trasportare i tessuti infetti da *Y. pestis*, un terreno di trasporto come il Cary-Blair o analoghi.

La conferma di laboratorio della diagnosi di peste dipende dall'isolamento di *Y. pestis* dalla coltura dei liquidi o dei tessuti corporei. La coltura di tre campioni di sangue, prelevati nell'arco di 45 minuti prima di iniziare il trattamento, di solito rende possibile l'isolamento del batterio. I ceppi di *Y. pestis* si distinguono facilmente dalla specie strettamente correlata di *Yersinia pseudotuberculosis* in base alle differenze del profilo biochimico, alla suscettibilità alla lisi temperatura-dipendente da parte di uno specifico batteriofago per *Y. pestis*, nonché in base alla motilità. Per facilitare l'identificazione degli isolati di *Y. pestis* possono essere utilizzati sistemi batteriologici automatizzati, ma esiste il rischio che, se questi sistemi non vengono adeguatamente programmati, tali ceppi vengano identificati in maniera non corretta (per es., come *Y. pseudotuberculosis*) o non individuati.

In mancanza dell'isolamento di *Y. pestis*, i casi di peste possono essere confermati dalla dimostrazione della sieroconversione (un aumento del titolo di 4 volte o più) nei confronti dell'antigene F1 di *Y. pestis*, con il test di emoagglutinazione passiva su campioni di siero della fase acuta e della fase di convalescenza, oppure dal rilievo di un titolo superiore a 128 in un singolo campione di siero prelevato da un paziente con una malattia compatibile con la peste che non sia stato sottoposto a vaccinazione per la peste. La specificità della positività di un test di emoagglutinazione passiva richiede la conferma con il test di inibizione dell'emoagglutinazione da parte dell'antigene F1. Alcuni pazienti affetti da peste presentano una sieroconversione nei confronti dell'antigene F1 già nei primi 5 giorni di malattia. Nella maggior parte dei casi ciò avviene dopo 1-2 settimane dall'esordio, in pochi casi 3 settimane o più dopo l'esordio e meno del 5% dei pazienti non presenta la sieroconversione. Un trattamento antibiotico specifico effettuato precocemente può ritardare la sieroconversione di parecchie settimane. Dopo la sieroconversione, i titoli positivi sierologici si riducono gradualmente nei mesi e negli anni successivi. In alcuni laboratori il test (ELISA) per la ricerca di IgM e IgG nei confronti di *Y. pestis* sta sostituendo i test di emoagglutinazione. Altri nuovi test diagnostici comprendono quelli menzionati precedentemente; il metodo ELISA di cattura antigenica, la PCR e il dosaggio cromatografico da campo per la rapida identificazione di *Y. pestis* negli aspirati, nell'espettorato e negli altri liquidi o tessuti biologici infetti. Le tecniche da campo possono essere utilizzate al letto del paziente negli ambienti rurali, dove si verifica la maggior parte dei casi di peste, e possono essere di grande aiuto nella risposta al bioterrorismo (Cap. 214).

T PESTE

Se non trattata, la peste è fatale in più del 50% dei casi di peste bubbonica e in quasi tutti i casi delle forme setticemica e polmonare. A partire dal 1950, la mortalità complessiva per i casi di peste negli Stati Uniti è stata circa del 14%; i decessi sono quasi sempre dovuti a ritardi nel rivolgersi alle strutture sanitarie, a errori diagnostici, a ritardi nell'inizio del trattamento o a trattamenti inadeguati. La diagnosi rapida e l'immediata istituzione di una terapia appropriata sono pertanto essenziali.

Le linee guida per il trattamento della peste sono schematizzate nella **tabella 152-1**. Sebbene la streptomicina sia il farmaco di scelta, la gentamicina negli Stati Uniti viene sempre più usata per la sua facile reperibilità; probabilmente possiede la stessa efficacia della streptomicina ed è meno tossica. Antibiotici alternativi sono tetracicline e cloramfenicolo; questi farmaci vengono di solito somministrati per via orale con una dose iniziale di carico, ma possono essere anche somministrati per via endovenosa nei pazienti gravemente malati e in quelli che non sono in grado di tollerare i farmaci per via orale. La doxiciclina è considerata la tetraciclina di scelta. Le penicilline, le cefalosporine e i macrolidi non sono ottimali nel trattamento della peste e non devono essere utilizzati. Trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) è stato usato con successo per il trattamento della peste bubbonica, ma non viene considerato un agente di prima scelta. Cloramfenicolo è indicato per il trattamento della meningite, della pleurite, dell'endoftalmite e della miocardite pestose, in relazione alla sua maggiore penetrazione tissutale; viene utilizzato da solo o in combinazione con la streptomicina o un altro agente di prima scelta. In generale, il trattamento antibiotico deve essere continuato per 7-10 giorni o, in alternativa, per almeno 3 giorni dopo lo sfebbramento del paziente e la risoluzione dei sintomi clinici. Nei pazienti trattati somministrando i farmaci e.v., una volta ottenuto il miglioramento si può passare alla somministrazione per via orale. Tale miglioramento è di solito evidente 2-3 giorni dopo l'inizio del trattamento, anche se la febbre può continuare per alcuni giorni ancora. I protocolli nazionali di risposta al bioterrorismo propongono gentamicina, ciprofloxacina e doxiciclina come antibiotici di prima scelta nel trattamento e nella profilassi postesposizione in caso di attacco con *Y. pestis* (Cap. 214).

TABELLA 152-1 LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA PESTE

Farmaco	Dosaggio giornaliero	Intervallo (ore)	Via o vie di somministrazione
Streptomicina			
Adulti	2 g	12	i.m.
Bambini	30 mg/kg	12	i.m.
Gentamicina			
Adulti	3-5 mg/kg[a]	8	i.m. o e.v.
Bambini	6-7,5 mg/kg	8	i.m. o e.v.
Lattanti/neonati	7,5 mg/kg	8	i.m. o e.v.
Tetracicline			
Adulti	2 g	6	per os o e.v.
Bambini ≥ 8 anni	25-50 mg/kg	6	per os o e.v.
Doxiciclina			
Adulti	200 mg	12 o 24	per os o e.v.
Bambini ≥ 8 anni	4,4 mg/kg	12 o 24	per os o e.v.
Cloramfenicolo			
Adulti	50 mg/kg[b]	6	per os o e.v.
Bambini ≥ 1 anno	50 mg/kg[b]	6	per os o e.v.

[a] Il dosaggio dovrebbe essere ridotto a 3 mg/kg/die non appena il miglioramento si rende evidente.

[b] Per le meningiti, fino a 100 (mg/kg)/die all'inizio.

Le complicanze della sepsi richiedono un controllo intensivo e un attento supporto delle funzioni fisiologiche, come descritto altrove (Capp. 110 e 265). Per il trattamento dei bubboni può essere necessario il drenaggio chirurgico. Gli ascessi dei linfonodi possono causare febbre ricorrente in pazienti che sono apparentemente guariti; la causa può restare misconosciuta se sono interessati linfonodi intratoracici o intraddominali. Sebbene *Y. pestis* sia considerata geneticamente stabile, sono stati isolati ceppi multiresistenti da pazienti affetti da peste in Madagascar. Questi batteri hanno mostrato resistenza (dovuta a un plasmide trasferibile) ai principali antibiotici di prima scelta utilizzati per il trattamento e per la profilassi della peste.

PREVENZIONE E CONTROLLO

Le persone che presentano il rischio più elevato di contrarre la peste negli Stati Uniti sono quelle che vivono o lavorano all'aperto o partecipano ad attività ricreazionali all'aria aperta nelle zone di quegli stati occidentali in cui la peste è enzootica. Le pietre miliari della prevenzione e del controllo sono la sorveglianza, l'educazione e la gestione dell'ambiente. Le misure protettive individuali comprendono: evitare le aree in cui vi sia notoriamente la peste epizootica (che possono essere segnalate) e i contatti con gli animali malati o morti; utilizzare repellenti, insetticidi e vestiti protettivi qualora vi sia il rischio di essere esposti alle pulci dei roditori; indossare i guanti quando si manipolano le carcasse di animali. Alle persone che siano state esposte direttamente a un paziente affetto da peste polmonare, accertata o sospetta, viene raccomandata la profilassi antibiotica a breve termine (Tab. 152-2). La durata raccomandata per la profilassi postesposizione è di 5 giorni. Nei casi in cui si sospetti una forma polmonare di peste è necessario porre il paziente in isolamento con l'impiego di maschere respiratorie finché la polmonite non sia stata esclusa o siano passate 48 ore di terapia antibiotica efficace, dopo di che le misure standard di controllo infettivologico sono sufficienti. Si ritiene che le maschere che proteggono dall'inalazione siano un efficace mezzo protettivo nei confronti della trasmissione della peste per via aerea e sono perciò considerate un importante presidio nella prevenzione della diffusione secondaria della peste in caso di attacco bioterroristico (Cap. 214).

Il potenziale cibo per roditori (spazzatura, cibo per animali domestici), così come il loro possibile habitat (sterpaglie, cumuli di legname e di spazzatura) dovrebbero essere allontanati dalle zone residenziali e dagli ambienti lavorativi; gli edifici e i depositi di cibo dovrebbero essere protetti dai roditori. Il controllo delle pulci con gli insetticidi è una delle principali misure di sanità pubblica nelle situazioni in cui la diffusione epizootica della peste esponga gli uomini a un rischio elevato; è necessario effettuare il trat-

TABELLA 152-2 LINEE GUIDA PER LA PROFILASSI DELLA PESTE

Farmaco	Dosaggio giornaliero	Intervallo (ore)	Via di somministrazione
Tetracicline			
Adulti	1-2 g	6 o 12	Per os
Bambini ≥8 anni	25-50 mg/kg	6 o 12	Per os
Doxiciclina			
Adulti	100-200 mg	12 o 24	Per os
Bambini ≥8 anni	2-4 mg/kg	12 o 24	Per os
Trimetoprim-sulfametossazolo			
Adulti	320 mg[a]	12	Per os
Bambini ≥2 mesi	8 mg/kg[a]	12	Per os
Ciprofloxacina[b]			
Adulti	1 g	12	Per os
Bambini	40 mg/kg	12	Per os

[a] Relativo al componente trimetoprim.
[b] Raccomandata come alternativa alla doxiciclina nei piani di risposta al bioterrorismo.

tamento con polveri e spray insetticidi delle tane e dei cunicoli dei roditori e delle altre sedi in cui siano stati trovati i roditori e le loro pulci. Nelle aree degli Stati Uniti occidentali in cui la peste è endemica, è necessario che i proprietari di cani e gatti mantengano i loro animali liberi da pulci e ne controllino i movimenti. La decisione di controllare la peste uccidendo i roditori deve essere di pertinenza delle autorità di sanità pubblica e tale programma deve essere attuato solo se si effettua contemporaneamente un efficace controllo delle pulci. L'uccisione dei roditori non determina benefici duraturi se non si migliorano le condizioni sanitarie ambientali.

Il vecchio vaccino a germe intero ucciso non è più disponibile negli Stati Uniti. Sono tuttora in corso studi clinici che valutano l'efficacia di nuovi vaccini che utilizzano antigeni ricombinanti F1 e V per indurre la produzione di anticorpi protettivi. L'indicazione per l'uso di questi nuovi vaccini negli Stati Uniti sarà probabilmente simile a quella per il vaccino precedente, che era essenzialmente limitata al personale di laboratorio che lavora quotidianamente con *Y. pestis* e alle persone che per una qualsiasi ragione siano regolarmente a contatto con i roditori e le loro pulci in aree in cui vi sia la peste enzootica ed epizootica. Il vaccino potrebbe anche essere utile per proteggere individui particolarmente a rischio di attacchi con armi batteriologiche o di bioterrorismo.

ALTRE INFEZIONI DA *YERSINIA*

DEFINIZIONE

La yersiniosi è una zoonosi batterica, non frequente, causata principalmente dall'infezione con una delle due specie patogene: *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis*. Il serbatoio di questi batteri è costituito dai suini e da altri animali, selvatici e domestici. Queste yersinie vengono trasmesse agli uomini principalmente tramite la via orale. Si verificano sia casi sporadici sia epidemie a trasmissione da fonte comune. Le manifestazioni acute più frequenti sono: 1) l'enterite e l'enterocolite con diarrea autolimitantesi (soprattutto per quanto riguarda l'infezione da *Y. enterocolitica*); 2) l'adenite mesenterica e l'ileite terminale (soprattutto per quanto riguarda l'infezione da *Y. pseudotuberculosis*), che possono essere difficili da distinguere dall'appendicite acuta. La setticemia e le infezioni focali metastatiche sono meno comuni. Alcuni casi di yersiniosi sono complicati da sequele non suppurative, extraintestinali e infiammatorie (per es., artrite reattiva [Cap. 318] ed eritema nodoso [Cap. 18]). Altre specie di *Yersinia*, che non causano la peste, tra cui *Y. intermedia*, *Y. frederiksenii* e *Y. kristensenii*, sono state associate a forme umane di enteriti ed enterocoliti (soprattutto in adulti immunocompromessi), ma molto poco è noto riguardo alla loro patogenicità, alla loro importanza per la salute pubblica e al trattamento delle malattie che inducono.

AGENTI EZIOLOGICI

Y. enterocolitica e *Y. pseudotuberculosis* sono bacilli Gram-negativi della famiglia delle Enterobacteriaceae. Questi microrganismi hanno la capacità di moltiplicarsi nell'ambito di un ampio intervallo di temperatura (tra −1 e 45 °C). Gli isolati patogeni di *Y. enterocolitica* sono più comunemente identificati tramite biotipizzazione basata sui profili biochimici e sierotipizzazione in relazione agli antigeni somatici O e H. Sono stati identificati 6 biotipi e più di 60 sierotipi di *Y. enterocolitica*. Un altro sistema di sierotipizzazione per *Y. pseudotuberculosis* (basato anch'esso sugli antigeni somatici) ha distinto 6 sierotipi maggiori (da I a VI) e i loro sottotipi.

EPIDEMIOLOGIA

Yersinia enterocolitica *Y. enterocolitica* è diffusa in tutto il mondo ed è stata isolata dal terreno, dall'acqua corrente, dal cibo contaminato (per es., carne, latte e vegetali) e da una grande varietà di animali selvatici e domestici. Tuttavia, molti dei sierotipi isolati da fonti ambientali non sono patogeni umani. La maggior parte delle infezioni dell'uomo è stata causata dai sierotipi O:3, O:5,27 O:8 e O:9 di *Y. enterocolitica*, che sono associati principalmente ai mammiferi selvatici e domestici. L'incidenza di queste infezioni e delle loro sequele è maggiore in Scandinavia e in alcuni Paesi dell'Europa settentrionale, ma non sono disponibili stime affidabili dell'incidenza basate sulla popolazione.

Tutti i gruppi di età sono suscettibili alle infezioni da *Y. enterocolitica*, ma la maggior parte dei casi di enterocolite si osserva nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni. Inoltre, queste infezioni mostrano una modesta predilezione per i maschi. L'adenite mesenterica e l'ileite terminale sono più frequenti nei bambini più grandi e nei giovani adulti. I fattori di rischio per la setticemia da *Y. enterocolitica* e per le infezioni focali metastatiche sono rappresentati dall'epatite cronica, dalle neoplasie, dal diabete mellito, dalle terapie immunosoppressive, dall'infezione da HIV, dall'alcolismo, dalla malnutrizione, dall'età avanzata, dal sovraccarico di ferro (vedi "Patogenesi e anatomia patologica", oltre) e dalle anemie emolitiche (comprese le talassemie). Le sequele non suppurative della yersiniosi sono più comuni nei pazienti adulti. L'HLA-B27 è espresso nel 70-80% dei pazienti che sviluppano un'artrite reattiva associata con la yersiniosi. L'HLA-B27 non è un fattore di rischio per l'eritema nodoso indotto da *Yersinia*; per questa condizione si osserva un rapporto tra incidenza nel sesso femminile e incidenza nel sesso maschile pari a 2:1.

Tra i ceppi di *Y. enterocolitica* isolati nell'uomo negli ultimi decenni, in Europa sono risultati predominanti i sierotipi O:3 e O:9, mentre in Canada, Giappone e Stati Uniti era prevalente il sierotipo O:3. L'incidenza riportata di sequele non suppurative indotte da *Yersinia* è compresa tra il 10 e il 30% in Scandinavia, mentre è molto più bassa in altri Paesi, compresi gli Stati Uniti.

Fonti comuni di epidemie di enteriti da *Y. enterocolitica* sono state il latte non pastorizzato, il latte pastorizzato contaminato e i cibi preparati con acqua corrente contaminata. Dal momento che *Y. enterocolitica* spesso colonizza il tratto gastrointestinale dei suini, sporadici casi di infezione umana e di epidemie di yersiniosi sono stati associati alla preparazione o all'ingestione di carni suine crude (*chitterlings*, trippa di maiale). In alcuni casi di yersiniosi dati circostanziali suggeriscono la trasmissione attraverso il contatto con cani e gatti o con le loro feci. Sono state descritte parecchie epidemie nosocomiali di infezione da *Y. enterocolitica*; è stata sospettata la via di trasmissione fecale-orale, da persona a persona. La trasmissione fecale-orale tra membri della stessa famiglia può spiegare i casi secondari che si verificano talvolta nell'ambito del nucleo familiare. In uno studio prospettico condotto su 50 bambini con enterite da *Y. enterocolitica*, l'escrezione fecale dei microrganismi persisteva per una media di 27 giorni (estremi: 4-79 giorni) dopo la cessazione dei sintomi. Non è stato però dimostrato lo stato di portatore cronico. *Y. enterocolitica* è una causa rara, ma spesso letale, di setticemia associata a trasfusione. La spiegazione sta nel fatto che i donatori di sangue presentano talvolta delle batteriemie transitorie occulte da *Y. enterocolitica* e che questi microrganismi possono lentamente moltiplicarsi nel sangue refrigerato, per almeno 10 giorni, fino a raggiungere concentrazioni elevate.

Yersinia pseudotuberculosis L'ecologia di *Y. pseudotuberculosis* sembra essere parallela a quella di *Y. enterocolitica*. Anche *Y. pseudotuberculosis* è diffusa negli animali selvatici e domestici e viene isolata da molte fonti ambientali. I suini sembrano essere un importante serbatoio per i ceppi patogeni. Nonostante le infezioni nell'uomo appaiano abbastanza rare, si possono verificare epidemie a partenza da una fonte comune di contagio.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Fatta eccezione per i rari casi di trasmissione attraverso i prodotti ematici contaminati o l'inoculazione cutanea diretta, si ritiene che le yersinie enteropatogene penetrino nell'ospite attraverso la via orale. Il periodo di incubazione è in media di 5 giorni (estremi: da 1 a 11 giorni). Studi condotti su animali hanno dimostrato che i microrganismi inizialmente invadono l'epitelio dell'ileo, quindi vengono traslocati, attraverso le cellule M, nella lamina propria e infine entrano all'interno delle placche del Peyer, dove sono in grado di replicarsi. Successivamente vengono drenati a livello dei linfonodi mesenterici, che vanno incontro a iperplasia e da dove i batteri possono essere disseminati. I linfonodi mesenterici possono essere intensamente tumefatti e conglobati e vengono occasionalmente rilevati all'esame obiettivo come una massa dolorabile a livello del quadrante inferiore destro. Si sviluppa un'infiammazione intestinale (più comunemente a carico dell'ileo distale e meno co-

 munemente a carico del colon ascendente) che può essere accompagnata da ulcerazioni della mucosa e dall'eliminazione dei polimorfonucleati e dei globuli rossi nel lume intestinale. Nei casi relativamente gravi si può verificare trombosi dei vasi mesenterici con emorragia intestinale e necrosi. Nei pazienti con infezione da yersinie enteropatogene che vengono sottoposti a laparotomia esplorativa, l'appendice di solito è istologicamente normale o mostra soltanto iperplasia linfoide, ma talvolta è evidente la presenza di franca suppurazione.

Per la virulenza delle yersinie enteropatogene è essenziale la presenza di un plasmide di circa 70 kb, che codifica per almeno sei proteine della membrana esterna di *Yersinia* che conferiscono ai ceppi batterici proprietà come la citotossicità, la resistenza alla fagocitosi da parte dei polimorfonucleati, la capacità di indurre l'apoptosi (morte programmata) nei monociti, la capacità di sopprimere l'espressione da parte dell'ospite del fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor α*, TNFα) e di interferire con l'aggregazione piastrinica e con l'attivazione del complemento dell'ospite. Un gene cromosomico (*inv*) codifica la proteina di superficie invasina che è necessaria, *in vitro*, per l'invasione da parte della *Yersinia* delle cellule dell'ospite non fagocitarie (come le cellule epiteliali) e che facilita la traslocazione dei batteri attraverso l'epitelio intestinale. Sia *Y. enterocolitica* sia *Y. pseudotuberculosis* possono esprimere almeno un superantigene proteico che stimola selettivamente la proliferazione delle cellule T. Molti ceppi di *Y. enterocolitica* producono un'enterotossina stabile alla temperatura che è simile all'enterotossina di *Escherichia coli*. La parete cellulare di *Y. enterocolitica* e di *Y. pseudotuberculosis* contiene un lipopolisaccaride (endotossina). Alcuni ceppi di *Yersinia* non sono in grado di sintetizzare i chelanti batterici del ferro, chiamati *siderofori*. Tuttavia, possono sfruttare le riserve di ferro chelato dell'ospite e il farmaco desferroxamina (un sideroforo prodotto da *Streptomyces pilosus*). Pertanto, il sovraccarico di ferro (per es., causato, dall'emodialisi o da trasfusioni multiple) e la terapia con desferroxamina sembrano essere fattori di rischio indipendenti per la setticemia da *Y. enterocolitica* (soprattutto a opera dei sierotipi O:3 e O:9) e in grado minore per la setticemia da *Y. pseudotuberculosis*.

Nella patogenesi dell'artrite reattiva che fa seguito all'infezione con yersinie enteropatogene sono chiaramente coinvolti fattori immunogenetici e della risposta cellulo-mediata. Come già detto, la maggior parte dei pazienti con artrite reattiva indotta da *Yersinia* esprime HLA-B27. Inoltre, *Y. pseudotuberculosis* condivide almeno un epitopo crociato con HLA-B27 e l'infezione da *Y. enterocolitica* altera l'espressione sierologica degli epitopi HLA-B27 sia sui linfociti sia sui monociti. Nei pazienti con artrite reattiva che fa seguito all'infezione da *Y. enterocolitica* sono comunemente rilevabili, nelle cellule del liquido sinoviale, gli antigeni della *Yersinia* in apparente assenza di microrganismi interi. Non è noto se l'artrite derivi dalla persistenza occulta di batteri attraverso un meccanismo di autotolleranza di HLA-B27, con conseguente incapacità di montare una risposta immunitaria crociata nei confronti delle yersinie, oppure da una risposta immunitaria nei confronti di determinanti antigenici comuni, condivisi dai batteri e da HLA-B27 dell'ospite (cioè mimesi molecolare), oppure da altri meccanismi ancora. La patogenesi dell'eritema nodoso indotto da *Yersinia* è oscura.

In alcuni studi è stato osservato che i pazienti affetti da malattia di Graves presentavano un'aumentata prevalenza di anticorpi sierici nei confronti di *Y. enterocolitica* e che le immunoglobuline di pazienti in convalescenza da un'infezione da *Y. enterocolitica* reagiscono con i recettori dell'ormone tireostimolante umano. Non è stato tuttavia dimostrato un legame convincente tra infezione da *Y. enterocolitica* e successivo sviluppo di tiroidite autoimmune. Allo stesso modo l'ipotesi che l'infezione da *Yersinia* (non responsabile di peste) possa scatenare la malattia di Crohn o la rettocolite ulcerosa resta sospetta ma non dimostrata.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Yersinia enterocolitica Le principali manifestazioni cliniche dell'infezione da *Y. enterocolitica* sono l'enterite, l'enterocolite, l'adenite mesenterica e l'ileite terminale. Manifestazioni meno comuni comprendono la faringite essudativa, la setticemia, le infezioni focali metastatiche, la poliartrite reattiva e l'eritema nodoso. Quando vengono considerati tutti i gruppi di età nel loro complesso, la presentazione più comune dell'infezione da *Y. enterocolitica* è la diarrea acuta da enterite o da enterocolite. Nella maggior parte dei casi si rilevano febbricola e dolore addominale crampiforme, nel 15-40% dei casi si osservano nausea e vomito e nel 30% ematochezia, mentre in pochi casi si manifesta un'eruzione cutanea maculopapulare. La diarrea persiste per una media di 2 settimane (estremi: da 1 giorno fino a molti mesi), durante le quali la frequenza delle scariche diarroiche si riduce. Non frequentemente l'enterite e l'enterocolite possono essere complicate da grave dolore addominale e da febbre alta. Complicanze rare (e talvolta mortali) comprendono: l'infiammazione diffusa, l'ulcerazione, l'emorragia e la necrosi del piccolo intestino e del colon; la perforazione intestinale; la peritonite; la colangite ascendente; la trombosi della vena mesenterica; la diverticolite; il megacolon tossico e l'intussuscezione ileociecale.

La sindrome dell'adenite mesenterica e dell'ileite terminale, in assenza di diarrea, viene facilmente confusa con l'appendicite. È comune la presenza di febbricola e di dolore al quadrante inferiore destro, dolorabilità, resistenza e positività del segno del rimbalzo. Nel corso di sei riconosciute epidemie che si sono verificate negli Stati Uniti, è stato sottoposto a laparotomia per sospetta appendicite il 10% di 444 pazienti con infezioni sintomatiche non diagnosticate da *Y. enterocolitica*; in alcuni di questi casi l'incisione chirurgica si è infettata con *Y. enterocolitica*.

La faringite e la faringotonsillite acute, con o senza adenite cervicale o interessamento intestinale, sono manifestazioni meno comuni, ma potenzialmente letali, dell'infezione da *Y. enterocolitica*, soprattutto negli adulti. La setticemia da *Y. enterocolitica* in generale si presenta come una malattia grave con febbre, leucocitosi, spesso con dolore addominale e ittero ma senza segni localizzati di infezione. Le infezioni focali metastatiche da *Y. enterocolitica* possono verificarsi con o senza batteriemia manifesta e possono interessare quasi ogni organo. Esempi di questo tipo di interessamento comprendono la formazione di ascessi (per es., nel fegato, nella milza, nel rene, nel polmone, nei muscoli scheletrici, nei linfonodi o nei tessuti cutanei), l'osteomielite, la meningite, la peritonite, l'infezione delle vie urinarie, la polmonite, l'empiema, l'endocardite, la pericardite, la formazione di aneurismi micotici, l'artrite settica, la congiuntivite suppurativa, la panoftalmite, la sindrome oculoghiandolare di Parinaud e la formazione di pustole o di bolle cutanee.

In Scandinavia l'incidenza negli adulti dell'artrite reattiva in seguito all'infezione da *Y. enterocolitica* viene stimata almeno pari al 10%. Circa l'80% di questi pazienti presenta sintomi che precedono la comparsa dell'artrite, come la febbre, la diarrea o il dolore addominale. Tipicamente questi sintomi precedono l'artrite di una settimana e sono di breve durata. Le articolazioni più comunemente colpite sono le ginocchia e le caviglie, ma possono essere interessate anche altre articolazioni. Tipicamente, vengono colpite più articolazioni, in sequenza (da due a otto) e in maniera asimmetrica, durante un periodo che va da pochi giorni a 2 settimane, dopo di che non si osserva l'interessamento di ulteriori articolazioni. Meno comunemente si verifica un'artrite monoarticolare. In due terzi dei casi, l'artrite acuta guarisce spontaneamente entro 1-3 mesi. La malattia articolare cronica è documentata in una minoranza di casi. Pochi pazienti HLA-B27-positivi con artrite indotta da *Y. enterocolitica* sviluppano successivamente una spondilite anchilopoietica, ma questa evoluzione viene meglio spiegata dal fatto che HLA-B27 è un significativo fattore di rischio per entrambe queste malattie. Una miocardite lieve, a risoluzione spontanea, accompagna circa il 10% dei casi di artrite indotta da *Y. enterocolitica* e può verificarsi in maniera indipendente. Le manifestazioni tipiche comprendono la presenza di soffi cardiaci e di transitorie alterazioni elettrocardiografiche, compreso il prolungamento dell'intervallo PR e modificazioni non specifiche del segmento ST e dell'onda T. La sindrome di artrite e cardite indotta dalla *Yersinia* può essere confusa con la febbre reumatica acuta. In Scandinavia l'eritema nodoso si sviluppa nel 15-20% dei pazienti con yersiniosi, di solito entro un periodo che va da pochi giorni a 3 settimane dopo l'esordio della malattia intestinale. Le lesioni sono tipicamente localizzate a livello degli arti inferiori e si risolvono nel giro di un mese. Sequele non suppurative meno comuni delle infezioni da *Y. enterocolitica* sono l'uveite reattiva, l'irite, la congiuntivite, l'uretrite e la glomerulonefrite. La triade completa della sindrome di Reiter (artrite, congiuntivite e uretrite) si osserva nel 5-10% dei pazienti con artrite indotta da *Yersinia*.

Yersinia pseudotuberculosis La presentazione clinica più frequente dell'infezione da *Y. pseudotuberculosis* è la sindrome caratterizzata da febbre e dolore addominale causato dall'adenite mesenterica; la forma diarroica è meno comune di quanto non sia nell'infezione da *Y. enterocolitica*. Le manifestazioni sistemiche, che comprendono la setticemia, le infezioni focali, l'artrite reattiva e l'eritema nodoso, sono in genere simili a quelle associate con l'infezione da *Y. enterocolitica*. In aggiunta, *Y. pseudotuberculosis* è stata associata a una sindrome simile alla scarlattina, alla nefrite interstiziale e alla sindrome uremico-emolitica.

DATI DI LABORATORIO E DIAGNOSI

I risultati dei test di laboratorio nella maggior parte dei pazienti con yersiniosi non sono specifici. Il numero dei globuli bianchi è di solito normale o lievemente aumentato, spesso con un modesto spostamento verso sinistra. Per isolare *Y. enterocolitica* e *Y. pseudotuberculosis* da sedi altrimenti sterili, come il sangue, il liquido cefalorachidiano, i tessuti prelevati dai linfonodi, il liquido peritoneale e il materiale prelevato dagli ascessi, sono sufficienti i metodi microbiologici standard. L'isolamento di questi microrganismi dalle feci è reso difficile dalla loro crescita lenta e dalla concomitan-

te crescita della normale flora fecale sui terreni di coltura selettivi, utilizzati di routine per le coprocolture. La resa diagnostica ottenibile dalle feci e da altri campioni pesantemente contaminati può essere ulteriormente migliorata utilizzando l'agar selettivo per la *Yersinia* (cefsulodina-irgasan-novobiocina [CIN]) e l'arricchimento a freddo. Dal momento che le procedure batteriologiche deputate all'isolamento delle yersinie dalle feci non sono considerate convenienti dal punto di vista del rapporto costo/beneficio, molti laboratori le eseguono soltanto su richiesta specifica.

I risultati dei test sierologici possono essere utilizzati a supporto di una diagnosi di yersiniosi. I test di agglutinazione o i test ELISA sono quelli usati più comunemente; viene utilizzato anche l'immunoblotting. L'esistenza di più sierotipi rende i test sierologici di routine laboriosi; pertanto questi test vengono effettuati soltanto in laboratori di ricerca o in grandi laboratori commerciali. Dal momento che questi test sono sperimentali e non sono standardizzati né convalidati e poiché alcuni ceppi di *Yersinia* presentano reattività crociata con altri batteri (come *Brucella*, *Salmonella*, *Vibrio* e *Borrelia*) e con il siero di pazienti affetti da tiroidite, i risultati devono essere interpretati con cautela. Nei casi tipici, non complicati, di yersiniosi, i titoli delle agglutinine iniziano ad aumentare entro la prima settimana di malattia, raggiungono un picco nella seconda settimana e quindi gradualmente diminuiscono e ritornano alla norma entro 3-6 mesi, anche se in qualche caso gli anticorpi agglutinanti possono rimanere dosabili per parecchi anni. Dal momento che il campione di siero iniziale viene di solito prelevato una settimana o più dopo l'inizio della malattia, quando i titoli delle agglutinine sono già elevati, di solito è impossibile documentare un aumento di 4 volte o più del titolo in due campioni successivi (mentre invece si può osservare una caduta di quattro volte o più del titolo). Tecniche immunoistologiche e PCR volte a individuare rispettivamente gli antigeni e il DNA del batterio nei campioni sono attualmente in fase sperimentale.

Nei pazienti con artrite reattiva indotta da *Yersinia*, il liquido sinoviale è sterile e il numero dei leucociti può variare da alcune centinaia a 60 000/μl, con una predominanza di polimorfonucleati. La velocità di eritrosedimentazione (VES) è spesso superiore a 100 mm/ora. Il fattore reumatoide e gli anticorpi antinucleo sono di regola assenti. La diagnosi di artrite reattiva indotta da *Yersinia* o delle altre sequele infiammatorie non suppurative può essere difficile, specialmente quando le infezioni che innescano la reattività sono asintomatiche o clinicamente sfumate, oppure si verificano parecchie settimane prima che venga considerata la diagnosi. Va effettuata la coprocoltura, dal momento che l'isolamento di un ceppo patogeno di *Yersinia* dalle feci è il test diagnostico più specifico in questi casi. Poiché che la coltura ha una sensibilità limitata in questo ambito clinico, di solito sono necessari per formulare la diagnosi un elevato indice di sospetto e la positività dei test sierologici per *Y. enterocolitica* o per *Y. pseudotuberculosis*.

T ALTRE INFEZIONI DA *YERSINIA*

Non è stato stabilito se gli agenti antimicrobici siano efficaci per il trattamento dell'enterite, dell'enterocolite e dell'adenite mesenterica da *Yersinia*. Queste affezioni di solito sono a risoluzione spontanea e il loro trattamento è sintomatico e di supporto. Nei casi non complicati la diarrea va trattata con la reintegrazione dei liquidi e degli elettroliti, scegliendo la modalità di somministrazione in base alla gravità clinica. È consigliabile istituire l'isolamento enterico per i pazienti ospedalizzati con diarrea da *Yersinia*. In generale, il trattamento antibiotico va riservato ai pazienti con setticemia, con infezioni focali mesenteriche o che presentino immunosoppressione ed enterocolite. Non sono ancora stati condotti studi clinici controllati comparativi sull'efficacia degli agenti antimicrobici nel trattamento dei casi gravi di yersiniosi. In tali casi la selezione dei farmaci deve in ultima analisi essere guidata dalla risposta clinica e dal quadro di sensibilità batterica. I ceppi isolati di *Y. enterocolitica* e di *Y. pseudotuberculosis* di solito sono sensibili, *in vitro*, ad aminoglicosidi, cefalosporine di terza generazione, cloramfenicolo, chinoloni, tetracicline e TMT-SMX. Negli animali di laboratorio infettati sperimentalmente con yersinie enteropatogene i fluorochinoloni sono i farmaci che hanno esercitato il maggiore effetto battericida *in vivo*; l'esperienza clinica con tali farmaci nel trattamento delle infezioni sostenute da questi patogeni nell'uomo è promettente ma limitata. Dal momento che producono β-lattamasi, i ceppi isolati sono in genere resistenti alla penicillina, all'ampicillina, alla carbenicillina e alle cefalosporine di prima e seconda generazione. Non sono ancora stati ben determinati i dosaggi e la durata ottimale della terapia. I tassi di mortalità della setticemia da *Y. enterocolitica* sono di circa il 10%, nonostante il trattamento. Per il trattamento delle infezioni focali extraintestinali possono essere necessarie almeno 3 settimane di terapia. I farmaci antibiotici non hanno alcun ruolo certo nel trattamento delle manifestazioni infiammatorie non suppurative della yersiniosi. I pazienti con artrite reattiva possono beneficiare del trattamento con antinfiammatori non steroidei, dell'iniezione intrarticolare di steroidi e della fisioterapia.

PREVENZIONE E CONTROLLO

Non sarà mai sottolineata abbastanza l'importanza del rispetto dell'igiene nella manipolazione e nelle procedure di preparazione del cibo per la prevenzione delle yersiniosi. La cautela è particolarmente necessaria nel caso della carne di maiale e di altri prodotti animali. Deve essere evitato il consumo di carne cruda o poco cotta, soprattutto quando si tratti di carne di maiale. È probabile che l'intensificarsi degli sforzi per prevenire la diffusione dei patogeni enterici in ambito domestico, nelle strutture di cura degli animali, nei centri di assistenza diurna e negli ospedali, porti a una riduzione dell'incidenza della yersiniosi. Il regolamento attuale della Food and Drug Administration richiede l'ispezione visiva delle sacche di globuli rossi prima della trasfusione, eliminando le unità di cui si sospetti la contaminazione batterica sulla base del colore scuro (che indica la ridotta saturazione di ossigeno e l'emolisi). Dal momento che il rischio è minimo, non è stata diffusamente applicata l'introduzione di misure più specifiche per ridurre ulteriormente la probabilità di trasfusione di prodotti ematici contaminati da *Y. enterocolitica* (per es., limitare la durata del periodo in cui i globuli rossi possono essere conservati prima della trasfusione).

La yersiniosi, nella maggior parte delle giurisdizioni, non è una malattia sottoposta a obbligo di notifica alle autorità di sanità pubblica. Tuttavia, i medici che sospettino un'epidemia a partire da una fonte comune (per es., che abbiano documentato un aggregato di casi familiari) o qualche altra condizione che rappresenti un pericolo per la sanità pubblica (per es., la documentazione di una batteriemia da *Y. enterocolitica* in un soggetto che ha recentemente donato il sangue) devono informare prontamente le autorità locali di sanità pubblica.

BIBLIOGRAFIA

Abdel-Haq NM et al: Antibiotic susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* recovered from children over a 12-year period. Int J Antimicrob Agents 27:449, 2006

Das R et al: Study of proinflammatory responses induced by *Yersinia pestis* in human monocytes using cDNA arrays. Genes Immun 8:308, 2007

Eisen RJ et al: Human plague in the southwestern United States, 1957–2004: Spatial models of elevated risk of human exposure to *Yersinia pestis*. J Med Entomol 44:530, 2007

Grahek-Ogden D: Outbreak of *Yersinia enterocolitica* serogroup O:9 infection and processed pork, Norway. Emerg Infect Dis 13:754, 2007

Perdikogianni C et al: *Yersinia enterocolitica* infection mimicking surgical conditions. Pediatr Surg Int 22:589, 2006

Prentice MB, Rahalison L: Plague. Lancet 369:1196, 2007

153 Infezioni da *Bartonella*, inclusa la malattia da graffio di gatto

David H. Spach, Emily Darby

I microrganismi appartenti a *Bartonella* spp. sono batteri Gram-negativi che possono causare una varietà di malattie infettive, tra cui la malattia da graffio di gatto (*cat-scratch disease*, CSD), l'angiomatosi bacillare, la setticemia, l'endocardite a colture negative, la febbre delle trincee e la bartonellosi (Tab. 153-1). Tre fra le *Bartonella* spp. sono per lo più causa di malattia nell'uomo: *B. bacilliformis*, *B. quintana* e *B. henselae*. Recenti progressi della diagnostica molecolare hanno consentito di allungare la lista delle patologie da *Bartonella* spp. conosciute.

MALATTIA DA GRAFFIO DI GATTO

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

La CSD è tipicamente una patologia autolimitantesi caratterizzata da linfoadenopatia locoregionale che può durare per settimane o mesi. *B. henselae* è il principale agente eziologico. Raramente i pazienti con CSD possono sviluppare un'infezione disseminata da *B. henselae*.

TABELLA 153-1 PRINCIPALI MALATTIE CAUSATE DA *BARTONELLA* SPP.

Malattia	Organismo patogeno	Fattore di rischio
Malattia da graffio di gatto	*B. henselae*	Graffio o morso di gatto
Angiomatosi bacillare	*B. quintana, B. henselae*	Graffio o morso di gatto
Peliosi bacillare	*B. henselae*	Graffio o morso di gatto
Febbre delle trincee	*B. quintana*	Senza fissa dimora, infestazione da pidocchi, alcolismo
Endocardite	*B. quintana, B. henselae, B. elizabethae*	Come per malattia da graffio di gatto e febbre delle trincee
Bartonellosi	*B. bacilliformis*	Puntura da flebotomi

EPIDEMIOLOGIA

La CSD ha una distribuzione globale. L'incidenza annuale negli Stati Uniti è di circa 4-9 casi ogni 100 000 persone, con il coinvolgimento di soggetti adulti nel 40% circa dei casi. I gatti sono l'ospite principale di *B. henselae* e possono trasmettere l'infezione all'uomo con il graffio, il morso o leccando. Nei gatti (soprattutto cuccioli), l'incidenza di batteriemia asintomatica da *B. henselae* è elevata. La pulce del gatto (*Ctenocephalides felis*) si comporta da vettore nella trasmissione tra animali. Raramente la CSD si manifesta dopo l'esposizione a cani.

MANIFESTAZIONE CLINICA

L'iniziale manifestazione clinica – lesione primaria da inoculo – corrisponde a una papula, vescicola o nodulo di circa 0,5-1 cm che compare nel sito di iniezione di *B. henselae* e persiste per circa 1-3 settimane. L'adenopatia insorge tipicamente a 2-3 settimane di distanza dal graffio o morso (range 3-50 giorni). In più del 90% dei pazienti si manifesta una linfoadenopatia unilaterale solitaria o locoregionale (Fig. 153-1); la sua localizzazione corrisponde alla via di drenaggio linfatico. I linfonodi hanno consistenza teso-elastica, sono mobili e in circa il 10% dei casi possono evolvere in suppurazione; è in qualche caso associata una reazione eritematosa della cute sovrastante. In questo stadio sono occasionalmente presenti dei sintomi sistemici aspecifici come febbre, anoressia, cefalea, mialgie, malessere e dolore addominale. La linfoadenopatia solitamente si risolve nel giro di 3 mesi.

Manifestazioni atipiche di CSD sono state osservate in più di un quarto dei casi. La sindrome oculoghiandolare di Parinaud è stata descritta frequentemente come una manifestazione atipica che segue l'inoculo del batterio al livello della congiuntiva o in regione perioculare. I pazienti sviluppano una sintomatologia unilaterale che può includere congiuntivite, lesioni granulomatose e linfoadenopatia preauricolare. La diffusione di *B. henselae* a livello sistemico può insorgere indipendentemente dalla linfoadenopatia o può seguire le manifestazioni più tipiche della malattia. La malattia disseminata molto spesso coinvolge il sistema nervoso, gli organi viscerali o l'osso. I soggetti con neuroretinite generalmente presentano un improvviso deficit visivo associato a dolore. Molte delle manifestazioni a livello oculare causate da CSD di solito si risolvono nel giro di alcuni mesi senza danno permanente; tuttavia, in alcuni pazienti persistono deficit visivi per lungo tempo. Altre rare complicanze comprendono encefalite, neuropatia periferica, mielite, paralisi facciale ed epatiti o spleniti granulomatose.

FIGURA 153-1 Caratteristica linfoadenopatia locoregionale (ascellare) in paziente con malattia da graffio di gatto.

PATOLOGIA

Nelle fasi precoci di CSD, l'esame istologico dei linfonodi mette in evidenza un'iperplasia follicolare e una proliferazione delle arteriole. Entro alcune settimane si manifestano anche una granulomatosi corticale, con alcune occasionali cellule giganti multinucleate, infiltrati neutrofili e microascessi colliquanti (microascessi stellati); i granulomi sono circondati da istiociti e linfociti periferici. La colorazione di Warthin-Starry consente di osservare tipici cluster di microrganismi pleomorfici Gram-negativi all'interno delle aree di necrosi, delle pareti dei vasi o degli eritrociti.

DIAGNOSI

Una diagnosi sospetta per CSD è di solito basata sulla tipica manifestazione clinica associata a un'anamnesi positiva per esposizione recente a gatti. Gli esami di laboratorio risultano generalmente normali. La diagnosi differenziale deve includere il linfoma, l'infezione da micobatteri e l'infezione dei tessuti molli causata da *S. aureus* meticillino-resistente. La CSD può non soltanto sovrapporsi al linfoma e all'infezione da micobatteri, ma può anche insorgere in concomitanza di queste patologie. I test sierologici per la ricerca di anticorpi specifici per *B. heneselae* possono confermare la diagnosi clinica, ma non hanno elevata sensibilità e specificità. Per questo motivo, in molti casi è necessario effettuare biopsia o aspirato dei linfonodi per escludere altre patologie e confermare la diagnosi. In questi casi è generalmente indicata una PCR (*polymerase chain reaction*) del tessuto. Gli esami colturali del tessuto linfonodale raramente risultano positivi.

T MALATTA DA GRAFFIO DI GATTO

In molti casi di CSD la malattia risolve spontaneamente senza terapia. Gli studi del trattamento antimicrobico per CSD nei soggetti immunocompromessi hanno mostrato solo modesti benefici. Alcuni esperti suggeriscono solo di rassicurare il paziente e la terapia di supporto per la linfoadenopatia nel soggetto immunocompetente. Altri invece, al fine di accelerare il processo di guarigione, raccomandano azitromicina. Da tutti viene raccomandato il trattamento antimicrobico per i pazienti immunosoppressi con CSD. Molti clinici trattano le manifestazioni atipiche di CSD, ma ci sono poche informazioni circa il trattamento della malattia atipica (Tab. 153-2).

TABELLA 153-2 TRATTAMENTO DELL'ADULTO CON PATOLOGIE CAUSATE DA *BARTONELLA* SPP.[a]

Patologia	Trattamento
Malattia da graffio di gatto	
Linfoadenopatia	Si consideri azitromicina (500 mg per os al giorno 1, quindi 250 mg per os qd per 4 giorni)
Retinite	Doxiciclina (100 mg per os bid per 4-6 settimane) più rifampicina (300 mg per os bid per 4-6 settimane)
Angiomatosi bacillare	Eritromicina (500 mg per os qid per 3 mesi) o doxiciclina (100 mg per os bid per 3 mesi)
Peliosi bacillare	Eritromicina (500 mg per os qid per 4 mesi) o doxiciclina (100 mg per os bid per 4 mesi)
Endocardite da *Bartonella*	
Sospetta	Gentamicina (3 mg/kg qid ev per 14 giorni) più ceftriaxone (2 g ev qid per 6 settimane) con o senza doxiciclina (100 mg per os bid per 6 settimane)
Confermata	Gentamicina (3 mg/kg qid ev per 14 giorni) più doxiciclina (100 mg per os bid per 6 settimane)
Febbre delle trincee	Doxiciclina (200 mg per os bid per 4 settimane) più gentamicina (3 mg/kg qd ev per 14 giorni)
Bartonellosi	
Febbre di Oroya	Cloramfenicolo (500 mg per os o ev qd per 14 giorni) più un agente β-lattamico o ciprofloxacina (500 mg bid per 10 giorni)
Verruca peruviana	Rifampicina (10 mg/kg per os qid per 14 giorni) o streptomicina (15-20 mg/kg qid im per 10 giorni)

[a] Basato sulle raccomandazioni da Rolain et al., 2004.

INFEZIONI DA *BARTONELLA* NEI SOGGETTI HIV-POSITIVI

B. henselae e *B. quintana* possono essere responsabili di un ampio spettro di patologie nei soggetti con infezione da HIV, inclusi l'angiomatosi bacillare, la peliosi epatica, l'osteomielite, la febbre di origine sconosciuta, la setticemia e l'endocardite. L'angiomatosi bacillare è la manifestazione più comune (Cap. 182). A parte i segni clinici, i test sierologici possono confermare la diagnosi. (Vedi oltre per una descrizione completa di queste condizioni specifiche).

T INFEZIONI DA *BARTONELLA* NEI SOGGETTI HIV-POSITIVI

Come illustrato oltre, la terapia antibiotica (Tab. 153-2) è particolarmente raccomandata in tutti i soggetti HIV-positivi con infezioni da *Bartonella*. In caso contrario l'interessamento viscerale può diventare progressivo e fatale in mancanza di una terapia antibiotica adeguata. Riacutizzazioni di infezioni da *Bartonella* sono comuni nei soggetti HIV-positivi, in particolare dopo cicli di terapia antibiotica troppo brevi.

ANGIOMATOSI BACILLARE E PELIOSI EPATICA

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

L'angiomatosi bacillare e la peliosi epatica insorgono più facilmente nei soggetti HIV-positivi la cui conta di cellule T CD4+ è inferiore a 100/µl. Studi precedenti avevano osservato che circa 1 ogni 1000 individui HIV-positivi sviluppava angiomatosi bacillare; tuttavia, negli ultimi anni questa incidenza si è ridotta, probabilmente come risultato dell'efficacia della terapia antiretrovirale e di conseguenza del minor numero di pazienti con immunodeficienza avanzata. L'angiomatosi bacillare cutanea è causata da *B. henselae* o *B. quintana*; i noduli sottocutanei e le lesioni litiche ossee sono più frequenti con *B. quintana*, mentre la peliosi bacillare con *B. henselae*. Il fattore di rischio per *B. henselae* resta il contatto con gatti o pulci, mentre *B. quintana* è associata a una condizione di basso reddito, ai senza fissa dimora o a infestazione da pidocchi.

PRESENTAZIONE CLINICA

I pazienti con angiomatosi bacillare molto spesso presentano delle lesioni cutanee non dolenti, ma altre manifestazioni cliniche comprendono tumefazioni o noduli sottocutanei (Fig. 153-2), piaghe superficiali ulcerate e lesioni verrucose. Le lesioni cutanee possono essere singole o plurime e possono variare il colore dal bruno al rosso al bluastro. La diagnosi differenziale dell'angiomatosi bacillare cutanea include il sarcoma di Kaposi, il granuloma piogenico e i tumori del tessuto sottocutaneo. Lesioni dolorose ossee possono insorgere in concomitanza delle lesioni cutanee. In rari casi l'angiomatosi bacillare può coinvolgere l'orofaringe, i polmoni, il cuore, l'intestino, i linfonodi, i muscoli o il cervello. I soggetti con peliosi bacillare di solito accusano segni sistemici aspecifici, con o senza interessamento cutaneo. Studi radiografici dell'angiomatosi bacillare ossea tipicamente mettono in luce delle lesioni litiche a livello osseo isodense e un'ipercaptazione localizzata di tecnezio a livello osseo. L'ecografia nei pazienti con peliosi epatica mette spesso in evidenza lesioni ipodense a carico del fegato. Nei pazienti con immunodeficienza severa, *B. henselae* e *B. quintana* possono essere cause di febbre di origine sconosciuta. Inoltre, *B. henselae* e *B. quintana* sono state talvolta identificate come causa di endocarditi nei soggetti HIV-positivi.

FIGURA 153-2 **Lesione nodulare dell'angiomatosi bacillare** con un'ulcerazione superficiale in un paziente con AIDS con immunocompromissione severa.

PATOLOGIA

L'esame istologico delle lesioni da angiomatosi bacillare mette in luce una proliferazione globulare della parete dei vasi sanguigni con incremento del volume delle cellule endoteliali e un infiltrato misto di neutrofili e linfociti. L'analisi tissutale delle lesioni da peliosi bacillare evidenzia piccole lesioni cistiche con contenuto ematico, parzialmente delimitate da cellule endoteliali e generalmente circondate da uno stroma fibromixoide contenente un infiltrato infiammatorio misto, capillari dilatati e conglomerati materiale granulare. La colorazione di Warthin-Starry può rilevare la presenza di bacilli.

DIAGNOSI

La diagnosi di angiomatosi bacillare è idealmente basata sui reperti istopatologici (vedi sopra "Patologia").

T ANGIOMATOSI BACILLARE E PELIOSI EPATICA

(Tab. 153-2). Come sopra indicato, la terapia prolungata con eritromicina orale o doxiciclina è raccomandata sia per la angiomatosi bacillare che per la peliosi epatica.

FEBBRE DELLE TRINCEE

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

La febbre delle trincee, una patologia febbrile causata da *B. quintana*, è stata descritta per la prima volta durante la prima guerra mondiale, quando questa malattia ha colpito circa un milione di soldati sul fronte europeo sia occidentale sia orientale. Ai nostri tempi, l'infezione da *B. quintana* si è riproposta come "febbre delle trincee urbana".

EPIDEMIOLOGIA

I dati disponibili mostrano una distribuzione globale di *B. quintana* e casi di febbre delle trincee sono stati sporadicamente descritti in tutto il mondo. I fattori di rischio associati alla febbre delle trincee di tipo urbano comprendono la povertà, l'essere senza fissa dimora e l'alcolismo. Molti studi hanno identificato l'infestazione da pidocchi la via principale di trasmissione di *B. quintana* all'uomo. Non sono stati identificati serbatoi animali.

PRESENTAZIONE CLINICA

I dati riportati della forma classica di febbre delle trincee durante la prima guerra mondiale descrivono un periodo di incubazione di 5-20 giorni seguito da una delle quattro possibili manifestazioni cliniche: 1) un episodio febbrile isolato; 2) un breve periodo di febbre di solito inferiore a una settimana; 3) episodi febbrili della durata di circa 5 giorni inframmezzati da periodi di circa 5 giorni liberi da sintomi ("febbre quintana"); 4) una patologia febbrile persistente e debilitante della durata spesso superiore a 1 mese. Per quanto sia severa la manifestazione clinica, il tasso di mortalità è basso. Attualmente, i pazienti si presentano con sintomi clinici aspecifici e subdoli che includono febbre, cefalea, perdita di peso e dolore agli arti inferiori. In molti pazienti in studi recenti sono state diagnosticate batteriemie croniche (spesso asintomatiche) e, in rari casi, endocarditi a coltura negativa (vedi oltre).

DIAGNOSI

La diagnosi di febbre delle trincee urbana è spesso formulata sulla base di analisi sierologiche o di isolati di *B. quintana* nelle emocolture. Nei pazienti con endocardite in cui si renda necessaria la sostituzione chirurgica valvolare, è possibile stabilire la diagnosi tramite PCR su tessuto valvolare.

T FEBBRE DELLE TRINCEE

(Tab. 153-2). Esistono dati piuttosto numerosi sulla terapia ottimale per la febbre delle trincee urbana. Le manifestazioni lievi possono essere trattate con doxiciclina, mentre i pazienti con batteriemia devono ricevere un'associazione di doxiciclina e gentamicina, soprattutto per prevenire l'instaurarsi di endocardite. Anche i pazienti con endocardite diagnosticata dovrebbero ricevere un'associazione di doxiciclina e gentamicina.

ENDOCARDITE

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

Bartonella spp. è state riconosciuta come importante causa di endocarditi a coltura negativa. Nonostante siano state identificate cinque *Bartonella* spp.

come possibili agenti eziologici di endocardite infettiva nell'uomo, più del 95% dei casi coinvolge *B. quintana* e *B. henselae*.

EPIDEMIOLOGIA

Casi sporadici di endocarditi associate a *Bartonella* sono stati segnalati in molti Paesi in tutto il mondo. In molti casi sono stati coinvolti soggetti adulti e sono state colpite valvole cardiache "native". I fattori di rischio identificati per l'endocardite da *B. quintana* sono l'essere senza fissa dimora ed essere infestati da pidocchi, mentre l'esposizione ai gatti e patologie valvolari cardiache precedenti sono associate all'endocardite da *B. henselae*.

MANIFESTAZIONE CLINICA

I reperti clinici dell'endocardite da *Bartonella* sono assimilabili a quelli tipici delle endocarditi batteriche subacute. Poiché le emocolture non mostrano una crescita evidente nei primi 7-10 giorni, l'endocardite da *Bartonella* viene inizialmente diagnosticata come endocardite a coltura negativa.

DIAGNOSI

La diagnosi di endocardite viene formulata in base ai reperti clinici, laboratoristici ed ecocardiografici. L'identificazione di *Bartonella* come agente eziologico di un'endocardite rappresenta una prova di abilità, considerato che soltanto in circa il 25% dei soggetti con endocardite da *Bartonella* è possibile isolare *Bartonella* dalle emocolture. L'isolamento del batterio dalle emocolture è favorito da un lungo periodo di incubazione (4-6 settimane). Nei pazienti in cui non è stato possibile isolare *Bartonella* dalle emocolture, la diagnosi può essere basata su test sierologici su tessuto valvolare fortemente suggestivi (più spesso ottenuti con una metodica PCR) per *Bartonella*.

T ENDOCARDITE

(Tab. 152-2). Per le endocarditi "a coltura negativa" in cui sia sospettata un'eziologia da *Bartonella*, la terapia empirica consiste nell'associazione di ceftriaxone e gentamicina, con o senza l'aggiunta di doxiciclina. Se la diagnosi di endocardite da *Bartonella* è stata confermata, il trattamento consiste nell'associazione doxiciclina-gentamicina. Se non può essere utilizzata la gentamicina, la rifampicina può essere considerata un valido sostituto.

BARTONELLOSI (MALATTIA DI CARRIÓN)

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

La bartonellosi, o malattia di Carrión, è causata da *B. bacilliformis*. La malattia è caratterizzata da due fasi distinte: 1) una fase ematica acuta febbrile, nota come febbre di Oroya; 2) una fase eruttiva con lesioni cutanee, nota come verruca peruviana. Nel 1885, Daniel Carrión, uno studente di medicina peruviano, riuscì a stabilire l'eziologia comune di queste due manifestazioni cliniche auto-inoculandosi del materiale prelevato da una lesione cutanea di verruca peruviana e sviluppando, in seguito, una forma fatale di febbre di Oroya.

EPIDEMIOLOGIA

La bartonellosi si manifesta epidemicamente in alcune zone dell'America meridionale. È stata osservata soprattutto nelle valli fluviali delle Ande in Perù e in alcune aree geografiche ristrette in Colombia ed Equador. Il flebotomo *Lutzomyia verrucarum* si comporta da vettore per *B. bacilliformis* e trasmette il microrganismo all'uomo attraverso la cute. Molti pazienti affetti da bartonellosi acuta sono *naïve* dal punto di vista immunologico e in molti casi si tratta di turisti o di lavoratori in trasferta. Al contrario, invece, la fase eruttiva della bartonellosi molto spesso si manifesta nella popolazione indigena andina.

MANIFESTAZIONE CLINICA

La manifestazione clinica della bartonellosi acuta tipicamente insorge dopo circa 3 settimane dall'inoculazione di *B. bacilliformis* e comprende febbre, malessere, alterazioni dello stato mentale, epatomegalia, linfoadenopatia e anemia macrocitica severa. In questa fase i soggetti sono di solito batteriemici per *B. bacilliformis*. In mancanza di terapia antibiotica, il tasso di mortalità è superiore al 40%; co-infezioni da altri patogeni e complicanze non infettive contribuiscono a questa mortalità elevata. Il trattamento con cloramfenicolo durante la fase acuta riduce, ma non elimina, il rischio di sviluppare la forma eruttiva di bartonellosi. Soltanto circa il 5% degli individui con lesioni cutanee da verruca ricorda di aver avuto episodi febbrili nei 3 mesi precedenti. Le verruche cutanee si manifestano tipicamente come papule o noduli rosso-bluastri pruriginosi e possono ricordare le lesioni cutanee dell'angiomatosi bacillare. Se non trattate, le lesioni possono persistere per anni.

DIAGNOSI

La diagnosi di bartonellosi acuta può essere formulata con il reperto di microrganismi intraeritrocitari su agar sangue con colorazione di Wright-Giemsa. Inoltre, molti pazienti hanno emocolture positive, anche se per isolare l'organismo sono necessarie 2-3 settimane. Per i pazienti con verruca peruviana in fase eruttiva, deve essere eseguita una biopsia. L'esame istopatologico caratteristicamente evidenzia un'intensa neo-proliferazione di capillari e una marcata iperplasia dell'endotelio. In fase eruttiva è molto ridotto l'isolamento dalle colorazioni su agar sangue o da emocolture. L'utilità dell'esecuzione dei test sierologici è elevata in entrambe le fasi.

T BARTONELLOSI

(Tab. 153-2). L'utilizzo di cloramfenicolo associato a un secondo agente antimicrobico (di solito un β-lattamico) è di solito raccomandato come trattamento terapeutico efficace per *B. bacilliformis* e come profilassi per eventuali altre infezioni batteriche concomitanti. Può essere inoltre efficace un trattamento con ciprofloxacina, streptomicina, tetracicline ed eritromicina. Rifampicina o streptomicina possono essere utilizzate per il trattamento della bartonellosi cronica.

BIBLIOGRAFIA

Foucault C et al: *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. Emerg Infect Dis 12:217, 2006

Hansmann Y et al: Diagnosis of cat scratch disease with detection of *Bartonella henselae* by PCR: A study of patients with lymph node enlargement. J Clin Microbiol 43:3800, 2005

Houpikian P, Raoult D: Blood culture–negative endocarditis in a reference center: Etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore) 84:162, 2005

Maguina C et al: Bartonellosis (Carrión's disease) in the modern era. Clin Infect Dis 33:772, 2001

Mohle-Boetani JC et al: Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Clinical characteristics in a case-control study. Clin Infect Dis 22:794, 1996

Ohl ME, Spach DH: *Bartonella quintana* and urban trench fever. Clin Infect Dis 31:131, 2000

Rolain JM et al: Lymph node biopsy specimens and diagnosis of cat scratch disease. Emerg Infect Dis 12:1338, 2006

Rolain JM et al: Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004

Spach DH, Koehler JE: *Bartonella*-associated infections. Infect Dis Clin North Am 12:137, 1998

154 Donovanosi

Gavin Hart

La donovanosi è un'infezione batterica che colpisce l'area genitale, di tipo cronico, progressivamente distruttiva, considerata tra le malattie a trasmissione sessuale. Essa è nota sotto vari nomi, i più comuni dei quali sono *granuloma inguinale* e *granuloma venereo*.

EZIOLOGIA

La donovanosi è sostenuta da *Klebsiella granulomatis* (in passato conosciuta come *Calymmatobacterium granulomatis*), un batterio Gram-negativo, pleiomorfo, intracellulare capsulato (nella forma matura), delle dimensioni di 1,5-0,7 μm. *K. granulomatis* condivide numerose caratteristiche morfologiche e sierologiche, presentando oltre il 99% di omologia a livello nucleotidico, con le specie di *Klebsiella* patogene per l'uomo. L'amplificazione mediante reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) del gene *phoE* di *K. granulomatis* mette in evidenza come quest'ultimo sia strettamente legato allo stesso gene presente in *Klebsiella pneumoniae*, *K.*

rhinoscleromatis e *K. ozaenae*. Alla microscopia elettronica il microrganismo presenta la tipica morfologia dei Gram-negativi, una capsula evidente, mentre sono assenti strutture flagellari. In corrispondenza di una parete cellulare increspata sono osservabili protrusioni filiformi o vescicolari.

EPIDEMIOLOGIA

La donovanosi è endemica tra gli aborigeni dell'Australia centrale, così come in Papua Nuova Guinea, in India Sud-orientale, in Africa meridionale, in Vietnam, nelle aree Caraibiche, in Brasile e in Argentina. Nella prima metà del ventesimo secolo questa malattia risultava endemica in diverse aree degli Stati Uniti (con 5000-10 000 casi stimati nel 1947); in queste regioni e in altri Paesi industrializzati possono ancora verificarsi piccole epidemie di donovanosi. Negli Stati Uniti si è assistito a un rapido declino dell'incidenza di questa malattia e, nell'ultimo decennio, sono stati riportati meno di 20 casi l'anno. Questo è probabilmente il risultato di un minor tasso di trasmissione grazie alla diagnosi più precoce e a una terapia antibiotica più efficace. Oltre il 70% dei casi riguarda soggetti tra i 20 e i 40 anni di età.

L'infezione viene trasmessa prevalentemente per via sessuale, anche se lesioni extragenitali, come per esempio quelle cutanee, possono essere la conseguenza dell'autoinoculazione per trasporto del microrganismo da lesioni genitali, oppure di contatti di tipo non sessuale; inoltre, la stessa autoinoculazione può contribuire allo sviluppo di nuove lesioni derivanti dal contatto tra aree cutanee adiacenti (lesioni "combacianti"). Alcuni bambini nati da madre con donovanosi hanno sviluppato l'infezione al momento della nascita.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il periodo di incubazione ha una durata di 1-4 settimane, potendo essere in alcuni casi anche di un anno. Nei neonati, le lesioni cutanee si sviluppano tra la sesta settimana e il sesto mese dopo la nascita. La malattia ha inizio con la comparsa di uno o più noduli sottocutanei che successivamente vanno incontro a ulcerazione, dando origine a lesioni deterse, ben delimitate, granuleggianti, a margini netti, caratteristicamente non dolenti (Fig. 154-1), facilmente sanguinanti al contatto e con dimensioni in lento ma progressivo aumento. I genitali sono colpiti nel 90% dei casi, mentre le regioni inguinale e anale sono interessate rispettivamente nel 10 e nel 5-10% dei casi. L'edema dei genitali, in particolare delle labbra della vulva e del prepuzio, costituisce un elemento clinico costante e occasionalmente può progredire verso l'elefantiasi. La fimosi e la parafimosi rappresentano complicanze locali non infrequenti; nei casi più gravi l'erosione progressiva a livello dei tessuti colpiti può determinare la distruzione completa del pene o di altri organi. Varianti cliniche meno comuni includono una forma ipertrofica (lesioni a cavolfiore o di tipo verrucoso), una forma necrotica (lesioni destruenti con essudato maleodorante, somiglianti spesso all'amebiasi) e una forma cicatriziale o sclerotica, caratterizzata da un fondo asciutto con abbondante reazione cicatriziale. La distruzione tissutale può essere più ampia nei pazienti co-infetti con infezione da HIV rispetto a quei pazienti che non sono infettati da HIV.

FIGURA 154-1 **Lesioni granulomatose multiple** del pene in un paziente con donovanosi.

Lesioni extragenitali sono rilevabili almeno nel 6% dei casi e interessano soprattutto il cavo orale. A questo livello la donovanosi può manifestarsi con dolore o sanguinamento della lingua, lesioni a carico delle labbra, oppure sotto forma di un vistoso gonfiore delle gengive e del palato. La donovanosi può inoltre colpire lo scheletro e in questo caso non è infrequente il coinvolgimento di più segmenti ossei contemporaneamente; la tibia è colpita nel 50% dei casi. Le lesioni scheletriche sono accompagnate da sintomi di tipo sistemico (calo ponderale, febbre, sudorazione notturna e malessere) e sono osservate solitamente nel sesso femminile; oltre il 50% delle donne con donovanosi ossea presenta lesioni primarie a livello della cervice uterina. Una precoce valutazione del distretto pelvico e un'altrettanto precoce diagnosi sono di fondamentale importanza per ridurre sia la morbilità sia la mortalità (possibile conseguenza di lesioni vertebrali non diagnosticate) connesse alla donovanosi extragenitale del sesso femminile.

DIAGNOSI

Diagnosi di laboratorio La diagnosi di donovanosi si fonda sulla dimostrazione dei tipici corpi di Donovan all'interno delle voluminose cellule mononucleate visualizzabili su strisci preparati a partire dalle lesioni (Fig. 154-2) o su sezione istologiche. In presenza delle tipiche lesioni carnose, un piccolo frammento di tessuto può essere prelevato utilizzando delle pinze e un bisturi, dopo di che la parte profonda del campione viene apposta su un vetrino per schiacciamento. Una volta asciugato, il vetrino viene fissato al calore e quindi colorato con metodo di Giemsa, di Leishman o di Wright. Per ciò che concerne le lesioni più asciutte, piane o necrotiche, dovrebbe essere prelevato tramite agobiopsia un frammento bioptico dal margine del fronte della lesione; il campione può essere utilizzato per la preparazione di uno striscio oppure incluso per l'esame istologico (con colorazione all'argento). L'esame istologico documenta la presenza di proliferazione epiteliale, simulante spesso una neoplasia, con abbondante infiltrato infiammatorio costituito da plasmacellule, alcuni neutrofili e scarsi linfociti. *K. granulomatis* non è mai stato coltivato su terreni solidi artificiali; ciò è stato possibile, invece, nel sacco vitellino di uova embrionate di pollo, su monociti e cellule epiteliali (HEp-2) umane. Un test diagnostico basato sulla PCR, sviluppato di recente, è stato incorporato in un sistema di individuazione colorimetrica per *K. granulomatis*. Un test sierologico di immunofluorescenza indiretta è più utile nel confermare la diagnosi in caso di lesioni di lunga data che nelle fasi precoci della malattia.

Diagnosi differenziale La diagnosi differenziale della donovanosi è riassunta nella tabella 154-1. La sifilide e la donovanosi frequentemente coesistono, in quanto la sifilide presenta una prevalenza elevata nelle aree geografiche in cui la donovanosi è endemica; pertanto, una sierologia positiva per sifilide non permette di escludere automaticamente una diagnosi di donovanosi. Nei Pae-

FIGURA 154-2 **Il tipico aspetto dei corpi di Donovan** è visibile in una grande cellula mononucleata (20-90 μm in diametro; colorazione di Giemsa; misura originale, x1000). Il nucleo della cellula ospite è solitamente ovale, eccentrico e vescicolare o picnotico. I microrganismi appaiono come forme bipolari (tipo spille di sicurezza chiuse), misurano 1-1,5 μm in lunghezza e 0,5-0,7 μm in diametro e sono contenuti nei vacuoli citoplasmatici.

TABELLA 154-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA DONOVANOSI

Malattia (capitolo)	Caratteristiche distintive
Sifilide secondaria: condilomi piani (162)	Placche con essudato biancastro nella regione anogenitale (al contrario, la donovanosi si manifesta con lesioni color rosso brillante); le lesioni scompaiono dopo trattamento per 1 settimana con penicillina benzatina, 2,4 mUI (mentre nella donovanosi le lesioni restano invariate)
Carcinoma a cellule squamose (83)	Aspetto istologico
Amebiasi peniena (202)	Identificazione al microscopio di *Entamoeba histolytica*
Ulcera molle: pseudogranuloma inguinale (139)	Coltura di *Haemophilus ducreyi*
Tubercolosi (158)	Caratteristiche istologiche di lesioni ossee
Actinomicosi (156)	Identificazione al microscopio di granuli sulfurei
Rinoscleroma (143)	Caratteristiche istologiche
Leishmaniosi (205)	Caratteristiche istologiche
Istoplasmosi (192)	Caratteristiche istologiche

si in via di sviluppo, le ulcerazioni genitali costituiscono un fattore di rischio per la trasmissione dell'infezione da HIV e pertanto tutti i soggetti con donovanosi dovrebbero essere sottoposti al test per questa infezione.

T DONOVANOSI

La **tabella 154-2** riporta i regimi più efficaci per il trattamento della donovanosi. La doxiciclina offre vantaggi dal punto di vista della somministrazione ed è stata diffusamente impiegata nei Paesi industrializzati, anche se l'azitromicina viene sempre più spesso utilizzata come antibiotico di prima scelta. Lesioni molto estese sono state trattate con azitromicina per via orale al dosaggio di 500 mg/die, ma la più semplice posologia di 1 g/settimana presenta un'efficacia del tutto sovrapponibile. Sebbene in alcuni Paesi in via di sviluppo il cloramfenicolo costituisca il farmaco di scelta, nei Paesi sviluppati non è considerato tale, in considerazione della sua tossicità a livello midollare. La penicillina è inefficace nei confronti della donovanosi. I pazienti trattati vanno esaminati settimanalmente e la terapia deve essere protratta fino alla guarigione delle lesioni (3-5 settimane, eccetto le forme severe). Se l'antibioticoterapia viene sospesa precocemente, la guarigione delle lesioni può comunque aver luogo; in questo caso, però, il rischio di recidiva è molto più elevato. In assenza di un miglioramento delle lesioni dopo 2 settimane di terapia, è indicato il passaggio a un regime antibiotico alternativo.

TABELLA 154-2 REGIMI TERAPEUTICI PIÙ EFFICACI PER IL TRATTAMENTO DELLA DONOVANOSI[a]

Antibiotico	Dosaggio per la somministrazione orale
Azitromicina	1 g una volta a settimana o 500 mg/die
Eritromicina	500 mg 4 volte/die
Tetraciclina	500 mg 4 volte/die
Doxiciclina	100 mg 2 volte/die
Trimetropim/sulfametoxazolo	1 compressa (160 mg/800 mg) 2 volte/die
Cloramfenicolo	500 mg 3 volte/die

[a] I pazienti devono essere controllati ogni settimana e la terapia va continuata fino alla guarigione delle lesioni (3-5 settimane, a eccezione delle forme gravi).

Nei soggetti con infezione da HIV non immunosoppressi, gli schemi terapeutici indicati nella tabella 154-2 risultano generalmente efficaci; è stata tuttavia riportata una sempre maggiore percentuale di insuccessi terapeutici nei pazienti immunosoppressi, per i quali è raccomandata la somministrazione giornaliera di azitromicina qualora gli altri regimi risultino inefficaci.

BIBLIOGRAFIA

See www.stdservices.on.net/std/donovanosis/Default.htm for an illustrated lecture and a comprehensive bibliography on donovanosis.

HART G: Donovanosis (granuloma inguinale), in *Atlas of Infectious Diseases*, vol V: *Sexually Transmitted Diseases*, MF Rein (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1996, pp 17.1–17.10

———: Donovanosis. Clin Infect Dis 25:24, 1997

O'FARRELL N: Donovanosis. Sex Transm Infect 78:452, 2002

SARDANA K, SEHGAL V: Genital ulcer disease and human immunodeficiency virus: A focus. Int J Dermatol 44:391, 2005

WU JJ et al: Selected sexually transmitted diseases and their relationship to HIV. Clin Dermatol 22:499, 2004

SEZIONE 7 INFEZIONI DA BATTERI ETEROGENEI

155 Nocardiosi

Gregory A. Filice

Il termine nocardiosi si riferisce alla patologia causata dal genere *Nocardia* e le forme più comuni di malattia sono la polmonite e la forma disseminata. Altre forme comprendono la cellulite, la sindrome linfocutanea, l'actinomicetoma e la cheratite.

MICROBIOLOGIA

Le nocardie sono actinomiceti aerobi saprofiti comunemente presenti nel suolo dove contribuiscono ai processi di degradazione delle sostanze organiche. La valutazione tassonomica risulta complessa e non ancora completamente chiarita. Dal momento che la tassonomia continua a evolvere, ogni nocardia isolata dall'uomo deve essere considerata potenzialmente patogena.

Nocardia asteroides, cioè la specie più frequentemente isolata da campioni biologici e associata a malattia invasiva, costituisce in realtà un complesso di specie. Sei altre specie di *Nocardia* [*N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum* (precedentemente nota come *N. caviae*), *N. farcinica*, *N. nova*, *N. transvalensis* e *N. pseudobrasiliensis*] sono state riconosciute con sicurezza come patogene per l'uomo e almeno altre 11 specie sono state associate alla presenza di patologia nell'uomo.

N. farcinica è un patogeno meno comune per l'uomo rispetto a *N. asteroides*, ma è più virulenta e dissemina più frequentemente. *N. pseudobrasiliensis* è più frequentemente associata a una malattia invasiva, mentre *N. brasiliensis* è generalmente associata a infezione limitata alla cute. *N. transvalensis* è associata a infezioni polmonari o sistemiche in pazienti immunocompromessi o a un actinomicetoma, una malattia progressiva e indolente della cute e dei tessuti molli caratterizzata da noduli e formazione di tragitti fistolosi.

EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti vengono diagnosticati approssimativamente 1100 casi d'infezione l'anno, l'85% dei quali risulta costituito da forme polmonari e/o sistemiche. L'incidenza annua è di circa 0,375 casi ogni 100 000 soggetti. La malattia è più comune negli adulti che nei bambini, nei maschi più che nelle femmine. Praticamente tutti i casi sono sporadici, sebbene siano state segnalate epidemie associate a contaminazione in ambito ospedaliero, tramite soluzioni o strumenti iniettivi. La diffusione da persona a persona non è documentata e non è noto alcun andamento stagionale.

Il rischio di malattia polmonare o disseminata è maggiore nei soggetti con deficit dell'immunità cellulo-mediata, soprattutto in associazione con linfomi, trapianto, terapia steroidea o AIDS. L'incidenza è circa 140 volte maggiore rispetto alla popolazione generale nei soggetti affetti da AIDS e circa 340 volte maggiore nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo. Per quanto riguarda i soggetti affetti da AIDS, la nocardiosi colpisce in genere pazienti con una conta di linfociti T CD4+ <250/μl. La nocardiosi è stata anche associata a proteinosi alveolare polmonare, a tubercolosi e ad altre malattie da micobatteri, a malattia granulomatosa cronica, a deficit di interleuchina 12 e al trattamento con anticorpi monoclonali e *tumor necrosis factor*. Ogni bambino con nocardiosi e nessuna

causa nota di immunodepressione deve essere sottoposto a esami di approfondimento per stabilire la funzionalità del sistema fagocitario respiratorio.

L'actinomicetoma associato a *N. brasiliensis*, *N. asteroides*, *N. otitidiscaviarum* e *N. transvalensis* è più frequente nelle regioni tropicali e subtropicali, soprattutto in Messico, in America centrale e meridionale, Africa e India. Il più importante fattore di rischio di micetoma è il frequente contatto con il suolo e con le sostanze vegetali.

ANATOMIA PATOLOGICA E PATOGENESI

La polmonite e la malattia disseminata risultano entrambe conseguenti all'inalazione di frammenti di miceli. Il reperto istologico caratteristico è un ascesso con un'estesa infiltrazione neutrofila e necrosi marcata; un tessuto di granulazione di solito circonda le lesioni, mentre la fibrosi estesa e l'incapsulamento sono poco comuni. Il micetoma da nocardia è caratterizzato da un'infiammazione suppurativa con formazione di un tramite fistoloso. Occasionalmente, nei preparati istologici, si possono osservare dei granuli, ossia microcolonie costituite da masse dense di filamenti batterici che si estendono radialmente da un nucleo centrale. Tali granuli si ritrovano frequentemente nel materiale proveniente dalle lesioni del micetoma ma quasi mai si riscontrano nelle lesioni delle altre forme di nocardiosi. Le nocardie sono di rado isolate nello stesso paziente in associazione con altri patogeni a crescita lenta come funghi e micobatteri.

Le nocardie hanno sviluppato una serie di proprietà che le rendono capaci di sopravvivere all'interno dei fagociti. Queste comprendono la neutralizzazione degli agenti ossidanti, la prevenzione della fusione del fagosoma con i lisosomi e la prevenzione dell'acidificazione dei fagosomi. I neutrofili che fagocitano il microrganismo sono in grado di arrestarne la crescita, ma non di ucciderlo: è l'immunità cellulo-mediata che svolge un ruolo importante nel controllo e nell'eliminazione definitiva delle nocardie.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Malattia polmonare La polmonite, la più frequente manifestazione della nocardiosi a carico del tratto respiratorio, è tipicamente subacuta; nel momento che si manifesta i sintomi sono generalmente già presenti da giorni o settimane. Nei pazienti immunocompromessi l'esordio può presentarsi in forma più acuta. La tosse è intensa con emissione di piccole quantità di espettorato denso e purulento, non maleodorante. Abituali sono febbre, anoressia, calo ponderale e malessere, mentre dispnea, dolore pleurico ed emottisi sono di più raro riscontro. Nel corso di varie settimane possono essere osservati periodi di remissione e di esacerbazione della sintomatologia. Le immagini radiografiche possono essere varie, ma alcune sono assai suggestive di polmonite da *Nocardia*. Gli infiltrati sono variabili per dimensioni e sono tipicamente almeno di moderata densità. Sono comuni noduli singoli o multipli (Figg. 155-1 e 155-2) che a volte mimano la presenza di metastasi. Gli infiltrati e i noduli tendono a cavitarsi (Fig. 155-2). In un terzo dei casi è presente empiema.

La malattia polmonare può diffondersi direttamente dai polmoni e coinvolgere i tessuti adiacenti causando pericardite, mediastinite e sindrome della vena cava superiore. Laringiti, tracheiti e bronchiti da nocardia sono di più raro riscontro rispetto alla polmonite e generalmente si presentano con masse nodulari o granulomatose. Sono stati riportati pochi casi di sinusite.

Le nocardie vengono a volte isolate dall'espettorato di pazienti senza apparente sintomatologia morbosa. Questi pazienti presentano in genere malattie polmonari croniche con alterazioni parenchimali o delle vie aeree e non richiedono necessariamente un trattamento per la nocardiosi (vedi oltre, "Diagnosi").

Manifestazioni extrapolmonari Nella metà dei casi di nocardiosi polmonare la malattia si sviluppa al di fuori del polmone. Un interessamento polmonare non è riscontrabile solo in un quinto dei pazienti con malattia disseminata. La più comune sede di disseminazione è il cervello. Altre comuni sedi di disseminazione sono la cute e le strutture di supporto, reni, ossa e muscoli, ma praticamente ogni organo può venire interessato. Peritoniti ed epididimo-orchiti sono state recentemente descritte. Le nocardie sono state isolate dal sangue in alcuni casi di polmonite, malattia disseminata o infezioni da catetere venoso centrale. L'endocardite da *Nocardia* è un'eventualità rara potendo interessare le valvole sia native sia protesiche.

La tipica manifestazione della malattia extrapolmonare è un ascesso subacuto. In una minoranza degli ascessi localizzati al di fuori del polmone e del sistema nervoso centrale (SNC) si possono formare fistole con emissioni di piccole quantità di pus. Nei casi di infezione del SNC si trovano di solito uno o più ascessi, spesso localizzati nella regione sopratentoriale e multiloculati (Fig. 155-3), che tendono ad aprirsi nei ventricoli e nello spazio subaracnoideo. I segni e i sintomi hanno un andamento più torpido rispetto agli altri casi di ascessi cerebrali batterici. Le meningiti, causate da ascessi adiacenti, non sono comunque di frequente riscontro e l'isolamento della nocardia dal liquor non è mai facile.

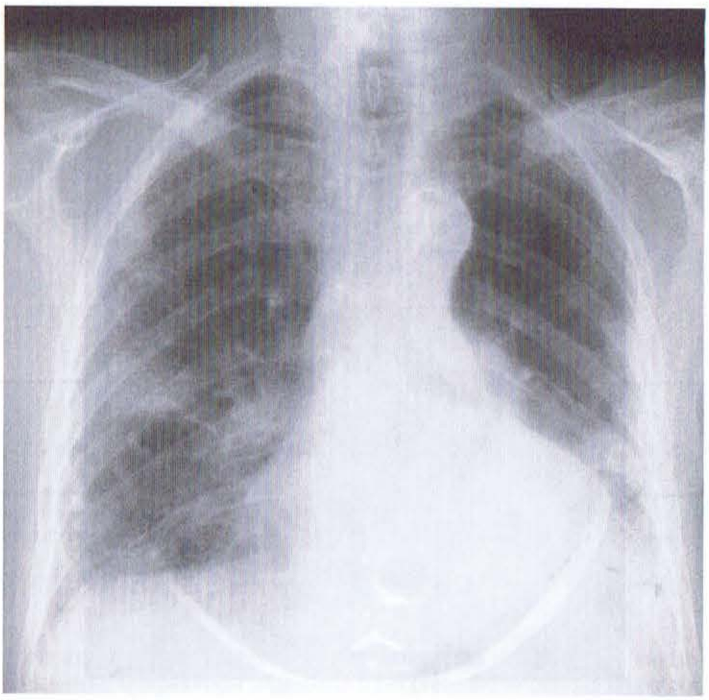


FIGURA 155-1 Polmonite da *Nocardia*. Infiltrati nodulari sono presenti nei campi polmonari medi di entrambi i lati.

Infezione dovuta all'inoculazione transcutanea La malattia che deriva dall'inoculazione transcutanea si può manifestare con una delle tre forme seguenti: cellulite, sindrome linfocutanea o micetoma.

Di solito la *cellulite* compare 1-3 settimane dopo un'evidente lesione cutanea e spesso vi è una contaminazione della ferita con il terriccio. La cellulite subacuta con presenza di dolore, edema, eritema e calore si manifesta in giorni o settimane. Le lesioni sono in genere consistenti e non flut-

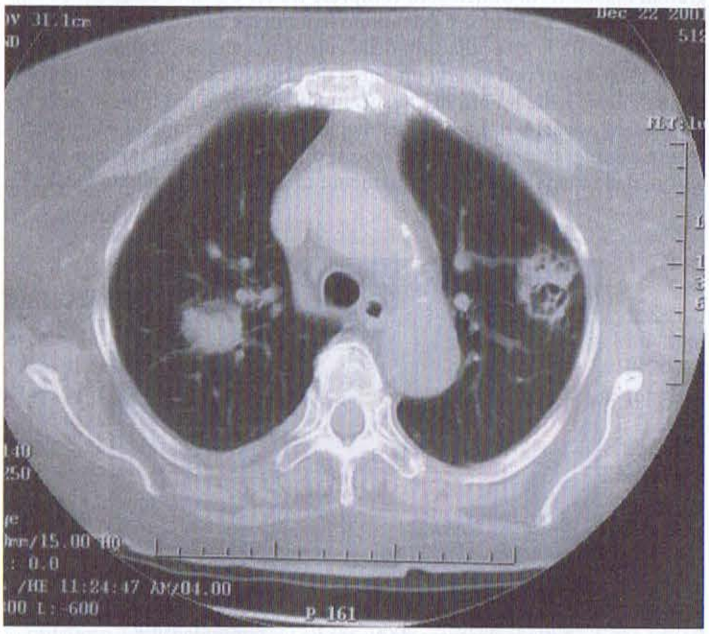


FIGURA 155-2 Polmonite da *Nocardia*. Immagine TC che mostra la presenza di noduli bilateralmente, con una cavitazione nel nodulo del polmone sinistro.

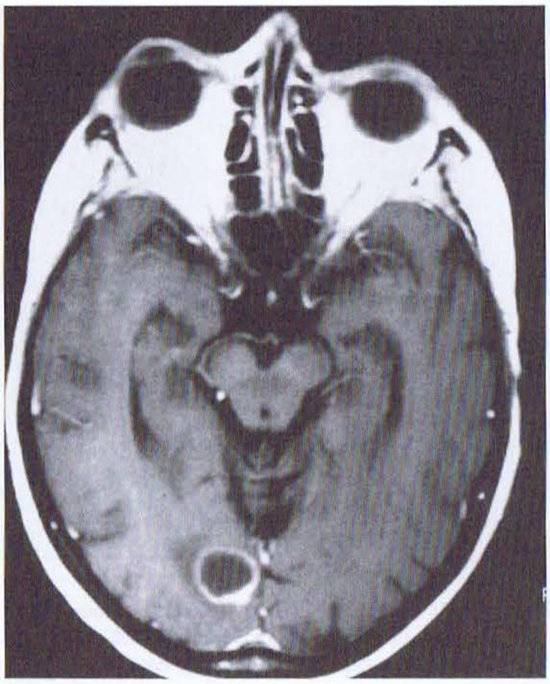


FIGURA 155-3 **Ascesso da nocardia** nell'emisfero cerebellare destro.

tuanti. La malattia può progredire e coinvolgere i muscoli sottostanti, i tendini, le ossa o le articolazioni. La disseminazione avviene raramente. *N. brasiliensis* è la specie più frequentemente isolata, ma *N. asteroides* è spesso isolata da soggetti che vivono in climi freddi.

La *malattia linfocutanea* in genere esordisce come una lesione piodermica nel sito di inoculazione, con un'ulcerazione centrale con drenaggio di materiale purulento o color miele. I noduli sottocutanei possono essere presenti lungo le vie linfatiche che drenano la lesione primaria. La forma linfangitica è simile apparentemente alla sporotricosi linfocutanea (Cap. 199). La maggior parte dei casi di sindrome linfocutanea è dovuta a *N. brasiliensis*.

L'*actinomicetoma* (Fig. 155-4) di solito inizia come una tumefazione nodulare, a volte nella sede di un trauma locale. Le lesioni, tipicamente, si sviluppano sui piedi o sulle mani, ma possono interessare la parte posteriore del collo, la parte superiore del dorso, la testa e altre sedi. Il nodulo va infine incontro a rottura e si forma una fistola. Alla formazione di questa prima fistola ne seguono altre. Le fistole hanno un andamento fluttuante, con nuove fistole che si formano e le altre che scompaiono. La secrezione, che può essere anche ematica, è di tipo sieroso o purulento e spesso contiene granuli biancastri di dimensioni comprese tra 0,1 e 2 mm, costituiti da ammassi di miceli. Le lesioni si estendono lentamente lungo i piani fasciali fino a interessare le aree adiacenti della cute, il tessuto sottocutaneo e l'osso. Dopo mesi o anni può esservi un'estesa deformazione della parte colpita. Il dolore è lieve nelle lesioni dei tessuti molli, mentre è più intenso nelle lesioni ossee e articolari. La sintomatologia sistemica è modesta o completamente assente. Raramente l'infezione si diffonde dall'actinomicetoma e le lesioni delle mani e dei piedi solitamente causano solo invalidità locale. Le

FIGURA 155-4 **Actinomicetoma da *Nocardia*** presentante i tipici caratteri tra cui edema, multiple fistolizzazioni e coinvolgimento del piede. (*Immagine fornita da Amor Khachemoune e Ronald O. Perelman, New York University School of Medicine.*)

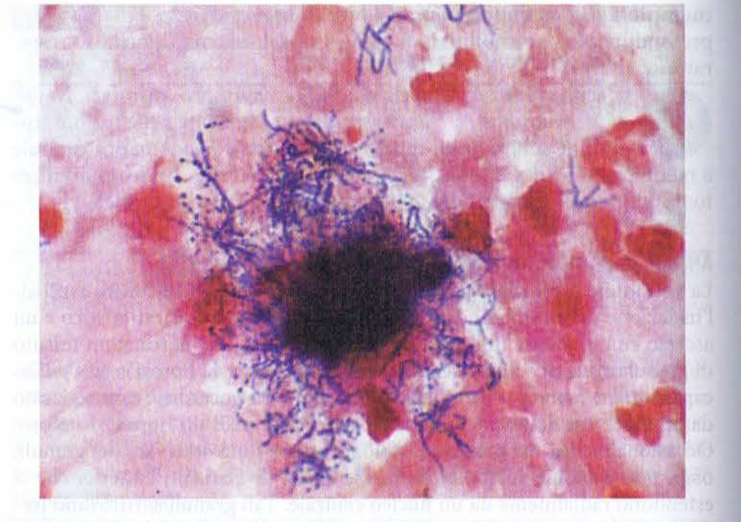


FIGURA 155-5 **Campione di espettorato di un paziente con nocardiosi polmonare (colorazione di Gram).** (*Immagine fornita da Charles Cartwright e Susan Nelson, Hennepin County Medical Centre, Minneapolis, MN.*)

lesioni localizzate al capo, al collo e al tronco possono invece diffondere localmente e interessare gli organi profondi con conseguente grave invalidità e morte.

Infezioni dell'occhio Le specie di *Nocardia* (in particolare *N. asteroides*) sono causa infrequente di cheratite subacuta, conseguente a traumi oculari. Endoftalmiti da *Nocardia* si possono sviluppare in seguito a interventi chirurgici sull'occhio. In una casistica le nocardie sono state isolate in più della metà delle endoftalmiti (confermate dall'esame colturale) insorte in seguito a interventi per rimozione della cataratta. Endoftalmiti possono anche verificarsi nel corso di malattia disseminata. Sono state infine descritte infezioni da *Nocardia* a carico delle ghiandole lacrimali.

DIAGNOSI

La prima tappa è l'osservazione nell'espettorato o nel pus di filamenti Gram-positivi, ricurvi, ramificati e di aspetto granuloso, dello spessore di 1 μm e di lunghezza di 50 μm (Fig. 155-5). La maggior parte delle nocardie sono acido-resistenti all'esame diretto dello striscio, se viene utilizzato un acido debole per la decolorazione (per es., Kinoyoun modificata, Ziehl- Neelsen o Fite-Faraco). I microrganismi spesso si impregnano con i metodi di colorazione argentica. Le nocardie crescono lentamente; le colonie possono richiedere fino a 2 settimane per divenire visibili e possono non mostrare il loro aspetto caratteristico per più di 4 settimane. Alcuni tipi di emocolture possono facilitarne la crescita, che viene ulteriormente incrementata se le emocolture sono incubate in aerobiosi per 4 settimane e vengono allestite subcolture. La crescita di *Nocardia* è diversa da quella dei più comuni patogeni e per questo il laboratorio di microbiologia dev'essere sempre informato quando se ne sospetti la presenza, così che la probabilità di identificazione sia maggiore. *Nocardia* è tra i pochi microrganismi aerobi che possono utilizzare la paraffina come fonte di carbonio e questo aspetto può essere sfruttato quando l'isolamento viene fatto da colture miste.

Spesso nei casi di polmonite l'espettorato è negativo e, se la diagnosi non può essere effettuata valutando lesioni più accessibili, è necessario procedere alla broncoscopia e all'agoaspirazione. L'aspirazione transtracheale dovrebbe tuttavia essere evitata, perché frequentemente è responsabile dello sviluppo di una cellulite da *Nocardia* nei tessuti circostanti la puntura.

Tutti i pazienti con nocardiosi polmonare devono essere valutati raccogliendo un'accurata anamnesi ed eseguendo un esame obiettivo attento, al fine di valutare la possibilità di disseminazione. I sintomi e i segni suggestivi richiedono approfondimenti diagnostici. La tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM), con o senza mezzo di contrasto, devono essere eseguite se sono presenti segni e sintomi indicativi di un coinvolgimento cerebrale, ma alcuni studiosi, tuttavia, raccomandano una valutazione dell'encefalo in qualsiasi caso di patologia polmonare o disseminata.

Se vi è un'indicazione clinica, i campioni di liquor o di urina devono essere concentrati e poi messi in coltura. Nei casi di actinomicetoma è necessario ricercare accuratamente i granuli nelle secrezioni. Le particelle so-

spette devono essere lavate in soluzione fisiologica, esaminate al microscopio e coltivate.

L'isolamento di nocardie dall'espettorato o dal sangue può rappresentare solo una colonizzazione, un'infezione transitoria o una contaminazione. Nei casi tipici di colonizzazione del tratto respiratorio, le preparazioni colorate con il metodo di Gram sono negative e le colture non sempre risultano positive. Una coltura positiva dall'espettorato di un paziente immunosoppresso indica di solito infezione. L'isolamento di nocardie da un soggetto immunocompetente, che non mostra in apparenza alcuna patologia legata a tale microrganismo, richiede in prima istanza un'osservazione molto accurata del paziente senza che venga intrapresa alcuna terapia. Il trattamento antibiotico va invece somministrato a quei soggetti che presentano deficit nei meccanismi di difesa legati all'ospite, fattore che incrementa il rischio di sviluppare una nocardiosi.

TABELLA 155-1 TERAPIA DELLA NOCARDIOSI

Malattia	Durata	Farmaci (dose giornaliera)[a]
Polmonare o sistemica		Terapia sistemica
Difese immunitarie integre	6-12 mesi	Orale
Difese immunitarie insufficienti	12 mesi[b]	1. Trimetoprim (10-20 mg/kg) e sulfametossazolo (50-100 mg/kg)
Malattie del sistema nervoso centrale	12 mesi[c]	2. Minociclina (200-400 mg) 3. Linezolid (1200 mg)
Cellulite, sindrome linfocutanea	2 mesi	Parenterale 1. Amikacina (10-15 mg/kg)
Osteomielite, artrite, laringite, sinusite	4 mesi	2. Cefotaxime (6 g), ceftizoxime (6 g), ceftriaxone (1-2 g), imipenem (2 g)
Actinomicetoma	6-12 mesi dopo la guarigione clinica	
Cheratite	Locale: fino alle guarigione evidente	1. Gocce di sulfamidico 2. Gocce di amikacina
	Sistemica: fino a 2-4 mesi dopo evidente guarigione	Farmaci per la terapia sistemica indicati sopra

[a] Per ogni categoria, le alternative sono elencate in ordine di preferenza.
[b] In alcuni pazienti affetti da AIDS o malattie croniche granulomatose, la terapia per le malattie polmonari o sistemiche deve essere continuata per tutta la vita.
[c] Se la lesione del sistema nervoso centrale è stata escissa, la durata della terapia può essere ridotta a 6 mesi.

Le specie di *Nocardia* sono difficili da tipizzare attraverso test biochimici standard. Il Clinical and Laboratory Standard Institute ha pubblicato un metodo di microdiluizione in brodo per *Nocardia*, ma è necessario avere esperienza di nocardie e praticare test per il controllo della qualità per ottenere risultati affidabili. Gli isolamenti ottenuti da pazienti con malattia sistemica o severa dovrebbero essere inviati a un laboratorio di riferimento per l'identificazione definitiva e l'esecuzione dell'antibiogramma.

Numerosi test diagnostici presuntivi sono stati studiati per identificare le infezioni da *Nocardia*, tra cui test per la ricerca di anticorpi, di metaboliti prodotti da *Nocardia* e del DNA di *Nocardia*. Nessuno di questi metodi è attualmente pronto per essere utilizzato nella pratica clinica.

T NOCARDIOSI

I sulfamidici sono i farmaci di scelta per la nocardiosi **(Tab. 155-1)**. La combinazione di trimetoprim (TMP) e sulfametossazolo (SMX) è probabilmente equivalente ai sulfamidici; l'associazione TMP-SMX è equivalente o, secondo alcuni, forse leggermente più efficace, ma può provocare, anche se raramente, tossicità ematologica. Inizialmente devono essere somministrati da 10 a 20 mg/kg di TMP e da 50 a 100 mg/kg di SMX al giorno in due dosi. Successivamente la dose giornaliera può essere ridotta a 5 mg/kg per il TMP e a 25 mg/kg per il SMX. In casi difficili, i livelli dei sulfamidici devono essere misurati e i dosaggi aggiustati per mantenere le concentrazioni sieriche tra 100 e 150 μg/ml. Nei soggetti allergici ai sulfamidici, la desensibilizzazione generalmente permette di continuare la terapia con questi farmaci efficaci ed economici.

La minociclina, da somministrare per via orale alla dose di 100-200 mg due volte al giorno, è il miglior farmaco alternativo. Le altre tetracicline sono di solito inefficaci. Linezolid sembra essere attivo *in vitro* e si è dimostrato efficace in alcuni casi nella pratica clinica. Le infezioni causate da *N. nova* possono essere trattate con eritromicina (da 500 a 750 mg 4 volte al giorno) e/o ampicillina (1 g 4 volte al giorno), ma altre specie di *Nocardia* sono generalmente resistenti a entrambi i farmaci. Amoxicillina (500 mg) in associazione con acido clavulanico (125 mg) 3 volte al giorno si è dimostrata efficace in alcuni casi, ma deve essere evitata nei casi di infezione da *N. nova*, nella quale l'acido clavulanico induce la produzione di β-lattamasi. Ofloxacina (400 mg bid) e claritromicina (500 mg bid) si sono dimostrate entrambe efficaci in alcuni casi.

L'amikacina, a dosi di 5-7,5 mg/kg ogni 12 ore, è il farmaco migliore per la somministrazione parenterale. I livelli sierici devono essere monitorati, in caso di terapia prolungata, nei pazienti con insufficienza renale e nelle persone anziane. I β-lattamici di nuova generazione, quali cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone e imipenem, sono generalmente attivi. Questi farmaci potrebbero essere meno attivi nel caso di infezioni da *N. farcinica*.

N. farcinica differisce *in vitro* da quasi tutte le altre nocardie per la resistenza alle cefalosporine nella maggior parte dei casi e all'imipenem in un quinto dei casi. *N. pseudobrasiliensis* è spesso resistente a minociclina o amoxicillina/acido clavulanico e sensibile a ciprofloxacina o claritromicina. *N. transvalensis* sta mostrando un'aumentata resistenza a molti agenti antimicrobici, come amikacina, tobramicina, cefotaxime, ceftriaxone, amoxicillina/acido clavulanico. *N. nova in vitro* appare sensibile ad ampicillina ed eritromicina, ma produce β-lattamasi naturalmente o in presenza di un β-lattamico.

L'impiego di SMX e TMP per la prevenzione della malattia da *Pneumocystis* o infezioni del tratto urinario in popolazioni ad alto rischio sembra in grado di ridurre anche il rischio di nocardiosi. Tuttavia, l'incidenza di nocardiosi è bassa, al punto che non è indicata alcuna profilassi.

Nei pazienti affetti da nocardiosi che necessitano di terapia immunosoppressiva per una patologia sottostante o per prevenire il rigetto di un organo trapiantato, tale terapia non deve essere interrotta. In molti casi, per il trattamento della nocardiosi sono state impiegate terapie antibiotiche combinate con due o più farmaci anche se usati in terapia singola i sulfamidici o la minociclina. Non è noto se la terapia combinata produca risultati migliori rispetto alla terapia con un singolo farmaco, mentre è chiaro come la terapia combinata produca un sensibile incremento del rischio di tossicità farmacologica. Nel trattamento di pazienti con malattia severa, alcuni esperti iniziano con una terapia di combinazione composta da TMP-SMX, amikacina e ceftriaxone o imipenem. Se inizialmente viene utilizzata una combinazione di farmaci, una volta ottenuto un miglioramento clinico, che in genere avviene entro una o due settimane di trattamento, la terapia deve essere proseguita con un singolo farmaco.

Il trattamento chirurgico delle infezioni da *Nocardia* è analogo a quello delle altre infezioni batteriche. Un ascesso cerebrale, aggredibile chirurgicamente, deve essere aspirato, drenato o escisso se la diagnosi è incerta, se è di grandi dimensioni e se non risponde alla chemioterapia. Ascessi cerebrali piccoli o inaccessibili dovrebbero essere trattati tramite terapia medica; il miglioramento clinico dovrebbe essere evidente entro 1-2 settimane. La risoluzione anatomica è successiva al miglioramento clinico e deve essere monitorata con ripetuti controlli radiologici.

La terapia antibiotica è di solito sufficiente per il trattamento dell'actinomicetoma da *Nocardia*. Nei casi di malattia grave o estesa, il drenaggio o l'escissione dei tessuti maggiormente colpiti può facilitare la guarigione ma, se possibile, la struttura e la funzione degli organi devono essere preservate.

Poiché l'infezione da *Nocardia* tende a recidivare (soprattutto nei pazienti con malattia granulomatosa cronica), la terapia antibiotica deve essere mantenuta a lungo. Se la malattia è inusualmente estesa, se il paziente è immunosoppresso o se tarda la risposta alla terapia, i trattamenti vanno proseguiti più a lungo di quanto riportato nella tabella 155-1.

La mortalità per nocardiosi polmonare o disseminata, senza coinvolgimento del SNC, è inferiore al 5%. La malattia localizzata al SNC aumenta il rischio di morte. I pazienti devono essere monitorati attentamente per almeno 6 mesi dopo la sospensione della terapia.

BIBLIOGRAFIA

BROWN-ELLIOTT BA et al: Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 19:259, 2006

CHOUCIÑO C et al: Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 23:1012, 1996

FABRE S et al: Primary cutaneous *Nocardia otitidiscaviarum* infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. J Rheumatol 32:2432, 2005

FILICE GA: Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. J Lab Clin Med 145:156, 2005

LALITHA P et al: Postcataract endophthalmitis in South India incidence and outcome. Ophthalmology 112:1884, 2005

PALMER DL et al: Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. Medicine 53:391, 1974

Poonwan N et al: Characterization of clinical isolates of pathogenic *Nocardia* strains and related actinomycetes in Thailand from 1996 to 2003. Mycopathologia 159:361, 2005

Routh JC et al: Epididymo-orchitis and testicular abscess due to *Nocardia asteroides* complex. Urology 65:591, 2005

Rupprecht TA, Pfister HW: Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. Eur J Neurol 12:536, 2005

Uttamchandani RB et al: Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. Clin Infect Dis 18:348, 1994

156 Actinomicosi

Thomas A. Russo

L'actinomicosi è un'infezione batterica lentamente progressiva e torpida causata da batteri anaerobi o microaerofili, appartenenti per la maggior parte al genere *Actinomyces*, che colonizzano il cavo orale, il colon e la vagina. L'alterazione della mucosa può favorire la diffusione dell'infezione potenzialmente in qualsiasi distretto corporeo. In vivo, gli actinomiceti crescono formando caratteristiche masserelle dette *granuli di zolfo*. Le manifestazioni cliniche dell'actinomicosi sono numerosissime. L'actinomicosi era comune nell'era preantibiotica, mentre ora è meno frequente e pertanto anche il suo riconoscimento è meno tempestivo. L'actinomicosi è stata definita la malattia maggiormente mal diagnosticata e si dice che nessuna malattia viene così spesso non riconosciuta da medici esperti, perciò la sfida diagnostica rimane ancora aperta.

Tre condizioni cliniche dovrebbero indurre il sospetto diagnostico di questa peculiare infezione: 1) la concomitanza di cronicizzazione, estensione oltre i limiti anatomici tissutali e formazione di masse pseudotumorali; 2) la formazione di un tragitto fistoloso che va incontro a spontanee guarigioni e recidive; 3) l'incompleta guarigione o la recidiva dell'infezione in seguito a un ciclo di trattamento di breve durata, il che dimostra la necessità di un trattamento prolungato per le forme di actinomicosi inveterata. È necessario essere consapevoli dello spettro completo della malattia per accelerare la diagnosi e il trattamento e per ridurre gli interventi chirurgici, la morbilità e la mortalità, che sono ancora troppo frequenti.

AGENTI EZIOLOGICI

L'actinomicosi è causata più comunemente da *A. israelii*. *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. meyeri*, *A. gerencseriae* e *Propionibacterium propionicum* sono agenti accertati ma meno comuni. La maggior parte delle infezioni da actinomiceti, se non tutte, è polimicrobica. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacteriaceae* e le specie di *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* vengono comunemente isolati con gli actinomiceti, in varie combinazioni secondo la sede di infezione. Il contributo di queste specie alla patogenesi dell'actonomicosi è dubbio.

Il sequenziamento comparativo del gene 16S rRNA ha portato all'identificazione di un elenco in accrescimento di *Actinomyces* spp., attualmente ammontanti a 92. I dati in aumento indicano *A. europaeus*, *A. neuii*, *A. radingae*, *A. graevenitzii*, *A. turicensis*, *A. cardiffensis*, *A. houstonensis*, *A. hongkongensis* e *A. funkei* come ulteriori agenti di actinomicosi umana.

EPIDEMIOLOGIA

L'actinomicosi non ha limiti geografici e si manifesta durante tutta la vita, con un picco di incidenza nelle decadi intermedie. I maschi presentano un'incidenza tre volte maggiore rispetto alle femmine, forse a causa di una minore igiene dentale e/o per una maggiore frequenza di traumi. I fattori che probabilmente hanno contribuito alla diminuzione dell'actinomicosi dall'avvento degli antibiotici includono un miglioramento dell'igiene dentale e l'inizio del trattamento antimicrobico prima che la malattia si sviluppi completamente. Gli individui che non si prendono cura della propria salute possono essere, dunque, a maggior rischio.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Perché l'actinomicosi si possa sviluppare è necessaria l'alterazione delle barriere mucose, che permette all'actinomicete di invadere i tessuti al di là del suo habitat endogeno (cavo orale, tratto gastrointestinale inferiore e apparato genitourinario femminile). L'evento critico nello sviluppo dell'actinomicosi è la lesione della barriera mucosa. Tale lesione può favorire lo sviluppo di sovrainfezioni a livello locale. Una volta stabilita, l'actinomicosi si diffonde per contiguità, in maniera lenta e progressiva, non interessando i piani tissutali. Benché l'infiammazione acuta possa inizialmente svilupparsi nella sede di infezione, il segno dell'actinomicosi è la caratteristica fase cronica e indolente che si manifestata con lesioni che generalmente appaiono come indurimenti singoli o multipli. Si sviluppa una necrosi centrale costituita da neutrofili e granuli sulfurei e questa è di per sé diagnostica. Le pareti fibrotiche della massa sono tipicamente descritte come "di legno". I fattori responsabili batterici e/o dell'ospite non sono stati identificati. Nel tempo, si sviluppano tragitti fistolosi diretti alla cute, agli organi adiacenti o alle ossa. In rari casi possono capitare disseminazioni ematogene a distanza. Come detto in precedenza, queste caratteristiche peculiari dell'actinomicosi la rendono simile a una neoplasia maligna, con cui è spesso confusa.

Corpi estranei sembrano facilitare l'infezione. L'actinomicosi pelvica si associa spesso all'utilizzo dei dispositivi intrauterini anticoncezionali (IUD, *intrauterine device*). Inoltre, sempre più di frequente vengono descritti casi di actinomicosi nei soggetti con infezione da HIV, nei pazienti trapiantati e in quelli sottoposti a radio o chemioterapia. Probabilmente in questo gruppo di pazienti le lesioni ulcerative della mucosa (causate, per es., dal virus herpes simplex o dal citomegalovirus) e l'immunodepressione favoriscono lo sviluppo dell'actinomicosi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Malattia cervicofacciale orale L'actinomicosi, il più delle volte, si localizza a livello della bocca, del collo o della faccia e si manifesta generalmente come una tumefazione dei tessuti molli, come un ascesso o come una massa, ed è spesso confusa con una neoplasia. L'angolo della mandibola è la sede più frequentemente interessata, ma la diagnosi di actinomicosi deve essere sempre presa in considerazione per qualsiasi lesione o infezione recidivante della testa o del collo (Cap. 31). La malattia si può manifestare anche con otite, sinusite e canaliculite. Dolore, febbre e leucocitosi non sempre sono presenti. L'estensione per contiguità, al cranio, alle vertebre cervicali o al torace, è un evento possibile.

Malattia toracica L'actinomicosi toracica generalmente ha un decorso torpido e progressivo, con interessamento del parenchima polmonare e/o dello spazio pleurico. Il dolore toracico, la febbre e la perdita di peso sono frequenti. La tosse, quando presente, non è sempre produttiva. L'aspetto radiologico più tipico consiste in una lesione espansiva o in una polmonite. Il reperto TC può consistere in un'area centrale di attenuazione del segnale circondata da un'intensificazione del contrasto "ad anello". Si possono anche osservare lesioni cavitarie e adenopatia ilare. In più del 50% dei casi sono presenti ispessimento pleurico, versamento o empiema (Fig. 156-1); è rara, invece, la formazione di noduli polmonari e di lesioni endobronchiali. Le lesioni polmonari suggestive di actinomicosi sono quelle che attraversano le scissure o la pleura; oppure quando vi è un interessamento del mediastino, dell'osso contiguo o della parete toracica e quando si formano fistole. In assenza di questi reperti, l'actinomicosi toracica può essere confusa con una neoplasia o con una polmonite a eziologia più comune.

L'infezione mediastinica non è frequente; di solito ha origine da un'estensione toracica della malattia, più raramente da una perforazione esofagea, da un trauma, dalla malattia cervicofacciale o da quella addominale. Le strutture del mediastino e il cuore possono essere interessate in vario modo; di conseguenza i quadri clinici possibili sono diversi. Sono stati descritti casi di endocarditi primitive e infezioni a livello mammario.

Malattia addominale L'actinomicosi addominale presenta considerevoli problemi diagnostici. Di solito passano mesi o anni dall'evento scatenante (per es., appendicite, diverticolite, malattia ulcerosa peptica, perforazione da corpo estraneo, chirurgia intestinale o propagazione da malattia pelvica associata a IUD) al riconoscimento clinico della malattia. Qualsiasi organo, regione o spazio addominale può essere interessato dalla malattia, per la propagazione del liquido peritoneale e/o per l'estensione diretta dell'infezione dalla localizzazione primaria. La malattia di solito si presenta come un ascesso, una massa solida, o una lesione mista che è spesso fissa sui piani sottostanti e confusa con un tumore. All'esame TC, si può notare un'intensificazione del contrasto, di regola eterogeneo, con ispessimento del tratto intestinale contiguo. Possono svilupparsi fistole con la parete addominale, la regione perianale o fra l'intestino e altri organi,

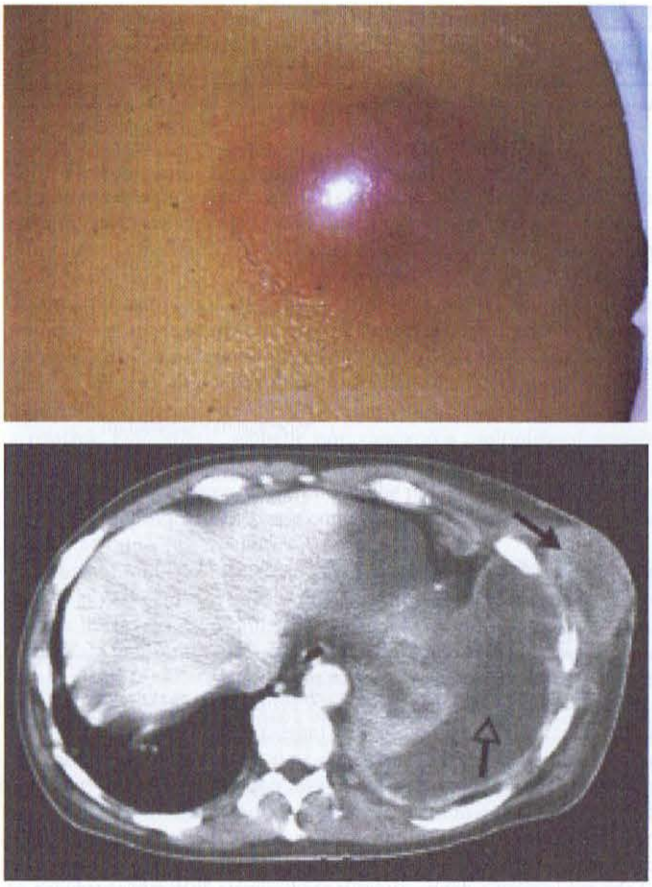


FIGURA 156-1 Actinomicosi toracica. ***In alto:*** Lesione solida della parete toracica come estensione di un'infezione polmonare. ***In basso:*** Infezione polmonare complicata da un empiema (*freccia vuota*) e dall'estensione alla parete toracica (*freccia piena*). (*Per gentile concessione del dottor C. B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo.*)

simulando una malattia infiammatoria intestinale (Cap. 289). Una malattia recidivante, una ferita o una fistola che non guariscono fanno pensare all'actinomicosi.

L'infezione epatica generalmente si manifesta con uno o più ascessi o masse (Fig. 156-2). La malattia localizzata esclusivamente al fegato presumibilmente si sviluppa per via ematogena da focolai lontani non evidenti clinicamente. Le più recenti tecniche di diagnostica per immagini e le nuove tecniche percutanee hanno aumentato le possibilità di diagnosi e quindi di terapia.

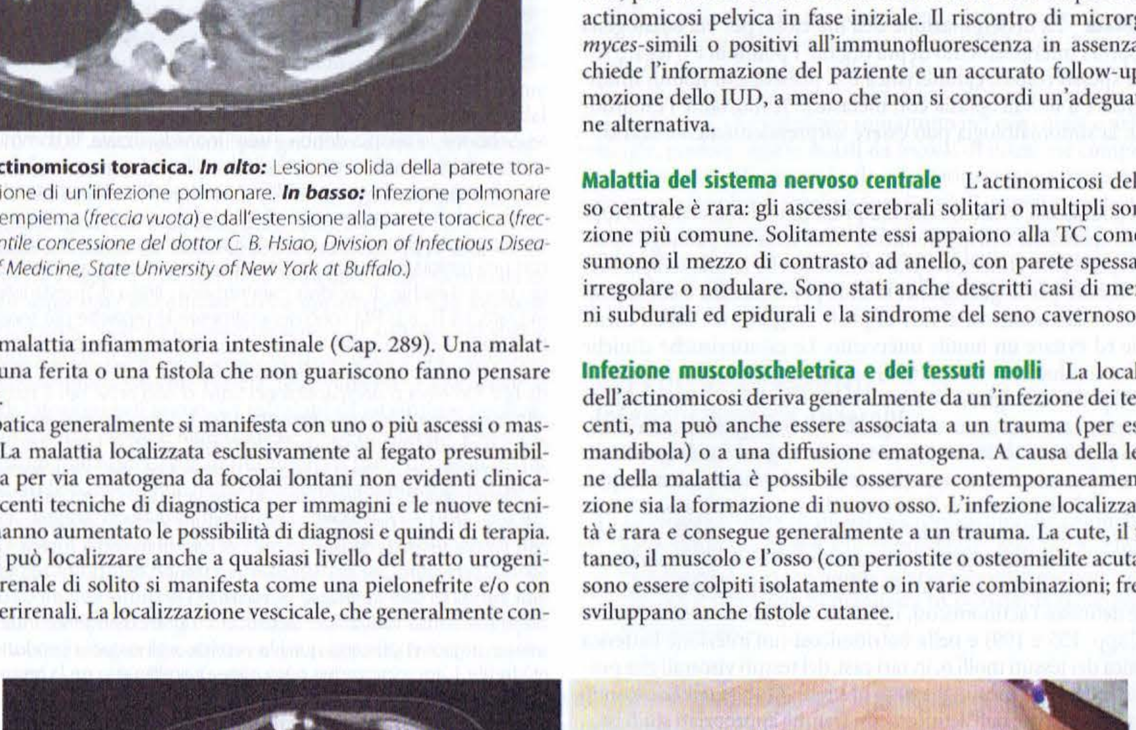
L'infezione si può localizzare anche a qualsiasi livello del tratto urogenitale; la malattia renale di solito si manifesta come una pielonefrite e/o con ascessi renali e perirenali. La localizzazione vescicale, che generalmente consegue alla malattia pelvica, può determinare ostruzione ureterale e la formazione di fistole con l'intestino, la cute o l'utero. *Actinomyces* può essere identificato nelle urine con colorazioni e colture appropriate.

Malattia pelvica La localizzazione pelvica dell'actinomicosi è spesso associata all'utilizzo di IUD. Quando uno IUD è *in situ* o è stato recentemente rimosso, la presenza di sintomi a livello pelvico dovrebbe prontamente indurre a prendere in considerazione la diagnosi di actinomicosi. Il rischio, benché non quantificato, sembra essere basso. La malattia si sviluppa raramente se il dispositivo viene lasciato in sede per un tempo inferiore a un anno; con il progredire del tempo il rischio aumenta. L'actinomicosi, tuttavia, si può manifestare anche mesi dopo la rimozione del dispositivo. La sintomatologia è tipicamente torpida ed è caratterizzata da febbre, perdita di peso, dolore addominale, emorragie o secrezioni vaginali. Dallo stadio iniziale della malattia – spesso un'endometrite – l'infezione di solito progredisce fino a formare una massa pelvica o un ascesso tubo-ovarico (Fig. 156-3). Sfortunatamente, poiché la diagnosi è spesso ritardata, l'infezione progredisce ulteriormente fino al quadro di "pelvi congelata", simulando una neoplasia o un'endometriosi.

Non è stato ancora dimostrato se lo screening di campioni cervicali o endometriali per microrganismi *Actinomyces*-simili possa predire – e quindi consentire di prevenire – la malattia associata a IUD. Sebbene il rischio sia minimo, le conseguenze dell'infezione sono significative. Pertanto, finché non si renderanno disponibili dati più precisi, in presenza di sintomi non ascrivibili ad altre patologie può essere opportuno rimuovere lo IUD anche se non sono stati isolati o identificati microrganismi *Actinomyces*-simili con l'immunofluorescenza. Inoltre, una volta esclusa un'infezione in fase avanzata, può essere indicato iniziare un trattamento empirico di 14 giorni per actinomicosi pelvica in fase iniziale. Il riscontro di microrganismi *Actinomyces*-simili o positivi all'immunofluorescenza in assenza di sintomi richiede l'informazione del paziente e un accurato follow-up, ma non la rimozione dello IUD, a meno che non si concordi un'adeguata contraccezione alternativa.

Malattia del sistema nervoso centrale L'actinomicosi del sistema nervoso centrale è rara: gli ascessi cerebrali solitari o multipli sono la manifestazione più comune. Solitamente essi appaiono alla TC come lesioni che assumono il mezzo di contrasto ad anello, con parete spessa che può essere irregolare o nodulare. Sono stati anche descritti casi di meningite, infezioni subdurali ed epidurali e la sindrome del seno cavernoso.

Infezione muscoloscheletrica e dei tessuti molli La localizzazione ossea dell'actinomicosi deriva generalmente da un'infezione dei tessuti molli adiacenti, ma può anche essere associata a un trauma (per es., frattura della mandibola) o a una diffusione ematogena. A causa della lenta progressione della malattia è possibile osservare contemporaneamente sia la distruzione sia la formazione di nuovo osso. L'infezione localizzata a un'estremità è rara e consegue generalmente a un trauma. La cute, il tessuto sottocutaneo, il muscolo e l'osso (con periostite o osteomielite acuta e cronica) possono essere colpiti isolatamente o in varie combinazioni; frequentemente si sviluppano anche fistole cutanee.



A B

FIGURA 156-2 Actinomicosi epatico-splenica. ***A.*** Tomografia computerizzata che mostra multipli ascessi epatici e una piccola lesione splenica dovute ad *A. israelii*. La freccia indica l'estensione al di fuori del fegato. ***Inserto:*** Colorazione di Gram del fluido ascessuale che mostra bastoncelli filamentosi Gram-positivi raggruppati. ***B.*** Formazione successiva di un tragitto fistoloso. (*Riprodotta con autorizzazione da Saad M: Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula. N Engl J Med 353: e16,2005. © 2005 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.*)

FIGURA 156-3 **Tomografia computerizzata che mostra un'actinomicosi pelvica associata a un dispositivo intrauterino anticoncezionale.** Il dispositivo è circondato dalla fibrosi endometriale (*freccia piena*); sono inoltre visibili una fibrosi paraendometriale (*punta della freccia aperta triangolare*) e un'area di suppurazione (*freccia aperta*).

Malattia disseminata La disseminazione dell'infezione per via ematogena raramente comporta l'interessamento di più organi. I polmoni e il fegato sono gli organi più spesso colpiti; caratteristica è la presenza di noduli multipli che fanno pensare a una neoplasia con metastasi. Nonostante l'estensione della malattia, la sintomatologia può essere sorprendentemente scarsa.

DIAGNOSI

La diagnosi di actinomicosi, viene raramente presa in considerazione. Troppo spesso la prima menzione dell'actinomicosi viene fatta dal patologo in seguito a un esteso intervento chirurgico. Dal momento che la sola terapia medica è spesso sufficiente per la guarigione, la sfida per il medico è considerare la possibilità di un'actinomicosi al fine di porre diagnosi nel modo meno invasivo possibile ed evitare un inutile intervento. Le caratteristiche cliniche e radiografiche che conducono al sospetto di actinomicosi sono state illustrate in precedenza. Il prelievo diagnostico si può ottenere con successo mediante agoaspirato o biopsia (attuati con o senza guida TC o ecografica), ma in alcuni casi può rendersi necessario un intervento chirurgico. La diagnosi microbiologica è comunemente attuata mediante identificazione microscopica delle cosiddette granulazioni sulfuree (costituite da un agglomerato di batteri, fosfato di calcio e materiale dell'ospite) riscontrate nel materiale purulento o nei tessuti. Raramente questi granuli vengono identificati in modo grossolano drenando i tratti fistolosi o il pus. Benché i granuli sulfurei siano una caratteristica che definisce l'actinomicosi, i granuli vengono riscontrati anche nel micetoma (Capp. 155 e 199) e nella botriomicosi (un'infezione batterica suppurativa cronica dei tessuti molli o, in rari casi, dei tessuti viscerali che produce aggregati di batteri che assomigliano ai granuli). Queste entità possono essere facilmente differenziate dall'actinomicosi tramite appropriati studi istopatologici e microbiologici. L'identificazione microbiologica degli actinomiceti viene spesso preclusa da una precedente terapia antimicrobica o dal fallimento nell'esecuzione di appropriate colture microbiologiche. Per ottimizzare il risultato, è essenziale evitare anche una singola dose di antibiotico. L'isolamento primario richiede generalmente 5-7 giorni, ma può avvenire anche dopo 2-4 settimane. Benché non di impiego routinario, il sequenziamento e l'amplificazione del gene 16S rRNA sono stati impiegati con successo per aumentare la sensibilità diagnostica. Poiché tali microrganismi sono normali componenti della flora batterica a livello del cavo orale o del tratto genitale, la loro identificazione da escreato, lavaggio bronchiolo-alveolare e secrezioni cervico-vaginali non è patognomonica in assenza di granulazioni sulfuree.

T ACTINOMICOSI

La decisione di iniziare o meno un trattamento è basata sull'esperienza clinica maturata nel corso degli ultimi 50 anni. L'actinomicosi richiede un trattamento prolungato con elevate dosi di agenti antimicrobici. La necessità di un trattamento intenso è presumibilmente dovuta alla scarsa penetrazione dei farmaci nelle masse dotate di spessa parete, comuni in questa infezione, e/o negli stessi granuli sulfurei. Sebbene la terapia debba essere individualizzata, la somministrazione endovenosa di 18-24 milioni di unità di penicillina al giorno per 2-6 settimane, seguita da una terapia orale con penicillina o amoxicillina (durata totale 6-12 mesi), è un ragionevole schema per serie infezioni e gravi malattie. Una malattia meno estesa, in particolare localizzata in regione orale o cervico-facciale, può essere curata con una terapia più breve. Se la terapia viene protratta oltre la risoluzione della fase clinica, il rischio di recidiva, caratteristica clinica di questa infezione, verrà minimizzato. La TC e la RM sono generalmente le tecniche più sensibili. Un simile approccio può essere ragionevolmente utilizzato anche per i pazienti immunocompromessi, sebbene siano stati descritti casi di refrattarietà nei soggetti con infezioni da HIV. Un elenco degli antibiotici attivi o non attivi per il trattamento di questa infezione è riportato nella **tabella 156-1**. Sebbene non sia chiaro nell'actinomicosi il ruolo dei microrganismi "compagni", molti di loro sono veri patogeni; quindi è ragionevole iniziare un regime terapeutico che copra anche questi germi.

Alcuni specialisti difendono ancora la terapia combinata medico-chirurgica; tuttavia, sempre più spesso in letteratura viene consigliato l'approccio iniziale con la sola terapia medica, anche nei casi di malattia estesa. La TC e la RM possono essere utilizzate per valutare nel tempo la risposta alla terapia. Nella maggior parte dei casi, la terapia chirurgica può essere evitata o limitarsi a una resezione più conservativa. Tale approccio è particolarmente indicato allo scopo di salvare organi importanti quali la vescica o gli organi riproduttivi nelle donne in età fertile. L'agoaspirazione percutanea combinata con la terapia antibiotica rappresenta una terapia praticabile in caso di ascesso ben circoscritto. Quando la malattia è localizzata in sedi critiche (per es., lo spazio epidurale, il sistema nervoso centrale) o quando fallisce la terapia medica, sebbene adeguata, la scelta appropriata può essere l'intervento chirurgico.

TABELLA 156-1 **TERAPIA ANTIBIOTICA APPROPRIATA E INAPPROPRIATA PER L'ACTINOMICOSI**[a]

Categoria	Farmaci
Ampia esperienza clinica di successo[b]	Penicillina: 18-24 mU/die ev ogni 4 ore, 1-2 g/die per os ogni 6 ore Eritromicina: 2-4 g/die ev ogni 6 ore, 1-2 g/die per os ogni 6 ore Tetraciclina: 1-2 g/die per os ogni 6 ore Doxiciclina: 200 mg/die ev o per os ogni 12-24 ore Minociclina: 200 mg/die ev o per os ogni 12 ore Clindamicina: 2,7 g/die ev ogni 8 ore, 1,2-1,8 g/die per os ogni 6-8 ore
Aneddotica esperienza clinica di successo	Ceftriaxone Ceftizoxime Imipenem Piperacillina - tazobactam
Farmaci che dovrebbero essere evitati	Metronidazolo Aminoglicosidi Oxacillina Dicloxacillina Cefalexina
Agenti ritenuti efficaci sulla base dell'attività in vitro	Moxifloxacina Vancomicina Linezolid Quinopristin-dalfopristin

[a] Possono essere richieste coperture addizionali per batteri concomitanti.
[b] Non sono state effettuate sperimentazioni controllate. La dose e la durata richiedono un'individualizzazione che dipende dall'ospite, dalla sede e dall'estensione dell'infezione. Come regola generale, la dose massima somministrata per via parenterale per 2-6 settimane, per una durata totale di 6-12 mesi è necessaria per infezioni serie e gravi malattie, mentre una durata più breve può essere sufficiente per una malattia meno estesa, in particolare a livello della regione orale-cervico-facciale.

BIBLIOGRAFIA

CLARRIDGE JE III, ZHANG Q: Genotypic diversity of clinical *Actinomyces* species: Phenotype, source, and disease correlation among genospecies. J Clin Microbiol 40:3442, 2002

COLMEGNA I et al: Disseminated *Actinomyces meyeri* infection resembling lung cancer with brain metastases. Am J Med Sci 326:152, 2003

KAYIKCIOGLU F et al: *Actinomyces* infection in the female genital tract. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 118:77, 2005

LECOUVET F et al: The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. Arthritis Rheum 50:2985, 2004

PULVERER G et al: Human cervicofacial actinomycoses: Microbiologic data for 1997 cases. Clin Infect Dis 37:490, 2003

RUSSO TA: Actinomycosis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2005, pp 2924–2934

157 Infezioni miste da anaerobi

Dennis L. Kasper, Ronit Cohen-Poradosu

DEFINIZIONI

I *batteri anaerobi* sono microrganismi che richiedono una ridotta tensione di ossigeno per la crescita e non si sviluppano sulla superficie dei terreni di coltura solidi in atmosfera arricchita del 10% di CO_2. I *batteri microaerofili* possono crescere invece in atmosfera contenente il 10% di CO_2, sia in condizioni di anaerobiosi sia in aerobiosi; tuttavia questi microrganismi crescono meglio in presenza di una piccola quantità di ossigeno atmosferico. I *batteri facoltativi* possono crescere in presenza e in assenza di aria. Questo capitolo descrive le infezioni causate da batteri anaerobi non sporigeni. In linea generale, gli anaerobi patogeni per l'uomo tollerano l'aria in maniera relativa. Essi, infatti, sebbene non riescano a moltiplicarsi, possono sopravvivere per 72 ore in presenza di ossigeno. Un numero veramente ristretto di anaerobi patogeni (che fanno anche parte della normale flora endogena), invece, muore dopo breve contatto con ossigeno, anche se in bassa concentrazione.

Gli anaerobi non sporigeni costituiscono parte della normale flora batterica delle superfici mucose dell'uomo e degli animali, essendo presenti soprattutto a livello del cavo orale, del tratto gastroenterico, della cute e del tratto genitale femminile (Tab. 157-1). Nella flora orale gli anaerobi sono i microrganismi commensali predominanti, variando nella loro concentrazione tra 10^9 germi/ml nella saliva e 10^{12} nella placca gengivale. Nel cavo orale il rapporto fra le concentrazioni dei batteri anaerobi e quelle dei batteri aerobi va da 1:1 sulla superficie dei denti a 1000:1 nelle tasche gengivali. I batteri anaerobi non sono individuabili in numero apprezzabile all'interno dell'intestino in condizioni normali, se non a partire dall'ileo distale; nel colon la quota di anaerobi aumenta in modo significativo, come del resto accade per la quantità totale di batteri. Per esempio, a livello del colon risiedono 10^{11}-10^{12} microrganismi per grammo di feci, con un rapporto tra germi anaerobi e aerobi pari a circa 1000:1. Nelle secrezioni dell'apparato genitale femminile vi sono circa 10^9 microrganismi per ml, con un rapporto tra germi anaerobi e aerobi pari a circa 10:1.

I batteri anaerobi rivestano un ruolo cruciale nel mantenere una situazione di equilibrio tra l'ospite e i batteri della flora endogena. Centinaia di specie di anaerobi sono state identificate come appartenenti alla normale flora batterica dell'uomo. Nelle feci, l'identificazione di almeno 500 specie diverse di anaerobi riflette il notevole polimorfismo della flora anaerobia normale e, nonostante questa enorme varietà, relativamente poche specie si isolano in corso di infezioni nell'uomo. Le infezioni da anaerobi si verificano quando l'equilibrio tra ospite e batteri viene a essere alterato. Ogni distretto dell'organismo può essere sede di infezione da parte di questi germi commensali, quando le barriere mucose o la cute sono danneggiate da interventi chirurgici, traumi, neoplasie, ischemia o necrosi, che riducono localmente il potenziale di ossidoriduzione. Poiché i distretti colonizzati dagli anaerobi contengono numerose altre specie batteriche, un'eventuale alterazione delle barriere anatomiche permette la penetrazione di molti microrganismi, dando così spesso luogo a infezioni miste con numerose specie di anaerobi associate a batteri facoltativi o microaerofili. Infezioni miste di questo tipo si verificano a livello del capo e del collo (sinusite cronica, otite media cronica, angina di Ludwig e ascessi periodontali). L'ascesso cerebrale e l'empiema sottodurale rappresentano le patologie da anaerobi più comuni a carico del sistema nervoso centrale. Gli anaerobi sono inoltre responsabili di infezioni pleuropolmonari, quali le polmoniti da aspirazione, la polmonite necrotizzante, gli ascessi e l'empiema. Gli anaerobi rivestono un ruolo importante nella genesi di diverse infezioni addominali, tra cui peritoniti, ascessi intraddominali e ascessi epatici (Cap. 121). Questi batteri sono poi isolati frequentemente in infezioni del tratto genitale femminile quali salpingiti, pelviperitoniti, ascessi tubo-ovarici, aborti settici ed endometriti (Cap. 124); infine, batteri anaerobi sono spesso causa anche di infezioni della cute, dei tessuti molli, delle ossa e in corso di setticemia.

EZIOLOGIA

La tassonomia dei batteri anaerobi si evolve rapidamente con frequenti variazioni nella denominazione, in conseguenza della scoperta di nuove relazioni tra specie batteriche. I principali cocchi Gram-positivi anaerobi patogeni sono le specie di *Peptostreptococcus*. Le specie di tale genere che risultano più frequentemente causa di infezione sono le seguenti: *Peptostreptococcus micros, P. magnus, P. asaccharolyticus, P. anaerobius* e *P. prevotii*. I clostridi (Cap. 135) sono bacilli Gram-positivi che vengono isolati da ferite, ascessi, infezioni addominali e sangue. I principali bacilli Gram-negativi anaerobi responsabili di infezioni nell'uomo sono il gruppo di *Bacteroides fragilis* e, inoltre, *Fusobacterium, Prevotella* e *Porphyromonas* spp. Un altro componente della famiglia delle Bacteriodaceae è rappresentato da *Bilophila wadsworthia*, microrganismo isolato da focolai infettivi e identificato come causa di infezioni gravi. I bacilli anaerobi, Gram-positivi e asporigeni raramente causano infezioni nell'uomo. *Propionibacterium acnes* può causare rare infezioni da corpo estraneo ed è uno dei pochi bacilli patogeni Gram-positivi non clostridi.

Il gruppo *Bacteroides fragilis* comprende i patogeni anaerobi più frequentemente isolati nelle infezioni cliniche; membri di questo gruppo sono costituenti della normale flora batterica intestinale; includono diverse specie differenti, come *B. fragilis, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus, B. uniformis, B. ovatus* e *Parabacteroides distasonis*. *B. fragilis* è il più importante isolato clinico. Tuttavia, in colture con flora batterica fecale commensale *B. fragilis* viene isolato in misura inferiore rispetto alle altre specie di *Bacterioides*.

Un secondo gruppo importante di microrganismi fenotipicamente simili fa parte della normale flora orale. Per tale motivo questi microrganismi si ritrovano in focolai settici dove sia possibile la contaminazione con la flora batterica orale. Molte di queste specie sono batteri produttori di pigmento e appartengono a due diversi generi, *Prevotella* e *Porphyromonas*; questi generi comprendono numerose specie patogene, incluse *Porphyromonas gingivalis, Porphyromonas asaccharolytica* e *Prevotella oralis*. *Porphyromonas* e *Prevotella* spp. causano infezioni localizzate che possono diffondere per contiguità.

Nelle infezioni del tratto genitale femminile, i microrganismi che normalmente colonizzano la vagina, come *Prevotella bivia* e *Prevotella disiens*, sono quelli più frequentemente isolati, sebbene non sia raro anche *B. fragilis*. *Fusobacterium necrophorum, F. nucleatum* e *F. varium*, appartenenti alla specie *Fusobacterium*, che risiedono soprattutto nel cavo orale e nel tratto gastrointestinale, possono essere isolati da focolai di infezione comprese le polmoniti necrotizzanti e gli ascessi. La flora batterica cutanea comprende batteri anaerobi come: *Propionibacterium* (per lo più *P. acnes*) e peptostreptococci.

Le infezioni causate da batteri anaerobi sono spesso polimicrobiche, potendo essere in causa una o più specie di batteri anaerobi oppure una combinazione di microrganismi anaerobi e microaerofili o batteri facoltativi, che agiscono in maniera sinergica.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Infezioni miste da anaerobi

È importante che il medico tenga presenti alcune considerazioni quando deve trattare un paziente con presunta infezione da batteri anaerobi:

1. La maggior parte di questi microrganismi che colonizzano le mucose è composta da innocui commensali; solo pochi causano malattia. Nel momento in cui questi microrganismi riescono a causare malattia, questa di solito si manifesta in prossimità delle mucose che loro colonizzano.

TABELLA 157-1 FLORA BATTERICA ANAEROBIA UMANA – UNA VISIONE DI INSIEME

Sito anatomico	N. totale di batteri[a]	Rapporto anaerobi-aerobi	Potenziali patogeni
Cavo orale			
Saliva	10^8-10^9	1:1	*Fusobacterium nucleatum, Prevotella melaninogenica*, gruppo di *Prevotella oralis*, gruppo di *Bacteroides ureolyticus, Peptostreptococcus* spp.
Superficie dentale	10^{10}-10^{11}	1:1	
Pliche gengivali	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Tratto gastrointestinale			
Stomaco	0-10^5	1:1	
Digiuno/ileo	10^4-10^7	1:1	
Ileo terminale e colon	10^{11}-10^{12}	10^3:1	*Bacteroides* spp. (membri principali del gruppo d *B. fragilis*), *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.
Apparato genitale femminile	10^7-10^9	10:1	*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella bivia*

[a] Per grammi o millilitri.

2. Per poter causare infezioni tissutali, essi devono prima attraversare le normali barriere mucose.
3. Sono necessarie alcune condizioni favorenti il loro sviluppo, in particolare un ridotto potenziale di ossidoriduzione. Queste condizioni si verificano nella sede di un trauma, per una necrosi tissutale, per una ridotta perfusione o per una complicanza di una preesistente infezione che ha causato necrosi.
4. L'infezione può essere polimicrobica, con associazioni anche complesse. Per esempio, si possono isolare da un focolaio suppurativo sino a 12 diverse specie batteriche.
5. I batteri anaerobi sono comunemente riscontrati nelle cavità ascessuali o nei tessuti necrotici. Quando non si riesce a isolare alcun microrganismo da un ascesso con i comuni metodi colturali, allora si deve pensare a un'eziologia da anaerobi. L'esame diretto di questo cosiddetto "pus sterile", colorato con il metodo di Gram, spesso permette di osservare numerosi batteri. Un odore sgradevole del pus suggerisce la presenza di un'infezione da anaerobi. Sebbene altri microrganismi, come *Staphylococcus aureus*, siano in grado di causare ascessi, quelli localizzati in organi o tessuti profondi devono sempre far pensare a una possibile eziologia da anaerobi.
6. In molte delle infezioni dei tessuti profondi causate da anaerobi è possibile trovare gas, ma questo reperto non è diagnostico, in quanto può essere prodotto anche da batteri aerobi.
7. Per quanto l'odore di putrefazione o la secrezione purulenta siano considerati diagnostici di infezione da anaerobi, queste manifestazioni di solito insorgono tardivamente e si presentano soltanto nel 30-50% dei casi.
8. Alcune specie (l'esempio migliore è il gruppo *B. fragilis*) richiedono una terapia specifica. Tuttavia, molte infezioni sinergiche possono essere trattate con antibiotici diretti verso alcuni soltanto dei microrganismi coinvolti. La terapia antibiotica, associata allo sbrigliamento e al drenaggio, fa venir meno i rapporti di interdipendenza tra i batteri e fa sì che alcune specie resistenti agli antibiotici non riescano a sopravvivere senza la coinfezione con altri microrganismi.
9. La sepsi severa e la coagulazione intravascolare disseminata (CID) sono manifestazioni insolite nei pazienti con infezione da soli anaerobi.

EPIDEMIOLOGIA

Le difficoltà nell'esecuzione di adeguati esami colturali, la contaminazione delle colture da parte di batteri aerobi o da componenti della normale flora endogena e la mancanza di tecniche colturali affidabili e immediatamente utilizzabili rendono impossibile ottenere valutazioni accurate circa la reale incidenza e prevalenza. Tuttavia, in ospedali con reparti di chirurgia, traumatologia e ostetricia-ginecologia questi tipi di infezioni sono piuttosto comuni. Secondo i centri, i batteri anaerobi risultano responsabili dello 0,5-12% di tutte le batteriemie.

PATOGENESI

Le infezioni da batteri anaerobi si verificano di solito in seguito alla rottura della barriera anatomica e alla successiva invasione da parte della flora locale di siti precedentemente sterili. In rapporto alle specifiche esigenze nutritive e considerata la presenza degli anaerobi come commensali a livello delle superfici mucose, gli anaerobi necessitano di situazioni patologiche tali da consentire il superamento delle barriere mucose e la penetrazione in tessuti con ridotto potenziale di ossidoriduzione; situazioni favorenti la loro proliferazione sono dunque le ischemie tissutali, i traumi, gli interventi chirurgici in genere, le perforazioni intestinali, lo shock e l'aspirazione di materiali estranei. In caso di perforazione intestinale, centinaia di specie di anaerobi invadono la cavità peritoneale, ma molti di questi sono incapaci di sopravvivere per la ricca vascolarizzazione che determina una concentrazione di ossigeno sufficientemente elevata. L'ingresso dell'ossigeno all'interno dell'ambiente determina la selezione dei microrganismi più aerotolleranti.

La capacità di un microrganismo di aderire ai tessuti dell'ospite è un fattore importante per il verificarsi dell'infezione. Alcune specie orali aderiscono all'epitelio sottogengivale. *P. melaninogenica* aderisce in genere ad altri microrganismi. *P. gingivalis* è comunemente isolata in casi di periodontite. È stato dimostrato che questi microrganismi possiedono fimbrie che ne facilitano l'attacco. Alcuni tipi di *Bacteroides* sembrano forniti di pili e ciò potrebbe spiegare la loro capacità di adesione.

Il fattore di virulenza più studiato degli anaerobi asporigeni è il complesso polisaccaridico capsulare di *B. fragilis*. Questo microrganismo è unico tra gli anaerobi per il suo potenziale di virulenza potendo crescere in sedi normalmente sterili. Nonostante rappresenti solo lo 0,5-1% della normale flora batterica colica, *B. fragilis* è il batterio anaerobio più frequentemente isolato nelle infezioni endoaddominali e nelle batteriemie. Uno dei polisaccaridi di *B. fragilis* possiede capacità biologiche specifiche, come quella di favorire la formazione di ascessi. La formazione di ascessi endoaddominali dipende dalla capacità del polisaccaride di stimolare la liberazione di citochine e chemochine – particolarmente interleuchina (IL) 8, IL-17 e fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor* α, TNFα) – da parte delle cellule residenti a livello del peritoneo. La liberazione di citochine e chemochine richiama (chemiotassi) polimorfonucleati (PMN) neutrofili nello spazio peritoneale, dove questi aderiscono alle cellule mesoteliali, le quali vengono stimolate dal TNFα a esprimere maggiori quantità di molecola 1 di adesione intercellulare (*intercellular adhesion molecule*-1, ICAM-1). I PMN che aderiscono alle cellule che esprimono l'ICAM-1 rappresentano probabilmente il nucleo centrale dell'ascesso. La somministrazione terapeutica o profilattica del polisaccaride negli animali da esperimento induce protezione contro la formazione di ascessi da inoculo di microrganismi intestinali in grado di indurre ascessi. Tale protezione viene mediata dalle cellule T deputate al controllo citochinico; IL-10 sembra essere la citochina cruciale, potendo ridurre la risposta tissutale alla formazione dell'ascesso. Sebbene gli ascessi rappresentino una risposta dell'ospite volta a localizzare e contenere l'infezione batterica, la formazione di ascessi in pazienti con sepsi spesso esita in un quadro grave e prolungato di malattia che richiede il drenaggio chirurgico oltre alla terapia antibiotica.

I batteri anaerobi producono un certo numero di esoproteine capaci di aumentare la loro virulenza. La collagenasi prodotta da *P. gingivalis* può accentuare la necrosi tissutale. In alcuni ceppi di *B. fragilis* è stata identificata un'enterotossina associata a malattia negli animali e nel bambino piccolo. I batteri anaerobi Gram-negativi come *B. fragilis* sono dotati di lipopolisaccaridi (LPS, endotossine) che sono 100-1000 volte meno efficaci delle endotossine associate ai batteri aerobi Gram-negativi; questa relativa inattività biologica dell'endotossina può spiegare la rarità con cui si verificano CID e porpora nelle setticemie da *Bacteroides*, rispetto alle setticemie da bacilli anaerobi facoltativi e aerobi Gram-negativi. Un'eccezione è rappresentata da LPS di *Fusobacterium*, che è responsabile della gravità della sindrome di Lemierre.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Infezioni da anaerobi della bocca, della testa e del collo

(Vedi anche Cap. 31) I batteri anaerobi sono comunemente coinvolti nelle infezioni della bocca, della testa e del collo. Gli isolati principali sono componenti della normale flora microbica delle alte vie respiratorie – per lo più il gruppo di *Bacteroides oralis*, *Prevotella* spp. pigmentata, *P. asaccharolytica*, *Fusobacterium* spp., peptostreptococci e streptococci microaerofili.

Le infezioni dei tessuti molli della regione oro-facciale possono essere o non essere odontogeniche. Le infezioni odontogeniche – soprattutto la carie dentaria e le parodontopatie – sono comuni e possono sia avere complicanze a livello locale (principalmente la perdita del dente) sia diffondere agli spazi fasciali profondi della testa e del collo diventando potenzialmente pericolose per la vita. Le infezioni del cavo orale originano dalla placca dentaria sopragengivale o sottogengivale, costituita da batteri che colonizzano la superficie dei denti. La formazione della placca sopragengivale inizia con l'adesione di batteri Gram-positivi alla superficie dentale. La formazione di questa placca è influenzata dalle caratteristiche della saliva e della dieta, dall'igiene orale e da fattori locali dell'ospite. La placca sopragengivale favorisce l'insorgenza della carie dentaria e, per diffusione, della pulpite (infezione endodontica) che può causare, attraverso l'invasione dell'osso alveolare, un ascesso periapicale. La placca subgengivale è associata a infezioni peridontali (per es., gengiviti, peridontiti e ascessi peridontali), che possono successivamente diffondere alle strutture ossee adiacenti come la mandibola, causando un'osteomielite dei seni mascellari. La periodontite può anche dare luogo a infezioni che si diffondono a ossa e tessuti molli adiacenti.

GENGIVITE ULCERATIVA NECROTIZZANTE La gengivite può diventare un'infezione necrotizzante (bocca "a trincea", angina di Vincent), che inizia improvvisamente con gengive dolenti e sanguinanti, alito fetido e cattivo sapore in bocca. La mucosa gengivale, soprattutto a livello delle papille tra un dente e l'altro, diventa ulcerata e può ricoprirsi di un essudato grigiastro asportabile con una lieve pressione. Questi pazienti possono presentare un interessamento sistemico sviluppando febbre, linfoadenopatia laterocervicale e leucocitosi. Talvolta una gengivite ulcerativa si diffonde alla mucosa della bocca, ai denti, alla mandibola o alla mascella, dando luogo a una distruzione massiva dell'osso e dei tessuti molli. Questa patologia è definita *mucosite acuta necrotizzante ulcerativa* (cancrum oris, o noma). Essa distrugge rapidamente i tessuti, facendo cadere i denti e provocando la necrosi di ampie porzioni d'osso o dell'intera mandibola; è spesso presente un odore fortemente fetido, sebbene le lesioni non siano dolorose. Le lesioni

gangrenose alla fine guariscono, lasciando tuttavia vaste perdite di tessuto che sfigurano il paziente. Tale infezione è più spesso conseguente a malattie debilitanti o colpisce bambini gravemente malnutriti. Essa può complicare il decorso di una leucemia o svilupparsi in soggetti con un deficit genetico di catalasi.

INFEZIONI NECROTIZZANTI ACUTE DELLA FARINGE Queste infezioni si verificano in genere in associazione con la gengivite ulcerativa. I sintomi comprendono un forte mal di gola, con alito fetido e cattivo sapore in bocca, accompagnati da una sensazione di soffocamento e da febbre. L'esame della faringe evidenzia pilastri tonsillari tumefatti, arrossati e ulcerati, coperti da una membrana grigiastra che si asporta facilmente. Sono comuni linfoadenopatia e leucocitosi. La malattia può durare solo pochi giorni o può persistere per settimane in assenza di trattamento. Le lesioni iniziano unilateralmente, ma possono diffondersi all'altro lato della faringe o della laringe. L'aspirazione da parte del paziente di materiale infetto può causare lo sviluppo di ascessi polmonari.

INFEZIONI DELLO SPAZIO PARAFARINGEO Queste infezioni originano per diffusione dei microrganismi provenienti dalle vie aeree superiori agli spazi virtuali formati dai piani fasciali del capo e del collo. L'eziologia è tipicamente polimicrobica ed è rappresentata dalla normale flora delle mucose del sito di origine.

L'ascesso peritonsillare è una complicanza della tonsillite acuta causata per lo più da una flora batterica mista costituita da anaerobi e *Streptococcus* di gruppo A. Le infezioni della regione sottomandibolare (angina di Ludwig) nell'80% dei casi sono causate da infezioni dei tessuti adiacenti al secondo o terzo molare. Questa infezione dà luogo a tumefazione locale con dolore, trisma e dislocazione superiore o posteriore della lingua. Si sviluppa un rigonfiamento sottomandibolare del collo, che può causare incapacità a deglutire e ostruzione delle vie respiratorie. In alcuni casi la tracheotomia può essere salvavita. *Actinomicosi cervico-facciale* (Cap. 156) è causata da un batterio ramificato, Gram-positivo, non-sporigeno, anaerobio stretto/facoltativo che appartiene alla normale flora batterica del cavo orale. Questa malattia cronica è caratterizzata da ascessi che possono drenare nei seni mascellari, fistole, distruzione ossea e fibrosi. Si può facilmente confondere con un tumore maligno o malattia granulomatosa. L'actinomicosi meno frequentemente interessa il torace, l'addome, la pelvi o il SNC.

SINUSITI E OTITI I batteri anaerobi sono coinvolti nelle sinusiti croniche, mentre hanno soltanto un piccolo ruolo nelle sinusiti acute. I batteri anaerobi sono stati identificati nello 0-52% dei casi di sinusite cronica, a seconda della metodica di raccolta dei campioni. In uno studio condotto su colture di campioni provenienti da pazienti con sinusopatia cronica e pazienti con riacutizzazione di sinusopatia cronica sono stati identificati batteri aerobi solo nel 25% e 27% dei casi rispettivamente, soltanto batteri anaerobi nel 34% e 37% dei casi e microrganismi misti nel 41% e 37% dei casi. I batteri aerobi predominanti erano Enterobacteriacee e *S. aureus* in entrambi i gruppi; inoltre, nel gruppo con riacutizzazione acuta era frequentemente isolato *Streptococcus pneumoniae*. I batteri anaerobi predominanti in entrambi i gruppi erano *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., bacilli anaerobi Gram-negativi e *P. acnes*.

Gli anaerobi sono molto più spesso implicati in otiti medie suppurative croniche che non in otiti medie acute; l'essudato purulento che fuoriesce da condotti auricolari cronicamente infettati contiene anaerobi, in particolare varie specie di *Bacteroides*, fino al 50% dei casi. In contrasto con quanto si osserva nelle altre infezioni del capo e del collo, *B. fragilis* è stato isolato nel 28% dei soggetti con otite media cronica.

COMPLICANZE DELLE INFEZIONI DA ANAEROBI DELLA TESTA E DEL COLLO La diffusione per contiguità delle infezioni sopra descritte può dar luogo all'insorgenza di osteomieliti del cranio o della mandibola, oppure allo sviluppo di infezioni intracraniche quali ascessi cerebrali o empiemi sottodurali. La diffusione caudale può causare mediastinite o infezioni pleuropolmonari. Le infezioni da anaerobi del capo e del collo possono poi dar luogo a diffusione ematogena dei germi e le setticemie, talora polimicrobiche, possono condurre a endocardite o ad altre infezioni a distanza. La sindrome di Lemierre, di non comune riscontro nell'era dell'antibioticoterapia, è un'infezione acuta dell'orofaringe con tromboflebite settica secondaria della vena giugulare interna e frequenti metastasi, di solito nel polmone. Il più comune agente eziologico è *E. necrophorum*. L'infezione caratteristicamente esordisce con una faringite che successivamente giunge a interessare gli spazi latero-faringei, con conseguente tromboflebite della vena giugulare interna. La triade classica riscontrata nei casi recentemente riportati è costituita da faringite, edema molle e dolorabile al collo e opacità polmonari prive di escavazioni.

Infezioni del sistema nervoso centrale Le manifestazioni delle infezioni del SNC associate ai batteri anaerobi sono gli ascessi cerebrali (Cap. 376), gli ascessi epidurali, l'empiema subdurale. La meningite da anaerobi è un evento raro ed è di solito secondaria a una raccolta parameningea o a un'infezione dello shunt. Se si utilizzano metodiche microbiologiche sofisticate, da circa l'85% degli ascessi cerebrali è possibile isolare batteri anaerobi di solito a provenienza otolaringea. I peptostreptococci, *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. e *Prevotella* spp. sono i microrganismi più comunemente isolati. Spesso in corso di infezioni miste e di ascessi cerebrali sono isolabili anche streptococchi facoltativi o microaerofili e batteri coliformi.

Infezioni pleuropolmonari Le infezioni pleuropolmonari da anaerobi sono secondarie all'aspirazione del contenuto orofaringeo, solitamente associata ad alterazioni dello stato di coscienza o ad assenza del riflesso faringeo. Si distinguono quattro sindromi cliniche legate a questo tipo di patogenesi: la polmonite da aspirazione semplice, la polmonite necrotizzante, l'ascesso polmonare e l'empiema.

POLMONITE DA ASPIRAZIONE La polmonite da aspirazione deve essere distinta da altre due sindromi cliniche associate all'aspirazione, ma non causate da batteri. Una sindrome consegue all'aspirazione di solidi, generalmente cibo; l'ostruzione delle vie aeree principali comporta, tipicamente, un'atelettasia e un'infiammazione aspecifica di grado moderato. La terapia consiste nella rimozione del corpo estraneo.

La seconda sindrome da aspirazione è più facilmente confusa con la forma batterica. La *sindrome di Mendelson*, una forma di polmonite chimica, consegue all'aspirazione di materiale chimico, generalmente succo gastrico, rigurgitato dallo stomaco. Ne deriva una condizione di flogosi polmonare con distruzione del fattore surfattante alveolare e rapida trasudazione di liquidi negli alveoli. Questa sindrome, che si verifica in genere a poche ore da un'anestesia, quando il riflesso faringeo è ancora alterato, dà luogo a tachipnea, ipossia e febbre. La conta leucocitaria può aumentare e il quadro radiologico del torace può evolvere da una situazione di normalità a un'opacizzazione bilaterale diffusa in un periodo variabile dalle 8 alle 24 ore. L'espettorazione è scarsa. I sintomi e i segni polmonari possono andare rapidamente incontro a risoluzione grazie alla terapia sintomatica, oppure evolvere in insufficienza respiratoria con successivo sviluppo, entro pochi giorni, di sovrainfezione batterica. La terapia antibiotica non è indicata in questa sindrome, a meno che non vi siano segni clinici di infezione batterica.

A differenza di queste sindromi, la polmonite batterica da aspirazione si sviluppa nel corso di alcuni giorni o settimane piuttosto che di ore. Viene osservata nei pazienti ospedalizzati con depressione del riflesso faringeo, con alterazioni della deglutizione, con intubazione tracheale o con sondino nasogastrico; si può, inoltre, osservare nei pazienti anziani e nei pazienti con alterazione transitoria dello stato di coscienza, come si verifica in seguito a crisi epilettiche, eventi vascolari cerebrali e abuso alcolico. I pazienti che vengono ricoverati con questa sindrome sono di solito ammalati da alcuni giorni e lamentano una febbre modesta, malessere e tosse produttiva. In alcuni pazienti la perdita di peso e l'anemizzazione sono spie di un processo infettivo cronico. L'anamnesi mette in evidenza fattori predisponenti, come per esempio l'abuso di alcol o la residenza in un ospizio. Una valutazione clinica può mettere in evidenza una patologia periodontale. L'espettorato non è di solito maleodorante (a meno che il processo patologico sia iniziato da più di una settimana) e la colorazione di Gram evidenzia una flora batterica mista con abbondanza di polimorfonucleati. L'esame dell'espettorato non è attendibile per la coltura degli anaerobi per l'inevitabile contaminazione con la flora batterica orale. Campioni più attendibili per l'esame colturale possono essere ottenuti tramite aspirazione transtracheale o transtoracica – tecniche che vengono poco utilizzate. Gli esami colturali da *brushing* o lavaggio broncoalveolare ottenuti in corso di broncoscopia sono controversi.

La radiografia del torace mostra un addensamento nei segmenti polmonari declivi: se il paziente aspira mentre è in piedi o seduto, sono interessati i segmenti basali dei lobi inferiori; se invece il paziente aspira mentre è in posizione supina, allora sono colpiti il segmento posteriore del lobo superiore (di solito a destra) o il segmento superiore del lobo inferiore. I microrganismi isolati dai polmoni riflettono la composizione della flora batterica faringea; *Prevotella* spp. pigmentata e non pigmentata, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. *Fusobacterium* spp. e i cocchi anaerobi sono i germi di più comune identificazione. I pazienti che vanno incontro ad aspirazione durante un ricovero ospedaliero potrebbero anche presentare un'infezione mista che coinvolge enterobatteri Gram-negativi. In uno studio condotto sulla microbiologia associata alle forme gravi di polmonite da aspirazione in pazienti anziani istituzionalizzati, sono stati isolati bacilli Gram-negativi nel 49% (anaerobi 14%), anaerobi nel 16% e *S. aureus* nel 12% dei casi.

POLMONITE NECROTIZZANTE Questa forma di polmonite da anaerobi è caratterizzata dalla presenza di numerosi piccoli ascessi che si diffondono sino a coinvolgere diversi segmenti polmonari, con un andamento che può essere sia subdolo sia fulminante. La sindrome è meno comune della polmonite da aspirazione e dell'ascesso polmonare, ma possiede le caratteristiche cliniche di entrambe le forme.

ASCESSO POLMONARE DA ANAEROBI Questo tipo di ascesso polmonare risulta dall'evoluzione di un'infezione polmonare subacuta da anaerobi. La sindrome clinica di solito implica una storia di segni e sintomi ben definiti (che includono malessere, perdita di peso, febbre, sudorazioni notturne e un espettorato maleodorante) della durata di settimane (Cap. 251). I pazienti che sviluppano ascessi polmonari hanno di solito malattie dentali o periodontite, anche se sono stati descritti casi in soggetti edentuli. Le cavità ascessuali possono essere singole o multiple e generalmente sono poste nei segmenti declivi (Fig. 157-1). Gli ascessi causati da anaerobi devono essere distinti dalle lesioni associate alla tubercolosi, alle neoplasie e ad altre condizioni. Gli anaerobi del cavo orale sono i principali responsabili e vengono isolati nel 60-80% dei casi. Giocano un ruolo importante anche streptococci microaerofili come *S. milleri*. Possono, inoltre, essere isolati *S. aureus* e bacilli enterici Gram-negativi. L'embolia polmonare può avere origine da infezioni intraddominali e del tratto genitale femminile e possono causare polmonite da anaerobi.

EMPIEMA L'empiema è una complicanza di un'infezione polmonare da anaerobi che dura da lungo tempo. La presentazione clinica ricorda altre infezioni da anaerobi, manifestandosi con un espettorato fetido. Può essere presente un dolore di tipo pleurico con notevole dolorabilità della parete toracica.

L'empiema può essere mascherato da una polmonite concomitante e dovrebbe essere ipotizzato specialmente quando vi sia febbre che persiste nonostante la terapia. Un esame obiettivo accurato e l'uso dell'ecografia al fine di localizzare un empiema saccato sono mezzi diagnostici importanti. Caratteristico è il riscontro, mediante toracentesi, di un essudato maleodorante. Le colture di un liquido pleurico infetto risultano positive in media per 3,5 specie di anaerobi e per 0,6 specie di batteri aerobi o facoltativi. È necessario il drenaggio. Possono essere necessari diversi mesi per ottenere la defervescenza, il ripristino di buone condizioni generali e la risoluzione del processo.

L'estensione al torace di un'infezione sottodiaframmatica può anch'essa causare un empiema da anaerobi.

Infezioni intraddominali Le infezioni intraddominali – per la maggior parte peritoniti e ascessi – sono di solito a eziologia polimicrobica e rispecchiano la normale flora batterica intestinale (soprattutto la colica). Queste infezioni di solito conseguono a un danno della barriera mucosa in conseguenza di un'appendicite, di una diverticolite, di una neoplasia, di una malattia infiammatoria cronica intestinale, di un intervento chirurgico o di un trauma. Per ogni campione inviato al laboratorio di microbiologia vengono isolate per lo più da quattro a sei specie batteriche, con una prevalenza di anaerobi coliformi ed enteroccocchi. I più comuni isolati sono *Escherichia coli* e *B. fragilis*. Le infezioni che conseguono a una perforazione dell'intestino prossimale riflettono la flora batterica di questo tratto, con una prevalenza di batteri aerobi e anaerobi Gram-positivi e *Candida*.

FIGURA 157-1 Radiografia del torace di un ascesso localizzato al lobo polmonare inferiore destro di un soggetto alcolista di 60 anni. *(Da: GL Mandell (ed), Atlas of Infectious Diseases, Vol. VI, Philadelphia, Current Medicine Inc. Churchill Livingstone, 1996; riproduzione autorizzata.)*

B. fragilis enterotossigeno è stato associato a casi di diarrea acquosa in molti bambini piccoli e negli adulti. In studi caso-controllo di bambini con malattia diarroica non diagnosticata, *B. fragilis* enterotossigeno è stato isolato in quantità significativa più frequentemente nei bambini con diarrea che non in quelli appartenenti ai casi-controllo. Le enterocoliti dei neutropenici (tiflite) sono associate a infezioni da anaerobi del cieco ma, in corso di neutropenia (Cap. 82), possono coinvolgere l'intero intestino. I pazienti generalmente presentano febbre, dolore addominale, tensione, distensione e diarrea acquosa. La parete intestinale si presenta edematosa con emorragia e necrosi. Secondo alcuni esperti il patogeno principale è *Clostridium septicum*, ma possono essere in causa anche altri clostridi e infezioni miste da anaerobi. Più del 50% dei pazienti che sviluppano precocemente segni clinici può trarre beneficio dalla terapia antibiotica e dal riposo intestinale. In alcuni casi è richiesto l'intervento chirurgico per rimuovere l'intestino andato incontro a gangrena. **Per ulteriori dettagli sulle infezioni intraddominali si rimanda al capitolo 121.**

Infezioni pelviche La vagina di una donna in condizioni normali costituisce uno dei principali serbatoi di batteri aerobi e anaerobi. Nella flora normale del tratto genitale femminile gli anaerobi sopravanzano gli aerobi con un rapporto di circa 10:1 e comprendono cocchi Gram-positivi e diverse specie di *Bacteroides*. I batteri anaerobi sono isolati dalla maggior parte delle pazienti con infezioni del tratto genitale quando queste ultime non siano causate da patogeni a trasmissione sessuale. I principali patogeni anaerobi sono *B. fragilis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *P. melaninogenica*, cocchi anaerobi e diverse specie di clostridi. Gli anaerobi sono spesso rinvenuti negli ascessi tubo-ovarici, nell'aborto settico, negli ascessi pelvici, nell'endometrite e nelle infezioni della ferita operatoria, soprattutto dopo isterectomia. Sebbene queste infezioni abbiano frequentemente un'eziologia mista, coinvolgendo sia gli anaerobi sia i coliformi, le infezioni pure da anaerobi senza coliformi risultano più frequenti in corso di ascessi pelvici rispetto a quelli addominali. Queste infezioni sono caratterizzate dalla presenza di un essudato maleodorante a carattere purulento o ematico proveniente dall'utero, con dolorabilità generalizzata dell'utero o locale della pelvi, associata a febbre continua e brividi; questa patologia può complicarsi con la comparsa di una tromboflebite settica e con l'eventuale sviluppo di embolie polmonari.

Si suppone che i germi anaerobi contribuiscano al manifestarsi della vaginosi batterica. Questa sindrome a eziologia sconosciuta è caratterizzata da un'abbondante secrezione maleodorante e da un sovvertimento dell'ecologia batterica con la sostituzione della normale flora con prevalenza di *Lattobacillus*, da parte di una crescita eccessiva di specie batteriche tra cui *Gardenella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Mobilincus* spp., peptostreptococci e micoplasmi genitali. Uno studio basato sull'identificazione di 16S rRNA ha rilevato, nei casi ma non nei controlli, una predominanza di altri esemplari di anaerobi: *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Megasphaera* ed *Eggerthella*. Sembra che i batteri anaerobi svolgano un ruolo nell'eziologia della malattia infiammatoria pelvica (Cap. 124) e alcune ricerche hanno evidenziato un'associazione tra la vaginosi batterica e l'insorgenza della malattia infiammatoria pelvica.

Le infezioni pelviche da *Actinomyces* spp. sono state correlate all'uso di dispositivi intrauterini (Cap. 156).

Infezioni della cute e dei tessuti molli Qualsiasi lesione della cute, delle ossa o dei tessuti molli indotta da traumatismi, ischemia o interventi chirurgici predispone allo sviluppo di infezioni da anaerobi, che insorgono più frequentemente quando la sede della lesione viene contaminata da feci o secrezioni delle vie aeree superiori, per esempio le ferite associate a interventi chirurgici sull'intestino, le ulcere da decubito o, ancora, i morsi umani. Le infezioni dei tessuti molli profondi associate ai batteri anaerobi sono la cellulite crepitante, la cellulite sinergica, la gangrena e la fascite necrotizzante (Capp. 119 e 135). Questi microrganismi sono stati isolati da ascessi cutanei, ascessi rettali e infezioni delle ghiandole sudoripare ascellari (idrosadenite suppurativa). Gli anaerobi sono stati spesso isolati anche in colture ottenute da ulcere del piede in pazienti diabetici.

Queste infezioni della cute e dei tessuti molli sono solitamente polimicrobiche. Vengono isolate in media 4,8 specie batteriche, con un rapporto tra specie anaerobiche e aerobiche pari a circa 3:2. I microrganismi di più frequente isolamento sono *Bacteroides* spp., peptostreptococchi, enterococchi, clostridi e *Proteus* spp. La presenza di anaerobi si correla con una maggiore incidenza di febbre, di lesioni maleodoranti e di ulcere macroscopiche del piede.

La gangrena sinergica da anaerobi (*gangrena di Meleney*) è caratterizzata da dolore intenso, eritema ed edema con infiltrazione. Un alone eritematoso circonda una zona centrale di necrosi. A partire dal centro della lesione si forma un'ulcera con fondo granuloso, mentre eritema e necrosi si

stendono in senso centrifugo. I sintomi si limitano al dolore; non è caratteristica la presenza di febbre. Queste infezioni il più delle volte comportano la presenza contemporanea di *Peptostreptococcus* spp. e *S. aureus*; la sede abituale dell'infezione è una ferita chirurgica addominale o la zona circostante un'ulcera in un'estremità. La terapia comprende la rimozione chirurgica del tessuto necrotico e la terapia antimicrobica.

La *fascite necrotizzante* è un'infezione destruente delle fasce a decorso iperacuto, solitamente causata da streptococchi di gruppo A (Cap. 130) ma dovuta anche, in taluni casi, a popolazioni polimicrobiche (germi aerobi e anaerobi) solitamente conseguenti a interventi chirurgici e in pazienti affetti da diabete o vasculopatia periferica. Le specie anaerobie di più frequente riscontro sono *Peptostreptococcus* e *Bacteroides* spp. Si può trovare gas a livello dei tessuti. Analogamente, la mionecrosi è causata da un'infezione mista da anaerobi. La *gangrena di Fournier* è una cellulite da anaerobi che coinvolge scroto, perineo e parete addominale anteriore ed è determinata dalla progressione, lungo la parte esterna del piano fasciale profondo, di una flora di anaerobi che provoca un'estesa necrosi della cute.

Infezioni di ossa e articolazioni Sebbene in tutto il mondo l'actinomicosi (Cap. 156) sia responsabile della maggior parte delle infezioni ossee da anaerobi, possono essere presenti anche altri microrganismi, quali *Peptostreptococcus* spp. o cocchi microaerofili, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp. e *Clostridium* spp. Queste infezioni frequentemente prendono origine da infezioni contigue dei tessuti molli. La contaminazione dell'osso per diffusione ematogena è infatti rara. *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. vengono riscontrate nelle infezioni che coinvolgono la mascella e la mandibola, mentre diverse specie di clostridi sono gli agenti eziologici di osteomielite delle ossa lunghe, secondarie a fratture o traumi. I fusobatteri sono stati isolati in colture pure da focolai di osteomielite adiacenti ai seni paranasali. *Peptostreptococcus* spp. e cocchi microaerofili sono stati segnalati come patogeni importanti nelle infezioni che coinvolgono la mastoide, il cranio e impianti protesici ossei. Nei pazienti con osteomielite (Cap. 120) il materiale più adeguato per eseguire gli esami colturali è rappresentato da un campione bioptico osseo senza la cute e il tessuto sottocutaneo, non interessati dal processo infettivo. Nei pazienti con osteomielite da anaerobi, dall'esame colturale della biopsia ossea viene isolata frequentemente una flora mista.

Nei casi di artriti settiche da germi anaerobi, i germi più comunemente isolati appartengono a *Fusobacterium* spp. La maggior parte di questi pazienti presenta una flogosi peritonsillare non trattata che si estende fino a causare tromboflebiti settiche (sindrome di Lemierre) con successiva diffusione ematogena, con particolare tropismo per le articolazioni. Diversamente dalle osteomieliti da anaerobi, le poliartriti da germi anaerobi non sono comunemente determinate da una flora polimicrobica e possono essere acquisite per via ematogena. Gli anaerobi sono importanti agenti patogeni di infezioni che coinvolgono le protesi articolari; in queste infezioni i microrganismi responsabili (come *Peptostreptococcus* spp. e *P. acnes*) fanno parte della normale flora microbica cutanea.

Setticemia Una batteriemia transitoria si verifica spesso anche in soggetti sani quando le barriere mucose anatomiche vengono danneggiate (per es., dopo estrazioni dentarie o lavaggio dei denti). Questi episodi batteriemici, sostenuti di solito da germi anaerobi, non hanno alcuna conseguenza; tuttavia, microrganismi anaerobi sono stati isolati da emocolture di pazienti con malattie clinicamente evidenti, utilizzando ovviamente tecniche microbiologiche adeguate. Gli anaerobi sono stimati nel 5-12% dei casi di tutte le batteriemie, secondo i centri. *B. fragilis* è il più comunemente isolato nelle emocolture, rappresentando circa il 60-80% di tutte le batteriemie da anaerobi.

Negli ultimi anni la percentuale di isolamento dalle emocolture di germi anaerobi è diminuita. Gli studi eseguiti dal 1970 all'inizio dei primi anni Ottanta hanno dimostrato che una percentuale pari al 10-15% delle emocolture positive è da imputare a germi anaerobi, ma più recentemente studi simili hanno fornito percentuali inferiori, pari al 4%. Questo cambiamento potrebbe essere correlato alla profilassi antibiotica preoperatoria del tratto intestinale, al precoce riconoscimento delle infezioni localizzate e all'uso empirico degli antibiotici ad ampio spettro per infezioni presunte. Tuttavia, le setticemie da anaerobi sono di nuovo emergenti. Confrontando due periodi temporali (1993-1996 e 2001-2004), i ricercatori della Mayo Clinics hanno riscontrato un incremento del 74% nell'incidenza di batteriemie da anaerobi per 100 000 pazienti/giorno; questi dati contrastano il decremento di incidenza del 45% osservato dal 1977 al 1988 nello stesso centro.

Una volta che il microrganismo è stato identificato nel sangue, possono essere individuate sulla base della localizzazione abituale del germe, con ogni probabilità, sia la porta d'ingresso nel torrente ematico sia la condizione concomitante che verosimilmente ha determinato la diffusione ematica. Per esempio, una setticemia mista da anaerobi, incluso *B. fragilis*, implica di solito una patologia del colon con distruzione della mucosa a causa di una neoplasia, di una diverticolite o di altre lesioni infiammatorie. Le manifestazioni iniziali sono determinate dalla porta d'ingresso e riflettono la condizione patologica localizzata. Quando si verifica l'invasione nel torrente ematico, i pazienti diventano estremamente sofferenti, con brividi e febbre di tipo settico. Il quadro clinico può essere abbastanza simile a quello osservato nelle setticemie da batteri Gram-negativi aerobi. Sebbene siano state osservate complicanze delle batteriemie da anaerobi (per es., tromboflebiti settiche e shock settico), la loro incidenza in corso di setticemia è bassa. La setticemia da anaerobi è potenzialmente mortale e richiede una diagnosi tempestiva e un'adeguata terapia. Il tasso di mortalità risulta maggiore in rapporto all'età del paziente (è riportata una frequenza >66% nei pazienti di età superiore a 60 anni), all'isolamento di più germi dal sangue e alla mancata rimozione chirurgica del focolaio di infezione.

Endocardite e pericardite (Vedi anche Cap. 118) L'endocardite da anaerobi non è frequente. Streptococchi anaerobi, peraltro spesso erroneamente classificati, sono probabilmente responsabili di un numero di casi maggiore di quelli segnalati. Gli anaerobi Gram-negativi sono anch'essi raramente implicati nella genesi dell'endocardite infettiva. I segni e sintomi dell'endocardite da germi anaerobi sono simili a quelli dell'endocardite dovuta a microrganismi facoltativi. Il tasso di mortalità dell'endocardite da germi anaerobi è del 21-43%.

Gli anaerobi, in particolare *B. fragilis* e *Peptostreptococcus* spp., non vengono comunemente rinvenuti nel liquido pericardico. La pericardite da anaerobi è associata a una mortalità superiore al 50%.

DIAGNOSI

Esistono tre momenti critici nella diagnostica microbiologica di un'infezione da anaerobi: 1) l'adeguata raccolta dei campioni; 2) il rapido invio degli stessi al laboratorio di microbiologia, preferibilmente impiegando un terreno di trasporto specifico; 3) le corrette procedure microbiologiche da applicare ai campioni una volta che essi siano pervenuti al laboratorio. La raccolta dei materiali deve essere eseguita con un'accurata scelta della sede di prelievo, evitando contaminazioni con la normale flora batterica. Quando queste ultime si verificano, i prelievi non sono adeguati per le indagini microbiologiche. Esempi di campioni inadatti per una corretta ricerca di patogeni anaerobi sono: l'espettorato ottenuto mediante colpi di tosse o con aspiratore introdotto nelle vie aeree superiori; il materiale aspirato durante una broncoscopia; quello raccolto direttamente dalla volta della vagina; le urine ottenute con la minzione; le feci. I campioni più appropriati per la coltura degli anaerobi includono fluidi corporei sterili come sangue, liquido pleurico, liquido peritoneale e liquido cerebrospinale e gli aspirati bioptici da siti normalmente sterili.

Poiché anche una fugace esposizione all'ossigeno può uccidere alcuni microrganismi anaerobi, rendendo infruttuosi i tentativi di isolamento, è necessario eliminare ogni residuo d'aria dalle siringhe utilizzate per aspirare il pus da raccolte ascessuali e chiudere quindi l'ago con un tappo di gomma sterile. È inoltre importante ricordare che una terapia antibiotica precedente riduce la coltivabilità di questi batteri. I campioni possono essere anche iniettati in flaconi da trasporto contenenti un terreno riducente, oppure portati immediatamente in laboratorio nelle stesse siringhe usate per l'aspirazione, per effettuare una coltura diretta in anaerobiosi. Generalmente i tamponi non dovrebbero essere utilizzati per questo tipo di batteri: tuttavia, se si usa un tampone esso deve essere inserito in un terreno di trasporto riducente e semisolido prima di inviarlo in laboratorio. Ogni ritardo nel trasporto può comportare il mancato isolamento degli anaerobi, sia per l'esposizione all'ossigeno, sia per la crescita di batteri aerobi che eliminano o mascherano la presenza della flora anaerobica. Tutti i campioni clinici provenienti da pazienti con sospetta infezione da anaerobi devono essere colorati con il metodo di Gram ed esaminati per la ricerca di microrganismi dalla morfologia caratteristica. Non è raro, in questo modo, osservare alcuni germi sul vetrino colorato con il metodo di Gram e non isolare poi in coltura alcun patogeno; se la coltura di un essudato purulento risulta sterile o vengono osservati microrganismi dopo colorazione di Gram, che tuttavia non si sviluppano in coltura, è verosimile che siano presenti germi anaerobi.

A causa del tempo richiesto e delle difficoltà che si incontrano per isolare gli anaerobi, la diagnosi di queste infezioni è frequentemente solo presunta. Certe localizzazioni in siti con un minore potenziale di ossido-riduzione (per es., tessuti necrotici avascolari) favoriscono la diagnosi di un'infezione da anaerobi. Analoghe considerazioni valgono quando un'infezione si verifica in prossimità di superfici mucose normalmente colonizzate da una flora anaerobia (il tratto gastroenterico, quello genitale femminile, l'orofaringe). Inoltre, è spesso presente un odore fetido, poiché questi germi,

proliferando nei tessuti, producono acidi organici; sebbene la presenza di questo reperto sia patognomonica per un'infezione da anaerobi, la sua assenza non permette di escluderla. Poiché gli anaerobi si associano spesso con altri germi nel determinare infezioni miste, la colorazione di Gram dell'essudato evidenzia frequentemente numerosi cocchi e bacilli pleomorfi, indicativi della presenza di anaerobi. In certi casi questi microrganismi assumono caratteristiche morfologiche tipiche di alcune specie.

La presenza di gas nei tessuti è altamente indicativa, anche se non diagnostica, per un'infezione da anaerobi. I risultati negativi di colture ottenute dalle sedi di flogosi, oppure la sola positività per streptococchi o per una singola specie aerobia come *Escherichia coli* (quando invece la colorazione di Gram mette in evidenza una flora mista), indicano che gli anaerobi non sono stati isolati a causa di tecniche di trasporto o di coltura inadeguate. Il fallimento della terapia antibiotica con farmaci non attivi contro i germi anaerobi (per es., aminoglicosidi e, in taluni casi, penicilline, cefalosporine o tetracicline) suggerisce un'eziologia da anaerobi.

T INFEZIONI DA ANAEROBI

Un trattamento efficace per le infezioni da anaerobi richiede la somministrazione di una terapia antibiotica mirata combinata, la resezione chirurgica, una toilette chirurgica con sbrigliamento dei tessuti devitalizzati e drenaggio sia chirurgico sia per via percutanea (guidato da tecniche di imaging come la TC, la RM o l'ecografia). Le perforazioni devono essere immediatamente chiuse, le raccolte chiuse drenate, i compartimenti tissutali decompressi e deve essere assicurata un'adeguata circolazione del sangue. Le cavità ascessuali devono essere drenate non appena compaiono i segni di fluttuazione o di localizzazione.

ANTIBIOTICOTERAPIA E ANTIBIOTICORESISTENZA Le scelte circa il trattamento delle infezioni da anaerobi con gli antibiotici sono generalmente basate sulle resistenze note di alcune specie di microrganismi o sulla probabilità che sia in causa una determinata specie in quella particolare circostanza, oppure basandosi sulla colorazione di Gram. Gli antibiotici attivi verso anaerobi clinicamente rilevanti possono essere raggruppati in quattro categorie sulla base dell'attività presunta nei confronti di questi anaerobi **(Tab. 157-2)**. (Quasi tutti i farmaci elencati hanno effetti tossici; sono illustrati in dettaglio nel Cap. 127). In molte infezioni gli anaerobi sono associati a coliformi e altri microrganismi facoltativi. Il migliore schema terapeutico è perciò quello attivo verso sia gli aerobi sia gli anaerobi. La scelta della terapia empirica per gli anaerobi nelle infezioni miste può essere fatta sempre in maniera appropriata dal momento che lo spettro di sensibilità antimicrobico è generalmente prevedibile (Cap. 127 e Tab. 157-2).

La determinazione della sensibilità agli antibiotici per i batteri anaerobi si è dimostrata difficile e controversa. L'utilità di tali test, inoltre, è stata limitata da una serie di fattori: la lentezza di crescita dei batteri anaerobi; la mancanza di metodiche standardizzate; la mancanza di valori di riferimento dotati di significato clinico; i risultati della terapia empirica che si sono dimostrati soddisfacenti. Tuttavia, un recente studio su pazienti con isolati di *Bacteroides* su sangue trattati con antibioticoterapia ha dimostrato un tasso di mortalità del 45% tra quelli i cui isolati si erano dimostrati resistenti ai farmaci utilizzati e del 16% di quelli con isolati sensibili. Tali risultati suggeriscono l'opportunità dell'impiego dei test di antibiotico-sensibilità sugli isolati di *Bacteroides* in pazienti affetti da setticemia in ambito ospedaliero, come guida per la scelta mirata degli antibiotici. Generalmente si raggiunge un tasso di guarigione maggiore dell'80% nei pazienti infettati da *Bacteroides* dopo adeguata terapia antimicrobica e drenaggio.

TABELLA 157-2 TERAPIA ANTIMICROBICA DELLE INFEZIONI CAUSATE DAI PIÙ COMUNI BACILLI GRAM-NEGATIVI ANAEROBI

Gruppo 1 (Resistenza <2%)	Gruppo 2 (Resistenza <15%)	Gruppo 3 (Resistenza variabile)	Gruppo 4 (Resistenza)
Carbapenemici (imipenem, meropenem)	Cefamicine	Penicillina	Aminoglicosidi
Metronidazolo[a]	Clindamicina	Cefalosporina	Monobactamici
Combinazione β-lattamici/inibitori della β-lattamasi (ampicillina/sulbactam, ticarcillina/acido clavulanico, piperacillina/tazobactam)	Alte dosi di penicilline anti-*Pseudomonas*	Tetraciclina	Trimetoprim/sulfametossazolo
Cloramfenicolo[b]		Vancomicina	
		Eritromicina	
		Tigeciclina	
		Chinoloni di nuova generazione (moxifloxacina, gatifloxacina)	

[a] Deve essere somministrato, di solito, in associazione con antibiotici attivi nei confronti dei batteri aerobi. Per le infezioni che originano al di sotto del diaframma è essenziale una copertura antibiotica verso i germi Gram-negativi aerobi. Per le infezioni che originano dal cavo orale vanno aggiunti antibiotici attivi verso i batteri Gram-positivi aerobi. Inoltre, il metronidazolo non è efficace nei confronti di *Actinomyces, Propionibacterium* o altri bacilli Gram-positivi non produttori di spore (per es., *Eubacterium, Bifidobacterium*) e la sua efficacia nei confronti dei peptostreptococchi è dubbia.

[b] Il cloramfenicolo probabilmente non ha la stessa efficacia degli altri antibiotici della categoria 1 nei confronti delle infezioni da anaerobi.

Tra i farmaci più attivi contro gli anaerobi più clinicamente significativi vengono preferiti metronidazolo, la combinazione β-lattamico/inibitore della β-lattamasi e i carbapenemici.

La resistenza agli antibiotici nei batteri anaerobi è un problema in aumento. Quasi tutti i microrganismi appartenenti al gruppo di *B. fragilis* (>97%) sono resistenti alla penicillina G. Le cefamicine (cefoxitina e cefotetan) sono più attive verso questo gruppo, ma tra il 1987 e il 2000 è stato osservato un tasso di resistenza tra l'8% e il 14%. I tassi di resistenza ai β-lattamici tra gli anaerobi non-*Bacteroides* sono più bassi, ma altamente variabili. Le combinazioni β-lattamici/inibitori della β-lattamasi come ampicillina/sulbactam, ticarcillina/acido clavulanico e piperacillina/tazobactam rappresentano di solito una buona opzione terapeutica. Metronidazolo è attivo verso gli anaerobi Gram-negativi, tra cui il gruppo di *B. fragilis*; la resistenza è rara, ma è stata osservata. La resistenza a metronidazolo è meno comune tra gli anaerobi Gram-positivi tra cui *P. acnes, Actinomyces* spp., lactobacilli e streptococci anaerobi. Negli Stati Uniti, il tasso di resitenza alla clindamicina tra gli isolati è aumentato dal 3% nel 1982 al 16% nel 1996, al 26% nel 2000, con un picco fino al 44% in alcune casistiche. Il tasso di resistenza alla clindamicina per i ceppi anaerobi non-*Bacteroides* è più basso (<10%).

Nel caso in cui il paziente non risponda a uno dei farmaci di categoria 1 o categoria 2 (Tab. 157-2), devono essere prese in considerazione terapie alternative, scelte in base a una valutazione dei profili di resistenza dei ceppi di *Bacteroides* isolati. Sebbene non siano stati segnalati casi di resistenza *in vitro* a cloramfenicolo, questo farmaco non sembra abbia la stessa efficacia degli altri di categoria 1. Le nuove opzioni disponibili includono tigeciclina, la prima gliciclina a essere stata approvata negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration. Tigeciclina è attiva contro alcuni batteri anaerobi, tra cui *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Prevotella* spp. *Fusobacterium* spp. e molti *Bacteroides* spp. La sua efficacia per il trattamento delle infezioni endoaddominali era comparabile a quella di imipenem in 2 studi clinici di fase due. I risultati di studi sulla suscettibilità *in vitro* e studi clinici suggeriscono che i fluorochinoloni di nuova generazione (per es., moxifloxacina, gatifloxacina e gemifloxacina) potranno avere un'utilità per il trattamento delle infezioni miste aerobi-anaerobi. Tuttavia, queste molecole sembrano avere *in vitro* un'attività relativamente debole nei confronti di molti *Bacteroides* spp., oltre che di *B. fragilis*, inclusi *B. thetaiotaomicron, B. vulgatus* e *B. uniformis*.

TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI DI SEDI SPECIFICHE In particolari situazioni cliniche il regime terapeutico specifico va scelto in base alla sede iniziale dell'infezione. Anche la durata della terapia è correlata al sito di origine dell'infezione; per le indicazioni, il lettore faccia riferimento agli specifici capitoli relativi alle diverse sedi di infezione.

La produzione di β-lattamasi è stata documentata nei ceppi di microrganismi anaerobi isolati da focolai infettivi sopradiaframmatici. Più del 60% degli isolati identificati come *Prevotella* o *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* di specie diverse da *B. fragilis* o *Fusobacterium* spp., produce β-lattamasi. Le implicazioni cliniche della resistenza di questi microrganismi sono state suggerite da studi che hanno documentato una superiorità della clindamicina nei confronti della penicillina (considerata a lungo il gold standard) nel trattamento degli ascessi polmonari. Probabilmente il successo terapeutico della clindamicina è attribuibile al più ampio spettro di azione nei confronti dei batteri anaerobi del cavo orale; perciò l'associazione penicillina e metronidazolo, oppure una diversa combinazione di farmaci che sia attiva verso gli aerobi e gli anaerobi del cavo orale, è probabilmente sovrapponibile all'azione della clindamicina. La broncoscopia negli ascessi polmonari è indicata solo per escludere la presenza di ostruzioni delle vie aeree e non favorisce il drenaggio; in alcune situazioni bisognerebbe attendere che il trattamento antibiotico cominci ad avere effetto sulla malattia prima di intraprendere questa procedura che può diffondere l'infezione. La terapia chirurgica non è quasi mai indicata per il pericolo di diffondere all'interno del parenchima polmonare il contenuto dell'ascesso.

Sebbene la maggior parte delle infezioni da anaerobi del cavo orale e del polmone risponda alla terapia con penicillina, alcune infezioni non si risolvono; in queste situazioni è necessario utilizzare farmaci attivi verso gli anaerobi resistenti alle penicilline (Tab. 157-2). Le infezioni pericolose per la vita coinvolgenti la flora anaerobica della bocca, così come quelle localizzate alla testa e al collo, devono essere trattate in maniera empirica come se fossero causate da anaerobi resistenti alla penicillina. Le infezioni meno gravi causate dalla microflora orale possono essere trattate solamente con la penicillina; se il paziente risponde scarsamente alla terapia, può essere aggiunto metronidazolo (o in alternativa clindamicina). Associazioni di antibiotici devono essere utilizzate per il trattamento di infezioni miste, con farmaci attivi contro i Gram-positivi aerobi del cavo orale.

Cloramfenicolo è stato utilizzato con successo nei casi di infezioni da anaerobi del sistema nervoso centrale a una dose di 30-60 mg/kg/die in base alla gravità del qua-

TABELLA 157-3 DOSI E SCHEMI DI SOMMINISTRAZIONE PER IL TRATTAMENTO DI GRAVI INFEZIONI SOSTENUTE DAI PIÙ COMUNI BACILLI GRAM-NEGATIVI ANAEROBI

Terapia di prima scelta	Dosaggio	Posologia[a]
Metronidazolo[b]	500 mg	Ogni 6 ore
Ticarcillina/acido clavulanico	3,1 g	Ogni 4 ore
Piperacillina/tazobactam	3,375 g	Ogni 6 ore
Imipenem	0,5 g	Ogni 6 ore
Meropenem	1 g	Ogni 8 ore

[a] Per la durata del trattamento si rimanda ai capitoli dedicati alla specifica malattia.
[b] Comunemente va usato in associazione con farmaci attivi verso i microrganismi aerobi e i batteri facoltativi.
Nota: Tutti i farmaci vanno somministrati per via endovenosa.

dro clinico. Comunque, anche la penicillina G e metronidazolo attraversano la barriera ematoencefalica e sono battericidi per molti microrganismi anaerobi (Cap. 376).

Le infezioni da anaerobi sottodiaframmatiche (per es., del colon o intraddominali) devono essere trattate con agenti batterici attivi in maniera specifica contro *Bacteroides* spp. (Tab. 157-2). Nei casi di sepsi intraddominale (Cap. 121), l'impiego di antibiotici attivi nei confronti degli anaerobi resistenti alla penicillina ha ridotto in maniera evidente l'incidenza di infezioni postoperatorie e di gravi complicanze infettive. Come regola, un farmaco della categoria 1 (Tab. 157-2) deve essere incluso per una copertura antibiotica a largo spettro. La **tabella 157-3** illustra i dosaggi raccomandati per gli antibiotici di categoria 1 più impiegati. La terapia delle sepsi intraddominali deve comprendere anche farmaci attivi verso i microrganismi aerobi Gram-negativi dell'intestino. Se si sospetta un'eziologia da Gram-positivi, come per esempio gli enterococchi, andrà aggiunta ampicillina o vancomicina. Una metanalisi di 40 studi clinici randomizzati o quasi-randomizzati controllati su 16 regimi antibiotici per la cura delle peritoniti secondarie ha mostrato un successo terapeutico equivalente fra tutti i regimi.

I casi di osteomielite da anaerobi in cui viene isolata una flora mista dalla coltura del campione bioptico vanno trattati con una terapia che copra tutti gli agenti isolati. Quando un microrganismo anaerobio è il principale o l'unico agente eziologico di infezioni articolari, la durata del trattamento è sovrapponibile a quella dei casi di artriti da batteri aerobi (Cap. 328). La terapia prevede il trattamento della malattia di base, l'immobilizzazione temporanea dell'articolazione, la somministrazione di un'appropriata terapia antibiotica, il drenaggio percutaneo del materiale e, di solito, la rimozione di protesi infette o dei dispositivi di fissazione interna. Drenaggio chirurgico e procedure di sbrigliamento come la sequestrectomia sono indispensabili per rimuovere il tessuto necrotico che favorisce l'infezione da anaerobi.

La guarigione delle setticemie da anaerobi è favorita in maniera significativa da un trattamento antibiotico iniziale o da un successivo adattamento terapeutico basato sulla suscettibilità antibiotica.

FALLIMENTO TERAPEUTICO Le infezioni da anaerobi che non rispondono alla terapia o che recidivano vanno rivalutate. Va considerata la possibilità di eseguire un secondo drenaggio o uno sbrigliamento chirurgico. Devono essere escluse sovrainfezioni da batteri Gram-negativi aerobi o facoltativi. Una possibile resistenza ai farmaci deve essere considerata attentamente; se è presente resistenza, esami colturali ripetuti dovrebbero consentire l'isolamento del germe patogeno.

MISURE DI SUPPORTO Altre misure di supporto in caso di infezioni da germi anaerobi comprendono un accurato monitoraggio e l'eventuale correzione del bilancio dei liquidi e degli elettroliti (l'edema locale può provocare ipoalbuminemia), misure di supporto emodinamico in caso di shock settico, l'immobilizzazione delle estremità sede di infezione, un adeguato supplemento nutrizionale grazie all'alimentazione parenterale per supplire alla carenza dovuta allo stato di infezione cronica e la terapia analgesica e anticoagulante con eparina per la tromboflebite. Per i pazienti con infezioni gravi dei tessuti molli, alcuni esperti consigliano la terapia iperbarica, ma la sua efficacia non è ancora stata accertata da studi clinici.

BIBLIOGRAFIA

Aldridge KE et al: Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: Distribution of species, beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility patterns. Antimicrob Agents Chemother 47:148, 2003

Kuriyama T et al: Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. Oral Microbiol Immunol 22:285, 2007

Lassman B et al: Reemergence of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 44:895, 2007

Mazmanian SK et al: The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the immune system. Nat Rev Immunol 6:849, 2006

Salonen JH et al: Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 26:1413, 1998

Snydman DR et al: National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004. Antimicrob Agents Chemother 51:1649, 2007

Solomkin JS et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 37:997, 2003

Tzianabos AO et al: Anaerobic infections: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2810–2816

SEZIONE 8 MALATTIE DA MICOBATTERI

158 Tubercolosi

Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien

La tubercolosi, una delle più antiche malattie conosciute che affliggono l'umanità, è la principale causa di morte su scala mondiale. Questa malattia, che è causata da batteri appartenenti a *Mycobacterium tuberculosis complex*, interessa i polmoni, coinvolgendo tuttavia altri organi fino a un terzo dei casi. Se adeguatamente trattata, la tubercolosi sostenuta da ceppi sensibili ai farmaci è curabile praticamente in tutti i casi. Se non trattata, la malattia è fatale entro 5 anni nel 50-65% dei casi. La trasmissione, di solito, avviene attraverso la diffusione per via aerea di nuclei di goccioline espettorati da pazienti con tubercolosi polmonare infettante.

AGENTE EZIOLOGICO

I micobatteri appartengono alla famiglia delle Mycobacteriaceae e all'ordine delle Actinomycetales. Tra le specie patogene appartenenti al complesso di *M. tuberculosis*, l'agente più frequente e più importante che determina la malattia umana è lo stesso *M. tuberculosis*. Il complesso include *M. bovis* (il bacillo tubercolare bovino – caratteristicamente resistente alla pirazinamide, un tempo importante causa di tubercolosi trasmessa attraverso latte non pastorizzato e attualmente la causa di una bassa percentuale di casi a livello mondiale), *M. caprae* (collegato a *M. bovis*), *M. africanum* (isolato da casi verificatisi nell'Africa occidentale, centrale e orientale), *M. microti* (il bacillo "aviario", un organismo meno virulento e raramente incontrato), *M. pinnipedii* (un bacillo che colpisce foche e leoni di mare nell'emisfero sud e recentemente isolato in esseri umani) e *M. canettii* (un raro riscontro in casi dell'Africa orientale, che produce inusuali colonie lisce su terreni solidi ed è ritenuto strettamente imparentato a un ipotetico progenitore).

M. tuberculosis è un batterio a forma di bastoncello, non forma spore, è sottile, aerobio e misura circa 0,5 μm × 3 μm. I micobatteri, incluso *M. tuberculosis*, sono spesso neutri alla colorazione Gram. Tuttavia, una volta colorati, i bacilli non possono essere decolorati dall'acido e dall'alcol, una caratteristica che giustifica la loro classificazione come bacilli acido-resistenti (**Fig. 158-1**). La resistenza all'acido del microrganismo è dovuta principalmente all'elevato contenuto di acidi micolici, acidi grassi a lunga catena e altri lipidi della parete cellulare. Altri microrganismi, diversi dai micobatteri, che mostrano un certo grado di acido-resistenza sono alcune specie di *Nocardia* e di *Rhodococcus*, *Legionella micdadei* e i protozoi *Isospora* e *Cryptosporidium*. Nella parete cellulare micobatterica, i lipidi (come l'acido micolico) sono legati ai sottostanti arabinogalactano e peptidoglicano. Questa struttura conferisce alla parete cellulare una permeabilità molto bassa, con conseguente riduzione dell'efficacia della maggior parte degli anti-

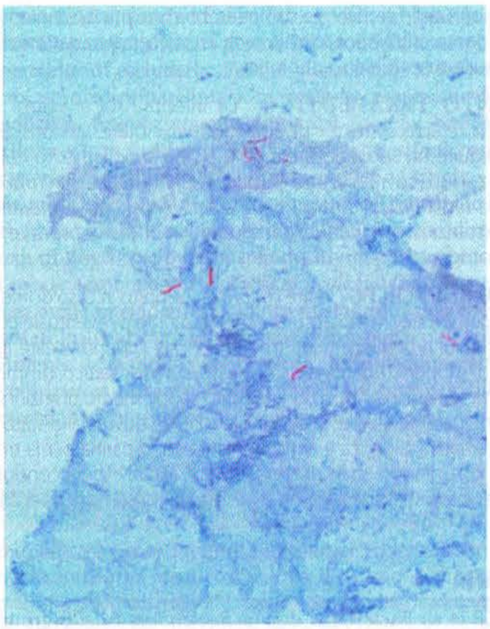


FIGURA 158-1 Striscio per bacilli acido-resistenti che dimostra la presenza di *M. tuberculosis*. (*Per gentile concessione dei CDC di Atlanta.*)

biotici. Un'altra molecola della parete cellulare micobatterica, il lipoarabinomannano, è coinvolta nell'interazione ospite-patogeno e facilita la sopravvivenza di *M. tuberculosis* all'interno dei macrofagi. La completa sequenza genomica di *M. tuberculosis* comprende 4043 geni codificanti 3993 proteine e 50 geni codificanti RNA: il suo alto contenuto in guanina + citosina (65,6%) è indicativo di metabolismo aerobio.

EPIDEMIOLOGIA

Oltre 5 milioni di nuovi casi di tubercolosi (tutte le forme, sia polmonari sia extrapolmonari) sono stati denunciati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2005: più del 90% di casi è stato registrato in Paesi in via di sviluppo. Tuttavia, a causa di un'insufficiente identificazione e parziale notifica, i casi registrati rappresentano soltanto il 60% circa del totale dei casi stimati. L'OMS stima che degli 8,8 milioni di nuovi casi di tubercolosi verificatisi su scala mondiale nel 2005, il 95% è stato registrato in Asia (4,9 milioni), Africa (2,6 milioni), Medio Oriente (0,6 milioni) e America Latina (0,4 milioni). Si stima inoltre che, degli 1,6 milioni di decessi per tubercolosi avvenuti nel 2005, il 95% è stato registrato in Paesi in via di sviluppo. Stime dei tassi di incidenza di tubercolosi (per 100 000 abitanti) e i numeri delle morti correlate alla tubercolosi nel 2005 sono raffigurati nelle **figure 158-2** e **158-3**, rispettivamente.

Durante gli ultimi anni Ottanta e i primi anni Novanta, il numero dei casi di tubercolosi registrati è aumentato nei Paesi industrializzati. Questi incrementi sono stati ampiamente correlati all'immigrazione da Paesi ad alta prevalenza di tubercolosi, all'infezione da HIV, a problemi sociali, come l'accresciuta povertà urbana, alla condizione dei senzatetto, alla tossicodipendenza e allo smantellamento dei servizi di controllo della tubercolosi. Durante gli ultimi anni, il numero dei casi di tubercolosi registrato è iniziato a ridursi nuovamente o si è stabilizzato nei Paesi industrializzati. Negli Stati Uniti, con la realizzazione di più solidi programmi di controllo, il decremento è ripreso nel 1993. Nel 2005, 4097 casi di tubercolosi (4,8 casi per 100 000 abitanti) sono stati notificati ai CDC.

Negli Stati Uniti la tubercolosi non è frequente tra i giovani adulti di discendenza europea, che solo raramente sono stati esposti all'infezione da *M. tuberculosis* durante le ultime decadi. Al contrario, la prevalenza dell'infezione da *M. tuberculosis*, a causa dell'alto rischio di esposizione nel passato, è relativamente elevata nella popolazione caucasica anziana, che continua ad avere un aumentato rischio di sviluppare la tubercolosi attiva. La tubercolosi è negli Stati Uniti una malattia dei giovani adulti membri delle popolazioni a rischio, costituite dalle persone con infezione da HIV, dagli immigrati e dai gruppi svantaggiati ed emarginati. Analogamente, in Europa la tubercolosi è ricomparsa come importante problema di sanità pubblica, principalmente in conseguenza del verificarsi di casi tra gli immigranti provenienti da Paesi ad alta prevalenza.*

Recenti dati sulle tendenze indicano che nel 2005 l'incidenza della tubercolosi era stabile o in discesa in quasi tutte le regioni; il risultato è un piccolo declino globalmente nei numeri degli anni precedenti. Questa globale riduzione è dovuta in gran parte a un apparente picco nell'Africa subsahariana, dove l'incidenza era incrementata bruscamente a partire dagli anni Ottanta come risultato dell'epidemia da HIV e della scarsità dei servizi sanitari. Nell'Europa orientale l'incidenza è incrementata durante gli anni Novanta a causa di un deterioramento delle condizioni socioeconomiche e delle infrastrutture sanitarie; tuttavia, dopo il picco nel 2001 l'incidenza si è attualmente stabilizzata.

DALL'ESPOSIZIONE ALL'INFEZIONE

M. tuberculosis viene trasmesso, nella maggior parte dei casi, da un paziente con tubercolosi polmonare contagiosa alle altre persone, mediante i nuclei di goccioline che vengono aerosolizzati con la tosse, gli starnuti o l'atto

FIGURA 158-2 Mappa del mondo che mostra i tassi di incidenza stimati della tubercolosi (per 100 000 persone) nel 2005. Le definizioni utilizzate e la presentazione del materiale non implicano l'espressione di alcuna opinione dell'OMS riguardo allo status legale di Paesi, territori, città o aree, alle rispettive autorità o relativamente alla delimitazione delle loro frontiere o confini. Le linee bianche nella mappa rappresentano le linee di confine approssimative sulle quali può non esservi accordo completo. (*Per gentile concessione del Dipartimento Stop TB – OMS.*)

* Anche in Italia è stato osservato un incremento, a partire dalla metà degli anni Ottanta, del numero dei casi di tubercolosi, in parte legato alla epidemia di AIDS. La più bassa morbilità è stata registrata nel 1983 (4,9 casi per 100 000 abitanti), mentre nel 1995 l'incidenza è stata del 9,4 per 100 000 abitanti, con un incremento medio del 6,7% annuo. Negli ultimi anni il maggior numero di casi di tubercolosi è stato notificato dalle regioni dell'Italia settentrionale (10-15 casi per 100 000), contro un'incidenza di circa il 5/100 000 nelle regioni meridionali. La tubercolosi extrapolmonare è aumentata maggiormente rispetto a quella polmonare e risulta triplicata tra il 1988 e il 1995. I casi di tubercolosi in pazienti affetti da AIDS, dal 1983 fino al 1995, sono stati complessivamente 1559, di cui 505 di tubercolosi polmonare e 1054 di tubercolosi extrapolmonare. L'incidenza è stata maggiore nelle classi di età di 25-39 e di 60-75 anni. La tubercolosi infantile è molto rara. La distribuzione per nazionalità mostra che la tubercolosi ha colpito nel 9% dei casi cittadini stranieri, di cui il 58% di origine africana. La tubercolosi multiresistente (MDR-TB) ha fatto la sua comparsa a partire dagli anni '90 anche in Italia e un focolaio epidemico piuttosto consistente si è verificato in Lombardia con un "cluster" di 115 casi notificati da 11 centri. I dati più recenti del Ministero della Sanità indicano che il massimo incremento della tubercolosi si è avuto tra il 1994 e il 1997 per le forme polmonari e tra il 1995 e il 1997 per le forme extrapolmonari. Nel 1998 e 1999 il numero dei casi denunciati è diminuito: 4429 casi nel 1999 con un'incidenza dell'8/100 000. La diminuzione ha riguardato sia le forme polmonari che quelle extrapolmonari. Per la tubercolosi polmonare si è notevolmente ridotto il divario fra Nord e Sud. Fino al 2002 non ci sono state sostanziali variazioni: l'incidenza della tubercolosi in Italia continua a essere in lieve diminuzione (7,3/100 000 casi notificati nel 2002), con un incremento sia relativo che assoluto tra gli immigrati e una incidenza nella classe di età di 15-44 anni che ha superato quella della classe 45-64 anni. Sono in aumento i casi di resistenza, anche di MDR-TB, più frequenti nei soggetti trattati, ma si è verificato tra il 1999 e il 2002 un incremento significativo anche delle multiresistenze primarie. Nel 2007 sono stati segnalati singoli casi anche in Italia di pazienti affetti da XDR-tubercolosi, cioè forme cliniche più gravi nelle quali vi sono ridotte scelte terapeutiche ed evoluzione spesso sfavorevole. [*N.d.C.*]

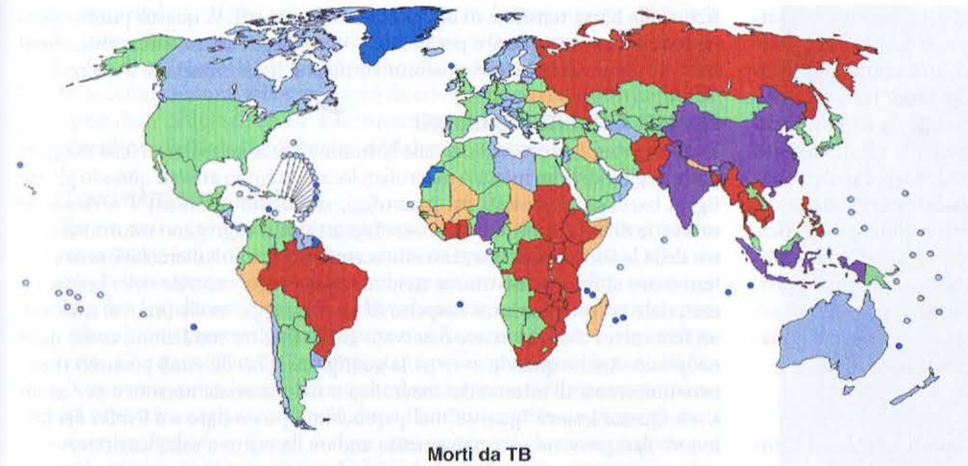


FIGURA 158-3 Mappa del mondo che mostra il numero stimato di morti per tubercolosi e il tasso stimato di mortalità per tubercolosi nel 2005 *(vedi anche Fig. 158-2). (Per gentile concessione del Dipartimento Stop TB – OMS.)*

del parlare. Le piccole goccioline si essiccano rapidamente; le più piccole (<5-10 μm di diametro) possono rimanere sospese nell'aria per diverse ore e possono guadagnare l'accesso diretto alle vie aeree inferiori. Vi possono essere fino a 3000 nuclei infettanti per ogni colpo di tosse. Altre vie di trasmissione dei bacilli tubercolari, come la cute o la placenta, non sono frequenti e non hanno significato epidemiologico.

La probabilità di contatto con una persona che ha una forma tubercolare contagiosa, la vicinanza e la durata del contatto, il grado di contagiosità del caso e l'ambiente condiviso nel quale ha luogo il contatto sono tutti importanti fattori di probabilità della trasmissione. Numerosi studi circa situazioni di stretto contatto hanno chiaramente dimostrato che pazienti tubercolotici, il cui escreato contiene bacilli alcool-acido resistenti visibili al microscopio, più probabilmente trasmettono l'infezione. I pazienti più contagiosi hanno la patologia polmonare cavitaria o molto meno comunemente tubercolosi laringea e producono escreato contenente circa 10^5-10^7 bacilli alcool-acido resistenti/ml. Pazienti con campioni di escreato negativi/colture positive per tubercolosi sono meno contagiosi e quelli con malattia polmonare negativa alla coltura e con tubercolosi extrapolmonare sono essenzialmente non contagiosi. Poiché persone sia con infezione da HIV sia con tubercolosi hanno con minore probabilità cavitazioni, possono essere meno contagiosi di quelli senza coinfezione da HIV-tubercolosi. Il sovraffollamento in stanze scarsamente ventilate è uno dei più importanti fattori nella trasmissione dei bacilli tubercolari, dal momento che aumenta l'intensità di contatto con un caso.

In breve, il rischio di acquisire l'infezione da *M. tuberculosis* è determinato principalmente da fattori esogeni. A causa del ritardo nel ricercare la cura e nel porre diagnosi, si stima che in aree ad alta prevalenza fino a 20 casi possono essere infettati da ciascun caso positivo per bacilli acido-resistenti prima che si isoli il caso indice di tubercolosi.

DALL'INFEZIONE ALLA MALATTIA

Diversamente dal rischio di acquisire l'infezione da *M. tuberculosis*, il rischio di sviluppare la malattia dopo essere stati infettati dipende ampiamente da fattori endogeni, come le difese immunologiche innate e non innate dell'individuo e il grado di funzionalità dell'immunità cellulomediata. La malattia clinica direttamente conseguente l'infezione è definita *tubercolosi primaria* ed è comune tra i bambini fino ai 4 anni di età e tra gli adulti immunocompromessi. Sebbene la tubercolosi primaria possa essere grave e disseminata, generalmente non è associata a un elevato grado di trasmissibilità. Quando l'infezione è acquisita più tardivamente nel corso della vita, è più elevata la probabilità che un sistema immunitario maturo la conterrà almeno temporaneamente. La maggioranza degli individui infetti che, infine, sviluppa la tubercolosi lo fa entro il primo anno o dopo due anni dal contagio. Bacilli dormienti possono persistere per anni prima di riattivarsi e determinare una *tubercolosi secondaria* (o *postprimaria*) che, a causa della frequente cavitazione, è più contagiosa della forma primaria. In generale, si stima che fino al 10% delle persone infette svilupperà probabilmente tubercolosi attiva nella loro vita. Questo rischio, tuttavia, è molto più elevato nei soggetti con infezione da HIV. Anche la reinfezione di un individuo precedentemente infetto, avvenimento probabilmente più frequente nelle aree con un elevato tasso di trasmissione della tubercolosi, può favorire lo sviluppo della malattia. All'apice della recrudescenza della tubercolosi negli Stati Uniti nei primi anni Novanta, la tipizzazione molecolare e il confronto dei ceppi di *M. tuberculosis* hanno evidenziato che fino a un terzo dei casi di tubercolosi attiva in alcune comunità intracittadine era dovuto a recente trasmissione piuttosto che a riattivazione di un'infezione latente.

L'età è un fattore importante nel determinare il rischio di sviluppare la malattia dopo l'infezione. Tra le persone infette, l'incidenza della tubercolosi è maggiore durante la tarda adolescenza e la fase iniziale dell'età adulta; le ragioni non sono chiare. L'incidenza tra le donne presenta un picco tra i 25 e i 34 anni di età. In questo gruppo di età l'incidenza è maggiore nelle donne rispetto che negli uomini, mentre nelle età successive è vero il contrario. Il rischio può aumentare nell'età avanzata, probabilmente a causa dell'indebolimento del sistema immunitario e di patologie concomitanti.

Diverse malattie favoriscono lo sviluppo della tubercolosi attiva (Tab. 158-1). Negli individui infetti, il più potente fattore di rischio per lo sviluppo della tubercolosi è chiaramente la coinfezione da HIV, che sopprime l'immunità cellulare. Il rischio che un'infezione latente da *M. tuberculosis* proceda fino alla malattia attiva è direttamente correlato al grado di immunosoppressione del paziente. In uno studio su persone affette da HIV, positive al test cutaneo tubercolinico, questo rischio variava tra i 2,6 e i 13,3 casi per 100 persone l'anno e aumentava con il ridursi del numero di cellule T CD4+.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

Studi condotti in diversi Paesi, prima dell'avvento della chemioterapia, hanno dimostrato chiaramente che la tubercolosi non trattata è spesso fatale. Circa un terzo dei pazienti moriva entro 1 anno dalla diagnosi e la metà entro 5 anni. La mortalità a 5 anni dei casi a espettorato positivo era del 65%. Tra coloro che sopravvivevano a 5 anni, circa il 60% era andato incontro a remissione spontanea, mentre il rimanente 40% stava ancora eliminando bacilli tubercolari.

I pazienti hanno una grande probabilità di guarire se vengono trattati con chemioterapia efficace, tempestiva e adeguata. L'uso improprio dei farmaci antitubercolari, se da un lato riduce la mortalità, dall'altro può determinare la presenza di un grande numero di casi cronici infettanti, spesso sostenuti da bacilli resistenti ai farmaci.

PATOGENESI E IMMUNITÀ

INFEZIONE E INVASIONE MACROFAGICA

L'interazione di *M. tuberculosis* con l'ospite umano inizia quando vengono inalati i nuclei di goccioline provenienti dai pazienti infetti, contenenti i microrganismi. Mentre la maggior parte dei bacilli inalati rimane intrappolata nelle vie aeree superiori e viene espulsa dalle cellule ciliate della mucosa, una frazione di questi (di solito meno del 10%) raggiunge gli alveoli. Lì i macrofagi alveolari, i quali non sono stati ancora attivati, fagocitano i bacilli. L'invasione dei macrofagi da parte dei micobatteri risulta in gran parte dal legame con la parete cellulare batterica attraverso una varietà di mo-

TABELLA 158-1 FATTORI DI RISCHIO PER TUBERCOLOSI ATTIVA IN PERSONE CON INFEZIONE LATENTE DA BACILLI TUBERCOLARI

Fattore	Rischio relativo[a]
Infezione recente (< 1 anno)	12,9
Lesioni fibrotiche (guarite spontaneamente)	2-20
Comorbilità	
Infezione da HIV	100
Silicosi	30
Insufficienza renale cronica/emodialisi	10-25
Diabete	2-4
Tossicodipendenza per via iniettiva	10-30
Terapia immunosoppressiva	10
Gastrectomia	2-5
Bypass digiuno-ileale	30-60
Trapianto d'organo (rene, cuore)	20-70
Malnutrizione e notevole perdita di peso	2

[a] Infezione datata = 1.

lecole di superficie macrofagiche, inclusi recettori di complemento, recettori mannosio, recettori GFcγ immunoglobulinici e recettori "spazzini" (scavenger) di tipo A. La fagocitosi è incentivata dall'attivazione del complemento che porta all'opsonizzazione dei bacilli con prodotti dell'attivazione del C3 come il C3b. Dopo che si forma il fagosoma, la sopravvivenza di *M. tuberculosis* al suo interno sembra dipendere dalla ridotta acidificazione dovuta al mancato accumulo di trifosfatasi-adenosina delle vescicole protoniche. Una serie complessa di eventi è probabilmente causata dal glicolipide lipoarabinomannano (LAM) della parete cellulare batterica. LAM inibisce l'aumento intracellulare di Ca^{2+}. Perciò la via Ca^{2+}/calmodulina (che porta alla fusione fagosoma-lisosoma) è ostacolata e i bacilli possono sopravvivere all'interno dei fagosomi. Se i bacilli sono in grado di arrestare la maturazione dei fagosomi, allora la replicazione ha inizio e il macrofago eventualmente si rompe e rilascia il suo contenuto bacillare.

VIRULENZA DEI BACILLI TUBERCOLARI

Numerosi geni ritenuti conferire virulenza a *M. tuberculosis* sono stati identificati. Il gene *katG* codifica per enzimi catalasi-perossidasi che proteggono dallo stress ossidativo; *rpoV* è il principale fattore sigma che dà inizio alla trascrizione di diversi geni. Alterazioni in questi due geni portano a una perdita di virulenza. Anche il gene *erp*, che codifica per una proteina necessaria alla moltiplicazione, contribuisce alla virulenza. Ceppi della famiglia genotipica Beijing/W sono stati identificati in condizioni di *outbreak* in numerose situazioni su scala mondiale e sono stati associati a tassi di mortalità più elevati e occasionalmente a multifarmacoresistenza.

RESISTENZA INNATA ALL'INFEZIONE

Diverse osservazioni suggeriscono che anche i fattori genetici giochino un ruolo chiave nella resistenza innata non-immunitaria all'infezione da *M. tuberculosis* e allo sviluppo della malattia. L'esistenza di tale resistenza, che in natura è poligenica, è suggerita dai differenti gradi di suscettibilità alla tubercolosi in popolazioni differenti. Nei topi, un gene denominato *Nramp1* (proteina 1 macrofagica associata alla resistenza naturale) ha un ruolo regolatorio nella resistenza/suscettibilità ai micobatteri. L'omologo umano NRAMP1, clonato dal cromosoma 2q, può avere un ruolo nel determinare la suscettibilità alla tubercolosi, come è stato suggerito da uno studio realizzato nell'Africa occidentale. Polimorfismi in numerosi geni, come quelli che codificano per l'antigene leucocitario di istocompatibilità (*histocompatibility leucocyte antigen*, HLA), interferone γ(IFNγ), fattore di crescita cellulare T β (TGF-β), interleuchina 10 (IL-10), proteina che lega mannosio, recettore per IFNγ, recettore Toll-like 2 (TLR), recettore per vitamina D e IL-1, sono stati associati a suscettibilità per la tubercolosi.

RISPOSTA DELL'OSPITE

Nella fase iniziale di interazione batterio-ospite avviene la fusione tra fagosomi e lisosomi, che impedisce la sopravvivenza bacillare, oppure i bacilli iniziano a moltiplicarsi uccidendo, alla fine, i macrofagi. Numerosi fattori chemiotattici che vengono rilasciati in seguito a lisi cellulare (per es., componenti del complemento, molecole batteriche e citochine) recrutano ulteriori macrofagi derivati da monociti immaturi, incluse cellule dendritiche, che migrano verso i linfonodi drenanti e presentano antigeni micobatterici ai linfociti T. A questo punto ha inizio lo sviluppo dell'immunità cellulomediata e dell'immunità umorale. Queste fasi iniziali dell'infezione sono di solito asintomatiche.

Circa 2-4 settimane dopo l'infezione si sviluppano 2 risposte dell'ospite a *M. tuberculosis*: una risposta cellulo-mediata attivante i macrofagi e una risposta danneggiante i tessuti. La *risposta attivante i macrofagi* è un fenomeno cellulo-mediato che risulta nell'attivazione di macrofagi capaci di uccidere e digerire i bacilli tubercolari. La *risposta danneggiante i tessuti* è il risultato di una reazione di ipersensibilità di tipo ritardato a diversi antigeni bacillari; essa distrugge i macrofagi inattivati contenenti bacilli in moltiplicazione, ma causa anche necrosi caseosa dei tessuti coinvolti (vedi oltre). Sebbene entrambe queste risposte possano inibire la crescita dei micobatteri, è l'equilibrio che si instaura tra le due che determina la forma di tubercolosi che, eventualmente, si svilupperà successivamente.

FORMAZIONE DEL GRANULOMA

Con lo sviluppo dell'immunità specifica e l'accumularsi di un gran numero di macrofagi nella sede dell'infezione primaria, si formano i granulomi specifici (tubercoli). Queste lesioni consistono in accumuli di linfociti e macrofagi attivati che evolvono verso morfologie di cellule giganti ed epitelioidi. Inizialmente la risposta danneggiante i tessuti può limitare la crescita micobatterica all'interno dei macrofagi. Questa risposta, mediata da vari prodotti batterici, non solo distrugge i macrofagi, ma produce anche una precoce necrosi compatta al centro del tubercolo. Anche se *M. tuberculosis* può sopravvivere, la sua crescita è inibita, all'interno dell'ambiente necrotico, dalla bassa tensione di ossigeno e dal basso pH. A questo punto, alcune lesioni possono guarire per fibrosi con conseguente calcificazione, mentre a livello di altre lesioni possono verificarsi infiammazione e necrosi.

RISPOSTA ATTIVANTE I MACROFAGI

In questo stadio precoce, è cruciale l'immunità cellulomediata. Nella maggior parte degli individui infetti, i macrofagi locali vengono attivati quando gli antigeni bacillari, processati dai macrofagi, stimolano i linfociti T a rilasciare una serie di linfochine. Questi macrofagi attivati si aggregano intorno al centro della lesione e neutralizzano efficacemente i bacilli tubercolari, senza determinare ulteriore distruzione tissutale. Nella parte centrale della lesione, il materiale necrotico assume l'aspetto di un formaggio molle (*necrosi caseosa*), un fenomeno che può essere osservato anche in altre condizioni, come nelle neoplasie. Anche quando avviene la guarigione, i bacilli vitali possono rimanere quiescenti all'interno dei macrofagi o nel materiale necrotico per molti anni. Queste lesioni "guarite" nel parenchima polmonare e a livello dei linfonodi ilari possono successivamente andare incontro a calcificazione.

REAZIONE DA IPERSENSIBILITÀ DI TIPO RITARDATO

In una minoranza di casi, la risposta attivante i macrofagi è debole e la crescita micobatterica può essere inibita soltanto da un'intensificata reazione di ipersensibilità di tipo ritardato, che porta alla distruzione del tessuto polmonare. La lesione tende a ingrandirsi ulteriormente e il tessuto circostante viene a essere progressivamente danneggiato. Al centro della lesione, il materiale caseoso va incontro a liquefazione. Le pareti bronchiali, così come i vasi sanguigni, sono invase e distrutte, con formazione di caverne. Il materiale caseoso liquefatto, che contiene numerosi bacilli, viene drenato attraverso i bronchi. All'interno della cavità i bacilli tubercolari si moltiplicano, si immettono nelle vie aeree e vengono rilasciati nell'ambiente attraverso atti espiratori come tossire e parlare. Nei primi stadi dell'infezione, i bacilli sono di solito trasportati dai macrofagi ai linfonodi regionali, dai quali entrano nel torrente circolatorio e si disseminano in tutto l'organismo. Le lesioni che ne derivano possono andare incontro alla stessa evoluzione di quelle dei polmoni, anche se la maggior parte tende a guarire. Nei bambini piccoli con una scarsa immunità naturale, la disseminazione ematogena può causare una tubercolosi miliare fatale o una meningite tubercolare.

RUOLO DEI MACROFAGI E DEI MONOCITI

Mentre l'immunità cellulo-mediata conferisce parziale protezione verso *M. tuberculosis*, l'immunità umorale gioca nella protezione un ruolo meno ben definito (anche se si stanno raccogliendo prove sull'esistenza di anticorpi contro LAM che potrebbero impedire la disseminazione dell'infezione nei bambini). Nel caso dell'immunità cellulo-mediata due tipi cellulari sono essenziali: i macrofagi, che direttamente fagocitano bacilli tubercolari, e le cellule T (soprattutto i linfociti T CD4+), che conferiscono protezione attraverso la produzione di citochine, specialmente IFNγ. Dopo l'infezione con *M. tuberculosis*, i macrofagi alveolari secernono diverse citochine responsabili di numerosi eventi (per es., la formazione di granulomi) come anche effetti sistemici (per es., febbre e calo ponderale). Macrofagi e monociti attratti sul sito sono i componenti chiave della risposta immunitaria. Il loro meccanismo primario è probabilmente correlato alla produzione di ossido nitrico che ha attività antimicobatterica e incrementa la sintesi di citochine come TNFα e IL-1 che, a sua volta, regola il rilascio di intermedi reattivi del nitrogeno. In aggiunta, i macrofagi possono andare incontro ad apoptosi – un meccanismo difensivo che impedisce il rilascio di citochine e bacilli attraverso il loro sequestro in cellule apoptotiche.

RUOLO DEI LINFOCITI

I macrofagi alveolari, i monociti e le cellule dendritiche sono essenziali anche nella processazione e presentazione degli antigeni ai linfociti T, principalmente alle cellule T CD4+ e CD8+; il risultato è l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T CD4+ che sono cruciali nella difesa dell'ospite verso *M. tuberculosis*. Deficit qualitativi e quantitativi delle cellule T CD4+ possono spiegare l'incapacità degli individui infettati da HIV di contenere la proliferazione micobatterica. I linfociti T CD4+ possono differenziarsi in T_H1 o T_H2. Le cellule T_H1 producono IFNγ – un attivatore dei macrofagi e monociti – e IL-2. Le cellule T_H2 producono IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 e possono anche stimolare l'immunità umorale. L'interazione di queste diverse citochine e la loro mutua regolazione determinano la risposta dell'ospite. Il ruolo delle citochine nel promuovere l'uccisione intracellulare dei micobatteri, tuttavia, non è stato interamente chiarito. L'IFNγ può indurre la generazione di intermedi reattivi del nitrogeno e regolare geni coinvolti in effetti battericidi. Anche il TNFα sembra essere importante.

Osservazioni fatte originariamente su topi transgenici knockout e più recentemente su umani suggeriscono che altri sottogruppi di cellule T, spe-

cialmente cellule T CD8+, possono giocare un ruolo importante. Cellule T CD8+ sono state associate ad attività protettive attraverso risposte citotossiche e lisi di cellule infettate come anche alla produzione di IFNγ e TNFα. Infine, le cellule natural killer agiscono da co-regolatori delle attività litiche promosse dalle cellule T CD8+ e si ritiene sempre più che cellule T γδ siano coinvolte nelle risposte difensive degli esseri umani.

LIPIDI MICOBATTERICI E PROTEINE

Lipidi sono stati coinvolti nel riconoscimento micobatterico attraverso il sistema immunitario innato e lipoproteine (come la lipoproteina di 19 kDa) si sono dimostrate in grado di causare potenti segnali attraverso TLR presenti nelle cellule dendritiche sanguigne. *M. tubercolosis* possiede diversi antigeni proteici. Alcuni sono presenti nel citoplasma e nella parete cellulare; altri vengono secreti. Che questi ultimi siano importanti nell'evocare una risposta dei linfociti T viene suggerito da esperimenti che documentano la comparsa di un'immunità protettiva negli animali solo dopo l'immunizzazione con micobatteri vivi, secernenti proteine. Tra gli antigeni con un potenziale ruolo protettivo vi sono gli antigeni 30 kDa (o 85B) ed ESAT-6. L'immunità protettiva è probabilmente il risultato della reattività a molti differenti antigeni micobatterici.

REATTIVITÀ AL TEST CUTANEO

In concomitanza con la comparsa dell'immunità, si sviluppa l'ipersensibilità di tipo ritardato nei confronti di *M. tuberculosis*. Questa reattività dell'ospite è la base del test cutaneo con il derivato proteico purificato della tubercolina (TST), attualmente l'unico test che rileva in maniera affidabile l'infezione da *M. tuberculosis* nelle persone asintomatiche. I meccanismi cellulari responsabili della reattività al derivato proteico purificato della tubercolina sono correlati principalmente ai linfociti CD4+, precedentemente sensibilizzati, che sono attratti nella sede del test cutaneo, dove proliferano e producono citochine. Anche se l'ipersensibilità di tipo ritardato è associata a immunità protettiva (le persone TST-positive sono meno suscettibili a una nuova infezione da *M. tuberculosis* di quelle TST-negative), non garantisce in alcun modo la protezione contro la riattivazione. In effetti, i casi gravi di tubercolosi sono spesso accompagnati da reazioni intensamente positive del test cutaneo. Vi è anche la dimostrazione di reinfezione da un nuovo ceppo di *M. tuberculosis* in pazienti precedentemente trattati per malattia attiva. Questa evidenza sottolinea il fatto che una precedente tubercolosi attiva o latente può non conferire totalmente immunità protettiva.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La tubercolosi è classificata come polmonare, extrapolmonare o entrambe. Prima dell'avvento dell'infezione da HIV, l'80% circa di tutti i nuovi casi di tubercolosi era limitato ai polmoni. Tuttavia, nei pazienti con infezione da HIV, fino a due terzi dei casi di tubercolosi possono presentarsi come malattia polmonare ed extrapolmonare contemporaneamente, oppure come sola malattia extrapolmonare.

TUBERCOLOSI POLMONARE

La tubercolosi polmonare può essere distinta in primaria e postprimaria (secondaria).

Malattia primaria La tubercolosi polmonare primaria si verifica subito dopo l'iniziale infezione con bacilli tubercolari. In aree ad alta trasmissione di tubercolosi questa forma di malattia è riscontrata nei bambini. Poiché la maggior parte dell'aria inspirata è distribuita ai campi polmonari medi e bassi, queste aree polmonari sono più comunemente coinvolte nella tubercolosi primaria. La lesione che si forma dopo l'infezione è di solito periferica ed è accompagnata in più della metà dei casi da linfoadenopatia ilare o paratracheale, che può non essere rilevabile alla radiografia del torace. Nella maggior parte dei casi, la lesione guarisce spontaneamente e successivamente può essere evidenziata come un piccolo nodulo calcifico (*lesione di Ghon*).

Nei bambini e nei soggetti con immunità compromessa, come quelli con malnutrizione o infezione da HIV, la tubercolosi primaria polmonare può progredire rapidamente fino alla malattia clinica. Le lesioni iniziali aumentano di dimensioni e possono evolvere in diversi modi. Il versamento pleurico, che si ritrova fino a un terzo dei casi, deriva dalla penetrazione dei bacilli nello spazio pleurico da un adiacente focolaio subpleurico. Nei casi gravi, la sede dell'infezione primaria si ingrandisce rapidamente, la sua porzione centrale va incontro a necrosi e si sviluppa un'escavazione acuta (*tubercolosi primaria progressiva*). La tubercolosi nei bambini piccoli è quasi invariabilmente accompagnata da linfoadenopatia ilare o mediastinica, dovuta alla diffusione dei bacilli dal parenchima polmonare attraverso i vasi linfatici. I linfonodi ingrossati possono comprimere i bronchi, causando ostruzione e conseguente collasso segmentale o lobare. L'ostruzione parziale può causare enfisema ostruttivo e si possono sviluppare anche bronchiectasie. La disseminazione ematogena, che è frequente ed è spesso asintomatica, può avere come risultato le manifestazioni più gravi dell'infezione primaria da *M. tuberculosis*. I bacilli, dalla lesione polmonare o dai linfonodi, raggiungono il torrente ematico e si disseminano nei vari organi, dove possono produrre lesioni granulomatose. Anche se frequentemente l'evoluzione è verso la guarigione, i soggetti immunocompromessi (per es., le persone con infezione da HIV) possono sviluppare la tubercolosi miliare e/o la meningite tubercolare.

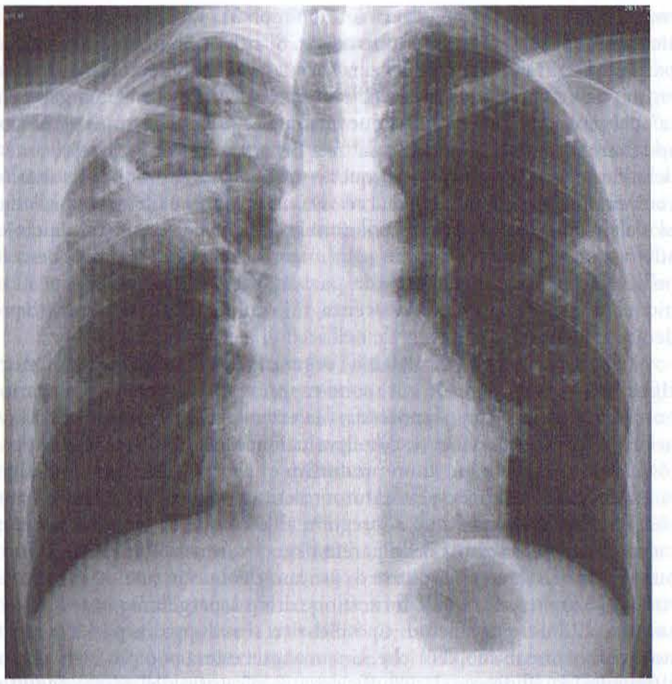


FIGURA 158-4 Radiografia del torace che mostra un infiltrato nel lobo superiore destro e una cavità con un livello idro-aereo in un paziente con tubercolosi attiva (*Per gentile concessione del dottor Andrea Gori, Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale S. Paolo, Milano, Italia.*)

Malattia postprimaria Definita anche *malattia degli adulti, riattivazione* o *tubercolosi secondaria*, la malattia postprimaria deriva dalla riattivazione endogena di un'infezione latente ed è di solito localizzata ai segmenti apicali e posteriori dei lobi superiori, a livello dei quali l'elevata concentrazione di ossigeno (paragonata a quella delle zone inferiori) favorisce la crescita micobatterica. Sono inoltre frequentemente interessati anche i segmenti superiori dei lobi inferiori. L'estensione dell'interessamento del parenchima polmonare varia notevolmente, da piccoli infiltrati a un'estesa malattia cavitaria. Con la formazione delle caverne, il contenuto necrotico, andato incontro a liquefazione, viene eliminato nelle vie aeree, con conseguente formazione di lesioni satelliti nell'ambito dei polmoni; queste possono andare incontro a loro volta a escavazione (Figg. 158-4 e 158-5). L'interessa-

FIGURA 158-5 La TC mostra una grande cavità nel polmone destro di un paziente con tubercolosi attiva. (*Per gentile concessione del dottor Enrico Girardi, Istituto Nazionale di Malattie Infettive, Ospedale Spallanzani, Roma, Italia.*)

mento massivo di segmenti o di lobi polmonari, con coalescenza delle lesioni, produce la polmonite tubercolare. Si ritiene che fino a un terzo dei pazienti non trattati muoia per una forma grave di tubercolosi polmonare entro poche settimane o mesi dall'esordio (il classico "consumo galoppante" del passato); altri, però, vanno incontro a un processo di remissione spontanea o presentano una malattia a decorso cronico, progressivamente debilitante ("consunzione"). In questo caso, alcune lesioni polmonari diventano fibrotiche e possono successivamente andare incontro a calcificazione, mentre in altre aree dei polmoni le caverne persistono. Gli individui affetti da questa forma cronica continuano a eliminare bacilli tubercolari nell'ambiente. La maggior parte dei pazienti presenta una netta risposta clinica al trattamento, con defervescenza, riduzione della tosse, aumento ponderale e miglioramento generale nell'arco di alcune settimane.

Nella fase precoce della malattia i segni e i sintomi sono spesso non specifici e insidiosi: principalmente sono rappresentati da febbre, sudorazione notturna, perdita di peso, anoressia, malessere generale e astenia. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, con l'evoluzione della malattia si sviluppa la tosse, a volte inizialmente non produttiva e successivamente accompagnata dalla produzione di espettorato purulento, a volte con striature ematiche. L'emottisi massiva può conseguire all'erosione di un vaso completamente pervio localizzato nella parete di una caverna. L'emottisi, tuttavia, può anche derivare dalla rottura di un vaso dilatato in una caverna (*aneurisma di Rasmussen*) o dalla formazione di un aspergilloma in una vecchia caverna. Il dolore toracico di tipo pleurico si sviluppa in pazienti con lesioni parenchimali subpleuriche. Una malattia estesa può produrre dispnea e (talvolta) la sindrome da insufficienza respiratoria dell'adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS).

I reperti obiettivi sono di limitata utilità nella tubercolosi polmonare. Molti pazienti non hanno anomalie rilevabili all'esame del torace, mentre altri presentano, nelle aree colpite, rantoli rilevabili durante l'inspirazione, specialmente dopo la tosse. Talvolta si possono apprezzare ronchi dovuti alla parziale ostruzione bronchiale e classici rumori anforici nelle zone in cui siano presenti grandi caverne. Caratteri/caratteristiche sistemici/che comprendono febbre (spesso moderata e intermittente) in più dell'80% dei casi e astenia. L'assenza di febbre, tuttavia, non esclude la tubercolosi. In alcuni casi si sviluppano pallore e ippocratismo digitale. I dati ematologici più frequenti sono una lieve anemia e la leucocitosi. Si può osservare anche iponatriemia dovuta alla sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH).

TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE

Le sedi extrapolmonari più frequentemente interessate nella tubercolosi sono, in ordine di frequenza, i linfonodi, la pleura, il tratto genitourinario, le ossa e le articolazioni, le meningi, il peritoneo e il pericardio. Comunque, di fatto, tutti gli organi possono essere colpiti. La tubercolosi extrapolmonare si osserva più comunemente oggi che in passato, quale risultato della disseminazione ematogena negli individui infettati da HIV.

Tubercolosi linfonodale (linfadenite tubercolare) È la più comune presentazione della tubercolosi extrapolmonare (>40% dei casi negli Stati Uniti in recenti studi) ed è particolarmente frequente nei pazienti con infezione da HIV. Negli Stati Uniti, anche i bambini e le donne (specie di razza non caucasica) sembrano essere particolarmente suscettibili. In passato attribuita maggiormente a *M. bovis*, attualmente è causata da *M. tuberculosis* nella quasi totalità dei casi. La tubercolosi linfonodale si presenta come una tumefazione non dolente dei linfonodi, più frequentemente a livello posterocervicale e sovraclaveare (condizione questa frequentemente denominata *scrofula*). I linfonodi sono di solito ben delimitati e duri nella fase iniziale della malattia, tuttavia possono essere infiammati e presentare tragitti fistolosi drenanti del materiale caseoso. Malattia polmonare associata è riscontrata in >40% dei casi. Sintomi sistemici sono di solito limitati nei pazienti infettati da HIV. La diagnosi viene stabilita mediante agoaspirazione o biopsia chirurgica. In una percentuale che arriva fino al 50% dei casi si osservano i bacilli acido-resistenti, la coltura è positiva nel 70-80% dei casi e l'esame istologico evidenzia la presenza di lesioni granulomatose. Nei pazienti con infezione da HIV di solito non si osservano i granulomi. La diagnosi differenziale comprende numerose condizioni infettive, patologie neoplastiche come linfomi o carcinomi metastatici e rari disordini come la malattia di Kikuchi (linfadenite istiocitica necrotizzante), la malattia di Kimura e la malattia di Castleman.

Tubercolosi pleurica Il coinvolgimento della pleura, che è la causa del 20% circa dei casi extrapolmonari negli Stati Uniti, è comune nella tubercolosi primaria e può derivare dalla diffusione contigua dell'infiammazione parenchimale o come, in molti casi di pleurite che accompagna la malattia postprimaria, dalla penetrazione recente di bacilli tubercolari nello spazio pleurico. In relazione all'entità della reattività, il versamento può essere piccolo, rimanere inosservato e risolversi spontaneamente, oppure può essere sufficientemente importante da causare sintomi come la febbre, il dolore toracico pleurico e la dispnea. I reperti obiettivi sono quelli del versamento pleurico: ottusità alla percussione e assenza del murmure vescicolare. Una radiografia del torace evidenzia il versamento e, in non più di un terzo dei casi, dimostra anche la presenza di una lesione parenchimale. La toracentesi è richiesta per accertare la natura del versamento e per differenziarla da manifestazioni di diversa eziologia. Il fluido è di colore paglierino e a volte emorragico; è un essudato con una concentrazione proteica >50% di quella nel siero (di solito circa 4-6 g/dl), una concentrazione di glucosio da normale a bassa, un pH di circa 7,3 (occasionalmente <7,2) e globuli bianchi distinguibili/in tracce (di solito 500-6000/μl). I neutrofili possono predominare nel primo stadio, mentre le cellule mononucleate sono tipicamente ritrovate in seguito. Cellule mesoteliali sono generalmente rare o assenti. I bacilli acido-resistenti si vedono negli campioni diretti soltanto nel 10-25% dei casi, ma le colture possono essere positive per *M. tuberculosis* nel 25-75% dei casi; le culture positive sono più comuni tra i casi postprimari. La determinazione della concentrazione pleurica di adenosina-deaminasi (ADA) è un utile test di screening: la tubercolosi è virtualmente esclusa se il valore è molto basso. L'agobiopsia della pleura è richiesta di solito per fare diagnosi ed evidenzia granulomi e/o consente la dimostrazione di una coltura positiva in più dell'80% dei casi. Questa forma di tubercolosi pleurica risponde bene alla chemioterapia e può risolversi spontaneamente. L'utilità dei glucocorticoidi è dubbia.

L'empiema tubercolare è una complicanza meno comune della tubercolosi polmonare. È di solito il risultato della rottura di una cavità e della fuoriuscita di molti organismi nello spazio pleurico. Questo processo può creare una fistola broncopleurica con aria dimostrabile nello spazio pleurico. Una radiografia del torace mostra idropneumotorace con un livello idro-aereo. Il fluido pleurico è purulento e denso e contiene numerosi linfociti. Campioni acido-resistenti e colture micobatteriche sono spesso positivi. Il drenaggio chirurgico è di solito richiesto come completamento alla chemioterapia. L'empiema tubercolare può creare fibrosi pleurica severa e malattia polmonare restrittiva. La rimozione della pleura viscerale ispessita (decorticazione) è occasionalmente necessaria per migliorare la funzione polmonare.

Tubercolosi delle vie aeree superiori La tubercolosi delle vie aeree superiori, quasi sempre complicanza di una forma avanzata di tubercolosi cavitaria, può interessare laringe, faringe ed epiglottide. I sintomi comprendono raucedine, disfonia e disfagia, oltre a tosse cronica produttiva. I reperti obiettivi dipendono dalla sede dell'interessamento e alla laringoscopia si possono osservare ulcerazioni. Gli strisci diretti dell'espettorato sono spesso positivi, ma in alcuni casi per accertare la diagnosi può essere necessaria la biopsia. Il carcinoma del laringe può assumere un aspetto simile, ma di solito non causa dolore.

Tubercolosi genitourinaria La tubercolosi genitourinaria, che è la causa del 15% circa di tutti i casi extrapolmonari negli Stati Uniti, può coinvolgere qualsiasi parte del tratto genitourinario. Predominano i sintomi locali e fino a un terzo dei pazienti può in concomitanza presentare malattia polmonare. Sono comuni frequenza urinaria, disuria, nicturia, ematuria e dolore addominale o ai fianchi. I pazienti possono, tuttavia, essere asintomatici; in questo caso l'identificazione della malattia avviene solo dopo che si siano sviluppate gravi lesioni destruenti renali. L'analisi delle urine dà risultati anormali nel 90% dei casi, dimostrando ematuria e piuria. La documentazione di piuria con urinocoltura negativa e pH urinario acido deve far sospettare la tubercolosi. La pielografia intravenosa, la TC addominale o la RM (Fig. 158-6) possono dimostrare deformità e ostruzioni e sia calcificazioni sia restringimenti ureterali sono riscontri suggestivi. Le calcificazioni e le stenosi ureterali sono rilievi suggestivi. La coltura di tre campioni di urina del mattino è in grado di fornire una diagnosi definitiva quasi nel 90% dei casi. Le stenosi ureterali gravi possono portare a idronefrosi e danno renale.

La tubercolosi genitale viene diagnosticata più comunemente nei soggetti di sesso femminile. Nelle donne sono interessate le tube di Falloppio e l'endometrio e la malattia può causare sterilità, dolore pelvico e anomalie mestruali. La diagnosi richiede la biopsia o la coltura di campioni ottenuti per dilatazione e raschiamento. Nei maschi la tubercolosi colpisce prevalentemente l'epididimo, determinando la comparsa di una massa lievemente dolorabile che può drenare all'esterno attraverso un tramite fistoloso; si possono anche sviluppare orchite e prostatite. In quasi la metà dei casi di tubercolosi genitourinaria è presente anche malattia del tratto urinario. La tubercolosi genitourinaria risponde bene alla chemioterapia.

FIGURA 158-6 RM di una tubercolosi renale confermata dalla coltura. Piano coronario pesato in T2: sezioni coronarie che mostrano lesioni renali gravi nel tessuto sia corticale sia midollare del rene destro (*Per gentile concessione del dottor Alberto Matteelli, Dipartimento di Malattie Infettive, Università di Brescia, Italia.*)

Tubercolosi scheletrica Negli Stati Uniti la tubercolosi delle ossa e delle articolazioni è responsabile di circa il 10% dei casi di tubercolosi extrapolmonare. Nella malattia delle ossa e delle articolazioni, la patogenesi è legata alla riattivazione di focolai ematogeni o alla diffusione a partire da linfonodi adiacenti paravertebrali. Sono più comunemente colpite le articolazioni che sorreggono il peso (la colonna vertebrale nel 40% dei casi, le anche nel 13% e le ginocchia nel 10%). La tubercolosi spinale (malattia di Pott o spondilite tubercolare; Fig. 158-7) interessa spesso due o più corpi vertebrali adiacenti. Mentre la parte superiore della colonna toracica è la localizzazione più comune della tubercolosi vertebrale nei bambini, nell'età adulta sono di solito colpite le ultime vertebre toraciche e le prime vertebre lombari. Dall'angolo anterosuperiore o inferiore del corpo vertebrale, la lesione raggiunge lentamente il corpo adiacente, distruggendo anche il disco intervertebrale. Nella malattia avanzata il collasso dei corpi vertebrali determina la cifosi (*gibbo*). Si può anche formare un ascesso "freddo" paravertebrale. Nella colonna vertebrale superiore, questo ascesso può farsi strada e penetrare nella parete toracica presentandosi come una massa tessutale soffice; nella colonna vertebrale inferiore, può raggiungere i legamenti inguinali o presentarsi come un ascesso nello psoas. TC e RM dimostrano la lesione caratteristica e danno un'idea della sua eziologia. La diagnosi differenziale include tumori e altre infezioni. L'osteomielite batterica piogena, in particolare, coinvolge molto precocemente il disco e causa rapida sclerosi. L'aspirazione dell'ascesso e la biopsia ossea confermano l'eziologia tubercolare, mentre le colture sono di solito positive e i ritrovati istologici molto tipici. Una complicanza catastrofica della malattia di Pott è la paraplegia, di solito dovuta a un ascesso o lesione che comprime il midollo spinale. La paraparesi dovuta a un grosso ascesso è un'emergenza medica e richiede rapido drenaggio. La tubercolosi dell'articolazione dell'anca, che coinvolge di solito la testa femorale, provoca dolore; la tubercolosi del ginocchio provoca dolore e rigonfiamento. Se la malattia non è individuata, le articolazioni possono essere distrutte. La diagnosi richiede l'esame del liquido sinoviale che è apparentemente denso, con un'elevata concentrazione proteica e una conta cellulare variabile. Sebbene la coltura del liquido sinoviale sia positiva in un'alta percentuale dei casi, la biopsia sinoviale e la coltura tessutale possono essere necessari per porre diagnosi. La tubercolosi scheletrica risponde alla chemioterapia, ma casi gravi possono richiedere la chirurgia.

FIGURA 158-7 TC che mostra distruzione del peduncolo destro di T10 dovuta a malattia di Pott. La paziente, una donna asiatica di 70 anni, si presentava con dolore alla schiena e perdita di peso e aveva tubercolosi dimostrata alla biopsia (*Per gentile concessione di Charles L. Daley M.D., Università della California, San Francisco; con concessione.*)

Meningite tubercolare e tubercoloma La tubercolosi del sistema nervoso centrale (SNC) è la causa del 5% circa dei casi extrapolmonari negli Stati Uniti. Si osserva più spesso nei bambini piccoli, ma si può sviluppare anche negli adulti, specialmente in quelli con infezione da HIV. La meningite tubercolare deriva dalla diffusione ematogena della malattia polmonare primaria o postprimaria, oppure dalla rottura di un tubercolo subependimale nello spazio subaracnoideo. In più della metà dei casi, alla radiografia del torace si osservano vecchie lesioni polmonari o un quadro miliare. La malattia spesso si presenta in maniera sfumata come cefalea e lievi cambiamenti mentali dopo un prodromo di settimane con febbre moderata, malessere, anoressia e irritabilità. Se non riconosciuta, la meningite tubercolare può evolvere acutamente con cefalea severa, confusione, letargia, sensorio alterato e rigidità nucale. Tipicamente, la malattia evolve in 1-2 settimane, un decorso più lungo di quello della meningite batterica. La paresi dei nervi cranici (in particolare dei nervi oculari) è un reperto comune e l'interessamento delle arterie cerebrali può causare ischemia focale. L'evoluzione finale è verso il coma con idrocefalo e ipertensione endocranica.

La puntura lombare è di primaria importanza per la diagnosi. In genere l'esame del liquor dimostra un'alta conta leucocitaria (fino a 1000/μl), di solito con una predominanza di linfociti ma, a volte, con una predominanza di neutrofili nello stadio iniziale, un contenuto proteico di 1-8 g/l (100-800 mg/dl) e una bassa concentrazione di glucosio. Tuttavia, alcuni di questi tre parametri possono essere nel range di normalità. Bacilli acido-resistenti si osservano in preparati diretti da sedimenti di liquor fino a un terzo dei casi, ma ripetute punture lombari aumentano il numero/risultato. La coltura di liquor è diagnostica fino all'80% dei casi e rimane il gold standard. La PCR ha una sensibilità di quasi l'80%, ma tassi di falsi positivi raggiungono il 10%. La concentrazione di ADA può essere un test sensibile ma possiede bassa specificità. Le tecniche per immagine (TC e RM) possono evidenziare l'idrocefalo e l'anomala captazione di mezzo di contrasto da parte delle cisterne della base o dell'ependima.

Se misconosciuta, la meningite tubercolare è invariabilmente fatale. Questa malattia risponde alla terapia; purtroppo, sequele neurologiche vengono documentate nel 25% dei casi trattati, di solito in quelli in cui vi è stato un ritardo nel formulare la diagnosi. Studi clinici hanno dimostrato che pazienti a cui sono stati somministrati in aggiunta glucocorticoidi possono avere una più rapida risoluzione delle anomalie nel liquor e dell'ipertensione del liquor. In un recente studio, desametasone in aggiunta (0,4 mg/kg/die ev e riducendo di 0,1 mg/kg a settimana fino alla quarta settimana quando vengono somministrati 0,1 mg/kg/die; seguito da 4 mg/die per os e riducendo di 1 mg a settimana fino alla quarta settimana quando si somministra 1 mg/die) aumenta significativamente le possibilità di sopravvivenza tra le persone >14 anni di età, ma non riduce la frequenza di sequele neurologiche.

Il tubercoloma, una non frequente manifestazione della tubercolosi del SNC, si presenta come lesione occupante spazio, singola o multipla, che di solito causa convulsioni e segni focali. La TC o la RM mettono in evidenza lesioni che captano il mezzo di contrasto ad anello, ma per accertare la diagnosi è necessaria la biopsia.

Tubercolosi gastrointestinale La tubercolosi gastrointestinale non è comune, causando fino al 3,5% dei casi extrapolmonari negli Stati Uniti. Sono coinvolti diversi meccanismi patogenetici: deglutizione di escreato con diretto insediamento, diffusione ematogena, o (soprattutto nelle aree in via di sviluppo) ingestione di latte da mucche infettate da tubercolosi bovina. Anche se qualsiasi porzione del tratto gastrointestinale può essere colpita, l'ileo terminale e il cieco sono i siti più comunemente coinvolti. Alla presentazione si riscontrano comunemente dolore addominale (a volte associato a quello di appendicite) e rigonfiamento, ostruzione, ematochezia e massa addominale palpabile. Sono anche comuni febbre, calo ponderale e sudorazioni notturne. Con il coinvolgimento della parete intestinale, ulce-

razioni e fistole possono simulare la malattia di Crohn; la diagnosi differenziale con questa entità è sempre difficile. La presenza di fistole anali giustifica una valutazione diagnostica per la ricerca della tubercolosi rettale. Dal momento che nella maggior parte dei casi si rende necessario l'intervento chirurgico, la diagnosi può essere accertata mediante l'esame istologico e la coltura del campione ottenuto nel corso della procedura invasiva.

La peritonite tubercolare può essere conseguenza della diffusione diretta dei bacilli tubercolari, in seguito a rottura di linfonodi e di organi intraaddominali infetti (per es., tubercolosi genitale nelle donne), o della disseminazione ematogena. Il sospetto di tubercolosi peritoneale deve essere considerato in presenza di dolore addominale non specifico, febbre e ascite. La diagnosi di peritonite tubercolare è resa più difficile dalla contemporanea presenza della cirrosi (Cap. 301). Nella peritonite tubercolare, la paracentesi consente di prelevare un liquido essudatizio, con un elevato contenuto proteico e presenza di leucocitosi, solitamente linfociti (anche se talvolta predominano i neutrofili). La positività diagnostica dei preparati diretti e delle colture è relativamente bassa; la coltura di un elevato volume del liquido ascitico può migliorare il risultato, ma la biopsia peritoneale (con un campione preferenzialmente ottenuto attraverso la laparoscopia) è spesso necessaria per stabilire la diagnosi.

Tubercolosi pericardica (pericardite tubercolare) La tubercolosi pericardica è dovuta alla diretta progressione di un focolaio primitivo a livello del pericardio, o alla riattivazione di un focolaio latente, oppure alla rottura di un linfonodo subcarenale. Nei Paesi con bassa prevalenza di tubercolosi era una malattia che interessava spesso la popolazione anziana, ma oggi si sviluppa frequentemente nei pazienti infettati dall'HIV. In alcune casistiche la letalità raggiunge il 40%. L'esordio può essere subacuto, anche se è possibile osservare un esordio acuto con dispnea, febbre, dolore sordo retrosternale e presenza di sfregamenti. In molti casi, col progredire della malattia si sviluppa un versamento; in fase avanzata possono comparire sintomi cardiovascolari e segni di tamponamento cardiaco (Cap. 232). In presenza di versamento si deve sospettare tubercolosi se il paziente appartiene a una popolazione ad alto rischio (affetto da HIV, originario di un Paese ad alta prevalenza), se vi è prova di precedente tubercolosi in altri organi, oppure se l'ecocardiogramma, la TC, o la RM mostra versamento e ispessimento nello spazio pericardico. Si può ottenere una diagnosi definitiva mediante pericardiocentesi sotto guida ecocardiografica. Il liquido pericardico deve essere sottoposto ad analisi biochimica, citologica e microbiologica. Il versamento è di natura essudativa, con un alto numero di leucociti (in prevalenza cellule mononucleate). È frequente un versamento emorragico. L'esame diretto del preparato è raramente positivo. La coltura del liquido pericardico mostra *M. tuberculosis* in più dei due terzi dei casi, mentre la biopsia pericardica ha un risultato più elevato. Alti livelli di ADA e IFNγ possono far sospettare anche un'eziologia tubercolare.

In assenza di terapia la tubercolosi pericardica è di solito fatale. Anche se trattata, si possono sviluppare complicanze, come la pericardite cronica costrittiva con ispessimento del pericardio, fibrosi e a volte calcificazione, che può essere evidente alla radiografia del torace. Un ciclo di terapia con glucocorticoidi (prednisone 20-60 mg/die per un massimo di 6 settimane) è utile in fase acuta di malattia per ridurre il versamento, favorire il recupero emodinamico e, quindi, ridurre i tassi di mortalità. La progressione verso la pericardite cronica costrittiva, comunque, sembra non essere influenzata da tale terapia.

Tubercolosi miliare o disseminata La tubercolosi miliare è causata dalla disseminazione ematogena dei bacilli tubercolari. Mentre nei bambini è spesso la conseguenza di una recente infezione primaria, negli adulti può essere dovuta o a una recente infezione o alla riattivazione di vecchi focolai disseminati. Le lesioni sono solitamente granulomi giallognoli del diametro di 1-2 mm che sono simili ai semi di miglio (da cui il termine *miliare*, coniato dagli anatomopatologi del diciannovesimo secolo).

Le manifestazioni cliniche non sono specifiche e sono proteiformi, dipendendo dalla sede predominante dell'interessamento. Nella maggior parte dei casi i sintomi di presentazione sono febbre, sudorazione notturna, anoressia, astenia. A volte i pazienti presentano nel contempo tosse e altri sintomi respiratori, dovuti all'interessamento polmonare, oltre a sintomi addominali. I reperti obiettivi comprendono l'epatomegalia, la splenomegalia e la linfoadenopatia. I tubercoli coroidei, patognomonici della tubercolosi miliare, si possono rilevare all'esame oftalmoscopico in una percentuale di casi che può arrivare al 30%. Il meningismo si osserva in meno del 10% dei casi.

Per la diagnosi di tubercolosi miliare è necessario un alto indice di sospetto. Frequentemente la radiografia del torace presenta un aspetto reticolo-nodulare miliare (è più facile osservarlo su radiografie ottenute con raggi non eccessivamente penetranti), anche se nelle fasi precoci del decorso e nei pazienti con infezione da HIV può non essere rilevabile alcuna anormalità radiografica. Si possono osservare altri quadri radiografici, come la presenza di infiltrati di grandi dimensioni, di infiltrati di tipo interstiziale (specialmente nei pazienti con infezione da HIV) e di versamento pleurico. L'esame diretto dell'espettorato è negativo nell'80% dei casi. Possono essere presenti diverse alterazioni ematologiche, comprese l'anemia con leucopenia, la linfopenia, la leucocitosi neutrofila e le reazioni leucemoidi, la policitemia. È stata segnalata anche la coagulazione intravascolare disseminata. Nei pazienti con grave interessamento epatico si osservano un aumento dei livelli di fosfatasi alcalina e alterazioni di altri test di funzionalità epatica. Il TST può essere negativo anche nella metà dei casi, ma durante la terapia antimicobatterica si può osservare il ripristino della reattività. Il lavaggio broncoalveolare e la biopsia transbronchiale permettono di ottenere la conferma batteriologica con maggiore probabilità e, nella maggior parte dei pazienti, nei frammenti bioptici ottenuti dal fegato e dal midollo osseo si osserva la presenza di granulomi. Se non viene riconosciuta, la tubercolosi miliare è letale; con un trattamento precoce appropriato, è possibile curarla. La terapia con glucocorticoidi non si è dimostrata avere benefici.

Una manifestazione rara, che si osserva negli anziani, è la *tubercolosi miliare criptica*, che ha un decorso cronico caratterizzato da lieve febbre intermittente, anemia e, infine, interessamento meningeo che precede la morte. Molto raramente si verifica una forma acuta, setticemica: la *tubercolosi miliare non reattiva*, dovuta alla massiva disseminazione ematogena di bacilli tubercolari. La pancitopenia è comune in questa forma di malattia, che è rapidamente fatale. All'esame *postmortem* si rilevano multiple lesioni necrotiche, ma non granulomatose ("non reattive").

Forme extrapolmonari meno frequenti La tubercolosi può causare corioretinite, uveite, panoftalmite e una congiuntivite flittenulare dolorosa correlata all'ipersensibilità. L'otite tubercolare è rara e si manifesta con perdita di udito, otorrea e perforazione della membrana timpanica. Nel nasofaringe la tubercolosi può simulare la granulomatosi di Wegener. Le manifestazioni cutanee della tubercolosi comprendono l'infezione primaria dovuta all'inoculazione diretta, gli ascessi e le ulcere croniche, lo scrofuloderma, il lupus vulgaris (una malattia insidiosa con noduli, placche e fissurazioni), le lesioni miliari e l'eritema nodoso. La tubercolosi surrenale è una manifestazione della malattia disseminata che si presenta raramente con segni di insufficienza surrenale. Infine, la tubercolosi congenita consegue alla diffusione dei bacilli tubercolari al feto per via transplacentare, oppure all'ingestione di liquido amniotico contaminato. Questa rara malattia colpisce il fegato, la milza, i linfonodi e diversi altri organi.

TUBERCOLOSI ASSOCIATA A INFEZIONE DA HIV

(Vedi anche Cap. 182) La tubercolosi è una delle più comuni malattie tra i soggetti infettati da HIV su scala mondiale. In alcuni Paesi africani il tasso di infezione da HIV tra i pazienti con tubercolosi raggiunge il 70-80% in certe aree urbane. Un soggetto con un TST positivo che acquisisce l'infezione da HIV ha un rischio annuale di sviluppare tubercolosi attiva del 3-13%. Una nuova infezione tubercolare acquisita da un individuo infettato con HIV può evolvere in malattia attiva nel giro di settimane piuttosto che di mesi o anni.

La tubercolosi può sopraggiungere in qualsiasi stadio dell'infezione da HIV e la sua presentazione varia con lo stadio. Quando l'immunità cellulo-mediata è solo parzialmente compromessa, la tubercolosi polmonare si presenta in modo tipico (Figg. 158-4 e 158-5) con infiltrati a livello del lobo superiore e cavitazioni e senza significativa linfoadenopatia o versamento pleurico. Negli stadi avanzati dell'infezione da HIV è più comune un quadro di presentazione simile a quello della tubercolosi primaria, con infiltrati diffusi interstiziali o miliari, cavitazione scarsa o assente e linfoadenopatia intratoracica. Inoltre, l'esame diretto dell'espettorato è meno frequentemente positivo nei pazienti con tubercolosi e infezione da HIV che in quelli senza la diagnosi di tubercolosi può, pertanto, essere particolarmente difficile, tenendo conto anche della presenza di diverse patologie polmonari che nei pazienti con infezione da HIV possono mimare la tubercolosi.

La tubercolosi extrapolmonare è frequente nei pazienti con infezione da HIV. Nelle varie casistiche considerate, la tubercolosi extrapolmonare – da sola o in combinazione con la malattia polmonare – è stata documentata nel 40-60% di tutti i casi nei soggetti con coinfezione da HIV. Le forme più comuni sono la linfonodale, la disseminata, la pleurica e la pericardica. Anche la micobatteriemia e la meningite sono frequenti, particolarmente negli stadi avanzati della malattia da HIV.

La diagnosi di tubercolosi nei pazienti con infezione da HIV può essere difficile, non solo a causa dell'aumentata frequenza con cui l'esame diretto dell'espettorato risulta negativo (fino al 40% dei casi di tubercolosi polmo-

nare accertata con esami colturali non risulta positivo all'esame diretto), ma anche a causa degli atipici reperti radiografici, dell'assenza della formazione dei granulomi nelle fasi avanzate e del risultato negativo del TST. Il ritardo nell'istituire il trattamento può dimostrarsi fatale. Le raccomandazioni per la profilassi e la terapia della tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV sono riportate oltre.

DIAGNOSI DI TUBERCOLOSI

La chiave per la diagnosi della tubercolosi è avere un elevato indice di sospetto. La diagnosi non è difficile in un paziente ad alto rischio, per esempio un soggetto alcolizzato senzatetto, che presenti sintomi tipici e la cui radiografia del torace evidenzi la presenza di infiltrati del lobo superiore con caverne (Fig. 158-4). Di contro, la diagnosi può facilmente essere misconosciuta in un paziente anziano, residente in un reparto di lungodegenza, oppure in un adolescente con un infiltrato focale.

Spesso la diagnosi viene considerata per la prima volta quando, nel corso della valutazione diagnostica di un paziente con sintomi respiratori, la radiografia del torace risulta anormale. Se il paziente non ha condizioni mediche aggravanti, che causano immunosoppressione, la radiografia del torace può mostrare caratteristici infiltrati del lobo superiore e cavitazioni (Fig. 158-4). Più lungo è il ritardo tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi, maggiore è la probabilità di rinvenire una forma cavitaria. D'altro canto, i pazienti immunocompromessi, compresi quelli con infezione da HIV, possono presentare reperti "atipici" alla radiografia del torace, per esempio infiltrati delle zone inferiori senza formazione di caverne.

ASPETTI MICROSCOPICI DEI BACILLI ACIDO-RESISTENTI

La diagnosi presuntiva viene comunemente basata sul reperto di bacilli acido-resistenti all'esame microscopico di un campione diagnostico, come l'espettorato o frammenti di tessuto (per es., una biopsia linfonodale). Anche se rapida e non costosa, la microscopia dei bacilli acido-resistenti possiede una sensibilità relativamente bassa (40-60%) nei casi confermati di tubercolosi polmonare. I laboratori più moderni, che analizzano un grande numero di campioni, utilizzano la colorazione dell'auramina-rodamina con lettura mediante microscopia a fluorescenza. È soddisfacente anche il metodo più tradizionale – lettura mediante microscopia ottica di campioni colorati con il Kinyoun o con la colorazione di Ziehl-Neelsen con fucsina basica – pur richiedendo più tempo. Nella valutazione dei pazienti con sospetta tubercolosi polmonare, dovrebbero essere inviati al laboratorio tre campioni di espettorato, raccolti preferibilmente nel primo mattino, su cui effettuare sia l'esame diretto per la ricerca di bacilli acido-resistenti sia per le colture microbiologiche. Quando si prelevano frammenti di tessuto, è fondamentale che la parte del campione che si intende utilizzare per la coltura non venga conservata in formalina. L'uso della microscopia per la ricerca di bacilli acido-resistenti su urine o liquido di lavaggio gastrico è limitato dalla presenza di micobatteri commensali, che possono essere causa di risultati falsamente positivi.

COLTURA DEI MICOBATTERI

La diagnosi definitiva dipende dall'isolamento e dall'identificazione di *M. tuberculosis* da campione clinico o dall'identificazione di specifiche sequenze di DNA in un test di amplificazione degli acidi nucleici (vedi oltre). I campioni possono essere inoculati su terreni a base di uovo o di agar (per es., Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10) e incubati a 37 °C in atmosfera arricchita di CO_2 al 5% per il terreno Middlebrook. Dal momento che la maggior parte delle specie di micobatteri, compreso *M. tuberculosis*, è specie a crescita lenta, possono essere necessarie 4-8 settimane prima che si possa rilevare la crescita. Anche se *M. tuberculosis* può essere presuntivamente identificato sulla base del tempo necessario alla sua crescita e della morfologia e pigmentazione delle colonie, tradizionalmente veniva utilizzata una batteria di test biochimici per definire la specie del ceppo di micobatterio isolato. Nei moderni laboratori ben equipaggiati l'utilizzo di colture in brodo per l'isolamento e la tipizzazione di specie mediante metodi molecolari o cromatografia liquida ad alta pressione degli acidi micolici ha sostituito l'isolamento su terreni solidi e l'identificazione mediante test biochimici. Questi nuovi metodi hanno ridotto i tempi richiesti per l'isolamento a 2-3 settimane.

AMPLIFICAZIONE DELL'ACIDO NUCLEICO

Sono disponibili diversi test basati sull'amplificazione dell'acido nucleico dei micobatteri. Questi sistemi permettono la diagnosi di tubercolosi in poco tempo come qualche ora con alta specificità e sensibilità, avvicinandosi a quella della coltura. Questi test possono essere utili anche per la diagnosi in pazienti affetti da tubercolosi polmonare ed extrapolmonare con esame microscopico negativo per bacilli acido-resistenti.

TEST DI SENSIBILITÀ AI FARMACI

Come regola generale, il ceppo di *M. tuberculosis* che viene isolato per la prima volta deve essere saggiato per valutarne la sensibilità ai farmaci di prima scelta utilizzati nel trattamento: isoniazide, rifampicina, etambutolo. Inoltre, è obbligatorio eseguire i test di sensibilità quando i pazienti non rispondono alla terapia iniziale oppure presentano una ricaduta dopo aver completato il trattamento (vedi "Fallimento della terapia e recidive", oltre). Il test di sensibilità può essere effettuato direttamente (sul campione clinico) o indirettamente (sulla coltura microbiologica), utilizzando terreni liquidi o solidi. I risultati vengono ottenuti più rapidamente mediante i test diretti di sensibilità su terreno liquido, con un tempo medio necessario per ottenere la risposta di 3 settimane. Con il test indiretto su terreno solido, i risultati possono non essere disponibili per 8 settimane o più. Metodi molecolari per l'identificazione rapida delle mutazioni geniche note per essere associate a resistenza a rifampicina e isoniazide sono state sviluppati ma non commercializzati negli Stati Uniti.

PROCEDURE RADIOGRAFICHE

Come accennato precedentemente, il sospetto iniziale di tubercolosi polmonare è spesso basato sul reperto di una radiografia del torace anormale in un paziente con sintomi respiratori. Anche se il quadro "classico" è quello di una malattia dei lobi superiori con infiltrati e caverne (Fig 158-4), può essere rilevato praticamente qualsiasi aspetto radiografico, dalla normalità alla presenza di un nodulo solitario polmonare, alla presenza di infiltrati alveolari diffusi in un paziente con ARDS. Nell'era dell'AIDS, nessun quadro radiologico può essere considerato patognomonico. La TC (Fig. 158-5) può essere utile nell'interpretazione dei reperti dubbi sulle radiografie del torace negative e nella diagnosi di alcune forme di tubercolosi extrapolmonare [per es., malattia di Pott (Fig. 158-7)]. La RM è utile nella diagnosi della tubercolosi intracranica.

ULTERIORI PROCEDURE DIAGNOSTICHE

Qualora si sospetti la tubercolosi polmonare, possono essere utilizzati anche altri test diagnostici. Per i pazienti che non siano in grado di produrre un campione di espettorato spontaneamente, può essere utile indurre l'espettorazione mediante nebulizzazione ultrasonica di una soluzione salina ipertonica. Frequentemente, i pazienti con anomalie radiografiche che siano compatibili anche con altre diagnosi (per es., carcinoma broncogeno) vengono sottoposti a broncoscopia a fibre ottiche con spazzolamento (*brushing*) bronchiale ed endobronchiale o con biopsia transbronchiale della lesione. Può anche essere eseguito il lavaggio broncoalveolare di un segmento polmonare sede di un'alterazione. In tutti i casi è essenziale che i campioni vengano inviati al laboratorio di microbiologia per la ricerca diretta e colturale dei micobatteri. Per accertare la diagnosi di tubercolosi primaria nei bambini, che spesso non espettorano il catarro, è possibile utilizzare campioni del lavaggio gastrico, prelevati di primo mattino, che possono risultare positivi alla coltura.

Le procedure diagnostiche invasive sono indicate per i pazienti con una sospetta tubercolosi extrapolmonare. Oltre i campioni prelevati dalle sedi coinvolte (per es., il liquor per la meningite tubercolare, il liquido pleurico e campioni bioptici per la malattia pleurica), il midollo osseo e la biopsia epatica (con esame colturale) hanno una buona resa diagnostica nella tubercolosi disseminata (miliare), in particolare nei pazienti con infezione da HIV, che hanno anche un'alta frequenza di positività delle emocolture.

In alcuni casi le colture sono negative, ma una diagnosi clinica di tubercolosi può essere rafforzata da un'evidenza epidemiologica congruente (per es., una storia di stretto contatto con un paziente contagioso), un TST-positivo e una risposta clinica e radiologica alla terapia compatibile. Negli Stati Uniti e in altri Paesi industrializzati con bassa incidenza di tubercolosi, alcuni pazienti con limitate anomalie alla radiografia del torace ed escreato positivo per bacilli acido-resistenti sono infettati da micobatteri non tubercolari, più comunemente microrganismi del complesso *M. avium* (MAC) o *M. kansasii* (Cap. 160). Fattori favorenti la diagnosi di malattia micobatterica non-tubercolare oltre la tubercolosi includono l'assenza di fattori di rischio per tubercolosi, un TST negativo e una malattia polmonare cronica sottostante.

Pazienti con tubercolosi associata a HIV pongono numerosi problemi diagnostici (vedi "Tubercolosi associata a infezione da HIV" sopra). Inoltre pazienti affetti da HIV con colture di escreato positive e tubercolosi positiva per bacilli acido-resistenti possono presentarsi con una radiografia del torace normale. Con l'avvento della terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART), il verificarsi della malattia disseminata da MAC che può essere confusa con la tubercolosi è diventato molto meno comune.

TEST SIEROLOGICI E ALTRI TEST DIAGNOSTICI PER TUBERCOLOSI ATTIVA

Numerosi test sierologici basati sul rilevamento di anticorpi diretti verso una varietà di antigeni micobatterici sono commercializzati nei Paesi in via

di sviluppo ma non negli Stati Uniti. Rilevazioni attente indipendenti di questi test suggeriscono che essi non sono utili come strumenti diagnostici soprattutto in soggetti con una bassa probabilità di tubercolosi. Si stanno studiando numerosi metodi con lo scopo di rilevare antigeni micobatterici in campioni diagnostici, ma sono limitati al momento da bassa sensibilità. La determinazione di ADA nel liquido pleurico può essere utile nella diagnosi di tubercolosi pleurica; l'utilità di questo test nella diagnosi di altre forme di tubercolosi extrapolmonare (per es., tubercolosi pericardica) è meno chiara.

DIAGNOSI DI INFEZIONE LATENTE DA *M. TUBERCULOSIS*

Test tubercolinico cutaneo Nel 1891 Robert Koch scoprì che componenti di *M. tuberculosis* in un terreno di coltura liquido concentrato, successivamente chiamato "vecchia tubercolina" (*old tubercoline*, OT), erano capaci di suscitare una reazione cutanea quando iniettati sotto cute in pazienti con tubercolosi. Nel 1932 Seibert e Munday purificarono questo prodotto da un precipitato di ammonio solfato per ottenere una frazione proteica attiva nota come derivato proteico purificato di tubercolina (*purified protein derivative*, PPD). Nel 1941 PPD-S sviluppato da Seibert e Glenn fu scelto come standard internazionale. In seguito l'OMS e l'UNICEF sponsorizzarono la produzione su vasta scala di uno stock originale di PPD (RT23) e lo resero disponibile per uso generale. La maggiore limitazione del PPD è la sua mancanza di specificità per le specie micobatteriche, una proprietà dovuta all'elevato numero di proteine in questo prodotto, che sono altamente conservate in varie specie. In aggiunta, la soggettività dell'interpretazione della reazione cutanea, il deterioramento del prodotto e le variazioni tra stock e stock limitano l'utilità del PPD.

Il test con PPD tubercolinico è il test maggiormente utilizzato nello screening dell'infezione latente da *M. tuberculosis* (LTBI). Il test è di valore limitato nella diagnosi di tubercolosi attiva per via della sua sensibilità e specificità relativamente basse e della sua incapacità nel discriminare tubercolosi latente da malattia attiva. Reazioni falsamente negative sono comuni nei pazienti immunodepressi e in quelli con tubercolosi molto severa. Reazioni falsamente positive possono essere causate da infezioni con micobatteri non-tubercolari (Cap. 160) e da vaccinazione con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG).

Saggi sul rilascio di IFNγ (IFNγ *release assays*, IGRA) Due test *in vitro* che misurano il rilascio da parte delle cellule T di IFNγ in risposta alla stimolo con antigeni tubercolari altamente specifici, ESAT-6 e CEP-10, sono disponibili in commercio. Il QuantiFERON-TB Gold® (Celletis, Ltd., Carnegie, Australia) è un saggio enzimatico di immunoassorbenza (ELISA) per la misurazione di IFNγ su sangue intero e il T-SPOT TB® (Oxford Immunotec, Oxford, UK) è un saggio enzimatico di immunospot (ELISpot).

Gli IGRA sono più specifici del TST per minore cross-reattività legata alla vaccinazione con BCG e alla sensibilizzazione a micobatteri non-tubercolari. Gli IGRA appaiono anche sensibili quanto il TST verso la tubercolosi attiva (utilizzato come un surrogato per la LTBI). Anche se la sensibilità diagnostica per la LTBI non può essere direttamente stimata a causa dell'assenza di un gold standard, questi test hanno mostrato una maggiore correlazione rispetto a quella del TST con l'esposizione a *M. tuberculosis* in studi condotti su contatti in aree a bassa incidenza.

Ulteriori potenziali vantaggi degli IGRA includono: comodità logistica, la necessità per sempre meno pazienti di visite per completare gli esami, l'elusione di inattendibili e alquanto soggettive misurazioni come l'indurimento cutaneo e la capacità di eseguire esami senza indurre il fenomeno da attivazione (una falsa conversione del TST dovuta ad aumentata reattività nei confronti di TST successivi tra persone vaccinate con BCG e altri soggetti infettati da altri micobatteri). Per via dell'alta specificità e di altri vantaggi, gli IGRA probabilmente sostituiranno il TST per la diagnosi della LTBI in aree ad alto reddito con bassa incidenza dove la cross-reattività dovuta al BCG potrebbe, al contrario, influenzare l'interpretazione e l'utilità del TST. Studi comparativi diretti nella pratica giornaliera suggeriscono che l'ELIspot abbia un tasso inferiore di risultati indeterminati e probabilmente un grado più alto di sensibilità diagnostica rispetto al test ELISA su sangue intero. Ulteriori studi sono in corso per valutare il comportamento di questi test nei confronti di contatti e in soggetti con malattia tubercolare sospetta, assistenti sanitari, individui affetti da HIV, persone con immunosoppressione iatrogena e bambini.

T TUBERCOLOSI

Gli obiettivi della terapia antitubercolare sono: 1) interrompere la trasmissione della tubercolosi rendendo il paziente non infettante; 2) prevenire la letalità tramite il trattamento del paziente con tubercolosi. La chemioterapia per la tubercolosi divenne possibile con la scoperta della streptomicina nella metà degli anni Quaranta. Studi clinici randomizzati indicarono chiaramente come la somministrazione di streptomicina ai pazienti con tubercolosi cronica riducesse i tassi di mortalità e conducesse, nella maggior parte dei casi, alla guarigione. Purtroppo, la monoterapia con streptomicina era frequentemente associata allo sviluppo di resistenza alla streptomicina stessa, con il conseguente fallimento della terapia. Con la scoperta dell'acido para-aminosalicilico (PAS) e dell'isoniazide, venne formulato l'assioma secondo il quale la cura della tubercolosi richiede la somministrazione contemporanea di almeno due agenti nei confronti dei quali il batterio si dimostri sensibile. Ancora, gli iniziali studi clinici dimostrarono che per prevenire la recidiva della tubercolosi era necessario protrarre il trattamento per un lungo periodo (12-24 mesi).

L'introduzione della rifampicina nei primi anni Settanta diede inizio all'era dell'efficace chemioterapia abbreviata, con una durata del trattamento inferiore ai 12 mesi. La scoperta che pirazinamide, utilizzata per la prima volta negli anni Cinquanta, aumentava la potenza dello schema con rifampicina e isoniazide portò all'utilizzo, come regime standard, di uno schema di terapia con l'associazione di questi tre farmaci per 6 mesi.

FARMACI Quattro sono i farmaci principali considerati di prima linea nella terapia della tubercolosi: isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo **(Tab. 158-2)**. Questi farmaci sono ben assorbiti per via orale, raggiungendo i livelli sierici più alti 2-4 ore dopo la somministrazione, con eliminazione quasi totale entro 24 ore. Essi sono raccomandati sulla base della loro attività battericida (capacità di ridurre rapidamente il numero di microrganismi vitali e rendere i pazienti non infettanti), della loro attività sterilizzatrice (capacità di uccidere tutti i bacilli e quindi sterilizzare l'organo colpito, misurata in termini di capacità di prevenire le recidive) e del basso tasso di induzione di resistenza ai farmaci. Negli Stati Uniti sono disponibili anche rifapentina e rifabutina, due farmaci correlati alla rifampicina utilizzati in pazienti selezionati. **Per una discussione dettagliata dei farmaci utilizzati per la terapia della tubercolosi si rimanda al capitolo 161.**

A causa del minore grado di efficacia, della minore tollerabilità e della maggiore incidenza di tossicità, diversi farmaci di seconda scelta vengono generalmente utilizzati solo nel trattamento dei pazienti con tubercolosi resistente ai farmaci di prima scelta. Inclusi in questo gruppo vi sono gli aminoglicosidi iniettabili streptomicina (in passato un farmaco di prima linea), kanamicina e amikacina, il polipeptide iniettabile capreomicina, gli agenti orali etionamide, cicloserina e PAS e gli antibiotici fluorochinoloni. Dei chinoloni, si preferiscono gli agenti di terza generazione: levofloxacina, gatifloxacina (non più commercializzata negli Stati Uniti) e moxifloxacina. L'amitiazone (tiacetazone) è ancora utilizzato in alcuni Paesi in via di sviluppo, ma è associato a gravi e a volte anche fatali reazioni cutanee tra pazienti affetti da HIV. Altri farmaci di non dimostrata efficacia che sono stati usati nel trattamento di pazienti con resistenza alla maggior parte dei farmaci di prima e seconda linea includono clofazimina, amoxicillina/acido clavulanico e linezolid.

SCHEMI DI TRATTAMENTO Gli schemi di trattamento di breve durata sono divisi in una fase iniziale, o battericida, e in una fase di mantenimento, o sterilizzante. Durante la fase iniziale viene uccisa la maggior parte dei bacilli tubercolari, i sintomi si risolvono e il paziente cessa di essere contagioso. La fase di consolidamento è necessaria al fine di eliminare i micobatteri persistenti e prevenire le recidive.

Lo schema terapeutico di scelta, virtualmente per tutte le forme di tubercolosi, sia negli adulti sia nei bambini, consiste di una fase iniziale di 2 mesi con

TABELLA 158-2 DOSAGGI RACCOMANDATI[a] PER IL TRATTAMENTO INIZIALE DELLA TUBERCOLOSI NEGLI ADULTI[b]

	Dosaggio	
Farmaco	**Giornaliero**	**Trisettimanale[c]**
Isoniazide	5 mg/kg, max 300 mg	15 mg/kg, max 900 mg
Rifampicina	10 mg/kg, max 600 mg	10 mg/kg, max 600 mg
Pirazinamide	20-25 mg/kg, max 2 g	30-40 mg/kg, max 3 g
Etambutolo[d]	15-20 mg/kg	25-30 mg/kg

[a] La durata del trattamento per singoli farmaci varia secondo il regime, come dettagliato nella tabella 158-3.
[b] I dosaggi per i bambini sono simili, sebbene alcuni esperti raccomandino dosi più elevate di isoniazide (10-15 mg/kg/die; 20-30 mg/kg intermittenti) e di rifampicina (10-20 mg/kg).
[b] I dosaggi per una somministrazione bisettimanale sono uguali, a eccezione della pirazinamide (50 mg/kg, al massimo 4 g/die) e dell'etambutolo (40-50 mg/die).
[c] In alcune situazioni la streptomicina (15 mg/kg/die, dose massima 1g; oppure 25-30 mg/kg tre volte alla settimana, dose massima 1,5 g) può sostituire l'etambutolo nella fase iniziale del trattamento. Ciò nonostante, la streptomicina non è più considerata un farmaco di prima linea dall'American Thoracic Society (ATS), dall'Infectious Diseases Society of America (IDSA) o dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Nota: La tabella è basata sulle raccomandazioni dell'American Thoracic Society the Infectious Diseases Society of America e dei Centers for Disease Control and Prevention.

l'associazione di isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo, seguita da una fase di consolidamento di 4 mesi con isoniazide e rifampicina **(Tab. 158-3)**. Il trattamento può essere somministrato giornalmente per tutto il decorso o in modo intermittente (tre volte a settimana durante il decorso o due volte a settimana dopo una fase iniziale di terapia giornaliera, sebbene l'opzione delle due volte settimanali non sia raccomandata dall'OMS). Una fase di consolidamento con rifapentina e isoniazide somministrate una volta a settimana è ugualmente efficace in pazienti HIV-sieronegativi con tubercolosi polmonare non cavitaria e che presentano colture negative su espettorato a 2 mesi. Il trattamento intermittente è particolarmente utile per i pazienti la cui terapia deve essere somministrata sotto osservazione diretta (vedi oltre). I pazienti con tubercolosi polmonare cavitaria e ritardo della conversione all'esame colturale dell'espettorato (cioè quelli che rimangono positivi alla coltura a 2 mesi) devono prolungare la fase di consolidamento di altri 3 mesi, per un ciclo complessivo di 9 mesi. Per i pazienti con tubercolosi polmonare e coltura dell'espettorato negativa, la durata del trattamento può essere ridotta a 4 mesi complessivi. Per prevenire la neuropatia correlata a isoniazide, nei soggetti ad alto rischio di deficit di vitamina B_6 (per es., alcolizzati, persone denutrite, donne in gravidanza e in allattamento e pazienti con affezioni quali insufficienza renale cronica, diabete, infezione da HIV, che pure predispongono a neuropatie) va aggiunta allo schema la piridossina (10-25 mg/die). Un ciclo completo di terapia (completamento del trattamento) è più precisamente definito dal numero totale di dosi assunte che dalla durata del trattamento. Le raccomandazioni specifiche sul numero necessario di dosi da assumere per ogni schema terapeutico sono state pubblicate dall'American Thoracic Society (ATS), dall'Infectious Disease Society of America (IDSA) e dai CDC. In alcuni Paesi in via di sviluppo dove la capacità di assicurare l'aderenza alla terapia è limitata, una fase di consolidamento con isoniazide ed etambutolo giornalieri per 6 mesi è accettabile. Comunque questo schema è associato a un più elevato tasso di recidive e fallimenti, specie tra i pazienti HIV positivi.

TABELLA 158-3 SCHEMI RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DELLA TUBERCOLOSI

	Fase iniziale		Fase di consolidamento	
Indicazione	**Durata (mesi)**	**Farmaci**	**Durata (mesi)**	**Farmaci**
Nuovi casi con striscio o esame colturale positivo	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Nuovi casi con negatività colturale	2	HRZE[a]	2	HR[a]
Gravidanza	2	HRE[e]	7	HR
Fallimento e ricaduta[f]	–	–	–	–
Resistenza (o intolleranza) a H	Totale (6)	RZE[g]		
Resistenza a H+R	Totale (12-18)	ZEQ+S (o un altro farmaco iniettabile[h])		
Resistenza a tutti i farmaci di prima linea	Totale (24)	1 farmaco iniettabile[h] + 3 tra i seguenti 4 farmaci: etionamide, cicloserina, Q, PAS		
Regime di ritrattamento standardizzato (test di suscettibilità non disponibile)	3	HRZES[i]	5	HRE
Intolleranza a R	Totale (12)[j]	HZE		
Intolleranza a Z	2	HRE	7	HR

[a] Tutti i farmaci possono essere somministrati quotidianamente o in maniera intermittente (tre volte alla settimana per tutta la durata del trattamento o due volte alla settimana dopo 2-8 settimane di terapia giornaliera durante la fase iniziale).
[b] La streptomicina può sostituire l'etambutolo ma non è più considerato un farmaco di prima linea dall'ATS/IDSA/CDC.
[c] La fase di mantenimento deve essere prolungata a 7 mesi nei pazienti con tubercolosi polmonare cavitaria che presentano ancora un esame colturale dell'espettorato positivo dopo la fase iniziale di trattamento.
[d] Pazienti HIV-negativi con tubercolosi polmonare non cavitaria ed esame diretto dell'espettorato negativo dopo la fase iniziale di trattamento possono essere trattati con rifapentina e isoniazide 1 volta/settimana durante la fase di mantenimento.
[e] Il regime di trattamento di 6 mesi con pirazinamide può probabilmente essere utilizzato con sicurezza durante la gravidanza ed è raccomandato dall'OMS e dall'International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Nel caso la pirazinamide non venga utilizzata durante la fase iniziale di trattamento, il tempo minimo di terapia va prolungato a 9 mesi.
[f] Lo schema va individualizzato sulla base dei risultati dei test di sensibilità ai farmaci.
[g] Un fluorochinolone può rafforzare lo schema nei pazienti con malattia estesa.
[h] Amikacina, kanamicina o capreomicina. Il trattamento con questi farmaci deve essere sospeso dopo 2-6 mesi, a seconda della tolleranza e della risposta del paziente.
[i] Il trattamento con streptomicina deve essere sospeso dopo 2 mesi. Questo schema è meno efficace nei pazienti in cui si è registrato un fallimento terapeutico, nei quali la probabilità di resistenza alla rifampicina è aumentata.
[j] Il trattamento con streptomicina per i primi 2 mesi o con un fluorochinolone può rafforzare lo schema nei pazienti con malattia estesa.
Abbreviazioni: E, etambutolo; H, isoniazide; PAS, acido para-aminosalicilico; Q, chinolone; R, rifampicina; S, streptomicina; Z, pirazinamide.

In tutto il mondo viene riconosciuto che il più importante ostacolo alla guarigione è la mancanza di aderenza allo schema terapeutico da parte dei pazienti. Inoltre, la mancata aderenza allo schema prescritto favorisce l'acquisizione della resistenza da parte dei ceppi micobatterici. La corretta esecuzione della terapia viene influenzata da fattori relativi sia al paziente sia al medico. I fattori relativi al paziente comprendono: la mancata consapevolezza della gravità della malattia e/o del fatto che il trattamento avrà un effetto benefico; l'esistenza di condizioni mediche concomitanti (in particolare l'abuso di sostanze tossiche); la mancanza di supporto sociale e la povertà con conseguente mancanza di lavoro e di casa. Il medico, da parte sua, può promuovere l'aderenza alla terapia da parte del paziente mediante l'educazione e l'incoraggiamento del paziente stesso, rendendo possibile l'esecuzione delle visite di controllo in orari convenienti e fornendo altri incentivi come pasti o biglietti per viaggi.

Oltre alle misure specifiche per risolvere il problema della non aderenza alla terapia, vengono utilizzati altri due approcci strategici: il trattamento sotto osservazione diretta (*direct observation of treatment*, DOT) e l'utilizzo di formulazioni combinate di più farmaci. Dal momento che è difficile prevedere quali pazienti aderiranno al trattamento raccomandato e quali no, l'effettuazione della terapia dovrebbe essere controllata in tutti i casi, specialmente durante la fase intensiva iniziale. Negli Stati Uniti, nei programmi di controllo della tubercolosi e nei dipartimenti locali di salute pubblica è di solito disponibile personale per supervisionare la terapia. La supervisione aumenta la percentuale di pazienti che portano a termine il trattamento e riduce notevolmente le probabilità di ricaduta e di acquisizione di farmacoresistenza. Sono disponibili formulazioni costituite dalla combinazione di più farmaci (per es., isoniazide/rifampicina e isoniazide/rifampicina/pirazinamide e isoniazide/rifampicina/pirazinamide/etambutolo), (tranne che negli Stati Uniti per l'associazione di 4 farmaci) e sono fortemente raccomadate perché vengono ridotte in questo modo le possibilità di commettere degli errori di prescrizione e di far sviluppare la resistenza ai farmaci (come risultato di un trattamento con un solo farmaco). In alcune formulazioni di questi prodotti di associazione, la biodisponibilità della rifampicina è risultata inferiore alla norma. In Nordamerica e in Europa esistono autorità di controllo che certificano che le combinazioni sono di buona qualità; purtroppo, non si può ritenere che questo tipo di controllo avvenga anche nei Paesi in via di sviluppo. Nella tabella 158-3 vengono elencati schemi alternativi per i pazienti che presentano intolleranza ai farmaci o effetti collaterali. Peraltro, gli effetti collaterali gravi che portano all'interruzione di uno dei farmaci di prima scelta e all'uso di questi schemi alternativi sono rari.

MONITORAGGIO DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO E TOSSICITÀ DEI FARMACI La valutazione batteriologica è il metodo preferito per il monitoraggio della risposta al trattamento della tubercolosi. L'esame dell'espettorato deve essere ripetuto ogni mese nei pazienti con malattia polmonare, fino a che le colture non diventino negative. Con lo schema raccomandato, la coltura dell'espettorato è negativa alla fine del secondo mese di trattamento in più dell'80% dei pazienti. Alla fine del terzo mese, di fatto, la coltura è negativa in tutti i pazienti. In alcuni pazienti, in particolare in quelli che presentano una malattia estesa, cavitaria e un elevato numero di microrganismi, la negativizzazione dell'esame microscopico può avvenire dopo la negativizzazione dell'esame colturale. Questo fenomeno è presumibilmente dovuto all'espettorazione e alla visualizzazione microscopica di bacilli morti. Come già detto, i pazienti con malattia cavitaria in cui l'esame colturale non si negativizza richiedono un'estensione del trattamento. Quando le colture di escreato di un paziente rimangono positive per ≥3 mesi si potrebbe sospettare un fallimento terapeutico o farmacoresistenza o scarsa aderenza (vedi oltre). Al termine del trattamento deve essere raccolto un campione di espettorato, al fine di documentare la guarigione. Se le colture per micobatteri non sono praticabili, va eseguito il controllo microscopico al secondo, al quinto e al sesto mese. Strisci positivi per 5 mesi di trattamento in un paziente noto per essere aderente sono indicativi di fallimento terapeutico.

Più difficile è il monitoraggio batteriologico dei pazienti con tubercolosi extrapolmonare, spesso non attuabile. In questi casi, la risposta al trattamento deve essere valutata su base clinica e radiologicamente.

Non è raccomandato il monitoraggio della risposta al trattamento mediante ripetute radiografie del torace. Le modificazioni radiografiche possono tardare rispetto alla risposta batteriologica e non sono molto sensibili. Dopo il completamento della terapia, non sono raccomandati né l'esame dell'escreato né radiografie del torace con scopi di follow-up. Tuttavia, una radiografia del torace ottenuta alla fine del trattamento può essere utile per fini comparativi nel caso il paziente dovesse sviluppare sintomi di tubercolosi ricorrente dopo mesi o anni. È necessario, comunque, istruire i pazienti a sottoporsi prontamente a un controllo medico nel caso che si dovessero sviluppare sintomi compatibili con una recidiva della tubercolosi.

Durante il trattamento, i pazienti vanno controllati per evidenziare l'eventuale comparsa di tossicità (vedi Tab. 161-3). Il più comune effetto tossico rilevante è l'epatite. I pazienti vanno educati attentamente a riconoscere i segni e i sintomi di epatite da farmaci (cioè urine scure, perdita di appetito) e devono essere istruiti a sospendere prontamente il trattamento e a recarsi dal medico se que-

sti sintomi dovessero manifestarsi. Anche se non è consigliato il controllo biochimico di routine, una valutazione di base della funzione epatica (misura dei livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina sierica) andrebbe eseguita in tutti i pazienti adulti. I pazienti anziani, quelli con comorbilità, quelli con storia di epatopatia e i soggetti che consumano abitualmente alcolici devono essere sottoposti a un monitoraggio più stretto (per es., mensile), con misurazioni ripetute delle transaminasi durante la fase iniziale del trattamento. Un modesto incremento dell'aspartato aminotrasferasi (fino a 3 volte il limite superiore della norma) si osserva in circa il 20% dei pazienti; non è accompagnato da alcun sintomo e non ha conseguenze cliniche. Nei pazienti con epatite sintomatica e in quelli con marcate alterazioni dell'aspartato aminotrasferasi (di 5-6 volte), il trattamento va interrotto e i farmaci reintrodotti a uno a uno quando la funzionalità epatica sia tornata alla normalità.

Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità, di solito, richiede la sospensione di tutti i farmaci e la loro reintroduzione successiva per determinare quale farmaco ne sia stato responsabile. A causa della varietà di schemi disponibili, di solito non è necessario – anche se è possibile – desensibilizzare i pazienti. L'iperuricemia e l'artralgia causati dalla pirazinamide possono essere gestite con la somministrazione di acido acetilsalicilico; il trattamento con pirazinamide va tuttavia interrotto se il paziente sviluppa un'artrite gottosa. La rifampicina deve essere sospesa definitivamente nei soggetti che sviluppano la trombocitopenia autoimmune secondaria alla terapia con questo farmaco. Analogamente, l'insorgenza di neurite ottica indotta dall'etambutolo è un'indicazione alla sospensione definitiva del farmaco. Altre frequenti manifestazioni di intolleranza ai farmaci, come il prurito e i disturbi gastrointestinali, possono essere gestite senza l'interruzione della terapia.

FALLIMENTO DELLA TERAPIA E RECIDIVE Come affermato precedentemente, il fallimento della terapia deve essere sospettato quando la coltura dell'espettorato di un paziente rimane positiva dopo 3 mesi di terapia o, in alternativa, quando l'esame diretto per bacilli acido-resistenti rimane positivo dopo 5 mesi. Nella corretta gestione di tali pazienti è imperativo che il ceppo isolato venga saggiato per la sensibilità agli agenti di prima e seconda scelta. Quando, in considerazione delle metodiche utilizzate, si ritenga che i risultati del saggio di sensibilità potrebbero essere disponibili entro alcune settimane, le modificazioni alla terapia possono essere posposte fino a quel momento. Tuttavia, se le condizioni del paziente si vanno deteriorando, può essere indicato effettuare una variazione allo schema più precocemente. In quest'ultima situazione la regola cardine è: non aggiungere mai, a uno schema che ha fallito, un solo farmaco alla volta; andrebbero aggiunti almeno due, preferibilmente tre, farmaci che non siano mai stati utilizzati e ai quali il bacillo è probabilmente sensibile. Il paziente può continuare ad assumere isoniazide e rifampicina insieme a questi nuovi farmaci in attesa del risultato dei test di sensibilità.

Esistono minori probabilità che i ceppi micobatterici isolati da pazienti che presentano una recidiva dopo un trattamento apparentemente coronato da successo abbiano acquisito resistenza ai farmaci (vedi oltre), rispetto ai ceppi dei pazienti in cui il trattamento sia fallito. Tuttavia, la probabilità di resistenza all'isoniazide è elevata se lo schema somministrato inizialmente non conteneva rifampicina. La resistenza acquisita non è frequente tra i ceppi dei pazienti che hanno delle recidive dopo aver completato uno schema di trattamento di durata abbreviata. Tuttavia è prudente iniziare il trattamento di tutti i pazienti che hanno presentato una recidiva con tutti e quattro i farmaci di prima linea più streptomicina a seconda dei risultati dei test di sensibilità. Nei Paesi meno sviluppati e in altre circostanze in cui non sono disponibili le strutture per effettuare le colture e il saggio della sensibilità ai chemioterapici, va utilizzato uno schema standard in tutti i casi di recidive e di fallimento terapeutico (Tab. 158-3).

TUBERCOLOSI RESISTENTE AI FARMACI I ceppi di *M. tuberculosis* resistenti a singoli farmaci prendono origine da mutazioni spontanee puntiformi nel genoma del micobatterio, che si verificano con frequenze basse, ma prevedibili. Dal momento che non vi è resistenza crociata tra i farmaci comunemente utilizzati, la probabilità che un ceppo sia resistente a due farmaci è pari al prodotto della probabilità di resistenza a ognuno dei farmaci considerati ed è pertanto bassa. Lo sviluppo di tubercolosi farmacoresistente è invariabilmente il risultato della monoterapia – dovuta alla mancata prescrizione da parte del medico di almeno due farmaci cui i bacilli tubercolari siano sensibili o all'incapacità da parte del paziente di assumere correttamente la terapia prescritta.

La tubercolosi farmacoresistente può essere primitiva o acquisita. La resistenza primitiva ai farmaci si osserva in un ceppo isolato da un paziente che non sia stato trattato in precedenza. La resistenza acquisita si sviluppa durante il corso del trattamento con uno schema inadeguato. Nel Nordamerica e in Europa, dove i tassi di resistenza primitiva sono generalmente bassi, la resistenza all'isoniazide è la più comune. Negli Stati Uniti, mentre la resistenza all'isoniazide è rimasta stabile intorno al 7-8% dal 1993 al 2002, la frequenza di tubercolosi multiresistente ai farmaci definita come tubercolosi dovuta a un ceppo resistente a isoniazide e rifampicina è andata diminuendo dal 2,5 all'1%. La frequenza di resistenza è più alta tra i pazienti provenienti dall'estero e in quelli con infezione da HIV. La tubercolosi multiresistente ai farmaci è un serio problema in alcune regioni, soprattutto nei Paesi dell'ex Unione Sovietica e in parte dell'Asia **(Fig. 158-8)**. Come notato sopra, la tubercolosi farmacoresistente può essere prevenuta dall'adesione ai principi della terapia razionale: l'inclusione di almeno due farmaci battericidi cui il microrganismo sia sensibile (in pratica, nella fase iniziale vengono comunemente somministrati quattro farmaci) e la verifica che i pazienti completino il ciclo prescritto.

Anche se gli schemi della durata di 6 mesi descritti nella tabella 158-3 sono in genere altamente efficaci anche nei pazienti con malattia iniziale isoniazide-resistente, è prudente includere etambutolo e pirazinamide per tutti i 6 mesi. Per i casi con una resistenza di alto grado all'isoniazide, quest'ultima probabilmente non contribuisce al successo della terapia e può essere omessa. La tubercolosi multiresistente ai farmaci è più difficile da trattare della malattia causata da un microrganismo farmaco-sensibile, soprattutto perché frequentemente questi ceppi sono resistenti, oltre che all'isoniazide e alla rifampicina, anche ad altri farmaci di prima scelta. Per i ceppi resistenti all'isoniazide e alla rifampicina può essere efficace il seguente schema: combinazione di fluorochinolone, etambutolo, pirazinamide e streptomicina (o, per quelli che presentano anche resistenza alla streptomicina, un altro agente iniettabile come amikacina o kanamicina) somministrati per 18-24 mesi e, comunque, per almeno 9 mesi dopo che la coltura dell'espettorato sia diventata negativa. Per i pazienti con bacilli resistenti a tutti gli agenti di prima scelta, la guarigione può essere ottenuta con la combinazione di quattro farmaci di seconda scelta, compreso un farmaco iniettabile (Tab. 158-3). La durata ottimale della terapia in questa situazione non è nota; comunque, viene raccomandata una durata di 24 mesi. Ceppi di *M. tuberculosis* che sono anche resistenti ai fluorochinoloni o a uno o più farmaci iniettabili amikacina, kanamicina o capreomicina [ceppi estensivamente resistenti (XDR)] presentano minori opzioni terapeutiche e una prognosi peggiore. Per pazienti con malattia localizzata e riserva polmonare sufficiente, possono risultare utili lobectomia o pneumonectomia. Poiché la gestione dei pazienti multiresistenti ai farmaci e XDR è complicata da fattori sia sociali sia medici, la cura di questi pazienti dovrebbe essere limitata a quei programmi di controllo della tubercolosi con risorse e capacità e a centri specializzati.

TUBERCOLOSI ASSOCIATA ALL'INFEZIONE DA HIV In generale gli schemi di trattamento standard sono ugualmente efficaci sia nei pazienti HIV-negativi sia nei pazienti HIV-positivi. Tuttavia, le reazioni avverse ai farmaci possono essere più marcate nei pazienti HIV-positivi. Poiché tali eventi possono includere reazioni cutanee severe o addirittura fatali associate all'uso di amiothiozone (tiacetazone), questo farmaco, che è stato utilizzato in sostituzione dell'etambutolo nei Paesi in via di sviluppo, non è più raccomandato dall'OMS.

Tre sono i punti rilevanti da tenere in considerazione nel trattamento antitubercolare del paziente HIV-positivi: l'aumentata frequenza di reazioni paradosse, l'interazione farmacologica tra terapia antiretrovirale e rifamicine e lo sviluppo di monoresi-

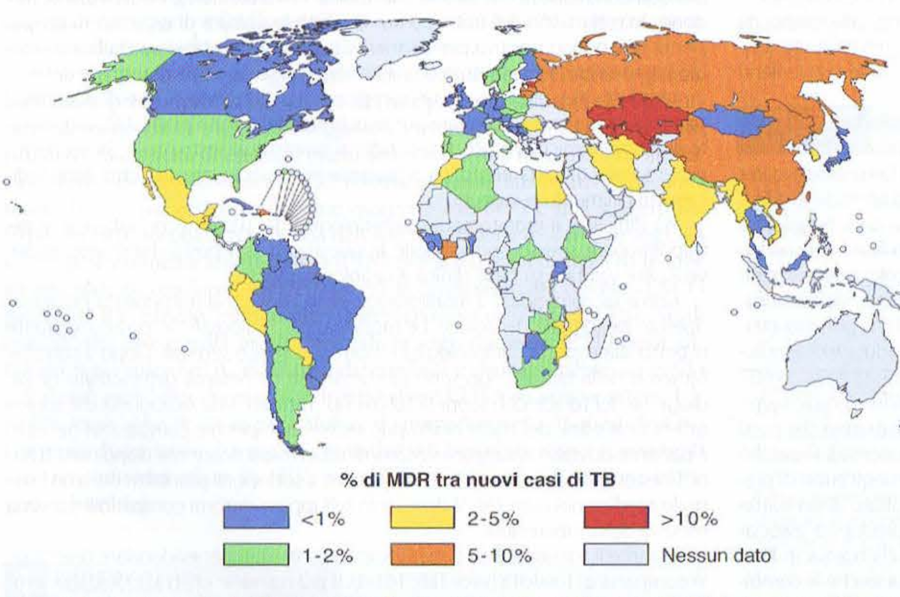


FIGURA 158-8 Percentuale di nuovi casi di tubercolosi che esibiscono multi-farmaco resistenza in tutti i Paesi sorvegliati dall'OMS/Union Global Drug Resistance Surveillance Project durante il periodo 1994-2005. *(Vedi anche Fig. 158-2. Per gentile concessione di Stop TB Department WHO.)*

stenza a rifampicina negli schemi di trattamento intermittenti con lunghi intervalli di somministrazione dei farmaci. Esacerbazioni di sintomi, segni e manifestazioni laboratoristiche e radiografiche di tubercolosi – denominata *sindrome infiammatoria da immunoricostituzione* (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) – sono state associate alla somministrazione di regimi antiretrovirali. L'IRIS è più comune fra pazienti con immunosoppressione avanzata e tubercolosi extrapolmonare. La patogenesi ipotizzata dell'IRIS è una risposta immune scatenata da antigeni rilasciati dai bacilli uccisi durante una chemioterapia efficace ed è temporaneamente associata a funzione immunitaria in miglioramento. La priorità nella gestione di un possibile caso di IRIS è di assicurarsi che la sindrome clinica non rappresenti un fallimento della terapia antitubercolare né l'insorgere di un'altra infezione. Reazioni paradosse di grado lieve possono essere gestite con il trattamento sintomatico. I glucocorticoidi sono stati utilizzati per il controllo delle reazioni più gravi, nonostante questa pratica non sia stata effettivamente valutata da studi clinici.

La maggior parte dei pazienti HIV-positivi con tubercolosi è candidata alla terapia antiretrovirale, sebbene il momento più appropriato per l'inizio della terapia non sia stato ancora ben definito. La rifampicina, un potente induttore degli enzimi del sistema citocromo P450, riduce i livelli sierici di molti inibitori delle proteasi e di alcuni inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, farmaci essenziali utilizzati negli schemi di terapia antiretrovirale. In tali casi, la rifabutina, che possiede un'attività enzimo-induttore molto meno intensa, è raccomandata in sostituzione della rifampicina. Può rendersi tuttavia necessario l'aggiustamento dei dosaggi di rifabutina e/o degli antiretrovirali. Poiché le raccomandazioni subiscono frequenti aggiornamenti, si consiglia la consultazione del sito dei CDC (*www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm*).

Diversi studi clinici su pazienti HIV-positivi con tubercolosi hanno dimostrato che gli individui con immunodeficienza avanzata (linfociti CD4+ < 100/μl) hanno un maggior rischio di fallimento terapeutico e recidive con ceppi resistenti alla rifampicina se trattati con schemi "altamente intermittenti" (cioè, somministrazione dei farmaci una o due volte/settimana) contenenti rifamicine. Conseguentemente per questi pazienti è raccomandata la terapia giornaliera o quella trisettimanale per tutta la durata del trattamento antitubercolare.

SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI Anche se gli studi clinici sul trattamento della tubercolosi extrapolmonare sono limitati, i dati disponibili indicano che tutte le forme di malattia possono essere trattate con uno degli schemi della durata di 6 mesi utilizzati per i pazienti con malattia polmonare. L'American Academy of Pediatrics raccomanda, tuttavia, che i bambini affetti da tubercolosi delle ossa e delle articolazioni, da meningite tubercolare o da tubercolosi miliare ricevano un trattamento di 9-12 mesi.

Il trattamento per la tubercolosi può essere reso più difficile dalla presenza di problemi medici concomitanti che richiedono una speciale considerazione (vedi Tab. 161-1). Come regola, ai pazienti con insufficienza renale cronica non si devono somministrare gli aminoglicosidi, mentre l'etambutolo può essere somministrato solo se è possibile controllarne i livelli sierici. Nei casi di moderata insufficienza renale, l'isoniazide, la rifampicina e la pirazinamide possono essere somministrate ai dosaggi abituali, mentre nei pazienti con insufficienza renale grave il dosaggio dell'isoniazide e della pirazinamide va ridotto, fatta eccezione per i soggetti che vengono sottoposti a emodialisi. Pazienti con patologia epatica pongono un problema speciale a causa dell'epatotossicità di isoniazide, rifampicina e pirazinamide. Pazienti con malattia epatica severa possono essere trattati con etambutolo, streptomicina e possibilmente con altri farmaci (per es., fluorochinolone); se necessario possono essere somministrati isoniazide e rifampicina sotto stretta sorveglianza. La somministrazione di pirazinamide nei pazienti con insufficienza epatica dovrebbe essere evitata. Il trattamento della silicotubercolosi deve essere prolungato di almeno 2 mesi oltre la durata codificata.

Lo schema da utilizzare nelle donne in gravidanza è il seguente (Tabb. 161-1 e 158-3): 9 mesi di trattamento con isoniazide e rifampicina, con aggiunta di etambutolo nei primi 2 mesi. Anche se l'OMS ha raccomandato l'uso routinario di pirazinamide nelle donne gravide, negli Stati Uniti questo farmaco non è stato raccomandato a causa di scarsi dati sulla sua sicurezza in gravidanza. La streptomicina è controindicata perché è noto che determina un danno dell'ottavo paio dei nervi cranici del feto. Durante il trattamento per la tubercolosi, l'allattamento non è controindicato; la maggior parte dei farmaci somministrati è presente in piccole quantità nel latte materno, anche se a concentrazioni troppo basse per fornire un qualsiasi beneficio terapeutico o profilattico per il bambino.

Consulenza medica per casi difficili da gestire è fornita dal CDC Regional Training e dai Medical Consultation Centers (*http://www.cdc.gov/tb/rtmcc. htm*).

PREVENZIONE

La misura di gran lunga più importante per prevenire la tubercolosi è la pronta identificazione dei casi contagiosi e l'istituzione di un appropriato trattamento fino a quando i pazienti non sono contagiosi e sono guariti. Strategie aggiuntive comprendono la vaccinazione con il BCG e la chemioprofilassi.

VACCINAZIONE CON BCG

Il BCG fu ottenuto da un ceppo attenuato di *M. bovis* e venne somministrato per la prima volta all'uomo nel 1921. Nel mondo sono disponibili molti vaccini preparati con il BCG; derivano tutti dal ceppo originale, ma l'efficacia stimata sulla base dei risultati di studi randomizzati controllati con placebo è risultata molto variabile, raggiungendo in alcuni casi l'80% ed essendo invece assente in altri. Una simile gamma di efficacia è stata descritta anche in recenti studi osservazionali (caso-controllo, coorti storiche, studi trasversali) condotti in regioni in cui i bambini vengono vaccinati alla nascita. Questi studi hanno anche evidenziato una maggiore efficacia del vaccino nel conferire protezione ai neonati e ai bambini nei confronti di forme relativamente gravi di tubercolosi, come la meningite e la tubercolosi miliare.

Il vaccino BCG è sicuro e raramente causa complicanze gravi. La risposta tissutale locale inizia 2-3 settimane dopo la vaccinazione ed entro 3 mesi si realizza la formazione della cicatrice e la guarigione. Gli effetti collaterali – più comunemente ulcerazione nella sede della vaccinazione e linfadenite regionale – si verificano nell'1-10% dei soggetti vaccinati. Alcuni ceppi vaccinali hanno causato osteomielite in circa un caso per milione di dosi somministrate. L'infezione disseminata e il decesso da BCG si sono verificati in 1-10 casi per 10 milioni di dosi somministrate, anche se questo problema è limitato quasi esclusivamente agli individui con compromissione immunitaria, come i bambini con la sindrome da immunodeficienza combinata grave o gli adulti con infezione da HIV. La vaccinazione con BCG induce la reattività al TST, che tende a scomparire con il passare del tempo. La presenza o le dimensioni della reazione al test cutaneo con TST dopo la vaccinazione non sono indicative del grado di protezione raggiunto.

Il vaccino BCG è raccomandato in tutti i bambini alla nascita nei Paesi con un'alta prevalenza di tubercolosi. Tuttavia, a causa del basso rischio di trasmissione della tubercolosi negli Stati Uniti, la protezione inaffidabile del BCG e il suo impatto sul TST, il vaccino non è mai stato raccomandato per uso generale negli Stati Uniti. I CDC raccomandano che gli adulti e i bambini con infezione da HIV non vengano vaccinati con BCG, sebbene l'OMS raccomandi che i bambini con infezione da HIV asintomatici che risiedono in aree a endemia tubercolare vengano vaccinati con BCG.

T TERAPIA DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

Il trattamento di individui selezionati con infezione tubercolare latente ha lo scopo di prevenire la malattia attiva. Questo intervento (in passato chiamato *chemioterapia di prevenzione* o *chemioprofilassi*) si basa sui risultati di un ampio numero di studi clinici randomizzati, controllati con placebo, che hanno dimostrato che un ciclo di isoniazide di 6-12 mesi riduce di oltre il 90% il rischio di tubercolosi attiva nelle persone infette. L'analisi dei dati disponibili indica che la durata ottimale del trattamento è di 9-10 mesi. In assenza di reinfezione, si ritiene che l'effetto protettivo duri per tutta la vita. Studi clinici hanno dimostrato anche che l'isoniazide riduce il rischio di tubercolosi nei soggetti con infezione da HIV positivi al TST. Alcuni studi su questi pazienti con HIV hanno dimostrato l'efficacia di un ciclo di terapia più breve con rifampicina.

Nella maggior parte dei casi i candidati al trattamento della LTBI **(Tab. 158-4)** vengono individuati dal TST in gruppi definiti ad alto rischio. Per il test cutaneo, si

TABELLA 158-4 DIMENSIONI DELLA REAZIONE ALLA TUBERCOLINA E TERAPIA DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

Gruppo di rischio	Reazione alla tubercolina (mm)
Soggetti con infezione da HIV o persone che ricevono terapia immunosoppressiva	≥5
Contatti stretti con pazienti affetti da tubercolosi	≥5[a]
Soggetti con lesioni fibrotiche alla radiografia del torace	≥5
Soggetti infettati recentemente (≤2 anni)	≥10
Soggetti che presentano condizioni mediche a rischio elevato[b]	≥10
Persone a basso rischio[c]	≥15

[a] I contatti TST-negativi, specialmente i bambini, devono ricevere la profilassi per 2-3 mesi dopo il termine del contatto ed essere poi sottoposti nuovamente al TST. I soggetti il cui risultato rimane negativo devono sospendere la profilassi. I contatti con pazienti con infezione da HIV devono ricevere l'intero trattamento, indipendentemente dall'esito del TST.
[b] Queste comprendono il diabete mellito, alcune malattie ematologiche e reticoloendoteliali, la tossicodipendenza (con negatività per l'infezione da HIV), la malattia renale allo stadio terminale e situazioni cliniche associate a rapida perdita di peso.
[c] A eccezione di situazioni lavorative dove lo screening di TST è comprensibile, TST non è indicata per questo gruppo di persone a basso rischio. La decisione di istituire il trattamento va presa su base individuale valutando il rapporto rischi/benefici.

dovrebbero iniettare in sede intracutanea a livello della faccia volare dell'avambraccio (metodo di Mantoux) 5 unità tubercoliniche di PPD stabilizzato con polisorbato. Non sono raccomandati test a multi-punture. Le reazioni sono lette dopo 48-72 ore come diametro trasversale di indurimento (in millimetri); il diametro dell'eritema non è considerato. In alcuni soggetti la reattività al TST svanisce con il tempo, ma può essere richiamata mediante un secondo test somministrato una settimana o più dopo la prima iniezione (test a due passaggi). Per le persone che vengono sottoposte a test periodici con il TST, come gli operatori sanitari e gli individui ricoverati in strutture per lungodegenti, la ripetizione del test in caso di negatività può impedire che coloro che presentano una reazione legata all'azione di richiamo vengano classificati erroneamente come recenti conversioni al test cutaneo con TST.

Il punto di discrimine per dichiarare positivo un test cutaneo (e quindi per il trattamento) è stabilito sia in relazione alla probabilità che la reazione indichi un'infezione reale, sia in relazione alle probabilità che l'individuo ha, se realmente infetto, di sviluppare la tubercolosi (Tab. 158-4). I contatti stretti di paziente con tubercolosi infettiva, gli individui con infezione da HIV, i pazienti in terapia immunosupressiva e i soggetti senza previa terapia antitubercolare che presentino lesioni radiografiche compatibili con esiti di tubercolosi sono considerati positivi al test tubercolinico se è presente un'area di indurimento cutaneo di diametro superiore o uguale a 5 mm. Nella maggior parte degli altri pazienti a rischio, per definire positiva la reazione viene utilizzato un limite di 10 mm. Per i soggetti che, anche se infetti, presentano comunque un rischio molto basso di sviluppare la tubercolosi, si utilizza un discrimine di 15 mm. (Eccetto che per motivi lavorativi dove lo screening longitudinale è previsto, il TST non è indicato per queste persone a basso rischio). L'opportunità del trattamento deve essere presa in considerazione per i soggetti provenienti da Paesi ad alta endemia di malattia tubercolare e con storia di vaccinazione con BCG. Una reazione positiva in un IGRA non è basata sul grado di risposta – per es., il livello di IFNγ indotto.

Anche alcuni soggetti TST-negativi sono candidati alla terapia. I neonati e i bambini che sono venuti in contatto con casi contagiosi devono essere trattati, con ripetizione del test cutaneo 2 o 3 mesi dopo la cessazione del contatto a rischio. I soggetti con infezione da HIV che sono stati esposti a un paziente con tubercolosi contagiosa devono essere trattati indipendentemente dal risultato del TST.

L'isoniazide viene somministrata a una dose quotidiana di 5 mg/kg (fino a 300 mg/die) per 9 mesi **(Tab. 158-5)**. Sulla base di un'analisi costi/benefici, in passato è stato raccomandato un periodo di terapia di 6 mesi che può essere preso in considerazione per gli adulti senza infezione da HIV e radiografie del torace normali allorquando siano presenti importanti considerazioni di tipo economico. Quando è preferibile e attuabile una terapia sotto controllo diretto, l'isoniazide può essere somministrata a una dose di 15 mg/kg (fino a 900 mg) due volte a settimana. Uno schema alternativo per gli adulti è rappresentato dalla somministrazione di rifampicina una volta al giorno per 4 mesi. Un regime di tre mesi con isoniazide e rifampicina è raccomandato nel Regno Unito sia per adulti sia per bambini. Lo schema di trattamento con rifampicina e pirazinamide per 2 mesi, precedentemente raccomandato, è stato recentemente associato a epatotossicità grave e in alcuni casi letale e per questo motivo non è generalmente raccomandato. La rifampicina deve essere presa in considerazione per i soggetti che sono a rischio di presentare un'infezione da un ceppo resistente all'isoniazide.

L'isoniazide non deve essere utilizzata nei pazienti con epatopatia attiva. Soggetti con rischio elevato di epatotossicità (cioè persone che giornalmente abusano di alcol e individui con storia di epatopatia) dovrebbero essere sottoposti alla valutazione della funzionalità epatica all'inizio e poi mensilmente. Tutti i pazienti devono essere scrupolosamente informati riguardo all'epatite e istruiti a interrompere l'assunzione del farmaco immediatamente nel caso in cui si dovesse sviluppare qualsiasi sintomo di epatite. Inoltre, nel corso del trattamento i pazienti devono essere visitati con cadenza mensile e interrogati riguardo agli effetti collaterali e deve essere prescritta la quantità di farmaco sufficiente per non più di un mese a ogni visita.

Può essere più difficile assicurare l'aderenza al trattamento da parte di individui con infezione latente rispetto a quelli con tubercolosi attiva. Se sono in terapia i familiari di casi attivi, l'aderenza e il monitoraggio possono essere più facili. La terapia sotto controllo diretto due volte a settimana, quando è realizzabile, può aumentare la probabilità di effettuazione della stessa. Come nei casi attivi, anche prevedere degli incentivi può tornare utile.

TABELLA 158-5 SCHEMI AGGIORNATI PER IL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE NELL'ADULTO

Farmaco	Intervallo e durata	Commenti[a]	Valutazione[b] (evidenza[c]) HIV-siero-negativo	HIV-siero-positivo
Isoniazide	Giornaliero per 9 mesi[d,e]	In pazienti HIV-positivi l'isoniazide può essere somministrata contemporaneamente agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, agli inibitori delle proteasi e agli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)	A (II)	A (II)
	Bisettimanale per 9 mesi[d,e]	I regimi bisettimanali devono essere somministrati utilizzando il trattamento sotto osservazione diretta (DOT)	B (II)	B (II)
	Giornaliero per 6 mesi[e]	Schema non consigliato per i pazienti HIV-positivi, i soggetti con lesioni fibrotiche alla radiografia del torace e i bambini	B (I)	C (I)
	Bisettimanale per 6 mesi[e]	Nella terapia bisettimanale deve essere adottato il trattamento sotto osservazione diretta (DOT)	B (II)	C (I)
Rifampicina[f]	Giornaliero per 4 mesi	Schema utilizzato per i contatti di pazienti con tubercolosi resistente all'isoniazide-rifampicina sensibile. Nei pazienti HIV-positivi, la maggior parte degli inibitori delle proteasi e la delaverdina non devono essere usati insieme alla rifampicina. La rifabutina, con adeguato aggiustamento del dosaggio, può essere usata con gli inibitori delle proteasi (saquinavir deve essere potenziato con ritonavir) e gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (eccetto la delaverdina). Si rimanda agli aggiornamenti disponibili sul web per raccomandazioni più specifiche	B (II)	B (III)
Rifampicina più pirazinamide	Giornaliero per 2 mesi	Questo schema non deve essere raccomandato di routine per il trattamento dell'infezione tubercolare latente sia nei pazienti HIV-positivi sia in quelli HIV-negativi	D (II)	D (II)
	Bisettimanale per 2 o 3 mesi		D (III)	D (III)

[a] Le interazioni con i farmaci utilizzati nella terapia dell'infezione da HIV sono aggiornate frequentemente e sono disponibili al sito *http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines*.
[b] Grado di forza delle raccomandazioni: A. Forte evidenza di efficacia e sostanziali benefici clinici sostengono la raccomandazione. B. Moderata o forte evidenza di efficacia, ma soltanto limitati benefici clinici sostengono la raccomandazione. C. Evidenza di efficacia insufficiente per dare sostegno alla raccomandazione pro o contro l'impiego, oppure l'evidenza di efficacia non giustifica i potenziali effetti indesiderati (per es., tossicità ai farmaci, interazioni tra farmaci), i costi della terapia o le alternative terapeutiche. D. Moderata evidenza di assenza di efficacia o gli eventi avversi sostengono la raccomandazione di non utilizzo. Non deve essere generalmente utilizzato. E. Chiara evidenza di non efficacia o gli eventi avversi supportano la raccomandazione di non utilizzo. Non deve essere mai utilizzato.
[c] Qualità dell'evidenza a sostegno della raccomandazione: I. Evidenza da almeno uno studio clinico randomizzato e controllato. II. Evidenza da almeno uno studio clinico adeguatamente disegnato ma non randomizzato, da studi analitici tipo caso-controllo o di coorte (preferibilmente realizzati in più di un centro), da diversi studi di serie temporali o da risultati eclatanti di studi non controllati. III. Evidenza basata sull'opinione di esperti basata sull'esperienza clinica, su studi descrittivi o su relazioni di comitati di esperti.
[d] Schema raccomandato per soggetti di età inferiore a 18 anni.
[e] Schema raccomandato per donne gravide.
[f] La sostituzione della rifampicina con la rifapentina non è consigliata, giacché la sicurezza e l'efficacia della rifapentina non sono state stabilite per pazienti con infezione tubercolare latente.
Fonte: Adattato dai CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 49 (RR-6),2000.

PRINCIPI DI CONTROLLO DELLA TUBERCOLOSI

La più importante priorità in qualsiasi programma di controllo della tubercolosi deve essere data alla rapida individuazione dei casi e alla fornitura di chemioterapia di breve durata a tutti i pazienti con tubercolosi sotto appropriate condizioni di gestione dei casi inclusa la terapia direttamente osservata.

Inoltre, nei Paesi a bassa prevalenza con adeguate risorse si raccomanda lo screening di gruppi ad alto rischio (come gli immigrati da Paesi ad alta prevalenza, i lavoratori migratori, i carcerati, i senzatetto, i tossicodipendenti e gli individui HIV-positivi). Si dovrebbe trattare per infezione latente individui ad alto rischio positivi al TST. Anche la ricerca dei contatti rappresenta una parte importante di un efficace programma di controllo della tubercolosi. Negli Stati Uniti grande attenzione è stata prestata alla trasmissione della tubercolosi (particolarmente in associazione con l'infezione da HIV) all'interno di alcune istituzioni, come gli ospedali, i rifugi per senzatetto e le carceri. Le misure per limitare tale trasmissione comprendono: l'isolamento respiratorio delle persone con sospetta tubercolosi, fino a che non venga provato che non sono contagiose (per es., mediante la negatività dell'esame diretto dell'espettorato per bacilli acido-resistenti); l'appropriata ventilazione delle stanze in cui sono ospitati i pazienti con tubercolosi contagiosa; l'utilizzo delle luci ultraviolette nelle aree di aumentato rischio di trasmissione della tubercolosi; lo screening periodico del personale che può venire in contatto con casi di tubercolosi, diagnosticati o non sospettati. In passato, per la rilevazione dei casi veniva utilizzato il controllo radiografico, condotto in particolare con equipaggiamento portatile e pellicole per radiografia in miniatura. Oggi, tuttavia, la prevalenza della tubercolosi nei Paesi industrializzati è sufficientemente bassa da non giustificare, in termini di costi, il ricorso alla schermografia.

In Paesi ad alta prevalenza molti programmi di controllo della tubercolosi hanno fatto grandi progressi nella riduzione della morbilità e della mortalità durante l'ultimo decennio adottando e implementando la strategia DOTS promossa dall'OMS. Questa strategia consiste in: 1) impegno politico con aumentati e consistenti finanziamenti; 2) individuazione dei casi attraverso una batteriologia di alta qualità (iniziando con l'esame microscopico dell'escreato di pazienti con tosse della durata >2-3 settimane); 3) somministrazione di terapia standardizzata con sorveglianza e sostegno al paziente; 4) efficace fornitura di farmaci e sistema di gestione; 5) sistema di monitoraggio e valutazione con misure di impatto (includendo valutazione degli esiti di trattamento – per es., guarigione, completamento del trattamento senza prova batteriologica di guarigione, morte, fallimento terapeutico e fallimento – in tutti i casi registrati e notificati). Nel 2006 l'OMS ha suggerito che, mentre il DOTS rimane la componente essenziale di qualsiasi strategia di controllo, ulteriori passi avanti devono essere intrapresi per raggiungere i target di controllo della tubercolosi per il 2015 stabiliti all'interno dello United Nations Millenium Development Goals. Perciò è stata promossa una nuova "Strategia Stop TB" con sei elementi: 1) perseguire l'espansione e il miglioramento del DOTS ad alta qualità; 2) dedicarsi alla tubercolosi associata a HIV, alla tubercolosi e ad altre particolari sfide; 3) contribuire al rafforzamento dei sistemi sanitari; 4) impegnare tutti i curanti; 5) investire sui pazienti con tubercolosi e sulle comunità; 6) consentire e promuovere la ricerca. Come parte del quarto elemento, sono stati recentemente introdotti nuovi standard internazionali di cura della tubercolosi basati sull'esperienza, focalizzati su diagnosi, trattamento e responsabilità di sanità pubblica, per ampia adozione da parte di società professioniste e mediche, di istituzioni accademiche e di tutti i professionisti a livello mondiale.

BIBLIOGRAFIA

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 161:S221, 2000

American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Control of tuberculosis in the United States: Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR 54:RR1, 2005

Hopewell PC et al: International standards for tuberculosis care. Lancet Infect Dis 6:710, 2006

Pai M et al: New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis. Part I: Latent tuberculosis. Part II: Active tuberculosis and drug resistance. Expert Rev Mol Diagn 6:413, 2006

Raviglione MC, Smith IM: XDR tuberculosis—Implications for global public health. N Engl J Med 356:656, 2007

———, Uplekar M: WHO's new Stop TB Strategy. Lancet 367:952, 2006

Reid A et al: Towards universal access to HIV prevention, treatment, care and support: The role of tuberculosis/HIV collaboration. Lancet Infect Dis 6:483, 2006

World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, WHO, 2006

159 Lebbra (malattia di Hansen)

Robert H. Gelber

La lebbra, descritta per la prima volta negli antichi testi dell'India del VI secolo a.C., è una malattia cronica a evoluzione non fatale sostenuta da *Mycobacterium leprae*, che colpisce la cute, il sistema nervoso periferico, le vie aeree superiori, l'occhio e i testicoli. Il particolare tropismo di *M. leprae* nei confronti dei nervi periferici (dai tronchi nervosi più grandi alle fibre nervose microscopiche del derma) e i particolari stati di reattività immunitaria rappresentano le principali cause di morbilità nella lebbra. La tendenza della malattia a generare, se non trattata, caratteristiche deformità e il riconoscimento in molte civiltà della trasmissibilità della malattia da persona a persona hanno generato storicamente un profondo stigma sociale. Oggi, grazie alla precocità della diagnosi e all'istituzione di una terapia idonea ed efficace, i pazienti possono condurre una vita produttiva in comunità e le deformazioni e le altre manifestazioni visibili possono essere ampiamente prevenute.

EZIOLOGIA

M. leprae è un bacillo intracellulare obbligato (largo 0,3-1 μm e lungo 1-8 μm) che è confinato a uomini, armadilli in alcune zone e muschio di sfagno (*Sphagnum moss*). Il microrganismo è acido-resistente, indistinguibile microscopicamente dagli altri micobatteri e idealmente identificato in sezioni di tessuti mediante colorazione Fite modificata. È stata documentata variabilità dei ceppi in questo organismo. *M. leprae* non produce tossine note e si adatta bene a penetrare e risiedere all'interno dei macrofagi, inoltre può sopravvivere al di fuori dell'organismo per mesi. In pazienti non trattati, circa l'1% degli organismi di *M. leprae* è vivo. L'indice morfologico, una misura del numero di bacilli alcool-acido resistenti in raschiamenti cutanei, che si colorano uniformemente di chiaro, si correla con tale vitalità. L'indice batteriologico, una misura su scala logaritmica della densità di *M. leprae* nel derma, può essere alto quanto 4-6 + in pazienti non trattati, riducendosi di un'unità l'anno durante una terapia efficace; il tasso di decremento è indipendente dalla potenza relativa della terapia antimicrobica efficace. Un indice morfologico o batteriologico in rialzo indica recidiva o forse – se il paziente è in trattamento – resistenza ai farmaci; quest'ultima eventualità può essere confermata o esclusa nel topo.

A causa dell'evoluzione riduttiva, quasi la metà del genoma di *M. leprae* contiene geni non funzionali; solo 1605 geni codificano per proteine e 1439 geni sono condivisi con *M. tuberculosis*. *M. tubercolosis* utilizza invece il 91% del suo genoma per codificare 4000 proteine. Fra i geni persi da *M. lepre* vi sono quelli per vie cataboliche e respiratorie, sistemi di trasporto, sintesi di purina, metionina e glutammina e regolazione dell'azoto. Il genoma di *M. leprae* fornisce una spiegazione metabolica per la sua esistenza intracellulare obbligata e per la sua dipendenza dal supporto biochimico dell'ospite, modello di bersaglio sviluppo di farmaci e, in ultimo, una modalità per l'isolamento colturale. Il ritrovamento di una variabilità di ceppi tra campioni di *M. leprae* ha fornito un potente mezzo per indirizzarci verso una nuova epidemiologia e patologia dell'organismo e per determinare se recidive rappresentino riattivazioni o reinfezioni. La complessa parete cellulare del batterio contiene un'elevata quantità di un glicolipide fenolico specifico del *M. leprae* (PGL-1) che è individuato in test sierologici. L'unico trisaccaride del *M. leprae* si lega alla lamina basale delle cellule di Schwann; questa interazione rileva probabilmente il fatto che *M. leprae* è l'unico batterio a invadere i nervi periferici.

Sebbene sia stato il primo batterio correlato a livello eziologico con la patologia umana, *M. leprae* rimane una delle poche specie batteriche non ancora coltivabile in terreni di coltura artificiali o in colture di tessuto. La moltiplicazione di *M. leprae* nella pianta delle zampe di topo (benché limitata, con un tempo di raddoppio di circa due settimane) ha fornito un mezzo per la valutazione degli agenti antimicrobici, per il monitoraggio di sperimentazioni cliniche e per la selezione di vaccini. *M. leprae* cresce meglio nei tessuti più freddi (cute, nervi periferici, camera anteriore dell'occhio e

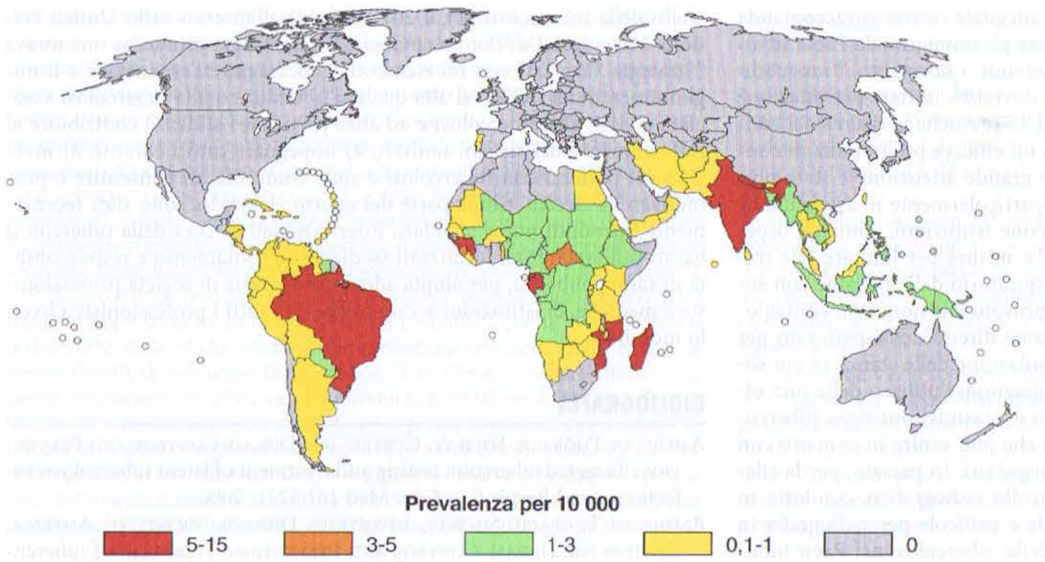


FIGURA 159-1 Prevalenza stimata di lebbra alla svolta del millennio. Poiché i dati sulla prevalenza della lebbra in molti Paesi sono inattendibili, la prevalenza globale è difficile da stimare con qualsiasi grado di accuratezza, tuttavia non è in declino (vedi testo). *(Per gentile concessione di Patrick J. Brennan, Ph.D.; www.cvmbs.colostate.edu/microbiology/leprosy/globalleprosy3.html).*

testicoli), risparmiando le aree più calde della cute (ascella, inguine, cuoio capelluto e dorso lungo la linea mediana).

EPIDEMIOLOGIA

Caratteristiche demografiche La lebbra è una malattia che colpisce quasi esclusivamente i Paesi in via di sviluppo, interessando regioni dell'Asia, dell'Africa, dell'America Latina e del Pacifico (Fig. 159-1). Mentre l'Africa presenta la prevalenza di malattia più elevata, in Asia si registra il maggior numero di casi. Più dell'80% dei casi mondiali di lebbra si verifica in un numero limitato di Paesi: India, Cina, Myanmar, Indonesia, Brasile, Nigeria, Madagascar e Nepal. Nei luoghi di endemia, la distribuzione della lebbra è piuttosto irregolare, con aree a elevata prevalenza confinanti con aree con pochi casi o completamente prive di malattia. In Brasile la maggioranza dei casi è riscontrata nel bacino dell'Amazzonia e in due stati occidentali, mentre in Messico la lebbra è per lo più confinata alla costa del Pacifico. A eccezione dei casi importati, la lebbra è del tutto assente negli Stati Uniti, in Canada e in Europa Nordoccidentale. Negli Stati Uniti, circa 4000 persone sono affette da lebbra, con 100-200 nuovi casi di malattia segnalati annualmente, la maggior parte dei quali in California, nel Texas, a New York e nelle Hawaii tra gli immigrati provenienti dal Messico, dal Sud-Est Asiatico, dalle Filippine e dai Caraibi. La genomica comparativa dei polimorfismi dei singoli nucleotidi suggerisce la probabilità che esistano quattro distinti ceppi, originatisi in Africa orientale o Asia centrale. Una mutazione si diffuse in Europa e successivamente si verificarono due distinte mutazioni che furono allora seguite dalla diffusione in Africa occidentale e nelle Americhe.

La prevalenza globale della lebbra è difficile da stabilire, dal momento che molte regioni ad alta prevalenza non possiedono valide infrastrutture mediche o di sanità pubblica. Le stime disponibili vanno da 0,6 a 8 milioni di individui malati. Il valore più basso include soltanto le persone che non hanno completato la terapia antimicrobica, escludendo pertanto i soggetti che possono avere sequele a livello fisico o psichico dalla lebbra, e che possono ancora recidivare o sviluppare alcune reazioni immuno-mediate; il valore più alto include i pazienti con infezione probabilmente guarita e molti che non presentano deformità o disabilità dipendenti dalla lebbra. Anche se le casistiche sulla prevalenza mondiale di lebbra sono discutibili, non sta calando; sono stai stimati annualmente 600 000 nuovi casi, di cui il 60% in India.

La lebbra è associata alla povertà e alla residenza in aree rurali. Non sembra essere associata all'AIDS, forse per il suo lungo periodo di incubazione. La maggior parte delle persone sembra essere naturalmente immune nei confronti della lebbra e non sviluppa le manifestazioni cliniche della malattia a seguito dell'esposizione. Il picco di incidenza per età è nella seconda e terza decade di vita. La forma più grave, ovvero la lebbra lepromatosa, è due volte più frequente nell'uomo che nella donna ed è di raro riscontro nei bambini. La frequenza delle forme polari di lebbra varia notevolmente nei diversi Paesi e può essere in parte geneticamente determinata; sono note alcune associazioni con i loci HLA sia per la lebbra lepromatosa sia per la lebbra tubercoloide (vedi oltre). In India e in Africa il 90% dei casi è di tipo tubercoloide nel Sud-Est Asiatico il 50% dei casi è di tipo lepromatoso e l'altro 50% di tipo tubercoloide; nel Messico, il 90% è lepromatoso. (Per la definizione delle forme della malattia vedi oltre, "Spettro clinico, istologico e immunologico", e Tab. 159-1).

Trasmissione La modalità di trasmissione della lebbra rimane incerta, potendo inoltre essere multipla; l'infezione da goccioline nasali, il contatto con terreno infetto, nonché vettori quali insetti, sono stati considerati i principali meccanismi.

Aerosol di *M. leprae* possono determinare l'infezione in topi immunosoppressi e uno starnuto di un paziente con lebbra non trattata può contenere più di 10^{10} bacilli acido-resistenti. Inoltre, sia anticorpi di classe IgA contro *M. leprae* sia i geni di *M. leprae* – dimostrabili mediante reazione di polimerizzazione a catena – sono stati trovati nel naso di soggetti senza segni clinici di lebbra in aree endemiche e nel 19% dei contatti occupazionali di pazienti lepromatosi.

Numerose osservazioni implicano trasmissione attraverso il terriccio. 1) In Paesi endemici come l'India, la lebbra è principalmente una malattia rurale e non urbana. 2) *M. leprae* produce resevoir in terreni di zone endemiche. 3) Inoculazione dermica diretta (per es., con tatuaggio) può trasmettere *M. leprae* e comuni siti di lebbra nei bambini sono le natiche e le cosce, facendo pensare che la microinoculazione di terreno infetto possa trasmettere la malattia.

L'evidenza del ruolo di vettori nella trasmissione della lebbra deriva dalla dimostrazione che le cimici e le zanzare presenti nelle vicinanze dei lebbrosari albergano regolarmente *M. leprae* e che le zanzare infettate a livello sperimentale possono trasmettere l'infezione ai topi. Il contatto tra superfici cutanee non è generalmente considerato un'importante modalità di trasmissione.

Nei Paesi endemici, circa il 50% dei pazienti con lebbra ha una storia di contatti intimi con una persona infetta (spesso un componente della famiglia), mentre, per ragioni non note, i pazienti con lebbra nei Paesi non endemici riferiscono questo tipo di contatto soltanto nel 10% dei casi. Oltretutto, il contatto familiare di un caso di lebbra lepromatosa comporta un possibile rischio di acquisizione della malattia pari al 10% nelle aree endemiche, contro soltanto l'1% nei luoghi non endemici. Il contatto con un caso di lebbra tubercoloide comporta un rischio molto basso. I medici e gli infermieri che si prendono cura dei pazienti con lebbra e i collaboratori di questi ultimi non sono a rischio di acquisizione della malattia.

M. leprae è responsabile della malattia principalmente nell'uomo. D'altra parte, in Texas e in Louisiana, il 15% degli armadilli selvatici risulta infetto e il contatto con questi animali determina occasionalmente la malattia nell'uomo; l'armadillo sviluppa un'infezione disseminata in seguito all'inoculazione endovenosa di *M. leprae* vitale.

SPETTRO CLINICO, ISTOLOGICO E IMMUNOLOGICO

Il periodo di incubazione che precede le manifestazioni della malattia clinicamente conclamata varia tra i 2 e i 40 anni, nonostante sia generalmente in media di 5-7 anni. La lebbra si presenta con uno spettro di manifestazioni cliniche con aspetti batteriologici, patologici e immunologici caratteristici. Il passaggio dello spettro clinico dalla malattia polare tubercoloide (TT), alla tubercoloide borderline (BT), alla borderline lepromatosa (BL), alla polare lepromatosa (LL) è associato all'evoluzione da macule e placche asimmetriche localizzate, a manifestazioni cutanee nodulari, infiltrate, simmetriche e generalizzate, a un carico bacillare crescente e alla perdita dell'immunità cellulare *M. leprae*-specifica (Tab. 159-1). Le caratteristiche dermatopatologiche differenziali riguardano il numero di linfociti, cellule giganti e bacilli acido-resistenti, come pure la natura della differenziazione delle cellule epitelioidi. La presentazione del paziente con un determinato spettro clinico condiziona in buona misura la prognosi, le complicanze, le manifestazioni reattive e l'intensità richiesta per la terapia antibiotica.

Lebbra tubercoloide La forma meno grave dello spettro clinico è la lebbra tubercoloide, la quale comprende la TT e la BT. In linea generale, queste

forme di lebbra sono associate a sintomi confinati alla cute e ai nervi periferici. Le lesioni cutanee della lebbra tubercoloide consistono in una o poche macule o placche ipopigmentate (Fig. 159-2) che sono nettamente demarcate e ipoestetiche, spesso hanno bordi eritematosi o rilevati e sono prive dei normali organi cutanei (ghiandole sudoripare e follicoli piliferi) e, perciò, sono spesso secche, scagliose e anidrotiche. I bacilli acido-resistenti sono generalmente assenti o scarsi in numero. I pazienti con lebbra tubercoloide possono anche presentare un ingrossamento asimmetrico di uno o più nervi periferici. La lebbra e certe rare neuropatie ereditarie sono invece le uniche malattie dell'uomo associate ad aumento di volume dei nervi periferici. Sebbene possa essere colpito qualsiasi nervo periferico (inclusi i piccoli nervi digitali e sovraclaveari), quelli più spesso coinvolti sono l'ulnare, l'auricolare posteriore, il peroneale e il tibiale posteriore, con associate ipoestesia e miopatia. La TT è la forma più comunemente osservata in India e in Africa, ma è virtualmente assente nel Sud-Est Asiatico, dove è frequente la BT.

Nella lebbra tubercoloide, i linfociti T si aprono un varco nel perinevrio e la distruzione delle cellule di Schwann e degli assoni può essere evidente, determinando fibrosi dell'epinevrio, sostituzione dell'endonevrio da parte dei granulomi epiteliali e occasionalmente necrosi caseosa. Tale invasione e distruzione dei nervi del derma da parte dei linfociti T sono patognomoniche di lebbra.

Linfociti circolanti in pazienti con lebbra tubercoloide riconoscono prontamente *M. leprae* e i suoi costituenti proteici, i pazienti hanno test cutanei alla lepromina positivi (vedi "Diagnosi" oltre) e – grazie al pattern citochinico tipo 1 nei tessuti tubercoloidi – risulta un'evidente attivazione macrofagica e delle cellule T nell'infezione localizzata. Nel tessuto di lebbra tubercoloide vi è una predominanza di 2:1 di linfociti T CD4+ helper su CD8+. I tessuti tubercoloidi sono ricchi di mRNA per le citochine proinfiammatorie della famiglia T_H1: interleuchina 2 (IL-2), interferone γ (IFNγ) e IL-12; invece, mRNA per IL-4, IL-5 e IL-10 sono scarsi.

Lebbra lepromatosa I pazienti con lebbra lepromatosa presentano noduli cutanei distribuiti in maniera simmetrica (Fig. 159-3), placche rilevate o infiltrazione diffusa del derma, responsabile a livello del volto della cosiddetta facies leonina. Manifestazioni tardive includono perdita delle sopracciglia (all'inizio soltanto nel margine laterale) e delle ciglia, lobi auricolari penduli e cute notevolmente desquamante, in particolare a carico dei piedi. Nella lebbra LL i bacilli sono abbondanti nella cute (fino a 10^9/g), dove sono osservabili spesso sotto forma di voluminosi aggregati (*globi*), e nei nervi periferici, dove inizialmente invadono le cellule di Schwann, determinando degenerazione schiumosa della mielina e degenerazione assonale e, successivamente, degenerazione walleriana. Inoltre, i bacilli sono abbondanti nel circolo ematico e in tutti i sistemi organici, tranne i polmoni e il sistema nervoso centrale. Tuttavia, i pazienti sono afebbrili e non vi è evidenza di disfunzione a carico di nessuno degli organi principali. Di riscontro quasi esclusivo nel Messico occidentale e nei Caraibi è una forma di lebbra lepromatosa senza lesioni cutanee visibili,

TABELLA 159-1 SPETTRO CLINICO, BATTERIOLOGICO, PATOLOGICO E IMMUNOLOGICO DELLA LEBBRA

Caratteristiche	Lebbra tubercoloide (TT, BT)	Lebbra borderline (BB, BL)	Lebbra lepromatosa (LL)
Lesioni cutanee	Una o alcune macule anulari asimmetriche nettamente definite o placche con tendenza verso una centrale chiarificazione a bordi rilevati	Intermedie tra le tipiche lesioni della BT e della LL; placche definite con occasionale margine netto; poche o molte in numero	Noduli e placche infiltrati multipli simmetrici, scarsamente marginati o infiltrazione diffusa; papule simil-xantomatose o da simil-dermatofibromatose; facies leonina e alopecia sopraciliare
Lesioni nervose	Precoci lesioni cutanee anestetiche; lesioni limitrofe del nervo a volte allargate; ascessi nervosi più comunemente in BT	Lesioni cutanee ipoestetiche o anestetiche; paralisi dei tronchi nervosi a volte simmetriche	Ipoestesia tardiva; paralisi nervose variabili; comuni anestesie acrali, distali e simmetriche
Bacilli acido-resistenti (BI[a])	0-1+	3-5+	4-6+
Linfociti	2+	1+	0-1+
Differenziazione macrofagica	Epitelioide	Epitelioide in BB; di solito indifferenziata, ma può presentare cambiamenti schiumosi in BL	Di regola cambiamenti schiumosi; può essere indifferenziata nelle lesioni iniziali
Cellule giganti di Langhans	1-3+	–	–
Test cutaneo alla lepromina	+ + +		
Test di trasformazione linfocitaria	generalmente positivo	1-10%	1-2%
Rapporto CD4+/CD8+ nelle lesioni	1,2	BB (NT); BL: 0,48	0,50
Anticorpi contro PGL-1	60%	85%	95%

[a] Vedi testo.
Abbreviazioni: BB, medio borderline; BI, indice batteriologico; BL, borderline lepromatoso; BT, borderline tubercoloide; LL, lepromatoso polare; NT, non testato; PGL-1, glicolipide fenolico 1; TT, tubercoloide polare.

FIGURA 159-2 Lebbra tubercoloide (TT): una macula anestetica ben definita, ipopigmentata con anidrosi e un margine granulare rilevato (*punta di freccia*).

FIGURA 159-3 Lebbra lepromatosa (LL): lesioni nodulari avanzate.

ma con diffusa infiltrazione ed evidente ispessimento del derma, denominata *lepromatosi diffusa*. Nella lebbra lepromatosa, l'ingrossamento dei nervi e il danno tendono a essere simmetrici, dipendono dall'invasione diretta da parte del bacillo e sono più insidiosi, ma in definitiva più estesi, di quelli osservati nella lebbra tubercoloide. I pazienti con lebbra LL presentano una neuropatia periferica acrale distale simmetrica che interessa le estremità e una tendenza all'ingrandimento simmetrico dei tronchi nervosi; possono inoltre avere segni e sintomi connessi all'interessamento delle vie respiratorie superiori, della camera anteriore dell'occhio e dei testicoli.

Nei pazienti con lebbra LL non trattata, i linfociti regolarmente non riescono a riconoscere né *M. leprae* né le sue componenti proteiche, e l'intradermoreazione alla lepromina è negativa (vedi oltre "Diagnosi"). Questa perdita di immunità cellulare sembra essere antigene-specifica, dal momento che i pazienti non sono suscettibili a infezioni opportunistiche, carcinomi o all'AIDS e mantengono l'ipersensibilità di tipo ritardato nei confronti di *Candida, Trichophyton*, parotite epidemica, tossoide tetanico e del derivato proteico purificato della tubercolina. A volte l'anergia specifica per *M. leprae* è reversibile con chemioterapia efficace. Nei tessuti LL vi è un rapporto di 2:1 di linfociti T CD8+ su CD4+. I pazienti LL hanno una risposta T_H2 predominante e iperglogulinemia e i tessuti LL presentano un profilo T_H2 di citochine, essendo ricchi di mRNA per IL-4, IL-5 e IL-10 e poveri di quelli per IL-2, IFNγ e IL-12. Sembra che le citochine medino una risposta tessutale protettiva nella lebbra, dal momento che l'iniezione di IFNγ o IL-2 in lesioni lepromatose causa una perdita di bacilli acido-resistenti e una conversione istopatologica verso un pattern tubercoloide. I macrofagi di pazienti con lebbra lepromatosa sembrano intatti dal punto di vista funzionale; i monociti circolanti esibiscono una normale funzione battericida e una normale sensibilità all'IFNγ.

Stati reattivi Le reazioni lebbrose includono diversi e comuni stati infiammatori immunologicamente mediati, responsabili di una considerevole morbilità. Alcune di queste reazioni precedono la diagnosi e l'inizio di una terapia antibiotica specifica e possono spingere il paziente a richiedere cure mediche e quindi a conoscere la diagnosi. Altre reazioni si verificano dopo l'inizio di un'appropriata chemioterapia e nei pazienti possono causare la percezione di un peggioramento della lebbra e la perdita di fiducia nella terapia convenzionale. Solo avvertendo i pazienti sulla possibilità di comparsa di queste reazioni e descrivendone le caratteristiche cliniche, i medici possono garantire una continua credibilità.

REAZIONI LEBBROSE DI TIPO 1 (REAZIONI DI PEGGIORAMENTO E DI CONVERSIONE) Reazioni lebbrose di tipo 1 si verificano in quasi metà dei pazienti con forme borderline di lebbra, ma non in pazienti con malattia lepromatosa pura. Le manifestazioni includono i classici segni di infiammazione a livello delle macule, papule e placche già presenti e, occasionalmente, la comparsa di nuove lesioni cutanee, nevrite e (meno frequentemente) febbre moderata. Il tronco nervoso più spesso coinvolto in questo processo è l'ulnare (a livello del gomito), che può essere dolente e intensamente dolorabile alla compressione. Se i pazienti con interessamento neurologico non vengono trattati tempestivamente con glucocorticoidi (vedi oltre), si può giungere nell'arco di 24 ore a un danno irreversibile. La manifestazione più drammatica è la caduta del piede, conseguente all'interessamento del nervo peroneale.

Quando le reazioni lebbrose di tipo 1 precedono l'inizio della terapia antibiotica appropriata, vengono denominate *reazioni di peggioramento* e in questo caso l'istologia evidenzia un'evoluzione verso la forma lepromatosa; se invece si sviluppano dopo l'inizio della terapia vengono definite *reazioni di conversione* e l'istologia documenta l'evoluzione verso la forma tubercoloide. Le reazioni di conversione compaiono spesso nei primi mesi o anni dopo l'inizio della terapia, ma possono verificarsi anche a distanza di molti anni.

L'edema è l'aspetto microscopico più caratteristico delle lesioni lebbrose di tipo 1, la cui diagnosi è principalmente clinica. Reazioni di conversione sono caratterizzate da un profilo citochinico tipo 1, con un afflusso di cellule CD4+ helper e livelli crescenti di IFNγ e IL-2. Inoltre, le reazioni di tipo 1 sono associate a numerose cellule T che portano recettori γ/δ – una caratteristica unica della lebbra.

REAZIONI LEBBROSE DI TIPO 2 (ERITEMA NODOSO LEPROMATOSO) L'eritema nodoso lepromatoso (ENL) (Fig. 159-4) si sviluppa esclusivamente in pazienti con malattia vicina all'estremità lepromatosa dello spettro clinico della lebbra (BL, LL), interessando circa il 50% di questo gruppo. Sebbene l'ENL possa precedere la diagnosi di lebbra e l'inizio della terapia, suggerendo a volte la diagnosi, nel 90% dei casi compare dopo l'inizio della terapia, generalmente nell'arco di 2 anni. Le caratteristiche cliniche più comuni dell'ENL sono: gruppi di papule eritematose e dolenti che regrediscono spontaneamente in pochi giorni o in una settimana, ma che possono ricomparire, malessere e febbre a volte elevata. I pazienti possono anche sviluppare sintomi di nevrite, linfadenite, uveite, orchite e glomerulonefrite e possono presentare anemia, leucocitosi, anomalie della funzionalità epatica, in particolare un aumento delle transaminasi. Alcuni pazienti possono andare incontro a un singolo attacco di ENL o a manifestazioni croniche ricorrenti. Gli attacchi possono essere lievi, gravi e generalizzati; in rari casi possono condurre a morte.

FIGURA 159-4 Lesioni cutanee moderatamente gravi di eritema nodoso lepromatoso, alcune con pustole e ulcerazioni.

La biopsia cutanea su papule di ENL evidenzia un processo di vasculite o di panniculite, a volte con molti linfociti, ma caratteristicamente anche con leucociti polimorfonucleati.

In corso di ENL sono stati dimostrati livelli elevati di TNF (*tumor necrosis factor*), che può pertanto svolgere un ruolo centrale nella patobiologia di questa sindrome. Si ritiene che l'ENL sia la conseguenza della deposizione di immunocomplessi, in considerazione del profilo citochinico T_H2 e degli elevati livelli di IL-6 e IL-8. In ogni caso, la presenza nel tessuto dell'ENL del complesso antigenico HLA-DR delle cellule epidermiche – considerato un marcatore dell'ipersensibilità di tipo ritardato – e l'evidenza di livelli di IL-2 e IFNγ più elevati di quelli che si osservano solitamente nella malattia polare lepromatosa suggeriscono la presenza di un meccanismo alternativo.

FENOMENO DI LUCIO Questa reazione inusuale è osservabile esclusivamente nei pazienti del Messico e dei Carabi affetti da lebbra lepromatosa diffusa, più spesso nei non trattati. I pazienti con questa reazione sviluppano gruppi ricorrenti di lesioni ulcerative voluminose e nettamente delimitate (in particolare a carico delle estremità inferiori) che possono essere generalizzate e, in questo caso, frequentemente fatali a seguito dell'infezione secondaria e della conseguente setticemia. Istologicamente, le lesioni sono caratterizzate da necrosi ischemica dell'epidermide e del derma superficiale, rilevante parassitismo delle cellule endoteliali da parte di bacilli acido-resistenti e da proliferazione endoteliale con formazione di trombi nei vasi più ampi degli strati più profondi del derma. Come l'ENL, la reazione di Lucio è probabilmente mediata dagli immunocomplessi.

Complicanze • ***ESTREMITÀ*** Complicazioni delle estremità nei pazienti lepromatosi sono principalmente conseguenze della neuropatia che porta a insensibilità e miopatia. La compromissione della sensibilità riguarda la percezione del dolore, la sensibilità termica e la sensibilità tattile epicritica, ma generalmente sono risparmiate la percezione delle vibrazioni e della posizione. Il tronco nervoso più comunemente colpito è l'ulnare a livello del gomito, con conseguente atteggiamento ad artiglio del quarto e quinto dito, perdita della muscolatura interossea dorsale della mano interessata e compromissione della sensibilità in queste aree di distribuzione. Il coinvolgimento del nervo mediano compromette l'opposizione del pollice e il movimento di prensione, mentre la disfunzione del nervo radiale, seppur rara nella lebbra, conduce alla caduta del polso. Il reimpianto di tendini può ripristinare la funzione della mano, ma non deve essere utilizzato prima di 6 mesi dall'inizio della terapia antimicrobica e dalla risoluzione di un episodio acuto di neurite.

L'ulcerazione plantare, in particolare in corrispondenza delle teste metatarsali, è probabilmente la più frequente complicanza della neuropatia in corso di lebbra. La terapia richiede un accurato sbrigliamento, la somministrazione di appropriati antibiotici, l'evitare il carico finché le ulcere non sono guarite, successivamente con una deambulazione lentamente progressiva, e l'indossare speciali scarpe per prevenire la recidiva.

La caduta del piede come risultato di una paralisi del nervo peroneale dovrebbe essere trattata con un semplice supporto non metallico nella scarpa o con correzione chirurgica ottenuta mediante trasposizioni tendinee. Anche se non comunemente, come conseguenza della lebbra si può osservare l'artropatia neuropatica di Charcot, particolarmente a carico del piede e dell'anca.

La perdita delle dita nella lebbra è la conseguenza della perdita di sensibilità, dei traumi, delle infezioni secondarie e, nei pazienti lepromatosi, di un processo osteolitico profondo non riconosciuto. La coscienziosa protezione delle estremità durante il lavoro in cucina e il precoce inizio di una terapia hanno considerevolmente ridotto negli ultimi tempi la frequenza e la gravità della perdita delle dita.

NASO Nella lebbra lepromatosa l'invasione della mucosa nasale da parte dei bacilli può portare a congestione nasale cronica e a epistassi. Gocce nasali di soluzione fisiologica possono alleviare questi sintomi. La lebbra LL non trattata per lungo tempo può condurre inoltre alla distruzione della cartilagine nasale, con conseguente deformazione a sella del naso e anosmia (più frequenti nell'era preantibiotica rispetto a oggi). Tecniche di ricostruzione nasale possono migliorare difetti estetici rilevanti.

OCCHIO Il lagoftalmo e l'anestesia corneale dovuti alla paralisi dei nervi cranici possono complicare la lebbra, favorendo il traumatismo oculare, le infezioni secondarie e (in assenza di trattamento) le ulcerazioni e le opacità corneali. Nei pazienti con questi problemi, l'uso di colliri durante il giorno e di unguenti durante la notte garantisce una certa protezione nei confronti delle suddette conseguenze. Oltretutto, nella lebbra LL la camera anteriore dell'occhio è invasa dai bacilli e l'ENL può evolvere verso l'uveite, con conseguenti cataratta e glaucoma. Pertanto la lebbra è un'importantissima causa di cecità nei Paesi in via di sviluppo. La valutazione dei pazienti con lebbra LL con lampada a fessura rivela la presenza di noduli corneali, costituiti da globi di *M. leprae*.

TESTICOLI *M. leprae* invade i testicoli, mentre l'ENL può determinare orchite. Perciò i soggetti di sesso maschile con lebbra lepromatosa manifestano spesso disfunzioni testicolari da lievi a moderate, con un'elevazione degli ormoni luteinizzanti e follicolo-stimolanti, riduzione del testosterone e aspermia o ipospermia nell'85% e nel 25% dei pazienti rispettivamente affetti da lebbra LL e lebbra BL. I pazienti con lebbra LL possono diventare impotenti e sterili. L'impotenza in alcuni casi risponde alla terapia sostitutiva con testosterone.

AMILOIDOSI L'amiloidosi secondaria è una complicanza della lebbra LL e dell'ENL, raramente riscontrata nell'era antibiotica. Questa complicanza può essere responsabile di anomalie della funzionalità epatica e in particolare di quella renale.

ASCESSI DEI NERVI PERIFERICI Pazienti con varie forme di lebbra, ma in particolare quelli con la forma tubercolare borderline, possono sviluppare ascessi dei nervi periferici (più di frequente l'ulnare) con cellulite della cute adiacente. In questa condizione il nervo si presenta gonfio e particolarmente teso. Sebbene l'uso di glucocorticoidi possa ridurre i segni di infiammazione, è necessaria una rapida decompressione chirurgica per evitare danni irreversibili.

DIAGNOSI

La lebbra più frequentemente si presenta con le tipiche lesioni cutanee e il tipico aspetto istopatologico. Pertanto, la malattia deve essere sospettata quando un paziente proveniente da aree di endemia presenta lesioni cutanee suggestive o una neuropatia periferica; la diagnosi deve essere confermata dall'esame istopatologico. Nella lebbra tubercoloide devono essere sottoposte a biopsia le aree colpite, preferibilmente il margine in avanzamento, poiché la cute macroscopicamente normale non presenta caratteristiche patologiche. Nella lebbra lepromatosa, noduli, placche e aree indurite sono siti bioptici ottimali, ma anche biopsie di cute apparentemente normale sono generalmente diagnostiche. La lebbra lepromatosa è associata a diffusa iperglobulinemia, che può dare test sierologici falsamente positivi (per es., VDRL, RA, ANA) e perciò causare confusione diagnostica. Occasionalmente, le lesioni tubercoloidi possono: 1) non essere tipiche; 2) non essere ipoestesiche; 3) non contenere granulomi infiltrati linfocitari soltanto non specifici. In tali circostanze due di queste tre caratteristiche sono considerate sufficienti per la diagnosi. È preferibile eccedere nelle indagini diagnostiche piuttosto che permettere che un paziente con lebbra rimanga senza trattamento.

Anticorpi di classe IgM contro il PGL-1 sono osservati nel 95% dei pazienti con lebbra lepromatosa non trattati; il titolo anticorpale decresce con la terapia antibiotica efficace. Tuttavia, nella lebbra tubercoloide – la variante della malattia più spesso associata a incertezza diagnostica a causa della mancanza di bacilli acido-resistenti – i pazienti possiedono livelli significativi di anticorpi contro PGL-1 soltanto nel 60% dei casi; oltretutto, nelle aree di endemia, soggetti esposti ma senza segni clinici di lebbra possono avere anticorpi contro PGL-1. Pertanto, nella lebbra tubercoloide la sierologia per PGL-1 è di poca utilità diagnostica. *M. leprae* ucciso al calore (lepromina) è stato utilizzato come reagente per un test cutaneo. In genere esso evoca una reazione nei pazienti affetti da lebbra tubercoloide, può determinare una reazione in soggetti sani e fornisce un risultato negativo nei pazienti con lebbra lepromatosa; di conseguenza è di altrettanto scarso valore diagnostico. Sfortunatamente, la PCR per *M. leprae* su cute, sebbene positiva nella lebbra LL e BL, dà risultati negativi nel 50% dei casi di lebbra tubercoloide, risultando anch'essa di scarso ausilio diagnostico.

Nella diagnosi differenziale delle lesioni che simulano la lebbra devono essere considerate la sarcoidosi, la leishmaniosi, il lupus vulgaris, il dermatofibroma, l'istiocitoma, il linfoma, la sifilide, la framboesia, il granuloma anulare e vari altri disordini associati a ipopigmentazione (specialmente pitiriasi alba, tinea e vitiligine). La sarcoidosi può provocare flogosi perineurale, ma l'effettiva formazione di granulomi all'interno dei nervi del derma è patognomonica di lebbra. Nella lebbra lepromatosa, campioni di espettorato possono essere ricchi di bacilli acido-resistenti – un risultato questo che può essere erroneamente interpretato come segno di tubercolosi polmonare.

T LEBBRA

TRATTAMENTO ANTIBIOTICO **Farmaci attivi** Agenti riconosciuti da utilizzare per il trattamento della lebbra includono dapsone (50-100 mg/die), clofazimina (50-100 mg/die, 100 mg 3 volte a settimana o 300 mg ogni mese) e rifampicina (600 mg ogni giorno o ogni mese). Tra questi farmaci, solo la rifampicina è dotata di effetto battericida. I sulfoni (antagonisti del folato), primo fra tutti il dapsone, sono stati i primi agenti antimicrobici con documentata efficacia nel trattamento della lebbra e rappresentano ancora il pilastro della terapia. Con la terapia sulfonica le lesioni cutanee si risolvono e il numero dei bacilli vitali nella cute subisce un decremento. Nonostante l'attività principalmente batteriostatica, la monoterapia con dapsone è associata a un tasso di recidiva resistenza-dipendente soltanto del 2,5%; dopo terapia della durata superiore o uguale a 18 anni, con successiva sospensione, solo un altro 10% dei pazienti va incontro a recidiva, sviluppando nuovi noduli, "istioidi", lucenti e generalmente asintomatici. Il dapsone è generalmente sicuro e poco costoso. Soggetti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi trattati con dapsone possono sviluppare un'emolisi grave; pazienti senza questo deficit vanno incontro a una riduzione della sopravvivenza dei globuli rossi e a una riduzione dell'emoglobina pari a circa 1 g/dl. L'utilità del dapsone è occasionalmente limitata dallo sviluppo di dermatite allergica e raramente da una sindrome da sulfoni (comprendente febbre elevata, anemia, dermatite esfoliativa e alterazioni ematologiche tipo mononucleosi infettiva). È necessario tenere a mente che la rifampicina è un induttore degli enzimi microsomiali e richiede pertanto un aumento della dose di farmaci come i glucocorticoidi e i contraccettivi orali. La clofazimina è spesso poco accettata dai pazienti di pelle chiara per problemi di ordine estetico, poiché essa provoca una pigmentazione rosso-nerastra che si accumula soprattutto nelle aree colpite, rendendo ovvia per i membri della comunità la diagnosi del singolo.

Altri agenti antimicrobici attivi contro *M. leprae* in modelli animali e alle dosi giornaliere abitualmente utilizzate in sperimentazioni cliniche comprendono etionamide/protionamide, gli aminoglicosidi streptomicina, kanamicina e amikacina (ma non gentamicina o tobramicina), minociclina, claritromicina e diversi fluorochinoloni, in particolare l'ofloxacina. Come la rifampicina, minociclina, claritromicina e ofloxacina presentano un'intensa attività battericida nei confronti di *M. leprae*, ma questi farmaci non sono stati estensivamente utilizzati in programmi di controllo della lebbra. Più recentemente, rifapentina e moxifloxacina si sono dimostrate particolarmente potenti verso *M. leprae*. In studi clinici preliminari, moxifloxacina è stata trovata allo stesso livello in potenza soltanto con la rifampicina.

Scelta dei regimi terapeutici La terapia antibiotica della lebbra deve essere individualizzata, sulla base della forma clinico-patologica della malattia riscontrata. La lebbra tubercoloide, comunemente associata a una bassa carica batterica e a una risposta immune cellulare protettiva, è la forma più semplice da trattare e può essere in maniera appropriata curata con ciclo di terapia limitato. Al contrario, la lebbra lepromatosa può presentare la carica batterica più alta di tutte le malattie batteriche note nell'uomo e l'assenza di un repertorio effi-

ciente di cellule T rende necessaria una terapia antibiotica prolungata o addirittura per tutta la vita. Pertanto la classificazione della malattia prima dell'inizio della terapia è importante.

Nei Paesi sviluppati l'esperienza clinica nella classificazione della lebbra è limitata; fortunatamente, comunque, i mezzi richiesti per l'esecuzione dell'esame bioptico sulla cute sono facilmente disponibili e l'interpretazione anatomopatologica è acquisita rapidamente. Nei Paesi in via di sviluppo, la competenza clinica è maggiore, ma potrebbe andare sostanzialmente decrescendo ora che la cura dei pazienti con lebbra è integrata all'interno di servizi sanitari generali. Oltretutto, l'accesso ai servizi di dermatopatologia è spesso limitato. In tali circostanze, le apposizioni di tessuto cutaneo possono rivelarsi utili, ma in molti luoghi mancano le risorse necessarie per la loro preparazione e interpretazione. L'utilizzo di strisci dall'essudato cutaneo non è più incoraggiato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed è spesso sostituito dal semplice conteggio delle lesioni; ciò, insieme alla carenza di servizi di istopatologia, può influire negativamente sulle decisioni riguardanti la chemioterapia, aumentare il potenziale di eventi avversi e peggiorare la prognosi definitiva.

Un approccio ragionevole al trattamento della lebbra è reso difficile da questi e molti altri problemi:

1. Anche senza terapia, la lebbra TT può guarire spontaneamente e la monoterapia prolungata con dapsone (anche per la lebbra LL) è generalmente curativa nell'80% dei casi.
2. Nella malattia tubercoloide, spesso non sono rilevabili bacilli nella cute prima dell'inizio della terapia e perciò non si dispone di una misura oggettiva del successo terapeutico. Oltretutto, nonostante un trattamento adeguato, le lesioni della lebbra TT, e in particolar modo della BT, spesso si risolvono poco o in maniera incompleta, mentre le recidive e le reazioni di tipo 1 tardive possono essere difficilmente distinguibili.
3. I pazienti con lebbra LL comunemente albergano in maniera persistente *M. leprae* vitali dopo una prolungata terapia intensiva; la possibilità che questi microrganismi diano origine a recidive clinicamente manifeste non è chiarita. Poiché nei pazienti con lebbra LL la recidiva inizia soltanto dopo 7-10 anni dalla sospensione di un trattamento contenente rifampicina, è necessario un follow-up a lungo termine per accertare gli esiti clinici definitivi.
4. Nonostante la resistenza primaria al dapsone sia estremamente rara e sia raccomandata generalmente la terapia con più farmaci (almeno per la lebbra lepromatosa), sono disponibili poche informazioni, provenienti da sperimentazioni su animali e da studi clinici, riguardo alla combinazione ottimale degli antimicrobici, alla posologia (tabella dei dosaggi) e alla durata della terapia.

Nel 1982, l'OMS ha precisato le raccomandazioni per "la chemioterapia della lebbra per i programmi di controllo", in seguito alla dimostrazione del relativo successo della monoterapia a lungo termine con dapsone e nel contesto delle preoccupazioni relative alla resistenza al dapsone. Altri motivi di preoccupazione riguardavano la limitatezza delle risorse disponibili per la cura della lebbra nelle aree dove la prevalenza della malattia è maggiore, così come la frustrazione e lo scoraggiamento dei pazienti e dei direttori dei programmi terapeutici, per la regola in precedenza adottata per molti malati, di una terapia da protrarre per tutta la vita. L'OMS ha delineato per la prima volta una durata definita nel tempo per la terapia di tutte le forme di lebbra, e, visto il costo proibitivo della somministrazione quotidiana di rifampicina nei Paesi in via di sviluppo, ha incoraggiato la somministrazione mensile di questo farmaco come componente di un regime a più farmaci.

Negli anni seguenti, queste raccomandazioni dell'OMS sono state attuate pienamente e la durata della terapia, in particolare per la lebbra lepromatosa, è stata progressivamente abbreviata. A fini terapeutici, l'OMS classifica i pazienti in *paucibacillari* e in *multibacillari*. In precedenza, i pazienti senza bacilli acido-resistenti dimostrabili nel derma erano considerati paucibacillari e quelli con bacilli acido-resistenti multibacillari. Attualmente, a causa dell'inattendibilità delle opposizioni di cute allestite sul campo, i pazienti sono classificati come multibacillari se presentano sei o più lesioni cutanee e come paucibacillari se presentano meno di cinque lesioni cutanee. L'OMS raccomanda per gli adulti paucibacillari il trattamento con 100 mg/die di dapsone e 600 mg di rifampicina (sotto sorveglianza) ogni mese per 6 mesi **(Tab. 159-2)** Ai pazienti con lebbra paucibacillare e lesioni singole, l'OMS consiglia, in alternativa, una dose singola di rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) e minociclina (100 mg). Gli adulti multibacillari devono essere trattati con dapsone 100 mg/die più clofazimina 50 mg/die (senza sorveglianza) e con rifampicina 600 mg più clofazimina 300 mg ogni mese. Inizialmente l'OMS raccomandò che i pazienti con lebbra lepromatosa fossero trattati per 2 anni o fino a negativizzazione dei vetrini cutanei (generalmente in circa 5 anni); successivamente la durata accettabile del trattamento è stata ridotta a un anno, un cambiamento rimasto controverso in assenza di sperimentazioni cliniche.

Numerosi fattori hanno spinto diversi esperti a mettere in dubbio le raccomandazione dell'OMS e a pronunciarsi a favore di approcci terapeutici più aggressivi. Tra questi fattori vi sono – nel caso di pazienti multibacillari – un tasso elevato (in doppia cifra) di recidive in tre regioni (con punte del 20-40% in una di queste, direttamente proporzionale al carico bacillare iniziale) e – per pazienti paucibacillari – una dimostrata attività delle lesioni per anni dopo il completamento della terapia in almeno la metà dei pazienti. L'approccio più intensivo (Tab. 159-2) richiede che la lebbra tubercoloide venga trattata con dapsone (100 mg/die) per 5 anni e la lebbra lepromatosa con rifampicina (600 mg/die) per 3 anni, più dapsone (100 mg/die) per tutta la vita.

TABELLA 159-2 REGIMI ANTIMICROBICI RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DELLA LEBBRA DEGLI ADULTI

Tipo di lebbra	Regime più intensivo	Regime raccomandato dall'OMS (1982)
Tubercoloide (paucibacillare)	Dapsone (100 mg/die) per 5 anni	Dapsone (100 mg/die senza sorveglianza) più rifampicina (600 mg/mese, con sorveglianza) per 6 mesi
Lepromatosa (multibacillare)	Rifampicina (600 mg/die) per 3 anni più dapsone (100 mg/die) per una durata indefinita	Dapsone (100 mg/die) più clofazimina (50 mg/die), senza sorveglianza, e rifampicina (600 mg) più clofazimina (300 mg) una volta al mese (con sorveglianza) per 1-2 anni

Nota: Vedi il testo per la discussione e il confronto tra le raccomandazioni dell'OMS e l'approccio più intensivo per il trattamento di lesioni singole di lebbra paucibacillare.

Durante una terapia antimicrobica efficace cessano di comparire nuove lesioni cutanee, così come i segni e i sintomi della neuropatia periferica. I noduli e le placche della lebbra lepromatosa si appiattiscono visibilmente in 1-2 mesi, risolvendosi in uno o in pochi anni, mentre le lesioni cutanee tubercoloidi possono scomparire, migliorare o rimanere relativamente immodificate. Nonostante la neuropatia periferica possa migliorare un po' nei primissimi mesi di terapia, raramente si osserva un miglioramento significativo.

TERAPIA DELLE REAZIONI **Tipo 1** Per le reazioni lebbrose di tipo 1 il miglior trattamento sono i glucocorticoidi (per es., prednisone, inizialmente alla dose di 40-60 mg/die). Quando l'infiammazione diminuisce, la dose di glucocorticoidi può essere ridotta gradualmente, ma la terapia va continuata per almeno 3 mesi affinché non sopravvengano ricadute. A causa dei numerosi effetti tossici connessi alla terapia corticosteroidea prolungata, le indicazioni al suo inizio sono strettamente limitate alle lesioni in cui l'intensità dell'infiammazione rischia di evolvere verso l'ulcerazione, alle lesioni in distretti importanti a livello estetico (per es., il volto) e ai casi di nevrite. Reazioni lebbrose da lievi a moderate che non soddisfano questi criteri dovrebbero essere tollerate e il trattamento con glucocorticoidi andrebbe negato. La talidomide è inefficace contro le reazioni lebbrose di tipo 1; la clofazimina (200-300 mg/die) è di discutibile utilità, ma in ogni caso molto meno efficace dei glucocorticoidi.

Tipo 2 Il trattamento deve essere individualizzato. Se l'ENL è lieve (per es., senza febbre o interessamento di altri organi, con gruppi occasionali di poche papule cutanee), può essere trattato con soli antipiretici. Tuttavia, nei casi con numerose lesioni cutanee, febbre, malessere e coinvolgimento di altri tessuti, sono spesso efficaci dei brevi cicli (1-2 settimane) di glucocorticoidi (all'inizio 40-60 mg/die). Con o senza la terapia, le singole papule guariscono nell'arco di una settimana. Il successo terapeutico è definito dalla cessazione dello sviluppo delle lesioni cutanee e dalla scomparsa di altri segni e sintomi di natura sistemica. Se, nonostante due cicli di terapia con glucocorticoidi, l'ENL sembra essere ricorrente e persistente, deve essere intrapreso un trattamento con talidomide (100-300 mg ogni sera), a un dosaggio dipendente dalla gravità iniziale della reazione. Poiché anche una singola dose di talidomide somministrata precocemente durante la gravidanza può comportare gravi malformazioni congenite, inclusa la focomelia, negli Stati Uniti l'uso di questo farmaco nel trattamento delle donne fertili è strettamente regolato e richiede il consenso informato, l'esecuzione del test di gravidanza e l'adozione di misure per il controllo delle nascite. Sebbene il meccanismo alla base della drammatica attività della talidomide contro l'ENL non sia del tutto chiaro, l'efficacia del farmaco è probabilmente attribuibile alla riduzione dei livelli di TNF e della sintesi di IgM e al rallentamento della migrazione dei leucociti polimorfonucleati. Una volta controllata la reazione, dosi più basse (50-200 mg ogni sera) di talidomide sono in grado di prevenire le recidive di ENL. La clofazimina a dosi elevate (300 mg ogni sera) possiede una certa efficacia contro l'ENL, ma il suo uso permette soltanto una modesta riduzione della dose di glucocorticoidi necessaria per il controllo dell'ENL.

Fenomeno di Lucio Né i glucocorticoidi né la talidomide sono efficaci contro questa sindrome. Sono indicati una cura adeguata della lesione e il trattamento della setticemia. Le ulcere tendono a cronicizzare e guariscono con difficoltà. Nei casi gravi, l'exanguinotrasfusione può rivelarsi utile.

PREVENZIONE E CONTROLLO

La vaccinazione alla nascita con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) si è dimostrata efficiente nel prevenire la lebbra in misura variabile, risultando da totalmente inutile a efficace nell'80% dei casi. L'aggiunta di *M. leprae* ucciso

al calore al BCG non aumenta l'efficacia del vaccino. Dal momento che i micobatteri interi contengono una quota elevata di lipidi e carboidrati che si sono dimostrati immunosoppressivi *in vitro* nei confronti dei linfociti e dei macrofagi, le componenti proteiche di *M. leprae* possono risultare migliori vaccini. Dati ricavati da un modello murino avvalorano questa possibilità.

La chemioprofilassi con dapsone può ridurre il numero di casi di lebbra tubercoloide ma non di lebbra lepromatosa e perciò non è raccomandata, neanche per i contatti familiari. Poiché la trasmissione della lebbra sembra richiedere stretti contatti familiari prolungati, i pazienti ospedalizzati non necessitano di essere isolati.

Nel 1992 l'OMS – sulla base delle proprie raccomandazioni terapeutiche – ha lanciato una campagna globale per l'eliminazione della lebbra entro l'anno 2000 (obiettivo: <1 caso ogni 10000 persone). La campagna ha mobilitato e incoraggiato organizzazioni non governative e servizi sanitari nazionali a impiegare regimi polifarmacologici per la terapia della lebbra e ad aggiornare i registri dei casi; a questo riguardo la campagna ha avuto un enorme successo, con oltre 6 milioni di pazienti che hanno completato la terapia. Tuttavia, l'obiettivo dell'eliminazione della lebbra non è ancora stato raggiunto. In effetti, il successo della campagna dell'OMS nella riduzione del numero globale dei casi è in gran parte attribuibile alla ridefinizione di caso di lebbra. In precedenza il numero dei casi era calcolato in base alla prevalenza della malattia, mentre attualmente sono conteggiati soltanto i casi non ancora trattati con regimi polifarmacologici. In ciascuno dei 23 Paesi che contribuiscono maggiormente alla casistica mondiale, l'incidenza annuale della lebbra è stabile o addirittura in aumento. Inoltre, dopo il completamento della terapia, quando il paziente non rientra più tra i casi conteggiati, circa la metà dei pazienti continua per anni a presentare segni di attività della malattia; le percentuali di recidiva (almeno per i pazienti multibacillari) sono inaccettabilmente elevate; non sono controllate deformità e invalidità e persiste lo stigma sociale della malattia.

Durante la maggior parte del ventesimo secolo, le organizzazioni non governative, in particolare quelle cristiane, hanno messo a disposizione le infrastrutture sanitarie necessarie per la gestione e la cura dei pazienti lebbrosi – suscitando l'invidia di quanti avevano altre priorità mediche nei Paesi in via di sviluppo. Attualmente, a causa della percezione pubblica che la lebbra è prossima all'eradicazione, le risorse per la gestione dei pazienti vengono rapidamente dirottate su altri settori e la cura dei malati è passata in consegna a servizi sanitari nazionali, che sono inesistenti o sovraccarichi, e a operatori sanitari che non sono in possesso degli strumenti e delle capacità necessarie per la diagnosi della malattia, la sua classificazione e la terapia appropriata (particolarmente nei casi di neurite reattiva). Nel complesso, vengono progressivamente a mancare i prerequisiti per una gestione ottimale dei casi.

BIBLIOGRAFIA

COLE ST et al: Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature 409:1007, 2001

GELBER RH: The chemotherapy of leprosy: Lessons learned, some forgotten, current status and future prospects. Malaysian Journal of Dermatology 18:10, 2005

——— et al: The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. Int J Lepr Other Mycobact Dis 72:493, 2004

LOCKWOOD D: Leprosy elimination—a virtual phenomenon or a reality? BMJ 324:1516, 2002

MODLIN RL, REA TH: Immunology of leprosy granulomas. Springer Semin Immunopathol 10:359, 1998

MONET M et al: On the origin of leprosy. Science 308:1040, 2005

RIDLEY DS: Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. Bull World Health Organ 51:451, 1974

SHEPARD CC: The experimental disease that follows injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. J Exp Med 112:445, 1960

WARWICK JB, LOCKWOOD D: Leprosy. Lancet 363:1209, 2004

WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY: Seventh Report. WHO Tech Rep Ser No. 874. Geneva, World Health Organization, 1998

160 Micobatteri non tubercolari

C. Fordham von Reyn

La designazione di micobatteri non tubercolari (MNT) identifica le specie di micobatteri a eccezione dei microrganismi di *Mycobacterium tuberculosis* complex e di *M. leprae*. Gli MNT sono ampiamente distribuiti nell'ambiente, sono acquisiti tipicamente dall'ambiente stesso e sono di conseguenza denominati anche *micobatteri ambientali*. La maggior parte delle specie è meno patogena per l'uomo rispetto a *M. tuberculosis*. Per questo, le infezioni sintomatiche sono spesso associate a difetti locali o sistemici delle difese dell'ospite. Poiché l'isolamento di una specie di MNT da un campione biologico può essere indice di vera infezione, di colonizzazione, oppure di contaminazione ambientale, sono necessari criteri stringenti per la valutazione del significato clinico di una coltura positiva. Sebbene oltre il 90% degli MNT sia stato associato a un'ampia gamma di patologie, la maggior parte delle infezioni da MNT è imputabile a un numero relativamente limitato di specie che causano quadri caratteristici di malattia (Tab. 160-1).

MICROBIOLOGIA

Come *M. tuberculosis*, i micobatteri del gruppo MNT sono acido-resistenti, resistendo alla decolorazione dopo colorazione. Classicamente, gli MNT sono stati classificati in base al tempo necessario per lo sviluppo di colonie visibili sui terreni solidi a partire da campioni clinici. Specie di MNT a rapida crescita, come *M. abscessus*, *M. fortuitum* e *M. chelonae*, sono visibili entro 7 giorni. Questi microrganismi si sviluppano anche sui terreni microbiologici ordinari e possono pertanto essere isolati anche se il clinico non ha esplicitamente richiesto la coltura per micobatteri. Le specie a lenta crescita, al contrario, impiegano spesso 2-3 settimane per svilupparsi sui terreni solidi e richiedono terreni specifici per micobatteri come il Lowenstein-Jensen oppure il Middlebrook. Di conseguenza, specie di MNT a lenta crescita sono generalmente isolati soltanto quando il clinico richiede specificatamente la coltura per micobatteri. Specie a lenta crescita rappresentative includono *M. avium*, *M. kansasii*, *M. ulcerans* e *M. marinum*. I sistemi automatizzati di brodocoltura ora utilizzati in molti laboratori consentono l'isolamento di microrganismi MNT a lenta crescita entro 10-14 giorni.

Altre classificazioni basate sulla pigmentazione delle colonie (classificazione di Runyon) sono state rimpiazzate dall'uso di sonde a DNA per l'identificazione delle specie comuni come *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gor-*

TABELLA 160-1 SPECIE PIÙ COMUNI DI MICOBATTERI NON TUBERCOLARI E QUADRI DI MALATTIA DA MNT E PATOLOGIE ASSOCIATE

			Quadro della malattia[a]			
Specie	**Crescita su terreni solidi**	**Serbatoio ambientale**	**Cutanea**	**Polmonare**	**Disseminata**	**Altre forme**
M. avium	Lenta	Serbatoi di acqua calda, acque naturali, suolo	–	++	+++	Linfoadenite
M. intracellulare	Lenta	Serbatoi di acqua calda, acque naturali, suolo	–	+++	+	Linfoadenite
M. kansasii	Lenta	Acqua potabile e sorgenti naturali	–	+++	++	–
M. abscessus, *M. chelonae*, *M. fortuitum*	Rapida	Acqua potabile e sorgenti naturali, suolo	++	+	–	Disseminazione sporotricoide
M. marinum	Lenta	Acquari, acqua salata	++	–	–	Disseminazione sporotricoide
M. ulcerans	Lenta	Acqua naturale	++	–	–	"Ulcera di Buruli", osteomielite

[a] I simboli indicano la prevalenza relativa delle infezioni da MNT per la specie e la patologia indicata: +++, più comune; ++, comune; +, possibile ma poco frequente; –, rara o non riportata.

donae (raramente patogeno) e *M. kansasii*. Specie meno comuni possono essere identificate rapidamente sulla base della composizione in acidi grassi o per mezzo del sequenziamento del DNA. La tipizzazione molecolare dei ceppi (*fingerprinting*) basata sull'analisi del polimorfismo in ampi frammenti di restrizione può essere utilizzata per determinare se due o più isolati sono genotipicamente – e, in modo implicito, epidemiologicamente – correlati. Questa tecnica si è rivelata utile per l'identificazione di microepidemie di infezione o contaminazione con origine comune.

Il test di sensibilità agli antibiotici dovrebbe essere eseguito per le specie di MNT a rapida crescita. Tuttavia, il valore di tali test per le specie a lenta crescita è molto limitato: le metodiche non sono standardizzate e la rilevanza per la terapia è incerta poiché i pazienti sono generalmente trattati con regimi polifarmacologici. Come discusso oltre in questo capitolo, il test di sensibilità per alcuni farmaci specifici può talvolta essere utile nel caso di infezioni da *M. avium* o *M. kansasii*

DISTRIBUZIONE

Gli MNT hanno una parete cellulare a triplo strato ricca di lipidi, idrofoba, che li rende particolarmente resistenti alle diverse condizioni fisiche e agli agenti chimici (inclusi i disinfettanti, come i clorati alle concentrazioni impiegate per potabilizzare l'acqua). Questi microrganismi possono utilizzare molteplici sorgenti di carbonio e azoto e possono sopravvivere in ambienti poveri di nutrienti. Sono quindi ampiamente distribuiti nelle acque, nelle biomembrane, nel suolo e in numerose specie animali. La temperatura ottimale di crescita è variabile e può influenzarne la distribuzione. Per esempio, *M. avium* e *M. intracellulare* sono spesso isolati da sorgenti calde di acqua potabile, mentre *M. marinum* si trova in acque più fredde o negli acquari. La maggior parte delle specie di MNT è aerobia e cresce ottimamente a pH acido. Campioni di suolo e di acque naturali delle maggior parte delle regioni del globo contengono numerose specie di MNT, sia nelle zone settentrionali (per es., la Finlandia) che nelle aree più temperate (per es., nella parte meridionale degli Stati Uniti).

EPIDEMIOLOGIA

Nell'uomo è comune l'infezione asintomatica da agenti MNT che sono probabilmente acquisiti nell'infanzia per contatto con il suolo, con acque e, in minor misura, con animali. Studi condotti con test cutanei di ipersensibilità ad antigeni di MNT indicano che il 30-40% degli adulti negli stati del Nord e del Sud degli Stati Uniti ha avuto una precedente infezione, non riconosciuta e asintomatica, da MNT – generalmente organismi del complesso di *M. avium* (*M. avium complex*, MAC). Per gli MNT non è riconosciuta la possibilità di instaurare uno stato di infezione latente, quindi la maggior parte delle infezioni sintomatiche è da imputare a un'esposizione recente. Per mezzo di metodiche di biologia molecolare sono state riconosciute microepidemie di infezioni e pseudoinfezioni associate sia ad acqua potabile sia a infezioni nosocomiali correlate a procedure sanitarie come l'endoscopia o la chirurgia. La maggior parte delle infezioni sintomatiche è imputabile a esposizione ambientale; tuttavia, risulta difficile documentare questa affermazione con la biologia molecolare, probabilmente a causa della molteplicità delle possibili fonti d'infezione (alcune delle quali sporadiche) e della presenza transitoria o a bassa carica di alcune specie di MNT in ciascuna delle possibili fonti specifiche.

PATOGENESI

Gli MNT possono essere acquisiti per esposizione cutanea, respiratoria, gastroenterica o (raramente) parenterale. I microrganismi sono inglobati dai macrofagi dell'ospite, all'interno dei quali sopravvivono e si replicano fino a determinare un'infezione sintomatica. Le manifestazioni cliniche nell'ospite immunocompetente sono imputabili alla risposta immune dell'ospite e alla formazione di granulomi. L'uccisione intracellulare dei micobatteri con controllo finale dell'infezione richiede l'azione di meccanismi cellulari immuni che includono la proliferazione dei linfociti T CD4+ e la produzione di interferone γ (IFNγ) e dell'interleuchina 12. Deficit delle cellule T CD4+ dovuto all'infezione da HIV, terapia anti-fattore di necrosi tumorale (TNF) e deficit congeniti nella produzione o nella risposta all'IFNγ sono associati a infezione da MNT disseminata (Cap. 182).

La risposta immunocellulare ai MNT può essere palese ai test cutanei tubercolinici o ai più recenti saggi sul rilascio di IFNγ (*IFNγ release assays*, IGRA). I test cutanei tubercolinici con derivati proteici purificati di *M. tuberculosis* possono scatenare risposte minime con NTM e risposte maggiori (paragonabili a quelle della tubercolosi) tra gli individui immunocompetenti infettati con *M. marinum* e *M. kansasii*. Gli IGRA che impiegano gli antigeni specifici per *M. tuberculosis* (ESAT-6, CEP-10) sono negativi nella maggior parte delle infezioni da MNT, ma possono risultare positivi con *M. marinum* o *M. kansasii*.

Non vi è alcuna evidenza a supporto dell'ipotesi che gli MNT possano stabilire uno stato di infezione latente con successiva possibile riattivazione clinica – caratteristica tipica di *M. tuberculosis*. L'infezione asintomatica da MNT nell'ospite sano può determinare una risposta immune favorevole; soggetti con test cutaneo positivo per MNT (per es., *M. intracellulare*) hanno un minor rischio di ammalarsi di tubercolosi. In modo analogo, l'immunizzazione con bacillo di Calmette-Guérin (BCG) di *M. bovis* protegge da episodi di linfadenite cervicale da MNT nell'infanzia.

SINDROMI CLINICHE

Forme cutanee Gli MNT possono causare una varietà di sindromi cutanee quando direttamente inoculati da una sorgente ambientale in un'area di cute aperta o interessata da una patologia o da una ferita chirurgica. Questi organismi sono anche associati con patologie cutanee localizzate o disseminate in pazienti immunodepressi. *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. marinum* e *M. ulcerans* sono le specie più comunemente coinvolte. Le manifestazioni cutanee possono essere di tipo nodulare oppure ulcerativo, talvolta con discromia blu rossastra, tipicamente con minimo drenaggio purulento. Le lesioni possono essere singole, oppure l'infezione può estendersi in senso prossimale attraverso le vie linfatiche, producendo una progressione di nodulazioni (diffusione sporotricoide). Nell'ospite immunocompromesso le lesioni disseminate possono essere il risultato della disseminazione ematogena. Il sospetto clinico di infezione da MNT origina dall'evoluzione cronica, il mancato isolamento di batteri su terreni ordinari e l'assenza di risposta al trattamento antibatterico standard. La biopsia in genere dimostra la presenza di granulomi e le colorazioni per i BAAR possono essere positive.

Forme polmonari Specie di MNT causano infezioni polmonari croniche e progressive sia nell'ospite normale che in quello con patologie polmonari di base o immunosoppressione. Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle della tubercolosi a lenta progressione, che in effetti rappresenta la diagnosi iniziale nei pazienti con escreato positivo per i bacilli acido-resistenti. Nei pazienti originari degli Stati Uniti, una malattia polmonare da bacilli alcol-acido resistenti ha maggiori probabilità di essere un'infezione da MNT piuttosto che da *M. tuberculosis*.

La diagnosi di infezione polmonare da MNT è complicata dall'assenza di specificità del quadro clinico e radiologico, dalla frequente presenza di patologie polmonari pregresse e dal fatto che l'isolamento di MNT dall'escreato può essere legato a una semplice colonizzazione del tratto respiratorio. La diagnosi dovrebbe essere basata su criteri specifici e convalidati, che includono una sindrome clinicamente compatibile, reperti caratteristici alla radiografia del torace o alla tomografia computerizzata (TC) e isolamenti ripetuti del batterio dall'escreato o l'isolamento di MNT dalla biopsia polmonare (Tab. 160-2).

Nell'ospite immunocompetente l'infezione può manifestarsi con tosse cronica, dispnea e affaticamento; la febbre è raramente presente. Le manifestazioni patologiche e radiologiche dell'infezione polmonare da MNT possono includere la formazione di nodulazioni singole o multiple, polmonite cronica, bronchiectasie, cavitazioni, o una combinazione di queste caratteristiche. In alcuni pazienti con malattia polmonare da MNT, la TC dimostra un caratteristico pattern con piccole bronchiectasie cilindriche e multipli piccoli noduli (<5 mm) e fibrosi. I pazienti con queste caratteristiche, in cui sia negativa la coltura per micobatteri dall'escreato, dovrebbero essere sottoposti a broncoscopia e biopsia transbronchiale nel tentativo di identificare granulomi e bacilli acido-resistenti. In pazienti

TABELLA 160-2 CRITERI ATS/IDSA PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI[a]

Categoria	Requisito
Clinica	Sintomi compatibili (per es., febbre, tosse) *e* deterioramento delle condizioni cliniche (se sono presenti patologie polmonari di base), ed esclusione di altre patologie
Radiologica	Radiografia del torace: infiltrati nodulari o cavitari; *oppure* TC ad alta risoluzione: bronchiectasie multifocali, con piccole nodulazioni multiple
Batteriologica	Escreato: oltre 2 colture positive *oppure* Lavaggio bronchiale: almeno una coltura postiva *oppure* Biopsia polmonare: infiammazione granulomatosa o positività per BAAR più ≥1 coltura positiva (da biopsia, escreato o lavaggio bronchiale)

[a] La diagnosi richiede i criteri clinici più un criterio radiologico e un criterio batteriologico.
ATS, American Thoracic Society; BAAR, bacilli alcol-acido resistenti; IDSA, Infectious Diseases Society of America; TC, tomografia computerizzata.
Fonte: Griffith et al., 2007.

con patologie polmonari croniche, la sovrapposizione di infezione da MNT può non essere associata a nuovi sintomi o segni radiologici facilmente riconoscibili.

Microrganismi del complesso MAC (in particolare *M. intracellulare*) sono gli agenti più frequentemente responsabili di patologia polmonare da MNT nei Paesi industrializzati seguiti, in ordine di frequenza, da *M. kansasii* (Stati Uniti, Europa, Sudafrica), *M. abscessus* (Stati Uniti), *M. xenopi* (Europa, Canada) e *M. malmoense* (Regno Unito, Nord Europa). Tuttavia, l'isolamento di MNT dall'escreato deve essere considerato nel contesto clinico. Per esempio, gli MNT (più frequentemente MAC, meno frequentemente *M. abscessus*) possono essere isolati dal 13% dei pazienti con fibrosi cistica negli Stati Uniti (vedi Cap. 253), ma non tutti questi pazienti sembrano avere una malattia invasiva da MNT. L'esistenza di malattia invasiva va sospettata soprattutto in presenza di isolamenti ripetuti dello stesso MNT da un paziente con patologia polmonare, ma anche in questo caso la persistenza può rappresentare una mera colonizzazione, oppure una malattia a così lenta progressione da essere riconoscibile solo con follow-up molto prolungato. Test di laboratorio aggiuntivi (per es., la funzione immunologica) non sono di ausilio per la diagnosi.

Anche se il trattamento dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti che soddisfano i criteri clinici, radiologici e microbiologici per malattia da MNT (Tab. 160-2), molti altri fattori richiedono attenzione. Per esempio, mentre specie come *M. kansasii* di solito sono patogene e un singolo isolato può essere significativo, specie come *M. gordonae* sono raramente patogene, anche quando ripetutamente isolate. In aggiunta, in alcuni pazienti con malattia invasiva, la patologia può progredire così lentamente da avere un impatto marginale sulla sopravvivenza, che è piuttosto determinata da fattori come l'età e le comorbilità. Poiché la terapia degli MNT richiede la somministrazione prolungata di numerosi farmaci ed è associata ed eventi avversi importanti, la decisione di iniziare il trattamento in pazienti con malattia non cavitaria e senza segni evidenti di progressione dovrebbe essere accuratamente valutata dopo un adeguato periodo di follow-up clinico e radiologico.

Malattia disseminata Pazienti con immunità cellulare compromessa – più precisamente, pazienti con malattia da HIV avanzata (Cap. 182), trapiantati d'organi solidi e di cellule staminali, immunosoppressi (Cap. 126) e pazienti che ricevono terapia anti-TNF – sono suscettibili a malattia disseminata dovuta a MNT. Altre condizioni predisponenti includono trattamento con glucocorticoidi, linfoma e leucemia (specialmente leucemia a cellule capellute) e disordini ereditari di produzione e funzione dell'IFNγ. Le specie più frequentemente in causa nelle forme disseminate sono *M. avium* e *M. kansasii*, ma numerosi altri organismi (per es., *M. genavense*, *M. haemophilum*) possono determinarla.

I pazienti con malattia disseminata si presentano con febbre, calo ponderale, malessere generale e talvolta epatosplenomegalia o linfoadenopatia. La radiografia del torace è tipicamente normale nell'infezione da *M. avium* (sebbene anche un quadro miliare sia possibile) ed è al contrario patologica nell'infezione da *M. kansasii*. Gli esami di laboratorio possono dimostrare anemia e incremento dei livelli sierici della fosfatasi alcalina. La malattia disseminata è caratterizzata dalla diffusa presenza di macrofagi d'aspetto schiumoso contenenti BAAR, che possono essere dimostrati con la biopsia del midollo osseo, dell'intestino o del fegato. I granulomi sono tipicamente assenti nei soggetti con deficit immunologico. Nella maggior parte dei casi la diagnosi si basa sulla coltura per micobatteri di uno o due campioni di sangue, da cui si svilupperà l'agente eziologico in circa 2-3 settimane di tempo. Il trattamento richiede la somministrazione per lunghi periodi di regimi polifarmacologici ad azione antimicobatterica e il trattamento della causa del deficit immunologico (per es., l'istituzione di una terapia antiretrovirale o la sospensione di un trattamento steroideo).

Altre malattie Specie di MNT sono state associate a patologie in sede di numerosi altri organi, comprese infezioni oculari, mastoidite, sinusite, mastite, infezioni del catetere, endocardite, meningite, peritonite, appendicite, pericardite, pielonefrite, prostatite, tenosinovite, borsite, artrite settica, osteomielite e linfadenite (specialmente in età pediatrica). Un numero crescente di osservazioni suggerisce l'associazione tra l'infezione da *M. avium* sottospecie *paratuberculosis* e la malattia di Crohn.

MICRORGANISMI

M. AVIUM COMPLEX

Malattia polmonare I microrganismi del complesso MAC (*M. avium*, *M. intracellulare* e altre specie geneticamente correlate) sono una causa più frequente di *M. tuberculosis* di malattia polmonare da micobatteri nei cittadini nati negli Stati Uniti. I dati epidemiologici indicano un marcato incremento dell'incidenza delle infezioni da MAC nelle ultime due o tre decadi. Si distinguono due pattern di malattia da MAC: una forma è tipicamente la base primaria per una diagnosi di malattia polmonare ed è spesso nodulare/bronchiectasica, mentre l'altra si sviluppa come complicanza di una malattia polmonare sottostante ed è a volte fibro-cavitaria (Tab. 160-3). La descrizione di lievi difetti nella risposta immune cellulo-mediata e nel morfotipo costituzionale in pazienti con la forma primaria della malattia suggerisce la possibilità che un deficit immunologico al momento non identificato predisponga all'infezione da MAC. Pazienti con la forma secondaria della malattia sono quelli con broncopneumopatia cronica ostruttiva, pregressa tubercolosi, fibrosi cistica o proteinosi alveolare polmonare. Le fonti d'infezione non sono state ancora identificate.

TABELLA 160-3 CARATTERISTICHE TIPICHE DI MALATTIA PRIMARIA O SECONDARIA DOVUTA A *M. AVIUM* COMPLEX

Caratteristica	Primaria	Secondaria
Età	>50 anni	30-70 (in media 60) anni
Sesso	F > M	M > F
Malattia sottostante	Nessuna identificata chiaramente: postulato lieve difetto nell'immunità cellulare	Malattia polmonare cronica ostruttiva, fibrosi cistica, pregressa tubercolosi, proteinosi alveolare
Caratteristica radiologica	Tipicamente nodulare (<5 mm); bronchiectasico (cilindrico) con coinvolgimento mediale	A volte fibrocavitaria; infiltrati o noduli in alcuni casi

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI I sintomi e l'approccio diagnostico sono stati descritti precedentemente (vedi sopra, "Sindromi cliniche"). La TC identifica le caratteristiche bronchiectasie cilindriche con nodulazioni, documenta l'estensione del processo patologico e rappresenta il riferimento per l'eventuale trattamento. Dovrebbero essere applicati criteri diagnostici standard (Tab. 160-2). Isolati di pazienti con precedente esposizione prolungata ai macrolidi o fallimento terapeutico precedente dovrebbero essere testati per la sensibilità alla claritromicina.

T MALATTIA POLMONARE DA MAC

Il trattamento dovrebbe essere iniziato nella maggior parte dei pazienti con malattia polmonare da MAC secondaria. Per pazienti con malattia polmonare da MAC primaria, decisioni circa il trattamento dovrebbero essere prese su base individuale. Un periodo di osservazione prima di considerare il trattamento può essere utile quando non vi è dimostrazione di un processo polmonare progressivo e quando l'età del paziente o la malattia sottostante è probabilmente il fattore critico per la sopravvivenza nei successivi anni.

Il trattamento raccomandato per malattia polmonare da MAC include due farmaci: claritromicina ogni giorno (o azitromicina tre volte a settimana) ed etambutolo. Alcune autorità raccomandano un regime a tre farmaci più rifampicina, anche se non ci sono dati comparativi per regimi a due *versus* a tre farmaci, e la concomitante somministrazione di rifampicina riduce i livelli sierici di claritromicina **(Tab. 160-4)**. Per pazienti gravemente malati con malattia avanzata, un regime a quattro farmaci che include i tre farmaci elencati precedentemente come anche streptomicina o amikacina per i primi due mesi dovrebbe essere preso in considerazione. In molti casi il trattamento può servire a bloccare la progressione dei reperti radiologici; in alcuni casi i sintomi e i reperti migliorano. La migliore risposta al trattamento si ha in pazienti i cui isolati presentano la più bassa concentrazione inibente di claritromicina. Il 30% dei pazienti trattati con farmaci standard alle dosi standard non riesce a tollerare la terapia, generalmente a causa di effetti collaterali gastrointestinali. Rifabutina sembra avere il più alto tasso di effetti collaterali. L'introduzione graduale di farmaci a intervalli di una settimana iniziando con metà della dose usuale può migliorare la tolleranza. In molti casi occorre ridurre le dosi finali, oppure eliminare o sostituire con farmaci alternativi. Gatifloxacina e moxifloxacina esibiscono *in vitro* attività contro molti ceppi, ma non sono state studiate per il trattamento della malattia polmonare dovuta a MAC.

In pazienti con coltura positiva e in trattamento con macrolidi la terapia dovrebbe durare almeno 12 mesi dopo la negativizzazione delle colture – generalmente 18 mesi. La durata della terapia con altri farmaci dovrebbe essere estesa a 24 mesi. Circa il 20% dei pazienti va incontro a fallimento della terapia o a recidiva; alcuni casi di fallimento terapeutico rappresentano in realtà casi di reinfezione. La resezione chirurgica deve essere presa in considerazione nei pazienti con malattia focale intolleranti o refrattari alla terapia multifarmacologica; tut-

TABELLA 160-4 REGIMI PER PREVENZIONE E TRATTAMENTO DI MALATTIA DA *M. AVIUM* COMPLEX

Categoria	Regime	Indicazione e durata
Malattia polmonare		
Trattamento	Claritromicina (250-500 mg due volte al giorno[a]) o azitromicina (250 mg/die[b]) ***più*** Etambutolo (15 mg/kg/die)[c]	Trattare quando i pazienti soddisfano i criteri ATS/ISDA (Tab. 160-2) e hanno malattia disseminata da MAC secondaria o malatt a da MAC primaria più indicazione al trattamento (vedi testo). Trattare per 18 mesi o fino a 12 mesi dopo conversione della coltura di escreato
Malattia disseminata		
Trattamento	Claritromicina (500 mg/die per os) o azitromicina (500 mg/die[b]) ***più*** Etambutolo (15 mg/kg/die[d])	Trattare quando emocoltura per MAC positiva o MAC isolato da siti normalmente sterili. Continuare con prevenzione secondaria
Prevenzione	Azitromicina (1200 mg per os a settimana[b]) o claritromicina (500 mg per os due volte al giorno)	Trattare quando conte cellulari di CD4+ <50/µl. Interrompere quando la conta cellulare di CD4+ è superiore a 100/µl per >3 mesi durante la terapia antiretrovirale

[a] Somministrare 250 mg di claritromicina due volte al giorno se il paziente pesa <50 kg.
[b] Preferire azitromicina a claritromicina in gravidanza.
[c] Si raccomanda un regime intermittente a tre farmaci con concomitante rifampicina piuttosto che un regime a due farmaci giornaliero nelle attuali linee guida di ATS/IDSA (Griffith et al., 2007) ma non da questo autore: può essere indicato un regime a quattro farmaci inclusa streptomicina in casi gravi.
[d] Rifabutina concomitante (150-300 mg/die) può proteggere dallo sviluppo di resistenza alla claritromicina ed essere associata a un modesto beneficio clinico, ma può causare interazioni con terapia antiretrovirale.

tavia, le procedure chirurgiche sono gravate da complicanze postoperatorie nel 20% circa dei casi e gli interventi dovrebbero essere eseguiti solo da chirurghi con esperienza specifica.

Hot-tub lung È questa una forma di polmonite da ipersensibilità dovuta a MNT, più comunemente da organismi MAC. Gli individui affetti si presentano con tosse, febbre e dispnea dopo ripetuta esposizione a vasche calde contaminate da MAC. Alcuni pazienti sono ipossiemici. La radiografia del torace mostra infiltrati nodulari diffusi e la TC ad alta risoluzione può anche dimostrare infiltrati a vetro smerigliato. Gli organismi MAC possono essere isolati in espettorati o in tessuti polmonari e campioni bioptici presentano formazioni granulomatose centrolobulari e broncocentriche. La guarigione tipicamente consegue evitando l'esposizione e/o il trattamento con glucocorticoidi. La maggior parte dei pazienti non sembra aver bisogno di una specifica terapia antibiotica.

Malattia disseminata La malattia da MAC disseminata si verifica principalmente in pazienti con immunosoppressione (inclusi quelli con infezione da HIV avanzata) che vivono in Paesi sviluppati ma che non ricevono terapia antiretrovirale. Quasi tutti i casi si verificano a conte di cellule T CD4+ <100/µl e il rischio è del 20% circa per anno in pazienti non trattati con conte di cellule T CD4+ <50/µl. Il rischio di malattia viene di fatto eliminato in chi riceve terapia antiretrovirale e presenta un incremento della conta cellulare di CD4+ >100/µl che è mantenuto per 3 mesi. La maggioranza dei casi è imputabile a *M. avium* e studi di biologia molecolare indicano che almeno il 25% delle infezioni disseminate è sostenuta da più di un ceppo. I ceppi responsabili di batteriemia sono differenziabili geneticamente da quelli generalmente isolati da campioni respiratori o dall'ambiente. Tecniche di biologia molecolare hanno dimostrato la possibilità di infezione nosocomiale dall'acqua calda potabile e la similarità tra ceppi isolati da pazienti e quelli isolati dalla torba usata nella terra dei vasi. Studi epidemiologici mostrano un incremento del rischio associato al consumo di acqua da sorgenti non potabilizzate e di pesce o crostacei crudi o parzialmente cotti, e un decremento del rischio in relazione alle docce. Nel complesso, le potenziali fonti di infezione sono molteplici ed è praticamente impossibile prevenire l'esposizione; al momento non esistono raccomandazioni comportamentali per i pazienti a rischio.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI L'infezione disseminata da MAC in corso di AIDS si manifesta con febbre, stanchezza, calo ponderale e, più in generale, con una "wasting syndrome", in pazienti che non assumono terapia antiretrovirale né sono sottoposti a chemioprofilassi per *M. avium* (Cap. 182). In assenza di trattamento la malattia riduce di 4-5 mesi la sopravvivenza dei pazienti con AIDS avanzato. I reperti di laboratorio includono anemia, ipoalbuminemia e incremento dei valori della fosfatasi alcalina e della lattico deidrogenasi. Soggetti HIV-positivi con pregressa malattia disseminata o infezione da MAC subclinica o non riconosciuta possono sviluppare una sindrome da immunoricostituzione al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale (Cap. 182). Questa sindrome compare 1-2 settimane dopo l'istituzione della terapia antiretrovirale e spesso si manifesta come una linfoadenite localizzata (o generalizzata) coltura-positiva e con emocolture negative per *M. avium*.

T MALATTIA DISSEMINATA DA MAC

La malattia disseminata da MAC deve essere trattata con la combinazione di claritromicina ed etambutolo, con o senza rifabutina (Tab. 160-4) in associazione con la terapia antiretrovirale per l'infezione da HIV. Il trattamento antimicobatterico dovrebbe essere proseguito per almeno 12 mesi e finché la conta dei linfociti T CD4+ si sia mantenuta al di sopra di 100/µl per almeno 6 mesi. La sindrome da immunoricostituzione viene trattata con lo stesso regime antimicobatterico.

PREVENZIONE La chemioprofilassi è altamente efficace nella prevenzione dell'infezione disseminata da MAC in corso di AIDS (Tab. 160-4). La somministrazione settimanale di azitromicina dovrebbe essere intrapresa quando la conta dei linfociti T CD4+ sia inferiore a 50/µl o quando un paziente con infezione da HIV sviluppi una patologia maggiore associata all'AIDS (per es., infezione da *Pneumocystis*). La chemioprofilassi può essere interrotta quando la conta dei linfociti T CD4+ si sia mantenuta sopra i 100/µl per più di 3 mesi.

M. KANSASII

Malattia polmonare La malattia polmonare da *M. kansasii* è riscontrata in numerose aree del mondo, inclusa l'America del Nord, l'Europa e il Sudafrica. Negli Stati Uniti *M. kansasii* è il secondo agente malattia polmonare da MNT per frequenza ed è ampiamente diffuso negli stati centrali e meridionali e in California. L'età media di insorgenza è 60 anni e la maggior parte dei casi è osservata in pazienti con fattori predisponenti, come broncopneumopatia cronica ostruttiva, carcinoma polmonare, silicosi o pregressa tubercolosi. In alcuni casi la malattia si sviluppa in soggetti senza fattori predisponenti ed è associata alla povertà. La malattia può assumere un andamento recidivante per diversi anni; tale andamento è ritenuto la manifestazione di un'infezione cronicizzata piuttosto che di riattivazioni. L'infezione polmonare localizzata è stata descritta in Sudafrica in minatori con infezione precoce da HIV e valori conservati di linfociti T CD4+. La fonte d'infezione non è definita, anche se *M. kansasii* è stato isolato sia dall'acqua potabile che da sorgenti naturali.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI *M. kansasii* è il micobatterio non tubercolare con maggiore potere patogeno a livello polmonare e le manifestazioni cliniche della malattia assomigliano a quelle della tubercolosi. La maggioranza dei pazienti presenta tosse produttiva; il 30% ha un'emottisi franca. Almeno il 50% dei pazienti riferisce segni e sintomi costituzionali, tra cui febbre, sudorazioni notturne e calo ponderale. Tuttavia, nei soggetti con malattia neoplastica di base i sintomi possono essere modesti. La radiografia del torace mostra cavitazioni nel 50% dei casi, cicatrici pleuriche nel 40% e infiltrati nel 30% dei pazienti; le lesioni sono preminenti agli apici. I segni clinici e radiologici sono progressivi in assenza di trattamento.

È necessario eseguire l'esame dell'espettorato per la ricerca diretta dei BAAR e per la coltura di micobatteri. L'isolamento di *M. kansasii* può talvolta essere espressione di colonizzazione; i criteri diagnostici riportati nella tabella 160-2 sono utili quando è possibile raccogliere molteplici campioni di espettorato. Tuttavia, la rilevanza clinica dell'isolamento di *M. kansasii* anche da una singola coltura di espettorato deve essere valutata accuratamente, specialmente nei soggetti HIV-positivi. È raccomandato il test di sensibilità degli isolati di *M. kansasii* alla rifampicina.

T MALATTIA POLMONARE DA *M. KANSASII*

Per ceppi di *M. kansasii* sensibili a rifampicina il regime raccomandato è rifampicina (600 mg), isoniazide (300 mg) ed etambutolo (15 mg/kg) giornalmente. Le col-

ture dell'espettorato si negativizzano entro 4 mesi nella maggioranza dei casi; i pazienti con ritardo di negativizzazione dovrebbero essere trattati per almeno 12 mesi dopo l'ultima coltura positiva. È possibile lo sviluppo di resistenza alla rifampicina; in questi casi il farmaco può essere sostituito da claritromicina o azitromicina.

Malattia disseminata La malattia disseminata da *M. kansasii* viene osservata principalmente in pazienti con AIDS avanzato e conta di linfociti T CD4+ inferiore a 100/μl. Sono stati riportati casi in pazienti con leucemia, linfoma o trapianto di organo solido.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI I sintomi sono simili a quelli descritti per l'infezione da MAC disseminata, anche se in infezioni disseminate da *M. kansasii* la tosse è più comune e le radiografie del torace mostrano più spesso infiltrati interstiziali o alveolari o cavità. Una sindrome da immunoricostituzione può conseguire all'istituzione della terapia antiretrovirale in pazienti HIV-positivi, manifestandosi come una linfoadenite cervicale o mediastinica.

La diagnosi è basata sull'isolamento di *M. kansasii* da una sede normalmente sterile o dal sangue. In uno studio un'infezione disseminata concomitante da una seconda specie di MNT (più spesso *M. avium*) è stata riscontrata in un terzo dei pazienti. L'isolamento di *M. kansasii* da campioni di espettorato in un paziente con infezione avanzata da HIV suggerisce la possibilità di un'infezione disseminata e costituisce un'indicazione all'esecuzione di emocolture per micobatteri.

T MALATTIA DA *M. KANSASII* DISSEMINATA

Il trattamento della malattia disseminata da *M. kansasii* non si differenzia da quello per la forma polmonare. Pazienti con AIDS dovrebbero ricevere una terapia antiretrovirale compatibile con una rifamicina (rifampicina o rifabutina). La malattia, se non trattata, si associa a riduzione della sopravvivenza e la risposta alla terapia è favorevole nei pazienti senza infezione da HIV rapidamente progressiva. I pazienti HIV-positivi in cui sia stata raggiunta la risoluzione dei sintomi e che presentino colture positive con recupero consolidato della conta dei CD4 possono probabilmente interrompere il trattamento (come descritto precedentemente per l'infezione da *M. avium*). Non esiste un regime profilattico raccomandato, anche se la terapia con azitromicina somministrata per prevenire l'infezione disseminata da *M. avium* può anche essere efficace nel prevenire un'infezione disseminata da *M. kansasii*.

M. ABSCESSUS, M. CHELONAE E *M. FORTUITUM*

Tre specie di MNT a rapida crescita sono frequentemente causa di infezione e colonizzazione nell'uomo: *M. abscessus*, *M. chelonae* e *M. fortuitum*. La fonte di questi agenti è l'acqua, il suolo o la contaminazione nosocomiale. La manifestazione clinica più frequente è la malattia cutanea disseminata in soggetti con deficit dell'immunità cellulare o in trattamento steroideo. L'ospite immunocompetente sviluppa un'infezione cutanea localizzata su ferite chirurgiche, ferite traumatiche, in sede di iniezioni contaminate o dopo pratiche di "piercing". Le lesioni cutanee si manifestano come cellulite o lesioni nodulari; sono tipicamente eritematose, infiltrate e dolenti; possono progredire verso l'ulcerazione e la formazione di raccolte purulente. È possibile la disseminazione sporotricoide in direzione prossimale. L'infezione polmonare (dovuta a *M. abscessus*) è la successiva manifestazione più comune e si verifica principalmente in pazienti con malattia polmonare sottostante, come fibrosi cistica.

Specie di MNT a rapida crescita possono essere isolate da campioni clinici inviati per coltura di batteri ordinari. Tuttavia, sono più affidabili l'inoculazione in terreni specifici per micobatteri e periodi di incubazione protratti. Sono stati riportati numerosi episodi di falso allarme per pseudoepidemie, perché gli MNT a rapida crescita rappresentano spesso contaminanti di laboratorio.

T INFEZIONI DA *M. ABSCESSUS, M. CHELONAE* E *M. FORTUITUM*

Il trattamento è variabile in relazione alla tipologia del paziente e alla specie di MNT a rapida crescita. È raccomandata l'esecuzione dei test di sensibilità per la guida alla selezione dei farmaci. Tutte e tre le specie sono di solito sensibili a claritromicina e amikacina; *M. abscessus* e *M. fortuitum* sono sensibili anche a cefoxitina e imipenem. Altri farmaci che possono essere attivi includono doxiciclina e fluorochinoloni. Pazienti con infezione cutanea localizzata possono rispondere a un unico farmaco attivo (per es., claritromicina al dosaggio di 500 mg due volte al giorno per bocca per ≥2 settimane). Una terapia di durata fino a 6 mesi può essere ottimale per malattia cutanea disseminata o batteriemica e un secondo farmaco dovrebbe essere aggiunto in base ai test di sensibilità. La malattia polmonare da *M. fortuitum* o *M. chelonae* dovrebbe essere trattata con due farmaci attivi (includendo di solito claritromicina), finché le colture degli escreati non risultano negative per 12 mesi. La malattia polmonare da *M. abscessus* è particolarmente difficile da trattare, poiché è necessaria una terapia prolungata e i farmaci più attivi richiedono una somministrazione parenterale, conducendo a un significativo rischio di tossicità con l'uso protratto. Il più potente regime è l'amikacina ev (15 mg/kg/die) e cefoxitina ev (3 g ogni 6 ore) o imipenem (500 mg ogni 6-12 ore) con claritromicina orale (500 mg due volte al giorno). Si dovrebbe richiedere la consulenza di un esperto per la gestione di questa infezione polmonare cronica spesso incurabile.

M. MARINUM

M. marinum è ampiamente diffuso nelle acque e determina infezioni cutanee croniche quando lesioni cutanee aperte sono esposte ad acque colonizzate. La maggior parte delle infezioni è imputabile a esposizione delle mani o degli arti superiori all'acqua di acquari, mentre una minoranza è attribuibile a crostacei o a esposizione ad acqua di mare. Le piscine non rappresentano al momento attuale una fonte di infezione comune a causa degli standard di trattamento con cloro. La temperatura ottimale di crescita di *M. marinum* è di 30 °C – inferiore a quella ottimale per la maggior parte dei micobatteri patogeni. Dopo un periodo di incubazione di 21 giorni (30 giorni o più nel 35% dei casi), nella sede di ingresso si sviluppa una lesione cutanea granulomatosa o ulcerata che successivamente si dissemina con modalità sporotricoide nella maggioranza dei casi. In alcuni pazienti, specialmente quelli con gravi patologie di base o in trattamento immunosoppressivo, l'infezione può estendersi alle strutture profonde, determinando una tenosinovite o una osteomielite. La diagnosi è basata sull'isolamento del micobatterio da una biopsia della lesione cutanea o sulla dimostrazione della natura granulomatosa della lesione o della presenza di BAAR in soggetti con storia di esposizione compatibile.

T INFEZIONI DA *M. MARINUM*

Il trattamento consiste nella combinazione di claritromicina ed etambutolo: il trattamento deve essere proseguito per 1-2 mesi dopo la risoluzione delle lesioni – tipicamente 3-4 mesi in totale. Lo sbrigliamento chirurgico può essere necessario in caso di malattia estesa o profonda. Tuttavia, l'incisione routinaria e il drenaggio non sono utili. Si dovrebbe aggiungere rifampicina in caso di osteomielite. I soggetti con esposizione lavorativa o ricreativa all'acqua di acquari o ad acqua salata dovrebbero indossare guanti impermeabili per prevenire l'infezione di eventuali lesioni cutanee.

M. ULCERANS

M. ulcerans causa infezioni cutanee ("ulcera di Buruli") nelle regioni endemiche dell'Africa centrale e occidentale, dell'America centrale e meridionale, in Malesia, Indonesia, Papua Nuova Guinea e Australia. Il microrganismo è strettamente correlato a *M. marinum*, ha una temperatura di crescita ottimale simile ed è stato isolato da raccolte naturali d'acqua. La maggioranza delle infezioni nell'uomo sono rappresentate da lesioni agli arti inferiori o superiori di bambini o giovani adulti che vivono in prossimità di fiumi, laghi o stagni. La trasmissione è imputabile a piccoli traumi o a punture di insetti acquatici. La lesione iniziale consiste in un piccolo nodulo indolente che progredisce fino a dare origine a ulcera profonda. L'ulcera si espande per interessamento del tessuto sottocutaneo con scollamento della cute; è possibile l'evenienza di osteomielite. Aree di estesa necrosi possono risultare in cicatrizzazioni deturpanti e contratture deformanti.

L'esame bioptico dimostra, nelle lesioni recenti, la presenza di BAAR in sede extracellulare con minima reazione infiammatoria. La distruzione tissutale, che si estende oltre l'area visibile di infezione batterica, è stata attribuita a una singola tossina micobatterica, il micolattone.

T INFEZIONI DA *M. ULCERANS*

Non vi è dimostrazione dell'efficacia del trattamento antibiotico, sebbene rifampicina, dapsone, claritromicina, streptomicina e amikacina siano efficaci *in vitro* nei confronti di *M. ulcerans*. Il cardine del trattamento è l'intervento chirurgico, che può richiedere innesti cutanei. L'immunizzazione con BCG riduce il rischio di malattia del 50%.

ALTRE SPECIE DI MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

Numerose altre specie di MNT sono state associate a patologia nell'uomo, sebbene ognuna di esse possa in realtà rappresentare una contaminazione di campioni clinici. Tra le specie e le sedi interessate sono comprese *M. celatum* (polmone e linfonodi), *M. genavense* (malattia disseminata), *M. gor-*

donae (cute, contaminazione), *M. haemophilum* (cute, malattia disseminata), *M. malmoense* (polmone), *M. simiae* (polmone, malattia disseminata), *M. scrofulaceum* (linfadenite), *M. szulgai* (cute, polmone) e *M. xenopi* (polmone, malattia disseminata).

BIBLIOGRAFIA

Doucette K, Fishman JA: Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 38:1428, 2004

Griffith DE et al: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 175:367, 2007

Hanak V et al: Hot tub lung: Presenting features and clinical course of 21 patients. Respir Med 100:610, 2006

Kobashi Y et al: Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *M. avium* complex isolates. J Infect Chemother 12:195, 2006

Phillips M, von Reyn CF: Nosocomial infections due to nontuberculous mycobacteria. Clin Infect Dis 33:1363, 2001

Reed C et al: Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex. Am J Epidemiol 164:32, 2006

von Reyn CF et al: Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitin among health care workers and medical students in the United States. Int J Tuberc Lung Dis 5:1122, 2001

161 Agenti antimicobatterici

Richard J. Wallace, Jr., David E. Griffith

I clinici hanno il difficile compito di offrire una terapia antimicobatterica ottimale superando una serie di sfide che includono l'incremento della tubercolosi sia da ceppi sensibili ai farmaci sia da ceppi multiresistenti, l'incremento dei micobatteri non tubercolari (MNT) patogeni, la tossicità da farmaci, le interazioni farmacologiche (in particolare in pazienti con AIDS che assumono terapie antiretrovirali complesse) e la pletora di nuovi antibiotici con potenziale attività antimicobatterica. Questo capitolo passa in rassegna i farmaci antimicobatterici utilizzati per il trattamento della tubercolosi e della lebbra (malattia di Hansen) e le patologie causate da MNT, includendo *Mycobacterium avium* complex (MAC), *M. kansasii*, i micobatteri a crescita rapida e *M. marinum*. L'impiego degli agenti antimicobatterici di prima linea in pazienti con malattia epatica o renale e in donne gravide è riassunto nella tabella 161-1. Gli effetti dei farmaci antimicobatterici su livelli, attività e tossicità degli altri farmaci comunemente utilizzati sono schematizzati nella tabella 161-2. Si rimanda il lettore agli altri capitoli di questa sezione per una discussione più completa della terapia per patologie micobatteriche specifiche.

TUBERCOLOSI

I farmaci per la terapia della tubercolosi sono stati suddivisi tra antitubercolari di prima e seconda scelta. I farmaci antitubercolari di *prima scelta* sono i più efficaci e sono considerati essenziali per ogni terapia a breve termine. I quattro farmaci di questa categoria sono rifampicina, isoniazide, etambutolo e pirazinamide. I *farmaci supplementari di prima linea*, che sono altamente efficaci con tossicità accettabile, includono rifabutina, rifapentina e streptomicina. I farmaci antitubercolari di *seconda scelta* hanno efficacia clinica sensibilmente inferiore e sono gravati da un tasso maggiore di eventi avversi importanti. Questi farmaci sono raramente usati in terapia e solo sulla base dell'esperienza medica individuale. Gli agenti più vecchi sono acido para-aminosalicilico (PAS), etionamide, cicloserina, amikacina e capreomicina. L'esperienza positiva in pazienti con tubercolosi resistente o intollerante ai farmaci di prima linea suggerisce che i fluorochinoloni levofloxacina e moxifloxacina sono importanti ausili ai regimi per tubercolosi multiresistente; perciò questi agenti sono ora stati aggiunti alla lista dei farmaci di seconda linea.

FARMACI ANTITUBERCOLARI DI PRIMA SCELTA

Rifampicina La rifampicina, un derivato semisintetico di *Streptomyces mediterranei*, è considerata l'agente antitubercolare più importante e potente. È anche attivo contro un ampio spettro di altri organismi, inclusi alcuni batteri Gram-positivi e Gram-negativi, *Legionella* spp., *M. kansasii* e *M. marinum*.

MECCANISMO D'AZIONE La rifampicina ha un'azione battericida intra- ed extracellulare; essa blocca la sintesi dell'RNA legandosi in modo specifico e inibendo l'RNA polimerasi DNA-dipendente. I ceppi sensibili di *M. tuberculosis*, come pure quelli di *M. kansasii* e di *M. marinum*, sono inibiti da livelli inferiori a 1 μg/ml.

FARMACOLOGIA La rifampicina è un antibiotico complesso macrociclico, liposolubile, che viene assorbito prontamente sia per via orale sia per via endovenosa; livelli sierici di 10-20 μg/ml si possono raggiungere con dosi orali standard di 600 mg nell'adulto. La rifampicina si distribuisce bene nella maggior parte dei tessuti corporei, comprese le meningi infiammate; colora i liquidi corporei (urine, saliva, espettorato, lacrime) di un colore rosso-arancione, fornendo un modo semplice ed economico per controllare l'assunzione del farmaco da parte del paziente. La rifampicina viene escreta principalmente con la bile e il circolo enteroepatico, mentre il 30-40% è escreto per via renale. Essa viene somministrata tre volte a settimana, due volte a settimana o in un'unica dose giornaliera, normalmente di 600 mg negli adulti (10 mg/kg) e di 10-20 mg/kg nei bambini. Come sopra riportato, la rifampicina è disponibile anche per somministrazione ev.

EVENTI AVVERSI (Tab. 161-3) La rifampicina è generalmente ben tollerata; gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati dai disturbi gastrointestinali. Questo farmaco raramente causa un danno epatocellulare; in ogni caso, l'epatite è più comune quando la rifampicina è somministrata in as-

TABELLA 161-1 MODALITÀ DI UTILIZZO DEI FARMACI ANTIMICOBATTERICI DI PRIMA SCELTA NEI PAZIENTI CON MALATTIE RENALI O EPATICHE E NELLE DONNE IN GRAVIDANZA

		Utilizzo nelle circostanze indicate		
		Malattia renale: clearance della creatinina		
Farmaco	**Malattia epatica grave**	**<60 ma >30 ml/min**	**≤30 ml/min**	**Gravidanza[a]**
Azitromicina	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Diminuire la dose (?)	Nessuna evidenza di rischio (B)
Claritromicina	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Diminuire la dose	Il rischio non può essere escluso (C)
Etambutolo	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Il rischio non può essere escluso (C)
Isoniazide	Non utilizzare o monitorare attentamente	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Il rischio non può essere escluso (C)
Pirazinamide	Non utilizzare o monitorare attentamente	Nessuna variazione	Diminuire la dose[b]	Il rischio non può essere escluso (C)[c]
Rifabutina	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Nessuna evidenza di rischio (B)
Rifampicina	Non utilizzare o monitorare attentamente	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Il rischio non può essere escluso (C)
Rifapentina	Non utilizzare o monitorare attentamente	Nessuna variazione	Nessuna variazione	Il rischio non può essere escluso (C)
Streptomicina	Nessuna variazione	Diminuire la dose	Diminuire la dose e il numero delle somministrazioni	Rischio ben definito (D)

[a] Basato sulle categorie A-D, X della gravidanza secondo la Food and Drug Administration.
[b] Consigliabile, ma non assolutamente necessario.
[c] L'uso in gravidanza è raccomandato da alcune organizzazioni internazionali al di fuori degli Stati Uniti.

TABELLA 161-2 EFFETTI DEI MAGGIORI FARMACI ANTIMICOBATTERICI SU LIVELLI/ATTIVITÀ/TOSSICITÀ DI ALTRI FARMACI UTILIZZATI COMUNEMENTE[a]

Rifampicina/rifabutina[b]	Isoniazide
Acetaminofene (↓)	Alcol (↑ rischio di epatite)
Alotano (↓)	Carbamazepina (↑)
Analgesici (↓)	Difenilidantoina (↑)
Antiaritmici (↓)	Enflurano (↑ rischio di insufficienza renale)
Anticonvulsivanti (↓)	Warfarin (↑)
Antidepressivi triciclici (↓)	**Claritromicina**
Antifungini azolici (↓)	Astemizolo (↑)
Barbiturici (↓)	Carbamazepina (↑)
Beta-bloccanti (↓)	Digossina (↑)
Calcio-antagonisti (↓)	Rifabutina (↑)
Chinidina (↓)	Ritonavir (↓)
Ciclosporina (↓)	Terfenadina (↑)
Claritromicina (↓)	Zidovudina (↓)
Cloramfenicolo (↓)	
Contraccettivi ormonali (↓)	
Dapsone (↓)	
Delavirdina (↓)	
Diazepam (↓)	
Digossina (↓)	
Doxiciclina (↓)	
Fluorochinoloni (↓)	
Glucocorticoidi (↓)	
Inibitori delle proteasi (↓)	
Ipoglicemizzanti orali (↓)	
NNRTI (↓)	
Probenecid (↓)	
Teofillina (↓)	
Warfarin (↓)	
Zidovudina (↓)	

[a] I seguenti agenti antimicobatterici hanno effetti assenti o minimi sugli altri farmaci: amikacina, azitromicina, capreomicina, etambutolo, streptomicina, pirazinamide.
[b] La rifabutina, che induce il sistema del citocromo P450, ha gli stessi effetti (↓) della rifampicina, ma di minore entità. Tutti i farmaci la cui emivita è diminuita dall'induzione, da parte della rifampicina, degli enzimi microsomiali epatici possono essere soggetti agli stessi effetti quando somministrati insieme alla rifabutina; tuttavia, questo argomento non è stato ancora studiato a fondo.
[c] NNRTI, inibitori non nucleosidici della transcrittasi inversa.

sociazione a isoniazide o pirazinamide. Altri effetti collaterali della rifampicina sono l'esantema (0,8%), l'anemia emolitica (<1%), la trombocitopenia e l'immunosoppressione, la cui importanza clinica non è conosciuta. La rifampicina è un induttore potente degli enzimi microsomiali epatici e riduce pertanto l'emivita di alcuni farmaci, tra i quali la digossina, il warfarin, il prednisone, la ciclosporina, il metadone, i contraccettivi orali, la claritromicina, gli inibitori delle proteasi di HIV, gli inibitori della trascrittasi inversa di HIV e la chinidina (Tab. 161-2). La dose di rifampicina non necessita generalmente di riduzione in pazienti con insufficienza renale, specialmente in pazienti che assumono la rifampicina in terapia intermittente (Tab. 161-1).

RESISTENZA La resistenza acquisita alla rifampicina è il risultato di mutazioni puntiformi spontanee che alterano la subunità β del gene per la RNA polimerasi (*rpoB*). Studi recenti hanno dimostrato che il 96% dei ceppi resistenti alla rifampicina ha una mutazione di tipo missense entro una regione centrale del core di 91 bp del gene. I ceppi di *Mycobacterium leprae* resistenti alla rifampicina presentano delle mutazioni simili, che modificano un singolo residuo di serina (Ser-425) nella stessa regione del core del gene *rpoB*. Resistenza intrinseca alla rifampicina è relativamente comune tra la maggior parte delle specie di MNT a rapida e lenta crescita; i meccanismi sottostanti tale resistenza non sono stati ancora spiegati.

Isoniazide

L'isoniazide è considerata, dopo la rifampicina, il farmaco antitubercolare più potente disponibile. L'isoniazide dovrebbe essere compresa in tutti i regimi di terapia a meno che il microrganismo non sia resistente a essa; non ha un costo elevato, è prodotta con facilità, è disponibile a livello mondiale, è molto selettiva per i micobatteri e inoltre viene ben tollerata, con solo il 5% di pazienti che presentano effetti indesiderati.

MECCANISMO D'AZIONE L'isoniazide è l'idrazide dell'acido isonicotinico, una piccola molecola idrosolubile che penetra facilmente attraverso la cellula. Il suo meccanismo d'azione si espleta attraverso l'inibizione della sintesi della parete cellulare con acido micolico, a opera di reazioni ossigeno-dipendenti come, per esempio, quella di perossidasi-catalasi. L'isoniazide svolge azione batteriostatica sui bacilli a riposo e azione battericida sui microrganismi intracellulari ed extracellulari in fase di replica. I ceppi "selvaggi" (non trattati) di *M. tuberculosis* hanno una concentrazione minima inibente (*minimal inhibitory concentrations*, MIC) <0,1 μg/ml, mentre *M. kansasii* normalmente ha una MIC compresa fra 0,5 e 2 μg/ml. Le MIC degli altri micobatteri sono in genere più elevate.

FARMACOLOGIA Entrambe le preparazioni, sia quella per somministrazione orale sia quella per somministrazione intramuscolare, sono prontamente assorbite. La dose orale quotidiana standard dell'adulto di 300 mg produce un picco dei livelli sierici compreso tra 3 e 5 μg/ml. L'isoniazide si diffonde bene nell'organismo e raggiunge concentrazioni terapeutiche nel siero, nel liquido cefalorachidiano e nei tessuti infetti, compresi i granulomi caseosi. Essa è metabolizzata a livello epatico attraverso l'acetilazione e l'idrolisi e i suoi metaboliti vengono escreti per via renale. La maggiore o minore capacità di acetilare il farmaco è controllata geneticamente. Negli Stati Uniti il dosaggio usuale giornaliero per la tubercolosi è di 5 mg/kg ne-

TABELLA 161-3 MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI COLLATERALI DEI PRINCIPALI FARMACI ANTITUBERCOLARI

Farmaco	Effetto collaterale	Provvedimenti
Rifampicina	Esantema	Osservare il paziente; sospendere il farmaco se significativo
	Disfunzione epatica	Monitorare AST/limitare il consumo di alcol/controllare l'eventuale presenza dei sintomi di epatite
	Sindrome simil-influenzale	Somministrare almeno due volte alla settimana/limitare la dose a 10 mg/kg (adulti)
	Urine di colore rosso-arancione	Rassicurare il paziente
	Interazioni tra farmaci	Quando possibile, monitorare i livelli plasmatici di altri farmaci modificati dalla rifampicina, soprattutto contraccettivi, anticoagulanti e digossina/non utilizzare gli inibitori delle proteasi
	Febbre, brividi	Sospendere la somministrazione
Isoniazide	Epatite	Monitorare AST/limitare il consumo di alcol/controllare l'eventuale presenza dei sintomi di epatite/istruire il paziente/sospendere il farmaco ai primi sintomi di epatite (nausea, vomito, anoressia, sindrome simil-influenzale)
	Neurite periferica	Somministrare vitamina B_6
	Neurite ottica	Somministrare vitamina B_6/sospendere il farmaco
	Convulsioni	Somministrare vitamina B_6
Pirazinamide	Epatite	Monitorare AST/limitare il dosaggio a 15-30 mg/kg/die; sospendere in presenza di segni o sintomi di epatite
	Iperuricemia	Monitorare i livelli di acido urico solo nei casi di gotta o insufficienza renale
Etambutolo	Neurite ottica	Usare 25 mg/kg/die solo i primi 2 mesi (eccetto che nella tubercolosi farmaco-resistente) e poi la dose più bassa (15 mg/kg/die)/quando possibile/monitorare l'acuità visiva e la visione dei colori rosso-verde (Ishihara Color Book) all'inizio e in presenza di qualsiasi disturbo visivo/istruire il paziente/sospendere il farmaco alla prima variazione della vista e chiedere la consulenza dell'oftalmologo
Streptomicina, amikacina, capreomicina	Ototossicità, tossicità renale	Limitare la dose e la durata della terapia per quanto possibile/non utilizzare la terapia giornaliera nei pazienti di età >50 anni/monitorare azotemia e creatinina sierica e, se possibile, eseguire l'esame audiometrico prima e, se necessario, durante la terapia/chiedere al paziente di riferire l'eventuale insorgenza di tinniti, ronzii, vertigine e ipoacusia/misurare i livelli ematici del farmaco, se possibile/istruire il paziente/sospendere il farmaco non appena si sviluppano effetti collaterali (solitamente tinnito)

Nota: AST, aspartato aminotrasferasi.

gli adulti e di 10-20 mg/kg nei bambini, con un massimo giornaliero di 300 mg per entrambe le fasce di età. (Alcune istituzioni antitubercolari al di fuori degli Stati Uniti hanno raccomandato una dose di 5 mg/kg per entrambi i gruppi.) Per il trattamento intermittente (di solito direttamente osservato), si utilizza una dose massimale di 900 mg due volte o tre volte a settimana. Isoniazide non richiede un aggiustamento del dosaggio in pazienti con insufficienza renale o con malattia renale allo stadio finale che richiede emodialisi cronica. Anche se non approvato dalla Food and Drug Administration (FDA), isoniazide ev può essere somministrata in situazioni d'emergenza.

EVENTI AVVERSI (Tab. 161-3) I due più importanti effetti collaterali dell'isoniazide sono l'epatotossicità e la neuropatia periferica. Gli altri effetti collaterali sono sia rari sia meno significativi e comprendono esantema (2%), febbre (1,2%), anemia, acne, sintomatologia artritica, lupus eritematoso sistemico, atrofia ottica, convulsioni e disturbi psichiatrici. L'epatotossicità associata a isoniazide include passeggera elevazione asintomatica dei livelli di aminotransferasi (20%), epatite sintomatica (<1%) ed epatite fulminante con insufficienza epatica (<0,01%). L'epatite da isoniazide è idiosincrasica e cresce in incidenza con l'età, il consumo di alcol, la somministrazione concomitante di rifampicina, l'epatite B attiva e la gravidanza o il periodo *postpartum* (fino a 3 mesi dopo il parto). Il monitoraggio clinico dei pazienti che assumono isoniazide si basa, come minimo, sulla ricerca attiva di sintomi correlati all'epatite e sulla prescrizione di una quantità di farmaco non superiore a quanto necessario per un mese di terapia. Tale monitoraggio è essenziale in tutti i pazienti, poiché l'immediata sospensione del farmaco alle prime manifestazioni di epatite riduce il rischio di esito fatale. I Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) e l'American Thoracic Society (ATS) raccomandano la misurazione delle concentrazioni sieriche dell'alanina aminotrasferasi (ALT) all'inizio del trattamento in pazienti epatopatici, nei sieropositivi per HIV, nella gravida e nella donna nel primo periodo post-partum (3 mesi), in pazienti con storia di malattia epatica (per es., epatite B o C, o alcolica, oppure cirrosi), in persone con consumo regolare di alcol e in pazienti a rischio per altre epatopatie croniche in trattamento per l'infezione tubercolare latente con isoniazide. All'inizio del trattamento non è più consigliato il controllo basale di routine nelle persone con età superiore a 35 anni. Il monitoraggio laboratoristico di routine durante il trattamento con isoniazide è raccomandato nei pazienti con valori anomali delle transaminasi all'inizio del trattamento e nelle persone a rischio per epatopatia, inclusi quelli menzionati sopra. La determinazione delle transaminasi ALT è sicuramente obbligatoria ogni qualvolta un paziente riferisca una sintomatologia suggestiva di epatite da isoniazide (come febbre, anoressia, nausea, vomito e/o una sindrome simil-influenzale con febbre e mialgie) e la terapia deve essere immediatamente sospesa fino a che la relazione tra terapia e sintomatologia non venga accertata. I CDC e l'ATS raccomandano di interrompere la somministrazione di isoniazide allorché 1) un'elevazione asintomatica dei livelli di ALT eccede cinque volte il valore massimo di normalità o 2) l'ALT è tre volte il valore massimo di normalità in associazione a epatite, sintomi o ittero. La neurite periferica da isoniazide è poco comune ed è probabilmente correlata all'interferenza con il metabolismo della piridossina (vitamina B_6). Il rischio di reazioni neurotossiche da isoniazide è massimo nei pazienti con preesistenti condizioni che incrementano il rischio di neuropatia, come il diabete, l'abuso di alcol o la malnutrizione. In questi pazienti può essere utile la somministrazione profilattica di 25-50 mg di piridossina al giorno.

RESISTENZA Il sito molecolare della resistenza all'isoniazide è stato recentemente identificato. La maggior parte dei ceppi resistenti all'isoniazide presenta mutazioni aminoacidiche nel gene della catalasi-perossidasi (*katG*) o nel promoter di un locus di due geni conosciuto come *inhA*. Anche le mutazioni missense o la delezione del *katG* sono associate a una ridotta attività della catalasi e della perossidasi. I tassi di resistenza primaria all'isoniazide in pazienti non precedentemente trattati sono maggiori tra gli stranieri rispetto a soggetti nati negli Stati Uniti.

Etambutolo Derivato dell'etilendiamina, l'etambutolo è un composto idrosolubile che è attivo solo contro i micobatteri; le specie sensibili comprendono *M. tuberculosis*, *M. marinum*, *M. kansasii* e MAC. Tra i farmaci di prima scelta è il meno potente contro *M. tuberculosis* ed è usato molto spesso con la rifampicina nei pazienti che non possono tollerare l'isoniazide, oppure che sono infettati da microrganismi con resistenza presunta o accertata all'isoniazide.

MECCANISMO D'AZIONE L'etambutolo ha, alle dosi standard, azione batteriostatica su *M. tuberculosis*. Il meccanismo d'azione principale sembra essere l'inibizione di un'arabinosiltrasferasi responsabile della polimerizzazione dell'arabinosio in arabinogalattano nella parete cellulare.

FARMACOLOGIA Circa il 75-80% della dose di etambutolo somministrata per via orale è assorbita dal tratto gastrointestinale. Vengono raggiunte concentrazioni plasmatiche al picco di 2-4 μg/ml 2-4 ore dopo l'assunzione della dose giornaliera raccomandata nell'adulto di 15 mg/kg. La distribuzione del farmaco nei distretti corporei è adeguata, a eccezione del liquido cefalorachidiano, dove raggiunge solo bassi livelli. Tuttavia, l'etambutolo può raggiungere concentrazioni liquorali pari al 50% dei livelli plasmatici al picco quando somministrato alla dose quotidiana di 25 mg/kg (che possono essere somministrati in unica dose giornaliera) per i primi 2 mesi; successivamente la dose può essere ridotta a 15 mg/kg. Nei casi di tubercolosi farmaco-resistente o nei casi di ritrattamento, la dose più elevata può essere somministrata per la durata del trattamento. Per la terapia intermittente, il dosaggio è di 50 mg/kg due volte a settimana o di 30 mg/kg tre volte a settimana. Questi dosaggi devono essere ridotti nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <50 ml/min) per prevenire fenomeni di accumulo e tossicità.

EVENTI AVVERSI (Tab. 161-3) Il farmaco è ben tollerato e ha come principale effetto collaterale la neurite ottica, di solito retrobulare. Le neuriti assiali o centrali, che sono le uniche forme di neurite ottica retrobulbare riportate nei pazienti che assumono dosi giornaliere inferiori a 30 mg/kg, coinvolgono la macula, dando luogo a riduzione dell'acuità visiva, scotomi centrali e perdita della capacità di discriminare il colore verde. Sintomi tipici della tossicità oculare si verificano alcuni mesi dopo l'inizio della terapia. Tuttavia è segnalato anche un esordio rapido della neurite ottica. Il rischio di neurite ottica varia a seconda della dose e della durata della terapia: questo effetto collaterale si verifica nel 5% dei pazienti che ricevono una dose giornaliera di 25 mg mg/kg, ma in meno dell'1% dei pazienti a cui viene somministrata una dose giornaliera di 15 mg/kg. I pazienti che assumono la dose più bassa devono essere controllati per valutare l'acuità visiva e la discriminazione dei colori rosso-verde in condizioni basali e ogni qualvolta vi sia una variazione soggettiva della vista. I pazienti che assumono dosi più elevate devono effettuare un controllo in condizioni basali e poi mensilmente, nonché ogni qualvolta vi sia una variazione soggettiva della vista. La somministrazione intermittente (tre volte a settimana) di etambutolo 25 mg/kg per dose sembra essere meglio tollerata rispetto alla somministrazione giornaliera di 15 mg/kg, specialmente in soggetti anziani in terapia per infezione da MAC. La neurite ottica associata a perdita del visus è di solito reversibile, ma il recupero può richiedere 6 mesi o più.

Altri effetti collaterali dell'etambutolo sono rari. Può verificarsi un'iperuricemia che di solito, però, è asintomatica. Raramente è descritta neuropatia periferica sensoriale. La neurite ottica è rara a basse dosi nei bambini; comunque, l'uso dell'etambutolo in bambini molto piccoli è problematico poiché le complicanze visive sono difficili da monitorare.

RESISTENZA La resistenza all'etambutolo in *M. tuberculosis* è generalmente associata a mutazioni nel gene *emb*B che codifica per l'arabinosiltrasferasi. Tali mutazioni sono state rilevate nel 70% dei ceppi resistenti e coinvolgono il residuo aminoacidico con sostituzione alla posizione 306 o 406 in circa il 90% dei casi. Le specie di micobatteri non tubercolari che sono intrinsecamente resistenti all'etambutolo presentano variazioni aminoacidiche in questa regione del gene, mentre le specie sensibili hanno le stesse sequenze di *M. tuberculosis*.

Pirazinamide La pirazinamide, un derivato dell'acido nicotinico, è un importante farmaco battericida utilizzato nei regimi di terapia antitubercolare di breve durata.

MECCANISMO D'AZIONE La pirazinamide è simile all'isoniazide nel suo ristretto spettro di attività antibatterica, che fondamentalmente comprende solo *M. tuberculosis*. Il farmaco è battericida per i microrganismi a metabolismo lento localizzati nell'ambiente acido del fagocita o del granuloma caseoso; esso è attivo solo a un pH minore di 6. La pirazinamide viene considerata un profarmaco e viene convertita dal bacillo tubercolare nella forma attiva dell'acido pirazinoico. Il bersaglio per questo composto si pensa sia il gene di una sintetasi di acidi grassi (*fasI*) I ceppi sensibili di *M. tuberculosis* vengono inibiti da una concentrazione di 20 μg/ml.

FARMACOLOGIA La pirazinamide è ben assorbita dopo somministrazione orale e raggiunge concentrazioni plasmatiche al picco di 20-60 μg/ml 1 o 2 ore dopo l'assunzione della dose giornaliera raccomandata nell'adulto di 15-30 mg/kg (massimo 2 g/die). Il farmaco ha una buona distribuzione tissutale. I

livelli nel liquido cefalorachidiano sono eccellenti: essi raggiungono il 50-100% dei livelli sierici. L'emivita sierica del farmaco è di 9-11 ore. La pirazinamide viene metabolizzata a livello epatico attraverso almeno due vie metaboliche principali e una secondaria; tra i suoi diversi metaboliti vi sono l'acido pirazinoico, la 5-idrossipirazinamide e l'acido 5-idrossipirazinoico. Non sono disponibili preparati per somministrazione parenterale della pirazinamide.

EVENTI AVVERSI (Tab. 161-3) Agli alti dosaggi impiegati in passato, l'epatotossicità era la complicanza principale della terapia con pirazinamide. Comunque, con la dose attualmente raccomandata la frequenza dell'epatotossicità non è superiore a quella della terapia concomitante con isoniazide e rifampicina. Sebbene la pirazinamide venga consigliata dalle organizzazioni internazionali che si occupano di tubercolosi come farmaco utilizzabile di routine in gravidanza, essa non è raccomandata negli Stati Uniti poiché i dati sulla teratogenicità sono insufficienti (Tab. 161-1). La combinazione di rifampicina e pirazinamide, precedentemente raccomandata per il trattamento dell'infezione tubercolare latente, è stata recentemente associata a una frequenza inaccettabilmente alta di insorgenza di epatite. L'iperuricemia è un comune effetto collaterale della terapia con pirazinamide; la sua incidenza è probabilmente ridotta dall'associazione con la rifampicina. La gotta vera e propria si osserva solo di rado. Le poliartralgie si rilevano abbastanza spesso, ma non sono correlate all'iperuricemia.

RESISTENZA La resistenza alla pirazinamide è associata alla perdita dell'attività pirazinamidasica; ne consegue che la pirazinamide non viene più convertita ad acido pirazinoico. Più del 90% dei ceppi con MIC superiori a 100 μg/ml presentano mutazioni nel gene *pncA* che codifica per la pirazinamidasi. Tutti i ceppi di *M. bovis* sono per natura resistenti alla pirazinamide e hanno una sostituzione puntiforme nel gene *pncA*.

FARMACI SUPPLEMENTARI DI PRIMA SCELTA

Streptomicina La streptomicina è un aminoglicoside che è stato isolato da *Streptomyces griseus*. Essa può essere somministrata solo per via intramuscolare o per via endovenosa. Negli Stati Uniti è il meno usato come farmaco supplementare di prima scelta per il trattamento della tubercolosi, a causa della sua tossicità, della difficoltà di ottenere buoni livelli liquorali e dell'inconveniente della somministrazione parenterale. Nei Paesi in via di sviluppo, tuttavia, è frequentemente utilizzata per il suo basso costo. La streptomicina, ai livelli sierici raggiungibili, è attiva contro ceppi mai trattati di *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. marinum* e alcuni ceppi di MAC alle concentrazioni sieriche terapeutiche.

MECCANISMO D'AZIONE La streptomicina inibisce la sintesi proteica attraverso il blocco dell'attività ribosomiale.

FARMACOLOGIA Il farmaco raggiunge livelli sierici di picco di 25-40 μg/ml dopo la somministrazione di 1 g. La streptomicina è battericida per i micobatteri extracellulari in rapida crescita, ma è inefficace in ambiente acido all'interno dei macrofagi; ha una scarsa diffusione all'interno delle meningi nei pazienti con meningite e raggiunge una concentrazione liquorale pari al 20% dei livelli plasmatici.

La dose usuale nell'adulto della streptomicina per un paziente di 70 kg è di 0,5-1 g (10-15 mg/kg) per via intramuscolare quotidianamente o 5 giorni a settimana; la dose pediatrica è di 20-40 mg/kg/die, con un massimo di 1 g/die. Poiché la streptomicina è eliminata quasi esclusivamente per via renale, la dose e la frequenza di somministrazione devono essere ridotte (a 2-3 somministrazioni/settimana) nella maggior parte dei pazienti di età superiore a 50 anni e in tutti i soggetti con insufficienza renale (Tab. 161-1) o basso peso corporeo. La streptomicina può essere somministrata per via endovenosa, sebbene questa pratica non sia approvata dall'FDA.

EVENTI AVVERSI (Tab. 161-3) Gli effetti collaterali della terapia con streptomicina si verificano nel 10-20% dei soggetti che assumono il farmaco, con frequente e importante tossicità a livello dell'orecchio e del rene. La tossicità renale si manifesta con un'insufficienza senza oliguria ed è meno frequente con la streptomicina che non con altri aminoglicosidi, come per esempio la gentamicina. L'ototossicità induce sia una riduzione dell'udito che un danno vestibolare, quest'ultimo più comune e comprendente nausea, vertigini e tinnitus. I pazienti trattati con streptomicina devono essere monitorati attentamente per gli effetti collaterali. Meno frequentemente possono verificarsi eosinofilia, esantema e febbre da farmaco.

RESISTENZA Nei due terzi dei ceppi di *M. tuberculosis* resistenti alla streptomicina sono state identificate mutazioni su uno di due punti bersaglio: un gene rRNA 16*S* (*rrs*) o il gene che codifica per la proteina ribosomiale S12 (*rpsL*). Si ritiene che ambedue i bersagli siano interessati nel legame streptomicina-ribosoma. Nessuna mutazione è stata identificata nei rimanenti ceppi resistenti (un terzo). I ceppi di *M. tuberculosis* che sono resistenti alla streptomicina non mostrano resistenza crociata con la capreomicina o con l'amikacina.

Rifabutina La rifabutina, un derivato spiropiperidil semisintetico della rifamicina, condivide molte caratteristiche con la rifampicina, compresa la sua attività contro *M. tuberculosis*. La rifabutina è attiva contro alcuni ceppi di *M. tuberculosis* resistenti alla rifampicina ed è più attiva di quest'ultima nei confronti di *M. avium*. Fino a oggi la rifabutina è risultata soprattutto utile nella profilassi dell'infezione disseminata da MAC e nel trattamento della tubercolosi farmaco-resistente. La rifabutina è raccomandata, in sostituzione della rifampicina, per la terapia in soggetti HIV positivi che assumono inibitori delle proteasi, per le minori interazioni farmacologiche con questi farmaci (Tab. 161-2).

MECCANISMO D'AZIONE La rifabutina inibisce, in *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis*, la RNA polimerasi DNA-dipendente nella stessa maniera della rifampicina. Si ritiene che il suo meccanismo d'azione nei confronti dei micobatteri sia il medesimo.

FARMACOLOGIA La farmacologia della rifabutina è nettamente differente da quella della rifampicina. La rifabutina è rapidamente assorbita dopo una singola dose orale di 300 mg e raggiunge i massimi livelli sierici (picco: 0,35 μg/ml) in 2-4 ore. Questo farmaco lipofilico si distribuisce meglio nei tessuti: i livelli tissutali sono 5-10 volte più elevati rispetto a quelli plasmatici. Nei pazienti con infezione da HIV e meningite si riscontrano concentrazioni liquorali pari al 30-70% dei livelli plasmatici. La lenta eliminazione del farmaco con il metabolismo epatico e l'escrezione renale determinano un'emivita sierica media di 45 ore, che è molto più lunga rispetto alle 3-5 ore della rifampicina. Claritromicina (ma non l'azitromicina) e fluconazolo bloccano il metabolismo epatico della rifabutina con conseguente incremento dei suoi livelli sierici. Generalmente non è necessario modificare il dosaggio nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza epatica o renale (Tab. 161-1).

EVENTI AVVERSI La maggior parte degli effetti collaterali della rifabutina sono dose-dipendenti e si manifestano più frequentemente nei pazienti che assumono una dose superiore a 300 mg/die. I disturbi più comuni sono quelli gastrointestinali; altri effetti collaterali comprendono esantema, febbre, cefalea, astenia, dolore toracico, mialgie e insonnia. Come per la rifampicina, la maggior parte dei pazienti in terapia con rifabutina presenta le urine e gli altri liquidi corporei di colore più scuro (da arancione a marrone). Effetti collaterali meno frequenti comprendono una sindrome similinfluenzale, l'uveite, l'epatite, la diarrea associata a *Clostridium difficile*, la sindrome polimialgica diffusa e una discromia gialla della cute. Le alterazioni riscontrate tra i parametri di laboratorio comprendono neutropenia, leucopenia, trombocitopenia e un incremento degli enzimi epatici. La rifabutina induce gli enzimi del citocromo P450 del fegato, ma in misura notevolmente minore rispetto alla rifampicina.

RESISTENZA La resistenza alla rifabutina avviene con lo stesso meccanismo della rifampicina, ovvero per mutazioni puntiformi spontanee interessanti il gene *rpoB*. Tuttavia, dei 14 alleli del gene *rpoB* mutante che conferiscono la resistenza alla rifampicina, soltanto 9 determinano una resistenza di alto livello alla rifabutina, mentre i 5 rimanenti sono responsabili soltanto di piccole variazioni riguardanti la MIC della rifabutina (che rimane ≤0,5 μg/ml). La rifabutina, pertanto, inibisce circa un quarto dei ceppi di *M. tuberculosis* resistenti alla rifampicina.

Rifapentina La rifapentina, una ciclopentil rifamicina semisintetica, ha ottenuto l'approvazione con procedimento accelerato da parte della FDA per il trattamento della tubercolosi. È il primo nuovo farmaco per la tubercolosi approvato dall'FDA in 30 anni. Pur essendo simile alla rifampicina, la rifapentina è lipofilica e a più lunga durata d'azione, caratteristiche, queste, che favoriscono l'aderenza del paziente; il farmaco può essere somministrato a una dose di 600 mg una o due volte a settimana. La rifapentina non è stata ancora approvata per la terapia dei pazienti con HIV, poiché la monoresistenza alla rifapentina/rifampicina si sviluppa frequentemente nei pazienti HIV-positivi trattati con isoniazide più rifapentina una volta a settimana.

MECCANISMO D'AZIONE La rifapentina esercita il suo effetto antibatterico inibendo la RNA polimerasi DNA-dipendente nei batteri sensibili. Le MIC della rifapentina per i ceppi di *M. tuberculosis* sensibili alla rifampicina variano da 0,03 a 0,12 μg/ml.

FARMACOLOGIA Dopo la somministrazione orale, questo farmaco raggiunge il picco delle concentrazioni sieriche in 5-6 ore e lo *steady state* in 10 giorni. L'emivita della rifapentina e del suo metabolita attivo 25-desacetil rifapentina è di circa 13 ore. La maggior parte della dose somministrata viene eliminata per via epatica (70%).

EVENTI AVVERSI La rifapentina presenta effetti collaterali simili a quelli della rifampicina. La rifapentina induce gli enzimi epatici del citocromo P450 CYP3A4 e 2C8/9. Studi in corso suggeriscono che la sua potenzialità di interazione con altri farmaci possa essere minore di quella della rifampicina, ma superiore a quella della rifabutina. Altri farmaci potenzialmente influenzati dalla concomitante somministrazione della rifapentina sono elencati sotto "Rifampicina/rifabutina" nella tabella 161-2. La rifapentina è inserita nella categoria C per l'uso in gravidanza (Tab. 161-1) a causa della sua teratogenicità nei ratti e nei conigli.

RESISTENZA I ceppi di *M. tuberculosis* resistenti a rifapentina, rifampicina e rifabutina presentano tutti mutazioni puntiformi spontanee nel gene *rpoB*. Tutti i ceppi resistenti alla rifampicina sono resistenti anche alla rifapentina.

FARMACI ANTITUBERCOLARI DI SECONDA SCELTA

Gli antitubercolari di seconda scelta o quelli di più recente introduzione vengono impiegati in caso di resistenze ai farmaci di prima scelta o quando questi ultimi non sono disponibili. Vengono discussi di seguito i principali farmaci di seconda scelta in ordine decrescente di utilità.

Chinoloni Il meccanismo d'azione dei chinoloni fluorinati è presumibilmente il blocco della sintesi del DNA attraverso l'inibizione della DNA girasi. Ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina e maxifloxacina sono attivi contro molti micobatteri, compresi *M. tuberculosis, M. leprae, M. marinum, M. kansasii* e *M. fortuitum*. Levofloxacina e moxifloxacina sono i chinoloni più attivi contro *M. tuberculosis*. Recenti studi suggeriscono che l'utilizzo di moxifloxacina può ridurre la durata di terapia della tubercolosi farmaco-sensibile. Questi farmaci sono ben assorbiti per via orale, raggiungono alte concentrazioni sieriche e si distribuiscono bene nei tessuti e liquidi corporei. Benché non sia ancora approvata negli Stati Uniti per la terapia antitubercolare, ofloxacina – in associazione con isoniazide e rifampicina per il trattamento della tubercolosi polmonare – si è dimostrata, in esperimenti iniziali, efficace e sicura come etambutolo. Gli effetti collaterali sono abbastanza rari, verificandosi nello 0,5-10% dei casi, e consistono per lo più in reazioni lievi (intolleranza gastrointestinale, esantema, vertigini e cefalea). I chinoloni stanno rapidamente diventando alcuni dei più importanti ed efficaci farmaci per il trattamento dei pazienti con tubercolosi resistente o intollerante ai farmaci essenziali di prima scelta. Alcuni esperti classificherebbero i chinoloni, soprattutto moxifloxacina, come agenti supplementari di prima scelta. Questi farmaci possono anche essere somministrati per via endovenosa.

La resistenza dei micobatteri ai fluorochinoloni si sviluppa rapidamente. Le basi molecolari di tale resistenza sono complesse; soltanto alcuni ceppi presentano mutazioni missense nella subunità A (gene *gyrA*) della DNA girasi. Vi è crescente apprensione per i casi di tubercolosi resistente ai chinoloni. A causa del loro ampio spettro e della facilità con cui si sviluppa resistenza mutazionale, la terapia antitubercolare con chinoloni dovrebbe essere riservata (in attesa dei risultati degli studi in corso) per pazienti con malattia multifarmaco-resistente e per quelli che non riescono a tollerare i farmaci di prima scelta.

Capreomicina La capreomicina, un antibiotico polipeptidico ciclico complesso derivato da *Streptomyces capreolus*, è simile alla streptomicina per quanto concerne dosaggio, meccanismo d'azione, farmacologia e tossicità. Deve essere somministrata solo per via intramuscolare al dosaggio di 10-15 mg/kg/die o per cinque volte a settimana (dose giornaliera massima: 1 g), con livelli sierici al picco di 20-40 μg/ml. Dopo 2-4 mesi, la dose deve essere ridotta a 1 g due o tre volte a settimana. È frequente la resistenza crociata con kanamicina e con amikacina, ma non con streptomicina. Dopo la streptomicina, la capreomicina è il farmaco iniettabile di scelta per la tubercolosi.

Amikacina Questo aminoglicoside, noto da tempo, ha attività battericida nei confronti degli organismi extracellulari. Amikacina è attiva nei confronti di *M. tuberculosis* e di numerose specie di micobatteri non tubercolari, tra cui i micobatteri a rapida crescita, *M. kansasii, M. leprae* e *M. avium* complex. La dose usuale nell'adulto è di 7-10 mg/kg per via intramuscolare o endovenosa 3-5 volte a settimana (in genere non oltre 500-750 mg/die). La resistenza è associata a una singola sostituzione di basi (A → G) alla posizione 1408 nel gene per l'RNA ribosomiale 16S.

Etionamide Si tratta di un altro derivato dell'acido isonicotinico (come l'isoniazide e la pirazinamide) che esercita un'azione batteriostatica su *M. tuberculosis* e alcuni micobatteri non tubercolari ed è molto utile nel trattamento di ceppi di micobatteri multiresistenti. L'uso di questo farmaco è comunque strettamente limitato a causa della sua tossicità e dei frequenti effetti collaterali, che comprendono una significativa intolleranza gastrointestinale (anoressia, vomito e disgeusia), gravi reazioni a carico del sistema nervoso, epatiti reversibili (5% dei casi), reazioni di ipersensibilizzazione e ipotiroidismo.

Acido para-aminosalicilico (PAS) Il PAS, un sale calcico o sodico che inibisce la crescita di *M. tuberculosis* bloccando la sintesi dei folati, è raramente indicato per il trattamento della tubercolosi a causa della sua scarsa attività antitubercolare e della sua elevata tossicità gastrointestinale (che si manifesta con nausea, vomito e diarrea). I granuli gastroprotetti di PAS (4 g ogni 8 ore) possono essere meglio tollerati delle altre formulazioni e producono livelli ematici terapeutici più elevati. Il farmaco ha una breve emivita (1 ora) e l'80% della dose viene eliminato con le urine.

Cicloserina La cicloserina (D-4-amino-3-isoxazolidinone) è prodotta da *Streptomyces orchidaceus* ed è attiva nei confronti di molti batteri, compreso *M. tuberculosis*. La cicloserina è ben assorbita dopo somministrazione orale e si distribuisce molto bene nei liquidi corporei, incluso il liquido cerebrospinale. Gravi effetti collaterali, quali psicosi (in alcuni casi con suicidio), convulsioni, neuropatia periferica, cefalea, sonnolenza e reazioni allergiche, limitano l'uso di questo farmaco. La cicloserina non deve essere somministrata a pazienti con epilessia, etilismo, insufficienza renale grave o con una storia di depressione o psicosi.

NUOVI FARMACI ANTITUBERCOLARI

Diversi altri farmaci sono in fase di valutazione per la loro attività antitubercolare. Questo gruppo include farmaci più recenti, quali rifamicine, fluorochinoloni, oxazolidinoni (linezolid – vedi oltre), nitroimidazopirani e diarylchinoloni. Anche se non è chiaro quanto i nuovi agenti si dimostreranno essere clinicamente utili, ci sono attualmente più farmaci antitubercolari in studio che negli anni precedenti.

Linezolid Linezolid appartiene a una nuova classe di agenti antimicrobici attivi sui Gram-positivi chiamati oxazolidinoni, che inibiscono la sintesi proteica legandosi al complesso di iniziazione ribosomiale 70S. Linezolid possiede una MIC molto bassa *in vitro* verso *M. tuberculosis* sia farmaco-sensibile sia farmaco-resistente ed è stato utilizzato con successo come componente di regimi multifarmacologici in un piccolo numero di pazienti con tubercolosi multiresistente. Questo agente è disponibile in forma ev e orale. Linezolid è associato a frequenti e gravi eventi avversi, incluse soppressione midollare (che sembra dose-dipendente e reversibile) e neuropatia periferica (che non sembra essere né dose-dipendente né reversibile).

LEBBRA (MALATTIA DI HANSEN)

Il trattamento della lebbra permane difficile, in particolare nei Paesi a basse risorse. I maggiori problemi sono rappresentati dai lunghi periodi di terapia necessari, dai costi elevati e dalla scarsa disponibilità di molti dei farmaci, dalla frequenza degli eventi avversi, dalla difficoltà nell'identificazione di idonei endpoint del trattamento e, poiché *M. leprae* non può ancora essere coltivato *in vitro*, dalla difficoltà di eseguire test di resistenza. Sebbene molti farmaci siano attivi nei confronti di *M. leprae*, l'efficacia nel trattamento della lebbra è stata accertata solo per dapsone, rifampicina, clofazimina ed etionamide; poiché vi sono effetti collaterali potenzialmente gravi, l'OMS non raccomanda più quest'ultimo farmaco per il trattamento della lebbra. L'introduzione della terapia polifarmacologica ha ridotto il problema delle resistenze acquisite descritto in precedenza nell'era della monoterapia con dapsone.

Rifampicina La rifampicina è considerata il farmaco maggiormente attivo per il trattamento della lebbra. Il suo impiego in tutto il mondo è limitato solo dal costo. Questo farmaco risulta altamente battericida per *M. leprae* e riduce il numero di bacilli vitali nei tessuti del paziente più rapidamente di qualsiasi altro agente disponibile. La rifampicina deve essere data in combinazione con altri farmaci antilebbra per prevenire lo sviluppo di resistenza. Per motivi economici, il farmaco viene utilizzato a una dose di 600 mg una volta al mese (sotto controllo diretto) al di fuori degli Stati Uniti, mentre questa dose viene somministrata quotidianamente negli Stati Uniti. I dettagli sulla farmacologia, sugli effetti collaterali e sulla resistenza sono stati discussi nella sezione "Tubercolosi".

Dapsone Il dapsone (4,4′-diaminodifenilsulfone) inibisce la sintesi batterica dell'acido folico. Esso è attualmente considerato il secondo farmaco di scelta più efficace (dopo la rifampicina) nella maggior parte dei casi di terapia nella lebbra grazie alla sua facile disponibilità, al basso costo, alla bassa tossicità e alla sensibilità dei ceppi non trattati di *M. leprae* a concentrazioni molto basse.

FARMACOLOGIA Il farmaco è ben assorbito per via orale e ben distribuito nei liquidi corporei. Il dosaggio giornaliero negli adulti è di 100 mg, mentre nei bambini è di 0,9-1,4 mg/kg. Le concentrazioni plasmatiche di picco si raggiungono entro 1-3 ore e l'emivita media è di 22 ore; il dapsone viene eliminato dopo essere stato acetilato nel fegato. Il farmaco è legato per il 70% alle proteine plasmatiche; la dose giornaliera produce una concentrazione sierica di 10-15 μg/ml, che supera di molto la MIC di *M. leprae* (0,01-0,001 μg/ml).

EVENTI AVVERSI L'emolisi e la formazione di metaemoglobina sono gli effetti collaterali più comuni del dapsone. Al fine di prevenire una grave emolisi indotta dal farmaco, i pazienti devono essere sottoposti a screening per la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La maggior parte dei pazienti tollera bene la terapia con dapsone, benché debbano essere eseguiti con regolarità adeguati controlli clinici e di laboratorio. Altri effetti collaterali includono disturbi gastrointestinali, cefalea, prurito, neuropatia periferica, sindrome nefrotica, febbre ed esantema.

Clofazimina La clofazimina, una sostanza colorante a base di fenazina iminochinone, ha una debole attività battericida contro *M. leprae*; essa è utile per trattare la lebbra resistente al dapsone e può ridurre l'entità dell'eritema nodoso lepromatoso. Il meccanismo d'azione della clofazimina non è ben compreso. Il suo tempo di dimezzamento sierico è di circa 60-70 giorni e solo una piccola quantità viene escreta giornalmente con le urine o la bile. L'attività battericida si manifesta molto lentamente e può essere osservata per circa 50 giorni dopo la somministrazione; il dosaggio abituale negli adulti è di 50-100 mg/die, 100 mg tre volte a settimana o 300 mg/die per il trattamento dell'eritema nodoso lepromatoso. Gli effetti collaterali comprendono discromia cutanea e, meno frequentemente, intolleranza gastrica.

Altri agenti Altri farmaci mostrano una significativa attività nei confronti di *M. leprae*, ma ancora manca una sufficiente esperienza clinica. La talidomide è attualmente approvata dalla FDA per il trattamento dell'eritema nodoso lepromatoso. È un farmaco ad azione sedativa con elevato potenziale teratogenico che non dovrebbe in alcun caso essere assunto da donne gravide o che possono diventare gravide. I clinici che intendono prescrivere talidomide devono essere registrati presso il System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (STEPS) (1-888-423-5436; Celgene Corporation). I nuovi antibiotici macrolidi (in particolare claritromicina), minociclina (una tetraciclina a lunga durata d'azione) e diversi fluorochinoloni (comprese ofloxacina, sparfloxacina e pefloxacina) hanno dimostrato una promettente attività battericida contro *M. leprae*. Per la maggioranza delle forme minori di lebbra l'OMS suggerisce ora l'utilizzo di rifampicina/ofloxacina/minociclina (ROM) in singola dose.

MICOBATTERI NON TUBERCOLARI

I micobatteri non tubercolari hanno una bassa patogenicità, ma possono causare infezioni polmonari, cutanee, ossee, articolari, linfonodali e dei tessuti molli, nonché una malattia disseminata nell'ospite immunocompromesso, compresi i pazienti con AIDS. *M. avium* complex e *M. kansasii* sono gli agenti causali più comuni di infezione da micobatteri non tubercolari. Fino al 40% dei soggetti con AIDS e conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 50/μl sviluppa una malattia disseminata da *M. avium* in assenza di una specifica profilassi per questa infezione.

Claritromicina La claritromicina (6-*0*-metileritromicina) è un nuovo macrolide simile all'eritromicina nel meccanismo d'azione. È ben assorbita anche a stomaco pieno, ma può scatenare intolleranza gastrointestinale. La claritromicina si distribuisce bene nei liquidi e nei tessuti corporei e si concentra ampiamente nei macrofagi. Il farmaco è metabolizzato a livello epatico con circa il 30% della dose somministrata eliminato per via renale. La dose deve essere ridotta se la clearance della creatinina risulta pari o inferiore a 30 ml/min. Come l'eritromicina, la claritromicina si lega alle proteine plasmatiche (65-70%) e può aumentare i livelli ematici di farmaci come la carbamazepina e la teofillina. I livelli sierici della claritromicina sono ridotti dalla rifampicina e, in misura inferiore, dalla rifabutina; la claritromicina incrementa i livelli della rifabutina e di alcuni antistaminici (per es., terfenadina), aumentandone potenzialmente la tossicità. Il farmaco è anche altamente attivo non solo contro i MAC, ma anche contro quasi tutti gli altri MNT, inclusi *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. xenopi*, *M. abscessus* e *M. chelonae*. Recenti studi hanno dimostrato che la maggior parte dei membri del gruppo *M. fortuitum* è resistente ai macrolidi sulla base dei geni cromosomici *erm*. La dose standard per la terapia antimicobatterica è di 500 mg due volte al giorno oppure, nei casi di malattia polmonare da MAC, tre volte a settimana. Gli eventi avversi più comuni alle dosi elevate sono la nausea, il vomito e (occasionalmente) anomalie dei test di funzione epatica. Alterazioni del gusto, che diventa amaro, sono comuni anche alle dosi standard. La maggior parte degli eventi avversi sul sistema gastroenterico può essere alleviata riducendo la dose o utilizzando la formulazione a lento rilascio. La claritromicina è teratogenica nell'animale da laboratorio ed è classificata nella categoria C per l'utilizzo in gravidanza (Tab. 161-1). Le resistenze sono legate a mutazioni puntiformi dell'adenina alle posizioni 2058 o 2059 del gene per l'RNA ribosomiale 23S, importante per l'aggancio dei macrolidi e, soprattutto, in tutte le specie di micobatteri a lenta crescita e, tra i microrganismi a rapida crescita, in *M. chelonae* e *M. abscessus*, che possiedono una copia singola dei geni ribosomiali.

Azitromicina L'azitromicina è un macrolide della famiglia delle azalidi. Il farmaco raggiunge livelli sierici molto inferiori a quelli della claritromicina (normalmente ≤0,5 μg/ml), ma le elevate concentrazione tissutali e nei macrofagi, insieme all'emivita più lunga, la rendono idonea alla somministrazione in regimi intermittenti. L'azitromicina ha minime interazioni farmacologiche perché non interferisce con il sistema microsomiale P450. La dose usuale è di 250-500 mg tre volte a settimana (trattamento per MAC) o 1200 mg una volta a settimana (profilassi dell'infezione disseminata da *M. avium*). Non è necessario modificare il dosaggio in presenza di insufficienza renale. Gli effetti collaterali più comuni sono sintomi gastrointestinali e perdita dell'udito, peraltro reversibile. La resistenza all'azitromicina si sviluppa con lo stesso meccanismo di quello della claritromicina, con resistenza crociata tra i due macrolidi.

Terapia per specifiche infezioni da micobatteri non tubercolari • ***MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX*** Il trattamento della malattia polmonare da MAC include l'impiego di due o tre farmaci somministrati giornalmente o tre volte a settimana. Dato il potenziale per la tossicità farmaco-dipendente e le restanti incertezze circa il regime e la programmazione ottimali, il trattamento necessita frequentemente di essere individualizzato.

Il trattamento della malattia polmonare da MAC nel paziente adulto con forma nodulare e bronchiectasie richiede, di solito, la somministrazione di claritromicina (500 mg, mattina e sera), etambutolo (25 mg/kg) e rifampicina (600 mg), lunedì, mercoledì e venerdì. Per pazienti con forme polmonari apicali cavitarie, si raccomanda uno schema di terapia giornaliera. Il trattamento prosegue generalmente fino a 12 mesi dopo la negativizzazione colturale.

Per la malattia disseminata in pazienti con AIDS, uno dei nuovi macrolidi (claritromicina o azitromicina) ed etambutolo (15 mg/kg) sono considerati componenti essenziali di qualunque regime, di solito con l'aggiunta di rifabutina (300 mg) come terzo farmaco. In alternativa possono essere utilizzate streptomicina e amikacina. Clofazimina sembra aumentare il rischio di mortalità e deve essere evitata. Per la profilassi della malattia disseminata da MAC, rifabutina (300 mg/die), claritromicina (500 mg due volte al giorno) e azitromicina (1200 mg una volta a settimana) si sono dimostrate tutte efficaci in studi clinici controllati o comparativi. L'azitromicina in monosomministrazione settimanale è il farmaco maggiormente impiegato.

MYCOBACTERIUM KANSASII *M. kansasii* è generalmente sensibile alla maggior parte dei farmaci antitubercolari, con l'eccezione della pirazinamide. Il regime attualmente raccomandato dall'ATS per la terapia della malattia polmonare da *M. kansasii* è costituito da isoniazide (300 mg), rifampicina (600 mg) ed etambutolo (15 mg/kg). Questo regime si prosegue fino a 12 mesi dopo la negativizzazione dell'esame colturale. In pazienti che assumono inibitori delle proteasi la rifampicina dovrebbe essere sostituita dalla rifabutina (150 mg/die) o dalla claritromicina (500 mg due volte al giorno). Non sono stati ancora studiati i potenziali vantaggi della più attiva rifabutina e dei macrolidi più recenti in pazienti immunocompetenti.

MICOBATTERI A RAPIDA CRESCITA Il gruppo di *M. fortuitum*, *M. abscessus* e *M. chelonae* è responsabile di più dell'80% dei casi di malattia da micobatteri a rapida crescita. Questi microrganismi sono resistenti agli agenti an-

titubercolari (a eccezione dell'amikacina), ma sono sensibili in maniera variabile a diversi altri antibiotici tradizionali. La claritromicina ha drasticamente cambiato l'approccio alla terapia per infezioni da micobatteri a rapida crescita, poiché inibisce la maggior parte delle specie. Altri farmaci con buona attività includono amikacina, cefoxitina, doxiciclina, imipenem, chinoloni fluorinati, sulfonamidi e linezolid.

MYCOBACTERIUM MARINUM *M. marinum*, che causa infezioni localizzate della cute in sede di trauma, è tipicamente suscettibile a minociclina, rifampicina, etambutolo, claritromicina e trimetoprim/sulfametossazolo ed è resistente all'isoniazide.

BIBLIOGRAFIA

American Thoracic Society: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 161:S221, 2000

——/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003

Bock NN et al: A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 165:1526, 2002

Burman WJ et al: Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 174:331, 2006

Griffith DE et al: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 175:367, 2007

Jasmer RM et al: Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicenter clinical trial. Ann Intern Med 137:640, 2002

Musser JM: Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev 8:496, 1995

Saukkonen JJ et al: An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 174:935, 2006

WHO Expert Committee on Leprosy: Seventh Report. Geneva, World Health Organization, 1998, Technical Report Series, No. 874

SEZIONE 9 MALATTIE DA SPIROCHETE

162 Sifilide

Sheila A. Lukehart

DEFINIZIONE

La sifilide (lue) è un'infezione sistemica cronica causata da *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum*, trasmessa abitualmente per via sessuale e caratterizzata da episodi di malattia attiva alternati a periodi di latenza. Dopo un periodo di incubazione che è, in media, di 2-6 settimane, compare la lesione primaria, accompagnata spesso da un'adenopatia satellite. Uno stadio secondario batteriemico si manifesta con lesioni mucocutanee generalizzate e linfadenite diffusa. L'evoluzione della malattia comprende infine un periodo d'infezione latente, subclinica, che dura molti anni e, in un terzo circa dei casi, uno stadio terziario caratterizzato da lesioni mucocutanee, muscoloscheletriche o parenchimali progressive, a carattere distruttivo, oppure da aortite o da una patologia del sistema nervoso centrale (SNC).

EZIOLOGIA

La famiglia delle Spirochetales comprende tre generi patogeni per l'uomo e per diversi altri animali: *Leptospira*, che causa la leptospirosi umana (vedi Cap. 164); *Borrelia*, che causa la febbre ricorrente e la malattia di Lyme (vedi Capp. 165 e 166); *Treponema*, che causa le patologie note come treponematosi (vedi anche Cap. 163). Il genere *Treponema* comprende: *T. pallidum* sottospecie *pallidum*, agente eziologico della sifilide venerea; *T. pallidum* sottospecie *pertenue*, agente eziologico della framboesia; *T. pallidum* sottospecie *endemicum*, agente eziologico della sifilide endemica o bejel; *T. carateum*, agente eziologico del mal del Pinto. Fino a poco fa, le sottospecie venivano distinte principalmente sulla base delle sindromi cliniche da esse sostenute. Recenti studi hanno identificato delle caratteristiche molecolari che possono differenziare le tre sottospecie di *T. pallidum* in modo indipendente dalle colture, utilizzando metodi basati sulla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR). Altre specie di *Treponema* trovate nel cavo orale dell'uomo, nella mucosa genitale e nel tratto gastrointestinale sono state associate a malattia (per es., periodontite), ma il loro ruolo come agente eziologico primario non è chiaro.

T. pallidum sottospecie *pallidum* (che chiameremo in seguito semplicemente *T. pallidum*), un sottile organismo spiraliforme, ha un corpo cellulare circondato da una membrana citoplasmatica trilaminare, un delicato strato di peptidoglicano che conferisce rigidità alla struttura e una membrana esterna ricca in lipidi contenente relativamente poche proteine di membrana. Gli endoflagelli ondeggiano attorno al corpo cellulare nello spazio periplasmatico e sono responsabili della motilità.

T. pallidum non può essere coltivato in vitro e poco si conosceva del suo metabolismo fino al sequenziamento del genoma, avvenuto nel 1998. Questa spirocheta possiede capacità metaboliche fortemente limitate, mancando dei geni richiesti per la sintesi *de novo* di molti aminoacidi, nucleotidi e lipidi. Inoltre, *T. pallidum* non possiede i geni codificanti gli enzimi del ciclo di Krebs e della fosforilazione ossidativa. Per compensare, il batterio possiede numerosi geni predisposti per codificare i vettori di aminoacidi, carboidrati e cationi. Inoltre, l'analisi del genoma e altri studi hanno rivelato l'esistenza di una famiglia di 12 geni (chiamata *tpr*) responsabili delle somiglianze con gli antigeni variabili della membrana esterna di altre spirochete. Un membro, TprK, ha alcune regioni variabili (V) che sono bersaglio per la risposta immunitaria umorale. I dati suggeriscono che durante l'infezione si verifichino modificazioni nella sequenza a livello del TprK e che queste variazioni siano un meccanismo di evasione immunologica.

Il solo ospite naturale conosciuto di *T. pallidum* è l'uomo. Molti mammiferi possono essere infettati da questo germe, ma solo l'uomo, i primati superiori e pochi animali da laboratorio sviluppano regolarmente le lesioni della lue. Ceppi virulenti di *T. pallidum* vengono cresciuti e conservati nei conigli.

EPIDEMIOLOGIA

Pressoché tutti i casi di sifilide sono secondari a contatto venereo con lesioni infettanti (cioè il sifiloma, le placche mucose, l'esantema cutaneo o i condilomi piani); modalità meno comuni di trasmissione sono date da contatti intimi non sessuali, infezione intrauterina, trasfusione ematica e trapianto d'organi.

LA SIFILIDE NEGLI STATI UNITI

Con l'avvento della terapia penicillinica il numero totale dei casi di sifilide riportati annualmente negli Stati Uniti è sceso drasticamente a 31 575 casi nel 2000, con una riduzione del 95% rispetto al 1943. Nel 2005 sono stati riportati 33 278 casi. La sorveglianza del numero dei nuovi casi di sifilide primaria e secondaria, che rappresentano il miglior indicatore di attività della malattia, ha dimostrato un andamento ciclico della durata di 7-10 anni, ciascuno caratterizzato da una rapida ascesa e caduta nell'incidenza. L'attuale incremento nella sifilide (8724 casi nel 2005) è iniziato negli Stati Uniti occidentali nel 1997 e ha colpito principalmente omosessuali maschi, molti dei quali con infezione da HIV. Questa epidemia si è diffusa alle grandi città sulla costa occidentale del Nord America e alle principali città in altre zone degli Stati Uniti. È stato ipotizzato che la regolare fluttuazione nei tassi della sifilide sia dovuta all'immunità di gregge nella popolazione suscettibile. Sebbene non vi siano dati che suggeriscano che le persone trattate per sifilide posseggano una significativa resistenza alla reinfezione, è stato riconosciuto per molti anni che le persone con sifilide non trattata sono refrattarie alla reinfezione sintomatica.

La popolazione a maggior rischio di acquisire la sifilide è cambiata nel corso del tempo, con epidemie tra gli omosessuali maschi alla fine degli an-

ni '70 e agli inizi degli anni '80, così come si osserva attualmente. L'epidemia di sifilide che raggiunse l'apice nel 1990 coinvolse soprattutto uomini e donne eterosessuali afroamericani e si concentrò principalmente nelle aree urbane, dove il rischio di infezione era significativamente correlato ai rapporti sessuali in cambio di cocaina e crack. Dal 1996 i tassi di sifilide tra gli afroamericani si sono ridotti nel tempo, pur restando più alti rispetto a quelli di altri gruppi etnici. Focolai di sifilide esistono ancora in un piccolo numero di contee nel sud degli Stati Uniti.

L'incidenza di sifilide congenita ha andamento approssimativamente parallelo a quello della sifilide nelle donne. Il numero di casi di sifilide congenita tra i bambini di età inferiore a un anno è sceso a una minimo di 107 casi nel 1978, quando la sifilide era prevalente tra gli uomini omosessuali e bisessuali, ed è poi fortemente risalito dal 1986 al 1991 durante l'epidemia nelle donne afroamericane. Nel 2005 sono stati riportati 329 casi. È importante osservare che la definizione di caso di sifilide congenita è stata ampliata nel 1989 e oggi include tutti i neonati vivi o morti nati da donne con sifilide non trattata o inadeguatamente trattata.

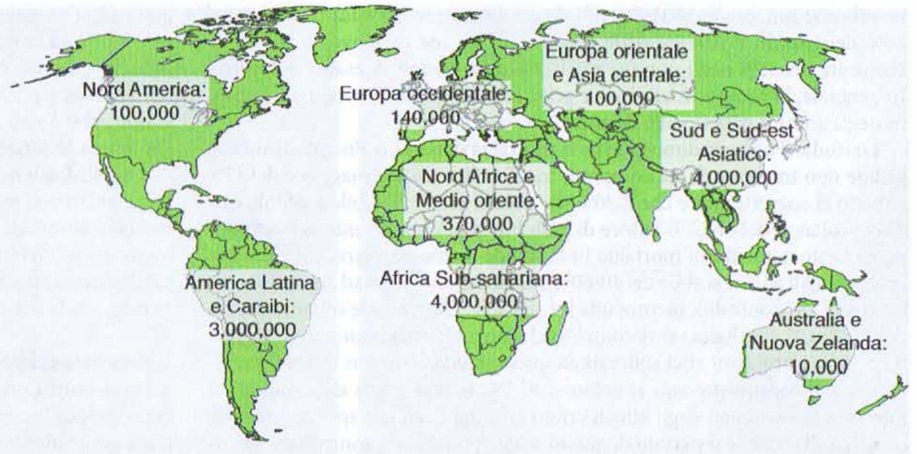


FIGURA 162-1 Stima annuale dei nuovi casi di sifilide tra gli adulti, 1999. (Per gentile concessione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.)

Da un terzo alla metà dei soggetti che abbiano avuto contatti sessuali con persone affette da sifilide si infettano. Molti dei contatti hanno già sviluppato le manifestazioni cliniche della lue al momento della prima visita medica e il 30% circa di coloro che sono apparentemente non contagiati, se esaminati entro 30 giorni dal contatto infettante, è in realtà nello stadio di incubazione della malattia e svilupperà la lue qualora non venga trattato. Perciò, il riconoscimento e il trattamento di tutti i contatti sessuali di recente esposizione sono essenziali per il controllo della sifilide. È inoltre importante l'identificazione dei soggetti infetti attraverso test sierologici nelle donne in gravidanza, persone ospedalizzate e reclute militari. Lo screening per la sifilide prematrimoniale è controverso perché il tasso di positività atteso è basso.

LA SIFILIDE NEL MONDO

La sifilide rimane un importante problema di salute globale, con una stima di circa 12 milioni di infezioni ogni anno. Le regioni più colpite comprendono l'Africa sub-sahariana, il Sud America e il Sudest asiatico (Fig.162-1). Alcuni studi africani hanno evidenziato che il tasso di sieropositività per la sifilide in gravidanza raggiunge il 30% e la sifilide congenita è responsabile del 50% delle nascite di bimbi morti. Un importante aumento nella sifilide è stato osservato negli stati indipendenti dell'ex Unione Sovietica e un elevato numero di casi è stato recentemente riportato nei paesi europei.

DECORSO NATURALE E PATOGENESI DELLA SIFILIDE NON TRATTATA

T. pallidum può penetrare rapidamente attraverso le mucose integre o la cute abrasa, raggiungendo in poche ore i linfatici e il sangue e sviluppando un'infezione sistemica con focolai metastatici molto prima che vi sia la comparsa di una lesione primaria. Il sangue di un soggetto con sifilide in incubazione è contagioso. Il tempo di replicazione di *T. pallidum* in vivo durante la fase precoce della malattia è di circa 30 ore e la durata del periodo d'incubazione è inversamente proporzionale al numero di microrganismi inoculati. Sulla base dell'inoculazione intradermica negli uomini, è stato calcolato che la dose infettante al 50% è pari a 57 organismi e che la concentrazione di treponemi raggiunge 10^7 batteri per grammo di tessuto prima della comparsa della lesione clinica. Il periodo medio di incubazione nell'uomo (circa 21 giorni) suggerisce un inoculo medio di 500-1000 organismi infettanti per l'acquisizione dell'infezione; il periodo di incubazione raramente supera le 6 settimane.

La lesione primaria si manifesta nel sito d'inoculo, generalmente perdura per 4-6 settimane e poi guarisce spontaneamente. L'esame istopatologico mostra infiltrato perivascolare, soprattutto di linfociti T CD4+ e CD8+, plasmacellule e macrofagi, con proliferazione dei capillari endoteliali e successiva occlusione dei piccoli vasi ematici. L'infiltrato cellulare mostra un profilo citochinico di tipo T_H1 con attivazione dei macrofagi. La fagocitosi di batteri opsonizzati a opera dei macrofagi attivati ne causa infine la distruzione, che determina la risoluzione spontanea dell'ulcera.

Le manifestazioni generalizzate parenchimali, costituzionali e mucocutanee di sifilide secondaria generalmente si manifestano 6-8 settimane dopo la guarigione dell'ulcera. Circa il 15% dei soggetti con sifilide secondaria presenta ancora l'ulcera in fase florida o l'ulcera in via di guarigione e gli stadi si possono sovrapporre nei soggetti con concomitante infezione da HIV. In altri pazienti le lesioni secondarie possono comparire diversi mesi dopo la guarigione del sifiloma e alcuni individui possono addirittura passare allo stadio di infezione latente senza sviluppare mai lesioni secondarie. Gli aspetti istopatologici delle lesioni cutanee maculopapulari della sifilide secondaria sono l'ipercheratosi dell'epidermide, la proliferazione capillare con rigonfiamento endoteliale a livello del derma superficiale e papille dermiche con trasmigrazione di leucociti polimorfonucleati e, nel corium più profondo, l'infiltrato perivascolare da linfociti T CD8+ e CD4+, macrofagi e plasmacellule. I treponemi sono presenti in diversi tessuti, inclusi l'umor acqueo e il liquido cefalorachidiano. L'invasione del sistema nervoso da parte di *T. pallidum* avviene durante la prima settimana o il primo mese dell'infezione, e durante la fase secondaria il liquido cefalorachidiano mostra anomalie in più del 40% dei pazienti. Epatite e glomerulonefrite membranosa da immunocomplessi sono manifestazioni relativamente rare, ma descritte in corso di sifilide precoce. Fino a un quarto dei soggetti affetti da sifilide precoce può presentare valori anormali nei test di funzionalità epatica. Una linfoadenopatia generalizzata non dolente è presente nell'85% circa di questi pazienti. Non si conosce la ragione per cui, paradossalmente, si abbia la comparsa delle manifestazioni secondarie nonostante l'elevato tasso di anticorpi nel siero diretti contro *T. pallidum* (inclusi anticorpi immobilizzanti), ma probabilmente ciò è da ricondurre alla variazione degli antigeni espressi sulla superficie. Le lesioni secondarie scompaiono entro 2-6 settimane e l'infezione entra nello stadio latente, individuabile solo con test sierologici. Prima dell'introduzione degli antibiotici, fino al 25% dei soggetti non trattati andava incontro a una o più ricadute generalizzate o localizzate in sede mucocutanea, di solito entro il primo anno. Perciò, l'identificazione e la valutazione dei contatti sessuali sono di grande importanza per i pazienti con sifilide di durata inferiore a un anno. Il rash generalizzato ricorrente è oggi raro.

Nell'era preantibiotica circa un terzo dei pazienti con sifilide latente non trattata sviluppava la malattia terziaria clinicamente manifesta. Attualmente nei paesi industrializzati il trattamento per la sifilide precoce e latente, specifico o attuato per altre ragioni, con antibiotici attivi contro *T. pallidum*, ha pressoché eliminato la malattia terziaria a eccezione dei casi di neurosifilide nei soggetti con infezione da HIV. Nel passato le manifestazioni più comuni di sifilide terziaria erano le gomme (una lesione granulomatosa generalmente benigna), la sifilide cardiovascolare (coinvolgente generalmente i vasa vasorum dell'aorta ascendente e responsabile di aneurisma) e la neurosifilide sintomatica (tabe dorsale e paralisi progressiva). Il coinvolgimento asintomatico del SNC, comunque, è ancora riscontrabile in più del 25% dei pazienti con sifilide latente tardiva. I fattori che determinano lo sviluppo di una malattia terziaria sono ancora sconosciuti.

Il decorso della lue non trattata è stato studiato retrospettivamente in un gruppo di circa 2000 pazienti con sifilide primaria o secondaria diagnosticata clinicamente (studio di Oslo, 1891-1951); lo stesso è stato stimato prospetticamente in 431 uomini di razza nera sieropositivi per lue latente di durata superiore ai 3 anni (il famoso studio di Tuskegee, 1932-1972). Nello studio di Oslo il 24% dei soggetti sviluppò delle lesioni secondarie recidivanti entro 4 anni e il 28% fu colpito, alla fine, da una o più manifestazioni della sifilide tardiva. Una sifilide cardiovascolare, inclusa l'aortite, fu messa in luce nel 10% dei casi e mai a carico di pazienti infettati prima dei 15 anni d'età; una neurolue sintomatica comparve nel 7% dei soggetti, mentre il 16% sviluppò una sifilide terziaria benigna (gomme a carico di cute,

membrane mucose e ossa). La sifilide risultò essere la causa di morte nel 15% dei maschi e nell'8% delle femmine. Una lue cardiovascolare fu riscontrata nel 35% degli uomini e nel 22% delle donne all'esame autoptico. In generale, le complicanze tardive gravi furono quasi due volte più comuni negli uomini rispetto alle donne.

Lo studio Tuskegee dimostrò che la mortalità di uomini afroamericani con sifilide non trattata e di età compresa fra 25 e 50 anni era maggiore del 17% rispetto ai soggetti sani e che il 30% dei decessi era attribuibile a sifilide cardiovascolare o del SNC. Il fattore di gran lunga più importante nel determinare questo aumento di mortalità fu la sifilide cardiovascolare. Un riscontro anatomico di aortite si ebbe nel 40-60% dei luetici sottoposti ad autopsia (contro il 15% dei controlli), mentre una lue del SNC era presente soltanto nel 4% degli infettati. Nei luetici si riscontrò anche un aumentato numero di soggetti ipertesi. I problemi etici sollevati da questo studio, iniziato in era preantibiotica ma continuato sino ai primi anni '70, hanno avuto una grande influenza sullo sviluppo degli attuali criteri etici applicati alla sperimentazione medica sull'uomo, e il ricordo di questo studio può ancora contribuire alla riluttanza con cui alcuni soggetti afroamericani partecipano alla ricerca clinica.

Questi due studi hanno dimostrato che un terzo circa dei pazienti con lue non trattata sviluppa i segni clinico-patologici di una sifilide terziaria e un quarto di essi muore in conseguenza di tale patologia; si osserva anche un aumento di mortalità non direttamente attribuibile alla lue terziaria.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sifilide primaria Il tipico sifiloma compare di norma come una papula isolata, non dolente, che va rapidamente incontro a erosione. Generalmente, anche se non sempre, essa appare dura, con una caratteristica consistenza cartilaginea alla palpazione dei bordi e della base dell'ulcera. Nei maschi eterosessuali il sifiloma è solitamente localizzato al pene (Fig. 162-2), mentre negli omosessuali esso si trova spesso nel canale anale o nel retto, nel cavo orale o sui genitali esterni. Nella donna i siti più comuni di localizzazione primaria sono la cervice uterina e le piccole labbra. In conseguenza di ciò, la lue primaria resta spesso misconosciuta negli omosessuali e nelle donne. Lesioni primarie multiple possono essere più frequenti in maschi con concomitante infezione da HIV.

Lesioni primarie atipiche sono piuttosto frequenti. L'aspetto clinico dipende sia dal numero dei treponemi inoculati sia dallo stato immunitario del paziente. Un inoculo massivo produce una lesione ulcerativa all'esame in campo oscuro in volontari non immuni, mentre in soggetti con pregressa sifilide può produrre o una piccola papula senza treponemi evidenziabili, o un'infezione asintomatica latente ma sieropositiva, oppure nessun tipo di reazione. Un inoculo modesto produce normalmente solo una lesione papulare, anche in soggetti non immuni. Perciò, anche la diagnosi di sifilide deve essere presa in considerazione nella valutazione di una lesione genitale atipica o banale negativa all'osservazione in campo oscuro. Le lesioni genitali che più comunemente devono essere differenziate da quelle della sifilide primaria includono le lesioni causate dall'infezione da HSV (vedi Cap. 172), l'ulcera molle (vedi Cap. 139) le lesioni traumatiche e la donovanosi (vedi Cap. 154). L'*herpes genitale primario* può dar luogo a un'adenopatia inguinale, ma i linfonodi appaiono dolenti e sono associati a vescicole multiple dolorose (che successivamente si ulcerano) e spesso a sintomi sistemici quali la febbre. L'*herpes genitale recidivante* inizia di norma con un grappolo di vescicole dolenti, solitamente senza adenopatia satellite. L'*ulcera molle* dà luogo a lesioni ulcerative dolenti, essudanti in superficie, non indurite e spesso multiple (vedi Fig. 139-2); l'adenopatia può essere mono- o bilaterale, è presente dolorabilità e vi può essere suppurazione. La *donovanosi*, che è rara negli Stati Uniti e in Europa, è solitamente considerata come una lesione granulomatosa, non dolente, friabile.

Una linfoadenopatia regionale (in genere inguinale), che fa la sua comparsa entro una settimana dal sifiloma, di solito accompagna la lesione primaria; i linfonodi sono duri, non suppurativi e non dolenti. L'adenopatia inguinale è bilaterale e si sviluppa sia con i sifilomi anali sia con quelli genitali esterni. Il sifiloma guarisce entro 4-6 settimane (range di 2-12 settimane), ma la linfoadenopatia può persistere anche per mesi.

Sifilide secondaria Le manifestazioni dello stadio secondario della lue sono multiformi, ma di norma comprendono la presenza di lesioni mucocutanee localizzate o diffuse e simmetriche, accompagnate da linfoadenopatia generalizzata non dolente. Lesioni primarie in via di guarigione possono essere ancora presenti nel 15% dei casi e gli stadi possono sovrapporsi più frequentemente nelle persone con concomitante infezione da HIV che in quelli senza questa coinfezione. L'eruzione cutanea consiste in lesioni maculari, papulari, papulosquamose e, talvolta, pustolose, spesso presenti contemporaneamente in una o più di queste forme. L'eruzione può essere molto sfumata e il 25% circa dei pazienti con un rash riconoscibile può essere inconsapevole di avere manifestazioni cutanee. Le lesioni iniziali sono rosso pallido o rosa, non pruriginose, costituite da singole macule distribuite sul tronco e sugli arti prossimali; queste macule progrediscono a lesioni papulari (Fig. 162-3), che sono distribuite ampiamente e che frequentemente coinvolgono il palmo delle mani e la pianta dei piedi (Fig 162-4, a sinistra). Occasionalmente si possono osservare gravi lesioni necrotiche (*lue maligna*). Il coinvolgimento dei follicoli piliferi può determinare alopecia irregolare del cuoio capelluto, delle sopracciglia o della barba fino al 5% dei soggetti.

Nelle parti calde-umide del corpo (generalmente la regione perianale, la vulva e lo scroto), le papule possono allargarsi e produrre nel 10% dei pazienti con sifilide secondaria lesioni altamente contagiose estese, umide, rosa o grigio-bianche (*condilomi piani*). Erosioni mucose superficiali (*placche mucose*) si presentano nel 10-15% dei pazienti e generalmente coinvolgono la mucosa orale o genitale (Fig. 162-4, a destra). La tipica placca mucosa è un'erosione non dolente, di colore grigio argento, circondata da un alone periferico rosso.

I sintomi costituzionali che possono accompagnare o precedere la sifilide secondaria includono faringodinia (15-30%), febbre (5-8%), perdita di peso (2-20%), malessere (25%), anoressia (2-10%), cefalea (10%) e meningismo (5%). La *meningite acuta* si presenta solo nell'1-2% dei casi, ma la concentrazione cellulare e proteica nel liquido cerebrospinale aumenta in più del 30% dei casi. *T. pallidum* è stato anche isolato nel liquor di soggetti con sifilide primaria e secondaria nel 30% e più dei casi; l'isolamento positivo coincide spesso ma non smpre con altre anomalie del liquor.

Altre complicanze meno comuni della lue secondaria sono rappresentate da epatite, nefropatia, coinvolgimento del tratto gastrointestinale (gastrite ipertrofica, proctite a chiazze o lesioni produttive retto-sigmoidee), artrite e periostite. I reperti oculari suggestivi di lue secondaria includono alterazioni pupillari, neurite ottica e la classica irite o uveite. La diagnosi di sifi-

FIGURA 162-2 **Sifilide primaria** con un'ulcera.

FIGURA 162-3 **Sifilide secondaria.** Eruzione papulo-squamosa sul tronco.

lide secondaria è presa in considerazione solo nei pazienti affetti che non hanno risposto al trattamento steroideo. L'uveite anteriore è stata segnalata nel 5-10% dei pazienti con sifilide secondaria e *T. pallidum* è stato dimostrato nell'umor vitreo di tali pazienti. Nella sifilide è comune il coinvolgimento epatico, che pur essendo solitamente asintomatico, in almeno il 25% dei pazienti presenta test di funzionalità epatica alterati. *L'epatite franca* si contraddistingue per l'insolita elevazione della fosfatasi alcalina e per un aspetto istologico aspecifico, differente da quello dell'epatite virale, caratterizzato da flogosi moderata con granulociti e linfociti, alterazioni epatocellulari e assenza di colestasi. *L'interessamento renale* generalmente origina dal deposito di immunocomplessi glomerulari, e causa proteinuria associata a sindrome nefrosica acuta o raramente glomerulonefrite emorragica. Come nella sifilide primaria, le manifestazioni della stadio secondario solitamente si risolvono spontaneamente nell'arco di 1-6 mesi.

FIGURA 162-4 Sifilide secondaria. ***A sinistra:*** papule sui palmi delle mani. ***A destra:*** placche mucose sulla lingua. (Per cortese concessione di Ron Rodddy.)

Sifilide latente Una diagnosi di sifilide latente viene posta in presenza di un test treponemico specifico positivo, con esame del liquor normale e in assenza di manifestazioni cliniche di lue. La diagnosi viene spesso sospettata sulla base di un'anamnesi positiva per lesioni primarie e secondarie, per una esposizione al contagio o per una gravidanza conclusasi con la nascita di un bambino affetto da lue congenita. Un test sierologico precedentemente negativo o un'anamnesi positiva per lesioni o esposizione possono aiutare a stabilire la durata dell'infezione latente, il che è un importante fattore per la scelta di un'appropriata terapia. La *sifilide latente precoce* è limitata al primo anno dopo l'infezione, mentre la *sifilide latente tardiva* è definita come di durata superiore o uguale a un anno (o di durata sconosciuta). *T. pallidum* può ancora invadere il torrente ematico in maniera intermittente durante lo stadio latente e le donne in gravidanza con sifilide latente potrebbero trasmettere l'infezione al feto in utero. Sono descritti anche casi di sifilide acquisiti attraverso le trasfusioni di sangue o da donazioni di organi da soggetti con sifilide latente. Si riteneva in passato che la sifilide latente tardiva potesse avere tre possibili evoluzioni: 1) infezione persistente per tutta la vita; 2) sviluppo di sifilide tardiva; 3) risoluzione spontanea, con conversione dei test sierologici a negatività. Al contrario vi è oggi evidenza che, utilizzando test anticorpali treponemici più sensibili, raramente, se non mai, vi sia la negativizzazione anticorpale in assenza di trattamento. Sebbene la progressione a sifilide tardiva clinicamente evidente sia oggi molto rara, la possibilità di guarigione spontanea è dubbia.

Coinvolgimento del SNC Tradizionalmente, la neurosifilide è stata considerata una manifestazione tardiva di sifilide, ma questa interpretazione è imprecisa. La sifilide del SNC rappresenta un *continuum* che comprende l'invasione precoce (generalmente nelle prime settimane o mesi dall'infezione), il coinvolgimento asintomatico per mesi e anni e, in alcuni casi, lo sviluppo di manifestazioni neurologiche precoci o tardive.

NEUROSIFILIDE ASINTOMATICA La diagnosi di neurosifilide asintomatica viene posta in soggetti che non manifestano sintomi e segni neurologici, ma che presentano alterazioni del liquido cefalorachidiano, includenti pleiocitosi con cellule mononucleate, aumentata concentrazione proteica o positività del test di flocculazione su vetrino (*Venereal Disease Research Laboratory*, VDRL). Alcune alterazioni sono state riscontrate in più di un quarto dei pazienti con sifilide latente non trattata e questi pazienti sono a rischio di sviluppo di complicanze neurologiche. Nella sifilide primaria e secondaria tali alterazioni possono essere riscontrate nel 40% dei pazienti non trattati e nel 30% dei pazienti viene isolato *T. pallidum* dal liquor anche in assenza di altre alterazioni liquorali. Benché siano incerte le implicazioni terapeutiche di questi aspetti della sifilide precoce, è logico concludere che anche i pazienti con sifilide precoce che abbiano tali segni presentano di fatto una neurosifilide asintomatica e dovrebbero ricevere un trattamento per tale patologia. Nei soggetti con neurosifilide asintomatica non trattata la probabilità complessiva di sviluppare una neurosifilide clinicamente manifesta è del 20% circa nei successivi 10 anni, aumentando però con il passare del tempo. Questa probabilità è particolarmente elevata nei pazienti con pleiocitosi o proteinorrachia nettamente aumentata. I pazienti con sifilide latente non trattata e senza alterazioni liquorali probabilmente non sono a rischio di un futuro sviluppo di neurolue. In uno studio, la neurosifilide è stata associata a un titolo di reagina plasmatica rapida (RPR) superiore a 1,32, indipendentemente dallo stadio clinico o dell'infezione da HIV.

NEUROSIFILIDE SINTOMATICA Sebbene siano comuni quadri clinici misti, le principali categorie cliniche in cui si classifica la neurolue sintomatica sono la lue meningea, quella meningovascolare e quella parenchimatosa. Quest'ultima comprende la paralisi progressiva e la tabe dorsale. L'intervallo che va dall'infezione alla comparsa dei sintomi è inferiore a un anno per la sifilide meningea, da 5 a 10 anni per quella meningovascolare, di 20 anni per la paralisi progressiva e di 25-30 anni per la tabe dorsale. Tuttavia, molti pazienti con neurolue sintomatica, specie dopo l'introduzione degli antibiotici, non presentano un quadro clinico classico, ma piuttosto sindromi miste, sfumate o incomplete.

La *sifilide meningea* può interessare sia il cervello sia il midollo spinale e i pazienti presentano cefalea, nausea, vomito, rigidità nucale, coinvolgimento e paralisi dei nervi cranici, convulsioni e alterazioni dello stato mentale. Questa condizione può essere concomitante o può seguire lo stadio secondario. I pazienti che presentano uveite o irite spesso hanno una sifilide meningea.

La *sifilide meningovascolare* comporta un'infiammazione diffusa della pia e dell'aracnoide, associata a un coinvolgimento arterioso, focale o disseminato, dei vasi di piccolo, medio e grande calibro. La presentazione clinica più frequente è quella di un ictus cerebrale a carico dell'arteria cerebrale media, che compare in un adulto relativamente giovane; tuttavia, contrariamente a quanto accade nei comuni e improvvisi eventi cerebrovascolari su base trombotica o embolica, la lue meningovascolare si presenta spesso dopo una fase prodromica di tipo encefalitico subacuto, con cefalea, vertigini, insonnia e alterazioni della psiche, seguita poi da una sindrome vascolare gradualmente progressiva.

Le manifestazioni della *paralisi progressiva* riflettono un danno tardivo parenchimale diffuso e includono le alterazioni riassunte mnemonicamente nell'acronimo *paresis*: personalità; affettività; riflessi iperattivi; eye (occhio, cioè pupilla di Argyll Robertson); sensorio (illusioni, deliri, allucinazioni); intelletto (diminuzione della memoria recente, delle capacità di calcolo, di giudizio, di autovalutazione); speech (cioè parola). La *tabe dorsale* è anche una manifestazione tardiva della sifilide che presenta sintomi e segni conseguenti a una demielinizzazione delle colonne posteriori del midollo spinale, delle radici dorsali e dei gangli radicolari dorsali dei nervi spinali. I sintomi comprendono una deambulazione atassica, a gambe larghe e appoggiando il piede con forza, parestesie, disturbi vescicali, impotenza, areflessia, perdita del senso di posizione, dolori viscerali e sensazioni di bruciore. Come conseguenza della diminuita sensibilità dolorifica, si possono sviluppare una degenerazione trofica articolare (articolazioni di Charcot) e ulcere perforanti del piede. La pupilla di Argyll Robertson, presente sia nella tabe dorsale che nella paralisi progressiva, è una pupilla piccola e irregolare che reagisce all'accomodazione ma non alla luce. Associata alla tabe si osserva, spesso, anche *atrofia ottica*.

Altre manifestazioni della sifilide tardiva La malattia infiammatoria lentamente progressiva che conduce alle manifestazioni della lue terziaria inizia precocemente nel corso della patogenesi della sifilide, sebbene tali manifestazioni possano restare clinicamente inapparenti per anni. L'aortite luetica precoce si rende evidente non appena scompaiono le lesioni seconda-

rie; i treponemi che innescano lo sviluppo delle gomme possono essersi disseminati nel tessuto anni prima.

SIFILIDE CARDIOVASCOLARE Le manifestazioni cardiovascolari, che si presentano generalmente 10-40 anni dopo l'infezione, sono attribuibili a endoarterite obliterante dei vasa vasorum, la cui funzione è il rifornimento ematico dei grossi vasi. Tale condizione determina l'aortite non complicata, il rigurgito aortico, l'aneurisma sacculare (generalmente dell'aorta ascendente) o la stenosi dell'ostio coronarico. Nell'era preantibiotica le complicanze cardiovascolari sintomatiche si sviluppavano in circa il 10% dei soggetti con sifilide latente non trattata, sebbene l'aortite da sifilide sia stata riscontrata all'autopsia in circa metà di uomini afroamericani con sifilide non trattata. Oggi questa forma di sifilide latente tardiva raramente si riscontra nei Paesi industrializzati.

Un'aortite luetica asintomatica può essere sospettata in vita qualora si dimostri radiologicamente una calcificazione lineare dell'aorta ascendente, poiché raramente l'arteriosclerosi produce questo segno. Gli aneurismi luetici sono di norma sacciformi, talvolta fusiformi e non diventano dissecanti. Il 10% circa di essi può interessare anche l'aorta addominale.

SIFILIDE TARDIVA BENIGNA (GOMMA) Le gomme sono generalmente lesioni solitarie di diametro variabile (da microscopico a vari centimetri). L'esame istologico mostra un'infiammazione granulomatosa, con un'area centrale di necrosi dovuta all'endoarterite obliterante. Sebbene raramente dimostrato microscopicamente, *T. pallidum* è stato segnalato in queste lesioni e il trattamento con penicillina determina una rapida risoluzione, confermando lo stimolo treponemico per l'infiammazione. Sedi frequenti di interessamento sono la cute e il sistema scheletrico; comunque ogni organo può essere coinvolto. Le gomme della cute determinano lesioni nodulari o ulcerative con indurimento, non dolenti, che possono ricordare altre condizioni granulomatose croniche, quali la tubercolosi, la sarcoidosi, la lebbra e infezioni fungine profonde. Le gomme dello scheletro si localizzano con maggiore frequenza alle ossa lunghe degli arti inferiori, sebbene in realtà qualsiasi osso possa essere colpito. Quando il processo è sufficientemente avanzato da produrre alterazioni radiologiche, si osservano anche periostite e osteite distruttiva o sclerosante. Le gomme delle prime vie aeree possono provocare la perforazione del setto nasale o del palato.

Sifilide congenita La trasmissione di *T. pallidum* da una donna con sifilide al feto attraverso la placenta può avvenire in ogni stadio della gravidanza, ma il danno fetale generalmente non si sviluppa fino dopo il quarto mese di gestazione, quando la competenza immunitaria fetale comincia a svilupparsi. Questo *timing* suggerisce che la patogenesi della sifilide congenita dipenda dalla risposta immunitaria dell'ospite piuttosto che da un effetto tossico diretto di *T. pallidum.* Il rischio di infezione fetale in caso di sifilide materna precoce non trattata è circa del 75-95%, e si riduce al 35% circa per la sifilide materna di durata superiore ai 2 anni. Il trattamento adeguato della madre prima della 16ª settimana di gravidanza dovrebbe prevenire il danno fetale, e il trattamento della madre prima del terzo trimestre dovrebbe trattare adeguatamente il feto che ha acquisito l'infezione. L'infezione materna non trattata può dar luogo al 40% di aborti e nascite di feti morti (i feti nati morti sono più comuni degli aborti, dato l'inizio tardivo della patologia nel feto), a prematurità, morte neonatale o lue congenita non letale. Solo i casi fulminanti di lue congenita sono clinicamente evidenti nei bambini vivi alla nascita e questi hanno una prognosi assai grave. Il problema clinico più comune è quello di un neonato apparentemente sano nato da madre con test sierologici positivi. Indagini sierologiche di routine nei primi mesi di gravidanza sono indicate in tutte le donne, anche nelle zone a bassa prevalenza di sifilide prenatale. Nelle zone a elevata prevalenza di sifilide e in donne ad alto rischio di reinfezione è opportuno ripetere i test sierologici durante il terzo trimestre e al momento del parto. La sifilide neonatale deve essere differenziata da altre infezioni congenite generalizzate quali la rosolia, l'infezione da herpes simplex e citomegalovirus, la toxoplasmosi e, inoltre, dall'eritroblastosi fetale.

Le manifestazioni della lue congenita possono essere suddivise in tre gruppi: 1) manifestazioni precoci, che compaiono entro i primi 2 anni di vita, spesso fra le 2ª e la 10ª settimana dalla nascita, sono contagiose e ricordano la lue secondaria grave dell'adulto; 2) manifestazioni tardive, che compaiono dopo 2 anni e non sono contagiose; 3) stimmate residue della lue congenita. Il segno più precoce di lue congenita che appare 2-6 settimane dopo la nascita è di norma la rinite ("scolo catarrale nasale") (23%), subito seguita dalle altre lesioni monocutanee (35-41%), quali bolle (pemfigo luetico), vescicole, desquamazione superficiale, petecchie e, più tardivamente, lesioni papulosquamose, chiazze mucose e condilomi piani. Le manifestazioni precoci più comuni sono le alterazioni ossee (61%) quali l'osteocondrite, l'osteite e la periostite rilevabili all'esame radiologico. Sono comuni inoltre l'epatosplenomegalia (50%), la linfoadenomegalia (32%), l'anemia (34%), l'ittero (30%), la trombocitopenia e la leucocitosi. *T. pallidum* può essere isolato dal liquido cefalorachidiano nel 22% dei neonati infetti non precedentemente esposti ad antibiotici.

La lue congenita tardiva non trattata dopo i 2 anni di età è subclinica nel 60% dei casi; nei casi restanti lo spettro delle manifestazioni cliniche differisce per alcuni aspetti da quello della sifilide tardiva acquisita nell'adulto. Per esempio, le lesioni cardiovascolari compaiono raramente in corso di sifilide congenita tardiva, mentre è assai più frequente la cheratite interstiziale che compare fra i 5 e i 25 anni d'età. Altre manifestazioni associate sono la sordità da deficit dell'ottavo paio dei nervi cranici e l'artropatia ricorrente: il versamento bilaterale al ginocchio è conosciuto come *artrite di Clutton*. Una neurosifilide asintomatica è presente in circa un terzo dei soggetti non trattati, mentre una neurolue clinicamente evidente si manifesta in un quarto circa dei pazienti non trattati di età superiore ai 6 anni. Una periostite con gomme si verifica tra i 5 e i 20 anni d'età e, come nella lue non venerea endemica dell'infanzia, tende a provocare lesioni distruttive del palato e del setto nasale.

Le stimmate caratteristiche della sifilide congenita comprendono i *denti di Hutchinson*, che corrispondono agli incisivi mediali superiori con incisure centrali, ampiamente spaziati, nonché i molari "a mora", cioè con cuspidi multiple (invece delle solite quattro) e poco sviluppate, oltre a naso a sella e tibia "a sciabola".

ESAMI DI LABORATORIO

Dimostrazione di *T. pallidum* *T. pallidum* non può essere isolato in coltura. Storicamente, la microscopia in campo oscuro e l'immunofluorescenza diretta su tessuto sono state usate per identificare la spirocheta in campioni ottenuti da lesioni umide come ulcere o condilomi piani, ma questi test sono attualmente raramente disponibili, a eccezione dei laboratori di ricerca. Sono stati sviluppati test di PCR più sensibili, ma non sono commercialmente disponibili.

T. pallidum può essere evidenziato nei tessuti con appropriate colorazioni argentiche, che vanno però interpretate con cautela poiché si osservano spesso artefatti che ricordano il treponema. I treponemi tissutali possono essere dimostrati nei tessuti in modo più affidabile nei laboratori di ricerca mediante PCR, o con immunofluorescenza o tecniche immunoistochimiche utilizzando anticorpi monoclonali o policlonali specifici per *T. pallidum*.

Test sierologici per la sifilide Esistono due tipi di esami sierologici per la sifilide: quelli non treponemici e quelli treponemici. Entrambi i test sono positivi in soggetti con qualsiasi tipo di infezione treponemica, come framboesia, mal del Pinto e sifilide endemica.

I test anticorpali non treponemici più utilizzati per la diagnosi di sifilide sono il test della reagina plasmatica rapida (RPR) e il test su vetrino VDRL i quali misurano gli anticorpi IgG e IgM diretti contro cardiolipina-lecitina-colesterolo. L'esame RPR è più facile da eseguire e utilizza siero non riscaldato; è il test di scelta per la diagnosi sierologica rapida in clinica; può essere automatizzato. Il test VDRL rimane comunque il test di riferimento per il liquido cefalorachidiano.

I test RPR e VDRL sono ugualmente sensibili e possono essere usati per lo screening iniziale o per la quantificazione del titolo anticorpale del siero. Il titolo riflette l'attività della malattia. I titoli aumentano nella fase evolutiva della sifilide primaria, superando il valore di 1:32 o più elevato nella malattia secondaria. Una sua diminuzione persistente di due diluizioni (di quattro volte) o più fornisce la prova di un'adeguata risposta terapeutica dopo il trattamento della lue precoce. I titoli VDRL non corrispondono a quelli RPR; ne consegue che l'accertamento sequenziale del titolo anticorpale (eseguito per monitorare la risposta terapeutica) deve sempre impiegare lo stesso tipo di esame.

I test treponemici misurano gli anticorpi nei confronti di antigeni nativi o ricombinanti di *T. pallidum.* Questi includono il test con anticorpi fluorescenti treponemici previo adsorbimento (*fluorescent treponemal antibody-absorbed*, FTA-ABS) e numerosi test di agglutinazione. La microagglutinazione per *T. pallidum* (MHA-TP) è stata sostituita dal test Serodia TP-PA (Fujirebio, Tokyo), il quale è più sensibile per la diagnosi di sifilide primaria. Un altro test di emoagglutinazione, il TPHA (*T. pallidum hemagglutination test*) è ampiamente usato in Europa, ma non negli Stati Uniti. Quando utilizzati per confermare il risultato positivo di un test non treponemico, i test treponemici hanno un elevato valore predittivo positivo per la diagnosi di sifilide. Nello screening, comunque, tali test danno risultati falsamente positivi nell'1-2% dei casi. Anche nuovi test EIA/ELISA sono stati approvati come test di conferma.

TABELLA 162-1 SENSIBILITÀ DEI TEST SIERODIAGNOSTICI NELLA SIFILIDE NON TRATTATA

	Percentuale media di positività (range) in relazione allo stadio della malattia[b]			
Test[a]	Primaria	Secondaria	Latente	Terziaria
VDRL, RPR	78 (74-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)
FTA-ABS	84 (70-100)	100	100	96
TP-PA[c]	89	100	100	NA

[a] La specificità per ognuno di questi test va dal 94 al 99%.
[b] Negli studi dei CDC (Centers for Disease Control and Prevention).
[c] Numeri limitati di sieri sono stati valutati tramite TP-PA.
Fonte: Larsen SA et al., *Clin Microbiol Rev* 8:1, 1995; con modifiche; e V Pope et al., *J Clin Microbiol* 38:2543, 2000.

Recentemente notevole interesse è stato rivolto ai test rapidi basati su tecniche immunocromatografiche, che possono essere utilizzati sul campo o nei Paesi a risorse limitate.

Le sensibilità relative dei test standard per la sifilide non trattata sono mostrati nella **tabella 162-1**. Tutti i test possono essere non reattivi nella sifilide precoce primaria, sebbene i test treponemici abbiano una sensibilità lievemente maggiore durante tale stadio. Tutti i test sono reattivi nella sifilide secondaria. Meno dell'1% dei soggetti con sifilide secondaria ha un VDRL negativo o debolmente positivo impiegando il siero non diluito. La reazione si positivizza diluendo il siero, a causa del fenomeno della *prozona*. Mentre i titoli dei test non treponemici tendono a ridursi fino alla negativizzazione dopo la terapia per la sifilide precoce, i test treponemici rimangono spesso reattivi dopo il trattamento e non sono di aiuto nel determinare lo stato di infezione nei soggetti con precedente diagnosi di sifilide.

Per ragioni pratiche, la maggior parte dei medici deve acquisire familiarità con i tre modi di utilizzo delle sierologie per sifilide: 1) screening o diagnosi di infezione (RPR o VDRL); 2) misurazione quantitativa degli anticorpi per valutare l'attività della sifilide o per monitorare la risposta alla terapia (RPR o VDRL); e 3) confermare la diagnosi di sifilide in un paziente con un test RPR o VDRL reattivo (FTA-ABS o Serodia TP-PA).

Il test IgM non è utile per la diagnosi di sifilide nell'adulto. Inoltre, non sono raccomandati i test IgM commercialmente disponibili per la valutazione di neonati con sospetta sifilide congenita.

Test sierologici per sifilide falsi-positivi Gli antigeni lipidici dei test non treponemici sono stati trovati nei tessuti umani e i test possono essere reattivi (generalmente con titoli ≤1: 8) nelle persone senza infezione treponemica. Tra i pazienti selezionati sulla base dei fattori di rischio, del sospetto clinico o della storia di esposizione, meno dell'1% dei test reattivi sono falsamente positivi. I moderni test VDRL e RPR hanno una specificità del 97-99% e le reazioni false-positive si osservano quasi esclusivamente in soggetti con malattie autoimmunitarie o nei tossicodipendenti per via endovenosa. La prevalenza di risultati falsamente positivi aumenta con l'avanzare dell'età, avvicinandosi al 10% tra le persone con più di 70 anni. In un paziente con un test non treponemico falsamente positivo, la sifilide è esclusa da un test treponemico non reattivo.

Valutazione della neurosifilide Il coinvolgimento del SNC viene diagnosticato tramite esame del liquor in presenza di pleiocitosi (>5 globuli bianchi/mm^3), aumento delle concentrazione proteica (>45 mg/dl) o reattività alla VDRL. Anomalie del liquor possono essere riscontrate in più del 40% dei casi di sifilide primaria o secondaria e nel 25% dei casi di sifilide latente. In soggetti asintomatici sieropositivi da lungo tempo, i reperti ottenibili dalla puntura lombare sono piuttosto scarsi. *T. pallidum* è stato isolato in più del 30% dei pazienti con sifilide primaria e secondaria, ma raramente negli individui con sifilide latente. La dimostrazione del treponema nel liquor si associa spesso ad alterazioni del liquor stesso. I germi possono essere tuttavia isolati da pazienti senza pleiocitosi o protidorrachia elevata. Prima dell'avvento della penicillina, il rischio di sviluppare neurosifilide sintomatica era approssimativamene proporzionale al livello di alterazioni del liquor. L'esame del liquor è raccomandato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nella valutazione di qualunque paziente sieropositivo con segni e sintomi neurologici od oftalmici, pazienti con altra forma di sifilide tardiva, casi di sospetto fallimento terapeutico e pazienti HIV-positivi con sifilide latente tardiva non trattata di durata sconosciuta. Queste raccomandazioni non prendono in considerazione la possibilità che una neurosifilide asintomatica sia presente in un dato soggetto affetto da lue secondaria o latente precoce. Poiché la terapia standard con penicillina G benzatina (benzatina benzilpenicillina) per la sifilide precoce non è in grado di raggiungere livelli treponemicidi nel liquor, alcuni esperti suggeriscono la rachicentesi nella sifilide precoce in pazienti HIV-positivi o con titoli non treponemici superiori a 1:32.

Il test VDRL sul liquor è altamente specifico ma relativamente poco sensibile e può risultare negativo anche nei casi di neurolue progressiva sintomatica. La più alta sensibilità si riscontra nella sifilide meningovascolare e nella paralisi progressiva ed è minore nella neurosifilide asintomatica e nella tabe dorsale. In tutti gli stadi della malattia, il test FTA senza adsorbimento effettuato sul liquor è positivo in misura ben maggiore del VDRL, ma la reattività FTA può riflettere un trasferimento passivo di anticorpi dal siero al liquor. Tuttavia, il reperto di un liquor FTA-negativo esclude la diagnosi di neurosifilide.

Valutazione della sifilide nei pazienti con infezione da HIV Dal momento che le persone a più alto rischio per la sifilide sono anche quelle esposte a un rischio maggiore di infezione da HIV, queste due infezioni frequentemente coesistono nello stesso paziente. È stato provato che la sifilide e altre malattie ulcerative genitali possono costituire importanti fattori di rischio per l'acquisizione e la trasmissione dell'infezione da HIV.

Le manifestazioni della sifilide possono essere alterate nei pazienti con concomitante infezione da HIV; in questi pazienti sono stati riportati numerosi casi di recidive neurologiche dopo terapia standard. *T. pallidum* è stato isolato dal liquor di parecchi pazienti dopo una terapia per sifilide precoce condotta con penicillina G benzatina. Un recente studio americano multicentrico sulla sifilide precoce ha evidenziato che la risposta terapeutica alla terapia era simile nei soggetti con e senza infezione da HIV, anche se lo studio non possedeva sufficiente potenza statistica per escludere un effetto dell'HIV; inoltre, il 41% dei soggetti è stato perso al follow-up. Il fallimento terapeutico definito sierologicamente si è verificato più comunemente tra i pazienti HIV-positivi che tra gli individui senza questa coinfezione. Questo studio ha confermato l'elevata frequenza con cui si verifica l'invasione del sistema nervoso centrale nella sifilide precoce e la persistenza di *T. pallidum* dopo la terapia standard: prima della terapia *T. pallidum* era identificabile nel liquido cefalorachidiano di 11 pazienti HIV-positivi su 43 e di 21 pazienti non infettati da HIV su 88; 35 sono stati sottoposti a rachicentesi (puntura lombare) dopo la terapia (alcuni HIV-positivi e altri no); nel liquor di 7 di questi è stato ancora identificato *T. pallidum*.

Non vi è una chiara evidenza clinica del fatto che la sensibilità dei test per la sifilide differisca nei soggetti HIV-positivi e non sieropositivi. I titoli sierologici sembrano diminuire più lentamente nei soggetti HIV-positivi. Il significato clinico di questa osservazione non è del tutto chiaro.

Le persone con recente diagnosi d'infezione da HIV devono essere sottoposte a indagini per la sifilide; d'altro canto, a tutti i pazienti con nuova diagnosi di sifilide dovrebbe essere offerto il test per l'HIV. Attualmente alcuni specialisti, persuasi dai dati di persistenza di *T. pallidum* nel liquor di soggetti con infezione da HIV dopo terapia standard per la sifilide precoce, raccomandano l'esame del liquido cefalorachidiano per evidenziare la presenza di neurosifilide in tutti i pazienti che presentano la coinfezione, indipendentemente dallo stadio clinico della sifilide, riservando il trattamento per la neurosifilide ai pazienti nel cui liquor vengano evidenziate alterazioni. Altri non consigliano lo studio di routine del liquido cefalorachidiano per i pazienti con infezione concomitante da HIV e sifilide precoce, ritenendo che la terapia standard sia sufficiente. Il controllo sierologico dopo il trattamento è importante in tutti i pazienti con sifilide, particolarmente in quelli che sono anche infetti da HIV.

T SIFILIDE

TRATTAMENTO DELLA SIFILIDE ACQUISITA Le linee guida dei CDC del 2006 per il trattamento della sifilide sono riassunte nella **tabella 162-2** e discusse di seguito. La penicillina G è il farmaco di scelta per tutti gli stadi della sifilide. *T. pallidum* viene ucciso da concentrazioni molto basse di penicillina G; è tuttavia necessario un lungo periodo di esposizione alla penicillina, a causa della bassa velocità di moltiplicazione di questi microrganismi. L'efficacia della penicillina per la sifilide rimane ancora inalterata dopo 60 anni di utilizzo. Altri antibiotici efficaci nella sifilide comprendono le tetracicline, l'eritromicina e le cefalosporine. Gli aminoglicosidi e la spectinomicina inibiscono *T. pallidum* solo a dosaggi molto elevati e i sulfamidici e i chinoloni non sono attivi. L'azitromicina aveva sollevato aspettative come farmaco efficace per via orale contro *T. pallidum*; tuttavia studi recenti hanno documentato fallimenti clinici associati a una mutazione nel gene 23S rRNA noto per conferire resistenza ai macrolidi. I ceppi che presentano questa mutazione sono presenti in più del 50% dei recenti isolati da Seattle e San Francisco. In contrasto, uno studio in corso sull'utilizzo di una dose singola di azitromicina per la sifilide precoce in Madagascar e in nu-

TABELLA 162-2 SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI PER LA SIFILIDE[a]

Stadio della sifilide	Pazienti senza allergia alla penicillina	Pazienti con allergia confermata alla penicillina
Primario, secondario o latente precoce	Penicillina G benzatina (2,4 milioni di unità in dose singola i.m.)	Tetraciclina (500 mg per os 4 volte al giorno) o doxiciclina (100 mg per os 2 volte al giorno) per 2 settimane
Latente tardivo (o latente di durata non definita), cardiovascolare, terziario benigno	Rachicentesi *Liquor normale*: penicillina G benzatina (2,4 milioni di unità i.m. alla settimana per 3 settimane) *Liquor patologico*: trattare come neurolue	Rachicentesi *Liquor normale e pazienti HIV-negativi*: tetraciclina (500 mg per os 4 volte al giorno) o doxiciclina (100 mg per os 2 volte al giorno) per 4 settimane *Liquor normale e pazienti HIV-positivi*: desensibilizzazione e trattamento con penicillina se l'aderenza non può essere garantita *Liquor patologico*: trattare come neurolue
Neurosifilide (asintomatica oppure sintomatica)	Penicillina G acquosa cristallina (18-24 milioni di unità/die e.v. somministrati in 3-4 milioni di unità ogni 4 ore o in infusione continua per 10-14 giorni) *oppure* Penicillina G procaina in soluzione acquosa (2,4 milioni di unità/die i.m.) più probenecid per os (500 mg 4 volte al giorno), entrambi per 10-14 giorni	Desensibilizzante e trattamento con penicillina
Sifilide in gravidanza	In base allo stadio	Desensibilizzazione e trattamento con penicillina

[a] Vedi il testo per la discussione relativa alla rachicentesi e alla terapia della sifilide nei soggetti con infezione da HIV.
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 2006.

merose zone degli Stati Uniti orientali non ha documentato fallimenti terapeutici. La prevalenza di ceppi resistenti varia perciò in base alla localizzazione geografica. In tutti i casi, un attento follow-up deve essere assicurato per tutti i pazienti trattati per sifilide con azitromicina.

Pazienti con sifilide precoce e loro contatti La penicillina G benzatina è l'agente più utilizzato per il trattamento della sifilide precoce; si raccomanda una dose singola da 2,4 milioni di unità. Il trattamento preventivo è inoltre raccomandato per i soggetti che sono stati esposti alla sifilide nei 3 mesi precedenti. *I regimi terapeutici raccomandati per il trattamento preventivo sono gli stessi consigliati per la sifilide precoce.*

La penicillina G benzatina cura più del 95% dei casi di sifilide precoce. Sono state osservate ricadute dopo terapia con penicillina G benzatina in pazienti con infezione da HIV e sifilide precoce. Poiché il rischio di una recidiva della neurosifilide è più alto nei pazienti con infezione da HIV, secondo alcuni esperti è opportuno effettuare l'esame del liquor in ogni soggetto HIV-positivo con infezione luetica a qualsiasi stadio, in particolare se il titolo RPR o VDRL è ≥32; se vi 'è una qualche evidenza di neurolue deve essere intrapreso un rattamento appropriato.

Sifilide tardiva e latente tardiva Il paziente deve essere trattato per neurosifilide se il liquor presenta anomalie. Se il liquido cerebrospinale è normale, il trattamento raccomandato è con penicillina G benzatina (7,2 milioni di unità totali; Tab. 162-2). La risposta clinica della sifilide terziaria benigna alla penicillina di solito è sorprendente; tuttavia, la risposta della lue cardiovascolare alla terapia non è così eclatante, poiché l'aneurisma aortico e l'insufficienza aortica non possono essere corretti dalla terapia antibiotica.

Pazienti allergici alla penicillina Per i pazienti con sifilide allergici alla penicillina è raccomandato un ciclo di terapia di 2 settimane (sifilide precoce) o di 4 settimane (sifilide tardiva o latente tardiva) con doxiciclina o tetraciclina. Tali regimi sembrano essere efficaci nella sifilide precoce, ma non sono stati valutati per la sifilide tardiva o latente tardiva e l'aderenza può essere problematica. Studi limitati suggeriscono che il ceftriaxone (1 g/die, i.m. o e.v., per 8-10 giorni) è efficace nella sifilide precoce. Tali regimi alternativi alla penicillina non sono stati attentamente valutati nei soggetti con infezione da HIV e dovrebbero essere utilizzati con cautela. Se non possono essere assicurati una buona compliance e un follow-up, i soggetti con infezione da HIV con sifilide tardiva o latente tardiva allergici alle penicilline devono essere desensibilizzati e trattati con penicillina.

Neurosifilide La penicillina G benzatina somministrata alla dose totale fino a 7,2 milioni di unità non determina concentrazioni misurabili di penicillina G nel liquido cerebrospinale e non dovrebbe essere utilizzata per il trattamento della neurosifilide. La neurosifilide asintomatica può recidivare dopo trattamento con penicillina benzatina e il rischio di recidiva può essere maggiore nei soggetti con infezione da HIV. La somministrazione per via endovenosa di penicillina G acquosa cristallina alle dosi raccomandate si pensa assicuri concentrazioni treponemicide di penicillina G nel liquido cefalorachidiano. La risposta clinica alla terapia con penicillina per la sifilide meningea è importante, ma il trattamento della neurosifilide con danno parenchimale preesistente può solo arrestare la progressione della malattia.

Alcune recenti pubblicazioni hanno riportato il fallimento neurologico anche dopo alte dosi di penicillina per via endovenosa per la neurosifilide nei soggetti con infezione da HIV. Non sono state prese in esame terapie alternative, ma è essenziale seguire attentamente i pazienti dopo la terapia e, se necessario, ripetere il trattamento.

Non vi sono dati a sostegno dell'utilizzo di antibiotici diversi dalla penicillina G nel trattamento della neurosifilide. Nei pazienti con allergia alla penicillina, dimostrata tramite test cutanei, il regime raccomandato consiste nella desensibilizzazione e nel trattamento con penicillina.

Trattamento della sifilide in gravidanza Ogni donna gravida, al momento della prima visita prenatale, dovrebbe essere sottoposta a un test non treponemico per la lue e le donne ad alto rischio per malattie a trasmissione sessuale dovrebbero ripetere questo test durante il terzo trimestre e al momento del parto. Nelle pazienti gravide non trattate con sospetto di sifilide sono essenziali la rapida valutazione e il trattamento appropriato in rapporto allo stadio della malattia. Le pazienti devono essere avvertite del rischio di una reazione di Jarisch-Herxheimer, in cui spesso si verificano lievi contrazioni premature e raramente anche parto prematuro.

La terapia penicillinica è la sola raccomandata per la sifilide in gravidanza. Se la paziente ha un'allergia alla penicillina ben documentata, è necessario procedere alla desensibilizzazione e al trattamento con penicillina secondo le linee guida di terapia dei CDC del 2006. Dopo il trattamento, un test non treponemico quantitativo deve essere ripetuto mensilmente per tutta la gravidanza per valutarne l'efficacia. Le donne trattate che vanno incontro a un aumento di quattro volte del titolo o che non mostrano una diminuzione dello stesso titolo di almeno quattro volte, entro tre mesi, dovrebbero essere sottoposte a un nuovo ciclo di cura.

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO DELLA SIFILIDE CONGENITA

Che abbiano o no l'infezione, i neonati di madri con test sierologici reattivi possono avere loro stessi test reattivi per il trasferimento transplacentare di anticorpi materni di tipo IgG. Per i neonati asintomatici nati da donne trattate adeguatamente con penicillina durante il primo o secondo trimestre di gravidanza, i test non treponemici quantitativi devono essere eseguiti mensilmente per valutare l'appropriata riduzione nei titoli anticorpali. Titoli in aumento o persistenti indicano l'infezione e il neonato deve essere trattato. Il riscontro degli anticorpi IgM nel neonato può essere utile, ma non sono attualmente raccomandati i test commercialmente disponibili.

Il *neonato deve essere trattato alla nascita* se: non è noto il tipo di trattamento effettuato dalla madre sieropositiva; se la madre ha ricevuto un trattamento inadeguato o una terapia non penicillinica o se ha ricevuto terapia con penicillina nel terzo trimestre; o, ancora, qualora fosse difficoltoso seguire il neonato. Il liquido cefalorachidiano deve essere esaminato per ottenere i valori basali prima del trattamento. La penicillina è l'unico farmaco raccomandato per la sifilide nei neonati. Le raccomandazioni specifiche per il trattamento dei neonati e dei bambini più grandi sono incluse nelle linee guida dei CDC del 2006.

REAZIONE DI JARISH-HERXHEIMER Una reazione evidente, sebbene generalmente moderata, comprendente febbre, brividi, mialgie, cefalea, tachicardia, tachipnea, aumentata conta neutrofila ematica e vasodilatazione con modesta ipotensione, potrebbe seguire l'inizio del trattamento per sifilide. Si pensa che questa reazione sia la risposta alle lipoproteine rilasciate dalla lisi di *T. pallidum*. La reazione di Jarish-Herxheimer si manifesta nel 50% circa dei soggetti con sifilide primaria, nel 90% di quelli con sifilide secondaria e in una bassa percentuale di pazienti con malattia a uno stadio tardivo. La defervescenza avviene nell'arco di 12-24 ore. Nei pazienti con sifilide secondaria si registra un aumento dell'eritema e dell'edema delle lesioni mucocutanee. I pazienti devono essere allertati a riconoscere tali sintomi, trattabili con terapia sintomatica. La terapia con farmaci steroidei o con altri farmaci antinfiammatori non è consigliata per questa lieve e transitoria reazione.

VALUTAZIONE A LUNGO TERMINE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA L'efficacia del trattamento dev'essere assicurata monitorando il titolo quantitativo VDRL o RPR (Tab. 162-3). Esami sierologici più frequenti sono raccomandati nei pazienti con concomitante infezione da HIV . Poiché i test FTA-ABS e quello di emoagglutinazione rimangono positivi nella maggior parte dei pazienti trattati per sieropositività alla lue, queste indagini non sono utili per monitorare la risposta terapeutica. Dopo una terapia efficace del primo episodio di lue sieropositiva primaria o secondaria, il titolo VDRL o RPR diminuisce progressivamente, negativizzandosi entro 12 mesi nel 40-75% circa dei casi di

TABELLA 162-3 RACCOMANDAZIONI SUL FOLLOW-UP DOPO LA TERAPIA PER LA SIFILIDE

Stadio della sifilide	Test diagnostici	Quando effettuarli	Ritrattamento[a] se:
Primaria o secondaria	RPR o VDRL quantitativa[b]	HIV-negativi: 6 e 12 mesi HIV-positivi: 3, 6, 9, 12 e 24 mesi	1. Il titolo aumenta di 4 volte, *oppure* 2. Il titolo non diminuisce di 4 volte o non diventa non reattivo in 6 mesi, *oppure* 3. Persistono o ricorrono segni clinici
Latente o tardiva	RPR o VDRL quantitativa[b]	HIV-negativi: 6, 12 e 24 mesi HIV-positivi: 6, 12, 18 e 24 mesi	1. Il titolo aumenta di 4 volte, *oppure* 2. Il titolo iniziale >1: 32 non diminuisce di 4 volte in 6 mesi, *oppure* 3. Compaiono nuovi segni clinici
Neurosifilide (asintomatica o sintomatica)	1. Se la pleiocitosi nel liquor è stata documentata inizialmente, ripetere la rachicentesi 2. Monitorare il calo delle proteine e della VDRL nel liquor (la diminuzione può avvenire lentamente) 3. RPR o VDRL sieriche quantitative[b]	1. Ogni 6 mesi sino a quando la conta cellulare del liquor risulta normale 2. Sino alla normalità 3. A 6, 12, 18 e 24 mesi	1. La conta cellulare del liquor non diminuisce in 6 mesi, *oppure* 2. Il liquor non si normalizza entro 2 anni

[a] Provare a distinguere tra reinfezione e fallimento terapeutico. Se vi è evidenza di fallimento terapeutico, eseguire la rachicentesi. Se il liquor è normale, trattare come se fosse una sifilide latente (Tab. 162-2). Se il liquor è anormale, trattare come nel caso di neurosifilide (Tab. 162-2).
[b] VDRL e RPR non possono essere paragonati; utilizzare lo stesso test per il follow-up di ciascun campione.

sifilide primaria sieropositiva e nel 20-40% di quelli secondari. I pazienti con anamnesi per sifilide positiva presentano una diminuzione dei titoli meno rapida e hanno minore facilità di diventare VDRL- o RPR-negativi. Se i risultati sierologici non sono adeguati o i segni clinici persistono o ricorrono, si deve considerare il ritrattamento. Poiché è difficile distinguere il fallimento terapeutico dalla reinfezione, dev'essere esaminato il liquido cefalorachidiano, con conseguente trattamento per neurosifilide se è alterato e per sifilide latente tardiva se è normale.

I pazienti trattati per sifilide latente tardiva spesso hanno titoli iniziali di VDRL o RPR bassi e può non realizzarsi una riduzione di quattro volte del titolo dopo la terapia con penicillina. Il ritrattamento non è necessario a meno che il titolo presenti un incremento oppure appaiano segni e sintomi di sifilide. Poiché i test treponemici potrebbero rimanere positivi nonostante il trattamento, essi non sono utili per la valutazione della risposta alla terapia.

Il grado di attività della neurolue risulta ben correlato con il grado di pleiocitosi liquorale e tale misura fornisce l'indice più sensibile della risposta alla terapia. L'elevata conta cellulare nel liquor decresce sino alla normalità in 3-12 mesi nei pazienti HIV-positivi adeguatamente trattati. La persistenza di una moderata pleiocitosi nei soggetti sieropositivi può essere legata alla presenza dell'HIV nel liquor: questo quadro può rendere difficile la distinzione da un fallimento terapeutico. La protidorrachia elevata diminuisce invece più lentamente e il titolo VDRL del liquor decresce gradualmente nell'arco di diversi anni.

IMMUNITÀ E PREVENZIONE DELLA SIFILIDE

Lo sviluppo di una resistenza acquisita verso *T. pallidum*, dopo infezione naturale o sperimentale, è correlabile quantitativamente con l'importanza dello stimolo antigenico, a sua volta dipendente dalla quantità dell'inoculo infettante e dalla durata dell'infezione prima del trattamento. Il ruolo degli anticorpi sierici nel conferire l'immunità alla sifilide rimane indeterminato nonostante agli anticorpi sia stata attribuita un'immunità ceppo-specifica. L'immunità cellulare è considerata di grande importanza nell'immunizzazione e nella guarigione delle lesioni precoci. L'infiltrato cellulare, soprattutto linfociti T e macrofagi, produce una risposta T_H1 citochinica consistente nell'eliminazione dei microrganismi tramite macrofagi attivati. Anticorpi specifici aumentano la fagocitosi e sono necessari per l'uccisione di *T. pallidum* mediata dai macrofagi. Recenti studi non ancora pubblicati indicano che durante l'infezione da *T. pallidum* avviene una variazione sequenziale di TprK. Questa osservazione suggerisce che la variazione antigenica abbia un ruolo nella persistenza dell'infezione e nella suscettibilità alla reinfezione da parte di un altro ceppo. Attualmente non sono stati identificati antigeni che siano dei possibili candidati per la produzione di un vaccino.

BIBLIOGRAFIA

Centers for Disease Control and Prevention: 2006 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 55:22, 2006

Centurion-Lara A et al: Gene conversion: A mechanism for generation of heterogeneity in the *tprK* gene of *Treponema pallidum* during infection. Mol Microbiol 52:1579, 2004

Grassly NC et al: Host immunity and synchronized epidemics of syphilis across the United States. Nature 433:417, 2005

Lukehart SA et al: Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. N Engl J Med 351:154, 2004

Marra CM et al: Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 189:369, 2004

——— et al: Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: Does HIV status matter? Clin Infect Dis 38:1001, 2004

Michelow IC et al: Central nervous system infection in congenital syphilis. N Engl J Med 346:1792, 2002

Peeling R et al: Avoiding HIV and dying of syphilis. Lancet 364:1561, 2004

Rolfs RT et al: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 337:307, 1997

163 Treponematosi endemiche

Sheila A. Lukehart

Le treponematosi endemiche, o non veneree, sono infezioni batteriche causate da microrganismi simili al *Treponema pallidum*, sottospecie *pallidum*, l'agente eziologico della sifilide venerea (vedi Cap. 162). Framboesia o pian, pinto (mal del Pinto) e sifilide endemica si differenziano dalla sifilide venerea per la modalità di trasmissione, l'età di contagio, la distribuzione geografica e le caratteristiche cliniche. Queste infezioni si osservano nelle zone rurali dei Paesi in via di sviluppo e nei Paesi industrializzati solo tra gli immigrati giunti di recente dalle aree endemiche. La maggior parte delle conoscenze acquisite riguardo le treponematosi endemiche è basata sulle impressioni e sulle osservazioni degli operatori sanitari che hanno operato nelle aree endemiche; nessuno studio è stato condotto per valutare la storia naturale, la diagnosi o la terapia di queste infezioni. Le infezioni treponemiche sono confrontate nella tabella 163-1.

EPIDEMIOLOGIA

Le treponematosi endemiche sono patologie croniche trasmesse per contatto diretto durante l'infanzia e, come la sifilide, possono causare severe manifestazioni tardive anni dopo l'infezione primitiva. In una campagna di eradicazione di massa promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), tra il 1952 e il 1969, più di 160 milioni di persone in Africa, Asia e Sud America furono testate per l'infezione treponematosica e furono trat-

TABELLA 163-1 CONFRONTO TRA I VARI TREPONEMI E LE MALATTIE DA ESSI CAUSATE

Profili	Sifilide venerea	Framboesia	Sifilide endemica	Mal del Pinto
Microrganismo	*T. pallidum* sottospecie *pallidum*	*T. pallidum* sottospecie *pertenue*	*T. pallidum* sottospecie *endemicum*	*T. carateum*
Trasmissione	Sessuale, transplacentare	Contatto cutaneo	Contatti familiari: contatto orale o attraverso condivisione di piatti, bicchieri e utensili da cucina	Contatto cutaneo
Età di contagio	Adulta	Prima infanzia	Prima infanzia	Tarda infanzia
Lesione primaria	Ulcera cutanea (sifiloma)	Papilloma, spesso ulcerato	Raramente visibile	Papula non ulcerata con lesioni satelliti, pruriginosa
Localizzazione	Genitale, orale, anale	Arti	Orale	Arti, viso
Lesioni secondarie	Mucocutanee; condilomi piani	Lesioni cutanee papulosquamose; osteoperiostite	Lesioni mucocutanee floride (placche mucose, papule ulcerate, condilomi piani); osteoperiostite	Pintidi, lesioni pigmentate e pruriginose
Recidive	~25%	Comuni	Sconosciute	Assenti
Complicanze tardive	Gomme, lue cardiovascolare e coinvolgimento del SNC[a]	Gomme destruenti cutanee e osteocartilaginee	Gomme destruenti cutanee e osteocartilaginee	Macule discromiche/acromiche, non destruenti

[a] Il coinvolgimento del SNC nelle treponematosi endemiche è stato ammesso da qualche ricercatore (vedi testo).

tati più di 50 milioni di casi, contatti e infezioni latenti. Questa campagna ridusse in molte regioni la prevalenza della forma acuta della framboesia da oltre il 20% a meno dell'1%. Negli ultimi decenni, la mancanza di una sorveglianza specifica e lo spostamento delle risorse ha portato, in alcune zone, a una ripresa di queste infezioni. La distribuzione geografica stimata delle treponematosi endemiche degli anni '90 è mostrata in figura 163-1. La stima più recente (1997) dell'OMS suggeriva che si verificano 460 000 nuovi casi ogni anno con una prevalenza di 3 milioni di persone infettate. Le aree di ripresa della morbilità della framboesia includono l'Africa dell'Ovest (Costa d'Avorio, Ghana, Togo, Benin), la Repubblica Centroafricana, la Nigeria, e la rurale Repubblica Democratica del Congo (ex Zaire). La prevalenza della sifilide endemica è stimata essere più del 10% in alcune regioni del Mali, Niger, Burkina Faso e Senegal. In Asia e nelle Isole del Pacifico, recenti rapporti suggeriscono epidemie attive di framboesia in Papua Nuova Guinea, East Timor, Vamuatu, Laos, Kampuchea e Indonesia. L'India nel 1996 ha rinnovato la sua attenzione nei confronti dell'eradicazione delle treponematosi e non ha riportato nessun caso nel 2004. Nelle Americhe, foci di framboesia persistono ad Haiti e nelle altre isole caraibiche, in Perù, Colombia, Ecuador, Brasile, Guyana e Suriname. Il mal del pinto è limitato all'America Centrale e alle regioni settentrionali dell'America del Sud, dove si riscontra raramente e solo in sperduti villaggi.

MICROBIOLOGIA

Gli agenti eziologici delle treponematosi endemiche sono *T. pallidum* sottospecie *pertenue* (framboesia), *T. pallidum* sottospecie *endemicum* (sifilide endemica) e *T. carateum* (mal del Pinto). Questi microrganismi poco studiati sono morfologicamente identici a *T. pallidum* sottospecie *pallidum*, e non c'è alcuna differenza antigenica tra quelli identificati sino a ora. C'è stata una controversia riguardo al fatto se i treponemi patogeni siano veramente degli organismi differenti. Tre dei quattro organismi sono classificati come sottospecie di *T. pallidum*; il quarto (*T. carateum*) rimane una specie separata semplicemente perché non si è avuta la disponibilità di alcun microrganismo per effettuare studi genetici. Segni molecolari che possano differenziare gli agenti responsabili di sifilide venerea, framboesia e bejel sono stati identificati grazie all'amplificazione dei geni *tpr* tramite la reazione a catena della polimerasi (PCR) e per successiva restrizione digestiva. Non è ancora stato stabilito se queste differenze genetiche siano correlabili ai differenti decorsi clinici delle malattie.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Tutte le infezioni treponemiche sono croniche e caratterizzate da un decorso in più stadi con: lesione primaria localizzata, lesioni secondarie generalizzate, periodi di latenza e possibili lesioni tardive. Gli stadi primario e secondario sono meglio definiti per la sifilide venerea, mentre per la framboesia e per la sifilide endemica le manifestazioni primarie e secondarie sono spesso sovrapponibili. Attualmente si preferisce riconoscere nelle treponematosi endemiche uno stadio "precoce" e uno "tardivo".

Le principali differenze cliniche tra la sifilide venerea e le infezioni non veneree sono la mancanza apparente, in queste ultime, di trasmissione verticale e dell'interessamento del SNC. Non è certo se tali distinzioni siano esatte: non è chiaro, per esempio, perché le sottospecie di *T. pallidum endemicum* e *pertenue* non possano attraversare la barriera ematoencefalica e quella placentare. Questi organismi sono simili a *T. pallidum* sottospecie *pallidum* nella capacità di disseminazione dal sito primario dell'infezione e di persistere per decenni. La mancanza di un'infezione congenita riconosciuta può essere dovuta al fatto che le infezioni nell'infanzia sono in uno stadio latente (bassa carica batterica) prima che le ragazze raggiungano la maturità sessuale. Il coinvolgimento neurologico può decorrere misconosciuto a causa della mancanza di personale medico preparato nelle regioni endemiche, del ritardo di molti anni tra l'infezione e le possibili manifestazioni a livello del SNC, o del basso tasso di malattia sintomatica a livello nervoso centrale. Alcuni dati pubblicati sostengono la trasmissione congenita così come il coinvolgimento cardiovascolare, oftalmologico e del SNC nella framboesia. Sebbene gli studi riportati fossero limitati e abbiano omesso di controllare altre possibili cause di alterazioni del SNC, non abbiano incluso test sierologici treponematosici specifici né analizzato le risposte alla terapia, potrebbe essere errato accettare, senza porsi delle domande, l'opinione frequentemente sostenuta che questi microrganismi non possano provocare queste manifestazioni.

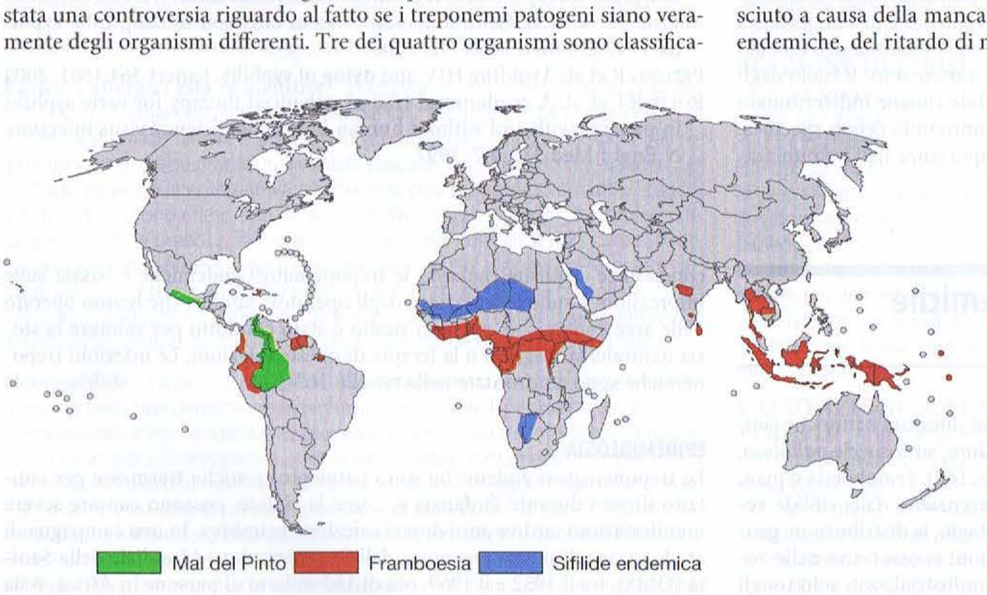


FIGURA 163-1 Distribuzione geografica delle treponematosi endemiche negli anni '90.

Framboesia Anche conosciuta come *pian* o *bouba*, la framboesia è causata da *T. pallidum* sottospecie *tenue* ed è caratterizzata dallo sviluppo di una o più lesioni primarie ("framboesia madre"), seguite dalla comparsa di multiple lesioni cutanee disseminate. Tutte le lesioni pre-

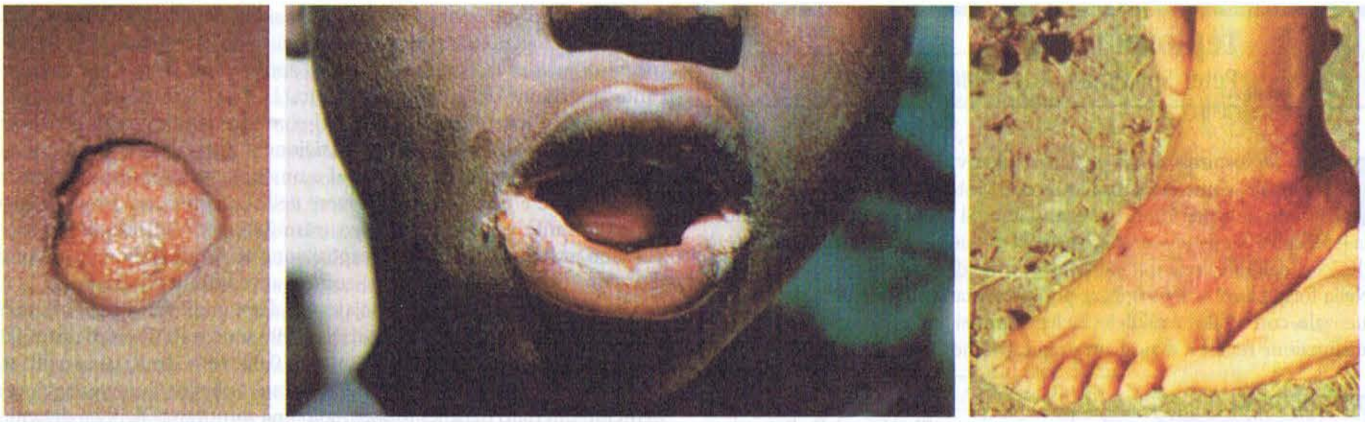


FIGURA 163-2 Manifestazioni cliniche delle treponematosi endemiche. ***A sinistra:*** lesioni primarie papillomatose della framboesia. ***Al centro:*** papule ulcerate della sifilide endemica precoce. ***A destra:*** macule pigmentate del mal del Pinto. (*Da*: PL Perine et al., *Handbook of Endemic Treponematoses*, Geneva, WHO, 1984.)

coci sono infettanti e possono persistere per diversi mesi; recidive cutanee sono comuni durante i primi 5 anni. Manifestazioni tardive, che colpiscono il 10% dei soggetti non trattati, sono destruenti e possono coinvolgere la pelle, le ossa e le articolazioni.

L'infezione si trasmette per contatto diretto con lesioni infettanti, spesso durante il gioco o il dormire in gruppo, e può essere collegata a lesioni della pelle causate da punture di insetto o da abrasioni. Dopo un periodo medio di 3-4 settimane, la prima lesione inizia come una papula, di solito a un arto, che quindi si allarga (particolarmente in presenza di clima caldo umido) per diventare papillomatosa o a "lampone" (da qui il nome framboesia) (Fig. 163-2). Si sviluppa una linfoadenopatia regionale e la lesione guarisce di solito in circa 6 mesi; si pensa che la disseminazione avvenga nelle prime settimane o mesi dall'infezione. In concomitanza o dopo la lesione primaria appare un'eruzione secondaria sistemica multiforme (maculare, papulosa o papillomatosa) che può sovrainfettarsi, accompagnata da una linfoadenopatia generalizzata. Papillomi dolorosi della pianta dei piedi portano a un'andatura simile a quella del granchio (framboesia con ipercheratosi plantare), mentre la periostite può causare dolore osseo notturno e polidattilite. La framboesia tardiva si manifesta con granulomi simili alla gomma a carico della cute e delle ossa lunghe, con ipercheratosi palmoplantare, osteite, periosteite e idroartrosi. Le lesioni tardive sono caratteristicamente estese e destruenti: come nella lebbra e nella leishmaniosi, si può verificare la distruzione del naso, della mascella, del palato e della faringe (in questo caso si parla di *gangosa* o *rinofaringite mutilante*).

Sifilide endemica Sinonimi di sifilide endemica sono *bejel*, *siti*, *dichuchwa*, *njovera* e *skerljevo*. Si tratta di un'infezione causata da *T. pallidum* sottospecie *endemicum*. Le lesioni precoci sono localizzate principalmente alle superfici mucocutanee e mucose e l'infezione può essere trasmessa tramite contatto diretto, il bacio o condividendo posate e bicchieri. È stata suggerita, inoltre, la possibilità di trasmissione tramite insetto vettore, che però non ha potuto essere documentata. La lesione iniziale, solitamente una papula infiltrata del cavo orale (Fig. 163-2), spesso non viene riconosciuta ed è seguita da placche mucose sulla mucosa orale e lesioni mucocutanee che assomigliano ai condilomi piani della sifilide secondaria. In questa eruzione, che può durare mesi o addirittura anni, si possono facilmente identificare i treponemi. Sono comuni periostite e linfoadenopatia regionale. Dopo un periodo variabile di latenza possono comparire le lesioni tardive, che comprendono le gomme ossee e cutanee. Le gomme destruenti, le osteiti e la gangosa sono più comuni nella sifilide endemica che nella fase tardiva della framboesia.

Mal del Pinto Conosciuto anche come *pinta*, *carate*, *azul* o *purupuru*, il mal del Pinto è la più benigna tra le infezioni treponemiche ed è causata da *T. carateum*. Questa malattia mostra tre stadi ed è caratterizzata da evidenti alterazioni del colore della cute (Fig. 163-2), ma non sembra causare lesioni destruenti o coinvolgere altri tessuti. La trasmissione avviene tramite contatto diretto, generalmente durante gli ultimi anni dell'infanzia. La lesione iniziale è una papula pruriginosa spesso localizzata agli arti o al viso. Un'eruzione secondaria generalizzata compare dopo uno o più mesi dall'infezione con lesioni (*pintidi*) che sono inizialmente rosse ma divengono molto pigmentate virando al termine verso un blu scuro-ardesia; sono contagiose e fortemente pruriginose e possono persistere per anni. Le lesioni pigmentate tardive sono chiamate *macule discromiche* e contengono treponemi; con il passare del tempo la maggior parte di queste lesioni mostra un grado variabile di depigmentazione divenendo marroni e alla fine bianche, conferendo alla pelle un aspetto maculato. Le lesioni bianche acromiche sono caratteristiche degli stadi tardivi.

DIAGNOSI

La diagnosi di treponematosi endemica è basata sul quadro clinico e, quando disponibili, sulla microscopia in campo oscuro e sui test sierologici. Gli stessi test usati per la sifilide venerea (vedi Cap. 162) si positivizzano durante tutte le infezioni treponemiche e non vi è la possibilità di discriminare tra le varie forme. È opportuno tenere in considerazione la diagnosi di infezione treponemica non venerea durante la valutazione di una sierologia per sifilide positiva in un paziente immigrato da un'area endemica.

T TREPONEMATOSI ENDEMICHE

La terapia raccomandata per i pazienti e i loro contatti è la penicillina benzatica (1,2 milioni di unità i.m. per gli adulti; 600 000 unità per i bambini con meno di 10 anni). Questi dosaggi sono la metà di quelli raccomandati per la sifilide venerea, e non ci sono studi controllati sulla loro efficacia. Manca una definitiva evidenza di resistenza alla penicillina, sebbene sia stata riferita evidenza di lesioni recidivanti in Papua Nuova Guinea dopo un trattamento con penicillina. Alcuni dati suggeriscono l'efficacia delle tetracicline per il trattamento della framboesia, ma non esistono riscontri per le altre treponematosi endemiche. Partendo dall'esperienza acquisita con la sifilide venerea, si ritiene che la doxiciclina, le tetracicline e l'eritromicina (a dosi appropriate per la sifilide; vedi Cap. 162) siano alternative terapeutiche efficaci per pazienti allergici alla penicillina. La reazione di Jarish-Herxheimer può accompagnare il trattamento delle treponematosi endemiche. I titoli delle sierologie non treponemiche (al test VDRL [*Venereal Disease Research Laboratory*] o della reagina plasmatica rapida [RPR]) solitamente diminuiscono dopo un'efficace terapia, ma alcuni pazienti possono non diventare sieronegativi.

CONTROLLO

Dal momento che manca una sorveglianza continua per le treponematosi endemiche, queste patologie potenzialmente distruttive non sono riconosciute dalle autorità competenti per la salute pubblica e raramente vengono intraprese attività per il controllo, anche se la terapia con penicillina è economica ed efficace. Si teme che il dilagare dell'infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo possa influire notevolmente sulle manifestazioni cliniche e sulle modalità di trasmissione delle treponematosi endemiche.

BIBLIOGRAFIA

Antal GM et al: The endemic treponematoses. Microbes Infect 4:83, 2002

Bora D et al: Yaws and its eradication in India—a brief review. J Commun Dis 37:1, 2005

Centurion-Lara A et al: Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. J Clin Microbiol 44:3377, 2006

Engelkens HJH et al: Nonvenereal treponematoses in tropical countries. Clin Dermatol 17:143, 1999

Walker SL et al: Yaws—a review of the last 50 years. Int J Dermatol 39:258, 2000

164 Leptospirosi

Peter Speelman, Rudy Hartskeerl

La leptospirosi è una malattia infettiva emergente, di importanza globale, come evidenziano recenti vaste epidemie in Asia, America centrale e meridionale e Stati Uniti. Si tratta di un'infezione causata da leptospire patogene, caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni cliniche, dall'infezione inapparente a forme di malattia fulminante e fatale. Nella forma lieve la leptospirosi può presentarsi come una malattia simil-influenzale, con cefalea e mialgie. La leptospirosi grave, caratterizzata da ittero, disfunzione renale e diatesi emorragica, viene chiamata *sindrome di Weil.*

AGENTI EZIOLOGICI

Le leptospire sono spirochete che appartengono all'ordine delle Spirochaetales e alla famiglia delle Leptospiraceae. Tradizionalmente il genere *Leptospira* comprende due specie: *L. interrogans* patogena e *L. biflexa* a vita libera; le attuali denominazioni sono rispettivamente *L. interrogans sensu lato* e *L. biflexa sensu lato.* Sono state riconosciute diciassette specie genomiche di leptospire patogene sulla base delle loro affinità di DNA. Sono state pubblicate le sequenze genomiche di due ceppi e si sta studiando per rendere noti i genomi di altri ceppi. Queste informazioni porteranno sicuramente a una migliore comprensione della patogenesi della leptospirosi. Comunque, per ragioni cliniche ed epidemiologiche, rimane tuttora più pratico utilizzare un sistema di classificazione basato sulle differenze sierologiche. Le leptospire patogene si dividono in due sierotipi in base alla loro composizione antigenica. Più di 250 sierotipi vanno a costituire 26 sierogruppi.

Le leptospire sono organismi elicoidali, sottili, molto mobili, con estremità uncinate e con due flagelli periplasmatici che consentono di penetrare nei tessuti (Fig. 164-1). Questi organismi sono lunghi 6-20 μm e larghi circa 0,1 μm. Si colorano difficilmente, ma possono essere visti con l'esame microscopico in campo oscuro e dopo colorazione con impregnazione argentica. Le leptospire richiedono terreni e condizioni speciali per la crescita; possono essere necessarie diverse settimane prima che le colture diventino positive.

EPIDEMIOLOGIA

La leptospirosi è un'importante zoonosi diffusa in tutto il mondo e colpisce almeno 160 specie di mammiferi. Il serbatoio principale è rappresentato dai roditori, in particolare dai ratti, ma anche altri mammiferi selvatici e animali domestici d'allevamento possono ospitare questi microrganismi. Le leptospire stabiliscono una relazione simbiotica con i loro ospiti e possono persistere a livello dei tubuli renali per anni. Alcuni sierotipi sono solitamente associati, seppur non esclusivamente, con particolari animali (per es., icterohaemorrhagiae/copenhageni con i ratti, grippotyphosa con i topi campagnoli, hardjo con i bovini, canicola con i cani e pomona con i maiali).

In molti Paesi, la leptospirosi nell'uomo è un problema sottostimato. Questa infezione si manifesta più comunente ai tropici perché il clima, come le scarse condizioni igieniche, favoriscono la sopravvivenza e la diffusione del patogeno. La maggior parte dei casi si verifica negli uomini, con picchi di incidenza durante l'estate e l'autunno nei Paesi occidentali e durante la stagione delle piogge ai tropici. La trasmissione della leptospirosi all'uomo può essere conseguenza del contatto diretto con urine, sangue o tessuti di animali infetti o per esposizione a un ambiente contaminato; la trasmissione interumana è rara. Dal momento che le leptospire sono escrete nelle urine e possono sopravvivere nell'acqua per molti mesi, l'acqua è un importante veicolo per la loro trasmissione. Epidemie di leptospirosi possono avvenire in seguito all'esposizione ad acque di fiume contaminate dall'urina di animali infetti, così come è avvenuto in Nicaragua.

Gradualmente, hanno iniziato a essere disponibili dati attendibili su morbilità e mortalità della leptospirosi. Nel 1999 sono stati riportati oltre 500 000 casi in Cina, con mortalità oscillante tra 0,9 e 7,9%. In Brasile, nello stesso anno, sono stati segnalati più di 28 000 casi. Sebbene l'uomo venga comunemente infettato dalle leptospire, solo una minoranza dei casi diviene sintomatica o sviluppa una malattia grave. In uno studio di coorte attualmente in corso in Brasile, il 5% delle persone studiate sono risultate infette, mentre l'incidenza della leptospirosi grave è di 9,5 su 100 000 casi.

I 40-120 casi che vengono notificati ogni anno negli Stati Uniti ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) rappresentano certamente una sottostima del numero totale. Alcuni gruppi di lavoratori presentano un rischio particolarmente elevato di contrarre l'infezione; tra questi i veterinari, gli agricoltori, gli addetti allo smaltimento dei rifiuti organici, gli addetti ai macelli e i lavoratori dell'industria del pesce. Tali individui possono acquisire la leptospirosi attraverso l'esposizione diretta o il contatto con l'acqua o il terreno contaminati. La leptospirosi è stata osservata anche in abitazioni urbane in stato di degrado, dove la popolazione di ratti è in continua espansione. È stato descritto un caso di leptospirosi tra i residenti della città di Baltimora che erano esposti sporadicamente a urina di ratto.

Principali cause di leptospirosi sono quelle dovute a esposizione durante attività di svago o contatto con animali domestici. Attività ricreative in acqua, come canoa, windsurf, nuoto, sci d'acqua, espongono al rischio di infezione. Diverse epidemie si sono sviluppate dopo eventi sportivi. Per esempio, nel 1998 si è verificata una grande epidemia tra degli atleti dopo una gara di triathlon, in Illinois. L'ingestione di una o più sorsate di acqua di lago fu il fattore di rischio fondamentale per lo sviluppo della malattia; le forti piogge che avevano preceduto la gara, e il conseguente dilavamento agricolo, avevano probabilmente aumentato il livello di contaminazione da leptospire dell'acqua del lago. Nel 2000, 80 atleti hanno contratto la leptospirosi durante una gara di resistenza multisportiva nel Borneo malaysiano; nuotare nel fiume Segama fu un fattore di rischio indipendente per l'infezione.

In uno studio condotto in Olanda, il 14% dei pazienti con diagnosi accertata di leptospirosi aveva acquisito l'infezione durante un viaggio in Paesi tropicali, per la maggior parte nel Sudest Asiatico. È stata descritta anche la trasmissione in seguito a incidenti di laboratorio, ma è un'evenienza rara. Occasionalmente la leptospirosi si sviluppa come conseguenza di un'immersione accidentale in acque contaminate (per es., per un incidente automobilistico), oppure dopo il morso di un animale.

PATOGENESI

La patogenesi della leptospirosi non è completamente chiarita. Le leptospire possono penetrare nell'ospite attraverso abrasioni della pelle o attraverso le mucose integre, specialmente la congiuntiva e la mucosa che riveste l'orofaringe e il rinofaringe. L'ingestione di acqua contaminata può determinare l'introduzione delle leptospire attraverso la bocca, la gola o l'esofago. Dopo la penetrazione dei microrganismi, si sviluppa una leptospiremia, con successiva disseminazione a tutti gli organi. La moltiplicazione ha luogo nel sangue e nei tessuti; le leptospire possono essere isolate dal sangue e dal liquido cerebrospinale durante i primi 4-10 giorni di malattia. L'esame del liquor in questo periodo documenta pleiocitosi nella maggior parte dei casi, ma solo una minoranza di pazienti sviluppa sintomi e segni di meningite in questa fase. Tutte le forme di leptospire danneggiano la parete dei piccoli vasi sanguigni, da cui deriva una vasculite con perdita e stravaso di cellule, comprese emorragie. Le più importanti proprietà patogenetiche conosciute delle leptospire sono l'adesione alla superficie delle cellule e la tossicità cellulare.

La vasculite è responsabile delle più importanti manifestazioni della malattia. Anche se le leptospire infettano principalmente i reni e il fegato, ogni organo può essere colpito. Nel rene le leptospire migrano nell'interstizio, nei tubuli renali e nel lume tubulare, causando nefrite interstiziale e necrosi tubulare. L'ipovolemia dovuta alla disidratazione può contribuire alla genesi dell'insufficienza renale. Nel fegato si può osservare necrosi centrolobulare con proliferazione delle cellule di Kupffer, mentre non fa parte del quadro della leptospirosi la grave necrosi epatocellulare. L'interessamento

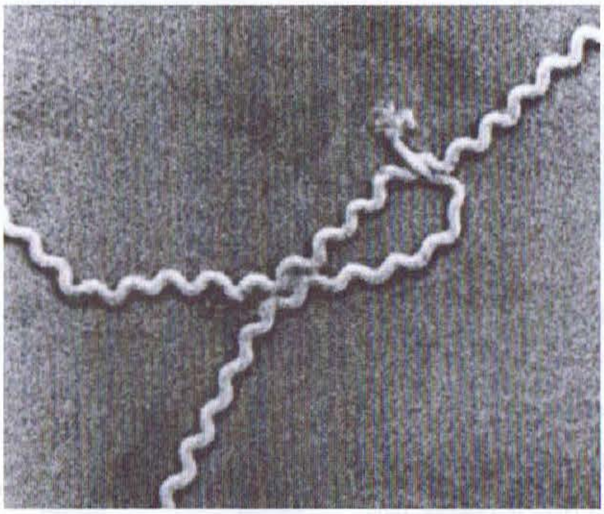


FIGURA 164-1 Fotografia di leptospire al microscopio elettronico a scansione.

polmonare è conseguente all'emorragia e non all'infiammazione. L'invasione dei muscoli scheletrici da parte delle leptospire determina edema, vacuolizzazione delle miofibrille e necrosi focale. Nella leptospirosi grave la vasculite può, da ultimo, compromettere la microcircolazione e aumentare la permeabilità capillare, determinando stravaso di liquidi e ipovolemia.

Quando si formano gli anticorpi, le leptospire vengono eliminate da tutte le sedi di infezione dell'ospite, fatta eccezione per l'occhio, per i tubuli renali prossimali e, forse, per il cervello, dove possono persistere per settimane o mesi. La persistenza delle leptospire nell'umor acqueo talvolta causa uveite cronica o ricorrente. La risposta immune sistemica è efficace nell'eliminare il microrganismo, ma può anche produrre reazioni infiammatorie sintomatiche. L'aumento del titolo anticorpale coincide con lo sviluppo della meningite; tale associazione suggerisce che ne sia responsabile un meccanismo immunologico.

Dopo l'inizio del trattamento antibiotico per la leptospirosi, si può sviluppare una reazione di Jarisch-Herxheimer simile a quella osservata in altre malattie da spirochete. Anche se frequentemente descritta in pubblicazioni del passato, questa reazione sembra essere un evento raro nella leptospirosi ed è certamente meno frequente in questa infezione che in altre malattie da spirochete.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

(Fig. 164-2) Molti soggetti infettati da *Leptospira* restano asintomatici. Frequentemente in coloro che sono stati esposti alle leptospire, ma che non si sono ammalati, viene documentata l'evidenza sierologica di una pregressa infezione inapparente. Nei casi sintomatici di leptospirosi le manifestazioni cliniche sono di gravità variabile, da forme lievi a forme gravi o anche fatali. Più del 90% dei soggetti sintomatici presenta la forma relativamente lieve e, di solito, anitterica di leptospirosi, con o senza meningite. La leptospirosi grave con ittero importante (sindrome di Weil) si sviluppa nel 5-10% degli individui infetti. L'ipotesi che sindromi cliniche diverse siano associate a sierogruppi specifici è stata scartata, sebbene alcuni sierotipi tendano a dare una malattia più grave rispetto ad altri.

Il periodo di incubazione è di solito di 1-2 settimane, ma può variare da 2 a 20 giorni (Fig. 164-2). Tipicamente, alla fase acuta leptospiremica segue la fase immune leptospirurica. La distinzione tra la prima e la seconda fase non è sempre chiara e i casi più lievi non sempre presentano la seconda fase.

Leptospirosi anitterica La leptospirosi può presentarsi come una malattia acuta simile all'influenza, con febbre, brividi, violenta cefalea, nausea, vomito e mialgie. Il dolore muscolare, che interessa soprattutto i polpacci, la schiena e l'addome, è un aspetto importante dell'infezione da leptospire. Aspetti meno comuni comprendono l'odinofagia e l'eruzione cutanea. Il paziente di solito presenta una violenta cefalea (frontale o retroorbitale) e talvolta sviluppa fotofobia. Può essere evidente la presenza di confusione mentale. Non è raro l'interessamento polmonare, che si manifesta nella maggior parte dei casi con tosse e dolore toracico e in pochi casi con emottisi.

Il reperto più comune all'esame obiettivo è la febbre associata a soffusione congiuntivale. Aspetti meno comuni comprendono la dolorabilità muscolare, la linfoadenopatia, l'iniezione faringea, l'eruzione cutanea, l'epatomegalia e la splenomegalia. L'eruzione può essere maculare, maculopapulare, eritematosa, orticarioide o emorragica. Può essere presente ittero sfumato.

La maggior parte dei pazienti diventa asintomatica entro una settimana. Dopo un intervallo libero di 1-3 giorni, la malattia si manifesta nuovamente in una parte dei pazienti. L'inizio di questa seconda fase (immune) coincide con lo sviluppo degli anticorpi. I sintomi sono più vari che nella prima fase (leptospiremica). Di solito i sintomi durano soltanto pochi giorni, ma talvolta persistono per settimane. Spesso la febbre è meno pronunciata e le mialgie meno intense che nella fase leptospiremica. Un evento importante che può verificarsi durante la fase immune è lo sviluppo di meningite asettica. Anche se non più del 15% dei pazienti presenta sintomi e segni di meningite, molti pazienti possono avere pleiocitosi liquorale. I sintomi meningei di solito scompaiono in pochi giorni, ma talvolta possono persistere per settimane. Analogamente, la pleiocitosi in genere scompare entro 2 settimane, ma talvolta persiste per mesi. La meningite asettica è più comune fra i bambini che fra gli adulti. L'irite, l'iridociclite e la corioretinite – complicanze tardive che possono durare anni – si possono manifestare già durante la terza settimana di malattia, ma spesso si presentano parecchi mesi dopo la malattia iniziale. È stata descritta un'epidemia di uveite in pazienti con leptospirosi. Nella leptospirosi anitterica i tassi di mortalità sono bassi, sebbene sia stato riportato il decesso del 2,4% dei pazienti nel corso di un'epidemia in Cina, a causa di emorragie polmonari.

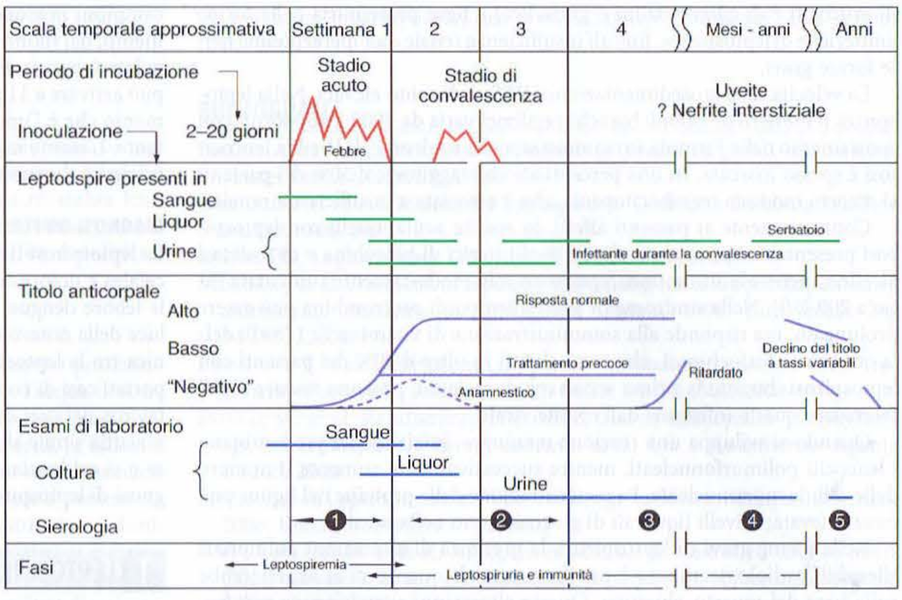


FIGURA 164-2 Natura bifasica della leptospirosi e principali esami nei diversi stadi della malattia. I prelievi 1 e 2 per la sierologia sono campioni di siero della fase acuta; il prelievo 3 è un campione di siero della fase di convalescenza che può facilitare l'identificazione di una risposta immunitaria ritardata; i prelievi 4 e 5 sono campioni di siero prelevati nel follow-up, che possono fornire informazioni epidemiologiche, come per esempio il sierogruppo verosimilmente responsabile dell'infezione. (*Da:* Turner LH, Leptospirosis, *BMJ* 1:231,1969; con modifiche apportate da Levett; riproduzione autorizzata da American Society for Microbiology e BMJ Publishing Group.)

Leptospirosi grave (sindrome di Weil) La sindrome di Weil, la forma più grave di leptospirosi, è caratterizzata da ittero, insufficienza renale e diatesi emorragica; in molti casi c'è coinvolgimento polmonare e presenta tassi di mortalità del 5-15%. In Europa, questa sindrome è frequentemente, ma non esclusivamente, associata a infezione da parte dei due sierotipi Icterohaemorrhagiae/Copenhageni. L'esordio della malattia non è diverso da quello delle forme meno gravi di leptospirosi, ma dopo 4-9 giorni si sviluppano in genere ittero e insufficienza renale e vascolare. Anche se dopo la prima settimana di malattia si può osservare un certo grado di defervescenza, non è evidente un vero e proprio quadro bifasico come quello che si osserva nelle forme anitteriche di leptospirosi. L'ittero della sindrome di Weil, che può essere intenso e conferire una colorazione arancio alla cute, non è di solito associato a grave necrosi epatica. Raramente la morte è dovuta a insufficienza epatica. Si rilevano di solito epatomegalia e dolorabilità del quadrante superiore destro. La splenomegalia è presente nel 20% dei casi.

Si può sviluppare insufficienza renale, spesso durante la seconda settimana di malattia. L'ipovolemia e la ridotta perfusione renale possono contribuire allo sviluppo di necrosi tubulare acuta, con oliguria o anuria. Talvolta è necessario ricorrere alla dialisi, anche se buona parte dei pazienti può essere gestita senza ricorrere a questa misura terapeutica. La funzione renale può essere completamente recuperata.

Frequentemente si verifica interessamento polmonare, che è la manifestazione principale in alcuni gruppi di casi e che determina tosse, dispnea, dolore toracico e produzione di espettorato striato di sangue e, talvolta, emottisi o anche insufficienza respiratoria. Nella sindrome di Weil si osservano manifestazioni emorragiche: vengono spesso descritte epistassi, petecchie, porpora ed ecchimosi, mentre raramente sono riportati sanguinamento grave gastrointestinale o surrenale ed emorragia subaracnoidea.

Nel decorso delle forme gravi di leptospirosi sono state descritte complicanze come la rabdomiolisi, l'emolisi, la miocardite, la pericardite, l'insufficienza cardiaca congestizia, lo shock cardiogeno, la sindrome da distress respiratorio dell'adulto, la pancreatite necrotizzante e l'insufficienza multiorgano.

DATI DI LABORATORIO E RADIOLOGICI

(Fig. 164-2) Nella leptospirosi i reni sono invariabilmente interessati. I reperti variano da alterazioni del sedimento urinario (presenza di leucociti,

di eritrociti e di cilindri ialini o granulosi) e lieve proteinuria nelle forme anitteriche di leptospirosi, fino all'insufficienza renale e all'iperazotemia nelle forme gravi.

La velocità di eritrosedimentazione (VES) è di solito elevata. Nella leptospirosi il numero di globuli bianchi periferici varia da 3000 a 26 000/μl, con spostamento della formula verso sinistra; nella sindrome di Weil la leucocitosi è spesso marcata. In una percentuale che raggiunge il 50% dei pazienti si osserva modesta trombocitopenia, che è associata a insufficienza renale.

Contrariamente ai pazienti affetti da epatite acuta, quelli con leptospirosi presentano tipicamente elevati livelli sierici di bilirubina e di fosfatasi alcalina, mentre le aminotransferasi sono solo modestamente aumentate (fino a 200 U/l). Nella sindrome di Weil il tempo di protrombina può essere prolungato, ma risponde alla somministrazione di vitamina K. I livelli della creatinina fosfochinasi, che sono elevati in oltre il 50% dei pazienti con leptospirosi durante la prima settimana di malattia, possono aiutare a differenziare questa infezione dall'epatite virale.

Quando si sviluppa una reazione meningea, inizialmente predominano i leucociti polimorfonucleati, mentre successivamente aumenta il numero delle cellule mononucleate. La concentrazione delle proteine nel liquor può essere elevata; i livelli liquorali di glucosio sono nella norma.

Nelle forme gravi di leptospirosi, la presenza di alterazioni polmonari rilevabili radiologicamente è più frequente di quanto ci si aspetterebbe sulla base del reperto obiettivo. Queste alterazioni si sviluppano più frequentemente tra 3 e 9 giorni dopo l'inizio della malattia. L'aspetto radiologico più comune è quello di un quadro alveolare disomogeneo che corrisponde alla presenza di diffuse emorragie alveolari. Le alterazioni radiologiche riguardano più comunemente i lobi inferiori alla periferia dei campi polmonari.

DIAGNOSI

(Fig. 164-2) La diagnosi definitiva di leptospirosi si basa o sull'isolamento del microrganismo dal paziente, o sulla sieroconversione o, ancora, sulla documentazione di un aumento del titolo anticorpale al test di agglutinazione microscopica (*microscopic agglutination test*, MAT). Negli Stati Uniti il test MAT si può effettuare solo presso i CDC. Nei casi in cui vi sia un forte sospetto clinico di infezione, è sufficiente un singolo titolo anticorpale tra 1:200 e 1:800 con la metodica MAT (a seconda che il caso si verifichi in un'area a bassa o a elevata endemia). Di maggiore valore diagnostico è l'aumento del titolo di quattro volte o più fra i prelievi di siero ottenuti nella fase acuta e durante la convalescenza. Gli anticorpi, generalmente, non raggiungono livelli rilevabili fino alla seconda settimana di malattia. La risposta anticorpale può essere modificata dal trattamento precoce.

Il MAT, che utilizza una batteria di ceppi vivi di leptospire, e il test immunoenzimatico (ELISA), che utilizza un antigene con ampia reattività, sono le procedure sierologiche standard. Questi test di solito sono disponibili soltanto in laboratori specializzati e sono utilizzati per la determinazione del titolo anticorpale e per il tentativo di identificazione del sierogruppo – e in alcuni casi del sierotipo – coinvolto (da qui l'importanza di utilizzare antigeni rappresentativi dei sierotipi prevalenti in quella particolare area geografica). Dal momento, tuttavia, che si realizzano frequentemente reazioni crociate, è spesso impossibile identificare il sierogruppo o il sierotipo infettante. I test sierologici non possono essere utilizzati come dati su cui basare la decisione di iniziare o meno il trattamento.

In aggiunta al MAT e all'ELISA, sono stati realizzati vari test rapidi di valore diagnostico (alcuni dei quali sono disponibili commercialmente). Questi test rapidi, che utilizzano principalmente il flusso laterale, l'agglutinazione (latex) o la metodologia ELISA, hanno una sensibilità e una specificità ragionevoli; le variazioni nei dati riportati probabilmente riflettono le differenze nell'interpretazione dei test, i rischi di (ri)esposizione, la distribuzione del sierotipo e l'utilizzo di piastre sieriche alterate. Questi metodi non richiedono colture o le apparecchiature necessarie per il MAT. Tuttavia, nelle aree endemiche sono necessari campioni sierologici della popolazione locale come controlli positivi e negativi. Sono state sviluppate tecniche di reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR), il cui utilizzo è tuttavia limitato a laboratori di ricerca e di riferimento.

Le leptospire possono essere isolate dal sangue o dal liquor durante i primi 10 giorni di malattia e dalle urine per parecchie settimane, a partire all'incirca dal settimo giorno. Le colture più spesso divengono positive tra la seconda e la quarta settimana (variazioni da 1 settimana a 6 mesi). Talvolta la coltura delle urine rimane positiva per mesi o anni dopo l'inizio della malattia. Per l'isolamento delle leptospire dai liquidi corporei o dai tessuti è utile il terreno Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH); possono essere utilizzati anche il terreno di Fletcher e il terreno di Korthof. I campioni possono essere inviati, per la coltura, a un laboratorio di riferimento, dal momento che le leptospire rimangono vitali nel sangue anticoagulato (eparina, EDTA, citrato) a temperatura ambiente per un periodo che può arrivare a 11 giorni. L'isolamento delle leptospire è importante, dal momento che è l'unico modo per identificare correttamente il sierotipo infettante. L'esame in campo oscuro del sangue e delle urine frequentemente dà origine a diagnosi non corrette e non dovrebbe essere usato.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La leptospirosi deve essere differenziata da altre malattie febbrili associate a cefalea e dolori muscolari, come la malaria, la febbre tifoide, l'epatite virale, la febbre dengue, le infezioni da hantavirus e le malattie da rickettsie. Alla luce della notevole somiglianza nell'epidemiologia e nella presentazione clinica tra la leptospirosi e le infezioni da hantavirus, e poiché sono stati riportati casi di coinfezione, è consigliabile eseguire test sierologici per l'hantavirus nei casi di sospetta leptospirosi. Quando i pazienti presentano una malattia simile all'influenza, ma lamentano mialgie inaspettatamente intense o si evidenziano i segni di una meningite asettica, va considerata la diagnosi di leptospirosi.

T LEPTOSPIROSI

Sebbene una rassegna sugli antibiotici usati per il trattamento della leptospirosi abbia concluso che non ci sono sufficienti evidenze per produrre delle chiare linee guida per la pratica, i risultati di studi clinici randomizzati inclusi in questa revisione suggeriscono che la penicillina e la doxiciclina possono essere efficaci. Di conseguenza, questi sono gli antibiotici usati più comunemente. La terapia va iniziata il più presto possibile; ciò nonostante, contrariamente a quanto affermato in precedenti studi, anche il trattamento iniziato dopo i primi 4 giorni di malattia è efficace. Per i casi gravi di leptospirosi è raccomandata la somministrazione per via endovenosa di penicillina G, amoxicillina, ampicillina o eritromicina **(Tab. 164-1)**. Uno studio comparativo sull'efficacia del ceftriaxone e della penicillina nel trattamento della leptospirosi severa non ha evidenziato differenze significative tra i due farmaci in termini di complicanze e tasso di mortalità. Un altro studio randomizzato open-label ha confrontato il cefotaxime per via parenterale, la penicillina G e la doxiciclina nel trattamento del sospetto di leptospirosi severa. Tra i 264 pazienti con leptospirosi confermata sierologicamente o dalla coltura, il tasso di mortalità è stato del 5%. Non si sono osservate differenze significative tra gli antibiotici prendendo in considerazione, associati, la mortalità, la defervescenza o il tempo di normalizzazione dei dati di laboratorio alterati. Pertanto la doxiciclina, il cefotaxime o il ceftriaxone sono un'alternativa soddisfacente alla penicillina G per il trattamento della leptospirosi severa.

In rari casi si sviluppa una reazione di Jarisch-Herxheimer entro poche ore dall'inizio della terapia antibiotica (vedi sopra, "Patogenesi"). Sebbene fino a oggi l'unica terapia efficace sia quella di supporto, il ruolo degli anticorpi contro il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF) per il trattamento di tale reazione merita un ulteriore approfondimento. L'uso di tali anticorpi nella modulazione di questa reazione in pazienti con febbre ricorrente trasmessa da pidocchi si è dimostrato vantaggioso. I pazienti con forme gravi di leptospirosi e insufficienza renale possono richiedere la dialisi. Quelli con sindrome di Weil pos-

TABELLA 164-1 TERAPIA E CHEMIOPROFILASSI DELLA LEPTOSPIROSI

Obiettivo terapeutico	Regime
Terapia	
Leptospirosi lieve	Doxiciclina, 100 mg per os due volte al giorno
	oppure
	Ampicillina, 500-750 mg per os quattro volte al giorno
	oppure
	Amoxicillina, 500 mg per os quattro volte al giorno
Leptospirosi moderata/grave	Penicillina G, 1,5 milioni di unità e.v. quattro volte al giorno
	oppure
	Ampicillina, 1 g e.v. quattro volte al giorno
	oppure
	Amoxicillina, 1 g e.v. quattro volte al giorno
	oppure
	Ceftriaxone, 1 g e.v. una volta al giorno
	oppure
	Cefotaxime, 1 g e.v. quattro volte al giorno
	oppure
	Eritromicina, 500 mg e.v. quattro volte al giorno
Chemioprofilassi	Doxiciclina, 200 mg per os una volta alla settimana

Nota: La durata di tutti gli schemi di trattamento è di 7 giorni.

sono necessitare di trasfusioni di sangue intero e/o di piastrine. Può essere necessario il ricovero in un reparto di terapia intensiva.

PROGNOSI

La maggior parte dei pazienti con leptospirosi guarisce. La mortalità è maggiore tra i pazienti anziani e tra quelli affetti dalla sindrome di Weil. La leptospirosi durante la gravidanza è associata a un'elevata mortalità fetale. Pazienti con insufficienza renale e disfunzione epatica hanno presentato, in controlli a lungo termine, un buon recupero della funzionalità renale ed epatica.

PREVENZIONE

Gli individui potenzialmente esposti alla leptospirosi per motivi professionali o per attività ricreative che implichino il contatto con l'acqua devono essere avvertiti del rischio. Le misure per controllare la leptospirosi prevedono di evitare l'esposizione a urine e tessuti di animali infetti, la vaccinazione degli animali e il controllo dei roditori. Il vaccino per uso veterinario utilizzato in una data area deve contenere i sierotipi che sono presenti in quella zona. Sfortunatamente, alcuni animali vaccinati continuano a eliminare le leptospire nelle urine. In alcuni Paesi europei e asiatici si è dimostrata efficace la vaccinazione umana contro uno specifico sierotipo presente in una determinata area. Sebbene siano stati resi noti i risultati di un'estesa ricerca clinica sul vaccino condotta a Cuba, non possono essere tratte conclusioni sull'efficacia e la tollerabilità perché le caratteristiche dello studio non sono state adeguatamente descritte. La chemioprofilassi con doxiciclina (200 mg una volta alla settimana) è risultata parzialmente efficace, ma è indicata soltanto in rari casi di esposizione continua per brevi periodi (Tab. 164-1).

BIBLIOGRAFIA

BHARTI AR et al: Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 3:757, 2003

GUIDUGLI F et al: Antibiotics for leptospirosis. Cochrane Database Syst Rev 2:CD001306, 2000

LEVETT PN: Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 14:296, 2001

MORGAN J et al: Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. Clin Infect Dis 34:1593, 2002

PANAPHUT T et al: Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. Clin Infect Dis 36:1507, 2003

SEHGAL SC et al: Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. Int J Antimicrob Agents 13:249, 2000

SEJVAR J et al: Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. Emerg Infect Dis 9:702, 2003

SUPPUTAMONGKOL Y et al: An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. Clin Infect Dis 39:1417, 2004

VINETZ JM: Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis 14:527, 2001

WORLD HEALTH ORGANIZATION/INTERNATIONAL LEPTOSPIROSIS SOCIETY: *Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control.* Geneva, World Health Organization, 2003, pp 109

165 Febbre ricorrente

David T. Dennis

DEFINIZIONE

Il termine *febbre ricorrente* descrive due distinte entità. La *febbre ricorrente trasmessa da zecca* (FRTZ) (*endemica*) è una zoonosi trasmessa principalmente dai roditori all'uomo tramite il morso di varie zecche. La *febbre ricorrente trasmessa da pidocchi* (FRTP) (*epidemica*) è una malattia umana trasmessa da un individuo all'altro tramite i pidocchi. Entrambe si caratterizzano per episodi acuti ricorrenti di spirochetemia e febbre alternante con periodi variabili di remissione.

EZIOLOGIA

La febbre ricorrente è causata dall'infezione di spirochete, batteri Gram-negativi del genere *Borrelia* (famiglia Spirochaetaceae). Le borrelie sono di forma elicoidale e misurano 0,2-0,5 μm in larghezza e 5-20 μm in lunghezza. Sono costituite da un membrana esterna, uno strato di peptidoglicano intermedio e una membrana citoplasmatica interna, che racchiude il cilindro protoplasmatico. I flagelli periplasmatici (di numero variabile) sono situati al di sotto della membrana esterna. Le borrelie della febbre ricorrente crescono lentamente e sono microaerofile; crescono meglio tra i 30 e i 35 °C nel terreno di Barbour-Stoenner-Kelly (BSK II).

B. recurrentis è l'unica specie che causa la FRTP. La maggior parte delle numerose specie di *Borrelia* che causano la FRTZ è denominata in relazione alla specie della zecca del genere *Ornithodoros* che le trasmette. In Nord America, la FRTP è causata principalmente da *B. hermsii* e solo occasionalmente da *B. turicatae*; *B. duttoni* è la causa più comune di FRTZ nell'Africa sub-sahariana, un'area a elevata endemicità. Le borrelie si distinguono dagli altri batteri per avere un genoma composto da un cromosoma lineare e da una serie di plasmidi lineari e circolari. Le sequenze dei geni che codificano sia per i flagelli che per l'RNA ribosomiale 16S sono omogenee fra i ceppi di borrelie della FRTP; al contrario, esiste una eterogeneità rilevante fra i geni di ceppi di borreliosi da zecche del Vecchio Mondo e del Nuovo Mondo. Fra i geni *vmp* localizzati nei plasmidi lineari, un particolare processo di riarrangiamento del DNA determina un'ampia variazione dell'espressione degli antigeni di superficie delle borrelie della febbre ricorrente. Questi geni *vmp* codificano per proteine maggiori variabili situate sulla superficie della membrana esterna delle spirochete. La variazione antigenica generata dall'espressione di sequenze dei geni *vmp*, precedentemente silenti, consente alle borrelie di eludere in modo intermittente la risposta immunitaria dell'ospite con il risultato di recidive febbrili spirochetemiche che sono la caratteristica dell'infezione dovuta a questi microrganismi.

EPIDEMIOLOGIA

Febbre ricorrente trasmessa da pidocchi I pidocchi del corpo (*Pediculus humanus* var. *corporis*) si infettano con *B. recurrentis* nutrendosi su uomini spirochetemici, che rappresentano l'unico serbatoio dell'infezione. Nei pidocchi, le spirochete *B. recurrentis* si trovano quasi esclusivamente nell'emolinfa; l'uomo acquisisce l'infezione quando i pidocchi del corpo vengono schiacciati e i loro fluidi infettanti entrano attraverso le soluzioni di continuità della cute, tipicamente lesioni da grattamento delle punture pruriginose del pidocchio. Le spirochete *non* sono trasmesse direttamente dalla puntura di un pidocchio (modalità di trasmissione anteriore), ma possono essere potenzialmente trasmesse in modo simile al tifo epidemico, attraverso inoculazione percutanea delle feci del pidocchio (modalità di trasmissione posteriore). I pidocchi hanno una vita che dura solo poche settimane, si nutrono a intervalli frequenti, e sopravvivono solo pochi giorni al di fuori del corpo umano. Tipicamente i pidocchi risiedono nelle cuciture dei vestiti e della biancheria del letto, dove depositano le loro uova (lendini). I pidocchi del cuoio capelluto invece non sembrano essere vettori della FRTP.

La FRTP ha gravemente colpito popolazioni militari e civili costrette a vivere in condizioni di emergenza in conseguenza della guerra o di altri disastri. Storicamente la malattia era molto comune tra gli abitanti dei quartieri poveri, tra i detenuti e in altri gruppi che vivevano in condizioni di povertà, di sovraffollamento e di scarsa igiene. All'inizio del ventesimo secolo la FRTP e il tifo petecchiale erano epidemici nei paesi dell'Europa orientale, nei Balcani e nell'ex Unione Sovietica. La distribuzione globale dell'incidenza della FRTP si è sostanzialmente ridotta grazie al miglioramento delle condizioni generali di vita, della sanità e igieniche. La FRTP oggi rappresenta una patologia di una certa importanza solo nell'Africa nord-occidentale, in particolare negli altopiani dell'Etiopia, dove è stimato si verifichino circa 10000 casi all'anno. La FRTP si è diffusa in ripetute occasioni al di fuori dell'Etiopia tra popolazioni di profughi nei Paesi vicini, Somalia e Sudan.

I visitatori per breve tempo delle aree endemiche non hanno praticamente alcun rischio di contrarre la FRTP. Soggetti che vengono in stretto contatto con popolazioni locali (come gli operatori umanitari) possono acquisire la malattia dai pidocchi o per contatto diretto con sangue contaminato.

Febbre ricorrente trasmessa da zecche Le zecche della famiglia *Argasidae* del genere *Ornithodoros* trasmettono la FRTZ tramite la loro saliva e gli escrementi quando si alimentano sull'uomo. Generalmente le zecche si infettano in un ciclo zoonotico, nutrendosi su roditori e lagomorfi (lepre, conigli) con spirochetemia; fa eccezione *O. moubata*, una specie di zecca che acquisisce *B. duttoni* direttamente dagli umani infetti. L'infezione nelle zecche viene trasmessa verticalmente da una generazione alla successiva; in alcune specie

di zecche l'infezione viene trasmessa per via transovarica per diverse generazioni. Le zecche molli sono resistenti e possono sopravvivere per 10 anni o più con pasti ematici soltanto occasionali. Queste zecche si nutrono senza causare dolore, relativamente in fretta (per 20-45 minuti) e solitamente di notte, quando gli ospiti dormono; pertanto i pazienti con FRTZ spesso non sono consapevoli di essere stati esposti al morso di una zecca.

Le borrelie della FRTZ sono largamente distribuite in tutto il mondo; l'infezione umana causata da questi microrganismi è spesso poco riconosciuta e non segnalata. La FRTZ è, in particolare, altamente endemica nell'Africa sub-sahariana, ma si osserva anche nei Paesi della costa del Mediterraneo, nel Medio Oriente, nella Russia meridionale, nel subcontinente indiano, in Asia centrale e Cina, e meno frequentemente in America del Nord, del Centro e del Sud. La malattia, tipicamente, si manifesta in maniera sporadica o in piccoli aggregati di casi, spesso familiari. Le zecche molli infette possono causare infezioni ripetute nelle persone che vivono o dormono nello stesso edificio. Nell'Africa sub-sahariana, *O. moubata*, il vettore di *B. duttoni*, infesta le capanne dei nativi e quelle adibite al riposo nascondendosi nelle fessure dei pavimenti e delle pareti, per uscire di notte allo scopo di nutrirsi sugli abitanti addormentati.

Negli Stati Uniti, la FRTZ è diffusa a ovest del fiume Mississippi, in particolar modo nelle foreste montane degli stati più occidentali, dove *B. hermsii* è l'agente causale. Meno frequentemente, l'uomo è infettato da *B. turicatae*, dopo esposizione in caverne infestate da zecche delle aree semidesertiche del Sudovest. Ogni anno, negli Stati Uniti sono riportati mediamente circa 35 casi di FRTZ. Le infezioni da *B. hermsii* si verificano soprattutto durante la primavera e l'estate, in persone che hanno dormito in bivacchi di montagna e case per le vacanze, e, più raramente, in residenze permanenti oppure all'aperto. I vertebrati che costituiscono il reservoir dell'infezione sono gli scoiattoli e altri roditori che si annidano nelle cantine, nelle crepe dei muri e nelle soffitte di questi edifici. Si sono verificate epidemie causate da *B. hermsii* tra persone che alloggiavano in baite rustiche, lungo la costa settentrionale del Gran Canyon e nelle montagne della California, dell'Idaho e del Colorado; in America del Nord, recentemente, sono stati riportati casi negli stati di Washington, California, Colorado, Idaho, Oregon e British Columbia.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Nell'uomo le borrelie della febbre ricorrente penetrano attraverso la cute o le membrane mucose, si moltiplicano nel sangue e circolano in gran numero durante i periodi febbrili. I microrganismi sono stati rinvenuti anche nel fegato, nella milza, nel sistema nervoso centrale e nel midollo osseo e, durante i periodi di remissione, possono rimanere sequestrati in queste sedi. La gravità della malattia è direttamente proporzionale alla densità delle spirochete nel sangue. Anche se le manifestazioni fisiopatologiche della malattia ricordano le risposte all'endotossina e il plasma di alcuni pazienti affetti da febbre ricorrente coagula i lisati di amebociti di *Limulus*, né le borrelie né altre spirochete sembrano contenere una vera molecola lipopolisaccaridica (l'endotossina). È stato tuttavia dimostrato che l'infezione a opera di *B. recurrentis* attiva i mediatori proteici dell'infiammazione, come il fattore di Hageman (fattore XII), la precallicreina e le proteine del sistema del complemento; inoltre, un fattore termostabile delle spirochete stimola i fagociti mononucleati a produrre maggiori quantità di pirogeno leucocitario e di tromboplastina.

Il trattamento della febbre ricorrente con antibiotici può scatenare la reazione di Jarisch-Herxheimer (vedi oltre, "Terapia"). In pazienti con FRTP, questa reazione è stata associata alla liberazione nel plasma di varie citochine, tra cui interleuchina 6, interleuchina 8, proteina C reattiva e quantità notevoli di fattore di necrosi tumorale α (*tumor necrosis factor*, TNFα). Il pretrattamento con anticorpi anti-TNFα in pazienti con FRTP sopprime la reazione di Jarisch-Herxheimer che accompagna la terapia con penicillina e riduce le concentrazioni plasmatiche di alcune altre citochine.

La FRTZ ha raramente esito fatale. Al contrario, si sono registrate percentuali di mortalità del 20% durante epidemie di FRTP in popolazioni malnutrite e in condizioni di stress. In gravidanza la febbre ricorrente può provocare aborto, morte perinatale e infezioni neonatali mortali. L'esame autoptico in pazienti deceduti per febbre ricorrente spesso evidenzia epatosplenomegalia, edema di diverso grado di altri organi, tra cui cervello, polmoni e reni. All'esame microscopico la milza è congesta e contiene microascessi multipli, costituiti da cellule mononucleate, che sostituiscono la polpa bianca; a livello del miocardio si evidenziano infiammazione istiocitaria diffusa ed edema interstiziale, mentre nel fegato si osservano aree di necrosi medio-zonale. Frequentemente sono evidenti emorragie petecchiali a livello delle meningi, della pleura, del cuore, della milza, del fegato, dei reni e del mesentere. Talvolta, sono macroscopicamente evidenti infarti emorragici subcapsulari e parenchimali della milza, del cuore, del fegato e del cervello.

TABELLA 165-1 MANIFESTAZIONI DELLA FEBBRE RICORRENTE DA ZECCHE ACQUISITA NEGLI STATI UNITI NORD-OCCIDENTALI E NELLA PARTE SUD-ORIENTALE DELLA BRITISH COLUMBIA[a]

Segni o sintomi	%	Segni o sintomi	%
Cefalea	94	Fotofobia	25
Mialgia	92	Dolore al collo	24
Raffreddore	88	Esantema	18
Nausea	76	Disuria	13
Artralgie	73	Ittero	10
Vomito	71	Epatomegalia	10
Dolore addominale	44	Splenomegalia	6
Stato confusionale	38	Iniezione congiuntivale	5
Tosse secca	27	Escare	2
Dolore oculare	26	Meningite	2
Diarrea	25	Rigidità nucale	2
Vertigini	25		

[a] Revisione di 182 casi riportati nel periodo 1980-1995 (Dworkin et al.).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della FRTP e della FRTZ sono simili. I comuni segni e sintomi della febbre ricorrente da zecche osservati in America del Nord sono elencati nella **tabella 165-1**. Il periodo medio di incubazione è di 7 giorni (range 2-18 giorni) e l'esordio della malattia è improvviso, con febbre, cefalea, brividi scuotenti, sudorazione, mialgie e artralgie. L'artralgia della febbre ricorrente può essere intensa e interessare le piccole e le grandi articolazioni, ma non vi è evidenza di artrite. Sono comuni le vertigini, la nausea e il vomito. Il paziente può soffrire di insonnia e spesso il sonno è disturbato da incubi. Il paziente è coerente, ma distaccato, assetato e disinteressato al cibo e ad altri stimoli esterni. La febbre è elevata fin dall'inizio, con temperatura che di solito raggiunge o supera i 40 °C per poi assumere un andamento irregolare. La febbre elevata a volte può essere accompagnata da delirium. Di solito i pazienti sono tachicardici e leggermente tachipnoici; con il progredire della malattia sviluppano uno stato di prostrazione e in alcuni casi si osservano segni di meningismo. Spesso vi è iniezione congiuntivale ed è comune la fotofobia. Le sclere possono diventare itteriche, specialmente negli stadi avanzati di malattia. Le mucose possono essere secche e i pazienti spesso sono disidratati. Scarse petecchie si sviluppano al tronco, alle estremità e alle mucose in un terzo o più dei pazienti con FRTP e, con frequenza minore, nei pazienti con FRTZ. È comune la presenza di tosse non produttiva, ma il murmure vescicolare toracico è di solito normale; talvolta si osservano dolore pleurico e sfregamenti pleurici. I reperti cardiaci sono compatibili con una condizione caratterizzata da elevata gittata: è frequente la presenza di ritmo di galoppo e di tachicardia. Un moderato ingrossamento della milza e del fegato caratterizza frequentemente la fase acuta della malattia.

Complicanze frequenti sono l'epistassi e l'espettorato striato di sangue; può verificarsi un'emorragia gastrointestinale o del sistema nervoso centrale. A causa dei sanguinamenti, l'insorgenza della FRTZ viene inizialmente confusa con una febbre emorragica virale. Altre complicanze di incidenza variabile includono iridociclite, neurite ottica, meningite linfocitaria, coma, paralisi isolata dei nervi cranici, polmonite, miocardite e rottura della milza. Negli Stati Uniti la sindrome da insufficienza respiratoria acuta viene sempre più riconosciuta come una complicanza della FRTZ. In ogni caso le complicanze che mettono a rischio la vita sono infrequenti se la malattia viene diagnosticata e trattata tempestivamente in soggetti altrimenti sani. Il decorso della malattia è generalmente più benigno nei bambini che negli adulti.

In assenza di trattamento, i sintomi si accentuano nell'arco di 2-7 giorni (mediamente 5 giorni nella FRTP e 3 giorni nella FRTZ) e cessano con una crisi spontanea che coincide con la scomparsa delle spirochete dal circolo ematico. La crisi comprende due fasi che durano diverse ore: la *fase del brivido*, caratterizzata da senso di freddo, aumento della temperatura e del metabolismo, e la *fase della reazione* con caduta della temperatura, diaforesi e diminuzione del volume effettivo circolante. Gli eventi fisiopatologici associati a questa crisi sono amplificati in presenza di trattamento antibiotico e sono indistinguibili dalla reazione di Jarisch-Herxheimer osservata nel trattamento della sifilide (vedi oltre, "Terapia"). La crisi è seguita da un periodo di esaurimento, caratterizzato da un sonno profondo e, quindi, da un rapido e completo recupero. Nella fase precoce di convalescenza è tipica l'ipotensione ortostatica. Non di rado il paziente sperimenta, nella prima settimana di convalescenza, 1-2 giorni di febbre modesta in assenza di spirochetemia rilevabile. Nei casi non trattati la spirochetemia e i sinto-

mi possono presentarsi dopo un periodo di alcuni giorni o di alcune settimane (intervallo medio prima della prima ricaduta: 9 giorni nella FRTP e 7 giorni nella FRTZ). Nella FRTP non trattata si verificano soltanto uno o due episodi ricorrenti, mentre se ne verificano anche 10 (in media 3) nella FRTZ non trattata. Nella maggior parte dei casi, a ogni ricaduta la malattia diviene più breve e più lieve, mentre l'intervallo afebbrile diviene più lungo. A causa della grande variabilità antigenica esistente tra i ceppi di *Borrelia*, l'infezione conferisce solo un'immunità parziale e sono state registrate infezioni ripetute nello stesso individuo.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE E DATI DI LABORATORIO

Le malattie che devono essere considerate nella diagnosi differenziale della febbre ricorrente o che la possono complicare comprendono il tifo petecchiale, la febbre tifoide, le salmonellosi non tifoidee, la malaria, la dengue e altre malattie da arbovirus, la tubercolosi, la leptospirosi e le febbri emorragiche virali. Negli Stati Uniti la distribuzione geografica della febbre da zecche del Colorado (vedi Cap. 189) si sovrappone a quella della FRTZ e le due malattie nelle fasi iniziali presentano manifestazioni simili.

La diagnosi di febbre ricorrente viene confermata nel modo più semplice dalla rilevazione delle spirochete nel sangue, nell'aspirato del midollo osseo o nel liquor. Quando il sangue fresco viene esaminato con il microscopio in campo oscuro, si possono osservare le spirochete mobili; i microrganismi fissati sono invece chiaramente visibili nelle preparazioni di strisci sottili, oppure di sangue periferico disemoglobinizzato, o del sopranatante (*buffy-coat*), colorati con Wright, Giemsa o arancio di acridina (Fig. 165-1). I microrganismi sono più numerosi nel sangue prelevato nel periodo febbrile che precede la crisi; lo striscio di sangue periferico è positivo nel 70% dei pazienti affetti da FRTP, mentre nei pazienti con FRTZ la percentuale è minore. Nei laboratori di riferimento le spirochete della febbre ricorrente vengono coltivate dal sangue mediante semina sul terreno BSK II o mediante inoculazione intraperitoneale di topi di laboratorio immaturi. Gli anticorpi sierici contro *Borrelia* possono essere rilevati mediante test immunoenzimatici, il test di immunofluorescenza indiretta e il *western immunoblotting* utilizzando cellule intere sonicate come antigene; tuttavia, tali test non sono standardizzati e sono soggetti a una riduzione della sensibilità in relazione alle variazioni e alle reazioni crociate antigeniche tra i ceppi, comprese *Borrelia burgdorferi* (l'agente della malattia di Lyme) e *Treponema pallidum*. Un test in *western immunoblotting*, recentemente sviluppato, che utilizza come antigene la glicerofosfodiestere fosfodiesterasi ricombinante specie-specifica (GlpQ), si è dimostrato più sensibile e specifico del test di immunofluorescenza con cellule intere sonicate e del test ELISA.

Gli altri dati di laboratorio nella febbre ricorrente generalmente non sono specifici. La conta leucocitaria è normale o moderatamente aumentata, con formula differenziale non specifica. I livelli della bilirubina sierica sono, in genere, solo lievemente elevati. Durante la fase acuta, nei pazienti con febbre è evidente la presenza di trombocitopenia; il numero delle piastrine cresce durante le fasi iniziali della convalescenza. Il tempo di protrombina e quello di tromboplastina parziale sono spesso moderatamente allungati durante la malattia acuta, così come il tempo di sanguinamento standardizzato. Le concentrazioni di fibrinogeno nel sangue sono normali, e la fibrinolisi è lieve o assente. I risultati del test del laccio di Rumpel-Leede per la fragilità capillare sono negativi, nonostante la presenza di petecchie.

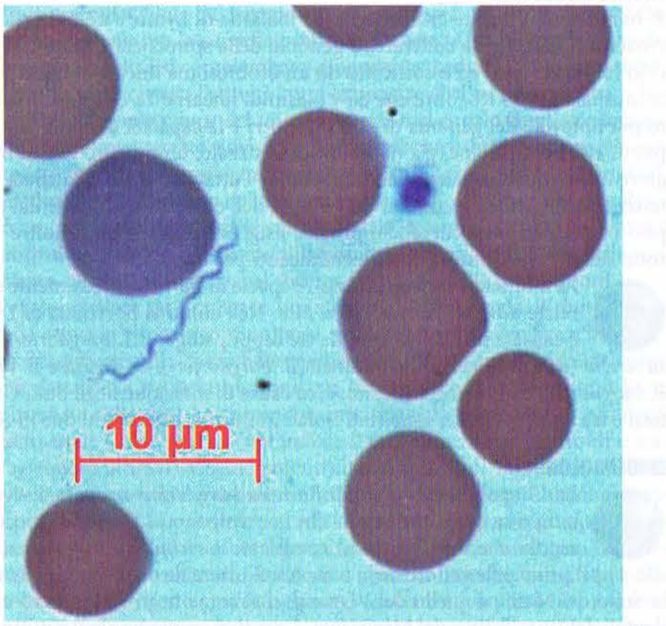


FIGURA 165-1 Microfotografia di spirocheta (*B. hermsii*) della febbre ricorrente trasmessa da zecche in uno striscio di sangue periferico colorato con Wright-Giemsa.

T FEBBRE RICORRENTE

Le borrelie della febbre ricorrente sono assai sensibili agli antibiotici. Il trattamento con doxiciclina (o un'altra tetraciclina), eritromicina o cloramfenicolo determina la rapida eliminazione delle spirochete e la remissione dei sintomi (Tab. 165-2). La risposta a una singola dose di penicillina può essere tardiva e incompleta. Anche se nella FRTP si dimostra altamente efficace il trattamento con una dose singola di doxiciclina (o un'altra tetraciclina), eritromicina, cloramfenicolo, sono scarsi i dati riguardo l'efficacia del trattamento in dose singola della FRTZ. Viene quindi raccomandato il trattamento empirico della FRTZ per 7 giorni, al fine di ridurre il rischio di persistenza o di recidiva della borreliosi. I farmaci da preferire per i bambini al di sotto degli 8 anni e per le donne in gravidanza sono l'eritromicina e la penicillina visti i potenziali effetti avversi delle tetracicline.

Il trattamento della FRTP con un antibiotico efficace e ad azione rapida scatena regolarmente una reazione simile alla Jarisch-Herxheimer entro 1-4 ore dalla prima dose. Tale reazione, che in America del Nord si verifica in oltre il 50% dei casi trattati di FRTZ, tende a essere più grave nei casi di FRTP rispetto a quelli di FRTZ e quando nel circolo ematico vi è un elevato numero di spirochete. Nella fase di brivido della reazione, il senso di freddo e l'incremento della temperatura si accompagnano a un incremento del metabolismo, elevata gittata cardiaca, aumento delle resistenze vascolari periferiche e diminuzione della pressione arteriosa polmonare. La temperatura corporea generalmente sale fino a valori superiori o uguali a 41 °C. Questa febbre elevata si accompagna spesso ad agitazione e confusione e talora a delirium. La febbre può essere parzialmente controllata da impacchi freddi, borse di ghiaccio e trattando il paziente con spugnature di acqua tiepida e alcol. La fase del brivido termina dopo 10-30 minuti e dà luogo a una fase di iperemia periferica, caratterizzata da una caduta della temperatura corporea, da sudorazione profusa e talora (più spesso nella FTRP) da una caduta potenzialmente pericolosa della pressione arteriosa sistemica e dall'aumento della pressione arteriosa polmonare. Sebbene la gittata cardiaca sia mantenuta a livelli elevati, il volume effettivo del sangue circolante diminuisce, in parallelo alla caduta della resistenza vascolare periferica. I segni vitali devono essere monitorati con cura durante questo periodo della reazione, che di solito dura fino a 8 ore. L'evidenza clinica ed elettrocardiografica di miocardite e di disfunzione miocardia comprende un intervallo QT prolungato, un terzo tono cardiaco (T_3), un aumento della pressione venosa centrale, ipotensione arteriosa e, di rado, congestione polmonare. L'uso della penicillina intramuscolare a rilascio ritardato può ritardare o prolungare il fenomeno di eliminazione delle spirochete e attenuare la conseguente reazione di Jarisch-Herxheimer, ma tale risposta non è costante; inoltre, il trattamento con una singola dose di penicillina determina, talvolta, recidive della spirochetemia e dei sintomi. I glucocorticoidi e gli agenti antinfiammatori non steroidei non prevengono né modificano significativamente le alterazioni cardiopolmonari dovute alla reazione di Jarisch-Herxheimer, anche se l'idrocortisone e il paracetamolo, somministrati contemporaneamente agli antibiotici, riducono il picco di temperatura corporea. Anche se il pretrattamento con anticorpi contro il TNFα può ridurre l'intensità della reazione di Jarisch-Herxheimer dei pazienti affetti da FRTP sottoposti a terapia farma-

TABELLA 165-2 TERAPIA ANTIBIOTICA DEI PAZIENTI ADULTI CON FEBBRE RICORRENTE TRASMESSA DA PIDOCCHI E DA ZECCHE

Farmaco	FRTP (dose singola)	FRTZ (schema di 7 giorni)
Per via orale		
Eritromicina	500 mg	500 mg ogni 6 ore
Tetraciclina	500 mg	500 mg ogni 6 ore
Doxiciclina	100 mg	100 mg ogni 12 ore
Cloramfenicolo	500 mg	500 mg ogni 6 ore
Per via parenterale[a]		
Eritromicina	500 mg	500 mg ogni 6 ore
Tetraciclina	250 mg	250 mg ogni 6 ore
Doxiciclina	100 mg	100 mg ogni 12 ore
Cloramfenicolo	500 mg	500 mg ogni 6 ore
Penicillina G (procaina)	600 000 UI	600 000 UI al giorno

[a] Per la febbre ricorrente trasmessa da zecche, la terapia parenterale viene utilizzata solo fino a quando non sia tollerato il trattamento per via orale.

cologica, il loro impiego in questi soggetti è inattuabile e la loro utilità nella FRTZ (il cui trattamento è associato a una reazione di Jarisch-Herxheimer relativamente modesta) non è garantita. Nella terapia di supporto della reazione di Jarisch-Herxheimer nei pazienti con FRTP, è consigliabile uno stretto controllo del bilancio idrico, della pressione venosa e arteriosa e della funzione del miocardio.

Il trattamento dei pazienti con disfunzioni miocardiche in corso di febbre ricorrente richiede cautela nella somministrazione di liquidi per via endovenosa e, in alcuni casi, l'uso di terapia inotropa per un breve periodo. L'inefficacia dell'eparina sul sanguinamento in corso di FRTP indica che la coagulazione intravascolare disseminata non svolge un ruolo significativo. Talvolta ai pazienti con FRTP vengono somministrate la vitamina K e altre vitamine solubili per correggere deficit alimentari. Poiché l'ipotensione posturale è spesso di notevole intensità nella fase acuta della febbre ricorrente e nella fase iniziale della guarigione, i pazienti devono essere assistiti quando si alzano dal letto.

La FRTP non trattata è gravata da un'elevata letalità, soprattutto nelle persone che presentano già condizioni di salute compromesse, come si verifica nelle popolazioni colpite da carestia. La mortalità tra i soggetti trattati è di solito inferiore al 5%. In generale, la FRTZ è una malattia meno grave della FRTP; le crisi spontanee e le reazioni di Jarisch-Herxheimer sono meno pronunciate e i tassi di mortalità inferiori.

PREVENZIONE E CONTROLLO

La FRTP può essere prevenuta affrontando e risolvendo le condizioni che favoriscono l'infestazione da pidocchi (affollamento, povertà, vagabondaggio), dall'uso di pratiche di igiene personale che riducano il numero di pidocchi del corpo (lavare i vestiti, asciugarli al sole e cambiarli a intervalli frequenti), nonché eliminando i pidocchi. In situazioni come quelle dei campi dei rifugiati, gli individui, i loro vestiti e i loro effetti letterecci devono essere disinfestati con appropriati acaricidi come la polvere di permetrina allo 0,5%. L'impregnazione dei vestiti con permetrina liquida, un acaricida ad azione residua, può garantire protezione a lungo termine contro l'infestazione. Nelle epidemie di febbre che interessano popolazioni infestate dai pidocchi, il trattamento empirico con una dose singola di doxiciclina è efficace sia contro il tifo petecchiale sia contro la FRTP. *B. recurrentis* è caratterizzata da un ciclo vitale labile ed è eradicabile.

Nelle aree endemiche per FRTZ il rischio di esposizione può essere ridotto evitando le abitazioni infestate da roditori e zecche e siti naturali infestati, e applicando misure di controllo. Dovrebbero essere eliminate le vie di accesso per i roditori nelle fondamenta, nelle soffitte e in altri rifugi all'interno delle abitazioni, nelle dependances e nei loro dintorni. I roditori e le loro tane devono essere rimossi dalle costruzioni infestate. Le sedi dove trovano riparo le zecche devono essere trattate chimicamente da specialisti, utilizzando vari acaricidi, come il carbaril, il diazinon, il clorpirifos, le piretrine e il malathion. Le persone che entrano in zone infestate dalle zecche devono proteggersi indossando vestiti che impediscano alle zecche di avere accesso alla cute, applicare repellenti sulla pelle esposta e sui vestiti e un acaricida contenente permetrina sui vestiti. La notifica dei casi sospetti di febbre ricorrente alle autorità sanitarie pubbliche è importante, al fine di consentire che venga iniziata tempestivamente l'indagine epidemiologica e che vengano adottate adeguate misure di controllo. Nelle donne gravide è importante procedere rapidamente alla diagnosi e al trattamento della febbre ricorrente per evitare le possibili gravi conseguenze dell'infezione fetale o neonatale acquisita in utero.

BIBLIOGRAFIA

CUTLER SJ et al: *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing fever, Lyme-associated, and other *Borrelia* spp. Int J Syst Bacteriol 47:958, 1997

DAI Q et al: Antigenic variation by *Borrelia hermsii* occurs through recombination between extragenic repetitive elements on linear plasmids. Mol Microbiol 60:1329, 2006

DWORKIN MS et al: Tick-borne relapsing fever in North America. Med Clin North Am 86:417, 2002

GOODMAN JL et al (eds): *Tick-Borne Diseases of Humans.* Washington, DC, ASM Press, 2005

LONDONO D et al: Cardiac apoptosis in severe relapsing fever borreliosis. Infect Immun 73:7669, 2005

PAROLA P, RAOULT D: Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: An emerging infectious threat. Clin Infect Dis 32:897, 2001

PAUL WS et al: Outbreak of tick-borne relapsing fever at the north rim of the Grand Canyon: Evidence for effectiveness of preventive measures. Am J Trop Med Hyg 66:71, 2002

PORCELLA SF et al: Serodiagnosis of louse-borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis.* J Clin Microbiol 38:3561, 2000

TAL H et al: Postexposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever. N Engl J Med 355:148, 2006

VIAL L et al: Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: Longitudinal study. Lancet 368:37, 2006

166 Borreliosi di Lyme

Allen C. Steere

DEFINIZIONE

La borreliosi di Lyme è causata da una spirocheta, *Borrelia burgdorferi sensu lato,* trasmessa da zecche del complesso *Ixodes ricinus.* L'infezione solitamente inizia con una caratteristica lesione cutanea che tende a espandersi, l'eritema migrante (stadio 1, infezione localizzata). Dopo alcuni giorni o settimane la spirocheta può diffondersi per via ematogena in diverse sedi (secondo stadio, infezione disseminata). Le possibili manifestazioni dell'infezione disseminata comprendono lesioni cutanee anulari secondarie, meningite, neurite periferica o dei nervi cranici, cardite o una sintomatologia dolorosa muscoloscheletrica a carattere migrante. Dopo mesi o anni di infezione, di solito latente, può comparire un'artrite a evoluzione intermittente o cronica, oppure possono svilupparsi alterazioni neurologiche o cutanee a decorso cronico (terzo stadio, infezione persistente). La maggior parte dei pazienti manifesta i primi sintomi della malattia durante l'estate; l'infezione, tuttavia, può non diventare sintomatica fino a che non sia progredita fino allo stadio 2 o 3.

La malattia di Lyme fu riconosciuta come un'entità distinta nel 1976 in seguito a una microepidemia di casi in bambini nella città di Lyme, Connecticut, inizialmente diagnosticata come artrite reumatoide giovanile. Divenne evidente che la malattia di Lyme era un'infezione multisistemica, che colpiva principalmente la cute, il sistema nervoso, il cuore e le articolazioni. Studi epidemiologici dei pazienti con eritema migrante suggerivano alcune zecche del genere *Ixodes* come vettore della malattia. All'inizio del ventesimo secolo l'eritema migrante era stato descritto in Europa e attribuito al morso della zecca *I. ricinus.* Nel 1982 una spirocheta precedentemente non identificata, ora denominata *Borrelia burgdorferi,* fu isolata nelle zecche *Ixodes scapularis* e successivamente nei pazienti con la malattia di Lyme. L'entità è ora chiamata malattia di Lyme, o borreliosi di Lyme.

AGENTE EZIOLOGICO

B. burgdorferi, l'agente eziologico della malattia di Lyme, è un batterio microaerofilo difficile da coltivare. Il genoma della spirocheta è piuttosto piccolo (circa 1,5 Mb) ed è costituito da un cromosoma lineare assolutamente inusuale di 950 Kb, oltre che da 9 plasmidi lineari e 12 circolari. L'aspetto più notevole del genoma di *B. burgdorferi* è la capacità di codificare per più di 100 lipoproteine, già note o solo ipotizzate, un numero molto maggiore che in qualsiasi altro microrganismo. Tuttavia questa spirocheta sintetizza poche proteine con attività biosintetica e pertanto dipende dal proprio ospite per provvedere alle proprie esigenze nutrizionali. Inoltre non sono state riconosciute sequenze codificanti per tossine.

Al momento si riconoscono 13 specie di *Borrelia* strettamente correlate a *B. burgdorferi sensu lato.* Nell'uomo la borreliosi di Lyme è causata principalmente da tre ceppi patogeni: *B. burgdorferi sensu stricto* (da qui in avanti denominata *B. burgdorferi*), *B. garinii* e *B. afelii. B. burgdorferi* è il solo agente eziologico causa di infezione negli Stati Uniti; tutti e tre i ceppi, invece, sono stati isolati in Europa e gli ultimi due in Asia.

EPIDEMIOLOGIA

Le 13 specie conosciute di *Borrelia burgdorferi sensu lato* vivono in natura in cicli enzootici che coinvolgono 14 differenti specie di zecche che sono parte del complesso *I. ricinus. I. scapularis* (Fig. e36-1) è il principale vettore nella zona nord-orientale degli Stati Uniti, dallo Stato del Maine a quello del Virginia, così come negli Stati centro-occidentali del Wisconsin e del Minnesota. *I. pacificus* rappresenta il vettore negli stati occidentali della California e dell'Oregon. La malattia è diffusa anche in tutta l'Europa (dalla Gran Bretagna alla Scandinavia e alla Russia europea), dove il vettore è rappresentato da *I. ricinus,* nonché nella Russia

asiatica, in Cina e in Giappone, dove il vettore è *I. persulcatus*. Queste zecche trasmettono anche altre malattie che possono manifestarsi con gli stessi sintomi. Negli Stati Uniti, *I. scapularis* trasmette anche la babesiosi e l'anaplasmosi umana; in Europa e in Asia *I. ricinus* e *I. persulcatus* trasmettono anche l'encefalite trasmessa da zecche.

Le zecche del complesso *I. ricinus* hanno gli stadi di larva, ninfa e adulto; ciascuno stadio necessita del pasto ematico. Il rischio di infezione in una determinata area dipende principalmente dalla densità delle zecche, dalle loro abitudini di nutrizione e dagli animali ospite, che si sono evoluti in modo diverso nelle differenti zone. Per quanto riguarda *I. scapularis*, negli Stati Uniti nord-orientali l'ospite preferito delle zecche allo stadio larvale immaturo e di ninfe è il topo dalle zampe bianche, ma sicuramente anche altri roditori. È fondamentale che entrambi gli stadi immaturi della zecca si nutrano sullo stesso ospite, perché il ciclo vitale della spirocheta dipende dalla trasmissione orizzontale: all'inizio dell'estate dalle ninfe infette ai topi e alla fine dell'estate dai topi infetti alle larve, che quindi vanno incontro a una muta per trasformarsi in ninfe infette che daranno inizio a un nuovo ciclo, l'anno successivo. La principale responsabile della trasmissione dell'infezione all'uomo durante i primi mesi estivi è dunque la piccola ninfa della zecca. I cervi dalla coda bianca, che non sono coinvolti nel ciclo vitale delle spirochete, rappresentano l'ospite preferito per lo stadio adulto di *I. scapularis* e sembra che siano necessari per consentire la sopravvivenza della zecca.

La malattia di Lyme è oggi, negli Stati Uniti e in Europa, la più comune infezione trasmessa da vettori. Da quando i Centers for Disease Control (CDC) hanno iniziato la sorveglianza nel 1982, il numero dei casi negli Stati Uniti è andato aumentando in modo drammatico. Vengono oggi riportati più di 20 000 nuovi casi ogni estate. In Europa, la borreliosi di Lyme è ampiamente diffusa nelle aree forestali; il maggior numero di casi si registra nella parte centrale del continente e in Scandinavia.

PATOGENESI E IMMUNITÀ

Per esplicare il suo ciclo enzootico completo, *B. burgdorferi* si deve adattare a due microambienti notevolmente differenti: a quello della zecca e a quello dell'ospite mammifero. Le spirochete esprimono sulla superficie esterna le proteine A (OspA) nell'intestino medio della zecca, mentre la proteina C (OspC) viene espressa nel momento in cui il microrganismo si sposta verso le ghiandole salivari della zecca e da qui giunge all'ospite mammifero. Qui OspC si lega con una proteina specifica della ghiandola salivare della zecca (Salp15) che è necessaria per l'infezione dell'ospite mammifero. La zecca deve solitamente restare attaccata al mammifero per almeno 24 ore affinché possa trasmettere *B. burgdorferi*.

Dopo l'inoculo nella pelle dell'uomo, *B. burgdorferi* può migrare alla periferia, producendo l'eritema migrante, e può diffondersi per via ematogena nel sistema linfatico o in altri organi. Gli unici fattori di virulenza conosciuti di *B. burgdorferi* sono le proteine di superficie, che permettono alla spirocheta di legarsi a proteine, integrine, glicosaminoglicani o glicoproteine dell'ospite. Per esempio, la diffusione attraverso la cute e la matrice interstiziale dei tessuti può essere facilitata dal legame del plasminogeno umano e dei suoi fattori di attivazione con la superficie delle spirochete. Alcuni ceppi di *Borrelia* si proteggono dalla lisi complemento-dipendente mediante il legame specifico a proteine regolatrici l'attività complementare (FHL-1/reconectina o fattore H). La disseminazione del microrganismo nel circolo ematico è facilitata dal legame con i recettori del fibrinogeno sulla superficie delle piastrine attivate ($\alpha_{IIb}\beta_2$) e il recettore della vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) sulla superficie delle cellule endoteliali. Le proteine della spirocheta si legano alla decorina A e B, un glicosaminoglicano delle fibrille collagene; tale legame può spiegare perché il microrganismo sia normalmente allineato con le fibrille collagene nella matrice extracellulare nel cuore, nel sistema nervoso o nelle articolazioni.

Per controllare ed eradicare un'infezione sostenuta da *B. burgdorferi*, l'ospite attiva la risposta immunitaria, sia naturale che specifica, che determina l'uccisione delle spirochete mediata dai macrofagi e dagli anticorpi. Come parte della risposta immunitaria innata, il complemento può lisare le spirochete nella cute. Le chemochine rilasciate da parte delle componenti cellulari lisate a livello della cute induce il reclutamento di neutrofili e macrofagi; questi ultimi rilasciano potenti citochine proinfiammatorie. L'obiettivo della risposta immunitaria specifica sembra essere la produzione di anticorpi specifici, che opsonizzano i microrganismi, un passaggio questo necessario per un *killing* efficace delle spirochete. L'esame istologico di tutti i tessuti colpiti evidenzia un'infiltrazione a opera di linfociti, macrofagi e plasmacellule con un certo grado di danno vascolare (compresa una modesta vasculite o un'occlusione ipervascolare). Questi reperti dimostrano che le spirochete possono essere presenti all'interno o attorno ai vasi sanguigni.

Nonostante la presenza di una risposta immunitaria sia naturale che specifica, *B. burgdorferi* può sopravvivere in alcune sedi dell'organismo come pure nelle fibre collagene o nel tessuto sinoviale. La capacità delle spirochete di ridurre l'espressione di antigeni proteici esposti sulla superficie cellulare e, nel caso della lipoproteina VlsE, la capacità di modificare le sequenze aminoacidiche nelle proteine, sono meccanismi importanti di "elusione" immunitaria. Comunque, nella battaglia tra i fattori di sopravvivenza di *B. burgdorferi* e la risposta immunitaria dell'ospite, non sembra che le spirochete siano in grado di sopravvivere a tempo indeterminato all'efficienza del sistema immunitario di un organismo umano competente. Per di più il microrganismo non possiede meccanismi di protezione nei confronti della terapia antibiotica. Per esempio, *B. burgorferi* è stata osservata esclusivamente in ambiente extracellulare nei preparati istologici; non vi è dimostrazione che essa possa "nascondersi" all'interno della cellula in modo da eludere l'azione degli antibiotici.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Infezione precoce: stadio 1 (infezione localizzata) Molti pazienti, a causa delle piccole dimensioni dell'insetto allo stadio di ninfa, non ricordano l'avvenuta puntura della zecca. Dopo un'incubazione di 3-32 giorni, intorno alla sede della puntura della zecca compare un eritema migrante, che generalmente si manifesta come una macula o una papula rossa che si estende e forma un'ampia lesione anulare (Fig 166-1). Nella fase di espansione, la lesione cutanea spesso presenta un contorno esterno di colore rosso vivo e una zona centrale parzialmente chiara. Il centro della lesione a volte diventa intensamente eritematoso e indurito e può comparire una lesione vescicolare o necrotica. Altre volte la lesione, epandendosi, rimane di colore rosso vivo uniforme; diversi anelli rossi sono compresi entro un anello esterno. Talvolta la zona centrale assume un colorito bluastro prima di regredire. Sebbene la lesione possa localizzarsi in ogni area della cute, le zone più colpite sono la coscia, l'inguine e l'ascella. La lesione è calda, ma di solito non dolente. Il 20% circa dei pazienti non presenta queste caratteristiche manifestazioni cutanee della malattia.

Infezione precoce: stadio 2 (infezione disseminata) Nei casi osservati negli Stati Uniti, *B. burgdorferi* frequentemente ha una fase di disseminazione ematogena in disparate sedi giorni o settimane dopo l'insorgenza dell'eritema migrante. In questi casi i pazienti possono presentare lesioni cutanee secondarie anulari che sono morfologicamente simili alla lesione iniziale. L'interessamento cutaneo è spesso accompagnato da intensa cefalea, lieve rigidità nucale, febbre con brividi, dolore osteomuscolare migrante, artralgie, malessere profondo e astenia. Manifestazioni meno comuni sono la linfoadenopatia, la splenomegalia, l'epatite, la faringite, la tosse non produttiva, la congiuntivite, l'irite e la tumefazione testicolare. A eccezione dell'astenia e della letargia, spesso presenti, i segni e i sintomi della malattia di Lyme sono tipicamente variabili e intermittenti. Spesso nei pazienti non trattati i sintomi iniziali migliorano o regrediscono entro alcune settimane. Nel 15% circa dei pazienti l'infezione si presenta con sintomi sistemici non specifici.

Sintomi indicativi di irritazione meningea possono comparire precocemente nel corso della malattia di Lyme, quando è presente l'eritema migrante, ma generalmente non si associano a pleiocitosi del liquido cefalorachidiano o a deficit neurologici. Dopo parecchie settimane o mesi, il 15% circa dei pazienti non trattati presenta alterazioni neurologiche evidenti,

FIGURA 166-1 Una classica lesione da eritema migrante (9 cm di diametro) è visibile vicino l'ascella destra. La lesione presenta una zona centrale parzialmente più chiara, un bordo esterno di colore rosso vivo e un "bersaglio" centrale. (Per gentile concessione di Vijay K Sikand, MD.)

isolate o in associazione tra loro, quali meningite, sintomi suggestivi di encefalite, neurite a carico dei nervi cranici (per es., paralisi bilaterale del facciale), radicoloneuropatia motoria o sensitiva, mononeurite multipla, atassia cerebellare e mielite. Negli Stati Uniti il quadro clinico più frequente è caratterizzato da sintomi fluttuanti di meningite associati a paralisi del facciale e a radicoloneurite periferica. Nel liquido cefalorachidiano si rileva la presenza di numerosi linfociti (circa 100/μl), spesso con protidorrachia aumentata e glicorrachia nei limiti o lievemente diminuita. In Europa e in Asia il primo segno caratteristico è un dolore radicolare, seguito da pleiocitosi del liquido cefalorachidiano (meningopolineurite o *sindrome di Bannwarth*), ma spesso mancano segni meningei ed encefalitici. In età pediatrica l'interessamento del nervo ottico può essere di natura infiammatoria o per incremento della pressione intracranica e può condurre a cecità. Queste alterazioni neurologiche precoci generalmente si risolvono completamente entro alcuni mesi, ma in seguito in rari casi può comparire una patologia neurologica cronica.

Alcune settimane dopo l'esordio della malattia circa l'8% dei pazienti presenta interessamento cardiaco. L'alterazione più frequente è costituita dalla comparsa di un blocco atrioventricolare di vario grado (primo grado, tipo Wenckebach, o blocco completo). Alcuni pazienti presentano un interessamento cardiaco più esteso, per esempio con comparsa di alterazioni elettrocardiografiche tipiche della miopericardite acuta, alterazioni del ventricolo sinistro rilevabili all'esame scintigrafico o, raramente, cardiomegalia e pancardite. Di solito le alterazioni a carico del cuore persistono solo per poche settimane, ma possono recidivare. In Europa è stato documentato un caso di miocardiopatia cronica da *B. burgdorferi*.

Durante questo stadio sono presenti di frequente dolori muscoloscheletrici. Il quadro clinico tipico è caratterizzato da dolori migranti alle articolazioni, ai tendini, ai muscoli e alle ossa, senza tumefazioni articolari, che durano ore o giorni e interessano una o due sedi alla volta.

Infezione tardiva: stadio 3 (infezione persistente) Negli Stati Uniti, alcuni mesi dopo l'inizio dell'infezione il 60% circa dei pazienti senza trattamento antibiotico sviluppa una franca artrite. Il quadro clinico tipico è costituito da episodi intermittenti di artrite oligoarticolare a carico delle articolazioni maggiori, specialmente delle ginocchia; questi episodi durano settimane o mesi. Principalmente durante gli attacchi precoci possono essere colpite anche le piccole articolazioni e le zone periarticolari. Il numero di pazienti che continuano a presentare attacchi ricorrenti diminuisce ogni anno; comunque, in una piccola percentuale di casi l'interessamento delle articolazioni maggiori, spesso di una o entrambe le ginocchia, diventa cronico e può portare a erosione della cartilagine e dell'osso.

La conta dei globuli bianchi nel liquido articolare può variare da 500 a 110 000/μl (in media 25 000/μl); la maggior parte di queste cellule è costituita da leucociti polimorfonucleati. La determinazione del fattore reumatoide e degli anticorpi antinucleo risulta spesso negativa. La biopsia della sinovia può evidenziare depositi di fibrina, ipertrofia villosa, proliferazione vascolare, lesioni microangiopatiche e un infiltrato massivo di linfociti e plasmacellule.

Sebbene molti pazienti con artrite di Lyme risponda bene alla terapia antibiotica, una piccola percentuale rimane affetta da artrite persistente per diversi mesi o addirittura per diversi anni dopo l'apparente eradicazione delle spirochete dalle articolazioni con la terapia antibiotica. Rispetto ai pazienti responsivi alla terapia, quelli con artrite refrattaria agli antibiotici mostrano frequentemente un alto numero di molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (specialmente molecole HLA-DRB1*0401 o -*0101) che lega un epitopo di OspA ($OspA_{163-175}$), e che di conseguenza viene presentato alle cellule T che riconoscono questo determinato epitopo. In più questi pazienti presentano livelli molto più alti di chemochine proinfiammatorie e citochine (specialmente CXCL9 e interferone γ) nel liquido articolare rispetto ai pazienti responsivi all'antibioticoterapia; questi livelli particolarmente alti persistono nel periodo postantibiotico, anche se la determinazione del DNA di *B. burgdorferi* tramite PCR rimane costantemente negativa. È stato ipotizzato che in questi individui particolarmente suscettibili, *B. burgdorferi* scateni una reazione autoimmunitaria direttamente nell'ambiente proinfiammatorio delle articolazioni.

Benché meno frequenti, manifestazioni neurologiche croniche possono comparire anche alcuni mesi o anni dopo l'esordio dell'infezione, talvolta a seguito di lunghi periodi di latenza. La forma più comune di interessamento cronico del sistema nervoso centrale è un'encefalopatia subdola che colpisce la memoria, il tono dell'umore o il sonno, ed è spesso accompagnata da una polineuropatia assonale che si manifesta con parestesie distali o con dolore radicolare spinale. I pazienti affetti da encefalopatia presentano una compromissione della memoria, rilevabile con i test neuropsicologici, nonché alterazioni del liquor. Nei casi in cui è presente la polineuropatia, l'elettromiografia evidenzia in genere anomalie diffuse dei segmenti nervosi prossimali e distali. L'encefalomielite, o leucoencefalite, una rara manifestazione della borreliosi di Lyme, associata in particolare all'infezione da *B. garinii* in Europa, è una grave affezione neurologica che può presentarsi come paraparesi spastica, come disfunzione vescicale da alterazione del motoneurone superiore e raramente come lesioni a livello della sostanza bianca periventricolare.

L'acrodermatite cronica atrofizzante, una manifestazione cutanea delle fasi tardive della malattia, è stata associata principalmente all'infezione da *B. afzelii* in Europa e in Asia. È stata osservata per lo più nelle donne anziane. Le lesioni cutanee, che di solito sono localizzate a livello della superficie acrale delle braccia o delle gambe, iniziano in maniera insidiosa con una colorazione rossastro-violacea; nel corso di alcuni anni diventano sclerotiche o atrofiche.

I prototipi-base della borreliosi di Lyme sono simili in tutto il mondo, ma vi sono alcune differenze a livello regionale, principalmente tra la malattia che si riscontra in America, che è causata esclusivamente da *B. burgdorferi*, e quella europea, che è sostenuta primariamente da *B. afzelii* e *B. garinii*. Tuttavia nella patologia sostenuta da qualsiasi *Borrelia* spp. la sintomatologia comunemente esordisce con un eritema migrante. In ogni modo, *B. burgdorferi* può causare sovente una malattia disseminata, sviluppa un tropismo particolare per le articolazioni e può determinare artriti resistenti alla terapia antibiotica. *B. garinii* di solito si dissemina molto meno, ma è tipicamente neurotropa e può causare encefalomielite. *B. afzelii* spesso infetta esclusivamente la cute, ma vi può persistere a lungo, causando gravi eterogenee dermatoborreliosi, tra le quali l'acrodermatite cronica atrofica.

DIAGNOSI

La coltura di *B. burgdorferi* su terreno di Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permette la diagnosi definitiva, ma la metodica è complessa ed è stata utilizzata solo nell'ambito della ricerca. Inoltre, con poche eccezioni, è possibile isolare l'agente solo nella fase precoce di malattia – principalmente da campioni bioptici di lesioni cutanee con eritema migrante, meno frequentemente da campioni di plasma e occasionalmente da campioni di liquor. Nella fase più avanzata dell'infezione, la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) è ampiamente superiore alla coltura nell'identificazione di DNA di *B. burgdorferi* nel liquido articolare; questo è stato in effetti l'utilizzo principale della PCR nella malattia di Lyme. Tuttavia, la sensibilità delle determinazioni mediante PCR sul liquor dei pazienti affetti da neuroborreliosi è molto più bassa. Non è pertanto ancora chiaro il ruolo di questa tecnica nell'identificazione del DNA di *B. burgdorferi* in campioni di sangue e urine. Inoltre, la procedura, che deve essere accuratamente controllata per evitare contaminazioni, non è effettuabile di routine.

A causa dei problemi connessi all'identificazione diretta di *B. burgdorferi*, normalmente la diagnosi di malattia di Lyme si basa sul riconoscimento del caratteristico quadro clinico associato alla conferma sierologica. Anche se il test sierologico può fornire risultati negativi durante le prime settimane di malattia, la maggior parte dei pazienti, dopo questa prima fase iniziale, ha una risposta anticorpale positiva nei confronti di *B. burgdorferi*. Il limite dei test sierologici è quello di non distinguere in maniera chiara tra infezione attiva e infezione inattiva. I pazienti con pregressa malattia di Lyme – particolarmente nei casi che progrediscono fino alle fasi tardive dell'infezione – rimangono sieropositivi per anni, anche dopo un adeguato trattamento antibiotico. Inoltre, circa il 10% dei pazienti è sieropositivo in relazione a un'infezione asintomatica. Se questi individui in seguito sviluppano un'altra malattia, la positività sierologica per la malattia di Lyme può creare confusione diagnostica. In accordo con un algoritmo pubblicato dall'American College of Physicians (Tab. 166-1), l'esame sierologico per la malattia di Lyme è raccomandato solo per pazienti con una probabilità

TABELLA 166-1 ALGORITMO PER IL TEST E IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI LYME

Probabilità pre-test	Esempio	Raccomandazioni
Elevata	Pazienti con eritema migrante	Trattamento antibiotico empirico senza test sierologici
Intermedia	Pazienti con artrite oligoarticolare	Test sierologici e trattamento antibiotico se i risultati dei test sono positivi
Bassa	Pazienti con sintomi non specifici (mialgie, artralgie, astenia)	Né test sierologici né trattamento antibiotico

Fonte: Raccomandazioni dell'American College of Physicians (G Nichol et al, *Ann Intern Med* 128:37, 1998; riproduzione autorizzata).

pre-test di grado almeno intermedio di avere la malattia di Lyme, per esempio quelli con artrite oligoarticolare. La sierologia non dovrebbe essere utilizzata come test di screening nei pazienti con dolore o sindrome astenica. In tali pazienti, la probabilità di ottenere un risultato sierologico falsamente positivo è maggiore della probabilità di avere un risultato vero positivo.

Negli Stati Uniti, per l'analisi sierologica della malattia di Lyme i CDC raccomandano per l'analisi sierologica della malattia di Lyme un approccio in due fasi successive: i campioni dapprima vengono saggiati con l'ELISA (*enzyme immunosorbent assay*) e, in caso di risultati dubbi o positivi, si ricorre al western blot. Durante il primo mese di infezione deve essere determinata la risposta anticorpale di classe IgM e di classe IgG, preferibilmente sia su un campione di siero prelevato durante la fase acuta di malattia, sia su un prelievo in fase di convalescenza. Circa il 20-30% dei pazienti ha una risposta positiva rilevabile in campioni prelevati durante la fase acuta, mentre circa il 70-80% ha una risposta positiva durante la convalescenza (2-4 settimane più tardi). Dopo un mese dall'esordio dell'infezione, periodo entro il quale la maggior parte dei pazienti con malattia di Lyme sviluppa la forma disseminata, l'identificazione delle IgG specifiche per le spirochete risulta essere molto sensibile e specifica (95-99%) dopo esecuzione di test ELISA e successiva conferma con western blot. Da questa fase in poi, un singolo test (quello per le IgG) è di solito sufficiente. In persone con malattia che dura da oltre un mese, un test isolato positivo per le IgM è probabilmente un falso positivo e perciò non dovrebbe essere utilizzato per supportare la diagnosi.

Secondo gli attuali criteri adottati dai CDC, il western blot per le IgM viene considerato positivo se sono presenti le seguenti bande: 23, 39 e 41 kDa. Tuttavia la combinazione delle bande 23 e 41 kDa può rappresentare ancora un risultato falsamente positivo. Il western blot per le IgG viene considerato positivo se sono presenti 5 delle seguenti 10 bande: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 e 93 kDa. Nei casi europei vi è una minore espansione della risposta anticorpale e non esiste alcun singolo set di criteri per l'interpretazione dell'immunoblotting che dimostri costantemente elevati livelli di sensibilità e specificità in tutti i Paesi.

Molti esami di seconda generazione, che utilizzano proteine ricombinanti delle spirochete oppure peptidi sintetici, hanno fornito risultati promettenti. Per esempio, il test ELISA per le IgG, che utilizza un peptide 26-mer derivante dalla regione non variabile 6 (IR_6) della lipoproteina VlsE, ha sensibilità e specificità simili a quelle raggiunte con l'approccio sequenziale (ELISA e western Blot) per le IgG e IgM, che impiega spirochete intere sonicate. Tuttavia, il test ELISA IR_6 ha un limite simile a quello delle sierologie standard, dove un risultato positivo non è in grado di distinguere chiaramente fra una forma attiva e un'infezione pregressa. Il test ELISA IR_6 sembra avere valore sia per i ceppi di spirocheta europei sia per quelli americani.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'eritema migrante classico spesso è un eritema che si estende lentamente, con una zona centrale più chiara. Se la lesione si espande poco, può rappresentare la papula rossa della puntura da zecca non infettata; se, invece, si espande rapidamente, può rappresentare una cellulite (per es., da streptococco) o una reazione allergica, probabilmente da saliva della zecca. I pazienti con lesioni cutanee anulari secondarie possono sembrare affetti da eritema multiforme, ma né lo sviluppo di lesioni mucose vescicolari né il coinvolgimento del palmo delle mani e della pianta dei piedi sono caratteristiche dell'infezione da *B. burgdorferi*. Nelle regioni sud-orientali degli Stati Uniti, una lesione cutanea simile all'eritema migrante, a volte con lievi sintomi sistemici, può essere associata al morso delle zecche *Amblyomma americanum*, ma ancora non si è identificata la causa di questa malattia.

Negli Stati Uniti le zecche *I. scapularis* possono trasmettere non solo *B. burgdorferi*, ma anche *Babesia microti*, parassita dei globuli rossi (vedi Cap. 204) o *Anaplasma phagocytophilum*, agente dell'anaplasmosi granulocitotropica umana (denominata in passato ehrlichiosi granulocitotropica umana; vedi Cap. 167). Sebbene la babebiosi e l'anaplasmosi siano molto spesso asintomatiche, l'infezione con uno di questi tre agenti può causare sintomi sistemici non specifici e i pazienti coinfetti possono avere sintomi più gravi o persistenti, rispetto ai pazienti con coinfezione da un singolo agente. L'esame emocromocitometrico standard può essere suggestivo per la presenza di coinfezione. L'anaplasmosi può causare leucopenia o trombocitopenia, mentre la babebiosi può causare trombocitopenia o (in casi severi) anemia emolitica. Tuttavia, le risposte sierologiche di tipo IgM possono confondere la diagnosi. Per esempio, *A. phagocytophilum* può indurre una risposta positiva alle IgM per *B. burgdorferi*. La frequenza di coinfezione, in differenti studi, è risultata variabile. In uno studio prospettico la coinfezione era presente nel 4% dei pazienti con eritema migrante.

La paralisi del nervo facciale causata da *B. burgdorferi*, che si verifica nella fase iniziale di disseminazione dell'infezione (spesso in luglio, agosto o settembre), di solito è riconosciuta per l'associazione all'eritema migrante. Tuttavia, in rari casi, una paralisi del facciale in assenza di eritema migrante può essere la forma di presentazione della malattia di Lyme. In tali casi, sia le IgG sia le IgM per la spirocheta sono generalmente positive. Gli agenti infettivi più comuni in grado di provocare la paralisi del facciale sono: il virus herpes simplex di tipo 1 (paralisi di Bell; vedi Cap. 172) e il virus varicella-zoster (sindrome di Ramsay-Hunt; vedi Cap. 173).

Nelle fasi più tardive dell'infezione, l'oligoartrite della malattia di Lyme può essere confusa con l'artrite reattiva dell'adulto o con la forma pauciarticolare dell'artrite reumatoide giovanile del bambino. Pazienti con artrite presentano generalmente i livelli maggiori di risposta anticorpale IgG osservati nella malattia di Lyme, con reattività verso numerose proteine delle spirochete.

Il problema diagnostico più comune è distinguere la malattia di Lyme dalla sindrome da affaticamento cronico (vedi Cap. 384) e dalla fibromialgia (vedi Cap. 329). Questa difficoltà viene aggravata dal fatto che una piccola percentuale di pazienti sviluppa queste sindromi caratterizzate da dolore o da astenia cronica in associazione con la malattia di Lyme o subito dopo. Rispetto alla malattia di Lyme, la sindrome da affaticamento cronico o la fibromialgia tendono a produrre sintomi più generalizzati e più inabilitanti, compresi l'astenia marcata, la cefalea intensa, il dolore muscoloscheletrico diffuso, la presenza di multipli punti dolorabili simmetrici in caratteristiche localizzazioni, il dolore e la rigidità in molte articolazioni, la presenza di diffuse disestesie, le difficoltà nella concentrazione e i disturbi del sonno. I pazienti con sindrome da affaticamento cronico o con fibromialgia non hanno evidenza di infiammazione articolare; di solito presentano un grado di ansietà e di depressione maggiore di quello dei pazienti con neuroborreliosi cronica, ma i risultati dei test neurologici sono normali.

T BORRELIOSI DI LYME

Come riportato nell'algoritmo della **figura 166-2**, di solito le varie manifestazioni della malattia di Lyme possono essere trattate con successo con antibiotici somministrati per via orale; le alterazioni neurologiche obiettivabili e il blocco atrioventricolare di terzo grado rappresentano un'eccezione, e sono generalmente trattati con antibiotici per via endovenosa. Per le forme iniziali di malattia di Lyme, nei soggetti di sesso maschile e in quelli di sesso femminile non in gravidanza si utilizza la doxiciclina. Uno dei vantaggi di questo schema è il fatto di essere efficace anche contro *A. phagocytophilum*, che viene veicolato dalla stessa zecca che trasmette l'agente della malattia di Lyme. L'amoxicillina, la cefuroxima axetile e l'eritromicina o i suoi congeneri rappresentano rispettivamente una seconda, terza e quarta scelta. Nei bambini è efficace l'amoxicillina (facendo attenzione a non superare i 2 g/die); nei casi di allergia alla penicillina possono essere utilizzate la cefuroxima axetile o l'eritromicina. Al contrario delle cefalosporine di seconda e terza generazione, le cefalosporine di prima generazione, come la cefalexina, sono inefficaci. Per i pazienti con infezione localizzata della cute sono generalmente sufficienti 14 giorni di terapia, mentre per quelli che presentano la malattia disseminata può essere necessario un ciclo di 21 giorni. Approssimativamente il 15% dei pazienti presenta una reazione simile a quella di Jarisch-Herxheimer durante le prime 24 ore di terapia. In studi multicentrici, oltre il 90% dei pazienti con malattia di Lyme in fase precoce trattati con questi regimi ha avuto una risposta soddisfacente. Sebbene alcuni pazienti riferissero sintomatologia soggettiva dopo il termine del trattamento, dati oggettivi di infezione persistente o di recidiva sono stati dimostrati raramente e il ritrattamento non è normalmente necessario.

La somministrazione orale di doxiciclina o amoxicillina per 30 giorni è indicata per il trattamento iniziale dell'artrite di Lyme nei pazienti che non abbiano concomitante coinvolgimento neurologico. Tra i pazienti con artrite che non rispondono alla terapia antibiotica orale, è appropriato il trattamento con ceftriaxone per via endovenosa per 28 giorni. Nei pazienti con artrite nei quali l'infiammazione articolare persista per mesi o addirittura per diversi anni, dopo terapia antibiotica orale e endovenosa, malgrado la negatività alla determinazione del DNA di *B. burgdorferi* dal liquido articolare mediante PCR, può avere successo il trattamento con farmaci antinfiammatori o con la sinovectomia.

Per le alterazioni neurologiche, con la sola possibile eccezione della paralisi facciale, appare necessaria la terapia antibiotica parenterale. Il ceftriaxone per via endovenosa (per 14-28 giorni) è il farmaco più comunemente usato a questo scopo, ma può essere efficace anche la cefotaxime per via endovenosa o la penicillina G per via endovenosa per la stessa durata. Nei pazienti che presentano un blocco atrioventricolare di grado elevato, o in cui si rilevi un intervallo PR di lunghezza superiore a 0,3 secondi, si raccomanda di somministrare la terapia per via endovenosa per almeno una parte del trattamento e di effettuare il monitoraggio cardiologico, ma non è necessario il ricorso all'impianto di pacemaker permanenti.

Non è chiaro se e come l'infezione asintomatica debba essere trattata, ma spesso i pazienti che presentano tale forma di infezione vengono sottoposti a un ciclo di terapia antibiotica per via orale. Poiché la trasmissione dalla madre al

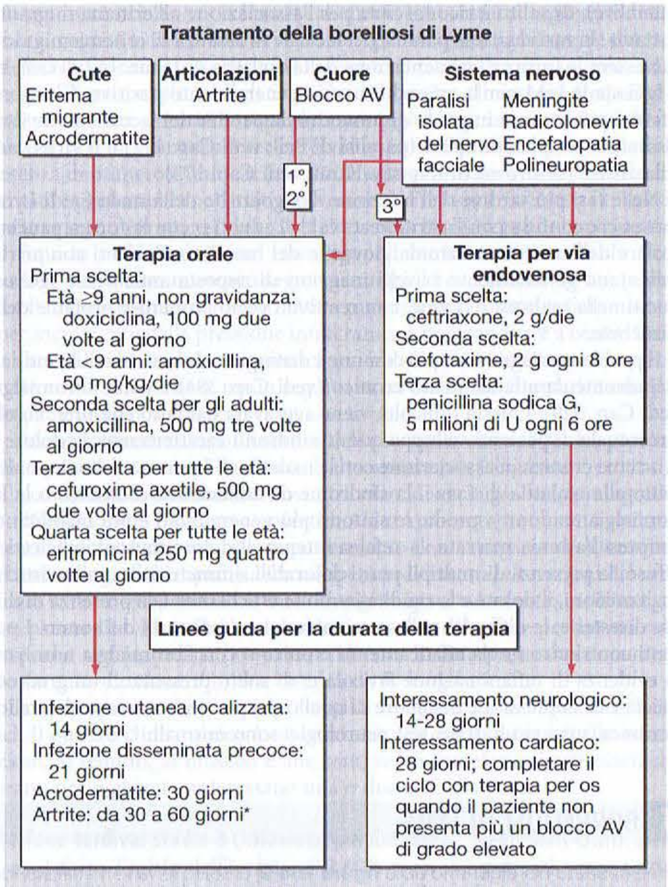


FIGURA 166-2 Algoritmo per il trattamento delle varie manifestazioni acute e croniche della borreliosi di Lyme. AV, atrioventricolare. * Nell'artrite in corso di malattia di Lyme anche il ceftriaxone (per via endovenosa, 2 g una volta al giorno per 14-28 giorni) è efficace ed è necessario per una piccola percentuale di pazienti; tuttavia, rispetto alla terapia orale, questo regime ha una via di somministrazione meno agevole, ha più frequentemente effetti collaterali ed è più costoso.

feto di *B. burgdorferi* è estremamente rara (se eventualmente ci fosse), il trattamento delle manifestazioni della malattia nella donna gravida si basa su regimi standard. La persistenza a lungo termine di *B. burgdorferi* al termine del trattamento con i regimi attualmente disponibili non è mai stata dimostrata nelle ampie casistiche disponibili. Non vi è quindi alcuna raccomandazione per trattamenti antibiotici multipli e ripetuti per la cura della malattia di Lyme.

Dopo appropriato trattamento per la malattia di Lyme, una piccola percentuale di pazienti continua ad accusare sintomi soggettivi, soprattutto dolore muscoloscheletrico, problemi neurocognitivi e stanchezza. Questa condizione, chiamata *malattia cronica di Lyme*, o *sindrome post-Lyme*, è una malattia disabilitante, simile alla sindrome da fatica cronica o alla fibromialgia. In un ampio studio, un gruppo di pazienti è stato trattato con ceftriaxone per via endovenosa per 30 giorni, seguito da doxiciclina orale per 60 giorni, mentre al gruppo di controllo veniva somministrato placebo per via endovenosa e orale per un periodo equivalente. Nessuna differenza è stata osservata nei due gruppi per quanto riguardava la proporzione di pazienti con miglioramento, peggioramento o stazionarietà della sintomatologia. Nei pazienti con questa condizione la terapia sintomatica è preferibile alla somministrazione di cicli prolungati di antibiotici.

Il rischio di infezione da *B. burgdorferi* dopo un documentato morso di zecca è così basso che la profilassi antibiotica non è indicata di routine. Tuttavia, se viene rinvenuta una ninfa di *I. scapularis* attaccata e rigonfia, o se si ritiene che il follow-up possa essere meno agevole, può essere somministrata una monodose di doxiciclina da 200 mg, che è efficace nella prevenzione della malattia di Lyme se somministrata nelle prime 72 ore dopo il morso di zecca.

PROGNOSI

La risposta alla terapia è migliore nelle prime fasi della malattia. Il trattamento della borreliosi di Lyme durante la fase tardiva è ancora efficace, ma la convalescenza può essere prolungata. Nella maggior parte dei pazienti, tuttavia, si ha una guarigione completa.

REINFEZIONE

La reinfezione si può verificare dopo che i pazienti sono stati trattati con terapia antibiotica per l'eritema migrante. In tali casi, la risposta immune non è sufficiente a conferire protezione dalle infezioni successive. Tuttavia, i soggetti che presentano un'importante risposta immune alle spirochete per un periodo di mesi (come quelli con artrite di Lyme) sviluppano una protezione immunitaria per un periodo di alcuni anni e non si reinfettano.

PREVENZIONE

Le misure protettive per la prevenzione della malattia di Lyme consistono nell'evitare le aree infestate da zecche, utilizzare repellenti e acaricidi e ricercare le zecche sul corpo, nonché nella bonifica del terreno circostante le aree abitate. Sebbene esista un vaccino per la malattia di Lyme, l'azienda produttrice ne ha sospeso la produzione. Al momento attuale, in commercio non è pertanto disponibile alcun vaccino per la prevenzione di questa infezione.

BIBLIOGRAFIA

BACON RM et al: Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. J Infect Dis 187:1187, 2003

KLEMPNER MS et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 345:85, 2001

NADELMAN RB et al: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after *Ixodes scapularis* tick bite. N Engl J Med 345:79, 2001

STEERE AC: Lyme disease. N Engl J Med 345:115, 2001

_____, ANGELIS SM: Therapy for Lyme arthritis: Strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. Arthritis Rheum 54:3079, 2006

_____ et al: Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. J Exp Med 203:961, 2006

_____ et al: The emergence of Lyme disease. J Clin Invest 113:1093, 2004

WORMSER GP et al: The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1089, 2006

SEZIONE 10 MALATTIE DA RICKETTSIE, MICOPLASMI E CLAMIDIE

167 Malattie da rickettsie

David H. Walker, J. Sephen Dumler, Thomas Marrie

Le rickettsie sono un gruppo eterogeneo di piccoli coccobacilli e corti bacilli, Gram-negativi, intracellulari obbligati, molti dei quali trasmessi da zecche, acari, pulci o pidocchi. A eccezione del tifo petecchiale, gli esseri umani rappresentano solo ospiti occasionali. Tra le rickettsie, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia prowazekii* e *R. typhi* sono note per la loro documentata capacità di sopravvivere per lunghi periodi al di fuori del serbatoio o del vettore e per la loro estrema contagiosità: l'inalazione di una singolo microorganismo di *Coxiella* può causare polmonite. L'elevata infettività e la gravità delle patologie a seguito di inalazione fanno di *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. conorii* e *C. burnetii* possibili minacce bioterroristiche.

Clinicamente le infezioni da rickettsie possono essere classificate secondo: 1) la tassonomia e le differenti caratteristiche microbiologiche degli agenti, che appartengono a sei generi (*Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma, NeoRickettsia* e *Coxiella*); 2) l'epidemiologia; oppure 3) le manifestazioni cliniche. Le manifestazioni cliniche di tut-

te le presentazioni acute sono molto simili durante i primi cinque giorni della malattia: febbre, cefalea, mialgia con o senza nausea, vomito e tosse. Con il progredire della malattia, le manifestazioni cliniche – inclusi episodi di rash maculare, maculopapulare o vescicolare; escara; polmonite e meningoencefalite – variano in rapporto con l'eziologia specifica. Data l'esistenza di 12 agenti eziologici con differenti meccanismi di trasmissione, distribuzione geografica e manifestazioni associate alla malattia, considerare le malattie da rickettsie come una singola entità pone sfide complesse (Tab. 167-1).

Stabilire la diagnosi eziologica delle rickettsiosi è molto difficile durante la fase acuta della malattia, e la diagnosi definitiva normalmente richiede l'analisi di campioni successivi di siero prelevati dopo la convalescenza. L'elevato sospetto clinico si basa sui dati epidemiologici, sull'anamnesi di esposizione a vettori o serbatoi animali, viaggi in località endemiche, manifestazioni cliniche (talvolta con rash o escara) e reperti caratteristici di laboratorio (inclusi trombocitopenia, conta dei globuli bianchi normale o diminuita, elevati livelli di enzimi epatici e iponatremia). Il sospetto dovrebbe indurre un pronto trattamento empirico. La doxiciclina è il farmaco di scelta per molte di queste infezioni. Solamente un agente, *C. burnetii*, è risultato potenzialmente in grado di causare malattia cronica; un altro, *R. prowazekii*, causa recrudescenza (malattia di Brill-Zinsser) quando l'infezione latente si riattiva dopo anni dalla risoluzione della malattia acuta.

Le infezioni da rickettsie sono caratterizzate da una febbre che può risolversi senza particolari evoluzioni cliniche. Tuttavia, dopo manifestazioni iniziali non specifiche, le malattie possono evolvere verso uno o più di numerosi quadri clinici: 1) sviluppo di rash maculare o maculopapulare; 2) sviluppo di un'escara nella sede del morso dell'acaro o della zecca; 3) sviluppo di un rash vescicolare (spesso nella rickettsiosi varicelliforme e nella febbre africana da morso di zecche); 4) sviluppo di polmoniti con opacità alla radiografia del torace e/o rantoli (febbre Q e casi gravi di febbre maculosa delle Montagne Rocciose, febbre maculosa del Mediterraneo, tifo epidemico o petecchiale, ehrlichiosi umana monocitotropica, anaplasmosi umana granulocitotropica, tifo delle boscaglie e tifo murino); 5) sviluppo di meningoencefalite (tifo epidemico o petecchiale e casi gravi di febbre maculosa delle Montagne Rocciose, tifo delle boscaglie, ehrlichiosi umana monocitotropica, tifo murino, febbre maculosa del Mediterraneo, e (raramente) febbre Q; 6) ipotensione progressiva e danno multiorganico come si può osservare con la sepsi e la sindrome dello shock tossico (febbre maculosa delle Montagne Rocciose, febbre maculosa del Mediterraneo, tifo epidemico o petecchiale, tifo murino, tifo delle boscaglie, ehrlichiosi umana monocitotropica e anaplasmosi umana granulocitotropica).

TABELLA 167-1 CARATTERISTICHE DI ALCUNE INFEZIONI DA *RICKETTSIA*

Malattia	Organismo	Trasmissione	Area Geografica	Incubazione (giorni)	Durata (giorni)	Esantema (%)	Escara (%)	Linfoadenopatia[a]
Febbre maculosa delle Montagne Rocciose	*Rickettsia rickettsii*	Morso di zecca: *Dermatocentor andersoni* *D. variabilis* *Amblyomma cajannense, A. aureolatum* *Rhipicephalus sanguineus*	Stati Uniti Stati Uniti Sud e Centro America Messico, Stati Uniti	2-14	10-20	90	<1	+
Febbre maculosa del Mediterraneo[b]	*R. conorii*	Morso di zecca: *R. sanguineus, R. pumilio*	Europa Meridionale, Africa, Medio Oriente, Asia Centrale	5-7	7-14	97	50	+
Febbre africana da morso di zecche	*R. africae*	Morso di zecca: *A. hebraeum, A. variegatum*	Africa sub-sahariana, Indie occidentali	4-10	?	50	90	+ + + +
Rickettsiosi varicelliforme	*R. akari*	Morso di acaro: *Liponyssoides sanguineus*	Stati Uniti, Ucraina, Croazia	10-17	3-11	100	90	+ + +
Febbre maculosa trasmessa da zecche	*R. felis*	Pulci (meccanismo non noto): *Ctenocephalides felis*	Nord e Sud America, Europa	8-16	8-16	80	15	–
Tifo epidemico	*R. prowazekii*	Feci del pidocchio: *Pediculus humanus corporis*, pulci e pidocchi di scoiattolo volante, o recrudescenza	Diffusione mondiale	7-14	10-18	80	Mai	–
Linfoadenopatia da morso di zecca	*R. slovaca*	Morso di zecca: *Dermatocentor marginatus, D. reticularis*	Europa	7-9	17-180	5	100	+ + + +
Tifo murino	*R. typhi*	Feci della pulce: *Xenopsylla cheopis, C. felis* e altre	Diffusione mondiale	8-16	8-16	80	Mai	–
Ehrlichiosi umana monocitotropica	*Ehrlichia chaffeensis*	Morso di zecca: *Amblyomma americanum, D. variabilis*	Stati Uniti	1-21	3-21	36	Mai	+ +
Anaplasmosi umana granulocitotropica	*Anaplasma phagocytophilus*	Morso di zecca: *Ixodes scapularis, I. ricinus, I. pacificus*	Stati Uniti, Europa e Asia	1-21	3-14	Raro	Mai	–
Tifo delle boscaglie	*Orientia tsutsugamushi*	Morso di acaro: *Leptotrombidium deliense* e altri	Asia, Australia, Nuova Guinea e Isole del Pacifico	9-18	6-21	50	35	+ + +
Febbre Q	*Coxiella burnetii*	Inalazione tramite aerosol di materiale infetto del parto (pecore, cani, altri), ingestione di latte o latticini infetti	Diffusione mondiale	3-30	5-57	<1	Mai	–

[a] + + + +: severa; + + +: marcata; + +: moderata; +: presente in una piccola percentuale di casi; –: non nota.
[b] L'escara è normalmente presente a livello del sito del morso.

Gli indizi epidemiologici della trasmissione di un particolare patogeno includono: 1) esposizione ambientale a zecche, pulci e acari durante la stagione di attività delle specie dei vettori per la malattia nelle appropriate regioni (febbre maculosa e gruppo delle rickettsiosi tifoidi, tifo delle boscaglie, ehrlichiosi e anaplasmosi); 2) viaggi o residenza in aree geografiche endemiche durante il periodo di incubazione (Tab. 167-1); 3) esposizione ad animali ruminanti in fase di parto, gatti e cani (febbre Q); 4) esposizione a scoiattoli volanti (infezione da *R. prowazekii*); e 5) storia di pregressa infezione da tifo epidemico o petecchiale (tifo recrudescente).

Reperti clinici di laboratorio, come trombocitopenia (particolarmente nella febbre maculosa e nel tifo da rickettsie, ehrlichie, anaplasmosi e nel tifo delle boscaglie), una normale o diminuita conta del globuli bianchi, lieve o mederato incremento dell'aminotransferasi epatica, e iponatremia suggeriscono alcuni meccanismi fisiopatologici comuni.

L'applicazione di questi principi clinici, epidemiologici e laboratoristici necessita l'aver preso in considerazione l'ipotesi diagnostica di una malattia da rickettsie e la conoscenza delle singole malattie.

RICKETTSIOSI TRASMESSE DA ZECCHE, ACARI, PIDOCCHI E PULCI

Queste malattie, causate da microrganismi del genere *Rickettsia* e *Orientia*, della famiglia delle Rickettsiaceae, originano da infezioni dell'endotelio e da un incremento della permeabilità vascolare. Le specie patogene di rickettsie sono strettamente accumunate, hanno un piccolo genoma (risultato di una evoluzione riduttiva, che elimina geni per la biosintesi di molecole intracellulari disponibili), e sono tradizionalmente suddivise in gruppi di febbri tifoidi e maculose sulla base di antigeni lipopolisaccaridici. Alcune malattie e i loro agenti eziologici (per es., *R. africae*, *R. parkeri* e *R. sibirica*) sono talmente simili da richiedere descrizioni separate. In realtà, le somiglianze tra febbre maculosa mediterranea (*R. conorii*, tutti i ceppi), il tifo da zecche del nord Asia (*R. sibirica*), la febbre maculosa del Giappone (*R. japonica*) e la febbre maculosa dell'Isola di Flinders superano di gran lunga le differenze. Le Rickettsiaceae che causano infezioni pericolose per la vita sono, in ordine decrescente di tasso letalità, *R. rickettsii* (febbre maculosa delle Montagne Rocciose); *R. prowazekii* (tifo epidemico o petecchiale); *Orientia tsutsugamushi* (tifo delle boscaglie); *R. conorii* (febbre maculosa mediterranea); *R. typhi* (tifo murino); e, in rari casi, altri microrganismi del gruppo delle febbri maculari. Alcuni agenti (per es., *R. africae*, *R. akari*, *R. slovaca*, *R. honei*, *R. felis*, *R. aeschlimannii*, e *R. parkeri*) non si sono mai dimostrati causa di malattie fatali.

FEBBRE MACULOSA DELLE MONTAGNE ROCCIOSE

Negli Stati Uniti la febbre maculosa delle Montagne Rocciose è presente in 48 Stati (con la massima prevalenza negli Stati centro-meridionali e sud-orientali) come anche in Canada e in Messico, e in centro e Sud America. L'infezione è trasmessa da *Dermacentor variabilis*, la zecca americana del cane, nei due terzi orientali degli Stati Uniti e in California; da *D. andersoni*, una zecca dei boschi delle Montagne Rocciose, nell'ovest degli Stati Uniti; da *Rhipicephalus sanguineus* in Messico e Arizona; e da *Amblyomma cajennense* in centro e Sud-America. Mantenuta principalmente da trasmissione transovarica da una generazione di zecche all'altra, *R. rickettsii* può essere acquisita attraverso zecche non infette con l'ingestione di pasto ematico da piccoli mammiferi con rickettsiemia in atto.

Gli esseri umani si infettano durante la stagione attiva della zecca (nell'emisfero nord del mondo, da maggio a settembre), tuttavia, alcuni casi si verificano in inverno. Il tasso di mortalità era del 20-25% in era preantibiotica e ancora oggi rimane intorno al 3-5% a causa del ritardo della diagnosi e della terapia. La letalità aumenta ogni decade di vita al di sopra dei 20 anni.

Patogenesi I microrganismi di *R. rickettsii* vengono inoculati nel derma insieme alle secrezioni delle ghiandole salivari della zecca dopo un pasto di oltre 6 ore. Le rickettsie diffondono per via linfoematogena nel corpo e infettano numerosi focolai di cellule endoteliali contigue. Il periodo di incubazione dose-dipendente è di circa una settimana (con un range tra i 2 e i 14 giorni). La trombosi occlusiva e la necrosi ischemica non sono la base patologica fondamentale del danno d'organo e tissutale. Ne sono invece responsabili l'aumentata permeabilità vascolare, l'edema, l'ipovolemia e l'ischemia. Il consumo di piastrine determina una trombocitopenia nel 32-52% dei pazienti, ma una coagulazione intravascolare disseminata con ipofibrinogemia è rara. L'attivazione delle piastrine, la formazione di trombina e l'attivazione del sistema fibrinolitico sembrano essere tutte risposte fisiologiche omeostatiche nei confronti del danno endoteliale.

Manifestazioni cliniche Nelle fasi iniziali della malattia, quando il medico viene consultato per la prima volta, la febbre maculosa delle Montagne Rocciose è difficilmente distinguibile da molte malattie virali a risoluzione spontanea. Febbre, cefalea, malessere, mialgia, nausea, vomito e anoressia sono i sintomi più frequenti nei primi 3 giorni. Il paziente peggiora progressivamente con l'avanzare dell'infezione e del danno vascolare. In un'ampia casistica, solamente in un terzo dei casi fu posta precocemente diagnosi presuntiva di febbre maculosa delle Montagne Rocciose e i pazienti furono trattati correttamente ambulatorialmente. In strutture sanitarie di terzo livello, la febbre maculosa delle Montagne Rocciose viene diagnosticata troppo spesso quando le gravi manifestazioni tardive, che si sviluppano al termine della prima e durante la seconda settimana di malattia nei pazienti non sottoposti a terapia adeguata, rendono necessario un ricovero in ospedale e presso un'unità di terapia intensiva.

La natura evolutiva dell'infezione si manifesta in maniera chiara a livello cutaneo. Il rash è evidente solo nel 14% dei pazienti il primo giorno di malattia e solo nel 49% nei primi tre giorni. Macule (da 1 a 5 mm di diametro) compaiono prima a livello dei polsi e delle caviglie e successivamente nelle restanti parti degli arti e del tronco. Successivamente, l'aggravarsi del danno vascolare determina un'emorragia franca al centro della maculo-papula, producendo una petecchia che non scompare alla digitopressione (Fig. 167-1). Questa sequenza di eventi viene talvolta rallentata o interrotta da una terapia efficace. In effetti, il rash è una manifestazione molto variabile, apparendo al sesto giorno o più tardi solamente nel 20% dei casi e non comparendo affatto nel 9-16% dei casi. Le petecchie si hanno nel 41-59% dei casi e compaiono al sesto giorno o anche successivamente nel 74% dei casi che hanno presentato un rash. Il coinvolgimento del palmo delle mani e della pianta dei piedi, spesso considerato importante per la diagnosi, normalmente si sviluppa relativamente tardi nel decorso clinico (dopo il quinto giorno nel 43% dei casi) ed è completamente assente nel 18-64% dei casi.

L'ipovolemia porta all'azotemia prerenale e (nel 17% dei casi) all'ipotensione. L'infezione del microcircolo polmonare porta a edema non cardioge-

FIGURA 167-1 ***Sopra:* Lesioni petecchiali da febbre maculosa delle Montagne Rocciose** sulle gambe e piante dei piedi di un paziente in precedenza sano. ***Sotto:* Particolare delle lesioni** dello stesso paziente. (Foto cortesemente fornita dal Dr. Linsey Baden.)

no; il 12% dei pazienti presenta una patologia respiratoria grave, e l'8% necessita di ventilazione assistita meccanica. Manifestazioni di coinvolgimento cardiaco, quali la comparsa di aritmie, si riscontrano nel 7-16% dei casi.

Insieme al deterioramento del sistema respiratorio, il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) è l'altro fattore importante nel determinare la prognosi della febbre maculosa delle Montagne Rocciose. L'encefalite, che si manifesta con letargia o confusione, si osserva nel 26-28% dei casi. L'aggravamento dell'encefalite si manifesta con stupor o delirium nel 21-26% dei casi, atassia nel 18%, coma nel 10% e convulsioni nell'8%. Sono stati osservati numerosi deficit neurologici focali. La meningoencefalite causa pleiocitosi nel liquor nel 34-38% dei casi; di solito vi sono 10-100 cellule/μl e una prevalenza di cellule mononucleate, ma occasionalmente sono presenti più di 100 cellule/μl e una prevalenza di polimorfonucleati. La proteinorachia è aumentata nel 30-35% dei casi, ma la glicorrachia è di solito normale.

L'insufficienza renale, spesso reversibile con la reidratazione, è causata da necrosi tubulare acuta nei casi gravi con shock. Il danno epatico con innalzamento dei livelli sierici delle transaminasi (38% dei casi) è dovuto alla necrosi focale di singoli epatociti senza insufficienza epatica. L'ittero è rilevato nel 9% dei casi e un incremento della concentrazione di bilirubina sierica si verifica nel 18-30%.

L'emorragia pericolosa per la vita è un evento raro. L'anemia si riscontra nel 30% dei casi ed è tanto grave da richiedere una trasfusione di sangue nell'11% dei casi. Viene rilevato sangue nelle feci o nel vomito del 10% dei pazienti e sono stati descritti casi di morte in seguito a emorragia del tratto gastrointestinale superiore.

Altri rilievi di laboratorio caratteristici sono un aumento dei livelli plasmatici di proteine di fase acuta (proteina C reattiva, fibrinogeno, ferritina e altre), ipoalbuminemia, e iponatremia (nel 56% dei casi) dovuta a una appropriata secrezione dell'ormone diuretico in risposta allo stato ipovolemico. Miositi si riscontrano occasionalmente, con incremento marcato dei livelli sierici di creatin chinasi e rabdomionecrosi multifocale. Il coinvolgimento oculare comprende la congiuntivite nel 30% dei casi e in alcuni pazienti la congestione venosa retinica, le emorragie a fiamma, l'occlusione arteriosa e il papilledema con normale pressione del liquor.

Nei casi non trattati, il paziente muore dopo 8-15 giorni dall'inizio della malattia. Una rara presentazione, la febbre maculosa delle Montagne Rocciose fulminante, è fatale entro 5 giorni dall'esordio. Questa forma è stata riscontrata in maschi neri con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e si pensa sia correlata a un effetto non ancora ben chiarito dell'emolisi sull'infezione da rickettsie. Sebbene i pazienti sopravvissuti a febbre maculosa delle Montagne Rocciose normalmente ritornino al loro precedente stato di salute, i casi più gravi possono presentare sequele permanenti, inclusi deficit neurologici e amputazione degli arti andati incontro a gangrena.

Diagnosi La diagnosi di febbre maculosa delle Montagne Rocciose durante la fase acuta è più difficile di quanto generalmente si creda. Il fattore epidemiologico più rilevante è una storia di esposizione ad aree potenzialmente infestate da zecche nei 12 giorni precedenti l'esordio della malattia, durante la stagione di possibile attività delle zecche stesse. Comunque, solamente il 60% dei pazienti effettivamente riferisce di essere stato morso da una zecca durante il periodo di incubazione.

La diagnosi differenziale delle manifestazioni cliniche iniziali della febbre maculosa delle Montagne Rocciose (febbre, cefalea e mialgia in assenza di esantema) include l'influenza, l'infezione da enterovirus, la mononucleosi infettiva, l'epatite virale, la leptospirosi, la febbre tifoide, la sepsi da batteri Gram-negativi e Gram-positivi, l'ehrlichiosi umana monocitotropica, l'anaplasmosi umana granulocitotropica, il tifo murino, il tifo da scoiattolo volante e la rickettsiosi varicelliforme. Nausea, vomito e dolore addominale possono suggerire una enterocolite; l'intensità del dolore addominale può portare anche alla laparotomia esplorativa. Il coinvolgimento del SNC può simulare una meningoencefalite batterica o virale. La presenza di tosse, segni polmonari e opacità alla radiografia del torace possono portare alla diagnosi di bronchite o polmonite.

Durante i primi tre giorni di malattia, solamente il 3% dei pazienti presenta la classica triade sintomatologica con febbre, esantema e storia di esposizione a zecche. Quando compare il rash, la diagnosi di febbre maculosa delle Montagne Rocciose dovrebbe essere sicuramente presa in considerazione. Comunque, molte delle malattie considerate nella diagnosi differenziale possono essere associate a esantema, compresi morbillo, rosolia, meningococcemia, infezione gonococcica disseminata, sifilide secondaria, sindrome dello shock tossico, ipersensibilità ai farmaci, porpora trombocitopenica idiopatica, porpora trombotica trombocitopenica, sindrome di Kawasaki e vasculite da immunocomplessi. Per contro, ogni persona che si trovi in un'area endemica con una diagnosi provvisioria di una delle malattie sopra elencate potrebbe avere febbre maculosa delle Montagne Rocciose. Infatti, se si sospetta un'infezione virale durante la stagione della febbre maculosa delle Montagne Rocciose in una regione endemica, si dovrebbe sempre tenere a mente che questa patologia può mimare un'infezione virale nelle fasi iniziali della malattia; se nei due giorni successivi le manifestazioni iniziali la sintomatologia peggiora, il paziente deve essere rivalutato.

Il test sierologico più comune per la conferma della diagnosi è l'immunofluorescenza indiretta. Intorno al settimo-decimo giorno dall'esordio della malattia si può di solito rilevare un titolo diagnostico maggiore o uguale a 1:64. La sensibilità e la specificità del test di immunofluorescenza indiretta sono rispettivamente del 94-100% e del 100%. È importante ricordare che i test sierologici per la febbre maculosa delle Montagne Rocciose sono di solito negativi nel momento in cui il paziente si rivolge al medico e l'inizio della terapia non dovrebbe essere ritardato in attesa di un risultato sierologico positivo.

Il solo test diagnostico utile durante la fase acuta è l'esame immunoistochimico della biopsia di una lesione cutanea da *R. rickettsii*. L'esame di una biopsia di 3 mm della lesione cutanea possiede una sensibilità del 70% e una specificità del 100%. L'amplificazione mediante reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) e il rilievo di DNA di *R. rickettsii* nel sangue periferico hanno dimostrato una scarsa sensibilità tranne che negli stati preterminali di malattia. Le rickettsie sono presenti in grande quantità in focolai di cellule endoteliali intensamente infettati, ma in quantità relativamente basse in circolo. La coltura di rickettsie in coltura cellulare è possibile, ma viene effettuata raramente a causa del rischio biologico.

T FEBBRE MACULOSA DELLE MONTAGNE ROCCIOSE

Il farmaco di scelta per il trattamento della febbre maculosa delle Montagne Rocciose sia nell'adulto che nel bambino è la doxiciclina, a eccezione dei pazienti in stato di gravidanza o con allergia al farmaco. Poiché la febbre maculosa delle Montagne Rocciose ha un decorso grave, è necessario prendere in considerazione la somministrazione di doxiciclina anche su base empirica in tutti i pazienti con un quadro clinico o storia epidemiologica compatibili con la malattia. La doxiciclina viene somministrata per via orale (oppure, se vi è presenza di vomito o coma, per via endovenosa) al dosaggio di 200 mg/die suddivisi in due dosi. Per i bambini con una infezione sospetta di febbre maculosa delle Montagne Rocciose, possono essere somministrati fino a cinque cicli di doxiciclina con un rischio minimo per la colorazione dentale. Altri schemi terapeutici comprendono la tetraciclina per via orale (25-50 mg/die) somministrata in quattro dosi refratte. Trattamenti con cloramfenicolo sono considerati solo per pazienti in gravidanza o che sono allergici alla doxiciclina. La terapia antibiotica antirickettsia dovrebbe essere protratta fino a quando il paziente non diviene apiretico e rimane asintomatico per 2-3 giorni. Antibiotici beta-lattamici, eritromicina e aminoglicosidi non hanno un ruolo nel trattamento della febbre maculosa delle Montagne Rocciose e i sulfamidici possono esacerbare l'infezione. C'è un'esperienza clinica insufficiente nell'utilizzo di fluorochinolonici, claritromicina e azitromicina, che rimangono non raccomandati. I pazienti più gravi vanno gestiti in unità di terapia intensiva, con un'attenta somministrazione di liquidi per ottenere una perfusione tissutale ottimale senza causare edema polmonare non cardiogeno. In alcuni pazienti molto gravi, l'ipossiemia richiede la ventilazione assistita e l'intubazione, mentre l'insufficienza renale acuta con oliguria o anuria impone l'emodialisi. Le convulsioni rendono necessario l'impiego di una terapia anticomiziale mentre l'anemia o l'emorragia grave possono richiedere trasfusione di globuli rossi concentrati; analogamente il sanguinamento in presenza di grave trombocitopenia richiede la trasfusione di piastrine. L'eparina non è una componente utile della terapia e non vi è evidenza che i glucocorticoidi influenzino la prognosi della malattia.

Prevenzione Evitare i morsi di zecca è l'unico approccio possibile per la prevenzione. L'utilizzo di indumenti protettivi e di repellenti per le zecche, l'ispezione del corpo una o due volte al giorno e la rimozione delle zecche prima che queste possano inoculare le rickettsie sono misure che possono ridurre il rischio di infezione.

FEBBRE MACULOSA DEL MEDITERRANEO (FEBBRE BOTTONOSA), FEBBRE AFRICANA DA MORSO DI ZECCA E ALTRE FEBBRI MACULOSE DA ZECCHE

R. conorii è prevalente in Europa meridionale, in Africa e in Asia sud-occidentale e centro-meridionale. I nomi della malattia causata da questo microrganismo sono vari a livello locale e variano da febbre maculosa del Mediterraneo, tifo da zecca del Kenya, febbre maculosa di Israele e febbre maculosa di Astrakan. La malattia è caratterizzata da febbre elevata,

esantema e – in molte aree geografiche – da un'escara nella sede del morso della zecca (*tâche noir*). Una forma grave della malattia (con un tasso di mortalità del 50%) si sviluppa in pazienti affetti da diabete, alcolismo o insufficienza cardiaca.

La *febbre africana da morso di zecca*, causata da *R. africae*, è presente nelle aree rurali dell'Africa sub-sahariana e nei Caraibi ed è trasmessa dalle zecche *Amblyomma hebraeume* e *A. variegatum*. Il periodo di incubazione è in media di 7 giorni. La malattia è lieve e si presenta con cefalea, febbre, escara e linfoadenopatia regionale. A causa del turismo nell'Africa sub-sahariana, la febbre africana da zecche è la rickettsiosi di importazione più frequente in Europa e Nord America. Una malattia simile, strettamente correlata e causata da *R. parkeri*, è trasmessa da *A. maculatum* negli Stati Uniti e da *A. triste* in Sud America.

Rickettsia japonica è responsabile della febbre bottonosa del Giappone, presente anche in Corea. Una malattia simile è causata, in Asia settentrionale, da *R. sibirica*. Il tifo della zecca del Queensland causato da *R. australis* è trasmesso da *Ixodes holocyclus*, mentre la febbre bottonosa dell'Isola Flinders, trovata sull'isola di cui porta il nome e riportata anche in regioni della Tasmania, in Australia e in Asia sudorientale, è causata da *R. honei*. In Europa, pazienti infetti da *R. slovaca* in seguito a morso della zecca invernale *Dermacentor*, manifestano malattia in assenza di febbre, con escara (per lo più sullo scalpo) e linfoadenopatia regionale.

Diagnosi La diagnosi di queste febbri maculose trasmesse da zecche si basa su rilievi clinici ed epidemiologici ed è confermata dalla sierologia, dalla dimostrazione immunoistochimica delle rickettsie in biopsie cutanee, o dalla PCR su biopsie cutanee o campioni ematici. L'identificazione sierologica delle diverse specie eziologiche richiede la conoscenza di tutti i potenziali agenti e il complesso cross-assorbimento del siero del paziente in laboratorio. In un'area endemica, i pazienti che si presentano con febbre, esantema e/o lesioni cutanee costituite da un'area necrotica scura o da una crosta circondata da eritema vanno considerati affetti da una febbre maculosa da rickettsie.

T FEBBRI MACULOSE DA MORSO DI ZECCHE

Trattamenti terapeutici efficaci comprendono la doxiciclina (100 mg due volte al giorno per os per 1-5 giorni), ciprofloxacina (750 mg due volte al giorno per 5 giorni) e cloramfenicolo (500 mg una volta al giorno per os per 7-10 giorni). Le pazienti in gravidanza dovrebbero essere trattate con iosamicina (3 g/die per os per 5 giorni). Dati sull'efficacia della claritromicina o azitromicina nel trattamento di bambini con malattia lieve non dovrebbero essere estrapolati agli adulti o a pazienti con malattia grave.

RICKETTSIOSI VARICELLIFORME

R. akari infetta il topo e i suoi acari (*Liponyssoides sanguineus*), che mantengono l'organismo mediante una trasmissione transovarica.

Epidemiologia La rickettsiosi varicelliforme è stata descritta principalmente a New York, ma casi sono stati riportati anche da altre zone urbane e rurali degli Stati Uniti e dell'Ucraina, Croazia e Turchia. Le indagini, condotte su escare per antrace cutanea associata a bioterrorismo, hanno dimostrato che questa malattia è molto più frequente di quanto precedentemente ipotizzato.

Manifestazioni cliniche La papula che si forma nella sede del morso dell'acaro sviluppa una vescicola centrale che si trasforma in un'escara indolore di 1-2,5 cm di diametro con una crosta scura e un alone eritematoso tutto intorno (Fig. 167-2). L'ingrossamento dei linfonodi regionali che drenano la zona dell'escara suggerisce una iniziale diffusione per via linfatica. Dopo un'incubazione di 10-17 giorni, durante i quali l'escara e l'adenopatia regionale spesso passano inosservate, l'esordio della malattia è caratterizzato da malessere, brividi, febbre, cefalea e mialgia. Da due a sei giorni dopo l'inizio della malattia, compare un esantema maculare che evolve progressivamente in papule, vescicole e croste che guariscono senza dare cicatrici (Fig. 167-3). L'esantema può rimanere maculare o maculopapulare. Alcuni pazienti sviluppano nausea, vomito, dolore addominale, tosse, congiuntivite o fotofobia. Se non trattata, la febbre dura dai 6 ai 10 giorni.

Diagnosi e terapia I dati clinici, epidemiologici e sierologici durante la convalescenza suggeriscono la diagnosi di febbre da rickettsie del gruppo delle febbri maculose, che viene raramente confermata con altre metodologie diagnostiche. La doxiciclina è il farmaco di scelta per il trattamento della malattia.

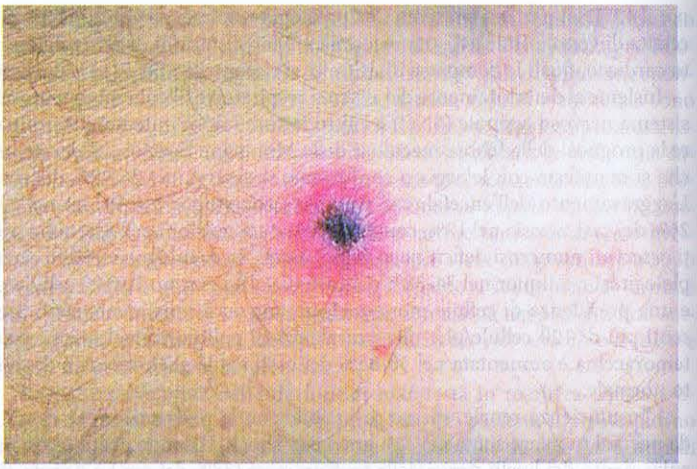


FIGURA 167-2 Escara nel punto del morso di acaro in un paziente con rickettsiosi varicelliforme. (*Da:* A Krusell et al., *Emerg Infect Dis* 8:727, 2002. Fotografia fornita dal Dr. Kenneth Kaye.)

FEBBRE MACULOSA DA PULCE DEL GATTO

Si tratta di una rickettsiosi emergente causata da *R. felis*, che probabilmente interessa l'intero pianeta. Trasmessa e mantenuta per via transovarica da una vettore ad ampia distribuzione geografica, *Ctenocefalides felis*, questa infezione è stata descritta come moderatamente severa, con febbre, esantema, cefalea, sintomi gastrointestinali e a livello del SNC.

TIFO ENDEMICO MURINO

Epidemiologia *R. typhi* viene mantenuta in natura in cicli mammifero ospite/pulce, con i topi (*Rattus rattus* e *R. norvegicus*) e la pulce orientale

FIGURA 167-3 ***Sopra:*** **Lesioni papulovescicolari sul tronco del paziente con rickettsiosi varicelliforme** mostrato nella figura 167-2. ***Sotto:*** **Ingrandimento delle lesioni** del medesimo paziente. (*Da:* A Krusell et al., *Emerg Infect Dis* 8:727, 2002. Fotografie fornite dal Dr. Kenneth Kaye.)

del ratto (*Xenopsylla cheopis*) come nicchia zoonotica classica. Le pulci acquisiscono *R. typhi* da ratti con rickettsiemia e ospitano i microrganismi per il resto della loro vita. I ratti e gli esseri umani si infettano quando le feci della pulce, cariche di rickettsie, vengono "grattate" sulle lesioni pruriginose provocate dal morso della pulce; meno frequentemente è lo stesso morso della pulce che trasmette la malattia. La trasmissione può anche avvenire attraverso l'inalazione di feci di pulce aerosolizzate. I ratti infetti appaiono sani malgrado rimangano rickettsiemici per circa due settimane.

Il tifo murino è presente principalmente nel Texas meridionale e nella California del sud, dove non è presente il classico ciclo ratto/pulce del ratto, sostituito dal ciclo opossum/pulce del gatto (*C. felis*). Casi di tifo endemico murino si verificano durante tutto l'anno soprattutto nelle aree calde (spesso costiere) e in tutte le aree tropicali e subtropicali dove vi è una elevata prevalenza di malattia spesso misconosciuta. Il picco di prevalenza va da aprile a giugno nel Texas meridionale e durante i mesi caldi estivi e all'inizio dell'autunno nelle altre localizzazioni geografiche. I pazienti raramente ricordano esposizione a zecche, mentre l'esposizione ad animali quali gatti, opussum e ratti viene riportata quasi dal 40% dei casi.

Manifestazioni cliniche Il periodo di incubazione del tifo murino sperimentale è in media di 11 giorni (range 8-16 giorni). Cefalea, mialgie, artralgie, nausea e malessere si sviluppano 1-3 giorni prima della brusca insorgenza di brividi e febbre. Quasi tutti i pazienti presentano nausea e vomito nelle fasi iniziali della malattia.

La durata della malattia senza terapia è in media di 12 giorni (range 9-11 giorni). L'esantema è presente solo nel 13% dei casi nel momento in cui si recano dal medico (di solito 4 giorni dopo l'inizio della sintomatologia); esso compare in media 2 giorni dopo nella metà dei rimanenti pazienti e non compare affatto nell'altra metà. L'iniziale esantema maculare viene spesso rilevato da un'attenta ispezione delle ascelle o della superficie interna delle braccia. Successivamente l'esantema diviene maculopapulare e interessa il tronco più spesso delle estremità; è raramente petecchiale e solo a volte coinvolge il volto, il palmo delle mani e la pianta dei piedi. Un rash viene rilevato solo nel 20% dei soggetti di pelle scura.

Il coinvolgimento polmonare è spesso preminente: il 35% dei pazienti presenta tosse insistente non produttiva e il 23% di quelli sottoposti a radiografia del torace presenta opacità polmonari dovute a polmonite interstiziale, edema polmonare e versamento pleurico. Il segno polmonare maggiormente caratteristico sono i rantoli basali bilaterali. Sintomi e segni clinici meno frequenti comprendono il dolore addominale, la confusione, lo stupor, le convulsioni, l'atassia, il coma e l'ittero. Le analisi di laboratorio frequentemente rilevano anemia e leucopenia nelle fasi precoci della malattia, leucocitosi nelle fasi più avanzate, trombocitopenia, iponatremia, ipoalbuminemia, lieve aumento dei valori sierici delle transaminasi e iperazotemia prerenale. Possibili complicanze comprendono l'insufficienza respiratoria, l'ematemesi, l'emorragia cerebrale e l'emolisi. Nel 10% dei casi la malattia è talmente grave da richiedere il ricovero presso un'unità di terapia intensiva. Una maggiore gravità è associata all'età avanzata, a malattie preesistenti e a trattamento con sulfamidici; il tasso di letalità è intorno all'1%. In uno studio effettuato su bambini affetti da tifo murino, il 50% presentava solamente febbre notturna mentre si sentiva in buone condizioni durante la giornata, tanto da poter giocare.

Diagnosi e terapia Coltura, PCR o studi sierologici di cross-assorbimento su campioni prelevati sia durante la fase acuta che quella convalescente possono portare a una diagnosi specifica, e una metodica di immunoistochimica alla identificazione degli antigeni gruppo-specifici del tifo. Ciò nonostante, molti pazienti vengono trattati empiricamente con doxiciclina (100 mg due volte al giorno per 7-15 giorni) sulla base del solo sospetto clinico. Le metodiche sierologiche vengono impiegate per la conferma di laboratorio.

TIFO EPIDEMICO (TRASMESSO DAI PIDOCCHI)

Il pidocchio del corpo umano (*Pediculus humanus corporis*) vive negli abiti in condizioni di scarsa igiene, solitamente in aree fredde e povere. I pidocchi acquisiscono *R. prowazekii* quando effettuano un pasto ematico da un paziente con rickettsiemia. Le rickettsie si moltiplicano nelle cellule epiteliali dell'intestino dei pidocchi e si riversano nelle loro feci. I pidocchi infetti rilasciano le proprie feci sull'ospite durante il loro pasto ematico e il paziente, di fatto, si autoinocula i microrganismi grattandosi in seguito al morso. Il pidocchio muore a causa delle rickettsie e non trasmette *R. prowazekii* alla propria prole.

Il tifo epidemico colpisce le regioni afflitte da guerre e disastri: una vasta epidemia, con oltre 100 000 casi, è stata riportata nei campi profughi del Burundi nel 1997; una piccola epidemia è stata descritta nel 1998 in Russia, casi sporadici sono riportati in Algeria, mentre in Perù sono descritte epidemie frequenti. Lo scoiattolo volante orientale (*Glaucomys volans*) e i suoi pidocchi e pulci mantengono *R. prowazekii* in natura nell'ambito di un ciclo zoonotico. Le pulci trasmettono l'infezione all'uomo solo in casi sporadici.

La *malattia di Brill-Zinsser* è una recrudescenza dell'infezione che si verifica anni dopo la malattia acuta, probabilmete a causa di una immunosoppressione. L'infezione tifica può rimanere latente per anni: la sua riattivazione si verifica come casi sporadici nelle popolazioni prive di pidocchi o come epidemie nelle popolazioni a contatto con i pidocchi.

Le rickettsie sono potenziali agenti per il bioterrorismo (vedi Cap. 214). Le infezioni da *R. prowazekii* e *R. rickettsii* hanno un elevato tasso di mortalità. Questi microrganismi determinano malattie di difficile diagnosi, sono altamente contagiosi quando inalati come aerosol, e hanno selezionato resistenza in laboratorio nei confronti di tetraciclina e cloramfenicolo.

Manifestazioni cliniche Dopo un periodo di incubazione di circa una settimana, l'inizio della malattia è brusco, con prostrazione, intensa cefalea e febbre che sale rapidamente fino a 38,8-40° C. La tosse è predominante ed è presente nel 70% dei pazienti. Le mialgie sono, di solito, molto intense. Durante l'epidemia in Burundi, la malattia veniva indicata col nome di *sutama* ("rannicchiarsi"), dalla postura che i pazienti assumevano per alleviare il dolore. L'esantema inizia nella parte superiore del tronco, di solito al quinto giorno, e poi diviene generalizzato e coinvolge tutto il corpo a eccezione del volto, del palmo delle mani e delle piante dei piedi. Inizialmente l'esantema è maculare; in assenza di terapia diviene maculopapulare, petecchiale e confluente. L'esanterma è spesso assente o non rilevato sui pazienti di pelle nera in Africa, dove il 60% dei casi manifesta *tifo epidemico senza macule*. È frequente la fotofobia con considerevole iniezione congiuntivale e dolore oculare. La lingua può essere secca, scura e patinosa. Sono comuni la confusione e il coma. Nei casi gravi si riscontrano necrosi cutanea, gangrena delle dita e polmonite interstiziale. La malattia non trattata risulta letale nel 7-40% dei casi, con una prognosi che dipende principalmente dalle condizioni di base del paziente. I pazienti con infezioni non trattate sviluppano insufficienza renale e coinvolgimento multiviscerale in cui le manifestazioni neurologiche sono spesso preminenti. Da un punto di vista globale, il 12% dei pazienti con tifo epidemico presenta un coinvolgimento neurologico. L'infezione associata agli scoiattoli volanti del Nord America è una malattia più lieve; non è noto se la causa di questa minore gravità sia dovuta a fattori dell'ospite (un migliore stato di salute) o a una minore virulenza del microrganismo.

Diagnosi e terapia La diagnosi del tifo epidemico è molto spesso confusa con quella di febbre tifoide nei paesi tropicali (vedi Cap. 146). Anche i mezzi diagnostici non sono spesso disponibili nelle regioni endemiche per tifo epidemico. Epidemie potrebbero essere riconosciute attraverso diagnosi sierologica o immunoistochimica del singolo caso oppure tramite il ritrovamento di *R. prowazekii* in un pidocchio trovato su un paziente. Lo studio mediante metodiche di immunofluorescenza indiretta può distinguere l'infezione da *R. prowazekii* rispetto a quella da *R. typhi*. La doxiciclina (200 mg/die, data in due dosi refratte) è somministrata per via orale oppure – se il paziente vomita o è in stato di coma – per via endovenosa. Anche se la singola dose di farmaco da 200 mg si è dimostrata efficace in condizioni di epidemia, il trattamento viene generalmente continuato per 2-3 giorni dopo la scomparsa dei sintomi. Le donne in gravidanza dovrebbero essere valutate individualmente e trattate con cloramfenicolo all'inizio della gravidanza oppure, se necessario, con doxiciclina in gravidanza avanzata.

Prevenzione La prevenzione del tifo epidemico richiede il controllo dei pidocchi del corpo. Gli abiti andrebbero cambiati regolarmente e dovrebbero essere utilizzati insetticidi ogni sei settimane per tenere sotto controllo la popolazione dei pidocchi.

TIFO DELLE BOSCAGLIE

Orientia tsutsugamushi differisce in modo sostanziale delle specie di *Rickettsie* sia geneticamente che in termini di composizione della parete cellulare (la quale è priva di lipopolisaccaride e di peptidoglicano). *O. tsutsugamushi* è mantenuta in natura dalla trasmissione transovarica in acari trombiculidi. Dopo la schiusa, le larve di acaro infette ("chiggers", l'unico stadio che si nutre su un ospite animale) inoculano i microrganismi nella pelle. Larve infette sono presenti particolarmente nelle aree di fitta boscaglia durante la stagione delle piogge, quando gli acari rilasciano le uova.

Il tifo delle boscaglie è endemico in Asia orientale e meridionale, in Australia settentrionale e nelle isole del Pacifico dell'ovest e dell'Oceano Indiano. Le infezioni in queste aree hanno un'elevata in-

cidenza. In alcune aree, più del 3% della popolazione è infettata o reinfettata ogni mese. L'immunità scompare dopo 1-3 anni ed esiste una notevole diversità antigenica.

Manifestazioni cliniche La malattia si presenta con gravità variabile, da forme lievi autolimitanti a forme letali. Dopo un periodo di incubazione di 6-21 giorni, l'esordio della malattia è caratterizzato da febbre, cefalea, mialgia, tosse e sintomi gastrointestinali. Alcuni pazienti guariscono spontaneamente dopo pochi giorni. La descrizione del caso classico comprende la presenza di un'escara nella sede in cui la larva si è nutrita, di linfoadenopatia regionale e di un esantema maculopapulare – segni che raramente si osservano nei pazienti indigeni. Meno del 50% dei pazienti occidentali sviluppa l'escara e meno del 40% di essi presenta un esantema (tra il quarto e il sesto giorno di malattia). Nei casi più gravi tipicamente dominano encefalite e la polmonite interstiziale causate dal danno vascolare. Il tasso di letalità dei casi classici non trattati è del 7%, ma sarebbe probabilmente inferiore se venissero diagnosticati anche i casi più lievi.

Diagnosi e terapia Test sierologici (IFA, immunoperossidasi indiretta e test immunoenzimatico) sono il fondamento della diagnosi di laboratorio. I pazienti sono trattati con doxiciclina (100 mg due volte al giorno per os per 7-15 giorni) o cloramfenicolo (500 mg una volta al giorno per os per 7-15 giorni).

Sono stati descritti alcuni ceppi di tifo delle boscaglie in Tailandia resistenti alla doxiciclina e/o cloramfenicolo, risultati poi sensibili alla rifampicina. L'azitromicina e la claritromicina sono state somministrate con successo in pochi pazienti.

EHRLICHIOSI E ANAPLASMOSI

Le ehrlichiosi sono infezioni febbrili acute causate dai membri della famiglia delle Anaplasmataceae, la quale comprende organismi intracellulari obbligatori trasmessi da zecche ed è costituita da quattro generi: *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Wolbachia* e *Neorickettsia*. I batteri risiedono in ospiti vertebrati e hanno come bersaglio i vacuoli delle cellule ematopoietiche (Fig. 167-4). Due specie di *Ehrlichia* e una specie di *Anaplasma* sono responsabili di infezioni umane che possono essere gravi e frequenti. *E. chaffeensis*, l'agente eziologico della ehrlichiosi umana monocitotropica, infetta principalmente cellule fagocitiche mononucleate. *E. ewingii* e *A. phagocytophilum* infettano i neutrofili.

Ehrlichia e *Anaplasma* sono trasmessi orizzontalmente in un ciclo zecca-mammifero-zecca, e l'uomo viene infettato accidentalmente. Le wolbachiae sono associate a patologie umane causate dalle filarie, dato che sono importanti per la trasmissione e la patogenicità della filarie. Il trattamento dell'infezione da wolbachia è una strategia attuale per il controllo della filariasi. Le neorickettsiae sono parassiti di elminti, a loro volta parassiti di lumache acquatiche, pesci e insetti. Attualmente è nota una singola malattia umana da neorikettsiae, la febbre di Sennetsu, un'infezione con un quadro simil-mononucleosico identificata per la prima volta nel 1953. La trasmissione è dovuta probabilmente all'ingestione di pesce crudo contaminato da elminti infettati da *S. sennetsu*.

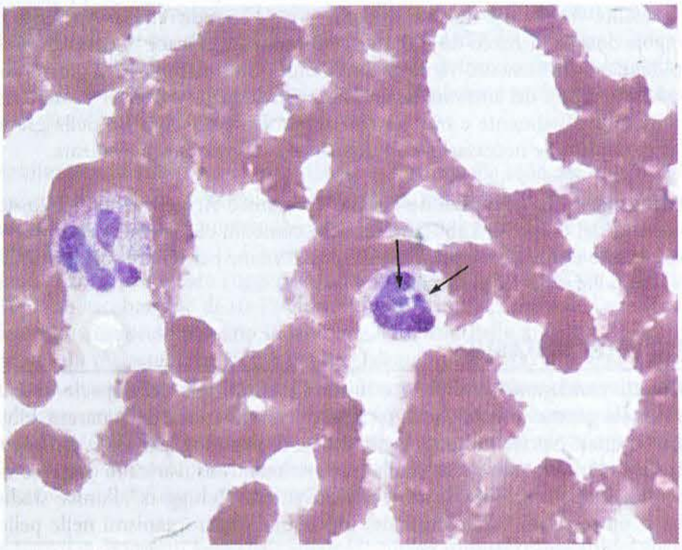


FIGURA 167-4 Striscio di sangue periferico da un paziente con anaplasmosi umana granulocitotropica. Un neutrofilo contiene due morule (vacuoli occupati da *A. phagocytophilum*). (Per gentile concessione del Dr. J. Stephen Dumler.)

EHRLICHIOSI UMANA MONOCITOTROPICA

Epidemiologia Al settembre 2006, più di 2657 casi di *E. chaffeensis* sono stati segnalati ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuttavia una sorveglianza prospettica ha dimostrato un'incidenza di 414 casi su 100 000 abitanti di alcune regioni degli Stati Uniti. Un maggior numero di infezioni da *E. chaffeensis* è stato identificato negli stati centro-meridionali, sud-orientali e medio-atlantici, ma alcuni casi sono stati individuati anche in California. Il vettore è la zecca "Lone Star" (*A. americanum*) che in tutti gli stadi della sua vita si nutre sul cervo dalla coda bianca, l'ospite che funge da serbatoio principale. Anche i cani e i coyotes con un'infezione subclinica possono rappresentare un importante serbatoio. I pazienti riferiscono la puntura o l'esposizione a zecche, spesso in aree rurali e nei mesi compresi fra maggio e luglio. L'età mediana dei pazienti con ehlichiosi umana monocitotropica è di 53 anni; tuttavia sono ben riconosciuti casi di infezioni gravi e letali dei bambini. Il 61% dei pazienti con ehrlichiosi umana monocitotropica è di sesso maschile.

Manifestazioni cliniche *E. chaffeensis* si diffonde per via ematogena dalla raccolta ematica del derma formata dalla zecca durante il suo pasto. La malattia si sviluppa dopo un periodo di incubazione della durata media di 8 giorni. Le manifestazioni cliniche non sono specifiche e comprendono febbre (97% dei casi), cefalea (80%), mialgia (57%), malessere (82%). Meno frequentemente si osservano nausea, vomito e diarrea (23-64%); tosse (26%); esantema (31% complessivamente e 6% all'esordio); e confusione (19%). L'ehrlichiosi umana monocitotropica può essere grave: il 62% dei pazienti con malattia documentata viene ricoverato e circa il 3% muore. Le complicanze gravi comprendono una sindrome tipo shock tossico o tipo shock settico, la sindrome da insufficienza respiratoria dell'adulto, l'insufficienza cardiaca, l'epatite, la meningoencefalite, l'emorragia e, in pazienti immunocompromessi, l'infezione fulminante. I dati di laboratorio possono essere utili nella diagnosi differenziale; il 62% dei pazienti con ehrlichiosi umana monocitotropica presenta leucopenia (all'inizio linfopenia, poi neutropenia), il 71% ha trombocitopenia, e l'83% ha un incremento delle transaminasi epatiche. Nonostante le alterazioni evidenziate nella conta delle cellule ematiche, il midollo osseo si presenta ipercellulare, e in esso possono essere presenti granulomi non caseosi. La vasculite non è presente nella ehrlichiosi umana monocitotropica.

Diagnosi Dal momento che l'ehrlichiosi umana monocitotropica può essere rapidamente fatale, si deve iniziare una terapia antibiotica empirica sulla base di una diagnosi clinica. Tale diagnosi può essere tempestivamente suggerita dalla presenza di febbre in una persona con esposizione nota alle zecche nelle 3 settimane precedenti, dalla trombocitopenia e/o leucopenia, e dall'aumento delle transaminasi sieriche. Le morule vengono evidenziate raramente negli strisci di sangue periferico. La fase attiva dell'ehrlichiosi umana monocitotropica può essere diagnosticata mediante amplificazione con PCR dell'acido nucleico di *E. chaffeensis* in sangue prelevato prima di iniziare la terapia con doxiciclina. La diagnosi sierologica retrospettiva richiede la presenza di un quadro clinico suggestivo e il rilievo di un aumento (di ≥1:64) del titolo degli anticorpi anti-*E. chaffeensis* in campioni successivi di siero esaminati contemporaneamente e prelevati a circa 3 settimane di distanza l'uno dall'altro. Sono necessari test diagnostici specifici differenti per l'ehrlichiosi umana monocitotropica e l'anaplasmosi umana granulocitotropica.

EHRLICHIOSI EWINGII

Originariamente identificata come patogeno neutrofilotropico causa di malattia febbrile con zoppia nel cane, *E. ewingii* ricalca *E. chaffeensis* per quanto concerne la zecca vettore (*A. americanum*) e l'ospite vertebrato (cervo dalla coda bianca e cane). La malattia causata da *E. ewingii* è simile alla ehrlichiosi umana monocitotropica, ma è meno grave. La maggior parte dei casi è stata descritta in soggetti immunocompromessi. Al momento non è disponibile alcun test diagnostico specifico per l'infezione da *E. ewingii*.

T EHRLICHIOSI

La doxiciclina è efficace per l'ehrlichiosi umana monocitotropica e l'infezione da *E. ewingii*. La terapia con doxiciclina (100 mg per os o e.v. due volte al giorno) o con tetraciclina (250-500 mg per os ogni 6 ore) è associata a un diminui-

to tasso di ospedalizzazione e a una riduzione della durata della febbre. L'uso del cloramfenicolo è controverso ed *E. chaffensis* non è sensibile a tale farmaco in vitro. Sebbene alcuni studi documentino la persistenza di *E. chaffeensis* in pazienti dopo la fase acuta di malattia, tale evenienza è molto rara; la maggior parte delle infezioni è curata da cicli relativamente brevi di terapia con doxiciclina (continuata per i 3-5 giorni successivi alla defervescenza). Sebbene poco studiata, la rifampicina potrebbe risultare adeguata laddove la doxiciclina risulti controindicata.

Prevenzione L'ehrlichiosi umana monocitotropica e l'infezione da *E. ewingii* si prevengono evitando il contatto con zecche nelle aree endemiche. Il rischio viene sensibilmente ridotto dall'uso di indumenti protettivi e di repellenti per zecche, dalla scrupolosa ricerca di zecche dopo l'esposizione e dalla pronta rimozione della zecche attaccate.

ANAPLASMOSI UMANA GRANULOCITOTROPICA

Epidemiologia Fino a settembre 2006, sono stati segnalati ai CDC 3257 casi di anaplasmosi umana granulocitotropica, la maggior parte dei quali dagli stati centro-occidentali e nord-orientali. La distribuzione dei casi è risultata simile a quella della malattia di Lyme a causa della comune zecca vettore *I. scapularis*. Il topo dalle zampe bianche e il cervo dalla coda bianca negli Stati Uniti e il cervo rosso in Europa sono i serbatoi naturali di *A. phagocytophilum*. Il picco di incidenza della malattia va da maggio a luglio, ma può manifestarsi durante tutto l'anno con l'esposizione alle zecche *Ixodes*. L'anaplasmosi umana granulocitotropica colpisce spesso il sesso maschile (57%) e le persone più anziane (età mediana: 51 anni).

Manifestazioni cliniche A causa degli alti livelli di sieroprevalenza nelle regioni endemiche, sembra che la maggior parte dei soggetti abbia manifestazioni subcliniche. Il periodo di incubazione dell'anaplasmosi varia da 4 a 8 giorni, dopo i quali la malattia si manifesta con febbre (93% dei casi), mialgia (77%), cefalea (76%) e malessere (94%). Una minoranza di pazienti sviluppa nausea, vomito o diarrea (16-38%), tosse (19%) o confusione (17%). L'esantema (6% dei casi) è quasi indistinguibile dall'eritema migrante in corso di malattia di Lyme. Molti pazienti sviluppano trombocitopenia (71%) e/o leucopenia (49%) con innalzamento dei livelli sierici delle transaminasi epatiche (71%).

Sono descritte delle complicanze gravi per lo più nella popolazione anziana, che includono la sindrome da insufficienza respiratoria dell'adulto, la sindrome tipo shock tossico e le infezioni opportunistiche pericolose per la vita. La meningoencefalite non è ancora stata riconosciuta definitivamente in corso di anaplasmosi, ma sono riportati casi di plessopatia brachiale e polineuropatia demielinizzante. La malattia richiede il ricovero in terapia intensiva in quasi il 7% dei casi e il tasso di letalità è intorno allo 0,5%. La vasculite e i granulomi non fanno parte della storia clinica dell'anaplasmosi umana granulocitotropica. Esiste una chiara evidenza della coinfezione con *Borrelia burgdoferi* e *Babesia microti*, che sono trasmesse dagli stessi vettori.

Diagnosi L'anaplasmosi umana granulocitotropica deve essere inclusa nella diagnosi differenziale nei pazienti che sviluppano una malattia simil-influenzale durante la stagione di attività della zecca *Ixodes* (da maggio a dicembre) e che risultino esposti alle zecche stesse. Il rilievo concomitante di trombocitopenia, leucopenia e incremento delle transaminasi aumenta ulteriormente la probabilità di anaplasmosi umana. Molti pazienti con anaplasmonsi umana sviluppano anticorpi per la malattia di Lyme in assenza di chiari rilievi clinici compatibili con tale diagnosi. Quindi, l'anaplasmosi umana granulocitotropica dovrebbe essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale delle presentazioni atipiche gravi della malattia di Lyme. L'esame di uno striscio di sangue periferico con la ricerca di morule nei neutrofili può identificare il 20-75% delle infezioni. Il test PCR sul sangue di pazienti con malattia attiva, prelevato prima della terapia con doxiciclina, è specifico e sensibile per la diagnosi. La sierodiagnosi è retrospettiva e si basa sulla dimostrazione di un incremento di almeno quattro volte la norma del titolo degli anticorpi contro *A. phagocytophilum* (≥1:80) in campioni seriati prelevati a un mese di distanza uno dall'altro. In regioni in cui la sieroprevalenza è alta, una singola determinazione degli anticorpi in fase acuta può essere fuorviante.

T ANAPLASMOSI UMANA GRANULOCITOTROPICA

Non sono stati condotti studi prospettici di terapia per l'anaplasmosi umana granulocitotropica. Comunque, la doxiciclina (100 mg per os due volte al giorno) è una terapia efficace. La terapia con rifampicina si associa a un miglioramento clinico nei bambini e nelle donne in gravidanza. Nella maggior parte dei pazienti trattati la febbre si normalizza entro 24-48 ore.

Prevenzione Per la prevenzione dell'anaplasmosi umana granulocitotropica bisogna evitare l'esposizione a zecche. La trasmissione può essere documentata già quattro ore dopo il morso di zecca.

FEBBRE Q

La febbre Q è causata dall'infezione da *Coxiella burnetii*. Questo microrganismo rilascia spore che permettono la sua sopravvivenza anche in ambienti ostili. La *Coxiella* sfugge al killing intracellulare nei macrofagi inibendo la fase finale della maturazione dei fagosomi (fusione della catepsina) e adattandosi all'acidità dei polifagosomi.

La febbre Q si manifesta con due differenti sindromi: l'infezione acuta e quella cronica. È la risposta immunitaria dell'ospite (piuttosto che le caratteristiche del ceppo infettante) a determinare lo sviluppo o meno della forma cronica della malattia. *C. burnetii* è in grado di sopravvivere all'interno dei monociti di pazienti con la forma cronica della febbre Q, ma non nei monociti di pazienti con la forma acuta o nelle persone non infettate. La diminuzione dell'attività dei monociti infettati da *Coxiella burnetii* è verosimilmente dovuta all'eccessiva produzione di IL-10. Il rapporto CD4 +/CD8 + è diminuito nei pazienti affetti da endocardite da febbre Q. Nei pazienti affetti da febbre Q acuta si osservano pochi microrganismi e un'intensa risposta cellulare, mentre nei pazienti con la forma cronica della malattia il numero dei microrganismi è elevato e la risposta cellulare debole. Il controllo immunologico di *C. burnetii* è dipendente dalle cellule T, ma l'80-90% di tutti gli aspirati midollari di pazienti in via di guarigione dalla febbre Q contengono DNA di *C. burnetii*.

Epidemiologia La febbre Q è una zoonosi. Le principali sorgenti dell'infezione umana sono i bovini, le pecore e le capre infette. Tuttavia, è stato dimostrato che anche i gatti, i conigli, i piccioni e i cani infetti possono trasmettere *C. burnetii* all'uomo. L'ampio serbatoio include anche le zecche. Nelle femmine di mammifero infette il microrganismo si localizza a livello dell'utero e delle ghiandole mammarie. L'infezione si riattiva durante la gravidanza e a livello della placenta si trovano elevate concentrazioni di *C. burnetii*. Al momento del parto, il microrganismo si diffonde sotto forma di aerosol e l'infezione fa seguito all'inalazione di *C. burnetii* da parte di un ospite suscettibile. Il suolo si contamina durante il parto e aerosol contenenti *C. burnetii* possono essere generati anche mesi dopo a causa di tempeste di vento. Sono possibili infezioni di soggetti anche a 18 km di distanza dall'area contaminata; il microrganismo rappresenta un potenziale agente bioterroristico.

Le categorie a rischio per febbre Q sono macellai, veterinari o altri soggetti esposti ad animali infetti, in modo particolare esposti ad animali appena nati o a prodotti del concepimento. Il microrganismo è presente nel latte per settimane o mesi dopo il parto. L'ingestione di latte contaminato probabilmente rappresenta la maggiore via di trasmissione all'uomo in alcune aree geografiche, anche se l'evidenza sperimentale in merito è contraddittoria. In rare occasioni, la trasmissione interumana è stata possibile durante il travaglio e il parto di una donna infetta, durante autopsia di individuo infetto o durante una trasfusione di sangue. Secondo alcuni dati la trasmissione di *C. burnetii* può avvenire anche per via sessuale. Ciò nonostante, la maggior parte dei casi di febbre Q origina dall'inalazione di aerosol contaminati.

Le infezioni sostenute da *C. burnetii* si verificano in moltissime aree del mondo a eccezione della Nuova Zelanda e dell'Antartide. La manifestazione primaria della febbre Q acuta varia da regione a regione. Per esempio la manifestazione primaria in Nuova Scozia (Canada) è la polmonite, mentre a Marsiglia (Francia) è l'epatite granulomatosa. Queste differenze potrebbero riflettere le diverse vie di trasmissione – per esempio l'ingestione di latte contaminato per l'epatite granulomatosa e l'inalazione di microrganismi aerosolizzati per la polmonite.

La giovane età sembra garantire protezione contro l'infezione da *C. burnetii*. In una ampia epidemia in Svizzera, l'infezione sintomatica si è manifestata in un numero di pazienti con età superiore ai 15 anni con un'incidenza cinque volte superiore rispetto a quelli di età inferiore ai 15 anni. In diverse epidemie gli uomini si infettavano più frequentemente rispetto alle donne. In Francia, dove esiste una esposizione simile tra uomini e donne, il tasso di infezione maschi/femmine è di 2,45:1; questa differenza riflette l'azione protettiva nei confronti dell'infezione da parte degli ormoni femminili.

Manifestazioni cliniche • *FEBBRE Q ACUTA* Il periodo di incubazione della febbre Q acuta varia da 3 a 30 giorni. I sintomi non sono specifici e tra

essi troviamo principalmente febbre, astenia di grado elevato e cefalea intensa. Sintomi come brividi, sudorazione profusa, nausea, vomito e diarrea si verificano nel 5-20% dei pazienti. La tosse si sviluppa in circa la metà dei pazienti con polmonite da febbre Q. Le manifestazioni neurologiche non sono comuni nella febbre Q. In un'ampia epidemia nel Regno Unito, il 23% di 102 pazienti ha avuto come manifestazioni maggiori di malattia segni e sintomi neurologici. Un esantema non specifico può presentarsi nel 4-12% dei pazienti. La conta dei globuli bianchi è usualmente normale. Si rileva trombocitopenia nel 25% dei casi circa e durante la convalescenza si sviluppa frequentemente una trombocitosi reattiva (con conta piastrinica che può superare i 10^6/μl). La radiografia del torace può mostrare una opacità indistinguibile da quella presente in corso di polmonite da eziologie differenti. Opacità multiple tondeggianti sono poi comuni. In uno studio compiuto in Francia meridionale, dei 1070 pazienti con febbre Q acuta, il 40% si presentava con epatite, il 14% con febbre isolata, il 2% con disturbi al SNC e l'1% con miocarditi e pericarditi.

La febbre Q acuta può occasionalmente complicare la gravidanza. In uno studio, la febbre Q durante la gravidanza ha determinato parto prematuro nel 35% dei casi e il 43% delle gravidanze ha esitato in aborto o morte neonatale. A Halifax, Nuova Scozia, la frequenza o la probabilità di morte neonatale era tre volte più frequente tra le donne sieropositive per *C. burnetii* rispetto alle donne sieronegative. Fino al 70% dei casi di febbre Q nei bambini è asintomatico. Sono riportati solo pochi casi di endocardite da febbre Q nei bambini.

In Australia e nel Regno Unito, uno stato di astenia della durata di 5-10 anni ha seguito l'8-15% dei casi di febbre Q. Bassi livelli del DNA di *C. burnetii* sono stati individuati nei pazienti nei 0,75-5 anni successivi l'infezione. I pazienti che sviluppano astenia da febbre Q hanno un'alta prevalenza di essere portatori di HLA-DRB1*11 e della condizione di omozigosi per il microsatellite dell'introne 1 per l'interferone γ.

I pazienti con febbre Q acuta e lesioni delle valvole cardiache native, valvole proteiche o materiale protesico intravascolare dovrebbero essere sottoposti a un monitoraggio sierologico ogni 4 mesi per i 2 anni successivi. Se la fase 1 del titolo delle IgG è >1:800, sono necessarie ulteriori indagini. Alcuni studiosi suggeriscono il trattamento con doxiciclina e idrossiclorochina per 12 mesi nei pazienti con valvulopatia e febbre Q acuta per prevenire l'insorgere di una febbre Q cronica.

FEBBRE Q CRONICA La febbre Q cronica, che quasi sempre implica la presenza di endocardite, in genere si sviluppa in soggetti che presentano una preesistente malattia delle valvole cardiache, immunosoppressione o insufficienza renale cronica. La febbre è di solito assente o si presenta con valori bassi. I pazienti possono avere una sintomatologia non specifica anche per un anno prima della diagnosi. Le vegetazioni valvolari sono state osservate solo nel 12% dei pazienti utilizzando l'ecografia transtoracica, ma la percentuale di identificazione potrebbe essere maggiore con l'utilizzo di un'ecografia transesofagea. Le vegetazioni rilevate in corso di endocardite in casi di febbre Q cronica si differenziano da quelle osservate nelle endocarditi batteriche e si presentano con nodulazioni valvolari. Fare diagnosi corretta implica un alto indice di sospetto diagnostico. La malattia dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti con endocardite e coltura negativa. Inoltre, tutti i pazienti con malattia valvolare cardiaca ed eruzione cutanea inspiegata, insufficienza renale, ictus e/o insufficienza cardiaca progressiva dovrebbero essere indagati per l'infezione da *C. burnetii*. I pazienti con febbre Q cronica presentano epatomegalia e/o splenomegalia che, in combinazione con la presenza di fattore reumatoide, un'elevata velocità di eritrosedimentazione, elevati livelli di proteina C reattiva e/o con l'incremento delle gamma-globuline (fino a 60-70 g/l) suggeriscono la diagnosi di malattia. Altre manifestazioni della febbre Q cronica comprendono l'infezione di protesi vascolari, di aneurismi e dell'osso nonché le infezioni croniche della ferita sternale. Manifestazioni non comuni includono la trombocitopenia cronica, crioglobulinemia mista e livedo reticularis.

Diagnosi L'isolamento di *C. burnetii*, effettuato da sovranatante (*buffy coat*) di campioni di sangue o di campioni di tessuto con la tecnica *shell-vial*, viene raramente effettuato per il rischio biologico. La PCR può essere utilizzata per la ricerca di DNA di *C. burnetii* nei tessuti, anche su tessuti conservati in paraffina. La sierologia rimane lo strumento diagnostico più utilizzato. L'immunofluorescenza diretta è molto specifica e sensibile ed è la metodica diagnostica di scelta; prima di effettuare il test è necessario adsorbire il fattore reumatoide da campione. Un titolo IgG superiore o uguale a 1:800 nei confronti dell'antigene di fase I è suggestivo di febbre Q cronica. Nell'infezione cronica il titolo anticorpale nei confronti dell'antigene di fase I è molto più elevato del titolo nei confronti dell'antigene di fase II; nella febbre Q acuta si verifica il contrario, ed è possibile dimostrare un incremento di quattro volte superiore tra i campioni di siero della fase acuta e quelli della fase di convalescenza.

T FEBBRE Q

Il trattamento della febbre Q acuta con doxiciclina (100 mg due volte al giorno per 14 giorni) è di solito efficace. Anche i chinolonici sono efficaci. Quando la febbre Q viene diagnosticata durante la gravidanza, si raccomanda il trattamento con trimetoprim– sulfametoxazolo per l'intera durata della gravidanza.

Il trattamento della febbre Q cronica è difficoltoso e richiede un attento follow-up. L'aggiunta di idrossiclorochina (che alcalinizza il fagolisosoma) rende la doxiciclina battericida contro *C. burnetii* e questo è il regime attualmente preferito. Il trattamento con doxiciclina (100 mg due volte al giorno) e idrossiclorochina (200 mg tre volte al giorno, la cui concentrazione nel plasma si deve mantenere tra 0,8-1,2 μg/ml) per 18 mesi ha un'efficacia superiore a quello effettuato con doxixlina e ofloxacina. La gestione ottimale delle endocarditi da febbre Q richiede la determinazione della concentrazione minima inibitoria (MIC) di doxiclina per l'isolato del paziente e la misura della concentrazione sierica di doxiclina. Un valore di MIC >1 si associa a una diminuzione degli anticorpi di fase I. Il paziente trattato con questo regime deve essere avvisato circa il rischio di fotosensibilità e tossicità retinica. Il trattamento con doxiciclina-idrossiclorochina è risultato efficace anche in un paziente con endocardite da febbre Q e infezione da HIV. La reazione di Jarisch-Herxheimer può occasionalmente complicare le fasi di trattamento della febbre Q. Il trattamento degli aneurismi aortici infettati da *C. burnetii* è lo stesso delle endocarditi da febbre Q. Si rende spesso necessario un intervento chirurgico.

Se la terapia con doxiciclina-idrossiclorochina non può essere effettuata, il regime di trattamento deve comprendere almeno due antibiotici attivi contro *C. burnetii*.

Rifampicina (300 mg una volta al giorno) associata alla doxiciclina (100 mg due volte al giorno) o ciprofloxacina (750 mg due volte al giorno) è stata utilizzata con successo. La durata ottimale della terapia nei confronti della febbre Q cronica rimane ancora da definire. Gli autori raccomandano almeno tre anni di trattamento, con interruzione nel caso il titolo anticorpale delle IgA di fase I risulti inferiore o uguale a 1:50 e quello delle IgG sia inferiore o uguale a 1:200.

TERAPIA CON AGENTI BIOLOGICI MODIFICATI L'interferone γ ha avuto successo nel trattamento di un bambino dell'età di tre anni con febbre prolungata, dolore addominale e trombocitopenia causati da *C. burnetii* che non erano stati eradicati dalla terapia convenzionale. Molti pazienti con epatite granulomatosa dovuta a febbre Q presentano febbre prolungata che non risponde agli antibiotici. Per questi soggetti, il trattamento con prednisone (0,5 mg/kg) ha determinato la diminuzione della febbre in 2-15 giorni. Con l'apiressia, la dose di glucocorticoide viene gradualmente diminuita nel mese successivo.

Prevenzione In Australia un vaccino preventivo (Q-Vax) si è dimostrato efficace nella prevenzione della febbre Q nei lavoratori dei macelli. Prima della somministrazione del vaccino, viene effettuato un test cutaneo somministrando una dose diluita di vaccino per *C. burnetii*, viene eseguito un test sierologico e viene valutata una eventuale storia di febbre Q. Il vaccino viene somministrato solamente a quei soggetti senza storia di febbre Q e con test cutaneo e sierologico negativi.

Tecniche corrette di allevamento degli animali sono pratiche importanti per la prevenzione della diffusione nell'ambiente di *C. burnetii*. Queste pratiche comprendono l'isolamento di animali che hanno avuto un aborto fino a 14 giorni, l'elevazione delle mangiatoie per evitare la contaminazione del cibo, la distruzione dei materiali abortivi (per es., bruciando e seppellendo sia i feti animali che le membrane fetali) e la adozione di maschere e guanti quando si raccolgono materiali abortivi. Solo gli animali gravidi sieronegativi dovrebbero essere utilizzati per la ricerca e solo gli animali sieronegativi dovrebbero essere ammessi negli zoo.

RINGRAZIAMENTI
Sentiti ringraziamenti al Dr. Didier Raoult, MD, per i contributi alla stesura di questo capitolo nelle precedenti edizioni.

BIBLIOGRAFIA

BLANCO JR et al (eds): *Century of Rickettsiology: Emerging, Reemerging Rickettsioses, Molecular Diagnostics, and Emerging Veterinary Rickettsioses.* Malden, MA, Blackwell Scientific, 2006

CHAPMAN AS et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States. MMWR 55:1, 2006

Dumler JS: *Anaplasma* and *Ehrlichia* infection. Ann NY Acad Sci 1063:361, 2005

McQuiston JH et al: National surveillance and the epidemiology of Q fever in the United States, 1978–2004. Am J Trop Med Hyg 75:36, 2006

Raoult D et al: Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore) 79:109, 2000

Walker DH: Rickettsiae and rickettsial infections: The current state of knowledge. Clin Infect Dis 45(Suppl1):539, 2007

168 Infezioni da *Mycoplasma*

William M. McCormack

I micoplasmi, i più piccoli microrganismi a vita libera conosciuti, sono procarioti circondati soltanto da una membrana plasmatica. Il tipico polimorfismo cellulare e la resistenza ad antibiotici, quali penicilline e cefalosporine, derivano dalla mancanza in questi microrganismi di una parete cellulare. Le dimensioni estremamente ridotte del genoma dei micoplasmi limitano in misura elevata la capacità di biosintesi e giustificano le difficoltà incontrate nel loro isolamento in coltura. I micoplasmi tipicamente colonizzano le superfici mucose delle vie aeree e del tratto urogenitale di numerose specie animali. Delle 17 specie di micoplasmi isolate nell'uomo, la maggior parte è commensale. *Mycoplasma pneumoniae* determina infezioni a carico delle alte e basse vie aeree, mentre *M. genitalium* e ureaplasmi sono responsabili di uretriti e sono risultati implicati in altre affezioni del tratto genitale. *M. hominis* e gli ureaplasmi fanno parte della complessa flora microbica della vaginosi batterica (Cap. 124). Le due forme biologiche di *Ureaplasma*, precedentemente classificate assieme come *Ureaplasma urealyticum*, sono state recentemente distinte in due specie: *U. parvum* e *U. urealyticum*.

MECCANISMI PATOGENETICI

L'adesione alle cellule dell'ospite è il prerequisito affinché si verifichino la colonizzazione e l'infezione a opera del micoplasma. Alcune specie patogene presentano delle estremità specializzate che favoriscono i processi di adesione. *M. pneumoniae* si lega alle cellule bersaglio mediante una rete di adesine e proteine accessorie; produce inoltre perossido di idrogeno danneggiando così la cellula ospite. *M. hominis* metabolizza l'arginina, potendo così produrre livelli di ammonio potenzialmente tossici per le cellule. L'*Ureaplasma* è stato assegnato a un genere a parte in quanto possiede un'attività ureasica, assente negli altri micoplasmi; anche il metabolismo dell'urea prevede la formazione di una certa quota di ammonio. L'infezione da *M. pneumoniae* può evocare la produzione di autoanticorpi di classe IgM agglutinanti gli eritrociti umani a 4 °C. Questi autoanticorpi, noti come agglutinine a frigore, possono determinare diverse complicanze, la più comune delle quali è rappresentata dall'anemia emolitica.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Epidemiologia *M. pneumoniae* è causa di sindromi respiratorie da interessamento delle alte e basse vie aeree, in soggetti di qualsiasi età, con una maggiore incidenza nella fascia di età compresa tra i 5 e i 20 anni. L'infezione da *M. pneumoniae* si acquisisce per inalazione. Il periodo di incubazione è di 2-3 settimane, caratteristicamente più lungo rispetto alla maggior parte delle altre infezioni respiratorie. Nonostante si siano verificate epidemie in popolazioni chiuse come comunità militari e studentesche, la maggior parte dei casi di malattia si manifesta in maniera sporadica o in ambito familiare. All'interno delle famiglie, i casi tendono a svilupparsi in serie, a distanza di 2-3 settimane l'uno dall'altro. Negli adulti l'infezione deriva comunemente dal contatto con bambini infetti.

L'infezione da *M. pneumoniae* è ubiquitaria e può verificarsi durante tutto l'anno, con epidemie che ricorrono a distanza di pochi anni l'una dall'altra. In alcuni studi è stato evidenziato un aumento dei casi di infezione durante i mesi autunnali nelle aree a clima temperato. Sebbene la polmonite costituisca la manifestazione clinica classica, le infezioni respiratorie, in sedi diverse dal polmone, sono decisamente più frequenti. Nei bambini molto piccoli, la maggior parte delle infezioni si traduce esclusivamente in sintomi respiratori delle alte vie respiratorie, mentre nei bambini di età superiore ai 5 anni e negli adulti si possono avere bronchiti e polmoniti.

Manifestazioni cliniche Al termine del lungo periodo di incubazione, compaiono febbre e sintomi sistemici insieme a tosse e cefalea, questi ultimi spesso mal tollerati. I sintomi generalmente progrediscono più lentamente rispetto alle infezioni respiratorie sostenute da virus. In una minoranza di soggetti (forse il 5-10%) con tracheobronchite o polmonite, la tosse tende a diventare più impegnativa. L'espettorato, quando è presente, è abitualmente bianco ma può essere striato di sangue. La temperatura raramente supera i 38,9-39,4 °C. Brividi scuotenti, mialgie e disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) sono di raro riscontro. Dolori localizzati alla muscolatura del torace sono la conseguenza degli insistenti e frequenti colpi di tosse, mentre il dolore di origine pleurica è infrequente.

L'iperemia della faringe è spesso presente, mentre è raramente osservabile una linfoadenopatia laterocervicale. L'otalgia causata da una miringite bollosa (presenza di vescicole sulla membrana timpanica) è una manifestazione tipica ma poco comune. Come accade in altre polmoniti definite "atipiche", l'auscultazione del torace può risultare del tutto normale o quasi, malgrado le evidenti alterazioni radiografiche. In meno del 20% dei pazienti si sviluppano versamenti pleurici.

Le infezioni da *M. pneumoniae* (analogamente alle infezioni pneumococciche) possono rivelarsi particolarmente gravi nei soggetti con anemia falciforme (drepanocitosi) o con altre emoglobinopatie HbS-correlate. L'asplenia funzionale che caratterizza queste affezioni costituisce l'elemento patogenetico predisponente a forme cliniche più gravi; in questi casi possono infatti comparire distress respiratorio e versamenti pleurici voluminosi. Inoltre, in soggetti con anemia falciforme e titoli elevati di agglutinine a frigore si può giungere alla necrosi delle dita.

Manifestazioni extrapolmonari Le infezioni da *M. pneumoniae* possono essere complicate da un'ampia gamma di manifestazioni extrapolmonari (Tab. 168-1). Nonostante si tratti di quadri clinici di raro riscontro, spesso possono costituire l'unico indizio sull'eziologia di forme respiratorie anche banali, essendo praticamente eccezionali nelle malattie sostenute da altri agenti respiratori. L'eritema multiforme (sindrome di Stevens-Johnson; vedi Fig. 52-9) colpisce più frequentemente soggetti giovani di sesso maschile con infezione da *M. pneumoniae*. Necrosi delle dita è stata osservata in pazienti con drepanocitosi che sviluppano titoli molto elevati di agglutinine a frigore. Le artralgie sono abbastanza frequenti in corso di polmonite da *M. pneumoniae*. L'artrite da micoplasma è rara, tranne che nei pazienti con ipogammaglobulinemia.

La patogenesi delle manifestazioni extrapolmonari nelle infezioni da *M. pneumoniae* è tuttora controversa. In alcune segnalazioni è stata descritta la presenza di *M. pneumoniae* o dei suoi acidi nucleici nei tessuti interessati. Il fatto che la ricerca del microrganismo nei tessuti danneggiati abbia dato esito negativo, suggerisce, comunque, che alla base delle complicanze extrapolmonari vi sia un meccanismo di tipo immunologico.

Diagnosi La maggior parte delle infezioni sostenute da *M. pneumoniae* non viene diagnosticata, data la somiglianza con infezioni delle basse e alte vie respiratorie provocate da tantissimi altri agenti batterici e virali. Il sospetto clinico deriva in genere dal riscontro di una malattia a decorso prolungato o di una complicanza extrapolmonare. La conta dei leucociti è so-

TABELLA 168-1 MANIFESTAZIONI EXTRAPOLMONARI DELL'INSERZIONE DA *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Apparato	Manifestazioni
Dermatologico	Eritema multiforme Esantema maculopapulare Esantema vescicoloso Eritema nodoso Orticaria
Cardiovascolare	Miocardite Pericardite
Neurologico	Encefalite Meningite asettica Atassia cerebellare Sindrome di Guillain-Barré Mielite trasversa Poliradiculopatia
Reumatologico	Artralgie Artrite Spondiloartropatia giovanile
Ematologico	Anemia emolitica Coagulopatie

litamente piuttosto elevata, con poche cellule immature circolanti. La colorazione di Gram dell'espettorato mostra la presenza di leucociti senza una specie batterica predominante e non permette il riconoscimento di *M. pneumoniae*, essendo quest'ultimo privo di parete batterica. La radiografia del torace di soggetti con polmonite evidenzia tipicamente un infiltrato reticolonodulare o interstiziale, soprattutto a carico dei lobi inferiori. Come accade in altre polmoniti atipiche, le anomalie radiologiche sono rilevanti rispetto alla scarsità dei reperti auscultatori toracici.

M. pneumoniae può essere coltivato su terreni artificiali, ma il procedimento risulta alquanto complicato in quanto richiede terreni di coltura particolari e un'attesa di 2 settimane; pertanto, l'esame colturale non fornisce informazioni tempestive, e di conseguenza utili, ai fini della gestione del malato. Le stesse difficoltà si incontrano con la diagnosi sierologica: per la ricerca degli anticorpi specifici possono essere utilizzate diverse metodiche, quali il test immunoenzimatico, l'immunofluorescenza indiretta e la fissazione del complemento, ma il ritardo con cui vengono prodotti gli anticorpi nel corso della malattia impedisce il loro utilizzo per decidere il trattamento. L'esame in parallelo di due campioni di sangue prelevati rispettivamente nella fase acuta e di convalescenza della malattia è necessario per una sensibilità e una specificità ottimali dei test sierologici.

Le agglutinine a frigore non sono molto specifiche, ma compaiono nei primi 7-10 giorni in più della metà dei soggetti con polmonite da *M. pneumoniae*; possono essere pertanto documentate quando il malato giunge all'attenzione del medico. In un paziente con un quadro clinico compatibile, un titolo di agglutinine a frigore pari o superiore a 1:32 è suggestivo di polmonite da *M. pneumoniae*. La determinazione delle agglutinine a frigore richiede inoltre tempi piuttosto brevi nei laboratori di diagnosi. Il test può anche essere eseguito al letto del paziente, prelevando in una provetta con un anticoagulante (per es., la provetta che si utilizza per la determinazione del tempo di protrombina) 1 ml di sangue del paziente. Prima del raffreddamento, i globuli rossi non agglutinati ricoprono le pareti della provetta capovolta. Il sangue va raffreddato a 4 °C ponendo la provetta a contatto con ghiaccio o in frigorifero per 3-5 minuti. L'agglutinazione dei globuli rossi, quando il test è positivo, può essere rilevata capovolgendo la provetta. Il successivo riscaldamento del campione a 37 °C in un termostato o semplicemente per esposizione al calore corporeo determina la scomparsa di tale fenomeno. La positività del test eseguito al letto del malato equivale a un titolo di agglutinine a frigore pari o superiore a 1:64.

La mancanza di test diagnostici rapidi sufficientemente sensibili e specifici ha stimolato lo sviluppo di metodiche basate sulla rilevazione di antigeni batterici (per es., amplificazione degli acidi nucleici) piuttosto che sull'isolamento del microrganismo o sulla dimostrazione di un movimento anticorpale specifico. Molte infezioni di origine sia batterica che virale determinano quadri clinici sovrapponibili a quelli sostenuti da *M. pneumoniae*; pertanto si ritiene particolarmente utile la ricerca di più antigeni in un unico campione biologico. Sono stati messi a punto diversi test di amplificazione multipla degli acidi nucleici che possono identificare la maggior parte dei microrganismi responsabili, da tamponi faringei o da espettorati. Questi test consentono di arrivare a una diagnosi eziologica più precisa delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie.

T POLMONITI DA *M. PNEUMONIAE*

La polmonite da *M. pneumoniae* di solito regredisce spontaneamente e raramente è potenzialmente letale. La terapia antibiotica mirata abbrevia lo stato di malattia e, determinando la riduzione della tosse, rende il paziente meno contagioso. Sebbene la terapia allevi i sintomi della malattia, il microrganismo non viene di solito eradicato. Le colture possono infatti rimanere positive per *M. pneumoniae* per svariati mesi, malgrado una terapia antibiotica clinicamente efficace. Non sono noti per ora effetti favorevoli della terapia antibiotica sulle manifestazioni extrapolmonari da *M. pneumoniae*.

Poiché la maggior parte delle infezioni da micoplasma non presenta un quadro clinico specifico, la gestione del paziente va indirizzata verso una delle due principali sindromi: l'infezione delle vie aeree superiori e la polmonite acquisita in comunità. Se causate da virus o *M. pneumoniae*, le infezioni delle alte vie respiratorie non richiedono un trattamento antimicrobico. Le polmoniti acquisite in comunità (Cap. 251) possono essere dovute a batteri come *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, o da patogeni "atipici" come *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *M. pneumoniae*. I regimi terapeutici raccomandati sono riportati nelle **tabelle 168.2** e **168.3**. Il trattamento di una polmonite documentata da *M. pneumoniae* deve essere proseguito per 14-21 giorni.

TABELLA 168-2 TERAPIA ANTIMICROBICA PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AMBULATORIALI CON POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ

Farmaco	Posologia e somministrazione
Doxiciclina	100 mg bid
Eritromicina	500 mg bid
Claritromicina	500 mg bid
Azitromicina	500 mg/die
Levofloxacina	500 mg/die
Moxifloxacina	400 mg/die
Gemifloxacina	320 mg/die

Nota: Solitamente la terapia di una polmonite documentata da *M. pneumoniae* va proseguita per 14-21 giorni.

MYCOPLASMI DELLE VIE GENITALI (Vedi anche Cap. 124)

Epidemiologia *M. hominis, U. urealyticum* e *U. parvum* sono i micoplasmi prevalenti del tratto genitale. I neonati possono essere colonizzati da uno o entrambi questi microrganismi durante il passaggio attraverso il canale del parto infetto. Tale colonizzazione non è generalmente persistente. Soltanto il 10% circa delle bambine in età prepubere e una percentuale ancora minore di bambini in età prepubere risultano colonizzati da ureaplasmi. Dopo la pubertà, la colonizzazione si verifica principalmente a seguito dei rapporti sessuali. Tra gli adulti, gli appartenenti a fasce di popolazione disagiate presentano la percentuale di colonizzazione più elevata. *Ureaplasma* può essere isolato dalla vagina di circa l'80% delle donne in cura presso strutture pubbliche e nel 50% delle donne in cura da specialisti ginecologi privati. In maniera del tutto simile, *M. hominis* è stato rilevato a livello della vagina del 50% e del 20% circa delle donne che si sono presentate rispettivamente presso strutture pubbliche o private. Gli uomini presentano una percentuale di colonizzazione leggermente inferiore a quella del sesso femminile. In breve, *U. urealyticum, U. parvum* e *M. hominis* vengono riscontrati abitualmente nelle vie genitali di adulti sani sessualmente attivi. La stima del ruolo di questi agenti nella patologia umana deve pertanto tenere conto della frequenza con cui sono rilevati nella popolazione sana.

M. fermentans colonizza sia il tratto respiratorio sia quello genitale di più del 20 % degli adulti. Non esiste alcuna convincente evidenza che tale microrganismo sia patogeno per l'uomo. *M. genitalium* è un microrganismo particolarmente esigente, difficile da coltivare. Studi hanno dimostrato che la reazione polimerasica a catena (*polymerase chain reaction*, PCR) è maggiormente efficace nell'identificazione del microrganismo.

Associazione a patologie nell'uomo • ***URETRITI NON GONOCOCCICHE (NONGONOCACCAL URETHRITIS, NGU)*** Sebbene *Chlamydia trachomatis* sia il microrganismo maggiormente implicato nell'eziologia delle NGU, non c'è dubbio che anche l'ureaplasma trasmesso per via sessuale e *M. genitalium* possano essere responsabili di alcuni casi. L'ubiquitarietà dell'ureaplasma tra uomini asintomatici e la difficoltà di identificazione di *M. genitalium* non consentono una stima precisa della percentuale di casi di NGU dovuti a ciascuno di questi micoplasmi.

EPIDIDIMITE E PROSTATITE *Ureaplasma* può rappresentare una causa occasionale di epididimite; *M. hominis* non sembra implicato in questo tipo di patologia. Inoltre, né l'uno né l'altro sembrano associati in maniera convincente a casi di prostatite.

MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA (PELVIC INFLAMMATORY DISEASE, PID) *M. hominis* e gli ureaplasmi sono i principali componenti della complessa flora microbica responsabile delle vaginosi batteriche. Poiché le vaginosi batteriche sono associate alla PID, è difficile stabilire se questi organismi giochino un ruolo indipendente nel determinare questa patologia. Sebbene *M. genitalium*

TABELLA 168-3 AGENTI ANTIMICROBICI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI RICOVERATI CON POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ

1. Ceftriaxone e.v. (1 g/die) o
   Cefotaxime e.v. (1 g ogni 8 ore) o
   Ampicillina/sulbactam e.v. (1,5-3 g ogni 6 ore)
   più
   Eritromicina e.v. o per os (500 mg 4 volte al giorno) o
   Azitromicina e.v. o per os (500 mg al giorno) o
   Claritromicina per os (500 mg 2 volte al giorno)
2. Levofloxacina per os o e.v. (500 mg/die)
3. Moxifloxacina per os o e.v. (400 mg/die)

Note: Il trattamento della polmonite documentata da *M. pneumoniae* va proseguito solitamente per 14-21 giorni.

PARTE 7 Malattie infettive

non sia associato alle vaginosi batteriche, studi preliminari lo hanno collegato alle cerviciti, alla PID e a fattori tubarici responsabili di infertilità in donne che non sono infettate né da *Neisseria gonorrhoeae* né da *C. trachomatis.*

DISTURBI DELLA RIPRODUZIONE *Ureaplasma* è stato considerato come possibile causa di infertilità sia femminile sia maschile, anche se in realtà non vi è un'evidenza convincente riguardo a questa associazione. Esso è stato inoltre associato a corionamnionite e alla nascita pretermine. Stabilito lo stretto legame tra *Ureaplasma* e vaginosi batterica, condizione quest'ultima fortemente associata alla corionamnionite e alla nascita pretermine, risulta difficile definire un ruolo indipendente di questo microrganismo in queste condizioni. È stato dimostrato che nei neonati con peso alla nascita molto basso gli ureaplasma sono responsabili di polmoniti e disturbi respiratori a lungo termine. *M. hominis* può invece causare febbre nel *postpartum,* che si è visto essere associata a isolamento del microrganismo dal sangue e a occasionale disseminazione nelle articolazioni che esita poi in artriti settiche.

INFEZIONI EXTRAGENITALI *Ureaplasma* può scatenare artriti reattive e la sindrome di Reiter acquisite per via sessuale, sebbene l'agente eziologico usualmente coinvolto in queste manifestazioni sia *C. trachomatis.* I soggetti con ipogammaglobulinemia sono maggiormente predisposti allo sviluppo di artriti croniche in corso di infezione da *Ureaplasma* e da altre specie di micoplasmi. *M. hominis* è stato isolato da soggetti con infezione della ferita chirurgica a livello sternale dopo toracotomia e in rari casi di infezione di valvole cardiache protesiche e di protesi articolari.

Diagnosi L'esame di campioni provenienti dal tratto genitale inferiore (vagina, uretra maschile) per l'identificazione dei micoplasmi è di scarsa utilità, in quanto la diffusione di questi microrganismi nella popolazione sana ostacola una corretta interpretazione dei risultati positivi. La loro ricerca dovrebbe essere effettuata soltanto nei distretti abitualmente sterili, come il liquido articolare in presenza di infiammazione e colture per microrganismi convenzionali negative.

M. hominis può moltiplicarsi in terreni di coltura contenenti sangue utilizzati di routine senza modificare l'aspetto macroscopico del terreno; Sebbene il microrganismo formi colonie a capocchia di spillo non emolitiche su agar-sangue, non è possibile ritrovarlo su campioni di queste colonie identificati con colorazione di Gram. Né gli ureaplasmi né *M. genitalium* crescono su terreni comuni.

La diagnosi microbiologica delle infezioni genitali sostenute da micoplasmi richiede la preparazione di particolari terreni di coltura che vanno oltre le possibilità dei laboratori di riferimento e di ricerca. Sono stati sviluppati test di amplificazione genica, come la PCR.

T MICOPLASMI GENITALI

Ureaplasma, M. genitalium e *M. hominis* sono generalmente sensibili alle tetracicline (per es., doxiciclina). Le infezioni da ureaplasma tetraciclino-resistenti possono essere trattate con eritromicina, mentre le infezioni da *M. hominis* tetraciclino-resistenti rispondono al trattamento con clindamicina. Come in precedenza sottolineato, una diagnosi specifica di infezione genitale da micoplasmi viene posta raramente. Un trattamento appropriato fornisce una copertura antibiotica nei confronti dei microrganismi più frequentemente implicati nelle varie sindromi. Pertanto, la terapia raccomandata per l'uretrite non gonococcica prevede la somministrazione di doxiciclina (100 mg 2 volte al giorno per 7 giorni per os) o azitromicina (1 g, somministrazione singola per os) al fine di ottenere un'attività contro *C. trachomatis, U. urealyticum, U. parvum* e *M. genitalium.* I regimi terapeutici raccomandati per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica devono essere attivi contro *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydiae,* anaerobi e micoplasmi genitali.

BIBLIOGRAFIA

ALEXANDER ER et al: Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae.* N Engl J Med 275:131, 1966

MANDELL LA et al: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 37:1405, 2003

MOROZUMI M et al: Simultaneous detection of pathogens in clinical samples from patients with community-acquired pneumonia by real-time PCR with pathogen-specific molecular beacon probes. J Clin Microbiol 44:1440, 2006

MURRAY HW et al: The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* in adults. Am J Med 58:229, 1975

TAYLOR SN: *Mycoplasma genitalium.* Curr Infect Dis Rep 7:453, 2005

WAITES KB et al: Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 18:757, 2005

169 Infezioni da *Chlamydia*

Walter E. Stamm

Le tre specie di *Chlamydia* che causano infezione nell'uomo sono: *C. trachomatis, C. psittaci* e *C. pneumoniae. C. psittaci* è ampiamente diffusa in natura e causa infezioni genitali, congiuntivali, intestinali e respiratorie in molte specie di uccelli e di mammiferi. Le infezioni genitali da *C. psittaci,* studiate in maniera approfondita in diverse specie, causano complicanze quali l'aborto e la sterilità. Mentre non risulta che i ceppi di *C. psittaci,* propri dei mammiferi, possano infettare l'uomo, ciò succede talvolta con i ceppi aviari, responsabili di una polmonite e di una malattia sistemica nota come *psittacosi. C. pneumoniae* è una clamidia di difficile isolamento che causa frequentemente infezioni delle vie aeree superiori e polmoniti, soprattutto in bambini e giovani adulti. Alcuni studi hanno dimostrato una connessione certa tra infezione da *C. pneumoniae* e patologie cardiovascolari di natura aterosclerotica, e probabile con asma e sarcoidosi. Non è stato identificato alcun serbatoio animale di *C. pneumoniae,* che sembra essere un patogeno esclusivamente umano diffuso per via respiratoria, attraverso stretti contatti personali. *C. trachomatis,* patogeno esclusivamente umano, è stato identificato quale agente del tracoma negli anni '40 e successivamente riconosciuto tra le principali cause di infezione a trasmissione sessuale e perinatale.

Le clamidie sono batteri intracellulari obbligati, classificate come appartenenti all'ordine Chlamydiales (Fig. 169-1). Possiedono entrambi gli acidi nucleici, DNA e RNA, una parete cellulare e ribosomi simili a quelli dei batteri Gram-negativi e possono essere inibite da antibiotici quali la tetraciclina. Una caratteristica peculiare di tutte le clamidie è il loro complesso ciclo riproduttivo a cui partecipano due forme del microrganismo, il corpuscolo elementare extracellulare e il corpuscolo reticolato intracellulare (Fig. 169-2). Il corpuscolo elementare è adatto alla sopravvivenza extracellulare e rappresenta la forma infettante, trasmissibile da un sog-

FIGURA 169-1 **Inclusioni intracellulari di clamidie** occupate da corpi elementari più piccoli e densi e da corpi reticolari di maggiori dimensioni.

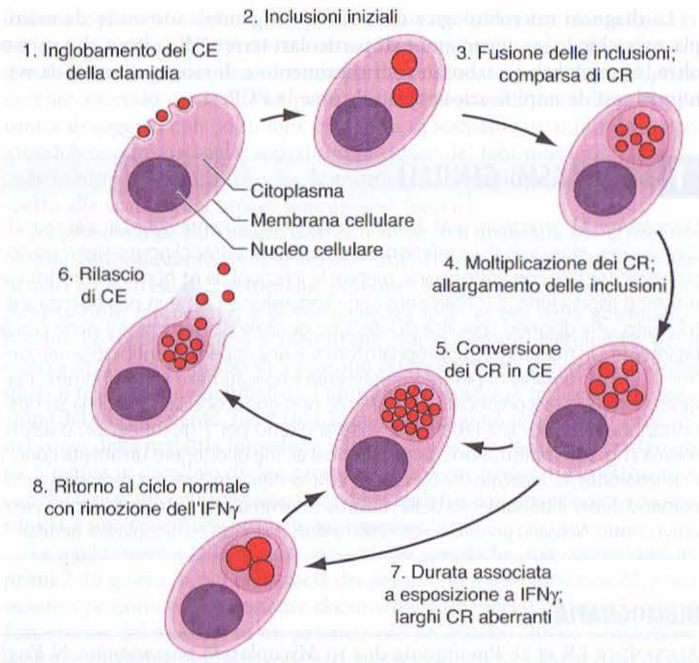


FIGURA 169-2 Ciclo vitale della clamidia. CE, corpi elementari; CR, corpi reticolari; IFNγ, interferone γ.

getto all'altro; aderisce alla cellula bersaglio (di solito appartenente all'epitelio colonnare o di transizione) e vi penetra all'interno di un fagosoma. Nel giro di 8 ore dall'ingresso, i corpuscoli elementari si riorganizzano in corpuscoli reticolari, adatti alla sopravvivenza intracellulare e alla moltiplicazione. Questa avviene per scissione binaria e dà origine a numerosi elementi contenuti nel "corpo incluso", delimitato da una membrana, presente in molte delle cellule infette dell'ospite e resistente alla fusione lisosomiale fino ad avanzato ciclo evolutivo. Dopo 24 ore, i corpuscoli reticolati si condensano e formano dei corpuscoli elementari, ancora contenuti all'interno dell'inclusione. Il corpo incluso, quindi, si rompe rilasciando i corpi elementari all'esterno della cellula, così da poter infettare le cellule contigue o trasmettersi a un altro individuo. In alcune condizioni (come l'esposizione all'interferone γ [IFNγ], o agli antibiotici), si può indurre un alterato ciclo vitale, in cui si trovano grandi corpi reticolari metabolicamente inattivi che sono vitali ma non si replicano. La rimozione dell'IFNγ o degli antibiotici è seguita dalla ripresa del normale ciclo vitale.

Studi con anticorpi monoclonali e con il sequenziamento nucleotidico delle maggiori proteine della membrana esterna hanno permesso di determinare almeno 20 sierotipi di *C. trachomatis*. Secondo la classificazione sierotipica di Wang e Grayston, i ceppi associati al tracoma appartengono per lo più ai serovar A, B, Ba e C, mentre i serovar da D a K sono frequentemente correlati con infezioni a trasmissione sessuale e perinatali; infine, i serovar L_1, L_2 e L_3 causano il linfogranuloma venereo (LGV) e la proctocolite emorragica. Questi ceppi LGV presentano un comportamento biologico del tutto peculiare in quanto sono più invasivi degli altri serovar, provocano un coinvolgimento del tessuto linfatico, crescono rapidamente in colture cellulari, in particolare nei macrofagi, e sono letali se inoculati per via intracerebrale in topi o scimmie. I ceppi non-LGV di *C. trachomatis* producono caratteristicamente infezioni localizzate nell'epitelio superficiale colonnare dell'occhio, dei genitali o delle vie respiratorie.

Sono stati segnalati rari casi di endocardite, peritonite, pleurite e possibile infiammazione periappendicolare causate da *C. trachomatis*, che occasionalmente può causare anche infezioni respiratorie nei bambini più grandi e negli adulti. Nei pazienti immunosoppressi con polmonite si è rilevata in alcuni casi una positività sia sierologica sia colturale per *C. trachomatis*, ma sono necessari ulteriori dati per definire il ruolo delle clamidie in questi pazienti.

INFEZIONI DA *C. TRACHOMATIS*

INFEZIONI GENITALI

Le infezioni genitali causate da *C. trachomatis* rappresentano la patologia a trasmissione sessuale più comune negli Stati Uniti (vedi Cap. 124), dove si calcola si verifichino circa 4 milioni di casi l'anno. Nell'adulto, lo spettro clinico delle infezioni da *C. trachomatis* a trasmissione venerea ha un andamento parallelo a quello delle infezioni gonococciche. Le infezioni da clamidia e gonococciche si associano a uretrite, proctite e congiuntivite in entrambi i sessi, a epididimite negli uomini e a cervicite mucopurulenta, salpingite acuta, bartolinite e alla sindrome di Fitz-Hugh-Curtis (periepatite) nelle donne. Inoltre, ambedue le infezioni possono associarsi ad artrite settica. In generale, comunque, l'infezione da clamidia produce meno sintomi e segni di quanti non ne produca l'infezione gonococcica nella stessa sede; in effetti questo tipo di infezioni è sovente asintomatico. È sempre più evidente che molte infezioni da clamidie del tratto genitale, specialmente nelle donne, persistono per mesi senza produrre sintomi. Una concomitante infezione da *C. trachomatis* ricorre spesso nelle donne con cervicite gonococcica e nei maschi eterosessuali con uretrite da gonococco.

Epidemiologia Dal 1985, negli Stati Uniti sono stati raccolti dati sulle infezioni da *C. trachomatis* che mostrano come l'incidenza a livello nazionale sia in costante aumento, il che probabilmente riflette un maggior numero sia dei test eseguiti sia dei casi riportati più che un reale aumento dell'incidenza. La maggior parte delle indagini è stata eseguita su donne, così che l'incidenza riportata è varie volte superiore per le donne rispetto agli uomini; questa differenza è verosimilmente dovuta a un artefatto della sorveglianza.

L'età di picco di incidenza delle infezioni genitali da *C. trachomatis*, come delle altre infezioni sessualmente trasmesse, è alla fine e all'inizio della seconda decade di vita. La prevalenza delle infezioni uretrali da clamidia in maschi giovani è del 3-5% tra i casi osservati nell'ambito della medicina generale o nelle scuole superiori urbane, e di oltre il 10% tra i soldati asintomatici che si sottopongono alle visite di routine. Il 15-20% degli uomini eterosessuali visitati nei centri per la cura delle malattie sessualmente trasmissibili può essere positivo per *C. trachomatis*. Nelle zone dove sono stati messi in atto programmi di controllo dell'infezione da clamidia la prevalenza complessiva risulta notevolmente ridotta. In breve, la prevalenza tra gli uomini varia ampiamente in base al campione di popolazione studiato e alla geografia locale. Con i recenti nuovi e sensibili test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT), come la reazione a catena della polimerasi (PCR) e il test di amplificazione mediante trascrizione (TMA), la prevalenza nella maggior parte delle popolazioni è stata del 10-30% più alta di quella riscontrata con i vecchi test meno sensibili.

Negli Stati Uniti la prevalenza tra le donne delle infezioni cervicali è del 5% circa tra le studentesse universitarie asintomatiche e le donne gravide, di oltre il 10% tra le donne che si rivolgono ai consultori di pianificazione familiare, e di oltre il 20% tra le donne che afferiscono ai centri per la cura delle malattie a trasmissione sessuale. Come negli uomini, la prevalenza delle infezioni genitali da *C. trachomatis* varia sostanzialmente in base alla geografia locale, con tassi più elevati nel sud-est degli Stati Uniti. In ogni caso, la prevalenza principale (circa l'8%) delle infezioni asintomatiche da clamidia è stata riscontrata tra le giovani donne soldato provenienti da tutte le zone degli Stati Uniti. In questo Paese, la prevalenza di *C. trachomatis* nella cervice di donne in gravidanza è 5-10 volte più alta rispetto a quella di *Neisseria gonorrhoeae*. La prevalenza delle infezioni genitali causate da entrambi questi agenti microbici è superiore in soggetti di età compresa tra 18 e 24 anni, single, non caucasici (per es., afroamericani o latini). Infezioni ricorrenti da clamidia si riscontrano frequentemente in questi stessi gruppi a rischio e sono spesso acquisite da partner sessuali non trattati. L'utilizzo di pillole contraccettive orali e la presenza di ectopie della cervice conferiscono un aumentato rischio di infezione da clamidia. Le infezioni da *C. trachomatis* sono più frequentemente asintomatiche rispetto a quelle da *N. gonorrhoeae* e, quando sintomatiche, sono clinicamente meno gravi. Le infezioni lievi o asintomatiche da *Chlamydia* a livello delle tube di Falloppio possono tuttavia causare un danno tubarico evolutivo e sterilità. Inoltre, poiché nei Paesi industrializzati il numero totale di infezioni da *C. trachomatis* supera quello delle infezioni da *N. gonorrhoeae*; ne consegue che la morbilità complessiva causata dalle infezioni genitali da *C. trachomatis* in questi Paesi è uguale o maggiore a quella sostenuta da *N. gonorrhoeae*. La prevalenza di *C. trachomatis* nei Paesi industrializzati è più elevata di quella di *N. gonorrhoeae* poiché, almeno in parte, misure quali il trattamento del partner e le colture di routine per l'identificazione dei soggetti asintomatici sono in atto da più tempo e il controllo della gonorrea è risultato più efficace di quello dell'infezione da *C. trachomatis*.

Patogenesi *C. trachomatis* infetta elettivamente l'epitelio colonnare dell'occhio e dei tratti respiratorio e genitale. L'infezione scatena una risposta immune, che spesso persiste per mesi e anni in assenza di trattamento antibiotico. Spesso le infezioni ricorrenti o persistenti sono la causa di gravi

complicanze. Non è ancora chiaro il preciso meccanismo attraverso il quale le infezioni ricorrenti provocano una risposta infiammatoria che conduce a una lesione tubarica e a un danno nel tratto genitale superiore femminile. Un antigene, la proteina heat-shock della clamidia del peso di 60 kDa, può essere coinvolto nell'induzione della risposta immunitaria patologica o può determinare la formazione di anticorpi che manifestano attività crociata con le proteine umane. Sono stati sequenziati numerosi genomi completi di clamidia, e studi genomici potranno presto offrire ulteriori indizi sui meccanismi patogenetici di *C. trachomatis*.

Manifestazioni cliniche • ***URETRITE NON GONOCOCCICA E POSTGONOCOCCICA*** La diagnosi di uretrite non gonococcica (UNG) è una diagnosi di esclusione e si applica ai pazienti di sesso maschile con sintomi e/o segni di uretrite non riconducibili a gonorrea. La denominazione di uretrite postgonococcica (UPG) si riferisce a un'uretrite non gonococcica che si sviluppa negli uomini 2-3 settimane dopo il trattamento di un'uretrite gonococcica con una singola dose di antibiotico, come la penicillina o una cefalosporina, che non ha sufficiente attività antimicrobica contro la clamidia. Dal momento che il trattamento attuale per la gonorrea comprende anche la tetraciclina, la doxiciclina o l'azitromicina per una possibile concomitante infezione da *Chlamydia*, si sono ridotti sia l'incidenza di UPG sia il ruolo sostenuto, in questa sindrome, dalle clamidie come agenti patogeni. *C. trachomatis* causa dal 20 al 40% dei casi di UNG negli uomini eterosessuali, ma viene meno comunemente isolata negli uomini omosessuali affetti da questa sindrome. L'eziologia della maggioranza dei rimanenti casi di UNG rimane oscura; molte evidenze suggeriscono che *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma genitalium* siano responsabili di un numero significativo di casi, mentre *Trichomonas vaginalis* e il virus herpes simplex (HSV) causano una quota inferiore di infezioni.

In pratica, la diagnosi di UNG si basa sulla dimostrazione di un essudato uretrale leucocitario e sull'esclusione di una gonorrea mediante colorazione di Gram o coltura. L'uretrite da *C. trachomatis* è in genere meno grave di quella gonococcica, sebbene nel singolo paziente le due infezioni non siano differenziabili soltanto su basi cliniche. I sintomi comprendono perdite uretrali (spesso biancastre e mucoidi piuttosto che francamente purulente), disuria e prurito uretrale. L'esame obiettivo può evidenziare un eritema con dolorabilità del meato e un essudato uretrale spesso dimostrabile soltanto previa spremitura dell'uretra.

Almeno un terzo dei pazienti di sesso maschile con uretrite da *C. trachomatis* non presenta sintomi o segni. L'uso di test di amplificazione degli acidi nucleici sui campioni delle urine del mitto iniziale per diagnosticare l'infezione da clamidia negli uomini ha agevolato la diffusione di tali test per l'identificazione di infezioni asintomatiche. Come conseguenza, l'uretrite asintomatica da clamidie è stata riscontrata nel 5-10% di adolescenti maschi sessualmente attivi oggetto di uno screening effettuato su scuole e centri ricreativi. Questi pazienti spesso presentano una piuria del mitto iniziale alla prova dei tre bicchieri (all'esame del sedimento si rilevano più di 15 leucociti per campo microscopico a 400 ingrandimenti) o un aumentato numero di leucociti sullo striscio preparato da un tampone uretrale inserito per 1 o 2 cm e colorato con il metodo di Gram. Per effettuare la conta leucocitaria, lo striscio viene esaminato dapprima a basso ingrandimento per identificare le aree del vetrino con la più alta concentrazione di leucociti; queste ultime vengono successivamente esaminate con obiettivo a immersione (1000 ×): una media di 4 o più leucociti in almeno 3 su 5 campi a 1000 × è indicativa di un'uretrite e appare correlata all'isolamento di *C. trachomatis*. Se i test diagnostici specifici per le clamidie non sono disponibili, l'esame di un campione di materiale endouretrale al fine di evidenziare un eventuale aumento dei leucociti è utile per differenziare una vera uretrite da semplici disturbi funzionali nei pazienti sintomatici o per porre diagnosi presuntiva di un'infezione da *C. trachomatis* nei soggetti di sesso maschile asintomatici ma ad "alto rischio" (per es., maschi ricoverati in reparti per malattie a trasmissione sessuale, partner di donne con salpingite non gonococcica o con cervicite mucopurulenta, padri di bambini con congiuntivite a inclusi). In alternativa, lo screening non invasivo per l'uretrite può essere effettuato con la ricerca di piuria nelle urine del mitto iniziale, sia microscopicamente sia con il test dell'esterasi leucocitaria. L'urina può essere esaminata anche direttamente per ricercare la presenza di clamidie o di gonococchi, mediante tecniche di amplificazione del DNA, come descritto più avanti.

EPIDIDIMITE *C. trachomatis* è la principale causa di epididimite negli uomini sessualmente attivi al di sotto dei 35 anni di età, essendo responsabile di circa il 70% dei casi. *N. gonorrhoeae* causa la maggior parte dei rimanenti casi e alcuni uomini sono simultaneamente infettati da entrambi i patogeni: di solito presentano un'uretrite sintomatica, come definita sopra. Negli uomini omosessuali l'epididimite può essere causata da un'infezione da coliformi, sessualmente trasmessa, acquisita mediante un rapporto rettale. I batteri coliformi e *Pseudomonas aeruginosa*, di solito correlati a precedenti indagini strumentali o interventi chirurgici urologici, sono la causa più frequente di epididimite negli uomini al di sopra dei 35 anni di età. Gli uomini con epididimite da *Chlamydia* di solito si presentano all'osservazione con dolore scrotale unilaterale, febbre e dolorabilità o tumefazione dell'epididimo all'esame obiettivo. La malattia può manifestarsi in forma lieve, per la quale è sufficiente il trattamento ambulatoriale, oppure in una forma talmente grave da richiedere l'ospedalizzazione del paziente e la terapia parenterale. Negli adolescenti e nei giovani che accusano un dolore testicolare acuto, unilaterale, in assenza di un'uretrite, deve essere prontamente esclusa, mediante esame scintigrafico, flussimetria Doppler o esplorazione chirurgica, una torsione del funicolo. Infine, nel paziente con dolore e tumefazione a un emiscroto che non risponda a una congrua terapia antibiotica si deve escludere una neoplasia testicolare o un'infezione cronica (per es., la tubercolosi).

SINDROME DI REITER La sindrome di Reiter consiste nell'associazione di congiuntivite, uretrite (o cervicite nelle donne), artrite e di caratteristiche lesioni mucocutanee (vedi Cap. 318). *C. trachomatis* è stata isolata dall'uretra del 70% dei pazienti di sesso maschile con sindrome di Reiter non trattata, non diarroica, associata a uretrite. In assenza di una franca uretrite, è importante escludere un'uretrite subclinica.

La patogenesi della sindrome di Reiter rimane oscura; tuttavia, dal momento che più dell'80% dei pazienti con questa sindrome possiede l'antigene HLA-B27 e che infezioni delle mucose (per es., *Salmonella, Shigella, Campylobacter*) producono una identica sindrome, si è pensato che l'infezione da *Chlamydia* inneschi una risposta immune aberrante e iperattiva che produce infiammazione degli organi bersaglio coinvolti in questi soggetti geneticamente predisposti. L'evidenza, nella sindrome di Reiter, di un'esagerata risposta dell'immunità umorale e cellulo-mediata agli antigeni di *Chlamydia* supporta tale ipotesi. La dimostrazione presuntiva di corpi elementari e del DNA di *Chlamydia* nel liquido articolare e nei tessuti della sinovia di pazienti con sindrome di Reiter indica che le clamidie possono, in questi pazienti, diffondersi dai genitali al tessuto articolare, forse nei macrofagi.

PROCTITE I ceppi di *C. trachomatis*, sia degli immunotipi genitali da D a K, sia degli immunotipi LGV, causano una proctite negli omosessuali di sesso maschile che praticano il rapporto anale passivo. La maggior parte dei casi, negli Stati Uniti, è dovuta agli immunotipi D-K e può presentarsi sia come un'infezione asintomatica sia come una lieve proctite non diversa da quella gonococcica. Questa infezione può essere osservata anche in donne eterosessuali. È caratterizzata sul piano clinico da un modesto dolore rettale, da perdite di muco con tenesmo e da saltuario sanguinamento. Pressoché costante è la presenza sullo striscio rettale colorato con Gram di leucociti neutrofili. La proctoscopia evidenzia, in questi casi di proctite da *Chlamydia* non LGV, alterazioni circoscritte al retto distale, consistenti in una modesta friabilità della mucosa a carattere zonale ed essudati mucopurulenti. I ceppi LGV causano una proctite o una proctocolite ulcerativa più grave, che sul piano clinico possono essere confuse con una proctite da herpes simplex (spiccato dolore rettale, sanguinamento, perdite e tenesmo) e che istologicamente assomigliano alla malattia di Crohn, dal momento che possono essere osservati cellule giganti e granulomi (vedi Cap. 289). Negli Stati Uniti questi casi di proctite da ceppi LGV si osservano quasi esclusivamente negli omosessuali maschi HIV-positivi.

CERVICITE MUCOPURULENTA Sebbene in taluni casi di infezione cervicale da *C. trachomatis* non si riscontrino né sintomi né segni, il più delle volte un accurato esame con lo speculum evidenzia un quadro di cervicite mucopurulenta in una percentuale che va dal 30 al 50%. Come descritto nel capitolo 124, la cervicite mucopurulenta si accompagna a perdite giallastre mucopurulente dall'epitelio colonnare endocervicale e al riscontro di 20 o più neutrofili per campo a 1000 × in filamenti di muco cervicale su uno striscio sottile di essudato endocervicale, colorato col metodo di Gram. Altri reperti caratteristici sono l'edema della zona dell'ectopia cervicale e la propensione della mucosa a sanguinare per minimi traumi, come avviene quando si prelevano campioni con un tampone. Anche il Pap test mostra un aumento del numero dei neutrofili, nonché una caratteristica popolazione di cellule infiammatorie mononucleate, tra cui plasmacellule, linfociti attivati e istiociti. La biopsia cervicale rivela essenzialmente un'infiltrazione da mononucleati dello stroma subepiteliale, spesso associata a una cervicite follicolare.

MALATTIA INFIAMMATORIA PELVICA (Vedi anche Cap. 124) Negli Stati Uniti *C. trachomatis* è stata identificata nelle tube o nell'endometrio del 50% di donne affette da malattia infiammatoria pelvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) e oggi è generalmente riconosciuto il suo importante ruolo causale in tale sindrome. La PID si sviluppa per disseminazione endoluminale ascendente di *C. trachomatis* dalle basse vie genitali. La cervicite mucopurulenta è seguita da endometrite, endosalpingite e, infine, da una pelviperitonite. Un quadro di cervicite mucopurulenta è di solito presente nelle pazienti con salpingite verificata laparoscopicamente. Parimenti, un'endometrite, accertata mediante il riscontro bioptico di un'infiltrazione plasmacellulare, è rilevabile nella maggior parte dei casi di salpingite da *Chlamydia* (o gonococcica) diagnosticati laparoscopicamente. Peraltro, un'endometrite da *Chlamydia* può riscontrarsi anche in assenza dei segni clinici di salpingite; circa il 40-50% delle donne con cervicite mucopurulenta ha un'endometrite plasmacellulare, in presenza di una "sindrome endometritica" che consiste in sanguinamento vaginale, dolori dei quadranti addominali inferiori e dolorabilità uterina, ma non annessiale. La salpingite da *Chlamydia* può causare una sintomatologia più lieve rispetto alla salpingite gonococcica e può associarsi a una dolorabilità annessiale più sfumata. Pertanto, la presenza di una lieve dolorabilità annessiale o uterina in donne sessualmente attive deve far sospettare una PID.

La sterilità da stenosi tubarica cicatriziale è risultata strettamente correlata, in studi sierologici, a una pregressa infezione da *C. trachomatis* e, dal momento che molte donne fertili che presentano cicatrici tubariche e anticorpi anti-*Chlamydia* hanno un'anamnesi negativa per PID, si deve ammettere che la stenosi tubarica possa conseguire anche a un'infezione tubarica subclinica ("salpingite silente"). Studi effettuati su esseri umani e animali con salpingite e lesioni delle tube fanno supporre la continua persistenza in tali tessuti di infezione da *Chlamydia* a lenta replicazione. Mentre la patogenesi della stenosi cicatriziale tubarica indotta da *Chlamydia* rimane poco chiara, la presenza di anticorpi diretti contro la proteina heat-shock di 60 kDa specifica della clamidia ha mostrato una correlazione con l'infertilità tubarica, con la gravidanza ectopica e con la sindrome di Fitz-Hugh-Curtis (vedi oltre). Questo antigene può dare inizio a un processo immunomediato che, alla fine, danneggia le tube di Falloppio. Anche la suscettibilità genetica dell'ospite, definita in base all'aplotipo HLA, può svolgere un ruolo importante.

La periepatite, o sindrome di Fitz-Hugh-Curtis, è stata originariamente descritta come una complicanza della malattia infiammatoria pelvica gonococcica. La sindrome dev'essere sospettata ogni qual volta una donna giovane, sessualmente attiva, presenti un quadro clinico simile a una colecistite (febbre e dolore all'ipocondrio destro a esordio subacuto o acuto), mentre sono irrilevanti i sintomi e i segni di salpingite. Tre quarti delle donne con questa sindrome hanno evidenza colturale o sierologica di infezione da *C. trachomatis*.

SINDROME URETRALE NELLE DONNE *C. trachomatis* è risultata il più frequente patogeno isolato da studentesse con disuria, pollachiuria e piuria, in assenza di infezioni da patogeni urinari, quali coliformi o *Staphylococcus saprophyticus* (vedi Cap. 282). *C. trachomatis* è isolabile anche dall'uretra di donne asintomatiche e nel 25% delle pazienti che presentano infezione urogenitale da *Chlamydia* nei reparti per il trattamento di malattie a trasmissione sessuale si evidenzia una positività della sola coltura uretrale.

INFEZIONE IN GRAVIDANZA E NEL PERIODO NEONATALE Da studi effettuati negli Stati Uniti è risultato che dal 5 al 25% delle gravide ha un'infezione cervicale da *C. trachomatis* e che dalla metà ai due terzi dei bambini con esposizione perinatale acquisisce l'infezione da *C. trachomatis*; di questi ultimi, circa la metà (ossia il 25% del totale dei bambini a rischio) sviluppa una congiuntivite a inclusi clinicamente manifesta. Oltre a infettare l'occhio, *C. trachomatis* è stata isolata frequentemente e persistentemente dal nasofaringe, dal retto e dalla vagina, talora per periodi superiori a un anno, in assenza di trattamento. In circa il 10% dei casi di infezione perinatale si manifesta una polmonite e in alcuni di questi pazienti un'otite media.

La congiuntivite da *Chlamydia* nei neonati ha un inizio acuto da 5 a 14 giorni dopo la nascita e spesso produce un'abbondante secrezione mucopurulenta. Poiché è impossibile distinguere clinicamente la congiuntivite da *Chlamydia* dalle altre congiuntiviti neonatali (per es., da *N. gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* o herpes simplex), è necessaria la diagnosi di laboratorio. Le inclusioni all'interno delle cellule epiteliali sono spesso dimostrabili sugli strisci congiuntivali colorati con Giemsa che, tuttavia, sono meno sensibili ai fini diagnostici rispetto all'esame colturale, alla ricerca dell'antigene o ai test di ibridizzazione degli acidi nucleici per clamidie. Gli strisci colorati con Gram possono evidenziare gonococchi o talora piccoli coccobacilli Gram-negativi nella congiuntivite da *Haemophilus*, ma richiedono una conferma colturale.

C. trachomatis causa nei bambini una caratteristica forma di polmonite. Recenti studi epidemiologici hanno correlato l'infezione polmonare da *Chlamydia* nei bambini con un aumento di malattie polmonari subacute (bronchite, asma, dispnea) nella seconda infanzia.

Linfogranuloma venereo • **DEFINIZIONE** Il linfogranuloma venereo (LGV) è un'infezione a trasmissione sessuale causata da ceppi di *C. trachomatis* appartenenti ai sierotipi L_1, L_2 o L_3, con prevalenza negli Stati Uniti dei ceppi L_2. Solitamente il LGV acuto nei maschi eterosessuali è caratterizzato da una lesione genitale primaria seguita da una linfadenopatia regionale a carattere suppurativo, multiloculare. Pazienti con storia di pratiche sessuali anali di tipo ricettivo possono andare incontro a una proctite emorragica con linfadenite regionale. La forma acuta di LGV si accompagna quasi sempre a sintomi sistemici, tipo febbre e leucocitosi e di rado a complicanze sistemiche, quali una meningoencefalite. In assenza di trattamento, dopo un periodo di latenza di anni possono manifestarsi complicanze tardive, tra cui: un'elefantiasi dei genitali dovuta a coinvolgimento linfatico; stenosi; fistole del pene, dell'uretra e del retto.

EPIDEMIOLOGIA Il LGV viene di solito trasmesso per via sessuale, sebbene ne sia documentata un'occasionale trasmissione attraverso contatti interpersonali non sessuali o tramite oggetti. È stata descritta anche un'infezione accidentale da laboratorio, per cui ogni operazione che comporti la formazione di aerosol contenenti il microrganismo (per es., ultrasuoni, omogeneizzazione) deve essere effettuata sotto adeguata protezione.

La massima incidenza del LGV corrisponde all'età di più intensa attività sessuale, ovvero al secondo e al terzo decennio di vita. Sebbene la sua diffusione nel mondo sia in diminuzione, la malattia resta tuttora endemica, costituendo un'importante causa di morbilità in Asia, Africa, Sud America e in parte dei Caraibi. Nelle Bahamas, un apparente aumento di casi di LGV è stato descritto in associazione con l'aumento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) nei soggetti eterosessuali. Tuttavia, l'incidenza denunciata di LGV negli Stati Uniti è stata di soli 0,1 casi ogni 100000 per più di una decade. Recentemente negli Stati Uniti e in Europa orientale sono stati descritti cluster di casi di LGV, soprattutto tra gli omosessuali. Questi casi di solito si presentano come proctocoliti emorragiche in uomini HIV-positivi. Un maggiore utilizzo dei test di amplificazione dell'acido nucleico per il riconoscimento delle infezioni rettali può aver incrementato l'identificazione dei casi.

Si ritiene che per il LGV la frequenza dell'infezione dopo esposizione sia nettamente inferiore rispetto alla gonorrea e alla sifilide. Le manifestazioni iniziali sono notate di gran lunga più spesso negli uomini che nelle donne, le quali di solito giungono all'osservazione per complicanze tardive. Negli Stati Uniti, dove il rapporto tra maschi e femmine è di 3,4:1, la maggior parte dei casi ha interessato omosessuali maschi sessualmente attivi, viaggiatori, marinai e militari di ritorno dall'estero. Il principale serbatoio dell'infezione sembra costituito dai soggetti infetti asintomatici, sebbene ciò non sia stato dimostrato in maniera diretta.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Negli eterosessuali, da 3 giorni a 3 settimane dopo l'esposizione si verifica la comparsa di una *lesione genitale primaria* sotto forma di una piccola vescicola indolore, di un'ulcera non indurita o di una papula localizzata sul pene nell'uomo o sulle labbra vulvari, sulla parete posteriore della vagina o sulla forchetta nella donna. La lesione primaria è notata da meno di un terzo degli uomini con LGV e solo raramente dalle donne e, quand'anche notata, di solito non viene riconosciuta come LGV se non retrospettivamente; in ogni caso guarisce nel giro di alcuni giorni senza esiti cicatriziali. Ceppi LGV di *C. trachomatis* sono stati isolati talvolta da ulcere genitali e anche dall'uretra di maschi e dall'endocervice di donne con adenopatia inguinale, suggerendo che tali aree possano costituire, in alcuni casi, la localizzazione primitiva dell'infezione.

Nelle donne e nei maschi omosessuali è descritta un'*infezione primaria anale* o *rettale* conseguente a rapporti anali; nelle prime l'infezione rettale da ceppi LGV (o non-LGV) può verificarsi anche in seguito a diffusione per contiguità di secrezioni infette lungo il perineo (così come per l'infezione rettale gonococcica) o forse per disseminazione attraverso i linfatici pelvici.

Dalla localizzazione primaria, uretrale, genitale, anale o rettale, le clamidie si diffondono attraverso i vasi linfatici locali, cosicché le infezioni del pene, vulvari e anali producono una linfadenite inguinale e femorale, mentre l'infezione rettale provoca una linfadenite ipogastrica e iliaca profonda e l'infezione vaginale alta o cervicale causa una tumefazione dei linfonodi otturatori e iliaci.

Il quadro clinico di più frequente osservazione nei maschi eterosessuali è la *sindrome inguinale*, caratterizzata da una linfoadenopatia inguinale dolente, con esordio da 2 a 6 settimane dopo la presunta esposizione, raramente dopo alcuni mesi. L'adenopatia inguinale è unilaterale in due terzi dei casi e sono spesso palpabili anche i linfonodi iliaci e femorali omolaterali. Le linfoghiandole appaiono inizialmente distinte, ma la progressiva periadenite dà luogo alla comparsa di una tumefazione a evoluzione suppurativa, fluttuante, dovuta alla fusione di più linfonodi. La cute sovrastante diviene fissa, assume un aspetto infiammato, si assottiglia e da ultimo sviluppa molteplici fistole. La tumefazione dell'intera catena linfoghiandolare, al di sopra e al di sotto del legamento inguinale ("segno del solco"), è comune ma non specifica, ed è documentata soltanto in una minoranza dei casi. Dal punto di vista istologico, i linfonodi infetti presentano inizialmente piccoli ascessi stellati circondati da istiociti, i quali successivamente si fondono, dando origine a grandi focolai suppurativo-necrotici. Di solito si osserva, nel giro di vari mesi, una guarigione spontanea; cicatrici inguinali o noduli granulomatosi di varia grandezza permangono per tutta la vita. Una massiva linfoadenopatia pelvica nelle donne e nei maschi omosessuali può giustificare una laparotomia esplorativa.

Essendo sempre più praticata la ricerca colturale e sierologica di *C. trachomatis*, un numero crescente di casi di proctite da LGV viene diagnosticato nei maschi omosessuali. Tale infezione si manifesta con dolore anorettale e perdite ematiche e mucopurulente. Sebbene questi pazienti si lamentino di diarrea, di solito si tratta di frequenti e dolorosi tentativi inefficaci di defecazione (tenesmo). La rettosigmoidoscopia evidenzia una proctite o proctocolite ulcerativa, con essudazione purulenta e sanguinamento della mucosa. I reperti istopatologici della mucosa rettale comprendono granulomi gigantocellulari, oltre che ascessi criptici e un'estesa flogosi. Tali caratteri clinici, endoscopici e istopatologici possono ricordare assai da vicino la malattia di Crohn del retto.

Durante lo stadio della linfoadenopatia regionale sono comuni le manifestazioni sistemiche e, in presenza di proctite, si possono riscontrare febbre, brividi, cefalea, segni di meningismo, anoressia, mialgie e artralgie. Tale quadro, in presenza della linfoadenopatia, viene talvolta confuso con un linfoma maligno. Altre complicanze sistemiche, piuttosto rare, consistono in un'artrite con versamento articolare sterile, in meningite asettica, meningoencefalite, congiuntivite, epatite ed eritema nodoso. Le clamidie sono state isolate dal liquor e, in un paziente con gravi sintomi sistemici da disseminazione, furono isolate dal sangue. Le infezioni di laboratorio, ascrivibili a inalazione di aerosol, si sono accompagnate a linfadenite mediastinica, polmonite e versamento pleurico.

In assenza di trattamento l'infezione anorettale si complica, probabilmente per l'associarsi di una superinfezione batterica, con ascessi perirettali o con fistole anali, rettovaginali, rettovescicali e ischiorettali. La stenosi rettale è una complicanza tardiva dell'infezione anorettale e di solito è localizzata a 2-6 cm dall'orifizio anale e quindi raggiungibile con l'esplorazione rettale. La stenosi può estendersi in direzione prossimale per diversi centimetri e può orientare verso un'errata diagnosi clinica e radiologica di carcinoma.

In una piccola percentuale di casi, nei maschi, il LGV si presenta sotto forma di lesioni a carattere cronico, progressivo e di aspetto infiltrativo, ulcerativo o fistoloso, localizzate al pene, all'uretra o allo scroto. L'ostruzione linfatica concomitante può causare elefantiasi. Può verificarsi una stenosi uretrale che interessa di solito l'uretra posteriore, causando incontinenza o difficoltà alla minzione.

Approccio alla diagnosi e alla terapia delle infezioni genitali da *C. trachomatis* Per confermare un'infezione da *C. trachomatis* sono disponibili quattro tipi di indagine di laboratorio: l'esame microscopico diretto di scarificazioni tissutali per l'evidenziazione delle tipiche inclusioni citoplasmatiche o di corpi elementari; l'isolamento del microrganismo in colture cellulari; la dimostrazione con metodiche immunologiche o di ibridizzazione degli antigeni specifici o degli acidi nucleici; la dimostrazione degli anticorpi specifici nel siero o nelle secrezioni locali.

A eccezione della congiuntivite, l'esame microscopico diretto del materiale cellulare, previa colorazione di Giemsa per l'evidenziazione delle tipiche inclusioni, ha una sensibilità inaccettabilmente bassa e, inoltre, può dar luogo a false positività quando viene eseguito da personale con scarsa esperienza. Anche per la congiuntivite questo approccio è stato sostituito dall'esame diretto con l'immunofluorescenza dello striscio congiuntivale per identificare i corpi elementari delle clamidie con specifici anticorpi monoclonali (vedi oltre) o, dove disponibili, dai test di amplificazione dell'acido nucleico.

Tecniche di coltura cellulare per l'isolamento di *C. trachomatis* sono disponibili nella maggior parte dei grandi centri medici, ma non in altre strutture minori. Oltre alla limitata disponibilità, altri svantaggi della coltura cellulare comprendono il suo basso e variabile livello di sensibilità (dal 40 all'80%), la necessità di rigorose condizioni di trasporto, il suo costo elevato e la sua natura tecnicamente complessa. Pertanto, sono state sviluppate alternative non colturali come la rilevazione di antigeni o l'amplificazione degli acidi nucleici. Nel test di immunofluorescenza diretta le secrezioni genitali od oculari, potenzialmente infette, vengono strisciate su un vetrino, fissate e colorate con anticorpi monoclonali specifici per gli antigeni di *Chlamydia*, coniugati con fluoresceina. L'osservazione dei corpi elementari fluorescenti conferma la diagnosi. Le tecniche immunoenzimatiche (ELISA) per la rilevazione di antigeni di *Chlamydia* rappresentano un'alternativa alla coltura. La sensibilità e la specificità di questi test per le infezioni genitali (rispetto alla coltura) sono state del 60-80% e del 97-99%, rispettivamente, in popolazioni ad alto rischio. Più recentemente sono stati sviluppati test di amplificazione dell'acido nucleico per la diagnosi di clamidia utilizzando la PCR, la reazione a catena della ligasi, TMA e altre tecniche. Tra i metodi disponibili, questi test sono chiaramente i più sensibili e specifici nella diagnosi di infezione da clamidia, ma anche i più costosi. Grazie alla loro sensibilità analitica molto elevata, i test di amplificazione dell'acido nucleico consentono anche di poter utilizzare nuovi campioni: questi test possono identificare i geni di clamidia da campioni di urina del mitto iniziale o da tamponi vaginali raccolti dalla paziente, con un alto grado di sensibilità e specificità. L'utilizzo di questi campioni piuttosto che i convenzionali tamponi uretrali e vaginali è particolarmente interessante per la realizzazione di programmi di sanità pubblica riguardanti lo screening delle infezioni da clamidia, ciò grazie alla semplicità di raccolta e trasporto dei campioni, anche nell'ambito di comunità. Questi test hanno anche facilitato studi di popolazione sulle infezioni da clamidia.

I test sierologici hanno un'utilità limitata nella diagnosi di infezione oculogenitale da *Chlamydia*. Un test di fissazione del complemento con l'antigene di gruppo resistente al calore è stato impiegato con discreto successo nella diagnosi del LGV, ma non è in grado di evidenziare le infezioni non-LGV da *C. trachomatis*. Il test di microimmunofluorescenza (micro-IF) è più sensibile, ma è realizzabile soltanto nei laboratori di ricerca; esso valuta, in base alla specificità serovar e alla classe immunoglobulinica (IgM, IgG, IgA, IgA secretorie), gli anticorpi presenti sia nel siero sia nelle secrezioni locali. La diagnosi sierologica effettuata con il test micro-IF può essere utile nella polmonite infantile (spesso possono essere evidenziati elevati titoli di IgM e/o sieroconversioni anticorpali), in donne con salpingite da *Chlamydia* (specialmente con sindrome di Fitz-Hugh-Curtis) e nel LGV. In tutte queste sindromi maggiormente invasive sono presenti alti livelli di anticorpi.

La tabella 169-1 riporta i test diagnostici elettivi per i pazienti con sospetta infezione da *Chlamydia trachomatis*. È chiaro che, nella maggior parte delle situazioni e per la massima parte degli scopi, la sensibilità e la specificità saranno maggiori con le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici. Per i pazienti che presentino problemi medico-legali (vittime di abusi sessuali o abuso su minori), devono sempre essere utilizzate tecniche colturali o di amplificazione degli acidi nucleici. Negli uomini con sospetta uretrite, l'utilizzo dei test di amplificazione dell'acido nucleico su un campione di urina del mitto iniziale rappresenta un metodo diagnostico sensibile e non invasivo rispetto all'utilizzo dei tamponi uretrali. Per la diagnosi delle infezioni genitali (cervicali o uretrali) nelle donne, testando un campione di urina del mitto iniziale con i metodi di amplificazione degli acidi nucleici si ottiene quasi la stessa sensibilità dei test su tamponi cervicali. Tamponi vaginali raccolti dalle pazienti e analizzati con test di amplificazione dell'acido nucleico sono stati utilizzati con successo e hanno mostrato avere sensibilità e specificità paragonabili. Ora che i test diagnostici per *Chlamydia* sono divenuti più ampiamente disponibili e sono attualmente più sensibili e specifici rispetto al passato, deve esserne stimolato l'uso per la diagnosi specifica nei pazienti con sospetta sindrome da clamidie (come la cervicite mucopurulenta, l'uretrite non gonococcica e la malattia infiammatoria pelvica) e nei loro partner sessuali. Un alto livello di priorità deve essere anche riservato allo screening di donne asintomatiche ad alto rischio, che altrimenti non riceverebbero il trattamento per una presunta infezione da *Chlamydia*, specialmente di quelle che vengono visitate in situazioni particolari (per es., nei reparti per la cura delle malattie trasmesse sessualmente o nelle cliniche dove vengono praticati aborti) o che presentano un profilo ad alto rischio (per es., persone sessualmente attive di età inferiore o uguale a 21 anni, quelle che hanno avuto un nuovo partner sessuale nei 2 mesi precedenti la visita, o quelle con più di un partner sessuale al momento dell'osservazione). Analoghi programmi di screening devono essere utilizzati per rilevare e trattare le uretriti asintomatiche negli adolescenti maschi ad alto rischio. Dove effettuati, programmi di que-

TABELLA 169-1 TEST DIAGNOSTICI PER LE INFEZIONI A TRASMISSIONE SESSUALE E PERINATALI DA *C. TRACHOMATIS*

Infezione	Sintomi/segni suggestivi	Diagnosi presuntiva[a]	Test d'elezione per la conferma diagnostica
Adulti di sesso maschile			
Uretrite non gonococcica, uretrite postgonococcica	Perdite uretrali, disuria	Colorazione di Gram con più di quattro neutrofili per campo in immersione; assenza di gonococchi	NAAT urinario o uretrale per *C. trachomatis*
Epididimite	Tumefazione, dolore spontaneo o evocato a un emiscroto; febbre; uretrite non gonococcica	Colorazione di Gram con più di quattro neutrofili per campo in immersione; assenza di gonococchi; piuria	NAAT urinario o uretrale per *C. trachomatis*
Adulti di sesso femminile			
Cervicite	Perdite cervicali mucopurulente, sanguinamento ed edema delle zone di ectopia cervicale	Colorazione di Gram su muco cervicale con 20 o più neutrofili per campo in immersione	NAAT urinario, cervicale o vaginale per *C. trachomatis*
Salpingite	Dolore ai quadranti addominali inferiori, dolorabilità cervicale alla stimolazione, tumefazione o dolorabilità annessiale	*C. trachomatis* da sospettarsi sempre nelle salpingiti	NAAT urinario, cervicale o vaginale per *C. trachomatis*
Uretrite	Disuria e minzione imperiosa senza ematuria	Cervicite mucopurulenta; piuria sterile; urinocoltura di routine negativa	NAAT urinario o uretrale per *C. trachomatis*
Adulti di entrambi i sessi			
Proctite	Dolore rettale, perdite, tenesmo, emorragie; anamnesi di rapporti anali recettivi	Colture e colorazione di Gram negative per gonococco; almeno 1 neutrofilo sullo striscio rettale colorato con Gram per campo in immersione	NAAT rettale per *C. trachomatis* o coltura
Sindrome di Reiter	Uretrite non gonococcica, artrite, congiuntivite, tipiche lesioni cutanee	Colorazione di Gram con più di quattro neutrofili per campo in immersione; l'assenza di gonococchi indica un'uretrite non gonococcica	NAAT urinario o uretrale per *C. trachomatis*
Linfogranuloma venereo	Adenopatia regionale, lesione primaria, proctite, sintomi sistemici	Nessuna	Isolamento di ceppo LGV da linfonodo o dal retto, talvolta da uretra o cervice; NAAT per *C. trachomatis* da questi siti; titolo FC per LGV ≥1:64, titolo micro-IF ≥1:512
Neonati			
Congiuntivite	Essudazione congiuntivale purulenta da 6 a 18 giorni dopo il parto	Coltura e colorazione di Gram negative per gonococchi, *Haemophilus* spp., pneumococchi, stafilococchi	NAAT congiuntivale per *C. trachomatis*; scraping di materiale congiuntivale colorato con FA
Polmonite infantile	Assenza di febbre, presenza di colpi di tosse, rantoli diffusi, enfisema bilaterale, infiltrati interstiziali	Nessuna	Coltura per *Chlamydia* o NAAT dell'espettorato, del tampone faringeo, oculare, rettale; anticorpi micro-IF per *C. trachomatis*: incremento di quattro volte degli anticorpi IgG o presenza di anticorpi IgM

[a] Una diagnosi presuntiva di infezione da *Chlamydia* è spesso posta, in presenza delle sindromi citate, quando non si ritrovano i gonococchi. Un test positivo per *N. gonorrhoeae* non esclude l'infezione da *C. trachomatis*, che spesso è presente in pazienti con gonorrea.

Nota: FA, anticorpi a fluorescenza; FC, fissazione del complemento; LGV, linfogranuloma venereo; micro-IF, micro-immunofluorescenza; NAAT (*nucleic acid amplification test*), test di amplificazione dell'acido nucleico.

sto tipo hanno comportato una riduzione della prevalenza dell'infezione da *Chlamydia* e delle sue complicanze, come la PID, la gravidanza ectopica e l'infertilità.

T INFEZIONI GENITALI E PERINATALI DA *C. TRACHOMATIS*

Fino all'introduzione dell'azitromicina, le infezioni da *Chlamydia* non potevano essere eradicate con una terapia antibiotica monodose o di breve durata, e la maggior parte delle infezioni genitali non complicate dell'adulto veniva trattata con un regime terapeutico di 7 giorni con doxiciclina o tetraciclina. Per le infezioni complicate da *Chlamydia* (per es., PID, epididimite) sono raccomandate due settimane di terapia, mentre per il trattamento della LGV sono raccomandate tre settimane di terapia con doxiciclina (100 mg per os due volte al giorno) o eritromicina base (500 mg per os quattro volte al giorno). Il fallimento del trattamento delle infezioni genitali con una tetraciclina di solito indica una scarsa adesione allo schema terapeutico o una reinfezione, piuttosto che la presenza di un ceppo resistente al farmaco. Finora non sono stati riscontrati problemi clinicamente rilevanti di resistenze farmacologiche per *C. trachomatis*.

L'uretrite da *C. trachomatis* risponde meglio alla terapia delle altre forme di UNG. *C. trachomatis* viene eradicata dall'uretra impiegando la clortetraciclina, alla dose di 500 mg quattro volte al giorno per 7 giorni, oppure la doxiclina per via orale alla dose di 100 mg due volte al giorno per 7 giorni.

È dimostrata la possibilità di eradicare *C. trachomatis* dalla cervice mediante trattamento con tetraciclina e doxiciclina alle dosi e per la durata riportate sopra per l'uretrite. L'azitromicina (1 g in singola somministrazione) è il regime di scelta per le donne in gravidanza con infezione da *C. trachomatis*. Comunque anche l'amoxicillna, 500 mg tre volte al giorno per 7 giorni, può essere somministrata in corso di gravidanza. Nell'epididimite e nella PID da *C. trachomatis*, la clortetraciclina, alla dose di 500 mg quattro volte al giorno, o la doxiciclina, alla dose di 100 mg due volte al giorno per 14 giorni, sono in grado di ottenere la guarigione clinica e microbiologica, ma in questa situazione le tetracicline devono essere sempre usate assieme a un farmaco altamente efficace contro la gonorrea.

L'azitromicina è molto efficace anche contro *C. trachomatis*; mostra una prolungata biodisponibilità, si concentra a livello intracellulare e ha reso possibile, per la prima volta, l'utilizzo di una terapia in singola somministrazione per l'infezione da clamidia. In studi comparativi, una dose singola di 1 g di azitromicina è risultata efficace come 7 giorni di terapia con doxiciclina per l'infezione da clamidie non complicata. L'azitromicina causa meno reazioni collaterali gastrointestinali rispetto ai macrolidi più vecchi, per esempio l'eritromicina. Lo schema a singola dose con azitromicina è molto più promettente per il trattamento dei pazienti con infezione da clamidie non complicata (in particolare di quelli asintomatici e in quelli in cui vi sia il rischio di una scarsa adesione allo schema terapeutico) e dei partner sessuali dei pazienti infetti. Tali vantaggi devono essere soppesati con il costo notevolmente più elevato dell'azitromicina rispetto alla doxiciclina. Quando possibile, la dose singola da 1 g deve essere somministrata sotto diretta osservazione medica. Sebbene non sia approvata dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti per il trattamento della donna gravida, l'azitromicina alla dose singola di 1 g appare sicura ed efficace per questa condizione.

Tra i fluorochinoloni, l'ofloxacina (300 mg per os due volte al giorno per 7 giorni) e la levofloxacina (500 mg/die per os per 7 giorni) sono efficaci quanto la doxiciclina per il trattamento delle infezioni da clamidia e appaiono sicure e ben tollerate. Questi farmaci non possono essere utilizzati in gravidanza.

TRATTAMENTO DEL PARTNER SESSUALE La costante alta prevalenza delle infezioni da *Chlamydia* nella maggior parte degli Stati Uniti è dovuta principalmente alla mancata diagnosi e quindi al mancato trattamento delle infezioni sintomatiche e asintomatiche sia nei pazienti che nei loro partner sessuali. Un'infezione uretrale o cervicale da *C. trachomatis* è stata documentata in un'alta percentuale di partner di pazienti con UNG, epididimite, sindrome di Reiter, salpingite o endocervicite. In questi pazienti deve essere effettuato l'accertamento diagnostico di laboratorio per *Chlamydia*; anche in caso di assenza di test positivi o manifestazioni cliniche, qualora risulti una recente esposizione a un'infezione da *Chlamydia* provata o possibile (per es., UNG) è d'obbligo il trattamento. Un nuovo approccio per il trattamento del partner prevede che al paziente infettato in trattamento venga fornita una singola dose di azitromicina da consegnare e far assumere al partner sessuale.

TRATTAMENTO DEI NEONATI E DEI BAMBINI DI ETÀ INFERIORE A 1 ANNO Nella congiuntivite neonatale o nella polmonite infantile si può usare l'eritromicina etilsuccinato o estolato per via orale, alla dose di 50 mg/kg/die, preferibilmente divisa in quattro dosi, per 2 settimane. Si deve fare molta attenzione alla compliance del paziente, che costituisce un frequente problema. Le recidive dell'infezione oculare sono comuni dopo una terapia topica con eritromicina o tetracicline e possono verificarsi anche dopo una terapia orale con eritromicina, così da rendere opportuni controlli colturali post-terapeutici. Entrambi i genitori devono essere visitati per ricercare un'eventuale infezione da *C. trachomatis* e, qualora non si possano prontamente eseguire test diagnostici, devono essere anch'essi trattati con doxiciclina o azitromicina.

Prevenzione Gli sforzi compiuti per mettere a punto un vaccino per l'infezione da *Chlamydia* non sono ancora stati coronati da successo. La diagnosi precoce e il trattamento riducono la durata della contagiosità del portatore e quindi costituiscono la prevenzione primaria dell'infezione da *Chlamydia*. All'inizio del 1990, una delle dieci regioni degli Stati Uniti (regione X, Nordest-Pacifico) ha formalmente intrapreso un programma di controllo dell'infezione da *Chlamydia* attuando uno screening a tappeto su donne che si rivolgevano ai centri clinici per la pianificazione familiare. Furono eseguiti circa 500 000 test all'anno in 150 strutture sparse nella regione su donne che rispondevano ai criteri di alto rischio. In questa popolazione, in 5 anni la prevalenza dell'infezione da clamidia è stata ridotta di oltre il 30%. Tuttavia, da allora, la prevalenza della clamidia nella regione X si è stabilizzata e anzi ha ripreso nuovamente a crescere. Per questo è necessario studiare altri programmi di screening per l'infezione da clamidia e per l'impatto delle sequele riproduttive a essa associate. Nella maggior parte delle regioni degli Stati Uniti sono ormai in corso programmi simili, ma alcune strutture di pianificazione familiare e centri per il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse ancora non offrono test diagnostici per le clamidie. La disponibilità di test diagnostici altamente sensibili e specifici, che possono essere eseguiti su campioni di urine, nonché di una terapia con dose singola, rende possibile attivare un efficace programma di controllo delle infezioni da *Chlamydia* in tutto il territorio nazionale, controllando i soggetti ad alto rischio sia nei tradizionali luoghi di cura sia negli ambulatori di scuole e comunità.

TRACOMA E CONGIUNTIVITE A INCLUSI DELL'ADULTO

Definizione Il tracoma è una congiuntivite cronica associata all'infezione da serovar A, B, Ba e C di *C. trachomatis*, responsabile, in tutto il mondo, di circa 20 milioni di casi di cecità. Essa rimane quindi un'importante causa di cecità che può essere prevenuta. La congiuntivite a inclusi è un'infezione oculare acuta causata da ceppi di *C. trachomatis* a trasmissione sessuale (solitamente dai serovar da D a K), negli adulti esposti a secrezioni genitali infette e nella loro prole nel periodo neonatale.

Epidemiologia Sotto il profilo epidemiologico, due tipi di malattia oculare sono causati da *C. trachomatis*. Nelle zone endemiche per il tracoma, dove si osserva il quadro clinico classico, la trasmissione avviene da occhio a occhio, attraverso mani, salviette, mosche o altri veicoli e di solito riguarda i serovar A, B, Ba o C. La diffusione nel mondo e la gravità del tracoma si sono ridotte drasticamente negli ultimi 35 anni in rapporto alle migliorate condizioni igieniche ed economiche. Il tracoma endemico, tuttavia, resta ancora la principale causa di cecità prevenibile nell'Africa settentrionale, nell'Africa subsahariana, nel Medio Oriente e in alcune regioni dell'Asia. La trasmissione avviene principalmente attraverso i contatti personali stretti, in particolare tra i bambini piccoli delle comunità rurali. Nelle zone endemiche il tracoma si associa a un'esposizione ripetuta e alla reinfezione, ma l'infezione può anche diventare cronica e persistente. Riacutizzazioni di un vecchio tracoma possono talora osservarsi in seguito a terapia cortisonica oftalmica o in soggetti molto anziani infettatisi in giovane età.

Manifestazioni cliniche Sia il tracoma endemico sia la congiuntivite a inclusi dell'adulto si manifestano inizialmente in forma di congiuntivite, caratterizzata dalla presenza di piccoli follicoli linfatici. La forma classica di tracoma, tipicamente iperendemica ed evolutiva verso la cecità, esordisce di solito subdolamente in età inferiore ai 2 anni. La reinfezione è comune e probabilmente contribuisce alla patogenesi della malattia. Gli studi che utilizzano la tecnica PCR hanno dimostrato la presenza del DNA di *Chlamydia* nelle secrezioni oculari dei pazienti con tracoma, anche in assenza di colture positive; questa infezione può perciò essere più persistente di quanto ritenuto in precedenza.

La cornea viene interessata da un infiltrato infiammatorio leucocitario e da una vascolarizzazione superficiale (formazione del panno). Con il persistere dell'infiammazione si verifica una cicatrizzazione congiuntivale con deformazione e rovesciamento finale all'interno delle palpebre, così che le ciglia ledono costantemente il globo oculare (trichiasi ed entropion); l'epitelio corneale può pertanto risultare abraso e sviluppare un'ulcera con successiva cicatrizzazione e cecità. La distruzione delle cellule del fornice congiuntivale, della ghiandola e dei dotti lacrimali può produrre una sindrome di "occhio secco", con conseguente opacizzazione corneale da secchezza (xerosi) o ulcerazione corneale secondaria batterica.

Le popolazioni con tracoma endemico spesso presentano epidemie stagionali di congiuntivite batterica da *Haemophilus influenzae*, che contribuiscono ad aggravare il processo flogistico. L'infezione attiva, di solito, si risolve spontaneamente tra i 10 e i 15 anni di età, ma continua la retrazione cicatriziale delle congiuntive, a cui seguono nell'età adulta trichiasi, entropion ed emergente danno corneale. Nelle aree dove la malattia si presenta più mite e meno frequente il processo può evolvere più lentamente, con una fase d'attività protratta nell'età adulta; in tali casi la cecità è più rara.

L'infezione oculare da ceppi genitali di *C. trachomatis*, nei giovani sessualmente attivi, esordisce acutamente con una congiuntivite follicolare unilaterale, associata a una linfoadenopatia preauricolare, simile a quella osservata nella congiuntivite acuta da adenovirus o da herpes virus. In assenza di trattamento, la malattia dura da 6 settimane a 2 anni. Di frequente si associa una flogosi corneale sotto forma di una discreta opacità ("infiltrati"), di erosioni epiteliali puntiformi e di una vascolarizzazione superficiale di minore entità rispetto a quelle del tracoma. Sono molto rare la cicatrizzazione congiuntivale e la retrazione palpebrale, riscontrabili solo nei pazienti trattati per molti mesi con glucocorticoidi topici. Le infezioni oculari recidivanti si verificano più frequentemente nei pazienti i cui partner non sono stati sottoposti a terapia antibiotica.

Diagnosi La diagnosi clinica del classico tracoma si basa sulla presenza di due dei seguenti segni: 1) follicoli linfoidi alla congiuntiva tarsale superiore; 2) tipiche cicatrici congiuntivali; 3) panno vascolare; 4) follicoli limbali o loro sequele, fossette di Herbert. La diagnosi clinica di tracoma endemico deve essere confermata dai test di laboratorio nei bambini con flogosi di particolare intensità. In queste popolazioni è possibile reperire gli inclusi intracitoplasmatici di *Chlamydia* nel 10-60% dei campioni di striscio congiuntivale colorato con Giemsa, ma la ricerca delle clamidie con test di amplificazione degli acidi nucleici è più sensibile, spesso positiva quando lo striscio o la coltura sono negativi. I quadri di congiuntivite follicolare osservabili in pazienti europei o americani adulti, residenti in regioni endemiche, solo di rado sono ascrivibili a tracoma.

T CONGIUNTIVITE A INCLUSI DELL'ADULTO

Le congiuntiviti a inclusi dell'adulto rispondono bene al trattamento con gli stessi regimi utilizzati per il trattamento delle infezioni genitali non complicate, nello specifico azitromicina (1 g in singola somministrazione per os) o doxiciclina (100 mg due volte al giorno per 7 giorni). È necessario il contemporaneo trattamento di tutti i partner sessuali del paziente per prevenire reinfezioni oculari ed evitare malattie genitali da clamidia. Non è necessario un trattamento antibiotico topico per quei pazienti che ricevono antibiotici per via sistemica.

Prevenzione I tentativi di realizzare un vaccino antitracoma sono stati finora infruttuosi. Le misure generali d'igiene, unitamente al miglioramento delle condizioni di vita, sono efficaci per l'eradicazione del tracoma. Può essere fondamentale un adeguato rifornimento idrico, che assicuri l'igiene personale; in talune aree è risultata importante

la riduzione del numero di mosche nelle abitazioni. Gli elementi chiave della Global Campaign to Eliminate Trachoma dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sono compresi nella strategia denominata S-A-F-E (dall'acronimo inglese): trattamento chirurgico per le palpebre deformate; trattamenti di massa periodici con azitromicina; pulizia del viso; sviluppo ambientale. Trattamenti di massa di interi villaggi con singola somministrazione di azitromicina hanno portato a una marcata riduzione dell'infezione da clamidia e della patologia oculare.

INFEZIONI DA *C. PSITTACI*

Definizione La psittacosi è principalmente una malattia infettiva degli uccelli causata da *Chlamydia psittaci*. La trasmissione dell'infezione dagli uccelli all'uomo dà origine a una malattia febbrile caratterizzata da una polmonite e da manifestazioni sistemiche; possono altresì verificarsi infezioni asintomatiche o forme cliniche lievi di tipo simil-influenzale. Le infezioni contratte da uccelli diversi da pappagalli o parrocchetti vengono talora distinte sotto la denominazione di *ornitosi*, ma si preferisce il termine generico *psittacosi* per designare tutte le forme della malattia.

Epidemiologia Quasi tutte le specie di uccelli possono essere infette e, sebbene lo siano più frequentemente gli psittacidi (pappagalli e parrocchetti), alcuni casi di infezione nell'uomo sono stati ricondotti a contatti con piccioni, anatre, tacchini, polli e molti altri uccelli. La psittacosi può essere considerata una malattia occupazionale dei proprietari dei negozi di uccelli, degli allevatori di pollame e di piccioni, dei tassidermisti, dei veterinari e dei guardiani degli zoo. Durante gli ultimi 20 anni si è verificato un costante aumento dell'incidenza, con comparsa di casi tra gli operai dell'industria alimentare addetti alla processazione del pollame, ma si sospetta che molti casi passino inosservati.

L'agente è presente nelle secrezioni nasali, negli escrementi, nei tessuti e nelle piume degli uccelli infetti. Questi, sebbene la malattia possa talvolta essere mortale, presentano spesso una sintomatologia di scarso rilievo, consistente nell'arruffamento delle piume, letargia e anoressia. Inoltre, sono frequenti i portatori asintomatici e la guarigione completa può essere seguita da una persistente eliminazione del microrganismo per un periodo di parecchi mesi.

La psittacosi quasi sempre viene trasmessa all'uomo per via respiratoria; in rare occasioni può essere contratta in seguito alla beccata di un uccello. Ai fini della trasmissione non è essenziale un'esposizione protratta: infatti, sono sufficienti pochi minuti trascorsi in un ambiente precedentemente occupato da un uccello infetto. In una epidemia, l'infezione è stata associata più al giardinaggio che all'esposizione diretta agli uccelli. Un microrganismo simile a quello della psittacosi è stato trasmesso fra il personale ospedaliero, causando infezioni gravi e talora fatali. Si hanno prove che tali ceppi "umani" siano più virulenti dei ceppi aviari. Non sono descritti casi di infezione contratta in seguito a ingestione di prodotti alimentari da pollame.

Patogenesi L'agente della psittacosi penetra nell'organismo dalle vie respiratorie superiori, si diffonde attraverso il torrente circolatorio e talora si localizza negli alveoli polmonari e nelle cellule reticoloendoteliali della milza e del fegato. L'invasione del polmone, probabilmente, ha luogo per via ematica piuttosto che per estensione diretta dell'infezione dalle vie aeree superiori. Una reazione infiammatoria linfocitaria si verifica su entrambe le superfici, interstiziale e respiratoria, degli alveoli, così come negli spazi perivascolari; le pareti alveolari e i tessuti interstiziali del polmone appaiono ispessiti, edematosi, necrotici e talvolta emorragici. Sul piano istologico le aree interessate presentano spazi alveolari contenenti liquido, eritrociti e linfociti; tale quadro non è patognomonico della psittacosi, a meno che non si riscontrino macrofagi contenenti i caratteristici corpi inclusi intracitoplasmatici (corpi di Levinthal-Coles-Lillie). L'epitelio di bronchi e bronchioli è di solito indenne.

Manifestazioni cliniche Le manifestazioni cliniche e il decorso della psittacosi sono estremamente variabili. Dopo un periodo di incubazione di 7-14 giorni o più, la malattia può esordire bruscamente con brividi scuotenti e febbre che raggiunge i 40,5 °C, ma spesso l'esordio è graduale con un'ascesa febbrile nel giro di 3-4 giorni. La cefalea è quasi sempre un sintomo di rilievo ed è di solito diffusa e tormentosa, costituendo spesso il principale disturbo lamentato dal paziente.

Molti pazienti presentano una tosse intermittente, di solito non produttiva, ma che nel corso della malattia può accompagnarsi a piccole quantità di espettorato mucoide o ematico; la sua comparsa può essere precoce o tardiva, potendosi verificare anche 5 giorni dopo l'esordio febbrile. Sono presenti, seppur raramente, dolore toracico, versamento pleurico o sfregamenti; sono state descritte anche pericardite e miocardite. Nella maggior parte dei pazienti la frequenza respiratoria è normale o lievemente aumentata, e solo nei casi più gravi con esteso interessamento polmonare si ha una marcata dispnea con cianosi. Nella psittacosi, così come nelle polmoniti da micoplasma, i segni di interessamento polmonare rilevabili all'esame obiettivo tendono a essere meno evidenti di quanto ci si aspetterebbe in base ai sintomi riferiti e ai reperti radiologici e, allorché presenti, possono consistere inizialmente in fini rantoli crepitanti, che di solito nel corso della malattia si fanno più numerosi e udibili; non si rilevano chiari segni di addensamento polmonare. Il coinvolgimento delle vie respiratorie superiori non appare importante, sebbene spesso siano presenti un lieve mal di gola, una faringite e un'adenopatia cervicale che occasionalmente possono costituire le uniche manifestazioni della malattia. In circa un quarto dei casi si verificano episodi precoci di epistassi; è altresì frequente la fotofobia.

I pazienti spesso riferiscono mialgie generalizzate, mentre una contrattura spastica dei muscoli del dorso e del collo può comportare un'errata diagnosi di meningite. In alcune epidemie hanno avuto un particolare rilievo manifestazioni di letargia, di depressione mentale o di agitazione, con insonnia e disorientamento; nei casi più gravi si sono sviluppati, verso la fine della prima settimana, quadri di obnubilamento del sensorio con delirio. Talvolta i pazienti giungono all'osservazione in stato comatoso, nel qual caso la diagnosi di psittacosi può sfuggire. Possono essere presenti sintomi gastrointestinali, quali dolori addominali, nausea, vomito e diarrea, mentre tra le complicanze tardive si descrivono la stipsi e la distensione addominale. È raro e ha un significato prognostico infausto l'ittero, conseguente a grave interessamento epatico. È stato descritto un tenue esantema maculare (macule di Horder) simile a quello della febbre tifoide.

I pazienti senza tosse o altri segni clinici di interessamento respiratorio si presentano come casi di febbre d'origine sconosciuta (vedi Cap. 19), caratteristicamente associata a bradicardia relativa. Con una frequenza variabile dal 10 al 70% dei casi è presente una splenomegalia, il cui riscontro in un paziente con una polmonite acuta è da ritenersi comunque sospetto per psittacosi; può associarsi anche un'epatomegalia non dolente, ma l'ittero è raro. Non sono eccezionali durante la convalescenza le tromboflebiti; in effetti può verificarsi come complicanza tardiva un infarto polmonare, talora mortale.

In assenza di trattamento la febbre persiste, con carattere continuo o moderatamente remittente, per un periodo variabile da 10 giorni a 3 settimane, o talvolta fino a 3 mesi. In tale periodo le manifestazioni respiratorie vanno progressivamente scomparendo. Le infezioni contratte dai pappagalli o dai parrocchetti hanno un decorso clinico più grave e protratto rispetto a quelle acquisite da piccioni o da volatili d'aia. Le recidive, possibili, sono rare. Alcuni pazienti sviluppano un'endocardite e pertanto l'infezione da *C. psittaci* deve essere tenuta presente in tutti i casi di endocardite a emocolture negative. Sono rare le superinfezioni batteriche e probabilmente l'immunità residua all'infezione ha carattere permanente.

Esami di laboratorio La radiografia del torace nella psittacosi non è specifica e può evidenziare lesioni polmonari che hanno di solito un aspetto disomogeneo, ma possono essere a vetro smerigliato, diffuse, omogenee, lobari, atelettasiche, cuneiformi, nodulari o miliari. Il numero dei leucociti è normale o lievemente diminuito in fase acuta, ma può aumentare durante la convalescenza. La velocità di eritrosedimentazione (VES) di frequente non è elevata ed è comune una transitoria proteinuria. Il liquor contiene talora alcuni mononucleati, ma per il resto è normale. Nonostante l'epatomegalia, i test di funzionalità epatica sono generalmente nella norma.

La diagnosi può essere confermata solo mediante isolamento dell'agente causale o sierologicamente. L'agente è presente nel sangue durante la fase acuta e nelle secrezioni bronchiali per settimane e talvolta per anni, ma è difficilmente isolabile; inoltre, è rischioso manipolare il microrganismo in laboratorio e la maggior parte dei laboratori non esegue l'esame colturale per *C. psittaci*. La psittacosi viene pertanto diagnosticata più agevolmente mediante la dimostrazione di un incremento del titolo anticorpale sierico, valutato con la fissazione del complemento, in un paziente con una sindrome clinica compatibile. Dovrebbero essere prelevati due campioni: uno in fase acuta e uno in convalescenza. *C. trachomatis*, *C. psittaci* e *C. pneumoniae* hanno in comune un antigene gruppo-specifico che è il substrato del test di fissazione del complemento. Le infezioni acute da *C. trachomatis* o *C. pneumoniae*, dunque, possono provocare anch'esse un aumento del titolo anticorpale con questo test; tuttavia, queste tre specie pre-

sentano differenti proteine maggiori di membrana, che costituiscono i principali antigeni al test di micro-immunofluorescenza. In caso di difficoltà nell'interpretazione del test di fissazione del complemento, il test di microimmunofluorescenza può essere impiegato per identificare gli antigeni specifici. La pronta istituzione di un trattamento con tetraciclina può ritardare l'incremento anticorpale, proprio della convalescenza, per settimane o per mesi.

Diagnosi differenziale Una storia di esposizione a uccelli può costituire la sola informazione clinica per differenziare la psittacosi da un'ampia varietà di malattie febbrili infettive e non. Un elenco parziale delle pneumopatie che possono essere confuse con la psittacosi comprende la polmonite da *Mycoplasma*, la polmonite da *C. pneumoniae*, la polmonite da *Legionella*, la polmonite virale, la febbre Q, la coccidioidomicosi, la tubercolosi, le enterovirosi, il carcinoma polmonare con ostruzione bronchiale e le polmoniti batteriche. Nelle fasi precoci, prima che compaia l'interessamento polmonare, la psittacosi può essere confusa con l'influenza, la febbre tifoide, la tubercolosi miliare e la mononucleosi infettiva.

T INFEZIONE DA *C. PSITTACI*

Le tetracicline sono molto efficaci nel trattamento della psittacosi. Solitamente, entro 24-48 ore dall'inizio di una terapia con 2 g/die, ripartiti in quattro dosi, si verifica lo sfebbramento, con miglioramento generale del quadro clinico. Per evitare le recidive il trattamento dovrebbe essere protratto per almeno 7-14 giorni dopo lo sfebbramento. Può essere usata anche la doxiciclina (100 mg per os due volte al giorno). Nei casi gravi può essere indicata l'ospedalizzazione, talora anche in unità di terapia intensiva. I sulfamidici non sono attivi contro *C. psittaci*. Nei pazienti allergici o che non tollerano le tetracicline può essere utilizzata l'eritromicina. Alcuni dati da studi in vitro e da modelli animali suggeriscono che anche l'azitromicina e alcuni fluorochinoloni sono attivi contro *C. psitaci*.

INFEZIONI DA *C. PNEUMONIAE*

Definizione *C. pneumoniae* può essere distinta dalle altre due specie di clamidia che causano infezioni nell'uomo sulla base dell'ibridizzazione del DNA e dalla morfologia dei corpi elementari. Sebbene *C. pneumoniae* possa crescere su varie colture cellulari, la sua crescita è considerevolmente più difficile di quella delle altre clamidie, specialmente partendo dai campioni clinici. Le cellule HL sembrano costituire la linea cellulare più efficace per l'isolamento di *C. pneumoniae*.

Epidemiologia Le conoscenze sull'epidemiologia delle infezioni da *C. pneumoniae* derivano principalmente dalle indagini sierologiche. Le infezioni cominciano a verificarsi nella fanciullezza avanzata e nell'adolescenza e continuano durante l'età adulta.

In indagini effettuate in varie parti del mondo su casistiche di soggetti adulti, le percentuali di sieropositività sono risultate superiori al 40%, il che suggerisce che le infezioni da *C. pneumoniae* sono ubiquitarie. Negli adulti più anziani sembra che si verifichino infezioni secondarie (reinfezioni) per tutto il resto della vita. *C. pneumoniae* dà luogo a epidemie di polmoniti e di infezioni respiratorie, in particolare in comunità chiuse, per esempio le caserme militari. Al di fuori dei periodi epidemici l'incidenza delle infezioni non è ben definita; si presume che la trasmissione sia interumana, probabilmente per contatti che si verificano all'interno delle scuole o della famiglia.

Patogenesi Le conoscenze sulla patogenesi dell'infezione da *C. pneumoniae* sono scarse. L'infezione inizia nelle vie aeree superiori e in molti soggetti rimane asintomatica e persiste a lungo sulle superfici mucose del tratto respiratorio coinvolto. Comunque, l'evidenza di replicazione all'interno dell'endotelio vascolare e delle membrane sinoviali delle articolazioni mostra che, almeno in alcuni individui, il microrganismo viene trasportato in siti lontani, forse all'interno dei macrofagi. Una proteina della membrana esterna di *C. pneumoniae* può scatenare risposte immunitarie nell'ospite che presentano un'attività crociata con le proteine umane per cui ne deriva una reazione autoimmunitaria.

Manifestazioni cliniche Lo spettro clinico dell'infezione da *C. pneumoniae* comprende faringiti acute, sinusiti, bronchiti e polmoniti, principalmente nei giovani adulti. Le manifestazioni cliniche che compaiono durante l'infezione primaria sembrano essere più gravi e protratte di quelle osservate nella reinfezione. La polmonite è simile a quella da *Mycoplasma pneumoniae*, dato che i pazienti spesso non evidenziano leucocitosi ma presentano un'anamnesi positiva per infezione recente delle prime vie respiratorie, febbre, tosse secca, uno stato di malattia lieve o moderata, scarsi reperti auscultatori polmonari e piccoli infiltrati segmentali all'esame radiologico del torace. Nei pazienti anziani la polmonite da *C. pneumoniae* può presentarsi in maniera particolarmente grave, tanto che possono essere necessarie l'ospedalizzazione e l'assistenza respiratoria.

Indagini epidemiologiche hanno dimostrato un'associazione tra la positività sierologica di infezione da *C. pneumoniae* e l'aterosclerosi del circolo coronarico; inoltre, *C. pneumoniae* è stata identificata nelle placche aterosclerotiche tramite la microscopia elettronica, l'ibridizzazione del DNA e l'immunofluorescenza. Recentemente, tali microrganismi sono stati evidenziati nella coltura di placche ateromasiche, un riscontro che dimostra la presenza di un'attiva replicazione dei batteri all'interno dei vasi. Gli studi su modelli animali avvalorano l'ipotesi che l'infezione da *C. pneumoniae* delle alte vie respiratorie superiori sia associata alla presenza di tale microrganismo nelle lesioni ateromasiche dell'aorta e che, inoltre, tale infezione acceleri il processo di aterosclerosi, specialmente negli animali con ipercolesterolemia. Il trattamento antibiotico degli animali infetti determina una riduzione dell'elevato rischio di aterosclerosi. Nell'uomo, due piccoli studi, eseguiti su pazienti con angina instabile o recente infarto del miocardio, hanno altresì indicato che gli antibiotici riducono il rischio di complicanze cardiache letali. Comunque, studi più ampi non hanno dimostrato che vari regimi antibiotici possano influire sul rischio di questi eventi.

Diagnosi La diagnosi delle infezioni da *C. pneumoniae* è oggi difficile, dal momento che probabilmente i test non colturali basati sulla dimostrazione degli antigeni o sull'ibridizzazione degli acidi nucleici con sonde DNA non sono stati ancora messi a punto. La diagnosi retrospettiva può essere posta testando campioni di siero prelevati in fase acuta e nella convalescenza per la ricerca di anticorpi fissanti il complemento specifici per *Chlamydia*. Tuttavia, questo test non permette di differenziare le infezioni da *C. pneumoniae* da quelle da *C. trachomatis* o da *C. psittaci*.

T INFEZIONI DA *C. PNEUMONIAE*

Nonostante siano disponibili solo pochi studi controllati riguardo al trattamento, *C. pneumoniae* è inibita in vitro da eritromicina, tetraciclina, azitromicina, claritromicina, gatifloxacina e gemifloxacina. La terapia raccomandata consiste di 2 g/die di tetraciclina o di eritromicina per 10-14 giorni. Anche altri macrolidi (per es., azitromicina) e alcuni fluorochinoloni (per es., levofloxacina e gatifloxacina) sembrano essere efficaci.

BIBLIOGRAFIA

Adimora AA: Treatment of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infections in adults. Clin Infect Dis 35(Suppl 2):S183, 2002

Cassell JA et al: Trends in sexually transmitted infections in general practice 1990–2000: Population based study using data from the UK general practice research database. BMJ 332:332, 2006

Chidambaran JD et al: Effect of a single mass antibiotic distribution on the prevalence of infectious trachoma. JAMA 295:1142, 2006

Golden MR et al: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. N Engl J Med 352:676, 2005

Grayston JT et al: Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. N Engl J Med 352:1637, 2005

———: Infections caused by *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. Clin Infect Dis 15:757, 1992

Holmes KK, Stamm WE: Lower genital tract infections in women: Cystitis, urethritis, vulvovaginitis, and cervicitis, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008

Solomon AW et al: Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. N Engl J Med 351:1962, 2004

Stamm WE: *Chlamydia* screening: Expanding the scope. Ann Intern Med 141:570, 2004

———: *Chlamydia trachomatis*: The persistent pathogen. Sex Transm Dis 13:684, 2001

———: *Chlamydia trachomatis* infections in adults, in *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008

SEZIONE MALATTIE VIRALI: CONSIDERAZIONI GENERALI

170 Virologia medica

Fred Wang, Elliott Kieff

DEFINIZIONE DI VIRUS

I *virus* sono costituiti da un acido nucleico circondato da una o più proteine. I virus sono parassiti intracellulari obbligati: si possono replicare solo all'interno di cellule poiché il loro genoma non codifica per i tanti enzimi necessari per il metabolismo di proteine, carboidrati o lipidi e per la produzione di fosfati altamente energetici. Gli acidi nucleici virali producono tipicamente le proteine necessarie per la replicazione e l'assemblaggio del genoma stesso all'interno dell'ambiente biochimico della cellula ospite.

I virus differiscono dai viroidi, dai prioni e dai virusoidi. I *virusoidi* sono costituiti da acidi nucleici che dipendono da virus helper per l'assemblaggio in particelle simili a quelle dei virus. I *viroidi* sono piccole molecole di RNA, spesso a doppia elica, cicliche, nude. Essi, che sembrano limitati al mondo vegetale, passano da una cellula all'altra e vengono replicati dalla RNA polimerasi II della cellula. I *prioni* (vedi Cap. 378) sono molecole proteiche anomale che possono replicarsi. Queste molecole si riproducono cambiando la struttura delle loro controparti proteiche cellulari normali. I prioni sono stati associati ad alcune patologie neurodegenerative come la malattia di Creutzfeldt-Jakob, la malattia di Gerstmann-Straüssler, il kuru e l'encefalopatia spongiforme bovina umana ("malattia della mucca pazza").

STRUTTURA DEI VIRUS

Il patrimonio genetico dei virus può variare da pochi geni fino a parecchie centinaia. Questi geni possono essere contenuti in un genoma a DNA mono- o bicatenario o in un genoma a RNA monocatenario di senso, monocatenario o segmentato antisenso o bicatenario segmentato. I genomi a RNA a filamento di senso possono essere traslati direttamente in proteine. I genomi senso e antisenso vengono anche definiti, rispettivamente, come *filamenti positivi e negativi*. L'acido nucleico virale, situato nella parte centrale (*core*) della particella virale, è in genere associato a una o più nucleoproteine codificate dal virus. Esso, quasi sempre, è racchiuso, assieme alle nucleoproteine, in una struttura proteica chiamata *capside* che, data la limitata complessità genetica dei virus, è composto da unità proteiche ripetute dette *capsomeri*; questi, a loro volta, sono costituiti da una, o comunque poche, proteine. I capsomeri sono assemblati in capsidi secondo una simmetria icosaedrica o elicoidale. Le strutture a simmetria icosaedrica hanno una forma quasi sferica ma possiedono due, tre e cinque assi di simmetria, mentre le strutture a simmetria elicoidale possiedono due assi di simmetria. Il complesso costituito da acido nucleico, nucleoproteine e capside prende il nome di *nucleocapside*.

Molti virus umani sono formati semplicemente da un core e da un capside; in questi virus è la superficie esterna del capside a mediare il contatto con le cellule non ancora infettate. Altri virus, invece, presentano strutture più complesse e sono dotati di un involucro esterno contenente lipidi, che deriva dalle membrane della cellula infettata modificata dal virus. La porzione della membrana della cellula infettata, che diventerà l'involucro virale, viene di solito modificata durante l'infezione dall'inserimento di glicoproteine codificate dal virus che generalmente mediano il contatto tra gli involucri virali e la cellula non ancora infettata. Le proteine della matrice e del tegumento riempiono gli spazi tra il nucleocapside e l'involucro in molti virus. In generale si può affermare che i virus dotati di involucro sono sensibili ai solventi lipidici e ai detergenti non ionici che possono sciogliere l'involucro, mentre i virus che sono costituiti solo dal nucleocapside sono in un certo senso più resistenti. Lo schema della struttura di un herpesvirus di grandi dimensioni e complesso è mostrato nella figura 170-1. I prototipi dei virus patogeni per l'uomo sono riportati nella tabella 170-1. La struttura e le dimensioni relative dei singoli virus patogeni dell'uomo sono invece rappresentate nella figura 170-2.

TASSONOMIA DEI VIRUS PATOGENI PER L'UOMO

Come riportato nella tabella 170-1 e nella figura 170-2, la classificazione dei virus in ordini e famiglie si basa sulla composizione dell'acido nucleico, sulle dimensioni e la simmetria del nucleocapside e sulla presenza o assenza di involucro. I virus appartenenti a una singola famiglia possiedono lo stesso tipo di genoma e appaiono morfologicamente indistinguibili al microscopio elettronico. L'ulteriore sottoclassificazione dei virus in generi dipende dalle somiglianze nell'ambito epidemiologico e dagli effetti biologici, come pure dal grado di sequenze omologhe lineari dell'acido nucleico.

A molti virus umani viene assegnato sia un nome comune dovuto all'effetto patogeno o alle circostanze legate alla scoperta, sia un nome ufficiale di specie stabilito dall'International Committee on Taxonomy of Viruses. In quest'ultimo caso il nome del virus risulta composto dal nome dell'ospite, seguito dalla famiglia o dal genere a cui appartiene, seguito ancora da un numero. Questa duplice terminologia ha creato una situazione confusa, per cui un virus viene spesso denominato in entrambi i modi come, per esempio, virus della varicella zoster (VZV) o herpes virus umano (HHV) di tipo 3.

INFEZIONE VIRALE IN VITRO

STADI DELL'INFEZIONE VIRALE A LIVELLO CELLULARE

Interazioni del virus con la superficie cellulare e ingresso della cellula

L'infezione virale inizia con l'adsorbimento del virus sulla superficie cellulare. L'adsorbimento è la conseguenza dell'interazione molecolare delle proteine della superficie virale con i recettori della membrana plasmatica cellulare (vedi Tab. 114-1). Per esempio, una proteina del capside del poliovirus si lega con una proteina della membrana plasmatica cellulare che appartiene alla superfamiglia delle immunoglobuline tipo A; una proteina del capside del rinovirus si lega alla molecola di adesione intracellulare di tipo 1; una proteina del capside dell'echovirus si lega a una integrina; l'emoagglutinina dell'involucro del virus dell'influenza A si lega a una molecola di acido sialico; la glicoproteina dell'involucro del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) si lega alla molecola CD4 e a uno dei recettori per le chemochine, che fungono così da corecettori per il virus; le glicoproteine dell'involucro del virus herpes simplex (HSV) si legano a una molecola di eparan solfato della superficie cellulare e quindi impegnano una delle proteine appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline o i recettori del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF); la glicoproteina del virus di Epstein-Barr (EBV) gp350 si lega al recettore del complemento CD21 presente sui linfociti B e successivamente si attacca alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) di classe II che fungono da co-recettore. L'adsorbimento procede in maniera caratteristica, sia a 4 °C che a 37 °C, e il virus adsorbito in questa fase può ancora essere neutralizzato dagli anticorpi. L'adsorbimento spesso avvia modifiche nelle proteine della superficie del virione che destabilizzano le proteine della superficie virale e preparano la via per la fase successiva di penetrazione nella cellula.

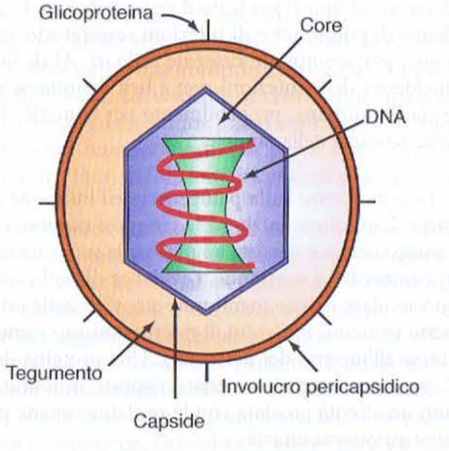


FIGURA 170-1 Schema rappresentativo di un herpes virus a simmetria icosaedrica provvisto di involucro. Le dimensioni approssimative del nucleocapside e della particella virale sono di 110 nm e 180 nm, rispettivamente. Il capside è costituito da 162 capsomeri: 150 con sei assi di simmetria e 12 con cinque assi di simmetria.

TABELLA 170-1 I VIRUS PATOGENI PER L'UOMO

Famiglia	Virus rappresentativi	Tipo di RNA/DNA	Membrana lipidica
Virus a RNA			
Picornaviridae	Poliovirus Coxsackievirus Echovirus Enterovirus Rinovirus Virus dell'epatite A	RNA (+)	No
Caliciviridae	Virus di Norwalk Virus dell'epatite E	RNA (+)	No
Togaviridae	Virus della rosolia Virus dell'encefalite equina dell'Est Virus dell'encefalite equina dell'Ovest	RNA (+)	Sì
Flaviviridae	Virus della febbre gialla Virus Dengue Virus dell'encefalite di St. Louis Virus del West Nile Virus dell'epatite C Virus dell'epatite G	RNA (+)	Sì
Coronaviridae	Coronavirus[a]	RNA (+)	Sì
Rhabdoviridae	Virus della rabbia Virus della stomatite vescicolare	RNA (–)	Sì
Filoviridae	Virus di Marburg Virus Ebola	RNA (–)	Sì
Paramyxoviridae	Virus parainfluenzale Virus respiratorio sinciziale Virus della malattia di Newcastle Virus della parotite Virus del morbillo	RNA (–)	Sì
Orthomyxoviridae	Virus dell'influenza A, B e C	RNA (–), 8 segmenti	Sì
Bunyaviridae	Hantavirus Virus dell'encefalite della California Virus della febbre da pappataci	RNA (–), 3 segmenti circolari	Sì
Arenaviridae	Virus della coriomeningite linfocitaria Virus della febbre di Lassa Virus della febbre emorragica del Sud America	RNA (–), 2 segmenti circolari	Sì
Reoviridae	Rotavirus Reovirus Virus della febbre da zecche del Colorado	RNA ds, 10-12 segmenti	No
Retroviridae	Virus umano T-linfotropico tipo I e II Virus dell'immunodeficienza umana tipo 1 e 2	RNA (+), 2 filamenti identici	Sì
Virus a DNA			
Hepadnaviridae	Virus dell'epatite B	DNA ds con porzioni ss	Sì
Parvoviridae	Parvovirus B19	DNA ss	No
Papovaviridae	Papillomavirus umano Virus JC Virus BK	DNA ds	No
Adenoviridae	Adenovirus	DNA ds	No
Herpesviridae	Herpes simplex virus tipo 1 e 2[b] Virus varicella-zoster[c] Virus di Epstein-Barr[d] Citomegalovirus[e] Herpes virus umano di tipo 6 Herpes virus umano di tipo 7 Herpes virus[f] associato al sarcoma di Kaposi	DNA ds	Sì
Poxviridae	Virus del vaiolo Virus Orf Virus del mollusco contagioso	DNA ds	Sì

[a] Compreso il coronavirus, agente della sindrome respiratoria acuta grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS).
[b] Chiamati anche herpes virus umani (HHV) 1 e 2, rispettivamente.
[c] Chiamato anche HHV-3.
[d] Chiamato anche HHV-4.
[e] Chiamato anche HHV-5.
[f] Chiamato anche HHV-8.
Abbreviazioni: ds, a doppio filamento; ss, a singolo filamento.

Dopo l'adsorbimento i virus penetrano la membrana cellulare fondendosi con essa. Tale reazione si produce con una parziale decomposizione del virus stesso. Il virus diventa insensibile agli anticorpi neutralizzanti dal momento in cui, denudato, entra nel citoplasma. La penetrazione e la perdita del rivestimento portano all'ingresso nel citoplasma del nucleocapside o della nucleoproteina. Questi due primi momenti (penetrazione e denudamento) e gli stadi successivi della replicazione virale, dipendono dal metabolismo energetico cellulare nonché dai cambiamenti biochimici della membrana plasmatica e del citoscheletro della cellula. Pertanto, la penetrazione procede lentamente a temperature al di sotto dei 37 °C. L'interazione delle proteine di superficie virali con i recettori cellulari può indurre l'aggregazione del recettore nella sede di adsorbimento. Questo processo attiva una serie di segnali all'interno del citoplasma e porta a cambiamenti nella membrana plasmatica: la cellula, quindi, "interpreta" il legame con il virus come quello tra il recettore e il suo "normale ligando". A questo punto, l'aggregato costituito dal recettore può venire internalizzato con il virus attraverso un processo di endocitosi che coinvolge una vescicola ricoperta di clatrina. L'endocitosi è essenziale per la penetrazione di molti virus, quali i picornavirus, i virus influenzali, il virus dell'immunodeficienza umana, gli adenovirus e gli herpes virus. In molti casi, l'ingresso nel citoplasma dipende dal grado di acidificazione dell'endosoma.

L'effetto dell'abbassamento del pH endosomiale sulla penetrazione dei virus è stato ben studiato nel caso del virus influenzale. L'emoagglutinina media l'adsorbimento, l'aggregazione con il recettore e l'endocitosi. Negli endosomi, in condizioni di basso pH, i cambiamenti nella conformazione dell'emoagglutinina fanno sì che vengano esposti domini anfipatici in grado di interagire chimicamente con la membrana cellulare: ne consegue la fusione di questa con l'involucro virale. (La glicoproteina dell'involucro dell'HIV, dopo aver interagito con la molecola CD4 e i recettori per le chemochine, va incontro a modificazioni conformazionali simili.) Per quanto riguarda il virus influenzale, anche la proteina di membrana M2 svolge un ruolo chiave nella fase del denudamento fornendo un canale ionico nell'involucro. La conseguente fusione delle due membrane (virale e cellulare) dà come risultato finale una stretta connessione delle proteine e lipidi virali con proteine e lipidi cellulari, permettendo (in questo caso) la penetrazione del nucleocapside del virus influenzale nel citoplasma. Glicoproteine virali diverse da quelle che mediano l'adsorbimento iniziale possono rivestire un ruolo fondamentale nel mediare la fusione dell'involucro con la membrana cellulare. Tale fusione coinvolge interazioni idrofobiche che possono essere suscettibili a inibizioni chimiche o a blocchi.

Espressione dei geni virali e replicazione Dopo il denudamento e il rilascio della nucleoproteina virale nel citoplasma, il genoma virale viene trasportato nella sede cellulare adibita alla sua espressione e replicazione. Per formare la progenie virale occorre: 1) produce le proteine necessarie per replicare l'acido nucleico; 2) sintetizzare le proteine strutturali; 3) assemblare i vari componenti virali. Per realizzare questo obiettivo i virus utilizzano differenti strategie e differenti sequenze del genoma. Quelli a DNA (eccetto i poxvirus) replicano i loro acidi nucleici e assemblano le componenti del nucleocapside nel nucleo della cellula, mentre i virus a RNA (eccetto i virus influenzali) svolgono questi processi interamente nel citoplasma. Tali differenti strategie di replicazione sono descritte qui di seguito. Per quanto concerne i virus con RNA a filamento positivo e quelli con RNA a filamento negativo, l'argomento verrà trattato separatamente. Per ogni gruppo saranno usati, a scopo illustrativo, i virus di maggiore interesse medico.

VIRUS CON RNA A FILAMENTO POSITIVO I virus di interesse medico con RNA a filamento positivo sono i picornavirus, i flavivirus, i togavirus, i calicivirus e i coronavirus. L'RNA genomico di questi virus viene rilasciato nel citoplasma senza alcun enzima associato. I ribosomi cellulari riconoscono e quindi si associano con una sequenza d'inizio del genoma virale attuando così la traduzione di una poliproteina che contiene tutte, o quasi tutte, le proteine virali. L'RNA polimerasi e altre proteine virali originano dalla poliproteina in seguito a processi di proteolisi regolati da proteasi interne al-

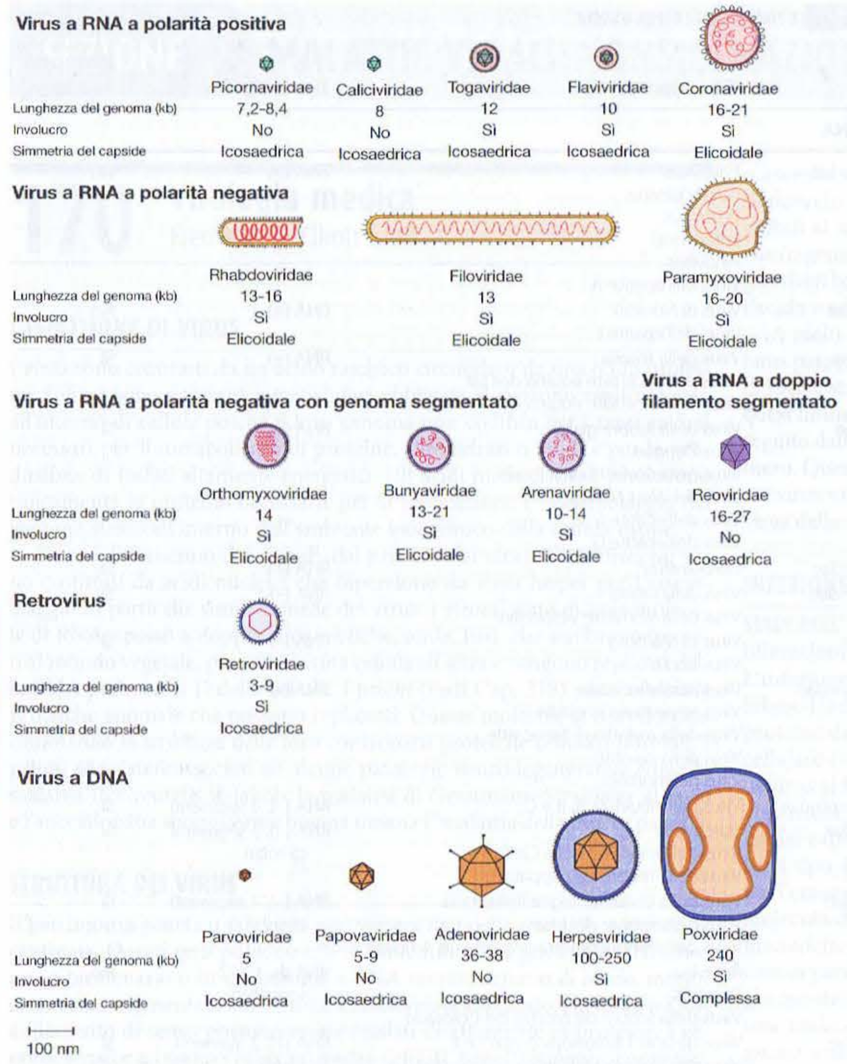


FIGURA 170-2 Schema rappresentativo della struttura delle maggiori famiglie di virus, comprese le specie di virus che infettano l'uomo. I virus sono classificati in base al tipo di acido nucleico e, con una certa approssimazione, sono rappresentati in scala. Nella tabella 170-1 sono elencati i virus responsabili di patologie umane.

la poliproteina. Sullo stampo costituito dall'RNA genomico viene quindi trascritto un filamento complementare a esso (RNA antigenomico). Esso costituirà lo stampo per la trascrizione, che avviene a opera dell'RNA polimerasi virale, di genomi a polarità positiva e di mRNA. I filamenti a polarità positiva vengono inseriti nel capside a livello del citoplasma.

VIRUS CON RNA A FILAMENTO NEGATIVO I virus di interesse medico con RNA a filamento negativo comprendono i rhabdovirus, i filovirus, i paramyxovirus, i mixovirus e i bunyavirus. I genomi di questi virus vengono rilasciati nel citoplasma associati all'RNA polimerasi e a una o più proteine accessorie. Alcuni di questi genomi sono segmentati. A eccezione dei virus influenzali, la replicazione avviene interamente nel citoplasma. L'RNA polimerasi virale trascrive sia per l'RNA messaggero (mRNA) sia per lunghi tratti di RNA antigenomico, il quale rappresenta lo stampo per gli RNA genomici. Gli mRNA codificano per la RNA polimerasi virale e componenti accessorie, così per proteine strutturali del virus. Il virus influenza è un virus a RNA a filamento negativo che trascrive i suoi mRNA e l'RNA antigenomico nel nucleo della cellula. Tutti i virus a RNA a filamento negativo, compreso quello dell'influenza, si assemblano nel citoplasma.

VIRUS CON RNA BICATENARIO SEGMENTATO Questi virus, che tassonomicamente vengono raggruppati nella famiglia dei reovirus, possiedono 10-12 segmenti di RNA che costituiscono il genoma. Quelli di interesse medico sono i rotavirus e il virus della febbre da zecche del Colorado. Presentano un complesso di RNA polimerasi, si replicano e si assemblano nel citoplasma.

VIRUS A DNA I virus a DNA di interesse medico sono i parvovirus, i papovavirus (per es., i virus del papilloma umano [HPV] e i poliomavirus), gli adenovirus, gli herpes virus e i poxvirus. La maggior parte di questi virus, a eccezione dei poxvirus, deve raggiungere il nucleo cellulare affinché il loro DNA possa essere trascritto da parte dell'RNA polimerasi II. Per esempio, dopo il legame con il recettore e la conseguente fusione, il nucleocapside degli herpes virus viene rilasciato nel citoplasma insieme alle proteine del tegumento. Questo complesso viene quindi trasportato lungo i microtubuli fino a pori situati sulla membrana nucleare e il DNA viene rilasciato all'interno del nucleo.

La regolazione della trascrizione e la processazione dell'mRNA dipendono sia dalle proteine virali che da quelle cellulari. Negli herpes virus, la proteina del tegumento virale è in grado di attivare la trascrizione dei geni precoci-immediati, una classe di geni che viene espressa immediatamente dopo l'infezione. Questo processo, però, non richiede solo la presenza di una proteina virale (la proteina del tegumento), ma anche l'intervento di alcuni fattori cellulari di trascrizione preesistenti. Nel caso dell'HSV-1, uno di questi fattori si ritrova nel citoplasma dei neuroni. L'assenza di tale fattore nel nucleo può spiegare perché HSV-1 passi in uno stadio di latenza nei neuroni e come l'infezione litica sia innescata da un sistema di segnali nella cellula latentemente infettata.

La trascrizione genica dei virus a DNA è generalmente regolata e procede secondo un meccanismo a cascata. La trascrizione e l'espressione dei geni precoci immediati di adenovirus e herpes virus innescano i promotori dei geni precoci, mentre i virioni dei poxvirus veicolano già tutti i fattori necessari per la trascrizione dei geni precoci. Virus a DNA più piccoli non sono così dipendenti da transattivatori, codificati dal genoma virale, per la fase di trascrizione dei geni precoci. Questi ultimi codificano per proteine necessarie per la sintesi del DNA virale e per l'attivazione della trascrizione dei geni tardivi, che a loro volta codificano per proteine strutturali o proteine necessarie per l'assemblaggio e la fuoriuscita del virus dalla cellula infetta. La trascrizione dei geni tardivi dipende in maniera assoluta dalla sintesi del DNA; pertanto, gli inibitori della replica del DNA bloccano anche la trascrizione di tali geni.

Ciascuna famiglia di virus a DNA utilizza un proprio meccanismo di replicazione dell'acido nucleico. Il DNA degli herpes virus è lineare nel virione, mentre diventa circolare nella cellula infettata. Nell'infezione litica, il genoma virale circolare si replica dando origine a diverse molecole lineari (concatameri) attraverso un meccanismo detto "cerchio rotante" (*rolling circle*). Gli herpes virus codificano per una propria DNA polimerasi e per sei altre proteine necessarie alla replicazione del DNA virale; inoltre codificano per diversi enzimi in grado di accrescere il pool dei precursori dei desossinucleotidi trifosfati. Il genoma degli adenovirus nel virione è lineare. Esso viene duplicato in copie complementari anch'esse lineari da una DNA polimerasi virale e da un complesso proteico di iniziazione. Nei papovavirus, invece, il genoma bicatenario è circolare e viene duplicato in molecole circolari di progenie da enzimi della cellula che promuovono la replicazione del DNA; due proteine precoci virali contribuiscono a tale processo e sono inoltre responsabili della persistenza in forma latente del DNA virale nelle cellule infette. Sempre nei papovavirus, altre proteine precoci stimolano invece la cellula a continuare il proprio ciclo: ciò facilita chiaramente la replicazione del DNA virale.

I parvovirus sono i più piccoli virus a DNA: il loro genoma è la metà di quello dei papovavirus e comprende due soli geni. I parvovirus possiedono un DNA a singolo filamento negativo: la replicazione dei virus autonomi, come per esempio il B19, dipende interamente dalla replicazione del DNA cellulare e richiede la presenza della proteina virale Rep. Altri parvovirus, come per esempio i virus adeno-associati (AAV), non essendo autonomi richiedono, per la loro replicazione, virus helper appartenenti alla famiglia degli adenovirus o degli herpes virus. Gli AAV sono stati presi in considerazione dal punto di vista terapeutico come possibili sicuri vettori di geni umani dato che la loro proteina Rep ne determina l'integrazione in un singolo sito del cromosoma.

I poxvirus sono i più grandi virus a DNA e tra questi sono gli unici a replicarsi e ad assemblarsi interamente nel citoplasma della cellula ospite. I poxvirus codificano per fattori in grado di promuovere la trascrizione, una RNA polimerasi, gli enzimi virali per il *capping* di RNA, la poliadenilazione, e infine per la sintesi del DNA. Il DNA dei poxvirus ha una struttura caratteristica. I due filamenti di DNA lineare che compongono il genoma sono legati covalentemente alle estremità e formano pertanto una struttura circolare a singolo filamento. Inoltre, le estremità dei filamenti contengono sequenze ripetute invertite. Durante la replicazione del DNA, il ge-

noma viene tagliato in corrispondenza delle suddette sequenze ed esse stesse innescano la sintesi di DNA complementare che avviene a opera della DNA polimerasi virale. Come gli herpes virus, anche i poxvirus codificano diversi enzimi che aumentano i livelli dei precursori di desossinucleotidi trifosfati e quindi facilitano la sintesi di DNA.

VIRUS CON GENOMI SIA A RNA CHE A DNA I retrovirus e il virus dell'epatite B (HBV) non possono essere definiti propriamente virus a RNA o a DNA. I retrovirus sono virus a RNA a genoma diploide dotati di involucro, di una trascrittasi inversa e di una integrasi. Essi differiscono da tutti gli altri virus in quanto retrotrascrivono parzialmente i loro stessi genomi in un doppio filamento di DNA e, nell'ambito del loro normale ciclo di replicazione, si integrano nel genoma della cellula ospite. Il genoma integrato del provirus regola pertanto la trascrizione tramite l'RNA polimerasi II della cellula e i fattori di trascrizione. Alcuni retrovirus codificano anche per proteine che regolano il processo di trascrizione dell'RNA, come per esempio le proteine Tax e Rex nel virus T-linfotropico umano (HTLV) di tipo I e II oppure Tat e Rev nell'HIV-1 e 2. I genomi di HIV codificano anche per altre proteine accessorie Vpr, Vpu e Vif, che sono importanti per determinare l'infezione e per sfuggire al sistema immunitario. L'intera sequenza del provirus viene trascritta da un singolo promoter situato nelle sequenze ripetute delle regioni terminali e dà luogo sia all'RNA genomico, che verrà poi assemblato nel nucleocapside, sia agli mRNA che codificano a loro volta sia per la proteina Gag, che per la polimerasi/integrasi e la glicoproteina dell'involucro. Dal precursore Gag origina una proteasi che taglia lo stesso precursore in più proteine, tra cui la proteina virale di matrice che riveste l'RNA virale. La polimerasi/integrasi, la proteina di matrice e l'RNA transfer (tRNA) sono tutte componenti essenziali del nucleocapside virale. La proteasi Gag dell'HIV rappresenta un bersaglio importante per l'inibizione della replicazione virale. Frammenti o addirittura semplici sequenze complete di DNA retrovirale nel genoma umano stanno a dimostrare l'esistenza di retrovirus umani semplici in grado di replicarsi. Tuttavia la replicazione non è stata documentata o associata ad alcuna patologia. DNA retrovirali integrati sono presenti anche in altre specie animali, come il maiale. Questi retrovirus suini sono una potenziale fonte di preoccupazione per quanto riguarda gli xenotrapianti, in quanto la replicazione di questi retrovirus potrebbe causare patologie nell'uomo. Essendo il DNA retrovirale integrato in quello suino, anche procedure di allevamento "pathogen-free" non sono in grado di eliminare l'infezione retrovirale dal bestiame.

L'HBV rappresenta un caso eccezionale poiché l'espressione del DNA del virione nelle cellule infette porta all'assemblaggio della trascrittasi inversa e dell'RNA genomico nel virione. L'RNA genomico viene a questo punto copiato nel DNA circolare parzialmente bicatenario prima della maturazione degli stessi virioni e viene rilasciato dalla cellula infettata. Una volta penetrato nel citoplasma, l'acido nucleico subisce l'azione della trascrittasi inversa/DNA polimerasi virale che completa la sintesi di DNA; il genoma circolare a doppio filamento, chiuso covalentemente, si trasferisce quindi nel nucleo. Gli mRNA virali vengono trascritti dal genoma circolare allo stato episomale attraverso l'intervento dell'RNA polimerasi II della cellula. Nel citoplasma delle cellule infettate, un genoma poliadenilato a lunghezza intera, dotato di cap e di estremità ridondanti, viene assemblato nel core delle particelle virali. Questo RNA è associato alla trascrittasi inversa virale che converte l'intera sequenza dell'acido nucleico, dotato di estremità ridondanti e inserito nel core delle particelle e già racchiuso nel capside, in un doppio filamento di DNA parzialmente bicatenario. Si presume che l'HBV completi la sua maturazione attraverso un processo di gemmazione dalla membrana plasmatica, modificata dall'inserzione degli antigeni proteici di superficie virali.

Assemblaggio e fuoriuscita del virus Per la maggior parte dei virus, non appena termina la sintesi dell'acido nucleico e delle proteine strutturali, inizia l'assemblaggio delle particelle virali. Questa fase, seguita dalla fuoriuscita del virus, segna il termine del periodo di eclissi durante il quale non è possibile ottenere virus infettante dalle cellule che lo ospitano. L'acido nucleico dei virus a RNA e quello dei poxvirus viene assemblato nel nucleocapside a livello del citoplasma. Al contrario, per tutti i virus a DNA, a eccezione dei poxvirus, questa fase avviene nel nucleo della cellula infetta. In generale, le proteine capsidiche dei virus a simmetria icosaedrica si assemblano spontaneamente in strutture altamente ordinate e compatte. Gli herpes virus richiedono una proteina che coordini l'assemblaggio del capside, a cui seguirà poi l'avvolgimento dell'acido nucleico al suo interno. Un'intera sequenza del DNA virale viene quindi assemblata e successivamente, a opera di una nucleasi capside-associata, subisce dei tagli a entrambe le regioni terminali. Nei virus a simmetria elicoidale, il nucleocapside nella maggior parte dei casi sembra invece formarsi intorno all'acido nucleico che partecipa attivamente all'organizzazione del capside stesso.

I virus devono essere rilasciati dalla cellula infetta e non adsorbirsi nuovamente ai loro recettori sulla superficie esterna della membrana. In molti casi, quelli dotati di involucro vengono rilasciati dalla cellula attraverso un processo di gemmazione dalla membrana plasmatica da cui acquisiscono l'involucro pericapsidico. Per saturare i recettori cellulari e facilitare il rilascio del virus dalla cellula infettata, viene prodotto un eccesso di glicoproteine di superficie. Altri virus, invece, producono proteine di membrana con attività enzimatica in grado di distruggere i recettori cellulari; il virus influenzale, per esempio, codifica una glicoproteina con attività neuraminidasica che distrugge l'acido sialico presente sulla membrana plasmatica della cellula infetta. Il nucleocapside degli herpes virus acquisisce il primo involucro con un processo di gemmazione dalla membrana nucleare, quando si sposta nel reticolo endoplasmatico: dopo la maturazione, viene rilasciato dalla cellula in vescicole citoplasmatiche che si fondono con la membrana plasmatica e liberano il virus con un processo di esocitosi. Alternativamente, gli herpes virus, dopo avere acquisito l'involucro dalla membrana nucleare, lo perdono nel citoplasma per riacquistarlo successivamente dalla membrana cellulare. Nella maggior parte dei casi, i virus non dotati di involucro si liberano con un processo che dipende dalla morte e dalla lisi della cellula infetta.

ACCURATEZZA DELLA REPLICAZIONE VIRALE

Una replicazione virale tipicamente comporta la produzione di un enorme quantitativo di acido nucleico e di proteine strutturali, fino a ottenere un migliaio di nuove particelle; alcune strutture virali rimangono solo parzialmente assemblate e non matureranno mai in virioni. Tra i virioni poi ci possono essere quelli imperfetti che presentano un genoma incompleto o non funzionante. Malgrado il verificarsi di tali errori, una cellula infetta rilascia da 10 a 1000 particelle di progenie virale e, tra queste, alcune possono contenere un genoma che differisce da quello del virus che per primo ha infettato la cellula. Durante la replicazione, infatti, è possibile che si producano piccoli genomi virali "defettivi", e questo è stato notato sia nei virus a DNA che in quelli a RNA. I virioni con genomi defettivi vengono prodotti in grande quantità per l'assemblaggio di acido nucleico sintetizzato in maniera incompleta. L'assemblaggio degli adenovirus è notoriamente inefficiente e l'elevato rapporto tra particelle virioniche e virus infettante può limitare la quantità dell'adenovirus ricombinante che può essere somministrata per la terapia genica. Durante la replicazione, possono essere prodotti anche ceppi mutanti che rivestono una particolare importanza dal punto di vista medico. In generale, la replicazione degli acidi nucleici virali comporta un numero di errori di sequenza superiore a quello che si osserva durante la replicazione degli acidi nucleici cellulari. L'RNA polimerasi e la trascrittasi inversa sono inoltre significativamente più soggette a errore delle corrispondenti DNA polimerasi. Per quanto concerne i ceppi mutanti, essi possono presentare una virulenza superiore o essere più facilmente causa di malattia perché sfuggono al riconoscimento della risposta immunitaria dell'ospite o all'azione antivirale dei farmaci. Per esempio, l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è in parte dovuta a una mutazione nel genoma e a un meccanismo di continua evasione dal sistema immunitario. Gli acidi nucleici virali possono mutare anche a causa della ricombinazione o del riarrangiamento tra due virus correlati presenti in una medesima cellula. Anche se tale evento è inusuale nell'ambito di infezioni naturali, le mutazioni possono essere di entità tale da modificare la virulenza e le caratteristiche epidemiologiche dei virus. Il riassortimento nel gene dell'emoagglutinina del virus dell'influenza A dei mammiferi o degli uccelli sembra essere responsabile di nuove epidemie dovute a ceppi A.

GENI VIRALI CHE NON INTERVENGONO NELLA REPLICAZIONE

Molti virus possiedono geni che codificano proteine non direttamente coinvolte nella replicazione o nell'assemblaggio dell'acido nucleico o del virione o nella regolazione della trascrizione di geni coinvolti nei suddetti processi. La maggior parte di queste proteine rientra nei seguenti cinque gruppi: 1) proteine che direttamente o indirettamente possono alterare la crescita cellulare; 2) proteine in grado di inibire la sintesi di RNA e proteine cellulari in modo da facilitare la trascrizione e la traduzione dell'mRNA virale; 3) proteine che favoriscono la sopravvivenza della cellula o inibiscono l'apoptosi in modo da permettere la maturazione e la liberazione dei virioni dalla cellula infetta; 4) proteine che inibiscono la risposta mediata da interferone dell'ospite; 5) proteine che riducono la risposta immune e infiammatoria, cosicché l'infezione virale può progredire al massimo grado nell'ospite infetto favorendo la sopravvivenza del virus e la sua trasmissione a nuovi ospiti. Alcuni dei virus più complessi appartenenti alla famiglia dei poxvirus o degli herpes virus codificano proteine con queste specifiche funzioni; alcune di queste proteine presentano caratteri in gran parte simili a quelli delle proteine cellulari, mentre altre sono in parte diverse. La virologia sta focalizzando sempre più l'atten-

zione su questi sofisticati meccanismi acquisiti dai virus che consentono infezioni a lungo termine sia nell'uomo che negli animali. Tali strategie, infatti, spesso forniscono importanti informazioni sul controllo della crescita e della sopravvivenza cellulare, sulla sintesi delle macromolecole, sui processi di proteolisi, sulla soppressione della risposta immune o infiammatoria, sulla resistenza immune, sul mimetismo o sul blocco delle citochine.

SPETTRO D'OSPITE

Nella maggior parte dei casi, lo spettro d'ospite è limitato a specifiche proteine espresse sulla superficie cellulare necessarie per l'adsorbimento e la penetrazione virale, per esempio ai tipi cellulari che esprimono recettori e corecettori per un virus specifico. Un altro meccanismo limitante è dato dal grado dell'attività di trascrizione da parte dei promoter virali in differenti tipi cellulari. La maggior parte dei virus a DNA non dipende soltanto dall'azione dell'RNA polimerasi II e dai componenti di base del complesso di trascrizione cellulare; spesso la replicazione di questi virus prevede l'attivazione di alcuni fattori cellulari e l'intervento di fattori di trascrizione accessori che possono essere diversi da tessuto a tessuto, a seconda della fase del ciclo cellulare o a seconda che la cellula sia in attiva replicazione o a riposo.

L'importanza dei fattori che influenzano lo spettro d'ospite è illustrata dall'identificazione di quelle determinanti che impediscono ad alcuni virus animali di infettare gli esseri umani. Si pensa che i coronavirus della SARS e il ceppo del virus influenzale responsabile della pandemia del 1918 siano originati da virus animali in cui alcune mutazioni genetiche minori abbiano portato a infezioni umane più efficienti o a maggiori capacità di trasmissione interumana.

EFFETTO CITOPATICO E INIBIZIONE DELL'APOPTOSI

La replicazione di quasi tutti i virus, inibendo la sintesi di DNA, RNA e proteine cellulari, causa una serie di effetti sfavorevoli alla cellula infettata. L'effetto inibitorio origina probabilmente dall'esigenza del virus di prevenire o limitare la produzione di fattori di resistenza non-specifici, innati nell'ospite, compresa la produzione di interferone (IFN). Nella maggior parte dei casi i virus agiscono specificamente sulla sintesi delle proteine della cellula ospite bloccando un componente del complesso di iniziazione della traduzione (molto spesso tale componente non è richiesto per la traduzione dell'RNA virale). La proteasi 2A dei poliovirus, per esempio, inattiva un componente del complesso che normalmente, attraverso l'interazione con il suo cap, facilita la traduzione degli mRNA cellulari. L'RNA dei poliovirus infatti, poiché presenta una sequenza interna di ingresso nel ribosoma, viene tradotto in modo efficiente anche in assenza del cap. Il virus influenzale, invece, inibisce la processazione degli mRNA cellulari prelevando le sequenze cap dagli mRNA cellulari che man mano si formano e utilizzandoli come primer per la sintesi dei suoi mRNA. L'HSV possiede una proteina del tegumento che inibisce la traduzione degli mRNA cellulari.

Un fenomeno frequentemente correlato all'inibizione delle sintesi macromolecolari della cellula ospite e alla contemporanea replicazione del genoma virale è l'induzione dell'apoptosi. Per alcuni virus questo evento è fondamentale per il rilascio dei virioni (particolarmente nel caso dei virus sprovvisti di involucro), altri invece possiedono geni o parte di geni che li rendono capaci di prevenire tale fenomeno nella cellula infetta; questo è chiaramente vantaggioso per conseguire il completamento della replicazione virale. Gli adenovirus e gli herpes virus codificano proteine analoghe alla proteina cellulare Bc12 capaci di inibire gli stimoli proapoptotici prodotti dai mitocondri. I poxvirus e alcuni herpes virus codificano invece inibitori della caspasi, mentre altri virus, compresi gli HPV e gli adenovirus, possiedono proteine che ostacolano l'azione proapoptotica di p53 o l'effetto a cascata che essa innesca.

INFEZIONE VIRALE IN VIVO

TRASMISSIONE

Il capside e l'involucro virale proteggono il genoma e rendono possibile il suo passaggio da cellula a cellula nonché la diffusione interumana. Le infezioni virali più comuni si trasmettono attraverso l'inalazione di particelle di aerosol, l'ingestione di cibo o acqua contaminati o attraverso il contatto diretto. Qualunque sia il modo di trasmissione, generalmente l'inizio è a livello delle superfici epiteliali o mucose, a cui segue una diffusione all'interno di queste o ai tessuti sottostanti. La diffusione all'interno dell'organismo può poi realizzarsi attraverso il torrente circolatorio e linfatico oppure attraverso le terminazioni nervose. Un inoculo per via parenterale è indispensabile per trasmettere alcune infezioni virali tra gli uomini o da animali, compreso il caso di infezioni da insetto a uomo.

Alcuni virus hanno una trasmissione esclusivamente interumana. La dipendenza dalla trasmissione interumana del vaiolo e del poliovirus ha reso possibile eliminare la circolazione di questi virus con una vaccinazione di massa. Gli herpes virus, invece, sopravvivono nel tempo grazie alla loro capacità di provocare negli esseri umani delle infezioni croniche che durano decenni, caratterizzate da possibili riattivazioni e infezioni di nuove generazioni naive.

Gli animali rappresentano sia importanti serbatoi sia vettori per la trasmissione di virus che sono in grado di causare patologie nell'uomo. L'herpes B, la monkeypox e le febbri emorragiche virali rappresentano degli esempi di zoonosi provocate dal contatto diretto con animali o infezioni trasmesse da animali tramite altri vettori. Queste infezioni non possono essere mantenute solo nell'uomo perché la trasmissione interumana non è abbastanza efficiente. La SARS ha fatto la sua comparsa quando un coronavirus animale, in concomitanza con lo sviluppo di una mutazione che ne ha potenziato la patogenicità e la capacità di diffondersi tra gli uomini, ha guadagnato l'accesso alla popolazione umana. I virus dell'influenza aviaria hanno suscitato molto interesse a seguito delle loro potenzialità di subire cambiamenti genetici e contribuire alla patologia umana.

INFEZIONE PRIMARIA

La durata dell'infezione primaria (primo episodio) generalmente varia da pochi giorni a poche settimane. Durante questo periodo nel sito d'ingresso il virus raggiunge concentrazioni molto elevate per poi arrivare a livelli minimi spesso non rilevabili. L'intensità con cui la replicazione virale si innalza e decresce in un determinato distretto dell'organismo, dipende: 1) dall'accessibilità dell'organo o del tessuto al virus e agli effettori del sistema immunitario; 2) dalla capacità intrinseca del virus di replicarsi in quel determinato distretto; 3) dalla resistenza endogena specifica e non specifica. Comunemente le infezioni da enterovirus, virus della parotite, morbillo, rosolia, rotavirus, influenza, adenovirus, HSV e VZV vengono poste sotto controllo in tutti i distretti nell'arco di 3-4 settimane. Alcuni di questi virus però riescono abilmente ad alterare o evitare l'intervento della risposta immune, sia acquisita che innata: in questo caso l'infezione primaria da AAV, EBV o citomegalovirus (CMV) può protrarsi anche per alcuni mesi. Le infezioni che tipicamente durano più di diverse settimane sono quelle da HBV, HCV, HDV (virus dell'epatite D), HIV, HPV e virus del mollusco contagioso; per alcuni di essi (per es., HPV, HBV, HCV, HDV e virus del mollusco contagioso) l'infezione primaria è praticamente indistinguibile da quella persistente.

Il quadro clinico che consegue alla replicazione virale e alla risposta infiammatoria innescata in una determinata sede non riflette necessariamente l'intensità del processo replicativo nei diversi organi o apparati; per esempio, le manifestazioni cliniche associate all'infezione delle cellule nervose da poliovirus, enterovirus, virus della rabbia, morbillo, parotite o HSV sono gravi relativamente al grado di replicazione virale a livello delle mucose. Analogamente, una significativa morbilità può associarsi all'infezione fetale intrauterina dovuta al virus della rosolia o al CMV.

L'infezione primaria viene controllata dall'intervento della risposta immunitaria aspecifica innata e da quella specifica adattativa. Di conseguenza, un soggetto immunocompetente risulta solitamente protetto dalle manifestazioni morbose dovute alla reinfezione dello stesso virus. In seguito a riesposizione, l'immunità, tuttavia, non è in grado di prevenire una colonizzazione momentanea o persistente del sito d'ingresso né limitate infezioni più profonde.

INFEZIONI LATENTI E PERSISTENTI

Solo pochi virus sono in grado di provocare infezioni latenti o persistenti. L'eccezione a questa regola è rappresentata da: HBV, HCV, virus della rabbia e del morbillo, HIV, HTLV, HPV, HHV e alcuni poxvirus. I meccanismi che determinano la persistenza dell'infezione variano ampiamente. L'HCV RNA polimerasi e la trascrittasi inversa nell'HIV presentano elevate percentuali di mutazioni e la generazione di genomi varianti che evadono la risposta immunitaria dell'ospite facilita la persistenza dell'infezione. L'HIV ha anche un'azione immunosoppressiva diretta caratterizzata dalla capacità di ridurre il numero dei linfociti T CD4+ e di compromettere la capacità di risposta dei linfociti T citotossici CD8+. Inoltre, il genoma dell'HIV codifica per la proteina Nef che riduce l'espressione dell'MHC di classe I rendendo le cellule infette dal virus dell'HIV parzialmente resistenti all'azione citolitica dei linfociti T CD8+.

Al contrario, nei virus a DNA le mutazioni si presentano con minore frequenza. La persistenza nell'uomo in questo caso è da attribuire alla capacità del virus di stabilire un'*infezione latente* e di riattivarsi successivamente. In tale stato, la latenza è definita uno stato di infezione in cui il virus non si replica. Non vi è espressione dei geni del virus associati al ciclo litico e pertanto non vi è produzione di virioni. Il genoma virale completo è presente e può essere replicato dalla DNA polimerasi cellulare insieme al genoma della cellula ospite. I papillomavirus umani (HPV) infettano in for-

ma latente le cellule dello strato epiteliale basale; quando queste vanno incontro alla replicazione, la parte di esse che rimane in tale strato conserverà il virus in forma latente, mentre quelle che migrano verso lo strato squamoso diverranno, nel corso del processo, permissive per l'inizio del ciclo litico. Gli herpes virus, invece, stabiliscono un'infezione latente sia nelle cellule neuronali (HSV e VZV), che hanno perso la capacità replicativa, sia nelle linee cellulari immature del sistema emopoietico (EBV e probabilmente CMV, HHV-6, HHV-7 e l'herpes virus associato al sarcoma di Kaposi [*Kaposi's sarcoma associated herpes virus*, KSHV] noto anche come HHV-8). La riattivazione dallo stato di latenza nelle cellule nervose sembra essere un processo intermittente provocato da stimoli esterni, mentre appare come continuo nei precursori emopoietici. Entrambi i virus (HPV e herpes virus), nello stato di latenza rimangono ampiamente non accessibili al riconoscimento da parte del sistema immunitario; è ancora da comprendere appieno come questo possa verificarsi nell'ospite immunocompetente. HPV, HSV e VZV appaiono in qualche modo protetti in quanto la loro replicazione avviene negli strati intermedio e alto dell'epitelio squamoso, sedi generalmente non raggiunte dalle cellule infiammatorie e del sistema immune. Inoltre, nel caso dell'HSV e del CMV, è noto che codificano una proteina in grado di ridurre l'espressione dell'MHC di classe I, e quindi la presentazione dell'antigene sulle cellule infette rendendole capaci di eludere l'azione citotossica dei linfociti T CD8+.

Come gli altri poxvirus, il virus del mollusco contagioso non è in grado di provocare infezioni latenti, tuttavia causa infezioni persistenti sotto forma di lesioni ipertrofiche che possono durare per diversi mesi o addirittura anni. Questi virus codificano per una proteina omologa delle chemochine, la quale inibisce la risposta infiammatoria; inoltre producono un analogo del MHC di classe I, che probabilmente è in grado di arrestare l'attacco citotossico dei linfociti T citotossici.

INFEZIONI VIRALI PERSISTENTI E CANCRO

Si ritiene che circa il 20% delle patologie neoplastiche nell'uomo sia il risultato diretto di un'infezione virale persistente. Nella maggior parte dei casi, il cancro è una conseguenza accidentale e rara o l'effetto tardivo dell'infezione da virus umani oncogeni. L'infezione virale in queste neoplasie è una prima tappa decisiva che immette una cellula infetta in ciclo e ne aumenta la sopravvivenza. La cellula infetta insolita va incontro a modificazioni genomiche, le quali promuovono la crescita autonoma e potenziano le caratteristiche di sopravvivenza tipiche di cellule altamente maligne.

Si ritiene che la maggior parte degli epatocarcinomi si sviluppi in seguito alla risposta infiammatoria cronica, immune e rigenerativa scatenata dall'infezione da HBV e HCV. I dati epidemiologici confermano la stretta correlazione tra l'infezione da HBV e HCV e l'epatocarcinoma. Queste infezioni provocano ciclici episodi di danneggiamento del tessuto epatico indotti dal virus a cui seguono, secondo uno schema ripetitivo, la riparazione tissutale e la rigenerazione. Nel corso di decenni, l'infezione virale cronica, la rigenerazione tissutale ripetitiva e le mutazioni cromosomiche possono esitare nella sopravvivenza di cellule a capacità replicativa potenziata e alla fine anche nell'epatocarcinoma. Raramente, il DNA dell'HBV si integra con il DNA cellulare: tale fenomeno può in parte contribuire allo sviluppo di alcuni tumori.

Pressoché tutti i carcinomi della cervice sono provocati dall'infezione cronica di ceppi di HPV genitale "ad alto rischio". Mentre le infezioni da HBV e da HCV stimolano indirettamente la crescita cellulare, in risposta al danno indotto dal virus, le proteine E6 ed E7 dell'HPV di tipo 16 o 18 possono indurre direttamente la crescita cellulare causando la perdita di p53 e RB, due proteine cellulari con funzioni oncosoppressive. Queste proteine virali possono anche aumentare l'instabilità del genoma. A ogni modo, come per l'HBV e l'HCV, l'infezione da HPV non è sufficiente da sola a indurre la carcinogenesi. Il carcinoma della cervice è inevitabilmente associato a una infezione cronica da HPV e all'integrazione del genoma dell'HPV nel DNA cromosomiale. Le integrazioni che danno luogo all'iperespressione di E6 ed E7 dei ceppi di tipo 16 e 18 dell'HPV portano a profondi cambiamenti nella crescita cellulare e nella capacità di sopravvivenza. Le conseguenti mutazioni cromosomiche che si accumulano con il ripetersi dei cicli di replicazione cellulare possono portare a una conversione maligna e al carcinoma della cervice.

L'infezione da EBV e l'espressione delle proteine virali dell'infezione latente perpetuano la crescita dei linfociti B in colture tissutali. Nella maggior parte degli individui la risposta immune alle proteine fortemente antigeniche dell'infezione latente dell'EBV impedisce la linfoproliferazoine incontrollata delle cellule B. Tuttavia quando un soggetto è immunosoppresso a seguito di terapie post-trapianto, infezione da HIV o immunodeficienze genetiche, possono insorgere alterazioni maligne a carico delle cellule B indotte dall'infezione da EBV.

L'infezione da EBV gioca anche un ruolo nello sviluppo a lungo termine di alterazioni maligne di alcuni linfociti B e delle cellule epiteliali. Un'infezione persistente del virus di Epstein-Barr, associata all'espressione dell'oncogene LMP1 di EBV in un clone di cellule epiteliali infettate dal virus in forma latente, sembra essere l'evento precoce e decisivo per la genesi del carcinoma anaplastico nasofaringeo, un tumore diffuso nelle popolazioni cinesi e del Nord Africa. Come nelle lesioni maligne associate ad altri virus, l'instabilità genomica e le anomalie cromosomiche contribuiscono allo sviluppo di carcinomi nasofaringei associati a infezioni da EBV. L'espressione di elevati livelli di LMP1 nelle cellule di Reed-Sternberg è anche caratteristica di molti casi di linfoma di Hodgkin. L'attività del fattore nucleare κB (NF-κB) LMP1-indotto, può facilitare e prolungare la sopravvivenza di cellule B difettive che vengono normalmente eliminate per apoptosi, permettendo quindi l'acquisizione di altre mutazioni genetiche che portano alle cellule di Reed-Sternberg maligne.

Le proteine Tqx e Rex dell'HTLV-1 sembrano avere un ruolo decisivo nella genesi del linfoma/leucemia cutaneo a cellule T che spesso si manifesta molto tempo dopo un'infezione primaria da HTLV-1. L'attivazione di NF-κB Tax-indotta può contribuire alla produzione di citochine, alla sopravvivenza di cellule infette e a un'eventuale crescita eccessiva di cellule maligne.

Ricerche molecolari confermano la presenza del DNA di KSHV in tutti i tumori di Kaposi, inclusi quelli presenti nei soggetti con infezione da HIV, nei trapiantati e quelli a trasmissione familiare. L'infezione da KSHV è anche eziologicamente implicata nel linfoma della pleura e nella malattia di Castleman multicentrica, che sono più comuni tra soggetti con infezione da HIV. Numerose proteine del KSHV, come per esempio v-ciclina, *v-interferon regulatory factor* (v-IRF) e *latency-associated nuclear antigen* (LANA), proteine che possono essere espresse nelle cellule con infezione latente, sono implicate nei fenomeni di aumento della proliferazione e della sopravvivenza cellulare.

Le evidenze che sostengono il ruolo causale dell'infezione virale nell'insorgenza di queste lesioni maligne includono: 1) dati epidemiologici; 2) la presenza del DNA virale in tutte le cellule neoplastiche; 3) la capacità di questi virus di trasformare le cellule umane in coltura; 4) i risultati di saggi in vitro che permettono di osservare effetti trasformanti di specifici geni virali sulla crescita e sulla sopravvivenza cellulare; e 5) dati che confermano l'espressione, in vivo, di geni virali trasformanti sia nelle cellule premaligne sia in quelle maligne. Lesioni maligne correlate a infezioni virali ci forniscono l'opportunità di ampliare la nostra comprensione su importanti meccanismi biologici implicati nello sviluppo di tumori e di sviluppare vaccini e terapie che potrebbero prevenire o trattare tumori associati alle infezioni virali. La vaccinazione contro l'epatite B su larga scala ha portato a una riduzione della prevalenza dell'epatite HBV-correlata e probabilmente preverrà la maggior parte dei tumori epatici HBV-correlati. Studi condotti sul vaccino contro l'HPV hanno mostrato una riduzione dei tassi di colonizzazione dei ceppi HPV ad alto rischio e contemporaneamente una riduzione del rischio di sviluppare il tumore della cervice. Il successo nell'uso di popolazioni di cellule T EBV-specifiche espanse in vitro per trattare o prevenire patologie linfoproliferative dopo un trapianto dimostra le potenzialità dell'immunoterapia nel trattamento dei tumori virus-correlati.

RESISTENZA ALLE INFEZIONI VIRALI

Inizialmente, la resistenza alle infezioni virali è dovuta alla presenza di fattori non virus-specifici. La protezione fisica è assicurata dagli strati cornei superficiali della cute e dalle secrezioni che costantemente ricoprono le superfici mucose. Una volta che la prima cellula viene infettata, inizia la produzione di IFN, che è un importante fattore di resistenza locale. L'infezione virale può anche indurre il rilascio di altre citochine dalle cellule infettate, che possono essere chemiotattiche per cellule infiammatorie e del sistema immune. Gli epitopi delle proteine virali, espressi sulla superficie cellulare delle proteine delle classi MHC I e II stimolano l'espansione delle popolazioni cellulari T in modo tale che i recettori possano riconoscere i peptidi codificati dal virus. Le citochine, i prodotti infiammatori e gli antigeni rilasciati in seguito alla morte della cellula infettata richiamano le cellule infiammatorie, le cellule dendritiche, i granulociti, le cellule natural killer (NK) e i linfociti B nel sito dell'infezione iniziale e nei linfonodi satelliti. L'interferone e le cellule NK sono particolarmente importanti nel limitare la diffusione del virus durante i primi giorni d'infezione. Anche i granulociti e i macrofagi, soprattutto dopo l'avvio della risposta umorale, sono in grado di fagocitare e degradare i virioni.

Sette-dieci giorni dopo l'infezione si possono osservare la produzione di anticorpi virus-specifici, una risposta dei linfociti T helper CD4+ virus-specifici classe HLA II-ristretti e una risposta dei linfociti T citotossici CD8+ virus-specifici classe HLA I-ristretti. L'intensità di queste risposte, da cui dipende la rapidità della guarigione, aumenta solitamente

tra la seconda e la terza settimana dell'infezione. Nello stesso periodo si verifica il cambiamento del tipo di anticorpi prodotti, da IgM a IgG, e anticorpi IgA possono essere rilevabili a livello delle superfici mucose infettate. Gli anticorpi possono neutralizzare il virus direttamente attraverso il legame con le sue proteine di superficie, prevenendone quindi l'adsorbimento e la penetrazione nella cellula ospite. Il complemento di regola aumenta la capacità neutralizzante mediata da anticorpi. Questi ultimi, unitamente al complemento, possono lisare le cellule infette che esprimono antigeni virali sulla membrana plasmatica. Una cellula infettata da un virus dotato di involucro, infatti, solitamente esprime le glicoproteine dell'involucro sulla sua superficie. Anticorpi specifici possono legarsi alle glicoproteine e fissare il complemento portando alla lisi della cellula infettata.

La risposta anticorpale e dei linfociti T CD4+/CD8+ persiste tendenzialmente per diversi mesi dopo l'infezione primaria. I linfociti che producono anticorpi specifici persistono in numero limitato come cellule della memoria e iniziano a proliferare prontamente in risposta a una riesposizione, costituendo così una barriera immunologica immediata nel caso di reinfezione. La risposta immunologica a carico delle cellule T sembra essere di breve durata e la riattivazione appare più lenta di quanto non sia la risposta umorale secondaria. Ciò è vero soprattutto nel caso in cui passino diversi anni dall'infezione primaria alla riesposizione. Infezioni virali persistenti o frequenti riattivazioni di infezioni latenti possono comunque portare a livelli elevati e sostenuti di risposta mediata da cellule T. Per esempio, le infezioni da EBV e da CMV inducono tipicamente risposte cellulo-mediate caratterizzate da elevati livelli di linfociti T CD4+ e CD8+, per decenni dopo l'infezione primaria.

Alcuni virus possiedono geni in grado di alterare le difese dell'ospite, naturali e acquisite. Gli adenovirus codificano piccoli RNA che impediscono all'interferone di bloccare la sintesi proteica nelle cellule infettate. Inoltre la proteina E1A, codificata sempre dagli adenovirus, inibisce direttamente le modificazioni, interferone-mediate, della trascrizione dei geni cellulari, mentre le proteine E3, prodotte dagli adenovirus, prevengono la lisi cellulare indotta dal TNF e inibiscono la sintesi degli antigeni cellulari di istocompatibilità di classe I da parte delle cellule infette. Le proteine ICP47 dell'HSV e US11 del CMV bloccano la presentazione dell'antigene nelle cellule con MHC di classe I. L'EBV codifica per un omologo dell'interluchina (IL) 10 che inibisce l'attivazione delle cellule NK e dei linfociti T. IL virus vaccino codifica per il recettore solubile dell'IFNα e per le proteine che si legano a IFNγ, IL-1, IL-18 e TNF che inibiscono la risposta immune naturale e acquisita. Il virus vaccino codifica anche per un inibitore della caspasi che inibisce l'azione citotossica di linfociti CD8+ nei confronti della cellula infetta. Alcuni poxvirus e herpes virus codificano proteine leganti chemochine che inibiscono le risposte infiammatorie cellulari. L'adozione di queste strategie da parte dei virus sottolinea l'importanza dei vari fattori di resistenza dell'ospite nel controllare l'infezione virale e l'importanza della loro ridondanza.

La risposta infiammatoria e immune dell'ospite all'infezione virale comporta un prezzo da pagare. Questa risposta contribuisce allo sviluppo di segni e sintomi e delle altre manifestazioni fisiopatologiche dell'infezione virale. L'infiammazione in corrispondenza dei siti dove si sviluppa l'infezione virale può alterare una risposta immune efficace e portare a morte del tessuto e alla sua disfunzione. Inoltre, le risposte immuni verso infezioni virali possono inizialmente configurarsi come attacchi a epitopi correlati espressi su cellule normali, con conseguenti fenomeni di autoimmunità; mentre questi effetti sono dimostrabili in modelli sperimentali, il loro ruolo nelle manifestazioni autoimmuni che possono verificarsi nell'uomo in corso di infezione virale, primaria o ricorrente, è ancora incerto.

INTERFERONI

Tutte le cellule umane possono produrre IFNα o β in risposta a un'infezione virale. L'induzione della sintesi di IFN solitamente dipende dalla presenza di un RNA virale a doppio filamento che può essere prodotto sia da un virus a RNA che a DNA, e viene riconosciuto da proteine leganti l'RNA a doppio filamento presenti nel citoplasma cellulare come PKR e RIG-1. L'IFNγ non è strettamente correlato all'INFα e all'INFβ e viene sintetizzato soprattutto dalle cellule NK e dai linfociti T in risposta all'IL-12. Gli IFNα e β si legano al recettore per l'IFNα, mentre l'IFNγ si lega a un recettore diverso, anche se correlato. Entrambi i tipi di recettori inviano segnali attraverso JAK chinasi a essi associate e attraverso l'intervento di altre proteine citoplasmatiche, comprese le "STAT". Le proteine STAT vengono fosforilate a tirosina dalle chinasi JAK e migrano nel nucleo dove transattivano i promoter di specifici geni cellulari. A livello trascrizionale, sono tre i tipi di effetto antivirale indotti dall'IFN. Il primo riguarda l'induzione di una 2'-5'oligo(A)sintetasi, che richiede per la sua attivazione un RNA a doppio filamento. Una volta attivata, la sintetasi polimerizza oligo(A) in grado di attivare una RNAsi, che a sua volta degrada l'RNA in singolo filamento. Il secondo effetto riguarda l'induzione di una PKR, che è una treonina e serina chinasi, anch'essa attivata dalla presenza di un RNA a doppio filamento. La PKR fosforila (e di conseguenza regola negativamente) il fattore di iniziazione della traduzione eIF2α, causando così un blocco della sintesi proteica della cellula infetta. Un terzo effetto è innescato dall'induzione di proteine Mx, una famiglia di GTPasi che è particolarmente importante nell'inibizione della replicazione del virus dell'influenza e del virus della stomatite vescicolosa (VSV). Queste azioni dell'IFN sono soprattutto dirette contro le cellule infettate dove causano disfunzioni sia virali che cellulari che portano in ultima analisi alla limitazione della replicazione virale.

DIAGNOSI VIROLOGICA

Numerosi metodi sono attualmente utilizzati per diagnosticare un'infezione virale. La sierologia e l'isolamento virale in colture tissutali rimangono importanti tecniche diagnostiche. Valori aumentati di anticorpi verso antigeni virus-specifici nel siero di soggetti convalescenti rispetto a quello prelevato in fase acuta e il cambiamento da anticorpi IgM a IgG sono generalmente accettati come diagnostici di infezione virale acuta. La diagnosi sierologica si basa su un aumento superiore a quattro volte del titolo anticorpale IgG tra il siero della fase acuta e quello della fase di convalescenza saggiati nello stesso momento.

L'immunofluorescenza, l'emoadsorbimento e l'emoagglutinazione per anticorpi antivirali sono saggi che richiedono un certo tempo per l'esecuzione; essi sono stati sostituiti con i saggi immunoenzimatici (ELISA), i quali prevedono l'utilizzo di proteine virali, che rappresentano il bersaglio più frequente della risposta anticorpale, purificate da cellule infette o prodotte con la tecnica del DNA ricombinante. Questi antigeni virali sono legati a un substrato solido dove vengono incubati con il siero; il successivo lavaggio elimina gli anticorpi non specifici e permette il successivo legame di un reagente legato a un enzima per rilevare la presenza di IgG o IgM eventualmente legate all'antigene virale presente sul substrato solido. La quantità di anticorpo viene quindi valutata in base all'intensità del colore che si sviluppa in seguito alla reazione enzimatica. I metodi di tipo ELISA possono essere facilmente automatizzati e dimostrare una maggiore sensibilità. La tecnica del western blot misura simultaneamente la presenza di anticorpi diretti verso diverse proteine virus-specifiche. Le proteine vengono separate in base al peso molecolare e trasferite su una membrana inerte, dove vengono incubate con gli anticorpi presenti nel siero. Il western blot ha un controllo interno di specificità che permette di confrontare il livello di reattività del siero verso le proteine virali con quello diretto verso proteine cellulari; sebbene venga utilizzato spesso come metodo di conferma, richiede un'interpretazione soggettiva del risultato ed è intrinsecamente difficile da quantificare e automatizzare.

L'isolamento virale su colture cellulari si basa sull'infezione di cellule suscettibili e sulla successiva amplificazione attraverso diversi cicli di replicazione nelle cellule infette. I virus che crescono in coltura vengono frequentemente identificati al microscopio ottico in base al tipo di effetto citopatico osservato nella coltura cellulare. Per esempio, l'HSV produce in tre giorni un tipico effetto citopatico nelle cellule di rene di coniglio. L'identificazione può richiedere la colorazione con anticorpi monoclonali virus-specifici. L'efficienza e la velocità con cui un virus può essere identificato possono essere aumentate se la tecnica di coltivazione viene combinata con un saggio immunologico. Con la tecnica delle *shell vials*, che prevede la crescita delle colture cellulari su un vetrino, l'avvenuta infezione può essere dimostrata con l'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro proteine specifiche espresse precocemente nel corso della replicazione virale. Pertanto, le cellule infettate possono essere identificate entro ore o giorni dall'inoculazione, comunque prima del tempo necessario a far compiere al virus i diversi cicli di replicazione richiesti per l'induzione di un effetto citopatico evidente.

La sensibilità dell'isolamento virale dipende fondamentalmente dall'accuratezza del prelievo (sito appropriato) e dalla rapidità con cui il campione clinico viene trasportato in un adatto terreno al laboratorio di virologia clinica. Il trasporto rapido assicura che il virus sia ancora infettante e limita la crescita di funghi e batteri eventualmente presenti. I virus provvisti di involucro sono generalmente più sensibili al congelamento e allo scongelamento di quanto lo siano i virus nudi. La scelta del punto da cui prelevare il campione clinico dipende dalla patogenesi dell'infezione del virus in esame. Gli aspirati nasofaringei, tracheali o endobronchiali sono più adatti per la ricerca di virus respiratori; l'espettorato è meno indicato in quanto sia la probabile contaminazione batterica sia la viscosità possono influenzare la vitalità della coltura cellulare. Il liquido delle vescicole viene utilizzato per l'isolamento dell'HSV e del VZV. L'aspirato nasofaringeo e un campione di feci possono essere utili nel caso di febbre ed eritema quando si sospetti un'infezione da enterovirus. Gli adenovirus possono essere isolati dalle urine nel caso di cistite emorragica. Il CMV viene isolato facil-

mente dalle colture delle urine o dalla pappa leucocitaria. Quando il virus infetta organi maggiori, possono essere coltivati con successo campioni bioptici, come per esempio nel caso delle encefaliti erpetiche o delle polmoniti da adenovirus.

L'isolamento virale non necessariamente stabilisce un nesso di causalità con una malattia. I virus possono colonizzare permanentemente o temporaneamente le superfici mucose. La saliva può essere positiva per herpes virus e campioni urinari normali possono esserlo per CMV. L'isolamento da sangue, liquido cerebrospinale o tessuti è molto più spesso diagnostico di infezione virale significativa.

Un altro metodo utile per accelerare la diagnosi virologica è la ricerca diretta di antigeni o dell'effetto citopatico. Cellule del paziente infettate dal virus possono essere identificate marcandole con anticorpi monoclonali virus-specifici; per esempio, cellule epiteliali ottenute da un aspirato nasofaringeo possono essere saggiate con vari anticorpi specifici per virus respiratori.

Le tecniche di amplificazione degli acidi nucleici conferiscono velocità, sensibilità e specificità alla diagnosi virologica. La capacità di amplificare direttamente l'acido nucleico presente nel campione clinico significa che l'identificazione può non dipendere dalla presenza di virus infettante e dalla conseguente replicazione virale. Per esempio, l'amplificazione e l'identificazione di acidi nucleici di HSV dal liquor di pazienti con encefalite erpetica è una tecnica più sensibile dell'esame colturale. L'estrema sensibilità di queste metodiche tuttavia può essere un problema, in quanto un'infezione subclinica o la contaminazione possono dare risultati falsamente positivi. La presenza di acidi nucleici virali non necessariamente indica una malattia indotta dal virus.

La misurazione quantitativa del DNA o RNA virale nel sangue periferico è diventata un importante metodo sia per identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppare una malattia virus-indotta, sia per valutare la risposta a una terapia antivirale. La valutazione della carica virale, quantificando l'RNA con le tecniche di biologia molecolare, è diventata un esame di routine nei pazienti con AIDS perché permette di valutare in termini quantitativi la risposta ai farmaci antiretrovirali e di determinare la resistenza o la non aderenza alla terapia. Le misurazioni della carica virale sono anche utili per la valutazione del trattamento delle infezioni da HBV e HCV. La ricerca degli acidi nucleici o la marcatura diretta con anticorpi monoclonali specifici per quantificare le cellule nel sangue periferico infettate dal CMV o per valutare l'antigenemia possono essere di rilevante utilità per identificare i pazienti immunocompromessi ad alto rischio di sviluppare una malattia CMV-indotta.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLE INFEZIONI VIRALI

Numerosi passaggi del ciclo biologico di un virus possono rappresentare un bersaglio effettivo della terapia farmacologia antivirale. Gli inibitori nucleosidici e non-nucleosidici della trascrittasi inversa impediscono la sintesi del provirus dell'HIV, mentre gli inibitori della proteasi arrestano la maturazione della poliproteina del virus dell'HIV dopo che si è verificata l'infezione cellulare. L'enfuvirtide è un piccolo peptide che deriva dalla gp41 dell'HIV e che agisce nella fase precedente all'infezione cellulare impedendo il cambiamento conformazionale richiesto perché avvenga la fusione del virus. Gli inibitori dell'integrasi sono attualmente in fase di sperimentazione clinica. L'amantadina e la rimantadina inibiscono la proteina M2 dell'influenza prevenendo, nella fase precoce dell'infezione, il rilascio dell'RNA virale, mentre lo zanamivir e l'oseltamivir inibiscono la neuroaminidasi influenzale, enzima necessario per un rilascio efficace dei virioni maturi dalle cellule infettate.

I genomi virali possono sviluppare resistenze ai farmaci con meccanismi di mutazioni selettive, di ricombinazione con virus farmaco-resistenti o (nel caso del virus influenzale e di altri virus a RNA multicomponente) di rimaneggiamento. La presenza di ceppi farmaco-resistenti può limitare l'efficacia della terapia. Come avviene con la terapia antibatterica, l'uso eccessivo e inappropriato della terapia antivirale può portare alla selezione di ceppi farmaco-resistenti. La genotipizzazione dell'HIV rappresenta un metodo rapido di identificazione dei virus farmaco-resistenti. La resistenza agli inibitori della trascrittasi inversa o agli inibitori della proteasi è associata a specifiche mutazioni nei geni corrispondenti, e tali mutazioni possono essere identificate utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) o sequenziando l'acido nucleico. Con questo sistema è possibile individuare quale farmaco antivirale sia ancora efficace. La farmaco-resistenza degli herpes virus è un problema infrequente.

IMMUNIZZAZIONE PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI VIRALI

Lo sviluppo di vaccini antivirali rappresenta uno dei progressi più importanti della scienza medica. Il flagello del vaiolo è stato eradicato, eccetto quale potenziale agente di guerra o di atti terroristici (vedi Cap. 214). L'eccesso di mortalità imputabile alle epidemie di influenza può essere evitato e la minaccia di pandemie influenzali può essere ridimensionata grazie all'uso di vaccini con virus vivi attenuati o non vitali. Nei Paesi industrializzati le vaccinazioni somministrate durante l'età infantile hanno portato a un buon controllo di parotite, rosolia e varicella. La re-immunizzazione della popolazione adulta può essere utilizzata per il controllo dell'herpes-zoster. Nuovi vaccini contro il rotavirus stanno per essere immessi sul mercato. La vaccinazione su larga scala contro l'HBV ha abbassato nettamente la frequenza dell'epatite acuta e cronica e ci si attende una riduzione notevole dell'incidenza dell'epatocarcinoma. L'uso di proteine purificate, vaccini a virus vivi geneticamente progettati e strategie che si basano sulla tecnica del DNA ricombinante renderanno possibile l'immunizzazione contro infezioni gravi provocate da altri virus. Lo sviluppo di vaccini efficaci contro l'HIV e l'HCV è complicato dall'elevata probabilità di mutazioni dell'RNA polimerasi e trascrittasi inversa, dalla divergenza evolutiva e individuale dei genomi di HIV e HCV e dall'alto grado di esposizione in alcune popolazioni. Il possibile deprecabile utilizzo del virus del vaiolo e di altri virus come armi batteriologiche può creare la necessità di mantenere un livello di immunità anche per agenti la cui infezione naturale è un evento raro.

VIRUS COME NUOVI AGENTI E STRUMENTI TERAPEUTICI

Sono attualmente in via di sviluppo sperimentale virus da utilizzare per bioterapie e nuovi vaccini. Geni estranei possono essere inseriti negli acidi nucleici virali e vettori virali ricombinanti possono essere usati per infettare il paziente o le sue cellule ex vivo. I retrovirus che si integrano nel genoma cellulare sono stati utilizzati per rimpiazzare funzionalmente il gene anomalo in cellule T di pazienti con immunodeficienza combinata grave congenita, ripristinando la funzione immunitaria. Adenovirus ricombinanti, AAV e retrovirus sono in corso di valutazione per l'impiego in malattie dovute a difetti di singoli geni, come la fibrosi cistica e l'emofilia. Anche per poxvirus e adenovirus ricombinanti sono in corso sperimentazioni per un utilizzo come vettori di vaccini. I vettori virali vengono sperimentati per l'espressione di citochine in grado di migliorare l'immunità verso cellule tumorali o di proteine che le rendano più sensibili alla chemioterapia. L'HSV vivo viene attualmente utilizzato in via sperimentale per uccidere le cellule del glioblastoma con iniezioni intratumorali.

Per motivi di sicurezza, nelle sperimentazioni cliniche si utilizzano virus non in grado di replicarsi. Tra i potenziali eventi avversi associati a processi di trasferimento di geni mediati da virus va ricordata l'induzione di una risposta infiammatoria e immunitaria antivirale. L'integrazione è utile per i trattamenti genici permanenti, ma può a sua volta indurre patologie innescando o interrompendo l'espressione di importanti geni cellulari.

BIBLIOGRAFIA

FINLAY BB, MCFADDEN G: Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767, 2006

HILLEMAN MR: Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. Proc Natl Acad Sci USA 101(Suppl 2):14560, 2004

KNIPE DM et al (eds): *Fields Virology*, 6th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

MUNGER K et al: Viral carcinogenesis and genomic instability. EXS 96:179, 2006

171 Chemioterapia antivirale (esclusi i farmaci antiretrovirali)

Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

Negli ultimi anni sono stati compiuti progressi terapeutici significativi con l'utilizzo di nuovi farmaci in molte infezioni virali. Nonostante questi successi, il campo della terapia antivirale inteso sia come numero dei farmaci a disposizione sia come comprensione del loro utilizzo ottimale continua a restare arretrato se paragonato a quello antibatterico, in cui, comunque, vi sono già alle spalle più di 70 anni di esperienza.

L'applicazione dei principi su cui si basa la terapia antivirale presenta diverse problematiche. In primo luogo, va ricordato che i virus hanno una replicazione endocellulare e spesso utilizzano enzimi, macromolecole e organuli delle cellule ospiti per la sintesi di particelle virali. Pertanto, un antivirale sicuro ed efficace deve essere in grado di discriminare con grande

precisione tra funzioni proprie delle cellule e funzioni virus-specifiche; un composto che non garantisca tale selettività, rischia di essere troppo tossico ai fini di un impiego clinico.

In secondo luogo, la ricerca di tecniche di laboratorio atte ad assistere il medico nell'utilizzo più appropriato dei farmaci antivirali sta ancora muovendo i primi passi. I test per valutare genotipicamente e fenotipicamente la resistenza ai farmaci antivirali stanno divenendo sempre più ampiamente diffusi, e le correlazioni tra i risultati di laboratorio e l'andamento clinico si fanno sempre più definite. Lo sviluppo di metodi altamente sensibili e specifici che consentono di valutare la concentrazione virale nel sangue (*carica virale*) ha assunto particolare importanza, perché permettono una stima diretta dell'effetto antivirale in corso di terapia. Inoltre, quantificare la carica virale vuol dire riconoscere, in particolari tipi di infezione, il rischio di una progressione di malattia, ma vuol dire anche selezionare quei pazienti che ricavano il massimo beneficio dalla chemioterapia antivirale. Come per qualsiasi altro test di laboratorio, i risultati ottenuti da tali test, sono ampiamente dipendenti dalle tecniche utilizzate (e verosimilmente variano con esse).

In terzo luogo, la conoscenza della farmacocinetica di alcuni agenti antivirali è ancora limitata, soprattutto nelle diverse situazioni cliniche. Test per la determinazione dei dosaggi degli antivirali, in particolare per quanto concerne la loro concentrazione all'interno delle cellule, vengono utilizzati principalmente a scopi di ricerca e non sono facilmente disponibili nella pratica clinica, così come sono in numero limitato le linee guida per definire i dosaggi ottimali, per potenziare al massimo l'attività antivirale e minimizzarne la tossicità. Pertanto, l'impiego clinico dei farmaci antivirali dev'essere accompagnato da una particolare vigilanza su possibili effetti collaterali o tossici non previsti.

In quarto luogo, è chiaro che, come in qualsiasi altro tipo di infezione, l'andamento delle malattie virali è profondamente correlato all'interazione tra il patogeno e il complesso sistema di difesa dell'ospite. La presenza o l'assenza di un'immunità preesistente e la capacità di evocare una risposta immunitaria umorale e/o cellulo-mediata sono di importanza fondamentale nell'evoluzione delle infezioni virali. Lo stato delle difese dell'ospite deve essere verificato ai fini di un impiego e di una valutazione di tali farmaci.

Da ultimo, come per qualsiasi altro tipo di terapia, l'uso ottimale dei farmaci antivirali richiede che sia stata posta una diagnosi specifica e tempestiva. Per alcune infezioni virali come l'herpes zoster, le manifestazioni cliniche sono talmente caratteristiche che la diagnosi può essere formulata semplicemente in base ai reperti clinici obiettivi. Per altre malattie virali, per esempio l'influenza A, l'informazione epidemiologica (come la documentazione di epidemie nelle comunità) può essere utilizzata per porre una diagnosi presuntiva con un alto grado di certezza. Tuttavia, per molte altre malattie virali, tra cui l'encefalite da herpes simplex, le infezioni da citomegalovirus, le retiniti e le infezioni enterovirali, la diagnosi non può essere posta con sicurezza su semplice base clinica. Per questo tipo di infezioni, è della massima importanza disporre di tecniche diagnostiche rapide. Recentemente sono stati compiuti progressi considerevoli nello sviluppo di queste tecniche e ora sono largamente disponibili per la diagnosi di numerose infezioni virali.

Nonostante le difficoltà sopra riportate, l'efficacia di molti farmaci antivirali è stata chiaramente dimostrata in studi rigorosamente condotti e controllati. I farmaci che a tutt'oggi hanno ricevuto l'autorizzazione per essere utilizzati contro le infezioni virali (escluse quelle HIV-relate) o che hanno probabilità di riceverla in un immediato futuro, saranno discussi in questo capitolo e sono riassunti nella **tabella 171-1. La terapia antiretrovirale è trattata nel capitolo 182.**

FARMACI ANTIVIRALI ATTIVI NELLE INFEZIONI RESPIRATORIE

ZANAMIVIR E OSELTAMIVIR

Lo zanamivir e l'oseltamivir sono degli inibitori dell'enzima neuroaminidasi del virus dell'influenza, enzima che gioca un ruolo cruciale nel rilascio del virus dalla cellula infetta e nella conseguente diffusione attraverso il tratto respiratorio dell'ospite. L'enzima distacca i residui terminali dell'acido sialico distruggendo così i recettori cellulari riconosciuti dalle emoagglutinine virali. Lo zanamivir e l'oseltamivir sono degli analoghi dell'acido sialico nello stato di transizione e sono degli inibitori altamente attivi e specifici della neuroaminidasi dei virus influenzali A e B. L'attività neuroaminidasica dei due farmaci è paragonabile, anche se lo zanamivir ha in vitro una attività superiore contro il virus dell'influenza B. Sia lo zanamivir che l'oseltamivir agiscono determinando un'inibizione reversibile e competitiva dei siti d'azione delle neuraminidasi dei virus influenzali A e B; hanno tuttavia anche un modesto effetto sugli enzimi cellulari dei mammiferi. Entrambi i composti si sono dimostrati attivi contro i virus dell'influenza A resistenti all'amantadina e alla rimantadina; ciò è peraltro comprensibile visto il differente meccanismo d'azione.

L'oseltamivir somministrato per via orale presenta una biodisponibilità superiore al 60% e un'emivita plasmatica di 7-9 ore. Viene escreto principalmente dai reni, senza subire alcun processo metabolico. Lo zanamivir presenta una modesta biodisponibilità orale; viene somministrato per via inalatoria, utilizzando un inalatore manuale; in questo modo, circa il 15% della dose si deposita nel tratto respiratorio inferiore e nel plasma sono riscontrabili solo basse concentrazioni del farmaco.

Lo zanamivir assunto per via inalatoria intranasale è generalmente ben tollerato, sebbene possano verificarsi esacerbazioni asmatiche. Si riscontrano invece effetti collaterali nella somministrazione orale dell'oseltamivir comprendenti nausea, disturbi gastrointestinali e, meno frequentemente, vomito; tuttavia, se il farmaco viene assunto con il cibo, la sintomatologia gastrointestinale, peraltro transitoria, tende ad attenuarsi. Recentemente sono state riportate, soprattutto in Giappone, reazioni neuropsichiatriche (delirio e autolesionismo) in bambini che assumevano l'oseltamivir.

Sia lo zanamivir che l'oseltamivir, assunti rispettivamente per via inalatoria e per os, si sono dimostrati efficaci nel trattamento dell'influenza A o B in pazienti adulti altrimenti sani: il decorso clinico è stato ridotto di 1-1,5 giorni rispetto ai gruppi placebo quando questi farmaci venivano somministrati entro 2 giorni dall'esordio dei sintomi. Una recente metanalisi di studi clinici sull'oseltamivir suggerisce che il trattamento può ridurre la probabilità di insorgenza di alcune complicanze dell'influenza sul tratto respiratorio. Lo zanamivir somministrato per via inalatoria una volta al giorno e l'oseltamivir somministrato per via orale una volta al giorno hanno un'azione profilattica efficace contro malattie associate all'influenza A e B documentate in laboratorio.

Negli studi clinici condotti fino a questo momento si osserva come l'insorgenza di virus resistenti allo zanamivir e all'oseltamivir si verifichi meno frequentemente di quanto osservato per gli adamantani. In uno studio pediatrico il 5,5% dei pazienti trattati con oseltamivir ha sviluppato resistenze isolate. Una percentuale di resistenze in qualche misura maggiore è stata osservata in Giappone in un recente studio pediatrico sull'oseltamivir. La resistenza all'azione degli inibitori della neuroaminidasi può insorgere a seguito di modificazioni nella neuroaminidasi virale o a seguito di modificazioni della emoagglutinina che la rendono più resistente all'azione della neuroaminidasi o a seguito di entrambi i meccanismi. Alcuni ceppi resistenti all'oseltamivir possono restare sensibili allo zanamivir. Dal momento che il meccanismo d'azione degli inibitori della neuroaminidasi differiscono da quelli degli adamantani (vedi oltre), lo zanamivir e l'oseltamivir sono attivi contro i ceppi dei virus dell'influenza A resistenti ad amantadina e rimantadina.

Zanamivir e oseltamivir sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il trattamento dell'influenza negli adulti e nei bambini (con più di 7 anni per lo zanamivir e con più di un anno per l'oseltamivir) che siano sintomatici da non più di 2 giorni. L'oseltamivir è approvato per la profilassi dell'influenza in soggetti con più di 1 anno di età e lo zanamivir per quelli con più di 5 anni di età (Tab. 171-1).

AMANTADINA E RIMANTADINA

L'amantadina e il composto strettamente correlato rimantadina sono amine primarie simmetriche dotate di attività antivirale limitata al virus influenzale di tipo A. È stato dimostrato che l'amantadina e la rimantadina sono efficaci nel trattamento e nella profilassi delle infezioni da virus dell'influenza A negli adulti con più di 40 anni. Elevate percentuali di resistenza a questi farmaci sono state osservate tra i virus influenzali A/H3N2 nelle stagioni influenzali 2005-2006 e 2006-2007. Per questo motivo questi agenti non sono più raccomandati a meno che si conosca la sensibilità degli isolati individuali di virus dell'influenza A, nel qual caso il loro uso può essere preso in considerazione. L'amantadina e la rimantadina agiscono inibendo il canale ionico della proteina di matrice M2 del virus dell'influenza A, da cui dipende il meccanismo dell'assemblaggio virale. La sostituzione di un singolo aminoacido in un punto critico all'interno della proteina M2, può produrre un virus dotato di resistenza all'amantadina e alla rimantadina.

Studi su vasta scala hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci nella profilassi dell'influenza A in giovani adulti; una casistica meno ampia ha confermato questi dati anche nei bambini e negli anziani. In questi studi furono osservate percentuali di efficacia del 55-80% nella prevenzione di sindromi simil-influenzali e percentuali ancora più alte furono segnalate quando si teneva conto solo dei casi di malattia da virus dell'influenza A. L'amantadina e la rimantadina sono inoltre risultate efficaci nel trattamento dell'influenza A in studi condotti per lo più su giovani adulti e in minor misura su bambini. La somministrazione di queste sostanze en-

TABELLA 171-1 CHEMIOTERAPIA E CHEMIOPROFILASSI ANTIVIRALE

Infezione	Farmaco antivirale	Somministrazione	Dosaggio	Commento
Influenza A e B				
Profilassi	Oseltamivir	Orale	Adulti: 75 mg/die Bambini >1 anno: 30-75 mg/die in base al peso	La profilassi deve essere continuata per tutta la durata dell'epidemia e può essere somministrata contemporaneamente con il vaccino inattivato.
	Zanamivir	Inalato oralmente	Adulti e nei bambini ≥5 anni: 10 mg/die	A meno che non sia nota la sensibilità degli isolati, l'amantadina e la rimantadina non sono raccomandate né per la profilassi né per la terapia a causa delle elevate percentuali di resistenza dei ceppi di virus influenzali A/H3N2 dalla stagione 2005-2006
	Amantadina[a] o rimantadina[a]	Orale	Adulti: 200 mg/die Bambini 1-9 anni: 5 mg/kg/die (dose massima, 150 mg/die)	
Trattamento	Oseltamivir	Orale	Adulti: 75 mg due volte al giorno per 5 giorni Bambini 1-12 anni: 30-75 mg due volte al giorno per 5 giorni	Zanamivir e oseltamivir riducono i sintomi, rispettivamente, di 1-1,5 e 1,3 giorni, nei casi non complicati, se iniziati entro 2 giorni dall'esordio. Lo zanamivir può esacerbare il broncospasmo in pazienti asmatici. Gli effetti collaterali dell'oseltamivir, quali nausea e vomito, possono essere ridotti se somministrato con il cibo. Sia l'amantadina che la rimantadina sono ugualmente efficaci nell'influenza non complicata causata da virus suscettibili. Nessuno dei farmaci citati sopra è stato studiato in maniera approfondita nei casi complicati (per es., polmonite)
	Zanamivir	Inalato oralmente	Adulti e bambini >7 anni: 10 mg due volte al giorno per 5 giorni	
	Amantadina[a]	Orale	Adulti: 100 mg una o due volte al giorno Bambini 1-9 anni: 5 mg/kg al giorno (dose massima 150 mg/die) per 5-7 giorni	
	Rimantadina[a]	Orale	Adulti: 100 mg una o due volte al giorno per 5-7 giorni	
Infezione da VRS	Ribavirina	Aerosol a piccole particelle	Somministrazione continua di soluzione contenente 20 mg/ml, per 3-6 giorni	La ribavirina è utilizzata nei neonati e nei bambini ospedalizzati per il trattamento di polmoniti e bronchioliti da VRS
Retinite da CMV in pazienti immuno-compromessi (AIDS)	Ganciclovir	e.v.	5 mg/kg due volte al giorno per 14-21 giorni; come dose di mantenimento 5 mg/kg/die	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir sono autorizzati per il trattamento della retinopatia da CMV in pazienti con AIDS. Utilizzati anche per coliti, polmoniti e *wasting syndrome* associate a CMV nonché per prevenire la malattia da CMV nei trapiantati.
		Orale	1 g tre volte al giorno come dose di mantenimento	
	Valganciclovir	Orale	900 mg due volte al giorno per 21 giorni; quindi 900 mg/die come dose di mantenimento	Il valganciclovir ha ampiamente sostituito il ganciclovir orale ed è frequentemente utilizzato in sostituzione del ganciclovir e.v.
	Foscarnet	e.v.	60 mg/kg ogni 8 ore per 14-21 giorni; quindi 90-120 mg/kg al giorno come dose di mantenimento	Il foscarnet non è mielosoppressivo ed è attivo contro herpesvirus resistenti all'aciclovir e al ganciclovir
	Cidofovir	e.v.	5 mg/kg una volta alla settimana per 2 settimane, poi una volta a settimane alterne; somministrare con probenecid e adeguata idratazione	
	Fomivirsen	Intravitreale	330 mg al giorno 1 e 15 e a seguire 330 mg al mese come dose di mantenimento	Fomivirsen ha ridotto il rischio di progressione della retinite da CMV in pazienti in cui altri regimi erano falliti o non erano stati ben tollerati. La forma maggiore di tossicità è l'infiammazione oculare
Varicella				
Pazienti immuno-competenti	Aciclovir	Orale	20 mg/kg (dose massima 800 mg) quattro-cinque volte al giorno per 5 giorni	Il trattamento dà modesti benefici clinici quando somministrato entro 24 ore dall'inizio dell'esantema
Pazienti immuno-compromessi	Aciclovir	e.v.	10 mg/kg ogni 8 ore per 7 giorni	Il passaggio al valaciclovir orale può essere preso in considerazione una volta che la febbre sia calata e non vi sia segno di coinvolgimento viscerale
Encefalite da herpes simplex	Aciclovir	e.v.	10 mg/kg ogni 8 ore per 14-21 giorni	I risultati sono ottimali quando la terapia viene iniziata precocemente. Alcuni specialisti consigliano una terapia di 21 giorni per prevenire ricadute
Herpes simplex neonatale	Aciclovir	e.v.	10 mg/kg ogni 8 ore per 14-21 giorni	Una grave morbilità è frequente nonostante la terapia. Prolungate somministrazioni orali di aciclovir dopo l'iniziale terapia e.v. sono state proposte per evitare sequele a lungo termine associate a recidive cutanee da infezione da HSV
Herpes simplex genitale				
Prima infezione (trattamento)	Aciclovir	e.v.	5 mg/kg ogni 8 ore per 5-10 giorni	La terapia e.v. è preferibile nei casi gravi che comportino l'ospedalizzazione o nei casi con complicanze neurologiche
	Aciclovir	Orale	200 mg cinque volte al giorno per 10 giorni	La terapia orale è preferita nei pazienti le cui condizioni non necessitano di ricovero ospedaliero. Deve essere garantita un'adeguata idratazione
	Aciclovir	Uso topico	Pomata al 5%; 4-6 applicazioni al giorno per 7-10 giorni	L'uso topico, ampiamente soppiantato dalla terapia orale, può sostituire la somministrazione sistemica nelle donne in gravidanza. Non si hanno sintomi sistemici e manifestazioni sulle aree non trattate
	Valaciclovir	Orale	1 g due volte al giorno per 10 giorni	Il valaciclovir sembra essere efficace quanto l'aciclovir ma può essere somministrato meno frequentemente
	Famciclovir	Orale	250 mg tre volte al giorno per 5-10 giorni[b]	Il famciclovir ha un'efficacia simile all'aciclovir
Recidive (trattamento)	Aciclovir	Orale	200 mg cinque volte al giorno per 5 giorni	L'effetto clinico è modesto ed è maggiore se la terapia viene iniziata precocemente. Il trattamento non modifica la frequenza delle recidive
	Famciclovir	Orale	1000 mg due volte al giorno per 1 giorno	
	Valaciclovir	Orale	500 mg due volte al giorno per 3 giorni	

(*Segue*)

Infezione	Farmaco antivirale	Somministrazione	Dosaggio	Commento
Recidive (soppressione)	Aciclovir	Orale	400 mg due volte al giorno per ≥ 12 mesi	La terapia soppressiva è consigliata solo per pazienti con almeno 6-10 recidive all'anno. Occasionalmente possono verificarsi riacutizzazioni con eliminazione asintomatica del virus. La necessità di terapia soppressiva dovrebbe essere rivalutata dopo un anno. La soppressione con valaciclovir riduce la trasmissione dell'HSV genitale in coppie discordanti
	Valaciclovir	Orale	500-1000 mg/die	
	Famciclovir	Orale	125-250 mg due volte al giorno	
Herpes simplex mucocutaneo in pazienti immunocompromessi				
Trattamento	Aciclovir	e.v.	5 mg/kg ogni 8 ore per 7 giorni	La scelta del trattamento e.v. o orale dipende dalla gravità dell'infezione a dalla capacità del paziente di assumere il farmaco per via orale. Il trattamento orale ed e.v. ha soppiantato la terapia locale eccetto nelle lesioni minime facilmente aggredibili. Contro i virus aciclovir-resistenti si usa il foscarnet
		Orale	400 mg cinque volte al giorno per 10 giorni	
		Uso topico	Pomata al 5%; 4-6 applicazioni al giorno per 7 giorni o fino alla guarigione	
	Valaciclovir	Orale	1 g tre volte al giorno per 7 giorni[b]	
	Famciclovir	Orale	500 mg due volte al giorno per 4 giorni[c]	
Prevenzione delle recidive durante intensa immunosoppressione	Aciclovir	Orale	200 mg due volte al giorno	Il trattamento è somministrato durante i periodi di prevedibile intensa immunosoppressione – per es., durante chemioterapia antitumorale o dopo trapianti – ed è di solito continuato per 2-3 mesi
		e.v.	5 mg/kg ogni 12 ore	
	Valaciclovir	Orale	1 g tre volte al giorno[b]	
	Famciclovir	Orale	500 mg due volte al giorno[b]	
Herpes simplex orolabiale (recidive)	Penciclovir	Uso topico	Crema all'1% applicata ogni 2 ore durante le ore del giorno per 4 giorni	Il trattamento abbrevia i tempi di guarigione e i sintomi di 0,5-1 giorno (rispetto al placebo)
	Valaciclovir	Orale	2 g ogni 12 ore per 1 giorno	La terapia iniziata all'esordio dei sintomi riduce la durata della malattia di 1 giorno
	Famciclovir[b]	Orale	500 mg tre volte al giorno per 5 giorni	La terapia iniziata 48 ore dopo l'esposizione a raggi UV riduce il tempo di guarigione di 2 giorni
	Docosonal[d]	Uso topico	Crema al 10% cinque volte al giorno fino alla guarigione	L'applicazione all'esordio dei sintomi riduce il tempo di guarigione di 1 giorno
Cheratite da herpes simplex	Trifluridina	Uso topico	1 goccia di soluzione oftalmica all'1% ogni 2 ore, durante il giorno (dose massima, 9 gocce al giorno)	La terapia dovrebbe essere intrapresa dopo consultazione con un oculista
	Vidarabina	Uso topico	Pomata oftalmica al 3% cinque volte al giorno	
Herpes zoster				
Paziente immunocompetente	Valaciclovir	Orale	1 g tre volte al giorno per 7 giorni	Il valaciclovir può risultare più efficace dell'aciclovir nell'alleviare i dolori; sulle lesioni cutanee ha effetto simile e dovrebbe essere somministrato entro 72 ore dall'insorgenza dell'esantema
	Famciclovir	Orale	500 mg ogni 8 ore per 7 giorni	La durata della nevralgia posterpetica è più breve rispetto al placebo. In studi comparativi il famciclovir mostra un'efficacia in tutto simile a quella dell'aciclovir. Dovrebbe essere somministrato entro 72 ore dall'insorgenza dell'esantema
	Aciclovir	Orale	800 mg cinque volte al giorno per 7-10 giorni	L'aciclovir determina una più rapida risoluzione delle lesioni cutanee rispetto al placebo con miglioramento dei sintomi acuti se somministrato entro 72 ore dall'insorgenza. Combinato con dosi a scalare di prednisone, l'aciclovir migliora la qualità dei risultati
Paziente immunocompromesso	Aciclovir	e.v.	10 mg/kg ogni 8 ore per 7 giorni	Efficace nello zoster localizzato soprattutto quando il trattamento viene iniziato precocemente. Il foscarnet può essere usato per le infezioni da VZV resistenti all'aciclovir
		Orale	800 mg cinque volte al giorno per 7 giorni	
	Famciclovir	Orale	500 mg tre volte al giorno per 10 giorni[b]	
Herpes zoster oftalmico	Aciclovir	Orale	600 mg cinque volte al giorno per 10 giorni	Il trattamento riduce le complicanze oculari, incluse la cheratite e l'uveite
Condiloma acuminato	IFNα2b	Intralesionale	1 milione di unità per lesione verrucosa (massimo 5) tre volte alla settimana per 3 settimane	Il trattamento intralesionale determina frequentemente la regressione delle lesioni verrucose che spesso, tuttavia, recidivano. La somministrazione parenterale può essere utile se le lesioni sono numerose
	IFNαn3	Intralesionale	250 000 unità per lesione verrucosa (massimo 10) due volte alla settimana per più di 8 settimane	
Epatite cronica B	IFNα2b	s.c. o i.m.	5 milioni di unità al giorno o 10 milioni di unità tre volte a settimana per 16-24 settimane	HBeAg e il DNA del virus dell'epatite B scompaiono nel 33-37% dei casi. È stato riscontrato inoltre miglioramento dal punto di vista istopatologico
	IFNα2a pegilato	s.c.	180 μg/settimana per 48 settimane	L'HBeAg e il DNA del virus scompaiono nel 32-43% dei casi
	Lamivudina	Orale	100 mg/die per 12-18 mesi; 150 mg due volte al giorno come parte della terapia per HIV	Efficacia simile a quella dell'IFN, ma la lamivudina è meglio tollerata. Sviluppa resistenza nel 24% dei pazienti trattati quando viene usata in monoterapia per 1 anno
	Adefovir dipivoxil	Orale	10 mg/die per 48 mesi	Un ritorno alla norma dei livelli di ALT è documentato nel 48-72% dei pazienti trattati e un miglioramento dell'istologia epatica nel 53-64%. L'adefovir è efficace nell'epatite B resistente alla lamivudina. Va monitorata la funzionalità renale

(Segue)

TABELLA 171-1 CHEMIOTERAPIA E CHEMIOPROFILASSI ANTIVIRALE (CONTINUA)

Infezione	Farmaco antivirale	Somministrazione	Dosaggio	Commento
	Entecavir	Orale	0,5 mg al giorno per 48 settimane (1 mg/die se l'HBV è resistente alla lamivudina)	Un ritorno alla norma dei livelli di ALT è documentato nel 68-78% dei pazienti trattati e la scomparsa di HBeAg nel 21%. L'entecavir è attivo contro HBV resistente alla lamivudina
	Telbivudina	Orale	600 mg al giorno per 52 settimane	Una riduzione dell'HBV-DNA superiore a 5 $\log_{10}$ copie/ml associato sia alla normalizzazione di ALT che alla perdita di HBeAg nel siero è documentata nel 75% dei pazienti trattati. Possibile lo sviluppo di miopatia
Epatite cronica C	IFNα2a o IFNα2b	s.c. o i.m.	3 milioni di unità tre volte a settimana per 12-18 mesi	Un ritorno alla norma dei livelli di ALT è documentato nel 54% dei casi ma è mantenuto solo nel 28% . È stato inoltre riscontrato un miglioramento del fegato dal punto di vista istopatologico
	IFNα2b/ribavirina	s.c. o i.m. (IFN)/orale (ribavirina)	3 milioni di unità tre volte a settimana (IFN)/1000-1200 mg/die (ribavirina) per 6-12 mesi	La terapia combinata ha portato a un più elevato mantenimento di risposte positive (40-50% dei casi)
	IFNα2b pegilato	s.c.	1 μg/kg alla settimana per 12-24 mesi	La più lenta clearance dell'IFN pegilato rispetto agli IFN standard permette la somministrazione una volta alla settimana. La formulazione pegilata sembra superiore agli IFN standard in termini di tollerabilità e di efficacia sia in monoterapia che in combinazione con ribavirina. Una risposta virologica sostenuta è osservata nel 42-46% dei pazienti con genotipo 1 e nel 76-82% di quelli con genotipo 2 o 3
	IFNα2a pegilato	s.c.	180 μg alla settimana per 12-24 mesi	
	IFNα2b pegilato/ ribavirina	s.c. (IFN)/orale (ribavirina)	1,5 μg/kg alla settimana (IFN) /800-1200 mg/die (ribavirina)[d] per 24-48 mesi	
	IFNα2a pegilato/ ribavirina	s.c. (IFN)/orale (ribavirina)	180 μg alla settimana (IFN) /800-1200 mg/die (ribavirina) per 24-48 mesi	
	IFN alfacon	s.c.	9-15 μg tre volte a settimana per 6-12 mesi	Dosi di 9-15 μg sono equivalenti a dosi di IFNα2a o IFNα2b di 3 milioni di unità e 5 milioni di unità, rispettivamente
Epatite cronica D	IFNα2a o IFNα2b	s.c. o i.m.	9 milioni di unità tre volte alla settimana per 12 mesi	L'efficacia complessiva del regime ottimale e la durata della terapia non sono stati definiti con sicurezza. Di solito, i risultati non permangono una volta che la terapia viene interrotta

[a] Solo Influenza A. A meno che sia nota la sensibilità degli isolati, non sono raccomandate né per la profilassi né per la terapia a causa delle elevate percentuali di resistenza dei ceppi di virus influenzali A/H3N2 del 2005-2006.
[b] Non approvato per queste indicazioni dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA).
[c] Approvato dalla FDA per il trattamento di pazienti con infezione da HIV.
[d] Principio attivo: alcol benzilico. Disponibile senza prescrizione medica.
Abbreviazioni: CMV, citomegalovirus; HSV, herpes simplex virus; HBeAg, antigene "e" dell'epatite B; IFN, interferone; UV, ultravioletti; VRS, virus respiratorio sinciziale; VZV, virus varicella-zoster.

tro 24-72 ore dall'esordio della malattia ha comportato una riduzione della durata dei segni e dei sintomi in circa il 50% dei soggetti trattati rispetto al gruppo placebo. L'effetto si è dimostrato superiore a quello ottenuto con gli antipiretici-analgesici di più comune impiego. Riguardo alla possibile efficacia di questi due farmaci nella prevenzione o nel trattamento delle complicanze dell'influenza (per es., la polmonite), disponiamo solo di dati aneddotici.

L'amantadina e la rimantadina sono disponibili solo in preparazioni orali e sono generalmente impiegate negli adulti alla posologia di 100-200 mg/die in una o due somministrazioni. Nonostante l'analogia strutturale, la farmacocinetica dei due composti è dissimile. L'amantadina non è metabolizzata ed è escreta quasi interamente per via renale, con un'emivita di 12-17 ore e un picco di concentrazione plasmatica di 0,4 μg/ml. La rimantadina è invece in gran parte metabolizzata in derivati idrossilati e possiede un'emivita di 30 ore; solo il 30-40% di una dose somministrata per os si ritrova nelle urine. I livelli di picco plasmatico della rimantadina sono all'incirca la metà di quelli dell'amantadina, ma la rimantadina si concentra maggiormente nelle secrezioni respiratorie. A scopo profilattico, questi farmaci devono essere somministrati giornalmente durante il periodo di rischio (cioè, per la durata dell'epidemia), mentre a scopo terapeutico sono generalmente somministrati per 5-7 giorni.

Sebbene tali composti siano normalmente ben tollerati, il 5-10% dei soggetti trattati con amantadina lamenta lievi disturbi a carico del sistema nervoso centrale, consistenti soprattutto in vertigini, ansia, insonnia e difficoltà di concentrazione. Questi effetti sono rapidamente reversibili dopo l'interruzione della somministrazione del farmaco. La rimantadina, alla dose di 200 mg/die, è meglio tollerata rispetto all'amantadina; in uno studio su larga scala eseguito su giovani adulti, gli effetti collaterali tra i soggetti trattati con rimantadina non erano più frequenti rispetto a quelli verificatisi nei soggetti trattati con placebo. In pazienti trattati con amantadina sono state riportate convulsioni e peggioramento di un'insufficienza cardiaca congestizia, anche se non è stata accertata una relazione causale. La dose dell'amantadina dovrebbe essere ridotta a 100 mg/die o meno nei pazienti con insufficienza renale (cioè, con un valore di clearance della creatinina [Cr_{Cl}] inferiore a 50 ml/min) e negli anziani. La rimantadina, nei pazienti con Cr_{Cl} inferiore a10 ml/min e negli anziani è invece consigliata al dosaggio di 100 mg/die.

RIBAVIRINA

La ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico che inibisce un ampio spettro di virus a RNA e a DNA. Il suo meccanismo d'azione non è completamente chiarito e può essere diverso per differenti gruppi di virus. La ribavirina-5′-monofosfato blocca la conversione dell'inosina-5′-monofosfato in xantosina-5′-monofosfato e interferisce con la sintesi dei nucleotidi della guanina e con la sintesi sia dell'RNA che del DNA. La ribavirina-5′-monofosfato, in certi sistemi virali, inibisce anche il *capping* dell'RNA messaggero virus-specifico. In studi volti a dimostrare l'efficacia della ribavirina nel trattamento di lattanti con infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS), il composto è stato somministrato per aerosol in piccole particelle. Nei neonati con infezione da VRS trattati con ribavirina per aerosol in somministrazione continua per 3-6 giorni, la malattia e i sintomi respiratori sono migliorati più rapidamente e anche la desaturazione arteriosa di ossigeno è stata meno grave rispetto al gruppo trattato con placebo. Il farmaco ha determinato anche un miglioramento clinico nei neonati con infezione da VRS che hanno richiesto una ventilazione assistita. Rimangono invece non accertati i benefici del trattamento con ribavirina per aerosol nei bambini più grandi e negli adulti con gravi infezioni da VRS e da virus parainfluenzali, compresi i pazienti immunosoppressi e nei bambini più grandi e negli adulti con influenza A e B. Spesso nelle infezioni da VRS in pazienti immunodepressi la ribavirina viene somministrata in associazione con le immunoglobuline.

La somministrazione per via orale della ribavirina non è efficace nel trattamento dell'infezione da virus influenzale A. La sua somministrazione per via endovenosa o per via orale ha ridotto la mortalità dei pazienti con febbre di Lassa, dimostrando particolare efficacia quando somministrata entro i primi 6 giorni di malattia; è stata inoltre descritta l'efficacia clinica della ribavirina somministrata per via endovenosa nel trattamento della febbre emorragica con insufficienza renale da virus Hantaan e della febbre emorragica argentina. L'uso orale di tale farmaco è stato inoltre raccomandato per la terapia e la profilassi della febbre emorragica di Crimea-Congo. Uno studio in aperto ha suggerito che la ribavirina somministrata per via orale possa dare benefici nel trattamento dell'encefalite da virus Nipah. Negli Stati Uniti l'uso della ribavirina per via endovenosa in pazienti con sindrome polmonare da hantavirus non ha portato a sicuri benefici. L'uso orale di ribavirina riduce, inoltre, i livelli sierici della transaminasi nei pazien-

ti con epatite cronica da virus dell'epatite C (HCV); poiché questo effetto non si associa a una riduzione dei livelli sierici di HCV-RNA, il meccanismo d'azione rimane ancora da chiarire. Il farmaco esercita un effetto benefico aggiuntivo se somministrato per via orale alla dose di 800-1200 mg/die in combinazione con l'interferone (IFN) α2b o α2a (vedi oltre) e tale combinazione è stata approvata per il trattamento di pazienti con infezione cronica da HCV.

La somministrazione orale di dosi elevate di questo composto (800-1000 mg/die) è stata associata a tossicità midollare reversibile, effetto non osservato con la somministrazione per aerosol, probabilmente a causa della piccola quota di farmaco assorbita per via sistemica. Tuttavia l'utilizzo per aerosol, benché sia generalmente ben tollerato, si può occasionalmente associare a broncospasmo, esantema fugace e irritazione congiuntivale. L'uso della ribavirina per aerosol è stato autorizzato per il trattamento delle infezioni da VRS nei neonati; questo farmaco deve essere somministrato sotto stretto controllo, particolarmente nella ventilazione assistita, dove è possibile la sua precipitazione. Nel personale sanitario esposto al farmaco, è stata dimostrata una lieve tossicità, compresa l'irritazione delle vie respiratorie e degli occhi. Poiché la ribavirina è mutagena, teratogena ed embriotossica, il suo uso è controindicato in gravidanza; pertanto l'esposizione alla ribavirina per aerosol rappresenta un rischio anche per il personale sanitario in gravidanza.

FARMACI ANTIVIRALI ATTIVI NELLE INFEZIONI DA HERPES VIRUS

ACICLOVIR E VALACICLOVIR

L'aciclovir è un inbitore altamente potente e selettivo della replicazione di alcuni herpes virus, tra cui l'herpes simplex (HSV) tipo 1 e 2, il virus varicella-zoster (VZV) e il virus di Epstein Barr (EBV). È invece relativamente inefficace nel trattamento delle infezioni da citomegalovirus (CMV); tuttavia alcuni studi hanno dimostrato la sua efficacia nella prevenzione delle malattie CMV-relate nei pazienti immunosoppressi. Il valaciclovir, l'estere L-valil dell'aciclovir, è quasi totalmente convertito in aciclovir, mediante idrolisi intestinale ed epatica, dopo somministrazione orale. Questo tipo di somministrazione presenta vantaggi farmacocinetici rispetto all'aciclovir: ha una biodisponibilità orale significativamente maggiore, come risulta dalla più alta concentrazione ematica, e può essere somministrato meno frequentemente (due-tre volte al giorno invece di cinque).

L'alto grado di selettività dell'aciclovir è legato al suo meccanismo d'azione che richiede la fosforilazione del farmaco ad aciclovir monofosfato; questa si verifica in modo ottimale nelle cellule infettate da herpes virus per mezzo di una timidina chinasi virus-dipendente. Nelle cellule di mammiferi non infettate, la fosforilazione dell'aciclovir è scarsa e pertanto il farmaco si concentra nelle cellule infettate dal virus erpetico. L'aciclovir monofosfato viene poi trasformato dalle chinasi della cellula ospite in trifosfato, un potente inibitore della DNA polimerasi virale, ma con scarsi effetti su quella cellulare. L'aciclovir trifosfato può inoltre venire incorporato nel DNA virale con precoce interruzione della catena.

L'aciclovir è disponibile in commercio in formulazioni farmaceutiche per via endovenosa, orale e per uso topico, mentre il valaciclovir è disponibile solo in formulazione orale. L'aciclovir per via endovenosa ha dimostrato una notevole efficacia nel trattamento delle infezioni mucocutanee da HSV nei pazienti immunocompromessi, abbreviando i tempi di guarigione, la durata del dolore e l'eliminazione virale. Inoltre ha ridotto la frequenza di malattie da HSV se somministrato per via endovenosa profilatticamente, prima della comparsa delle lesioni, in corso di intensa immunosoppressione (come nei trapianti o durante la chemioterapia antileucemica). Dopo la sospensione della profilassi si sono manifestate recidive da HSV. L'aciclovir, sempre per via endovenosa, è stato usato con successo anche nel trattamento dell'encefalite da HSV e due studi comparativi hanno dimostrato come, in questo tipo di infezione, la sua somministrazione sia più efficace rispetto alla vidarabina (vedi oltre).

Nelle infezioni da virus della varicella zoster, occorrono dosi più elevate di aciclovir, visto che VZV è in genere meno sensibile di quanto lo sia HSV. Nei pazienti immunocompromessi con herpes zoster l'aciclovir per via endovenosa diminuisce la possibilità di disseminazione cutanea e di complicanze viscerali e, in uno studio comparativo, si è dimostrato più efficace della vidarabina. La somministrazione per via orale a dosi di 800 mg cinque volte al giorno, presenta un modesto effetto benefico sulle lesioni localizzate da herpes zoster sia nei pazienti immunocompromessi sia in quelli immunocompetenti. L'aciclovir, associato a un trattamento a scalare di prednisone è sembrato essere più efficace dell'aciclovir da solo, in termini di qualità di vita, nei pazienti con herpes zoster, immunocompetenti, con età superiore a 50 anni. Uno studio comparativo tra aciclovir (800 mg per os cinque volte al giorno) e valaciclovir (1 g per os tre volte al giorno) in pazienti immunocompetenti con herpes zoster, ha dimostrato che il valaciclovir è più efficace nella risoluzione del dolore associato a questa malattia. L'aciclovir somministrato per via orale (600 mg cinque volte al giorno), ha ridotto invece le complicanze dell'herpes zoster oftalmico in una sperimentazione controllata con placebo.

Nei pazienti immunocompetenti con varicella, la somministrazione di aciclovir entro 24 ore dall'inizio del rash alla dose di 20 mg/kg per quattro somministrazioni, fino a un massimo di 800 mg quattro volte al giorno nei bambini e cinque volte al giorno negli adulti, consente di ottenere un modesto miglioramento clinico generale. L'aciclovir per via endovenosa viene riportato come efficace nel trattamento della varicella nei bambini immunocompromessi.

L'impiego più diffuso dell'aciclovir riguarda la terapia delle infezioni genitali da herpes simplex. Il preparato per via endovenosa come quello per via orale di aciclovir e il preparato per via orale di valaciclovir, quando impiegati nel trattamento delle infezioni genitali da HSV primarie, hanno ridotto la durata dei sintomi e l'eliminazione virale accelerando la guarigione. L'aciclovir e il valaciclovir orale possiedono inoltre una modesta efficacia anche nella terapia delle infezioni genitali ricorrenti da HSV. Tuttavia, il trattamento di una prima infezione o di una recidiva non riduce la frequenza di recidive, e ciò indica che l'aciclovir è inefficace nell'eradicare l'infezione latente. La somministrazione cronica di aciclovir orale per un periodo compreso tra 1 e 6 anni, o del valaciclovir per 1 anno, ha ridotto notevolmente la frequenza di recidive durante la terapia, sebbene le lesioni siano ricomparse dopo la sospensione del farmaco. In uno studio il trattamento soppressivo con valaciclovir (500 mg una volta al giorno per 8 mesi) ha ridotto la trasmissione dell'infezione genitale da HSV-2 del 50% in coppie discordanti. Un effetto modesto sull'herpes labiale (per es., riduzione di un giorno nella durata della malattia) si è registrato quando il valaciclovir è stato somministrato alla comparsa delle prime lesioni alla dose di 2 g ogni 12 ore per un giorno . Nei malati di AIDS la somministrazione cronica di aciclovir è stata associata allo sviluppo di ceppi resistenti all'azione del farmaco e a conseguenti insuccessi clinici. Il meccanismo di resistenza più comune è rappresentato da un deficit di timidina chinasi indotto dal virus. Pazienti con infezione da HSV e VZV resistenti all'aciclovir rispondono spesso al foscarnet.

La disponibilità delle formulazioni per via endovenosa e orale ha ridotto a poche indicazioni l'impiego dell'aciclovir topico, sebbene questo trattamento abbia dimostrato una certa efficacia nelle infezioni primarie da herpes genitale e nelle infezioni mucocutanee da HSV dei pazienti immunocompromessi.

L'aciclovir è assai ben tollerato e generalmente privo di tossicità. L'effetto indesiderato che più frequentemente può verificarsi è un'alterazione della funzionalità renale, per lo più legata alla cristallizzazione del farmaco a causa di un'infusione troppo rapida o a un'insufficiente idratazione del soggetto. Disturbi a carico del sistema nervoso centrale, come letargia e tremori, sono stati segnalati principalmente in pazienti immunodepressi. Rimane tuttavia poco chiaro se questi disturbi siano da imputare all'aciclovir oppure alla concomitante somministrazione di altri farmaci o all'infezione di base. L'aciclovir, nella sua forma non metabolizzata, viene eliminato principalmente dal rene, sia per filtrazione glomerulare che per secrezione tubulare. Il 15% circa della dose viene invece metabolizzato a 9-[(carbossimetossi)metil]guanina o ad altri metaboliti minori. Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min per 1,73 m^2, è opportuna una riduzione della posologia. Nell'adulto normale l'emivita del farmaco è all'incirca di tre ore e il picco di concentrazione plasmatica che si ottiene dopo un'infusione di un'ora di una dose pari a 5 mg/kg è di 9,8 μg/ml. Nell'assunzione orale viene assorbito circa il 22% e il picco di concentrazione plasmatica dopo una somministrazione di 200 mg, varia da 0,3 a 0,9 μg/ml. L'aciclovir penetra relativamente bene nel liquido cerebrospinale, con concentrazioni liquorali che si avvicinano alla metà di quelle ottenute nel plasma.

Ad alte dosi l'aciclovir causa rotture dei cromosomi, ma la somministrazione a donne in gravidanza non è stata associata a malformazioni congenite. Tuttavia, in questi casi, prima del suo utilizzo, deve essere valutato attentamente il rapporto rischio-beneficio.

Il valaciclovir possiede una più elevata biodisponibilità rispetto all'aciclovir (dalle tre alle cinque volte). Somministrato per via orale alla dose di 1 g tre volte al giorno, mostra una farmacocinetica paragonabile a quella dell'aciclovir somministrato alla dose di 5 mg/kg per via endovenosa ogni 8 ore. I profili di tollerabilità del valaciclovir e dell'aciclovir sono molto simili, sebbene siano stati riportati casi di sindrome emolitico-uremica e di porpora trombotica trombocitopenica dopo somministrazione di valaciclovir ad alte dosi (8 g/die) nei pazienti immunocompromessi. Il valaciclovir è stato approvato, nei soggetti adulti immunocompetenti, per il tratta-

mento dell'herpes zoster, per il primo episodio di herpes genitale e per le forme recidivanti. Inoltre è stato approvato anche per la terapia soppressiva dell'herpes genitale. Sebbene non sia stato così ampiamente studiato in altre infezioni da herpes virus, in considerazione del suo superiore profilo farmacocinetico e del semplice schema posologico, molti medici utilizzano il valaciclovir al posto dell'aciclovir orale anche in situazioni cliniche per le quali solo quest'ultimo ha ottenuto l'approvazione.

CIDOFOVIR

Il cidofovir è un nucleotide fosfonato analogo della citosina. Viene prevalentemente usato nelle infezioni da CMV, soprattutto nelle retiniti, ma è efficace anche contro un vasto spettro di herpes virus, incluso HSV, l'herpes virus umano (HHV) di tipo 6 e di tipo 8 e alcuni altri virus a DNA, come i poliomavirus, i papillomavirus, gli adenovirus e i poxvirus, tra cui il virus del vaiolo. Il cidofovir non richiede una fosforilazione iniziale da parte di una chinasi indotta dal virus; il farmaco viene infatti fosforilato da enzimi della cellula ospite a cidofovir difosfato, che è un inibitore competitivo della DNA polimerasi virale e, in misura minore, della DNA polimerasi della cellula ospite. L'incorporazione del cidofovir difosfato rallenta o blocca l'allungamento della catena di DNA nascente. Il cidofovir è attivo contro gli HSV isolati resistenti all'aciclovir per l'assenza o un'alterazione della timidina chinasi e contro i CMV isolati resistenti al ganciclovir per una mutazione dell'UL97 fosfotransferasi. Cidofovir è di solito attivo contro i CMV resistenti al foscarnet, sebbene sia stata descritta una resistenza crociata sia con il foscarnet che con il ganciclovir.

Il cidofovir ha una scarsa biodisponibilità orale e viene quindi somministrato per via endovenosa. Viene escreto principalmente per via renale e ha un'emivita plasmatica di 2,6 ore. Il fatto che l'emivita intracellulare del cidofovir difosfato sia superiore a 48 ore è alla base del regime terapeutico che raccomanda 5 mg/kg una volta alla settimana per le prime due settimane e successivamente 5 mg/kg ogni 2 settimane. Il principale effetto collaterale del cidofovir è il danno ai tubuli prossimali del rene, rivelato dalla comparsa di proteinuria e dagli elevati livelli di creatininemia. Il rischio di nefrotossicità può essere ridotto da un'adeguata idratazione salina e dalla concomitante somministrazione di probenecid. Possono inoltre manifestarsi neutropenia, esantema cutaneo e disturbi gastrointestinali.

Il cidofovir per via endovenosa è stato approvato per il trattamento della retinite da CMV in pazienti con AIDS intolleranti al ganciclovir o al foscarnet o in cui questi farmaci abbiano fallito. In uno studio controllato, un dosaggio di mantenimento di 5 mg/kg a settimana, somministrato a pazienti con AIDS, è risultato più efficace rispetto al dosaggio di 3 mg/kg nel ridurre la progressione della retinite da CMV. Il cidofovir endovena viene riportato, in segnalazioni aneddotiche, come efficace nel trattamento delle infezioni mucocutanee da HSV resistenti all'aciclovir. Analogamente, la somministrazione topica è risultata efficace in queste stesse infezioni nei pazienti HIV-positivi. Il farmaco è inoltre in corso di valutazione per il trattamento dei condilomi anogenitali. È stato descritto un uso aneddotico del cidofovir somministrato per via endovenosa in pazienti immunodepressi con infezioni disseminate da adenovirus, ma la sua eventuale efficacia non è dimostrata. Una formulazione oftalmica è in corso di sperimentazione per il trattamento della cherato-congiuntivite adenovirale. Il cidofovir intravitreale è stato invece utilizzato nelle retiniti da CMV, ma si associa a una significativa tossicità.

FOMIVIRSEN

Il fomivirsen è il primo oligonucleotide antisenso approvato dalla FDA per la terapia nell'uomo. È un composto oligonucleotidico fosforotioato di 21 nucleotidi che inibisce la replicazione del CMV interagendo con il suo RNA messaggero. Fomivirsen è complementare all'RNA trascritto dalla regione del gene immediato precoce 2 (IE2) del CMV, che codifica per proteine che regolano l'espressione dei geni virali. Oltre a questo meccanismo d'azione legato alla sua struttura antisenso, il fomivirsen è in grado di inibire l'adsorbimento alle cellule da parte dei virus così come la stessa replicazione virale. Questo farmaco è attivo contro CMV resistenti agli analoghi nucleosidici o nucleotidici, come ganciclovir, foscarnet o cidofovir; ciò del resto è comprensibile visto il differente meccanismo d'azione.

Il fomivirsen è stato approvato per l'uso intravitreale nel trattamento delle retiniti da CMV nei pazienti con AIDS che abbiano fallito con altre terapie o siano risultati intolleranti: la somministrazione di 330 mg per due volte a distanza di due settimane, seguita da cicli di matenimento di 330 mg al mese, ha ridotto in maniera significativa la progressione della retinite. L'effetto collaterale principale è l'infiammazione dell'occhio, compresa la vitreite e l'irite, che generalmente regredisce con l'applicazione topica di glucocorticoidi.

GANCICLOVIR E VALGANCICLOVIR

Il ganciclovir è un analogo dell'aciclovir efficace contro HSV e VZV, ma marcatamente più attivo dell'aciclovir contro le infezioni da CMV. Il ganciclovir trifosfato inibisce la DNA polimerasi del CMV e può essere incorporato nel DNA di questo virus, con conseguente blocco dell'allungamento della catena. Nelle cellule infettate da HSV e VZV, il ganciclovir viene fosforilato da una timidina chinasi virale; lo stesso accade nelle infezioni da CMV in cui viene fosforilato da una chinasi, sempre virale, codificata dal gene UL97. La concentrazione del ganciclovir trifosfato nelle cellule infettate da CMV è dieci volte superiore rispetto a quella delle cellule non infettate. Il farmaco è approvato per il trattamento della retinite da CMV nei soggetti immunodepressi e per la prevenzione della malattia da CMV nei pazienti trapiantati. Inoltre, viene ampiamente utilizzato in numerose sindromi associate all'infezione da citomegalovirus: polmoniti, infezioni esofagee, gastriche e intestinali, epatiti e *wasting syndrome*.

Il ganciclovir è disponibile sia per uso orale che endovenoso. Dal momento che la sua biodisponibilità dopo somministrazione orale è piuttosto bassa (5-9%), la posologia, utilizzando questa via di somministrazione, è di 1 g tre volte al giorno. Il ganciclovir orale è stato ampiamente sostituito dal valganciclovir, che rappresenta il L-valil estere del ganciclovir. Il valganciclovir è bene assorbito dopo somministrazione orale, con una biodisponibilità del 60%, ed è rapidamente idrolizzato a ganciclovir a livello intestinale ed epatico. L'area sotto la curva con una dose di 900 mg è equivalente a quella che si ottiene con il ganciclovir alla dose di 5 mg/kg per via endovenosa, anche se il picco della concentrazione sierica di valganciclovir è ridotto di circa il 40%. L'emivita plasmatica è di circa 3,5 ore per il ganciclovir e.v. e di 4 ore per il valganciclovir per os. Il ganciclovir è eliminato principalmente dal rene in forma non metabolizzata e il suo dosaggio va ridotto in caso di insufficienza renale. La dose più comunemente utilizzata per la terapia endovenosa iniziale è di 5 mg/kg ogni 12 ore per 14-21 giorni; tale regime è seguito da una terapia di mantenimento con una dose di 5 mg/kg tutti i giorni o cinque giorni alla settimana. Per la terapia orale con valganciclovir la dose è di 900 mg due volte al giorno per 21 giorni, seguiti da 900 mg/die per il mantenimento, con aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale. In caso di retinite da CMV, il ganciclovir viene somministrato anche all'interno dell'occhio per iniezione intravitreale o per impianto intraoculare.

Il ganciclovir, nei soggetti con trapianto d'organo o di midollo osseo, è efficace come profilassi delle patologie CMV-correlate. La somministrazione orale profilattica in pazienti con AIDS e conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 100/μl si è dimostrata efficace nel prevenire la retinite da CMV. D'altra parte, i benefici a lungo termine di questo uso profilattico non sono ancora stati accertati e gli esperti per lo più non raccomandano l'uso del ganciclovir per os per tale scopo. Come già menzionato, il valganciclovir ha sostituito il ganciclovir orale nei casi in cui sono possibili la profilassi o la terapia per via orale.

La somministrazione di ganciclovir è stata associata a una significativa tossicità midollare, soprattutto a neutropenia: ciò causa inevitabilmente la limitazione del suo uso in molti pazienti. Questo effetto collaterale nel caso di insufficienza renale viene potenziato dalla somministrazione contemporanea di altri agenti mielotossici, come per esempio la zidovudina.

In alcuni ceppi di CMV isolati da pazienti per lo più affetti da AIDS, trattati con ganciclovir, è stato dimostrato lo sviluppo di resistenza. Questa sembra essere associata a una mutazione a carico del gene UL97 o della DNA polimerasi. I ceppi di CMV resistenti al ganciclovir sono solitamente sensibili al foscarnet (vedi oltre).

FAMCICLOVIR E PENCICLOVIR

Il famciclovir è il diacetil, 6-desossiestere dell'analogo della guanosina penciclovir. Viene assorbito bene per via orale, con una biodisponibilità del 77%, e viene rapidamente convertito a penciclovir nell'intestino e nel fegato dopo una reazione di deacetilazione e ossidazione. Lo spettro di attività e il meccanismo d'azione del penciclovir sono molto simili a quelli dell'aciclovir, per cui il farmaco non è generalmente attivo contro i virus aciclovir-resistenti. Alcuni virus resistenti all'azione dell'aciclovir con alterazioni della timidina-chinasi o della specificità del substrato della DNA polimerasi possono essere sensibili al penciclovir. Questo farmaco viene inizialmente fosforilato da una timidina chinasi virale e successivamente da chinasi cellulari che portano alla formazione di penciclovir trifosfato, molecola in grado di inibire la DNA polimerasi di HSV-1, HSV-2, VZV e il virus dell'epatite B. L'emivita sierica del penciclovir è di circa 2 ore, ma la concentrazione intracellulare del farmaco nella forma trifosfato si dimezza dopo 7-20 ore, cioè dopo un periodo di tempo molto più lungo della corrispondente emivita dell'aciclovir trifosfato. Ciò è alla base di uno schema di dosaggio meno frequente (due volte al giorno) per il famciclovir rispetto all'aciclovir.

Il penciclovir viene eliminato principalmente nell'urina sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione tubulare; il dosaggio usualmente raccomandato dovrebbe essere modificato in caso di insufficienza renale.

Studi clinici condotti su soggetti adulti immunocompetenti con herpes zoster hanno dimostrato la superiorità del famciclovir rispetto al placebo nel favorire la guarigione delle lesioni cutanee, nel diminuire il rilascio del virus e nel ridurre la durata della nevralgia posterpetica. Inoltre il famciclovir alla base di 500 mg ogni 8 ore è risultato attivo almeno quanto l'aciclovir somministrato per via orale alla dose di 800 mg cinque volte al giorno; si è dimostrato inoltre efficace nel trattamento dell'herpes zoster nei pazienti immunosoppressi. Studi clinici hanno evidenziato la sua efficacia nella soppressione delle infezioni genitali da HSV fino a 1 anno e nel trattamento dell'herpes genitale all'esordio o recidivante. Il composto è attivo anche nelle infezioni mucocutanee da HSV nei pazienti HIV-positivi. L'applicazione di crema di penciclovir all'1% riduce la durata dei segni e dei sintomi dell'herpes labiale nei pazienti immunocompetenti (da 0,5 a 1 giorno) ed è stato approvato per questo uso dalla FDA. Il famciclovir è generalmente ben tollerato; occasionalmente vengono riportate: cefalea, nausea e diarrea, ma con una frequenza simile ai gruppi placebo. La somministrazione di alte dosi di famciclovir per due anni è stata associata a un'aumentata incidenza dell'adenocarcinoma mammario nelle femmine di ratto, ma il significato clinico di questa osservazione nell'uomo non è ancora chiarito.

FOSCARNET

Il foscarnet (acido fosfonoformico) è un composto contenente pirofosfato che inibisce fortemente la replicazione degli herpes virus, compreso il CMV. Questo farmaco, a concentrazioni che hanno un effetto minimo sulle polimerasi cellulari, inibisce la DNA polimerasi virale a livello del sito di legame con il pirofosfato. Per esplicare la sua attività antivirale, il foscarnet non richiede la fosforilazione e, pertanto, è attivo contro i ceppi isolati di HSV e VZV resistenti all'aciclovir per mutazioni a carico della timidina chinasi, così come è in grado di agire contro la maggior parte dei ceppi CMV resistenti al ganciclovir. Tale composto è attivo anche nell'inibire la trascrittasi inversa del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ed è dotato di attività antivirale anti-HIV anche in vivo.

Il foscarnet è poco solubile e deve essere somministrato per via endovenosa in soluzione diluita nell'arco di 1-2 ore. L'emivita plasmatica è di 3-5 ore e aumenta con il decrescere della funzionalità renale, dato che la sua escrezione avviene principalmente attraverso il rene. Sembra che il farmaco possa depositarsi a livello osseo e rimanervi anche per mesi, in concentrazioni variabili dal 10 al 28% della dose somministrata. La dose iniziale standard è di 60 mg/kg ogni 8 ore per 14-21 giorni, seguita da una dose giornaliera di mantenimento di 90-120 mg/kg.

L'uso di foscarnet è stato approvato per il trattamento della retinite da CMV nei pazienti con AIDS e nelle infezioni mucocutanee da HSV aciclovir-resistenti. In uno studio comparativo nel trattamento della retinite da CMV, ha dimostrato di possedere un'efficacia simile a quella del ganciclovir; inoltre, presenta il vantaggio di essere associato a una più lunga sopravvivenza dei pazienti, probabilmente per la sua attività anti-HIV. Il foscarnet è stato impiegato anche per via intraoculare nel trattamento della retinite da CMV. È stato utilizzato anche nel trattamento delle infezioni da ceppi di HSV e VZV resistenti all'aciclovir e di CMV resistenti al ganciclovir. Va comunque detto che in pazienti trattati con foscarnet sono stati isolati ceppi di CMV resistenti al farmaco. Il foscarnet è stato anche impiegato nel trattamento delle infezioni da HHV-6 in pazienti immunodepressi.

Il più grave effetto collaterale associato alla terapia con foscarnet è il danno a livello renale. Soprattutto durante le fasi iniziali del trattamento è pertanto d'obbligo monitorare attentamente la funzionalità renale. Dal momento che il foscarnet può legarsi agli ioni bivalenti, durante la terapia può svilupparsi ipocalcemia, ipomagnesemia, ipokaliemia e ipo- o iperfosfatemia. Una sufficiente idratazione del paziente e l'infusione lenta riducono il rischio di nefrotossicità e di alterazioni elettrolitiche. Poiché il foscarnet non è generalmente mielotossico, anche se sono state documentate alterazioni ematologiche (più comunemente anemia), può essere somministrato contemporaneamente a farmaci mielotossici come la ZDV.

TRIFLUORIDINA

La trifluoridina è un nucleoside pirimidinico attivo contro HSV-1, HSV-2 e CMV. La trifluoridina monofosfato inibisce, in maniera irreversibile, la timidilato sintetasi, mentre la sua forma trifosfato inibisce la DNA polimerasi virale e, sebbene con minore efficacia, anche la DNA polimerasi cellulare. A causa della sua tossicità sistemica, l'uso del farmaco è limitato alla somministrazione topica. La trifluoridina è tuttavia approvata per il trattamento della cheratite erpetica in quanto, in studi clinici controllati, è stata dimostrata un'efficacia superiore a quella della idoxuridina (applicazione topica) e paragonabile a quella della vidarabina, sempre utilizzata per via topica. Il farmaco ha dimostrato efficacia anche in pazienti che non avevano risposto alla idoxuridina e alla vidarabina. L'applicazione topica ha dato buoni risultati in qualche caso di infezione mucocutanea da ceppi di HSV resistenti all'aciclovir.

VIDARABINA

La vidarabina è un analogo purinico con attività antivirale contro HSV-1, HSV-2, VZV e EBV. Il farmaco inibisce la sintesi di DNA virale attraverso il suo metabolita trifosfato, ma il meccanismo molecolare con cui agisce non è noto in dettaglio. La somministrazione endovenosa di vidarabina si è dimostrata efficace nel trattamento dell'encefalite da herpes simplex, nelle infezioni mucocutanee da HSV, nell'herpes zoster in pazienti immunocompromessi e nelle infezioni neonatali da HSV. Il suo uso è stato soppiantato dall'aciclovir endovenoso che è più efficace e più facile da somministrare. La produzione della preparazione endovenosa è stata sospesa, ma la vidarabina è disponibile sotto forma di pomata oftalmica, efficace nel trattamento delle cheratiti da HSV.

FARMACI VIRALI ATTIVI CONTRO I VIRUS DELL'EPATITE

LAMIVUDINA

La lamivudina è un nucleoside analogo della pirimidina, usato principalmente in terapia combinata contro l'infezione da HIV (vedi Cap. 182). Si è inoltre dimostrata attiva contro HBV per l'inibizione della DNA polimerasi virale e per questo è stata approvata per il trattamento dell'infezione cronica da HBV. Alla dose di 100 mg/die per un anno, la lamivudina è ben tollerata e ottiene la soppressione dei livelli di HBV DNA, la normalizzazione dei livelli delle transaminasi sieriche nel 50-70% dei pazienti e la riduzione della flogosi e della fibrosi epatica nel 50-60% dei pazienti. La scomparsa dell'antigene e del virus dell'epatite B (HBeAg) si osserva nel 30% dei pazienti trattati. Il 24% dei pazienti trattati per 1 anno con lamivudina sviluppa resistenza al farmaco, associata a modificazioni della sequenza YMDD della DNA polimerasi dell'HBV. Ciò rappresenta un importante limite all'uso del farmaco in monoterapia. La lamivudina è stata valutata come componente di regimi di combinazione (insieme con gli interferoni e gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sotto elencati), per il trattamento dell'epatite B. La lamivudina risulta essere utile anche nella prevenzione o soppressione dell'epatite B nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

ADEFOVIR

L'adefovir dipivoxil è un analogo nucleotidico aciclico dell'adenosina monofosfato che possiede attività nei confronti di HBV, HIV, HSV e CMV. È fosforilato dalla chinasi cellulare a trifosfato, che è un inibitore competitivo della HBV DNA polimerasi e causa l'interruzione della catena dopo che è stato incorporato nel DNA virale nascente. L'adefovir è somministrato per via orale ed è eliminato principalmente dal rene, con una emivita plasmatica di 7,5 ore. In studi clinici la terapia con adefovir a una dose di 10 mg al giorno per 48 settimane ha ottenuto la normalizzazione dell'alanina aminotrasferasi (ALT) nel 48-72% dei pazienti, un miglioramento del quadro istologico epatico nel 53-64% dei casi e una riduzione di 3,6 log del numero di copie di HBV DNA per millilitro di plasma. L'adefovir si è dimostrato efficace anche nel trattamento dei pazienti con infezione da HBV resistente a lamivudina. La resistenza all'adefovir sembra svilupparsi meno velocemente di quanto si verifichi per la lamivudina ma, dopo 192 settimane di trattamento, sono state riportate percentuali di resistenza all'adefovir del 15-18%. Questo farmaco è generalmente ben tollerato. Una nefrotossicità significativa attribuibile all'adefovir è stata infrequente alle dosi utilizzate per il trattamento dell'epatite B (10 mg/die), ma ha costituito un fattore limitante per il trattamento a dosi più alte, come quelle impiegate per l'infezione da HIV (30-120 mg/die giorno). In ogni caso, la funzione renale dovrebbe essere monitorata nei pazienti che assumono adefovir anche a basse dosi. Il farmaco è stato approvato solo per il trattamento dell'infezione da epatite B.

TENOFOVIR

Il tenofovir disoproxil fumarato è un analogo nucleotidico dell'adenosina monofosfato con attività nei confronti sia dei retrovirus sia degli hepadnavirus. Nei pazienti con coinfezione da HIV e HBV, il tenofovir riduce, alla 24ª settimana, la carica dell'HBV di 3-4 $\log_{10}$ copie/ml e risulta efficace contro l'HBV resistente all'azione della lamivudina. Il farmaco è stato approvato finora solo per il trattamento dell'infezione da HIV, ma il suo uso deve essere preso in considerazione nei pazienti con co-infezione da HIV e HBV. **Per una discussione più dettagliata del tenofovir si rimanda al capitolo 182.**

ENTECAVIR

L'entecavir è un analogo della ciclopental guanosina che inibisce la replicazione dell'HBV grazie all'inibizione, a mezzo del suo gruppo trifosfato, della DNA polimerasi dell'HBV. L'entecavir è attivo anche nei confronti dell'HIV. In vitro, l'entecavir è più potente della lamivudina o dell'adefovir contro l'HIV ed è efficace anche contro l'HBV resistente alla lamivudina. La somministrazione per via orale di 0,5 mg/die di entecavir per 48 settimane porta a una riduzione del DNA dell'HBV di 5-6,9 $\log_{10}$ copie/ml, a una normalizzazione dei valori di ALT nel 68-78% dei pazienti e a una perdita del 21% dell'HBeAg. L'entecavir ha un'elevata biodisponibilità, ma dovrebbe essere assunto a stomaco vuoto perché il cibo interferisce con il suo assorbimento. Il farmaco viene principalmente eliminato, immodificato, dai reni, per cui la dose di somministrazione deve essere aggiustata nei pazienti con valori di clereance della creatinina <50 ml/min. Complessivamente l'entecavir è ben tollerato. In corso di trattamento di pazienti non pretrattati non sono state osservate resistenze al farmaco mentre, alla 48ª settimana di trattamento con l'entecavir di pazienti lamivudina resistenti, sono state osservate resistenze nel 7-10% dei casi. Ceppi resistenti all'entecavir sembrano essere sensibili all'adefovir. Come per altri trattamenti anti-HBV, la sospensione della terapia con entecavir può accompagnarsi a una riattivazione dell'epatite. L'entecavir è stato approvato per il trattamento dell'epatite B cronica nell'adulto.

TELBIVUDINA

La telbivudina è il β-L enantiomero della timidina ed è un potente inibitore dell'HBV. La sua forma attiva è la telbivudina trifosfato che inibisce la DNA polimerasi dell'HBV, ma ha ridotta o nessuna attività contro la DNA polimerasi umana. La somministrazione di telbivudina a una dose di 600 mg/die per via orale per 52 settimane in pazienti con epatite cronica ha portato a una riduzione superiore a 5 $\log_{10}$ copie/ml del DNA dell'HBV associata sia a una perdita dell'HBeAg sia a una normalizzazione di ALT nel 75% dei riceventi. Dopo 2 anni di terapia, la resistenza alla telbivudina è stata riscontrata nell'8,6-21,6% dei pazienti. L'HBV resistente alla telbivudina è generalmente resistente anche alla lamivudina, ma di solito è ancora sensibile all'adefovir.

La telbivudina viene principalmente eliminata per via renale e il suo dosaggio dovrebbe essere ridotto nei pazienti con una clereance <50 ml/min. Il farmaco è generalmente ben tollerato, anche se sono stati osservati rialzi delle creatinin chinasi sieriche e sviluppo di miopatie clinicamente evidenti. Come per altri trattamenti dell'HBV, i pazienti che interrompono la terapia con telbivudina possono andare incontro a esacerbazioni dell'epatite. La telbivudina è stata approvata per il trattamento, nell'adulto, dell'epatite B cronica con evidenza di replicazione virale e valori persistentemente elevati delle transaminasi sieriche e di patologia istologicamente attiva.

INTERFERONI

Gli interferoni (IFN) sono citochine che hanno un ampio spettro di azione antivirale, associata ad azione immunomodulante e antiproliferativa. Gli IFN non sono disponibili per la somministrazione orale, per cui vengono somministrati per via intramuscolare, sottocutanea ed endovenosa. I primi studi con IFN leucocitario umano dimostrarono una certa efficacia di questo agente nella profilassi delle infezioni sperimentali da rinovirus nell'uomo e nel trattamento delle infezioni da varicella-zoster nei pazienti immunosoppressi. La tecnologia del DNA ricombinante ha reso disponibili IFN α, β e γ altamente purificati, che sono stati valutati in un largo spettro di infezioni virali. I risultati di questi studi hanno confermato l'efficacia dell'IFN somministrato per via nasale nella profilassi delle infezioni da rinovirus, sebbene il suo uso sia stato associato a irritazione della mucosa. Studi recenti hanno dimostrato che la somministrazione intralesionale o sistemica degli IFN nei condilomi genitali ha un effetto terapeutico. La somministrazione sistemica determina principalmente una riduzione delle dimensioni dei condilomi: per tale motivo viene utilizzata quando sono numerosi e non è quindi praticabile l'applicazione intralesionale. Tuttavia, alla sospensione della terapia con IFN, sia per via sistemica che intralesionale, si riscontrano frequentemente delle recidive.

Gli IFN sono stati studiati ampiamente nel trattamento dell'infezione da HBV cronica. La somministrazione dell'IFNα2b (5 milioni di unità al giorno o 10 milioni di unità 3 volte alla settimana per 16-24 settimane) a soggetti con epatite cronica da HBV ha portato alla scomparsa dei marcatori della replicazione virale quali HBeAg e HBV-DNA (nel 33-37% dei casi) e dell'antigene di superficie dell'epatite B (nell'8% dei casi). I livelli sierici di ALT ritornano nella norma in più dell'80% dei soggetti che hanno perso i marcatori della replicazione virale (HBeAg e HBV-DNA); è stato inoltre descritto un miglioramento del quadro istologico a breve e a lungo termine. Elementi predittivi favorevoli sono rappresentati da bassi livelli di HBV-DNA prima dell'inizio della terapia, alti livelli sierici di ALT, recente insorgenza dell'infezione cronica da HBV, presenza di infiammazione attiva all'esame istopatologico del fegato. È stata osservata scarsa efficacia nei pazienti immunosoppressi, inclusi quelli con infezione da HIV. Una terapia di maggior durata (12-24 mesi) viene raccomandata nell'epatite cronica B HBeAg-negativa. Gli effetti collaterali legati ai dosaggi sopraripportati di IFN sono comuni e includono febbre, brividi, mialgia, astenia, neurotossicità (che si manifesta principalmente con sonnolenza, depressione, ansietà e confusione) e leucopenia. Circa il 25% dei pazienti che ricevono una dose giornaliera di 5 milioni di unità di IFN richiede una riduzione del dosaggio, ma meno del 5% deve interrompere la terapia. Gli IFN pegilati, che sono legati al monometossi-polietilenglicole con legame covalente, hanno una velocità di clearance marcatamente ridotta e possono quindi essere somministrati meno frequentemente, sono meglio tollerati e possono essere più efficaci in alcuni contesti degli IFN standard (vedi oltre, discussione sull'epatite C). L'IFNα2 pegilato è approvato per il trattamento dei pazienti con epatite B cronica, siano essi positivi o negativi all'HBeAg (Tab. 171-1).

Diverse preparazioni interferoniche, comprese IFNα2a, IFNα2b, IFN-alfacon-1 e l'IFNαm1 (linfoblastoide) sono stati studiati come terapia per le infezioni croniche da HCV. Sono stati testati diversi schemi monoterapeutici, il più comune dei quali prevede l'uso di IFNα2b o IFNα2a alla dose di 3 milioni di unità tre volte a settimana per 12-18 mesi. L'aggiunta di ribavirina orale all'IFNα2b – sia come terapia iniziale che dopo il fallimento della terapia con IFN – ha ottenuto, rispetto alla monoterapia, un tasso significativamente più elevato di risposta virologica sostenuta e/o biochimica (ALT sieriche) (40-50%). Studi comparativi indicano che la terapia con IFNα2b o IFNα2a pegilato può essere più efficace di quella con gli interferoni standard nei confronti dell'infezione cronica da HCV. La combinazione di IFN pegilato sottocutaneo e di ribavirina orale è più conveniente e risulta essere il trattamento più efficace per l'epatite cronica C. Con questo regime di combinazione sono state osservate risposte virologiche sostenute nel 42-46% dei pazienti con infezione da genotipo 1 e nel 76-82% dei pazienti con infezione da genotipo 2 e 3. La ribavirina sembra avere una debole azione antivirale nell'infezione sostenuta da HCV, ma il farmaco sembra agire, in combinazione con l'IFN, attraverso un meccanismo immunomodulatorio. Risultati eccellenti con la ribavirina sembrano essere associati a un dosaggio impostato sul peso. Fattori prognostici favorevoli includono l'età <45 anni, breve durata dell'infezione, bassi livelli di HCV RNA e infezione da genotipi virali diversi dall'1. L'IFN-alfacon, un analogo sintetico dell'interferone α, sembra determinare tassi di risposta simili a quelli di IFNα2a e IFNα2b da soli ed è approvato negli Stati Uniti per il trattamento dell'epatite cronica da HCV.

L'efficacia del trattamento con IFNα nell'epatite cronica D rimane ignota. Alcune segnalazioni non controllate suggeriscono che 5 milioni di unità al giorno o 9 milioni di unità tre volte alla settimana per 12 mesi sono in grado di determinare una risposta sia biochimica sia virologica. I risultati di piccoli studi controllati sono stati incostanti e le risposte osservate generalmente non erano durature. Nonostante siano state pubblicate solo esperienze limitate sull'uso dell'IFNα2b pegilato per il trattamento dell'HDV, alcuni medici lo preferiscono per questa indicazione all'IFN standard grazie ai suoi vantaggi farmacologici.

BIBLIOGRAFIA

Beutner KR et al: Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 39:1546, 1995

Couch RB: Drug therapy: Prevention and treatment of influenza. N Engl J Med 343:1778, 2000

Crumpacker CS: Ganciclovir. N Engl J Med 335:721, 1996

Dolin R et al: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 307:580, 1982

Field JJ, Hoofnagle JH: Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. Nature 436:967, 2005

Gish RG et al: Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: A two-year study. J Hepatol 43:60, 2005

Hall CB et al: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection: A randomized double-blind study. N Engl J Med 308:1443, 1983

Hayden FG: Antiviral drugs (other than antiretrovirals), in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, JE Bennett et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 514–551

Lai CL et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 354:186, 2006

LALEZARI JP et al: Randomized controlled study of the safety and efficacy of IV cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. J AIDS 17:339, 1998

LOK AS et al: Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. Gastroenterology 120:1828, 2001

MARTIN DF et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 346:1119, 2002

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. September 12, 2002 (available at *www.niaid.nih.gov*)

TREANOR JJ et al: Efficacy and safety in treating acute influenza: A randomized controlled trial. U.S. Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 283:1016, 2000

SEZIONE 12 INFEZIONI DA VIRUS A DNA

172 Infezioni da virus herpes simplex

Lawrence Corey

DEFINIZIONE

I virus herpes simplex (HSV-1, HSV-2; *herpesvirus hominis*) sono responsabili di diverse infezioni che coinvolgono le superfici mucocutanee, il sistema nervoso centrale (SNC) e occasionalmente gli organi interni. Il tempestivo riconoscimento e trattamento delle infezioni di HSV ne riduce la morbilità e la letalità.

AGENTE EZIOLOGICO

Il genoma del virus herpes simplex è una molecola di DNA lineare a doppia elica, con peso molecolare di circa 100×10^6 unità, che codifica in oltre 90 unità di trascrizione per 84 proteine già identificate. La struttura del genoma dei due sottotipi di HSV (HSV-1 e HSV-2) è simile, essendo l'omologia complessiva del 50% circa, mentre l'omologia proteomica supera l'80%. Le sequenze omologhe sono distribuite lungo l'intera mappa genomica e la maggior parte dei polipeptidi espressi da uno dei due tipi virali è antigenicamente correlata ai polipeptidi dell'altro virus. Tuttavia esistono molte regioni tipo-specifiche (cioè presenti solo nell'HSV-1 o nell'HSV-2) e molte di queste regioni sembrano essere importanti per la risposta immunitaria dell'ospite. Queste regioni tipo-specifiche sono state utilizzate per mettere a punto test sierologici che consentono di distinguere tra i due sottotipi. Per distinguere tra i due sottotipi e tra ceppi diversi nell'ambito dello stesso sottotipo, possono essere utilizzati il sequenziamento o l'analisi con endonucleasi di restrizione del DNA. La variabilità delle sequenze nucleotidiche dei ceppi isolati di HSV-1 e HSV-2 è tale che i ceppi HSV ottenuti da due diversi pazienti possono essere differenziati tramite i pattern ottenuti con enzimi di restrizione o sequenze genomiche. Inoltre, fonti collegate epidemiologicamente, come partner sessuali, coppie madre-figlio, o persone coinvolte in epidemie da una fonte comune, possono essere desunte da questi pattern.

Il genoma virale è contenuto all'interno di una struttura proteica a simmetria icosaedrica (capside), costituita da 162 capsomeri (vedi Fig. 170-1). Il rivestimento esterno del virus è costituito da una membrana contenente lipidi (*envelope*), derivata dalla membrana cellulare modificata, acquisita dal capside contenente DNA durante il suo passaggio attraverso la membrana nucleare interna della cellula ospite. Fra il capside e il doppio strato lipidico del rivestimento è presente il tegumento, costituito da diverse proteine virali le cui proprietà e funzioni sono in gran parte sconosciute. La replicazione virale presenta sia una fase nucleare sia una fase citoplasmatica. L'adesione e la fusione dell'involucro virale con la membrana cellulare coinvolge numerosi recettori di superficie simil-eparinici. La replicazione è altamente regolata. Dopo la fusione e l'ingresso, il nucleocapside penetra nel citoplasma e numerose proteine virali vengono rilasciate dal virione. Alcune di esse bloccano la sintesi proteica della cellula ospite, mentre altre innescano la trascrizione di geni precoci di replicazione di HSV. Questi ultimi geni, denominati α geni, sono necessari per la sintesi del gruppo di polipeptidi successivi, denominati polipeptidi β, alcuni dei quali sono proteine regolatrici ed enzimi richiesti per la replicazione del DNA. I più comuni farmaci antivirali agiscono bloccando proteine di tipo β, come la DNA polimerasi virale. La terza classe di geni di HSV (indicata con γ) richiede, per essere espressa, la replicazione del DNA virale e codifica la maggior parte delle proteine strutturali espresse dal virus.

Dopo la replicazione del genoma virale e la sintesi delle proteine strutturali si ha l'assemblaggio dei nucleocapsidi a livello del nucleo. La membrana esterna si forma quando il nucleocapside passa attraverso la membrana nucleare interna per raggiungere lo spazio perinucleare. In alcune cellule la replicazione virale all'interno del nucleo porta alla formazione di due tipi di corpi inclusi: quelli di tipo A, basofili Feulgen-positivi che contengono DNA virale, e quelli costituiti da un corpo incluso eosinofilo, sprovvisti di proteine o acidi nucleici virali, che rappresentano una "cicatrice" dell'infezione virale. I virioni con involucro sono poi trasportati alla superficie cellulare tramite il reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi.

In alcune cellule neuronali l'infezione da HSV non determina la morte cellulare. Il genoma virale è invece mantenuto represso dalla cellula, in una condizione che consente alla cellula di sopravvivere e di svolgere le sue normali attività; questo processo è chiamato *latenza*. La latenza è associata alla trascrizione solo di un numero limitato di proteine codificate dal virus. Successivamente il genoma virale può essere attivato; tale evento porta alla normale espressione dei geni, alla replicazione e al rilascio del virus. Il rilascio di HSV dal neurone e il suo successivo ingresso nelle cellule epiteliali comportano la replicazione virale all'interno di queste cellule, la distruzione delle cellule e la successiva comparsa del virus sulle superfici mucose. Questo processo è definito *riattivazione*. Mentre il virus infettante può essere isolato soltanto raramente dai gangli del sistema nervoso sensitivo e autonomo prelevati post-mortem, il mantenimento e la crescita delle cellule nervose (*espianto*) e la successiva *co-coltivazione* delle stesse con cellule suscettibili danno origine a un'infezione produttiva. I meccanismi attraverso i quali la latenza è iniziata, mantenuta o ristabilita sono noti solo parzialmente. I due trascritti di RNA "latenza-associati" che si sovrappongono ai prodotti genici precoci (α) detti *ICP-O*, sono stati ritrovati nei nuclei di neuroni infettati in modo latente. Sono stati creati mutanti di delezione per questa regione che possono divenire latenti. Tuttavia l'efficacia della loro successiva riattivazione si riduce; perciò questi trascritti latenza-associati possono giocare un ruolo nel mantenere piuttosto che nello stabilire la latenza. Recenti studi suggeriscono che micro-RNA HSV-specifici in queste e in altre regioni del genoma virale possono giocare un ruolo importante nel mantenimento del virus e nel suo rilascio dai neuroni. Cellule T CD8+ sono state trovate in gangli di animali da esperimento e in uomini; esse sembrano influenzare il processo di riattivazione probabilmente inducendo fattori anti-virali come l'interferone (IFN) γ. A tutt'oggi i meccanismi molecolari di mantenimento o interruzione della latenza nei neuroni non sono ben conosciuti e non sono disponibili strategie per interrompere o mantenere questo stato di latenza nei neuroni. In studi su animali, la luce ultravioletta, l'immunosoppressione sistemica e locale e un trauma della cute o dei gangli sono stati associati a riattivazione.

PATOGENESI

Il contatto dell'HSV con superfici mucose o cute lesa permette l'ingresso del virus e l'inizio della replicazione nelle cellule dell'epidermide e del derma. L'esposizione a HSV di superfici mucose o cute abrasa consente l'ingresso del virus e l'avvio della replicazione in cellule dell'epidermide e del derma. Le infezioni da HSV avvengono in genere in modo subclinico. Sia la presenza sia l'assenza di lesioni iniziali clinicamente evidenti sono associate a una replicazione virale idonea che permette l'infezione virale delle terminazioni nervose autonome o sensitive. Dopo l'ingresso nella cellula nervosa, il virus – o più probabilmente il nucleocapside – è quindi trasportato, per via intra-assonale, al corpo della cellula nervosa a livello dei gangli. Nell'uomo non è conosciuto l'intervallo che intercorre fra l'inoculazione del virus in un tessuto periferico e la sua diffusione ai gangli. Durante le fasi iniziali dell'infezione, la replicazione virale avviene a livello dei gangli e nel tessuto nervoso adiacente. Il virus diffonde poi ad altre superfici mucose e cutanee con una migrazione di tipo centrifugo dei virioni in-

fettanti attraverso i nervi sensitivi periferici. Questa diffusione del virus dai nervi sensitivi periferici alla cute aiuta a spiegare la vasta superficie e l'elevata frequenza di nuove lesioni distanti dal gruppo iniziale di vescicole, che sono caratteristiche nei pazienti con infezione primaria da HSV a livello genitale od orolabiale, nonché l'isolamento del virus dal tessuto nervoso, a distanza dai neuroni che innervano il sito di inoculazione. Recenti studi hanno dimostrato viremia di HSV – un altro meccanismo per diffondere l'infezione attraverso l'organismo – nel 30-40% circa di persone con infezione primaria da HSV-2. Infezione latente è stata dimostrata con entrambi i sottotipi virali sia nei gangli sensitivi che in quelli motori.

L'analisi del DNA di ceppi isolati, o in tempi diversi o da gangli diversi, ha dimostrato tipologie di endonucleasi di restrizione e di sequenze di DNA molto simili, se non identiche, in ciascun individuo. Occasionalmente, ma con maggiore frequenza nel soggetto immunocompromesso, più ceppi dello stesso sottotipo virale possono essere isolati nel medesimo individuo, suggerendo che esiste la possibilità, per quanto remota, di un'infezione esogena sostenuta da ceppi diversi dello stesso sottotipo. Essendo abbastanza comune, nel corso della vita di un individuo, l'esposizione al virus, tali dati suggeriscono che l'infezione esogena con ceppi diversi dello stesso sottotipo, seppur possibile, sia molto infrequente.

IMMUNITÀ

La risposta dell'ospite all'infezione condiziona l'acquisizione della malattia, la gravità dell'infezione, la resistenza allo sviluppo di una forma latente, il mantenimento della latenza e la frequenza delle recidive delle manifestazioni da HSV. Sia l'immunità di tipo umorale sia quella cellulare sono clinicamente importanti. I pazienti immunocompromessi con difetti dell'immunità cellulo-mediata vanno incontro a infezioni da HSV più gravi e più estese rispetto ai soggetti con deficit dell'immunità umorale del tipo agammaglobulinemia. L'ablazione sperimentale dei linfociti dimostra che le cellule T rivestono un ruolo di primo piano nel prevenire la forma letale disseminata della malattia, anche se gli anticorpi favoriscono la riduzione del titolo virale nel tessuto nervoso. Alcuni aspetti delle manifestazioni cliniche della malattia possono inoltre essere correlati alla risposta immunitaria dell'ospite, per esempio le opacità stromali della cheratite erpetica recidivante. È stato dimostrato che le glicoproteine virali di superficie sono antigeni riconosciuti da anticorpi neutralizzanti e citolitici immuno-mediati (citotossicità cellulare anticorpo-dipendente). Nel corso di infezioni sperimentali gli anticorpi monoclonali, specifici per ciascuna delle glicoproteine conosciute, si sono dimostrati protettivi contro il verificarsi di successive localizzazioni neurologiche o di uno stato di latenza a livello ganglionare. Tuttavia, finora, l'uso di vaccini costituiti da subunità glicoproteiche nell'uomo si è dimostrato di scarso aiuto nel ridurre il rischio di acquisizione dell'infezione. Nei meccanismi di difesa contro l'herpes simplex rivestono un ruolo varie popolazioni cellulari, comprese le cellule natural killer, i macrofagi e una varietà di linfociti T, così come linfochine prodotte dai linfociti T stessi. Per ottenere il massimo della protezione è solitamente necessaria l'attivazione di diverse sottopopolazioni di linfociti T che includono le cellule T citotossiche e le cellule T responsabili dell'ipersensibilità ritardata. Queste ultime cellule possono conferire protezione tramite il rilascio sotto stimolo antigenico di linfochine (per es., interferone) che possono avere un effetto antivirale diretto o tramite l'attivazione di altri effettori cellulari specifici e non specifici. Evidenze sempre più numerose indicano che la risposta mediata dai linfociti T CD8+ specifici per HSV è cruciale per ottenere l'eliminazione del virus dalle lesioni. Ne è una conferma il minor numero di cellule T CD8+ HSV-specifiche funzionalmente attive osservato in pazienti immunocompromessi con manifestazioni erpetiche frequenti e prolungate. Il virione dell'herpes simplex contiene una varietà di geni finalizzati all'inibizione della risposta dell'ospite. Essi includono il gene numero 12 (*US-12*) che si lega alla proteina TAP-1 (*transporter-activating protein*) riducendo così la probabilità di riconoscimento delle proteine virali da parte delle cellule T citotossiche. Questo effetto può essere contrastato dall'interferone γ, ma ciò richiede 24-48 ore; viene così consentito al virus di replicare e invadere altre cellule dell'ospite. Attualmente, le risposte delle cellule T immunodominanti sembrano essere tipo-specifiche. L'ingresso di HSV-1 e HSV-2 infettanti inibisce numerose vie di segnale delle cellule T CD4+ e CD8+, conducendo alla loro incapacità funzionale di uccidere e influenzare lo spettro della loro secrezione citochinica.

EPIDEMIOLOGIA

Le indagini sieroepidemiologiche hanno dimostrato che l'infezione da HSV è ubiquitaria. Le indagini sierologiche che utilizzano preparazioni antigeniche dal virione completo, come la fissazione del complemento, la neutralizzazione, l'immunofluorescenza indiretta, l'emoagglutinazione passiva, i test radioimmunologici (*radioimmunoassay*, RIA) e i test immunoenzimatici (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) sono utili per differenziare persone non infette (sieronegative) da quelle con precedente infezione da HSV-1 o HSV-2, ma non distinguono i due sottotipi virali. Sono state sviluppate metodiche sierologiche che consentono di distinguere la risposta immunologica dell'uomo verso HSV-1 e HSV-2 identificando anticorpi rivolti verso proteine di superficie tipo-specifiche (epitopi). I più frequentemente utilizzati sono quelli che dosano gli anticorpi contro la glicoproteina G dell'HSV-1 (gG1) e dell'HSV-2 (gG2). Può anche essere utilizzata la tecnica di western blot per identificare diverse proteine virali tipo-specifiche.

L'infezione da HSV-1 viene contratta più precocemente e con maggiore frequenza rispetto a quella da HSV-2; più del 90% degli adulti nel quarto decennio di vita è sieropositivo per anticorpi anti-HSV-1. Nelle classi sociali disagiate, la maggior parte dei soggetti acquisisce l'infezione da HSV-1 prima del terzo decennio.

Gli anticorpi anti-HSV-2 non vengono di solito evidenziati prima della pubertà; la loro prevalenza è correlata con l'attività sessuale e varia molto nelle diverse popolazioni. Alcuni dati documentano che la prevalenza di HSV-2 si è ridotta lievemente negli ultimi 5 anni negli Stati Uniti; studi di sorveglianza sieroepidemiologica hanno dimostrato che in questo Paese circa il 15-20% della popolazione possiede anticorpi per HSV-2.

Un'ampia serie di studi di sorveglianza sierologica ha individuato una sieroprevalenza di HSV-2 simile o anche più elevata in ampie aree dell'America centrale, Sud America e Africa. Vi è una sinergia epidemiologica tra HIV-1 e HSV-2. L'infezione da HSV-2 è associata a un incremento di due a quattro volte nell'acquisire l'infezione da HIV-1. In aggiunta, HSV-2 è riattivato e trasmesso più frequentemente in persone coinfette con HSV-1 e HSV-2 piuttosto che in persone non infette da HIV-1. Perciò la maggior parte delle aree con un'alta prevalenza di HIV-1 presenta anche un'alta prevalenza di HSV-2. In Africa la sieroprevalenza di HSV-2 è variata dal 40% al 70% nelle popolazioni ostetriche e nelle altre sessualmente attive. I tassi di prevalenza anticorpale sono in media di circa il 5-10% più alti tra le donne rispetto agli uomini.

Numerosi studi suggeriscono che molti casi "asintomatici" di infezione genitale da HSV-2 sono in realtà semplicemente non riconosciuti: quando soggetti sieropositivi "asintomatici" mostrano quadri di lesioni genitali, più del 60% successivamente presenterà episodi di riattivazione sintomatica. Il dato più importante è che tali soggetti asintomatici sieropositivi presentano il virus sulle superfici mucosali con la stessa frequenza dei soggetti con malattia sintomatica. La continua diffusione dell'herpes genitale nel mondo è stata favorita dalla cospicua riserva di portatori di HSV-2 non identificabili e dalla sua frequente riattivazione asintomatica nel tratto genitale. L'infezione da HSV-2 rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'acquisizione e la trasmissione dell'infezione del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1. Infatti, nei soggetti coinfettati i virioni dell'HIV-1 possono essere rilasciati dalle lesioni erpetiche delle regioni genitali, facilitando la diffusione dell'HIV per contagio sessuale.

Le infezioni da HSV si verificano durante tutto l'arco dell'anno. La trasmissione può conseguire al contatto con persone che hanno lesioni ulcerative attive o che non presentano manifestazioni cliniche d'infezione ma che disseminano HSV dalle superfici mucocutanee. Studi basati sulla reazione a catena della polimerasi (PCR) hanno dimostrato che la riattivazione di HSV sulla cute genitale e sulle superfici mucose è molto più comune rispetto a quanto ritenuto in passato. In adulti immunocompetenti, HSV-2 può essere isolato tramite coltura dal tratto genitale nel 2-10% dei giorni testati, e il DNA di HSV può essere dimostrato mediante PCR nel 20-30% dei giorni testati. Sono simili i dati riguardanti l'HSV-1 in secrezioni orali. I tassi di diffusione sono più elevati durante i primi anni dopo l'acquisizione, con una disseminazione virale che si verifica nel 30-50% dei giorni testati. Pazienti immunosoppressi disseminano HSV da siti di mucosa anche a una più alta frequenza (nel 20-80% dei giorni). I tassi di riattivazione variano ampiamente tra individui. In pazienti HIV-positivi, una bassa conta di cellule T CD4+ e un'alta carica virale sono associati a tassi elevati di riattivazione di HSV. (La chemioterapia giornaliera antivirale può ridurre marcatamente i tassi di disseminazione, come dimostrato con PCR.) Questi alti tassi di riattivazione mucocutanea suggeriscono che l'esposizione a HSV da contatti sessuali o altri contatti stretti (bacio, condivisione di bicchieri o posate) è comune e ciò aiuta a spiegare la continua diffusione e l'alta prevalenza di infezioni da HSV nel mondo.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

HSV è stato isolato da quasi tutti i visceri e i siti mucocutanei. Le manifestazioni cliniche e il decorso dell'infezione da HSV dipendono dalla sede anatomica coinvolta, dall'età, dallo stato immunitario dell'ospite e dal tipo antigenico del virus. Le infezioni primarie (per es., la prima infezione da

HSV-1 o da HSV-2 nella quale l'ospite è privo degli anticorpi sierici di fase acuta) sono frequentemente accompagnate da segni e sintomi sistemici. Rispetto alle recidive, le infezioni primarie che coinvolgono sia i siti mucosi che extramucosi sono caratterizzate da una più lunga durata dei sintomi e dell'isolamento virale dalle lesioni. Il tempo di incubazione varia tra 1 e 26 giorni (mediana tra 6 e 8 giorni). Ambedue i sottotipi virali possono causare infezioni genitali od orofacciali, clinicamente indistinguibili. La frequenza delle successive riattivazioni dell'infezione è comunque influenzata dalla sede anatomica interessata e dal tipo virale. L'infezione genitale da HSV-2 ha il doppio delle probabilità di riattivarsi e causa recidive 8-10 volte più frequentemente che non le infezioni genitali da HSV-1. Viceversa, le infezioni orolabiali da HSV-1 causano recidive più frequentemente di quelle da HSV-2. Le frequenze di escrezione asintomatica hanno lo stesso andamento.

Infezioni orofacciali La gengivostomatite e la faringite sono le manifestazioni cliniche più frequenti della prima infezione da HSV-1, mentre l'herpes labiale recidivante è la manifestazione clinica più frequente legata alla riattivazione dell'infezione da HSV. La gengivostomatite e la faringite da HSV sono di solito dovute a infezione primaria e si riscontrano, nella maggior parte dei casi, in bambini e giovani adulti. I segni e i sintomi clinici sono rappresentati da febbre, malessere, mialgie, disfagia, irritabilità e adenopatia cervicale che può durare da 3 a 14 giorni. Le lesioni possono interessare il palato duro e molle, la gengiva, la lingua, le labbra e l'area facciale. Le infezioni da HSV-1 e HSV-2 della faringe causano solitamente lesioni di tipo essudativo o ulcerativo della faringe posteriore e/o dei pilastri tonsillari. In un terzo dei casi si possono avere, nelle fasi più avanzate del decorso della malattia, lesioni concomitanti a carico della lingua, della mucosa buccale o delle gengive. È inoltre presente febbre, che persiste per 2-7 giorni, con linfoadenopatia cervicale. La diagnosi differenziale tra la faringite da HSV e le faringiti batteriche, le infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* e le ulcerazioni faringee non infettive, come nella sindrome di Stevens-Johnson, può risultare difficile. Non esiste alcuna evidenza clinica che la riattivazione orolabiale dell'infezione da HSV si associ a faringite sintomatica recidivante.

La riattivazione del virus HSV a livello del ganglio trigeminale può comportare l'escrezione asintomatica dei virioni nella saliva e la formazione di ulcere della mucosa orale o di lesioni erpetiche delle labbra o della cute del viso. Circa il 50-70% dei soggetti sieropositivi sottoposti a decompressione della radice del nervo trigemino e il 10-15% dei soggetti sottoposti a estrazione dentaria vanno incontro, in media 3 giorni dopo queste procedure, a infezione orolabiale da HSV. La differenziazione clinica delle ulcere mucose intraorali dovute a HSV dalle ulcerazioni aftose, traumatiche o indotte da farmaci è difficile.

Nei pazienti immunodepressi si può avere la diffusione dell'infezione da HSV agli strati cutanei e mucosi profondi. Ne conseguono fenomeni irritativi, di necrosi, sanguinamento, accompagnati da dolore intenso e disfagia per i cibi solidi e per i liquidi. Le mucositi da HSV sono clinicamente simili alle lesioni mucose dovute a terapia con farmaci citotossici, traumi o infezioni di tipo batterico o fungino. Le infezioni persistenti e ulcerative determinate dal virus HSV sono tra le più comuni nei pazienti con AIDS. Frequentemente si può anche verificare l'infezione concomitante da HSV e *Candida*. La terapia sistemica antivirale accelera la guarigione e diminuisce il dolore dovuto alle lesioni mucose nei pazienti immunosoppressi. La frequenza di riattivazione dell'HSV durante le fasi precoci del trapianto o durante la chemioterapia di induzione è elevata (50-90%); per ridurne l'incidenza vengono utilizzati farmaci antivirali sistemici come aciclovir o penciclovir endovena, o gli analoghi orali di questi farmaci. Anche i pazienti affetti da eczema atopico possono andare incontro a gravi infezioni orofacciali da HSV (*eczema herpeticum*), che possono rapidamente diffondersi ad ampie aree cutanee e occasionalmente disseminarsi agli organi interni. La somministrazione per via endovenosa di aciclovir ha permesso di ottenere la pronta risoluzione di quadri estesi di eczema herpeticum. Anche l'eritema multiforme può associarsi alle infezioni da HSV (vedi Fig. 52-9); alcuni dati suggeriscono che l'infezione da HSV possa essere l'evento scatenante in circa il 75% dei casi di eritema multiforme. Antigeni di HSV sono stati dimostrati, in questi pazienti, sia in complessi immunocircolanti sia in campioni di biopsie di lesioni cutanee. Pazienti con forme severe di eritema multiforme associato a HSV sono candidati al trattamento soppressivo cronico con antivirali orali.

HSV-1 e il virus della varicella-zoster (VZV) sono stati chiamati in causa nell'eziologia della paralisi di Bell (paralisi flaccida del ramo mandibolare del nervo faciale). Nonostante non siano disponibili raccomandazioni standardizzate per tale patologia, recenti evidenze cliniche suggeriscono che la chemioterapia antivirale, in associazione a un breve trattamento con glucocorticoidi, possa dare migliori risultati.

FIGURA 172-1 Herpes genitale: infezione vulvare primaria. Ulcere multiple estremamente dolorose, perforate, confluenti e superficiali, sulla vulva edematosa e sul perineo. La minzione è spesso dolorosa. È comune il riscontro di linfadenopatia inguinale associata. (*Da:* K Wolff, RA Johnson, D Summond: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 5ª ed.; riproduzione autorizzata.)

Infezioni genitali La prima infezione da herpes genitale è caratterizzata da febbre, cefalea, malessere e mialgie. I principali sintomi locali sono dolore, prurito, disuria, secrezione uretrale e vaginale e presenza di tumefazioni linfonodali inguinali dolenti. A livello dei genitali esterni sono presenti caratteristiche lesioni a distribuzione bilaterale ampiamente distanziate (Fig. 172-1). Le lesioni possono presentarsi in diversi stadi: vescicole, pustole o ulcere eritematose dolorose. In oltre l'80% delle donne con prima infezione erpetica è presente un interessamento della cervice uterina e dell'uretra. Il primo episodio di herpes genitale in pazienti precedentemente affetti da infezioni da HSV-1 è caratterizzato da una minore incidenza di sintomi sistemici e da guarigione più rapida che non nelle forme primarie di herpes. Il decorso clinico di una prima infezione acuta di herpes genitale è sovrapponibile nel caso di infezione sia da HSV-1 che da HSV-2. Le incidenze di recidiva della malattia genitale sono comunque diverse: il 90% circa dei soggetti con prima infezione da HSV-2 presenterà entro 12 mesi una recidiva contro il 55% dei soggetti con prima infezione da HSV-1 (numero medio di recidive pari a 4 e <1, rispettivamente). L'incidenza delle recidive delle infezioni genitali da HSV-2 varia notevolmente da soggetto a soggetto e, nello stesso individuo, varia nel tempo. L'HSV è stato isolato dall'uretra e dalle urine di donne e uomini che non presentavano lesioni a livello genitale esterno. L'uretrite sintomatica da HSV è caratterizzata da perdite chiare di tipo mucoide e da disuria. L'HSV è stato isolato dall'uretra del 5% delle donne affette da sindrome disuria-pollachiuria. Talvolta l'infezione da HSV del tratto genitale si presenta come endometrite e salpingite nella donna, e come prostatite nell'uomo. Circa il 15% dei casi di acquisizione di HSV-2 è associato a sindromi cliniche con assenza di lesioni, come meningite asettica, cervicite o uretrite. **Per una più completa discussione della diagnosi differenziale dell'herpes genitale si rimanda al capitolo 124.**

Sia l'HSV-1 che l'HSV-2 possono causare infezioni rettali e perianali sintomatiche o asintomatiche. La proctite da HSV è di solito secondaria a rapporti anali, sebbene la diffusione perianale subclinica dell'HSV sia stata dimostrata sia in eterosessuali maschi sia in donne che non riferiscono rapporti anali. Questo fenomeno è legato allo stabilirsi di una situazione di latenza nel dermatomero sacrale in seguito all'infezione genitale precedente, con successiva riattivazione nelle cellule epiteliali della regione anale. Questa riattivazione è spesso subclinica. La sintomatologia della proctite da HSV è caratterizzata da dolore locale, perdite anorettali, tenesmo e stipsi. Tramite la sigmoidoscopia si possono evidenziare lesioni a carico dei 10 cm distali della mucosa rettale. La biopsia rettale evidenzia ulcerazione mucosa, necrosi, infiltrazione della lamina propria da parte di polimorfonucleati e

linfociti e, talvolta, di cellule con inclusioni intranucleari. Lesioni erpetiche perianali, sia da HSV-1 sia da HSV-2, si possono manifestare anche in pazienti immunosoppressi, in terapia con farmaci citotossici. Nei pazienti con infezione da HIV sono frequenti estese lesioni perianali e/o proctiti da HSV.

Patereccio erpetico L'infezione delle dita da HSV, o patereccio erpetico, si può verificare come complicanza dell'herpes primitivo orale o genitale, tramite l'inoculazione del virus attraverso una soluzione di continuo della superficie epidermica o per introduzione diretta del virus nella mano attraverso un'esposizione professionale o di altro tipo. I segni e i sintomi clinici sono rappresentati da edema che compare bruscamente, eritema e dolenzia localizzata del dito infettato. Si possono riscontrare lesioni vescicolose o pustolose del polpastrello, indistinguibili dalle lesioni causate da batteri piogeni. Sono frequenti febbre, linfadenite e linfoadenopatia epitrocleare e ascellare. Si possono avere recidive. È importante una diagnosi rapida per evitare un intervento chirurgico inutile e potenzialmente dannoso e/o la trasmissione dell'infezione. Normalmente viene raccomandata una chemioterapia antivirale (vedi oltre) per accelerare la guarigione delle lesioni.

Herpes gladiatorum L'HSV può infettare praticamente qualsiasi zona cutanea. Infezioni mucocutanee da HSV del torace, del padiglione auricolare, del volto e delle mani sono state descritte tra gli atleti che praticano la lotta. La trasmissione di queste infezioni è facilitata dal trauma a cui la cute è soggetta durante i combattimenti. Numerose epidemie recenti di tale patologia suggeriscono l'importanza di una diagnosi e di un trattamento tempestivi per contenere la diffusione dell'infezione.

Infezioni oculari erpetiche Le infezioni da HSV dell'occhio sono, negli Stati Uniti, la causa più frequente di cecità di origine corneale. La cheratite da HSV si presenta con dolore a insorgenza acuta, visione confusa, chemosi, congiuntivite e caratteristiche lesioni dendritiche a livello della cornea. L'applicazione topica di glucocorticoidi può esacerbare la sintomatologia e comportare un interessamento delle strutture più profonde dell'occhio. La guarigione è resa più rapida da una toilette chirurgica locale, dall'applicazione topica di antivirali e/o dalla terapia con interferone. Tuttavia, le recidive sono comuni e la struttura profonda dell'occhio può essere lesionata. La cheratite stromale da HSV appare correlata alla distruzione del tessuto corneale profondo dovuta all'azione dei linfociti T. È stato ipotizzato che un epitopo di HSV, che è autoreattivo con antigeni corneali riconosciuti dalle cellule T, possa svolgere un ruolo in questa infezione. La corioretinite, una manifestazione generalmente correlata alla disseminazione dell'HSV, può verificarsi nei neonati o nei pazienti con infezione da HIV. Una rara ma grave manifestazione causata dall'HSV o dal VZV è la retinite acuta necrotizzante.

Infezioni del sistema nervoso centrale e periferico HSV è responsabile del 10-20% di tutti i casi di encefalite virale sporadica negli Stati Uniti. L'incidenza è stimata intorno a 2,3 casi per milione di abitanti per anno. I casi si verificano durante tutto l'arco dell'anno e la distribuzione per età è di tipo bifasico, con picchi fra i 5 e 30 anni e oltre i 50. L'agente eziologico è l'HSV-1 in oltre il 95% dei casi.

La patogenesi dell'encefalite da HSV varia nei diversi pazienti. Nei bambini e nei giovani adulti l'encefalite può seguire l'infezione primaria; presumibilmente il virus acquisito dall'esterno penetra nel SNC per diffusione neurotropica dalla periferia attraverso il bulbo olfattivo. La maggior parte degli adulti affetti da encefalite da HSV presenta comunque evidenza clinica o sierologica di infezione mucocutanea da HSV-1 prima dell'esordio della sintomatologia neurologica. I ceppi di HSV-1 isolati dall'orofaringe e dal tessuto cerebrale di uno stesso paziente differiscono nel 25% circa dei casi esaminati, suggerendo che in alcuni casi si possano verificare reinfezioni del SNC con un altro ceppo virale. Sono state proposte due teorie per spiegare la presenza di HSV in attiva replicazione in aree localizzate del SNC in soggetti nei quali i ceppi virali isolati dai gangli e dal SNC sono simili. La riattivazione di un'infezione latente da HSV-1 del trigemino o di una radice di un nervo autonomo può associarsi a una diffusione del virus al SNC attraverso i nervi della fossa cranica media. Mediante tecniche di ibridizzazione del DNA è stato dimostrato DNA dell'HSV nel tessuto cerebrale proveniente da autopsie di adulti sani. Quindi, un altro meccanismo in grado di giustificare la comparsa dell'encefalite erpetica può essere la riattivazione di un'infezione latente del SNC, in atto da lungo tempo.

Recenti studi hanno identificato polimorfismi genetici in due separati geni in bambini con encefalite da HSV. Le cellule mononucleate periferiche di questi bambini sembrano secernere ridotti livelli di IFN in risposta a HSV; se confermata, questa osservazione suggerisce che sporadiche encefaliti da HSV possano essere collegate a svariati fattori genetici dell'ospite.

Il segno clinico distintivo dell'encefalite da HSV è l'esordio acuto della febbre e di sintomi e segni di una sofferenza neurologica focale, tipicamente del lobo temporale (Fig. 172-2). La diagnosi differenziale tra encefalite da HSV e altre encefaliti virali o processi non infettivi è difficile. Sono comuni nel liquido cefalorachidiano elevati livelli di proteine, leucocitosi (in prevalenza linfociti) e presenza di globuli rossi dovuta a necrosi emorragica. Anche se la biopsia cerebrale è stata il golden standard per diagnosticare l'encefalite da HSV, l'alta sensibilità e specificità dell'identificazione del DNA di HSV mediante PCR nel liquor ha sostituito in gran parte questo esame nella definizione diagnostica dell'infezione. L'incremento dei titoli di anticorpi contro HSV nel liquor e nel siero raramente si osserva prima di 10 giorni di malattia e quindi, pur avendo valore retrospettivo, non è generalmente utile per formulare una diagnosi precoce. La ricerca dell'antigene o del DNA dell'HSV o della replicazione di HSV nel cervello in campioni ottenuti mediante biopsia cerebrale è un'indagine altamente sensibile associata a una bassa frequenza di complicanze; questo esame rappresenta il miglior procedimento diagnostico per evidenziare altre possibili cause alternative, potenzialmente trattabili, di encefalite. La chemioterapia antivirale con aciclovir riduce la mortalità dell'encefalite da HSV. Anche se il paziente viene trattato, le sequele neurologiche sono comunque frequenti, specialmente se di età superiore ai 50 anni. Molti autori raccomandano, in attesa che la diagnosi venga confermata o esclusa, di iniziare comunque nei pazienti con presunta encefalite da HSV un trattamento endovenoso con aciclovir. Per i casi di encefalite erpetica accertata è raccomandata la terapia endovenosa, da protrarsi fino a quando nel liquido cefalorachidiano il DNA specifico sia significativamente ridotto o pressoché non rilevabile.

Il DNA di HSV è stato dimostrato nel liquido cefalorachidiano nel 3-15% dei soggetti ospedalizzati con meningite asettica. La meningite erpetica, di solito associata a una prima infezione genitale, è una malattia acuta, a risoluzione spontanea, caratterizzata da cefalea, febbre, lieve fotofobia, della durata di 2-7 giorni. Nel liquor è presente una caratteristica pleiocitosi di tipo linfocitario. Gli esiti neurologici della meningite da HSV sono rari. Il virus è la causa più frequentemente identificata di meningite linfocitaria ricorrente (*meningite di Mollaret*). La diagnosi può essere confermata mediante la dimostrazione di anticorpi anti-HSV nel liquor o del DNA di HSV persistente nel liquor. In soggetti con frequenti episodi di meningite ricorrente da HSV, il trattamento con antivirali si è dimostrato efficace nel ridurne la frequenza.

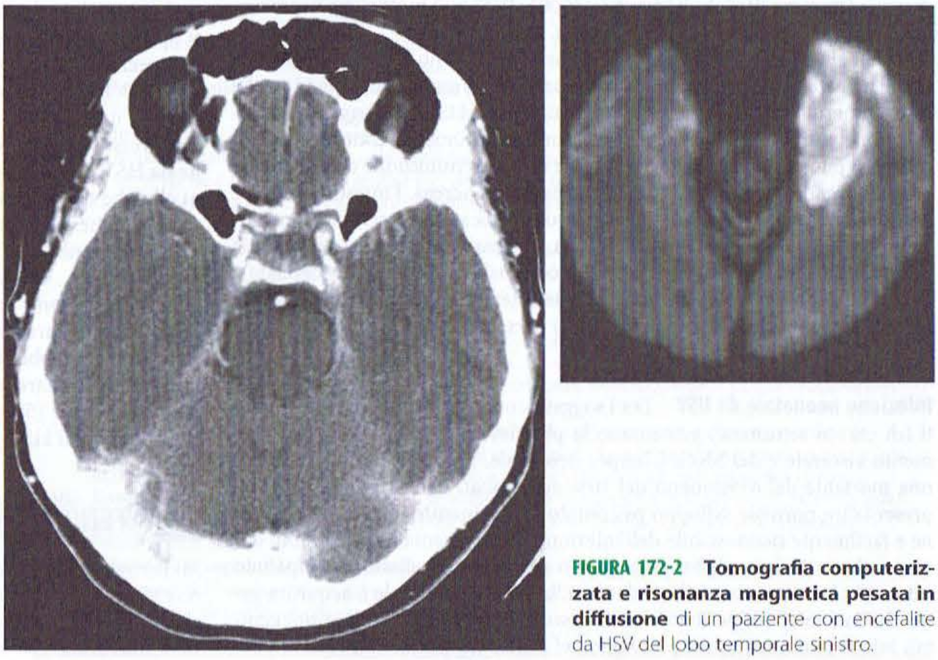


FIGURA 172-2 Tomografia computerizzata e risonanza magnetica pesata in diffusione di un paziente con encefalite da HSV del lobo temporale sinistro.

In concomitanza con le infezioni da HSV e da VZV sono state descritte disfunzioni del sistema nervoso autonomo, soprattutto a carico della regione sacrale. Si possono verificare parestesie, formicolii alle natiche o nell'area perineale, ritenzione urinaria, stipsi, pleiocitosi liquorale e, nei maschi, impotenza. I sintomi si risolvono lentamente in un periodo di giorni o settimane. Occasionalmente possono persistere per parecchi mesi ipoestesia e/o debolezza agli arti inferiori. Dopo l'infezione da HSV si può raramente sviluppare una mielite trasversa che si manifesta con paralisi simmetrica degli arti inferiori rapidamente progressiva o con la *sindrome di Guillain-Barré*. In modo analogo, possono essere correlati alla riattivazione dell'infezione da HSV-1 l'interessamento del sistema nervoso periferico (*paralisi di Bell*) o una polineurite dei nervi cranici. I segni predominanti della malattia sono un'iperestesia dell'area cutanea innervata dal nervo trigemino e una disfunzione del sistema vestibolare, come risulta dall'elettronistagmografia. Non è ancora noto se la chemioterapia antivirale sia in grado di diminuire o eliminare l'incidenza e la gravità di questi segni.

Infezioni viscerali Le infezioni viscerali da HSV, nelle quali risulta frequente un interessamento di più organi, generalmente sono il risultato di una viremia. Le manifestazioni cliniche delle infezioni da HSV possono occasionalmente interessare solo l'esofago, il polmone o il fegato. L'esofagite da HSV può insorgere in seguito a diffusione per contiguità di infezioni orofaringee da HSV o per riattivazione di HSV e interessamento dell'esofago attraverso il nervo vago. I principali sintomi dell'esofagite da HSV sono rappresentati da odinofagia, disfagia, dolore retrosternale e perdita di peso. Sono presenti ulcere ovali multiple, con base eritematosa, con o senza pseudomembrane biancastre irregolari. Nella maggior parte dei casi è interessato l'esofago distale. In caso di malattia estesa, una diffusa alterazione può estendersi all'intero esofago. L'esofagite da HSV non può essere differenziata con sicurezza da quella da *Candida* o da lesioni esofagee da danno termico, da radiazioni o agenti corrosivi, né con l'endoscopia, né con l'esame radiologico dopo pasto baritato. Il materiale idoneo ai fini diagnostici viene prelevato direttamente con l'endoscopio dall'esofago per gli esami citologico e colturale o la PCR per l'identificazione del DNA. Un trattamento chemioterapico sistemico con antivirali allevia di solito la sintomatologia e guarisce le ulcerazioni esofagee.

La polmonite da HSV è rara, fatta eccezione per i pazienti gravemente immunosoppressi. Può verificarsi per l'estendersi di una tracheobronchite erpetica all'interno del parenchima polmonare. Ne consegue una polmonite necrotizzante focale. Si può inoltre verificare una disseminazione ematogena del virus dalla localizzazione orale o genitale, che può dare origine a una polmonite interstiziale bilaterale. Nelle infezioni da HSV sono frequenti infezioni concomitanti da batteri, funghi o parassiti. La mortalità da polmonite da HSV in pazienti immunodepressi è elevata (oltre l'80%). L'HSV è stato inoltre isolato dalle vie respiratorie inferiori di pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto e intubazione prolungata. Non è chiaro quanto incida l'infezione da HSV delle vie respiratorie inferiori nei tassi complessivi di morbilità e mortalità associati a queste condizioni.

Nel soggetto immunocompetente l'HSV, seppur raramente, può causare un'epatite. L'infezione del fegato da HSV è caratterizzata da febbre, elevazione improvvisa della bilirubina e delle transaminasi sieriche e da leucopenia (numero di globuli bianchi <4000/μl). Si può inoltre verificare una coagulazione intravascolare disseminata.

Quali altre complicanze dell'infezione da HSV sono riportate, come casi isolati, artrite monolaterale, necrosi surrenale, trombocitopenia idiopatica e glomerulonefrite. L'infezione disseminata da HSV nel soggetto immunocompetente è rara. In pazienti immunocompromessi, ustionati o malnutriti si può occasionalmente verificare una disseminazione dell'infezione ad altri organi quali le ghiandole surrenali, il pancreas, l'intestino tenue e crasso e il midollo osseo. Raramente si può verificare la disseminazione durante l'infezione primaria in gravidanza, che può portare alla morte della madre e del feto. Questa circostanza eccezionale è solitamente correlata a prime infezioni che si verificano durante il terzo trimestre. L'infezione da HSV disseminata viene confermata dalla presenza di DNA di HSV nel plasma e nel sangue.

Infezione neonatale da HSV Tra i soggetti con infezione da HSV, i neonati (di età <6 settimane) presentano la più elevata incidenza di coinvolgimento viscerale e del SNC. L'herpes neonatale, se non trattato, comporta una mortalità del 65%; meno del 10% dei neonati con infezione del SNC presenta un normale sviluppo psicomotorio. La manifestazione più comune e facilmente riconoscibile dell'infezione è rappresentata dalle lesioni cutanee, che tuttavia in alcuni neonati non si sviluppano affatto o compaiono solo nelle fasi avanzate della malattia. L'infezione neonatale è acquisita generalmente in epoca perinatale attraverso il contatto con le secrezioni genitali infette al momento del passaggio nel canale del parto. Sono stati riportati casi di infezione congenita del neonato. In numerose casistiche il 30% circa delle infezioni neonatali era dovuto a HSV-1 e il 70% a HSV-2. Il rischio di sviluppare un'infezione neonatale da HSV è dieci volte superiore in un bambino nato da madre che ha acquisito di recente l'HSV rispetto agli altri bambini. Le infezioni neonatali da HSV-1 possono essere acquisite dal contatto dopo la nascita con familiari affetti da infezione orolabiale da HSV-1 sintomatica o asintomatica, o come infezione nosocomiale acquisita in ospedale. Tutti i neonati con sospetta infezione da herpes dovrebbero ricevere un trattamento con aciclovir per via endovenosa. La terapia antivirale con alte dosi di aciclovir (60 mg/kg/die) ha ridotto di circa il 15% la mortalità per herpes neonatale. Tuttavia la morbilità, soprattutto in bambini di pochi mesi con infezione del SNC da HSV-2, è ancora molto alta.

DIAGNOSI

La diagnosi di infezione da HSV viene posta sulla base di criteri clinici e di laboratorio. La diagnosi clinica può essere accurata quando sono presenti le caratteristiche lesioni cutanee multiple di tipo vescicolare su base eritematosa. Tuttavia, spesso le ulcerazioni erpetiche possono simulare clinicamente lesioni cutanee ulcerative di altra eziologia. Inoltre, le infezioni mucose da HSV possono manifestarsi come uretriti o faringiti in assenza di manifestazioni cutanee. Per queste ragioni sono necessari gli esami di laboratorio per confermare la diagnosi e guidare la terapia. Anche se le colorazioni di Wright, Giemsa (preparazione di Tzanck) o Papanicolau del materiale raschiato dal fondo delle lesioni sono metodiche efficaci per evidenziare le cellule giganti e le inclusioni intranucleari dell'infezione da herpes virus, pochi sono i medici che hanno familiarità con queste tecniche, la cui sensibilità è peraltro bassa (<30% nei tamponi di mucosa). Inoltre, tali metodi citologici non consentono di differenziare le infezioni da HSV da quelle da VZV.

L'infezione da HSV viene confermata in laboratorio mediante l'isolamento del virus, dell'antigene virale o del DNA virale nel materiale di raschiamento delle lesioni. L'identificazione di HSV-DNA mediante PCR, quando disponibile, è la tecnica di laboratorio più sensibile. L'HSV causa un effetto citopatico evidenziabile in numerosi sistemi di colture cellulari, e tale effetto può essere riconosciuto entro 48-96 ore dall'inoculo. Il tempo necessario per identificare l'HSV è sceso sotto le 24 ore grazie a metodiche di coltura rapida con colorazioni successive per gli antigeni virali. La sensibilità di tutti i metodi di identificazione dipende dallo stadio della lesione esaminata (in particolare la sensibilità maggiore è garantita da lesioni in fase vescicolosa rispetto a quelle ulcerate), dal fatto che il paziente presenti un'infezione primaria piuttosto che ricorrente (maggiore sensibilità nel primo caso) e dal fatto che sia un soggetto immunocompetente o immunodepresso (quest'ultimo presenta più elevate quantità di antigene o di DNA). La conferma di laboratorio permette anche il riconoscimento del sottotipo del virus; questo tipo di informazione, oltre ad avere importanza epidemiologica, consente di stimare la frequenza delle recidive dopo un primo episodio di infezione orolabiale o genitale.

Nell'infezione primaria da HSV-1 o HSV-2, il siero prelevato nella fase acuta e durante la convalescenza può essere utile per documentare una sieroconversione. Tuttavia pochi tra i test disponibili registrano i titoli e gli incrementi dei valori di riferimento non rispecchiano i primi episodi in tutti i pazienti. Dovrebbero essere usati saggi sierologici basati su proteine tipo-specifiche per identificare i portatori sintomatici di infezione da HSV-1 e HSV-2. Non è disponibile alcun metodo affidabile che quantifichi IgM per definire un'infezione acuta da HSV.

Diversi studi hanno dimostrato che gli individui con pregressa infezione da HSV-2 non diagnosticata, ai quali vengano illustrate le manifestazioni cliniche dell'infezione da HSV, sono in grado di riconoscere le recidive sintomatiche. Soggetti sieropositivi per HSV-2 devono essere istruiti circa l'elevata frequenza di escrezione virale subclinica da superfici mucose non visibili (per es., cervice, uretra, cute perianale) o da ulcerazioni microscopiche che possono non essere clinicamente sintomatiche. La trasmissione dell'infezione durante tali episodi è ben documentata. I soggetti HSV-2 sieropositivi dovrebbero essere istruiti sul ruolo del condom (maschile o femminile) nel limitare la trasmissione dell'infezione. Il trattamento antivirale con valaciclovir (500 mg una volta al giorno) ha dimostrato di ridurre la trasmissione di HSV-2 tra partner sessuali.

T INFEZIONI DA VIRUS HERPES SIMPLEX

Numerose manifestazioni mucocutanee e viscerali dell'infezione da HSV possono essere trattate con chemioterapia antivirale. L'aciclovir e i suoi analoghi, famciclovir e valaciclovir, sono stati i farmaci fondamentali della terapia delle infezioni mucocutanee. Nelle infezioni erpetiche oculari possono essere utilizzati

molti farmaci antivirali per uso topico: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina e cidofovir. L'aciclovir per via endovenosa rappresenta il trattamento di scelta per l'encefalite erpetica e per l'herpes neonatale.

Tutti i farmaci antivirali approvati per il trattamento delle infezioni da HSV agiscono attraverso l'inibizione della DNA polimerasi virale. Una classe di farmaci, il cui capostipite è l'aciclovir, è costituita da substrati per l'enzima virale timidina chinasi di HSV. L'aciclovir, il ganciclovir, il famciclovir e il valaciclovir vengono fosforilati alla forma monofosfato soltanto nelle cellule infette. Gli enzimi cellulari convertono il farmaco dalla forma monofosfato a quella trifosfato, che viene quindi incorporata nella catena di DNA.

L'aciclovir è il farmaco più frequentemente utilizzato nelle infezioni da HSV ed è disponibile nelle formulazioni endovenosa, orale e topica. Il valaciclovir, l'estere valilico dell'aciclovir, offre il vantaggio di una maggiore biodisponibilità rispetto all'aciclovir e per questo può essere somministrato meno frequentemente. Anche il famciclovir, formulazione orale del penciclovir, risulta clinicamente efficace nella terapia di numerose infezioni da HSV-1 e HSV-2. Il ganciclovir è attivo sull'HSV-1 e -2, ma non è generalmente raccomandato per il trattamento a causa della maggiore tossicità rispetto all'aciclovir, al valaciclovir e al famciclovir. Alcuni dati aneddotici indicano che il ganciclovir può essere meno efficace dell'aciclovir nel trattamento delle infezioni da HSV.

Tutti e tre i composti – aciclovir, valaciclovir, famciclovir – hanno documentata efficacia nell'abbreviare la durata dei sintomi e delle lesioni mucocutanee da HSV in pazienti immunocompromessi e immunocompetenti **(Tab. 172-1)**. Le formulazioni endovenosa e orale prevengono la riattivazione dell'HSV in pazienti immunocompromessi sieropositivi durante la fase di induzione chemioterapica o nel periodo immediatamente successivo al trapianto di midollo osseo o di organo solido. Una terapia soppressiva quotidiana riduce la frequenza di riattivazione della malattia nei pazienti con frequenti recidive di herpes genitale o labiale. Solo il valaciclovir ha dimostrato di poter ridurre la trasmissione di HSV-2 tra partner sessuali.

L'aciclovir per via endovenosa (30 mg/kg/die, in dosi di 10 mg/kg ogni 8 ore per infusione della durata di un'ora) riduce la mortalità e la morbilità dell'encefalite erpetica. La prognosi, in questo caso, è condizionata dal precoce inizio della terapia. L'effetto collaterale più importante, legato alla somministrazione endovenosa del farmaco, è un'insufficienza renale transitoria, generalmente legata alla cristallizzazione del farmaco nel parenchima renale; tale effetto è prevenibile con la somministrazione lenta del farmaco (durata dell'infusione superiore a un'ora) e mantenendo una buona idratazione del paziente. Poiché i livelli di aciclovir nel liquor sono mediamente il 30-50% dei valori plasmatici, nelle infezioni del SNC è necessario utilizzare dosi doppie (30 mg/kg/die) rispetto a quelle utilizzate per le infezioni mucocutanee o viscerali (15 mg/kg/die). Nell'herpes neonatale la dose di aciclovir endovenoso è anche più alta (60 mg/kg/die suddivisi in tre somministrazioni).

In soggetti immunocompetenti, recenti studi hanno dimostrato l'efficacia di trattamenti orali di breve durata nel ridurre i segni e i sintomi dell'infezione erpetica orale e genitale. Questi regimi includono valaciclovir (per 1-3 giorni) per HSV orolabiale, e aciclovir (2 giorni), valaciclovir (3 giorni) o famciclovir (1 o 2 giorni) per episodi recidivanti di herpes genitale (Tab. 172-1). Questi protocolli di breve durata sono meno costosi e più convenienti, ma dovrebbero essere riservati a pazienti immunocompetenti.

TRATTAMENTI SOPPRESSIVI DELL'HERPES MUCOCUTANEO L'alta frequenza delle riattivazioni subcliniche di HSV rafforza il concetto dell'efficacia dell'impiego quotidiano di farmaci antivirali, soprattutto in soggetti che presentano numerose e frequenti riattivazioni cliniche (per es., individui con infezione erpetica genitale recentemente acquisita). Anche i soggetti immunodepressi, inclusi quelli con infezione da HIV, possono beneficiare di terapie antivirali quotidiane. Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia della somministrazione quotidia-

TABELLA 172-1 CHEMIOTERAPIA ANTIVIRALE PER L'INFEZIONE DA HSV

I. Infezioni mucocutanee da HSV

A. Infezioni in pazienti immunodepressi

1. *Primo episodio acuto sintomatico o recidive*: aciclovir e.v. (5 mg/kg ogni 8 ore) o aciclovir per os (400 mg cinque volte al giorno), famciclovir (500 mg tre volte al giorno) o valaciclovir (500 mg due volte al giorno). La durata del trattamento può variare da 7 a 14 giorni
2. *Soppressione delle recidive (genitali od orolabili)*: aciclovir e.v. (5 mg/kg ogni 8 ore) o valaciclovir per os (500 mg due volte al giorno) o aciclovir per os (400-800 mg tre-cinque volte al giorno) prevengono le recidive nei 30 giorni immediatamente successivi al trapianto. Trattamenti soppressivi di lunga durata sono spesso impiegati per i soggetti con immunosoppressione continua. Nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo o di rene, il valaciclovir per os (2 g al giorno) è efficace anche nel prevenire l'infezione da CMV. La somministrazione protratta di valaciclovir per os alla dose di 4 g al giorno è stata associata a insorgenza di porpora trombotica trombocitopenica in persone HIV-positive. Nei soggetti con HIV, aciclovir (400-800 mg due volte al giorno), valaciclovir (500 mg due volte al giorno) o famciclovir per os (500 mg due volte al giorno) sono efficaci nel ridurre la riattivazione clinica e subclinica di HSV-1 e 2

B. Infezioni in pazienti immunocompetenti

1. *Herpes genitale*
   a. *Primo episodio*: aciclovir per os (200 mg cinque volte al giorno o 400 mg tre volte al giorno), valaciclovir (1 g due volte al giorno) o famciclovir (250 mg due volte al giorno) per 7-14 giorni. Aciclovir e.v. (5 mg/kg ogni 8 ore per 5 giorni) nei casi di malattia grave o di complicanze neurologiche, come la meningite asettica
   b. *Recidive sintomatiche di herpes genitale*: sono da preferire trattamenti a decorso breve (da 1 a 3 giorni) per il basso costo e la convenienza. Aciclovir (800 mg tre volte al giorno per 2 giorni), valaciclovir (500 mg due volte al giorno per 2 giorni) o famciclovir (750 mg o 1000 mg due volte al giorno per 1 giorno, una singola dose di 1500 mg, o 500 mg iniziali seguiti da 250 mg ogni 12 ore per 3 giorni) riducono efficacemente la durata delle lesioni. Altre opzioni includono aciclovir per os (200 mg cinque volte al giorno), valaciclovir (500 mg due volte al giorno), famciclovir (125 mg due volte al giorno per 5 giorni)
   c. *Soppressione delle recidive di herpes genitale*: aciclovir per os (capsule da 200 mg tre o quattro volte al giorno, 400 mg due volte al giorno, 800 mg una volta al giorno), famciclovir (250 mg due volte al giorno) o valaciclovir (500 mg/die) risultano efficaci. I pazienti con più di 9 episodi all'anno devono assumere valaciclovir per os alla dose di 1 g/die o 500 mg due volte al giorno
2. *Infezioni da HSV orolabiali*
   a. *Primo episodio:* aciclovir per os (200 mg) 4 o 5 volte al giorno; si può usare una sospensione orale di aciclovir (600 mg/m^2 quattro volte). In clinica sono stati usati anche famciclovir per os (250 mg due volte al giorno) o valaciclovir (1 g due volte al giorno)
   b. *Recidive*: se iniziato all'esordio dei prodromi, una singola dose o un giorno di trattamento riducono efficacemente il dolore e accelerano la guarigione. I regimi includono famciclovir per os (una singola dose da 1500 mg o 750 mg due volte al giorno per 1 giorno), o valaciclovir (una singola dose da 2 g o 1 g due volte al giorno per 1 giorno). La terapia autogestita con crema topica di penciclovir 6 volte al giorno accelera efficacemente la guarigione dell'HSV orolabiale. Anche la crema a uso topico di aciclovir si è dimostrata in grado di accelerare la guarigione
   c. *Soppressione di recidive di HSV orolabiale*: se iniziato prima dell'esposizione e proseguito per la durata dell'esposizione (di solito 5-10 giorni), aciclovir per os (400 mg due volte al giorno) previene la riattivazione di infezione da HSV orolabiale associata a un'intensa esposizione solare
3. *Profilassi chirurgica di infezione da HSV orale o genitale*: importanti procedure chirurgiche, come il rimodellamento laser della cute, la decompressione delle radice del nervo trigemino e interventi discali a livello lombare, sono state associate a riattivazione di HSV. Aciclovir e.v. (5 mg/kg ogni 8 ore) o aciclovir per os (800 mg due volte al giorno), valaciclovir (500 mg due volte al giorno) o famciclovir (250 mg due volte al giorno), riducono efficacemente la riattivazione. La terapia dovrebbe essere iniziata 48 ore prima della chirurgia e proseguita per 3-7 giorni
4. *Patereccio erpetico*: aciclovir per os (200 mg) cinque volte al giorno per 7-10 giorni
5. *Proctite da HSV*: aciclovir per os (400 mg cinque volte al giorno); utile nel ridurre la durata dell'infezione. In caso di infezioni gravi o in pazienti con immunosoppressione può essere utile aciclovir e.v. (5 mg/kg ogni 8 ore)
6. *Infezioni oculari erpetiche*: trifluorotimidina, vidarabina, idoxuridina, aciclovir, penciclovir e interferone per uso topico si sono dimostrati efficaci nella cheratite erpetica. Può essere necessaria una toilette chirurgica; l'uso di steroidi per uso topico può peggiorare la malattia

II. Infezioni del sistema nervoso centrale da HSV

A. *Encefalite da HSV*: aciclovir e.v. (10 mg/kg ogni 8 ore; 30 mg/kg al giorno) per almeno 10 giorni o finché HSV-DNA non è più identificabile nel liquor

B. *Meningite asettica da HSV*: non sono stati condotti studi sull'uso di chemioterapici antivirali sistemici. Se è necessaria una terapia e.v., deve essere utilizzato aciclovir (15-30 mg/kg al giorno)

C. *Radiculopatia autonomica*: non sono disponibili studi in proposito. Diversi autori raccomandano aciclovir e.v.

III. Infezioni neonatali da HSV: aciclovir per os (60 mg/kg al giorno divisi in tre dosi). La durata raccomandata del trattamento è di 21 giorni. È necessario monitorare eventuali recidive e alcuni autori raccomandano di mantenere un trattamento soppressivo con aciclovir per os per 3-4 mesi

IV. Infezioni viscerali da HSV

A. *Esofagite da HSV*: aciclovir e.v. (15 mg/kg al giorno). In alcuni pazienti con forme meno gravi di immunosoppressione è efficace una terapia orale con valaciclovir o famciclovir

B. *Polmonite da HSV*: non sono stati condotti studi controllati. Dovrebbe essere utilizzato aciclovir e.v. (15 mg/kg al giorno)

V. Infezioni disseminate da HSV: non sono stati condotti studi controllati. Dovrebbe comunque essere tentata una terapia con aciclovir (5 mg/kg ogni 8 ore). Possono essere necessari aggiustamenti in presenza di insufficienza renale, anche se non è dimostrata una riduzione del rischio di morte

VI. Eritema multiforme associato a HSV: secondo alcune segnalazioni, aciclovir per os (400 mg due-tre volte al giorno) o valaciclovir (500 mg due volte al giorno) sarebbero in grado di controllare l'eritema multiforme

VII. Infezioni da ceppi di HSV resistenti all'aciclovir: foscarnet e.v. (40 mg/kg e.v. ogni 8 ore) fino alla guarigione delle lesioni. Non è ancora stabilita la durata ottimale della terapia e l'utilità di un suo prolungamento per la soppressione delle lesioni. Alcuni pazienti possono trarre beneficio dall'applicazione cutanea di trifluorotimidina o cidofovir al 5% in gel

na di aciclovir e valaciclovir nel ridurre la frequenza di riattivazioni di HSV in soggetti HIV-positivi. I regimi usati includono aciclovir (400 mg tre volte al giorno), famciclovir (500 mg due volte al giorno) e valaciclovir (1 g due volte al giorno): valaciclovir alla dose di 4 g al giorno è stato associato a porpora trombotica trombocitopenica in uno studio su pazienti HIV-positivi. Inoltre, il trattamento quotidiano di HSV-2 riduce il titolo di HIV-RNA nel plasma (riduzione di 0,5 log) e nella mucosa genitale (riduzione di 0,33 log).

RIDUZIONE DELLA TRASMISSIONE DI HSV AI PARTNER SESSUALI La somministrazione di valaciclovir (500 mg una volta al giorno) ha dimostrato di ridurre la trasmissione di HSV-2 tra partner sessuali. Il tasso di trasmissione è alto da maschio a femmina e tra soggetti con frequenti recidive di HSV-2. Uno screening sierologico può essere utilizzato per identificare le coppie a rischio. La somministrazione quotidiana di valaciclovir sembra più efficace nel ridurre la diffusione subclinica rispetto al famciclovir giornaliero.

RESISTENZA ALL'ACICLOVIR Sono stati identificati ceppi di HSV resistenti all'aciclovir. La maggior parte di questi ceppi ha un'alterata specificità del substrato per l'aciclovir fosforilato. Pertanto è normale una resistenza crociata anche verso famciclovir e valaciclovir. Occasionalmente possono essere isolati ceppi con specificità modificata nei confronti della timidino chinasi (TK) sensibili al famciclovir ma resistenti all'aciclovir. In alcuni pazienti con infezioni da virus deficitari di TK, dosi più elevate di aciclovir permettono l'eliminazione delle lesioni. In altri pazienti, invece, si osserva la progressione clinica delle lesioni nonostante una terapia ad alti dosaggi. La maggior parte dei ceppi con resistenza clinicamente significativa verso l'aciclovir è stata isolata da pazienti immunocompromessi; i ceppi di HSV-2 sono più spesso resistenti dei ceppi di HSV-1. Uno studio condotto dai Centers for Disease Control and Prevention ha dimostrato che circa il 5% dei ceppi di HSV-2 isolati da soggetti HIV-positivi mostra qualche grado di resistenza in vitro all'aciclovir. Meno dello 0,5% degli isolati di HSV-2 provenienti da pazienti immunocompetenti, seguiti in centri per malattie sessualmente trasmesse, mostrano ridotta sensibilità in vitro all'aciclovir. La stabilità del fenomeno negli ultimi 20 anni riflette probabilmente la ridotta trasmissibilità di ceppi mutanti con deficit di TK. Il sospetto di ceppi resistenti all'aciclovir dovrebbe aumentare se il virus viene isolato da lesioni che persistono nonostante un'adeguata terapia e adeguati livelli ematici del farmaco. Nei casi di resistenza all'aciclovir, può essere utilizzato anche un altro farmaco antivirale, il foscarnet (vedi Cap. 171); la tossicità e il costo, tuttavia, ne limitano l'uso ai soli casi di infezioni mucocutanee estese. Il cidofovir è un analogo nucleosidico, in forma di fosfonato o di monofosfato. Più ceppi di HSV con deficit di TK sono sensibili al cidofovir. Varianti TK-negative vere di HSV sembrano avere una ridotta capacità di diffusione dovuta a un'alterazione della neurovirulenza, fattore questo di una certa rilevanza per giustificare la presenza relativamente infrequente di questi ceppi nei pazienti immunocompetenti, anche con un crescente utilizzo di farmaci antivirali.

PREVENZIONE

Il successo dei tentativi di controllare la malattia erpetica nella popolazione generale attraverso trattamenti chemioterapici e/o programmi di educazione è limitato.

Mezzi anticoncezionali di barriera (principalmente il condom) riducono la probabilità di trasmettere l'infezione erpetica, soprattutto durante i periodi di escrezione asintomatica dell'HSV. Tuttavia, è possibile una trasmissione dell'infezione da HSV, nonostante l'uso del condom, attraverso un contatto cutaneo quando siano presenti delle lesioni; ciò nonostante, i dati disponibili indicano che l'uso costante di tale protezione è un mezzo efficace per ridurre il rischio di trasmissione genitale dell'HSV-2. Il trattamento quotidiano cronico con valaciclovir può essere parzialmente efficace anche nel ridurre l'acquisizione di HSV-2 da parte di donne suscettibili. Non vi sono studi di comparazione circa l'efficacia in tal senso dell'uso del profilattico e di valaciclovir. Molti autori suggeriscono entrambi i metodi. La necessità di un vaccino per prevenire l'acquisizione dell'infezione da HSV è enorme, soprattutto alla luce del ruolo che gioca HSV-2 nel favorire l'acquisizione e la trasmissione di HIV-1.

Una consistente parte di casi neonatali potrebbe essere evitata riducendo l'acquisizione di HSV da parte di donne al terzo trimestre di gravidanza. L'individuazione di donne suscettibili all'acquisizione del virus in gravidanza attraverso screening sierologici, con focalizzazione sul counseling circa il sesso orale o genitale non protetto, sta ricevendo sempre maggiore attenzione. L'infezione neonatale da HSV può essere il risultato dell'acquisizione dell'infezione materna vicino al termine o la riattivazione dell'infezione al momento del parto da madre già infetta. Perciò le strategie per ridurre l'infezione neonatale da HSV sono complesse. Alcuni studiosi raccomandano la terapia antivirale con aciclovir o valaciclovir in donne infettate da HSV-2 in gravidanza avanzata come mezzo per ridurre la riattivazione di HSV-2 al termine. Non sono disponibili dati a supporto dell'efficacia di questo approccio. Inoltre l'elevato rapporto trattamento versus prevenzione lo rende un approccio incerto di salute pubblica, anche se può ridurre la frequenza di parto cesareo associato a HSV.

BIBLIOGRAFIA

Brown ZA et al: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 289:203, 2003

Chilukuri S, Rosen T: Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. Dermatol Clin 21:311, 2003

Corey L et al: The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: A review of two overlapping epidemics. J AIDS 35:435, 2004

Kimberlin DW et al: Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 108:230, 2001

Wald A et al: The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. Ann Intern Med 143:707, 2005

Whitley RJ et al: Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. Antiviral Res 71:141, 2006

173 Infezioni da virus varicella-zoster

Richard J. Whitley

DEFINIZIONE

Il virus varicella-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) è causa di due quadri clinici diversi: la varicella e l'herpes zoster. La varicella, infezione ubiquitaria estremamente contagiosa, è solitamente una malattia benigna dell'infanzia, caratterizzata da un esantema eritemato-vescicoloso. Nel caso di riattivazione del VZV latente, che si verifica con maggiore frequenza dopo i 60 anni, la malattia si presenta con un esantema vescicoloso a distribuzione dermatomerica, solitamente associato a intenso dolore.

EZIOLOGIA

L'associazione clinica fra varicella e herpes zoster è stata evidenziata circa cent'anni fa. Agli inizi del ventesimo secolo furono accertate somiglianze nei reperti istopatologici delle lesioni cutanee di varicella e herpes zoster. Virus isolati da pazienti con varicella o herpes zoster si dimostrarono causa di lesioni simili in colture di tessuto, in particolare della comparsa di inclusioni eosinofile intranucleari e di cellule giganti multinucleate, suggerendo che i virus fossero biologicamente simili. L'analisi tramite endonucleasi di restrizione del DNA virale ottenuto da un paziente affetto da varicella, che successivamente si ammalò di herpes zoster, verificò l'identità molecolare dei due virus responsabili di queste patologie.

Il VZV appartiene alla famiglia degli Herpesviridae e presenta alcune caratteristiche strutturali tipiche di questo gruppo, come l'involucro lipidico (envelope) che circonda un nucleocapside a simmetria icosaedrica, il diametro complessivo di circa 180-200 nm e il DNA a doppia elica, localizzato centralmente, della lunghezza di circa 125 000 paia di basi.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Infezione primaria La trasmissione si verifica verosimilmente per via respiratoria, con successiva replicazione in un sito non definito, probabilmente a livello del nasofaringe, a cui seguono l'insediamento nel sistema reticoloendoteliale e infine la viremia. L'esistenza di una fase viremica in soggetti affetti da varicella è avvalorata dalla natura delle lesioni cutanee diffuse e sparse, e può essere verificata in casi selezionati tramite l'isolamento del virus dal sangue o, di routine, dalla scoperta del DNA virale dal sangue o dalle lesioni attraverso la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR). Le vescicole interessano il corion e il derma, con alterazioni caratterizzate da degenerazione balloniforme, cellule giganti multinucleate e inclusioni eosinofile intranucleari. L'infezione può interessare i vasi sanguigni cutanei, con successiva necrosi associata a emorragia epidermica. Con l'evoluzione della malattia il liquido vescicolare diviene torbido per la presenza di leucociti polimorfonucleati, cellule degenerate e fibrina. Infine, le vescicole vanno incontro a rottura, rilasciando con il liquido virus infettante, oppure vengono gradualmente riassorbite.

Recidive Il meccanismo di riattivazione del VZV, che causa l'herpes zoster, è sconosciuto. Si presume che il virus infetti i gangli delle radici dor-

sali durante la varicella e che qui rimanga latente fino alla riattivazione. L'esame istopatologico dei gangli interessati durante la fase attiva dell'herpes zoster evidenzia la presenza di emorragie, edema e infiltrazione linfocitaria.

L'interessamento di altri organi, come cervello e polmoni, da parte del VZV in replicazione attiva si può avere sia durante la varicella sia nel corso di herpes zoster, ma è raro nel soggetto immunocompetente. L'interessamento polmonare è caratterizzato da polmonite interstiziale, formazione di cellule giganti multinucleate ed emorragie polmonari. Le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) evidenziano, all'esame istopatologico, un infiltrato a manicotto perivascolare simile a quello che si osserva nel morbillo o in altre encefaliti virali. La necrosi emorragica focale, caratteristica dell'encefalite da herpes simplex, è rara nell'infezione da VZV.

EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Varicella L'uomo rappresenta l'unico serbatoio conosciuto del VZV. La varicella è una malattia altamente contagiosa, con una percentuale di infezione del 90% fra i soggetti suscettibili o sieronegativi. La malattia colpisce in egual modo ambedue i sessi e tutte le razze. Il virus è endemico nella popolazione generale; diviene comunque epidemico per gli individui sensibili durante determinati periodi, in particolare verso la fine dell'inverno e l'inizio della primavera nelle zone temperate. Storicamente, i più colpiti sono i bambini di età compresa fra i 5 e i 9 anni che rappresentano il 50% di tutti i casi. La maggior parte degli altri casi si verifica in soggetti di età compresa fra 1 e 4 anni e fra 10 e 14. Negli Stati Uniti circa il 10% della popolazione al di sopra dei 15 anni d'età è suscettibile all'infezione. La vaccinazione per VZV durante il secondo anno di vita ha sensibilmente modificato l'epidemiologia dell'infezione. Di conseguenza, l'incidenza annuale di varicella si è drasticamente ridotta.

Il periodo di incubazione della varicella varia tra i 10 e i 21 giorni, ma è solitamente compreso tra i 14 e i 17 giorni. La percentuale di infezione secondaria in fratelli suscettibili all'interno di una famiglia varia tra il 70 e il 90%. I pazienti sono contagiosi da circa 48 ore prima della comparsa dell'esantema vescicoloso, durante la fase di formazione delle vescicole, che dura 4-5 giorni, e fino a quando tutte le vescicole non hanno formato la crosta.

Clinicamente la varicella è caratterizzata da esantema, febbre non elevata e malessere; solo qualche paziente presenta una fase prodromica 1-2 giorni prima della comparsa dell'esantema. Nei pazienti immunocompetenti si tratta di una malattia a decorso favorevole, con astenia e febbre (37,8-39,4 °C) per 3-5 giorni. Le manifestazioni cutanee tipiche sono rappresentate da maculopapule, vescicole e croste presenti in vari stadi evolutivi (Fig. 173-1). La trasformazione delle maculopapule in vescicole si verifica in un periodo di ore o giorni. Le lesioni compaiono sul tronco e sulla faccia e rapidamente si estendono ad altre sedi. La maggior parte delle lesioni è di piccole dimensioni e presenta una base eritematosa del diametro di 5-10 mm. Gettate successive di lesioni compaiono in 2-4 giorni. Le lesioni si possono evidenziare anche a livello della mucosa faringea o della vagina. La gravità varia da individuo a individuo: alcuni presentano pochissime lesioni, mentre altri possono averne anche 2000. I bambini piccoli tendono ad avere meno vescicole rispetto a quelli più grandi. I soggetti immunocompromessi, sia bambini sia adulti, in particolar modo quelli affetti da leucemia, presentano lesioni più numerose, spesso di tipo emorragico; inoltre, le lesioni impiegano un tempo più lungo per guarire. Questi individui sono ad alto rischio di complicanze di tipo viscerale che si verificano nel 30-50% dei casi e che presentano una letalità del 15% dei casi in assenza di terapia antivirale.

FIGURA 173-1 Numerose lesioni da varicella in vari stadi di evoluzione: vescicole su base eritematosa, vescicole ombelicate e croste.

La complicanza più frequente osservabile nella varicella è la superinfezione batterica della cute, solitamente causata da *Streptococcus pyogenes* o da *Staphylococcus aureus*, compresi ceppi meticillino-resistenti. Essa può verificarsi in seguito a escoriazioni cutanee da grattamento. La colorazione di Gram del materiale ottenuto dalle lesioni può aiutare a definire l'eziologia di lesioni atipiche eritematose o pustolose.

Nei bambini la sede più comune di localizzazione extracutanea è rappresentata dal SNC. La sindrome che ne deriva consiste in un'atassia cerebellare acuta e irritazione meningea che generalmente compaiono circa 21 giorni dopo l'inizio dell'esantema cutaneo, anche se a volte possono manifestarsi in fase pre-esantematica. Il liquido cefalorachidiano contiene linfociti ed elevati livelli proteici. L'atassia rappresenta, nei bambini, una complicanza delle infezioni da VZV a evoluzione favorevole e generalmente non richiede il ricovero. Si possono osservare anche casi di meningite asettica, encefalite, sindrome di Guillain-Barré e sindrome di Reye. L'encefalite si verifica nello 0,1-0,2% dei bambini con varicella. A tutt'oggi non esiste alcuna terapia specifica per i pazienti con interessamento del SNC causato da VZV, a parte il trattamento sintomatico.

La *polmonite varicellosa* è la più grave complicanza in corso di varicella e si verifica più frequentemente negli adulti (fino al 20% dei casi) che nei bambini ed è particolarmente grave nelle donne gravide. Solitamente compare dopo 3-5 giorni dall'inizio della sintomatologia ed è caratterizzata da tachipnea, tosse, dispnea e febbre. Cianosi, dolore toracico di origine pleuritica ed emottisi sono frequenti. Dal punto di vista radiologico la malattia è caratterizzata da infiltrazioni nodulari e da polmonite interstiziale. La risoluzione della polmonite va di pari passo con il miglioramento dell'esantema; i pazienti possono comunque presentare per settimane febbre persistente e compromissione della funzione polmonare.

Altre complicanze in corso di varicella includono miocardite, lesioni corneali, nefrite, artrite, diatesi emorragica, glomerulonefrite acuta ed epatite. L'interessamento epatico, distinto dalla sindrome di Reye, è frequente ed è solitamente caratterizzato da elevazione degli enzimi epatici, in particolare dell'aspartato aminotrasferasi (AST) e dell'alanina aminotrasferasi (ALT).

La *varicella perinatale* è gravata da un'elevata mortalità quando la madre si ammala entro i 5 giorni precedenti il parto o nelle 48 ore successive a esso. Poiché il neonato non riceve anticorpi protettivi attraverso la placenta e dal momento che presenta un sistema immunitario immaturo, la malattia infatti può essere molto grave. In questo gruppo la letalità può arrivare al 30%. La *varicella congenita* con manifestazioni cliniche alla nascita, estremamente rara, può essere responsabile di ipoplasia degli arti, lesioni cutanee cicatriziali e microcefalia.

Herpes zoster L'herpes zoster (chiamato anche "fuoco di Sant'Antonio") è una malattia sporadica conseguente alla riattivazione del virus della varicella-zoster rimasto latente a livello dei gangli delle radici nervose dorsali. La maggior parte dei soggetti affetti da herpes zoster non presenta all'anamnesi contatti recenti con soggetti con infezione da VZV. La più alta incidenza di questa malattia si ha in individui nel sesto decennio di vita e oltre e varia fra 5 e 10 casi per 1000 persone. Dati recenti indicano che si verificano 1,2 milioni di casi l'anno negli Stati Uniti. Episodi ricorrenti di herpes zoster sono estremamente rari tranne che negli ospiti immunocompromessi, in particolare i pazienti con AIDS.

L'herpes zoster è caratterizzato da un'eruzione a distribuzione dermatomerica unitalerale, di tipo vescicoloso, spesso associata a dolore intenso. I dermatomeri compresi fra T3 e L3 risultano più frequentemente interessati. Se risulta coinvolta la branca oftalmica del nervo trigemino, si manifesta lo *zoster oftalmico*. I fattori responsabili della riattivazione del virus sono sconosciuti. Nei bambini la riaccensione è solitamente a evoluzione favorevole, mentre negli adulti la neurite acuta e la nevralgia posterpetica possono essere particolarmente debilitanti. La persistenza del dolore, durante il decorso della malattia, è nota come *dolore associato allo zoster*. L'esordio della malattia è annunciato da dolore dermatomerico, che può precedere la comparsa delle lesioni di 48-72 ore, a cui segue un esantema eritemato-papulo-vescicoloso che evolve rapidamente verso la formazione di lesioni vescicolose (Fig. 173-2). Nell'ospite immunocompe-

FIGURA 173-2 Primo piano di lesioni da zoster disseminato. Da notare le lesioni in differenti stadi di evoluzione, tra cui pustole e croste. *(Per gentile concessione di Lindsey Baden.)*

tente queste lesioni rimangono poco numerose e continuano a formarsi soltanto per 3-5 giorni. La durata totale della malattia è generalmente di 7-10 giorni; tuttavia, possono passare anche 2-4 settimane prima che la cute ritorni normale. Pazienti con herpes zoster possono trasmettere l'infezione a individui sieronegativi, con conseguente sviluppo di varicella. In rari casi è stata descritta la tipica localizzazione del dolore a livello di un dermatomero, associata a evidenza sierologica di herpes zoster, in assenza di lesioni cutanee. Quando sono interessate le branche del trigemino la lesione può comparire a carico del volto, della bocca, dell'occhio o della lingua. Lo zoster oftalmico è generalmente una condizione debilitante e che può condurre a cecità in assenza di terapia antivirale. Nella *sindrome di Ramsay Hunt*, a causa dell'interessamento del ganglio genicolato e quindi della branca sensitiva del nervo facciale, il dolore e le vescicole si localizzano nel condotto uditivo esterno. Sono caratteristiche di questa sindrome la perdita della sensibilità gustativa nei due terzi anteriori della lingua e la paralisi facciale omolaterale.

La complicanza più debilitante in corso di herpes zoster, sia nel soggetto normale sia nel soggetto immunocompromesso, è il dolore associato alla neurite acuta e alla nevralgia posterpetica. Quest'ultima è estremamente rara nei giovani; al contrario, almeno il 50% dei pazienti di età superiore ai 50 anni affetti da zoster riferisce dolore nel dermatomero colpito, anche mesi dopo la risoluzione delle lesioni cutanee. Sono comuni alterazioni della sensibilità a carico dei dermatomeri interessati, di tipo sia ipoestesico sia iperestesico.

In seguito a zoster localizzato può verificarsi l'interessamento del SNC. In molti pazienti senza segni di irritazione meningea si rilevano a livello del liquido cefalorachidiano pleiocitosi cellulare e lieve aumento delle proteine. Nei casi sintomatici la meningoencefalite è caratterizzata da cefalea, febbre, fotofobia e vomito. Una rara manifestazione dell'interessamento del SNC in corso di herpes zoster è l'angioite granulomatosa, caratterizzata da emiplegia controlaterale, che può essere diagnosticata attraverso un'arteriografia cerebrale. Altre manifestazioni di tipo neurologico includono la mielite trasversa con o senza paralisi motoria.

Come la varicella, anche l'herpes zoster nel soggetto immunocompromesso è più grave che nel soggetto immunocompetente. Nella maggior parte dei pazienti la formazione delle lesioni si protrae per oltre una settimana e l'evoluzione delle croste non avviene se non dopo tre settimane dall'inizio della sintomatologia. I pazienti affetti da malattia di Hodgkin o da linfomi non Hodgkin sono quelli a più alto rischio per l'herpes generalizzato, dal momento che la disseminazione cutanea si verifica in circa il 40% dei casi (Fig. 173-3). In questo gruppo di pazienti con zoster generalizzato si ha un aumento del 5-10% del rischio di polmoniti, meningoencefaliti, epatiti, retinite necrotizzante e altre gravi complicanze. Ciononostante, lo zoster è raramente letale anche nel soggetto immunocompromesso.

I pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo sono particolarmente a rischio per l'infezione da VZV. Il 30% delle infezioni si sviluppa entro un anno dal trapianto (il 50% di queste entro 9 mesi) e nel 45% di questi pazienti si ha disseminazione cutanea o viscerale. La mortalità è del 10% e nei casi che si sviluppano nei primi 9 mesi dal trapianto sono più frequenti le nevralgie posterpetiche, gli esiti cicatriziali e le superinfezioni batteriche. Nei pazienti infetti la presenza di una concomitante malattia del trapianto contro l'ospite (*graft-versus-host disease*) aumenta la possibilità di una disseminazione e/o di un esito fatale.

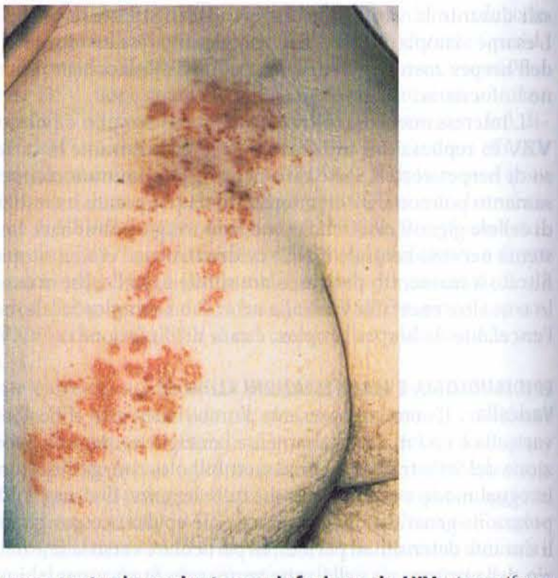


FIGURA 173-3 Herpes zoster in paziente con infezione da HIV: si manifesta con vescicole emorragiche e pustole su base eritematosa a distribuzione dermatomerica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi della varicella non è difficile. Il caratteristico esantema varicelloso e il riscontro epidemiologico di una recente esposizione devono condurre a una diagnosi di certezza. Altre infezioni virali che possono simulare la varicella sono rappresentate dall'infezione da virus herpes simplex in soggetti affetti da dermatite atopica e dalle lesioni disseminate di tipo vescicolo-papuloso che si associano talvolta alle infezioni da virus coxsackie, echovirus o morbillo atipico. In questi casi l'esantema è solitamente di tipo morbilliforme con componente emorragica, piuttosto che di tipo vescicoloso o vescicolo-pustoloso. La rickettsiosi vescicolare può venire confusa con la varicella (Cap. 167), ma può essere comunque facilmente differenziata per la presenza della lesione d'esordio a livello della puntura dell'acaro e per la cefalea più intensa. I test sierologici possono essere utili nel differenziare la varicella dalla rickettsiosi vescicolare e possono inoltre confermare la suscettibilità alla varicella di un adulto con anamnesi patologica remota incerta per la malattia. È recentemente aumentata l'attenzione nei confronti del vaiolo in relazione al timore del bioterrorismo (Cap. 214). Le lesioni del vaiolo sono di dimensioni più grandi di quelle della varicella e sono tutte nel medesimo stadio evolutivo a ogni osservazione.

La presenza di lesioni vescicolose a distribuzione dermatomerica porta rapidamente alla diagnosi di herpes zoster. Sia le infezioni da virus herpes simplex sia quelle da virus coxsackie possono dare luogo a lesioni vescicolose con distribuzione dermatomerica. Può essere utile, per assicurare una corretta diagnosi, una colorazione a fluorescenza con anticorpi monoclonali di scarificati cutanei e una diagnostica virologica di supporto. Nello stadio prodromico dell'herpes zoster, la diagnosi può risultare particolarmente difficile e può essere posta solo dopo la comparsa delle lesioni o, retrospettivamente, con accertamento sierologico.

DATI DI LABORATORIO

Una diagnosi di certezza è possibile solo attraverso l'isolamento di VZV su linee cellulari suscettibili, la dimostrazione di una sieroconversione o di un incremento di quattro volte del titolo anticorpale tra il siero prelevato in fase acuta e quello prelevato in convalescenza, l'identificazione del DNA virale mediante la PCR. Un'informazione rapida può essere ottenuta mediante il test di Tzanck, allestito con il raschiamento della base di una lesione nel tentativo di evidenziare la presenza di cellule giganti multinucleate; la sensibilità di tale metodica è tuttavia bassa (circa il 60%). La PCR per la ricerca del DNA virale nel liquido vescicolare è disponibile solo in un limitato numero di laboratori diagnostici. Si possono inoltre utilizzare metodi basati sull'immunofluorescenza diretta su cellule ottenute dallo strato basale cutaneo o sulla ricerca degli antigeni virali attraverso altri metodi (immunoperossidasi), anche se questi test non sono ancora disponibili in com-

mercio. Le tecniche sierologiche più frequentemente impiegate per accertare la risposta dell'ospite sono rappresentate dalla determinazione, tramite immunofluorescenza, degli anticorpi contro gli antigeni di membrana del VZV, il test di ricerca di anticorpi fluorescenti contro gli antigeni di membrana (*fluorescent antibody to membrane antigen*, FAMA), dal test di emoagglutinazione in immunoaderenza e dal test immunoenzimatico (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). I test più sensibili sembrano essere il FAMA e l'ELISA.

T INFEZIONI DA VIRUS VARICELLA-ZOSTER

La cura del paziente affetto da varicella, nel soggetto normale, deve mirare alla prevenzione delle complicanze. Ovviamente una buona igiene personale dovrebbe includere bagni quotidiani e impacchi. La sovrainfezione batterica a livello cutaneo può essere evitata tramite una particolare igiene della cute, soprattutto tagliando bene le unghie. Il prurito può essere attenuato con l'uso di medicazioni topiche o con la somministrazione di farmaci antiprurito. Bagni con acqua tiepida e impacchi umidi sono più utili per diminuire il prurito che non l'uso di lozioni per asciugare le lesioni. La somministrazione di acido acetilsalicilico dovrebbe essere evitata nei bambini affetti da varicella, per la recente dimostrazione di un rapporto fra derivati di questo farmaco e sindrome di Reye. È consigliata la terapia con aciclovir (800 mg per os cinque volte al giorno per 5-7 giorni) per gli adolescenti e gli adulti entro le prime 24 ore dall'inizio della varicella. Anche nei bambini di età inferiore a 12 anni la somministrazione di aciclovir può essere utile se iniziata precocemente (entro 24 ore dall'esordio sintomatologico) con dosi pari a 20 mg/kg di peso ogni 6 ore. Farmaci antierpetici di seconda generazione, quali valaciclovir o famciclovir, sono probabilmente altrettanto efficaci o addirittura più efficaci; tuttavia, non esistono studi clinici controllati che comparano questi farmaci. I vantaggi (dal punto di vista farmacocinetico) dei farmaci di seconda generazione sono descritti nel capitolo 171.

Nell'herpes zoster gli impacchi con acetato di alluminio possono svolgere un'azione sia detergente sia sedativa. I pazienti con herpes zoster traggono beneficio da una terapia antivirale orale e ciò è dimostrato da un'accelerata guarigione delle lesioni e dalla risoluzione del dolore associato allo zoster in pazienti trattati con aciclovir, valaciclovir o famciclovir. L'aciclovir, attualmente non registrato per questa indicazione, viene somministrato al dosaggio di 800 mg 5 volte al giorno per 7-10 giorni. Il famciclovir, profarmaco del penciclovir, ha un'efficacia paragonabile e forse addirittura superiore all'aciclovir. Uno studio ha evidenziato una risoluzione due volte più rapida della nevralgia in pazienti con zoster trattati con famciclovir rispetto ai soggetti riceventi un placebo. La dose è di 500 mg per via orale tre volte al giorno per 7 giorni. Il valaciclovir, profarmaco dell'aciclovir, accelera la guarigione delle lesioni e la risoluzione del dolore associato allo zoster più rapidamente dell'aciclovir. La dose è di 1 g per via orale tre volte al giorno per 5-7 giorni. Sia famciclovir sia valaciclovir offrono il vantaggio di un ridotto numero di somministrazioni rispetto all'aciclovir.

Nei pazienti gravemente immunocompromessi (per es., pazienti trapiantati o con patologie linfoproliferative maligne) sia la varicella sia lo zoster (incluse le forme disseminate) andrebbero trattati all'esordio della sintomatologia clinica con aciclovir per via endovenosa, che riduce l'incidenza di complicanze viscerali, ma non incide sulla velocità di guarigione delle lesioni cutanee e sul dolore. La dose va da 10 a 12,5 mg/kg ogni 8 ore per 7 giorni. Per pazienti immunocompromessi a basso rischio, il trattamento con valaciclovir e famciclovir per via orale è efficace. Contemporaneamente alla somministrazione di aciclovir per via endovenosa, è opportuno tentare una graduale riduzione della terapia immunosoppressiva.

Nei pazienti con polmonite varicellosa possono essere necessari l'aspirazione di secrezioni bronchiali e un supporto alla ventilazione. I pazienti affetti da herpes zoster oftalmico devono essere invece inviati rapidamente a un oculista e trattati con analgesici (per ridurre l'intenso dolore) e atropina. Aciclovir, valaciclovir e famciclovir accelerano la guarigione.

Il trattamento della neurite acuta e/o della nevralgia posterpetica può essere invece particolarmente complicato. Oltre a un cauto uso di analgesici, dagli analgesici minori ai derivati degli oppiacei, altri farmaci come gabapentin, pregabalina, idrocloridrato di amitriptilina, lidocaina e idrocloridrato di flufenazina possono essere usati con qualche successo nel trattamento del dolore. La terapia con glucocorticoidi, come descritto in uno studio sperimentale, se somministrata precocemente nel corso dell'herpes zoster localizzato sembra accelerare il miglioramento della qualità della vita, favorendo un rapido ritorno alle normali attività e la scomparsa del dolore. In questo studio la dose di prednisone, somministrata per via orale, è stata di 60 mg/die dal 1° al 7° giorno, 30 mg/die dall'8° al 14° e 15 mg/die dal 15° al 21° giorno. Questo programma terapeutico è utilizzabile solo nei pazienti anziani relativamente sani che presentano una sintomatologia dolorosa medio-grave. Non è utilizzabile nei pazienti con osteoporosi, diabete mellito, glicosuria o ipertensione. Inoltre, i glucocorticoidi non dovrebbero essere somministrati senza una contemporanea terapia antivirale.

TABELLA 173-1 INDICAZIONI ALL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE ANTIVARICELLA-ZOSTER (VZIG)

Criteri di esposizione

1. Contatti con soggetti affetti da varicella o zoster quali:
   a. Conviventi nella stessa abitazione
   b. Contatti con compagni di gioco o di attività sportive che comportino distanze ravvicinate (faccia a faccia) in luoghi chiusi
   c. In ospedale:
      Varicella: tutti i soggetti ospitati in stanze da 2-4 letti o quelli nel letto adiacente nel caso di stanze più grandi; i contatti faccia a faccia con membri dello staff o altri degenti contagiosi; soggetti visitati da una persona ritenuta contagiosa
      Zoster: contatti molto stretti (contatto cutaneo o abbraccio) con una persona ritenuta contagiosa
   d. Neonato: insorgenza di varicella nella madre nel periodo compreso tra 5 giorni prima e 48 ore dopo il parto; le VZIG non sono indicate nel caso di zoster materno
2. Il paziente dovrebbe ricevere VZIG quanto prima e comunque non oltre le 96 ore dall'esposizione

Candidati (purché con esposizione significativa)

1. Bambini immunocompromessi suscettibili senza storia di varicella o di immunizzazione per varicella
2. Gravide suscettibili
3. Neonati la cui madre abbia manifestato la varicella nel periodo compreso tra 5 giorni prima e 48 ore dopo il parto
4. Neonati prematuri (ma dopo la 28ª settimana gestazionale) ospedalizzati e la cui madre non abbia una storia nota di varicella o una dimostrazione sierologica di immunità
5. Neonati prematuri (di meno di 28 settimane gestazionali o con peso alla nascita inferiore a 1 kg), indipendentemente dallo stato di immunità della madre

PREVENZIONE

Per prevenire l'infezione da VZV esistono tre metodi. Innanzitutto un vaccino vivo attenuato (Oka) è raccomandato per tutti i bambini con più di un anno di età (fino ai 12 anni) che non abbiano avuto la varicella e per gli adulti che risultino sieronegativi per VZV. Una singola dose di vaccino è somministrata ai bambini, mentre gli adulti ne richiedono due. Il vaccino è sicuro ed efficace. Si possono verificare dei casi di varicella lieve da virus vaccinico trasmissibile a contatti suscettibili. La vaccinazione universale dei bambini ha determinato una riduzione dell'incidenza della malattia in popolazioni sentinella. Inoltre, il vaccino con virus inattivato ha significativamente ridotto l'incidenza di herpes zoster dopo il trapianto di midollo osseo. Dopo la somministrazione di un vaccino contenente una quantità di virus 18 volte superiore a quella presente nel vaccino Oka in soggetti con più di 60 anni d'età, si è ottenuta una riduzione dell'incidenza del fuoco di Sant'Antonio del 51%, della gravità della malattia del 61% e dell'incidenza di nevralgia posterpetica del 66%. L'Advisory Committee on Immunization Practices ha pertanto raccomandato il vaccino ai soggetti in tale fascia d'età, al fine di ridurre l'incidenza del fuoco di Sant'Antonio e la gravità della nevralgia posterpetica.

Un secondo intervento preventivo è invece costituito dalla somministrazione, entro 96 (meglio 72) ore dall'esposizione, di immunoglobuline specifiche per il virus varicella-zoster (VZIG) a soggetti suscettibili ad alto rischio di complicanze. Nella tabella 173-1 vi sono le indicazioni per la somministrazione di VZIG. Sfortunatamente, la disponibilità di questo prodotto è limitata.

Infine, la terapia antivirale può essere somministrata come profilassi a individui ad alto rischio che siano non idonei per la vaccinazione o quando sia già passato l'intervallo di 96 ore dal contatto diretto. Inizialmente gli studi hanno utilizzato aciclovir, ma è atteso lo stesso beneficio con valaciclovir o famciclovir. La terapia va iniziata 7 giorni dopo l'esposizione, quando il soggetto è a metà del periodo di incubazione. Questo approccio riduce significativamente la gravità della malattia e talvolta ne previene la manifestazione.

BIBLIOGRAFIA

ARVIN A: Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. N Engl J Med 352:2266, 2005

GNANN JW, WHITLEY RJ: Herpes zoster. N Engl J Med 347:340, 2002

IZURIETA HS et al: Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. JAMA 278:1495, 1997

NGUYEN HQ et al: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med 352:450, 2005

OXMAN MN et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 352:2271, 2005

ROWBOTHAM M et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. JAMA 280:1837, 1998

SEWARD JF et al: Contagiousness of varicella in vaccinated cases: A household contact study. JAMA 292:704, 2004

——— et al: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. JAMA 28:606, 2002

174 Infezioni da virus di Epstein-Barr, compresa la mononucleosi infettiva

Jeffrey I. Cohen

DEFINIZIONE

Il virus di Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) è l'agente eziologico della mononucleosi infettiva, caratterizzata da febbre, faringite, linfoadenopatia, linfocitosi atipica e presenza di anticorpi eterofili nel siero. L'infezione da EBV è anche correlata a numerose neoplasie umane, come il carcinoma nasofaringeo, il linfoma di Burkitt, la malattia di Hodgkin e, in pazienti con immunodeficienze, al linfoma a cellule B. Il virus, appartenente alla famiglia degli Herpesviridae, è costituito da un core di DNA lineare circondato da un nucleocapside e da un involucro contenente glicoproteine. I due tipi di EBV prevalenti in natura non sono distinguibili con test sierologici convenzionali. In natura esistono due tipi prevalenti di EBV, che non sono tuttavia distinguibili con i comuni saggi sierologici.

EPIDEMIOLOGIA

L'infezione da EBV è ubiquitaria; si manifesta con frequenza più elevata nella prima infanzia, con un secondo picco nella tarda adolescenza. Più del 90% degli individui in età adulta risulta infettato e possiede anticorpi contro il virus. La mononucleosi infettiva è una malattia tipica dei giovani adulti. Nelle aree del mondo a più basso standard igienico e nelle popolazioni più povere (per es., nei Paesi in via di sviluppo), l'infezione da EBV, spesso in forma asintomatica, interessa i bambini. Viceversa, nei Paesi a sviluppo sociosanitario più avanzato l'infezione si manifesta negli adulti con il quadro clinico che caratterizza la mononucleosi infettiva.

L'EBV si trasmette per contagio diretto attraverso le secrezioni orali; frequentemente dall'adulto al bambino o tra giovani adulti attraverso il bacio. La trasmissione è rara nel caso in cui non si sia verificato un contatto diretto. Il virus è trasmissibile mediante trasfusione di sangue o trapianto di midollo. Più del 90% degli individui asintomatici sierologicamente positivi presenta il virus nelle secrezioni nasofaringee. Nei pazienti immunocompromessi e con infezione mononucleosica, questa eliminazione virale è aumentata.

PATOGENESI

L'EBV è trasmesso mediante le secrezioni salivari. Il virus infetta l'epitelio dell'orofaringe e delle ghiandole salivari ed è eliminato da queste cellule. Anche se le cellule B possono infettarsi attraverso il contatto con le cellule epiteliali, alcuni studi dimostrano che i linfociti delle cripte tonsillari possono infettarsi direttamente. Il virus si diffonde quindi attraverso il torrente circolatorio. La proliferazione e l'espansione delle cellule B infettate da EBV determinano, assieme alle cellule T reattive, l'ingrossamento dei linfonodi in corso di mononucleosi infettiva. L'attivazione policlonale delle cellule B determina la produzione di anticorpi diretti verso le cellule dell'ospite e le proteine virali. Durante la fase acuta della mononucleosi infettiva, più di una ogni 100 cellule B del sangue periferico è infettata da EBV, mentre dopo la guarigione soltanto 1-50 linfociti B su un milione risultano infettati. Durante l'infezione mononucleosica acuta si ha un'inversione del rapporto dei linfociti T CD4+/CD8+. La percentuale di cellule T CD4+ diminuisce, mentre si ha un notevole aumento clonale dei linfociti T CD8+; durante la fase acuta dell'infezione, fino al 40% dei linfociti T CD8+ è diretto contro gli antigeni di EBV. Questi dati suggeriscono che la riserva di EBV nel corpo è costituita dalle cellule B della memoria e non dalle cellule epiteliali. L'escrezione di EBV dall'orofaringe cessa, ma il virus persiste nelle cellule B anche nei pazienti trattati con aciclovir.

Il recettore dell'EBV (CD21), presente sulla superficie delle cellule B e delle cellule epiteliali, è anche il recettore della frazione C3d del complemento. All'infezione delle cellule epiteliali segue la replicazione del virus e quindi la produzione di virioni. Una volta che le cellule B sono state infettate in vitro dal virus, cominciano a trasformarsi e possono moltiplicarsi indefinitamente. Studi in vitro hanno dimostrato che durante la fase latente dell'infezione delle cellule B vengono espressi soltanto gli antigeni nucleari (EBNA), alcune proteine latenti di membrana e alcuni RNA corti. Le cellule B trasformate dall'EBV sintetizzano immunoglobuline e solo una piccola quota di esse produce particelle virali.

L'immunità cellulo-mediata ha un ruolo più importante dell'immunità umorale nel controllo dell'infezione da EBV. Nelle fasi iniziali dell'infezione, i linfociti T-suppressor, le cellule natural killer e i linfociti T citotossici non specifici sono importanti nel controllare la proliferazione dei linfociti B infettati da EBV. I livelli dei marcatori di attivazione delle cellule T e i livelli sierici di interferone γ sono elevati. Nella fase più avanzata dell'infezione, vengono prodotti linfociti T citotossici HLA-ristretti in grado di riconoscere gli antigeni EBNA e LMP e distruggere le cellule infettate. Diversi studi hanno dimostrato che uno degli ultimi geni espressi durante la replicazione di EBV, il *BCRF1*, è un analogo dell'interleuchina 10 e può inibire la produzione di interferone γ *in vitro* da parte di cellule mononucleate.

Se l'immunità cellulare T è compromessa, le cellule B infettate possono iniziare a proliferare. Quando EBV è associato con il linfoma, la proliferazione indotta dal virus rappresenta solo una tappa nell'ambito di un processo più complesso di trasformazione neoplastica. In molti tumori contenenti EBV, LMP-1 simula i membri della famiglia di recettori del fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF), per es., CD40, e invia segnali di crescita e proliferazione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Segni e sintomi La maggior parte delle infezioni da EBV contratte nell'infanzia o in epoca preadolescenziale è asintomatica o si manifesta con faringite, con o senza tonsillite. Viceversa, in più del 75% dei casi contratti nell'adolescenza l'infezione si manifesta con il quadro clinico tipico della mononucleosi infettiva. In età più avanzata la malattia si manifesta con sintomi non specifici quali febbre persistente, astenia e malessere, mentre sono relativamente rare la faringite, la linfoadenopatia, la splenomegalia e la linfocitosi atipica.

Il periodo di incubazione della mononucleosi infettiva nei giovani adulti varia da 4 a 6 settimane. Sintomi prodromici quali affaticamento, malessere e mialgie possono essere presenti da 1 a 2 settimane prima dell'esordio della febbre, dell'angina e della linfoadenopatia. La febbre generalmente non è elevata ed è più frequente nelle prime 2 settimane di malattia; tuttavia, essa può persistere per oltre un mese. I segni e i sintomi più comuni sono riportati, con la loro relativa frequenza, nella tabella 174-1. La linfoadenopatia e la faringite prevalgono nelle prime 2 settimane di malattia, mentre la splenomegalia è più evidente durante la seconda e terza settimana. La linfoadenopatia coinvolge più spesso i linfonodi cervicali posteriori, ma può essere anche generalizzata. Le tumefazioni linfonodali sono frequentemente dolenti e simmetriche, ma i linfonodi sono spostabili sui piani sopra- e sottostanti. La faringite, spesso il segno prevalente della malattia, può associarsi a tonsillite con un essudato simile a quello delle faringiti streptococciche. Di so-

TABELLA 174-1 SINTOMI E SEGNI DELLA MONONUCLEOSI INFETTIVA

Manifestazioni	Percentuale mediana dei pazienti (range)
Sintomi	
Faringodinia	75 (50-87)
Malessere	47 (42-76)
Cefalea	38 (22-67)
Dolore addominale, nausea o vomito	17 (5-25)
Brividi	10 (9-11)
Segni	
Linfoadenopatia	95 (83-100)
Febbre	93 (60-100)
Faringite o tonsillite	82 (68-90)
Splenomegalia	51 (43-64)
Epatomegalia	11 (6-15)
Eruzione cutanea	10 (0-25)
Edema periorbitale	13 (2-34)
Enantema del palato	7 (3-13)
Ittero	5 (2-10)

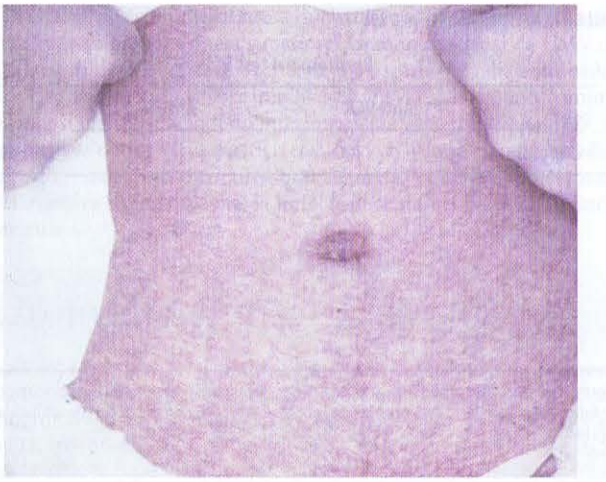


FIGURA 174-1 Rash in un paziente con mononucleosi dovuta al virus di Epstein-Barr. (Per gentile concessione di Maria Turner, MD.)

lito, in circa il 5% dei casi si evidenzia un rash morbilliforme o papuloso, generalmente diffuso al tronco e agli arti superiori (Fig. 174-1). La maggior parte dei pazienti trattati con ampicillina sviluppa un rash maculopapulare: questo rash non è predittivo di future reazioni avverse alla penicillina. Sono anche stati descritti eritema nodoso ed eritema multiforme (Cap. 54). La maggior parte dei pazienti è sintomatica per 2-4 settimane, ma sensazione di malessere e difficoltà di concentrazione possono persistere per mesi.

Dati di laboratorio La conta dei globuli bianchi è solitamente elevata con un picco di 10 000-20 000/μl nella seconda o terza settimana di malattia. È solitamente dimostrabile una linfocitosi con una percentuale di linfociti atipici >10%. Questi ultimi sono cellule linfoidi di dimensioni aumentate con abbondante citoplasma, vacuoli e con una dentellatura della membrana cellulare (Fig. 174-2). Tra i linfociti atipici si ha una predominanza di cellule T CD8+. Durante il primo mese di malattia sono frequenti un lieve grado di neutropenia e trombocitopenia. La funzionalità epatica è normale in più del 90% dei casi. I livelli sierici di transaminasi e fosfatasi alcalina sono di solito modestamente aumentati. La concentrazione sierica di bilirubina è aumentata in circa il 40% dei casi.

Complicanze Nella maggior parte dei casi la mononucleosi infettiva è una malattia a risoluzione spontanea. I decessi a essa correlati sono molto rari e per lo più secondari a complicanze del sistema nervoso centrale (SNC), a rottura della milza, a ostruzione delle vie aeree superiori o a superinfezioni batteriche.

Le complicanze del SNC si manifestano generalmente durante le prime 2 settimane dell'infezione da EBV; in alcuni pazienti, soprattutto bambini, esse rappresentano le sole manifestazioni cliniche della mononucleosi infettiva. Possono mancare sia gli anticorpi eterofili che i linfociti atipici. Le più comuni manifestazioni neurologiche sono la meningite e l'encefalite e i pazienti possono presentare cefalea, meningismo o atassia cerebellare; sono stati descritti anche casi di emiplegia e psicosi. Le cellule del liquor sono rappresentate principalmente da linfociti e occasionalmente da linfociti atipici. Nella maggior parte dei casi la guarigione avviene senza esiti. L'infezione acuta da EBV è stata associata anche a paralisi dei nervi cranici (soprattutto del VII paio di nervi cranici), alla sindrome di Guillain-Barré, alla mielite acuta trasversa e alle neuriti periferiche.

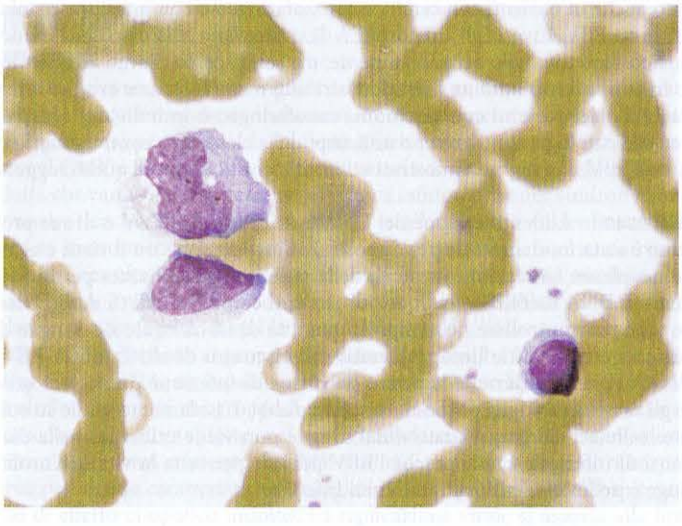


FIGURA 174-2 Linfociti atipici in un paziente con mononucleosi dovuta al virus di Epstein-Barr.

Nel 2% circa dei pazienti affetti da mononucleosi infettiva, durante le prime 2 settimane di malattia può verificarsi un'anemia emolitica autoimmune. Nella maggior parte dei casi l'anemia è caratterizzata dalla positività del test di Coombs con "agglutinine a frigore" dirette contro antigeni dei globuli rossi. Generalmente, nei pazienti con emolisi è presente una lieve anemia che persiste per 1 o 2 mesi; possono presentarsi anche forme gravi con emoglobinuria e ittero. Possono essere presenti anticorpi non specifici quali il fattore reumatoide, anticorpi antinucleo, anticorpi antimuscolo liscio, anticorpi antipiastrine e crioglobuline. La mononucleosi infettiva è stata associata ad aplasia delle cellule della serie rossa, a grave granulocitopenia, a trombocitopenia, a pancitopenia e a sindrome emofagocitica. La rottura della milza si verifica in meno dello 0,5% dei casi, con una frequenza maggiore nel sesso maschile; essa può manifestarsi con dolore addominale, dolore riferito alla spalla o alterazioni emodinamiche.

L'ipertrofia del tessuto linfoide tonsillare/adenoideo, la flogosi e l'edema dell'epiglottide, della faringe e dell'ugola sono causa di ostruzione delle vie aeree superiori. Nel 10% circa dei pazienti con mononucleosi infettiva si sviluppa una faringite streptococcica nel momento in cui l'angina iniziale regredisce.

Altre rare complicanze associate all'infezione acuta da EBV sono l'epatite (talvolta fulminante), la miocardite o la pericardite con anomalie elettrocardiografiche, la polmonite con versamento pleurico, la nefrite interstiziale, ulcerazioni genitali e vasculite.

Altre malattie associate all'infezione da virus di Epstein-Barr Una malattia linfoproliferativa associata all'EBV è stata descritta sia in pazienti con immunodeficienza congenita o acquisita, compresi quelli con immunodeficienza combinata grave o in pazienti con AIDS, sia in soggetti trattati con farmaci immunosoppressori (soprattutto ciclosporina) per trapianto di midollo osseo o trapianti d'organo. Le cellule B infettate dall'EBV proliferano e infiltrano sia linfonodi che altri organi. I pazienti presentano febbre, linfoadenopatia e sintomi gastrointestinali. Gli studi istologici evidenziano iperplasia delle cellule B o linfoma poli- o monoclonale. La sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X (malattia di Duncan) è una malattia recessiva dei giovani maschi caratterizzata da una normale risposta alle infezioni dell'infanzia, mentre durante l'infezione da EBV si sviluppa una malattia linfoproliferativa letale. La proteina associata a questa sindrome, SAP, è stata identificata; il suo prodotto si lega a una proteina che media l'interazione tra cellule B e T. Nella maggior parte dei pazienti affetti da tale sindrome il decesso si verifica per mononucleosi infettiva acuta; altri pazienti sviluppano ipogammaglobulinemia e altri ancora un linfoma a cellule B o anemia aplastica, oppure agranulocitosi. La mononucleosi infettiva si è dimostrata letale in alcuni pazienti, anche in assenza di evidenti anomalie immunologiche preesistenti.

La leucoplachia villosa del cavo orale (Fig. 174-3) è una precoce manifestazione dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) negli adulti (Cap. 182). Si tratta di lesioni biancastre, corrugate e sollevate della lingua (occasionalmente della mucosa orale) che contengono il DNA del-

FIGURA 174-3 La leucoplachia orale capelluta si presenta spesso come placche bianche sulla superficie laterale della lingua ed è associata a infezione da EBV.

l'EBV. Nei bambini affetti da infezione da HIV può svilupparsi una polmonite interstiziale linfocitaria e nel tessuto polmonare può essere ritrovato il DNA dell'EBV.

I pazienti affetti dalla cosiddetta "sindrome da affaticamento cronico" possono avere elevati titoli di anticorpi contro EBV; questi titoli, tuttavia, non presentano differenze significative rispetto a quelli di adulti sani sieropositivi per EBV. L'infezione persistente da EBV non è quindi la causa della sindrome da affaticamento cronico, anche se dopo la mononucleosi infettiva il malessere e l'astenia possono persistere per settimane o mesi. L'infezione cronica attiva da EBV è molto rara e distinta dalla sindrome da affaticamento cronico. I pazienti affetti hanno spesso una malattia che dura oltre 6 mesi con elevati livelli di EBV-DNA nel sangue, titoli molto elevati di anticorpi anti-EBV e un evidente coinvolgimento d'organo che include epatosplenomegalia, linfoadenopatia e polmonite, uveite o patologie neurologiche.

TABELLA 174-2 **ASPETTI SIEROLOGICI DELLE MALATTIE ASSOCIATE ALL'EBV**

	Risultato nei test indicati[a]					
		Anti-VCA		Anti-EA		
Condizione	Anticorpi eterofili	IgM	IgG	EA-D	EA-R	Anti-EBNA
Mononucleosi infettiva acuta	+	+	++	+	−	−
Convalescenza	±	−	+	−	±	+
Pregressa infezione	−	−	+	−	−	+
Riattivazione in condizioni di immunodeficienza	−	−	++	+	+	±
Linfoma di Burkitt	−	−	+++	±	++	+
Carcinoma nasofaringeo	−	−	+++	++	±	+

[a] VCA, antigene del capside virale; EA, antigene precoce; anticorpo EA-D, anticorpo verso l'antigene precoce con distribuzione diffusa nel nucleo e nel citoplasma delle cellule infette; anticorpo EA-R, anticorpo verso l'antigene precoce con distribuzione limitata al citoplasma; EBNA, antigene nucleare di Epstein-Barr.
Fonte: adattata con autorizzazione da Okano, 1988.

L'EBV è associato a numerose neoplasie e questa associazione è evidente in circa il 15% dei casi di linfoma di Burkitt negli Stati Uniti e nel 90% di quelli in Africa (Cap. 105). In Africa i pazienti affetti da linfoma di Burkitt hanno un elevato titolo di anticorpi contro l'EBV e nel tessuto neoplastico sono presenti sequenze di DNA virale. L'infezione malarica in Africa può indebolire il sistema immunitario nei confronti dell'EBV e indurre un'attivazione policlonale delle cellule B con aumento delle cellule B infettate da EBV. Questi cambiamenti possono incrementare la proliferazione delle cellule B, aumentando la probabilità di una traslocazione c-myc, caratteristica del linfoma di Burkitt. Nei pazienti con AIDS si può infatti presentare un linfoma di Burkitt con presenza di EBV.

All'infezione da EBV è associato anche il carcinoma nasofaringeo anaplastico; i pazienti hanno spesso un elevato titolo di anticorpi contro l'EBV (Cap. 84) e il tessuto neoplastico contiene sequenze di DNA e antigeni virali. Tra i pazienti con carcinoma nasofaringeo, alti livelli di EBV-DNA plasmatico prima del trattamento o livelli riscontrabili di EBV-DNA dopo terapia radiante correlano con basse percentuali di sopravvivenza complessiva e di sopravvivenza libera da malattia.

L'EBV è stato associato al morbo di Hodgkin, specialmente il tipo a cellularità mista (Cap. 105). Spesso i pazienti con malattia di Hodgkin hanno titoli elevati di anticorpi anti-EBV. In circa la metà dei casi, il DNA e gli antigeni virali possono essere trovati nelle cellule di Reed-Sternberg. Il rischio di malattia di Hodgkin positiva per EBV è significativamente aumentato tra giovani adulti dopo infezione mononucleosica con sierologia positiva per EBV. Nei pazienti con AIDS, circa il 50% dei linfomi non Hodgkin è EBV-positivo.

In alcuni casi, è stato riscontrata presenza di EBV-DNA in tumori di pazienti immunocompetenti con carcinoma tonsillare, linfoadenopatia angioimmunoblastica, lesioni immuniproliferative angiocentrice nasali a cellule NK/T, linfoma a cellule T, timoma, carcinoma gastrico e linfoma del sistema nervoso centrale. Studi hanno dimostrato la presenza di DNA virale nei leiomiosarcomi di pazienti con AIDS e in tumori della muscolatura liscia in pazienti riceventi trapianto d'organo. Nei pazienti affetti da AIDS, tutti i linfomi del SNC sono praticamente associati all'infezione da EBV. Anche se alcuni studi sierologici hanno dimostrato la presenza di alti titoli di anticorpi contro EBV prima dell'esordio della sclerosi multipla in soggetti con età ≥25 anni, altre ricerche (comprendenti la valutazione del titolo anticorpale per EBV su liquor) sono necessarie per accertare la possibile relazione causale.

DIAGNOSI

Saggi sierologici Come test per la diagnosi di mononucleosi infettiva si utilizza la ricerca degli anticorpi eterofili, sia nei bambini che negli adulti (Tab. 174-2). Si tratta di anticorpi di tipo IgM che non si legano alle proteine virali. Nel saggio, il siero umano è adsorbito su cellule di rene di cavia e il titolo è definito dalla più alta diluizione del siero che agglutina eritrociti di pecora, di cavallo o di mucca. Anche se gli anticorpi eterofili si legano a certi eritrociti animali, essi non interagiscono con le proteine di EBV. In un paziente con linfocitosi atipica e manifestazioni cliniche compatibili con la diagnosi di mononucleosi infettiva, un titolo uguale o superiore a 40 è diagnostico di infezione acuta da EBV. Il test per la ricerca degli anticorpi eterofili è positivo nel 40% dei pazienti con mononucleosi infettiva durante la prima settimana di malattia e nell'80-90% durante la terza settimana; sarà necessario quindi ripetere la ricerca degli anticorpi eterofili, soprattutto se il test iniziale è stato eseguito precocemente. Generalmente, il test rimane positivo per 3 mesi dopo l'esordio della malattia, ma gli anticorpi eterofili possono persistere per più di un anno. Questi anticorpi non sono rilevabili, generalmente, nei bambini di età inferiore a 5 anni, negli anziani o nei pazienti che non presentano sintomi tipici della mononucleosi infettiva. Il "monotest", un test disponibile in commercio per la ricerca degli anticorpi eterofili, ha una maggiore sensibilità rispetto alla classica ricerca di anticorpi eterofili. Esso ha una sensibilità di circa il 75% e una specificità del 90% rispetto alla sierologia specifica per EBV. I risultati falsi positivi sono più frequenti nei pazienti con connettivopatie, linfomi, epatiti virali e malaria.

Nel sospetto di infezione acuta da EBV, in assenza di anticorpi eterofili o in pazienti con infezioni atipiche, vengono utilizzati saggi per la ricerca di anticorpi specifici contro l'EBV (Tab. 174-2). All'esordio della malattia, in più del 90% dei pazienti sono presenti nel siero titoli elevati di anticorpi contro l'antigene del capside virale (*viral capsid antigen*, VCA) di tipo IgM e IgG. Per la diagnosi di mononucleosi infettiva acuta è più utile la ricerca di anticorpi IgM anti-VCA, che sono presenti a titoli elevati solamente durante i primi 2-3 mesi di malattia; viceversa, gli anticorpi anti-VCA di tipo IgG, persistendo tutta la vita, non sono generalmente utili per la diagnosi di mononucleosi infettiva, ma sono spesso utilizzati per dimostrare precedenti infezioni. La positivizzazione degli anticorpi anti-EBNA si è dimostrata anch'essa utile per la diagnosi di infezione acuta. Questi anticorpi, dimostrabili in quasi tutti i casi di infezione acuta, compaiono relativamente tardi (da 3 a 6 settimane dopo l'inizio dei sintomi) e persistono per tutta la vita; possono mancare nei pazienti immunocompromessi e in quelli con infezione cronica attiva da EBV.

Anche i titoli di altri anticorpi posso essere elevati in corso di mononucleosi infettiva, ma tali incrementi si sono dimostrati meno utili per la diagnosi. Nei pazienti con mononucleosi infettiva gli anticorpi contro gli antigeni precoci (*early antigens*, EA) si ritrovano da 3 a 4 settimane dopo l'inizio dei sintomi, sia con una distribuzione diffusa nel nucleo e nel citoplasma delle cellule infette (anticorpi EA-D), sia limitata al citoplasma (anticorpi EA-R). Nel corso della mononucleosi infettiva, nel 70% dei pazienti, soprattutto nelle forme più gravi, si ritrovano anticorpi EA-D. Questi anticorpi persistono normalmente soltanto per 3-6 mesi e sono presenti a titolo elevato anche in pazienti con carcinoma nasofaringeo o con infezione cronica attiva da EBV. Invece, gli anticorpi EA-R si ritrovano nel corso della mononucleosi infettiva solo occasionalmente, ma sono spesso rilevati ad alto titolo in pazienti con linfoma di Burkitt africano o con infezione cronica attiva da EBV. Nei pazienti con carcinoma nasofaringeo o in individui a rischio per tale patologia sono presenti anticorpi della classe IgA contro gli antigeni dell'EBV, che si sono dimostrati utili nell'identificazione di questi soggetti.

Altri esami L'identificazione del DNA e dell'RNA dell'EBV o di sue proteine è stata fondamentale per dimostrare l'associazione tra il virus e alcune neoplasie. La reazione a catena della polimerasi è utilizzata per individuare il DNA dell'EBV nel liquor di pazienti con AIDS affetti da linfoma, nonché per controllare nel tempo la quantità di DNA virale nel sangue di pazienti con malattie linfoproliferative. Il riscontro di alti livelli di EBV-DNA nel sangue durante le prime settimane di infezione può essere utile se gli esami sierologici portano a risultati dubbi. L'isolamento virale su colture cellulari dal gargarizzato o dal sangue non viene utilizzato nella diagnosi di infezione acuta, poiché l'EBV persiste per tutta la vita nell'orofaringe e nelle cellule B degli individui infettati.

Diagnosi differenziale Circa il 90% dei casi di infezione mononucleosica è dovuto a EBV, mentre il 5-10% dei casi è dovuto a citomegalovirus (CMV).

CMV è la causa più comune di mononucleosi eterofilo-negativa, che di solito si presenta in pazienti di età superiore. La mononucleosi da CMV è associata a una minore frequenza di mal di gola, splenomegalia e linfoadenopatia rispetto alla mononucleosi infettiva da EBV. Cause meno comuni di mononucleosi infettiva includono infezione acuta da *Toxoplasma*, HIV, herpesvirus umano tipo 6, virus patitici, così come reazioni di ipersensibilità ai farmaci. Altre malattie che condividono alcuni aspetti clinici con la mononucleosi infettiva sono la rosolia, la linfocitosi acuta nei bambini, il linfoma o la leucemia.

T MALATTIA EBV-ASSOCIATA

La terapia della mononucleosi infettiva è generalmente sintomatica e comporta l'utilizzazione di analgesici associati a riposo. Durante il primo mese di malattia è opportuno evitare un'attività fisica eccessiva per ridurre il rischio di rottura della milza, che necessita di splenectomia. La terapia cortisonica, in quanto in grado di favorire le superinfezioni batteriche, è indicata solo nei casi complicati di mononucleosi infettiva. Il prednisone (40-60 mg/die per 2-3 giorni, con successiva riduzione della dose in 1-2 settimane) è stato usato sia per la prevenzione dell'ostruzione delle vie aeree in caso di grave ipertrofia tonsillare, sia per l'anemia emolitica autoimmune e la grave trombocitopenia. La terapia con glucocorticoidi è stata utilizzata anche in pochi casi selezionati caratterizzati da grave compromissione dello stato generale e febbre elevata, nonché in pazienti con complicanze neurologiche o cardiache. L'aciclovir, utilizzato in studi controllati, non ha modificato in maniera significativa il decorso della mononucleosi infettiva. In uno studio, la combinazione aciclovir e prednisone non ha mostrato effetti significativi sulla durata dei sintomi della mononucleosi infettiva.

L'aciclovir, al dosaggio di 400-800 mg cinque volte al giorno, si è dimostrato efficace nel trattamento della leucoplachia orale (nonostante le frequenti recidive). La sindrome linfoproliferativa da EBV (Cap. 126) dopo trapianto generalmente non risponde alla terapia antivirale. Quando possibile, la terapia deve mirare alla riduzione dell'immunosoppressione **(Tab. 174-3)**. L'interferone α o gli anticorpi anti-CD20 si sono dimostrati efficaci in alcuni casi. Anche infusioni di linfociti di donatori si sono rivelate utili in soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali, sebbene si siano verificati fenomeni di reazione del trapianto contro l'ospite. Infusioni di cellule T citotossiche EBV-specifiche sono state utilizzate per prevenire la malattia linfoproliferativa da EBV in situazioni ad alto rischio, così come per trattarla. Piccoli studi su pazienti con carcinoma nasofaringeo e morbo di Hodgkin mostrano che l'infusione di linfociti T citotossici autologhi EBV-specifici sembra essere promettente. Il trattamento di due casi di sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X con anticorpi verso i CD20 ha dato esito positivo in quella che altrimenti sarebbe stata probabilmente un'infezione acuta fatale da EBV.

TABELLA 174-3 OPZIONI TERAPEUTICHE PER LE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE DA EBV POST-TRAPIANTO

1. Riduzione dell'immunosoppressione, se possibile
2. Escissione delle lesioni localizzate
3. Interferone α
4. Anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab)
5. Radioterapia (soprattutto per le lesioni del SNC)
6. Per i soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali: infusioni di linfociti di donatori o di cellule T citotossiche EBV-specifiche[a]
7. Per i soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi: infusioni di linfociti T citotossici EBV-specifici autologhi o LA-H compatibili[a]
8. Chemioterapia citossica

[a] Le cellule T infuse devono essere LA-H compatibili; le malattie linfoproliferative sono originate dal donatore in caso di soggetti con trapianto di cellule staminali o di organi solidi.

PREVENZIONE

L'isolamento dei pazienti con mononucleosi infettiva non è necessario. Vaccini diretti contro le principali glicoproteine dell'EBV sono risultati efficaci in studi su animali e vengono attualmente sottoposti a valutazione in studi clinici.

BIBLIOGRAFIA

AUWAERTER PG: Infectious mononucleosis in middle age. JAMA 281:454, 1999

BOLLARD CM et al: Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus positive Hodgkin's disease. J Exp Med 200:1623, 2004

CHOQUET S et al: Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders: Results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 107:3053, 2006

COHEN JI: Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 343:481, 2000

FAFI-KREMER S et al: Long term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. J Infect Dis 191:985, 2005

HAQUE T et al: Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Blood 110:1123, 2007

MILNONE MC et al: Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. Blood 105:994, 2005

TORRE D, TAMBINI R: Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. Scand J Infect Dis 31:543, 1999

WILLIAMS H, CRAWFORD DH: Epstein-Barr virus: The impact of scientific advances on clinical practice. Blood 107:862, 2006

175 Infezioni da citomegalovirus e herpes virus umani di tipo 6, 7 e 8

Martin S. Hirsch

CITOMEGALOVIRUS

DEFINIZIONE

Il citomegalovirus (CMV), originariamente isolato da pazienti con malattia congenita citomegalica a inclusioni, è ora riconosciuto come un importante patogeno per tutte le classi di età. Oltre a causare gravi difetti alla nascita, il CMV è responsabile di tutta una serie di patologie in adolescenti e adulti, che vanno da un'infezione subclinica asintomatica alla sindrome mononucleosica in soggetti altrimenti sani e alla malattia disseminata nell'ospite immunocompromesso. Il CMV umano è uno dei numerosi virus analoghi, ma altamente specie-specifici, che causano malattie simili in animali diversi. Tutti sono in grado di provocare una caratteristica risposta cellulare con citomegalia; di qui la denominazione di *Citomegalovirus*.

Il CMV appartiene al gruppo dei β-herpes virus, ha DNA a doppia elica, quattro mRNA, un capside proteico e un involucro lipoproteico. Come gli altri componenti del gruppo herpes virus, il CMV possiede una simmetria icosaedrica, si moltiplica nel nucleo cellulare e determina un'infezione litica e produttiva o latente. Il CMV può essere distinto dagli altri herpes virus per alcune caratteristiche biologiche come l'esclusività dell'ospite e il tipo di effetto citopatico indotto. La replicazione virale si associa alla formazione di grandi inclusioni nucleari e più piccole inclusioni citoplasmatiche. Il CMV si replica *in vivo* in vari tipi di cellule; nelle colture cellulari cresce preferenzialmente nei fibroblasti. Benché vi siano poche prove *in vivo* della capacità oncogena del CMV, il virus in rari casi trasforma i fibroblasti; i frammenti genomici responsabili di tale trasformazione sono stati identificati.

EPIDEMIOLOGIA

Il CMV ha una distribuzione ubiquitaria. Circa l'1% dei neonati negli Stati Uniti risulta essere infetto da CMV e questa percentuale è più alta in molti Paesi meno sviluppati. La vita comunitaria e la scarsa igiene personale facilitano una diffusione precoce del virus. Le infezioni perinatali e in tenera età sono frequenti. Il CMV può essere presente nel latte materno, nella saliva, nelle feci e nelle urine. La trasmissione è stata dimostrata tra i bambini che frequentano gli asili nido ed è stato riportato un caso di infezione trasmesso da un bambino alla madre incinta e, di conseguenza, al feto. Quando un bambino contrae l'infezione da CMV, il 50% dei familiari non immuni manifesterà una sieroconversione entro 6 mesi.

Il CMV non viene facilmente trasmesso attraverso contatti casuali, ma richiede esposizioni intime ripetute o prolungate. Spesso la trasmissione del CMV, negli adolescenti e nei giovani adulti, si verifica per via sessuale ed è frequente lo stato di portatore asintomatico del virus nelle secrezioni cervicali o nel liquido seminale. Anticorpi anti-CMV sono presenti a titoli significativi in un'alta percentuale di uomini e donne sessualmente attivi che possono inoltre ospitare diversi ceppi di CMV contemporaneamente. Le trasfusioni di sangue intero o di emoderivati contenenti leucociti vitali possono trasmettere CMV con una frequenza dello 0,14-10% per unità trasfusa.

L'individuo, una volta infettatosi, rimane generalmente portatore del virus per tutta la vita. L'infezione normalmente rimane latente. Tuttavia, una

sindrome clinica legata alla riattivazione del CMV è frequente quando è compromessa l'immunità legata ai linfociti T, per esempio dopo un trapianto d'organo o in presenza di neoplasie del tessuto linfatico e di alcune forme di immunodeficienza acquisita (in particolare nell'infezione da HIV; Cap. 182). La maggior parte delle infezioni primarie da CMV in pazienti sottoposti a trapianto (Cap. 126) è conseguente alla trasmissione del virus presente nello stesso organo trapiantato. Nei pazienti sieropositivi per CMV sottoposti a trapianto, l'infezione è dovuta alla riattivazione di un virus latente o, meno comunemente, alla reinfezione da parte di nuovi ceppi di CMV. L'infezione da CMV può essere associata a stenosi delle arterie coronarie dopo trapianto di cuore o dopo angioplastica delle coronarie, ma questa associazione richiede ulteriori conferme per essere convalidata.

TABELLA 175-1 INFEZIONE DA CITOMEGALOVIRUS (CMV) NELL'OSPITE IMMUNOCOMPROMESSO

Soggetti colpiti	Fattori di rischio	Sindromi principali	Terapia	Prevenzione
Feto	Infezione materna primaria/inizio della gravidanza	Malattia da inclusioni citomegaliche	Nessuno (ganciclovir?)	Evitare l'esposizione o trattare la madre con immunoglobuline durante la gravidanza
Soggetti sottoposti a trapianto d'organo	Sierostato del donatore e del ricevente; terapia immunosoppressiva, grado del rigetto	Leucopenia febbrile; polmonite; malattia gastrointestinale	Ganciclovir o valganciclovir	Concordanza immunologica con il donatore; profilassi o terapia preventiva con ganciclovir o valganciclovir
Soggetti sottoposti a trapianto di midollo	Malattia del trapianto contro l'ospite; età avanzata; riceventi sieropositivi; viremia	Polmonite; malattia gastrointestinale	Ganciclovir più immunoglobuline anti-CMV	Ganciclovir o aciclovir ad alte dosi
Pazienti affetti da AIDS	<100 cellule CD4+/μl; sieropositività per CMV	Retinite; malattia gastrointestinale; malattia neurologica	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir	Valganciclovir per os

PATOGENESI

L'infezione connatale da CMV può conseguire a un'infezione primaria o a una riattivazione dell'infezione nella madre. Tuttavia, la malattia clinica del feto o del neonato è quasi esclusivamente legata a infezioni materne primarie (Tab. 175-1). I fattori che determinano la gravità delle infezioni connatali sono sconosciuti; una scarsa capacità a produrre anticorpi precipitanti e ad attivare risposte T-cellulari al CMV si associa a una malattia di maggiore gravità.

L'infezione primaria nell'adolescente e nel giovane adulto è spesso associata a una vivace risposta dei linfociti T che può contribuire allo sviluppo di una sindrome mononucleosica simile a quella che si osserva nell'infezione da virus di Epstein-Barr (Cap. 174). La caratteristica principale di queste infezioni è la comparsa di linfociti atipici nel sangue periferico; queste cellule sono in predominanza linfociti T attivati CD8+. Un'attivazione policlonale dei linfociti B da parte del CMV contribuisce alla comparsa del fattore reumatoide e di altri autoanticorpi in corso di mononucleosi.

Una volta acquisita l'infezione, il CMV persiste indefinitamente nei tessuti dell'ospite. I siti di infezione persistente probabilmente includono molti tipi di cellule e svariati organi. La trasmissione che consegue alle trasfusioni di sangue o al trapianto di organi è dovuta a infezioni silenti in questi tessuti. Studi autoptici suggeriscono che ghiandole salivari e intestino possano essere anch'esse sedi di infezione latente.

Se la risposta T-cellulare dell'ospite declina per malattie o per immunocompromissione iatrogena, il virus latente può riattivarsi causando varie sindromi. Una stimolazione antigenica cronica (per es., dopo un trapianto di tessuto) in presenza di immunosoppressione rappresenta la situazione ideale per l'attivazione del CMV e lo sviluppo di malattia da CMV. Alcuni soppressori particolarmente potenti dell'immunità T-cellulare, come le globuline antitimocitiche, si associano frequentemente a sindromi cliniche da CMV, che possono manifestarsi sia per un'infezione primaria, sia per una riattivazione. Il CMV può a sua volta contribuire a un'ulteriore riduzione dell'attività dei linfociti T che spesso precede superinfezioni con altri patogeni opportunisti come *Pneumocystis*. CMV e *Pneumocystis* sono spesso rinvenuti insieme in pazienti immunocompromessi con grave polmonite interstiziale.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le cellule citomegaliche *in vivo* sono cellule epiteliali infettate. Esse sono da due a quattro volte più grandi di quelle che le circondano e spesso contengono un'inclusione intranucleare di 8-10 μm, posta eccentricamente e contornata da un alone chiaro, che le conferisce un aspetto a "occhio di civetta" o "di pernice". Possono inoltre essere evidenziate occasionalmente inclusioni granulari citoplasmatiche più piccole. Le cellule citomegaliche si possono ritrovare in molti organi, come le ghiandole salivari, il polmone, il fegato, i reni, l'intestino, il pancreas, i surreni e il sistema nervoso centrale.

La risposta cellulare infiammatoria all'infezione consiste nella presenza di plasmacellule, linfociti, monociti e macrofagi. Occasionalmente si possono osservare reazioni granulomatose, particolarmente a livello epatico. Reazioni immunopatologiche possono contribuire alla malattia da CMV. In bambini piccoli infetti sono stati evidenziati immunocomplessi, talvolta associati a glomerulopatie correlate con l'infezione da CMV. La glomerulopatia da immunocomplessi è stata osservata in taluni pazienti infettati con CMV dopo trapianto renale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Infezione congenita da CMV Le infezioni fetali possono essere inapparenti, gravi o disseminate. La malattia citomegalica a inclusioni interessa circa il 5% dei feti infetti e si osserva quasi esclusivamente in bambini nati da madri che hanno presentato un'infezione primaria in gravidanza. Petecchie, epatosplenomegalia e ittero sono le manifestazioni patologiche più comuni (60-80%). Microcefalia con o senza calcificazioni, ritardo di crescita intrauterina e prematurità si osservano nel 30-50% dei pazienti. Meno frequentemente si riscontrano ernie inguinali e corioretinite. Le alterazioni di laboratorio comprendono elevati livelli di alanina aminotranferasi sieriche, trombocitopenia, iperbilirubinemia coniugata, emolisi, iperprotidorrachia. La prognosi dei bambini più gravemente infettati è severa, con percentuali di letalità del 20-30%, e alcuni di quelli che sopravvivono vanno incontro ad alterazioni dell'udito o deficit intellettivi più avanti nel corso dell'infanzia. La diagnosi differenziale della malattia citomegalica a inclusioni del bambino comprende la sifilide, la rosolia, la toxoplasmosi, le infezioni da herpes simplex o da enterovirus e le sepsi batteriche.

La maggior parte delle infezioni connatali da CMV è clinicamente inapparente alla nascita. Il 5-25% dei bambini infetti asintomatici sviluppa negli anni successivi significative alterazioni psicomotorie, uditive, oculari o dentarie.

Infezioni perinatali da CMV Il neonato può contrarre l'infezione da CMV al momento della nascita, durante il passaggio nel canale del parto, per contatto postnatale con latte materno o altre secrezioni. Circa il 40-60% dei bambini nutriti al seno per oltre un mese da madri sieropositive diviene infetto. Può anche verificarsi una trasmissione iatrogena attraverso trasfusioni di sangue al neonato. Lo screening preventivo degli emoderivati prima delle trasfusioni nei neonati a basso peso sieronegativi o nelle donne incinte sieronegative diminuisce il rischio di infezione.

La maggior parte dei bambini infettati al momento o dopo la nascita rimane asintomatica. Tuttavia, polmoniti interstiziali protratte sono state associate a un'infezione acquisita da CMV nel periodo perinatale, particolarmente in bambini prematuri; occasionalmente si può osservare un'associazione dell'infezione da CMV con un'infezione da *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis* e *Ureaplasma urealyticum*. Si possono riscontrare uno scarso incremento ponderale, adenopatia, esantema, epatite, anemia e linfocitosi atipica; l'escrezione del CMV spesso persiste per mesi e anni.

Mononucleosi da CMV La più comune manifestazione dell'infezione da CMV nell'ospite normoergico, al di fuori del periodo neonatale, è una sindrome mononucleosica con assenza di anticorpi eterofili. Questa può insorgere spontaneamente o dopo trasfusione di emoderivati contenenti leucociti. Sebbene la sindrome possa manifestarsi a tutte le età, sono più spesso interessati i giovani adulti sessualmente attivi. Il periodo di incubazione va da 20 a 60 giorni e la malattia dura in genere da 2 a 6 settimane. Caratterizzano questa sindrome una febbre elevata e protratta, talvolta accompagnata da brividi, astenia e malessere; sono frequenti le mialgie, la cefalea e la splenomegalia, mentre rispetto alla mononucleosi infettiva da virus di Epstein-Barr è rara la comparsa di una faringite essudativa e di una linfoadenopatia cervicale. Occasionalmente i pazienti possono sviluppare un

esantema rubeoliforme, spesso dopo la somministrazione di ampicillina o altri antibiotici. Meno frequentemente si osservano polmonite interstiziale o segmentaria, miocardite, pleurite, artrite o encefalite. Seppure raramente, una sindrome di Guillain-Barré può complicare una mononucleosi da CMV. L'alterazione di laboratorio peculiare è una linfocitosi relativa nel sangue periferico, con una percentuale di linfociti atipici superiore al 10%. I conteggi dei leucociti totali possono essere bassi, normali o notevolmente elevati. La comparsa di ittero è poco comune, ma spesso sono presenti livelli moderatamente elevati di transaminasi e fosfatasi alcalina. Gli anticorpi eterofili sono assenti, tuttavia sono frequenti transitorie anomalie immunologiche. Queste possono includere la presenza di crioglobuline, fattori reumatoidi, agglutinine fredde e anticorpi antinucleo. A complicare la guarigione possono intervenire un'anemia emolitica, una trombocitopenia o una granulocitopenia.

La maggior parte dei pazienti guarisce senza sequele, sebbene possa lamentare un'astenia postvirale per mesi. L'eliminazione virale del CMV con le urine, le secrezioni genitali o la saliva continua per mesi o anni. L'infezione da CMV solo raramente ha esito fatale nei soggetti immunocompetenti; i pazienti che sopravvivono possono presentare episodi ricorrenti di febbre e malessere che talvolta possono associarsi a disturbi del sistema nervoso autonomo (per es., episodi di sudorazione o vampate di rossore).

Infezione da CMV nell'ospite immunocompromesso (Tab. 175-1) Il CMV è il più frequente e il più importante agente patogeno virale che complica i trapianti d'organo (Cap. 126). Nei riceventi di trapianto renale, cardiaco o epatico, il CMV può causare una varietà di sindromi comprendenti febbre e leucopenia, epatite, polmonite, colite e retinite. La malattia da CMV può essere un fattore di rischio indipendente sia per il rigetto del trapianto sia per il decesso. Il periodo di massimo rischio cade tra il primo e il quarto mese dopo il trapianto, sebbene la retinite rappresenti spesso una complicanza tardiva. Il rischio di malattia e di replicazione virale appare generalmente più elevato durante un'infezione primaria piuttosto che dopo riattivazione. Inoltre, studi di biologia molecolare hanno dimostrato che soggetti sieropositivi sottoposti a trapianto sono suscettibili a una reinfezione con varianti genotipiche di CMV provenienti dal donatore, che spesso danno luogo a malattia. L'infezione da riattivazione, sebbene sia frequente, è probabilmente meno importante, dal punto di vista clinico, dell'infezione primaria. L'espressione clinica della malattia è correlata a diversi fattori, come il grado di immunocompromissione, l'uso di anticorpi verso recettori delle cellule T e la coinfezione con altri patogeni. L'organo trapiantato è un bersaglio particolarmente vulnerabile all'infezione da CMV; per esempio, un'epatite da CMV può far seguito a un trapianto di fegato, e la polmonite da CMV frequentemente è secondaria a un trapianto polmonare.

La polmonite da CMV si verifica nel 15-20% dei riceventi di trapianto di midollo osseo; la letalità è dell'84-88% nonostante il rischio di malattia grave sia ridotto dalla profilassi o da un trattamento preventivo con farmaci antivirali. Il rischio è maggiore tra la 5ª e la 13ª settimana dopo il trapianto e al riguardo sono stati identificati alcuni fattori di rischio quali il tipo di terapia immunosoppressiva, la malattia acuta da trapianto verso l'ospite (*graft-versus-host disease)*, l'età avanzata, la viremia e la sieropositività prima del trapianto.

Il CMV è un importante patogeno per i pazienti con infezione da HIV in fase avanzata (Cap. 182), nei quali causa frequentemente retinite o malattia disseminata, in particolare quando i linfociti T CD4+ circolanti scendono al di sotto di 50-100 cellule/μl. Da quando il trattamento della concomitante infezione da HIV è stato potenziato, l'incidenza di infezioni gravi da CMV (per es., retiniti) è diminuita. Tuttavia, nelle prime settimane di terapia antiretrovirale può verificarsi una riattivazione della retinite da CMV secondaria alla sindrome da immunoricostituzione.

Le sindromi da CMV nell'ospite immunocompromesso spesso esordiscono con febbre protratta, malessere, anoressia, astenia, sudorazioni notturne e artralgie o mialgie. Durante questi episodi si possono osservare alterazioni della funzionalità epatica, leucopenia, trombocitopenia e linfocitosi atipica. L'insorgenza di tachipnea, ipossia e tosse non produttiva indica un interessamento respiratorio. L'esame radiologico del torace spesso mostra infiltrati bilaterali interstiziali o reticolonodulari che iniziano alla periferia dei lobi inferiori e diffondono centralmente e superiormente; infiltrati localizzati segmentari, nodulari o alveolari sono di riscontro meno comune. La diagnosi differenziale include l'infezione da *Pneumocystis*, altri virus, batteri o patogeni fungini, emorragie polmonari e alterazioni secondarie a radiazioni o a farmaci citotossici.

Il coinvolgimento gastrointestinale da CMV può essere localizzato o esteso e interessa quasi esclusivamente l'ospite immunocompromesso. Le ulcere dell'esofago, dello stomaco, dell'intestino tenue o del colon possono causare sanguinamento o perforazione. L'infezione da CMV può provocare riesacerbazioni di una colite ulcerosa pregressa. Frequente è la sofferenza epatica, soprattutto dopo trapianto di fegato; sono stati descritti inoltre casi di colecistite alitiasica e adrenalite.

Raramente il CMV è causa di meningoencefalite in soggetti peraltro sani. Nei pazienti affetti da AIDS sono riconoscibili due forme di encefalite da CMV: una simula l'encefalite da HIV e si caratterizza per una demenza progressiva, l'altra è un'encefalite periventricolare che causa deficit dei nervi cranici, nistagmo, disorientamento, letargia e dilatazione dei ventricoli. Nei pazienti immunocompromessi il CMV può causare una poliradicolopatia subacuta progressiva che, se riconosciuta e trattata precocemente, risulta spesso reversibile.

Nei pazienti immunocompromessi, specialmente quelli con AIDS, la retinite da CMV è un'importante causa di cecità (Cap. 182). Le lesioni precoci consistono in piccole aree opache, biancastre, di necrosi granulare della retina, che si espandono in modo centrifugo e che più tardi sono accompagnate da emorragie, proliferazione vasale ed edema retinico (Fig. 175-1). Il CMV non è l'unico agente in grado di causare retinopatia; quadri analoghi possono essere dovuti alla toxoplasmosi, alla candidosi e al virus herpes simplex.

Le infezioni a evoluzione fatale sono spesso associate a viremia persistente con interessamento di più organi e apparati. Sono caratteristiche in queste fasi della malattia la progressione degli infiltrati polmonari, la pancitopenia, l'iperamilasemia e l'ipotensione, spesso associate a una superinfezione batterica, fungina o protozoaria terminale. Una necrosi estesa con inclusioni da CMV si riscontra spesso, in sede autoptica, a livello delle ghiandole surrenali; risulta inoltre evidente la compromissione di molti altri organi.

DIAGNOSI

La diagnosi di infezione da CMV non può essere formulata con certezza sulla sola base clinica. L'isolamento virale o l'identificazione degli antigeni o del DNA virali da adeguati campioni biologici rappresentano il miglior approccio diagnostico. L'escrezione virale o la viremia sono facilmente dimostrabili con l'inoculo di adeguati campioni su colture cellulari di fibroblasti umani. Se la carica virale è alta, come si verifica nelle infezioni congenite disseminate o nei pazienti con AIDS, entro pochi giorni è possibile osservare il caratteristico effetto citopatico. Tuttavia in alcune circostanze, per esempio nella mononucleosi da CMV, la carica virale è bassa e gli effetti citopatici possono essere evidenziati solo dopo parecchie settimane. In diversi laboratori viene effettuata una diagnosi rapida mediante centrifugazione ed esame immunocitochimico, usando un metodo di coltura a breve termine, per una notte (saggio su vetrino di coltura, *shell vial*) ed evidenziando mediante il test di immunofluorescenza con anticorpi monoclonali gli antigeni precocissimi (*immediate-early*) del CMV. L'isolamento virale dalle urine o dalla saliva, di per sé, non implica necessariamente un'infezione acuta, dal momento che l'escrezione di questo virus può continuare per mesi o per anni dopo la malattia. La dimostrazione di una viremia costituisce invece un segno predittivo più significativo della presenza di un'infezione acuta.

La ricerca di antigeni del CMV (pp65) nei leucociti del sangue periferico o del DNA del CMV nel sangue o nei tessuti può accelerare la diagnosi. Questi saggi diagnostici consentono di ottenere un risultato positivo molti giorni prima dei tradizionali metodi colturali. La modalità più sensibile per l'identificazione di CMV nel sangue o in altri liquidi può essere l'am-

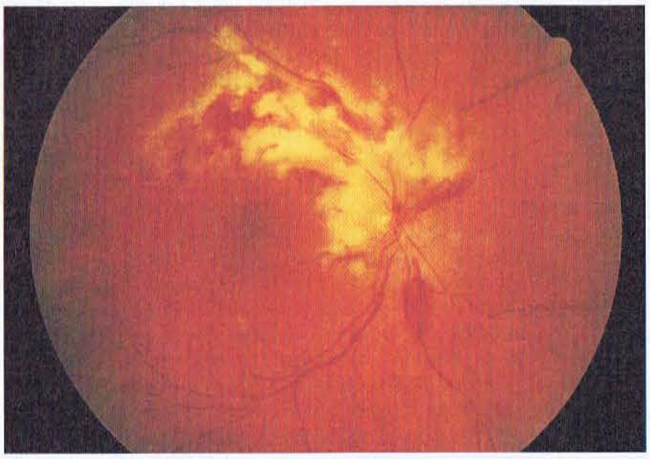


FIGURA 175-1 Il citomegalovirus, in un paziente con AIDS, causa retinite nella zona arcuata con emorragie ed edema della papilla. Spesso il CMV è confinato alla periferia della retina al di là del campo d'azione dell'oftalmoscopio.

plificazione del DNA di CMV tramite la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR). La ricerca del DNA del CMV tramite PCR su sangue può essere un fattore predittivo di progressione in malattia, mentre la PCR su liquor è utile per la diagnosi di encefalite o poliradicolite da CMV.

Sono inoltre disponibili vari saggi sierologici per la determinazione degli anticorpi specifici anti-CMV. Un incremento anticorpale può non essere documentato fino alla quarta settimana dopo l'infezione primaria e i titoli sierici spesso rimangono elevati per anni dopo l'infezione. Per questa ragione, singole determinazioni anticorpali non sono in grado di dimostrare l'acuzie dell'infezione. Talvolta è utile, nella diagnosi di infezione precoce o attiva, la ricerca di anticorpi specifici anti-CMV di classe IgM; la presenza del fattore reumatoide può comportare false positività dei test per la ricerca delle IgM.

T INFEZIONI DA CITOMEGALOVIRUS

Diverse misure di tipo profilattico sono utili per la prevenzione dell'infezione da CMV in pazienti ad alto rischio. L'uso di sangue proveniente da donatori sieronegativi o di sangue congelato, scongelato e deglicerolizzato diminuisce notevolmente la trasmissione associata alle trasfusioni. Il controllo della compatibilità donatore/ricevente per il CMV, usando solo organi da donatori sieronegativi per riceventi sieronegativi, riduce le infezioni primarie post-trapianto. Sono stati valutati sia un vaccino vivo attenuato sia un vaccino costituito da subunità, ma nessuno dei due è stato ancora approvato per l'uso generale.

Alcuni dati sembrano confermare che le immunoglobuline, da un lato, riducono il tasso di insorgenza di sindromi associate al CMV e di superinfezioni fungine o parassitarie nei trapiantati di rene sieronegativi e, dall'altro, prevengono l'infezione congenita da CMV in neonati nati da donne con infezione primaria durante la gravidanza. Studi condotti nei soggetti sottoposti a trapianto di midollo hanno fornito risultati contrastanti. L'uso profilattico di aciclovir o valaciclovir può ridurre i tassi di infezione da CMV e di malattia in alcuni pazienti sieronegativi sottoposti a trapianto di rene; peraltro nessun farmaco è efficace nel trattamento della malattia conclamata da CMV.

Il ganciclovir è un derivato della guanosina che è molto più attivo nei confronti del CMV rispetto al suo analogo aciclovir. È un inibitore selettivo della DNA polimerasi del CMV; nella cellula viene convertito nella forma trifosfato mediante una fosfotransferasi codificata dalla regione UL97 del genoma del CMV. Diversi studi clinici, nei quali veniva utilizzato il ganciclovir nel trattamento della retinite e della colite da CMV nei pazienti affetti da AIDS, hanno mostrato percentuali di risposta tra il 70 e 90%. È invece meno efficace, se utilizzato come unico farmaco, nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo con polmonite da CMV; tuttavia, usato in combinazione con immunoglobuline anti-CMV raggiunge percentuali di risposta clinica favorevole nel 50-70% dei casi. In pazienti ad alto rischio, sottoposti a trapianto di midollo o d'organo (per es., pazienti sieropositivi per CMV prima del trapianto o quelli con colture positive per CMV dopo il trapianto), il ganciclovir può essere utilizzato a scopo profilattico o soppressivo. In molti pazienti affetti da AIDS, con conta dei linfociti CD4+ persistentemente bassa e malattia da CMV, le recidive cliniche e virologiche compaiono rapidamente dopo sospensione del trattamento con ganciclovir; di conseguenza una terapia di mantenimento è fortemente indicata in questi pazienti. Tuttavia, nei pazienti trattati per più di 3 mesi si osserva la comparsa di resistenza al ganciclovir, normalmente legata a mutazione del gene UL97 del CMV.

Il valganciclovir è un profarmaco somministrabile per via orale che viene rapidamente metabolizzato a ganciclovir nell'intestino e nel fegato. Approssimativamente è assorbito il 60% di ciascuna dose orale di valganciclovir. Una dose di 900 mg produce concentrazioni plasmatiche simili a quelle ottenute con la somministrazione endovenosa di 5 mg/kg di ganciclovir. Il valganciclovir orale sembra efficace quanto il ganciclovir per via endovenosa nel trattamento sia di induzione sia di mantenimento per la retinite da CMV; simili sono anche il profilo degli effetti collaterali e la probabilità di sviluppo di resistenze.

La durata della terapia di induzione in caso di retinite da CMV può variare tra 14 e 21 giorni (alla dose di 5 mg/kg e.v. ogni 12 ore per il ganciclovir o di 900 mg due volte al giorno per os per il valganciclovir). È seguita da un prolungato regime di mantenimento: si utilizza ganciclovir per via parenterale (5 mg/kg/die o 6 mg/kg in monodose per 5 giorni a settimana, o valganciclovir per via orale (900 mg una volta al giorno). Nel 16-29% dei pazienti trattati si sviluppa neutropenia che può trarre giovamento dalla somministrazione del fattore stimolante le colonie di granulociti o fattore stimolante le colonie di neutrofili e macrofagi. Nei pazienti con AIDS si deve considerare la sospensione del trattamento di mantenimento quando, in corso di terapia antiretrovirale, si registri un prolungato (più di 6 mesi) aumento della conta dei linfociti CD4+ oltre il limite di 100-150/μl.

Il ganciclovir è stato recentemente utilizzato mediante un impianto a lento rilascio nell'occhio; questo dispositivo intraoculare fornisce una buona protezione locale, ma in tal modo non viene influenzata né la malattia dell'occhio controlaterale né la malattia disseminata e può verificarsi un distacco precoce della retina. L'uso combinato del dispositivo intraoculare e della terapia sistemica appare più vantaggioso nel controllo della malattia che non il dispositivo intraoculare da solo.

Anche il foscarnet (fosfonoformato sodico) è attivo nei confronti dell'infezione da infezione da CMV inibendo la DNA polimerasi virale; poiché la sua attivazione non richiede la fosforilazione, questo farmaco è efficace anche sui ceppi di CMV resistenti al ganciclovir. Il foscarnet non è tollerato altrettanto bene del ganciclovir e causa considerevoli effetti tossici quali insufficienza renale, ipomagnesiemia, ipokaliemia, ipocalcemia, ulcere genitali, disuria, nausea e parestesie. Inoltre, la somministrazione del foscarnet richiede l'uso di una pompa di infusione e un monitoraggio clinico continuo. La tossicità del farmaco può essere ridotta modificando la posologia in rapporto alla funzione renale e garantendo una cospicua idratazione; pertanto, l'uso del foscarnet dovrebbe essere evitato quando il paziente non è in grado di tollerare carichi salini (per es., nei pazienti con miocardiopatia). Nella fase di induzione lo schema terapeutico approvato è di 60 mg/kg ogni 8 ore per 2 settimane, anche se 90 mg/kg ogni 12 ore sono egualmente efficaci, senza che aumenti la tossicità. Le fleboclisi, per la terapia di mantenimento, dovrebbero essere di 90-120 mg/kg una volta al giorno. Non è disponibile una preparazione orale del farmaco. Nel corso di terapie protratte possono emergere virus resistenti al foscarnet.

Il cidofovir è un analogo nucleotidico con una lunga emivita intracellulare che consente una somministrazione endovenosa intermittente. Il regime di induzione con 5 mg/kg a settimana per due settimane è seguito da un regime di mantenimento con 3-5 mg/kg ogni 2 settimane. Il cidofovir può causare una grave nefrotossicità per un danno dose-dipendente delle cellule dei tubuli prossimali; tuttavia, questo effetto collaterale può essere attenuato mediante l'idratazione con soluzione fisiologica e con l'uso del probenecid.

Non è chiaro se la profilassi universale o la terapia preventiva rappresentino l'approccio terapeutico migliore nei pazienti immunocompromessi con CMV-sieropositività. Ganciclovir e valanciclovir sono stati utilizzati con successo sia nella profilassi sia nel trattamento preventivo dei pazienti trapiantati. Alcuni autori sostengono l'efficacia della profilassi con ganciclovir o valganciclovir per via orale nei pazienti con infezione da HIV in fase avanzata (linfociti T CD4+ <50 cell/μl). Tuttavia gli effetti collaterali, l'assenza di un provato beneficio, la possibile induzione di resistenze e il costo hanno reso impossibile la diffusione di tale pratica. È in fase di studio la valutazione dell'efficacia del trattamento preventivo con ganciclovir o valganciclovir sulla base dell'identificazione della viremia tramite la ricerca degli antigeni virali o attraverso tecniche di PCR.

HERPES VIRUS UMANI DI TIPO 6, 7 E 8

L'herpes virus umano (*human herpes virus*, HHV) di tipo 6 venne inizialmente isolato nel 1986 da leucociti di sangue periferico di sei soggetti affetti da vari disturbi linfoproliferativi. Ha una distribuzione universale e attualmente sono riconosciute due varianti geneticamente distinte (HHV-6A e HHV-6B). L'infezione da HHV-6 sembra essere trasmessa attraverso la saliva e forse tramite le secrezioni genitali.

L'infezione viene contratta frequentemente nell'infanzia, quando diminuiscono gli anticorpi materni con un picco tra i 9 e i 21 mesi di vita; dai 24 mesi di vita la percentuale di sieropositività è circa dell'80%. Le fonti di trasmissione sono in genere i fratelli maggiori. È stata descritta anche una forma congenita. La maggior parte dei bambini infetti presenta sintomi quali febbre, ansia e diarrea. In un numero inferiore di casi può insorgere *esantema subitum* (*roseola infantum*), una malattia frequente caratterizzata da febbre e successivo esantema fugace. Circa il 10-20% delle convulsioni febbrili durante l'infanzia in assenza di esantema è causato dall'HHV-6.

In soggetti di età superiore, HHV-6 è stato associato a sindromi mononucleosiche, encefaliti focali e (in ospiti immunocompromessi) polmoniti e malattie disseminate. Nei pazienti trapiantati, l'HHV-6 può causare sindromi simili e malfunzionamento dell'organo trapiantato. Un'alta carica di DNA virale nei riceventi di cellule staminali si associa a una discordanza allelica con i donatori, alla necessità di trattamento steroideo, di successiva trasfusione di monociti e piastrine, allo sviluppo di encefalite limbica e a un aumento della mortalità in generale. Come molti altri virus, l'HHV-6 è stato chiamato in causa nella patogenesi della sclerosi multipla, anche se ulteriori studi sono necessari per discriminare tra associazione e causalità.

HHV-7 è stato isolato nel 1990 da linfociti T di sangue periferico di un uomo sano di 26 anni. L'infezione è generalmente acquisita durante l'infanzia, ma a un'età maggiore rispetto a quella dell'infezione da HHV-6. L'HHV-7 è comunemente presente nella saliva e si presume essere la principale fonte d'infezione; anche il latte materno può trasmettere il virus. Una viremia elevata può essere riscontrata sia nell'infezione primaria sia nella riattivazione dell'infezione. Le manifestazioni cliniche più frequenti durante l'infanzia sono febbre e convulsioni nonostante alcuni bambini presentino segni e sintomi respiratori o gastrointestinali. È stata osservata un'associazione tra HHV-7 e pitiriasi rosea, ma ulteriori studi sono necessari per confermare questa ipotesi eziologica.

HHV-6, HHV-7 e CMV possono essere presenti in associazione nei soggetti sottoposti a trapianto, rendendo difficile l'attribuzione di un ruolo a

questo o quell'altro agente nelle varie sindromi cliniche. HHV-6 e HHV-7 sembrano sensibili a ganciclovir e foscarnet, anche se mancano chiare evidenze cliniche.

Specifiche sequenze di DNA, di tipo simil-erpetico, sono state individuate nel 1994 e 1995 nei tessuti derivati da sarcoma di Kaposi e da linfomi delle grandi cavità sierose di pazienti affetti da AIDS. Il virus da cui originavano tali sequenze è ora stato coltivato e individuato come HHV-8 o herpes virus associato al sarcoma di Kaposi (*Kaposi sarcoma-associated virus*, KSHV). HHV-8, che infetta certi linfociti B e le cellule fusiformi di origine endoteliale, presenta un'associazione causale non solo con il sarcoma di Kaposi, ma anche con un sottogruppo di linfomi delle cavità sierose a cellule B AIDS-correlati (linfoma primario disseminato) e alla malattia di Castleman multicentrica, un'alterazione linfoproliferativa delle cellule B. L'ipotesi iniziale che vedeva l'infezione da HHV-8 correlata all'ipertensione polmonare primitiva non è stata confermata da studi successivi.

Diversamente da altre infezioni da herpes virus, quella da HHV-8 è più comune in alcune aree geografiche (per es., in Centro e Sud Africa) piuttosto che in altre (Nord America, Asia, Nord Europa). Nelle zone ad alta prevalenza di infezione, questa insorge spesso in bambini poiché hanno la madre o, meno frequentemente, i fratelli maggiori già sieropositivi e l'HHV-8 può essere trasmesso attraverso la saliva. Nelle aree a bassa prevalenza di infezione, invece, questa insorge solitamente in soggetti adulti ed è verosimilmente trasmessa per via sessuale. Epidemie coincidenti di HIV-1 e HHV-8 in certe popolazioni (per es., maschi omosessuali e bisessuali) alla fine degli anni Settanta e all'inizio degli anni Ottanta hanno evidenziato una frequente associazione tra AIDS e sarcoma di Kaposi. La trasmissione di HHV-8 può essere associata anche a trapianti d'organo e all'uso di droghe per via endovenosa.

Nei bambini immunocompetenti l'infezione primaria da HHV-8 può manifestarsi con febbre ed esantema maculopapulare. Negli individui con sistema immunitario integro si ha generalmente un'infezione cronica asintomatica, mentre le patologie neoplastiche insorgono soltanto in seguito a una depressione del sistema immunitario. Nei pazienti immunocompromessi, l'infezione primaria può manifestarsi con febbre, splenomegalia, iperplasia linfoide, pancitopenia o rapida insorgenza del sarcoma di Kaposi. L'analisi quantitativa del DNA virale ha mostrato una prevalenza di cellule con infezione latente dalle lesioni del sarcoma di Kaposi, mentre vi è una rapida replicazione virale nella malattia di Castleman multicentrica.

L'introduzione della terapia antiretrovirale efficace in soggetti con infezione da HIV ha portato a una riduzione dell'incidenza del sarcoma di Kaposi nei soggetti con coinfezione da HHV-8 nei Paesi sviluppati. L'HHV-8 è sensibile, *in vitro*, a ganciclovir, a foscarnet e a cidofovir, anche se mancano evidenze cliniche di efficacia *in vivo*.

BIBLIOGRAFIA

ASAHI-OZAKI Y et al: Quantitative analysis of Kaposi sarcoma–associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases. J Infect Dis 193:773, 2006

CANNON MJ et al: Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 344:637, 2001

HALL CB et al: Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV)-7 infections in relation to infection with HHV-6. J Infect Dis 193:1063, 2006

HEINEMAN TC et al: A phase 1 study of 4 live, recombinant human cytomegalovirus Towne/Toledo chimeric vaccines. J Infect Dis 193:1350, 2006

KALIL AC et al: Meta-analysis: The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Ann Intern Med 143:870, 2005

MARTIN DF et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 346:1119, 2002

MBULAITEYE S et al: Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma–associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. J Infect Dis 193:1250, 2006

NIGRO G et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 353:1350, 2005

OGATA M et al: Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: Incidence and clinical significance. J Infect Dis 193:68, 2006

ZERR DM et al: A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. N Engl J Med 352:768, 2005

176 Mollusco contagioso, monkeypox e altri poxvirus (escluso il virus del vaiolo)

Fred Wang

La famiglia dei poxvirus comprende un gran numero di virus a DNA che determinano infezione nell'ospite vertebrato. La tabella 176-1 elenca i poxvirus responsabili di infezione nell'uomo e le principali manifestazioni cliniche. Le infezioni da orthopoxvirus, per esempio il virus del vaiolo (vedi Cap. 214) o il virus monkeypox, possono determinare una malattia sistemica potenzialmente letale nell'uomo. Altre infezioni da poxvirus causano nell'uomo principalmente una malattia localizzata alla cute.

TABELLA 176-1 POXVIRUS E MANIFESTAZIONI CLINICHE NELL'UOMO

Genere	Specie	Malattia nell'uomo
Orthopoxvirus	Virus del vaiolo[a]	Vaiolo, sistemica
	Monkeypox	Vaiolo-*like*, sistemica
	Virus vaccinico	Lesioni locali, occasionalmente sistemica
	Poxvirus della mucca	Lesioni locali
Molluscipoxvirus	Mollusco contagioso	Mollusco contagioso, lesioni cutanee multiple
Parapoxvirus	Orf	Dermatite pustolosa contagiosa, lesioni locali
	Pseudopoxvirus della mucca	Nodulo del mungitore, lesioni locali
Yatapoxvirus	Tanapox	Lesioni local

[a] Vedi Cap. 214.

MOLLUSCO CONTAGIOSO

Il virus del mollusco contagioso è un patogeno umano obbligato che causa una specifica patologia caratterizzata da lesioni cutanee proliferative. Le lesioni hanno un diametro di 2-5 mm, sono di colore carneo, perlacee, con una caratteristica ombelicatura centrale (Fig. 176-1). La relativa assenza di infiammazione e di necrosi distinguono queste lesioni proliferative dalle lesioni di altri poxvirus. Le lesioni, singole o in gruppo, sono ubiquitarie a eccezione dei palmi delle mani e delle piante dei piedi e possono essere associate a un rash eczematoso.

Il mollusco contagioso è la malattia più comune nell'uomo causata dall'infezione di un poxvirus e si trasmette attraverso stretti contatti interpersonali, inclusi i rapporti sessuali. Le piscine rappresentano un ambiente frequentemente implicato nella trasmissione. L'atopia e la compromissione del-

FIGURA 176-1 Il mollusco contagioso è un'infezione cutanea da poxvirus caratterizzata da papule multiple ombelicate color carne o ipopigmentate.

l'integrità della cute aumentano il rischio di infezione. Il periodo di incubazione varia da 2 settimane a 6 mesi, con una media di 2-7 settimane. Nei soggetti immunocompetenti la malattia è autolimitante nella maggior parte dei casi e regredisce spontaneamente dopo 3-4 mesi. Non vi sono complicanze sistemiche, ma le lesioni cutanee possono persistere per 3-5 anni. Il mollusco contagioso si sviluppa soprattutto in associazione all'infezione da HIV in stadio avanzato; la prevalenza tra i soggetti HIV-positivi è del 5-18% (vedi Cap. 182). La malattia è spesso generalizzata, grave e persistente nei pazienti con AIDS rispetto a soggetti immunocompetenti, e coinvolge frequentemente il viso e la parte superiore del corpo. Paradossalmente sono stati riportati elevati tassi di mollusco contagioso tra i pazienti riceventi terapia antiretrovirale. Inoltre la malattia può essere esacerbata nella sindrome da immunoricostituzione (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) che si manifesta all'inizio della terapia antiretrovirale. Il mollusco contagioso diffuso è stato riscontrato anche in presenza di altri tipi di immunocompromissione.

La diagnosi di mollusco contagioso è caratteristicamente posta in base alla presentazione clinica e può essere confermata dalla dimostrazione istologica di inclusioni citoplasmatiche eosinofile, i *corpi di mollusco*, che sono caratteristici della replicazione dei poxvirus. Il virus del mollusco contagioso non può essere coltivato in vitro, ma per la sua identificazione possono essere utilizzati la microscopia elettronica e studi molecolari.

Non esiste un trattamento sistemico specifico per il mollusco contagioso, ma sono state utilizzate diverse tecniche di ablazione fisica. Il cidofovir manifesta in vitro attività nei confronti di molti poxvirus, inclusi i virus del vaiolo e del mollusco contagioso, ed evidenze aneddotiche indicano che questo farmaco, somministrato per via parenterale o topica, può avere parziale efficacia nel trattamento del mollusco contagioso complicato in soggetti immonocompromessi.

MONKEYPOX

Sebbene il virus monkeypox derivi il proprio nome dall'animale dal quale è stato originariamente isolato, il principale reservoir dell'agente infettivo è rappresentato dai roditori.

Casi di infezione umana da virus monkeypox sono segnalati caratteristicamente in Africa in persone con storia di contatto diretto con animali infetti. La malattia nell'uomo è rara, caratterizzata da una sintomatologia sistemica associata a rash vescicolare simile a quello del vaiolo. La presentazione clinica del monkeypox può essere confusa con quella della più comune infezione da virus della varicella-zoster (vedi Cap. 173). Rispetto alle lesioni varicellose, le lesioni del monkeypox tendono a essere più uniformi (per es., nello stesso stadio di sviluppo), diffuse e con distribuzione periferica. La linfoadenopatia è una manifestazione prominente dell'infezione da monkeypox.

La prima epidemia di infezione umana da monkeypox nell'emisfero occidentale è stata descritta nella parte centrale degli Stati Uniti tra maggio e giugno 2003, con oltre 70 casi, dei quali 35 confermati in laboratorio. L'epidemia è stata correlata al contatto con cagnolini domestici che avevano acquisito l'infezione da roditori importati dal Ghana. I pazienti manifestarono febbre, rash e linfoadenopatia circa 12 giorni dopo l'esposizione. La durata media della febbre e del rash fu di 8 e 12 giorni rispettivamente. Dei nove pazienti ospedalizzati, cinque furono giudicati gravi, ma non vennero registrati decessi. Sebbene si supponga che la vaccinazione per il vaiolo determini una immunità crociata nei confronti dell'infezione da monkeypox, in questa epidemia non si sono osservate significative differenze cliniche tra i soggetti vaccinati e quelli non vaccinati. Lo studio di soggetti esposti all'infezione nel corso dell'epidemia ha dimostrato un'infezione subclinica in un piccolo gruppo di soggetti vaccinati, osservazione che suggerisce la possibilità di una protezione crociata a lungo termine del vaccino. In conclusione, si suppone che il rischio di malattia da monkeypox nell'uomo possa aumentare con il ridursi dell'immunità nei confronti del vaiolo nella popolazione generale, soprattutto in combinazione con la diffusione di specie esotiche come animali domestici.

ALTRE ZOONOSI DA POXVIRUS

Il virus *orf* e il virus *pseudocowpox* sono parapoxvirus che determinano infezione nel serbatoio naturale rappresentato da pecore e mucche. Il contatto diretto con animali infetti può provocare infezione nell'uomo, tipicamente localizzata alle mani, con lo sviluppo di una lesione proliferativa nodulare, altamente vascolarizzata, che può ulcerarsi. L'infezione umana da virus orf determina l'*ectima contagioso*, mentre l'infezione umana da virus pseudocowpox causa i "noduli del mungitore".

L'infezione zoonotica con il virus *cowpox* causa lesioni emorragiche dolenti, soprattutto alle mani e al viso, associati a febbre o sintomi simil-influenzali e linfadenite. Le lesioni generalmente si risolvono in 6-8 settimane. L'infezione umana con virus *tanapox* si manifesta a seguito di contatto con scimmie infette. Nella maggior parte dei casi, prodromi febbrili sono seguiti dall'eruzione di una singola lesione nodulare sull'area esposta, ma sono state riscontrate anche lesioni multiple. Le lesioni sono relativamente grandi, a evoluzione frequentemente ulcerativa e risoluzione nell'arco di 5-6 settimane.

BIBLIOGRAFIA

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. MMWR 52:642, 2003

Dhar AD et al: Tanapox infection in a college student. N Engl J Med 350:361, 2004

Hammarlund E et al: Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox. Nat Med 11:1005, 2005

Huhn GD et al: Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. Clin Infect Dis 41:1742, 2005

Reed KD et al: The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. N Engl J Med 350:342, 2004

177 Infezioni da parvovirus

Kevin E. Brown

I parvovirus, componenti della famiglia Parvoviridae, sono virus di piccole dimensioni (diametro di circa 22 nm), privi di involucro, icosaedrici e con DNA a singola elica costituito da circa 5000 nucleotidi. Questi virus dipendono per la loro replicazione sia dalla rapidità con cui le cellule dell'ospite si dividono, sia dalla contemporanea presenza di alcuni virus che lo coadiuvano in tale funzione. Almeno quattro tipi di parvovirus possono infettare l'uomo: il parvovirus B19, il virus adeno-associato, il virus PARV4/5 (recentemente descritto) e il bocavirus umano (HBoV). Al momento soltanto per il parvovirus B19 è stata dimostrata l'effettiva patogenicità nell'uomo.

PARVOVIRUS B19

DEFINIZIONE

Il parvovirus B19 appartiene alla classe degli *Erythrovirus*. Sulla base della sequenza genomica virale, sono stati individuati tre genotipi di B19 (denominati 1, 2 e 3), ma è finora stato descritto un solo tipo antigenico. I genotipi 2 e 3 sono relativamente infrequenti in Europa e negli Stati Uniti.

EPIDEMIOLOGIA

Il parvovirus B19 infetta esclusivamente l'uomo e l'infezione è potenzialmente ubiquitaria. Alla trasmissione, che avviene soprattutto per via respiratoria, segue la comparsa di esantema e artralgie. All'età di 15 anni circa il 50% dei bambini ha titoli sierici anticorpali di IgG rilevabili e questa percentuale supera il 90% tra gli individui anziani. Nelle donne gravide la percentuale di sieroconversione annuale è dell'1% circa. All'interno di uno stesso nucleo familiare la percentuale di infezione secondaria è del 50% circa.

L'identificazione di alti titoli sierici virali di B19 non è insolita (vedi oltre, "Patogenesi"). La trasmissione può avvenire anche attraverso trasfusioni di sangue, soprattutto di emoderivati. Per ridurre il rischio di trasmissione, i plasmaderivati sono testati con metodiche di amplificazione degli acidi nucleici in modo da scartare quelli con alti titoli virali. Il parvovirus B19 è resistente all'inattivazione sia con calore che con solventi.

PATOGENESI

Il parvovirus B19 replica primariamente nelle cellule progenitrici della serie eritroide. Questa specificità è in parte dovuta alla limitata distribuzione dei recettori virali, gli antigeni P eritrocitari (globoside). In corso di infezione compare generalmente una copiosa viremia, con un picco ematico $>10^{12}$ di particelle virali/ml (Fig. 177-1) e la citotossicità indotta dal virus blocca la produzione eritrocitaria. Nei soggetti immunocompetenti, la

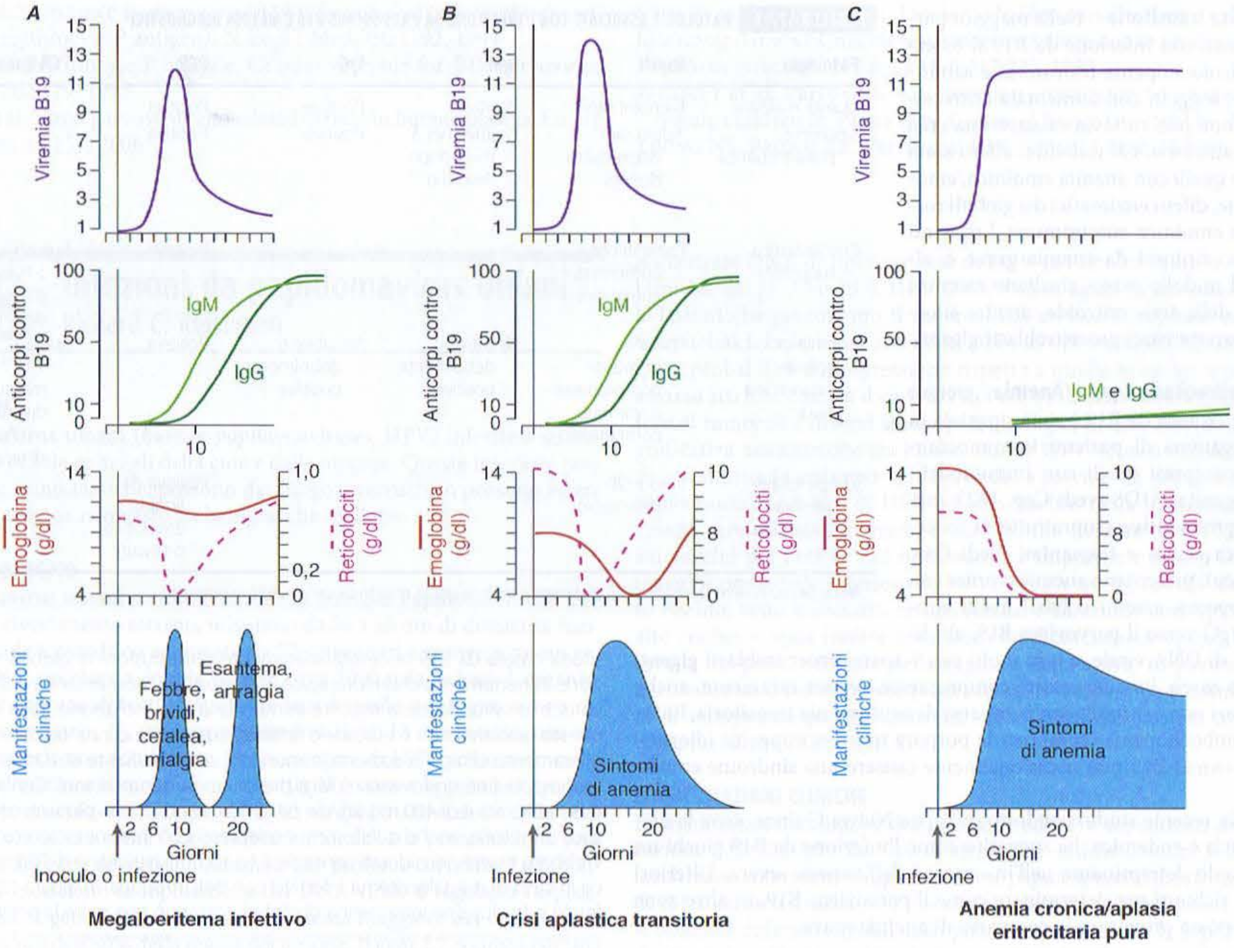


FIGURA 177-1 **Schema del decorso temporale dell'infezione da B19** in caso di (*A*) megaloeritema infettivo, (*B*) crisi aplastica transitoria e (*C*) anemia cronica/aplasia eritrocitaria pura. (Per gentile concessione di Young e Brown, 2004. © 2004 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.)

viremia e il blocco dell'eritropoiesi sono in genere transitori e vanno incontro a risoluzione non appena aumentano i titoli sierici anticorpali di IgM e IgG. Sebbene nei soggetti con aumentata attività eritropoietica (soprattutto in pazienti affetti da anemia emolitica) il blocco della produzione di eritrociti porti a crisi aplastiche transitorie con anemia severa (Fig. 177-1), nei soggetti con normale attività eritropoietica si assiste soltanto a un minimo calo dei valori di emoglobina. Allo stesso modo, se un soggetto (o, in caso di infezione intragravidica, il feto) non sviluppa una risposta anticorpale neutralizzante e capace di bloccare l'infezione litica, la produzione eritrocitaria risulta compromessa e si determina un'anemia cronica (Fig. 177-1).

Durante la fase immuno-mediata della malattia, che inizia 2-3 settimane dopo l'infezione, in associazione al picco anticorpale di IgM può comparire l'esantema della quinta malattia con artralgie e/o franca artrite. Per mesi, ma anche fino ad anni, dopo l'infezione acuta, attraverso la PCR (*polymerase chain reaction*) è possibile riscontrare nel sangue e nei tessuti bassi livelli persistenti di DNA virale.

Il recettore del parvovirus B19 è stato identificato in diversi tipi di cellule e tessuti, compresi i megacariociti, le cellule endoteliali, la placenta, il miocardio e il fegato. L'infezione di questi tessuti da parte del virus spiega alcune insolite manifestazioni cliniche della malattie. In un piccolo numero di individui la mancanza dell'antigene P eritrocitario fa sì che essi siano naturalmente resistenti all'infezione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Megaloeritema infettivo Molte infezioni da B19 decorrono in maniera asintomatica. Nelle forme sintomatiche la più comune manifestazione clinica è il megaloeritema infettivo, noto anche come *quinta malattia* o *malattia a guancia schiaffeggiata* (*slapped-check disease*) (Fig. 177-2). Circa 7-10 giorni dopo l'esposizione compaiono dei lievi sintomi prodromici febbrili e diversi giorni dopo compare il classico esantema facciale. L'esantema può poi diffondersi agli arti con un aspetto reticolare. Poiché la distribuzione e l'intensità dell'esantema da B19 sono variabili, è spesso difficile distinguerlo dagli altri comuni esantemi virali. Negli adulti, inoltre, può non manifestarsi il fenomeno dell'esantema "a guancia schiaffeggiata".

FIGURA 177-2 **Bambino con megaloeritema infettivo,** o quinta malattia, con il tipico aspetto a "guancia schiaffeggiata". (Per gentile concessione di Bernard Cohen, Virus Reference Department, Health Protection Agency, London.)

Sindrome poliartropatica Nonostante sia rara tra i bambini, l'artropatia insorge in circa il 50% degli adulti infetti, ed è più frequente nelle donne rispetto agli uomini. L'artrite è tipicamente simmetrica e coinvolge soprattutto le piccole articolazioni di mani e occasionalmente di anche, ginocchia e polsi. La risoluzione avviene generalmente entro poche settimane, ma sintomi ricorrenti possono verificarsi per mesi.

Crisi aplastica transitoria Nella maggior parte dei pazienti con infezione da B19 si osserva una reticolocitopenia transitoria e asintomatica. Nei soggetti con aumentata eritropoiesi l'infezione può tuttavia causare una crisi aplastica transitoria. Gli individui affetti sono soprattutto quelli con anemia emolitica, emoglobinopatie, difetti enzimatici dei globuli rossi e anemia emolitica autoimmune. I pazienti manifestano sintomi da anemia grave e, all'esame del midollo osseo, risultano assenti i precursori della serie eritroide, mentre si osservano i caratteristici proeritroblasti giganti.

Aplasia eritrocitaria pura/Anemia cronica L'infezione cronica da B19 è stata riportata in una vasta gamma di pazienti immunocompromessi, compresi quelli con immunodeficienza congenita, AIDS (vedi Cap. 182), malattie linfoproliferative (soprattutto la leucemia linfatica acuta) e trapiantati (vedi Cap. 126). I pazienti presentano anemia cronica con reticolocitopenia, assenti o bassi livelli anticorpali di IgG verso il parvovirus B19, alti livelli sierici di DNA virale, e – in molti casi – sparsi proeritroblasti giganti nel midollo osseo. Possono essere compromesse, seppur raramente, anche linee cellulari non eritroidi, con comparsa di neutropenia transitoria, linfopenia e trombocitopenia (compresa la porpora trombocitopenica idiopatica). Il parvovirus B19 può occasionalmente causare una sindrome emofagocitica.

Un recente studio condotto in Papua Nuova Guinea, dove la malaria è endemica, ha suggerito come l'infezione da B19 giochi un ruolo determinante nell'insorgenza dell'anemia severa. Ulteriori studi sono richiesti per determinare come il parvovirus B19, in altre zone malariche, possa provocare la comparsa di anemia grave.

Idrope fetale L'infezione da parvovirus B19 durante la gravidanza può provocare idrope fetale e/o perdita del feto. Il rischio di infezione transplacentare è del 30% circa con un rischio di perdita fetale (soprattutto nelle prime fasi del secondo trimestre) di circa il 9%, mentre il rischio di infezione congenita è inferiore all'1%. Nonostante il parvovirus B19 non sembri essere teratogeno, sono stati descritti alcuni casi aneddotici di danno oculare e anomalie del sistema nervoso centrale (SNC), oltre che di anemia congenita. Il virus è in causa probabilmente nel 10-20% di tutti i casi di idrope non immune.

Manifestazioni cliniche insolite Sono state descritte epatiti, vasculiti, miocarditi, glomerulosclerosi e patologie del sistema nervoso centrale (SNC). Tuttavia, sebbene mediante PCR sia possibile isolare il DNA virale, nei tessuti dell'ospite per molti anni questa indagine non ha un chiaro significato clinico, e la sua interpretazione può causare confusione circa la potenziale associazione tra infezione da B19 e altre patologie.

DIAGNOSI

Negli individui immunocompetenti la diagnosi di infezione da parvovirus B19 si basa in genere sull'identificazione di anticorpi IgM diretti contro il virus (Tab. 177-1). Le IgM possono essere identificate al momento dell'insorgenza dell'esantema nel megaloeritema infettivo e dal terzo giorno di crisi aplastica transitoria nei pazienti con disordini ematologici. Questi anticorpi rimangono dosabili nel sangue per circa 3 mesi. Le IgG sono invece identificabili a partire dal settimo giorno di malattia e persistono per tutta la vita. L'isolamento del DNA virale potrebbe essere utile nella diagnosi di anemia cronica o di crisi aplastica transitoria in fase precoce. Nonostante i livelli di viremia diminuiscano rapidamente in seguito allo sviluppo della risposta immunitaria, è possibile con la PCR isolare il DNA virale per diversi mesi o anni dopo l'infezione, anche nei soggetti sani; sarebbe pertanto opportuno utilizzare la PCR quantitativa. Quando, durante l'infezione acuta, si raggiunge il picco viremico, possono essere identificati più di 10^{12} equivalenti genomici di DNA virale (ge)/ml; a ogni modo, il titolo diminuisce entro pochi giorni. I pazienti con crisi aplastica o anemia cronica hanno in genere più di 10^5 ge/ml di DNA virale.

TABELLA 177-1 PATOLOGIE ASSOCIATE CON L'INFEZIONE DA PARVOVIRUS B19 E METODI DIAGNOSTICI

Patologia	Ospiti	IgM	IgG	PCR	PCR quantitativa
Quinta malattia	Bambini sani	Positive	Positive	Positiva	
Sindrome poliartropatica	Adulti sani (soprattutto donne)	Positive nei 3 mesi dopo l'esordio	Positive	Positiva	
Crisi aplastica transitoria	Pazienti con aumentata eritropoiesi			Positiva	Spesso $>10^{12}$ ge/ml, ma rapida diminuzione
Anemia cronica/aplasia eritrocitaria pura	Pazienti immunocompromessi o immunocompetenti	Negative o debolmente positive	Negative o debolmente positive	Positiva	Spesso $>10^{12}$ ge/ml, ma può diventare $>10^5$ in assenza di terapia
Idrope fetale/anemia congenita	Feto (<20 settimane)			Positiva da liquido amniotico o tessuti	

Nota: ge, equivalenti genomici; PCR (*polymerase chain reaction*), reazione a catena della polimerasi.

T INFEZIONE DA PARVOVIRUS

Non è al momento disponibile alcun farmaco antivirale efficace contro il parvovirus B19, pertanto il trattamento è in genere sintomatico. La crisi aplastica transitoria cusata da B19 necessita solitamente di trasfusioni di globuli rossi. In pazienti in trattamento chemioterapico, l'interruzione momentanea dello stesso favorisce lo sviluppo della risposta immunitaria e la risoluzione della malattia. Se questo tentativo non è efficace o fattibile, è possibile curare od ottenere un miglioramento clinico in pazienti immunodepressi mediante trattamento con immunoglobuline endovenose (IVIg) prelevate da donatori sani. Generalmente la dose utilizzata è di 400 mg/kg/die per 5-10 giorni. Come i pazienti con crisi aplastica transitoria, anche quelli immunodepressi con infezione cronica da B19 dovrebbero essere considerati contagiosi. La somministrazione di IVIg non è efficace in caso di megaloeritema infettivo con poliartropatia. In alcuni casi di idrope fetale la trasfusione intrauterina di globuli rossi può prevenire la perdita del feto.

PREVENZIONE

Non è ancora stato approvato nessun vaccino per la prevenzione dell'infezione da parvovirus B19. È tuttavia in fase di valutazione un vaccino costituito da particelle simil-virali ottenute dalla linea cellulare di un insetto; i risultati della prima fase dello studio sembrano promettenti.

ALTRI PARVOVIRUS

VIRUS ADENO-ASSOCIATI

Studi anticorpali hanno dimostrato come l'infezione da virus adeno-associati sia frequente durante l'infanzia, ma poiché nessun virus è correlato a patologia, sono considerati non patogeni. La maggior parte dell'interesse per i virus adeno-associati deriva dal loro potenziale utilizzo come vettori nella terapia genica.

PARV4/5

La sequenza del virus PARV4 fu inizialmente identificata in pazienti con sindrome virale acuta. Sequenze analoghe, compresa quella del virus PARV5, furono successivamente isolate in concentrati di plasma. Le sequenze genomiche dei virus PARV4/5 sono nettamente distinte da quelle degli altri parvovirus e, pertanto, non possono essere considerati appartenenti al genere *Parvovirus*. Studi sierologici preliminari hanno confermato che l'infezione da PARV4/5 è frequente durante l'infanzia, senza peraltro essere correlata a nessuna malattia clinicamente evidente.

BOCAVIRUS UMANI

I bocavirus animali causano, in animali giovani, lievi sintomi respiratori ed enteriti. HBoV è stato recentemente isolato nel tratto respiratorio di bambini piccoli con infezione del tratto respiratorio inferiore. Tuttavia, il suo ruolo patogenetico non è noto e inoltre la sua sequenza genomica è spesso riscontrata in presenza di altri patogeni. Rimane anche da stabilire la correlazione tra i virus HBoV e PARV4/5 con gli altri parvovirus fecali comunemente osservati.

BIBLIOGRAFIA

ALLANDER T et al: Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci USA 102:12891, 2005

BROWN KE, YOUNG NS: Parvovirus B19, in NS Young et al (eds). *Clinical Hematology*. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006, pp 981–991

——— et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). N Engl J Med 330:1192, 1994

——— et al: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. Science 262:114, 1993

Fryer JF et al: Novel parvovirus and related variant in human plasma. Emerg Infect Dis 12:151, 2006

Kerr JR et al: *Parvoviruses*. London, Hodder Arnold, 2006

Kurtzman GJ et al: Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. N Engl J Med 317:287, 1987

Wildig J et al: Parvovirus B19 infection contributes to severe anemia in young children in Papua New Guinea. J Infect Dis 194:146, 2006

Young NS, Brown KE: Parvovirus B19. N Engl J Med 350:586, 2004

178 Infezioni da papillomavirus umani

Richard C. Reichman

DEFINIZIONE

I papillomavirus umani (*human papillomaviruses*, HPV) infettano selettivamente le cellule epiteliali della cute e delle mucose. Queste infezioni possono essere asintomatiche, possono dar luogo a verruche o possono essere associate a diverse neoplasie sia benigne che maligne.

AGENTE EZIOLOGICO

I papillomavirus umani sono membri della famiglia Papillomaviridae. Sono privi di rivestimento esterno, misurano da 50 a 55 nm di diametro, hanno un capside icosaedrico composto da 72 capsomeri e contengono un genoma a DNA circolare a doppia elica di circa 7900 paia di basi. L'organizzazione del genoma di tutti i papillomavirus è simile e consiste in una regione precoce (*early*, E), una regione tardiva (*late*, L) e, a monte, una regione regolatoria non codificante. I tipi oncogeni di HPV possono immortalizzare i cheratinociti umani e questa attività è stata mappata per prodotti dei geni precoci E6 e E7. La proteina E6 media l'inattivazione della proteina p53 conosciuta come "soppressore tumorale" e la proteina E7 si lega al prodotto del gene del retinoblastoma e alle proteine correlate. Le proteine E1 e E2 modulano la replicazione del DNA virale e regolano l'espressione genica. Il gene L1 codifica per la proteina maggiore del capside, che rappresenta più dell'80% della massa del virione. Il gene L2 codifica per una proteina minore del capside. I determinanti antigenici strutturali, tipo-specifici, sono localizzati sulla superficie del virione. È possibile distinguere i tipi di papillomavirus l'uno dall'altro, sulla base del grado di omologia della sequenza dell'acido nucleico. I diversi tipi condividono meno del 90% delle loro sequenze DNA in L1. Sono stati identificati oltre 100 tipi di HPV e vi è una associazione tra tipi specifici e manifestazioni cliniche ben definite. Per esempio, l'HPV-1 causa le verruche plantari, l'HPV-6 è causa dei condilomi anogenitali e l'HPV-16 può indurre le displasie cervicali e il tumore invasivo della cervice. Gli HPV sono specie-specifici e non sono coltivabili in colture tissutali o in comuni animali da esperimento. Tuttavia, alcuni dei tipi di HPV sono stati prodotti in tessuti umani impiantati in topi immunodeficienti.

EPIDEMIOLOGIA

Vi sono poche indagini valide sull'incidenza o prevalenza delle verruche umane in popolazioni selezionate. Le verruche volgari sono state riscontrate con percentuali fino al 25% in taluni gruppi, con maggiore prevalenza nei bambini. Le verruche plantari sono altrettanto diffuse e si presentano con maggiore frequenza negli adolescenti e nei giovani adulti. I condilomi acuminati che si manifestano come verruche anogenitali costituiscono negli Stati Uniti una delle più frequenti malattie a trasmissione sessuale. L'infezione da HPV della cervice uterina è responsabile della più frequente alterazione delle cellule squamose evidenziata sullo striscio colorato con Papanicolau.

La maggior parte delle infezioni da HPV è trasmessa tramite contatto diretto con lesioni infettanti. Tuttavia, le caratteristiche delle lesioni infettanti, in particolare il loro aspetto, non sono state stabilite, quindi individui senza lesioni apparenti possono trasmettere l'infezione. Si ritiene che stretti contatti personali giochino un ruolo nella trasmissione della maggior parte delle verruche cutanee, mentre non è chiaro il ruolo dei fomiti in questo ambito. La trasmissione può essere facilitata da piccoli traumi nel sito di inoculazione. La papillomatosi ricorrente respiratoria è una rara malattia della prima infanzia, acquisita da un'infezione del tratto genitale materno durante il parto; negli adulti la malattia può essere trasmessa da contatto sessuale di tipo orogenitale.

Secondo un comitato di esperti coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, consistenti evidenze epidemiologiche e biologiche dimostrano che l'infezione da alcuni tipi di HPV è responsabile del cancro della cervice. Per esempio, in più del 95% dei tumori della cervice è stato riscontrato DNA di tipi oncogeni di HPV (ad alto rischio), in particolare i tipi 16, 18, 31, 33 e 45. L'HPV DNA è stato ugualmente riscontrato nelle lesioni che precorrono il cancro della cervice (neoplasie cervicali intraepiteliali). Le lesioni contenenti DNA di tipi oncogeni hanno una maggiore probabilità di progressione rispetto a quelle associate a tipi di HPV a basso rischio, come è il caso dei tipi 6 e 11. L'HPV DNA è trascritto nei tessuti tumorali e diversi studi epidemiologici hanno confermato una significativa associazione tra l'infezione da HPV (con o senza la presenza di cofattori) e lo sviluppo del cancro della cervice. La prova definitiva del ruolo causale dei tipi di HPV ad alto rischio nella patogenesi della displasia cervicale di alto grado è stata fornita dai risultati di recenti studi sui vaccini per l'HPV. Ciò nonostante, è importante tenere conto che la maggior parte delle infezioni da HPV, incluse quelle causate da tipi ad alto rischio, sono a risoluzione spontanea. L'infezione con tipi di HPV ad alto rischio è stata inoltre associata con il carcinoma squamoso e la displasia del pene, dell'ano, della vagina e della vulva. In pazienti con *epidermodisplasia verruciforme* (vedi oltre), un carcinoma a cellule squamose si sviluppa frequentemente nei siti infettati da specifici tipi di HPV, compresi il tipo 5 e il tipo 8.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche dell'infezione da HPV dipendono dalla localizzazione delle lesioni e dal tipo di virus. Le verruche comuni solitamente si localizzano sulle mani e appaiono come papule ipercheratosiche, esofitiche, di color carne o brunastre. Le verruche plantari possono essere dolorose e si possono differenziare dal callo poiché asportandone la superficie si evidenziano i capillari trombizzati. Le verruche piane (*verruca plana*) sono più frequenti nei bambini e compaiono sul volto, sul collo, sul torace e sulla superficie flessoria degli avambracci e delle gambe.

Le verruche anogenitali si sviluppano sulla cute e sulle superfici mucose dei genitali esterni e dell'area perineale (Fig. 178-1). Tra i maschi circoncisi, le verruche si osservano più facilmente a livello del pene. Le lesioni frequentemente si manifestano nel meato uretrale e possono estendersi prossimalmente. Il rapporto sessuale anale di tipo recettivo, sia nei maschi sia nelle femmine, predispone allo sviluppo dei condilomi, ma le lesioni possono occasionalmente insorgere in assenza di questo tipo di comportamento. Nelle donne i condilomi acuminati compaiono dapprima nella zona posteriore dell'ostio vaginale e sulle labbra. Si diffondono quindi in altre parti della vulva, coinvolgendo usualmente la vagina e la cervice. Condilomi dei genitali

FIGURA 178-1 I condilomi acuminati sono lesioni causate da papillomavirus umani. In questo paziente si presentano come multiple papule verrucose raggruppate in placche.

esterni sono indicativi in entrambi i sessi della presenza di lesioni interne, benché i condilomi interni possano essere presenti anche in assenza di lesioni esterne, in particolare nelle donne. La diagnosi differenziale delle verruche anogenitali comprende la condilomatosi piana della sifilide secondaria, il mollusco contagioso, la papillomatosi irsutoide (papule perlacee del pene), il fibroepitelioma e una varietà di neoplasie benigne e maligne mucocutanee. La papillomatosi respiratoria nei bambini piccoli può essere pericolosa per la vita; si presenta con raucedine, stridore respiratorio o insufficienza respiratoria. La malattia negli adulti è di solito di minore gravità.

Nei pazienti immunosoppressi, in particolare quelli sottoposti a trapianto d'organo, compaiono spesso lesioni simili alla pitiriasi versicolor, da cui è stato estratto DNA di numerosi tipi di HPV. Occasionalmente tali lesioni appaiono subire una trasformazione maligna. I pazienti con infezione da HIV presentano spesso infezioni con tipi di HPV non comuni, frequentemente con manifestazioni cliniche gravi dell'infezione da HPV, e sono a elevato rischio sia di displasia cervicale e anale che di carcinoma invasivo. La malattia da HPV nei soggetti con infezione da HIV può essere associata a infezione con più tipi di HPV, è difficile da trattare e spesso è ricorrente (vedi Cap.182).

L'epidermodisplasia verruciforme è una rara malattia autosomica recessiva caratterizzata dall'incapacità di controllare l'infezione da HPV. Spesso l'infezione è dovuta a ceppi atipici di HPV (per es., tipi che infettano solo questo gruppo di pazienti) e frequentemente questi pazienti sviluppano un epitelioma cutaneo squamocellulare, particolarmente nelle aree fotoesposte. Le lesioni assomigliano alle verruche piane o alle macule della pitiriasi versicolor.

Le complicanze delle verruche sono rappresentate dal prurito e talvolta dal sanguinamento; raramente si sviluppano infezioni secondarie batteriche o fungine. Un notevole sviluppo volumetrico delle verruche può causare problemi di tipo meccanico, come l'ostruzione del canale del parto o del tratto urinario. La displasia della cervice uterina rimane asintomatica fino alla comparsa di un evidente carcinoma. Pazienti con malattia anogenitale da HPV possono sviluppare gravi sintomi psicologici dovuti all'ansia e alla depressione collegate a questa particolare condizione.

PATOGENESI

Il periodo di incubazione della malattia da HPV è di solito compreso tra 3 e 4 mesi, con intervallo da 1 mese a 2 anni. Tutti i tipi di epitelio squamoso possono essere infettati dall'HPV e l'aspetto macroscopico e istologico di singole lesioni varia con il sito di infezione e il tipo di virus. La replicazione di HPV inizia con l'infezione delle cellule basali. Ne deriva che l'HPV-DNA si replica ed è trascritto contemporaneamente all'evoluzione della differenziazione cellulare. Alla fine, i virioni sono assemblati nel nucleo e rilasciati quando i cheratociti sono eliminati. Questo processo è associato alla proliferazione di tutti gli strati dell'epidermide, a eccezione dello strato basale, e determina acantosi, paracheratosi e ipercheratosi. I coilociti, grandi cellule arrotondate con nucleo picnotico, compaiono nello strato granulare. L'epitelio istologicamente normale può contenere il DNA di HPV e il genoma residuo dopo trattamento può essere responsabile delle recidive.

Nelle lesioni benigne causate dal virus, nel nucleo delle cellule infettate dall'HPV è presente DNA episomiale; tuttavia, nelle gravi displasie e nei tumori il DNA virale generalmente è integrato, con alterazione dei moduli di lettura aperti (*open reading frames*) E1/E2. Questa alterazione porta a una superespressione dei geni E6 e E7, con conseguente interferenza con le proteine cellulari ad azione soppressiva nei confronti dei tumori. L'espressione delle proteine E6 ed E7 di tipi oncogeni di HPV è necessaria per lo sviluppo e il mantenimento del processo di trasformazione sia nei carcinomi cervicali che nelle linee cellulari derivate da queste neoplasie.

La risposta immunitaria dell'ospite nei confronti dell'infezione da HPV rimane non completamente chiarita. Comunque, numerosi recenti studi relativi ai vaccini per HPV hanno dimostrato che la produzione di alti titoli di anticorpi neutralizzanti tipo-specifici nei soggetti vaccinati è associata a protezione tipo-specifica nei confronti dell'infezione e della malattia da HPV. Poiché pazienti con deficit della risposta immunitaria cellulo-mediata (comprendenti soggetti trapiantati o con infezione da HIV) sviluppano frequentemente manifestazioni gravi dell'infezione da HPV, tale risposta è probabilmente essenziale per il controllo dell'evoluzione verso la malattia una volta che l'infezione si sia stabilita. Studi istologici che dimostrano un infiltrato linfomonocitario a livello epidermico nelle verruche in via di risoluzione suggeriscono come l'immunità locale possa essere di particolare importanza nella risoluzione della malattia. L'infezione da HPV determina inoltre una risposta sierologica misurabile in molti pazienti. Utilizzando come antigeni le particelle simil-virali (*virus-like particles*, VLP), anticorpi tipo-specifici sono misurabili nel siero di circa due terzi dei pazienti con infezione anogenitale. Gli anticorpi verso le proteine della regione E, in particolare E7, sono stati riscontrati in pazienti con carcinoma cervicale.

DIAGNOSI

La maggior parte delle verruche visibili a occhio nudo può essere correttamente diagnosticata solo sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo. La colposcopia è indispensabile nella valutazione delle lesioni vaginali e cervicali, così come è utile nella diagnosi delle localizzazioni orali e cutanee della malattia da HPV. L'applicazione di soluzioni di acido acetico al 3-5% può essere d'aiuto nella visualizzazione delle lesioni, sebbene la specificità e la sensibilità di tale procedura non siano note. Gli strisci di Papanicolaou preparati da scarificati cervicali o anali mostrano spesso le caratteristiche tipiche dell'infezione da HPV. Le lesioni persistenti o atipiche dovrebbero essere sottoposte a biopsia ed esaminate con i classici metodi di diagnosi istologica. Il metodo più sensibile e specifico di diagnosi virologica comporta l'uso di tecniche quali la reazione a catena della polimerasi o i saggi di ibridizzazione per individuare gli acidi nucleici di HPV e per identificare gli specifici tipi del virus. Questi test possono essere utili nella diagnosi e nella gestione della patologia cervicale da HPV, sebbene la loro utilità vari in funzione della prevalenza della malattia e della disponibilità di metodiche citologiche e istologiche tradizionali. I saggi sierologici per la diagnosi di infezione da HPV non sono utili nei casi individuali e non sono estesamente disponibili.

T INFEZIONI DA PAPILLOMAVIRUS UMANI

(Tab. 178-1) Le decisioni riguardanti l'inizio della terapia devono essere prese con la consapevolezza che le modalità di trattamento attualmente disponibili non sono completamente efficaci e alcune di esse hanno effetti collaterali non trascurabili. Inoltre, il trattamento può essere costoso e molte lesioni da HPV guariscono spontaneamente. Le terapie frequentemente usate comprendono: la criochirurgia, l'applicazione di agenti caustici, l'elettroessiccazione, l'exeresi chirurgica e l'ablazione con laser. Sono stati usati anche antimetaboliti per uso topico come il 5-fluorouracile. Fallimenti e recidive sono stati ben documentati con ognuno dei metodi descritti. La criochirurgia è il trattamento di scelta per i condilomi acuminati. Preparati di podofillotossina possono essere utilizzati per uso topico. Nel trattamento della condilomatosi respiratoria e dei condilomi acuminati sono state utilizzate, con scarso successo, diverse preparazioni di interferone. L'applicazione topica di induttori dell'interferone (imiquimod) sembra essere efficace nel trattamento dei condilomi acuminati. La diagnosi e il trattamento della displasia anogenitale e delle verruche anogenitali interne richiedono particolare esperienza; pertanto, i pazienti con tali lesioni dovrebbero essere seguiti da specialisti qualificati.

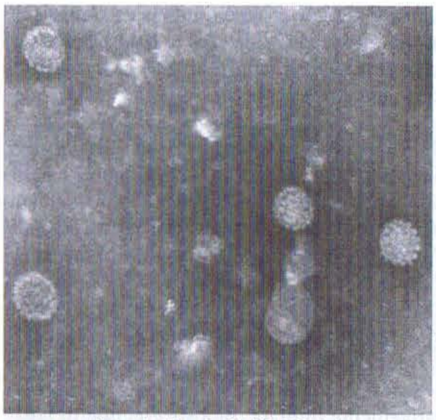
PREVENZIONE

I vaccini HPV-VLP recentemente sviluppati riducono drasticamente i tassi di infezione e malattia prodotti dai tipi di HPV presenti nei vaccini stessi. Tali vaccini, diretti contro tipi virali che causano malattia del tratto anogenitale, sono ottenuti mediante espressione del gene della proteina maggiore del capside (L1) in sistemi cellulari. Quando espressa utilizzando vettori e sistemi di coltura tissutali appropriati, L1 si autoassembla in VLP indistinguibili morfologicamente o antigenicamente dal ceppo originario **(Fig. 178-2)**, che tuttavia non contengono acido nucleico. Attualmente un preparato quadrivalente, contenente i tipi di HPV 6, 11, 16 e 18 è stato autorizzato negli Stati Uniti e raccomandato dai Centers for Disease Control and Prevention per la somministrazione a ragazze e giovani donne di età compresa tra i 9 e i 26 anni. Un altro preparato contenente i tipi 16 e 18 di HPV sarà probabilmente disponibile nel futuro prossimo. I ceppi di HPV 6 e 11 causano il 90% delle verruche anogenitali, mentre i tipi 16 e 18 sono responsabili del 70% dei carcinomi cervicali. Poiché il 30% dei carcino-

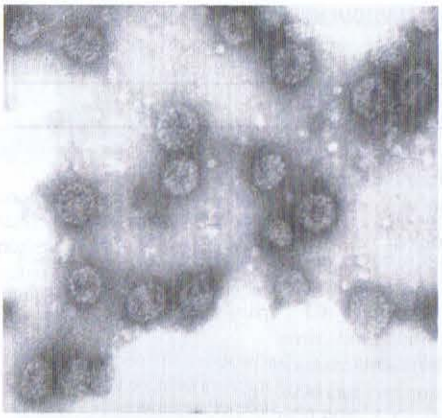
TABELLA 178-1 TERAPIA DEI CONDILOMI ACUMINATI ANOGENITALI ESTERNI

I. Somministrata dal medico curante
   A. Crioterapia con azoto liquido o crioprobe settimanalmente
   B. Podofillina resina, 10-25% settimanalmente per 4 settimane
   C. Acido tricloroacetico o acido bicloroacetico, 80-90%, settimanalmente
   D. Escissione chirurgica
   E. Altri regimi terapeutici
      1. Somministrazione di interferone intralesionale
      2. Asportazione con laser
II. Somministrata dal paziente
   A. Podofillotossina, soluzione o gel allo 0,5% due volte al giorno per 3 giorni, seguiti da 4 giorni senza terapia. Il ciclo può essere ripetuto per 4 volte
   B. Imiquimod, crema al 5%, 3 volte alla settimana per un massimo di 16 settimane

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention: *MMWR* 55(RR-11):1, 2006; con modifiche. (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtlm/rr5511a1/htm).



Particelle virali di HPV-11



Particelle simil-virali di HPV-11

FIGURA 178-2 Le particelle simil-virali di HPV-11 prodotte in cellule di insetto (***destra***) sono morfologicamente e antigenicamente indistinguibili dalle particelle del ceppo HPV-11 originario (***sinistra***). (Per cortese concessione dei Dr. William Bonnez e Robert C Rose.)

mi cervicali è causato da ceppi di HPV non contenuti nei vaccini, non sono attualmente raccomandati cambiamenti nei programmi di screening per il carcinoma cervicale. I metodi di barriera per la contraccezione sono utili anche nel prevenire la trasmissione dei condilomi acuminati e altre manifestazioni cliniche anogenitali associate all'infezione da HPV.

BIBLIOGRAFIA

BONNEZ W, REICHMAN RC: Papillomaviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Churchill Livingstone, New York, 2005, pp 1841–1856

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 55(RR-11):1, 2006 (*www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm*)

HARPER DM et al: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. Lancet 367:1247, 2006

LUQUE AE et al: Prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes and relation to cervical cytology among HIV-1 infected women in Rochester, New York. J Infect Dis 194:428, 2006

VILLA LL et al: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer 11:1459, 2006

SEZIONE 13 INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORI A DNA E A RNA

179 Infezioni respiratorie virali comuni e sindrome respiratoria acuta grave (SARS)

Raphael Dolin

CONSIDERAZIONI GENERALI

Le malattie respiratorie virali acute sono tra le più frequenti patologie, rappresentando più della metà di tutte le malattie a carattere acuto. Negli Stati Uniti l'incidenza di queste infezioni varia da 3 a 5,6 casi per persona per anno. La quota maggiore si registra nei bambini di età inferiore all'anno (6,1-8,3 casi per anno), rimanendo elevata sino a 6 anni per poi decrescere progressivamente. Gli adulti presentano 3-4 episodi per persona per anno. La morbilità secondaria a queste infezioni è causa della perdita del 30-50% del tempo lavorativo degli adulti e del 60-80% del tempo scolastico dei bambini. L'uso di agenti antibatterici nel trattamento delle infezioni respiratorie virali rappresenta una delle fonti maggiori dell'uso improprio di questo tipo di farmaci.

È stato calcolato che da due terzi a tre quarti dei casi di malattie respiratorie acute sono causate da virus; più di 200 virus, antigenicamente distinti fra di loro e appartenenti a 10 diversi generi, sono stati segnalati come responsabili di questa patologia ed è verosimile che altri agenti virali si aggiungeranno in futuro a questa lista. La maggior parte di queste infezioni virali colpisce le vie respiratorie superiori, ma può essere coinvolta anche la parte distale dell'apparato respiratorio, soprattutto nei primi periodi di vita, negli anziani e in alcune particolari situazioni epidemiologiche.

Le malattie causate dai virus respiratori sono state tradizionalmente suddivise in numerose sindromi, quali il "raffreddore comune", la faringite, il croup (laringo-tracheobronchite), la tracheite, la bronchiolite, la bronchite e la polmonite. Ognuno di questi quadri anatomoclinici ha un suo profilo clinico ed epidemiologico: per esempio, il croup si verifica soltanto nei bambini piccoli e ha un decorso clinico caratteristico. Alcune malattie respiratorie sono più verosimilmente associate a specifici virus, per esempio il raffreddore con i rinovirus, mentre altri agenti virali occupano particolari nicchie epidemiologiche, come si verifica per le infezioni da adenovirus in rapporto alle reclute militari. Nella **tabella 179-1** sono schematizzate le associazioni fra le principali sindromi dovute a infezione delle vie aeree e determinati gruppi di virus respiratori. Nonostante la validità di queste associazioni, è evidente che la maggior parte dei virus respiratori è potenzialmente in grado di causare più di una malattia respiratoria e spesso, nello stesso paziente, sono presenti le caratteristiche cliniche di patologie diverse. È inoltre accertato che le sindromi cliniche indotte da questi virus sono raramente così differenziate da consentire una diagnosi eziologica sulla sola base del quadro clinico, anche se il dato epidemiologico aumenta la probabilità che sia in causa un gruppo di virus piuttosto che un altro. In genere, è necessario affidarsi a indagini di laboratorio per stabilire una diagnosi virologica precisa.

Questo capitolo prende in esame le infezioni virali causate da sei dei maggiori gruppi di virus respiratori: rinovirus, coronavirus, virus respiratorio sinciziale, metapneumovirus, virus parainfluenzali e adenovirus. Sarà anche oggetto di discussione la straordinaria epidemia di malattia delle vie respiratorie inferiori del 2002-2003 associata a coronavirus, denominata sindrome respiratoria acuta grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS). **I virus influenzali, che sono una delle principali cause di mortalità e di morbilità, verranno discussi nel capitolo 180. I virus erpetici, che possono essere talvolta causa di faringiti e che possono anche sostenere malattie delle basse vie respiratorie in soggetti immunodepressi, sono stati discussi nel capitolo 172. Gli enterovirus, causa occasionale di affezioni respiratorie nei mesi estivi, verranno trattati nel capitolo 184.**

INFEZIONI DA RINOVIRUS

AGENTE EZIOLOGICO

I rinovirus sono membri della famiglia dei Picornaviridae, comprendente piccoli virus (15-30 nm) sprovvisti di membrana pericapsidica, dotati di un genoma a singolo filamento di RNA. Diversamente dagli altri componenti della famiglia dei picornavirus, come gli enterovirus, i rinovirus sono sensibili agli acidi e sono pressoché completamente inattivati a pH 3 o inferiore. I rinovirus crescono preferenzialmente a 33-34 °C, la temperatura delle cavità nasali dell'uomo, piuttosto che alla temperatura, lievemente superiore, delle vie respiratorie inferiori (37 °C). Attualmente sono stati descritti 102 sierotipi diversi di rinovirus. Di essi, 91 utilizzano la molecola di adesione cellulare 1 (ICAM-1) come recettore cellulare, e costituiscono il gruppo "maggiore" di recettori, 10 sierotipi utilizzano una proteina a bassa densità (gruppo "minore" dei recettori), e un sierotipo utilizza una sialoproteina.

EPIDEMIOLOGIA

I rinovirus sono tra gli agenti eziologici principalmente coinvolti nell'insorgenza del raffreddore comune e sono stati isolati dai tessuti del 50% dei

TABELLA 179-1 MALATTIE ASSOCIATE A VIRUS RESPIRATORI

	Frequenza delle sindromi respiratorie		
Virus	**Elevata**	**Episodica**	**Rara**
Rinovirus	Raffreddore	Riacutizzazione di bronchite cronica e asma	Polmonite nei bambini
Coronavirus[a]	Raffreddore	Riacutizzazione di bronchite cronica e asma	Polmonite e bronchiolite
Virus respiratorio sinciziale	Polmonite e bronchiolite nei bambini più piccoli	Raffreddore negli adulti	Polmonite negli anziani e nei pazienti immunosoppressi
Virus parainfluenzali	Croup e malattie delle vie respiratorie inferiori nei bambini più piccoli	Faringite e raffreddore	Tracheobronchite negli adulti; infezioni delle vie respiratorie inferiori in pazienti immunosoppressi
Adenovirus	Raffreddore e faringite nei bambini	Epidemie di affezioni respiratorie acute nelle reclute militari[b]	Polmonite nei bambini; infezioni delle vie respiratorie inferiori e disseminate nei pazienti immunosoppressi
Virus influenzali di tipo A	Influenza[c]	Polmonite con aumento della mortalità in pazienti ad "alto rischio"	Polmonite in soggetti sani
Virus influenzali di tipo B	Influenza[c]	Riniti e faringiti isolate	Polmonite
Enterovirus	Malattie febbrili acute indifferenziate[d]	Riniti e faringiti isolate	Polmonite
Herpes simplex	Gengivostomatite (bambini) e faringotonsillite (adulti)	Tracheite e polmonite in soggetti immunodepressi	Polmonite in pazienti immunosoppressi e negli anziani
Metapneumovirus umani[e]	Malattie delle vie respiratorie inferiori nei bambini	Malattie delle vie respiratorie inferiori negli adulti	—

[a] Coronavirus associato a SARS (SARS-CoV) ha causato un'epidemia di polmonite da novembre 2002 a luglio 2003 (vedi il testo).
[b] Sierotipi 4 e 7.
[c] Febbre, tosse, mialgia e malessere.
[d] Può essere o meno presente una componente respiratoria.
[e] I metapneumovirus umani sono stati recentemente riconosciuti come causa di patologie del tratto respiratorio superiore e inferiore. La loro frequenza relativa non è stata ancora stabilita.

pazienti adulti con sintomi da raffreddamento, tramite identificazione colturale o con tecniche di biologia molecolare (PCR). Nel complesso l'infezione è più frequente tra i lattanti e i bambini in età scolare, diventando meno frequente con l'avanzare dell'età. Le infezioni da rinovirus si verificano durante tutto l'anno, anche se nei climi temperati si osservano picchi stagionali in corrispondenza dell'inizio dell'autunno e in primavera; queste infezioni raggiungono l'ambiente familiare verosimilmente a opera di bambini in età prescolare o comunque di età inferiore a 6 anni. Sempre nel contesto familiare, il 25-70% delle affezioni iniziali è seguito da casi secondari, con prevalenza a carico dei fratelli più piccoli. La frequenza della malattia è inoltre tanto maggiore quanto più numerosa è la famiglia.

I rinovirus sembrano trasmettersi attraverso il contatto diretto con secrezioni infette, di solito costituite da goccioline respiratorie. In alcuni studi su volontari, la trasmissione è risultata più efficace attraverso il contatto mano-mano e successiva autoinoculazione sulla congiuntiva o sulla mucosa nasale. In altri studi è stata dimostrata la trasmissione mediante aerosol costituiti da grandi o piccole particelle. Il virus può anche essere isolato da superfici di plastica contaminate 1-3 ore prima; questa osservazione mette in evidenza il possibile ruolo delle superfici ambientali nella trasmissione dell'infezione. In studi condotti su coppie sposate in cui nessuno dei due partner possedeva anticorpi sierici contro il virus, la trasmissione è stata associata a una esposizione prolungata (più di 122 ore) per un periodo di 7 giorni. In ogni caso, la trasmissione si è verificata raramente se: 1) il virus non era presente sulle mani o sulla mucosa nasale del donatore, 2) se almeno 1000 $TCID_{50}$ (dose infettante mediana per colture di tessuti) del virus non si trovavano nel liquido di lavaggio nasale del donatore, e 3) se il donatore non aveva almeno sintomi modesti di raffreddore. Nonostante le osservazioni aneddotiche al riguardo, in studi su volontari non si è riscontrato alcun aumento di frequenza della malattia da rinovirus in seguito all'esposizione al freddo, agli sforzi o alla privazione di sonno, benché alcuni studi abbiano suggerito che lo "stress" psicologico possa contribuire alla manifestazione dei sintomi.

L'infezione da rinovirus ha una distribuzione ubiquitaria e, nel momento in cui raggiungono l'età adulta, pressoché tutti gli individui possiedono anticorpi neutralizzanti verso numerosi sierotipi, sebbene la prevalenza di anticorpi verso i singoli sierotipi risulti ampiamente variabile. Diversi sierotipi circolano simultaneamente e, in genere, nessuno di essi prevale sugli altri.

PATOGENESI

I rinovirus infettano le cellule mediante legame con recettori cellulari specifici. Come già detto sopra, la maggior parte dei sierotipi si lega alle molecole di adesione intercellulare di tipo 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1), mentre solo pochi utilizzano come recettori cellulari le lipoproteine a bassa densità. I dati disponibili sulla istopatologia e sulla patogenesi delle infezioni acute da rinovirus nell'uomo è relativamente limitata. Biopsie eseguite in corso di malattia, indotta sperimentalmente o acquisita naturalmente, hanno dimostrato che la mucosa nasale è edematosa, spesso iperemica e ricoperta, nella fase di acuzie, da un essudato mucoide; è presente un modesto infiltrato costituito da cellule infiammatorie, con neutrofili, linfociti, plasmacellule ed eosinofili. Le ghiandole mucosecernenti della sottomucosa sono in fase iperreattiva e i turbinati appaiono edematosi e congesti, con frequente ostruzione delle vicine aperture dei seni paranasali. Diversi mediatori, come la bradichinina, la lisilbradichinina, le prostaglandine, l'istamina, le interleuchine 1, 6 e 8 e il *tumor necrosis factor* α (TNFα), sono stati messi in relazione allo sviluppo dei segni e dei sintomi in corso di raffreddore da rinovirus.

Il periodo d'incubazione delle malattie da rinovirus è di 1-2 giorni. L'eliminazione del virus coincide di norma con l'esordio della malattia, potendo anche iniziare poco prima della comparsa dei sintomi. I meccanismi immunitari connessi alle infezioni da rinovirus non sono stati ancora completamente chiariti; in alcuni studi si è rilevato che la presenza di anticorpi omotipici riduce significativamente la quota di infezione e di malattia, ma restano contrastanti i dati sull'importanza relativa degli anticorpi sierici e locali nel conferire protezione verso i rinovirus.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche più comuni conseguenti a infezione da rinovirus sono quelle del comune raffreddore; la malattia inizia con rinorrea e starnuti, associati a congestione nasale, anche se in alcuni casi la faringodinia, spesso presente, può essere il sintomo di esordio. Segni e sintomi sistemici, quali malessere e cefalea, sono lievi o assenti e anche la febbre è rara. La malattia dura in genere 4-9 giorni, risolvendosi poi spontaneamente senza sequele. Nei bambini si può osservare un coinvolgimento delle vie respiratorie inferiori, con bronchite, bronchiolite e talvolta broncopolmonite. Nel complesso, tuttavia, i rinovirus non costituiscono una causa importante di tali patologie in questa fascia di età. I rinovirus causano anche, negli adulti, esacerbazioni di asma e di malattia polmonare cronica. La maggior parte delle infezioni da rinovirus si risolve senza sequele, ma possono verificarsi complicanze associate all'ostruzione delle tube di Eustachio o degli sbocchi dei seni paranasali, come otiti medie e sinusiti. In pazienti immunodepressi, soprattutto quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo, polmoniti gravi e anche fatali sono state associate a infezioni da rinovirus.

DIAGNOSI

Sebbene i rinovirus siano gli agenti causali più frequentemente implicati in corso del comune raffreddore, numerosi altri virus possono sostenere manifestazioni cliniche simili e la diagnosi eziologica specifica non può essere posta sulla sola base del dato clinico; in effetti, essa richiede l'isolamento del virus dal liquido di lavaggio nasale o dalle secrezioni nasali, tramite colture cellulari. Nella pratica, tuttavia, questa procedura viene raramente effettuata data la natura benigna della malattia. In molte situazioni, l'individuazione dell'RNA di rinovirus tramite la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) è più sensibile della coltura su tessuto; tuttavia tale metodica viene prevalentemente utilizzata a scopi di ricerca. A causa del gran numero di sierotipi di rinovirus, la diagnosi di infezione con test

anticorpali eseguiti sul siero non è attualmente proponibile. I comuni test di laboratorio, quali la conta dei leucociti e la velocità di eritrosedimentazione (VES), non sono di alcuna utilità per la diagnosi di infezione da rinovirus.

T INFEZIONI DA RINOVIRUS

Le infezioni da rinovirus sono generalmente lievi e a risoluzione spontanea e non richiedono pertanto alcun trattamento. La somministrazione di antistaminici di prima generazione e FANS può alleviare i sintomi nei pazienti in cui siano particolarmente pronunciati; un decongestionante nasale è utile se l'ostruzione è particolarmente fastidiosa, mentre il riposo può essere consigliabile in situazioni di particolare malessere o affaticabilità. Gli antibiotici vanno usati soltanto nei casi complicati da otite media o sinusite. Una terapia antivirale specifica non è disponibile.

PREVENZIONE

La somministrazione intranasale di interferone si è dimostrata efficace nella profilassi di infezioni da rinovirus, ma si associa a irritazione locale della mucosa nasale. Studi sulla prevenzione dell'infezione da rinovirus tramite la somministrazione di anticorpi diretti contro ICAM-1 o dello stesso recettore purificato solubilizzato hanno fornito risultati deludenti. Con alcuni sierotipi sono stati allestiti vaccini sperimentali, ma la loro utilità è discutibile a causa dell'esistenza di numerosi sierotipi e delle incertezze, tuttora non risolte, riguardo ai principali meccanismi immunitari coinvolti in queste infezioni. Un accurato lavaggio delle mani o una protezione di barriera contro l'autoinoculazione possono essere utili nel ridurre la trasmissione dell'infezione.

INFEZIONI DA CORONAVIRUS, COMPRESA LA SARS

AGENTE EZIOLOGICO

I coronavirus sono virus pleiomorfi, a singolo filamento di RNA, con diametro variabile fra 100 e 160 nm. Il loro nome deriva dalla caratteristica corona prodotta dalle proiezioni bastoncellari che originano dall'envelope virale. I coronavirus infettano una grande varietà di specie animali e sono stati suddivisi in tre gruppi antigenici. I coronavirus già noti in passato quali agenti di infezioni a carico dell'uomo appartengono a due di questi gruppi (sierogruppi I e II) e sono rispettivamente rappresentati dai prototipi isolati HCoV-229E e HCoV-OC43. Il coronavirus associato alla SARS (SARS-CoV) sembrava appartenere in un primo momento a un nuovo sierogruppo, tuttavia attualmente è considerato membro accomunato significativamente con il gruppo II (Fig. 179-1). A tutt'oggi, i ceppi di SARS-CoV che sono stati completamente sequenziati mostrano solo minime variazioni.

In generale i coronavirus umani sono difficilmente coltivabili in vitro e alcuni ceppi crescono solo in colture di organo tracheale umano piuttosto che in coltura tissutale. Il SARS-CoV è un'eccezione in tal senso, in quanto cresce rapidamente in cellule di rene di scimmia verde africana (Vero F6).

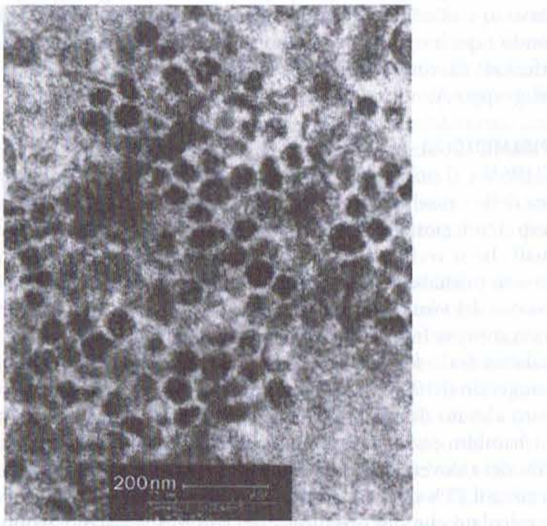


FIGURA 179-1 Fotografia al microscopio elettronico di coronavirus associato a SARS (SARS-CoV) isolato in colture tissutali di rene fetale di rhesus da una biopsia polmonare di un paziente con SARS. Le particelle virali hanno un diametro compreso fra 55 e 90 nm. (*Da*: JSM Peiris et al., *Lancet* 361:1319, 2003; riproduzione autorizzata.)

EPIDEMIOLOGIA

L'infezione da coronavirus umani ha una distribuzione ubiquitaria. Studi di sieroprevalenza del ceppo HCoV-229E e di HCoV-OC43 hanno dimostrato che anticorpi sierici sono acquisiti precocemente nella vita e la prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età, cosicché più dell'80% della popolazione adulta possiede anticorpi dimostrabili con tecnica immunoenzimatica (ELISA). I coronavirus sono responsabili, a seconda della stagione, del 10-35% delle forme di raffreddore comune. Le infezioni da coronavirus sono particolarmente frequenti nel tardo autunno, in inverno e all'inizio della primavera, periodi in cui i rinovirus sono meno frequenti.

Un'epidemia straordinaria di malattia associata a infezione da coronavirus, nota come SARS, si è verificata nel biennio 2002-2003. L'epidemia, apparentemente iniziata nel sud della Cina, si è conclusa con la notifica di 8096 casi riconosciuti in 28 Paesi di Europa, Asia, Nord e Sud America; circa il 90% dei casi si è verificato in Cina e a Hong Kong. Il serbatoio naturale del SARS-CoV sembra essere il pipistrello "borseshoe", e l'epidemia potrebbe essersi originata dal contatto di uomini con animali semidomestici infetti come lo zibetto; tuttavia la maggior parte delle infezioni è stata attribuita a un contatto interumano. Il tasso di letalità è stato variabile nell'ambito del fenomeno epidemico, con un valore medio di circa il 9,5%. La malattia è sembrata più lieve nei casi verificatisi negli Stati Uniti e ha avuto un decorso sicuramente più benigno nei bambini. L'epidemia è cessata nel 2003: 17 casi sono stati diagnosticati nel 2004, per lo più in situazioni associate ad attività di laboratorio, e non sono stati identificati nuovi casi nel biennio 2005-2006.

I meccanismi di trasmissione della SARS non sono completamente noti. Alcune casistiche suggeriscono che la diffusione possa verificarsi per aerosol sia di piccole sia di grosse particelle e forse anche per via fecale-orale. Il diffondersi della malattia in un grande complesso residenziale di Hong Kong ha suggerito che anche fonti ambientali, quali acqua e scarichi fognari, possano rivestire un ruolo nella trasmissione. Alcuni soggetti sono stati identificati come altamente contagiosi o "super-diffusori", in quanto sono stati in grado di trasmettere l'infezione a 10-40 contatti, mentre la maggior parte delle persone infette ha prodotto da 1 a 3 casi secondari.

PATOGENESI

I coronavirus che causano il comune raffreddore (per es., i ceppi HCoV-229E e HcoV-OC43) infettano le cellule epiteliali del nasofaringe attraverso il recettore dell'N-aminopeptidasi (gruppo I) o il recettore dell'acido sialico (gruppo II). La replicazione virale porta al danneggiamento delle cellule ciliate inducendo la produzione di chemochine e interleuchine che producono sintomi simili a quelli del comune raffreddore da rinovirus.

Il SARS-CoV infetta le cellule delle vie respiratorie attraverso il recettore dell'enzima convertitore dell'angiotensina 2. Il risultato è una malattia sistemica in cui il virus è identificabile anche nel sangue, nelle urine e (fino a 2 mesi) nelle feci. Il virus persiste nel tratto respiratorio per 2-3 settimane, con concentrazione massima a circa 10 giorni dall'esordio dei sintomi sistemici. Dal punto di vista anatomopatologico, a livello polmonare si osservano formazione di membrane ialine, desquamazione degli pneumociti negli spazi alveolari e formazione di infiltrati infiammatori costituiti da linfociti e cellule mononucleate. Sono spesso presenti cellule giganti e particelle di coronavirus sono state riscontrate negli pneumociti di tipo II. Nei sieri dei pazienti con SARS sono stati identificati livelli elevati di citochine proinfiammatorie e chemochine.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dopo un periodo di incubazione che generalmente dura da 2 a 7 giorni (intervallo: 1-14 giorni), la SARS generalmente esordisce come malattia sistemica caratterizzata dalla febbre, spesso accompagnata da malessere, cefalea e mialgie, cui seguono dopo 1-2 giorni tosse non produttiva e dispnea. Circa il 25% dei pazienti presenta diarrea. La radiografia del torace può evidenziare una varietà di infiltrati, compresi addensamenti (più frequentemente nei campi periferici e inferiori del polmone) o infiltrati interstiziali che possono estendersi con diffuso coinvolgimento polmonare (Fig. 179-2).

Nei casi gravi la funzione respiratoria può peggiorare durante la seconda settimana di malattia e progredire fino a un quadro di franca sindrome da distress respiratorio dell'adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS), accompagnata da insufficienza multiorgano. Fattori di rischio per la progressione sfavorevole della malattia sono un'età superiore a 50 anni e comorbilità, come malattie cardiovascolari, diabete o epatopatie. La malattia nella donna gravida può essere particolarmente grave, mentre l'infezione da SARS-CoV sembra essere più mite nei bambini rispetto agli adulti.

Il quadro clinico del raffreddore comune causato da coronavirus umani è simile a quello delle altre malattie causate da rinovirus. In studi su vo-

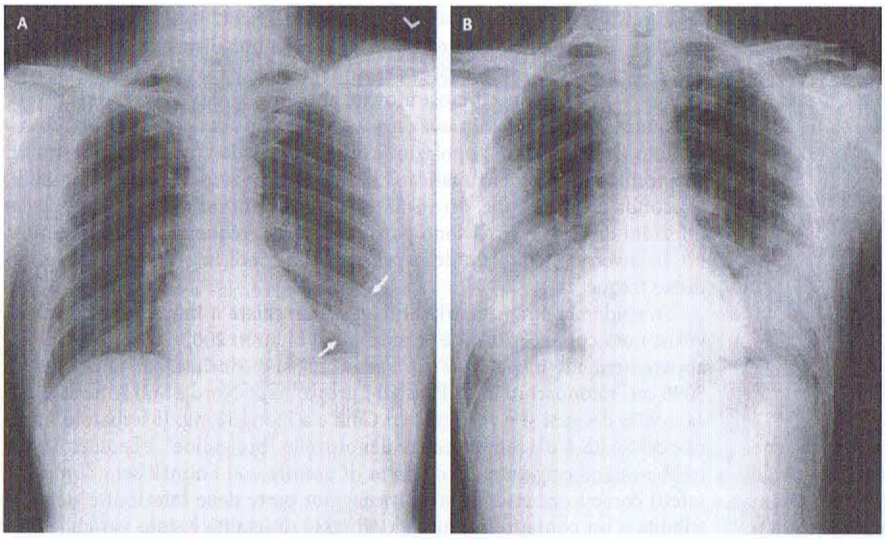


FIGURA 179-2 Radiografia del torace di un uomo di 46 anni con SARS. L'infiltrato nel quadrante inferiore del polmone sinistro (*A*) è progredito, fino a dar luogo a opacità multiple bilaterali (*B*). (*Da:* L Lee et al., © 2003 Massachusetts Medical Society; riproduzione autorizzata.)

lontari si è osservato che il periodo medio dell'incubazione del raffreddore da coronavirus (3 giorni) è lievemente più lungo di quello causato da rinovirus, mentre la durata della malattia è leggermente più breve, con una media di 6-7 giorni. Alcuni studi hanno dimostrato che la quantità di essudato nasale è maggiore nei raffreddori indotti da coronavirus rispetto a quelli causati da rinovirus. I coronavirus, a parte SARS-CoV, sono stati a volte isolati da lattanti con polmonite, da reclute militari con malattie del tratto respiratorio inferiore e da pazienti con bronchite cronica riacutizzata. Due nuovi sierotipi di coronavirus, HCoV-NI63 (gruppo I) e HCoV-HKU1 sono stati isolati di recente da pazienti ospedalizzati con sindromi respiratorie acute. Il ruolo di questi ceppi come causa di sindromi respiratorie acute nell'uomo è ancora da definire.

DATI DI LABORATORIO E DIAGNOSI

Le alterazioni di laboratorio nella SARS includono la linfopenia, presente in circa il 50% dei casi, soprattutto a carico delle cellule T CD4+, ma anche delle cellule T CD8+ e delle cellule NK. La conta totale dei globuli bianchi è normale o di poco ridotta; con il progredire della malattia può verificarsi piastrinopenia. Sono stati riportati elevati livelli sierici di aminotransferasi, creatinin chinasi e lattico deidrogenasi.

Una diagnosi rapida di SARS può essere ottenuta tramite PCR con trascrittasi inversa (RT-PCR) su campioni delle vie respiratorie e del plasma nelle fasi precoci di malattia, e più tardivamente su campioni di urine e feci. Il SARS-CoV può crescere, dopo inoculo di campioni di materiale del tratto respiratorio, in cellule di colture tissutali Vero E6, dove entro alcuni giorni è evidenziabile l'effetto citopatico. La RT-PCR sembra essere più sensibile della coltura su tessuto, ma solo un terzo circa dei casi è positivo alla PCR all'esordio della malattia. Anticorpi sierici possono essere dimostrati con tecnica ELISA o l'immunofluorescenza; quasi tutti i pazienti li producono entro 28 giorni dall'inizio della malattia.

La diagnosi di laboratorio in caso di raffreddore da coronavirus è raramente richiesta. I coronavirus che causano tale patologia sono spesso difficili da coltivare in vitro, ma possono essere individuati in campioni clinici mediante tecniche ELISA o di immunofluorescenza, oppure tramite la ricerca di RNA virale con RT-PCR. Tali procedure possono essere utilizzate per ricercare coronavirus in presenza di situazioni cliniche insolite.

T INFEZIONI DA CORONAVIRUS

Non esiste alcuna terapia specifica di provata efficacia per la SARS. Anche se la ribavirina è stata frequentemente utilizzata, questo farmaco ha solo una minima (se non nulla) attività nei confronti di SARS-CoV in vitro e non è stato dimostrato alcun effetto benefico sul decorso della malattia. Sulla base dell'ipotesi che elementi immunopatologici possano contribuire alla malattia, sono stati ampiamente impiegati anche i glucocorticoidi, ma il loro potenziale effetto non è ancora noto. Terapie di supporto per mantenere la funzione respiratoria e di altri organi sono il cardine del trattamento.

L'approccio terapeutico ai comuni raffreddori causati da coronavirus è simile a quello discusso precedentemente per le malattie indotte da rinovirus.

PREVENZIONE

Il riconoscimento della SARS ha indotto, a livello mondiale, una mobilizzazione delle risorse di salute pubblica per il controllo dell'infezione e, quindi, il contenimento della malattia. Sono stati stabiliti i criteri di definizione di caso, proposte restrizioni dei viaggi e imposte misure di quarantena in alcune zone. Al momento della stesura del testo, non sono stati notificati ulteriori casi di SARS dal 2004. Rimane comunque da chiarire se la scomparsa della malattia sia il risultato dell'efficacia dei sistemi di controllo, se rientri in un quadro di stagionalità, oppure se sia legata a qualche altra inspiegata caratteristica epidemiologica; allo stesso modo non è dato sapere se, quando e come la SARS possa riemergere. I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) continuano a raccomandare la sorveglianza e l'accertamento di nuovi potenziali casi di SARS (www.cdc.gov/ncidod/sars/). La frequente trasmissione di questa malattia al personale sanitario ha imposto l'introduzione di severe metodiche di controllo delle infezioni per prevenire la trasmissione per via aerea, attraverso goccioline o il contatto con qualsiasi caso sospetto di SARS. Tutti gli operatori sanitari che entrino in aree in cui sia presente un paziente con sospetta SARS devono assolutamente indossare: camice, guanti, mascherina e protezioni per gli occhi (per es., mascherine respiratorie filtranti N95 certificate dal National Institute for Occupational Safety and Health).

Sono disponibili vaccini contro diversi coronavirus animali. L'emergenza del SARS-CoV ha stimolato l'interesse per lo sviluppo di vaccini contro questo virus.

INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

AGENTE EZIOLOGICO

Il virus respiratorio sinciziale (*human respiratory syncytial virus*, HRSV), in passato denominato RSV, è un membro della famiglia Paramyxoviridae (genere *Pneumovirus*). Si tratta di un virus provvisto di envelope, con un diametro di circa 150-350 nm, che deve il suo nome alla replicazione virale *in vitro* che porta alla fusione delle cellule contigue sino a formare ampi sincizi multinucleati. Il genoma è a singolo filamento di RNA e codifica per la sintesi di 11 proteine virus-specifiche. L'RNA virale è contenuto in un nucleocapside elicoidale, circondato a sua volta da una membrana lipidica dotata di due glicoproteine: una è la proteina G, mediante la quale il virus aderisce alle cellule, l'altra è la proteina di fusione F che facilita l'ingresso del virus nelle cellule fondendo insieme le membrane della cellula ospite e del virus. Si è pensato a lungo che gli HRSV appartenessero tutti a un solo tipo antigenico; attualmente sono noti due sottogruppi distinti (A e B) e numerosi sottotipi in ciascun sottogruppo. La diversità antigenica riflette le differenze della proteina G, mentre la proteina F è fortemente conservata. Entrambi i gruppi antigenici possono circolare contemporaneamente in corso di epidemie, sebbene esistano tipicamente modelli di alternanza secondo i quali ogni sottogruppo predomina per un periodo di 1-2 anni. Le infezioni da virus del gruppo B possono essere più lievi di quelle da virus del gruppo A.

EPIDEMIOLOGIA

L'HRSV è il principale patogeno respiratorio nei bambini più piccoli ed è una delle cause principali di malattia delle vie respiratorie inferiori nei lattanti. L'infezione da HRSV è presente in tutto il mondo, con epidemie annuali che si verificano sia durante l'ultima parte dell'autunno, sia in inverno o in primavera e che possono durare sino a 5 mesi. Raro è invece il riscontro del virus durante l'estate. La malattia è più frequente nei lattanti di età compresa fra 1 e 6 mesi, con un picco fra 2 e 3 mesi. L'incidenza della malattia fra i soggetti sensibili all'infezione è estremamente elevata, raggiungendo il 100% in ambienti quali gli asili nido, dove è presente un numero elevato di bambini suscettibili. Entro i due anni di vita in teoria tutti i bambini sono stati infettati da HRSV. L'HRSV è responsabile del 20-25% dei ricoveri ospedalieri per polmonite in lattanti o bambini piccoli e di circa il 75% dei casi di bronchiolite in questo stesso gruppo d'età. È stato calcolato che più della metà dei bambini a rischio acquisisce l'infezione durante una epidemia di HRSV.

Nei bambini più grandi e negli adulti è frequente la reinfezione, ma la malattia che ne consegue è più lieve rispetto a quella della prima infanzia; in effetti una sindrome simile al raffreddore è l'espressione clinica più comune indotta da HRSV negli adulti. Una grave malattia respiratoria delle

basse vie aeree con polmonite può presentarsi negli anziani, spesso in quelli residenti in case di ricovero, nonché in pazienti con malattie che comportano immunodepressione o sottoposti a trattamento immunodepressivo, compresi i soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali o di organo. L'HRSV è anche un importante patogeno nosocomiale e può infettare i bambini ricoverati e sino al 25-50% del personale sanitario dei reparti pediatrici. La sua diffusione è facilitata anche in ambito familiare e sino al 40% dei membri può contrarre l'infezione quando il virus viene introdotto in ambito familiare.

L'HRSV viene trasmesso soprattutto tramite stretti contatti con dita e oggetti contaminati, mediante autoinoculazione nella congiuntiva o nelle narici. Il virus si diffonde anche per aerosol di particelle di grandi dimensioni prodotte da colpi di tosse e starnuti, ma non con quelli a particelle più fini. Il periodo d'incubazione della malattia è di circa 4-6 giorni, mentre l'eliminazione del virus può durare più di 2 settimane nei bambini e per minori periodi di tempo negli adulti. Nei pazienti immonodepressi l'escrezione può prolungarsi per varie settimane.

PATOGENESI
Le conoscenze relative all'istopatologia delle infezioni minori da HRSV sono scarse. Nella grave bronchiolite e nella polmonite sono presenti una necrosi dell'epitelio bronchiolare e un infiltrato peribronchiolare linfomonocitario. Possono anche verificarsi ispessimento interalveolare e riempimento degli alveoli da parte di materiale liquido. Il ruolo dell'immunità protettiva nei confronti dell'HRSV non è ancora del tutto chiarito. Poiché la reinfezione si verifica frequentemente e spesso sfocia in malattia clinicamente evidente, l'immunità che si sviluppa dopo singoli episodi di infezione non è completa o duratura. Tuttavia, l'effetto cumulativo di reinfezioni multiple rende più lieve la malattia successiva e fornisce una certa protezione transitoria verso il virus. Alcuni studi condotti sulla malattia provocata in volontari sani indicano che la presenza di anticorpi locali di tipo IgA, ad attività neutralizzante, si correla meglio di quella degli anticorpi sierici con il grado di protezione. Altri studi su lattanti, tuttavia, indicano che gli anticorpi acquisiti dalla madre forniscono una certa protezione verso la malattia localizzata al tratto respiratorio inferiore, anche se manifestazioni cliniche gravi possono comunque verificarsi in piccoli pazienti che hanno modesti livelli di anticorpi sierici di origine materna. L'immunità cellulo-mediata svolge un ruolo importante nei meccanismi di difesa dell'ospite, come dimostrato dalla comparsa di malattie relativamente gravi in pazienti immunocompromessi e in modelli animali sperimentali. Alcune indagini suggeriscono che le cellule T citotossiche che esprimono MHC di classe I possano essere particolarmente importanti in questo senso.

MANIFESTAZIONI CLINICHE
L'infezione da HRSV può dar luogo a un ampio spettro di malattie respiratorie. Nella prima infanzia il 25-40% delle infezioni comporta un coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore con polmonite, bronchiolite e tracheobronchite. In questi piccoli pazienti la malattia inizia nella maggior parte dei casi con rinorrea, febbricola e modesti sintomi sistemici, spesso accompagnati da tosse e rantoli. La guarigione avviene per lo più entro 1-2 settimane. Nelle forme più gravi si sviluppano tachipnea e dispnea, che alla fine possono portare a ipossia franca, cianosi e apnea. L'esame obiettivo mette in evidenza sibili diffusi, ronchi e rantoli, mentre l'esame radiologico del torace evidenzia un'aumentata espansione polmonare con ispessimenti peribronchiali e infiltrati variabili, da quello interstiziale diffuso ad aspetti di consolidamento segmentale o lobare. La malattia può essere particolarmente grave nei bambini prematuri e in quelli con malattie cardiache congenite, displasie broncopolmonari, sindrome nefrosica o deficit immunitari; in uno studio è stata documentata una mortalità del 37% in lattanti con cardiopatia congenita e polmonite da HRSV.

Negli adulti i sintomi più frequenti sono quelli del raffreddore comune, con rinorrea, faringodinia e tosse. La malattia può essere talvolta accompagnata da modesti sintomi sistemici, quali malessere, cefalea e febbre. L'HRSV è stato anche segnalato quale causa di malattie febbrili delle basse vie respiratorie negli adulti, comprese polmoniti gravi dell'anziano, in particolare tra i residenti di case di ricovero e ospizi, con impatto simile a quello dell'influenza. La polmonite da HRSV può essere una causa rilevante di morbilità e mortalità in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o di organi solidi, tra i quali il tasso di letalità varia tra il 20 e l'80%. Sinusiti, otiti medie ed esacerbazione di malattie respiratorie croniche ostruttive o reattive sono state associate a infezioni da HRSV.

DATI DI LABORATORIO E DIAGNOSI
La diagnosi di infezione da HRSV può essere sospettata sulla base del quadro epidemiologico, cioè di una malattia grave in un bambino piccolo durante una epidemia di HRSV nella comunità. Le infezioni che si verificano invece nei bambini più grandi e negli adulti non possono essere differenziate con certezza da quelle provocate da altri virus respiratori. La diagnosi specifica si stabilisce con l'isolamento di HRSV dalle secrezioni respiratorie: espettorato, tamponi faringei e lavaggi nasofaringei. Il virus si isola nelle colture tissutali ed è identificato tramite immunofluorescenza, ELISA o altre tecniche immunologiche. Una diagnosi virologica rapida è disponibile grazie a tecniche di immunofluorescenza o ELISA applicabili all'aspirato di lavaggio nasofaringeo o (con minori risultati) al tampone nasofaringeo. Nei bambini queste tecniche hanno una sensibilità e una specificità tra l'80 e il 95%, ma sono leggermente meno sensibili su campioni dell'adulto. La diagnosi sierologica può essere posta confrontando sieri della fase acuta e del periodo di convalescenza con tecniche ELISA, o di neutralizzazione o di fissazione del complemento. Tali test possono essere utili nei ragazzi e negli adulti, ma sono meno sensibili nei bambini al di sotto dei 4 mesi di età.

T INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE
La terapia delle infezioni da HRSV del tratto respiratorio superiore consiste principalmente in un trattamento sintomatico simile a quello delle altre infezioni virali in questa sede. Nelle infezioni respiratorie del tratto inferiore, invece, è prevista una terapia respiratoria che comprende idratazione, aspirazione delle secrezioni, somministrazione di ossigeno umidificato e, se necessario, di agenti antibroncospastici. Nella grave ipossia possono essere necessarie l'intubazione e la ventilazione assistita. Studi relativi alla terapia con ribavirina aerosolizzata (un analogo nucleosidico con attività in vitro verso l'HRSV) in bambini piccoli ospedalizzati per infezione da questo virus hanno dimostrato un effetto modesto sul decorso della malattia delle vie respiratorie inferiori, compreso un miglioramento dell'emogasanalisi. L'American Academy of Pediatrics raccomanda che il trattamento con ribavirina per aerosol "deve essere considerato" nei bambini gravemente ammalati o ad alto rischio di sviluppare complicanze dell'infezione da HRSV; tra questi sono compresi i prematuri e quelli affetti da displasie broncopolmonari, difetti cardiaci congeniti o immunosoppressione. L'efficacia della ribavirina nei bambini più grandi e negli adulti con polmonite da HRSV, compresi quelli con immunodepressione, non è tuttora stata stabilita. La somministrazione di immunoglobuline standard, di immunoglobuline con alto titolo anticorpale per HRSV (RSVIg) o di IgG monoclonali chimeriche uomo-topo (palivizumab) non si è dimostrata di beneficio nel trattamento della polmonite da HRSV. La terapia combinata con aerosol di ribavirina e palivizumab è in corso di valutazione per il trattamento di pazienti immunodepressi con polmonite da RSV.

PREVENZIONE
Per i bambini di età inferiore a 2 anni con displasia broncopolmonare o nati prematuramente è stata approvata la profilassi contro l'HRSV con somministrazione mensile di RSVIg e palivizumab. Esiste un notevole interesse riguardo allo sviluppo di un efficace vaccino contro HRSV. Vaccini realizzati con virus inattivato si sono dimostrati inefficaci o addirittura, in un'indagine, hanno aggravato la malattia dei piccoli pazienti. Altri approcci sono l'immunizzazione con le glicoproteine virali di superficie F e G di HRSV, clonate e purificate, oppure la realizzazione di vaccini costituiti da virus vivo, stabilmente attenuato. In situazioni caratterizzate da un'alta percentuale di trasmissione del virus, come nei reparti pediatrici, protezioni di barriera delle mani e delle congiuntive possono essere utili nel ridurre la diffusione di questo agente virale.

INFEZIONI DA METAPNEUMOVIRUS UMANO

AGENTE EZIOLOGICO
Il metapneumovirus umano (HMPV) è un patogeno virale delle vie respiratorie recentemente descritto che è stato assegnato alla famiglia Paramyxoviridae (genere *Metapneumovirus*). La sua morfologia e l'organizzazione del genoma sono simili a quelle dei metapneumovirus aviari, noti patogeni dei tacchini. Le particelle di HMPV possono essere sferiche, filamentose o pleiomorfe, con dimensioni comprese tra 150 e 600 nm. Dalla superficie sporgono strutture di 15 nm simili a quelle di altri paramixovirus. Il genoma a RNA a singolo filamento codifica per nove proteine che, eccetto che per l'assenza di proteine non strutturali, generalmente corrispondono a quelle dell'HRSV. Esiste un solo tipo antigenico e sono stati descritti due sottotipi (A e B) strettamente correlati geneticamente.

EPIDEMIOLOGIA
L'infezione da HMPV è diffusa in tutto il mondo, è più frequente in inverno e si verifica più tipicamente nelle prime fasi della vita, cosicché anticorpi sierici sono presenti in quasi tutti i bambini entro i 5 anni d'età. Infezio-

ni da HMPV sono state segnalate in fasce di età avanzata, comprendenti sia soggetti anziani immunocompetenti che immunodepressi. Ad oggi gli studi indicano che le infezioni da HMPV sono responsabili del 4% delle malattie del tratto respiratorio nei bambini ospedalizzati e del 2-4% delle malattie respiratorie acute in adulti e anziani trattati in regime ambulatoriale. L'HMPV è stato individuato in alcuni casi di SARS, ma il suo ruolo (se esiste) in tale patologia non è stato stabilito. La valutazione del reale impatto delle infezioni da HMPV richiede studi epidemiologici su larga scala.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Lo spettro delle patologie associato a HMPV è simile a quello relativo alle infezioni da HRSV e include affezioni del tratto respiratorio inferiore e superiore, come bronchioliti, croup e polmoniti. Le reinfezioni da HMPV sono comuni nei bambini più grandi e negli adulti, e le manifestazioni cliniche variano dall'infezione subclinica al comune raffreddore fino, occasionalmente, a polmoniti, osservate principalmente in pazienti anziani e in quelli affetti da patologie cardiopolmonari. Gravi infezioni da HMPV si verificano in pazienti immunocompromessi, inclusi i neoplastici e quelli sottoposti a trapianto di midollo.

DIAGNOSI

L'HMPV può essere rinvenuto in aspirati nasali e secrezioni respiratorie mediante PCR o coltura in tessuto di rene di scimmia rhesus (LLC-MK2). I ricercatori stanno sviluppando nuovi metodi di immunoidentificazione, ma la diagnosi sierologica può essere eseguita con metodo ELISA utilizzando lisati di colture infette come fonte di antigeni.

T INFEZIONI DA METAPNEUMOVIRUS UMANO

Il trattamento delle infezioni sostenute da HMPV si avvale principalmente di una terapia di supporto e dell'utilizzo di ribavirina e di immunoglobuline anti-HRSV (RSVIg) che sembrano essere entrambe attive contro HMPV in vitro, ma la loro efficacia in vivo è ancora sconosciuta.

PREVENZIONE

Vaccini contro le infezioni sostenute da HMPV sono in fase iniziale di sviluppo.

INFEZIONI DA VIRUS PARAINFLUENZALI

AGENTE EZIOLOGICO

I virus parainfluenzali appartengono alla famiglia Paramyxoviridae (generi *Respirovirus* e *Rubulavirus*), hanno un diametro di 150-200 nm, sono capsulati e contengono un genoma a singolo filamento di RNA. Nella membrana pericapsidica (o mantello) sono situate due glicoproteine, una delle quali possiede sia un'attività emoagglutinante sia neuraminidasica, mentre l'altra è responsabile dell'attività di fusione. L'RNA virale è racchiuso in un nucleocapside elicoidale e controlla la sintesi di sei proteine strutturali e varie accessorie. Esistono quattro distinti sierotipi di virus parainfluenzali, che hanno tutti in comune alcuni antigeni con altri membri della famiglia Paramyxoviridae, inclusi i virus della parotite e della malattia di Newcastle.

EPIDEMIOLOGIA

I virus parainfluenzali sono diffusi in tutto il mondo, anche se il tipo 4 (sottotipi 4A e 4B) è stato segnalato con meno frequenza, forse a causa delle difficoltà connesse al suo isolamento in coltura cellulare. L'infezione si verifica di norma nella prima e seconda infanzia, cosicché a 8 anni di età la maggior parte dei bambini possiede anticorpi contro i sierotipi 1, 2 e 3. I sierotipi 1 e 2 provocano epidemie durante l'autunno, generalmente ad anni alterni; il sierotipo 3 viene isolato durante tutte le stagioni dell'anno, ma causa epidemie ogni anno in primavera.

Il contributo dei virus parainfluenzali alle malattie respiratorie varia a seconda della località e dell'anno. In alcuni studi condotti negli Stati Uniti, le infezioni da questi virus hanno rappresentato dal 4,3 al 22% delle malattie respiratorie nei bambini; negli adulti la malattia è di lieve entità e questi virus rendono conto di meno del 10% di tutte le infezioni respiratorie. L'importanza principale dei virus parainfluenzali risiede nella loro capacità di sostenere infezioni respiratorie nei bambini più piccoli, nei quali sono secondi solo a HRSV nel provocare infezioni del tratto respiratorio inferiore. Il virus parainfluenzale di tipo 1 è la causa più frequente di pseudocroup (laringotracheobronchite) nei bambini, mentre il tipo 2 provoca una malattia simile, anche se meno grave. Il sierotipo 3 è causa importante di bronchiolite e polmonite nel lattante, mentre le malattie sostenute dal tipo 4 sono generalmente lievi. Nonostante la presenza degli anticorpi materni acquisiti passivamente, il virus parainfluenzale tipo 3, ma non i tipi 1 e 2, è frequentemente causa di malattia durante il primo mese di vita. I virus parainfluenzali si diffondono tramite secrezioni respiratorie infette, segnatamente per contatto interpersonale o attraverso le goccioline di maggiori dimensioni. In alcuni studi sperimentali si è osservato come il periodo d'incubazione possa variare da 3 a 6 giorni, essendo però leggermente più breve nella malattia naturalmente acquisita dai bambini.

PATOGENESI

I meccanismi dell'immunità verso i virus parainfluenzali non sono ancora stati chiariti, benché risulti abbastanza evidente che l'immunità verso i sierotipi 1 e 2 sia mediata da anticorpi locali di tipo IgA presenti nel tratto respiratorio. Anche gli anticorpi sierici neutralizzanti acquisiti passivamente possono conferire una certa protezione verso l'infezione sostenuta dai sierotipi 1, 2 e, in misura minore, dal sierotipo 3. Studi sperimentali su modelli animali e in pazienti immunosoppressi hanno evidenziato il ruolo importante svolto dall'immunità T-cellulo-mediata nelle infezioni da virus parainfluenzali.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le infezioni da virus parainfluenzali si verificano di norma nei bambini, nei quali una malattia acuta febbrile si accompagna, nel 50-80% dei casi, all'infezione primaria da sierotipi 1, 2 e 3. I piccoli pazienti possono presentare raffreddore, faringodinia, raucedine e tosse, talvolta con i caratteri del croup. Se il croup si fa più grave, la febbre persiste e si assiste anche a un peggioramento del raffreddore e della faringodinia; la tosse può assumere carattere metallico o abbaiante, progredendo in alcuni casi sino allo stridore manifesto. Nella maggior parte dei bambini la guarigione si verifica nei successivi 1-2 giorni, anche se si può instaurare una progressiva ostruzione delle vie aeree con conseguente ipossia. Qualora compaiano una bronchiolite o una polmonite, la tosse si aggrava, accompagnandosi a fischi, tachipnea e retrazione costale. In questo quadro clinico può osservarsi anche un moderato aumento dell'espettorato. L'esame obiettivo mette in evidenza un modesto essudato nasofaringeo e una lieve iperemia orofaringea, associati a ronchi, fischi e a murmure vescicolare aspro. All'esame radiologico del torace si rilevano aree di enfisema localizzato e, occasionalmente, infiltrati interstiziali.

Nei bambini più grandi e negli adulti le infezioni parainfluenzali tendono a essere più lievi, presentandosi di norma come un raffreddore comune o raucedine, con o senza tosse. Un interessamento del tratto respiratorio inferiore è raro in questi pazienti, anche se sono state segnalate tracheobronchiti in soggetti adulti. Infezioni più gravi, prolungate e talvolta letali da virus parainfluenzali sono state documentate nei bambini con immunosoppressione grave, compresi i soggetti sottoposti a trapianto d'organo e di midollo.

DATI DI LABORATORIO E DIAGNOSI

Le sindromi cliniche provocate dai virus parainfluenzali (con la possibile eccezione del croup nei bambini più piccoli) non sono sufficientemente caratteristiche da consentire una diagnosi semplicemente su base clinica. Una diagnosi specifica può essere posta con la dimostrazione del virus nelle secrezioni respiratorie, nei tamponi faringei o nel liquido di lavaggio nasofaringeo. La crescita del virus in coltura tissutale è dimostrabile con metodica di emoagglutinazione o in base all'effetto citopatico. Una diagnosi virologica rapida può essere effettuata identificando gli antigeni parainfluenzali in cellule esfoliate del tratto respiratorio con immunofluorescenza o ELISA, anche se tali tecniche sembrano meno sensibili della coltura su tessuto. È stata anche descritta una PCR altamente specifica e sensibile. La diagnosi sierologica si effettua su campioni raccolti in fase acuta e durante la convalescenza mediante metodi di inibizione dell'emoagglutinazione, fissazione del complemento o test di neutralizzazione. Tuttavia, poichè si verificano spesso risposte eterotipiche fra i vari sierotipi dei virus parainfluenzali, l'identificazione del sierotipo in causa spesso non può essere ottenuta sulla sola base del dato sierologico.

L'epiglottite acuta provocata da *Haemophilus influenzae* di tipo b deve essere differenziata dal croup virale; il virus A dell'influenza è anch'esso una causa possibile, ma rara, di croup nei periodi epidemici.

T INFEZIONI DA VIRUS PARAINFLUENZALI

Per quanto concerne le manifestazioni a carico delle vie respiratorie superiori, la terapia sintomatica può essere prospettata negli stessi termini già enunciati per altre malattie virali del tratto respiratorio. Qualora compaiano complicanze, quali

sinusiti, otiti o bronchiti batteriche secondarie, è necessario istituire un'adeguata terapia antibiotica. I casi lievi di croup possono essere trattati con riposo a letto e umidificazione dell'aria ambiente; i casi più gravi richiedono invece l'ospedalizzazione e uno stretto monitoraggio per l'eventuale comparsa di distress respiratorio. Qualora si verifichi quest'ultima evenienza, è necessario impiegare ossigeno umidificato e instaurare una terapia intermittente con adrenalina racemica. Sono efficaci anche i glucocorticoidi somministrati per aerosol o per via sistemica: questi ultimi hanno un'azione più pronunciata. Non è disponibile alcuna terapia antivirale, sebbene la ribavirina sia attiva contro i virus parainfluenzali in vitro e vi siano sporadiche descrizioni di un suo utilizzo clinico, particolarmente in pazienti immunosoppressi.

PREVENZIONE
Vaccini contro i virus parainfluenzali sono in corso di sviluppo.

INFEZIONI DA ADENOVIRUS

AGENTE EZIOLOGICO
Gli adenovirus sono virus complessi a DNA, con diametro di 70-80 nm. Gli adenovirus umani appartengono al genere *Mastadenovirus*, di cui si riconoscono attualmente 51 sierotipi. Essi hanno una morfologia caratterizzata da un rivestimento icosaedrico formato da 20 triangoli equilateri e 12 vertici. Il rivestimento proteico (capside) consiste di subunità detti esoni, con determinanti antigenici gruppo-specifici e tipo-specifici, nonché di subunità chiamate pentoni, situate in corrispondenza di ogni vertice, ognuna contenente soprattutto antigeni gruppo-specifici. Da ogni pentone si estroflette una fibra con un nodo a una estremità, contenente antigeni tipo-specifici e alcuni altri gruppo-specifici. Gli adenovirus umani sono stati suddivisi in 6 sottogruppi (dalla A alla F) in base alla omologia di sequenza del genoma e di altre proprietà. Il genoma degli adenovirus è formato da una molecola lineare di DNA a doppio filamento che codifica per polipeptidi sia strutturali sia non strutturali. Il ciclo replicativo degli adenovirus può sia dar luogo a un'infezione litica delle cellule, sia stabilire un'infezione latente (a carico soprattutto delle cellule linfoidi). Alcuni tipi di adenovirus possono indurre una trasformazione oncogenica ed è stata osservata la formazione sperimentale di neoplasie nei roditori; nonostante ricerche assai intense, gli adenovirus non sono mai stati associati a tumori nell'uomo.

EPIDEMIOLOGIA
Le infezioni da adenovirus si verificano più spesso in lattanti e bambini, manifestandosi durante tutto l'arco dell'anno, ma soprattutto dall'autunno alla primavera. Studi su ampia scala hanno dimostrato che gli adenovirus causano circa il 10% delle infezioni respiratorie acute nei bambini; quelle degli adulti sono meno frequenti, rappresentando meno del 2% delle malattie respiratorie nella popolazione civile. Il 100% circa degli adulti ha anticorpi sierici contro diversi sierotipi, il che indica che l'infezione è comune durante l'infanzia. I sierotipi 1, 2, 3 e 5 sono quelli più frequentemente isolati da bambini, mentre alcuni sierotipi, soprattutto il 4 e il 7, ma anche il 3, il 14 e il 21, sono associati a epidemie invernali e primaverili di malattie respiratorie acute in reclute militari. La trasmissione dell'infezione da adenovirus si può verificare sia per inalazione del virus aerosolizzato, sia per inoculazione nel sacco congiuntivale e, probabilmente, anche per via orofecale. Dopo l'infezione si sviluppano di norma anticorpi tipo-specifici che conferiscono una protezione, seppure incompleta, verso l'infezione da parte dello stesso sierotipo.

MANIFESTAZIONI CLINICHE
Nei bambini gli adenovirus provocano molteplici sindromi cliniche. La più comune è un'infezione del tratto respiratorio superiore accompagnata da una intensa rinite. Talvolta si possono osservare patologie a carico del tratto respiratorio inferiore, come bronchiolite e polmonite. Gli adenovirus, soprattutto i sierotipi 3 e 7, provocano la febbre faringocongiuntivale, una malattia acuta febbrile caratteristica dei bambini che si presenta per lo più in forma di epidemie, specie durante i campeggi estivi. Questa sindrome è caratterizzata da una congiuntivite bilaterale, con un aspetto granulare della congiuntiva palpebrale e bulbare; sono inoltre presenti febbricola (per i primi 3-5 giorni), rinite, faringodinia e linfoadenopatia laterocervicale. La malattia dura in genere 1-2 settimane e si risolve poi spontaneamente. Anche la faringite febbrile senza congiuntivite è stata messa in relazione con un'infezione da adenovirus. Gli adenovirus sono stati inoltre isolati da soggetti con pertosse, in presenza o meno di *Bordetella pertussis*: il significato del virus in questo quadro clinico resta impreciso.

Negli adulti la malattia più frequentemente segnalata è la cosiddetta "malattia respiratoria acuta", causata nelle reclute militari dagli adenovirus di tipo 4 e 7. Questa malattia è caratterizzata da una marcata faringodinia e dal graduale innalzarsi della temperatura, che raggiunge spesso al secondo o terzo giorno di malattia i 39 °C. La tosse è quasi costantemente presente, associata a corizza e a linfoadenopatia regionale, mentre all'esame obiettivo si rilevano edema ed eritema faringei, con tumefazione tonsillare, senza o con scarso essudato; qualora sia presente una polmonite, l'auscultazione del torace e le radiografie possono consentire di evidenziare infiltrati sparsi.

Gli adenovirus sono stati anche associati a malattie non respiratorie, quali gastroenterite in bambini piccoli (sierotipi 40 e 41) e cistite emorragica (sierotipi 11 e 21); la cheratocongiuntivite epidemica, provocata per lo più da adenovirus di tipo 8, 19 e 37, è stata correlata alla diffusione dell'agente virale a partire da sorgenti di contaminazione comuni, quali soluzioni oftalmiche o asciugamani a rotolo. Gli adenovirus sono stati chiamati in causa anche in forme di infezione disseminata e polmoniti in pazienti immunodepressi, tra cui i soggetti sottoposti a trapianto di organi solidi o di midollo osseo. In questi ultimi l'infezione da adenovirus si manifesta con polmonite, epatite, nefrite colite, encefalite e cistite emorragica. Nei portatori di trapianto d'organo può essere coinvolto il trapianto stesso (per es., epatite nel trapianto di fegato, nefrite nel trapianto di rene), ma l'infezione può anche essere disseminata. Nei pazienti con AIDS, generalmente con bassa conta di cellule T CD4+, sono stati isolati svariati sierotipi di adenovirus (alti e intermedi), non sempre tuttavia associabili a manifestazioni cliniche. Gli acidi nucleici degli adenovirus sono stati individuati nelle cellule del miocardio di pazienti con cardiomiopatie "idiopatiche", il che potrebbe indicare gli adenovirus come agenti eziologici in alcuni di questi casi.

DATI DI LABORATORIO E DIAGNOSI
L'infezione da adenovirus va sospettata in particolari situazioni epidemiologiche (come una malattia respiratoria acuta tra le reclute militari) e in alcune sindromi cliniche (come la febbre faringocongiuntivale o la cheratocongiuntivite epidemica) in cui vi siano i caratteri epidemici di tali malattie. Nella maggior parte dei casi, però, non si è in grado di differenziare le infezioni da adenovirus da quelle causate da numerosi altri agenti respiratori virali e da *Mycoplasma pneumoniae*. Una diagnosi definitiva di infezione da adenovirus può essere formulata tramite coltura (in base all'effetto citopatico) e mediante specifica identificazione con immunofluorescenza o altre tecniche immunologiche. La diagnosi virologica rapida è effettuata con immunofluorescenza o metodo ELISA su aspirato nasofaringeo, secrezioni congiuntivali o respiratorie, urine e feci. Sono anche disponibili una PCR altamente sensibile e specifica e tecniche di ibridizzazione degli acidi nucleici. Gli adenovirus 40 e 41, che sono stati associati a sindromi diarroiche nei bambini, richiedono speciali linee cellulari tissutali per l'isolamento tramite coltura; sono inoltre i sierotipi più frequentemente individuati con il metodo ELISA diretto sulle feci. L'incremento degli anticorpi sierici può essere dimostrato con prove di fissazione del complemento o di neutralizzazione, con l'ELISA, con test radioimmunologici o con test di inibizione dell'emoagglutinazione nel caso di adenovirus capaci di agglutinare gli eritrociti.

T INFEZIONI DA ADENOVIRUS
Nelle infezioni sostenute da adenovirus è proponibile soltanto una terapia sintomatica e di supporto, non essendo disponibili farmaci antivirali clinicamente utili. Ribavirina e cidofovir hanno mostrato in vitro una sicura attività nei confronti degli adenovirus. Studi retrospettivi e aneddotici propongono l'uso di questi farmaci nelle infezioni disseminate da adenovirus, ma mancano dati definiti sull'efficacia in studi controllati.

PREVENZIONE
Sono stati sviluppati, contro gli adenovirus di tipo 4 e 7, vaccini con virus vivi, utilizzati per il controllo di questa infezione nelle reclute militari. Questi vaccini sono composti di virus vivi, non attenuati, somministrati attraverso capsule enterosolubili. In effetti, l'infezione del tratto gastroenterico con i sierotipi 4 e 7 non causa malattia, ma stimola la produzione di anticorpi locali e sistemici che proteggono da successive possibili affezioni respiratorie acute provocate da questi stessi sierotipi. Questo tipo di vaccino non è stato più prodotto dal 1999 e nuove epidemie di malattie respiratorie acute da adenovirus appartenenti ai sierotipi 4 e 7 sono riemerse fra le reclute militari. È perciò in corso un programma di ri-sviluppo dei vaccini contro i sierotipi 4 e 7. Si sta anche valutando l'uso degli adenovirus come vettori virali vivi per incorporarvi antigeni vaccinali e per la terapia genica.

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatrics: Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 118:1774, 2006

CHANOCK RM et al: Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. Pediatrics 90:137, 1992

CHRISTIAN MD et al: Severe acute respiratory syndrome. Clin Infect Dis 38:1420, 2004

GRAHAM BS et al: Respiratory syncytial virus immunobiology and pathogenesis. Virology 297:1, 2002

GWALTNEY JM: Rhinoviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GF Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 2185-2193

LEE N et al: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 348:1986, 2003

PEIRIS JS et al: Severe acute respiratory syndrome. Nat Med 10:S88, 2004

PERET T et al: Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. J Infect Dis 185:1660, 2002

STOCKTON J et al: Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. Emerg Infect Dis 8:897, 2002

WRIGHT PF: Parainfluenza viruses, in *Viral Infections of the Respiratory Tract*, R Dolin, PF Wright (eds). New York, Marcel Dekker, 1999

180 Influenza

Raphael Dolin

DEFINIZIONE

L'influenza è una malattia respiratoria acuta causata dall'infezione da virus influenzali; la malattia interessa le alte e/o basse vie respiratorie ed è spesso accompagnata da segni e sintomi sistemici quali febbre, cefalea, mialgie e astenia. Epidemie influenzali di varia estensione e gravità si verificano quasi ogni inverno. Queste epidemie presentano un elevato indice di morbilità nella popolazione generale e di letalità in alcuni pazienti ad alto rischio, in rapporto soprattutto a possibili complicanze polmonari.

AGENTE EZIOLOGICO

I virus influenzali appartengono alla famiglia Orthomyxoviridae. I virus A, B e C costituiscono tre generi separati. La designazione dei virus influenzali come tipo A, B o C è basata sulle caratteristiche antigeniche della nucleoproteina (NP) e delle proteine della matrice (M). I virus influenzali A sono ulteriormente suddivisi (sottotipi) sulla base degli antigeni di superficie: emoagglutinina (H) e neuraminidasi (N) (vedi oltre); i singoli ceppi sono denominati secondo il sito di isolamento, il numero del ceppo, l'anno di isolamento e il sottotipo, per esempio influenza Hiroshima/52/2005 (H3N2). Il virus dell'influenza A ha 16 distinti sottotipi di antigene H e 9 di antigene N; di questi solo H1, H2, H3, N1 e N2 sono stati associati a epidemie nell'uomo. I virus influenzali B e C sono designati seguendo lo stesso criterio, ma gli antigeni H e N di questi virus non sono suddivisi in sottotipi poiché nel virus B non presentano variazioni significative rispetto al virus A e possono mancare nel virus C.

I virus influenzali A e B sono i maggiori patogeni per l'uomo e sono quelli maggiormente studiati tra gli Orthomixoviridae. Morfologicamente i virus A e B sono molto simili. I virioni sono particelle di forma irregolarmente sferica, misurano 80-120 nm di diametro e sono provvisti di un involucro lipidico dalla cui superficie sporgono le glicoproteine H e N (Fig. 180-1). L'emoagglutinina è il sito con il quale il virus si lega ai recettori cellulari, mentre la neuraminidasi degrada il recettore e probabilmente gioca un ruolo fondamentale nella liberazione del virus dalle cellule infettate una volta che si è verificata la replicazione. Il virus dell'influenza penetra nella cellula mediante endocitosi mediata da recettori, formando un endosoma che contiene il virus. L'emoagglutinina virale permette la fusione della membrana endosomiale con l'involucro virale, con conseguente passaggio dei nucleocapsidi nel citoplasma. La risposta immunitaria contro l'antigene H è il fattore più importante nella protezione contro il virus influenzale, mentre gli anticorpi contro l'antigene N limitano la diffusione virale e contribuiscono a contenere l'estensione dell'infezione. La superficie esterna dell'involucro lipidico contiene la matrice proteica (M1 e M2) che sembra essere coinvolta nell'assemblaggio e nella stabilizzazione dell'involucro lipidico. Il virione contiene inoltre una nucleoproteina (NP), associata al genoma virale, e tre polimerasi (P) che sono necessarie per la trascrizione e la sintesi dell'RNA virale. Due proteine non strutturali agiscono l'una come antagonista dell'interferone e regolatrice post-trascrizionale (NS1) e l'altra come fattore nucleare di esportazione (NS2 o NEP).

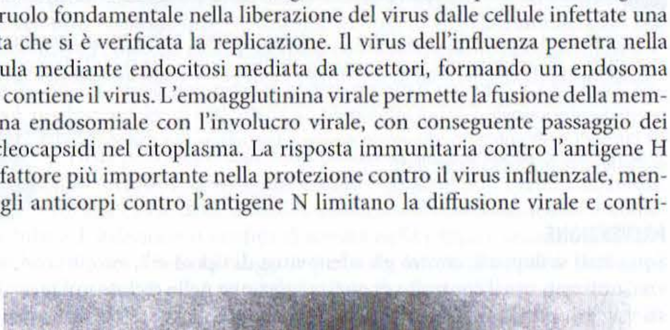


FIGURA 180-1 Fotografia al microscopio elettronico del virus dell'influenza A (× 40000).

Il genoma del virus dell'influenza A è costituito da otto segmenti di RNA virale a singola elica che codificano le proteine strutturali e non strutturali. A causa della segmentazione del genoma, la possibilità di un rimaneggiamento genico durante l'infezione è alta; frequentemente il riarrangiamento si verifica durante l'infezione di cellule che ospitano più di un singolo virus dell'influenza A.

EPIDEMIOLOGIA

Le epidemie di influenza si verificano pressoché ogni anno, sebbene l'estensione e la gravità siano molto variabili. Epidemie locali si registrano a intervalli variabili, generalmente ogni 1-3 anni. Anche le pandemie mondiali si sono verificate a intervalli variabili, ma molto meno frequentemente delle epidemie interpandemiche (Tab 180-1). La più recente pandemia si è verificata nel 1977, più di 30 anni fa, e in base a questo dato si può affermare che, a causa di questo relativo lungo intervallo, esiste la possibilità che la prossima pandemia sia imminente.

Virus dell'influenza A • *VARIAZIONI ANTIGENICHE ED EPIDEMIE INFLUENZALI*

Le più estese e gravi epidemie sono causate dai virus dell'influenza A, in parte a causa della spiccata tendenza degli antigeni H e N di tali virus a presentare periodiche variazioni antigeniche. Le principali maggiori variazioni antigeniche, denominate *shift* (varianti) antigenici, possono essere correlate a pandemie influenzali e sono limitate al virus dell'influenza A. Variazioni antigeniche minori sono dette *drift* (modificazioni) antigenici. Questi cambiamenti antigenici possono interessare solo l'emoagglutinina o l'emoagglutinina e la neuraminidasi assieme. Un esempio di variante antigenica che ha interessato emoagglutinina e neuraminidasi si è verificato nel 1957, quando il sottotipo di virus influenzale A predominante cambiò da H1N1 a H2N2, con comparsa di una grave epidemia che causò, nei soli Stati Uniti, 70 000 decessi in più rispetto a quelli previsti. Nel 1968 si verificò una variazione antigenica interessante solo l'emoagglutinina (da H2N2 a H3N2) e la conseguente pandemia fu meno grave di quella osservata nel 1957. Nel 1977 emerse un virus H1N1 responsabile di una pandemia che colpì soprattutto soggetti giovani nati dopo il 1957. Come si può osservare nella tabella 180-1, i virus H1N1 si sono manifestati dal 1918 al 1956, cosicché era prevedibile che i nati prima del 1957 possedessero un certo gra-

TABELLA 180-1 COMPARSA DI SOTTOTIPI ANTIGENICI DI INFLUENZA A ASSOCIATI A DIVERSE PANDEMIE O EPIDEMIE

Anno	Sottotipo	Estensione dell'epidemia
1889-90	H2N8[a]	Pandemia grave
1900-03	H3N8[a]	Epidemia moderata (?)
1918-19	H1N1[b] (in precedenza HswN1)	Pandemia grave
1933-35	H1N1[b] (in precedenza H0N1)	Epidemia lieve
1946-47	H1N1	Epidemia lieve
1957-58	H2N2	Pandemia grave
1968-69	H3N2	Pandemia moderata
1977-78[c]	H1N1	Pandemia lieve

[a] Da indagini sierologiche retrospettive su soggetti vissuti in quei periodi ("sieroarcheologia").
[b] Le emoagglutinine un tempo denominate Hsw e H0 sono ora classificate come varianti di H1.
[c] Da allora fino al 2006-2007, virus dei sottotipi H1N1 o H3N2 si sono manifestati in anni alterni o in concomitanza.

do di immunità nei confronti dei virus H1N1. Durante le principali epidemie di influenza A si è avuta la circolazione di un solo sottotipo virale per volta. Tuttavia, a partire dal 1977, i virus H1N1 e H3N2 sono circolati contemporaneamente causando epidemie di diversa gravità. In alcune epidemie, anche i virus dell'influenza tipo B sono circolati simultaneamente con i virus dell'influenza tipo A.

INFLUENZA AVIARIA Nel 1997, alcuni casi di influenza umana causati dal virus dell'influenza aviaria (A/H5N1) sono stati identificati a Hong Kong nel corso di un'importante epidemia influenzale nei polli. Tra quel momento e il gennaio 2007 sono stati notificati 261 casi di influenza aviaria nell'uomo in 10 Paesi dell'Asia e del Sud-Est asiatico. Quasi tutti questi casi erano associati a contatti con pollame infetto. Non è stata fino a oggi osservata alcuna efficiente trasmissione interumana. Il tasso di mortalità è stato molto alto (60%) e le manifestazioni cliniche sono state piuttosto dissimili da quelle attese in una "tipica" epidemia influenzale (vedi oltre). Nei Paesi Bassi si è avuta la trasmissione del virus dell'influenza aviaria A/H7N7 da pollame infetto all'uomo, che ha determinato principalmente casi di congiuntivite o sintomatologia respiratoria. Infezioni sostenute dal virus aviario A/H9N2 associate a una modesta sintomatologia respiratoria sono state descritte in bambini di Hong Kong. Poiché si registra la mancanza di un'immunità estesa nei confronti dei virus H5, H7 e H9, si può ritenere che un "salto di specie" del virus, con mutazione da aviario a umano, possa essere alla base dell'insorgenza di un nuovo ceppo pandemico.

L'origine dei ceppi pandemici del virus di influenza A è stata parzialmente chiarita dalle tecniche di biologia molecolare. Sembra che i ceppi pandemici del 1957 e del 1968 derivino dal riassortimento genico tra i virus umano e aviario con comparsa di nuove glicoproteine di superficie (H2N2, H3). Il virus influenzale responsabile della più grande pandemia dei tempi moderni (1918-1919) sembra si sia sviluppato per l'adattamento di un virus aviario a un'efficace infezione nell'uomo. È stata intrapresa una stretta sorveglianza molecolare dei virus aviari che infettano attualmente l'uomo al fine di prevedere precocemente l'insorgenza di un possibile ceppo pandemico.

CARATTERISTICHE PANDEMICHE E INTERPANDEMICHE DEL VIRUS DELL'INFLUENZA A

Le pandemie rappresentano l'evidenza più drammatica dell'impatto sulla popolazione dell'influenza A. Tuttavia i casi di malattia che si verificano tra i periodi pandemici (malattia interpandemica) sono responsabili di una mortalità e morbilità più elevate, benché osservate per un periodo più lungo. Negli Stati Uniti l'influenza è stata responsabile di almeno 19 000 decessi ogni anno tra il 1976 e il 1990, e di 36 000 decessi ogni anno dal 1990 al 1999. In media sono state riportate 226 000 ospedalizzazioni influenza-associate ogni anno dal 1979 al 2001.

I virus influenzali A che circolano tra i periodi pandemici mostrano drift antigenici dell'antigene H; queste variazioni, apparentemente, sono il risultato di mutazioni puntiformi che coinvolgono il segmento di RNA che codifica per l'emoagglutinina, più frequentemente nelle cinque regioni ipervariabili. I ceppi significativi dal punto di vista epidemiologico, quelli cioè che potenzialmente possono causare ampie epidemie, mostrano modificazioni aminoacidiche in almeno due dei siti antigenici maggiori nella molecola emoagglutinina. Poiché due mutazioni puntiformi difficilmente si verificano contemporaneamente, si pensa che drift antigenici derivino da mutazioni puntiformi, determinatesi sequenzialmente durante la diffusione del virus da persona a persona. Drift antigenici si sono verificati quasi ogni anno, dal 1977 per i virus H1N1 e dal 1968 per i virus H3N2.

Le epidemie di influenza A iniziano bruscamente, raggiungono l'acme in un periodo di 2-3 settimane, generalmente durano 2-3 mesi e spesso scompaiono con la stessa rapidità con cui sono comparse. Il primo sospetto della circolazione di virus influenzali in una comunità viene dall'aumento del numero di richieste di visita per malattie febbrili respiratorie in bambini. A questo fa seguito un aumento di malattie simil-influenzali nell'adulto e alla fine un aumento del numero di ricoveri ospedalieri per polmonite, un peggioramento dei casi di scompenso cardiaco e una riacutizzazione di malattie polmonari croniche. Al tempo stesso si assiste a un aumento delle assenze nelle scuole e nelle fabbriche. Successivamente si rileva un aumento del numero di decessi per polmonite e influenza. L'indice di morbilità è stato assai diverso da epidemia a epidemia, ma per lo più si aggira tra il 10 e il 20% della popolazione generale. Durante la pandemia del 1957 l'indice di morbilità per influenza clinicamente manifesta nella popolazione urbana fu stimato al di sopra del 50%, a cui si aggiungeva un ulteriore 25% di soggetti infettati dal virus dell'influenza A in forma subclinica. Nelle strutture assistenziali e nelle comunità semichiuse, dove sono presenti molti soggetti suscettibili, sono stati segnalati indici di morbilità ancora più alti.

Le epidemie di influenza A si verificano quasi esclusivamente nei mesi invernali nelle zone temperate di entrambi gli emisferi. In queste aree è estremamente improbabile il riscontro del virus dell'influenza di tipo A in altri periodi, sebbene siano stati raramente notati incrementi dei titoli anticorpali sierologici o anche epidemie durante i mesi più caldi. Ai tropici, al contrario, le infezioni da virus dell'influenza si hanno praticamente nel corso di tutto l'anno. È tuttora ignoto se e come il virus dell'influenza di tipo A sia in grado di persistere tra un'epidemia e l'altra. Per spiegare questo comportamento del virus si può supporre che i virus dell'influenza A si mantengano nella popolazione umana in tutto il mondo attraverso la trasmissione interumana da individuo a individuo e che gruppi di popolazione numericamente consistenti siano in grado di mantenere un livello di trasmissione interepidemica, per quanto basso. In alternativa, si può ipotizzare che ceppi umani possano persistere in serbatoi animali, ma non vi sono dati convincenti per sostenere l'una o l'altra tesi. Attualmente la rapidità dei mezzi di trasporto può contribuire alla trasmissione di virus da soggetti di zone geograficamente lontane.

I fattori che causano l'interruzione e la cessazione di un'epidemia da virus influenzale A non sono completamente conosciuti. Il livello di immunità presente nella popolazione a rischio rappresenta il fattore di maggiore importanza nel condizionare l'estensione e la gravità di un'epidemia. Quando emerge un virus influenzale antigenicamente nuovo, contro il quale scarsi o pochi anticorpi sono presenti nella comunità, possono comparire importanti epidemie. Quando l'assenza di anticorpi interessa la totalità della popolazione mondiale, la malattia epidemica può diffondersi in tutta la terra dando luogo a una pandemia. Queste ondate pandemiche possono continuare per molti anni, fino a che l'immunità della popolazione raggiunge alti livelli. Negli anni successivi a una pandemia influenzale, modificazioni antigeniche tra i virus influenzali causano epidemie di gravità variabile in popolazioni con alti livelli di immunità nei confronti del ceppo pandemico che è circolato in precedenza. Questa situazione si mantiene finché emerge un ceppo pandemico antigenicamente nuovo; d'altra parte, le epidemie possono anche cessare nonostante la persistenza nella popolazione di numerosi gruppi di soggetti suscettibili. È stato inoltre prospettato che alcuni virus come i ceppi A/H1N1, di recente diffusione, possano essere di per sé meno virulenti e causare malattie meno gravi anche in soggetti immunologicamente vergini, facendo ipotizzare che altri fattori, da definire, rivestano un ruolo nell'epidemiologia dell'influenza, accanto al livello di immunità preesistente.

Virus dell'influenza B e C L'influenza B causa in genere epidemie meno estese associate a quadri meno gravi di malattia rispetto a quelli causati dal virus dell'influenza A. L'emoagglutinina e la neuraminidasi del virus dell'influenza B subiscono variazioni antigeniche meno frequenti e meno sostanziali rispetto a quanto si verifica per i virus dell'influenza A, il che può in parte spiegare perché la malattia sia meno diffusa. Le epidemie di influenza B sono più frequentemente segnalate nelle scuole e nei campi militari, sebbene occasionalmente siano state rilevate epidemie anche in istituti di ricovero in cui risiedono soggetti di età più avanzata. La complicanza più grave del virus dell'influenza B è la sindrome di Reye (vedi Cap. 303).

Diversamente dai virus influenzali A e B, il virus influenzale C sembra meno patogeno per l'uomo. È stato associato a sindromi da raffreddamento e occasionalmente a malattie delle basse vie respiratorie, sebbene la diffusa presenza di anticorpi antivirus C indichi che l'infezione asintomatica può essere molto frequente.

Morbilità e mortalità associate all'influenza Morbilità e mortalità delle epidemie influenzali sono ancora di notevole entità. La mortalità interessa in primo luogo soggetti con malattie di base considerate ad "alto rischio" per lo sviluppo di complicanze da influenza. L'aumento dei ricoveri di adulti e bambini in condizioni cliniche ad alto rischio ha presentato variazioni tra 56 e 1900 per 100 000 abitanti durante le epidemie di influenza del periodo 1973-1993. Le condizioni ad alto rischio sono rappresentate principalmente da malattie croniche cardiache e polmonari, oltre che dall'età avanzata. Aumentati indici di letalità sono stati inoltre osservati in soggetti con malattie croniche metaboliche, renali e alcune malattie immunosoppressive, sia pure in misura inferiore a quelli osservati in corso di malattie cardiopolmonari croniche. Anche la morbilità per influenza nella popolazione generale è rilevante. Negli Stati Uniti si è stimato che le epidemie interpandemiche di influenza attualmente comportano un costo di 12 miliardi di dollari all'anno. Se si verificasse una pandemia, il costo annuale varierebbe tra i 71 e i 167 miliardi di dollari in presenza di tassi di attacco rispettivamente del 15 e 35%.

PATOGENESI E IMMUNITÀ

Il primo evento nell'influenza è l'infezione dell'epitelio respiratorio da parte del virus influenzale che viene acquisita per contatto con secrezioni respiratorie di soggetti con infezione acuta. In quasi tutti i casi, verosimilmente, questo avviene con gli aerosol generati da tosse e starnuti, sebbene possa verificarsi anche una trasmissione attraverso le mani e con altre forme di contatto personale o tramite fomiti. Vi è evidenza sperimentale che l'infezione viene contratta più facilmente da aerosol a piccole particelle (di diametro inferiore a 10 μm) rispetto a gocce più grandi. Inizialmente, l'infezione virale interessa le cellule dell'epitelio colonnare ciliato, ma può anche coinvolgere altre cellule del tratto respiratorio, incluse le cellule alveolari, le cellule delle ghiandole mucose e i macrofagi. Nelle cellule infettate la replicazione virale ha luogo in 4-6 ore, dopo di che il virus infettante viene liberato e va a infettare le cellule vicine. Ciò comporta la diffusione dell'infezione da pochi focolai a un gran numero di cellule respiratorie nell'arco di diverse ore. Nell'infezione indotta sperimentalmente, il periodo di incubazione della malattia varia da 18 a 72 ore, in rapporto all'entità dell'inoculo virale. Alterazioni degenerative che vanno dalla granulazione, alla vacuolizzazione, al rigonfiamento e alla picnosi nucleare si possono osservare istopatologicamente nelle cellule ciliate infette. Le cellule infine vanno incontro a necrosi e desquamazione e in qualche zona il primitivo epitelio colonnare è rimpiazzato da cellule epiteliali appiattite e metaplasiche. La gravità della malattia è correlata alla quantità di virus eliminata con le secrezioni e ciò fa ipotizzare che il grado di replicazione virale possa costituire esso stesso un importante meccanismo nella patogenesi della malattia. Nonostante la frequente presenza di segni e sintomi sistemici come la febbre, la cefalea e le mialgie, l'isolamento del virus dell'influenza da aree extrapolmonari è eccezionale, sangue compreso. L'evidenza suggerisce che la patogenesi dei sintomi sistemici nell'influenza possa essere connessa all'induzione di certe citochine, in particolare il fattore di necrosi tumorale α, l'interferone α e l'interleuchina 6 nelle secrezioni del tratto respiratorio e nel sangue.

La risposta dell'ospite alle infezioni influenzali coinvolge anticorpi umorali, anticorpi locali, risposte immuni cellulo-mediate, interferone e altre difese. La risposta anticorpale sierica può essere valutata con molte metodiche e compare nella seconda settimana dell'infezione primaria. Questi anticorpi possono essere evidenziati con l'inibizione dell'emoagglutinazione, la fissazione del complemento, la neutralizzazione, i test ELISA e i test antineuraminidasi. Gli anticorpi diretti contro l'emoagglutinina sembrano essere i più importanti mediatori dell'immunità e, in molti studi, titoli di inibizione dell'emoagglutinazione superiori o uguali a 40 sono risultati protettivi. Gli anticorpi secretori prodotti a livello del tratto respiratorio sono per lo più di classe IgA e svolgono anch'essi un ruolo importante nella protezione contro l'infezione. Titoli di anticorpi secretori neutralizzanti superiori a 4 e oltre sono da considerare protettivi. Numerose risposte immunitarie cellulo-mediate, antigene-specifiche e non, possono essere evidenziate subito dopo l'infezione, in rapporto anche al precedente stato immunitario dell'ospite. Queste risposte consistono nell'attività proliferativa e citotossica delle cellule T e nell'azione delle cellule natural killer. Nell'uomo, cellule T citotossiche CD8+ ristrette agli antigeni HLA di classe I (CTL) sono dirette sia contro regioni conservate delle proteine interne (NP, M e polimerasi) sia contro proteine di superficie (H e N). Nelle secrezioni respiratorie, subito dopo l'inizio della eliminazione virale, è stata evidenziata la presenza di interferone e al suo incremento corrisponde una diminuzione della eliminazione virale.

Non sono stati ancora specificamente definiti i fattori di difesa dell'ospite capaci di condizionare l'arresto dell'eliminazione virale e la guarigione dalla malattia. L'eliminazione virale cessa in genere entro 2-5 giorni dalla comparsa dei primi sintomi, quando ancora spesso non sono documentabili, con tecniche convenzionali, risposte anticorpali sieriche o locali (sebbene con tecniche altamente sensibili gli incrementi anticorpali possano essere riscontrati più precocemente, specialmente in soggetti con pregressa immunità al virus). È stato ipotizzato che l'interferone, le risposte immunitarie cellulo-mediate o le risposte infiammatorie aspecifiche contribuiscano nel loro insieme alla risoluzione della malattia. In quest'ambito l'intervento delle CTL potrebbe essere di particolare rilievo.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'influenza è di regola descritta come una malattia caratterizzata da un esordio brusco di sintomi sistemici quali cefalea, stato febbrile, sensazione di freddo, mialgie o malessere, accompagnati da un interessamento respiratorio caratterizzato per lo più da tosse e faringodinia. In molti casi l'esordio è talmente brusco che il paziente è in grado di riferire esattamente l'ora di inizio della malattia. Pur tuttavia, è possibile un ampio spettro di quadri clinici. Questi comprendono lievi malattie respiratorie senza febbre simili al raffreddore comune, a esordio sia graduale sia acuto, fino a quadri di grave prostrazione con scarsi segni e sintomi respiratori. Nella maggior parte dei casi giunti all'osservazione del medico è presente febbre da 38 °C fino a 41 °C. La temperatura sale rapidamente nelle prime 24 ore di malattia ed è generalmente seguita da una graduale defervescenza nell'arco di 2-3 giorni, sebbene talvolta la febbre possa durare anche una settimana. I pazienti si lamentano del loro stato febbrile e del senso di freddo, ma raramente presentano brividi evidenti. Un disturbo particolarmente fastidioso è spesso una cefalea frontale o generalizzata. Le mialgie possono interessare ogni parte del corpo, ma sono più comuni agli arti inferiori e in regione lombosacrale; possono essere riferite artralgie.

I disturbi respiratori spesso diventano più importanti quando regrediscono i sintomi sistemici. Molti pazienti lamentano faringodinia o tosse persistente che può durare una settimana o più, accompagnata spesso da irritazione retrosternale. I segni e i sintomi oculari comprendono dolore al movimento dei bulbi oculari, fotofobia e bruciore agli occhi.

L'obiettività clinica è in genere scarsa nell'influenza non complicata. Nella fase d'esordio il paziente è congesto con pelle calda e secca, anche se, particolarmente nei pazienti anziani, possono osservarsi sudorazione ed estremità fredde a chiazze. Nonostante la faringodinia, la faringe può apparire del tutto normale, ma in genere sono presenti un arrossamento delle membrane mucose e secrezione nasale. Specie nei soggetti giovani si può osservare una modica linfoadenopatia cervicale. La radiografia del torace è per lo più negativa nei casi di influenza non complicata ma, con frequenza variabile nelle diverse epidemie, sono stati segnalati ronchi, sibili e rantoli sparsi. Una dispnea franca, l'iperpnea, la cianosi, i rantoli diffusi o la presenza di una ipofonesi devono far pensare a una complicanza polmonare. È verosimile che un interessamento polmonare subclinico possa essere più frequente di quanto non si possa obiettivamente apprezzare; infatti, anche in pazienti con influenza apparentemente non complicata sono state segnalate modeste alterazioni ventilatorie e un aumento del gradiente di diffusione alveolo-capillare.

Nell'influenza non complicata si assiste generalmente a una risoluzione della malattia acuta in un periodo di 2-5 giorni e la maggior parte dei pazienti guarisce completamente nell'arco di una settimana, sebbene la tosse possa persistere per oltre 1-2 settimane. In una minoranza significativa di pazienti, tuttavia, i sintomi di stanchezza o debolezza (*astenia postinfluenzale*) possono persistere per parecchie settimane, particolarmente negli anziani; questo stato può essere fastidioso per coloro che desiderano ritornare prontamente alla piena attività. Le basi patogenetiche di questa astenia sono sconosciute, sebbene le alterazioni della funzionalità polmonare possano persistere per parecchi giorni dopo un'influenza non complicata.

COMPLICANZE

Le complicanze dell'influenza si verificano più spesso nei pazienti con più di 64 anni d'età e nei portatori di malattie croniche, tra cui patologie cardiache o polmonari, diabete mellito, emoglobinopatie, disfunzioni renali e immunosoppressione. Anche la gravidanza (2° e 3° trimestre) predispone alle complicanze dell'influenza. Anche i bambini con meno di 2 anni di età (specialmente i neonati) sono ad alto rischio di complicanze.

Complicanze polmonari • ***POLMONITE*** La più significativa complicanza dell'influenza è la polmonite, che può essere una polmonite "primaria" da virus influenzale, una polmonite batterica secondaria o una polmonite mista virale e batterica.

POLMONITE PRIMARIA DA VIRUS INFLUENZALE La polmonite influenzale primaria è la meno frequente, ma la più grave tra le complicanze polmonitiche. Si comporta come un'influenza acuta che non si risolve, ma tende ad aggravarsi progressivamente con febbre persistente, dispnea e alla fine cianosi. L'espettorazione è generalmente scarsa, ma può contenere sangue; nella fase iniziale di malattia sono presenti pochi segni fisici. Nei casi più avanzati si possono ascoltare rantoli diffusi e, radiologicamente, si possono evidenziare quadri compatibili con la presenza di infiltrati interstiziali diffusi e/o di una sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). In questi casi all'emogasanalisi arteriosa si rileva una marcata ipossia. Le colture virali, specie se effettuate nelle fasi precoci di malattia, mostrano alti livelli di virus nelle secrezioni respiratorie e nel parenchima polmonare. I reperti istopatologici, nei casi di polmonite influenzale primaria fatale, consistono in una marcata reazione infiammatoria nei setti alveolari, con edema e infiltrati di linfociti, macrofagi e talvolta di plasmacellule e neutrofili in quantità variabile. Sono presenti anche trombi di fibrina nei capillari alveolari, unitamente a necrosi ed emorragia; gli alveoli e i dotti alveolari possono essere rivestiti da membrane ialine eosinofile.

La polmonite influenzale primaria colpisce in modo preferenziale i soggetti con patologia cardiaca preesistente e in particolare pazienti con stenosi mitralica, ma è stata anche segnalata in giovani adulti senza altre malattie, così come in soggetti anziani con malattie polmonari croniche. In alcune epidemie di influenza (in particolare nel 1918 e 1957) fu rilevato che la gravidanza aumentava il rischio di sviluppare una polmonite influenzale primaria. Successive epidemie di influenza sono state associate a un aumentato tasso di ospedalizzazione di donne gravide.

POLMONITE SECONDARIA BATTERICA Si configura una polmonite batterica secondaria quando l'infezione batterica fa seguito a un'influenza acuta. In questa malattia i pazienti presentano un periodo di miglioramento di 2-3 giorni dopo la fase acuta dell'influenza, seguito dalla ricomparsa della febbre insieme ai sintomi e ai segni clinici di una polmonite batterica. Questi comprendono tosse, espettorato purulento e segni clinici e radiologici di consolidamento polmonare. I più comuni batteri patogeni in causa nel determinare questo quadro sono *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, microrganismi che possono colonizzare il nasofaringe e che causano infezioni in rapporto alle modificazioni delle difese broncopolmonari. L'agente eziologico può spesso essere identificato sulla base della colorazione di Gram e della coltura di un campione di escreato adeguatamente prelevato. La polmonite batterica secondaria colpisce più frequentemente i soggetti ad alto rischio con malattie croniche polmonari e cardiache o gli anziani. I pazienti con polmonite batterica secondaria spesso rispondono alla terapia antibiotica, se attuata tempestivamente.

POLMONITE MISTA VIRALE E BATTERICA Le complicanze polmonari più comuni in corso di epidemie di influenza presentano le caratteristiche sia delle polmoniti batteriche che di quelle virali. Il decorso clinico di queste complicanze comprende caratteristiche delle polmoniti primitive e secondarie. I pazienti possono presentare una graduale evoluzione della malattia acuta, oppure mostrare un transitorio miglioramento seguito da un peggioramento clinico con eventuale manifestazione delle caratteristiche cliniche della polmonite batterica. Le colture dell'escreato possono permettere di evidenziare sia il virus dell'influenza A sia uno dei batteri patogeni sopra citati. Infiltrati irregolari o aree di consolidamento possono essere individuati all'esame obiettivo o con la radiografia del torace. I pazienti con polmoniti miste virali e batteriche hanno in genere un interessamento meno diffuso del polmone di quelli con una polmonite virale primaria e le infezioni batteriche possono rispondere a un'adeguata terapia antibiotica. Le polmoniti miste batteriche e virali interessano maggiormente pazienti con malattie croniche polmonari e cardiache.

ALTRE COMPLICANZE POLMONARI Altre complicanze polmonari associate all'influenza sono il peggioramento di una broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'esacerbazione di bronchiti croniche e di asma. Nei bambini l'influenza può presentarsi con sintomi laringei tipo croup. Anche la sinusite e l'otite media (quest'ultima particolarmente frequente nei bambini) si possono associare all'influenza.

Complicanze extrapolmonari Oltre alle complicanze polmonari, l'influenza può essere responsabile di complicanze extrapolmonari. Tra queste viene descritta la *sindrome di Reye* (vedi Cap. 303), una grave complicanza che colpisce i bambini, associata per lo più all'influenza B e assai meno frequentemente all'influenza A, e all'infezione da virus varicella-zoster. È stata osservata un'associazione epidemiologica tra la sindrome di Reye e la terapia con acido acetilsalicilico, assunto per la recente infezione virale; l'incidenza della sindrome di Reye è diminuita in maniera notevole da quando si è prestata particolare attenzione all'uso dell'aspirina nei bambini con infezioni respiratorie acute a eziologia virale.

Quali occasionali complicanze dell'infezione influenzale sono state segnalate miositi, rabdomiolisi e mioglobinuria. Sebbene le mialgie siano straordinariamente comuni nell'influenza, la vera miosite è rara. I pazienti con miosite acuta lamentano una spiccata dolorabilità dei muscoli interessati (più frequentemente delle gambe) e possono non essere in grado di tollerare la più lieve pressione, come per esempio quella delle lenzuola. Nei casi più gravi si nota un franco edema e rigonfiamento dei muscoli. Sono presenti livelli notevolmente elevati di creatina fosfochinasi e di aldolasi e alcuni pazienti sviluppano insufficienza renale da mioglobinuria. La patogenesi della miosite associata all'influenza non è chiara, sebbene sia stata segnalata la presenza del virus nei muscoli colpiti.

Durante la pandemia del 1918-19 furono segnalati casi di miocardite e pericardite in associazione con l'infezione influenzale; tali diagnosi si basavano essenzialmente su reperti istopatologici e da allora sono stati documentati solo pochi casi. Alterazioni elettrocardiografiche sono di comune osservazione durante episodi di infezione influenzale acuta in pazienti portatori di malattie cardiache, ma sono state per lo più ascritte alla patologia di base piuttosto che a un interessamento diretto del miocardio da parte del virus influenzale.

Sono state segnalate anche compromissioni del sistema nervoso centrale, quali encefalite, mielite trasversa e sindrome di Guillain-Barré. Rimane da stabilire il rapporto eziologico tra virus influenzale e queste malattie del sistema nervoso centrale. Recentemente sono stati descritti casi di shock tossico da *S. aureus* o streptococchi del gruppo A successivi a episodi influenzali acuti (vedi Capp. 129 e 130).

Oltre alle complicanze che interessano particolari organi, ogni epidemia di influenza, come già detto, interessa un certo numero di soggetti anziani o ad alto rischio che vengono colpiti dalla malattia e successivamente vanno incontro a un graduale deterioramento della funzione cardiaca, polmonare o renale, che talvolta porta a danni irreversibili e alla morte. Questi casi fatali contribuiscono all'aumento di mortalità che si verifica durante le epidemie influenzali da virus A.

Complicanze dell'influenza aviaria Sono stati descritti casi di influenza aviaria A/H5N1 associati a un alto rischio di manifestazioni polmonari (più del 50%) ed extrapolmonari come diarrea e coinvolgimento del SNC. Il decesso è stato associato a insufficienza multi-organo, incluse insufficienza cardiaca e renale.

DATI DI LABORATORIO E DIAGNOSI

In corso di influenza acuta, il virus può essere isolato dal tampone faringeo, dal gargarizzato faringeo o dall'escreato. Il virus è generalmente isolato da colture tissutali, o meno comunemente nella cavità amniotica di embrioni di pollo entro 48-72 ore dall'inoculazione. Più comunemente la diagnosi di laboratorio si avvale di test che permettono l'individuazione delle nucleoproteine o della neuraminidasi attraverso tecniche immunologiche o enzimatiche con alta specificità e sensibilità del 57-81% se confrontate con le colture tissutali. Gli acidi nucleici virali sono inoltre stati individuati in campioni clinici mediante RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*). Il tipo di virus influenzale (A o B) può essere identificato con tecniche sia di immunofluorescenza sia di fissazione del complemento e il sottotipo di emoagglutinina del virus influenzale A (H1, H2 e H3) può essere individuato con l'inibizione dell'emoagglutinazione, usando antisieri sottotipo-specifici. La diagnosi sierologica, la cui utilità è principalmente retrospettiva, richiede il confronto del titolo anticorpale del siero ottenuto nella fase acuta della malattia con il campione ottenuto dopo 10-14 giorni dalla sua comparsa. Un aumento di quattro o più volte del titolo, determinato con il saggio di inibizione dell'emoagglutinazione o con la fissazione del complemento, oppure un aumento significativo accertato con saggio ELISA, sono diagnostici di infezione acuta. La fissazione del complemento è generalmente meno sensibile rispetto ad altre tecniche sierologiche, ma dal momento che evidenzia antigeni tipo-specifici può essere particolarmente utile quando non siano disponibili reagenti specifici del sottotipo.

Altri test di laboratorio generalmente non sono utili nel diagnosticare un'infezione da virus influenzale. Il conteggio dei leucociti è variabile, essendo frequentemente basso all'esordio e normale o leggermente aumentato in seguito. Una leucopenia importante è stata descritta nelle gravi infezioni virali o batteriche, mentre una leucocitosi superiore a 15 000 cellule/μl deve far sorgere il sospetto di una possibile infezione batterica secondaria.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nel corso di una vasta epidemia di influenza, la diagnosi clinica di influenza può essere formulata con buona approssimazione in pazienti che si presentino in ambulatorio con la tipica malattia respiratoria febbrile descritta sopra. In assenza di un'epidemia (per es., in casi isolati o sporadici), l'influenza può difficilmente essere differenziata, solo su base clinica, da una affezione acuta respiratoria causata da uno dei molti virus respiratori o da *Mycoplasma pneumoniae*. Una grave faringite streptococcica o una polmonite batterica iniziale possono ricordare un'influenza acuta, anche se le polmoniti batteriche generalmente non hanno un decorso con risoluzione spontanea. La presenza di un escreato purulento nel quale possono essere identificati batteri patogeni con colorazione di Gram rappresenta un importante elemento diagnostico nella polmonite batterica.

T INFLUENZA

Nei casi di influenza non complicata è possibile instaurare una terapia sintomatica per la cefalea, le mialgie e la febbre con paracetamolo; la somministrazione di salicilati va evitata nei pazienti di età inferiore ai 18 anni per la possibile asso-

TABELLA 180-2 FARMACI ANTIVIRALI PER IL TRATTAMENTO E LA PROFILASSI DELL'INFLUENZA

Farmaco antivirale	Gruppi di età (anni) Bambini (<12)	13-64	>65
Oseltamivir			
Trattamento, influenza A e B	Da 1 a 12 anni: dose variabile a seconda del peso corporeo[a]	75 mg due volte al giorno per os	75 mg due volte al giorno per os
Profilassi, influenza A e B	Da 1 a 12 anni: dose variabile a seconda del peso corporeo[b]	75 mg/die per os	75 mg due volte al giorno per os
Zanamivir			
Trattamento, influenza A e B	Da 7 a 12 anni: 10 mg due volte al giorno per inalazione	10 mg 2 due volte al giorno per inalazione	10 mg 2 volte al giorno per inalazione
Profilassi, influenza A e B	Da 5 a 12 anni: 10 mg/die per inalazione	10 mg/die per inalazione	10 mg/die per inalazione
Amantadina[c]			
Trattamento, influenza A	Da 1 a 9 anni: 5 mg/kg in due dosi refratte fino a 150 mg/die	>10 anni: 100 mg due volte al giorno per os	Meno di 100 mg/die
Profilassi, influenza A	Da 1 a 9 anni: 5 mg/kg in due dosi refratte fino a 150 mg/die	>10 anni: 100 mg due volte al giorno per os	Meno di 100 mg/die
Rimantadina[c]			
Trattamento, influenza A	Non approvato	100 mg due volte al giorno per os	100-200 mg/die
Profilassi, influenza A	Da 1 a 9 anni: 5 mg/kg in due dosi refratte fino a 150 mg/die	>10 anni: 100 mg due volte al giorno per os	100-200 mg/die

[a] <15 kg: 30 mg 2 volte al giorno. >15-23 kg: 45 mg 2 volte al giorno. >23-40 kg: 60 mg 2 volte al giorno. >40 kg: 75 mg 2 volte al giorno.
[b] <15 kg: 30 mg/die. >15-23 kg: 45 mg/die. >23-40 kg: 60 mg/die. >40 kg: 75 mg/die.
[c] Amantadina e rimantadina non sono attualmente raccomandati (2006-2007) per lo sviluppo di resistenza da parte del virus A/H3N2. Il loro uso può essere riconsiderato in caso si ristabilisse la sensibilità virale.

ciazione di tali farmaci con la sindrome di Reye. Dal momento che la tosse si risolve per lo più spontaneamente, non è in genere indicato un trattamento sedativo, sebbene possano essere impiegati composti contenenti codeina in presenza di tosse particolarmente fastidiosa. Il paziente deve restare a riposo e mantenere un'adeguata idratazione durante la malattia acuta; deve ritornare alla normale attività in modo graduale dopo che la malattia si è risolta, in special modo se il quadro clinico è stato caratterizzato da una certa gravità.

Sono disponibili terapie antivirali specifiche per l'influenza **(Tab. 180-2)**: gli inibitori della neuraminidasi zanamivir e oseltamivir attivi contro l'influenza A e B, e l'amantadina e la rimantidina attive soltanto contro l'influenza A (vedi Cap. 171). Nel 2005-2006 è stata descritta la resistenza all'amantadina in più del 90% dei ceppi isolati di A/H3N2: perciò amantadina e rimantadina non sono attualmente più raccomandate, ma il loro uso può essere riconsiderato in caso si ristabilisse la sensibilità virale.

Oseltamivir (somministrato per via orale alla dose di 75 mg 2 volte al giorno per 5 giorni) o zanamivir (che può essere assunto per via inalatoria: 10 mg due volte al giorno per 5 giorni) riducono i segni e i sintomi dell'influenza di 1 giorno e ½ se il trattamento è intrapreso nei primi 2 giorni dall'inizio della malattia. Zanamivir può aumentare il broncospasmo nei pazienti asmatici e l'oseltamivir è stato associato a nausea e vomito, per cui frequentemente questi effetti possono essere ridotti dall'assunzione con il cibo. Oseltamivir è stato inoltre associato a sintomi neuropsichiatrici nei bambini.

Se il trattamento è intrapreso entro 48 ore dall'esordio dei sintomi associati a ceppi di influenza A sensibili, il trattamento con amantadina o rimantadina riduce la durata dei sintomi respiratori e sistemici di circa il 50%. Alcuni pazienti che hanno assunto amantadina hanno presentato lievi effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale: irritabilità, ansia, insonnia, difficoltà alla concentrazione. Questi effetti collaterali scompaiono rapidamente dopo la sospensione del farmaco. La rimantadina sembra avere pari efficacia e una minore frequenza di effetti collaterali rispetto all'amantadina. Normalmente, negli adulti la dose di amantadina o rimantadina è di 200 mg al giorno per 3-7 giorni. Poiché entrambe vengono escrete per via renale, la dose va ridotta a meno di 100 mg al giorno o meno nei pazienti anziani e in quelli con insufficienza renale. Virus resistenti emergono frequentemente durante il trattamento con amantadina o rimantadina e possono essere trasmessi ai conviventi. Lo sviluppo di resistenza sembra invece infrequente con lo zanamivir o l'oseltamivir ma non è escluso. La ribavirina è un analogo nucleosidico con attività in vitro nei confronti dei virus dell'influenza A e B. È riportata un'efficacia variabile se il farmaco è somministrato per aerosol, mentre risulta inefficace per via orale. La sua efficacia nel trattamento dell'influenza A o B non è ancora stabilita.

Gli studi sull'efficacia terapeutica dei farmaci antivirali nell'influenza sono stati condotti quasi esclusivamente su casi di malattia non complicata in giovani adulti. Una meta-analisi di studi riguardanti l'uso di oseltamivir ha mostrato che il trattamento con questo antivirale può ridurre l'insorgenza di complicanze delle basse vie respiratorie correlate all'influenza. Tuttavia non è noto se questi antivirali sono di per sé attivi nel trattamento della sola influenza o anche delle sue complicanze. La terapia della polmonite influenzale primaria è diretta a mantenere una buona ossigenazione e può essere condotta più adeguatamente in un reparto di terapia intensiva, con i necessari supporti "aggressivi" respiratori ed emodinamici. A questo scopo sono stati impiegati, con risultati variabili, ossigenatori artificiali su membrana. Quando si sviluppa una sindrome da distress respiratorio acuto, la somministrazione di liquidi deve essere cauta con costante controllo dell'emogasanalisi e dei parametri emodinamici.

I farmaci antibatterici vanno riservati alla terapia delle complicanze batteriche dell'influenza acuta, come la polmonite batterica secondaria. La scelta dell'antibiotico deve essere guidata dalla colorazione di Gram e dalla coltura di campioni di secrezioni respiratorie adeguati, come l'escreato o l'aspirato transtracheale. Se l'eziologia della polmonite batterica non è chiarita dall'esame delle secrezioni respiratorie, la scelta dell'antibiotico deve essere empirica, sulla base dei germi più frequentemente coinvolti in questo tipo di patologia (*S. pneumoniae*, *S. aureus* e *H. influenzae* [vedi Capp. 128, 129 e 139]).

PROFILASSI

La più importante misura di sanità pubblica per la prevenzione dell'influenza consiste nell'impiego di vaccini influenzali inattivati. Queste preparazioni di vaccini inattivati sono ottenute da virus dell'influenza A e B in circolazione durante l'ultima epidemia influenzale stagionale. Se il vaccino e i virus in circolazione in quel particolare momento sono strettamente correlati antigenicamente, ci si può attendere una protezione vaccinale contro l'influenza del 50-80%. I vaccini inattivati attualmente disponibili sono stati altamente purificati e causano scarse reazioni. Fino al 5% dei soggetti accusa febbricola e lievi sintomi sistemici 8-24 ore dopo la vaccinazione e circa un terzo presenta arrossamento e dolorabilità nella sede di inoculazione del vaccino. Poiché il vaccino è ottenuto da uova, i soggetti con una ipersensibilità accertata alle proteine dell'uovo devono essere desensibilizzati o devono essere esclusi dalla vaccinazione. Sebbene il vaccino contro l'influenza suina del 1976 sembri avere comportato un'aumentata frequenza della sindrome di Guillain-Barré, i vaccini influenzali somministrati dopo il 1976 non sono stati associati a questa patologia. Possibili eccezioni sono state osservate nel corso delle campagne di vaccinazione del 1992-1993 e del 1993-1994, quando è stato ipotizzato un eccesso di rischio di sindrome di Guillain-Barré di poco più di un caso per milione di soggetti vaccinati. Tuttavia, il rischio globale per la salute legato all'influenza supera di gran lunga il rischio potenziale associato alla vaccinazione.

Le autorità sanitarie degli Stati Uniti raccomandano la somministrazione del vaccino a tutti gli individui che a causa dell'età o di patologie preesistenti presentino un elevato rischio di sviluppare complicanze dell'influenza, e a quelli in stretto contatto con queste popolazioni **(Tab. 180-3)**. Poiché i vaccini attualmente in commercio sono inattivati, possono essere somministrati con sicurezza anche a pazienti immunocompromessi. La vaccinazione per l'influenza non comporta una riesacerbazione di patologie neurologiche croniche come la sclerosi multipla. Il vaccino deve essere somministrato nel primo periodo dell'autunno, prima della comparsa dell'epidemia influenzale, e va ripetuto con cadenza annuale per mantenere l'immunità nei confronti dei ceppi virali circolanti più recenti.

È inoltre disponibile un vaccino attenuato somministrabile attraverso spray nasale. Questo vaccino è preparato attraverso il riassortimento tra i ceppi circolanti dei virus influenzali A e B e un ceppo attenuato a basse temperature. Il vaccino adattato a basse temperature è ben tollerato e molto efficace nei bambini (92% di protezione); in uno studio, il vaccino è risultato conferire protezione contro il virus circolante che era antigenicamente differente dal ceppo utilizzato per il vaccino. Il vaccino vivo-attenuato è approvato per la somministrazione in soggetti sani da 5 a 49 anni di età.

I farmaci antivirali possono essere usati anche per la profilassi contro l'influenza (Tab. 180-2). La chemioprofilassi con oseltamivir (75 mg/die per os) o zanamivir (10 mg/die per inalazione) ha dimostrato un'efficacia

TABELLA 180-3 CATEGORIE ALLE QUALI È RACCOMANDATA LA VACCINAZIONE ANNUALE CONTRO L'INFLUENZA

Bambini da 6 a 59 mesi
Donne in gravidanza durante il periodo dell'influenza stagionale
Individui con più di 50 anni
Bambini o adolescenti (da 6 a 18 anni) che assumono terapia a lungo termine con aspirina e che sono a rischio di sviluppare una sindrome di Reye in corso di influenza
Bambini o adulti affetti da malattie croniche cardiopolmonari, inclusa l'asma[a]
Bambini o adulti sottoposti nell'anno precedente a follow-up medico o ricovero per malattie metaboliche croniche (incluso diabete mellito), disfunzioni renali, emoglobinopatie o immunodeficienza (inclusa immunodeficienza da farmaci o causata dal virus HIV)
Bambini e adulti che hanno una qualsiasi condizione (per es., disfunzioni cognitive, lesioni del midollo spinale, disordini epilettici o altri disordini neuromuscolari) che può compromettere la funzionalità respiratoria o in trattamento per secrezioni respiratorie che possono aumentare il rischio di aspirazione
Residenti in case di riposo o qualsiasi struttura di cura dove persone di qualsiasi età possono avere malattie croniche
Persone che si occupano di pazienti ad alto rischio di sviluppare complicanze, inclusi assistenti sociali o persone che accudiscono bambini fino a di età
Operatori sanitari

[a] L'ipertensione arteriosa non è considerata un disordine cronico per cui sia indicato il vaccino antinfluenzale.

Fonte: Center for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 55(RR-11):1, 2006.

dall'84 all'89% contro i virus influenzali A e B. La chemioprofilassi con amantadina e rimantadina non è attualmente raccomandata per l'insorgenza di resistenza da parte del virus a questi farmaci. Nei primi studi con virus sensibili, la profilassi con amantadina o rimantadina (100-200 mg/die) è risultata efficace nella misura del 70-100% contro l'insorgenza di malattia sostenuta dal virus dell'influenza A. Tale profilassi sembra utile nei soggetti ad alto rischio che non siano stati vaccinati o che abbiano ricevuto vaccini relativamente inefficaci a causa di modificazioni antigeniche subite dai virus in circolazione. In corso di epidemia, la chemioprofilassi antivirale può essere somministrata contemporaneamente al vaccino inattivato, dal momento che il farmaco non interferisce con la risposta immunitaria al vaccino. È dimostrato, infatti, che l'effetto protettivo del vaccino e della chemioprofilassi possono sommarsi. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di chemioprofilassi e del vaccino vivo attenuato può interferire con la risposta immune verso quest'ultimo. I farmaci antivirali non devono essere somministrati almeno fino a 2 settimane dalla somministrazione del vaccino vivo, e la vaccinazione con vaccino vivo non deve essere intrapresa fino a che non siano trascorse almeno 48 ore dalla sospensione della terapia antivirale. La chemioprofilassi può anche essere impiegata nel controllo di epidemie nosocomiali di influenza. A scopo prifilattico la somministrazione deve essere iniziata tempestivamente e continuata quotidianamente fino all'intera durata del fenomeno epidemico.

BIBLIOGRAFIA

BEIGEL JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 353:1374, 2005

BELSHE RB et al: The efficacy of live attenuated, cold adapted trivalent, intranasal influenza vaccine in children. N Engl J Med 38:1405, 1998

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Prevention and control of influenza. MMWR 55(RR-11):1, 2006

COOPER NJ et al: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 326:1235, 2003

DOLIN R: Interpandemic as well as pandemic disease. N Engl J Med 353:2535, 2005

HAYDEN FG et al: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 341:1336, 1999

MELTZER MI et al: The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. Emerg Infect Dis 5:659, 1999

MIST [MANAGEMENT OF INFLUENZA IN THE SOUTHERN HEMISPHERE TRIALISTS] STUDY GROUP: Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B infections. Lancet 352:1871, 1998

NEUZIL KM et al: Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. JAMA 281:901, 1999

SIMONSEN L et al: Pandemic vs epidemic mortality: A pattern of changing age distribution. J Infect Dis 178:53, 1998

TREANOR JJ: Influenza virus, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 2201-2203

SEZIONE 14 INFEZIONI DA VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA E DA ALTRI RETROVIRUS UMANI

181 Retrovirus umani

Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

I retrovirus, che formano la grande famiglia Retroviridae, infettano principalmente i vertebrati. Questi virus si replicano in maniera caratteristica in quanto presentano un genoma a RNA e non a DNA, che grazie alla presenza di una DNA polimerasi-RNA dipendente (trascrittasi inversa) può essere retrotrascritto in DNA dopo l'ingresso nella cellula ospite. Il nome *retrovirus* deriva dal fatto che l'informazione genetica, presente sotto forma di RNA, è trascritta in DNA nella cellula ospite, una sequenza questa che capovolge il dogma centrale della biologia molecolare secondo il quale il passaggio dell'informazione genetica è unidirezionale, cioè da DNA a RNA e quindi a proteine. La scoperta che l'RNA fosse la fonte dell'informazione genetica in virus responsabili di alcuni tumori negli animali, indusse a modificare molti paradigmi biologici riguardanti non solo il passaggio dell'informazione genetica, ma anche l'eziologia virale di alcuni tumori e il concetto di oncogene come gene normale della cellula ospite eliminato o alterato da un vettore virale.

La famiglia Retroviridae comprende tre sottofamiglie (Tab. 181-1): Oncovirinae, a cui appartiene il virus T-linfotropico umano (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV); Lentivirinae, a cui appartiene il virus dell'immunodeficienza umana (HIV); Spumavirinae, i virus "schiumosi", così chiamati per il particolare effetto citopatico che causano nelle cellule infettate. Benché diversi spumavirus siano stati isolati dall'uomo, essi non sono stati associati con alcuna patologia, pertanto non verranno ulteriormente discussi in questo capitolo.

Gli effetti che si possono avere in seguito all'interazione di un retrovirus con il suo ospite sono vari. Essi possono essere completamente benigni, come il trasporto silente di sequenze endogene virali nella linea germinale di molte specie animali, o causare infezioni fatali come avviene nel caso del virus del sarcoma di Rous nel pollo. La capacità dei retrovirus di acquisire e alterare strutture e funzioni di sequenze genomiche della cellula ospite ha rivoluzionato il modo di considerare la carcinogenesi molecolare. I virus possono inserirsi nel genoma della linea germinale della cellula ospite e comportarsi come elementi genetici mobili e trasponibili. Essi possono inattivare o attivare geni vicini al sito di integrazione del genoma ospite e inoltre possono modificare rapidamente il proprio genoma mediante eventi di ricombinazione e mutazione indotti da specifici stimoli ambientali.

La maggior parte delle malattie virali dell'uomo è una conseguenza della distruzione del tessuto, causata dalla replicazione virale, o della risposta dell'ospite alla presenza del virus. Sebbene questi meccanismi siano operativi nelle infezioni retrovirali, altri effetti, indotti sempre dai retrovirus, possono essere causa di malattia. Fra questi i più noti sono la trasformazione maligna di una cellula infetta e l'induzione di uno stato di immunodeficienza con conseguente manifestazione di malattie opportunistiche (infezioni e neoplasie; Cap. 182).

STRUTTURA E CICLO DI REPLICAZIONE

Sebbene le conseguenze biologiche di un'infezione virale siano diverse, tutti i retrovirus sono simili nella loro struttura, nell'organizzazione genomi-

TABELLA 181-1 CLASSIFICAZIONE DEI RETROVIRUS: LA FAMIGLIA RETROVIRIDAE

Sottofamiglia, gruppo[a]	Esempio	Caratteristiche
Oncovirinae (virus oncogeni)		
Leucosi aviaria	Virus del sarcoma di Rous	Contiene l'oncogene *src*
Virus dei mammiferi di tipo C	Virus della leucemia di Abelson	Contiene l'oncogene *abl*
Tipo B	Virus del tumore mammario del topo	Può essere sia endogeno che esogeno
Tipo D	Virus della scimmia di Mason-Pfizer	–
HTLV-BLV	HTLV-I	Causa linfoma a cellule T e malattie neurologiche
Lentivirinae (virus lenti)	HIV-1, HIV-2	Causa l'AIDS
	Virus Visna	Causa affezioni polmonari e a livello del SNC nella pecora
	Virus dell'immunodeficienza felina	Causa immunodeficienza nei gatti
Spumavirinae (virus "schiumosi")	Foamy virus (virus "schiumoso") della scimmia, foamy virus dell'uomo	Non associato a patologie

[a] Le Oncovirinae sono state originariamente classificate in quattro tipi (A-D) sulla base delle caratteristiche morfologiche rilevate in microscopia elettronica (grandezza, localizzazione del core, tipo di maturazione); tuttavia, questo sistema di classificazione è stato sostituito da criteri basati sull'omologia di sequenza e sull'organizzazione del genoma.

Nota: BLV, virus della leucemia bovina; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HTLV, virus T-linfotropico umano.

ca e nel modo di replicarsi. La particella virale ha un diametro variabile tra i 70 e i 130 nm e presenta un involucro fosfolipidico che racchiude un capside icosaedrico contenente il core. In quest'ultimo si trovano due copie identiche di RNA a singolo filamento, di lunghezza variabile tra 8 e 10 kb, associate con la trascrittasi inversa e una molecola di tRNA. La particella virale contiene anche altre proteine virali, come l'integrasi. L'RNA presenta alcuni particolari tipici degli RNA messaggeri (mRNA): un cap all'estremità 5′, importante per l'inizio della traduzione dell'mRNA; un sito poliadenilato all'estremità 3′ che influenza il turnover dell'mRNA (i messaggeri con code di poliA brevi sono degradati più velocemente dei messaggeri con poliA lunghi). Tuttavia, l'RNA retrovirale non viene tradotto ma trascritto in DNA. Il genoma del virus sotto forma di DNA viene chiamato *provirus*.

Il ciclo di replicazione dei retrovirus può essere suddiviso in due fasi (Fig. 181-1). Nella prima fase, il virus penetra nel citoplasma dopo il legame a uno specifico recettore della superficie cellulare; la trascrizione dell'RNA virale, a opera della trascrittasi inversa, in una molecola di DNA a doppio filamento; il passaggio del provirus nel nucleo e la sua integrazione permanente nel genoma cellulare dell'ospite. Sebbene alcuni retrovirus animali si integrino in un sito specifico del genoma cellulare, l'integrazione dei quattro virus patogeni per l'uomo (HTLV-I, HTLV-II, HIV-1, HIV-2) avviene casualmente. Questa prima fase della replicazione del virus dipende interamente da prodotti dei geni virali. La seconda fase, invece, comprende la sintesi e la processazione del genoma virale, degli mRNA e delle proteine; in questo caso viene utilizzato l'apparato di sintesi dell'ospite, spesso sotto l'influenza di prodotti dei geni virali. I virioni vengono assemblati e rilasciati dalla cellula mediante gemmazione dalla membrana cellulare, con frequente incorporazione di proteine cellulari nell'involucro virale. L'integrazione del provirus avviene durante la fase S del ciclo cellulare; quindi, di solito, le cellule quiescenti sono resistenti alle infezioni retrovirali. Solo i lentivirus sono in grado di infettare cellule quiescenti. L'infezione persiste per tutta la vita dell'ospite.

I genomi retrovirali comprendono sia sequenze codificanti che sequenze non codificanti (Fig. 181-2). In genere le sequenze che non codificano rappresentano importanti segnali di riconoscimento per la sintesi e la maturazione del DNA o RNA e sono localizzate nelle regioni terminali 5′ e 3′ del genoma. Tutti i genomi retrovirali hanno estremità ridondanti, in quanto contengono tratti con sequenza identica chiamati LTR (*long terminal repeat*). La sequenza delle estremità dell'RNA genomico virale è leggermente diversa rispetto alla sequenza del DNA retrovirale integrato. In quest'ultimo, le sequenze LTR sono ripetute in ambedue le estremità genomiche (5′ e 3′). Essi contengono sequenze coinvolte nell'induzione dell'espressione di proteine virali, nell'integrazione del provirus e nella poliadenilazione dell'RNA virale. Il sito di attacco del primer (critico per l'inizio della trascrizione) e le sequenze coinvolte nell'assemblaggio del virus sono situati fuori dai LTR. Le regioni codificanti comprendono i geni *gag* (antigene gruppo-specifico, proteine del core), *pol* (DNA polimerasi RNA-dipendente) ed *env* (*envelope*, involucro). Il gene *gag* codifica per un precursore polipeptidico che viene successivamente scisso per formare da 3 a 5 proteine del capside; una parte del precursore proteico Gag contiene anche una proteasi, enzima responsabile della scissione delle poliproteine Gag e Pol. Il gene *pol* codifica per tre proteine: la trascrittasi inversa, l'integrasi e la proteasi (codificata in parte anche da *gag*). La trascrittasi inversa ha la funzione di trascrivere l'RNA virale in una doppia catena di DNA che, grazie all'azione dell'integrasi, viene inserita nel genoma cellulare. La funzione della proteasi, come detto precedentemente, è quella di scindere la poliproteina Gag-Pol in prodotti proteici più piccoli. Il gene *env* codifica le glicoproteine dell'involucro: una proteina che permette l'attacco del virus a specifici recettori cellulari e, in pratica, definisce i tipi di cellule suscettibili all'infezione; una proteina più piccola che àncora il complesso proteico all'involucro. La figura 181-3 illustra come i prodotti dei geni si inseriscono nella particella virale.

I virus HTLV hanno una regione, compresa fra i LTR e il gene *env*, che presentando un codice di lettura sovrapposto codifica almeno due proteine: una di 40 kDa(Tax) e una di 27 kDa(Rex). La proteina Tax non si lega al DNA, ma induce l'espressione di fattori di trascrizione della cellula ospite che alterano l'espressio-

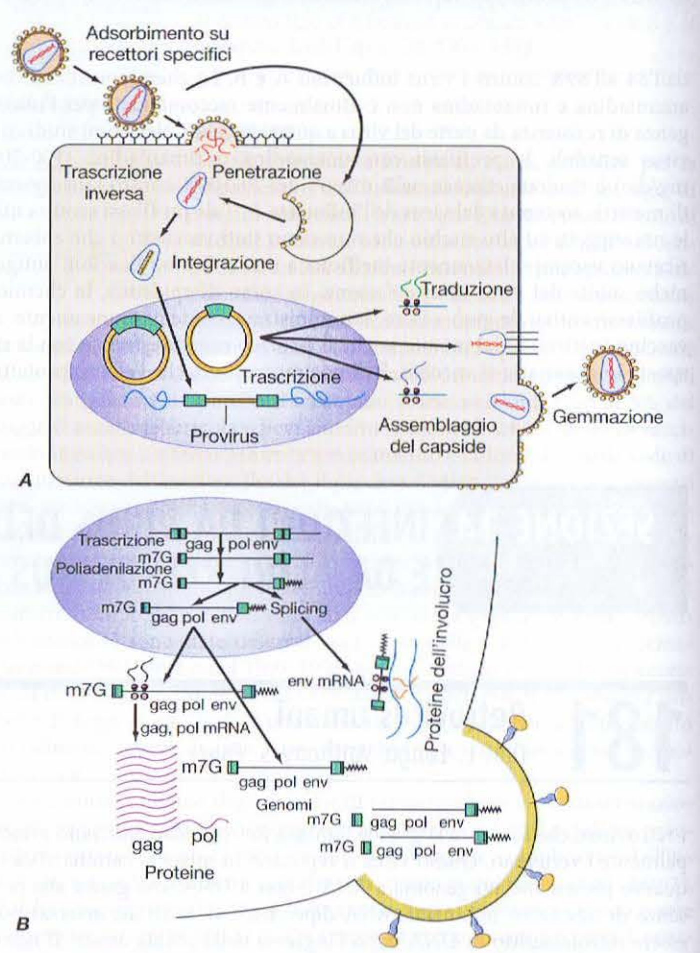


FIGURA 181-1 Ciclo di replicazione dei retrovirus. ***A.*** Replicazione del virus. Il virus penetra nella cellula bersaglio mediante legame a specifici recettori cellulari; una volta che il virus è penetrato, l'RNA viene liberato dal nucleocapside e retrotrascritto in DNA provirale. Il provirus si integra nel genoma della cellula ospite e quindi viene trascritto in RNA; l'RNA è tradotto; i virioni si assemblano e vengono e rilasciati dalla cellula per gemmazione. ***B.*** Espressione dei geni retrovirali. Il provirus viene trascritto, fornito del cap e poliadenilato. Le molecole di RNA virale possono andare incontro a tre destini: 1) possono essere trasportate nel citoplasma, dove vengono "impacchettate" come RNA virale in particelle virali infettanti; 2) possono essere sottoposte a "splicing" per formare i messaggeri per le poliproteine dell'involucro; 3) possono essere tradotte nelle proteine Gag e Pol. La maggior parte dei messaggeri per la proteina Pol non riesce a iniziare la traduzione di Pol a causa di un codone di stop prima del suo inizio; tuttavia, in una parte del messaggero il codone di stop è omesso e le proteine Pol possono essere tradotte. *(Da: JM Coffin, in BN Fields, DM Knipe [eds]: Fields Virology. New York, Raven, 1990; con modifiche; riproduzione autorizzata.)*

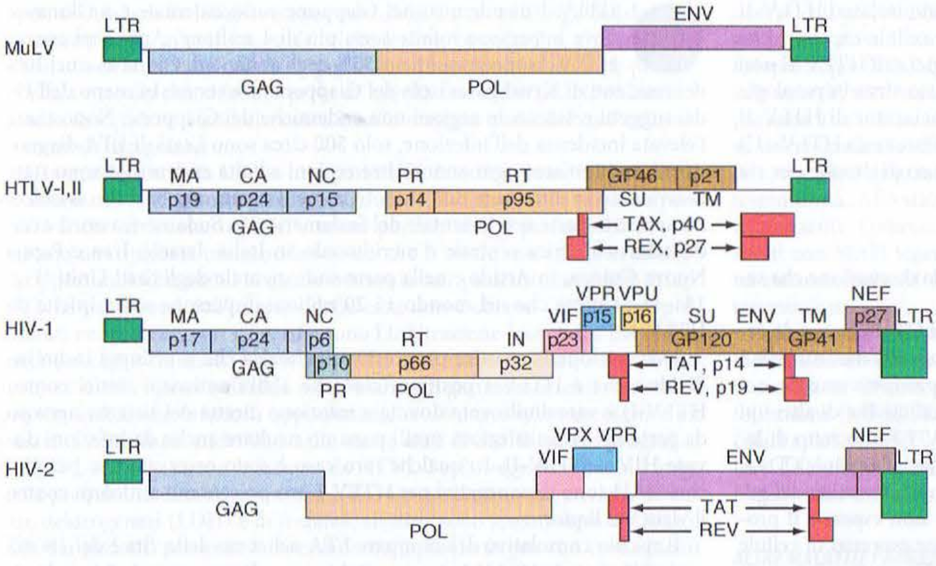


FIGURA 181-2 Struttura del genoma dei retrovirus. Il virus della leucemia murina MuLV presenta tre geni strutturali tipici: *gag*, *pol* ed *env*. La regione *gag* dà luogo a tre proteine: la proteina di matrice (MA), il capside (CA) e le proteine associate all'acido nucleico (NC). La regione *pol* codifica per una proteasi (PR) responsabile del taglio della poliproteina virale e per la trascrittasi inversa (RT). Inoltre, il gene *pol* di HIV codifica per l'integrasi (IN). La regione *env* codifica per una proteina di superficie (SU) e per una piccola proteina transmembrana (TM). I retrovirus umani hanno prodotti genici aggiuntivi tradotti da ognuno dei tre possibili moduli di lettura. HTLV-I e HTLV-II hanno i geni *tax* e *rex* con esoni su ciascun lato del gene *env*. HIV-1 e HIV-2 possiedono sei prodotti genici accessori: *tat, rev, vif, nef, vpr*, e *vpu* (HIV-1) o *vpx* (HIV-2). I geni per queste proteine sono situati principalmente tra i geni *pol* ed *env*. LTR, *long terminal repeat*.

ne di alcuni geni cellulari; la proteina Rex regola l'espressione degli mRNA virali. Queste due proteine sono prodotte da messaggeri simili che subiscono, però, uno splicing differente.

I lentivirus in generale, e HIV-1 e HIV-2 in particolare, presentano un genoma più grande rispetto agli altri retrovirus; ciò è dovuto alla presenza di una regione non tradotta situata fra il gene *pol* e *env*. Questa regione codifica porzioni di più proteine che variano in base ai diversi moduli di lettura in cui può avvenire lo splicing dell'mRNA. La proteina Tat, di 14 kDa, agendo sui LTR, aumenta l'espressione del virus. La proteina Rev dell'HIV-1, simile alla proteina Rex di HTLV regola lo splicing e/o il trasporto dell'RNA. La proteina Nef sembra influenzare negativamente l'espressione del CD4, il principale recettore per l'HIV, alterare il sistema di attivazione delle cellule T e infine aumentare l'infettività virale. La proteina Vif è necessaria per un corretto montaggio del core di HIV in molti tipi di cellule; senza la proteina Vif, il DNA provirale non viene prodotto efficientemente nelle cellule infette. Inoltre, la proteina Vif lega APOBEC (apolipoproteina B ad attività enzimatica dell'mRNA e catalitica polipeptidica, una citidina-deaminasi che muta la sequenza virale) facilitandone la degradazione e, quindi, bloccandone l'effetto soppressivo sul virus. Vpr, Vpu (solo in HIV-1) e Vpx (solo in HIV-2) sono proteine virali codificate dalla traduzione di uno stesso messaggero con un modulo di lettura diverso. Come detto precedentemente, il ciclo di replicazione dei retrovirus oncogeni dipende dalla proliferazione cellulare; i lentivirus possono infettare cellule quiescenti, grazie agli effetti del gene Vpr. Il prodotto di questo gene sembra facilitare il trasporto del provirus nel nucleo e può indurre cambiamenti nella cellula come l'arresto della crescita in fase G_2 e la differenziazione di alcune cellule bersaglio. Vpx è strutturalmente simile a Vpr, ma le sue funzioni non sono ancora ben chiare. Vpu induce la degradazione del CD4 nel reticolo endoplasmatico e stimola il rilascio dei virioni dalle cellule infette.

I retrovirus possono essere acquisiti per via esogena, mediante infezione con un virus capace di replicarsi, o trasmessi per via endogena attraverso la linea germinale. I retrovirus endogeni sono spesso difettivi nella replicazione. Il genoma umano contiene sequenze retrovirali endogene, ma nell'uomo non sono noti retrovirus endogeni in grado di replicarsi.

In genere, i virus che contengono solo i geni *gag*, *pol* ed *env* non sono patogeni, oppure necessitano di un tempo molto lungo per indurre la malattia. Tali osservazioni suggeriscono l'importanza che rivestono altri geni regolatori nella patogenesi dell'infezione. La patogenesi della trasformazione neoplastica da retrovirus dipende dalla possibilità di integrazione del provirus in un punto del genoma che permetterà l'espressione di un gene cellulare (proto-oncogene) che, in seguito alla sua espressione non controllata, diventerà trasformante. Per esempio, il virus della leucosi aviaria causa leucemia a cellule B inducendo l'espressione del gene *myc*. Alcuni retrovirus possiedono geni cellulari catturati e alterati vicino al loro sito di integrazione; questi oncogeni virali sono in grado di trasformare la cellula ospite infettata. I virus che presentano oncogeni mancano spesso di una parte del genoma necessaria per la replicazione e, di conseguenza, essi richiedono la presenza di un virus "helper" per replicarsi. Questo aspetto spiega perché i retrovirus capaci di indurre una trasformazione acuta siano rari in natura. Tutti i retrovirus umani sino a oggi identificati sono esogeni e non inducono una trasformazione acuta (cioè non presentano oncogeni trasformanti).

Queste proprietà rendono i retrovirus particolarmente idonei a essere usati come vettori per inserire specifici geni in particolari tipi cellulari, un processo noto come *terapia genica* o *trasferimento genico*. Questo processo potrebbe essere usato per "riparare" difetti genetici o per introdurre nuove attività a scopi terapeutici; per esempio, è possibile inserire un gene (come quello della timidina chinasi) che rende la cellula tumorale sensibile all'attività di un farmaco (nel caso specifico al ganciclovir). L'uso dei retrovirus come vettori potrebbe tuttavia avere risultati imprevedibili in quanto virus capaci di replicarsi potrebbero funzionare da helper e indurre la replicazione di retrovirus endogeni. Questo aspetto non è solo teorico, in quanto sulla superficie di cellule trasformate è stata rilevata la presenza di proteine codificate da sequenze retrovirali endogene, suggerendo che gli eventi genetici che portano al cancro possano attivare la sintesi di geni solitamente silenti.

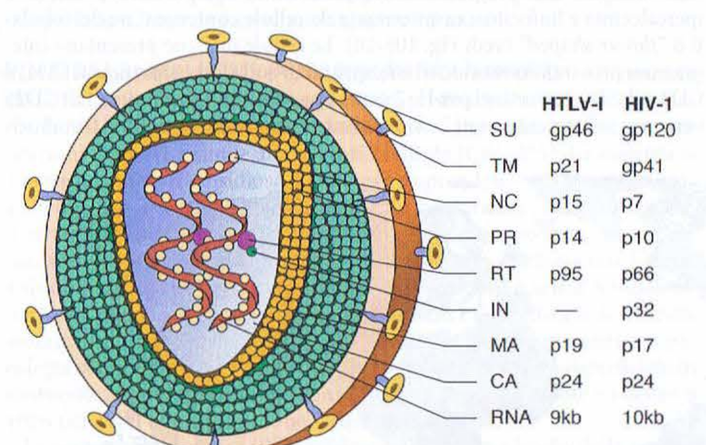


FIGURA 181-3 Struttura schematica di un retrovirus umano. La glicoproteina di superficie (SU) è responsabile del legame al recettore della cellula ospite. La proteina transmembrana (TM) àncora la SU al virus. NC è una proteina di legame dell'acido nucleico che si trova in associazione con l'RNA virale. Una proteasi (PR) taglia la poliproteina codificata da *gag*, *pol* ed *env* nelle sue componenti funzionali. RT è la trascrittasi inversa e IN è un'integrasi, presente in alcuni retrovirus (per es., HIV-1), che facilita l'integrazione del provirus nel genoma della cellula ospite. La proteina di matrice (MA) è una proteina di Gag ed è strettamente associata ai lipidi dell'involucro. La proteina del capside (CA) costituisce la maggior parte della struttura interna del virus, il core.

VIRUS T-LINFOTROPICO UMANO

L'HTLV-I è stato isolato nel 1980 da una linea cellulare derivata da un linfoma a cellule T proveniente da un paziente che, originariamente, si pensava fosse affetto da un linfoma cutaneo a cellule T. Successivamente cominciò a essere chiaro che il paziente presentava una forma distinta di linfoma (descritta originariamente in Giappone) chiamata *leucemia a cellule T dell'adulto* (LTA). Dati sierologici hanno successivamente dimostrato che HTLV-1 è la causa di almeno due importanti patologie: la LTA e la paraparesi spastica tropicale, chiamata anche *mielopatia associata a HTLV-I* (MAH). HTLV-I potrebbe avere un ruolo anche nelle sindromi dermatite infettiva e uveite.

Due anni dopo l'isolamento del virus HTLV-I è stato isolato l'HTLV-II da un paziente con una forma insolita di leucemia a cellule capellute che colpiva le cellule T. Sebbene i primi studi epidemiologici sull'HTLV-II non abbiano dimostrato un diretto coinvolgimento di questo virus in patologie umane, studi effettuati recentemente indicano un'associazione di HTLV-II con alcune malattie (vedi oltre, "Caratteristiche dell'infezione da HTLV-II") diffuse soprattutto fra i tossicodipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa.

BIOLOGIA E BIOLOGIA MOLECOLARE

Poiché la biologia di HTLV-I e HTLV-II sono simili, la discussione che segue sarà focalizzata principalmente sull'HTLV-I.

La proteina umana di trasporto del glucosio 1 (GLUT-1) funge da recettore per HTLV-I, agendo probabilmente assieme alla neurofilina-1 (NRP1). Di solito, solo le cellule T vengono infettate produttivamente; occasionalmente, tuttavia, si può rilevare l'infezione di cellule B e di altri tipi cellulari. Il più frequente esito dell'infezione da HTLV-I è uno stato di latenza come pro-virus integrato casualmente nel genoma delle cellule CD4+. HTLV-I non possiede oncogeni e non si inserisce in un sito unico del genoma. In realtà, la maggior parte delle cellule infette non esprime il prodotto dei geni virali. Il solo prodotto virale solitamente espresso in cellule tumorali, trasformate in vivo da HTLV-I, è *tax* e anche questo non viene espresso in cellule tumorali di molti pazienti con LTA. Al contrario, cellule trasformate in vitro trascrivono attivamente l'RNA di HTLV-I e producono virioni infettanti. La maggior parte delle linee cellulari HTLV-I trasformate deriva dall'infezione in vitro di cellule T normali; è infatti difficile ottenere linee cellulari da cellule provenienti da soggetti affetti da LTA.

Sebbene *tax* non si leghi al DNA, induce l'espressione di numerosi geni cellulari della cellula ospite, che comprendono fattori di trascrizione (soprattutto c-rel/NFκB, ets-1 e -2 e alcuni membri della famiglia fos/jun), citochine (interleuchina [IL] 2, fattori stimolanti le colonie di granulociti e macrofagi [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF], fattore di necrosi tumorale [*tumor necrosis factor*, TNF]), proteine di membrana e recettori (molecole del complesso maggiore di istocompatibilità [*major histocompatibility complex*, MHC] e recettore α di IL-2). I geni attivati da *tax* sono solitamente sotto il controllo di fattori di trascrizione del c-rel/NFκB e delle famiglie di proteine che si legano alle sequenze responsabili dell'attivazione del sistema AMP ciclico (*cyclic AMP response element binding*, CREB). Non è chiaro come questa induzione dell'espressione genetica dell'ospite porti alla trasformazione neoplastica; *tax* può interferire con G_1 e con gli stadi mitotici del ciclo cellulare, bloccare l'apoptosi, inibire la riparazione del DNA e promuovere la proliferazione T-cellulare antigene-indipendente. È stato proposto come probabile causa un meccanismo dipendente dalla produzione autocrina di citochine. Tra queste l'IL-2 non sembra rivestire un ruolo cruciale, mentre sembra che IL-4, IL-7 e IL-15 possano essere coinvolte.

Il gene *tax* è espresso in modo irregolare nella LTA; di conseguenza è stato proposto che *tax* abbia un ruolo importante nelle fasi precoci della trasformazione, ma non sia indispensabile per il mantenimento di questo stato. Dati epidemiologici dimostrano chiaramente che la trasformazione di una cellula infetta è un evento raro e può dipendere da eventi rari e ripetuti. Nella LTA non sono state descritte anormalità cromosomiche; tuttavia, sono stati riportati casi singoli di mutazione di p53 e traslocazioni che coinvolgono il gene codificante il recettore delle cellule T localizzato sul cromosoma 14. *Tax* può reprimere l'attività di alcuni enzimi che riparano il DNA, permettendo così l'accumulo di danni genetici che in condizioni normali sarebbero riparati. La patogenesi molecolare della neoplasia indotta da HTLV-I non è allo stato attuale ancora ben definita.

CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE DA HTLV-I

Epidemiologia L'infezione da HTLV-I è trasmessa attraverso almeno tre vie: da madre a figlio, soprattutto attraverso il latte materno; tramite rapporti sessuali, di solito da uomo a donna; attraverso il sangue mediante trasfusione o aghi contaminati. La trasmissione del virus è soprattutto perinatale. Rispetto a HIV, che può essere trasmesso anche in una forma non associata alle cellule, HTLV-I è meno infettante e la sua trasmissione richiede il contatto tra cellula sana e cellula infetta.

HTLV-I è endemico nel Giappone sudoccidentale e a Okinawa, dove le persone infette sono più di 1 milione. Anticorpi contro HTLV-I sono presenti nel 35% degli abitanti di Okinawa e nel 10% dei residenti di Kyushu, un'isola del Giappone, così come in meno dell'1% dei soggetti residenti in regioni non endemiche del Giappone. Nonostante l'elevata incidenza dell'infezione, solo 500 circa sono i casi di LTA diagnosticati in quest'area ogni anno. Altre regioni ad alta endemicità sono state individuate in altre aree dell'Oriente come Taiwan, nel bacino caraibico, compresa la parte nordorientale del Sudamerica, in Sudamerica nord-occidentale, nell'Africa centrale e meridionale, in Italia, Israele, Iran e Papua Nuova Guinea, in Artide e nella parte sud-orientale degli Stati Uniti (Fig. 181-4). Si stima che nel mondo 15-20 milioni di persone siano infette da HTLV-I.

Una mielopatia spastica progressiva o atassica che si sviluppi in un individuo che è HTLV-I positivo (cioè che abbia anticorpi sierici contro HTLV-I) è verosimilmente dovuta a infezione diretta del sistema nervoso da parte del virus; affezioni simili possono risultare anche da infezioni dovute HIV o HTLV-II. In qualche raro caso è stato osservato che pazienti con MAH sono sieronegativi per HTLV-I, ma presentano anticorpi contro il virus nel liquor.

Il rischio cumulativo di sviluppare LTA nel corso della vita è del 3% nei pazienti infetti da HTLV-I, con un rischio tre volte maggiore nei maschi rispetto alle femmine; il rischio cumulativo stimato per MAH è simile (4%), ma le femmine sono più frequentemente colpite dei maschi. La distribuzione delle due malattie riflette la distribuzione di HTLV-I: in più del 95% dei pazienti si riscontra sierologia positiva per HTLV-I. La LTA ha un periodo di latenza, tra l'infezione e l'insorgenza della malattia, che oscilla tra i 20 e i 30 anni. Per la MAH il periodo medio di latenza è circa di 3,3 anni (con un range che va dai 4 mesi ai 30 anni). Lo sviluppo di LTA è raro nei soggetti che si sono infettati con derivati del sangue; tuttavia, circa il 20% dei pazienti con HAM acquisisce HTLV-I da sangue contaminato. LTA è più comune tra gli individui con infezione perinatale, mentre MAH è più comune tra i soggetti che si sono infettati per via sessuale.

Patologie associate • ***LEUCEMIA/LINFOMA A CELLULE T DELL'ADULTO*** Fino a oggi sono state descritte quattro forme cliniche di neoplasia indotta da HTLV-I: acuta, linfomatosa, cronica e protratta. Tutti questi tumori sono proliferazioni monoclonali di cellule T post-timiche CD4+ che presentano il provirus integrato e un riarrangiamento monoclonale del gene codificante il recettore per le cellule T.

LTA acuta Circa il 60% dei pazienti che sviluppano una malattia maligna presenta una classica forma acuta di LTA, che è solitamente caratterizzata da un periodo prodromico breve (fra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi intercorrono circa 2 settimane) e un decorso aggressivo (periodo medio di sopravvivenza circa 6 mesi). Il quadro clinico è dominato da lesioni cutanee che progrediscono rapidamente, complicanze polmonari, ipercalcemia e linfocitosi caratterizzata da cellule contenenti nuclei lobulati o "*flower-shaped*" (vedi Fig. 105-10). Le cellule maligne presentano integrazioni provirali monoclonali ed esprimono sulla loro superficie il CD4, il CD3 e il CD25 (recettori per IL-2 con bassa affinità). I livelli sierici di CD25 vengono solitamente usati come marcatori tumorali. Anemia e tromboci-

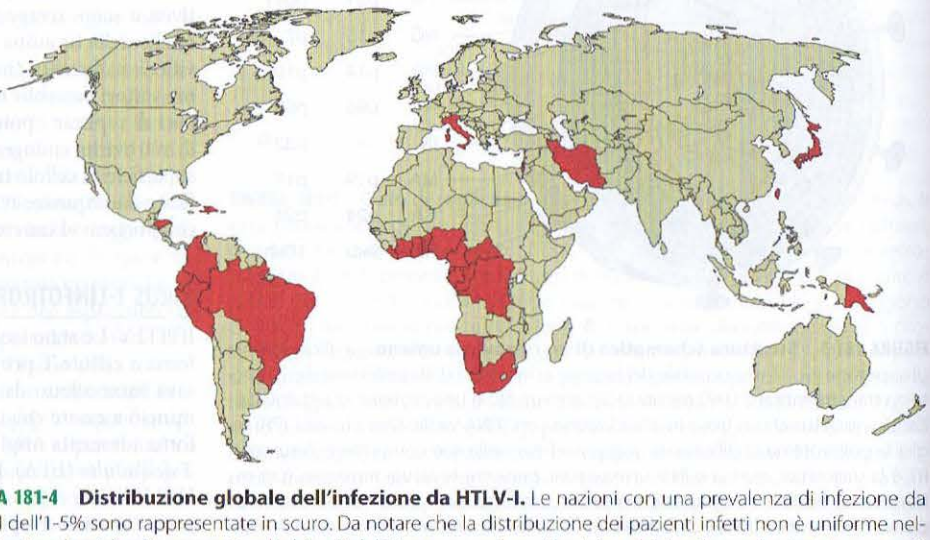


FIGURA 181-4 Distribuzione globale dell'infezione da HTLV-I. Le nazioni con una prevalenza di infezione da HTLV-I dell'1-5% sono rappresentate in scuro. Da notare che la distribuzione dei pazienti infetti non è uniforme nelle nazioni endemiche. Per esempio, gli abitanti del Giappone sud-occidentale e del Brasile nord-orientale sono più frequentemente affetti degli abitanti delle altre regioni di tali nazioni.

topenia sono rare. Le lesioni cutanee sono difficilmente distinguibili da quelle presenti nella micosi fungoide. Nelle lesioni osteolitiche, che sono comuni, non si osservano cellule tumorali, ma sono prevalentemente presenti cellule osteolitiche, di solito prive di attività osteoblastica. Nonostante il quadro leucemico, il midollo osseo è nella maggior parte dei casi coinvolto in modo irregolare.

L'ipercalcemia della LTA è multifattoriale: le cellule tumorali producono fattori attivanti gli osteoclasti (TNFα, IL-1, linfotossina) e possono produrre anche molecole simili all'ormone paratiroideo. I pazienti affetti presentano una spiccata immunodeficienza che li rende suscettibili a infezioni opportunistiche simili a quelle osservate nei pazienti con AIDS (Cap. 182). La patogenesi dell'immunodeficienza non è chiara. Gli infiltrati polmonari nei pazienti con LTA riflettono l'infiltrazione leucemica in circa la metà dei casi e infezioni opportunistiche con microrganismi come *Pneumocystis* e altri miceti nell'altra metà. I sintomi gastrointestinali sono sempre imputabili alle infezioni opportunistiche. *Strongyloides stercolaris* è un parassita intestinale endemico nelle stesse aree di distribuzione geografica di HTVL-I. Pazienti con infezione da HTVL-I e *Strongyloides* hanno maggiori probabilità di sviluppare una LTA. Le concentrazioni sieriche di lattato deidrogenasi (LDH) e di fosfatasi alcalina sono spesso elevate. Circa il 10% dei pazienti presenta interessamento leptomeningeo con conseguenti astenia e debolezza, confusione mentale, parestesie e/o cefalea. A differenza di altre forme di linfoma del sistema nervoso centrale (SNC), il paziente con LTA può avere livelli normali di proteine nel liquor. La diagnosi dipende dal rilevamento di cellule leucemiche nel liquor (Cap. 105).

LTA linfomatosa La forma linfomatosa della LTA si manifesta in circa il 20% dei pazienti ed è simile alla forma acuta per quanto riguarda la storia naturale e il decorso clinico, a eccezione del fatto che le cellule anormali in circolo sono rare ed è presente una evidente linfoadenopatia. Il quadro istologico del linfoma è variabile ma non influenza il decorso naturale. In generale, una diagnosi deve essere sospettata in base al luogo di nascita del paziente, alla presenza di lesioni cutanee e all'ipercalcemia. La diagnosi è confermata mediate rilevazione di anticorpi anti-HTLV-I nel siero.

LTA cronica I pazienti con la forma cronica di LTA presentano generalmente livelli sierici normali di calcio e di LDH e non si osserva alcun coinvolgimento del SNC, dell'apparato scheletrico o del tratto gastrointestinale. La sopravvivenza media di questi pazienti è di 2 anni. In alcuni casi la forma cronica di LTA può sfociare nella forma acuta della malattia.

LTA subacuta La forma subacuta di LTA si rileva in più del 5% dei pazienti. In questa forma le cellule maligne hanno integrazione provirale monoclonale; meno del 5% delle cellule del sangue periferico mostra anormalità morfologiche tipiche e non si osservano ipercalcemia, adenopatia ed epatosplenomegalia. Il SNC, l'apparato scheletrico e il tratto gastrointestinale non sono coinvolti, ma possono essere presenti lesioni cutanee e polmonari. Il periodo di sopravvivenza può superare i 5 anni.

MIELOPATIA ASSOCIATA A HTLV-I (PARAPARESI SPASTICA TROPICALE) Al contrario della LTA, presente in maniera leggermente predominante nei pazienti maschi, la MAH colpisce prevalentemente il sesso femminile. In alcune manifestazioni la MAH è simile alla sclerosi multipla (Cap. 375). La malattia si manifesta in maniera insidiosa. I sintomi comprendono ipostenia o ipertonia in uno o in entrambi gli arti inferiori, dolori dorsali e incontinenza urinaria. Alterazioni della sensibilità sono generalmente modeste, ma si possono sviluppare neuropatie periferiche. Di solito la malattia assume l'aspetto di una mielopatia toracica lentamente progressiva e senza remissioni. Dieci anni dopo la diagnosi, un terzo dei pazienti è costretto a letto e il 50% cammina solo se è assistito. I pazienti presentano paraparesi spastica o paraplegia con iperreflessia, clono del piede e riflesso plantare superficiale in estensione. Abitualmente le funzioni cognitive sono conservate e i deficit a carico dei nervi cranici non sono frequenti.

La risonanza magnetica (RM) evidenzia lesioni sia a livello della sostanza bianca che nelle regioni paraventricolari cerebrali, oltre a quelle osservate nel midollo spinale. All'esame anatomopatologico del midollo spinale si rileva una degenerazione simmetrica delle colonne laterali, compresi i tratti corticospinali; in alcuni casi sono interessate anche le colonne posteriori. Le meningi spinali e il parenchima midollare presentano un infiltrato infiammatorio con distruzione della mielina.

L'HTLV-I, generalmente, non è rilevabile nelle cellule del SNC, ma può essere rinvenuto in una piccola popolazione di linfociti presenti nel liquor. Di solito la replicazione dell'HTLV-I è maggiore nelle forme di MAH che non nella LTA e i pazienti con MAH presentano, nei confronti del virus, una risposta immunitaria più intensa. Nei soggetti affetti da MAH, gli anticorpi contro HTLV-I sono presenti nel siero e sembrano essere prodotti nel liquor, dove il titolo anticorpale è spesso più alto di quello sierico. La fisiopatologia della MAH implica la distruzione autoimmunitaria delle cellule neurali, mediata da cellule T specifiche per componenti virali come le proteine Tax o Env. Una teoria sostiene che la suscettibilità alla MAH possa essere connessa alla presenza di alleli per l'antigene umano leucocitario (HLA) capaci di presentare gli antigeni virali in modo tale da indurre autoimmunità. Allo stato attuale i dati a sostegno di tale ipotesi sono ancora insufficienti. Tuttavia, è stato dimostrato che gli anticorpi dei sieri dei pazienti con MAH legano un antigene neurone-specifico [ribonucleoproteina eteronucleare A1 (hnRNP A1)] e, *in vitro*, interferiscono con la neurotrasmissione.

I fattori che predispongono il passaggio dall'infezione da HTVL-I alla malattia non sono noti, come pure non sono chiari i motivi che inducono la comparsa di una patologia neoplastica (LTA) o di un'alterazione autoimmune (MAH). Le differenze nei ceppi virali, la suscettibilità di particolari aplotipi MHC, la via di infezione di HTLV-I, la carica virale e la natura della risposta immunitaria a HTLV-I sono alcuni possibili fattori implicati, ma i dati disponibili al riguardo sono scarsi e non definitivi.

ALTRE MALATTIE PROBABILMENTE ASSOCIATE ALL'HTLV-I Nelle aree dove HTLV-I è endemico, diverse malattie infiammatorie e autoimmunitarie, tra cui uveiti, dermatiti, polmoniti, artrite reumatoide e polimiosite, sono state attribuite alla presenza del virus. Tuttavia, una relazione diretta di causa ed effetto tra HTLV-I e queste malattie non è stata ancora confermata.

Prevenzione Le donne residenti nelle aree endemiche non devono allattare i propri bambini e il siero dei donatori di sangue dovrebbe essere saggiato per valutare la presenza di anticorpi anti-HTLV-I. Come per la prevenzione dell'infezione da HIV, è molto importante che i rapporti sessuali siano protetti e che sia evitato lo scambio di siringhe.

T INFEZIONE DA HTLV-I

Per la piccola percentuale di pazienti che sviluppa patologie associate a HTLV-I non esiste al momento una terapia eziologica. Nei soggetti con LTA acuta o linfomatosa la malattia progredisce rapidamente. L'ipercalcemia è di solito controllata con la somministrazione di glucocorticoidi e per combattere la neoplasia viene applicata una terapia citotossica. Il tumore sembra rispondere bene alla chemioterapia combinata utilizzata contro altre forme di linfoma; tuttavia, i pazienti sono suscettibili alle superinfezioni batteriche e alle infezioni opportunistiche e inoltre la maggior parte presenta una recidiva dopo 4-10 mesi dalla remissione. L'associazione interferone α e zidovudina può prolungare la sopravvivenza. Dal momento che la replicazione virale non sembra essere associata alla progressione della LTA, probabilmente la zidovudina è efficace nel trattamento della LTA per il suo effetto citotossico (essendo un analogo della timidina, agisce come terminatore di catena) piuttosto che per il suo effetto antivirale. Risultati promettenti sono stati ottenuti con l'utilizzo sperimentale di anticorpi marcati con ittrio 90 o tossino-coniugati contro il recettore dell'IL-2 il cui uso, tuttavia, è ancora poco diffuso perché non ancora ampiamente disponibile. Allo stato attuale i pazienti con la forma cronica o protratta di LTA, in pratica, possono essere soltanto sottoposti a un costante controllo clinico: occorre trattare tempestivamente le infezioni e controllare gli eventuali segni di progressione verso la malattia acuta.

I pazienti con MAH possono trarre un certo beneficio dall'uso dei glucocorticoidi che riducono l'infiammazione. I trattamenti antiretrovirali non hanno in questo caso alcun effetto. In uno studio che prevedeva l'uso del danazolo (200 mg tre volte al giorno) è stato osservato un significativo miglioramento neurologico in cinque dei sei pazienti trattati, con risoluzione dell'incontinenza urinaria in due casi, diminuita spasticità in tre e recupero delle capacità motorie in due soggetti con grave disabilità, che li costringeva all'uso della carrozzella. Fisioterapia e riabilitazione sono fondamentali per il recupero di questi soggetti.

CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE DA HTLV-II

Epidemiologia Il virus HTLV-II è endemico in certe razze indigene americane e in Africa. Generalmente l'HTLV-II è considerato un virus del Nuovo Mondo, che 10-40000 anni fa fu portato dall'Asia in America durante la migrazione di popolazioni infette attraverso lo stretto di Bering. La modalità di trasmissione di HTLV-II è probabilmente uguale a quella descritta per HTLV-I (vedi sopra). La trasmissione sessuale di HTLV-II è tuttavia minore di quella di HTLV-I.

Studi condotti su ampie coorti di tossicodipendenti con saggi sierologici che distinguono in maniera affidabile HTLV-I da HTLV-II hanno indi-

cato che la maggior parte dei membri della coorte che risultavano HTLV positivi era infetta da HTLV-II. La sieroprevalenza di HTLV in una coorte di 7841 tossicodipendenti provenienti dai centri terapeutici di Baltimora, Chicago, Los Angeles, New Jersey (Asbury Park e Trenton), New York (Brooklyn e Harlem), Filadelfia e San Antonio era del 20,9%, con il 97% dei casi dovuti a HTLV-II. La sieroprevalenza di HTLV-II era maggiore nelle regioni sudorientali e centro-occidentali piuttosto che in quelle nordorientali. Al contrario, in queste ultime aree era maggiore la positività per HIV-1. Circa il 3% dei soggetti inclusi nella coorte erano infetti sia con HTLV-II che con HIV-1. La sieroprevalenza di HTLV-II aumenta linearmente con l'età. La probabilità di infezione da HTLV-II è significativamente più alta per le donne rispetto agli uomini. Si ritiene che la trasmissione del virus si verifichi più facilmente da uomo a donna che da donna a uomo.

Malattie associate Sebbene l'HTLV-II sia stato isolato da un paziente con una forma di leucemia a cellule capellute, questo virus non è ancora stato associato in maniera definitiva a una particolare malattia; si parla infatti dell'HTLV-II come di "un virus in cerca di malattia". Tuttavia, aumentano le evidenze riguardo al ruolo di HTLV-II in alcune malattie neurologiche, ematologiche e dermatologiche. Questi dati richiedono un'ulteriore conferma, specialmente alla luce dell'incertezza scaturita in precedenza dagli studi di prevalenza relativa di HTLV-I e HTLV-II nei tossico-dipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa.

Prevenzione Per la prevenzione della diffusione di HTLV-II è importante evitare lo scambio di siringhe, praticare sesso sicuro, controllare il sangue (usando saggi che discriminano HTLV-I da HTLV-II), avere rapporti sessuali protetti ed evitare, se si è a conoscenza di essere infettati dal virus, di allattare i propri bambini.

VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA

HIV-1 e HIV-2 appartengono ai lentivirus, una sottofamiglia delle Retroviridae, e sono i soli lentivirus in grado di infettare l'uomo. I lentivirus, quando confrontati con altri virus responsabili di un'infezione acuta (per es., il virus dell'influenza), appaiono virus lenti nel produrre l'infezione, ma questo non è più vero quando si confrontano con altri retrovirus. L'infezione acuta primaria da HIV ricorda sotto molti aspetti un'infezione acuta classica. La cronicità caratteristica della malattia da HIV è compatibile con la denominazione di *lentivirus*. **Il virus HIV è discusso in dettaglio nel capitolo 182.**

BIBLIOGRAFIA

GHEZ D et al: Neuropilin-1 is involved in human T-cell lymphotropic virus type 1 entry. J Virol 80:6844, 2006

KASHANCHI F, BRADY JN: Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. Oncogene 24:5938, 2005

LEE SM et al: HTLV-1 induced molecular mimicry in neurological disease. Curr Top Microbiol Immunol 296:125, 2005

MANEL N et al: HTLV-I tropism and envelope receptor. Oncogene 24:6016, 2005

MATSUOKA M, JEANG KT: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. Nat Rev Cancer 7:270, 2007

PELOPONESE JM et al: Modulation of nuclear factor-kB by human T cell leukemia virus type 1 Tax protein. Immunol Res 34:1, 2006

PROIETTI FA et al: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene 24:6058, 2005

TAYLOR GP, MATSUOKA M: Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. Oncogene 24:6047, 2005

182 Sindrome da virus dell'immunodeficienza umana: AIDS e disturbi associati

Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

La sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) fu riconosciuta per la prima volta nell'estate del 1981 negli Stati Uniti, quando i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) riferirono dell'inesplicabile sviluppo a Los Angeles di una polmonite da *Pneumocystis jiroveci* (precedentemente nota come *P. carinii)* in cinque omosessuali precedentemente sani, e dello sviluppo a New York e a Los Angeles di casi di sarcoma di Kaposi (con o senza *P. jiroveci*) in 26 omosessuali maschi in precedenza sani. Nel giro di pochi mesi, la malattia venne riscontrata in soggetti eterosessuali, uomini e donne, dediti all'uso di droghe per via endovenosa e, subito dopo, in individui trasfusi e in emofilici. Mano a mano che si è chiarito il quadro epidemiologico, è apparso chiaro che l'agente eziologico responsabile della malattia era con molta probabilità un microrganismo trasmissibile per via sessuale (attraverso rapporti omo- o eterosessuali) o attraverso il sangue e gli emoderivati.

Nel 1983 l'HIV (*human immunodeficiency virus*) fu isolato da un paziente con linfoadenopatia e nel 1984 si ottenne la dimostrazione certa che esso era l'agente causale dell'AIDS. Nel 1985 fu messo a punto un test enzimatico di immunoassorbanza (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) su plasma, sufficientemente sensibile da permettere la valutazione dell'entità e dell'evoluzione dell'epidemia da HIV. La portata della pandemia fu inizialmente evidenziata negli Stati Uniti, quindi negli altri Paesi industrializzati e, infine, nei Paesi in via di sviluppo (vedi oltre). L'eccezionale crescita in tutto il mondo della pandemia causata dall'HIV è stata accompagnata da un'esplosione di informazioni riguardanti la virologia dell'HIV, la patogenesi (sia immunologica che virologica) e il trattamento della malattia causata dall'HIV, nonché il trattamento e la profilassi delle malattie opportunistiche associate all'infezione e lo sviluppo di vaccini. Il flusso di informazioni relativo all'infezione da HIV è enorme, e in continua espansione, al punto che è divenuto quasi impossibile per l'internista tenersi al passo con la letteratura. Scopo di questo capitolo è di presentare le informazioni disponibili al momento sull'entità dell'epidemia, sulla sua patogenesi, sul trattamento e sulla prevenzione, nonché sulle prospettive per lo sviluppo di un vaccino; si intende soprattutto fornire al lettore una solida base scientifica e pratiche linee guida cliniche per un approccio aggiornato al paziente con infezione da HIV.

DEFINIZIONE

L'attuale sistema di classificazione dei CDC per adulti e adolescenti con infezione da HIV suddivide i pazienti in categorie sulla base delle condizioni cliniche associate all'infezione da HIV e dei livelli ematici di linfociti T CD4+. Questo sistema, basato su tre livelli di linfociti T CD4+ e tre categorie cliniche, è rappresentato da una matrice di nove categorie mutuamente esclusive **(Tabb. 182-1** e **182-2)**. Secondo questo sistema, ogni individuo con infezione da HIV e un livello di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl ha per definizione l'AIDS, indipendentemente dalla presenza di sintomi o malattie opportunistiche (Tab. 182-1). Una volta che il paziente ha avuto una malattia classificata nella categoria B, questa non può essere riclassificata come categoria A, anche se l'episodio si risolve; lo stesso risulta valido per la categoria C nei confronti della categoria B.

La definizione di AIDS è effettivamente complessa e dettagliata ed è stata creata non per la gestione pratica dei pazienti ma a scopo di sorveglianza. Pertanto il medico non dovrebbe focalizzare la propria attenzione sul fatto che il paziente risponda o meno ai requisiti contenuti nella definzione di AIDS, ma dovrebbe considerare la malattia da HIV come uno spettro di situazioni che vanno dalla infezione primaria, con o senza sindrome acuta, allo stadio asintomatico, alla malattia avanzata (vedi oltre).

EZIOLOGIA

L'agente eziologico dell'AIDS è l'HIV, che appartiene alla famiglia dei retrovirus umani (Retroviridae) e alla sottofamiglia dei lentivirus (vedi Cap.

TABELLA 182-1 REVISIONE DEL 1993 DELLA CLASSIFICAZIONE DELL'INFEZIONE DA HIV E NUOVA DEFINIZIONE DI CASO DI AIDS PER ADOLESCENTI E ADULTI[a]

	Categorie cliniche		
Categorie secondo il numero di cellule T CD4+	**A HIV (o PGL) acuto (primario), asintomatico[b]**	**B Sintomatico, condizioni non A o C**	**C Condizioni caratteristiche dell'AIDS**
>500/μl	A1	B1	C1
200-499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

[a] Le aree in rosa indicano la nuova definizione di caso di AIDS.
[b] PGL (*progressive generalized lymphadenopathy*), linfoadenopatia generalizzata progressiva.
Fonte: MMWR 42 (n° RR-17), 18 dicembre 1992.

TABELLA 182-2 CATEGORIE CLINICHE DELL'INFEZIONE DA HIV

Categoria A: Consiste nella presenza di una o più delle seguenti condizioni in un adolescente o adulto (> 13 anni) con infezione da HIV documentata. Il paziente non deve avere avuto malattie presenti nelle categorie B e C
- Infezione da HIV asintomatica
- Linfoadenopatia diffusa persistente
- Infezione acuta (primaria) da HIV con sintomatologia correlata o precedente infezione acuta da HIV

Categoria B: Consiste in malattie sintomatiche in un adolescente o adulto infetto da HIV, che non sono incluse tra quelle della categoria C e che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri: 1) le malattie sono dovute all'infezione da HIV o sono indicative di un difetto dell'immunità cellulo-mediata; 2) le malattie vengono considerate dal medico come aventi un decorso clinico o come richiedenti una terapia che possono essere complicati dall'infezione da HIV. Seguono alcuni esempi (non tutti):
- Angiomatosi bacillare
- Candidosi orofaringea (mughetto)
- Candidosi vulvovaginale; persistente, frequente o che risponde scarsamente alla terapia
- Displasia cervicale (moderata o grave)/carcinoma in situ della cervice
- Sintomi costituzionali, come febbre (38,5 °C) o diarrea che dura più di 1 mese
- Leucoplachia pelosa del cavo orale
- Herpes zoster, come minimo due distinti episodi o più di un dermatomero
- Porpora trombocitopenica idiopatica
- Listeriosi
- Malattia infiammatoria pelvica, soprattutto se complicata da ascessi tubo-ovarici
- Neuropatia periferica

Categoria C: Malattie comprese nella definizione epidemiologica di caso di AIDS
- Candidosi di bronchi, trachea o polmoni
- Candidosi esofagea
- Cancro cervicale invasivo[a]
- Coccidioidomicosi disseminata o extrapolmonare
- Criptococcosi extrapolmonare
- Criptosporidiosi intestinale cronica (durata > 1 mese)
- Malattia da CMV (escluso fegato, milza o linfonodi)
- Retinite da CMV (con perdita della vista)
- Encefalopatia da HIV
- Herpes simplex: ulcera o ulcere croniche (durata > 1 mese) o bronchite, polmonite, esofagite
- Istoplasmosi disseminata o extrapolmonare
- Isosporiasi intestinale cronica (durata > 1 mese)
- Sarcoma di Kaposi
- Linfoma di Burkitt
- Linfoma primario del SNC
- Infezione da *Mycobacterium avium* o *M. kansasii*, disseminata o extrapolmonare
- Infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (polmonare[a] o extrapolmonare)
- Infezione da *Mycobacterium*, altre specie o specie non identificate, disseminata o extrapolmonare
- Polmonite da *Pneumocystis jiroveci*
- Polmoniti ricorrenti[a]
- Leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Setticemia ricorrente da *Salmonella*
- Toxoplasmosi del SNC
- Cachessia dovuta all'HIV

[a] Aggiunto nella nuova definizione epidemiologica di caso di AIDS nel 1993.
Fonte: *MMWR* 42 (n° RR-17), 18 dicembre 1992.

181). I lentivirus non oncogeni sono patogeni in molte specie animali come le pecore, i cavalli, le capre, i bovini, i gatti e le scimmie. I quattro retrovirus umani individuati appartengono a due gruppi distinti: virus umani T linfotropi (*human T lymphotropic viruses*, HTLV) I e II, che sono retrovirus trasformanti, e virus dell'immunodeficienza umana HIV-1 e HIV-2, che sono citopatici (vedi oltre e Cap. 181), direttamente o indirettamente. La causa più frequente di malattia da HIV nel mondo (e sicuramente negli Stati Uniti) è l'HIV-1, che comprende diversi sottotipi con differente distribuzione geografica (vedi oltre). L'HIV-2 è stato identificato per la prima volta in Africa occidentale nel 1986 e, originariamente, era confinato in questa regione. Tuttavia, da ogni parte del mondo sono stati segnalati casi che possono essere fatti risalire all'Africa occidentale o a rapporti sessuali con africani occidentali. Sia l'infezione da HIV-1 sia quella da HIV-2 sono zoonosi. La specie di scimpanzè *Pan troglodytes troglodytes* è stata identificata come il reservoir naturale di HIV-1 e molto probabilmente è la fonte del primo contagio umano. Filogeneticamente, l'HIV-2 è correlato più strettamente dell'HIV-1 al virus dell'immunodeficienza delle scimmie (*simian immunodeficiency virus*, SIV), scoperto nei mangabes neri. Le relazioni tassonomiche tra i lentivirus dei primati sono illustrate nella **figura 182-1**.

MORFOLOGIA DELL'HIV

La microscopia elettronica evidenzia che il virione dell'HIV-1 ha una struttura icosaedrica **(Fig. 182-2A)** con numerosi aculei esterni formati dalle due principali proteine di membrana virali: la gp120 (esterna) e la gp41 (transmembrana). Il virione si stacca per gemmazione dalla superficie della cellula infetta inglobando nel contesto della sua membrana lipidica numerose proteine della cellula ospite, tra cui gli antigeni di classe I e II del complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) (vedi Cap. 309). La struttura dell'HIV-1 è rappresentata schematicamente nella figura 182-2*B* (vedi anche Cap. 181).

CICLO VITALE DELL'HIV

L'HIV è un virus a RNA la cui caratteristica è la trascrizione inversa dell'RNA genomico a DNA tramite l'enzima *trascrittasi inversa*. Il ciclo vitale dell'HIV inizia con il legame ad alta affinità tra la proteina gp120 e il suo recettore sulla superficie della cellula ospite, la molecola CD4. La gp120 si lega per mezzo di una porzione della sua regione V1 situata vicino alla regione N-terminale **(Fig. 182-3)**. La molecola CD4 è una proteina di 55 kDa che si trova soprattutto su un sottogruppo di linfociti T con funzioni helper nella risposta immunitaria (vedi Cap. 308). Il CD4 è anche espresso sulla superficie dei monociti/macrofagi e sulle cellule dendritiche di Langerhans. Quando la molecola gp120 si lega al recettore CD4, subisce una trasformazione conformazionale che facilita il legame con uno dei gruppi di co-recettori della membrana della cellula ospite. I due co-recettori più importanti per l'HIV-1 sono CCR5 e CXCR4. Entrambi i recettori appartengono alla famiglia dei recettori cellulari con sette domini transmembrana associati alle proteine G. L'utilizzo dell'uno o dell'altro o di tutti e due i recettori da parte del virus per entrare nella cellula è un determinante importante del tropismo cellulare del virus (vedi oltre). Alcune cellule dendritiche esprimono sulla membrana numerosi tipi di recettori per la lectina di tipo C; uno di questi è noto con la sigla *DC-SIGN*. Questo recettore è in grado di legare con altissima affinità la proteina di membrana gp120, facilitando quindi l'incontro del virus con il linfocita T CD4+, richiamato dalla cellula dendritica stessa. A seguito del legame della proteina di superficie con la molecola CD4, associato al menzionato cambio conformazionale della proteina virale gp120, la fusione con la membrana cellulare dell'ospite avviene mediante la proteina gp41, che viene esposta, penetra la membrana plasmatica della cellula bersaglio e si avvolge su se stessa con modalità tipo molla a spirale (*coiled-spring*) per portare il virione e la cellula bersaglio a contatto. Dopo la fusione, il complesso di preintegrazione, costituito dall'RNA virale e dagli enzimi virali e circondato da un involucro proteico capsidico, è rilasciato nel citoplasma della cellula bersaglio **(Fig. 182-4)**. Non appena il complesso di preintegrazione attraversa il citoplasma per raggiungere il nucleo (Fig. 182-3), l'enzima virale trascrittasi inversa catalizza la trascrizione inversa dell'RNA genomico in DNA e l'involucro proteico si apre per rilasciare il risultante HIV-DNA a doppio filamento. A questo punto del ciclo replicativo, il genoma virale è vulnerabile ai fattori cellulari che possono bloccare la progressione dell'infezione. In particolare, la proteina citoplasmatica TRIM5-α blocca la replicazione di SIV nelle cellule di *macaco rhesus* in una fase immediatamente successiva alla fusione del virus con la cellula ospite. Sebbene il meccanismo esatto di azione di TRIM5-α resti poco chiaro, la forma umana è inibita dalla ciclofillina A e non è efficace nell'inibire la replicazione di HIV nelle cellule umane. Anche la famiglia di proteine cellulari APOBEC, recentemente descritte, inibisce la progressione dell'infezione virale dopo l'ingresso nella cellula. Le proteine APOBEC legano il nascente prodotto della retrotrascrizione e deaminano le citidine virali, causando l'ipermutazione del genoma di HIV. Non è ancora chiaro se la replicazione virale sia inibita dal legame di APOBEC al genoma virale con conseguente accumulo di prodotto della retrotrascrizione o se, tramite l'ipermutazione causata dall'attività enzimatica deaminidasica delle proteine APOBEC, HIV sviluppi un'efficace strategia per proteggersi dalle APOBEC. La proteina virale Vif lega le APOBEC, favorendone la degradazione proteosomica.

Con l'attivazione cellulare, il DNA virale ha accesso ai pori della membrana nucleare ed è esportato dal citoplasma al nucleo dove viene integrato nei cromosomi della cellula ospite attraverso l'azione di un altro enzima codificato dal virus, l'*integrasi*. Il provirus di HIV (DNA) si integra selettivamente nel DNA nucleare, preferenzialmente tra gli introni di geni attivi e gli hotspot regionali. Questo provirus può restare trascrizionalmente inattivo (latente) o può manifestare variabili livelli di espressione genica fino all'attiva produzione di virus.

L'attivazione cellulare riveste un ruolo molto importante nella replicazione dell'HIV ed è determinante nella patogenesi della malattia da HIV (vedi oltre). Nelle cellule quiescenti i frammenti di DNA non ancora com-

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO BIBLIOTECA POLO CENTRALE FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

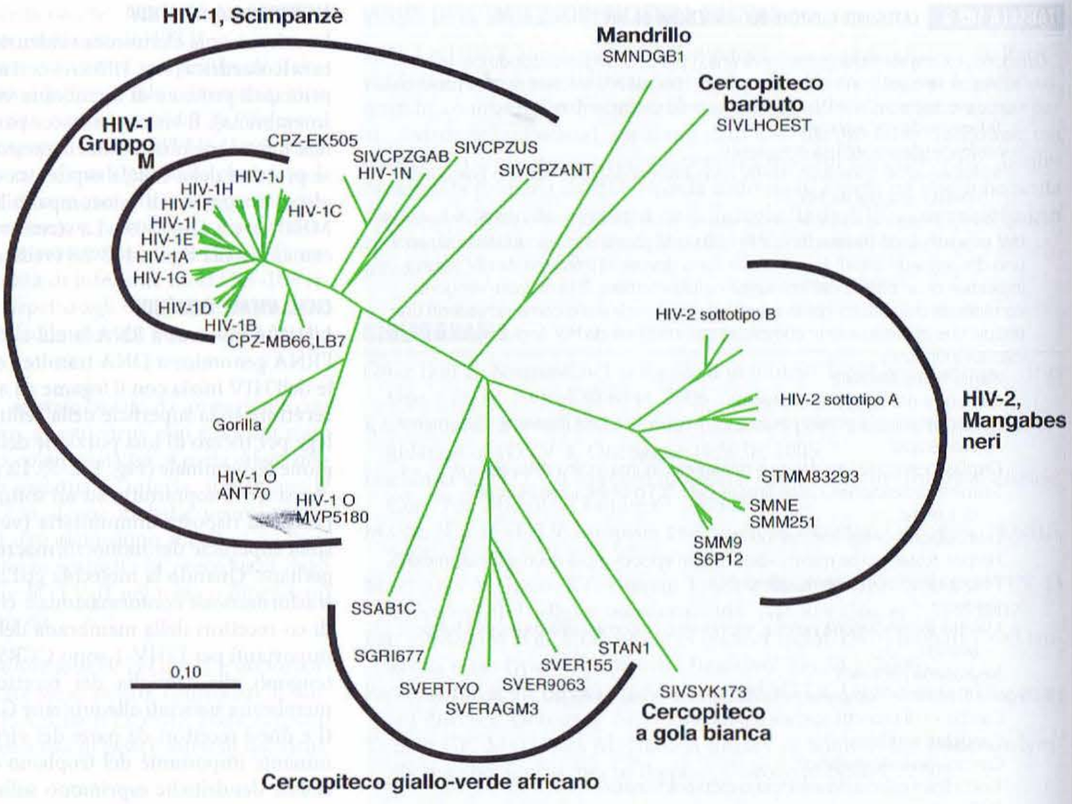


FIGURA 182-1 Albero filogenetico costruito sulla base del genoma completo dei virus dell'immunodeficienza delle scimmie. La barretta in basso (0,10) indica il 10% di differenza a livello nucleotidico. (Elaborato da Brian Foley, HIV Sequence Database, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory.)

pletamente trascritti dalla trascrittasi inversa sono molto instabili e difficilmente andranno incontro a una integrazione efficiente nel genoma cellulare, a meno che a breve distanza di tempo dall'infezione non si verifichi una rapida attivazione della cellula ospite. Inoltre, è indispensabile un certo grado di attivazione della cellula ospite per l'inizio della trascrizione del DNA del provirus integrato che porterà alla produzione di RNA genomico oppure di RNA messaggero (mRNA). Nonostante sia necessario un certo grado di attivazione cellulare affinché avvenga la trascrizione del DNA provirale integrato, che porterà alla produzione di RNA genomico o RNA messaggero (mRNA), non sempre, sulla superficie della cellula ospite, vengono espressi i marker di attivazione caratteristici. A questo proposito, l'attivazione dell'espressione dell'HIV dallo stato latente dipende dall'interazione di molti fattori cellulari e virali. Dopo la trascrizione, l'mRNA dell'HIV è tradotto in proteine che vanno incontro a modificazioni causate da clivaggio enzimatico, glicosilazione, miristilazione e fosforilazione. Il nucleo virale è formato dall'assemblaggio delle proteine dell'HIV, degli enzimi e dell'RNA genomico a livello delle membrane plasmatiche della cellula. La gemmazione di nuovi virioni avviene attraverso siti specializzati della membrana lipidica della cellula ospite, noti come *"lipid rafts"*, dove il nucleo virale acquisisce il suo rivestimento esterno (vedi Cap. 181). Quindi una proteasi, codificata dal virus, catalizza la scissione del precursore gag-pol per produrre il virione maturo (vedi oltre). Numerosi fattori di regolazione genomica possono influenzare ogni tappa del ciclo replicativo del virus e quindi possono diventare bersagli potenziali o reali di interventi terapeutici (vedi oltre). A oggi è clinicamente evidente che gli enzimi trascrittasi inversa, proteasi e integrasi, così come il processo di legame e fusione tra virus e cellula ospite, sono suscettibili a inibizione farmacologica (vedi oltre). Gli inibitori del processo di maturazione dei virioni durante gli stadi più avanzati del ciclo replicativo sono in corso di valutazione in studi clinici.

GENOMA DI HIV

La figura 182-5 mostra schematicamente la struttura del genoma di HIV. Come gli altri retrovirus, HIV-1 possiede dei geni che codificano per le proteine strutturali del virus: *gag* codifica per le proteine che formano il *core* del virione (compreso l'antigene p24); *pol* codifica per gli enzimi responsabili della lisi proteolitica delle proteine virali (proteasi), della trascrizione inversa e dell'integrazione; *env* codifica per le glicoproteine di superficie. Tuttavia, HIV-1 è più complesso degli altri retrovirus, specialmente di quelli che infettano ospiti diversi dai primati, poiché contiene anche almeno altri sei geni (*tat, rev, nef, vif, vpr* e *vpu*) che codificano per proteine coinvolte

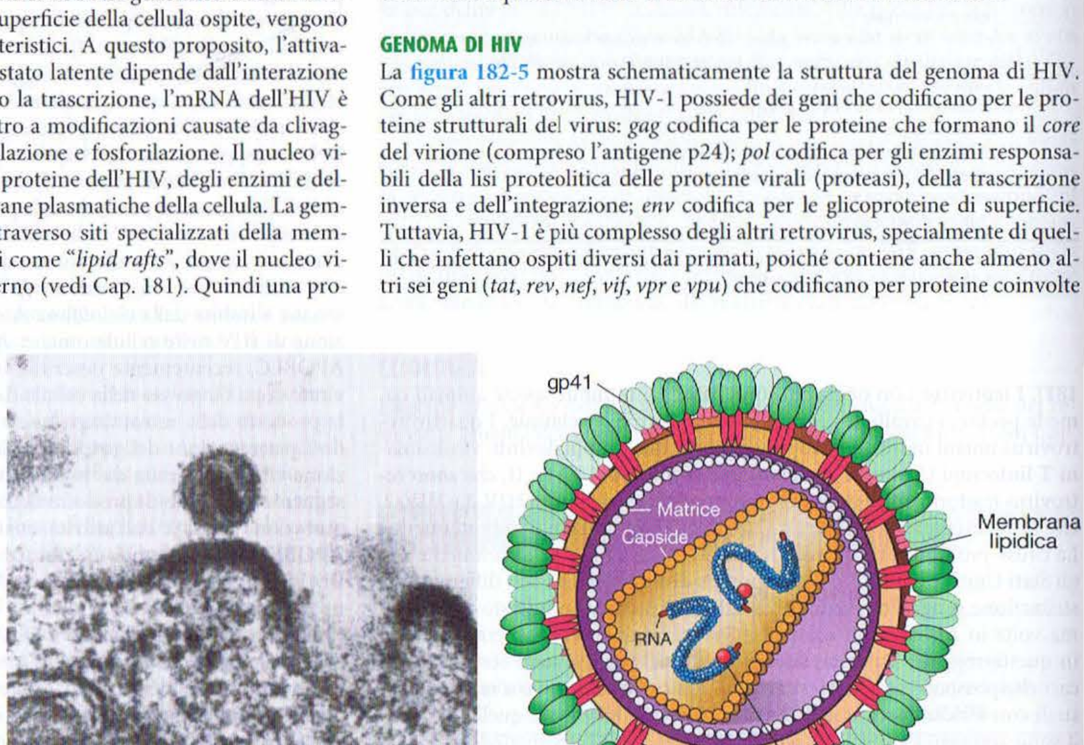


FIGURA 182-2 ***A.* Microscopia elettronica dell'HIV.** La figura mostra un tipico virione subito dopo la gemmazione dalla superficie di un linfocita T CD4+ assieme ad altri due virioni non completamente formati che si preparano a gemmare dalla superficie cellulare. ***B.*** Struttura dell'HIV-1: si notano la proteina esterna gp120 e quella transmembrana gp41, l'RNA genomico, l'enzima trascrittasi inversa, la proteina interna di membrana p18(17) (matrice) e il core della proteina p24 (capside). (Copyright George V Kelvin).*(Da:* RC Gallo, *Sci Am,* 256:46, 1987; con modifiche.)

nella modifica della cellula ospite per aumentare la replicazione virale e la regolazione dell'espressione dei geni virali (vedi Cap. 181). Si pensa che molte di queste proteine svolgano un ruolo nella patogenesi della malattia da HIV; le loro diverse funzioni sono elencate nella figura 182-5. Ai due estremi di questa sequenza di geni si trovano i *long terminal repeats* (LTR) che contengono elementi regolatori coinvolti nell'espressione genica. La differenza più rilevante del genoma dell'HIV-1 rispetto a quello dell'HIV-2 consiste nel fatto che nell'HIV-2 manca il gene *vpu* mentre è presente il gene *vpx*, mancante nell'HIV-1.

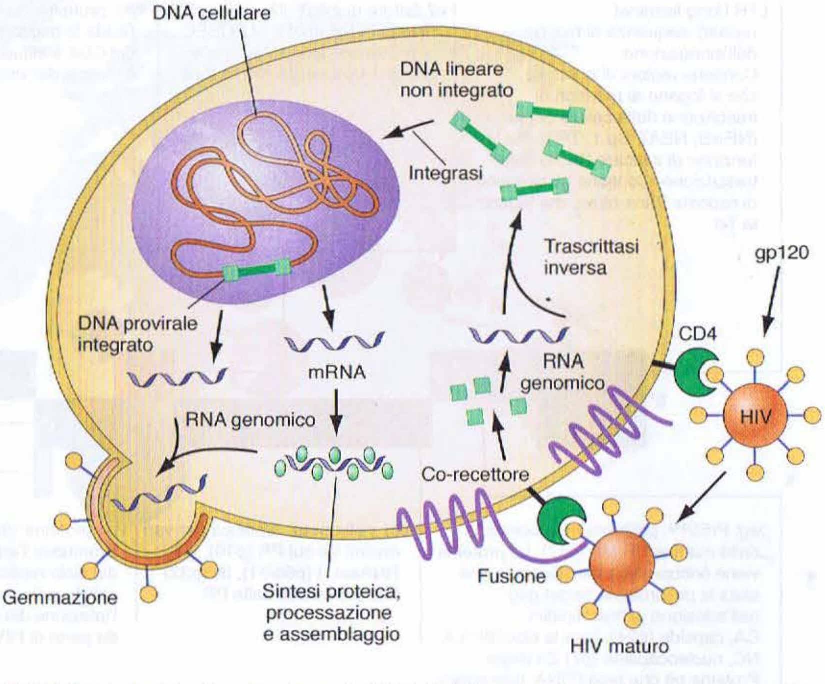


FIGURA 182-3 Il ciclo di replicazione dell'HIV. Vedi il testo per la descrizione. (*Da:* Fauci, 1996; con modifiche.)

ETEROGENEITÀ MOLECOLARE DELL'HIV-1

L'analisi molecolare di isolati di HIV ha rivelato la presenza di diversi livelli di variabilità nelle sequenze delle regioni genomiche virali. Per esempio, il grado di variabilità nelle sequenze codificanti le proteine virali di superficie varia da pochi punti percentuali (molto vicini, in isolati provenienti dallo stesso individuo infetto) al 50% (diversità estrema, in isolati di differenti gruppi di HIV-1, M, N e O: vedi oltre). Le modifiche tendono a raggrupparsi in regioni ipervariabili. La variabilità di HIV dipende da diversi fattori, comprendenti semplici sostituzioni di una base, inserzioni e delezioni, ricombinazione e creazione o perdita di siti glicosilati. La diversità delle sequenze di HIV origina direttamente dalla limitata fedeltà della trascrittasi inversa. Il bilancio tra la pressione immunitaria e i limiti funzionali delle proteine influenza il livello regionale di variabilità nelle proteine. Per esempio, le glicoproteine della membrana virale, esposte alla pressione selettiva degli anticorpi specifici e dei linfociti T citotossici, sono suscettibili di continue variazioni e le mutazioni tendono a raggrupparsi in regioni ipervariabili del genoma virale. Le regioni del genoma virale che codificano per proteine particolarmente specializzate, quali la trascrittasi inversa, permangono invece più conservate. La straordinaria variabilità dell'HIV è in netto contrasto con la relativa stabilità di HTLV-I e HTLV-II.

Sono stati identificati tre gruppi di HIV-1: il gruppo M (maggiore) responsabile della maggior parte delle infezioni nel mondo; un gruppo O (*outlier* o solitario) relativamente raro, originariamente identificato in Camerun, Gabon e Francia; un gruppo N, identificato per la prima volta in una donna proveniente dal Camerun affetta da AIDS, e presente solo in pochissimi casi. L'HIV-1 è particolarmente simile ai lentivirus isolati negli scimpanzè e nei gorilla. Lo scimpanzè della sottospecie *Pan troglodytes troglodytes* è stato individuato come il serbatoio naturale di HIV-1 di gruppo M e N. HIV-1 di gruppo O è prevalentemente correlato con i virus individuati nei gorilla camerunensi. Il gruppo M comprende nove sottotipi o *clades* denominati A, B, C, D, F, G, H, J e K, così come un numero sempre crescente di forme circolanti ricombinanti (*circulating ricombinant forms*, CRF) maggiori e minori. Queste forme sono generate dall'infezione di un individuo con due sottotipi, che quindi ricombinano e creano un virus con un vantaggio selettivo; la loro diffusione varia da forme altamente prevalenti, come il virus AE, CRF01_AE, che è predominante nel Sud-Est asiatico (e spesso denominato semplicemente E, nonostante il virus parentale E non sia mai stato identificato), e CRF02_AG dall'Africa occidentale e centrale, a un gran numero di altre forme che sono relativamente rare. I sottotipi e le forme ricombinanti costituiscono i rami principali dell'albero filogenetico del gruppo M. Il quadro è complicato dall'isolamento di sottotipi non equidistanti uno dall'altro o con sequenze così differenti da non sembrare dello stesso sottotipo. Per tale motivo sono stati introdotti i *sotto-sottotipi*: per esempio, i sottotipi A e F sono stati suddivisi in A1, A2 e F1, F2. I sottotipi B e D sono così simili da essere ora considerati sotto-sottotipi. Tuttavia, la decisione della comunità scientifica è stata di non procedere alla ridenominazione dei *clades* (Fig. 182-6).

Il pattern globale di variazione di HIV-1 è probabilmente determinato da casualità nella circolazione virale. Virus del sottotipo B, che ora differiscono per più del 17% nelle sequenze codificanti per *env*, sono i virus largamente predominanti negli Stati Uniti, in Canada, in alcune regioni del Sud America, nell'Europa occidentale e in Australia. Altri sottotipi sono comunque presenti in queste aree in percentuale variabile. Si suppone che, per puro caso, il sottotipo B sia stato disseminato negli Stati Uniti verso la fine degli anni '70, stabilendo così uno schiacciante effetto-fondatore. Virus del sottotipo C (del gruppo M) rappresentano la forma virale più comune in tutto il mondo; in molti Paesi vari sottotipi sono presenti contemporaneamente e danno origine a nuove forme circolanti ricombinanti. La figura 182-7 mostra schematicamente, regione per regione, la distribuzione mondiale dei sottotipi di HIV-1. Sette ceppi sono responsabili della gran parte delle infezioni da HIV nel mondo: i sottotipi di HIV-1 A, B, C, D, G e due CRF, CRF01_AE e CRF02_AG. Il sottotipo B è predominante in Europa, Australia e nelle Americhe. Nell'Africa sub-sahariana, che ospita approsimativamente due terzi di tutti gli individui che vivono con HIV/AIDS, più del 50% delle infezioni è causato dal sottotipo C e in una proporzione inferiore dal sottotipo A, G, CRF02_AG e altri sottotipi e forme ricombinanti. In Asia predominano gli isolati di HIV-1 CRF01_AE e i sottotipi C e B. CRF01_AE è responsabile della maggior parte delle infezioni nell'Asia meridionale e sud-orientale, mentre il sottotipo C è predominante in India (vedi oltre, "Infezione da HIV e AIDS nel mondo"). Le analisi di sequenza dei virus HIV-1 isolati da individui infetti indicano che probabilmente la ricombinazione tra virus di differenti sottotipi avviene come risultato dell'infezione di un individuo con virus appartenenti a sottotipi diversi, soprattutto nelle zone in cui i diversi ceppi si sovrappongono.

TRASMISSIONE

Il virus HIV si trasmette attraverso il rapporto sessuale, sia omo- che eterosessuale, attraverso il sangue o gli emoderivati, e da una madre infetta al bambino al momento del parto, nel periodo perinatale o tramite l'allatta-

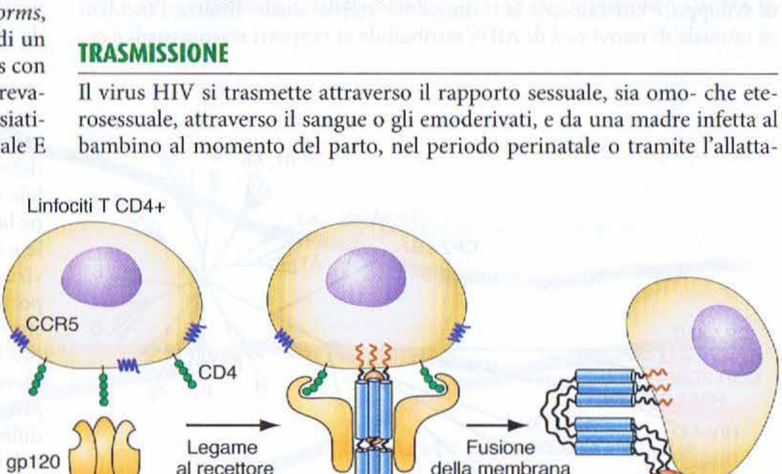


FIGURA 182-4 Legame e fusione di HIV-1 alla cellula bersaglio. HIV-1 si lega alla cellula bersaglio mediante la molecola CD4; segue una modificazione conformazionale a livello della molecola gp120 che ne permette l'interazione con il co-recettore CCR5 (per i ceppi R5). Il virus, quindi, si fonde con la membrana della cellula ospite con modalità tipo molla a spirale (*coiled-spring*) attraverso la molecola gp41, che assume una forma uncinata capace di agganciare e avvicinare le due membrane (vedi il testo per i dettagli). (*Da:* D Montefiori e JP Moore, *Science* 283:336, 1999; con modifiche.)

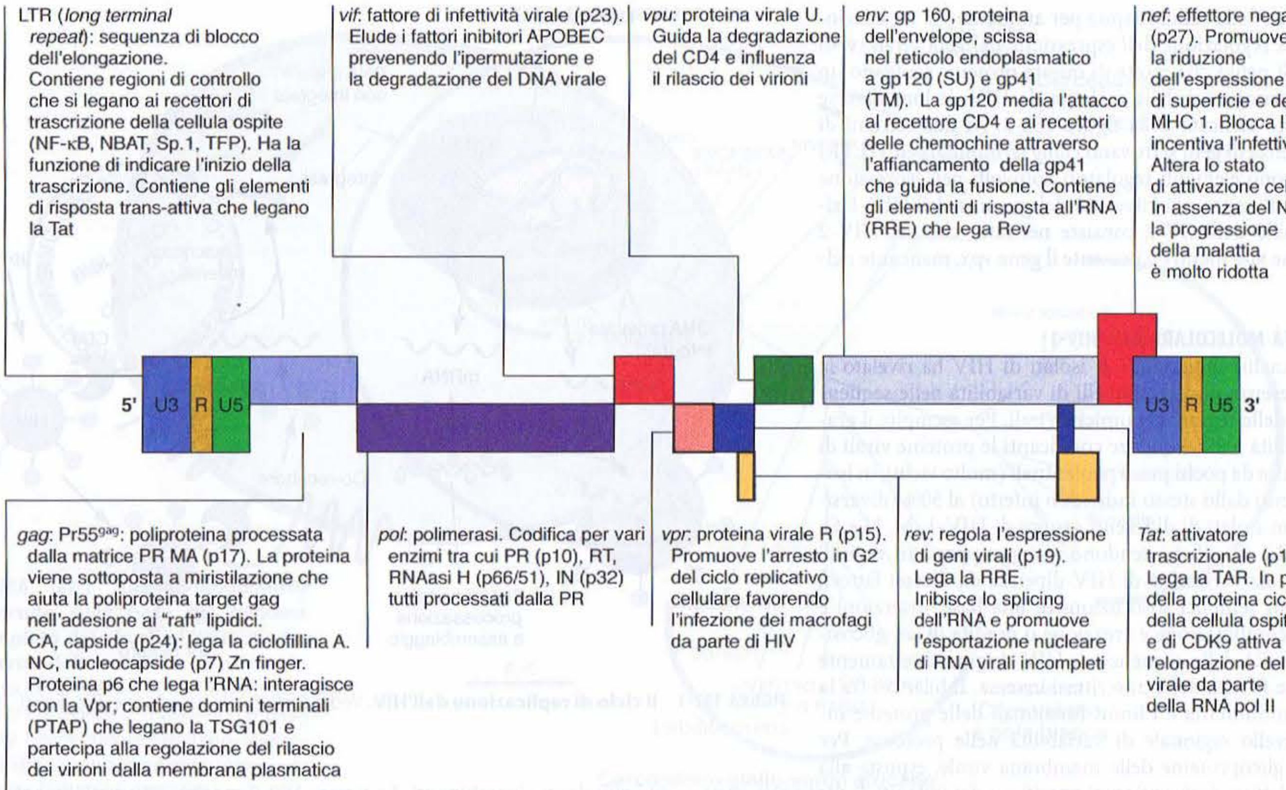


FIGURA 182-5 Genoma dell'HIV e descrizione dei 9 geni e delle 15 proteine codificate. (*Da:* Greene e Peterlin; con modifiche.)

mento. Dopo circa 25 anni di osservazione, non si è ottenuta alcuna dimostrazione che l'HIV si trasmetta attraverso contatti casuali, o possa diffondersi attraverso insetti, per esempio con le punture di zanzara.

TRASMISSIONE SESSUALE

L'infezione da HIV è, in tutto il mondo, soprattutto una malattia sessualmente trasmessa (MST). Negli Stati Uniti circa il 49% dei casi di HIV/AIDS diagnosticati nel 2005 in adulti e adolescenti è stato attribuito a rapporti omosessuali maschili. I rapporti eterosessuali sono stati responsabili del 32% dei casi.

Nel mondo la più comune via di infezione, specialmente nei Paesi in via di sviluppo, è chiaramente la trasmissione eterosessuale. Inoltre, l'incidenza annuale di nuovi casi di AIDS attribuibile ai rapporti eterosessuali è costantemente in aumento negli Stati Uniti, in particolare tra le donne appartenenti alle minoranze razziali (Fig. 182-8).

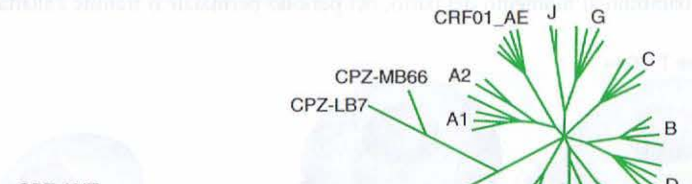


FIGURA 182-6 Albero filogenetico costruito in base alle sequenze dell'envelope virale rappresentative dei sottotipi e di CRF01 di HIV-1 gruppo M, di alcuni isolati dei gruppi N e O (anch'essi HIV-1 umani), CPZ (scimpanzè) e GOR (gorilla). La linea di scala in basso indica la distanza genetica fra le sequenze. A1 e A2, F1 e F2 sono sottotipi; CRF01_AE è unico nel gene envelope ma simile al sottotipo A nel resto del genoma. (Per gentile concessione di Brian Foley, PhD, Bette Korber, PhD, e Thomas Leitner, PhD, HIV Database Los Alamos National Laboratory.)

La presenza di HIV nel liquido seminale è stata dimostrata sia all'interno di cellule mononucleate infette sia in forma libera. Sembra che il virus si concentri nello sperma specialmente nelle situazioni caratterizzate da un aumento del numero dei linfociti e dei monociti, quali gli stati infiammatori dei genitali, come uretriti ed epididimiti, condizioni strettamente associate ad altre malattie sessualmente trasmesse (vedi oltre). Il virus è stato rinvenuto anche nello striscio cervicale e nel fluido vaginale. Esiste una forte associazione tra infezione da HIV e rapporti anali di tipo recettivo, probabilmente perché soltanto la sottile e fragile mucosa del retto funge da barriera tra il liquido seminale infetto depositato e le cellule potenzialmente infettabili. Inoltre, clisteri anali e rapporti anali risultano molto spesso traumatizzanti per la mucosa del retto e aumentano il rischio di infezione. È probabile che il rapporto anale consenta almeno due modalità di infezione: l'inoculazione diretta nel sangue in caso di lacerazioni traumatiche della mucosa e l'infezione di cellule bersaglio suscettibili, come le cellule di Langerhans, nella mucosa in assenza di trauma (vedi oltre). Sebbene la mucosa vaginale sia costituita da strati più spessi della mucosa rettale e sia meno suscettibile ai traumi durante il rapporto, è evidente che il virus può essere trasmesso a entrambi i partner anche attraverso il rapporto vaginale. Studi condotti negli Stati Uniti e in Europa hanno dimostrato che la trasmissione di HIV da maschio a femmina è generalmente più frequente della trasmissione da femmina a maschio, ma il basso numero di partner di sesso femminile HIV-positive non permette di stimare precisamente il rischio di trasmissione sesso-specifico per atto sessuale. La differenza tra uomini e donne per quel che riguarda i tassi di trasmissione riportati può essere dovuta, almeno in parte, all'esposizione prolungata al liquido seminale infetto della mucosa vaginale e cervicale, così come dell'endometrio (quando il seme oltrepassa l'orifizio cervicale). In confronto, il pene e il meato uretrale esterno sono esposti per un periodo relativamente breve al fluido vaginale. Tra i vari co-fattori esaminati negli studi sulla trasmissione eterosessuale, la presenza di altre malattie sessualmente trasmesse (vedi oltre) è risultata fortemente associata alla trasmissione di HIV. A questo proposito, esiste una stretta correlazione tra la presenza di ulcerazioni agli organi genitali e la trasmissione del virus, sia dal punto di vista della suscettibilità all'infezione che dell'infettività. Le infezioni da microrganismi come *Treponema pallidum* (vedi Cap. 162), *Haemophilus ducreyi* (vedi Cap. 139) e il virus dell'herpes simplex (HSV; vedi

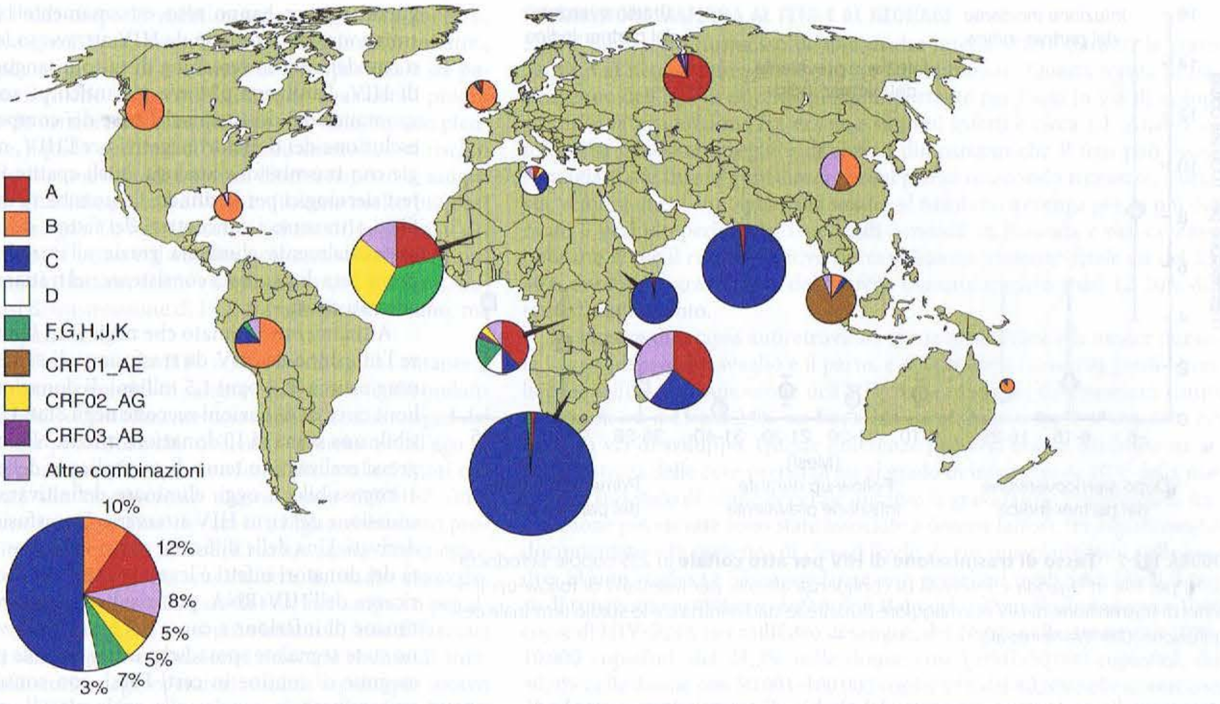


FIGURA 182-7 Distribuzione geografica di sottotipi e forme ricombinanti di HIV-1. La prevalenza dei sottotipi genetici dell'HIV-1 varia da regione a regione. La proporzione dei sottotipi nelle differenti aree geografiche è indicata nel grafico "a torta". (*Da:* J Hemelaar et al., *AIDS* 20:W13, 2006.)

Cap. 172) sono causa frequente di ulcerazioni degli organi genitali correlate all'infezione da HIV. Inoltre, anche patogeni responsabili di malattie a trasmissione sessuale essudative ma non ulcerative, quali *Chlamydia trachomatis* (vedi Cap. 169), *Neisseria gonorrhoeae* (vedi Cap. 137) e *Trichomonas vaginalis* (vedi Cap. 208), sono associati a un rischio aumentato di trasmissione dell'infezione da HIV. La vaginosi batterica, infezione correlata alle abitudini sessuali, ma non identificabile come vera e propria MST, può essere comunque associata a un maggior rischio di trasmissione del virus HIV. Alcuni studi suggeriscono che il trattamento delle MST contribuisce a ridurre il rischio di trasmissione dell'HIV. L'effetto è particolarmente evidente nelle popolazioni dove la prevalenza di HIV è ancora relativamente contenuta. Studi condotti in Uganda hanno sicuramente indicato come principale fattore predittivo della trasmissione eterosessuale di HIV il livello di viremia plasmatica. In uno studio condotto su una coorte di coppie discordanti, il rischio di sieroconversione per HIV è stato maggiore nelle coppie in cui il partner portatore del virus mostrava una viremia plasmatica particolarmente elevata. Una soglia di viremia nel plasma inferiore a 1500 copie di HIV-RNA/ml sembra essere correlata a un basso rischio di trasmissione di HIV. Il tasso di trasmissione di HIV per atto coitale risultava più alto durante lo stadio iniziale dell'infezione da HIV, quando i livelli di HIV-RNA plasmatici sono più alti, e nella malattia avanzata, quando il set point della viremia aumenta (Fig. 182-9).

Numerosi studi hanno indicato che la *circoncisione* maschile è associata a un ridotto rischio di infezione da HIV negli uomini. Questa differenza può essere dovuta a un più alto rischio di ulcerazioni genitali negli uomini non circoncisi, così come ad altri fattori quali microtraumi del prepuzio e del glande. Inoltre, i tessuti delle mucose genitali sono altamente vascolarizzati e contengono un'elevata concentrazione di linfociti T CD4+, macrofagi e altre cellule potenziali bersagli del virus HIV. Infine, l'ambiente umido sotto il prepuzio può facilitare la presenza o la persistenza di flora microbica che, attraverso modificazioni infiammatorie, può portare a una più alta concentrazione di cellule bersaglio per l'HIV in quella regione anatomica. In alcuni studi l'uso dei contraccettivi orali appariva associato a un'aumentata incidenza di infezione da HIV, superiore a quella che ci si poteva attendere considerando il mancato uso del preservativo per il controllo delle nascite. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto alle modificazioni farmaco-correlate della mucosa cervicale, resa più vulnerabile alla penetrazione da parte del virus. Le ragazze adolescenti potrebbero anche essere più suscettibili all'infezione dopo l'esposizione a causa delle caratteristiche di immaturità del tratto genitale, con aumentata ectopia cervicale o esposizione dell'epitelio colonnare.

Il sesso orale è una modalità di trasmissione di HIV molto meno efficiente del rapporto anale recettivo. Numerosi studi hanno riportato che l'incidenza della trasmissione dell'infezione tramite sesso orale in coppie discordanti per HIV è estremamente bassa. Tuttavia, esistono casi documentati di trasmissione unicamente tramite *fellatio* recettiva o *cunnilingus* insertivo. Pertanto, la presunzione che il sesso orale recettivo sia completamente sicuro è errata. L'associazione tra consumo alcolico e utilizzo di droghe e comportamenti sessuali a rischio, sia tra gli omosessuali che tra gli

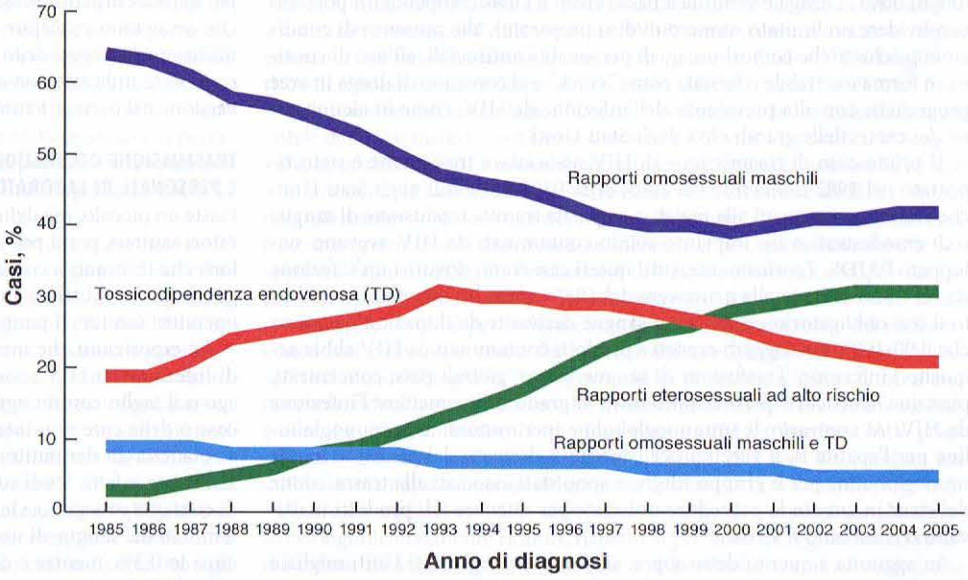


FIGURA 182-8 Casi di AIDS in adulti e adolescenti negli Stati Uniti per categoria di esposizione e anno di diagnosi. La proporzione di casi di AIDS attribuita a contatto eterosessuale con una persona con infezione nota o ad alto rischio per HIV (rapporti eterosessuali ad alto rischio) è aumentata dal 3% nel 1985 al 31% nel 2005. (*Da:* Centers for Disease Control and Prevention.)

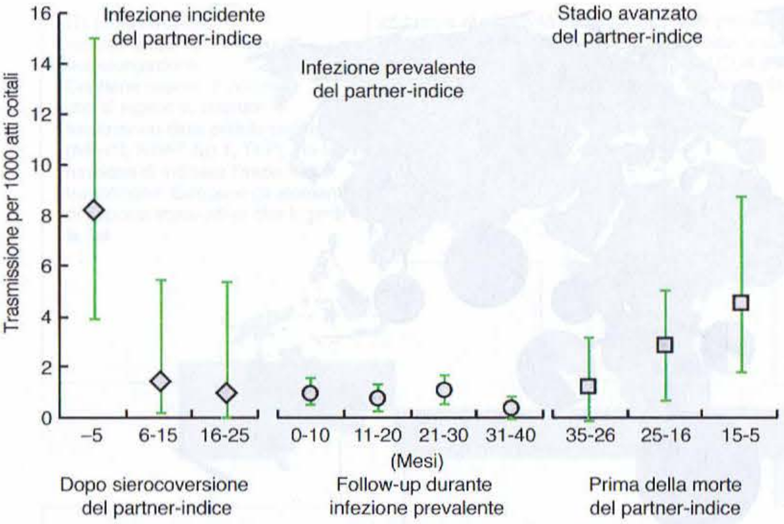


FIGURA 182-9 Tasso di trasmissione di HIV per atto coitale in 235 coppie sierodiscordanti per HIV in Uganda e intervalli di confidenza al 95%, per intervallo di follow-up. Il rischio di trasmissione di HIV era maggiore durante lo stadio iniziale e lo stadio terminale dell'infezione. (*Da*: Wawer et al.)

eterosessuali, porta a un aumento del rischio di trasmissione sessuale di HIV. La metamfetamina (*crystal meth*) e le altre cosiddette droghe da discoteca (per es., ecstasy, ketamina e gamma-idrossibutirrato), a volte assunte assieme al sildenafil o farmaci simili, sono state associate a pratiche sessuali a rischio e a un aumentato rischio di infezione da HIV, soprattutto nei maschi omosessuali.

TRASMISSIONE ATTRAVERSO SANGUE ED EMODERIVATI

Il virus può essere trasmesso a soggetti che ricevono trasfusioni di sangue, emoderivati o trapianti tissutali contaminati dall'HIV, così come a soggetti dediti all'uso di droghe per via endovenosa che sono esposti all'HIV nel momento in cui condividono gli strumenti per la preparazione della droga, quali aghi e siringhe, l'acqua in cui diluiscono le sostanze o il cotone attraverso cui le droghe sono filtrate. La trasmissione parenterale dell'HIV in seguito a iniezione di droghe non è limitata alla puntura endovenosa; le iniezioni sottocutanee ("*skin popping*") o intramuscolari ("*muscling*") possono veicolare l'HIV perfettamente, anche se erroneamente questi comportamenti sono spesso ritenuti a basso rischio. Tra coloro che fanno uso di droghe per via endovenosa, il rischio di infezione aumenta proporzionalmente agli anni di tossicodipendenza, alla frequenza con cui si pratica lo scambio di siringa, al numero di partner con i quali si condividono gli strumenti per l'iniezione della droga (particolarmente in riti collettivi in luoghi dove la droga è venduta a basso costo e i tossicodipendenti possono condividere un limitato numero di dosi preparate), alla presenza di condizioni psichiatriche comorbose quali personalità antisociali, all'uso di cocaina in forma iniettabile o fumata come "crack" e al consumo di droga in aree geografiche con alta prevalenza dell'infezione da HIV, come in alcune zone dei centri delle grandi città degli Stati Uniti.

Il primo caso di trasmissione di HIV associato a trasfusione è stato riportato nel 1982 e, alla fine del 2005, oltre 9300 individui negli Stati Uniti che erano sopravvissuti alla malattia acquisita tramite trasfusione di sangue o di emoderivati o un trapianto solido contaminati da HIV avevano sviluppato l'AIDS. Teoricamente, tutti questi casi erano dovuti a un'infezione da HIV antecedente alla primavera del 1985, epoca in cui venne introdotto il test obbligatorio per HIV sul sangue derivante da donazioni. Si stima che il 90-100% dei soggetti esposti a prodotti contaminati da HIV abbia acquisito l'infezione. Trasfusioni di sangue intero, globuli rossi concentrati, piastrine, leucociti e plasma sono tutte in grado di trasmettere l'infezione da HIV. Al contrario, le immunoglobuline iperimmuni, le immunoglobuline per l'epatite B, il vaccino per l'epatite B derivato dal plasma e le immunoglobuline per il gruppo Rh_0 non sono stati associati alla trasmissione del virus in quanto le procedure utilizzate per ottenere tali prodotti inattivano o eliminano il virus.

In aggiunta a quanto detto sopra, si stima che negli Stati Uniti migliaia di individui con emofilia o con altre alterazioni della coagulazione siano stati infettati dall'HIV per avere ricevuto plasma fresco congelato o concentrati di fattori della coagulazione contaminati dal virus. Alla fine del 2005, più di 5400 di questi soggetti avevano sviluppato l'AIDS. Attualmente, negli Stati Uniti e nella maggior parte dei Paesi industrializzati, le seguenti misure hanno reso estremamente basso il rischio di trasmissione dell'infezione da HIV attraverso le trasfusioni di sangue o emoderivati: 1) screening di tutto il sangue per gli acidi nucleici di HIV, l'antigene p24 e/o gli anticorpi anti-HIV; 2) astensione spontanea dei donatori sulla base dei comportamenti a rischio; 3) esclusione dei donatori negativi per l'HIV, ma positivi per patologie con trasmissione analoga, quali epatite B e C; 4) positività dei test sierologici per la sifilide. La possibilità di infezione di un emofilico attraverso i concentrati dei fattori della coagulazione è stata sostanzialmente eliminata grazie all'introduzione di un'ulteriore procedura di sicurezza consistente nel trattamento al calore dei concentrati stessi.

Attualmente è stimato che negli Stati Uniti il rischio di contrarre l'infezione da HIV da trasfusioni di sangue sottoposto a screening è circa di 1 ogni 1,5 milioni di donazioni. Perciò, tra i 15 milioni circa di donazioni raccolte negli Stati Uniti ogni anno, è plausibile una stima di 10 donazioni infette. Nonostante gli enormi progressi realizzati in tema di sorveglianza delle donazioni di sangue, è impossibile, a oggi, eliminare definitivamente il rischio di trasmissione del virus HIV attraverso la trasfusione di sangue ed emoderivati. Una delle difficoltà che si incontrano nel rilevare la totalità dei donatori infetti è legata al fatto che il controllo, attraverso la ricerca dell'HIV-RNA, può risultare negativo nelle prime due settimane di infezione a causa dei bassi livelli viremici circolanti. Sono state segnalate sporadiche infrazioni alle procedure di screening eseguite di routine in certi Paesi, con conseguente trasfusione di sangue contaminato, in seguito alla quale piccoli gruppi di pazienti sono stati infettati. In Cina un numero impressionante di persone ha contratto il virus dell'HIV dopo avere venduto il proprio sangue in luoghi di raccolta dove venivano riutilizzati gli stessi aghi più e più volte. Inoltre, l'usanza di mescolare il sangue di più donatori per poi procedere alla separazione del plasma e reinfondere le emazie ai donatori stessi è estremamente diffusa e particolarmente pericolosa.

Negli Stati Uniti non sono descritti casi di trasmissione di HIV-2 attraverso donazioni di sangue o tessuti e, attualmente, il sangue donato è sottoposto a screening sia per gli anticorpi anti-HIV-1 sia per quelli anti-HIV-2. La trasmissione di HIV (sia HIV-1 sia HIV-2) tramite sangue e derivati è ancora un rischio in alcuni Paesi in via di sviluppo, soprattutto nell'Africa sub-sahariana, dove lo screening routinario del sangue non è universalmente praticato.

Prima dello screening dei donatori, era stato documentato un modesto numero di casi di trasmissione di HIV mediante l'utilizzo di sperma nella fecondazione artificiale e di tessuti nel trapianto d'organo. Attualmente i donatori di questi tessuti sono preventivamente sottoposti al test per l'infezione da HIV. Tuttavia si possono verificare errori di laboratorio; nel 2007 un errore nel referto del test di screening ha portato in Italia al trapianto in tre riceventi di due reni e un fegato provenienti da un donatore deceduto del quale si era successivamente diagnosticato lo stato di positività all'HIV. Riguardo alle coppie sierodiscordanti (maschio infetto da HIV; femmina non infetta da HIV) che desiderano concepire un bambino, tecniche di riproduzione assistita che utilizzano il lavaggio dello sperma per ridurre il rischio di trasmissione di HIV sono state utilizzate con successo, con una sola ben documentata sieroconversione nel partner femminile non infetto, verificatasi nel 1990.

TRASMISSIONE OCCUPAZIONALE DELL'HIV: OPERATORI SANITARI E PERSONALE DI LABORATORIO

Esiste un piccolo, ma definito, rischio occupazionale di contagio per gli operatori sanitari, per il personale di laboratorio e potenzialmente per tutti coloro che lavorano a contatto con campioni infetti, specie se utilizzano oggetti taglienti. Si stima che ogni anno negli Stati Uniti da 600000 a 800000 operatori sanitari si pungano con aghi o altri strumenti chirurgici taglienti.

Le esposizioni che mettono un operatore sanitario a potenziale rischio di infezione da HIV sono le ferite percutanee (per es., la puntura con un ago o il taglio con un oggetto tagliente) o il contatto delle membrane mucose o della cute non intatta (per es., cute esposta che sia screpolata, abrasa o affetta da dermatite) con sangue, tessuti o altri fluidi corporei potenzialmente infetti. Studi su ampie casistiche hanno dimostrato che il rischio di contagio in seguito a lesioni prodotte da aghi o altri oggetti taglienti contaminati dal sangue di un soggetto con infezione da HIV documentata è di circa lo 0,3%, mentre è dello 0,09% per l'esposizione di una mucosa (vedi oltre, "HIV e gli operatori sanitari"). È stata documentata la possibilità di infezione per esposizione di cute non integra, ma la percentuale di rischio non è definita. Tuttavia, si ritiene che sia inferiore a quella legata all'esposizione mucosa. Non è stata documentata la trasmissione di HIV attraverso la pelle integra.

Oltre al sangue e ai fluidi corporei visibilmente insanguinati, anche lo sperma e le secrezioni vaginali sono considerati potenzialmente infettivi, ma non sono stati implicati in casi di trasmissione occupazionale da pazienti a operatori sanitari. Anche i seguenti fluidi sono considerati potenzialmente infettivi: liquido cefalorachidiano, liquido sinoviale, liquido pleurico, liquido peritoneale, liquido pericardico e liquido amniotico. Il rischio di trasmissione dopo esposizione a fluidi o tessuti diversi rispetto al sangue HIV-infetto non è stato quantificato, ma è verosimilmente molto più basso che per esposizioni al sangue. Le feci, le secrezioni nasali, la saliva, il catarro, il sudore, le lacrime, le urine e il vomito non sono considerati potenzialmente infetti a meno che non siano visibilmente sanguinolenti. Sono stati segnalati rari casi di trasmissione di HIV tramite morso umano, ma non in un contesto occupazionale.

Il rischio di contrarre l'infezione da HIV a seguito di lesioni cutanee è associato all'esposizione a una quantità di sangue relativamente abbondante, come nel caso di dispositivi visibilmente contaminati con il sangue del paziente, o in corso di una procedura che richieda l'inserzione dell'ago in una vena o in arteria, oppure quando vi sia una ferita profonda. Fattori che possono essere associati alla trasmissione mucocutanea dell'HIV sono l'esposizione a un volume insolitamente elevato di sangue, il contatto prolungato e una potenziale via di accesso. Inoltre, il rischio aumenta per esposizioni a sangue proveniente da pazienti con malattia in stadio avanzato, probabilmente per la maggiore concentrazione di HIV nel sangue o per altri fattori, come la presenza di ceppi del virus più virulenti. L'uso di farmaci antiretrovirali, come profilassi post-esposizione, riduce il rischio di infezione rispetto ai controlli storici negli operatori sanitari esposti per motivi occupazionali (vedi oltre, "HIV e gli operatori sanitari"). Il rischio di infezione da epatite B dopo una simile esposizione varia dal 6 al 30% nei soggetti non immunizzati; se un operatore sanitario suscettibile è esposto all'HBV, la profilassi postesposizione con immunoglobuline per epatite B e la vaccinazione contro l'HBV sono efficaci in oltre il 90% dei casi nel prevenire l'infezione. Il rischio di infezione da HCV dopo iniezioni percutanee è approssimativamente dell'1,8% (vedi Cap. 298).

Da quando è scoppiata l'epidemia da HIV, sono stati riportati almeno tre casi in cui la trasmissione dell'infezione da operatore sanitario a paziente è sembrata altamente probabile. Un "cluster" di infezioni ha chiamato in causa un dentista HIV-positivo in Florida che, apparentemente, infettò fino a sei dei suoi pazienti, con ogni probabilità attraverso l'utilizzo di strumenti contaminati. Un altro caso coinvolse un chirurgo ortopedico in Francia che sembra abbia infettato un paziente durante un intervento di posizionamento di una protesi d'anca totale. Un terzo caso coinvolse in Francia la trasmissione apparente di HIV da una infermiera HIV-positiva a un paziente chirurgico. Inadempienze nel controllo dell'infezione e il riutilizzo di siringhe contaminate hanno anche causato la trasmissione di HIV tra pazienti in ospedali, case di cura e ambulatori. Per esempio, nell'unico caso rilevato di trasmissione tra pazienti durante una procedura chirurgica, quattro pazienti in Australia sono stati apparentemente infettati da un chirurgo generale HIV-negativo durante interventi routinari di chirurgia in regime ambulatoriale. Sebbene il meccanismo di trasmissione non sia stato identificato con certezza, la mancata corretta sterilizzazione da parte del chirurgo degli strumenti dopo un precedente intervento su un paziente HIV-positivo è stata considerata una spiegazione verosimile per questa epidemia. Per tre pazienti (due in un ospedale negli Stati Uniti e uno in Olanda) sottoposti a procedure di medicina nucleare, è stata segnalata la possibile iniezione endovenosa di sangue o altri materiali provenienti da pazienti infetti da HIV; anche in centri emodialitici sono stati segnalati numerosi episodi di trasmissione.

Le segnalazioni più drammatiche hanno riguardato la trasmissione di HIV a 8000-10 000 bambini negli orfanatrofi rumeni negli anni '80. Altri incidenti di notevoli dimensioni si sono avuti in ospedali di Russia e Libia, rispettivamente alla fine degli anni '80 e alla fine degli anni '90. Ciascuno di questi incidenti ha avuto notevole risonanza: la causa è stata correlata al probabile riutilizzo di aghi contaminati e/o alla somministrazione di prodotti ematici contaminati. Nonostante i pochi casi documentati, il rischio di trasmissione di HIV da parte di operatori sanitari (infetti o meno) ai pazienti è estremamente basso nei Paesi industrializzati; in realtà, è troppo basso per essere misurato accuratamente. Al riguardo, sono stati effettuati molti studi epidemiologici, monitorando migliaia di pazienti di dentisti, medici, chirurghi, ostetrici e ginecologi HIV-infetti, ma nessun altro caso di infezione da HIV che potesse essere ricondotto agli operatori sanitari è stato identificato. La possibilità di contagio da HIV, così come da epatite B e C, da parte del personale sanitario, e viceversa, sottolinea l'importanza del corretto uso delle norme di profilassi universale che devono essere osservate nel trattamento di qualsiasi paziente (vedi oltre e Cap. 125).

TRASMISSIONE MATERNA AL FETO E AL NEONATO

L'HIV può essere trasmesso da una madre infetta al feto durante la gravidanza o al neonato durante il parto e l'allattamento. Questa forma di trasmissione dell'HIV è estremamente importante nei Paesi in via di sviluppo, dove la proporzione tra donne e uomini infetti è circa 1:1. Analisi virologiche condotte a seguito di aborto dimostrano che il feto può essere contagiato durante la gravidanza fin dal primo o secondo trimestre. Tuttavia, sembra che il contagio dalla madre al bambino avvenga per lo più durante il periodo perinatale. Due studi condotti in Rwanda e nell'ex-Zaire indicano come il rischio relativo di trasmissione materno-fetale sia del 23-30% durante la gravidanza, del 50-65% durante il parto e del 12-20% durante l'allattamento.

In assenza di terapia antiretrovirale in via profilattica alla madre durante la gravidanza, il travaglio e il parto, e al feto dopo la nascita (vedi oltre), la probabilità di trasmissione dell'HIV dalla madre al feto/neonato risulta compresa tra il 15 e il 25% nei Paesi industrializzati e tra il 25 e il 35% nei Paesi in via di sviluppo. Queste differenze possono essere attribuite sia all'adeguatezza delle cure prenatali sia al grado di infezione da HIV della madre e al suo stato di salute generale durante la gravidanza. Frequenze di trasmissione più elevate sono state associate a diversi fattori, tra i quali meglio documentato è la presenza di elevati livelli di viremia plasmatica nella madre. In uno studio su 552 gravidanze non gemellari negli Stati Uniti il tasso di trasmissione materno-infantile è stato dello 0% nelle donne con <1000 copie di HIV-RNA per millilitro di sangue, del 16,6% nelle donne con 1000-10 000 copie/ml, del 21,3% nelle donne con 10 001-50 000 copie/ml, del 30,9% nelle donne con 50 001-100 000 copie/ml e del 40,6% nelle donne con >100 000 copie/ml. Tuttavia potrebbe non esserci un "limite" inferiore al di sotto del quale la trasmissione non avviene mai, poiché altri studi hanno segnalato la trasmissione da donne con livelli di viremia <50 copie/ml. Anche basse conte di linfociti T CD4+ materne sono state associate a un aumentato rischio di trasmissione; tuttavia, poiché una bassa conta di CD4+ si associa spesso ad alti livelli di viremia plasmatica, in uno studio che utilizzava un'analisi multivariata che includeva la carica virale e la conta di linfociti T CD4+, solo i livelli di HIV-RNA plasmatici risultavano significativamente associati al rischio di trasmissione. Un'aumentata trasmissione materno-infantile è anche correlata a una più stretta somiglianza degli antigeni di istocompatibilità HLA della madre e del bambino. Un prolungato intervallo fra la rottura delle membrane e il parto è un altro fattore di rischio ben documentato. Altri potenziali fattori di rischio, tuttavia non abbastanza documentati, sono: la presenza di corionamniosite al momento del parto, la presenza di MST durante la gravidanza, il fumo di sigaretta e l'uso di droghe pesanti durante la gravidanza, il parto pretermine, le manovre ostetriche quali amniocentesi e amnioscopia, il posizionamento di elettrodi fetali e l'episiotomia. In uno studio condotto negli Stati Uniti e in Francia il trattamento con zidovudina delle donne infette da HIV a partire dal secondo trimestre di gravidanza fino al parto e del neonato per le sei settimane successive alla nascita ha ridotto sensibilmente il tasso di trasmissione dal 22,6 a meno del 5%. Negli ultimi anni la trasmissione verticale di HIV si sta riducendo al di sotto dell'1% grazie all'utilizzo della terapia antiretrovirale per l'infezione da HIV. Quando viene associata al taglio cesareo, tale terapia ha reso la trasmissione materno-fetale di HIV negli Stati Uniti e in altri Paesi sviluppati un evento del tutto occasionale. Nei Paesi sviluppati le raccomandazioni correnti per ridurre la trasmissione perinatale dell'HIV includono il test volontario e il counseling per le donne gravide, la profilassi antiretrovirale con uno o più farmaci anche se la madre non necessita di una terapia antiretrovirale per l'infezione da HIV, l'inizio del trattamento in coloro che necessitano di terapia, l'assistenza ostetrica al fine di minimizzare l'esposizione del neonato al sangue materno e alle secrezioni vaginali, nonché l'esclusione dell'allattamento al seno. Si raccomanda, inoltre, che le scelte di terapia antiretrovirale si basino sulle stesse considerazioni valide per le donne non gravide, tenendo conto dei rischi riconosciuti e non, così come dei benefici della terapia durante la gravidanza (vedi oltre, "Terapia"). Tale approccio ha portato negli Stati Uniti a una notevole riduzione nel numero dei neonati infettati da HIV mediante trasmissione materno-fetale, da un picco stimato di 1750 bambini HIV-positivi nati ogni anno nella prima metà degli anni '90 a 280-370 bambini nel 2000, e a una netta riduzione del numero di casi di AIDS infantile (Fig. 182-10). Alcuni studi hanno dimostrato che il rischio di trasmissione al neonato era significativamente ridotto, rispetto al placebo, da regimi basati su zidovudina, da sola o in combinazione con lamivudina, somministrati alla madre durante le ultime settimane di gestazione o anche solo durante il travaglio e il parto, e al neonato per una settimana o meno. Regimi antiretrovirali di breve durata a scopo profilattico, come una dose singola di nevirapina data alla madre all'inzio del travaglio e una dose singola al neonato entro 72 ore dalla nascita, sono di particolare interesse nelle nazioni a me-

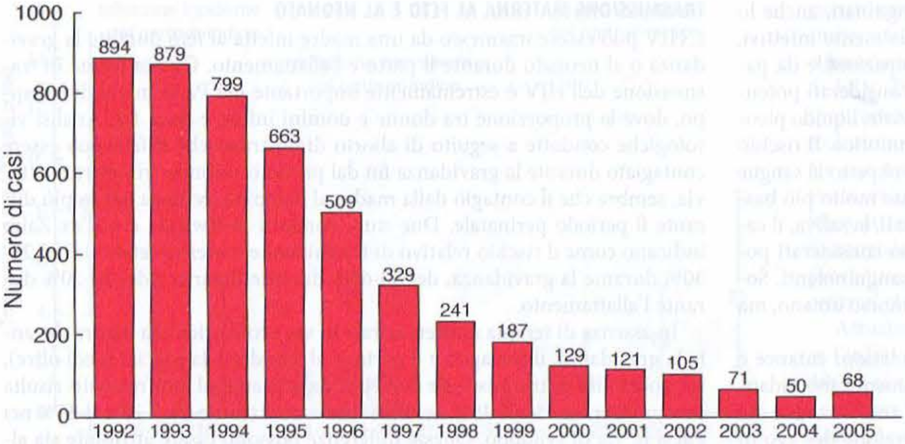


FIGURA 182-10 Numero stimato di casi di AIDS in bambini <13 anni per anno di diagnosi (1992-2005) in 50 stati e nel distretto di Columbia. (*Da*: CDC.)

dio-basso reddito grazie ai costi contenuti e al fatto che in queste regioni le cure perinatali spesso non sono disponibili e le donne gravide hanno il primo contatto con gli operatori sanitari solo al momento o poco prima del parto. In realtà, regimi antiretrovirali di breve durata sono utilizzati ormai da molti anni nei Paesi in via di sviluppo per la prevenzione della trasmissione materno-infantile di HIV. Si stima che l'introduzione di questi regimi abbia protetto fino a 1000 bambini al giorno dall'infezione da HIV, la maggior parte dei quali nell'Africa sub-sahariana. Poiché la disponibilità della terapia antiretrovirale di combinazione è in incremento nei Paesi in via di sviluppo grazie alla riduzione del prezzo dei farmaci e ai programmi di accesso alla terapia in queste regioni del mondo, essa viene utilizzata sempre più frequentemente, quando disponibile, per trattare le donne gravide HIV-positive che necessitino di trattamento a prescindere dalla gravidanza. Questo approccio ha l'effetto di curare le donne, bloccare la trasmissione fetale di HIV e proteggere dal rischio di successiva trasmissione tramite l'allattamento (vedi oltre)

L'allattamento al seno rappresenta un'importante modalità di trasmissione dell'infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo, particolarmente dove le madri continuano ad allattare per lunghi periodi. I fattori di rischio per la trasmissione dell'HIV da madre a bambino attraverso il latte materno non sono pienamente noti. Tra i fattori che aumentano la probabilità di trasmissione vi sono: livelli rilevabili di HIV nel latte materno, la presenza di mastite, una bassa conta di cellule T CD4+ nella madre e una deficienza materna di vitamina A. Il rischio di infezione da HIV attraverso il latte materno è maggiore nei primi mesi. L'esclusivo allattamento al seno viene considerato più sicuro dell'allattamento misto. Certamente, nei Paesi sviluppati deve essere evitato l'allattamento al seno da parte di una madre infetta. Tuttavia, non vi è accordo sulle raccomandazioni riguardo l'allattamento al seno in alcuni Paesi in via di sviluppo, in cui il latte materno è l'unica fonte di adeguato nutrimento oltre che di immunità contro infezioni potenzialmente gravi. L'approccio ottimale per prevenire la trasmissione da madri infette che scelgano di allattare al seno potrebbe essere quello di fornire una terapia continuativa alla madre infetta. Questo approccio è diventato più fattibile da quando la terapia antiretrovirale è diventata più diffusamente disponibile nei Paesi in via di sviluppo. Nonostante progressi in questo senso, in queste aree del mondo la terapia antiretrovirale è attualmente disponibile solo per circa il 25% delle persone che ne avrebbero bisogno. Pertanto, si stanno cercando approcci alternativi per bloccare la trasmissione tramite l'allattamento. In questo senso, sono in corso alcuni studi per determinare se la somministrazione intermittente di nevirapina, che ha un'emivita relativamente lunga, ai bambini non infetti nati da madri infette riduca l'incidenza di infezione tramite l'allattamento.

TRASMISSIONE ATTRAVERSO ALTRI LIQUIDI CORPOREI

Per quanto l'HIV sia stato isolato a basso titolo nella saliva in un'esigua percentuale di soggetti con infezione da HIV, non vi è alcuna prova convincente che la saliva possa costituire un veicolo di trasmissione per il virus, né attraverso il bacio, né attraverso altre modalità alle quali possono essere esposti gli operatori sanitari. La saliva contiene fattori endogeni ad attività antivirale; tra questi fattori, immunoglobuline HIV-specifiche di classe IgA, IgG e IgM sono prontamente rilevabili nelle secrezioni salivari dei soggetti infetti. È stato suggerito che glicoproteine ad alto peso molecolare, come le mucine e la trombospondina-1, sequestrino l'HIV in aggregati i quali vengono eliminati da parte dell'ospite. Inoltre, numerosi fattori salivari solubili inibiscono l'HIV a vari livelli in vitro, probabilmente agendo su bersagli rappresentati dai recettori della cellula ospite piuttosto che il virus di per se stesso. Fra questi fattori solubili, l'inibitore secretorio delle proteasi leucocitarie (*secretory leukocyte protease inhibitor*, SLPI) è quello meglio studiato. Esso blocca l'infezione da HIV in diversi sistemi cellulari in coltura ed è stato rinvenuto nella saliva a concentrazioni vicine a quelle richieste per l'inibizione dell'HIV in vitro. A questo proposito, alti livelli di SLPI nella saliva dei lattanti sono associati a un ridotto rischio di trasmissione attraverso il latte materno. È stato anche ipotizzato che la saliva riduca l'infettività dell'HIV rimuovendo gp120 dalla superficie dei virioni e che la distruzione e la lisi, mediate dalla saliva, delle cellule infettate dall'HIV si verifichino a causa dell'ipotonicità delle secrezione orali. Sono stati segnalati casi sporadici di sospetta trasmissione attraverso la saliva che, probabilmente, erano invece contaminazioni attraverso sangue. La contaminazione attraverso il morso è un evento raro, ma possibile (sono stati segnalati almeno quattro casi). Inoltre, nell'ex Unione Sovietica si è riscontrata una modalità di trasmissione alquanto insolita da parte di alcuni bambini infetti alle proprie madri; in tali casi i bambini, infettati in seguito a trasfusioni, avevano trasmesso il virus attraverso piccole ulcerazioni sanguinanti della mucosa del cavo orale venute a contatto con i capezzoli materni, che a loro volta presentavano lacerazioni o abrasioni causate dai denti dei bambini durante l'allattamento. L'allattamento al seno in quest'area geografica veniva protratto molto più a lungo rispetto ad altri Paesi industrializzati.

Benché il virus possa essere identificato, se non isolato, praticamente da ogni liquido corporeo, non esistono prove che l'infezione si possa trasmettere per mezzo di lacrime, sudore e urine. Tuttavia, vi sono stati casi isolati di trasmissione dell'infezione da HIV tramite liquidi corporei che potrebbero essere stati contaminati con sangue. La maggior parte di questi casi si è verificata nel contesto di una assistenza intensiva di tipo infermieristico fornita da parenti a un familiare infetto dall'HIV senza che fossero osservate le comuni norme precauzionali. Questi casi sottolineano l'importanza di osservare le norme precauzionali generali e la sterilità nella gestione delle secrezioni organiche degli individui infetti (vedi oltre).

EPIDEMIOLOGIA

INFEZIONE DA HIV E AIDS NEL MONDO

L'infezione da HIV e l'AIDS costituiscono una vera pandemia che riguarda tutto il mondo, con casi riscontrati praticamente in ogni Paese. Secondo il programma delle Nazioni Unite su HIV/AIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [UNAIDS]), alla fine del 2007, 33,2 milioni di individui convivevano con l'infezione da HIV (range: 30,6-36,1 milioni). Più del 95% dei soggetti che vivono con HIV/AIDS risiede in Paesi a medio-basso reddito; circa il 50% sono di sesso femminile e 2,5 milioni sono bambini di età inferiore ai 15 anni. La distribuzione globale di questi casi è illustrata nella figura 182-11.

Si stima che nel 2007 si siano verificati al mondo 2,5 milioni di nuovi casi di infezione di HIV, comprendenti 420 000 in bambini con meno di 15 anni. Nel 2007, il numero di morti per AIDS nel mondo ha raggiunto i 2,1 milioni (inclusi 330 000 bambini con meno di 15 anni). L'UNAIDS stima una prevalenza globale di HIV costante dal 2001. Il picco di incidenza di HIV è avvenuto probabilmente a fine anni '90, con più di 3 milioni di nuove infezioni ogni anno (Fig. 182-12). La recente riduzione dell'incidenza globale di HIV probabilmente riflette un trend naturale nella pandemia, ma anche i risultati dei programmi di prevenzione che hanno determinato un cambiamento dei comportamenti a rischio.

L'epidemia da HIV si è sviluppata "a ondate" nelle differenti regioni del mondo, oppure con differenti caratteristiche in relazione alla demografia della regione in questione e dei tempi di introduzione dell'HIV nella popolazione.

Sebbene l'epidemia sia stata dapprima riconosciuta negli Stati Uniti e subito dopo nell'Europa occidentale, molto probabilmente l'inizio si è avuto nell'Africa sub-sahariana (vedi oltre), che è stata particolarmente colpita dall'epidemia. Più di due terzi di tutte le persone con infezione da HIV (circa 22,5 milioni) vivono in questa regione, sebbene l'Africa sub-sahariana ospiti solo il 10-11% della popolazione mondiale (Fig. 182-11). All'interno di questa area, l'Africa meridionale è quella più colpita. In otto nazioni dell'Africa meridionale, i dati disponibili di sieroprevalenza indicano che più

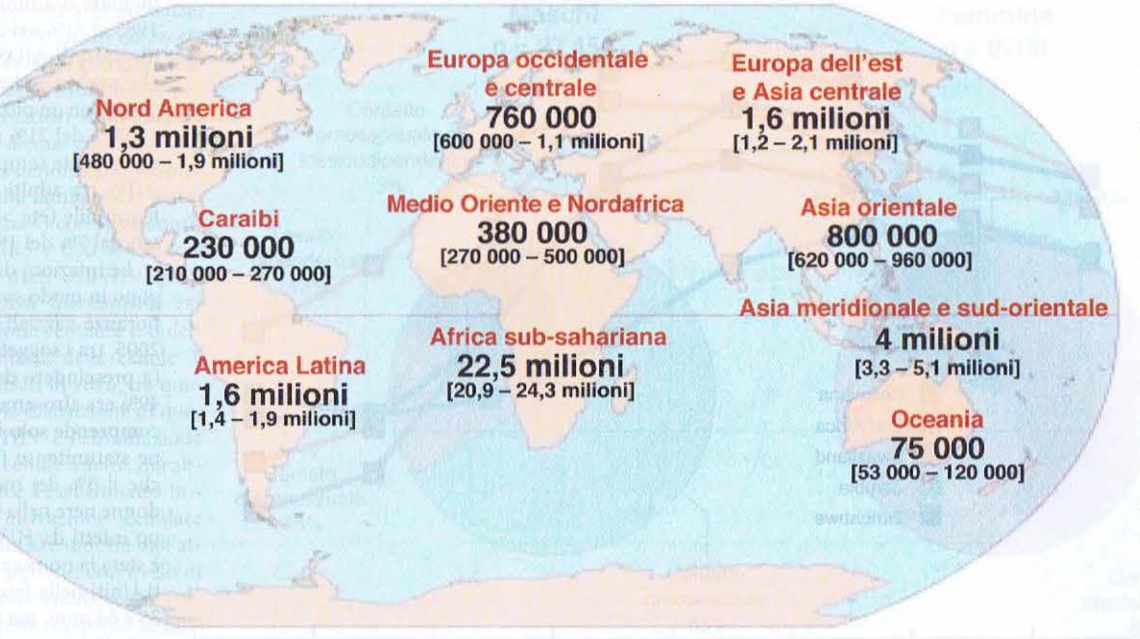


FIGURA 182-11 Numero stimato di adulti e bambini che vivono con infezione da HIV a tutto dicembre 2007. Totale: 33,2 (30,6-36,1) milioni. (*Da:* UNAIDS, United Nations AIDS Program.)

del 15% della popolazione adulta di età compresa tra i 15 e i 49 anni è HIV-infetta. Inoltre, tra i soggetti ad alto rischio (come prostitute, pazienti che afferiscono alle cliniche per malattie sessualmente trasmesse), la sieroprevalenza in alcune zone urbane dell'Africa sub-sahariana supera attualmente il 50%. Secondo una proiezione della United Nation Population Division, l'aspettativa di vita in numerosi Paesi a elevata prevalenza potrebbe ridursi a meno di 40 anni, ben al di sotto dei livelli raggiunti nell'era pre-AIDS (Fig. 182-13).

In Asia, alla fine del 2007, si sono stimati 4,9 milioni di persone con HIV. La prevalenza di HIV è più alta nell'Asia sud-orientale, con ampie variazioni nei *trend* nelle diverse nazioni. L'epidemia in Asia si è verificata temporalmente più tardi di quella in Africa; tuttavia, le popolazioni di molte nazioni asiatiche sono talmente numerose (specialmente India e Cina) che anche tassi di prevalenza bassi a livello nazionale riflettono un numero elevato di persone HIV-infette. È incoraggiante che la prevalenza di HIV si sia ridotta in Myanmar, Cambogia e Tailandia; tuttavia, la prevalenza di HIV continua ad aumentare in altri Paesi come l'Indonesia e il Vietnam.

L'epidemia è in espansione in Europa orientale e nell'Asia centrale, dove alla fine del 2007 circa 1,6 milioni di persone vivevano con infezione da HIV. Il 90% delle nuove infezioni notificate nel 2007 sono avvenute in due Paesi, la Federazione Russa e l'Ucraina. A causa inizialmente della tossicodipendenza endovenosa e successivamente sempre più della trasmissione eterosessuale, il numero di nuove infezioni in questa regione è drammaticamente aumentato nell'ultimo dcennio.

Approssimativamente 1,8 milioni di persone vivono con HIV/AIDS in America Latina e nei Caraibi. Il Brasile ospita il maggiore numero di individui HIV-infetti in questa area. Tuttavia, l'epidemia è stata rallentata in questo Paese dall'efficacia del trattamento e dagli sforzi per la prevenzione. La regione dei Caraibi ha il tasso di sieroprevalenza regionale più alto dopo l'Africa, in parte a causa dell'elevato numero di casi ad Haiti. Circa 2,1 milioni di persone vivono con HIV/AIDS nel Nord America e nell'Europa occidentale e centrale.

La principale modalità di trasmissione dell'HIV nel mondo è sicuramente il rapporto eterosessuale; questo è particolarmente vero (ed è stato così fin dall'inizio dell'epidemia) nei Paesi in via di sviluppo, dove il numero degli uomini infetti è approssimativamente uguale a quello delle donne infette. Nella maggior parte dei Paesi industrializzati, l'epidemia è invece scoppiata inizialmente tra i maschi omosessuali e, in percentuale maggiore o minore (a seconda del singolo Paese), tra i tossicodipendenti. A questo proposito, il numero totale di casi di AIDS in questi Paesi rispecchia ancora l'alta percentuale di casi tra questi gruppi ad alto rischio. Tuttavia, nella maggior parte dei Paesi industrializzati, inclusi gli Stati Uniti (vedi sopra e oltre), si è osservato un graduale viraggio a favore della trasmissione eterosessuale (Fig. 182-8).

AIDS NEGLI STATI UNITI

L'AIDS ha avuto – e continua ad avere – un impatto straordinario sulla salute pubblica negli Stati Uniti. Fino al 1° gennaio 2006, sono stati stimati negli Stati Uniti 984 155 casi di AIDS diagnosticati e circa 550 394 decessi dovuti all'AIDS. I casi di AIDS sono stati riportati in tutti i 50 Stati, nel distretto di Columbia, nelle dipendenze e possedimenti statunitensi e nelle nazioni associate. Si stima che 1,1 milioni di individui negli Stati Uniti vivano con HIV/AIDS, un quarto delle quali ignare dell'infezione. Il tasso stimato di sieroprevalenza di anticorpi anti-HIV negli adulti di età compresa tra 15 e 49 anni negli Stati Uniti è di circa lo 0,6%. La prevalenza è più alta tra i giovani adulti alla fine del secondo e del terzo decennio di vita tra le minoranze razziali.

Il numero di casi di AIDS e morte è aumentato stabilmente durante gli anni '80; il picco di casi di malattia si è verificato nel 1993 e di morti nel 1995 (Fig. 182-14). Da allora, il numero annuale di morti AIDS-correlate negli Stati Uniti si è ridotto di circa il 70%. Questo andamento è dovuto a diversi fattori, quali il miglioramento della profilassi e della terapia per le infezioni opportunistiche, la crescente esperienza degli operatori sanitari nell'assistenza ai soggetti infetti, la migliore accessibilità alle cure e la diminuzione delle infezioni da HIV dovuta a effetti di saturazione e agli sforzi nella prevenzione. Tuttavia, il fattore più importante è rappresentato dall'aumentato impiego di potenti farmaci antire-

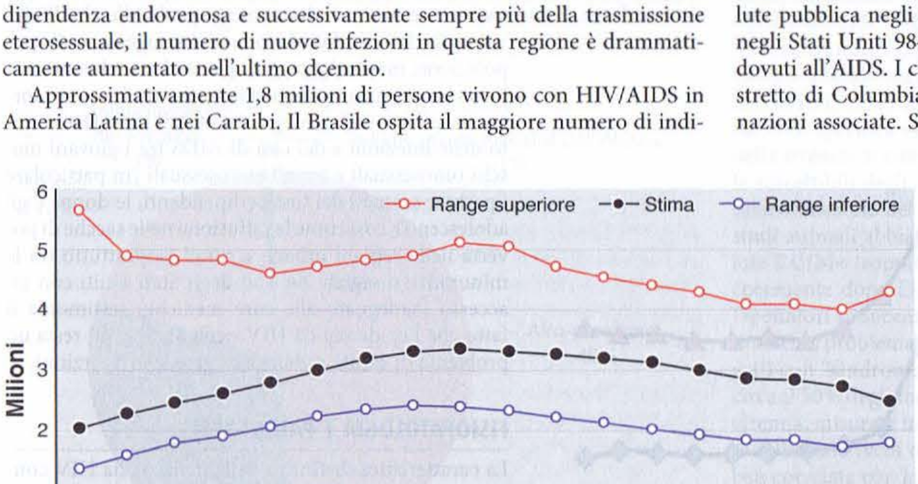


FIGURA 182-12 Numero stimato di persone con nuova infezione da HIV nel mondo (periodo 1990-2007). (*Da:* UNAIDS, United Nations AIDS Program.)

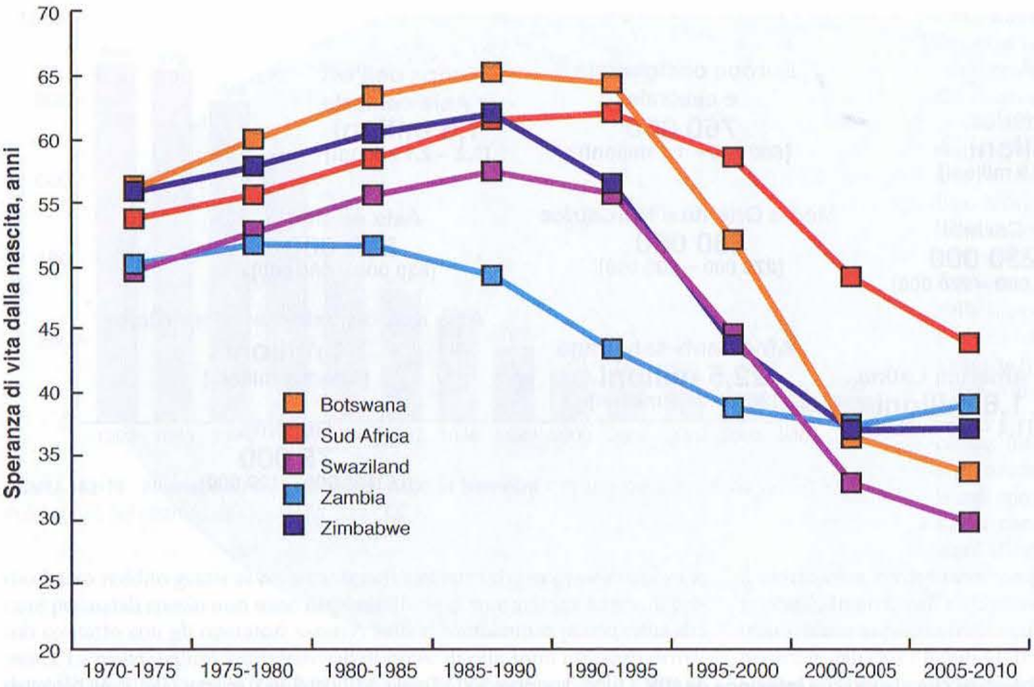


FIGURA 182-13 L'impatto dell'HIV/AIDS sulla speranza di vita in cinque Paesi dell'Africa sub-sahariana, 1970-2010. (*Da:* UNAIDS, United Nations AIDS Program.)

trovirali, in genere somministrati in una combinazione di tre o quattro agenti (vedi oltre).

Approssimativamente 40 000 nuovi individui vengono infettati ogni anno negli Stati Uniti, un quadro che è rimasto stabile per almeno 15 anni. In questo Paese, nel 2005, tra gli adulti e gli adolescenti con nuova diagnosi di infezione da HIV (a prescindere dallo stato di AIDS), circa il 74% erano uomini e il 26% donne (Fig. 182-15). Delle nuove diagnosi di HIV/AIDS tra gli uomini, circa il 67% erano dovute a contagio omosessuale maschile, circa il 15% a contagio eterosessuale, circa il 13% a tossicodipendenza endovenosa e circa il 5% a una combinazione di rapporti omosessuali maschili e utilizzo di droghe per via endovenosa. Delle nuove diagnosi di HIV/AIDS tra le donne, circa l'80% erano dovute a contagio eterosessuale e circa il 20% all'utilizzo di droghe per via endovenosa.

Le modalità di trasmissione negli Stati Uniti si sono modificate negli anni. Quando si guarda alla totalità dei dati raccolti dall'inizio dell'epidemia, circa il 46% di tutti i casi di AIDS riguardava maschi omosessuali. Tuttavia, a partire da metà degli anni '80, la percentuale dei nuovi casi di AIDS in questa popolazione è diminuita dal 64% dei casi diagnosticati nel 1985 al 42% dei casi diagnosticati nel 2005 (Fig. 182-8). Nel contempo, la percentuale dei nuovi casi di AIDS attribuiti al contagio eterosessuale è aumentata drammaticamente, dal 3% nel 1985 al 31% nel 2005. La percentuale di diagnosi di AIDS dovute all'uso di droghe per via endovenosa era del 19% nel 1985 (con un picco massimo del 31% nel 1993) e del 21% nel 2005. Le donne sono risultate sempre più colpite: i casi di AIDS tra adulti e adolescenti di sesso femminile (età >13 anni) sono aumentati dal 7% del 1985 al 27% del 2005.

Le infezioni da HIV e l'AIDS prevalgono in modo sproporzionato tra le minoranze razziali degli Stati Uniti. Nel 2005, tra i soggetti con diagnosi di HIV (a prescindere dallo status di AIDS), il 49% era afro-americano, un gruppo che comprende solo il 13% della popolazione statunitense (Fig. 182-16). Si stima che il 3% dei maschi neri e l'1% delle donne nere nella terza decade di vita siano infetti da HIV. HIV/AIDS nel 2004 è stata la nona causa di morte negli Stati Uniti nella fascia di età compresa tra 35 e 64 anni, ma tra gli afro-americani è stata la terza.

Al 1° gennaio 2006, sono stati stimati 9112 casi conclamati di AIDS in bambini di età inferiore a 13 anni, e circa il 54% di questi bambini sono morti. Nel 93% circa di questi casi i bambini erano nati da madri HIV-infette o a rischio di infezione da HIV e, nella maggior parte dei casi, la madre era tossicodipendente o partner sessuale di un tossicodipendente. Si stima che la percentuale dei casi di AIDS tra i neonati esposti durante la gravidanza abbia raggiunto il massimo livello nel 1992, per poi ridursi negli anni più recenti (Fig. 182-10). La riduzione è stata, probabilmente, legata alla messa in atto di precise linee guida per l'esecuzione volontaria del test su larga scala e l'assistenza alle donne che eseguono il test per l'HIV durante la gravidanza, ma soprattutto all'uso delle terapie antiretrovirali durante la gravidanza e somministrate al bambino dopo la nascita per prevenire il contagio. Un ruolo importante è altresì rivestito dall'uso della terapia antiretrovirale per i bambini che si sono infettati durante il periodo perinatale.

La prevalenza è maggiore nei giovani adulti tra i 25 e i 30 anni e nelle minoranze etniche. Circa il 3% degli uomini e l'1% delle donne afro-americane intorno ai 30 anni presentano l'infezione.

Sebbene l'epidemia di HIV/AIDS abbia complessivamente raggiunto negli Stati Uniti una fase di plateau, tuttavia si va rapidamente diffondendo in alcune sottopopolazioni, e va incontro a un processo di stabilizzazione, o addirittura è in diminuzione in altre. Analogamente a quanto accade per altre malattie a trasmissione sessuale, è altamente improbabile che l'infezione da HIV si diffonda in modo omogeneo nella popolazione, ma risulta comunque evidente che tutti coloro che praticano comportamenti a rischio sono fortemente esposti al contagio. Inoltre, il recente aumento delle infezioni e dei casi di AIDS tra i giovani maschi omosessuali e tra gli eterosessuali (in particolare i partner sessuali dei tossicodipendenti, le donne e gli adolescenti), così come la diffusione nelle sacche di povertà nelle regioni urbane e rurali (soprattutto tra le minoranze disagiate nel sud degli Stati Uniti con un accesso inadeguato alle cure mediche) testimonia il fatto che l'epidemia da HIV negli Stati Uniti resta un problema di sanità pubblica di grosse proporzioni.

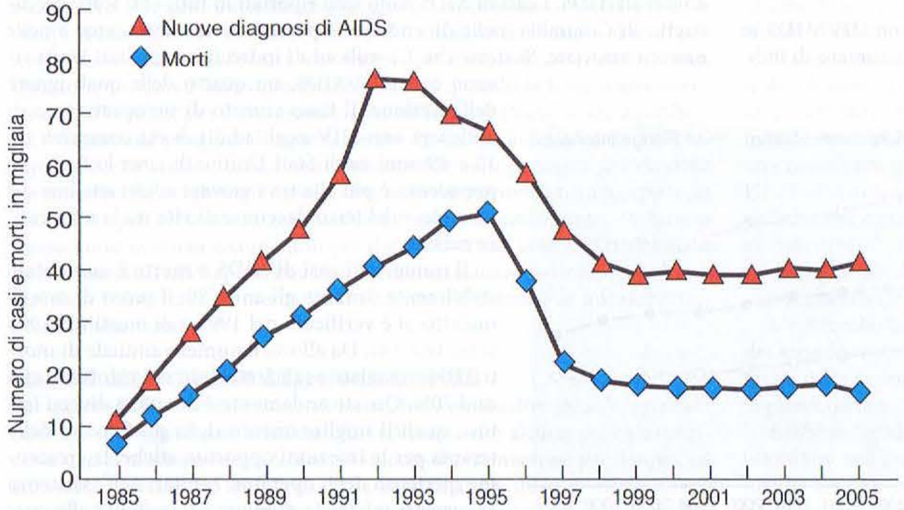


FIGURA 182-14 Numero stimato di casi di AIDS e di morti AIDS-correlate, Stati Uniti, periodo 1985-2005. (*Da:* CDC.)

FISIOPATOLOGIA E PATOGENESI

La caratteristica distintiva della malattia da HIV consiste nel grave stato di immunodeficienza conseguente al progressivo deficit numerico e funzionale della sottopopolazione CD4+ delle cellule T (generalmente indicate come *T-helper*); questa sottopopolazione di cellule T è definita dal punto di vista fenotipico dall'espressione di superficie dell'antigene CD4 (vedi Cap. 308), che è anche il recettore cellulare per l'HIV. Per una efficace fusione e penetrazione dell'HIV-1 nel-

le cellule bersaglio è necessaria la presenza, oltre che del recettore CD4, di un co-recettore (Figg. 182-3 e 182-4). L'HIV utilizza due co-recettori maggiori per la fusione e la penetrazione; questi co-recettori sono anche i principali recettori per alcune citochine con attività chemoattrattiva denominate *chemochine* e appartengono alla famiglia dei recettori associati alla proteina G con sette domini transmembrana. CCR5 e CXCR4 sono i principali co-recettori usati dall'HIV (vedi sopra e oltre). Numerosi meccanismi responsabili della deplezione cellulare e/o della disfunzione immunitaria delle cellule T CD4+ sono stati dimostrati in vitro: tra questi, l'infezione diretta e la distruzione di queste cellule da parte di HIV e l'eliminazione immuno-mediata delle cellule infette, ma anche effetti indiretti, come l'esaurimento immunitario dovuto all'attivazione cellulare aberrante e la morte cellulare indotta dall'attivazione (vedi oltre). I pazienti con livelli di cellule T CD4+ sotto determinate soglie (vedi oltre) hanno un elevato rischio di sviluppare una varietà di malattie opportunistiche, in particolare le infezioni e le neoplasie che definiscono la diagnosi di AIDS. Manifestazioni cliniche diverse come il sarcoma di Kaposi e i sintomi di natura neurologica (vedi oltre) non possono essere messe in relazione esclusivamente con lo stato di immunodeficienza indotto dall'HIV, dal momento che la loro comparsa può precedere il grave decadimento delle funzioni immunologiche.

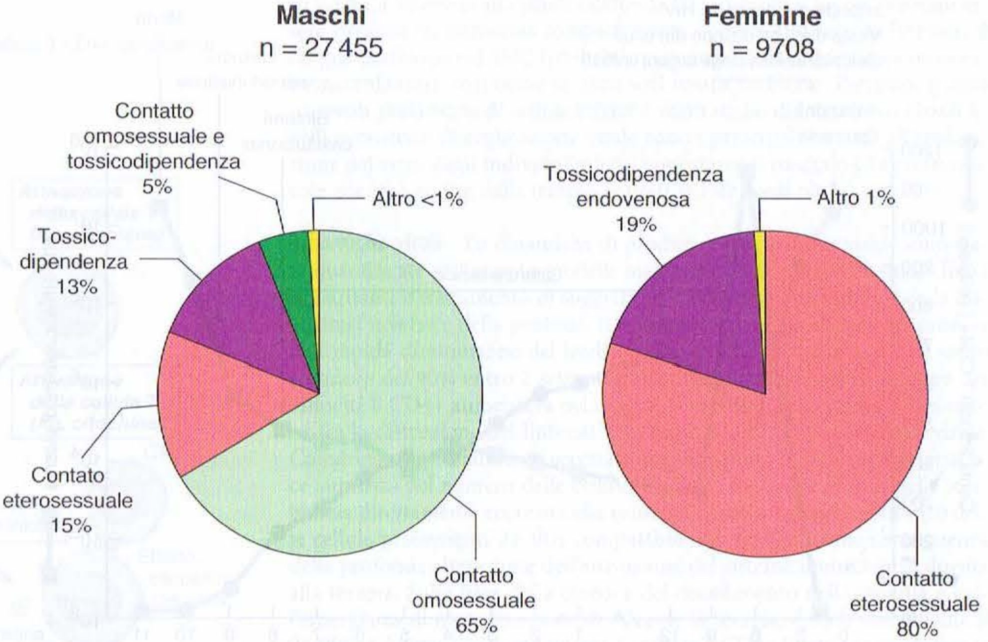


FIGURA 182-15 Categorie di trasmissione di adulti e adolescenti con HIV/AIDS diagnosticati nel 2005 negli Stati Uniti. Le stime sono basate sui dati di 33 stati con servizio di notifica confidenziale, basato sul solo nome, dell'infezione da HIV. I dati includono i soggetti con diagnosi di infezione da HIV a prescindere dallo stato di AIDS al momento della diagnosi. (*Da*: CDC.)

L'insieme degli eventi legati alla patogenesi virale e alle alterazioni immunopatologiche che si verificano nel corso della malattia dal momento dell'infezione primaria fino allo stato avanzato è estremamente complesso ed eterogeneo. È importante notare che tali meccanismi sono qualitativamente e quantitativamente diversi nei vari stadi di progressione della malattia, per cui la completa comprensione dei meccanismi patogenetici è subordinata alla conoscenza del naturale decorso dell'infezione da HIV non trattata (Fig. 182-17).

INFEZIONE PRIMARIA, VIREMIA INIZIALE E DISSEMINAZIONE DEL VIRUS

È probabile che gli eventi associati all'infezione primaria da HIV siano determinanti per il successivo sviluppo della malattia. In particolare la disseminazione precoce del virus agli organi linfoidi, soprattutto il tessuto linfoide associato all'intestino (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) è un fattore essenziale per lo stabilirsi di un'infezione cronica e persistente (vedi oltre). L'infezione iniziale delle cellule suscettibili può in qualche modo variare a seconda della via di trasmissione. È probabile che i virus che entrano direttamente in circolo attraverso sangue o emoderivati infetti (trasfusioni, scambio di siringhe, contatto tramite oggetti taglienti, trasmissione fetale o perinatale o rapporti sessuali sufficientemente traumatici da provocare lesioni emorragiche) vengano rimossi dal circolo e sequestrati nella milza e negli altri organi linfoidi, dove instaurano le infezioni primarie focali seguite da una più ampia disseminazione attraverso gli altri tessuti linfoidi, particolarmente il GALT, portando a un incremento della viremia. Le cellule dendritiche rivestono un ruolo chiave nell'instaurarsi dell'infezione da HIV. Queste cellule esprimono sulla loro membrana numerosi tipi di recettori per la leptina di tipo C, uno dei quali è noto con la sigla *DC-SIGN* (vedi sopra). Questo recettore è in grado di legare con altissima affinità la proteina di membrana gp120 e di trattenere per giorni, in vitro, particelle infettanti. A questo riguardo le cellule dendritiche possono intrappolare HIV e mediare una efficiente trans-infezione delle cellule T CD4+. Inoltre, anche DC-SIGN può facilitare l'infezione delle cellule dendritiche CD4-mediata. Questi meccanismi probabilmente avvengono negli esseri umani quando l'HIV entra "localmente" (invece che direttamente nel circolo ematico) e incontra le cellule dendritiche mucosali nella vagina, nel retto o nell'uretra durante i rapporti sessuali, o attraverso il tratto gastrointestinale superiore tramite l'ingestione di latte materno infetto o, più raramente, di sperma o fluido vaginale. Nell'infezione primaria, la replicazione virale nelle cellule T CD4+ si intensifica prima dell'inzio di una risposta immunitaria HIV-specifica (vedi oltre) (Fig. 182-17), con un incremento repentino della viremia in conseguenza della rapida replicazione del virus nelle cellule suscettibili degli organi linfoidi (in particolare il GALT), e conseguente disseminazione del virus al cervello e agli altri tessuti. È interessante che studi animali abbiano dimostrato che una percentuale significativa di cellule T CD4+ (soprattutto le cellule memoria) nel GALT siano distrutte precocemente dopo l'infezione da SIV, attraverso l'infezione diretta o come "spettatori innocenti". La ripopolazione di queste cellule può essere estremamente problematica anche dopo l'inizio della terapia antiretrovirale. Soggetti con "sindrome acuta da HIV", che si realizza con gravità variabile in circa il 50% degli individui con infezione primaria, presentano alti livelli di viremia, misurata in milioni di copie di HIV-RNA/ml, che durano per molte settimane (vedi oltre). La sintomatologia acuta simil-mononucleosica è ben correlata con la presenza di viremia. In teoria tutti i pazienti sviluppano un certo grado di viremia durante l'infezione primaria, che contribuisce alla disseminazione del virus nei tessuti linfoidi (vedi oltre), benché essi rimangano asintomatici o non ricordino di aver presentato alcuna sintomatologia. Sembra che l'iniziale livello di viremia plasmatica nell'infezione primaria da HIV non determini necessariamente il tasso di progressione della malattia; tuttavia, il livello a cui si stabilizza la viremia plasmatica dopo circa un anno risulta correlato alla rapidità della progressione della malattia (vedi oltre).

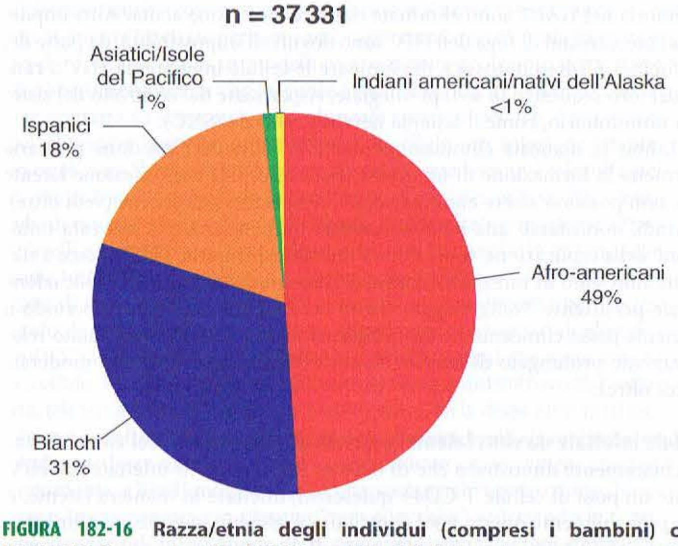


FIGURA 182-16 Razza/etnia degli individui (compresi i bambini) con HIV/AIDS diagnosticati nel 2005 negli Stati Uniti. Le stime sono basate sui dati di 33 stati con servizio di notifica confidenziale, basato sul solo nome, dell'infezione da HIV. I dati includono i soggetti con diagnosi di infezione da HIV a prescindere dallo stato di AIDS al momento della diagnosi. (*Da*: CDC.)

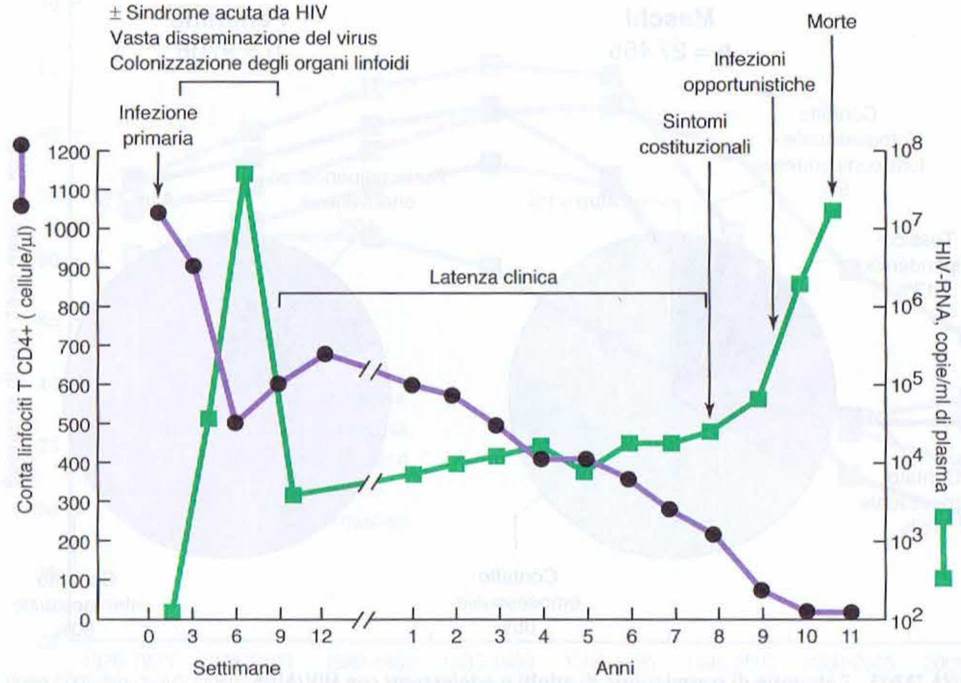


FIGURA 182-17 Tipico decorso della malattia in un soggetto con infezione da HIV. Vedi il testo per dettagli. (*Da:* G Pantaleo et al., *N Engl J Med* 328(5):327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti riservati.)

MECCANISMI CHE CONDUCONO ALL'INFEZIONE CRONICA E PERSISTENTE

Replicazione virale persistente L'infezione da HIV ha caratteristiche relativamente uniche tra le infezioni virali umane. Nonostante le intense risposte immunitarie cellulari e umorali che si sviluppano in seguito all'infezione primaria (vedi oltre); una volta stabilitasi, l'infezione da parte del virus è in grado di sfuggire alla clearance immuno-mediata (vedi oltre), paradossalmente sembra avvantaggiarsi dell'attivazione immunitaria e non verrà mai eradicata completamente dall'organismo. Al contrario, si sviluppa un'infezione cronica, che in assenza di trattamento persiste con vari gradi di replicazione virale per circa 10 anni, prima che il paziente diventi clinicamente malato (vedi oltre). È questo stabilirsi di un'infezione cronica e persistente che costituisce la caratteristica saliente della malattia da HIV. Durante tutto il decorso dell'infezione cronica, spesso protratto, è quasi sempre possibile evidenziare, nei pazienti non trattati, la replicazione virale attraverso misurazioni altamente sensibili della viremia plasmatica e mediante la dimostrazione della replicazione virale tramite la rilevazione dell'HIV-RNA cellulare nelle cellule immunocompetenti circolanti (soprattutto linfociti T CD4+ e macrofagi), così come all'interno dei tessuti linfatici. Studi recenti mediante tecniche molecolari a elevata sensibilità hanno dimostrato che anche in pazienti nei quali la viremia plasmatica è soppressa sotto le 50 copie di HIV RNA/ml dalla terapia antiretrovirale, vi è un basso grado di replicazione virale continua (vedi oltre). Nelle altre infezioni virali umane, con rare eccezioni, se l'ospite sopravvive il virus è completamente eliminato dall'organismo e si sviluppa uno stato di immunità nei riguardi di successive infezioni da parte dello stesso agente. L'infezione da HIV molto raramente è letale per l'ospite durante l'infezione primaria. Certi virus, per esempio l'herpes simplex (vedi Cap. 172), non sono completamente eliminati dall'organismo dopo l'infezione, ma al contrario entrano in uno stato di latenza; in questi casi la latenza clinica è accompagnata dalla latenza microbiologica. Questo non avviene nell'infezione da HIV, come detto sopra. La cronicità associata a una persistente replicazione virale è osservabile in certi casi di epatite B e C (vedi Cap. 300); tuttavia, in queste infezioni il sistema immunitario non è un bersaglio del virus.

Elusione del controllo da parte del sistema immunitario Al fine di instaurare uno stato di infezione cronica, il virus HIV deve evitare l'eliminazione e il controllo da parte del sistema immunitario. Sono stati proposti numerosi meccanismi potenzialmente implicati in questo fenomeno. Il principale è lo stabilirsi di un livello sostenuto di replicazione associato alla genesi di diversità virale attraverso mutazioni e ricombinazioni, fornendo in tal modo un mezzo per aggirare il controllo e l'eliminazione da parte del sistema immunitario. La selezione di mutanti che sfuggono al controllo dei linfociti T citolitici CD8+ (*cytolitic T lymphocytes*, CTL) è una tappa critica per la propagazione e la progressione dell'infezione da HIV. L'alto livello di viremia e le continue mutazioni del virus contribuiscono anch'esse all'impossibilità, da parte degli anticorpi neutralizzanti, di contenere le forme di quasi-specie virali presenti in un individuo in qualsiasi momento. L'analisi molecolare dei clonotipi ha dimostrato che i cloni di CTL CD8+, i quali si espandono abbondantemente durante l'infezione primaria e, in qualità di cloni ad alta affinità, dovrebbero essere il mezzo più efficace per l'eliminazione delle cellule infette, scompaiono dopo un'iniziale picco di rapida espansione. Si ipotizza che i cloni inizialmente espansi possano essere stati eliminati o resi disfunzionali dalla schiacciante attivazione immunitaria dovuta all'esposizione agli antigeni virali durante l'iniziale incremento improvviso della viremia, in modo simile all'esaurimento dei CTL CD8+ che è stato dimostrato nei modelli murini dell'infezione da virus della coriomeningite linfocitaria (LCMV). Studi recenti hanno indicato che l'esaurimento delle cellule effettrici durante l'attivazione immunitaria prolungata è associato all'espressione delle molecole della morte programmata PD (*programmed death*)-1 (della famiglia delle molecole B7-CD28) sulle cellule attivate e alla loro interazione con i ligandi (L) PD-L1 e PD-L2 sulle cellule presentanti l'antigene. Questa interazione determina un segnale parzialmente reversibile di morte e/o disfunzione cellulare. Un altro meccanismo che contribuisce all'evasione di HIV dal controllo del sistema immunitario è la *down-regulation* delle molecole HLA di classe I sulla superficie delle cellule infettate da HIV a opera della proteina Nef di HIV, che impedisce ai CTL CD8+ di riconoscere e uccidere le cellule bersaglio HIV-infette. Sebbene questa *down-regulation* delle molecole HLA di classe I sembri favorire l'eliminazione delle cellule HIV-infette da parte delle cellule natural killer (NK), quest'ultimo meccanismo non sembra rimuovere le cellule HIV-infette efficacemente (vedi oltre). I principali bersagli degli anticorpi neutralizzanti contro HIV sono le proteine di superficie gp120 e gp41. HIV utilizza tre meccanismi per evadere la risposta anticorpale neutralizzante: l'ipervariabilità della sequenza primaria dell'*envelope*, la glicosilazione estensiva dell'*envelope*, e il mascheramento conformazionale degli epitopi neutralizzanti.

L'aiuto delle cellule T CD4+ è essenziale per l'integrità della risposta immunitaria antigene-specifica, sia umorale che cellulo-mediata. HIV infetta preferenzialmente le cellule T CD4+ attivate, incluse le cellule T CD4+ HIV-specifiche. Questa perdita di risposta T-helper CD4+ virus-specifica ha conseguenze profondamente negative sul controllo immunologico della replicazione di HIV. Inoltre, questa perdita avviene precocemente nel corso dell'infezione e studi animali indicano che il 40-70% di tutte le cellule T CD4+ memoria nel GALT sono eliminate durante l'infezione acuta. Altri importanti meccanismi di fuga dell'HIV sono dovuti all'impossibilità, da parte dei linfociti T CD8+ citotossici, di eliminare le cellule infettate da HIV a causa del loro sequestro in sedi privilegiate, risparmiate dal controllo del sistema immunitario, come il sistema nervoso centrale (SNC).

Infine, la mancata eliminazione dell'HIV durante l'infezione primaria permette la formazione di un grande pool di cellule con infezione latente che non possono essere eliminate dai CTL specifici per il virus (vedi oltre). Quindi, nonostante una potente risposta immunitaria e la marcata inibizione della replicazione virale dopo l'infezione primaria, l'HIV riesce a stabilire uno stato di infezione cronica con un grado variabile di replicazione virale persistente. Nella maggior parte dei casi, durante questo periodo il paziente passa clinicamente dall'infezione primaria acuta a uno stato relativamente prolungato di latenza clinica o di attività di malattia moderata (vedi oltre).

Cellule infettate da virus latente: ostacolo all'eradicazione del virus È stato chiaramente dimostrato che di fatto in tutti i soggetti infettati dall'HIV esiste un pool di cellule T CD4+ quiescenti, infettate in maniera latente, e che probabilmente questo pool contribuisce, almeno in parte, ad alimentare una riserva cronica di virus. Queste cellule manifestano una latenza postintegrazione, in cui il provirus dell'HIV si integra nel genoma della cellula e può rimanere in questo stato fino a che segnali di attivazione innescano l'espressione dei trascritti dell'HIV e quindi di virus in grado di re-

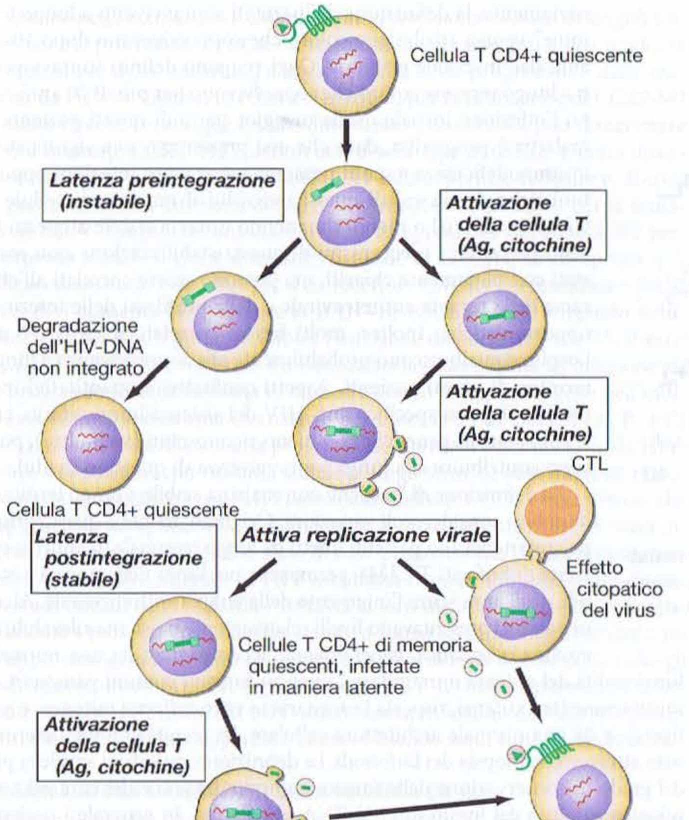


FIGURA 182-18 Genesi delle cellule T CD4+ quiescenti, infettate in maniera latente, nei soggetti con infezione da HIV. Vedi il testo per i dettagli. Ag, antigene; CTL, linfociti T citolitici o citotossici. (Per gentile concessione di TW Chun.)

plicarsi. Questa forma di latenza deve essere distinta da quella preintegrazione nella quale l'HIV entra in una cellula CD4+ quiescente e, in assenza di segnali di attivazione, si verifica la trascrizione, mediata dalla trascrittasi inversa, solo di una piccola quota del genoma dell'HIV. Questa fase di latenza preintegrazione può persistere per ore o giorni, e se nessun segnale di attivazione è inviato alla cellula, il DNA provirale perde la sua capacità di iniziare una infezione produttiva. Se queste cellule vengono attivate, l'enzima trascrittasi inversa procede al completamento della trascrizione e il virus porta a compimento il ciclo di replicazione (vedi oltre e Fig. 182-18). La quota di cellule che si trovano nello stato di latenza postintegrazione si stabilisce precocemente nel corso dell'infezione primaria. Nonostante la soppressione della viremia plasmatica al di sotto di livelli rilevabili (meno di 50 copie di HIV-RNA per millilitro), ottenuta grazie alla combinazione di farmaci antiretrovirali per periodi fino a 3 anni, questa quota di cellule latentemente infettate persiste e può rappresentare una fonte di virus in grado di replicarsi. Studi su modelli costruiti sulle proiezioni delle curve di abbattimento della carica virale (vedi oltre) hanno stimato che in tale scenario di soppressione prolungata servirebbero dai 7 ai 70 anni per eliminare completamente il pool di cellule con infezione latente. In ogni caso, il reservoir di cellule con infezione latente è rifornito nel corso di transitori episodi intermittenti di replicazione virale, rilevabili, di minore entità, nel corso di replicazione virale persistente a bassi livelli e non rilevabili (vedi oltre) (Fig. 182-18), anche in pazienti che sono trattati con successo e, sicuramente, nel corso di episodi maggiori di viremia nei pazienti la cui terapia viene interrotta per un periodo di settimane o più. Nel corso degli anni si è tentato di eliminare HIV dal reservoir virale latente utilizzando agenti che stimolassero le cellule T CD4+ quiescenti durante la terapia antiretrovirale; tuttavia, tali tentativi non hanno avuto successo. Con la disponibilità di tecniche più sofisticate per la misurazione di bassi livelli di replicazione virale, sta divenendo chiaro che la replicazione virale avviene ininterrottamente a livelli molto bassi in una sostanziale proporzione di pazienti la cui viremia era ritenuta "non rilevabile" utilizzando le tecniche standard di misurazione della viremia plasmatica (vedi sopra e oltre). Pertanto, sebbene esista in ogni momento un piccolo pool di cellule realmente quiescenti, latentemente infette, questo pool viene continuamente attivato e rifornito dalla replicazione virale continua a basso grado. I reservoir di cellule infette da HIV, latente o meno, possono essere presenti in numerosi compartimenti, compreso il tessuto linfoide, il sangue periferico e il SNC (probabilmente nelle cellule della linea monocito/macrofagica), così come in altre sedi non identificate. Pertanto, questo reservoir persistente di cellule infette a vario stadio di latenza e/o i bassi livelli persistenti di replicazione virale sono i principali ostacoli all'eradicazione del virus dagli individui infetti, nonostante il risultato clinico favorevole che può venire dalla terapia antiretrovirale (vedi oltre).

Dinamiche virali Le dinamiche di produzione e turnover virale sono state quantificate utilizzando modelli matematici nell'ambito di studi clinici riguardanti il trattamento di soggetti HIV-infetti con gli inibitori della trascrittasi inversa e della proteasi. Il trattamento con questi farmaci causava una rapida diminuzione del livello della viremia plasmatica, che di solito scendeva del 90% entro 2 settimane. Contemporaneamente il numero dei linfociti T CD4+ aumentava nel sangue, suggerendo una stretta correlazione tra la distruzione dei linfociti T CD4+ e il livello di replicazione virale. Comunque è generalmente accettato che una quota significativa del precoce aumento del numero delle cellule T CD4+, che segue l'inizio della terapia, sia direttamente correlata alla ridistribuzione nel sangue periferico delle cellule provenienti da altri compartimenti organici, come conseguenza della profonda alterazione dell'attivazione del sistema immunitario dovuta alla terapia. Sulla base della cinetica del decadimento della viremia e dell'emergenza di mutanti resistenti durante la terapia, è stato stimato che il 93-99% del virus circolante origini da cellule T CD4+ infettate recentemente e in rapido turnover e che circa l'1-7% del virus circolante origini da cellule con emivita più lunga, come i monociti/macrofagi. Una quota non quantificabile dei virus circolanti origina dal pool di cellule infettate in maniera latente (vedi sopra) (Fig. 182-19). È stato anche determinato che l'emivita di un virione circolante è di circa 30-60 minuti, mentre quella delle cellule infettate in maniera produttiva è di 1 giorno. Dato il livello relativamente stabile della viremia plasmatica e delle cellule infettate, sembra che ogni giorno siano prodotte ed eliminate dalla circolazione quantità molto elevate di virus (circa 10^{10}-10^{11}). Inoltre, alcuni dati suggeriscono che la durata minima della replicazione dell'HIV-1 in vivo è in media di 2 giorni. Altri studi hanno dimostrato che la diminuzione della viremia plasmatica, conseguente alla terapia antiretrovirale, è strettamente correlata alla diminuzione della replicazione virale nei linfonodi, confermando ulteriormente che il tessuto linfoide è il principale sito della replicazione dell'HIV e la principale fonte di viremia plasmatica.

Il livello della viremia nello stato di equilibrio dopo circa un anno, chiamato *set point* virale, ha importanti implicazioni prognostiche per la progressione della malattia da HIV. È stato dimostrato che gli individui infettati da HIV che hanno un basso set point tra 6 mesi e 1 anno progrediscono verso l'AIDS molto più lentamente di coloro che nello stesso periodo hanno un alto set point (Fig. 182-20). I livelli di viremia generalmente aumentano con la progressione della malattia. La misurazione dei livelli plasmatici di viremia è fondamentale nel guidare le decisioni terapeutiche negli individui con infezione da HIV.

Latenza clinica e latenza microbiologica Con l'eccezione degli individui *long term-non progressor* (vedi oltre), il livello dei linfociti T CD4+ nel sangue decade progressivamente nei pazienti infetti. Il declino dei linfociti T CD4+ può essere graduale o rapido e solitamente riflette gli episodi di incremento più si-

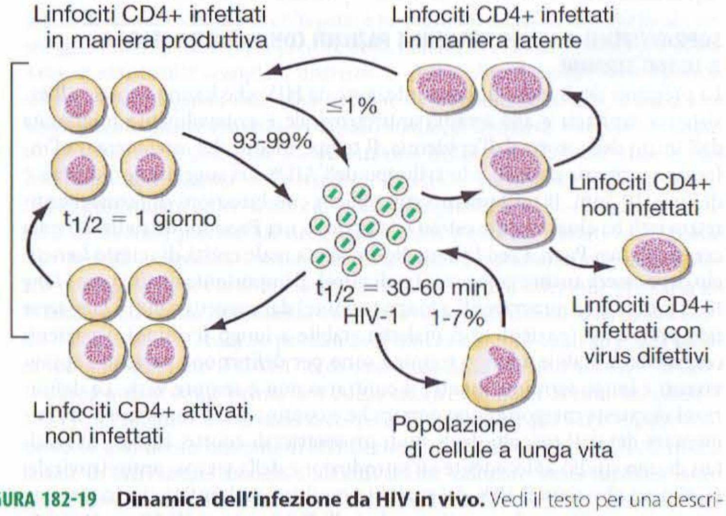


FIGURA 182-19 Dinamica dell'infezione da HIV in vivo. Vedi il testo per una descrizione dettagliata. (*Da:* AS Perelson et al., *Science* 271:1582, 1996.)

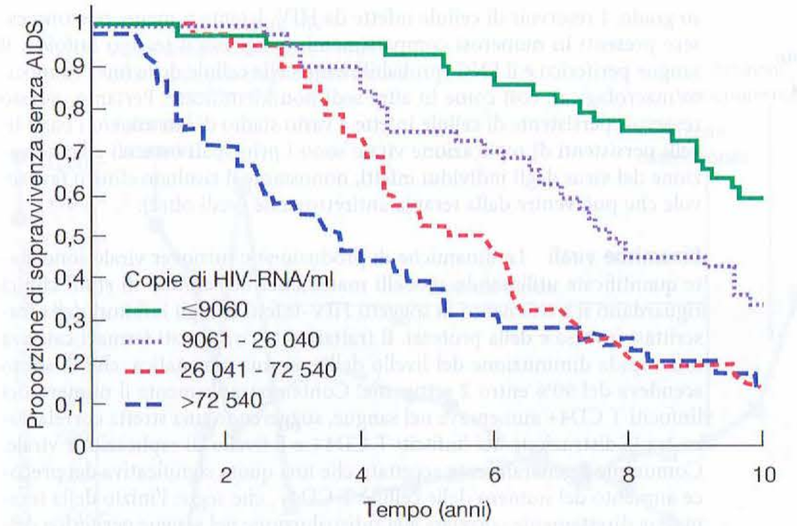


FIGURA 182-20 Relazione tra livelli di viremia e velocità di progressione della malattia. Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattia (*AIDS-free survival*), stratificate in base al numero di copie di HIV-RNA per millilitro (valori basali). (*Da:* Mellors et al.)

gnificativi della viremia plasmatica. La maggior parte dei pazienti si mantiene completamente asintomatica (vedi oltre) e questa fase viene spesso definita come uno stato di *latenza clinica*. Comunque, latenza clinica non significa latenza di malattia, poiché anche in questo periodo la malattia, sebbene lentamente, progredisce inesorabilmente. Inoltre, latenza clinica non deve essere confusa con latenza microbiologica, dal momento che, seppur bassi, i livelli di viremia sono sempre rilevabili in ogni paziente durante il periodo di latenza clinica. Anche nei rari soggetti che presentano livelli di viremia al di sotto delle 50 copie di HIV-RNA plasmatico per millilitro, in assenza di terapia specifica, si assiste di fatto sempre alla presenza di una quota di replicazione virale.

INFEZIONE AVANZATA DA HIV

Nei pazienti non trattati o nei pazienti nei quali la terapia non è stata in grado di controllare in maniera adeguata la replicazione del virus (vedi oltre), dopo un certo periodo di tempo, valutabile di solito in anni, il numero di cellule T CD4+ scende al di sotto di un livello critico (<200 cellule/μl) e il paziente risulta altamente esposto a patologie opportunistiche (Fig. 182-17). Per questo motivo, la definizione di caso di AIDS dei CDC include tutti i pazienti con numero di cellule CD4+ inferiore a questo livello (Tab. 182-1). Tutti i pazienti presentano segni e sintomi costituzionali o sviluppano una malattia opportunistica in assenza di sintomi sistemici, sebbene quest'ultimo scenario sia inusuale. La deplezione dei linfociti T CD4+ continua a essere progressiva in questa fase. Non è raro riscontrare nei pazienti non trattati un livello di cellule T CD4+ molto basso, fino a 10/μl o anche zero. Nei Paesi in cui la terapia antiretrovirale, la profilassi e il trattamento delle infezioni opportunistiche sono prontamente accessibili, in tali pazienti la sopravvivenza aumenta nettamente anche in presenza di malattia avanzata. Al contrario, i pazienti non trattati che giungono a un tale stato di immunodepressione generalmente soccombono per infezioni opportunistiche o neoplasie (vedi oltre).

SOPRAVVIVENTI A LUNGO TERMINE E PAZIENTI CON MALATTIA STABILE A LUNGO TERMINE

La prognosi degli individui con infezione da HIV che hanno accesso all'assistenza sanitaria e alla terapia antiretrovirale è notevolmente migliorata dall'inizio della storia dell'epidemia. Il tempo medio che intercorre tra l'infezione primaria da HIV e lo sviluppo dell'AIDS nei soggetti non trattati è di circa 10 anni. Il trattamento con efficaci combinazioni di farmaci antiretrovirali ha chiaramente esteso tale periodo nei Paesi industrializzati e sta crescendo nei Paesi a reddito medio-basso; la reale entità di questo beneficio deve essere ancora compresa (vedi oltre). È importante distinguere i *long term-survivor* (sopravviventi a lungo termine) dai soggetti definiti *long term non-progressor* (pazienti con malattia stabile a lungo termine). I pazienti con malattia stabile a lungo termine sono per definizione pazienti sopravviventi a lungo termine, mentre il contrario non è sempre vero. Le definizioni di queste categorie sono empiriche e continuano a cambiare con l'aumentare dei dati raccolti dagli studi prospettici di coorte. In base ai risultati di uno studio antecedente all'introduzione della terapia antiretrovirale, si stimava che circa il 13% dei maschi omo/bisessuali infettatisi in giovane età rimanesse libero da eventi correlati all'AIDS per più di 20 anni. Originariamente, la definizione di "pazienti sopravviventi a lungo termine" veniva attribuita a coloro che sopravvivevano dopo 10-15 anni dall'infezione primaria. Oggi vengono definiti sopravviventi a lungo termine coloro che sopravvivono per più di 20 anni dopo l'infezione iniziale. Nella maggior parte di questi pazienti la malattia è progredita, dato che essi presentano una significativa immunodeficienza e molti possono avere avuto infezioni opportunistiche. In alcuni di questi individui il numero di cellule T CD4+ è <200/μl o meno, rimanendo tuttavia stabile a questo livello per anni. I meccanismi di questa stabilizzazione non sono stati completamente chiariti, ma possono essere correlati all'efficacia della terapia antiretrovirale e della profilassi delle infezioni opportunistiche. Inoltre, molti fattori correlati al virus e/o all'ospite contribuiscono probabilmente alla sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti. Aspetti qualitativi e quantitativi inerenti la risposta specifica anti-HIV del sistema immunitario, così come fattori genetici più o meno riconosciuti (vedi oltre), possono contribuire alla lunga sopravvivenza di questi individui.

La definizione di "pazienti con malattia stabile a lungo termine" ha subìto considerevoli variazioni. Originariamente a questo gruppo appartenevano pazienti infetti da lungo tempo (≥10 anni) la cui conta di linfociti T CD4+ permaneva nei limiti della norma e stabile negli anni senza l'intervento della terapia antiretrovirale. Alcuni pazienti presentavano livelli relativamente bassi, ma rilevabili, di viremia plasmatica, generalmente accompagnati da una normale funzionalità del sistema immunitario, in accordo con i comuni parametri di misurazione (test cutanei, risposta linfocitaria in vitro a diversi mitogeni e antigeni), e da una normale architettura cellulare dei tessuti linfoidi, determinata attraverso la biopsia dei linfonodi. La definizione, quindi, si avvaleva più del grado di conservazione della funzione immunitaria che del controllo virologico assoluto del livello di HIV-RNA nel plasma. In generale i pazienti con malattia stabile a lungo termine erano caratterizzati dalla presenza di una robusta risposta immunitaria HIV-specifica, sia umorale (presenza di anticorpi neutralizzanti) sia cellulo-mediata (CTL HIV-specifici). Tuttavia, questo può essere vero anche per alcuni individui negli stadi iniziali della malattia, la quale però progredisce in seguito a malattia avanzata. Nella maggior parte di questi pazienti non si sono dimostrate anomalie qualitative del virus. Tuttavia, un piccolo sottogruppo di pazienti aveva virus difettivi; in particolare, in una coorte di 5 pazienti con malattia stabile a lungo termine il virus presentava un difetto nel gene *nef*. In un altro studio, un donatore di sangue australiano con infezione da HIV e un gruppo di sette individui che erano stati infettati dal suo sangue o dai suoi emoderivati sono rimasti indenni da malattia e hanno mantenuto un numero normale e stabile di linfociti T CD4+ per diversi anni dopo l'infezione. L'analisi delle sequenze dei virus isolati dal donatore e dai riceventi ha evidenziato delezioni simili nel gene *nef* e nella regione in cui si sovrappongono il gene *nef* e la regione U3 delle LTR di HIV (Fig. 182-5). Tuttavia, la maggior parte degli individui, originariamente definiti come pazienti con malattia stabile a lungo termine, ha iniziato a manifestare segni di progressione della malattia. Più recentemente è stata descritta una rara coorte di pazienti con malattia stabile a lungo termine, infettati dall'HIV da almeno 20 anni, con livelli di linfociti T CD4+ normali e con una viremia plasmatica costantemente mantenuta al di sotto delle 50 copie/ml senza l'ausilio della terapia antiretrovirale. Quando vengono adottati parametri di definizione più ristretti, basati soprattutto sui livelli di viremia plasmatica, si evidenzia una strettissima associazione con la presenza di alleli HLA-B5701 o HLA-B*2705. Inoltre, la risposta HIV-specifica dei linfociti T CD8+ di questi pazienti è altamente concentrata su peptidi con restrizione B5701, suggerendo che la molecola B5701 sia in grado di svolgere un ruolo diretto sul meccanismo di restrizione della replicazione virale in questi individui, sebbene il meccanismo preciso di questo effetto rimanga ancora non chiaro.

Numerosi altri fattori genetici dell'ospite svolgono un ruolo, seppur modesto, sulla restrizione della replicazione virale, e possono essere associati a una più lenta progressione della malattia (vedi oltre, "Fattori genetici nella patogenesi della malattia da HIV"). Il ruolo preciso delle caratteristiche dell'ospite nella non progressione a lungo termine rimane oscuro. Non esiste un singolo fattore genetico che determini la caratteristica di non progressione, mentre è stata dimostrata un'associazione tra diverse mutazioni genetiche e ritardo nella progressione della malattia da HIV. Queste comprendono l'eterozigosi per la delezione di *CCR5*-Δ32, l'eterozigosi per la mutazione di *CCR2*-64I, l'omozigosi per la mutazione di *SDF1*-3'A e l'eterozigosi per la mutazione di *RANTES*-28G (vedi oltre, "Fattori genetici nella patogenesi della malattia da HIV"). Poiché *CCR5* è il principale co-recettore per i ceppi R5 o macrofagotropi dell'HIV, e poiché i soggetti che sono omozigoti per la delezione di *CCR5*-Δ32 sono, con rare eccezioni, protetti dall'infezione da HIV, il potenziale meccanismo responsabile della lenta pro-

gressione negli eterozigoti è chiaro. Inoltre, certi polimorfismi di singoli nucleotidi nel promotore di *CCR5* si sono dimostrati associati a una più lenta progressione della malattia. La ragione della lenta progressione della malattia da HIV in soggetti che sono eterozigoti per la mutazione di *CCR2*-64I è meno chiara; comunque è stato dimostrato che CXCR4 può dimerizzare con il mutante CCR2-64I, ma non con il *wild-type* di CCR2. Questa dimerizzazione può ridurre la quota di CXCR4 sulla superficie cellulare e, di conseguenza, inibire l'infezione da parte di virus X4. L'omozigosi per la mutazione *SDF1*-3'A può determinare una sovraespressione del gene *SDF1* permettendo a SDF-1, che è il ligando naturale di CXCR4, di competere più efficacemente con i virus X4 per il co-recettore CXCR4. La mutazione *RANTES*-28G aumenta l'espressione di RANTES (CCL5) che è il ligando naturale di CCR5 e può pertanto inibire l'infezione da parte di virus R5. Il gene *CCL3L1* codifica per MIP1αP e influenza sia la suscettibilità all'infezione sia la progressione della malattia in base al numero di copie del gene nell'individuo. Infine, la massima eterozigosi per i loci HLA di classe I (A, B, e C) si è dimostrata correlata a una progressione ritardata della malattia da HIV. Sebbene i pazienti con malattia stabile a lungo termine abbiano forti risposte immuni specifiche per l'HIV, così come cellule T CD8+ competenti che sopprimono la replicazione dell'HIV, non è chiaro se questi fattori siano direttamente responsabili dello stato di non-progressione. Un consistente numero di individui infettati da HIV manifesta risposte immuni simili già negli stadi iniziali della malattia e tuttavia la loro malattia progredisce. Probabilmente i pazienti con malattia stabile a lungo termine rappresentano un gruppo eterogeneo. È stato recentemente riportato da alcune coorti che gli individui co-infettati da HIV e GB virus C (GBV-C) hanno una minore mortalità rispetto agli individui HIV-infetti senza infezione da GBV-C. I meccanismi precisi di tale apparente effetto benefico sono tuttora da chiarire.

ORGANI LINFOIDI E PATOGENESI DELLA MALATTIA DA HIV

Sebbene la pratica clinica sia basata sulla valutazione del livello di viremia plasmatica per determinare la progressione della malattia, la replicazione virale avviene principalmente all'interno dei tessuti linfoidi e non nel sangue (vedi sopra); il livello di viremia plasmatica riflette in realtà la produzione di virus all'interno dei tessuti linfatici.

Alcuni pazienti presentano una linfoadenopatia generalizzata già nelle prime fasi della malattia (vedi oltre), mentre altri possono presentare una linfoadenopatia transitoria di varia entità. La linfoadenopatia riflette l'attivazione cellulare e la risposta immune al virus nel tessuto linfoide, che è generalmente caratterizzata da iperplasia follicolare o dei centri germinativi. Il coinvolgimento dei linfonodi è il comune denominatore di quasi tutti i pazienti con infezione da HIV, anche di coloro che non hanno una linfoadenopatia facilmente rilevabile.

L'esame simultaneo dei linfonodi e del sangue periferico dei pazienti e delle scimmie, in vari stadi di malattia legata all'infezione di HIV e SIV, rispettivamente, ha portato a una migliore comprensione della patogenesi della malattia da HIV. Nella maggior parte dei primi studi sull'uomo, il tessuto linfoide è stato ottenuto principalmente da linfonodi periferici. Studi più recenti in scimmie e umani si sono concentrati sul GALT, dove avviene il primo marcato incremento della replicazione virale associato a una marcata deplezione di cellule T CD4+ (vedi oltre). In studi dettagliati sul tessuto linfonodale periferico, che utilizzavano una combinazione di tecniche di reazione a catena della polimerasi (PCR) per HIV-DNA e HIV-RNA nei tessuti e HIV-RNA nel plasma, ibridizzazione in situ per HIV-RNA e microscopia ottica ed elettronica, è emerso il seguente quadro. Durante l'infezione acuta da HIV vi sono elevati livelli di viremia plasmatica originati da una prima replicazione virale nel GALT, con disseminazione del virus al tessuto linfoide periferico, dove è dimostrata una estesa replicazione virale nelle cellule. Il livello di attivazione cellulare è drammatico (vedi oltre) e corrisponde all'iperplasia dei centri follicolari e germinativi. In questo momento numerosi virioni extracellulari (sia infettivi che difettivi) vengono intrappolati nei processi delle cellule dendritiche follicolari (*follicular dendritic cells*, FDC) in corrispondenza dei centri germinativi dei linfonodi. I virioni che, sulla membrana, esprimono i fattori del complemento si attaccano alle FDC attraverso i recettori del complemento e attraverso i recettori Fc capaci di legare gli anticorpi adesi alle membrane dei virioni. L'ibridizzazione in situ evidenzia l'espressione del virus in singole cellule dell'area paracorticale e, in misura minore, del centro germinativo (Fig. 182-21). La persistenza di virus sequestrato dopo la transizione dalla malattia acuta a quella cronica riflette probabilmente uno stato di equilibrio in cui il virus sequestrato viene liberato e rimpiazzato da nuovi virioni continuamente prodotti, più o meno intensamente, in ogni individuo. Nei singoli pazienti il virus intrappolato, come virione intero o come membrana libera, funge da attivatore continuo di cellule T CD4+, causando ulteriore replicazione virale.

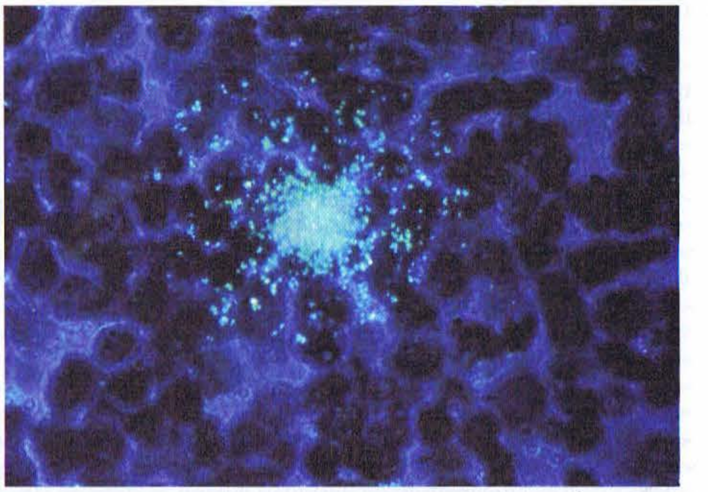


FIGURA 182-21 HIV nel linfonodo di un individuo HIV-infetto. Singola cellula infetta da HIV nella quale l'espressione di HIV-RNA è mostrata tramite ibridizzazione in situ utilizzando una sonda molecolare radiomarcata. Originale x 500. (*Da*: G Pantaleo et al., *Nature* 362-355, 1993; con modifiche.)

Durante gli stadi precoci della malattia l'architettura dei centri germinativi è generalmente preservata e può anche essere iperplastica grazie alla proliferazione in situ di cellule (soprattutto linfociti B) e al reclutamento nei linfonodi di diversi tipi di cellule (linfociti B, linfociti T CD4+ e CD8+). La microscopia elettronica evidenzia un fine reticolo di FDC con molti processi lunghi e digitiformi, che circonda praticamente ogni linfocita nel centro germinativo. Si possono osservare virioni extracellulari adesi ai processi, ma le FDC appaiono relativamente integre. Il sequestro dell'antigene è una normale funzione delle FDC, che presentano l'antigene alle cellule B e contribuiscono alla generazione di cellule B memoria. Nel caso dell'HIV, tuttavia, i virioni sequestrati servono da stimolo persistente per l'attivazione cellulare, che causa la secrezione di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina (IL)-1β, il fattore di necrosi tumorale (TNF) α e IL-6, che possono aumentare la replicazione virale nelle cellule infette (vedi oltre). Inoltre, i virus sequestrati sono rivestiti da anticorpi neutralizzanti, ma è stato dimostrato che alcuni di essi rimangono infettivi per le cellule T CD4+ anche se adesi ai processi delle FDC. Le cellule T CD4+, che migrano nel centro germinativo per aiutare le cellule B nella generazione di una risposta immune specifica, divengono suscettibili a essere infettate dai virioni sequestrati. Così, nell'infezione da HIV, una normale funzione del sistema immunitario, che contribuisce alla rimozione del virus e alla generazione di una risposta immune specifica, può avere anche conseguenze deleterie.

Man mano che la malattia progredisce, l'architettura dei centri germinativi inizia a mostrare segni di disgregazione e l'efficienza del sequestro da parte del tessuto linfoide diminuisce. La microscopia elettronica evidenzia organuli rigonfi e le FDC iniziano a morire. Il meccanismo della morte delle FDC rimane oscuro; non vi è indicazione da parte della microscopia elettronica di una copiosa replicazione virale o di gemmazione di virioni dalle cellule in grandi quantità. Questo processo di morte delle FDC è accompagnato dalla deposizione di collagene e provoca un danno irreparabile al centro germinativo. Con il progredire della malattia verso uno stadio più avanzato, si assiste alla completa distruzione dell'architettura dei centri germinativi, accompagnata dalla dissoluzione del reticolo delle FDC e dalla loro conseguente morte massiva. A questo stadio, il livello di viremia plasmatica generalmente aumenta. La distruzione del tessuto linfoide crea le basi dell'immunodeficienza della malattia da HIV e contribuisce all'impossibilità di controllare la replicazione virale (che provoca, solitamente, gli alti livelli di viremia plasmatica nei pazienti non trattati o trattati inadeguatamente) e all'incapacità di sviluppare una risposta immunitaria specifica contro i patogeni opportunisti. Gli eventi che vanno dall'infezione primaria alla finale distruzione del sistema immunitario sono illustrati nella figura 182-22. Recentemente studi su primati non umani e alcuni studi su esseri umani hanno esaminato il GALT in diversi stadi della malattia da HIV. È interessante notare come prima dell'infezione circa la metà di tutte le cellule T CD4+ nel digiuno esprimano il co-recettore cellulare per HIV CCR5, rendendole altamente suscettibili all'infezione. All'interno del GALT, il livello basale di attivazione associata all'attivazione cellulare virus-mediata comporta l'infezione e l'eliminazione di circa il 50-90% delle cellule T CD4+ nell'intestino. L'entità di questo precoce danno al GALT, che costituisce una

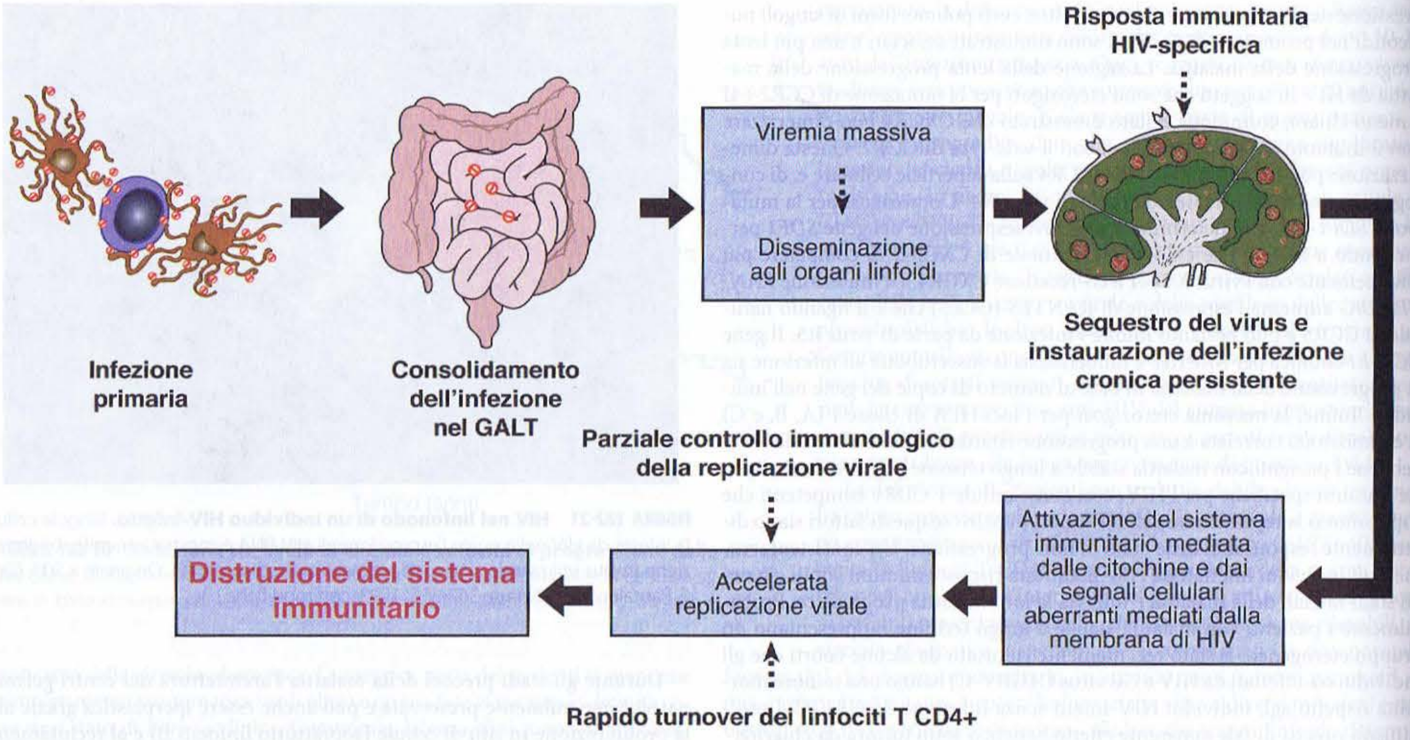


FIGURA 182-22 **Sequenza di eventi dall'infezione primaria** all'infezione cronica persistente, fino alla definitiva distruzione del sistema immunitario. Vedi il testo per i dettagli. CTL, linfociti T citolitici; GALT, tessuto linfoide associato all'intestino.

delle componenti principali del tessuto linfoide dell'organismo, svolge un ruolo nel determinare le potenzialità del recupero immunologico del *subset* di cellule memoria.

RUOLO DELL'ATTIVAZIONE CELLULARE E PATOGENESI DELLA MALATTIA DA HIV

L'attivazione del sistema immunitario è una componente essenziale di un'appropriata risposta immune a uno stimolo estraneo. Il sistema immunitario è normalmente in uno stato di omeostasi, in attesa di una perturbazione provocata da stimoli antigenici estranei. Una volta che la risposta immune ha affrontato ed eliminato l'antigene, il sistema torna a essere relativamente quiescente (vedi Cap. 308). Durante l'infezione da HIV, comunque, il sistema immunitario è cronicamente attivato, fornendo alla cellula i substrati necessari per una persistente replicazione virale durante tutto il decorso dell'infezione, particolarmente evidente nei soggetti non trattati (vedi sopra) ma rilevabile anche, a diversi livelli, in alcuni pazienti che, ricevendo la terapia antiretrovirale, mostrano una viremia soppressa al di sotto dei limiti di dosabilità dei comuni sistemi di rilevazione (vedi oltre). L'aberrante mantenimento dell'attivazione del sistema immunitario caratterizza l'infezione da HIV e rappresenta un fattore critico nella patogenesi della malattia. Questo stato attivato è dimostrato da vari riscontri: iperattivazione delle cellule B, che conduce a ipergammaglobulinemia; spontanea proliferazione linfocitaria; attivazione dei monociti; espressione di marker di attivazione sui linfociti T CD4+ e CD8+; apoptosi cellulare associata ad aumentata attivazione; iperplasia linfonodale, soprattutto nelle fasi precoci della malattia (vedi sopra); aumentata secrezione di citochine proinfiammatorie (vedi oltre); elevati livelli di neopterina, β_2-microglobulina, interferone acido-labile e recettori solubili della IL-2; fenomeni autoimmuni (vedi oltre). Anche in assenza di infezione diretta di una cellula bersaglio, le proteine dell'involucro virale possono interagire con i recettori cellulari (molecole CD4 e recettori delle chemochine), innescando potenti segnali di attivazione che portano a flussi di ioni calcio, alla fosforilazione di certe proteine coinvolte nella trasduzione del segnale, alla co-localizzazione di proteine citoplasmatiche (incluse quelle implicate nei movimenti delle cellule), a disfunzioni immunologiche e, in determinate circostanze, ad apoptosi (vedi oltre). La secrezione di alcune citochine proinfiammatorie e immunoregolatrici è conseguenza sia dell'attivazione aberrante del sistema immunitario associata all'infezione da HIV, sia del meccanismo di propagazione di un processo di attivazione cellulare alterata (vedi oltre).

Oltre ai fattori endogeni, quali la produzione di citochine, numerosi altri fattori esogeni, tra i quali alcuni microrganismi, sembrano in grado di mantenere un elevato livello di attivazione cellulare che può aumentare la capacità replicativa del virus e che, quindi, può avere importanti effetti sulla patogenesi della malattia. La coinfezione in vivo o in vitro con una vasta gamma di virus, come l'HSV di tipo 1 e 2, il citomegalovirus (CMV), l'herpes virus umano (HHV) 6, il virus di Epstein-Barr (EBV), il virus dell'epatite B (HBV), gli adenovirus e l'HTLV-1, è stata dimostrata aumentare l'espressione dell'HIV. È stato riportato che altri microbi, come *Mycoplasma*, contribuiscono all'induzione dell'espressione dell'HIV. Inoltre, l'infestazione da parte di nematodi è stata associata a un grado sostenuto di attivazione del sistema immunitario che favorisce la replicazione di HIV; in alcuni studi la disinfestazione dell'ospite infetto è associata a una riduzione del livello di viremia plasmatica. Due malattie di straordinario impatto sulla salute globale, la malaria e la tubercolosi, sono state dimostrate aumentare la carica virale di HIV nei pazienti con duplice infezione. Globalmente, *Mycobacterium tuberculosis* è probabilmente l'infezione opportunistica più comune nei soggetti HIV-positivi (vedi oltre e Cap. 158). Oltre al fatto che gli individui infettati da HIV siluppano più spesso degli altri tubercolosi dopo l'esposizione, è stato dimostrato che questa malattia attiva può accelerare il decorso dell'infezione da HIV. È stato anche accertato che i livelli di viremia plasmatica sono molto elevati negli individui infetti da HIV con tubercolosi attiva, se paragonati ai livelli prima della tubercolosi e a quelli dopo un trattamento della tubercolosi attiva coronato da successo. Studi in vitro hanno dimostrato che la replicazione virale era marcatamente aumentata nei linfociti di individui infetti da HIV e positivi al test cutaneo per la PPD (*purified protein derivative*) in seguito all'aggiunta della PPD alla coltura, con conseguente attivazione cellulare. Una conferma che l'attivazione indotta dall'antigene è uno dei fattori maggiormente responsabili dell'accelerata viremia nei soggetti infettati da HIV con tubercolosi attiva è venuta dagli studi in cui individui infetti da HIV venivano immunizzati con comuni antigeni di richiamo, come il tossoide tetanico, l'influenza o il polisaccaride pneumococcico. In queste condizioni, un transitorio aumento della viremia plasmatica accompagnava l'attivazione cellulare indotta dall'immunizzazione. Un maggior grado di induzione del virus è stato riscontrato nei soggetti con malattia in stadio precoce rispetto a quelli con malattia da HIV in stadio avanzato (cioè in coloro con un sistema immunitario maggiormente competente) e il grado di induzione virale era correlato al livello di attivazione del sistema immunitario. La situazione è simile nell'interazione tra HIV e i parassiti malarici (vedi Cap. 203). L'infezione acuta con *Plasmodium falciparum* dei soggetti HIV-positivi aumenta la carica virale di HIV e l'incrementata carica virale è reversibile dopo trattamento della malaria.

L'attivazione immunitaria persistente può avere numerosi effetti deleteri. Da un punto di vista virologico, sebbene i linfociti T CD4+ quiescenti possano essere infettati da HIV, la trascrizione inversa, l'integrazione e la disseminazione virale sono molto più efficienti in cellule attivate. Inoltre, l'attivazione cellulare induce espressione di virus nelle cellule latente-

mente infettate da HIV (vedi oltre). Da un punto di vista immunologico, l'esposizione cronica del sistema immunitario a un particolare antigene per un prolungato periodo di tempo può condurre all'incapacità di sostenere un'adeguata risposta immunitaria. In molte infezioni croniche virali, compresa quella da HIV, la viremia persistente è associata a "esaurimento funzionale" e apoptosi dei linfociti T virus-specifici. È stato dimostrato che questo fenomeno potrebbe essere mediato, almeno in parte, dal legame tra PD-1, espresso dalla maggior parte dei linfociti T virus-specifici, e i suoi ligandi (PD-L1 e PD-L2), presenti sulle cellule presentanti l'antigene e le cellule epiteliali, che causa la morte o l'anergia del linfocita T (vedi oltre). Ancora, la capacità del sistema immunitario di rispondere a un ampio spettro di antigeni può essere compromessa se le cellule immunocompetenti sono mantenute in uno stato di attivazione cronica. Inoltre, l'attivazione del sistema immunitario può favorire l'eliminazione delle cellule attraverso la morte cellulare programmata (apoptosi; vedi oltre) o attraverso la secrezione di certe citochine che possono indurre l'espressione dell'HIV (vedi oltre).

Gli effetti sfavorevoli dell'attivazione immunitaria cronica sulla progressione della malattia da HIV sono ben caratterizzati. Come nella maggior parte delle condizioni di esposizione persistente all'antigene, l'ospite deve mantenere un'attivazione sufficiente della risposta specifica all'antigene (HIV), ma deve anche prevenire un'attivazione eccessiva e il potenziale danno tissutale immuno-mediato. Alcuni studi suggeriscono che, in un contesto di malattia da HIV avanzata, i normali meccanismi immunosoppressivi che agiscono per limitare l'attivazione iperimmune, soprattutto i linfociti T-regolatori (T-regs) CD4+, FoxP3+, CD25+, possono essere malfunzionanti o depleti.

Apoptosi L'*apoptosi* è una forma di morte cellulare programmata che è un normale meccanismo per l'eliminazione di cellule superflue nell'organogenesi, come anche nella proliferazione cellulare che avviene durante una normale risposta immunitaria (vedi Cap. 308). L'apoptosi è strettamente dipendente dal livello di attivazione delle cellule e l'attivazione cellulare aberrante associata all'infezione da HIV (vedi sopra) è correlata a un alto grado di apoptosi. Si ipotizza che, durante l'infezione da HIV, segnali di attivazione sequenziali indirizzati alle cellule T CD4+ inducano apoptosi. Il legame tra varie molecole di CD4 (*cross-linking*) da parte della gp120 o dei complessi gp120/anti-gp120 fornisce il primo dei due segnali necessari per l'apoptosi. Il secondo segnale, che si suppone conduca alla morte cellulare, è inviato dall'antigene attraverso il recettore della cellula T. Secondo questa ipotesi, l'infezione diretta delle cellule T CD4+ non è necessaria perché avvenga il processo apoptotico, sebbene sia stato dimostrato che alterazioni nell'attività della tirosina chinasi delle cellule infettate da HIV possono indurre l'apoptosi della cellula. L'HIV può innescare entrambe le vie di apoptosi, sia quella Fas-dipendente sia quella Fas-indipendente. I meccanismi implicati in questo processo comprendono *up-regulation* di Fas e di Fas-ligando, *up-regulation* di caspasi-1 e caspasi-8, *down-regulation* della proteina anti-apoptotica bcl-2 e attivazione di kinasi ciclina-dipendenti. Alcuni prodotti dei geni virali, quali env, tat e vpr, sono stati associati a un aumento della sensibilità ai fenomeni di apoptosi della cellula. Numerosi studi, inclusi quelli sul tessuto linfoide, hanno dimostrato che il tasso di apoptosi è elevato nell'infezione da HIV e che il processo avviene in cellule "spettatrici" quali cellule T CD8+ e cellule B, oltre che cellule T CD4+. L'intensità dell'apoptosi è correlata allo stato generale di attivazione del sistema immunitario e non allo stadio della malattia o alla carica virale. È probabile che l'apoptosi delle cellule immunocompetenti contribuisca alle alterazioni immunitarie nella malattia da HIV; comunque, questo rappresenta probabilmente un meccanismo aspecifico che riflette soltanto lo stato di aberrante attivazione del sistema immunitario.

Fenomeni autoimmuni I fenomeni autoimmuni, che sono comuni negli individui con infezione da HIV, riflettono almeno in parte la cronica attivazione del sistema immunitario, come pure il mimetismo molecolare delle componenti virali. Benché questi fenomeni avvengano solitamente in assenza di malattie autoimmuni, è stato descritto un ampio spettro di manifestazioni cliniche che possono essere associate all'autoimmunità (vedi oltre). I fenomeni autoimmuni comprendono gli anticorpi diretti contro i linfociti e, meno comunemente, contro le piastrine e i neutrofili. Gli anticorpi antipiastrine hanno una qualche importanza clinica, poiché possono contribuire alla trombocitopenia della malattia da HIV (vedi oltre). Sono stati osservati anticorpi diretti contro componenti citoplasmatiche e nucleari, come anticorpi anti-cardiolipina; molecole CD4; molecole CD43, C1Q-A; regioni variabili delle catene α, β e γ del recettore della cellula T; Fas; collagene denaturato; e IL-2. Inoltre, sono stati descritti anticorpi contro varie proteine sieriche, comprese albumina, immunoglobuline e tireoglobulina. Vi è una reattività antigenica crociata tra le proteine virali (gp120 e gp41) e i determinanti dell'MHC di classe II, e sono stati segnalati anticorpi anti-MHC di classe II. Attraverso meccanismi di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) questi anticorpi potrebbero condurre all'eliminazione delle cellule con MHC di classe II in membrana (vedi Cap. 308). Inoltre, esistono regioni di omologia tra le glicoproteine di superficie di HIV e IL-2 e molecole MHC di classe I. Con la diffusione della terapia antiretrovirale efficace, una *sindrome infiammatoria da immuno-ricostituzione* (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) è diventata sempre più comune. IRIS è un fenomeno simil-autoimmunitario, caratterizzato da un deterioramento paradosso delle condizioni cliniche, e generalmente è localizzato a un particolare organo, in individui in cui la terapia antiretrovirale sia stata iniziata recentemente. È associata a una riduzione della carica virale e a un recupero almeno parziale dell'immunocompetenza, di solito caratterizzata da un incremento della conta dei linfociti T CD4+. Si ritiene che la sua immunopatogenesi sia legata a un aumento della risposta immunitaria contro la presenza di residui antigenici che sono solitamente microbici ed è comunemente osservata in corso di sottostanti micobatteriosi tubercolari e criptococcosi. Tale sindrome è discussa in dettaglio più avanti.

"NETWORK" DELLE CITOCHINE NELLA PATOGENESI DELLA MALATTIA DA HIV

Il sistema immunitario è regolato omeostaticamente da un complesso sistema di citochine immunoregolatrici, che sono pleiotropiche e ridondanti e operano in maniera autocrina e paracrina. Esse sono espresse continuamente, anche durante periodi di apparente quiescenza del sistema immunitario. A seguito di una perturbazione del sistema immunitario da parte di una stimolazione antigenica, l'espressione di citochine aumenta in vari gradi (vedi Cap. 308). Si è dimostrato che le citochine, che sono importanti componenti di questo sistema di immunoregolazione, hanno un importante ruolo anche nella regolazione dell'espressione dell'HIV in vitro. Una potente modulazione dell'espressione da HIV è stata dimostrata sia attraverso la manipolazione delle citochine endogene, sia aggiungendo citochine esogene alla coltura. Le citochine che inducono l'espressione dell'HIV in uno o più di questi sistemi comprendono IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, TNFα e TNFβ, M-CSF e GM-CSF. Tra queste citochine, le più potenti induttrici dell'espressione dell'HIV sono le *citochine proinfiammatorie* TNFα, IL-1β e IL-6. Gli interferoni (IFN) α e β sopprimono la replicazione dell'HIV, mentre il fattore di crescita trasformante (*transforming growth factor*, TGF) β, l'IL-4, l'IL-10 e l'IFNγ possono sia indurre che sopprimere l'espressione dell'HIV, a seconda del sistema considerato. Le *chemochine-CC* RANTES (CCL5), la proteina infiammatoria macrofagica (MIP) -1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4) (vedi Cap. 308) inibiscono l'infezione e la diffusione di ceppi di HIV-1 R5, mentre il *fattore derivato dalle cellule stromali* (*stromal cell-derived factor*, SDF) 1 inibisce l'infezione e la diffusione dei ceppi X4 (vedi oltre). È stato dimostrato che le α-difensine, appartenenti alla famiglia delle citochine, sono in grado di inibire ceppi di virus appartenenti alle famiglie R5 e X4 tropici; inoltre, altri fattori solubili, non ancora del tutto identificati, sembrano essere in grado di sopprimere la replicazione virale.

I meccanismi molecolari di regolazione dell'HIV sono meglio conosciuti per il TNFα, che attiva le proteine NF-κB che funzionano da attivatori trascrizionali dell'espressione del virus. L'effetto inducente di IL-1β su HIV è ritenuto avvenire a livello della trascrizione virale in maniera indipendente da NF-κB. IL-6, GM-CSF e IFNγ regolano l'espressione di HIV soprattutto attraverso meccanismi post-trascrizionali. Elevati livelli di TNFα e IL-6 sono stati dimostrati nel plasma e nel liquido cefalorachidiano, e un'aumentata espressione di TNFα, IL-1β, IFNγ e IL-6 è stata dimostrata nei linfonodi di individui HIV-infetti. I meccanismi attraverso cui le chemochine CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4) inibiscono l'infezione da parte dei ceppi R5 di HIV, o mediante i quali SDF-1 blocca i ceppi X4 di HIV, coinvolgono il blocco del legame del virus ai suoi co-recettori, rispettivamente il recettore della chemochina-CC CCR5 e il recettore della chemochina-CXC CXCR4 (vedi sopra e più avanti). Tuttavia, molte chemochine-CC, comprese ma non limitate a CCL-3, -4 e -5, inducono segnali intracellulari che in realtà favoriscono l'infezione da ceppi X4 del virus, a livello sia di ingresso sia dopo l'ingresso.

In colture di cellule mononucleate di sangue periferico e di linfonodi di individui infetti da HIV si è dimostrato, mediante il blocco delle citochine endogene che inducono l'HIV o l'aggiunta di inibitori delle citochine che sopprimono l'HIV, che la replicazione dell'HIV è strettamente controllata da citochine endogene che agiscono in maniera sia autocrina che paracrina. Certamente, il livello netto della replicazione virale in un soggetto infettato da HIV riflette almeno in parte un equilibrio tra fattori induttivi e soppressivi dell'ospite, mediati soprattutto dalle citochine.

TURNOVER DEI LINFOCITI NELL'INFEZIONE DA HIV

Il sistema immunitario dei pazienti con infezione da HIV è caratterizzato da un forte incremento del turnover dei linfociti e da un suo rapido rallentamento dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale. Studi, in vivo e in vitro, che si sono avvalsi di linee linfocitarie in fase S del ciclo cellulare, hanno dimostrato una stretta correlazione tra il grado di turnover linfocitario e i livelli di HIV-RNA nel plasma. L'aumento del turnover dei linfociti è stato osservato essere a carico sia delle cellule T CD4+, sia delle cellule T CD8+, sia dei linfociti B, e avviene non solo nel circolo periferico, ma anche nei tessuti linfoidi. Un modello matematico, costruito in base ai dati raccolti, ha consentito di valutare come il pool linfoide sia caratterizzato da sub-popolazioni di cellule, dinamicamente distinte, differentemente danneggiate dall'infezione da HIV. Una delle principali conseguenze dell'infezione da HIV sembra essere la trasformazione dei cloni cellulari da pool linfocitari quiescenti a pool di linfociti con un grado di turnover più elevato. Ne consegue, probabilmente, che a un più alto livello di turnover corrisponda un più elevato grado di mortalità. Nell'individuo adulto, il ruolo del timo nel controllo dell'omeostasi dei linfociti T e nella patogenesi dell'infezione da HIV è controverso. Sebbene alcuni dati indichino come il timo conservi un ruolo importante nel mantenimento del numero dei linfociti T e suggeriscano come l'alterazione della sua funzionalità sia responsabile del declino del numero dei linfociti CD4+, ben evidente durante l'infezione da HIV, altri studi hanno concluso che il timo svolge un ruolo minore nella patogenesi dell'infezione. Tra i dati che avvalorano un ruolo importante del timo vi sono quelli che dimostrano un incremento del livello dei TREC (*T cell receptor excision circle*) che segue immediatamente l'inizio della terapia antiretrovirale. I TREC sono un prodotto della crescita dei linfociti T e rappresentano un frammento di DNA episomiale che viene escisso durante il riarrangiamento del gene che codifica per il recettore del linfocita T (vedi Cap. 308). Il livello dei TREC è, quindi, l'espressione dell'equilibrio tra il cambiamento della produttività del timo e il turnover periferico dei linfociti T. Un incremento della funzionalità timica e/o una riduzione del turnover periferico dei linfociti T esiterà nell'incremento del livello dei TREC. Sebbene sia evidente che il livello dei TREC aumenta in seguito all'inizio della terapia antiretrovirale, non è chiaro se questo aumento dipenda da un incremento della produttività timica o da una riduzione del turnover periferico dei linfociti T.

RUOLO DEI CO-RECETTORI NELLA PATOGENESI CELLULARE DELL'HIV

Come già detto sopra, ceppi differenti di HIV-1 utilizzano due co-recettori maggiori, accanto al CD4, per legarsi alle cellule bersaglio, fondersi con esse ed entrarvi; questi co-recettori sono CCR5 e CXCR4, che rappresentano i recettori per alcune chemochine endogene. I ceppi di HIV che utilizzano CCR5 come co-recettore sono indicati come *virus R5*. I ceppi di HIV che utilizzano CXCR4 sono indicati come *virus X4*. Parecchi ceppi virali presentano un *duplice tropismo* in quanto utilizzano entrambi i co-recettori CCR5 e CXCR4; questi sono indicati come *virus R5X4*.

Le chemochine, ligandi naturali per i maggiori co-recettori dell'HIV, possono in effetti bloccare prontamente l'ingresso del virus. Per esempio, le CC-chemochine RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4), che rappresentano i ligandi naturali di CCR5, bloccano l'ingresso dei virus R5, mentre SDF-1, il ligando naturale di CXCR4, blocca l'ingresso dei virus X4. Il meccanismo di inibizione dell'entrata del virus nella cellula bersaglio è un'inibizione sterica del legame e non dipende dall'inibizione della trasduzione del segnale (Fig. 182-23).

Il virus "infettante" è quasi invariabilmente un virus R5, che predomina durante le fasi iniziali della malattia da HIV. In circa il 40% dei soggetti infettati dall'HIV si verifica una transizione verso una predominanza di virus X4, la quale è associata a una progressione relativamente rapida della malattia. Tuttavia, almeno nel 60% degli individui infettati, la malattia progredisce, pur mantenendo una predominanza di virus R5. È importante sottolineare che i virus del sottotipo C, a differenza degli altri sottotipi, non cambiano quasi mai tropismo da CCR5 a CXCR4; le ragioni di questa differenza non sono state chiarite. Altri membri della famiglia dei recettori per le chemochine possono fungere da co-recettori per l'ingresso di HIV e SIV, ma molto più di rado rispetto a CCR5 e CXCR4; essi includono CCR3, BOB/GPR15, CXCR6 (Bonzo/STRL33/TYMSTR), CCR2, CCR8, CX_3CR1 (V28) e GPR1.

Il motivo del tropismo di differenti glicoproteine di superficie, sia per CCR5 sia per CXCR4, è connesso all'abilità dell'envelope virale, compresa la terza regione variabile (V3 ansa) della gp120, di interagire con questi co-recettori. In questo senso, il legame di gp120 al CD4 induce un cambio conformazionale in gp120 che aumenta la sua affinità per CCR5 (vedi oltre). Infine, i virus R5 sono più efficienti nell'infettare i monociti/macrofagi e le cellule della microglia cerebrale (vedi oltre, "Neuropatogenesi").

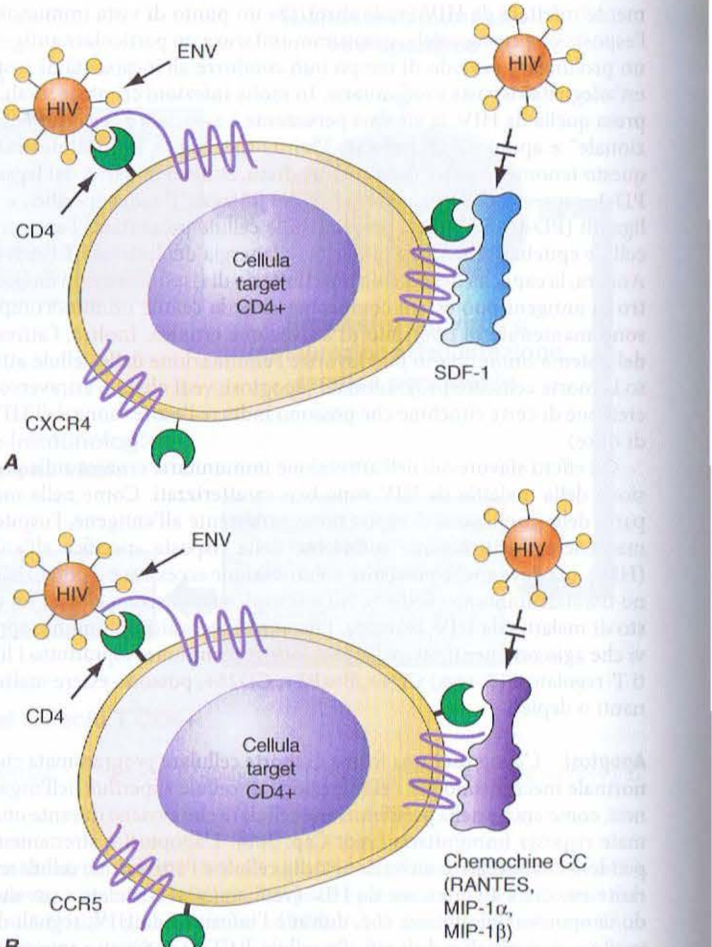


FIGURA 182-23 Modello per il ruolo dei co-recettori CXCR4 e CCR5 nello stabilire un efficiente legame e nel penetrare rispettivamente nelle cellule bersaglio X4 (***A***) e R5 (***B***) dell'HIV-1. Il blocco di questo evento iniziale nel ciclo cellulare virale si può ottenere mediante l'inibizione del legame del co-recettore al ligando normale del recettore in questione. Il ligando per CXCR4 è il fattore derivato dalle cellule stromali (SDF-1); i ligandi per CCR5 sono RANTES, MIP-1α e MIP-1β.

BERSAGLI CELLULARI DELL'HIV

Benché i linfociti T CD4+ e le cellule CD4+ della linea monocitaria siano i principali bersagli dell'HIV, teoricamente ogni cellula che esprima la molecola CD4 insieme alle molecole co-recettoriali (vedi sopra e oltre) potrebbe essere infettata dall'HIV. È stato riportato che le cellule dendritiche circolanti esprimono bassi livelli di CD4 e, a seconda del loro stadio di maturazione, possono essere infettate dall'HIV (vedi oltre). Le cellule di Langerhans dell'epidermide esprimono CD4 e vengono infettate dall'HIV in vivo. È stato dimostrato che l'HIV è in grado di infettare, anche in vitro, un ampio spettro di cellule e linee cellulari che esprimono bassi livelli di CD4, o in cui non sia dimostrabile CD4, o in cui sia presente solo l'mRNA del CD4; tra queste vi sono le cellule dendritiche follicolari, i megacariociti, gli eosinofili, gli astrociti, gli oligodendrociti, le cellule della microglia, le cellule T CD8+, le cellule B, le cellule natural killer e una varietà di cellule organo-specifiche. Poiché le uniche cellule per le quali sia stata inequivocabilmente dimostrata la possibilità di essere infettate dall'HIV e permettere la replicazione del virus sono i linfociti T CD4+ e le cellule della linea monocito/macrofagica, l'importanza dell'infezione in vitro degli altri tipi cellulari è oggetto di discussione.

La dimostrazione che i precursori timici (che si riteneva fossero negativi per CD3, CD4 e CD8) esprimono bassi livelli di CD4 (e possono quindi venire infettati dall'HIV in vitro) riveste una certa importanza clinica; inoltre, le cellule epiteliali del timo umano, se trapiantate in topi immunodeficienti, possono essere infettate dall'HIV tramite diretta inoculazione del virus nel timo. Dal momento che queste cellule ricoprono un ruolo centrale nei processi di produzione delle cellule T CD4+, è possibile che l'infezione e la distruzione delle cellule epiteliali timiche possano contribuire almeno parzialmente all'alterazione del normale rifornimento di cellule T CD4+ anche in quei pazienti nei quali la terapia antiretrovirale abbia soppresso la replicazione del virus al di sotto di livelli rilevabili (<50 copie di HIV-RNA

per millilitro; vedi oltre). È stato anche dimostrato che, in pazienti allo stadio avanzato della malattia, i progenitori midollari CD34+ possono essere infettati in vivo; è verosimile che queste cellule esprimano bassi livelli di CD4 e pertanto non è necessario invocare un meccanismo CD4-indipendente per spiegare la loro infezione.

ANOMALIE DELLE CELLULE MONONUCLEATE

Linfociti T CD4+ Lo spettro delle anomalie dei linfociti (cellule T) nell'infezione avanzata da HIV è vasto. I difetti sono sia quantitativi che qualitativi e coinvolgono praticamente ogni braccio del sistema immunitario (vedi oltre), sottolineando come l'integrità del sistema stesso dipenda in modo cruciale dalla funzione delle cellule T CD4+ (*inducer/helper*). Quasi tutti i difetti immunitari nella malattia avanzata da HIV possono essere alla fine spiegati dalla deplezione quantitativa delle cellule T CD4+. La disfunzione delle cellule T CD4+ (vedi oltre) può essere tuttavia dimostrata nelle fasi precoci dell'infezione, anche quando il numero delle cellule T CD4+ è diminuito, ma è ancora nell'ambito della norma. Il grado e lo spettro delle disfunzioni aumentano con il progredire della malattia. Una delle prime anomalie a essere identificata è un difetto nella risposta ad antigeni di richiamo, come il tossoide del tetano e l'influenza, quando ancora le cellule mononucleate possono rispondere normalmente alla stimolazione mitogenica. Infatti, il deficit di cellule memoria centrali è un componente critico dell'immunopatogenesi dell'HIV. La perdita progressiva di linfociti T CD4+ antigene-specifici ha importanti implicazioni per il controllo dell'infezione da HIV. In questo senso, c'è una correlazione tra il mantenimento di una risposta proliferativa HIV-specifica dei linfociti T CD4+ e un miglior controllo dell'infezione. È stato evidenziato che praticamente ogni funzione della cellula T può essere anomala in qualche stadio dell'infezione da HIV. Queste anomalie includono difetti nell'efficiente processo di clonazione e formazione di colonie di cellule T, ridotta espressione di recettori dell'IL-2, difettosa produzione di IL-2, ridotta espressione del recettore di IL-7 (CD127) e diminuita produzione di IFNγ in risposta agli antigeni. La quota di cellule T CD4+ che esprimono il CD28, che è la principale molecola co-stimolatrice necessaria per la normale attivazione delle cellule T, è ridotta durante l'infezione da HIV. Cellule che hanno perso la capacità di esprimere il CD28 non rispondono ai segnali di attivazione e possono esprimere marcatori di attivazione terminale quali HLA-DR, CD38 e CD45RO. Cellule T CD4+, provenienti da soggetti HIV-positivi, esprimono livelli abnormemente bassi di CD40 ligando, il che può spiegare la disregolazione delle funzioni B-cellulari osservata nella malattia da HIV. Come detto sopra (vedi "Ruolo dell'attivazione cellulare e patogenesi della malattia da HIV"), un sottogruppo di linfociti T CD4+, denominato *cellule T regolatorie*, o T-reg, può essere coinvolto nell'attenuazione dell'attivazione immunitaria aberrante che promuove la replicazione di HIV. La presenza di queste cellule T-reg correla con più basse cariche virali e più alti rapporti CD4+/CD8+. Una perdita di questa proprietà dei T-reg con l'avanzamento della malattia può essere nociva per il controllo della replicazione virale.

È difficile spiegare completamente la profonda immunodeficienza presente negli individui infetti da HIV solamente sulla base dell'infezione diretta e della deplezione quantitativa delle cellule T CD4+. Questo è particolarmente vero durante gli stadi precoci della malattia da HIV, quando il numero di cellule T CD4+ può essere di poco sotto la norma. Comunque, è probabile che le disfunzioni delle cellule T CD4+ siano il risultato della combinazione della deplezione delle cellule dovuta all'infezione diretta e di numerosi effetti indiretti, ma correlati al virus, sulle cellule (Tab. 182-3). Infatti, è stato dimostrato che i pazienti con alti livelli di viremia plasmatica presentano una varietà di piccole anomalie della funzione dei linfociti T CD4+ che coinvolgono, soprattutto, alterazioni nei meccanismi di trasduzione del segnale. Tali variazioni potrebbero essere dovute o allo stato di attivazione anomala, indotta dalla cascata di citochine presente nei pazienti viremici, o all'effetto citopatico virale diretto. A tale riguardo, alcune di queste anomalie sono state riprodotte esponendo le cellule CD4+ di individui sani alle proteine oligomeriche dell'envelope di HIV in vitro (vedi oltre).

TABELLA 182-3 MECCANISMI DI ALTERAZIONE FUNZIONALE E DI DEPLEZIONE DEI LINFOCITI T CD4+

Meccanismi diretti	Meccanismi indiretti
Perdita dell'integrità della membrana plasmatica dovuta al "budding" virale	Eventi aberranti di traduzione del segnale intracellulare
Accumulo di DNA virale non integrato	Autoimmunità
Interferenza con la processazione dell'RNA cellulare	Uccisione di cellule non infettate, ma ricoperte di antigeni virali
Eventi di autofusione intracellulare gp120-CD4	Apoptosi
Formazione di sincizi	Inibizione della linfopoiesi
	Eliminazione delle cellule infettate da HIV mediante risposte immunitarie virus-specifiche

Sono state chiaramente dimostrate in vitro l'uccisione delle cellule singole e la formazione di sincizi tra cellule infette e non infette, benché il preciso meccanismo della morte cellulare in vivo non sia stato determinato. L'effetto citopatico in una cellula infetta in vitro può essere causato da numerosi meccanismi: copiosa gemmazione di virioni dalla superficie cellulare con successiva distruzione dell'integrità della membrana cellulare; interferenza con la processazione dell'RNA cellulare o accumulo di alti livelli di molecole di RNA eterodisperse; distruzione della sintesi proteica cellulare a causa degli elevati livelli di RNA virale; accumulo di alti livelli di DNA virale non integrato nel citoplasma cellulare; induzione di aberrazioni nella fosforilazione delle tirosine; interazione tra la gp120 dell'HIV e il CD4 nella cellula. Le differenze tra i vari ceppi nell'uccisione delle singole cellule sono determinate soprattutto dalle sequenze della gp120, il che dimostra l'importanza dell'envelope virale in questo processo. La risposta immunitaria umorale e cellulare all'HIV può contribuire a instaurare una protezione nei confronti del virus, eliminando sia le cellule infette che il virus stesso (vedi oltre); tuttavia, dal momento che i principali bersagli dell'infezione da HIV sono soprattutto le cellule immunocompetenti, queste risposte potrebbero anch'esse contribuire ad alterazioni funzionali del sistema immunitario, sia distruggendo le cellule veramente infette che altre cellule vicine che si trovano in contiguità con quelle infette (spettatori innocenti o *innocent bystander*). Le proteine virali solubili, soprattutto la gp120, hanno la capacità di legarsi con alta affinità alle molecole CD4 delle cellule T non infette e dei monociti; inoltre, il virus e/o le proteine virali possono legarsi alle cellule dendritiche o alle cellule dendritiche follicolari; gli anticorpi specifici per l'HIV possono riconoscere queste molecole adese alle cellule e contribuire potenzialmente all'eliminazione delle cellule stesse mediante un processo di ADCC.

Alcuni determinanti non polimorfici di prodotti del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II condividono una analogia strutturale con le proteine gp120 e gp41 dell'HIV e tale analogia può causare la formazione di autoanticorpi contro determinanti dell'MHC autologhi; in effetti, sieri di soggetti infettati da HIV (vedi sopra), contengono anticorpi anti-HLA-DR che potrebbero contribuire all'eliminazione delle cellule che esprimono HLA-DR mediante ADCC; è stato inoltre ipotizzato che questi anticorpi possano inibire certe funzioni delle cellule T che coinvolgono le molecole HLA-DR.

Le glicoproteine dell'envelope virale gp120 e gp160 presentano un'alta affinità di legame per il CD4 così come per molteplici recettori per le chemochine (vedi sopra). I segnali intracellulari trasmessi dalla gp120 tramite CD4 e CCR5/CXCR4 sono stati associati a numerosi processi immunopatogenetici, inclusi anergia, apoptosi e anomalie nella circolazione cellulare. I meccanismi molecolari responsabili per queste anomalie comprendono la disregolazione della via del fosfoinositolo, iniziata dal recettore dei linfociti T (*T cell receptor*, TCR), l'attivazione di p56lck, la fosforilazione delle chinasi per l'adesione, l'attivazione delle MAP chinasi e della via di ras e la sottoespressione delle molecole co-stimolatrici CD40 ligando e CD80.

Infine, l'inesorabile declino del numero dei linfociti T CD4+, che si osserva nella maggior parte degli individui con infezione da HIV, può esser dovuto, in parte, all'incapacità del sistema immunitario di rigenerare efficientemente i linfociti T CD4+ in rapido turnover, tanto da compensare la quota di linfociti T distrutti sia a causa dell'effetto citopatico mediato dal virus, sia a causa dei meccanismi naturali di ricambio cellulare. Almeno due meccanismi principali possono contribuire all'incapacità del pool delle cellule T CD4+ di ricostituirsi adeguatamente nel corso dell'infezione da HIV. Il primo è la distruzione dei precursori linfoidi, incluse le cellule progenitrici timiche e midollari (vedi sopra); il secondo è la graduale distruzione del microambiente del tessuto linfoide, che è necessario per un'efficiente rigenerazione delle cellule immuno-competenti (vedi sopra).

Linfociti T CD8+ Una linfocitosi relativa delle cellule T CD8+ è tipicamente associata ad alti livelli di viremia plasmatica e può riflettere, in parte, l'espansione di cloni CTL CD8+ specifici per l'HIV. Durante gli stadi tardivi dell'infezione, tuttavia, vi è una significativa riduzione del numero di cellule T CD8+, nonostante la presenza di alti livelli di viremia plasmatica. È stato dimostrato che le cellule CTL CD8+ specifiche per l'HIV sono presenti durante gli stadi precoci della malattia (vedi oltre). L'emergere di ceppi virali mutanti, inoltre, permette al virus di eludere la difesa CD8+ specifica per HIV. Comunque, con il progredire della malattia questa capacità funzionale specifica può diminuire gradualmente e può essere perduta definitivamente. La causa della perdita della proprietà citolitica non è chiara. È stato dimostrato che, durante le progressione della malattia, le cellule T

CD8+ assumono un fenotipo anomalo caratterizzato dall'espressione dei marcatori di attivazione come HLA-DR e CD38 con l'assenza dell'espressione dei recettori dell'IL-2 (CD25), perdita della capacità di formare cloni e ridotta espressione del recettore de IL-7 (CD127). A questo proposito, è stato riportato che gli individui con malattia stabile a lungo termine si distinguono da coloro che mostrano una progressione clinica per la capacità di mantenere un fenotipo di linfociti T CD8+ con elevate capacità di proliferazione, evidenziabile con l'aumento dell'espressione delle perforine. È stato dimostrato che il fenotipo delle cellule T CD8+ negli individui infetti da HIV può assumere un significato prognostico. Gli individui le cui cellule T CD8+ sviluppano un fenotipo HLA-DR+/CD38– dopo la sieroconversione presentano una stabilizzazione del livello dei linfociti T CD4+, mentre coloro le cui cellule T CD8+ sviluppano un fenotipo HLA-DR+/CD38+ hanno un decorso più aggressivo e una prognosi peggiore. Oltre ai difetti nei CTL specifici per HIV, sono stati dimostrati difetti funzionali in altri CTL-MHC ristretti, come in quelli diretti contro il virus dell'influenza e il citomegalovirus. I linfociti T CD8+ secernono molteplici fattori solubili capaci di inibire la replicazione di HIV tra cui le CC-chemochine, le RANTES, le MIP-1α (CCL3) e le MIP-1β (CCL4), così come molti altri fattori poco identificati (vedi sopra). La presenza di alti livelli di viremia plasmatica in vivo, così come l'esposizione in vitro dei linfociti T CD8+ all'envelope di HIV, si associano a un enorme numero di anomalie cellulari e a numerose anomalie funzionali cellulari. Infine, poiché l'integrità della funzione dei linfociti T CD8+ dipende in parte dall'adeguatezza del segnale di induzione dei linfociti T CD4+, il difetto della funzione dei CTL CD8+ è, probabilmente, conseguente alla perdita quantitativa dei linfociti T CD4+ e delle loro anomalie qualitative. Infine, come già menzionato, alcune molecole regolatorie negative sulla superficie cellulare, come CTLA-4 e PD-1, sono up-regolate sui linfociti T attivati e il legame di queste molecole con i loro ligandi può giocare un ruolo nell'esaurimento e nella morte dei linfociti T CD8+ specifici per l'HIV.

Linfociti B I linfociti B (cellule B) dei soggetti con infezione da HIV presentano un anomalo stato di attivazione, che è palesato da proliferazione spontanea, secrezione di immunoglobuline e aumentata secrezione spontanea di TNFα e IL-6. Inoltre, i linfociti B di pazienti viremici con infezione HIV mostrano una ridotta capacità di montare una risposta proliferativa e di sviluppare il legame con i recettori per l'antigene delle cellule B (IgM di superficie), ma allo stesso tempo sono in grado di creare una marcata differenziazione in risposta a stimoli differenti. Le cellule B di individui con infezione da HIV, inoltre, manifestano in vitro un aumento della trasformazione spontanea in presenza del virus di Epstein-Barr (EBV), probabilmente da attribuire alla difettosa sorveglianza delle cellule T. La controparte in vivo di questo fenomeno è un aumento nell'incidenza di linfomi a cellule B EBV-correlati nei soggetti infetti da HIV. Le cellule B non trasformate non possono essere infettate dall'HIV; tuttavia, l'HIV o i suoi prodotti possono attivare direttamente le cellule B; è stato riportato che porzioni della proteina dell'envelope gp41 inducono attivazione policlonale delle cellule B. Inoltre, è stato descritto che prodotti dei geni VH_3 sulla superficie delle cellule B possono servire da recettori per l'HIV. I linfociti B di pazienti HIV con alti livelli viremici legano i virioni sulla loro superficie attraverso i recettori del complemento CD21. È probabile che l'attivazione in vivo delle cellule B da parte di virus capaci o meno di replicazione o di prodotti virali durante lo stadio viremico spieghi, almeno in parte, l'attivazione spontanea di queste cellule notata ex vivo. Le sottopopolazioni di cellule B di individui infetti da HIV vanno incontro a numerosi cambiamenti durante il decorso della malattia, inclusi il progressivo logoramento del pool delle cellule B memoria; la comparsa di cellule B mature attivate (definite dalla ridotta espressione di CD21, dall'aumentata espressione di marker di attivazione, dall'aumentata secrezione di immunoglobuline e dall'aumentata suscettibilità all'apoptosi Fas-mediata); e la comparsa di cellule B immature associate a riduzione dei linfociti T CD4+. Le interazioni tra linfociti B e linfociti T CD4+ affini sono anormali nei pazienti HIV-positivi viremici, poiché i linfociti B rispondono poco all'attivazione dei linfociti T CD4+ e i linfociti T CD4+ ricevono segnali co-stimolatori inadeguati dai linfociti B attivati. In vivo, l'attività anomala delle cellule B conduce a ipergammaglobulinemia, con presenza di immunocomplessi circolanti e di autoanticorpi (vedi sopra). Gli individui con infezione da HIV rispondono scarsamente alle immunizzazioni primarie e secondarie con antigeni proteici e polisaccaridici. Usando il vaccino dell'influenza è stato dimostrato che vi è un deficit dei linfociti B memoria nei soggetti HIV-infetti, soprattutto in quelli con elevati livelli di viremia HIV. Considerati tutti insieme, questi difetti dei linfociti B sono probabilmente responsabili in parte dell'aumento di alcune infezioni batteriche osservato negli adulti con malattia da HIV avanzata, così come dell'importante ruolo delle infezioni batteriche nella morbilità e mortalità dei bambini HIV-infetti, che non riescono a montare un'adeguata risposta umorale contro i comuni patogeni batterici. Il numero assoluto di linfociti B circolanti può essere basso nell'infezione da HIV: questo fenomeno probabilmente riflette l'incremento dell'apoptosi indotta dall'attivazione e una ridistribuzione delle cellule al di fuori dal circolo ematico e nel tessuto linfoide – fenomeni che sono associati con la replicazione virale in atto.

Monociti/macrofagi Il numero dei monociti circolanti è generalmente normale negli individui con infezione da HIV. I monociti esprimono sulla loro superficie la molecola CD4 e diversi co-recettori per l'HIV, quali CCR5, CXCR4 e CCR3, e quindi sono bersagli dell'infezione da HIV. Degno di nota è il fatto che il grado di citopaticità dell'HIV per cellule della linea monocitica è basso e l'HIV può replicarsi abbondantemente nelle cellule monocitiche con scarso effetto citopatico. Quindi, le cellule della linea monocitica possono svolgere un ruolo nella disseminazione dell'HIV nell'organismo e possono servire da serbatoio dell'infezione da HIV, rappresentando pertanto un ostacolo all'eradicazione dell'HIV da parte di farmaci antiretrovirali. In vivo, è difficile dimostrare l'infezione dei monociti circolanti; tuttavia, l'infezione dei macrofagi tissutali e delle cellule appartenenti alla linea macrofagica nel cervello (macrofagi infiltranti o cellule della microglia) e nel polmone (macrofagi alveolari polmonari) può essere facilmente dimostrata. I macrofagi tissutali rappresentano un'importante fonte di HIV durante la risposta infiammatoria associata alle infezioni opportunistiche. L'infezione dei precursori dei monociti nel midollo osseo può essere direttamente o indirettamente responsabile di alcune anomalie ematologiche riscontrate negli individui con infezione da HIV. Nei soggetti sieropositivi per l'HIV sono state riportate numerose anomalie dei monociti circolanti, tra cui: diminuita secrezione di IL-1 e IL-12; aumentata secrezione di IL-10; difetti nella presentazione dell'antigene e nell'induzione di risposte delle cellule T dovuti a ridotta espressione di molecole MHC di classe II; anomalie della funzionalità del recettore Fc, nella clearance mediata dal recettore per il C3, nelle risposte del *burst* ossidativo e in alcune funzioni citotossiche quali l'ADCC, verosimilmente correlate ai bassi livelli di espressione dei recettori per il frammento Fc e per il complemento. L'esposizione dei monociti a proteine virali quali gp120 e Tat, così come a certe citochine, può causare un'attivazione anomala, il che può avere un ruolo nella disfunzione cellulare (vedi sopra).

Cellule dendritiche e di Langherans Le cellule dendritiche rivestono un ruolo importante nell'instaurazione dell'infezione in virtù della loro capacità di legare HIV ai recettori di tipo C per la leptina, in particolare al DC-SIGN (vedi sopra). In tal modo il virus viene presentato più efficientemente al linfocita T CD4+ che, conseguentemente, viene infettato; il complesso tra cellule T CD4+ e cellule dendritiche rappresenta un ottimo microambiente per la replicazione virale. Vi è stato un forte disaccordo riguardo all'infettività dell'HIV e quindi sulla deplezione e la disfunzione delle stesse cellule dendritiche. In rapporto al loro stato di maturazione, le cellule dendritiche esprimono livelli variabili di CD4 e di vari recettori delle chemochine. A questo proposito risulta che la capacità di una cellula dendritica di divenire infetta dipende in parte dal proprio stato di maturazione. Le cellule dendritiche hanno dimostrato di essere infettabili da isolati di HIV sia R5 che X4. Le cellule dendritiche di tessuti immaturi sono state meno studiate nel loro stato nativo. Anche in quelle cellule dendritiche nelle quali l'infezione si verifica, l'efficienza e il livello di produttività dell'infezione sono abbastanza bassi rispetto a quanto si verifica per le cellule T CD4+.

Linfociti natural killer Il ruolo dei linfociti natural killer (cellule NK) è assicurare un'immunosorveglianza contro cellule infettate da virus, certe cellule tumorali e cellule allogeniche (vedi Cap. 308). Sono state osservate anomalie funzionali delle cellule NK durante tutto il decorso della malattia da HIV e la gravità di queste anomalie aumenta con la progressione della malattia. L'infezione da HIV delle cellule colpite down-regola le molecole HLA-A e -B, ma non HLA-C e -D; questo può spiegare in parte la relativa incapacità delle cellule NK di uccidere le cellule HIV-infette. La maggior parte degli studi riporta un numero normale di cellule NK; tuttavia, pazienti con elevati livelli di replicazione virale manifestano una rappresentazione anomala di sottopopolazioni di cellule NK funzionalmente difettive CD56–/CD16+. Questa sottopopolazione anomala di cellule NK manifesta un'aumentata espressione dei recettori inibitori delle cellule NK (iNKR) e una considerevole riduzione dell'espressione dei recettori di citotossicità naturale (NCR) e mostra un'attività litica marcatamente compromessa. La sovrarappresentazione di questa sottopopolazione anomala di cellule NK può spiegare in parte il deficit funzionale delle cellule NK osservato nei soggetti HIV-

infetti. Le cellule NK servono anche da importante fonte di chemochine-CC inibenti HIV. Le cellule NK isolate da soggetti sieropositivi per HIV producono in maniera costitutiva alti livelli di MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) e RANTES (CCL5). Inoltre, alti livelli di queste chemochine sono stati osservati quando le cellule NK vengono stimolate da IL-2 o IL-15 o quando si realizza un legame crociato con le cellule CD16+, nonché durante il processo di killing litico delle cellule bersaglio. I pazienti HIV con alta viremia presentano, rispetto ai pazienti aviremici, più frequentemente cellule NK con ridotta capacità di inibizione della replicazione virale in vitro, sia in termini di contatto cellulare sia in termini di inibizione virale mediata dal supernatante. Infine le interazioni tra cellule NK e cellule dendritiche sono importanti per la normale funzione immunitaria. Le cellule NK e le cellule dendritiche modulano reciprocamente la propria attivazione e maturazione. Queste interazioni sono marcatamente compromesse negli individui HIV-infetti con alti livelli di viremia plasmatica.

FATTORI GENETICI NELLA PATOGENESI DELLA MALATTIA DA HIV

Geni MHC Molti studi hanno evidenziato che gli alleli dell'MHC e altri fattori dell'ospite possono influenzare la patogenesi e il decorso della malattia da HIV. Queste includono le associazioni con la trasmissione e con il tipo di decorso clinico, come una velocità di progressione ad AIDS lenta o rapida (Tab. 182-4). Per esempio, alcuni ricercatori hanno recentemente utilizzato una strategia di associazione con l'intero genoma per identificare due gruppi di polimorfismi che agiscono indipendentemente associati con i loci B e C di HLA, che spiegavano il 15% della variazione della carica virale in individui durante il periodo asintomatico dell'infezione. Sono stati proposti numerosi meccanismi attraverso i quali le molecole codificate dall'MHC possono predisporre un individuo sia a una rapida progressione che alla mancata progressione verso l'AIDS. Questi meccanismi comprendono la possibilità di presentare certi epitopi immunodominanti dell'HIV alle cellule T-helper o ai CTL, determinando una risposta immune relativamente protettiva contro l'HIV e quindi una lenta progressione della malattia. Al contrario, alcuni alleli di classe MHC I o II potrebbero predisporre un individuo a una risposta patogenetica contro epitopi virali in alcuni tessuti, come il sistema nervoso centrale o i polmoni, oppure contro alcuni tipi cellulari infettati da HIV, come i macrofagi o le cellule dendritiche/cellule di Langerhans. Inoltre, alcuni rari alleli dell'MHC di classe I e II possono facilitare il rapido riconoscimento delle cellule infette provenienti dal partner infetto nell'infezione primaria da HIV e favorire il rigetto di queste cellule con

TABELLA 182-4 FATTORI GENETICI DELL'OSPITE CHE INFLUENZANO IL RISCHIO DI TRASMISSIONE E LA VELOCITÀ DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA VERSO L'AIDS

	Geni MHC	
	HLA di classe I[a]	**HLA di classe II**[a]
Progressione di malattia		
Rapida	**A23, A24,** *A26, A28, A29, A31, B7 supertype,* **B*08,** *B14, B21,* **B22,** *B25,* **B35,** *B37, B38,* **B53,** *B44, B49,* **C4, C7,** *C8, C16,* **omozigosi per alleli di classe I**	**DRB1*01, DRB1*03,** *DRB1*05, DRB1*11*
Lenta	*A10, A19, A*30,* **A32,** *B14, B16, B17, B18,* **B27,** *B*39, B51,* **B57,** *B58, C8,* **eterozigosi per alleli di classe I**	*DRB1*03, DRB1*13*
Trasmisione		
Aumentato rischio	*A2, B21, B35, Cw4,* **condivisione degli alleli tra fonte di HIV e ricevente**	*DRB1*05, DRB1*06, DRB1*13*
Ridotto rischio	*A2/A6802 supertype, A11, B18, B52, B57, B58, C2*	

Fattore	**Associazione**
Geni di chemochine e recettori di chemochina	
CCR5	La delezione in omozigosi delle 32 paia di basi corrispondenti al secondo loop extracellulare del recettore determina perdita dell'espressione di superficie e conseguentemente conferisce resistenza all'infezione; il difetto nella forma eterozigote sembra conferire una protezione parziale nei confronti della trasmissione e progressione della malattia. Inoltre, numerosi polimorfismi a livello di singoli nucleotidi sono stati identificati nel promotore di CCR5; assieme al polimorfismo CCR2-64I definiscono nove aplogruppi umani (da HHA a HHE, HHF*1, HHF*2, HHG*1 e HHG*2). L'omozigosi per l'aplotipo HHE è associata a un aumentato rischio di trasmissione e un accelerato tasso di progressione della malattia
CCR2	L'eterozigosi per il polimorfismo CCR2-64I è associata a una minore velocità di progressione di malattia e in uno studio questo effetto risultava essere più marcato negli afro-americani
CX3CR1	Le mutazioni 249I e 280M sono associate a una rapida progressione della malattia verso l'AIDS in una coorte franco-caucasica. Effetti contrastanti sono stati identificati in altre coorti
CCL3L1 (MIP-1αP)	Il numero di copie di *CCL3L1* ha una variabilità inter- e intrapopolazioni (range 0-10 copie per genoma diploide). Un numero di copie più basso della media trovato in una popolazione è associato a un aumentato rischio di acquisire HIV e a una più rapida velocità di progressione della malattia in AIDS
CCL5 (RANTES)	SNP nel promoter, nell'introne e nella regione 3'-terminale non tradotta possono influenzare la trascrizione e la produzione proteica e conseguentemente influenzare il rischio di acquisire HIV e la velocità di progressione della malattia. Per esempio, un aplotipo definito da due promotori SNP (-471A/-96C) è associato a un più rapido tasso di progressione di malattia negli americani europei. Tuttavia l'aplotipo -471°/-96G è presente prevalentemente nelle popolazioni dell'Asia orientale ed è stato associato a una più lenta velocità di progressione di malattia in una coorte giapponese
CCL2 (MCP-1)	L'allele *MCP-1-2578G* causa un aumento della trascrizione, della produzione di proteine e del reclutamento dei monociti. L'omozigosi per l'allele *MCP-1-2578G* è associata a un aumentato rischio di sviluppare demenza HIV-correlata e a un decorso di malattia rapido
CXCL12 (SDF-1)	L'SNP 3'A di SDF-1 nella regione 3' non tradotta è stato associato dapprima a una ridotta velocità di progressione di malattia in un'ampia coorte statunitense, ma i risultati in altre coorti suggeriscono un effetto opposto
Geni di citochine	
IL-10	Soggetti portatori dell'allele 592A del promotore del gene *IL-10* mostrano un maggior rischio di infezione da HIV e, una volta infettati, progrediscono più rapidamente di quanto non facciano gli omozigoti per il genotipo alternativo *IL-10-5'-592C/C*
IL-4	*IL-4*-589T causa livelli più elevati di produzione di IL-4 in vivo, con conseguente inibizione di *CCR5*. Tuttavia, gli effetti di questo polimorfismo sulla progressione di malattia sono contraddittori
IL-6	Una singola segnalazione ha dimostrato che il possesso del polimorfismo (-174G) del promoter di IL-6 è associato a un aumentato rischio di sviluppare il sarcoma di Kaposi in individui HIV-1 positivi
TNFα	Una singola segnalazione ha dimostrato che l'SNP *TNFα*-238A, ma non il -308A, è correlato a un maggior rischio di lipodistrofia
Altri geni	
APOBEC3G	L'allele 186R è associato a un declino dei linfociti T CD4+ e a una accelerata velocità di progressione verso l'AIDS negli afro-americani
VDR	L'omozigosi per il polimorfismo B (VDR-BB) del gene che codifica per il recettore della vitamina D è correlata a una rapida progressione verso l'AIDS
MBL2	Effetti contraddittori sono stati riportati per le varianti di MBL
Interazioni tra geni	
KIR con *HLA-B*	In assenza di *HLA-B* Bw4-80I, il *KIR3DS1* è fortemente associato a una rapida progressione verso l'AIDS. Questo effetto viene inibito in presenza di *HLA-B* Bw4-80I. Individui portatori di entrambi i geni mostrano una progressione ritardata verso l'AIDS; in assenza di *KIR3DS1*, l'*HLA-B* Bw4-80I non ha effetto sulla progressione della malattia
CCL3L1 e CCR5	In base al possesso di un basso o di un alto numero di copie di *CCL3L1* ($CCL3L1^{basso}$ o $CCL3L1^{alto}$) e di un genotipo dannoso o non dannoso di *CCR5* ($CCR5^{dan}$ o $CCR5^{nondan}$), le variazioni di questi due geni segregano in quattro gruppi di rischio genetici (GRG). Negli adulti HIV-positivi seguiti in una coorte statunitense, è stata identificata un'associazione tra un rischio basso, moderato e alto di acquisire HIV o di progredire rapidamente verso l'AIDS e morte in coloro che appartenevano, rispettivamente, ai GRG $CCL3L1^{alto}/CCR5^{nondan}$, $CCL3L1^{alto}/CCR5^{dan}$ o $CCL3L1^{basso}/CCR5^{nondan}$ e $CCL3L1^{basso}/CCR5^{dan}$

[a] Per i geni MHC, il grassetto indica gli alleli il cui effetto è stato dimostrato in coorti differenti, mentre il corsivo indica gli alleli il cui effetto è stato dimostrato in poche coorti. HH, aplotipo umano.

Fonte: Sunil K Ahuja, MD; e HA Stephens, *Trends Immunol* 26(1):41, 2005; M Carrington, SJ O'Brien, *Annu Rev Med* 54:535, 2003; Epub 2001 Dec 3; RA Kaslow et al., *J Infect Dis* 191 [Suppl 1]:S68, 2005; A Telenti, G Bleiber, *Future Virol* 1:55, 2006; con modifiche.

risposte alloreattive. Analogamente, alleli dell'MHC in comune possono condurre a una rimozione meno attiva delle cellule allogeniche infette. A questo riguardo è stato dimostrato che la condivisione di alleli nei loci HLA-B è associata a un aumentato rischio di trasmissione di HIV in coppie eterosessuali discordanti per HIV in Zambia. È stato chiaramente dimostrato che la massima eterozigosi *HLA* per i loci di classe 1 (A, B, C) è associata a un ritardato esordio di AIDS in individui HIV-infetti, mentre l'omozigosi per questi loci è associata a una più rapida progressione verso l'AIDS e la morte. Tale osservazione è probabilmente dovuta al fatto che gli individui con eterozigosi per i loci dell'HLA sono capaci di presentare una maggiore varietà di peptidi antigenici alle cellule citotossiche T CD8+, rispetto agli individui omozigoti, con maggiore probabilità di sviluppare una risposta immune efficace nei confronti di numerosi patogeni, tra cui l'HIV. Particolarmente degno di nota è il fatto che gli alleli HLA di classe I B*35 e Cw*04 sono strettamente associati a una rapida evoluzione verso l'AIDS. Altri dati hanno indicato che i geni dei trasportatori associati alla presentazione dell'antigene (*transporter antigen presentation*, TAP) svolgono un ruolo importante nella progressione clinica dell'infezione da HIV. I profili HLA che comportano particolari combinazioni di TAP e di geni MHC di classe I e II sono significativamente associati a diversi gradi di progressione verso l'AIDS. Un polimorfismo nucleotidico singolo (*single nucleotide polymorphism*, SNP) sul gene del *killer immunoglobulin-like receptor* (KIR) è frequentemente associato a una rapida progressione verso l'AIDS. Comunque, quando KIR3 DS1 SNP si associa a HLA-B Bw4-80I il fenotipo risultante ritarda la progressione verso l'AIDS, nonostante si pensi che il solo allele HLA-B non influenzi l'andamento dell'infezione da HIV. Inoltre, i portatori di KIR3 DS1/HLA-B Bw4-80I mostrano una sostanziale riduzione della viremia fin dalle prime fasi dell'infezione e una protezione contro le infezioni opportunistiche negli stadi più avanzati di malattia. Ciò suggerisce il potenziale ruolo delle cellule NK nel mantenere il set-point virologico, e indica che HLA-B Bw4-80I funge da ligando per KIR, causando la morte della cellula bersaglio. Queste interazioni intergeniche tra KIR e i geni MHC sono illustrate nella tabella 182-4.

Recettori di chemochine Il più drammatico esempio di come l'infezione da HIV e/o la sua patogenesi vengano influenzate da fattori genetici si evidenzia nei geni che codificano per il co-recettore cellulare CCR5. Sono stati descritti rari casi in cui, pur in presenza di molteplici esposizioni all'HIV attraverso rapporti sessuali ad alto rischio, il soggetto non era rimasto infetto. È stato scoperto che le cellule mononucleate del sangue di due di questi individui erano altamente resistenti all'infezione in vitro con ceppi R5 di HIV-1, ma erano facilmente infettate da ceppi X4. Le analisi genetiche hanno evidenziato che questi due soggetti avevano ereditato un difetto omozigote nel gene che codifica per CCR5, il co-recettore cellulare dei ceppi R5 di HIV-1. L'allele *CCR5* difettoso conteneva una delezione di 32 paia di basi corrispondente alla seconda ansa extracellulare del recettore (allele *Δ32*). La proteina codificata era marcatamente troncata e il recettore non era funzionale, spiegando così la refrattarietà all'infezione da ceppi R5 di HIV-1. Studi di popolazione hanno rivelato che circa l'1% della popolazione caucasica originaria dell'Europa occidentale è omozigote per questo difetto. Fino al 20% degli individui di discendenza europea sono risultati essere eterozigoti per l'allele *CCR5 Δ32*. Studi di coorte su un centinaio di campioni di DNA provenienti dall'Africa occidentale e centrale e dall'estremo oriente indicano che l'allele *CCR5 Δ32* è assente o estremamente raro in queste popolazioni. Un certo numero di studi ha dimostrato che l'allele *CCR5 Δ32* era più frequente negli individui esposti non infetti. In una coorte di 1400 individui caucasici con infezione da HIV-1 non è stato individuato alcun soggetto omozigote per la mutazione, accreditando fortemente l'ipotesi che il difetto omozigote conferisca protezione nei confronti dell'infezione. Questo dato è particolarmente importante alla luce del fatto che fra i virus che trasmettono l'infezione vi è uno sbilanciamento verso i ceppi R5 di HIV-1 (vedi sopra). Degno di nota è il fatto che sono stati identificati diversi soggetti omozigoti per il difetto *Δ32* di *CCR5*, che in realtà si infettavano con HIV. È stato rilevato che questi soggetti erano stati infettati dal ceppo X4 di HIV-1 che era associato, in alcuni casi, a un decorso accelerato della malattia. In alcuni studi, gli individui HIV-infetti che sono eterozigoti per l'allele *CCR5 Δ32* avevano una più lenta progressione di malattia. Una lenta progressione di malattia da HIV si osserva anche in individui eterozigoti per il polimorfismo *CCR2-64I*. Questo effetto associato all'allele *CCR2-64I* potrebbe essere dovuto al suo legame con gli SNP del promoter di *CCR5*, la cui influenza sulla velocità di progressione della malattia è nota e/o alla dimerizzazione di CXCR4 con il *CCR2-64I* mutato, che causa una riduzione dell'espressione di CXCR4 sulla superficie cellulare.

Numerosi SNP nel promoter di *CCR5* sono stati associati a diverse velocità di progressione di malattia. Gli SNP del promoter assieme agli alleli *CCR5 Δ32* e CCR2-V64I definiscono nove aplogruppi umani (HH) di *CCR5*, designati da HHA a HHE e HHG*1, HHG*2, HHF*1 e HHF*2 (Tab. 182-4). Alcuni studi hanno dimostrato che l'omozigosi per l'aplotipo HHE è associata a un aumentato rischio di acquisire HIV e di rapida progressione in AIDS. La combinazione di HHC con l'aplotipo HHG*2 contenente *CCR5 Δ32* è associata a una minor velocità di progressione di malattia e a un rischio ridotto di acquisire l'infezione da HIV.

Chemochine La varia distribuzione del numero di copie di *CCL3L1* e dei polimorfismi di *RANTES* fornisce alcuni esempi peculiari dell'effetto dei geni delle chemochine sulla patogenesi di HIV. Il gene *CCL3L1* codifica MIP-1αP, il più potente agonista di CCR5 e chemochina soppressiva di HIV per i ceppi R5 di HIV-1. Questo gene è presente in un numero di copie variabile tra gruppi razziali diversi e all'interno dello stesso gruppo. Gli individui con un numero di copie inferiore alla media per il loro gruppo razziale hanno mostrato sia un'aumentata suscettibilità all'infezione da HIV sia una più rapida progressione in AIDS. Quando è stata valutata l'interazione del gene con i differenti alleli di *CCR5* è stato dimostrato che gli individui con una bassa quantità di gene *CCL3L1* e di alcuni alleli *CCR5* che influenzano negativamente la progressione di malattia avevano un rischio significativamente superiore di trasmissione e una più rapida progressione di malattia. SNP sono stati identificati nel gene che codifica per CCL5 (*RANTES*), un altro potente agonista di CCR5 e una chemochina soppressiva di HIV R5. Alcuni di questi SNP correlano con un'aumentata o con una ridotta trascrizione del gene *CCL5* e si ritiene che questo sia alla base delle dimostrate associazioni con la malattia. Per esempio, l'SNP *CCL5-96G* upregola la trascrizione del gene *CCL5* ed è stato associato a una ritardata progressione verso l'AIDS in una coorte giapponese; la prevalenza di questo allele è molto bassa in altre popolazioni. Effetti opposti sono stati osservati per un SNP intronico di *CCL5* denominato In1.1C. Questo SNP è associato a una ridotta trascrizione del gene CCL5 e correla fortemente con una rapida velocità di progressione verso l'AIDS. Altri SNP che riducono la trascrizione del gene *CCL5* sono associati a una più alta frequenza di infezioni da HIV. I risultati di questi studi genotipo-fenotipo con i geni *CCL3L1* e *CCL5* confermano il ruolo centrale dei virus R5 nel determinare l'infezione da HIV.

Sono state osservate ulteriori associazioni per altre chemochine. CCL2 è una delle più potenti chemochine che attraggono e attivano i fagociti mononucleati. In uno studio su una popolazione statunitense, l'omozigosi per l'allele *CCL2 (MCP-1)* -2578G è stata associata a una riduzione del 50% del rischio di contrarre HIV-1. Tuttavia, una volta che l'infezione da HIV-1 si è stabilita, lo stesso genotipo *CCL2* è stato associato a una accelerata progressione di malattia e a un rischio aumentato di 4,5 volte di demenza associata a HIV. La presenza dell'allele *CCL2* -2578G è stata associata a un aumento dei livelli sierici di CCL2 e del reclutamento di fagociti mononucleati nei tessuti infiammati. Dato che il reclutamento dei fagociti mononucleati nel SNC e lo stato di attivazione dei fagociti mononucleati sono ritenuti avere un ruolo chiave nella demenza associata a HIV, questi studi di associazione implicano un ruolo centrale per CCL2 nella patogenesi della malattia del SNC associata a HIV.

Citochine Oltre ai recettori delle chemochine e alle chemochine, è stata dimostrata un'influenza dei polimorfismi nei geni delle citochine sulle differenze interindividuali nella suscettibilità a HIV/AIDS. Individui con un certo allele (-592A) del promoter di IL-10 presentano un aumentato rischio di infezione e, una volta infetti, progrediscono più rapidamente rispetto agli omozigoti per il genotipo alternativo. Si pensa che il meccanismo di questo effetto sia una diminuita espressione della citochina inibitoria IL-10, che faciliterebbe la replicazione di HIV. L'SNP e l'IL-4-589T aumentano la produzione di IL-4. Questo allele si associa a una più lenta progressione verso l'AIDS, presumibilmente attraverso l'inibizione dell'espressione di CCR5 dovuta a livelli più alti e maggiormente sostenuti di IL-4. Tuttavia, gli effetti di questo polimorfismo di IL-4 sulla progressione di malattia sono risultati contraddittori in studi differenti.

Altri geni Altri geni, come quelli coinvolti nell'immunità innata, nel metabolismo lipidico e nel ciclo cellulare sono stati associati a un'alterata suscettibilità all'HIV/AIDS. Per esempio, un cambio istidina-arginina in posizione 186 nel gene che codifica per APOBEC3G si osserva con maggiore frequenza in individui di razza africana ed è associato a una più rapida progressione di malattia. L'omozigosi per la forma B del recettore della vitamina D correla con una rapida progressione verso l'AIDS. Si ritiene che il meccanismo sia dovuto ai noti effetti della vitamina D sull'immuno-modulazione.

Gli effetti di alcuni geni [per esempio, *CX3CR1*, *CXCL12 (SDF-1)*, *IL-4*, *IL-6*, *TNFα* e *MBL2*] sulla patogenesi di HIV sono stati studiati in una so-

la coorte oppure sono risultati contraddittori in coorti differenti. Ciò nonostante, è sempre più condivisa l'opinione che il percorso evolutivo delle popolazioni umane abbia avuto un significativo impatto sulla differente distribuzione di alcuni geni che sono ritenuti avere un ruolo chiave nella patogenesi di HIV-1/AIDS e che questo potrebbe spiegare in parte la natura eterogenea dell'epidemiologia della pandemia da HIV.

NEUROPATOGENESI

Anche se nell'era della terapia antiretrovirale efficace vi è stata una considerevole riduzione dell'incidenza di encefalopatia da HIV tra i soggetti che hanno accesso ai farmaci, gli individui HIV-positivi possono ancora andare incontro a numerose anomalie neurologiche, dovute alle infezioni opportunistiche e alle neoplasie o all'effetto diretto dell'HIV o dei suoi prodotti (vedi oltre). A questo proposito, l'HIV è stato dimostrato nel cervello e nel liquido cerebrospinale degli individui infetti con e senza anomalie neuropsichiatriche. In vivo, nel sistema nervoso centrale le principali cellule infette sono quelle della linea macrofagica perivascolare e le cellule della microglia; i monociti che si sono già infettati nel sangue possono migrare nel cervello dove risiederanno come macrofagi, o, come macrofagi, si possono direttamente infettare all'interno del cervello. Il preciso meccanismo attraverso il quale l'HIV riesce a penetrare a livello cerebrale non è chiaro; si ipotizza che, almeno in parte, sia dovuto alla capacità dei macrofagi infettati dal virus e attivati di indurre molecole di adesione come la E-selectina e la molecola di adesione dell'endotelio-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) sull'endotelio cerebrale. Altri studi hanno dimostrato che la gp120 dell'HIV aumenta l'espressione della molecola di adesione intercellulare-1 (*intercellular adhesion molecule*-1, ICAM-1) nelle cellule gliali e che questo effetto può facilitare l'entrata delle cellule infette nel sistema nervoso centrale e promuovere la formazione di sincizi. I virus isolati dal cervello sono soprattutto del ceppo R5, rispetto al ceppo X4 (vedi sopra); a questo proposito, soggetti sieropositivi per HIV che siano eterozigoti per la delezione *CCR5-Δ32* sembrano essere relativamente protetti dallo sviluppo di encefalopatia da HIV rispetto ai soggetti che non hanno la mutazione. Sequenze differenti dell'envelope si associano all'espressione clinica dell'AIDS dementia complex (vedi oltre). Sebbene siano stati riportati rari casi di infezione di neuroni e di astrociti, non vi sono prove convincenti che cellule del cervello, diverse da quelle di derivazione monocito-macrofagica, possano essere infettate in vivo. È stato dimostrato che gli astrociti sono suscettibili all'infezione da HIV in vitro, malgrado non esprimano sulla superficie cellulare livelli rilevabili di CD4 o dei principali recettori per HIV. Nonostante questo, gli astrociti non consentono una replicazione virale attiva. Non esistono evidenze convincenti che gli oligodendrociti o i neuroni possano essere infettati da HIV (vedi oltre).

Gli individui con infezione da HIV possono presentare sia lesioni della sostanza bianca che perdita neuronale. Data la relativamente scarsa evidenza che i neuroni possano essere infettati sia in vivo che in vitro, è improbabile che l'infezione diretta di queste cellule sia responsabile della loro morte. Piuttosto si pensa che l'azione dell'HIV sui neuroni e sugli oligodendrociti coinvolga indirettamente diversi pattern di proteine virali, in particolare la gp120 e la Tat, capaci di rilasciare neurotossine endogene dai macrofagi e, in ultima ipotesi, dagli astrociti. Inoltre, è stato dimostrato che sia il prodotto del gene Nef di HIV-1, sia quello del gene Tat possono indurre chemiotassi dei leucociti, monociti compresi, nel sistema nervoso centrale. Le neurotossine possono essere secrete dai monociti per effetto dell'infezione e/o dell'attivazione. È stato riportato che i fattori neurotossici derivati dai monociti uccidono i neuroni attraverso il recettore del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Inoltre, la gp120 rilasciata dai monociti infetti potrebbe causare neurotossicità antagonizzando la funzione del neuropeptide intestinale vasoattivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), elevando i livelli intracellulari di calcio e diminuendo i livelli del fattore di crescita neuronale (*nerve growth factor*, NGF) nella corteccia cerebrale. Una varietà di citochine derivate dai monociti può contribuire direttamente o indirettamente agli effetti neurotossici nell'infezione da HIV; queste comprendono TNFα, IL-1, IL-6, TGFβ, IFNγ, fattore attivante le piastrine (*platelet-activating factor*, PAF) ed endotelina. Inoltre, tra le CC-chemochine, sono state rinvenute a elevati livelli, nel sistema nervoso centrale e nel liquor, le proteine chemiotattiche monocitiche (MCP-1). Queste chemochine risultano ben correlate alla presenza e a diversi gradi di encefalopatia HIV-mediata. L'infezione e/o l'attivazione delle cellule di derivazione monocitica può causare anche un aumento della produzione di eicosanoidi, di ossido nitrico e di acido chinolonico, contribuendo alla neurotossicità. Gli astrociti possono avere diversi ruoli nella neuropatogenesi dell'HIV. È stata rilevata gliosi o astrocitosi reattiva nei cervelli di individui infetti ed è stato dimostrato che TNFα e IL-6 inducono proliferazione degli astrociti. Inoltre, l'IL-6 derivata dagli astrociti può indurre in vitro l'espressione dell'HIV nelle cellule infette. Ancora, è stato ipotizzato che gli astrociti possano diminuire la produzione di neurotossine da parte dei macrofagi. È stato suggerito che i soggetti sieropositivi per HIV con l'allele E4 dell'apolipoproteina E (apo E) presentino un rischio aumentato di sviluppare encefalopatia e neuropatia periferica in corso di AIDS. La possibilità che l'HIV o i suoi prodotti siano coinvolti nella neuropatogenesi è sostenuta dall'osservazione che le anomalie neuropsichiatriche possano migliorare notevolmente e rapidamente con l'inizio della terapia antiretrovirale.

È stato anche suggerito che il SNC possa fungere da luogo relativamente protetto per un reservoir di cellule latentemente infette e per la continua, lenta replicazione di HIV che può costituire una barriera per l'eradicazione del virus con la terapia antiretrovirale (vedi sopra, "Cellule infettate da virus latente: ostacolo all'eradicazione del virus").

PATOGENESI DEL SARCOMA DI KAPOSI

Esistono almeno quattro distinte forme epidemiologiche di sarcoma di Kaposi (*Kaposi's sarcoma*, KS): 1) la forma classica che colpisce uomini anziani, per lo più ebrei, del bacino del mediterraneo e dell'Europa dell'Est, senza fattori di rischio noti; 2) la forma diffusa nell'Africa equatoriale, che interessa tutte le età, per la quale non sono comunque noti fattori precipitanti; 3) la forma associata ai trapianti d'organo e allo stato iatrogeno correlato di immunosoppressione; 4) la forma associata all'infezione da HIV. Nelle ultime due forme citate, il sarcoma di Kaposi è una patologia opportunistica; nei soggetti HIV-positivi, diversamente da quanto avviene per le infezioni opportunistiche, la sua comparsa non è strettamente correlata al livello di depressione del numero delle cellule T CD4+ (vedi oltre). La patogenesi del sarcoma di Kaposi è complessa; fondamentalmente si tratta di una malattia angioproliferativa di natura non propriamente neoplastica, per lo meno nei suoi stadi iniziali. È la manifestazione dell'eccessiva proliferazione di cellule fusiformi, che si pensa abbiano origine vascolare e caratteristiche comuni alle cellule endoteliali e muscolari lisce. Nella malattia da HIV lo sviluppo del KS dipende dall'interazione di una varietà di fattori, compresi lo stesso HIV-1, l'HHV-8, l'attivazione del sistema immunitario e la secrezione di citochine. Numerosi studi epidemiologici e virologici hanno chiaramente collegato l'HHV-8, denominato anche *herpes virus associato al sarcoma di Kaposi* (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV), al KS non solo nei soggetti infettati da HIV, ma anche in individui con le altre forme di KS. KSHV è un γ-herpesvirus correlato all'EBV e all'herpesvirus saimiri. Esso codifica per un omologo della IL-6 umana ed è stato implicato, oltre che nel KS, nella patogenesi dei linfomi B delle cavità corporee, del mieloma multiplo e delle gammopatie monoclonali di incerto significato. Sequenze di HHV-8 sono state rinvenute virtualmente in tutte le lesioni di KS, e i pazienti con KS sono praticamente tutti sieropositivi per HHV-8. Sequenze di DNA di HHV-8 possono essere trovate nelle cellule B del 30-50% dei pazienti con KS, del 7% dei pazienti con AIDS senza evidenza clinica di KS.

Dall'1 al 2% dei potenziali donatori di sangue è positivo per anticorpi anti-HHV-8, mentre la prevalenza della sieropositività per HHV-8 negli uomini sieropositivi per HIV è del 30-35%. La prevalenza nelle donne sieropositive per HIV è del 4% circa. Questo dato riflette la bassa incidenza di KS nel sesso femminile. È stato a lungo dibattuto se HHV-8 sia di fatto l'agente trasformante del KS; la massa di cellule nelle lesioni tumorali non sono cellule neoplastiche. Tuttavia, uno studio recente ha dimostrato che le cellule endoteliali possono essere trasformate in vitro da HHV-8. A questo proposito, HHV-8 possiede un certo numero di geni, che includono gli omologhi dei recettori per l'IL-8, i Bcl-2 e la ciclina-D, che possono potenzialmente trasformare la cellula ospite. Nonostante la complessità degli eventi patogenetici associati allo sviluppo di KS nei soggetti sieropositivi per HIV, è generalmente ritenuto che HHV-8 sia comunque l'agente eziologico di questa malattia. L'iniziazione e/o la propagazione di KS richiede uno stato di attivazione ed è mediata, almeno in parte, da citochine. Numerosi fattori, compresi TNFα, IL-1β, IL-6, GM-CSF, il fattore di crescita basico dei fibroblasti e l'oncostatina M, agiscono in maniera autocrina e paracrina per sostenere la crescita e la chemiotassi delle cellule fusiformi di KS. A tale proposito l'interleuchina-6 derivata da KSHV induce la proliferazione di cellule linfomatose e inibisce l'effetto citostatico dell'IFNα sulle cellule di linfoma infettate da KSHV.

RISPOSTA IMMUNITARIA ALL'HIV

Come sottolineato nel corso di tutto questo capitolo, dopo l'iniziale picco di viremia durante l'infezione primaria, i soggetti infetti da HIV generalmente presentano una intensa risposta immunitaria che solitamente abbassa drasticamente i livelli della viremia plasmatica e probabilmente con-

TABELLA 182-5 ELEMENTI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA ANTI-HIV

- Immunità umorale
  - Legame con gli anticorpi specifici
  - Anticorpi neutralizzanti
    - Tipo-specifici
    - Gruppo-specifici
  - Anticorpi coinvolti nella citotossicità cellulare anticorpo-dipendente
    - Protettivi
    - Patogenetici (*bystander killing*)
  - Anticorpi "facilitanti" (*enhancing*)
  - Complemento
- Immunità cellulo-mediata
  - Linfociti T helper CD4+
  - Linfociti T citotossici CD8+ ristretti per MHC di classe I
    - Azione inibente (non citolitica) mediata dalle cellule T CD8+
  - Citotossicità cellulare anticorpo-dipendente
  - Cellule natural killer

tribuisce a ritardare lo sviluppo finale di malattia clinicamente evidente per circa 10 anni in individui non trattati. La risposta immunitaria nei confronti dell'HIV è mediata sia da elementi dell'immunità umorale che di quella cellulare, coinvolgendo le risposte dell'immunità innata e adattativa (Tab. 182-5; Fig. 182-24). Essa è diretta sia verso numerosi determinanti antigenici del virione, sia verso proteine virali espresse sulla superficie di cellule infette. Paradossalmente, i linfociti T CD4+ con recettori della cellula T specifici per HIV sono teoricamente quelli che più probabilmente vengono attivati e, dunque, funzionano da bersagli precoci per l'infezione produttiva da HIV e per la morte o la disfunzione cellulare associate all'infezione. Pertanto una precoce conseguenza dell'infezione da HIV è l'interferenza e la riduzione delle popolazioni cellulari helper necessarie per generare una risposta immunitaria efficiente.

Nonostante siano stati condotti numerosi studi per delineare e meglio comprendere i vari fattori responsabili della risposta immunitaria, rimane da chiarire quali meccanismi effettori siano più importanti per determinare il rallentamento della progressione e quali, ammesso che ve ne siano, potrebbero rivestire un ruolo nella patogenesi della malattia da HIV. Questa mancanza di conoscenza ha inoltre limitato lo sviluppo di un vaccino efficace contro l'HIV.

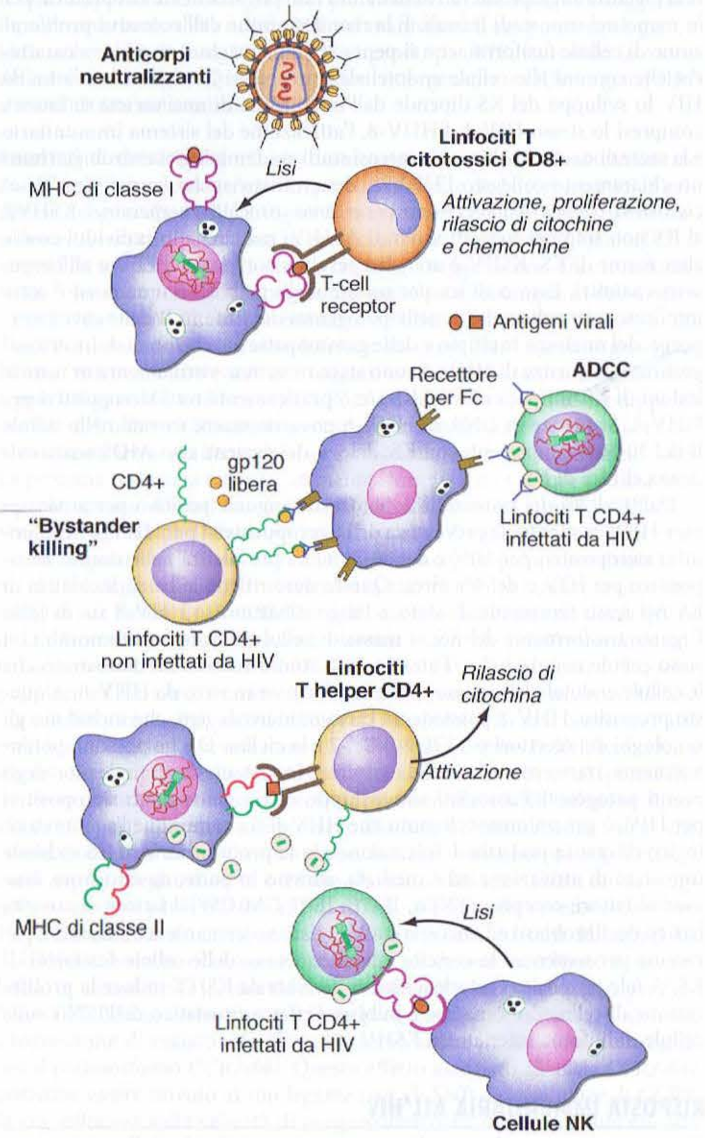


FIGURA 182-24 Rappresentazione schematica dei diversi meccanismi immunologici probabilmente coinvolti nella risposta all'HIV. La descrizione dettagliata è fornita nel testo.

RISPOSTA IMMUNITARIA UMORALE

Anticorpi diretti contro l'HIV solitamente compaiono entro 6 settimane e quasi invariabilmente entro 12 settimane dall'inizio dell'infezione primaria (Fig. 182-25); rare eccezioni sono rappresentate da soggetti con difettosa capacità a produrre anticorpi HIV-specifici. La dimostrazione di questi anticorpi è alla base di molti test diagnostici di screening per l'infezione da HIV. La comparsa di anticorpi per l'HIV rilevati dal test ELISA e dal western blot avviene prima della comparsa di anticorpi neutralizzanti; questi ultimi in genere compaiono dopo la caduta della viremia, che è più strettamente correlata con la comparsa di CTL CD8+ specifici per l'HIV. I primi anticorpi a essere individuati sono quelli diretti contro le proteine strutturali dell'HIV (*gag*), gli antigeni p24 e p17 e il precursore di *gag* p55; la comparsa degli anticorpi diretti contro p24 coincide con la diminuzione dei livelli sierici di antigene p24 libero. Successivamente alla comparsa degli anticorpi diretti contro *gag*, compaiono quelli contro le proteine capsidiche (gp160, gp120, p88 e gp41) e contro i prodotti del gene *pol* (p31, p51 e p66). Inoltre, si possono riscontrare anticorpi prodotti contro le proteine regolatrici, a basso peso molecolare, codificate dai geni *vpr, vpu, vif, rev, tat*, e *nef* dell'HIV. In rare occasioni i livelli di anticorpi HIV-specifici possono ridursi durante il trattamento dell'infezione acuta da HIV.

Anche se vengono prodotti anticorpi contro antigeni multipli di HIV, il loro preciso significato funzionale non è chiaro. Le uniche proteine virali che stimolano la produzione di anticorpi neutralizzanti sono le proteine di superficie gp120 e gp41. Come già riportato, l'involucro esterno dell'HIV è costituito da una glicoproteina esterna, del peso molecolare di 120 kDa, e da una glicoproteina transmembrana, del peso molecolare di 41 kDa; entrambe sono sintetizzate sotto forma di precursore comune di 160 kDa, che viene scisso dalle proteasi cellulari. La maggior parte di questi anticorpi contro l'involucro è diretta contro un epitopo nella regione gp41 comprendente gli aminoacidi da 579 a 613, oppure verso una regione ipervariabile della gp120, nota come *regione dell'ansa V3*, comprendente gli aminoacidi da 303 a 338. Questa regione V3 è uno dei maggiori siti per lo sviluppo di mutazioni che conducono a varianti dell'HIV che non sono riconosciute bene dal sistema immunitario.

Gli anticorpi diretti contro le proteine dell'envelope possono sia conferire protezione sia, probabilmente, contribuire alla patogenesi della malattia da HIV. Fra gli anticorpi protettivi vi sono quelli capaci di neutralizza-

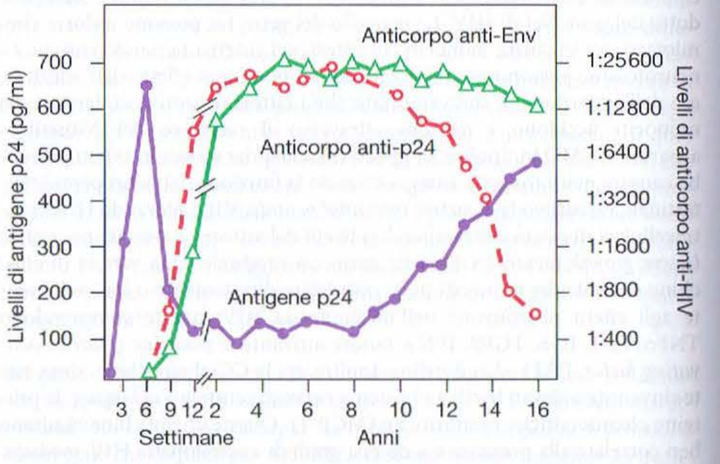


FIGURA 182-25 Correlazione fra antigenemia e comparsa di titoli anticorpali anti-HIV. Gli anticorpi contro le proteine dell'HIV si riscontrano generalmente tra le 6 e le 12 settimane successive all'infezione e 3-6 settimane dopo la comparsa della viremia plasmatica. Nelle fasi successive della malattia si assiste alla caduta degli anticorpi anti-p24, che è generalmente contemporanea al progressivo innalzamento del titolo dell'antigene p24.

re l'HIV direttamente e di prevenire la propagazione dell'infezione ad altre cellule, così come quelli che mediano l'ADCC. Entro i primi 6 mesi dall'infezione compaiono gli anticorpi neutralizzanti che, tuttavia, sono rapidamente evasi dal virus. Uno dei principali meccanismi di evasione immunitaria è l'aggiunta di siti di glicosilazione *N-linked*. L'aggiunta di porzioni di carboidrati interferisce con il riconoscimento dell'envelope da parte di questi anticorpi. L'iperglicosilazione delle proteine dell'envelope è stata denominata *scudo glicanico*. Gli anticorpi neutralizzanti sono di due forme, tipo-specifici e gruppo-specifici. Gli *anticorpi neutralizzanti tipo-specifici* hanno di solito specificità per la regione conosciuta come *loop V3*; questi anticorpi sono in grado di neutralizzare solo i virus di un certo ceppo e sono presenti a basso titolo nella maggior parte degli individui infetti. Gli *anticorpi gruppo-specifici* sono invece in grado di neutralizzare virus provenienti da un'ampia gamma di isolati; ne sono stati individuati almeno di due tipi: quelli che si legano alla sequenza aminoacidica 423-437 della gp120, che si trovano vicini al sito di legame CD4, e quelli che sono diretti contro la sequenza 728-745 della gp41, che si trovano vicini alla membrana virale. L'altra importante classe di anticorpi protettivi è rappresentata da quelli che partecipano alla ADCC, che è di fatto una forma di immunità cellulo-mediata (vedi Cap. 308) nella quale cellule natural killer (NK), che esprimono recettori per la porzione Fc delle Ig, si armano con specifici anticorpi anti-HIV che si legano alle cellule NK attraverso la loro porzione Fc. Queste cellule NK, quindi, si legano alle cellule che esprimono antigeni HIV e le distruggono. È dimostrato che gli anticorpi diretti contro le proteine gp120 e gp41 partecipano all'uccisione delle cellule infettate dall'HIV mediante ADCC. I titoli degli anticorpi contro le proteine capsidiche capaci di mediare ADCC sono più elevati nei pazienti che si trovano nelle fasi precoci di malattia. L'uccisione delle cellule in vitro mediante ADCC è aumentata dalla presenza di IL-2.

Oltre a svolgere un ruolo importante nella difesa dell'ospite, gli anticorpi anti-HIV sono anche stati indicati quali responsabili, almeno in parte, della patogenesi della malattia. Per esempio, è stato dimostrato che gli anticorpi diretti contro la gp41, se presenti a basso titolo, sono in grado di facilitare, in vitro, l'infezione di cellule suscettibili tramite un meccanismo mediato dal recettore di membrana per il frammento Fc. Questo fenomeno è conosciuto come *antibody enhancement*. Le stesse regioni delle proteine dell'involucro dell'HIV in grado di indurre la produzione di anticorpi capaci di mediare l'ADCC, possono stimolare anche la produzione di anticorpi in grado di facilitare l'infezione di cellule sane in vitro. Si è inoltre ipotizzato che gli anticorpi anti-gp120, che partecipano alla distruzione delle cellule infettate dal virus tramite ADCC, siano anche in grado di provocare l'uccisione di cellule T CD4+ che non sono ancora infettate dal virus, ma che hanno assorbito gp120 libera dal siero. Questo processo è denominato *bystander killing* (uccisione delle cellule "testimoni" o "presenti nelle vicinanze"). Uno dei più primitivi componenti del sistema immunitario umorale è il sistema del complemento (vedi Cap. 308). Questo elemento dell'immunità innata consiste di circa 30 proteine che si trovano circolanti nel sangue o associate alle membrane cellulari. Mentre HIV da solo è capace di attivare direttamente la cascata del complemento, la lisi risultante è debole a causa della presenza di proteine regolatorie della cellula ospite catturate nell'envelope del virione durante la gemmazione (*budding*). È possibile che i virioni di HIV opsonizzati dal complemento abbiano un'aumentata infettività analogamente alla facilitazione (*enhancement*) anticorpo-mediata.

RISPOSTA IMMUNITARIA CELLULO-MEDIATA

L'immunità cellulo-mediata (T-dipendente) svolge un ruolo di primo piano nelle difese dell'ospite contro la maggior parte delle infezioni virali (vedi Cap. 308); di conseguenza si ritiene comunemente che essa abbia un ruolo centrale anche nella risposta immune contro l'HIV. L'immunità cellulare T-dipendente può essere suddivisa in due componenti principali: quella mediata dalla *cellula helper T CD4+* e quella dei *linfociti T CD8+ citotossici/immunoregolatori*.

Linfociti T CD4+ HIV-specifici possono essere individuati nella maggior parte dei pazienti con infezione da HIV mediante citometria a flusso, che misura la produzione intracellulare di citochine in risposta alla stimolazione dei tetrameri MHC di classe II da parte dei peptidi di HIV, o tramite saggi di proliferazione linfocitaria che utilizzano antigeni di HIV come la p24. I linfociti T CD4+ HIV-specifici possono essere bersagli preferenziali dell'infezione da HIV a opera di cellule presentanti l'antigene HIV-infette durante l'organizzazione di una risposta immunitaria contro l'HIV (vedi sopra). Tuttavia, probabilmente, vanno anche incontro a espansione clonale in risposta agli antigeni di HIV e quindi, come popolazione cellulare, sopravvivono. Non esiste una chiara correlazione tra i livelli di linfociti CD4+ HIV-specifici e i livelli di HIV-RNA plasmatici; comunque, nel caso di un'elevata carica virale, le cellule T CD4+ rispondono allo stimolo antigenico di HIV passando da una fase proliferativa e di produzione di IL-2 a una fase di produzione di IFNγ. Mentre esiste una correlazione inversa tra i livelli di cellule anti-p24 specifiche e i livelli di viremia plasmatica, non è chiaro se, tra questi parametri, vi sia o meno un rapporto di causa-effetto.

Cellule T CD8+ HIV-specifiche, ristrette per MHC di classe I, sono state identificate nel sangue periferico dei pazienti con infezione da HIV-1. Queste cellule comprendono linfociti T-citotossici (CTL; vedi sopra) che producono perforine e cellule T che possono essere indotte da antigeni dell'HIV-1 a produrre citochine come l'IFNγ. I CTL sono stati individuati nel sangue periferico dei pazienti entro alcune settimane dall'infezione da HIV. Questi linfociti T CD8+ si legano, per mezzo di recettori specifici per antigeni dell'HIV, alle cellule bersaglio, che espongono identiche molecole MHC di classe I associate ad antigeni dell'HIV e ne causano la distruzione litica. Possono essere dimostrati due tipi di attività CTL CD8+ nelle cellule mononucleate del sangue periferico e dei linfonodi degli individui infettati da HIV. Nel primo tipo si ha la lisi diretta delle appropriate cellule bersaglio in coltura senza bisogno di stimolazione in vitro (*attività CTL spontanea*). Il secondo tipo di attività CTL riflette la *frequenza di precursori dei CTL* (CTL_p); questo tipo di CTL può essere individuato in seguito a stimolazione delle cellule T CD8+ in vitro con un mitogeno come la fitoemoagglutinina o un anticorpo anti-CD3.

Accanto ai CTL, in caso di infezione da HIV, nel sangue periferico dei soggetti sieropositivi compaiono cellule T CD8+ che possono essere indotte da antigeni di HIV a produrre citochine come l'IFNγ. Non è chiaro se queste cellule appartengano o meno allo stesso pool effettore di quelle ad attività citotossica; inoltre, lo specifico ruolo di ciascuna sottopopolazione cellulare nella difesa dell'ospite contro l'HIV non è perfettamente conosciuto. Sembra che l'espansione in vivo di queste cellule T CD8+ sia indotta dagli antigeni di HIV. Esiste una correlazione diretta tra i livelli di cellule T CD8+ capaci di produrre IFNγ in risposta agli antigeni di HIV e i livelli plasmatici di HIV-1 RNA. Pertanto, se da una parte queste cellule sono chiaramente indotte dall'infezione da HIV-1, rimane da chiarire quale sia la loro specifica funzione nel controllo dell'infezione. Numerosi antigeni dell'HIV, quali Gag, Pol, Env, Tat, Rev e Nef, possono indurre risposte T CD8+. Tra i pazienti che controllano la replicazione virale in assenza di farmaci antiretrovirali, vi è un gruppo di soggetti il cui sangue periferico contiene una popolazione di cellule T CD8+ che vanno incontro a un'importante proliferazione e all'espressione di perforine in risposta agli antigeni virali dell'HIV. È possibile che queste cellule svolgano un ruolo importante nella risposta immunitaria specifica anti-HIV dell'ospite.

Sono state descritte almeno altre tre forme di immunità cellulo-mediata contro l'HIV: la soppressione della replicazione virale mediata da cellule T CD8+, l'ADCC e l'attività delle cellule NK. La *soppressione della replicazione virale mediata da cellule T CD8+* si riferisce alla capacità delle cellule T CD8+ di un individuo infetto da HIV di inibire la replicazione dell'HIV in colture cellulari in maniera non citolitica. Non è necessaria la compatibilità HLA tra le cellule T CD8+ e le cellule infettate dall'HIV. Questo meccanismo effettore è pertanto non specifico e sembra essere mediato da uno o più fattori solubili, comprese le CC-chemochine RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) e MIP-1β (CCL4) (vedi sopra). Queste CC-chemochine sono potenti soppressori della replicazione dell'HIV e operano, almeno in parte, attraverso il blocco del co-recettore (*CCR5*) per i ceppi R5 o macrofagotropi dell'HIV. L'*ADCC*, come già descritto in relazione all'immunità umorale, consiste nell'uccisione delle cellule esprimenti l'HIV da parte delle cellule NK legate ad anticorpi specifici diretti contro antigeni HIV. Infine, è stato dimostrato che le *cellule NK*, anche da sole, sono in grado di uccidere le cellule bersaglio infette in colture cellulari. Questo primitivo meccanismo citotossico di difesa dell'ospite è diretto alla sorveglianza non specifica della trasformazione neoplastica e dell'infezione virale attraverso il riconoscimento delle molecole MHC di classe I alterate.

DIAGNOSI DI LABORATORIO E MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE DA HIV

Il riconoscimento dell'HIV come agente eziologico dell'AIDS e delle sindromi correlate nei primi mesi del 1984 ha dato il via alla rapida messa a punto di test di screening per l'infezione da HIV. A partire dal marzo 1985 in poi, tutti i donatori di sangue degli Stati Uniti sono stati sottoposti di routine a test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Nel giugno 1996 le banche del sangue degli Stati Uniti hanno aggiunto il test di coltura dell'antigene p24 alle procedure di screening per aiutare a identificare i rari individui infetti che donassero sangue nel periodo (fino a 3 mesi) fra il momen-

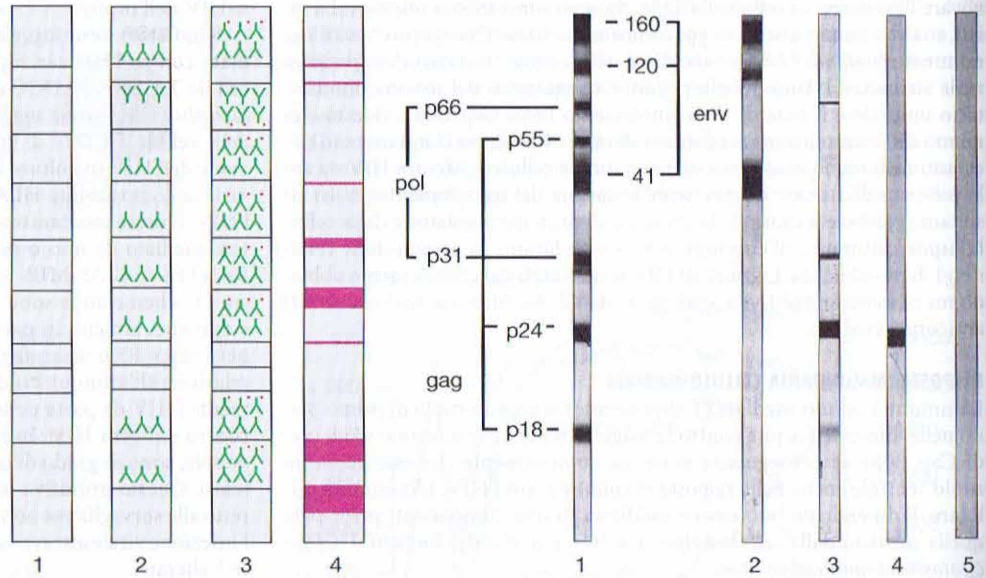
to dell'infezione e lo sviluppo di anticorpi. Nel 2002, la capacità di stabilire la diagnosi precoce dell'infezione da HIV è stata ulteriormente migliorata grazie all'utilizzo di routine nello screening dei donatori di sangue di test per l'amplificazione dell'acido nucleico. Tali accorgimenti hanno consentito di ridurre l'intervallo tra il momento dell'infezione e la diagnosi (periodo finestra) dai 22 giorni necessari per la positivizzazione del test sierologico ai 16 giorni necessari alla ricerca dell'antigene p24, ai 12 giorni richiesti per test per l'amplificazione dell'acido nucleico. La disponibilità di test sensibili per monitorare i livelli di viremia ha inaugurato una nuova era in cui è possibile controllare più strettamente la progressione della malattia da HIV. L'impiego di questi test, unitamente alla determinazione del livello di linfociti T CD4+ nel sangue periferico, è essenziale nella gestione dei pazienti con infezione da HIV.

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV

I CDC raccomandano che lo screening per l'infezione da HIV venga effettuato di routine nella pratica clinica. La diagnosi di infezione da HIV si fonda sulla dimostrazione di anticorpi diretti contro l'HIV e/o sul riscontro diretto del virus o di sue componenti strutturali. Come già ricordato, generalmente gli anticorpi anti-HIV compaiono in circolo dalle 2 alle 12 settimane dopo l'infezione.

Il test standard di screening per l'HIV è rappresentato dall'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), detto anche test immunoenzimatico (*enzyme immunoassay*, EIA). Questo test in fase solida è un esame di screening estremamente valido, con una sensibilità superiore al 99,5%. La maggior parte dei laboratori diagnostici utilizza un kit commerciale EIA che contiene antigeni sia dell'HIV-1 che dell'HIV-2 e che li identifica entrambi. Questi kit usano antigeni sia naturali che ricombinanti e sono continuamente aggiornati per incrementare la loro sensibilità nei confronti di specie scoperte da poco, come i virus di gruppo O (Fig. 182-6). I test EIA di quarta generazione combinano la rilevazione degli anticorpi anti-HIV e quella dell'antigene p24 di HIV. I test EIA danno in genere esito positivo (altamente reattivo), negativo (non reattivo) o indeterminato (parzialmente reattivo). L'EIA è estremamente sensibile, ma non presenta specificità ottimale. Ciò è risultato particolarmente vero in studi su soggetti a basso rischio, come i donatori di sangue volontari. In quest'ultima popolazione, solo il 10% degli individui positivi all'EIA è risultato poi essere realmente infetto da HIV. Tra i fattori associati a risultati falsamente positivi ai test EIA vi sono gli anticorpi contro gli antigeni di classe II, gli autoanticorpi, le malattie epatiche, la vaccinazione contro l'influenza eseguita di recente e le infezioni virali acute. Per questa ragione ogni soggetto sospettato di essere stato infettato dal virus sulla base di un test EIA deve essere sottoposto a test diagnostici più specifici come il western blot. Si può valutare se un soggetto ha contratto o meno recentemente un'infezione da HIV-1 confrontando i risultati di un test standard che risulti positivo in tutti i soggetti infetti con i risultati di un test modificato per essere meno sensibile (*detuned essay*), che risulti positivo solo sui soggetti con infezione da HIV accertata. In rari casi, un individuo HIV-positivo trattato precocemente nel corso dell'infezione può negativizzare il test EIA. Questo *non* indica una eradicazione dell'infezione: piuttosto testimonia livelli di esposizione attuale al virus insufficienti a mantenere una risposta anticorpale misurabile. Si è osservato che quando questi individui hanno interrotto la terapia, il virus e gli anticorpi sono ricomparsi.

Il test di conferma maggiormente utilizzato è il *western blot* (Fig. 182-26). Esso si basa sul fatto che molti antigeni virali, tutti caratterizzati da peso molecolare ben determinato, stimolano la produzione di anticorpi specifici; questi antigeni possono essere separati in virtù del loro differente peso molecolare e gli anticorpi contro i diversi antigeni possono essere individuati tramite il riscontro di bande diverse al western blot. Il western blot risulta negativo qualora non vi siano bande a livello del peso molecolare corrispondente ai prodotti genici dell'HIV. In un paziente con un risultato positivo o dubbio all'EIA e negativo al western blot, si dovrà senz'altro considerare con certezza che si tratta di un falso positivo; d'altra parte, la positività al western blot, definita come presenza di anticorpi diretti contro tutti i tre maggiori prodotti genici dell'HIV (*gag*, *pol* ed *env*) rappresenta una dimostrazione conclusiva di infezione da HIV. I criteri fissati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per la positività del western blot stabiliscono che un test può essere considerato positivo se sono presenti anticorpi diretti contro due delle seguenti tre proteine dell'HIV: p24, gp41 e gp120/160. Utilizzando tali criteri, circa il 10% di tutti i donatori di sangue ritenuti positivi per l'infezione da HIV-1 non presentava una banda anticorpale diretta contro il prodotto del gene *pol* p31. In seguito, circa il 50% di questi donatori di sangue risultò essere falsamente positivo. Pertanto, l'assenza della banda p31 dovrebbe aumentare il sospetto che si tratti di un test falso positivo. In queste condizioni sarebbe prudente ottenere un'ulteriore conferma dello stato di infezione da HIV mediante un test per l'HIV-RNA e/o un western blot ripetuto nel follow-up. Per definizione, i western blot che non soddisfano i criteri di po-



A

1. Digestione enzimatica del virus: separazione dei prodotti di digestione a seconda del peso molecolare
2. Trasferimento delle proteine al filtro di carta e reazione con il siero del paziente in esame
3. Aggiunta di anticorpi contro le immunoglobuline umane. Questi anticorpi sono legati a enzimi
4. Aggiunta del substrato per sviluppare la reazione enzimatica che causa la comparsa di bande colorate

B

1. Positivo per infezione da HIV-1
2. Immunizzazione con gp160
3. Dubbio (infezione da HIV-2)
4. Dubbio (anticorpi cross-reagenti con p24)
5. Negativo

FIGURA 182-26 Western blot per la rilevazione di anticorpi anti-HIV. *A.* Rappresentazione schematica della tecnica di esecuzione del western blot. ***B.*** Esempi di quadri di reattività al western blot; in ogni esempio la striscia di western blot contiene antigeni dell'HIV-1. Il siero del paziente immunizzato verso le proteine dell'envelope dell'HIV-1 contiene esclusivamente gli anticorpi diretti contro queste proteine. Il siero del paziente con infezione da HIV-2 cross-reagisce sia con la *trascrittasi inversa* sia con i prodotti del gene *gag* dell'HIV-1.

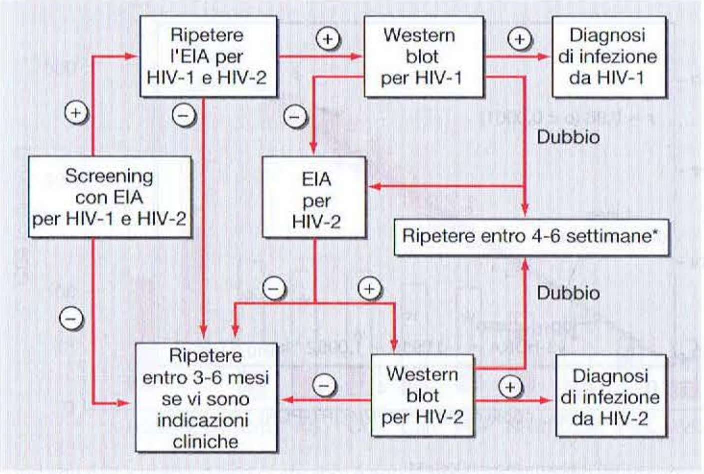


FIGURA 182-27 Algoritmo per l'uso di test sierologici nella diagnosi di infezione da HIV-1 o HIV-2. * Un western blot dubbio stabile dopo 4-6 settimane rende improbabile l'infezione da HIV. Comunque, dovrebbe essere ripetuto due volte a intervalli di 3 mesi per escludere l'infezione. In alternativa, si può eseguire il test per l'antigene p24 dell'HIV-1 o per l'RNA dell'HIV.

sitività o negatività illustrati vengono considerati dubbi (indeterminati). Vi sono due spiegazioni possibili per un risultato dubbio al western blot. La più verosimile, in un soggetto a basso rischio, è che il paziente studiato abbia anticorpi che cross-reagiscono con una delle proteine dell'HIV. Le reazioni crociate più comuni si riscontrano con la p24 e/o la p55. L'ipotesi meno probabile è che l'individuo sia in realtà infettato dall'HIV, ma sia ancora nella fase in cui si sta sviluppando una risposta classica al virus. In ogni caso, il western blot deve essere ripetuto entro 1 mese per confermare se il pattern indeterminato è in evoluzione. Inoltre, si può tentare di confermare una diagnosi di infezione da HIV con il test di "cattura" (riconoscimento) dell'antigene p24 o uno dei test per l'HIV-RNA (vedi oltre). Anche se il western blot costituisce un utilissimo test di conferma nei pazienti con EIA positivo oppure dubbio, la sua utilità come test di screening è decisamente limitata; dal 20 al 30% dei soggetti risultati negativi per l'HIV all'EIA e alla PCR evidenzia al western blot la presenza di una o più bande. Anche se la positività di queste bande risulta spesso molto sfumata ed è verosimile che rappresentino una reattività crociata, la loro presenza crea situazioni in cui si rende necessaria l'esecuzione di ulteriori test diagnostici (come la PCR del DNA e dell'RNA e il test bDNA o il test di "cattura" dell'antigene p24) per escludere che tali bande non siano dovute a un'infezione da HIV allo stadio iniziale.

La figura 182-27 riporta il possibile schema utilizzabile per l'uso dei test sierologici nell'iter diagnostico di infezione da HIV. In caso di sospetto di infezione da HIV, il primo test da eseguire è l'EIA e, a meno che non vi sia il fondato sospetto di un'infezione precoce, come nel caso di una esposizione al virus nei tre mesi precedenti, un risultato negativo permette di escludere con sicurezza la diagnosi; la ripetizione del test è indicata soltanto se sopraggiungono fondati sospetti clinici. In caso di risultato positivo o dubbio all'EIA, il test dovrebbe essere ripetuto; se le due valutazioni successive risultano entrambe negative, si può assumere che il riscontro iniziale di una positività sia da attribuire a errori di esecuzione del test e il paziente dovrà quindi essere considerato negativo. Se la valutazione successiva si riconferma positiva o dubbia, si deve procedere all'esecuzione del western blot. Se il western blot è positivo la diagnosi è quella di infezione da HIV-1, mentre se il western blot è negativo si dovrà ritenere che l'EIA abbia fornito un falso positivo e si escluderà la diagnosi di infezione da HIV-1. A questo punto, viene ritenuto prudente eseguire un test sierologico specifico per HIV-2 secondo lo stesso algoritmo. Se il western blot fornisce un risultato dubbio, esso dev'essere ripetuto entro 4-6 settimane; inoltre, si possono eseguire il test di "cattura" dell'antigene p24, il test dell'HIV-1-RNA o la PCR per il DNA di HIV-1 e i test sierologici specifici per HIV-2. Se i test della p24 o quello dell'HIV-RNA sono negativi e non vi è progressione nel western blot, la diagnosi di infezione da HIV-1 è esclusa. Se entrambi i test della p24 e quello dell'HIV-RNA sono positivi e/o il western blot mostra progressione, può essere formulata l'ipotesi di infezione da HIV-1, che deve essere successivamente confermata con un western blot di controllo che dimostri un quadro positivo. Oltre a queste tecniche standard di laboratorio per rilevare gli anticorpi anti-HIV, sono disponibili numerosi test rapidi da eseguire domiciliarmente (*point-of-care testing*). Tra i più diffusi ricordiamo il test per gli anticorpi anti-HIV-1 OraQuick Rapid che può essere utilizzato su sangue, plasma o saliva. La sensibilità e la specificità di questo test sono entrambe del 99% circa. Mentre un risultato negativo con questo test è sufficiente per escludere la diagnosi di infezione da HIV, un risultato positivo dev'essere considerato preliminare e va confermato con metodiche sierologiche standard, come descritto sopra.

Come già detto, sono disponibili test di laboratorio per la rilevazione diretta dell'HIV o dei suoi componenti (Tab. 182-6; Fig. 182-28). Questi test possono essere di notevole aiuto nel porre diagnosi di infezione da HIV quando i risultati del western blot siano indeterminati. Inoltre, i test che misurano i livelli di HIV-RNA possono essere impiegati per determinare la prognosi e valutare la risposta alla terapia antiretrovirale. Il più semplice dei test per la rilevazione diretta dell'HIV è quello della "*cattura*" *dell'antigene p24*. Si tratta di una metodica simile all'EIA, nella quale la fase solida è costituita da anticorpi diretti contro l'antigene p24 dell'HIV. Il test misura la proteina virale p24 che può essere dimostrata nel circolo periferico degli individui infetti dove si trova sia in forma libera che legata agli anticorpi anti-p24. Complessivamente, il 30% circa dei soggetti con infezione da HIV non trattata presenta livelli dimostrabili dell'antigene p24 libero. Questa percentuale sale a circa il 50% quando i campioni siano trattati con un acido debole per dissociare i complessi antigene-anticorpo. Nel decorso dell'infezione da HIV, sembra esistere un equilibrio costante tra l'antigene p24 e gli anticorpi anti-p24. Nelle prime settimane di infezione, prima della comparsa di una risposta immunitaria specifica, si assiste al brusco aumento dei livelli circolanti dell'antigene p24 (Fig. 182-25). In seguito alla produzione di anticorpi anti-p24, questi livelli tendono a normalizzarsi. Nelle fasi tardive dell'infezione, quando i livelli circolanti del virus sono alti, anche i livelli di antigene p24 tendono ad aumentare, specie se vengono utilizzate le tecniche di dissociazione dei complessi antigene-anticorpo. Questa metodica è la più usata come test di screening per l'infezione da HIV in pazienti nei quali si sospetti una sindrome da HIV acuta, poiché elevati livelli di antigene p24 sono presenti prima dello sviluppo di anticorpi. Il suo uso per lo screening routinario dei donatori di sangue è stato sostituito dalla ricerca dell'acido nucleico. La possibilità di misurare e monitorare i livelli di HIV-RNA nel plasma dei pazienti con infezione da HIV si è dimostrata di valore straordinario nel migliorare la comprensione della patogenesi dell'infezione da HIV e nel fornire uno strumento diagnostico ottimale nei casi in cui la determinazione degli anticorpi anti-HIV può essere fuorviante, come nei casi di infezione acuta e di infezione neonatale. Sono tre le tecniche base utilizzate con questa finalità: la PCR della trascrittasi inversa (*RT-PCR*; Amplicor), la tecnica del DNA ramificato (*branched* DNA, *bDNA*; Versant) e il test per il sequenziamento dell'acido nucleico (*NASBA*; NucliSense). Questi test sono utili per porre diagnosi di infezione di HIV, per stabilire la prognosi della malattia e la necessità di iniziare la terapia

TABELLA 182-6 CARATTERISTICHE DEI TEST PER LA RICERCA DIRETTA DELL'HIV

Test	Tecnica	Sensibilità[a]	Costo del test[b]
Test di "cattura" dell'antigene p24 dissociato dall'immunocomplesso	Misura dei livelli della proteina del core dell'HIV-1 con EIA dopo la dissociazione dei complessi antigene-anticorpo attraverso trattamento del campione con acido debole	Positivo nel 50% dei pazienti. Rileva quantità di p24 inferiori a 15 pg/ml	$ 1-2
HIV-RNA mediante PCR	Amplificazione in PCR del cDNA generato dall'RNA virale (*target amplification*)	Rileva quantità di HIV-RNA inferiori a 40 copie/ml	$ 75-150
HIV-RNA mediante bDNA	Misura dei livelli dell'HIV-RNA associato alle particelle in un test di cattura dell'acido nucleico che usa un'amplificazione di segnale	Rileva quantità di HIV-RNA inferiori a 50 copie/ml	$ 75-150
HIV-RNA mediante NASBA	Amplificazione isotermica dell'acido nucleico con controlli interni	Rileva quantità di HIV-RNA inferiori a 80 copie/ml	$ 75-150

[a] I limiti di sensibilità si riferiscono a quelli approvati dalla FDA degli Stati Uniti.
[b] I prezzi potrebbero essere ridotti in base al numero dei test acquistati.
Nota: EIA, test immunoenzimatico; NASBA, test basato sul sequenziamento dell'acido nucleico; PCR, reazione a catena della polimerasi.

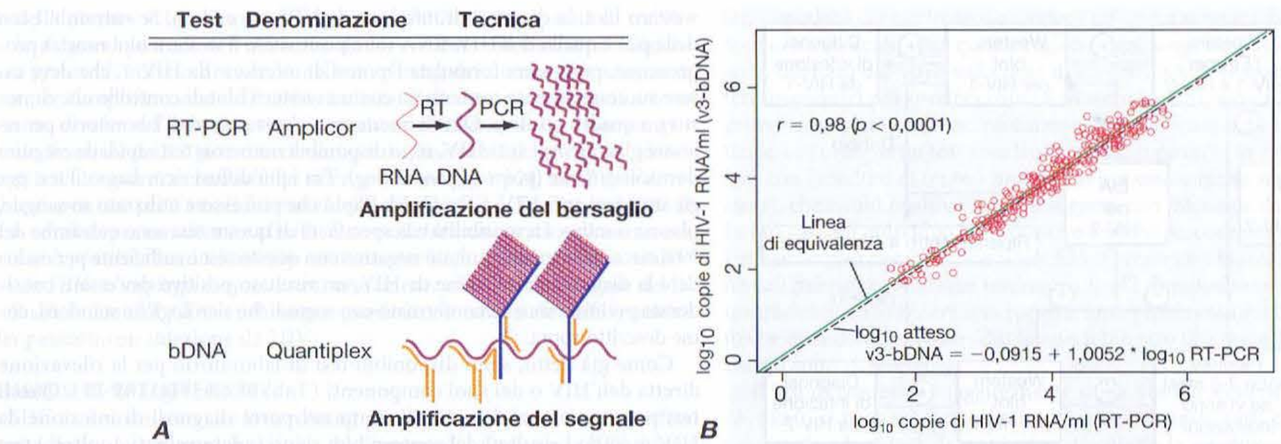


FIGURA 182-28 Raffronto tra RT-PCR e test bDNA. *A.* Rappresentazione schematica della RT-PCR e del test bDNA. Vedi il testo per la descrizione dettagliata. ***B.*** Grafico di $\log_{10}$ v3-bDNA (*ascisse*) rispetto a $\log_{10}$ RT-PCR (*ordinate*) con la linea di equivalenza (*linea continua*) e quella di regressione (*linea tratteggiata*). L'equazione per la linea di regressione è indicata in basso a destra. Vi è una buona concordanza tra le due tecniche. v3, versione 3 del test bDNA. (*Da:* HC Highbarger et al., *J Clin Microbiol* 37:3612, 1999.)

antiretrovirale, nonché per il monitoraggio dell'efficacia della terapia antiretrovirale stessa. In aggiunta a questi tre test disponibili in commercio, anche la *DNA PCR* è utilizzata dai laboratori di ricerca per formulare una diagnosi di infezione da HIV, amplificando il DNA provirale dalle cellule mononucleate del sangue periferico. I test disponibili in commercio per la determinazione dell'RNA hanno una sensibilità di 40-80 copie di HIV-RNA per millilitro di plasma. I saggi utilizzati nei laboratori per la ricerca dell'RNA possono rilevare fino a una copia di HIV-RNA/ml, mentre la PCR a DNA può rilevare DNA provirale a una frequenza di 1 copia per 10 000-100 000 cellule. Evidentemente, si tratta di test estremamente sensibili. Una frequente conseguenza di tale sensibilità è una certa mancanza di specificità e risultati falsi-positivi sono stati riportati con ciascuna di queste tecniche. Per questa ragione, un EIA positivo con un western blot di conferma rimane la pietra miliare per la diagnosi di infezione da HIV e l'interpretazione dei risultati di altri test deve essere fatta tenendo presente questa considerazione.

Con la tecnica dell'RT-PCR, dopo trattamento con DNAsi vengono sintetizzate copie di cDNA di tutto l'RNA presente nel plasma. Dato che l'HIV è un virus a RNA, questo processo porterà alla produzione di copie di DNA virale del genoma di HIV in quantità proporzionale alla quota di HIV-RNA presente nel plasma. Questo cDNA provirale viene quindi amplificato e caratterizzato usando la PCR, con primer che sono in grado di distinguere tra il cDNA genomico e il cDNA dei messaggeri. Il test del bDNA comprende l'uso di un sistema di cattura dell'acido nucleico in fase solida e di amplificazione del segnale attraverso successive ibridizzazioni dell'acido nucleico per scoprire piccole quantità di HIV-RNA. La sensibilità di entrambi i test può essere aumentata di 10 volte fino a rilevare 40-50 copie di HIV-RNA per millilitro con una fase di preconcentrazione in cui il plasma viene sottoposto a ultracentrifugazione per concentrare le particelle virali. La tecnica NASBA consiste nell'amplificazione isotermica di una sequenza compresa all'interno della regione gag di HIV in presenza di uno standard interno e prevede la produzione di multiple copie di RNA attraverso l'utilizzo della polimerasi T7-RNA. Le risultanti copie di RNA vengono quantificate mediante ibridizzazione con una sonda molecolare fluoresceinata di DNA che diviene fluorescente solo in presenza di ibridizzazione. Il limite inferiore di rilevabilità per il saggio NASBA è di 80 copie/ml.

Oltre a rappresentare uno strumento diagnostico e prognostico, la RT-PCR è anche utile per amplificare e sequenziare determinate parti del genoma di HIV ed è divenuta una tecnica importante per studiare diversità di sequenza e resistenza microbica agli agenti antivirali. Nei pazienti con un test EIA positivo o dubbio e un western blot indeterminato, così come nei pazienti in cui i test sierologici non possono essere utilizzati (quali pazienti con ipogammaglobulinemia o malattia avanzata da HIV), questi test forniscono un valido strumento per formulare una diagnosi di infezione da HIV. Essi dovrebbero comunque essere impiegati nella diagnostica dell'infezione da HIV soltanto quando i test sierologici standard non siano stati in grado di fornire un risultato definitivo.

MONITORAGGIO DI LABORATORIO DEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

L'epidemia dell'infezione da HIV e AIDS ha rappresentato una sfida per i medici chiamati a sviluppare nuovi metodi per integrare i dati clinici e quelli di laboratorio al fine di raggiungere una gestione ottimale del paziente. La stretta correlazione esistente tra le manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV e il numero di cellule T CD4+ ha fatto sì che la misurazione di queste ultime sia divenuta parte essenziale della valutazione corrente dei pazienti con infezione da HIV. La determinazione dei linfociti T CD4+ e la misurazione dei livelli di HIV-RNA nel siero o nel plasma offrono un potente strumento per la prognosi, il monitoraggio della malattia e la valutazione dell'efficacia della terapia.

Conteggio dei linfociti T CD4+ Il conteggio delle cellule T CD4+ è il test di laboratorio universalmente accettato come migliore indicatore del reale stato di competenza immunologica del paziente con infezione da HIV. Questa misurazione, che può essere effettuata direttamente o calcolata come il prodotto della percentuale dei linfociti T CD4+ (determinata mediante citofluorimetria) e il numero totale dei linfociti [desumibile dalla conta differenziale dei globuli bianchi (GB)], è risultata correlata molto bene con il livello di immunocompetenza. I pazienti con una conta di linfociti T CD4+ <200/μl sono a elevato rischio di malattia da *P. jiroveci*, mentre i pazienti con conta dei linfociti T CD4+ <50/μl sono a elevato rischio di malattia da CMV, micobatteri del *M. avium complex* (MAC) e/o *T. gondii* (Fig. 182-29). La conta dei linfociti T CD4+ nei pazienti HIV-infetti dovrebbe essere eseguita al momento della diagnosi e, successivamente, ogni 3-6 mesi. Le misurazioni devono diventare più frequenti se si nota una tendenza alla riduzione. Secondo la maggior parte delle linee guida, una conta di linfociti T CD4+ <350/μl è una possibile indicazione all'inizio della terapia antiretrovirale e una riduzione >25% è una possibile indicazione alla modifica della terapia. Quando i linfociti T CD4+ sono <200/μl, i pazienti devono assumere un regime profilattico per *P. jiroveci* e quando la conta è <50/μl, è indicata la profilassi primaria per le infezioni da MAC. Come per qualsiasi altro test di laboratorio, è preferibile ottenere due determinazioni prima di operare qualsiasi modifica significativa nella gestione del paziente basandosi sulla sola conta dei linfociti T CD4+. In pazienti con ipersplenismo o in coloro che sono stati sottoposti a splenectomia, la percentuale dei linfociti T CD4+ può essere un indicatore più affidabile di funzione immunitaria rispetto alla conta dei linfociti T CD4+. Una percentuale di linfociti T CD4+ di 15 è paragonabile a una conta di 200/μl.

Misurazione dell'HIV-RNA Facilitata da tecniche altamente sensibili per la quantificazione precisa di piccole quantità di acidi nucleici, la misurazione dei livelli sierici o plasmatici di HIV-RNA è diventata un momento essenziale nel monitoraggio dei pazienti con infezione da HIV. Come discusso a proposito della diagnosi dell'infezione da HIV, le due tecniche più comunemente utilizzate sono la RT-PCR e il test bDNA. Entrambi i test esprimono il risultato come numero di copie di HIV-RNA per millilitro di siero o di plasma. I test standard possono individuare fino a 40-50 copie di HIV-RNA per millilitro di plasma, mentre i saggi utilizzati nei laboratori di ricerca sono in grado di rilevare fino a una copia per millilitro. Sebbene le prime versioni del test bDNA fornissero valori che erano approssimativamente il 50% di quelli della RT-PCR, le versioni più recenti (versione 3 o superiore) forniscono risultati sostanzialmente identici a quelli del test della RT-PCR (Fig. 182-28). Benché sia pratica comune descrive-

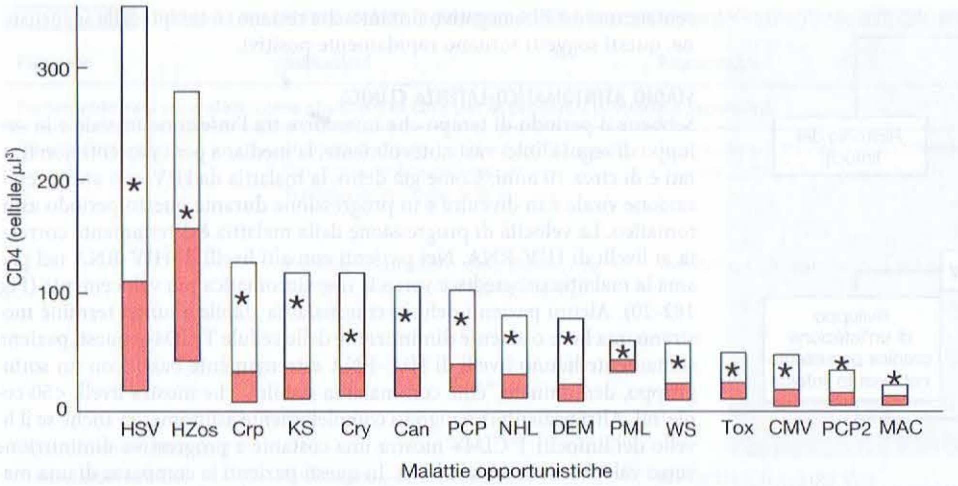


FIGURA 182-29 Correlazione tra il numero di cellule T CD4+ e lo sviluppo di malattie opportunistiche. Istogramma raffigurante la mediana (linea dentro il rettangolo), il primo quartile (parte inferiore del rettangolo), il terzo quartile (parte superiore del rettangolo) e la media (asterisco) del numero di linfociti CD4+ al momento dello sviluppo di infezioni opportunistiche. Can, esofagite da *Candida*; CMV, infezione da citomegalovirus; Crp, criptosporidiosi; Cry, meningite da criptococco; DEM, AIDS-dementia complex; HSV, infezione da herpes simplex; HZos, herpes zoster; KS, sarcoma di Kaposi; MAC, batteriemia da *Mycobacterium avium*; NHL, linfoma non-Hodgkin; PCP, polmonite primaria da *Pneumocystis carinii*; PCP2, polmonite secondaria da *Pneumocystis carinii*; PML, leucoencefalopatia multifocale progressiva; Tox, encefalite da *Toxoplasma gondii*; WS, wasting syndrome o cachessia. (*Da:* RD Moore, RE Chaisson, *Ann Intern Med* 124:633, 1996.)

re i livelli di HIV-RNA al di sotto di questi "cut-off" come "non rilevabili", questo è un termine che dovrebbe essere evitato in quanto impreciso e dà la falsa impressione che il livello di virus sia zero. Utilizzando tecniche maggiormente sensibili di *nested PCR* e studiando i livelli tissutali di virus così come quelli plasmatici, l'HIV-RNA può essere rilevato di fatto in tutti i pazienti con infezione da HIV. Le misurazioni dei livelli di HIV-RNA nel tempo sono state molto utili nel delineare correlazioni tra i livelli di virus e velocità di progressione di malattia (vedi Fig. 182-20), frequenze del turnover virale, relazioni tra attivazione del sistema immunitario e replicazione virale e tempo per lo sviluppo della resistenza ai farmaci antivirali. La determinazione dei livelli di HIV-RNA è notevolmente influenzata dallo stato di attivazione del sistema immunitario e può fluttuare ampiamente nel contesto di infezioni secondarie o immunizzazioni. Per queste ragioni non si dovrebbero mai prendere decisioni dettate dai livelli di HIV-RNA sulla base di una singola determinazione. La misurazione dei livelli di HIV-RNA dovrebbe essere fatta al momento della diagnosi di HIV e quindi ogni 3-4 mesi nel paziente non trattato. In generale, la maggior parte delle linee guida suggerisce che la terapia venga iniziata in pazienti con livelli di HIV-RNA superiori a 100 000 copie per millilitro (vedi oltre). Quando si instaura la terapia antivirale o si effettuano dei cambiamenti, i livelli di HIV-RNA dovrebbero essere monitorati circa ogni 4 settimane fino a che l'efficacia del regime terapeutico non sia dimostrata dall'apparire di un nuovo livello stazionario di HIV-RNA. Nella maggior parte dei casi di terapia efficace, questo sarà inferiore a 50 copie per millilitro. Questo livello di viremia è generalmente raggiunto entro 6 mesi dall'inizio di un trattamento efficace. Durante la terapia, i livelli di HIV-RNA devono essere monitorati ogni 3 o 4 mesi per valutare se la terapia continua a dimostrarsi efficace.

Test di resistenza dell'HIV La disponibilità di molteplici farmaci antiretrovirali come opzioni terapeutiche ha generato un notevole interesse per la possibilità di misurare la sensibilità del virus HIV di ciascun individuo verso i vari agenti antiretrovirali. Test di resistenza dell'HIV possono essere effettuati con tecniche fenotipiche e genotipiche. Nei test genotipici le sequenze dei genomi di HIV isolati da pazienti sono confrontate con quelle di virus con noto profilo di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Nei test fenotipici, la crescita in vivo di isolati virali dei pazienti è confrontata con la crescita di ceppi virali di riferimento in presenza o in assenza di differenti farmaci antiretrovirali. Una modificazione di questo approccio fenotipico prevede un confronto delle attività enzimatiche della trascrittasi inversa o delle proteasi codificate da geni ottenuti mediante clonaggio molecolare da virus isolati da pazienti con le stesse attività enzimatiche codificate da geni ottenuti da ceppi di HIV di riferimento in presenza o in assenza di differenti farmaci diretti contro i prodotti genici di questi geni. Questi test sono abbastanza affidabili nell'identificare gli agenti antiretrovirali utilizzati in passato e nel suggerire quali possano essere utilizzati in futuro in un dato paziente. Il test di resistenza farmacologico in caso di fallimento virologico dev'essere effettuato mentre il paziente sta ancora assumendo il regime in questione a causa della propensione della quasispecie virale di HIV a tornare rapidamente al *wild-type* in assenza di pressione selettiva della terapia antiretrovirale. In mani esperte, il test di resistenza aumenta la capacità a breve termine di ridurre la carica virale di circa 0,5 log rispetto alla scelta dei farmaci fatta sulla base della sola storia terapeutica del paziente. Oltre ad aiutare nella scelta di nuovi farmaci per pazienti con fallimento virologico, l'uso del test di resistenza può anche essere utile nella selezione di regimi iniziali per il trattamento di soggetti non trattati in precedenza. Questo è di particolare rilievo in aree geografiche con un elevato tasso di circolazione di virus resistenti.

Test di tropismo del co-recettore Dopo l'approvazione del maraviroc quale primo antagonista di CCR-5 per il trattamento dell'infezione di HIV (vedi oltre), è diventato necessario determinare se il virus di un paziente sia o meno suscettibile a questo trattamento. I pazienti tendono ad avere virus CCR5-tropici (vedi sopra) in una fase precoce della loro malattia, con una tendenza verso CXCR4 nelle fasi più avanzate. Il maraviroc è efficace solo contro i virus CCR5-tropici. Poiché i determinanti genotipici del tropismo cellulare sono mal definiti, è necessario un saggio fenotipico per determinare questa proprietà dell'HIV. Per effettuare questa determinazione sono disponibili due saggi commerciali, il test Trofile (Monogram Biosciences) e il test Phenoscript (VIRalliance). Questi saggi clonano la regione dell'envelope del virus del paziente in un virus indice che viene quindi usato per infettare delle cellule bersaglio che esprimono CCR5 o CXCR4 come co-recettore. Tali saggi necessitano di settimane per essere eseguiti e sono molto costosi.

Altri test Svariati altri test di laboratorio sono stati studiati come potenziali marcatori di attività della malattia da HIV. Tra questi vi sono: la coltura quantitativa, in vitro, dell'HIV in attiva replicazione presente nel plasma, nelle cellule mononucleate del sangue periferico o nei linfociti CD4+ quiescenti; i livelli circolanti di β_2-microglobulina, recettore solubile dell'IL-2, IgA, interferone endogeno acido-labile o TNFα; la presenza o l'assenza di marcatori di attivazione come CD38, HLA-DR o PD-1 sulle cellule T CD8+. Benché queste determinazioni abbiano valore come marcatori di attività di malattia e consentano di aumentare le nostre conoscenze sulla patogenesi della malattia da HIV, esse non esplicano, al momento, un ruolo di primo piano nel monitoraggio dei pazienti con infezione da HIV.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche conseguenti all'infezione da HIV comprendono uno spettro estremamente ampio che va dalla sindrome acuta associata all'infezione primaria, a un lungo periodo asintomatico fino alla malattia avanzata. È pertanto opportuno considerare la malattia da HIV come una patologia che inizia con l'infezione primaria e progredisce in stadi distinti. Come già ricordato, la replicazione attiva del virus e la progressione del danno a carico del sistema immunitario avvengono durante tutto il decorso dell'infezione virale nella maggior parte dei pazienti. La malattia da HIV nei pazienti non trattati progredisce inesorabilmente anche durante le fasi clinicamente silenti, con l'eccezione dei pazienti con malattia stabile a lungo termine (vedi sopra). Comunque la terapia antiretrovirale ha avuto un notevole impatto nel bloccare o rallentare la progressione della malattia per lunghi periodi in gran parte dei pazienti adeguatamente trattati (vedi oltre).

SINDROME ACUTA DA HIV

Si ritiene che circa il 50-70% dei soggetti con infezione da HIV presenti una sindrome acuta a distanza di 3-6 settimane dall'infezione primaria (Fig. 182-30). La gravità delle manifestazioni riportate è molto variabile, e sebbene sia stato ipotizzato che la sieroconversione sintomatica che porta a richiedere assistenza medica comporti un rischio maggiore di rapida progressione della malattia, questo non è ancora stato dimostrato in maniera definitiva. Infatti, non sembra esservi una correlazione tra il livello iniziale di viremia nell'infezione acuta e il successivo decorso della malattia. I sin-

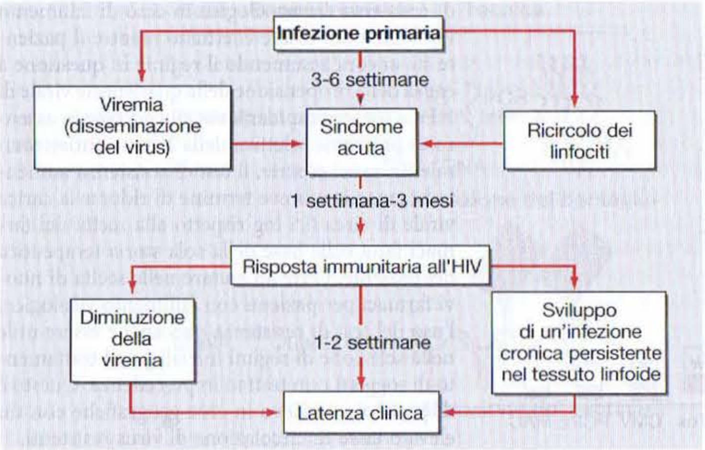


FIGURA 182-30 La sindrome acuta da HIV. Vedi il testo per una descrizione dettagliata. (*Da:* G Pantaleo et al., *N Engl J Med* 328:327, 1993; Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Tutti i diritti sono riservati.)

tomi più caratteristici della sindrome da infezione acuta da HIV sono elencati nella tabella 182-7; essi si manifestano in corrispondenza di un picco di viremia plasmatica. È stato riportato che molti dei sintomi tipici della sindrome acuta da HIV (febbre, rash cutaneo, faringite e mialgie) sono meno frequenti in coloro che acquisiscono l'infezione in seguito al consumo di droghe per via parenterale rispetto ai soggetti infettatisi per via sessuale. Tale corteo sintomatologico è frequente in caso di infezioni virali ed è stato assimilato a quello della mononucleosi infettiva. Generalmente i sintomi persistono per una settimana o più, per poi svanire gradualmente con la progressiva organizzazione della risposta immunitaria specifica e la diminuzione dei livelli di viremia plasmatica. Durante questa fase di infezione, sono state riportate infezioni opportunistiche che riflettono l'immunodeficienza risultante da livelli ridotti di cellule T CD4+ e probabilmente anche dalla disfunzione delle cellule T CD4+ dovuta all'agglutinazione (*cross-linking*) della molecola CD4+ sulla superficie cellulare (vedi sopra) che consegue ai livelli estremamente alti di viremia plasmatica. Numerose anomalie immunologiche accompagnano la sindrome acuta da HIV, incluse le perturbazioni multifasiche nei livelli delle sottopopolazioni linfocitarie circolanti. Inizialmente, sia i linfociti T totali che le sottopopolazioni (CD4+ e CD8+) sono diminuiti. Più tardi avviene un'inversione del rapporto delle cellule T CD4+/CD8+ a causa dell'aumento del numero di cellule T CD8+. In effetti, potrebbe verificarsi una selettiva e transitoria espansione di cellule T CD8+, come dimostrato dall'analisi del recettore delle cellule T (vedi sopra). Il numero delle cellule T CD8+ circolanti può rimanere elevato o tornare normale; i livelli delle cellule T CD4+ solitamente rimangono invece leggermente inferiori alla norma, benché vi possa essere un lieve rimbalzo verso i valori normali. La linfoadenopatia compare in circa il 70% dei soggetti con infezione primaria. La maggior parte dei pazienti guarisce spontaneamente dalla sindrome e parecchi rimangono solo con livelli lievemente depressi di cellule T CD4+, che si mantengono stabili per un periodo di tempo variabile prima che inizi un progressivo declino (vedi oltre); in alcuni soggetti, il numero di cellule T CD4+ ritorna nella norma. Circa il 10% dei pazienti manifesta un deterioramento immunologico e clinico fulminante dopo l'infezione primaria, anche dopo la scomparsa dei sintomi iniziali. Nella maggior parte dei pazienti, l'infezione primaria con o senza la sindrome acuta è seguita da un periodo prolungato di latenza clinica o di malattia a bassa attività. Una piccola percentuale di individui HIV-positivi trattati con terapia antiretrovirale durante l'infezione acuta può presentare un test EIA negativo fintanto che restano in terapia; alla sospensione, questi soggetti tornano rapidamente positivi.

TABELLA 182-7 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA SINDROME DA HIV

Generali	Neurologiche
Febbre	Meningite
Faringite	Encefalite
Linfoadenopatia	Neuropatia periferica
Cefalea/dolori retro-oculari	Mielopatia
Artralgie/mialgie	Dermatologiche
Letargia/malessere	Rash eritematoso maculo papulare
Anoressia/calo ponderale	Ulcere mucocutanee
Nausea/vomito/diarrea	

Fonte: B Tindall, DA Cooper, *AIDS* 5:1, 1991.

STADIO ASINTOMATICO-LATENZA CLINICA

Sebbene il periodo di tempo che intercorre tra l'infezione iniziale e lo sviluppo di segni clinici vari notevolmente, la mediana per i pazienti non trattati è di circa 10 anni. Come già detto, la malattia da HIV con attiva replicazione virale è in divenire e in progressione durante questo periodo asintomatico. La velocità di progressione della malattia è direttamente correlata ai livelli di HIV-RNA. Nei pazienti con alti livelli di HIV-RNA nel plasma la malattia progredisce verso la fase sintomatica più velocemente (Fig. 182-20). Alcuni pazienti definiti con malattia stabile a lungo termine mostrano una lieve o assente diminuzione delle cellule T CD4+; questi pazienti solitamente hanno livelli di HIV-RNA estremamente bassi, con un sottogruppo, denominato "élite con malattia stabile" che mostra livelli <50 copie/ml. Altri pazienti rimangono completamente asintomatici anche se il livello dei linfociti T CD4+ mostra una costante e progressiva diminuzione verso valori estremamente bassi. In questi pazienti la comparsa di una malattia opportunistica può essere la prima manifestazione dell'infezione da HIV. Durante il periodo asintomatico dell'infezione da HIV, il tasso medio di diminuzione delle cellule T CD4+ è circa di 50 cellule/μl per anno. Quando la conta delle cellule T CD4+ scende a valori inferiori a 200/μl, lo stato di immunodeficienza che ne risulta è sufficientemente grave da rendere il paziente ad alto rischio per infezioni opportunistiche e neoplasie e, pertanto, per le manifestazioni cliniche di malattia.

MALATTIA SINTOMATICA

I sintomi della malattia da HIV possono manifestarsi in qualunque momento nel corso dell'infezione. In linea generale, lo spettro di manifestazioni riscontrabili si modifica con il declinare delle cellule T CD4+. Le complicanze dell'infezione da HIV più gravi e pericolose per la vita si manifestano in pazienti con conta di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl. Una diagnosi di AIDS può essere posta in qualunque soggetto con infezione da HIV che presenti una conta di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl e in qualunque paziente con infezione da HIV che sviluppi una delle malattie HIV-associate considerate indicative di un grave difetto dell'immunità cellulo-mediata (categoria C; vedi Tab. 182-2). Sebbene gli agenti responsabili delle infezioni secondarie siano caratteristicamente microrganismi opportunistici quali *P. jiroveci*, micobatteri atipici, CMV e altri, che solitamente non causano malattia in assenza di una compromissione del sistema immunitario, essi comprendono anche patogeni batterici e micobatterici comuni. Circa il 50% delle morti tra i pazienti con AIDS è conseguenza diretta di condizioni che contribuiscono alla definizione di AIDS; inoltre, la conta media dei linfociti T CD4+ di un paziente HIV-positivo al momento della morte è poco oltre le 300 cellule/μl. Allo stesso modo, a seguito della diffusione della terapia antiretrovirale di combinazione e della stesura di linee guida per la prevenzione delle infezioni opportunistiche (Tab. 182-8), l'incidenza di infezioni secondarie si è ridotta in maniera netta (Fig. 182-31). Complessivamente, lo spettro delle manifestazioni cliniche della malattia da HIV è in costante cambiamento poiché i pazienti vivono più a lungo e sono disponibili nuovi e migliori approcci di trattamento e profilassi. Oltre alle classiche malattie definenti l'AIDS, i pazienti con infezioni da HIV hanno anche un aumentato rischio di malattie gravi non-AIDS, incluse la malattia cardiovascolare, renale ed epatica. I medici che hanno in cura un paziente con infezione da HIV devono essere esperti sia di medicina interna sia di malattie infettive HIV-correlate e devono avere conoscenze sulle nuove sindromi cliniche correlate alla malattia cronica e alla terapia antiretrovirale di lunga durata. In generale, va sottolineato che un elemento chiave nel trattamento delle complicanze sintomatiche della malattia da HIV, siano esse primarie o secondarie, è l'ottenimento di un buon controllo della replicazione dell'HIV attraverso l'uso combinato di farmaci antiretrovirali e l'istituzione di misure di profilassi primaria e secondaria come indicato.

Malattie dell'apparato respiratorio Bronchiti acute e sinusiti sono frequenti durante tutti gli stadi dell'infezione da HIV. I casi più gravi tendono a verificarsi nei pazienti con conta più bassa di cellule T CD4+. La sinusite si manifesta con febbre, congestione nasale e cefalea. La diagnosi è posta mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM). I seni mascellari sono i più comunemente interessati; tuttavia, la malattia interessa frequentemente anche i seni etmoidali, sfenoidali e frontali. Benché alcuni pazienti possano migliorare senza terapia antibiotica, il miglioramento radiografico è più rapido e più pronunciato nei pazienti sottoposti a terapia antimicrobica. Si ritiene che questa alta incidenza di sinusiti sia il risultato di un'aumentata frequenza di infezioni da parte di

TABELLA 182-8 LINEE GUIDA NIH/CDC/IDSA-2008 PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE NEI SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV

Patogeno	Indicazioni	Prima scelta	Alternative
Fortemente raccomandate come standard di cura per la profilassi primaria e secondaria			
Pneumocystis jiroveci	Numero di cellule T CD4+ <200/µl *oppure* Candidosi orofaringea *oppure* Precedente episodio di PCP	Trimetoprim/sulfametoxazolo (TMP/SMX), 1 compressa DS al giorno per os	Dapsone 50 mg due volte al giorno per os *oppure* 100 mg/die per os Dapsone 50 mg/die per os + Pirimetamina 50 mg/settimana per os + Leucovorina 25 mg/settimana per os
	Possibile sospensione della profilassi se numero di cellule T CD4+ >200/µl per ≥3 mesi	TMP/SMX, 1 compressa SS al giorno per os	Dapsone 200 mg per os + Pirimetamina 75 mg per os + Leucovorina 25 mg alla settimana per os Pentamidina per areosol, 300 mg via nebulizzatore Respirgard II al mese Atovaquone 1500 mg/die per os TMP/SMX 1 compressa DS per os tre volte alla settimana
Mycobacterium tuberculosis			
Isoniazide-sensibile	Test cutaneo >5 mm *oppure* Precedente positività del test in assenza di trattamento *oppure* Contatto con un caso di TBC polmonare attiva	Isoniazide 300 mg per os + Piridossina 50 mg/die per os per 9 mesi Isoniazide 900 mg per os + Piridossina 100 mg/die per os due volte alla settimana per 9 mesi	Isoniazide 900 mg per os + Piridossina 50 mg per os due volte alla settimana per nove mesi Isoniazide 300 mg + Rifampicina 600 mg (o rifabutina 300 mg) + Piridossina 50 mg/die per 4 mesi
Isoniazide-resistente	Come sopra, con elevata probabilità di esposizione a TBC isoniazide-resistente	Rifabutina 300 mg per os *oppure* rifampicina 600 mg/die per os per 4 mesi	
Resistente a più farmaci	Come sopra, con elevata probabilità di esposizione a TBC resistente a più farmaci	Consultare le autorità sanitarie locali	
Mycobacterium avium complex	Numero di cellule T CD4+ <50/µl	Azitromicina 1200 mg alla settimana per os o Claritromicina 500 mg due volte al giorno per os	Rifabutina 300 mg/die per os Azitromicina 1200 mg per settimana + Rifabutina 300 mg/die per os
	Evidenza di precedente malattia disseminata. Possibile sospensione della profilassi se T CD4+ >100/µl per ≥3 mesi	Claritromicina 500 mg 2 volte al giorno per os + Etambutolo 15 (mg/kg)/die +/– Rifabutina 300 mg/die per os	Azitromicina 500 mg/die per os + Etambutolo 15 (mg/kg)die +/– Rifabutina 300 mg/die per os
Toxoplasma gondii	Anticorpi TOXO-IgG e numero di cellule T CD4+ <100/µl	TMP/SMX, 1 compressa DS al giorno per os	TMP/SMX, 1 compressa DS tre volte alla settimana Dapsone 50 mg/die per os + Pirimetamina 50 mg/settimana per os + Leucovorina 25 mg/settimana per os Dapsone 200 mg/settimana per os + Pirimetamina 75 mg/settimana per os + Leucovorina 25 mg/settimana per os Atovaquone 1500 mg/die per os + Pirimetamina 25 mg/die per os + Leucovorina 10 mg/die per os
	Precedente encefalite da *Toxoplasma* e numero di cellule T CD4+ <200 Possibile sospensione della profilassi se T CD4+ >200/µl per ≥3 mesi	Sulfadiazina 500-1000 mg quattro volte al giorno per os + Pirimetamina 25-50 mg/die per os + Leucovorina 10-25 mg/die per os	Clindamicina 600 mg ogni 8 ore per os + Pirimetamina 25-50 mg/die per os + Leucovorina 10-25 mg/die per os Atovaquone 750 mg ogni 6-12 ore per os +/– Pirimetamina 25 mg/die + Leucovorina 10 mg/die per os
Virus varicella-zoster	Significativa esposizione a varicella o herpes zoster in un paziente con anamnesi negativa per immunizzazione o precedente esposizione a entrambi	Immunoglobiline anti-varicella/zoster 6,25 ml i.m. entro 96 ore dall'esposizione	
Cryptococcus neoformans	Precedente malattia documentata Possibile sospensione della profilassi se numero di cellule T CD4+ >200/µl per 6 mesi e nessuna evidenza di infezione attiva	Fluconazolo 200 mg/die per os	Itraconazolo 200 mg/die per os
Histoplasma capsulatum	Precedente malattia documentata Possibile sospensione della profilassi dopo 1 anno se numero di cellule T CD4+ >150 e il paziente è in terapia antiretrovirale da ≥6 mesi	Itraconazolo 200 mg due volte al giorno per os	Fluconazolo 800 mg/die per os
Coccidioides immitis	Precedente malattia documentata Sierologia positiva e numero di cellule T CD4+ <250 (per questa indicazione la profilassi può essere interrotta se T CD4+ >250 per 6 mesi)	Fluconazolo 400 mg/die per os	Itraconazolo 200 mg due volte al giorno per os
Penicillium marneffei	Precedente malattia documentata Possibile sospensione della profilassi nei pazienti in terapia antiretrovirale con numero di cellule T CD4+ >100 per >6 mesi		
Specie di *Salmonella*	Precedente batteriemia	Ciprofloxacina 500 mg due volte al giorno per os per 6 mesi o più	

(Segue)

TABELLA 182-8 LINEE GUIDA NIH/CDC/IDSA-2008 PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI OPPORTUNISTICHE NEI SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV (CONTINUA)

Patogeno	Indicazioni	Prima scelta	Alternative
Bartonella	Precedente infezione Possibile sospensione se T CD4+ >200 per >3 mesi	Doxiciclina 200 mg/die Azitromicina 1200 mg/settimana per os Claritromicina 500 mg due volte al giorno per os	
Citomegalovirus	Precedente malattia d'organo Possibile sospensione della profilassi se numero di cellule CD4+ >100/μl per 6 mesi e nessuna evidenza di malattia attiva da CMV. Ricominciare se pregressa retinite e numero di cellule T CD4+ <100/μl	Ganciclovir, 5-6 mg/kg 5-7 giorni/settimana e.v. Valganciclovir 900 mg due volte al giorno per os Foscarnet 90-120 (mg/kg)/die e.v. Impianto per il rilascio modificato di Ganciclovir ogni 6-9 mesi + Valganciclovir 900 mg due volte al giorno per os	Cidofovir 5 mg/kg a settimane alterne e.v. + Probenecid Formivirsen 330 μg intravitreale ogni 2-4 settimane Valganciclovir 900 mg/die per os Formivirsen 1 fiala iniettata nel corpo vitreo ogni 2-4 settimane
Immunizzazioni generalmente raccomandate			
HBV (virus dell'epatite B)	Qualsiasi paziente suscettibile all'infezione (anti-HBc e anti-HBs negativo)	Vaccino per epatite B: 3 dosi	
HAV (virus dell'epatite A)	Qualsiasi paziente suscettibile all'infezione (anti-HAV negativo)	Vaccino per epatite A: 2 dosi	
Virus influenzale	Annualmente in tutti i pazienti	1 dose/anno di vaccino anti-influenzale trivalente inattivato	Oseltamivir 75 mg/die per os Rimantadina o amantadina 100 mg due volte al giorno per os (solo influenza A)
Streptococcus pneumoniae	Tutti i pazienti, preferibilmente prima che numero di cellule T CD4+ >200/μl	Vaccino pneumococcico 0,5 ml i.m. se il numero delle cellule T CD4+ è >200/μl Rivaccinare i pazienti inizialmente immunizzati in presenza di numero di cellule T CD4+ < 100/μl se successivamente il numero delle cellule T CD4+ aumenta a oltre 200/μl	
Papillomavirus umano	Ragazze e donne 9-26 anni di età	Vaccino anti-HPV: 3 dosi	
Raccomandate per la prevenzione di gravi o frequenti ricadute			
Herpes simplex	Ricadute frequenti/gravi	Aciclovir 200 mg tre volte al giorno per os Aciclovir 400 mg due volte al giorno per os Famciclovir 250 mg due volte al giorno per os	Valaciclovir 500 mg due volte al giorno per os
Candida	Ricadute frequenti/gravi	Fluconazolo 100-200 mg/die per os	Itraconazolo in soluzione 200 mg/die per os

Nota: *DS, double strength* (ultraforte); PCP, polmonite da *Pneumocystis carinii*; SS, *single strength* (forte); TBC, tubercolosi.

batteri capsulati quali *H. influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. In pazienti con bassa conta di cellule T CD4+ si può riscontrare mucormicosi dei seni paranasali. Diversamente dal decorso che questa infezione presenta in altri pazienti, nei soggetti con infezione da HIV la mucormicosi dei seni progredisce più lentamente. In questo contesto, per un trattamento efficace, in aggiunta all'amfotericina B somministrata per via locale e sistemica, possono essere necessari frequenti ed energici "lavaggi" della sede di infezione.

L'interessamento polmonare rappresenta una delle più frequenti complicanze dell'infezione da HIV. La manifestazione più comune dell'interessamento polmonare è la polmonite. Le due cause più frequenti di polmonite sono le infezioni batteriche e l'infezione dal fungo unicellulare *P. jiroveci*. Altre cause importanti di infiltrati polmonari comprendono le infezioni micobatteriche, altre infezioni fungine, le polmoniti interstiziali non specifiche, il sarcoma di Kaposi (KS) e il linfoma.

La polmonite si riscontra con una frequenza aumentata nei pazienti con infezione da HIV. I pazienti con infezione da HIV sembrano essere particolarmente suscettibili alle infezioni da microrganismi capsulati. *S. pneumoniae* (vedi Cap. 128) e *H. influenzae* (vedi Cap. 139) sono responsabili della maggior parte dei casi di polmonite batterica in pazienti con AIDS. Ciò può rappresentare la conseguenza di un'alterata funzione delle cellule B e/o di difetti nella funzionalità dei neutrofili che possono essere secondari alla malattia da HIV (vedi sopra). L'infezione pneumococcica può rappresentare la più precoce infezione grave che si verifica in pazienti con malattia da HIV. Può presentarsi come polmonite, sinusite e/o sepsi. Nei pazienti con infezione da HIV non trattata l'incidenza della polmonite da pneumococco è sei volte superiore e quella della sepsi da pneumococco è di 100 volte superiore rispetto alla norma. Infezioni da pneumococco possono essere osservate in pazienti con sistema immunitario relativamente indenne. In uno studio, il numero delle cellule T CD4+ al momento del primo episodio di polmonite da pneumococco era di circa 300/μl. Degno di interesse è il fatto che la risposta infiammatoria all'infezione pneumococcica sembra proporzionale al numero delle cellule T CD4+. A causa di questo alto rischio di malattia da pneumococco, la vaccinazione con polisaccaride pneumococcico è una delle misure profilattiche generalmente raccomandate nei pazienti con infezione da HIV e numero di cellule T CD4+ superiore a 200/μl. È meno chiaro se questo intervento sia efficace nei pazienti con malattia più avanzata e alta carica virale.

L'incidenza della polmonite da *Pneumocystis* (*Pneumocystis pneumonia*, PCP), un tempo segno distintivo dell'AIDS, si è nettamente ridotta in seguito allo sviluppo di regimi profilattici efficaci e all'ampio impiego di combinazioni di farmaci antiretrovirali. Negli Stati Uniti *P. jiroveci* è comunque la più comune causa singola di polmonite nei pazienti con infezione da HIV e può essere identificato come probabile agente eziologico nel 25% dei casi di polmonite nei pazienti sieropositivi. Circa il 25% dei casi di PCP si manifesta in pazienti che non sono ancora a conoscenza dell'infezione da HIV. Il rischio di pneumocistosi è maggiore tra coloro che hanno già presentato una PCP e nei soggetti con numero di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl. Di fatto, il 79% dei pazienti con PCP ha un numero di cellule T CD4+ inferiore a 100/μl e il 95% dei pazienti ha un numero di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl. Anche febbre ricorrente, sudorazioni notturne, mughetto e calo ponderale non spiegato sono associati a un'aumentata incidenza di PCP. Per questi motivi è fortemente raccomandato che tutti i pazienti con numero di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl (o una percentuale di CD4 inferiore al 15%) siano sottoposti a una qualche forma di profilassi per la PCP. Attualmente l'incidenza di PCP nei pazienti con infezione da HIV riconosciuta sottoposti a terapia antiretrovirale e profilassi appropriate è prossima allo zero. Negli Stati Uniti attualmente la pneumocistosi primitiva si manifesta a una mediana di cellule T CD4+ pari a 36/μl, mentre quella secondaria a circa 10/μl. I pazienti con PCP generalmente presentano febbre e tosse non produttiva o scarsamente produttiva con modeste quantità di espettorato biancastro. Il paziente può lamentare un caratteristico dolore retrosternale che peggiora a ogni atto inspiratorio ed è descritto come una fitta o una sensazione di bruciore. Nei pazienti sieropositivi, la PCP può presentare un decorso molto più subdolo, caratterizzato da sintomi molto vaghi per parecchie settimane, e dovrebbe essere sempre considerata nella diagnostica differenziale in tutti i pazienti con infezione da HIV e conteggio di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl che presentino febbre, sintomi respiratori e calo ponderale inspiegato. Il quadro radiografico è spesso del tutto negativo, specialmente se l'esame è effettuato in fase precoce, oppure caratterizzato soltanto da un tenue infiltrato interstiziale. Il riscontro del classico quadro radiografico caratterizzato da un

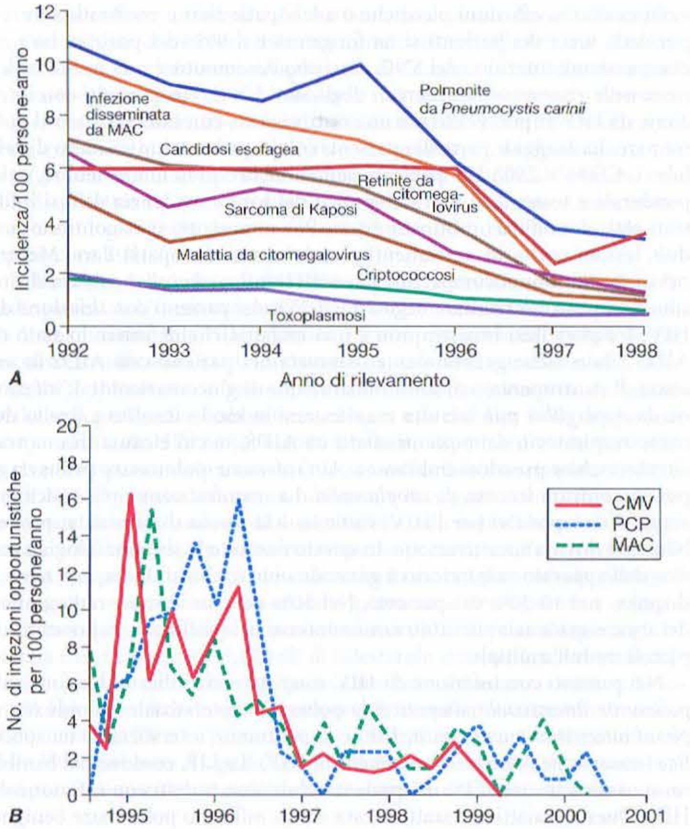


FIGURA 182-31 ***A.*** Riduzione dell'incidenza di infezioni opportunistiche e sarcoma di Kaposi nei soggetti con infezione da HIV e numero di cellule T CD4+ inferiore a 100/µl dal 1992 al 1998. MAC, *Mycobacterium avium complex*. (*Da:* Palella et al, *N. Eng J. Med* 338:853, 1998 e JE Kaplan et al, *Clin Infect Dis* 30(S1):55, 2000; con modifiche, riproduzione autorizzata.) ***B.*** Incidenza dell'infezione da citomegalovirus (CMV), della polmonite da *P. jiroveci* (PCP) e dell'infezione da *M. avium complex* (MAC) dal 1995 al 2001. (*Da:* FJ Palella et al., *AIDS* 16:1617, 2002.)

denso infiltrato periilare è raro nei pazienti con AIDS. Nei pazienti con PCP che abbiano ricevuto una profilassi con pentamidina per areosol si può riscontrare radiograficamente una lesione cavitaria in un lobo superiore, che può essere scambiata per un processo di natura tubercolare. Altri quadri radiografici, meno frequenti, comprendono infiltrati lobari e versamento pleurico. Nella diagnosi differenziale della PCP la valutazione di laboratorio di routine non è in genere di grande utilità. Una modesta leucocitosi è tuttavia frequente, ma può non essere evidente in pazienti con una precedente neutropenia. L'emogasanalisi può evidenziare ipossiemia con diminuzione della Pa_{O_2} e aumento del gradiente alveolo-arterioso (a – A). L'emogasanalisi arteriosa non fornisce soltanto indicazioni diagnostiche, ma costituisce un importante parametro per la valutazione della gravità della malattia e per le conseguenti decisioni terapeutiche (vedi oltre). La diagnosi di certezza di PCP richiede la dimostrazione del trofozoite o della ciste nel materiale biologico del paziente che può essere ottenuto tramite la raccolta dell'espettorato, il lavaggio broncoalveolare, la biopsia transbronchiale o la biopsia polmonare a cielo aperto. La PCR è stata impiegata per evidenziare sequenze di DNA specifiche per *P. jiroveci* in campioni biologici nei quali l'esame istologico non era stato in grado di condurre alla diagnosi.

Oltre alla polmonite, *P. jiroveci* è responsabile di numerose altre affezioni che possono interessare i pazienti sieropositivi per l'HIV. Un coinvolgimento auricolare può essere osservato come infezione primaria; esso si presenta solitamente come una massa polipoide monolaterale a livello del canale uditivo esterno. Nei pazienti sottoposti a profilassi contro la PCP con pentamidina per areosol si può riscontrare una varietà di manifestazioni extrapolmonari da *P. jiroveci*. Queste includono lesioni oftalmiche a carico della coroide, una vasculite necrotizzante simile alla malattia di Burger, l'ipoplasia midollare e l'ostruzione intestinale. Tra gli altri organi bersaglio vi sono i linfonodi, la milza, il fegato, i reni, il pancreas, il pericardio, il miocardio, la tiroide e il surrene. L'interessamento d'organo può essere associato a lesioni cistiche che possono apparire calcifiche alla TC o all'ecografia.

Il trattamento standard per la PCP o la pneumocistosi disseminata è rappresentato dall'associazione trimetoprim/sulfametoxazolo (TMP/SMX). Nei soggetti con infezione da HIV trattati con TMP/SMX si osserva un'alta incidenza di effetti collaterali, soprattutto eruzioni cutanee e soppressione midollare. Trattamenti alternativi per la PCP di grado lieve/moderato sono le associazioni dapsone/trimetoprim e clindamicina/primachina. La pentamidina endovenosa è il trattamento di scelta in caso di malattia grave nel paziente che non tollera il TMP/SMX. In pazienti con Pa_{O_2} inferiore a 70 mmHg o con un gradiente di ossigeno alveolo-arterioso superiore a 35 mmHg, una terapia con glucocorticoidi dovrebbe essere associata a quella antimicrobica. Il trattamento dev'essere protratto per 21 giorni e seguito da una profilassi secondaria. La profilassi per PCP è indicata in tutti i soggetti sieropositivi con precedente pneumocistosi, in pazienti con conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 200/µl o con una percentuale di CD4 inferiore al 15%, in tutti i pazienti con febbre inspiegata della durata maggiore di 2 settimane e in quelli con episodi di candidosi orofaringea. Il regime profilattico preferenziale è costituito da TMP/SMX al dosaggio di due compresse al giorno. Tale regime protegge anche dalla toxoplasmosi e da alcuni patogeni respiratori. Nel caso di intolleranza al TMP/SMX, le alternative per la profilassi sono costituite da dapsone associato a pirimetamina e leucovorina, pentamidina aerosol e atovaquone. La profilassi primaria o secondaria per la PCP può essere sospesa nei pazienti trattati con terapia antiretrovirale che mantengono una buona soppressione della replicazione virale (<50 copie/ml) e una conta delle cellule T CD4+ superiore a 200/µl per almeno 3-6 mesi.

M. tuberculosis, ritenuto fino a qualche tempo fa in via di estinzione negli Stati Uniti, sta ora ricomparendo in concomitanza con l'epidemia di HIV (vedi Cap. 158). Nel mondo, circa un terzo delle morti AIDS-correlate sono associate alla tubercolosi (TBC). Negli Stati Uniti il 5% circa dei pazienti con AIDS è affetto da TBC in fase attiva. L'infezione da HIV determina un aumento di 100 volte il rischio di sviluppare una tubercolosi clinicamente attiva. Nei pazienti sieropositivi per HIV non trattati, con intradermoreazione positiva per la PPD, la percentuale di riattivazione della TBC si aggira attorno al 7-10% l'anno. La TBC non trattata può accelerare il decorso dell'infezione da HIV. I livelli plasmatici di HIV-RNA aumentano nel contesto di una TBC attiva e si riducono nel caso essa venga trattata con successo. La tubercolosi attiva è più comune nei pazienti tra i 25 e i 44 anni di età, di razza afro-americana o ispanica, residenti a New York e a Miami e in alcuni Paesi in via di sviluppo. In questi gruppi demografici il 20-70% dei nuovi casi di infezione attiva da *M. tuberculosis* viene osservato nei pazienti con infezione da HIV. L'epidemia di TBC, che si è inserita nell'epidemia di infezione da HIV, probabilmente rappresenta il rischio principale per la salute della popolazione generale e degli operatori sanitari correlato all'epidemia da HIV. Contrariamente all'infezione da micobatteri atipici, quali MAC, la tubercolosi attiva si sviluppa spesso piuttosto precocemente nel corso dell'infezione da HIV e può rappresentare una delle prime manifestazioni cliniche della malattia. In uno studio, la mediana delle cellule T CD4+ al momento della presentazione della TBC era di 326/µl. Le manifestazioni cliniche della TBC nei pazienti sieropositivi per HIV sono abbastanza polimorfe e generalmente variano in funzione del numero di cellule T CD4+ del paziente. Nei pazienti con numero relativamente alto di cellule T CD4+ vi è un tipico quadro di riattivazione dell'infezione polmonare nel quale sono presenti febbre, tosse, dispnea da sforzo, calo ponderale e sudorazione notturna, associati al reperto radiografico di lesioni cavitarie a livello dell'apice dei lobi superiori. Nei pazienti con basso numero di cellule T CD4+ sono più frequenti le forme miliari; in questi casi la radiografia del torace può evidenziare la presenza di infiltrati reticolonodulari diffusi o localizzati bilateralmente ai lobi inferiori, caratteristici di una diffusione miliare, un versamento pleurico e adenopatie ilari e/o mediastiniche. L'infezione può colpire lo scheletro, l'encefalo, le meningi, il tratto gastrointestinale, i linfonodi (specialmente quelli cervicali) e altri visceri. Circa il 60-80% dei pazienti sviluppa una patologia polmonare e nel 30-40% dei casi è presente un coinvolgimento extrapolmonare. I pazienti con sospetta tubercolosi polmonare devono essere posti in isolamento in camere a pressione negativa. Questo approccio è essenziale al fine di prevenire la propagazione dell'infezione sia nell'ambiente nosocomiale sia nella comunità. La conferma diagnostica è fornita dall'isolamento del microrganismo da un sito colpito dall'affezione. L'emocoltura risulta positiva nel 15% dei pazienti. Questo quadro è più frequente in pazienti con conta dei linfociti T CD4+ più bassa. In considerazione dell'esistenza di forme fulminanti non ci si dovrebbe fidare dell'accuratezza di una intradermoreazione con PPD negativa per escludere la tubercolosi. La tubercolosi è una delle condizioni associate all'infezione da HIV per la quale esiste una cura. La terapia per la TBC è generalmente identica nei pazienti HIV-positivi e in quelli HIV-negativi (vedi Cap. 158). A causa delle possibili forme di TBC con resistenza multifarmacologica o farmaco-resistenza estesa, deve essere ese-

guito un test di suscettibilità farmacologica per guidare la terapia. Nei pazienti che sono in trattamento con inibitori della proteasi di HIV o inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa la rifampicina, a causa delle interazioni farmacocinetiche, dovrebbe essere sostituita da dosi aggiustate di rifabutina. Il trattamento è molto efficace nei programmi che prevedono il controllo diretto dell'aderenza alla terapia. L'inizio della terapia antiretrovirale e/o anti-TBC può essere accompagnato da un deterioramento clinico dovuto alle reazioni da sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS). Queste reazioni sono più comuni in pazienti che iniziano entrambi i trattamenti contemporaneamente, si manifestano molte settimane dopo l'inizio della terapie e sono osservate più frequentemente in pazienti con malattia da HIV avanzata. Un'effettiva prevenzione della tubercolosi attiva potrà divenire realtà se la ricerca dei casi di tubercolosi latente sarà condotta con aggressività, assicurandosi che tutti i pazienti a rischio per la tubercolosi e tutti i soggetti HIV-positivi siano sottoposti al test cutaneo con PPD o a valutazione mediante saggio del rilascio di interferone γ. In quest'ottica, un test cutaneo anergico non ha molto valore. I soggetti sieropositivi per HIV con un'area di indurimento cutaneo >5 mm di diametro o test del rilascio di IFNγ positivo o quelli che vivono a stretto contatto di persone con tubercolosi attiva dovrebbero ricevere un trattamento di 9 mesi con isoniazide.

Nei pazienti con infezione da HIV anche le infezioni da micobatteri atipici si riscontrano con aumentata frequenza. È stata riportata l'infezione da parte di almeno 12 differenti micobatteri, compreso *M. bovis* e bacilli rappresentativi di tutti i quattro gruppi Runyon. Le più comuni infezioni dovute a micobatteri atipici sono quelle da *M. avium* e *M. intracellulare*, il cosiddetto MAC (*Mycobacterium avium complex*). Le infezioni da MAC si riscontrano soprattutto negli Stati Uniti e sono rare in Africa. È stato riscontrato che precedenti infezioni da *M. tuberculosis* diminuiscono il rischio di infezioni da MAC. Le infezioni da MAC sono dovute a microrganismi che sono ubiquitari nell'ambiente, sia nel terreno che nell'acqua. Le presunte vie di entrata sono il tratto gastrointestinale e quello respiratorio. L'infezione da MAC è una complicanza tardiva dell'infezione da HIV, che si presenta in pazienti con meno di 50 cellule T CD4+/μl. Il numero medio di cellule T CD4+ al momento della diagnosi è 10/μl. La modalità di presentazione più comune è costituita da febbre, perdita di peso e sudorazioni notturne. Almeno l'85% dei pazienti con infezione da MAC presenta una micobatteriemia ed è possibile osservare una notevole quantità di microrganismi nella biopsia midollare. Nel 25% circa dei pazienti la radiografia del torace risulta positiva; il quadro radiografico più comune è costituito dalla presenza di un infiltrato interstiziale a livello dei lobi inferiori, indicativo di una disseminazione di tipo miliare. Inoltre, si possono osservare infiltrati alveolari o nodulari e un'adenopatia ilare e/o mediastinica. Altre manifestazioni cliniche sono rappresentate da lesioni endobronchiali, dolori addominali, diarrea e linfoadenopatia. La diagnosi viene posta sulla base di esami colturali eseguiti su sangue o su altri tessuti coinvolti. La positività per MAC in due campioni consecutivi di escreato è altamente indicativa per la presenza di un'infezione polmonare. Le colture, generalmente, si positivizzano nel giro di 2 settimane. La terapia consiste nell'associazione di un macrolide, in genere claritromicina, con l'etambutolo. Alcuni medici ritengono utile aggiungere un terzo farmaco scegliendo fra rifabutina, ciprofloxacina o amikacina nei pazienti con malattia disseminata. La terapia dovrebbe essere proseguita indefinitivamente; tuttavia, con l'avvento della terapia antiretrovirale ad alta efficacia (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), può essere possibile interrompere il trattamento nei pazienti con persistente inibizione della replicazione di HIV e conta delle cellule T CD4+ >100/μl per almeno 3-6 mesi. La profilassi primaria per l'infezione da MAC è indicata nei pazienti con infezione da HIV e conta di cellule T CD4+ <50/μl; essa può essere interrotta nei pazienti nei quali l'HAART induca una persistente inibizione della replicazione virale e determini un aumento del numero delle cellule T CD4+ >100/μl per 3-6 mesi.

Rhodococcus equi è un bacillo Gram-positivo, pleomorfo, acido-resistente, che non forma spore, che può causare nei pazienti con infezione da HIV un'infezione polmonare e/o disseminata. Le più comuni manifestazioni iniziali della malattia sono febbre e tosse. Il rilievo radiografico più comune è costituito dalla presenza di lesioni cavitarie e consolidamento. Le emocolture sono spesso positive. Il trattamento viene instaurato sulla base della sensibilità del germe ai diversi antibiotici.

Nei pazienti con AIDS si possono riscontrare *infezioni fungine* a carico dei polmoni. I pazienti con criptococcosi polmonare presentano febbre, tosse, dispnea e talvolta emottisi. Nel 90% dei casi o più l'esame radiografico del torace evidenzia un infiltrato interstiziale focale o diffuso. L'esame radiologico può anche dimostrare un interessamento lobare, lesioni cavitarie, effusioni pleuriche e adenopatie ilari o mediastiniche. In più della metà dei pazienti si ha fungemia e il 90% dei pazienti ha una concomitante infezione del SNC. *Coccidioides immitis* è una muffa endemica nelle regioni sudoccidentali degli Stati Uniti. Nei pazienti con infezione da HIV si può verificare una riattivazione con interessamento polmonare. La maggior parte dei pazienti colpiti presenta un numero di cellule T CD4+ <250/μl. I pazienti generalmente presentano febbre, calo ponderale e tosse; l'esame radiografico del torace evidenzia diffusi infiltrati reticolonodulari piuttosto estesi. Più raramente, si riscontrano noduli, lesioni cavitarie, versamenti pleurici o un'adenopatia ilare. Mentre nei soggetti immunocompetenti gli esami sierologici possono essere di ausilio, essi possono risultare negativi nel 25% dei pazienti con infezione da HIV. L'aspergillosi invasiva non è una malattia che definisce lo stato di AIDS e non viene generalmente osservata nei pazienti con AIDS in assenza di neutropenia o di somministrazione di glucocorticoidi. L'infezione da *Aspergillus* può talvolta manifestarsi in modo insolito a livello del tratto respiratorio dei pazienti affetti da AIDS, in cui è causa di una tracheobronchite pseudomembranosa. Un'infezione polmonare primaria si può riscontrare in caso di *istoplasmosi*. La manifestazione più tipica nei soggetti sieropositivi per l'HIV, tuttavia, è la forma disseminata, probabilmente dovuta a riattivazione. In questo contesto la sintomatologia a carico dell'apparato respiratorio è generalmente molto sfumata, con tosse e dispnea nel 10-30% dei pazienti. Nel 50% dei casi l'esame radiografico del torace evidenzia un'infiltrazione interstiziale diffusa o la presenza di piccoli noduli multipli.

Nei pazienti con infezione da HIV sono state identificate due forme di *polmonite interstiziale idiopatica*: la polmonite interstiziale linfoide (*lymphoid interstitial pneumonitis*, LIP) e la polmonite interstiziale non specifica (*nonspecific interstitial pneumonitis*, NIP). La LIP, comune nei bambini, si osserva in circa l'1% dei pazienti adulti non trattati con infezione da HIV. Questa malattia è caratterizzata da un infiltrato polmonare benigno e si ritiene che sia una manifestazione del processo di attivazione policlonale dei linfociti osservato nel corso di infezioni da HIV e EBV. La biopsia transbronchiale è diagnostica nel 50% dei casi; nei rimanenti pazienti si ricorre per la diagnosi alla biopsia a cielo aperto. Questa condizione è generalmente a risoluzione spontanea e non è necessaria alcuna terapia specifica. I casi più gravi sono stati trattati con brevi cicli di glucocorticoidi. Sebbene raramente rappresenti un problema clinico da quando è stata introdotta l'HAART, l'evidenza di NIP può essere riscontrata in oltre la metà dei pazienti con infezione da HIV non trattata. Istologicamente si repertano infiltrati interstiziali di linfociti e plasmacellule con distribuzione perivascolare e peribronchiale. Quando sintomatici, i pazienti presentano febbre e tosse non produttiva, occasionalmente accompagnata da modesto dolore toracico. La radiografia del torace è di solito normale o può evidenziare un quadro di sfumata interstiziopatia. Analogamente alla LIP, si tratta di una condizione a risoluzione spontanea per la quale non è richiesta alcuna terapia, se non quella appropriata al controllo dell'immunodeficienza HIV-correlata. L'ipertensione arteriosa polmonare associata all'HIV si osserva in circa lo 0,5% dei soggetti HIV-positivi. I pazienti possono presentare una serie di sintomi inclusi dispnea, astenia, sincope, dolore toracico e segni di insufficienza cardiaca destra. La radiogradia del torace evidenzia dei vasi polmonari dilatati e cardiomegalia delle sezioni destre con ipertrofia ventricolare destra dimostrabile all'elettrocardiogramma. La terapia antiretrovirale non sembra essere di chiaro beneficio e la prognosi è piuttosto sfavorevole, con una sopravvivenza mediana nell'arco dei 2 anni.

Le *malattie neoplastiche* a carico del polmone includono il KS e i linfomi e sono discusse più avanti, nel paragrafo dedicato alle neoplasie.

Malattie dell'apparato cardiovascolare Nei pazienti con infezione da HIV le affezioni cardiache si riscontrano in modo relativamente frequente nelle indagini postmortem (dal 25 al 75% nelle casistiche autoptiche). Le malattie cardiovascolari possono dipendere direttamente dall'infezione da HIV o possono essere una conseguenza della terapia antiretrovirale nell'ambito della sindrome lipodistrofica. Il rilievo di più comune osservazione clinica correlato all'infezione da HIV è una miocardiopatia dilatativa associata a insufficienza cardiaca congestizia nota come *miocardiopatia HIV-correlata*. Generalmente, essa si verifica come complicanza tardiva dell'infezione da HIV e istologicamente presenta caratteristiche di miocardite. Per questa ragione, alcuni autori hanno suggerito un trattamento con immunoglobuline per via endovenosa. L'HIV può essere osservato direttamente nel tessuto cardiaco, ma non è ancora chiaro se abbia o meno un ruolo patogenetico specifico in questa condizione. I pazienti presentano i classici segni dell'insufficienza cardiaca congestizia, come edema e dispnea. I pazienti con infezione da HIV possono sviluppare una miocardiopatia

anche come effetto collaterale del trattamento con interferone α o analoghi nucleosidici, che è reversibile con l'interruzione della terapia. Il sarcoma di Kaposi, la criptococcosi, la malattia di Chagas e la toxoplasmosi possono coinvolgere il miocardio, causando una miocardiopatia. In una casistica, la maggior parte dei pazienti con infezione da HIV e miocardite trattabile aveva una miocardite associata a toxoplasmosi. Molti di questi pazienti presentavano anche segni di toxoplasmosi del SNC. Pertanto, nell'iter diagnostico dei pazienti con infezione da HIV avanzata e miocardiopatia a eziologia ignota devono essere incluse la RM o la TC cerebrale con doppio contrasto.

Nell'ambito delle infezioni da HIV sono stati osservati molti altri disturbi cardiovascolari. Un versamento pericardico può essere rilevato nel contesto di una infezione da HIV avanzata. Fattori predisponenti includono tubercolosi, insufficienza cardiaca congestizia, infezioni micobatteriche, infezioni da *Cryptococcus*, infezioni polmonari, linfoma e sarcoma di Kaposi. Anche se la pericardite è abbastanza rara, in una casistica il 5% dei pazienti con malattia da HIV ha presentato versamento pericardico da moderato a grave. Tamponamento e morte si sono verificati in associazione a sarcoma di Kaposi pericardico, presumibilmente in seguito a emorragia acuta. Sono state descritte endocarditi trombotiche non batteriche e la loro presenza andrebbe tenuta in considerazione nei pazienti con fenomeni embolici non spiegati. Inoltre, quando somministrata rapidamente, la pentamidina per via endovenosa può causare ipotensione conseguente a collasso cardiovascolare. Una cospicua percentuale di pazienti presenta ipertrigliceridemia e una elevazione dei livelli di colesterolo sierico e le alterazioni delle coronarie sono, all'esame autoptico, un rilievo abbastanza comune. Questo problema sembra diventare sempre più importante come effetto collaterale dell'HAART e in particolare nei pazienti con concomitante infezione da HCV. Sebbene il significato clinico di questi reperti non sia stato ancora precisamente definito, dati recenti suggeriscono una relazione lineare tra il tempo di esposizione alla terapia antiretrovirale e lo sviluppo di malattia cardiaca ischemica. In un'ampia casistica, l'incidenza complessiva di infarto del miocardio era di 3,5 eventi/1000 casi/anno; il 28% di questi eventi è risultato fatale e l'infarto del miocardio è stato responsabile del 7% dei decessi nell'ambito dell'intera coorte. Il rischio di infarto miocardico aumentava del 26% per ogni anno di esposizione all'HAART. Questo modesto incremento annuo del rischio di morte, dovuto a infarto del miocardio nel paziente trattato con HAART, deve essere bilanciato nella valutazione del rischio con il marcato miglioramento della sopravvivenza globale legato alla terapia antiretrovirale stessa. Gli sforzi orientati a ridurre il rischio di malattia cardiovascolare minimizzando la durata dell'HAART sono stati associati a un aumento paradosso del tasso di malattia cardiovascolare, suggerendo che la patogenesi delle malattie cardiovascolari nell'ambito della malattia da HIV è multifattoriale, con l'infezione da HIV e la conseguente attivazione immunitaria e coagulopatia che giocano probabilmente un ruolo importante.

Malattie del tratto orofaringeo e dell'apparato gastroenterico Patologie dell'orofaringe e del tratto gastrointestinale sono una caratteristica comune dell'infezione da HIV. Esse sono dovute per lo più a infezioni secondarie. Inoltre, lesioni orali e gastrointestinali possono essere espressione di sarcoma di Kaposi e linfoma.

Lesioni orali, quali *mughetto, leucoplachia villosa* e *ulcere aftose*, sono particolarmente frequenti nei pazienti con infezione da HIV non trattata (Fig. 182-32). Il mughetto (sostenuto da un'infezione da *Candida*) e la leucoplachia villosa (dovuta probabilmente all'EBV) sono in genere indicative di un declino immunologico piuttosto avanzato; generalmente si manifestano in pazienti con conta di cellule T CD4+ inferiore a 300/μl. In uno studio, il 59% dei pazienti con candidosi orale sviluppava AIDS nell'anno successivo. Il mughetto si presenta sotto forma di un essudato

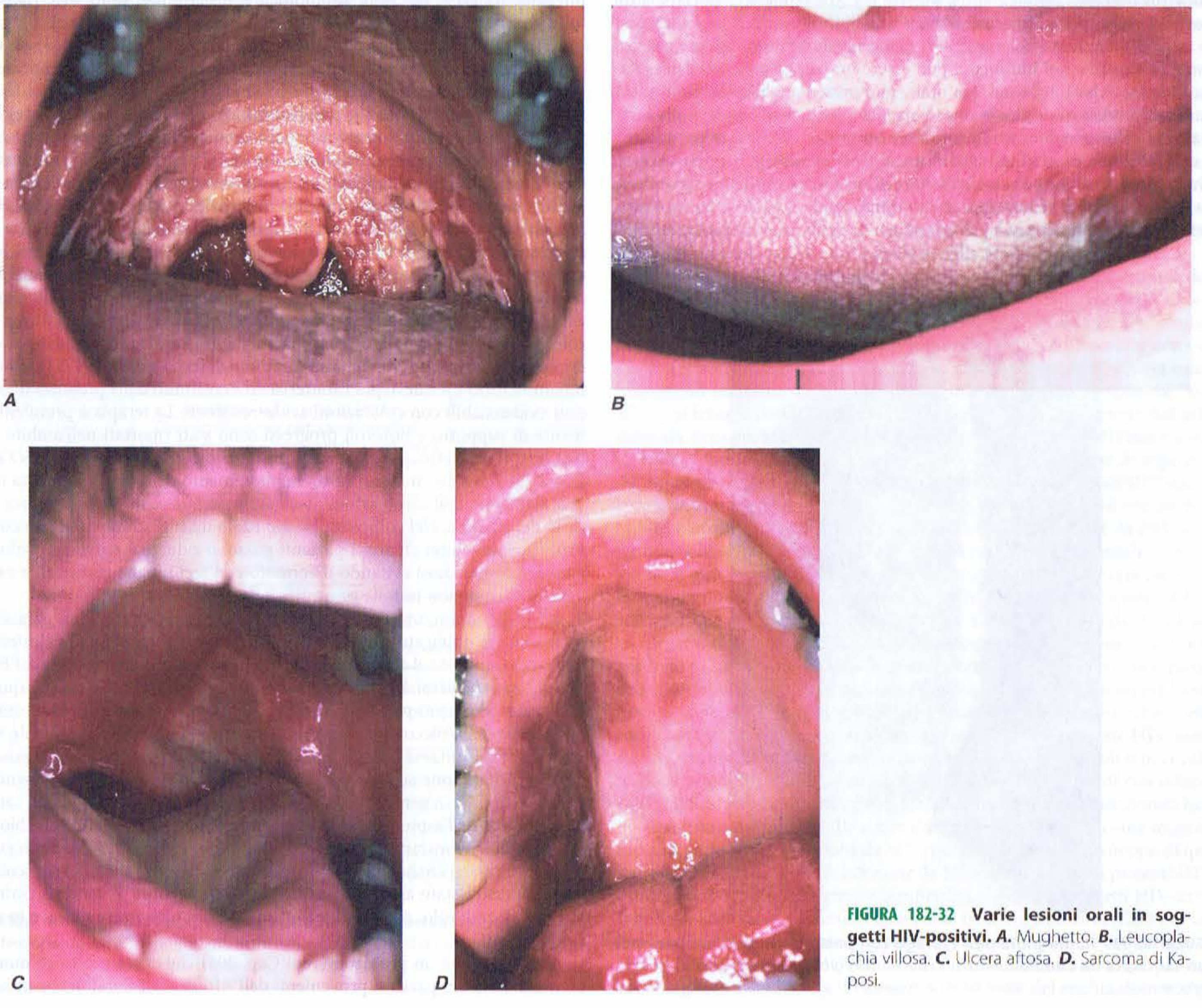


FIGURA 182-32 Varie lesioni orali in soggetti HIV-positivi. ***A.*** Mughetto. ***B.*** Leucoplachia villosa. ***C.*** Ulcera aftosa. ***D.*** Sarcoma di Kaposi.

biancastro, simil-caseoso, spesso nel contesto di una mucosa eritematosa, nel tratto orofaringeo posteriore. Sebbene siano più comunemente osservate a carico del palato molle, le lesioni precoci sono spesso riscontrate anche lungo i margini gengivo-labiali. La diagnosi viene posta in base all'osservazione dell'essudato, che può essere asportato con facilità con una spatola in modo da allestire preparazioni a fresco in cui è possibile individuare numerose pseudoife ramificate. L'esame colturale non ha valore diagnostico, poiché nella maggior parte dei pazienti con infezione da HIV il tampone faringeo è positivo per *Candida* anche in assenza di mughetto. La leucoplachia villosa si presenta sotto forma di lesioni biancastre, sfrangiate, generalmente in corrispondenza dei margini laterali della lingua, che talvolta si possono estendere alla mucosa buccale (Fig. 182-32). Nonostante il nome, la leucoplachia orale villosa non è considerata una condizione premaligna. Le lesioni sono associate a una florida replicazione di EBV. Benché solitamente essa crei maggiori preoccupazioni come segno di immunodeficienza HIV-associata che come problema clinico con necessità di un trattamento, è stato riscontrato che numerosi casi rispondono alla podofillina somministrata localmente o alla terapia sistemica con aciclovir. Nei pazienti con infezione da HIV si osservano regolarmente anche afte orali ulcerate a livello del tratto orofaringeo posteriore (Fig. 182-32). Queste lesioni hanno eziologia sconosciuta e possono essere assai dolorose e interferire con la deglutizione. Gli anestetici locali forniscono un immediato sollievo sintomatico di breve durata. Il fatto che la talidomide costituisca un trattamento efficace per questa condizione suggerisce che la patogenesi possa coinvolgere l'azione di citochine con effetto lesivo sui tessuti. Anche la malattia criptococcica o l'istoplasmosi possono determinare la comparsa di ulcere del palato, della lingua o gengivali.

L'esofagite **(Fig. 182-33)** generalmente si manifesta con odinofagia e dolore retrosternale. L'esofagoscopia è generalmente richiesta per formulare una diagnosi accurata. L'esofagite può essere causata da *Candida*, citomegalovirus o herpes simplex virus. Mentre il CMV tende ad associarsi a un singola lesione aftosa di grosse dimensioni, l'infezione da HSV è più spesso associata a lesioni aftose multiple, di piccole dimensioni. Anche nel sarcoma di Kaposi e nel linfoma vi può essere un coinvolgimento dell'esofago. Questo, al pari della mucosa orale, può presentare ampie lesioni ulcerative e dolorose di origine sconosciuta, che possono rispondere alla terapia con talidomide. Mentre l'acloridria è un problema comune nei pazienti con infezione da HIV, gli altri disturbi gastrici sono generalmente rari. Tra le condizioni che possono coinvolgere lo stomaco vi sono il sarcoma di Kaposi e il linfoma. Le infezioni dell'intestino tenue e crasso sono tra le malattie gastrointestinali più significative nei pazienti con infezione da HIV; si presentano con diarrea, dolori addominali e febbre saltuaria. Si tratta di infezioni batteriche, protozoarie e virali.

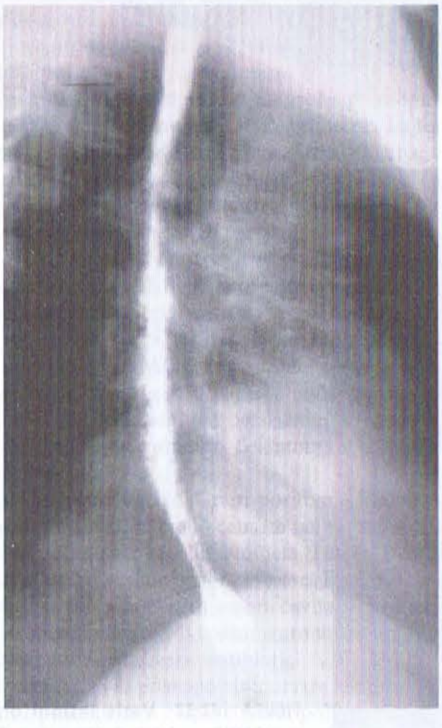


FIGURA 182-33 Radiografia dell'esofago con pasto baritato in un paziente con esofagite da *Candida*. Risultano evidenti le grossolane irregolarità della superficie mucosa.

I batteri possono essere responsabili di infezioni secondarie del tratto gastrointestinale. Le infezioni da parte di patogeni intestinali quali *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* sono più comuni negli omosessuali e presentano spesso maggiore gravità e maggiore propensione alle ricadute in quelli con infezione da HIV. I pazienti con HIV non trattati hanno un rischio 20 volte maggiore di contrarre un'infezione da *S. typhimurium*. Queste infezioni possono presentarsi con una varietà di sintomi aspecifici, compresi febbre, anoressia, senso di spossatezza e malessere che può protrarsi per diverse settimane. La diarrea è comune, ma può essere assente. La diagnosi viene posta in seguito all'isolamento del microrganismo dal circolo o dalle feci. Una terapia a lungo termine con ciprofloxacina è il trattamento raccomandato. Nelle aree endemiche per la febbre tifoide l'incidenza dell'infezione da *Salmonella typhi* ha avuto un netto aumento tra i soggetti con infezione da HIV. Negli individui sieropositivi per HIV l'infezione da *Shigella* spp., soprattutto *S. flexneri*, può causare una forma di enterite particolarmente grave. Fino al 50% dei pazienti sieropositivi per HIV con shigellosi ha una batteriemia. Nei soggetti sieropositivi per HIV le infezioni da *Campylobacter* hanno una maggiore frequenza. *C. jejuni* è il ceppo più frequentemente isolato, ma sono state descritte infezioni da molti altri ceppi. Generalmente i pazienti lamentano dolori addominali crampiformi, febbre e diarrea ematica. L'infezione può anche manifestarsi con un quadro di proctite. L'esame delle feci rivela la presenza di numerosi leucociti. Può verificarsi un'infezione a diffusione sistemica e in questi casi fino al 10% dei pazienti infettati presenta una batteriemia. La maggior parte dei ceppi è sensibile all'eritromicina. Dolori addominali e diarrea possono riscontrarsi nelle infezioni da MAC.

Anche le infezioni fungine possono rappresentare una causa di diarrea nei pazienti con infezione da HIV. Istoplasmosi, coccidioidomicosi e penicilliosi sono state identificate come causa di febbre e diarrea in pazienti con infezione da HIV. Infezioni addominali con peritonite sono state riscontrate in caso di infezione da *Coccidioides immitis*.

Cryptosporidium, *Microsporidium* e *Isospora belli* (vedi Cap. 208) sono i più comuni protozoi opportunisti che infettano il tratto gastrointestinale e nei pazienti con infezione da HIV determinano la comparsa di diarrea. L'infezione da *Cryptosporidium* si può presentare con una varietà di forme che vanno dalla diarrea a risoluzione spontanea o intermittente che si può osservare negli stadi precoci dell'infezione da HIV, a gravissime manifestazioni diarroiche che minacciano la vita del paziente, osservabili nei soggetti gravemente immunocompromessi. Nei pazienti con infezione da HIV non trattata e numero di linfociti T CD4+ inferiore a 300/μl l'incidenza di criptosporidiosi è di circa l'1% per anno. Nel 75% dei casi la diarrea è accompagnata da dolori addominali crampiformi e il 25% dei pazienti lamenta nausea e/o vomito. Nei pazienti con infezione da HIV, *Cryptosporidium* può causare anche un'infezione del tratto biliare che si manifesta sotto forma di colecistite, accompagnata o meno da colangite. La diagnosi di diarrea da criptosporidiosi viene effettuata su campioni di feci. La diarrea è di tipo non infiammatorio e il rilievo più caratteristico è costituito dalla presenza di oocisti evidenziabili con colorazioni acido-resistenti. La terapia è prevalentemente di supporto e notevoli progressi sono stati riportati nell'ambito di una terapia antiretrovirale efficace. Il trattamento con nitazoxanide (NTZ), fino a 2000 mg/die, si associa a un miglioramento della sintomatologia o a una riduzione dell'eliminazione dei microrganismi con le feci in circa la metà dei pazienti. Nel complesso, il suo ruolo nella gestione di questa condizione rimane non chiaro. I pazienti possono ridurre il rischio di sviluppare criptosporidiosi evitando il contatto con feci umane e animali e non bevendo acque non trattate provenienti da laghi o fiumi.

Microsporidium, un piccolo microrganismo unicellulare, è un parassita intracellulare obbligato che si localizza nel citoplasma delle cellule intestinali (vedi Cap. 208); il ceppo più frequentemente patogeno nell'uomo è l'*Enterocytozoon bieneusi*. La manifestazioni cliniche sono del tutto simili a quelle causate dal *Cryptosporidium*, comprendendo diarrea e dolori addominali. A causa delle piccole dimensioni, il parassita può essere di difficile visualizzazione; tuttavia l'uso di nuovi metodi di colorazione ha reso possibile l'identificazione sulle feci osservate al microscopio ottico. La diagnosi definitiva si basa in genere sull'analisi al microscopio elettronico di un campione di feci, dell'aspirato intestinale o di materiale proveniente dalla biopsia intestinale. Contrariamente a *Cryptosporidium*, *Microsporidium* è in grado di localizzarsi anche in organi extraintestinali quali l'occhio, i muscoli e il fegato; esso è stato associato a congiuntivite ed epatite. È stato riscontrato che l'albendazolo, 400 mg due volte al giorno, può essere efficace in alcuni pazienti.

Isospora belli è un protozoo (vedi Cap. 208) che causa molto comunemente diarrea nei pazienti provenienti dall'Africa e dai Caraibi: le sue cisti

appaiono, all'esame delle feci, come strutture di grosse dimensioni, acido-resistenti, che possono essere differenziate da *Cryptosporidium* grazie alle diverse dimensioni, alla forma e al numero di sporocisti. Le manifestazioni cliniche provocate da questo agente sono pressoché identiche a quelle secondarie all'infezione da *Cryptosporidium.* Una differenza importante risiede nel fatto che l'infezione da *Isospora* è in genere relativamente facile da trattare con TMP/SMX. Le ricadute sono comuni, ma un trattamento profilattico con tre dosi settimanali di TMP/SMX si è dimostrato adeguato a prevenirle.

La colite da CMV si riscontrava in passato nel 5-10% dei pazienti con AIDS ed era la conseguenza di uno stato di avanzata immunodeficienza. È divenuta molto meno frequente con l'avvento dell'HAART. Si manifesta con diarrea, dolori addominali, perdita di peso e anoressia. La diarrea è solitamente non ematica e la diagnosi è formulata sulla base di endoscopia e biopsia. All'endoscopia si osservano ulcerazioni mucose multiple e l'esame bioptico evidenzia le caratteristiche inclusioni intranucleari. Può verificarsi una batteriemia come conseguenza dell'assottigliamento della parete intestinale. Il trattamento si basa sull'associazione di ganciclovir e foscarnet per 3-6 settimane. Le ricadute sono frequenti e una terapia di mantenimento è di solito necessaria nei pazienti in cui l'infezione da HIV è scarsamente controllata. I pazienti con malattia da CMV del tratto gastrointestinale devono essere attentamente controllati per escludere una possibile retinite da CMV.

In aggiunta alle malattie causate da infezioni secondarie specifiche, i pazienti con infezione da HIV possono anche manifestare una sindrome diarroica cronica per la quale non è stato identificato alcun agente eziologico diverso dall'HIV. Tale condizione è generalmente indicata come *enteropatia da AIDS* o *enteropatia da HIV* e, molto probabilmente, rappresenta una conseguenza diretta dell'infezione da HIV a livello del tratto gastrointestinale. L'esame istologico del piccolo intestino in questi pazienti evidenzia un'atrofia mucosa di basso grado con diminuzione delle figure mitotiche, suggerendo una condizione iporigenerativa. I pazienti presentano spesso livelli di lattasi intestinale ridotti o assenti e malassorbimento con associata perdita di peso.

La valutazione iniziale di un paziente con infezione da HIV e diarrea dovrebbe comprendere una serie di esami condotti su campioni di feci, compresi un esame colturale, la ricerca di uova e parassiti e la ricerca della tossina del *Clostridium difficile.* In circa il 50% dei casi questo iter diagnostico è in grado di dimostrare un'infezione da parte di batteri patogeni, micobatteri o protozoi. Se le prime indagini condotte sulle feci sono negative, valutazioni aggiuntive, tra cui l'esame endoscopico con biopsia della mucosa intestinale, consentono di porre una diagnosi di microsporidiasi o di infezione micobatterica dell'intestino tenue in circa il 30% dei casi. Nei pazienti per i quali la valutazione diagnostica non è conclusiva, una diagnosi presuntiva di enteropatia da HIV può essere posta se la diarrea persiste da oltre un mese. Nella **figura 182-34** è riportato un algoritmo per la valutazione della diarrea nei pazienti con infezione da HIV.

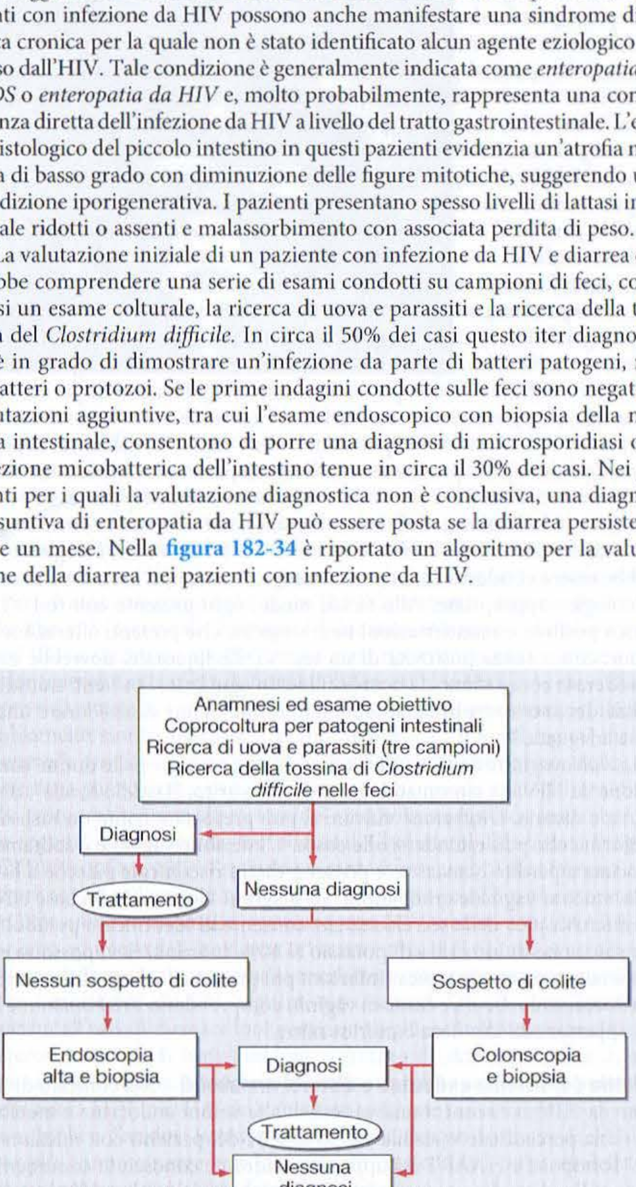


FIGURA 182-34 Algoritmo per la valutazione della diarrea nel paziente con infezione da HIV. L'enteropatia associata all'HIV è una diagnosi di esclusione e può essere posta solo dopo che le altre forme di malattia diarroica, generalmente trattabili, siano state escluse.

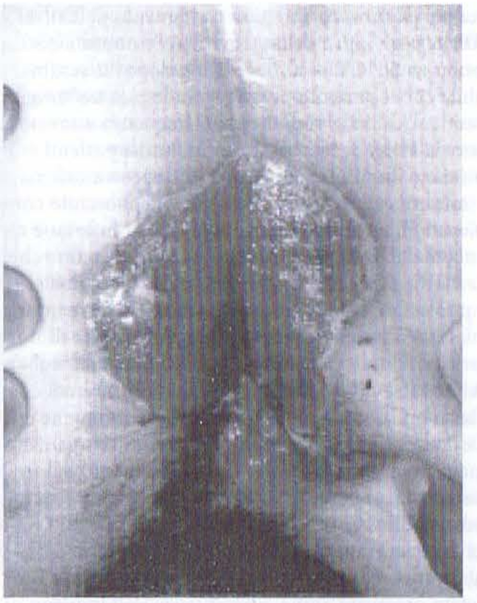


FIGURA 182-35 Herpes simplex perirettale grave ed erosivo in un paziente con AIDS.

Lesioni rettali sono comuni nei pazienti con infezione da HIV, soprattutto le ulcere perirettali e le erosioni dovute a riattivazione di HSV **(Fig. 182-35)**. Queste possono risultare abbastanza atipiche, sotto forma di piaghe cutanee senza vescicole, e possono rispondere bene al trattamento con aciclovir, famciclovir o fascarnet. Altre lesioni della mucosa rettale riscontrate nei pazienti con infezione da HIV includono il condiloma acuminato, il sarcoma di Kaposi e le neoplasie intraepiteliali.

Malattie epatobiliari Il coinvolgimento del sistema epatobiliare costituisce un problema importante nei pazienti con infezione da HIV. È stato calcolato che circa un terzo delle morti dei pazienti con infezione da HIV è in qualche modo correlato alla malattia epatica. Sebbene questa sia, per la maggior parte, conseguenza di coinfezioni da virus epatitici B e C, può anche rappresentare la conseguenza di un danno epatico che va dalla steatosi alle reazioni di ipersensibilità, alla sindrome da immunoricostituzione, fenomeni evidenziabili nel contesto dell'uso della terapia antiretrovirale.

La prevalenza di co-infezione HIV e virus dell'epatite varia a seconda della regione geografica. Negli Stati Uniti, circa il 90% dei pazienti HIV-infetti ha evidenza di un'infezione da HBV; dal 6 al 14% ha un'infezione cronica da HBV; il 5-50% presenta co-infezione con HCV; e la co-infezione con i virus dell'epatite D, E e/o G è comune. Tra i tossicodipendenti per via endovenosa con infezione da HIV, il tasso di infezione da HCV varia dal 70 al 95%. L'infezione da HIV ha un impatto significativo sul decorso dell'infezione da virus epatitico; infatti essa si associa a un aumento di circa tre volte dello sviluppo di una antigenemia persistente dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg). I pazienti infettati sia dall'HBV sia dall'HIV hanno lesioni infiammatorie meno evidenti a livello epatico. L'ipotesi che ciò possa essere dovuto agli effetti immunosoppressivi dell'infezione da HIV è sostenuta dall'osservazione che si tratta di una condizione reversibile e dal fatto che si può riscontrare la comparsa di un'epatite più grave quando viene instaurata una terapia antiretrovirale efficace. In studi sull'impatto di HIV sull'infezione da HBV, nei pazienti con HIV e infezione attiva da HBV è stato rilevato un aumento da 4 a 10 volte della mortalità da causa epatica rispetto ai pazienti con una sola delle due infezioni. Vi è un lieve incremento della mortalità generale nei pazienti HIV che sono anche positivi per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg). La terapia con IFNα è meno efficace come trattamento per l'HBV nei pazienti con co-infezione HIV; lamivudina, emtricitabina o adefovir/tenofovir ed entecavir, da soli o in combinazione, sono utili per il trattamento dell'epatite B nei pazienti con infezione da HIV. È importante ricordare che tutti i farmaci sopra menzionati hanno anche un'attività anti-HIV e non dovrebbero essere usati come monoterapia in pazienti con infezione da HIV, per evitare il rapido sviluppo di quasispecie resistenti di HIV. L'infezione da HCV è più grave nei pazienti HIV-positivi; non sembra influenzare la mortalità globale nei soggetti HIV-infetti quando altre variabili come l'età, la conta basale di linfociti T CD4+ e l'utilizzo dell'HAART sono presi in considerazione. In caso di coinfezione da HIV e HCV, i livelli di HCV sono circa 10 volte più alti che nel paziente HIV-negativo e si assiste a un aumento di 10 volte del rischio di morte per

causa epatica nei pazienti co-infetti. Il trattamento dell'infezione da HCV si avvale dell'IFNα peghilato e della ribavirina. Se non si assiste a una riduzione della viremia dell'HCV di almeno 2 log dopo 12 settimane di terapia, è poco probabile che il paziente possa rispondere al trattamento. L'infezione da virus epatitico A non si riscontra con frequenza aumentata nei pazienti con infezione da HIV. Si raccomanda che tutti i pazienti con infezione da HIV che non siano immunizzati vengano sottoposti a vaccinazione per HAV e/o HBV. L'infezione con virus dell'epatite G, conosciuto come virus GBV-C, è stata rilevata in circa il 50% dei pazienti con infezione da HIV. Per ragioni non ancora del tutto chiare, alcuni dati suggeriscono che i pazienti con infezione da HIV e GBV presentino una ridotta progressione verso l'AIDS.

Il fegato può essere coinvolto da una varietà di altre infezioni. Un'epatite granulomatosa si può osservare come conseguenza di infezioni fungine o micobatteriche, soprattutto in caso di infezione da micobatteri atipici del gruppo MAC. Masse epatiche si possono riscontrare nel contesto di TBC, peliosi epatica o infezioni fungine. Tra le infezioni fungine opportunistiche, *C. immitis* e *Histoplasma capsulatum* sono i microrganismi che più frequentemente coinvolgono il fegato. L'interessamento del tratto biliare sotto forma di stenosi papillare o di colangite sclerosante è stato riscontrato in caso di criptosporidiosi, infezione da CMV e sarcoma di Kaposi.

Molti dei farmaci impiegati per trattare l'infezione da HIV sono metabolizzati dal fegato e possono indurre un danno epatico. Reazioni epatiche letali sono state osservate come conseguenza dell'impiego di vari farmaci antiretrovirali, tra i quali gli analoghi nucleosidici e gli analoghi non nucleosidici della trascrittasi inversa e gli inibitori della proteasi. Il meccanismo d'azione degli analoghi nucleosidici è quello di inibire la sintesi del DNA. Ciò può comportare una tossicità a carico dei mitocondri, che può determinare alterazioni nel metabolismo ossidativo. Questo può manifestarsi con steatosi epatica e, in casi gravi, con acidosi lattica e insufficienza epatica fulminante. È importante essere consapevoli di questa eventualità e tenerla presente nei pazienti con infezione da HIV sottoposti a terapia con analoghi nucleosidici, poiché si tratta di una condizione reversibile se diagnosticata precocemente e se i farmaci lesivi vengono sospesi. La nevirapina è stata, a volte, associata a epatiti colestatiche fatali, epatonecrosi e insufficienza epatica. L'indinavir può determinare aumenti da lievi a moderati della bilirubina sierica nel 10-15% dei pazienti nell'ambito di una sindrome simile alla sindrome di Gilbert. Un simile danno epatico è stato riscontrato anche con l'atazanavir. Un aumento inspiegato delle transaminasi in pazienti che ricevono l'HAART dovrebbe fortemente orientare verso un effetto tossico da farmaco. Il *danno pancreatico* è più comunemente una conseguenza della tossicità farmacologica, soprattutto in seguito a terapia con pentamidina o didesossinucleotidi. Sebbene in alcune casistiche oltre la metà dei pazienti mostri evidenze biochimiche di danno pancreatico, meno del 5% dei pazienti presenta segni clinici di pancreatite non legati a tossicità farmacologica.

Malattie renali e del tratto genitourinario Le malattie del rene e del tratto genitourinario possono essere una diretta conseguenza dell'infezione da HIV, possono essere dovute a un'infezione opportunistica o a neoplasie, oppure essere correlate a tossicità farmacologica. La *nefropatia HIV-associata* è stata osservata per la prima volta in soggetti dediti all'uso di droghe per via endovenosa e inizialmente si era pensato che fosse una nefropatia da tossicodipendenza in pazienti con infezione da HIV; oggi sappiamo che si tratta di una possibile complicanza diretta dell'infezione da HIV. Sebbene la maggior parte dei pazienti abbia un numero di linfociti T CD4+ <200/μl, la nefropatia associata a HIV, che si riscontra anche nei bambini, può essere una manifestazione precoce dell'infezione da HIV. Oltre il 90% dei casi riportati si sono verificati in individui afro-americani o ispanici; in queste popolazioni, la malattia non è solo più frequente, ma è anche più grave ed è la terza causa di insufficienza renale terminale tra gli afro-americani di età compresa tra i 20 e i 64 anni negli Stati Uniti. La proteinuria è la caratteristica distintiva di questo disturbo. Complessivamente, una microalbuminuria si osserva in circa il 20% dei soggetti sieropositivi non trattati, mentre una proteinuria significativa si osserva in circa il 2%. Edema e ipertensione sono rari. L'ecografia evidenzia reni ingranditi, iperecogeni. La diagnosi definitiva è ottenuta mediante biopsia renale. Istologicamente una glomerulosclerosi focale segmentaria è presente nell'80% dei casi e una proliferazione mesangiale nel 10-15%. Prima che fosse disponibile una terapia antiretrovirale efficace, il coinvolgimento dei reni era caratterizzato da una progressione relativamente rapida verso l'insufficienza renale terminale. I pazienti con nefropatia HIV-associata devono dunque essere trattati per la loro infezione da HIV a prescindere dalla conta dei linfociti T CD4+. In alcuni casi è risultato utile il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e/o prednisone 60 mg/die. L'incidenza di questa malattia nei pazienti sottoposti a un'adeguata terapia antiretrovirale non è stata definita con precisione; tuttavia, l'impressione è che essa sia ridotta in frequenza e gravità. Nei pazienti con infezione da HIV la nefropatia HIV-associata rappresenta la causa principale di insufficienza renale terminale.

Tra i farmaci comunemente associati a danno renale nei pazienti con malattia da HIV vi sono la pentamidina, l'amfotericina, l'adefovir, il cidofovir, il tenofovir e il foscarnet. Il TMP/SMX può competere con la creatinina per la secrezione tubulare e causare un aumento del livello di creatinina sierica. La sulfadiazina può cristallizzare nel rene e determinare una forma di insufficienza renale facilmente reversibile. Una delle più comuni complicanze renali farmaco-indotte è la calcolosi renale indinavir-associata. Questa condizione si osserva in circa il 10% dei pazienti che vengono trattati con questo inibitore delle proteasi dell'HIV e si può presentare con una varietà di manifestazioni, dall'ematuria asintomatica alla colica renale. Un'adeguata idratazione è il principale presidio per prevenire e trattare questa condizione.

Le *infezioni del tratto genitourinario* sono osservate con elevata frequenza nei pazienti con infezione da HIV; esse si presentano con lesioni cutanee, disuria, ematuria e/o piuria e vanno trattate come quelle che colpiscono i pazienti senza infezione da HIV. Le infezioni da HSV sono trattate nel paragrafo riguardante le malattie dermatologiche (vedi oltre). Le infezioni da *Treponema pallidum*, l'agente eziologico della *sifilide*, svolgono un ruolo di rilievo nell'epidemia da HIV (vedi Cap. 181). Nei soggetti sieronegativi per l'HIV, le ulcere genitali da *Treponema*, così come quelle da cancroide, sono il principale fattore predisponente per la trasmissione eterosessuale dell'infezione da HIV. Anche se la sifilide si manifesta nella maggior parte dei pazienti sieropositivi per HIV in maniera del tutto tipica, si possono presentare, in caso di infezione da parte sia dell'HIV sia del *T. pallidum*, problemi clinici che, almeno in precedenza, erano rari. Tra questi vi sono la *lue maligna*, una lesione ulcerativa della cute secondaria a vasculite necrotizzante, febbre di origine sconosciuta, sindrome nefrosica e neurosifilide. La più comune modalità di presentazione della sifilide nel paziente sieropositivo per l'HIV è rappresentata dalla *condylomata lata*, una forma di sifilide secondaria. La neurosifilide può essere asintomatica oppure manifestarsi sotto forma di meningite acuta, neuroretinite, sordità o lesione ischemica. Nei pazienti con infezione da HIV la percentuale di neurosifilide può raggiungere l'1%. A causa delle anomalie immunologiche dei pazienti con infezione da HIV, la diagnosi di sifilide attraverso i test sierologici standard può essere difficile. Da una parte, un numero significativo di pazienti presenta una falsa positività al test VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) a causa dell'attivazione policlonale delle cellule B; dall'altra, la positivizzazione del VDRL può essere ritardata nei pazienti con infezione recente e il test anti-FTA (*anti-fluorescent treponema antibody*) può essere negativo a causa dell'immunodeficienza. Pertanto, in tutti i casi in cui si sospetti una diagnosi di sifilide, anche in quelli in cui il test VDRL è negativo, dovrebbe essere condotto l'esame microscopico in campo oscuro su materiale biologico appropriato. Allo stesso modo, ogni paziente con test VDRL sierico positivo e manifestazioni neurologiche, che presenti alterazioni del liquor, con o senza positività di un test VDRL liquorale, dovrebbe essere considerato come affetto da neurosifilide. In ogni caso, i pazienti trattati per sifilide devono essere attentamente monitorati al fine di assicurare una terapia adeguata.

La *vulvovaginite* da *Candida* è un problema comune nelle donne con infezione da HIV. La sintomatologia include prurito, "fastidio locale", dispareunia e disuria. L'infezione vulvare si può presentare come un rash morbilliforme che può estendersi alle cosce. L'infezione vaginale è solitamente associata a perdite biancastre e possono essere riscontrate placche a livello della mucosa vaginale eritematosa. La diagnosi viene posta in base all'esame microscopico delle secrezioni, che consente di identificare pseudoife in una soluzione di idrossido di potassio al 10%. Infezioni lievi possono essere trattate con terapia topica. Infezioni più gravi richiedono il trattamento con fluconazolo. Le altre cause di vaginiti comprendono *Trichomonas* e batteri appartenenti alla flora batterica mista.

Malattie del sistema endocrino e disturbi metabolici Nel contesto di infezione da HIV si riscontra una varietà di alterazioni endocrine e metaboliche. Una percentuale variabile dal 33 al 75% dei pazienti con infezione da HIV sottoposti a HAART sviluppa una sindrome conosciuta comunemente come *lipodistrofia*, caratterizzata da elevazione dei trigliceridi plasmatici, del colesterolo totale, dell'apolipoproteina B, così come da iperinsulinemia e iperglicemia. È stato osservato che molti di questi pazienti presentano cambiamenti caratteristici dell'habitus corporeo, associati a una ridistribuzione del grasso con obesità del tronco e dimagrimento periferico (Fig. 182-36). L'obesità del tronco si presenta con un incremento della circonferenza addominale correlato a un aumento del grasso mesenterico, con un accumulo di grasso a livello dorsocervicale ("gibbo di bufalo") che ricorda i pazienti

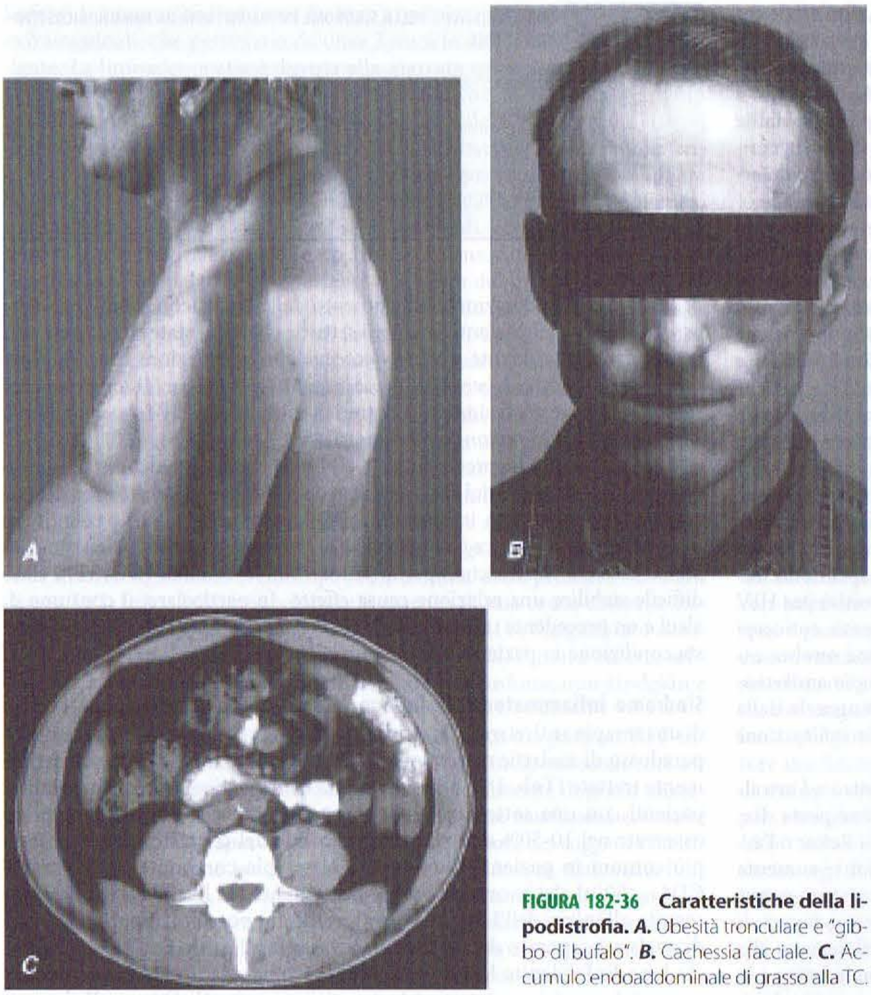


FIGURA 182-36 Caratteristiche della lipodistrofia. ***A.*** Obesità tronculare e "gibbo di bufalo". ***B.*** Cachessia facciale. ***C.*** Accumulo endoaddominale di grasso alla TC.

con sindrome di Cushing, nonché con un ingrandimento delle mammelle. Il dimagramento periferico è particolarmente apprezzabile al volto e ai glutei ed è evidenziato dalla prominenza delle vene delle gambe. Queste alterazioni possono manifestarsi in ogni momento a partire da circa sei settimane fino a diversi anni dopo l'inizio dell'HAART. Circa il 20% dei pazienti con lipodistrofia HIV-associata rientra nei criteri diagnostici della *sindrome metabolica* così come definita da The International Diabetes Federation o da The U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. La sindrome lipodistrofica è stata riportata in associazione a regimi contenenti una varietà di farmaci differenti e, sebbene sia stata inizialmente riscontrata in corso di terapia con inibitori delle proteasi, sembra che cambiamenti simili possano essere indotti anche da potenti regimi che non bloccano le proteasi. È stato suggerito che la trasformazione lipoatrofica raggiunga una particolare gravità in coloro che assumono analoghi timidinici. Nella gestione di queste alterazioni del metabolismo lipidico dovrebbero essere seguite le linee guida del National Cholesterol Education Program (NCEP) (vedi Cap. 235). Tenendo presente le interazioni fra i farmaci, i più comuni agenti utilizzati in questa situazione sono gemfibrozil e atorvastatina. Oltre a queste anomalie, i pazienti con HIV trattati con HAART mostrano un aumento dell'incidenza di osteonecrosi o di necrosi avascolare del femore e della spalla. In uno studio condotto su pazienti asintomatici, il 4,4% dei casi mostrava, alla RM, segni di osteonecrosi. Questa complicanza era associata all'uso di farmaci ipolipemizzanti, glucocorticoidi sistemici o testosterone, attività di *body-building*, consumo di alcol e presenza di anticorpi anticardiolipina. L'osteoporosi è stata riportata nel 7% delle donne con infezione da HIV, nel 41% delle quali era evidente un certo grado di osteopenia. Inoltre, l'acidosi lattica è associata alla terapia antiretrovirale; si osserva più comunemente con gli analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa e può essere fatale (vedi oltre).

I pazienti con malattia da HIV in fase avanzata possono sviluppare iponatriemia dovuta alla sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH), come conseguenza di un aumentato apporto e di una ridotta escrezione di acqua libera. La SIADH è generalmente riscontrata in associazione a malattia polmonare o a malattia del SNC. Una bassa concentrazione sierica di sodio può anche essere dovuta a insufficienza corticosurrenalica; il riscontro di una concomitante elevata concentrazione sierica di potassio dovrebbe far pensare a questa possibilità. L'interessamento delle ghiandole surrenali può essere dovuto a infezione micobatterica, malattia da CMV, malattia criptococcica, istoplasmosi o tossicità da chetoconazolo.

La *funzionalità tiroidea* può essere alterata nel 10-15% dei pazienti con infezione da HIV. È possibile osservare sia casi di ipo- che di ipertiroidismo. L'alterazione più comune è un ipotiroidismo subclinico. In corso di HAART, è stato rilevato che fino al 10% dei pazienti presenta livelli elevati di ormone stimolante la tiroide (TSH), suggerendo che ciò possa essere una manifestazione di immunoricostituzione. Una morbo di Graves legato all'immunoricostituzione può verificarsi come complicanza tardiva (9-48 mesi) dell'HAART. Nella malattia da HIV avanzata, è possibile l'infezione della ghiandola tiroidea da patogeni opportunisti, inclusi *P. jiroveci*, CMV, micobatteri, *Toxoplasma gondii* e *Cryptococcus neoformans*. Queste infezioni sono generalmente associate a un aumento di volume diffuso della ghiandola, che non appare edematosa. La funzionalità tiroidea è solitamente normale. La diagnosi è formulata mediante agoaspirato o biopsia a cielo aperto.

La malattia da HIV in fase avanzata si associa a *ipogonadismo* in circa il 50% dei soggetti di sesso maschile. Sebbene ciò rappresenti generalmente una complicanza della malattia principale, la disfunzione testicolare può anche essere un effetto collaterale della terapia con ganciclovir. In alcune casistiche, fino a due terzi dei pazienti riferisce un calo della libido e un terzo accusa impotenza. La terapia androgenica sostitutiva dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con ipogonadismo sintomatico. L'infezione da HIV non sembra esercitare un effetto significativo sul ciclo mestruale, eccetto che in caso di malattia avanzata.

Malattie reumatologiche Alterazioni immunologiche e reumatologiche sono di comune riscontro nei pazienti con infezione da HIV. Esse variano da reazioni di ipersensibilità immediata (vedi Cap. 311) a un aumento dell'incidenza di artriti reattive (vedi Cap. 318), fino a condizioni caratterizzate da una linfocitosi infiltrativa diffusa. Questi fenomeni costituiscono un apparente paradosso nel contesto della grave immunodeficienza e depressione legate all'infezione da HIV.

Nei pazienti con infezione da HIV le allergie ai farmaci sono tra le più comuni reazioni allergiche e la loro frequenza sembra aumentare con il progredire della malattia. Esse si verificano fino al 65% dei pazienti sottoposti a terapia con TMP/SMX in seguito a polmonite da *Pneumocistis carinii*. In generale, queste reazioni sono caratterizzate da un'eruzione eritematosa, morbilliforme, pruriginosa, con tendenza alla coalescenza, che spesso si associa a febbre. Nonostante l'insorgenza di queste reazioni allergiche, nel 33% dei pazienti si riesce a concludere il ciclo terapeutico; pertanto la loro comparsa non rappresenta un'indicazione all'interruzione immediata della terapia. I pazienti con infezione da HIV raramente vanno incontro a reazioni anafilattiche; pertanto, coloro che presentino una reazione cutanea dopo un primo ciclo di terapia possono ancora essere presi in considerazione per un secondo trattamento o per la profilassi con lo stesso farmaco. La sola eccezione a quanto affermato è rappresentata dall'analogo nucleosidico abacavir, per il quale sono state riportate reazioni da ipersensibilità fatali anche nel corso di somministrazioni successive a una prima sensibilizzazione (*rechallenge*). Questa ipersensibilità è fortemente associata all'aplotipo HLA-B57 e una reazione da ipersensibilità all'abacavir rappresenta una controindicazione assoluta a una futura terapia a base di tale farmaco. Per altri farmaci, incluso il TMP/SMX, i trattamenti desensibilizzanti sono moderatamente efficaci. I meccanismi che stanno alla base di questi fenomeni allergici rimangono sconosciuti; tuttavia, è stato osservato che i pazienti con infezione da HIV presentano livelli elevati di IgE, che tendono ad aumentare parallelamente alla diminuzione delle cellule T CD4+. Vi sono inoltre svariati esempi di pazienti con reazioni multiple ai farmaci che suggeriscono l'esistenza di meccanismi patogenetici comuni.

L'infezione da HIV presenta molte caratteristiche comuni a diverse malattie autoimmuni. In entrambe le situazioni vi è una rilevante attivazione policlonale dei linfociti B, che si associa a un'elevata incidenza di anticorpi antifosfolipidi, compresi anticorpi anticardiolipina, anticorpi VDRL e anticoagulante lupico. In alcune casistiche viene riportato, nei pazienti sieropositivi per HIV, un aumento della percentuale di positività degli anticor-

pi antinucleo. Nonostante queste caratteristiche sierologiche, non esiste comunque la dimostrazione che pazienti con infezione da HIV presentino un aumento della frequenza di due delle più comuni malattie autoimmuni, ovvero il lupus eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide. Al contrario, a causa della concomitante presenza dell'infezione da HIV, queste malattie possono persino andare incontro a un certo miglioramento, il che suggerisce che l'integrità del compartimento di cellule T CD4+ può essere determinante per la loro patogenesi. In un paziente con immunodeficienza comune variabile e ipogammaglobulinemia (vedi Cap. 310) è stato osservato che, in seguito all'infezione da HIV, vi è stata una normalizzazione dei livelli di immunoglobuline; questa osservazione ha suggerito che nella patogenesi di alcune forme di questa malattia l'iperattività del compartimento CD4+ possa avere un ruolo importante. L'unica malattia autoimmune che si riscontra con maggiore frequenza nei pazienti con infezione da HIV è una variante della sindrome di Sjögren primitiva (vedi Cap. 317). I pazienti con infezione da HIV possono sviluppare una sindrome caratterizzata da aumento di volume delle parotidi, secchezza della congiuntiva e del cavo orale e presenza di infiltrati linfocitari nelle ghiandole salivari e nel polmone; in questi pazienti gli infiltrati sono formati soprattutto da cellule T CD8+, mentre nella sindrome di Sjögren classica essi sono formati soprattutto da cellule T CD4+. Inoltre, mentre i pazienti con sindrome di Sjögren sono per lo più donne con anticorpi anti-Ro e anti-La che esprimono frequentemente gli antigeni HLA-DR3 o -B8, i pazienti sieropositivi per HIV con questa sindrome sono spesso uomini afro-americani senza anticorpi anti-Ro o anti-La e con fenotipo HLA-DR5. Questa sindrome sembra essere divenuta meno comune con il diffuso impiego della terapia antiretrovirale efficace. Per designare questa entità clinica e per distinguerla dalla sindrome di Sjögren è stato proposto il termine *sindrome da infiltrazione linfocitaria diffusa*.

Circa un terzo dei pazienti con infezione da HIV va incontro ad artralgie; inoltre, nel 5-10% dei pazienti sieropositivi per HIV viene posta diagnosi di qualche forma di artrite reattiva, come la sindrome di Reiter o l'artrite psoriasica (vedi Cap. 318). La frequenza di queste malattie aumenta con il declino delle funzioni immunitarie. Questa associazione può essere dovuta all'aumento del numero di infezioni con microrganismi capaci di scatenare artriti reattive e al progressivo stato di immunodeficienza o alla perdita importante di cellule T regolatorie. Negli individui con infezione da HIV l'artrite reattiva generalmente risponde bene al trattamento standard; tuttavia, la terapia con metotrexato è stata associata a un aumento di incidenza di infezioni opportunistiche e va pertanto instaurata con cautela e solo nei casi gravi.

I pazienti con infezione da HIV possono anche presentare svariate manifestazioni articolari senza causa apparente che vanno sotto il nome di *artropatie da HIV* o *associate all'AIDS*. Questa sindrome è un'artrite subacuta pauciarticolare che si manifesta nell'arco di 1-6 settimane e che può durare da 6 settimane a 6 mesi. L'artrite coinvolge generalmente le grandi articolazioni, come le ginocchia e le anche, non è erosiva e determina una modesta risposta infiammatoria. Le radiografie dell'articolazione non sono diagnostiche. Mentre i farmaci antinfiammatori non steroidei sono utili solo in parte, è stato notato un rapido miglioramento con l'uso di steroidi intrarticolari. Esiste una seconda forma di artrite, anch'essa ritenuta secondaria all'infezione da HIV, definita *sindrome dolorosa articolare*. Questa condizione, riportata in una quota pari al 10% di un gruppo di pazienti con AIDS, si manifesta con dolore lancinante a livello di un'articolazione, colpisce prevalentemente le ginocchia, i gomiti e le spalle per un periodo di tempo da 2 a 24 ore, e il dolore può essere così acuto da richiedere l'uso di oppiacei. La causa di questa artropatia non è del tutto chiara, anche se alcuni ritengono che essa rappresenti il risultato dell'azione diretta dell'HIV sull'articolazione. Il fatto che altri lentivirus, in particolare i virus dell'artrite-encefalite caprina, siano in grado di provocare artrite, rende plausibile questa ipotesi.

Nei pazienti con infezione da HIV vengono riportate svariate malattie immunologiche e reumatologiche, sia da sole che in associazione con infezioni opportunistiche o farmaci. In una casistica di soggetti infettati dall'HIV (di cui il 55% tossicodipendenti per via endovenosa), nell'11% di pazienti è stato possibile diagnosticare una fibromialgia sulla base del riscontro di dolore muscoloscheletrico diffuso della durata di almeno tre mesi e di dolorabilità alla palpazione di 11 su 18 siti definiti di dolorabilità (vedi Cap. 329). Anche se l'incidenza di un'artrite franca era in questi soggetti minore rispetto ad altri studi compiuti su campioni costituiti prevalentemente da omosessuali, questi dati sono a favore dell'esistenza di una patologia muscoloscheletrica direttamente collegata all'infezione da HIV. Inoltre, sono state descritte vasculiti leucocitoclastiche nei pazienti in trattamento con zidovudina, nonché angioiti del SNC e polimiositi negli individui con infezione da HIV. L'artrite settica è sorprendentemente rara, soprattutto in considerazione dell'aumento delle batteriemie stafilococciche osservate in questi pazienti. Le artriti settiche che sono state riscontrate erano generalmente dovute a *Staphylococcus aureus*, infezioni fungine sistemiche da *Sporothrix schenckii*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*, oppure a infezioni micobatteriche sistemiche da *M. haemophilum*, *M. tuberculosis*, *M. avium* o *M. kansasii*.

TABELLA 182-9 CARATTERISTICHE DELLA SINDROME INFIAMMATORIA DA IMMUNORICOSTITUZIONE (IRIS)

- Peggioramento paradosso delle condizioni cliniche dopo l'inizio della terapia antiretrovirale
- Si verifica entro settimane o mesi dopo l'inizio della terapia antiretrovirale
- Più comune nei pazienti che iniziano la terapia con una conta di linfociti T CD4+ <50/μl e che presentano una rapida riduzione della carica virale
- Sono osservate frequentemente in concomitanza di tubercolosi
- Può essere fatale

Come già detto in precedenza, la RM può rilevare qualche evidenza di osteonecrosi nel 4,4% dei casi nel corso dello screening sistematico dei pazienti asintomatici con infezione da HIV. La percentuale di pazienti con osteonecrosi sintomatica è stata stimata arrivare all'1%. Sebbene questo problema sia stato riconosciuto per la prima volta in corso di HAART, è stato difficile stabilire una relazione causa-effetto. In particolare, il consumo di alcol e un precedente utilizzo dei glucocorticoidi sono stati associati a questa condizione in pazienti HIV-infetti.

Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS) Dopo l'inizio di una terapia antiretrovirale efficace, può essere notato un peggioramento paradosso di malattie opportunistiche preesistenti, non trattate o parzialmente trattate (Tab. 182-9). Queste IRIS sono particolarmente comuni in pazienti con una sottostante infezione micobatterica non trattata. Sono osservate nel 10-50% dei pazienti, a seconda del contesto clinico, e sono più comuni in pazienti che iniziano la terapia con conte di linfociti T CD4+ <50/μl che hanno un brusco decremento dei livelli di HIV-RNA in seguito all'inizio dell'HAART. Segni e sintomi possono apparire a carico di qualsiasi apparato da 2 settimane a 2 anni dall'inizio dell'HAART e includono linfoadenite localizzata, febbre prolungata, infiltrati polmonari, aumentata pressione intracranica, uveite e morbo di Graves. Il decorso clinico può essere protratto e molti casi possono essere fatali. Il meccanismo sotteso sembra essere correlato a un fenomeno simile alle reazioni di ipersensibilità di grado IV e riflette il miglioramento immediato della funzionalità immunitaria che si verifica quando l'HIV-RNA si riduce e gli effetti immunosoppressivi dell'infezione da HIV sono sotto controllo. Nei casi gravi può rendersi necessario, per ridurre la componente infiammatoria di queste reazioni, l'impiego di farmaci immunosoppressivi come i glucocorticoidi, in attesa che cominci ad avere effetto la terapia antimicrobica specifica.

Malattie del sistema ematopoietico I disturbi ematologici, che includono linfoadenopatia, anemia, leucopenia e/o trombocitopenia, sono di comune riscontro nel corso di infezione da HIV, sia come diretta conseguenza dell'infezione, sia come manifestazioni di infezioni secondarie e di neoplasie, sia come effetti collaterali della terapia (Tab. 182-10). L'esame istologico diretto e colturale di linfonodi o midollo osseo permette spesso una precisa definizione diagnostica. È stato riscontrato che una percentuale significativa di aspirati midollari di pazienti con infezione da HIV contiene aggregati linfoidi, il cui preciso significato rimane sconosciuto. L'inizio dell'HAART è associato al miglioramento della maggior parte delle complicanze ematologiche direttamente legate all'infezione da HIV.

Alcuni pazienti, altrimenti asintomatici, possono sviluppare una *linfoadenopatia generalizzata persistente* come manifestazione clinica precoce dell'infezione da HIV. Questa condizione è definita dalla presenza di

TABELLA 182-10 CAUSE DI SOPPRESSIONE MIDOLLARE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

Infezione da HIV	Farmaci
Infezioni da micobatteri	Zidovudina
Infezioni fungine	Dapsone
Infezione da parvovirus B19	Trimetoprim/sulfametoxazolo
Linfomi	Piremetamina
	5-Fluorocitosina
	Ganciclovir
	Interferone α
	Trimetrexato
	Foscarnet

linfonodi aumentati di volume (>1 cm) in due o più stazioni linfonodali extrainguinali, che persistano da oltre 3 mesi in assenza di una causa evidente. La linfoadenopatia è dovuta alla marcata iperplasia follicolare che si verifica nel linfonodo in risposta all'infezione da HIV. I linfonodi sono generalmente singoli e mobili. Questo aspetto della malattia da HIV si può riscontrare in qualsiasi momento nello spettro della disfunzione immunitaria e non è associato a un'aumentata probabilità di sviluppare l'AIDS. Paradossalmente, una riduzione numerica delle linfoadenopatie o una diminuzione della dimensione dei linfonodi, eccetto che in caso di terapia antiretrovirale, possono costituire un marcatore prognostico di progressione di malattia. Nei pazienti con conta dei linfociti T CD4+ superiore a 200/μl, la diagnosi differenziale della linfoadenopatia include il sarcoma di Kaposi, la tubercolosi, la malattia di Castleman e il linfoma. Nei pazienti con malattia più avanzata, la linfoadenopatia può essere anche dovuta a infezioni micobatteriche atipiche, toxoplasmosi, infezioni fungine sistemiche o angiomatosi bacillare. Sebbene sia indicata nei pazienti con conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 200/μl, la biopsia linfonodale non trova indicazione nelle prime fasi dell'infezione, a meno che non si associ a segni e sintomi di malattia sistemica quali febbre e perdita di peso, oppure a rapido aumento di volume del linfonodo, a consistenza anomala o a coalescenza linfonodale. La gammopatia monoclonale di incerto significato (vedi Cap. 106), definita dalla presenza nel siero di una IgG, IgA o IgM monoclonale in assenza di una causa chiara, è stata segnalata nel 3% dei pazienti con infezione da HIV. Il significato clinico di questo reperto nei pazienti con infezione da HIV non è chiaro, sebbene sia stato associato ad altre infezioni virali, a linfoma non Hodgkin e a tumori plasmacellulari.

L'*anemia* è la più comune alterazione ematologica nei pazienti HIV-infetti e, in assenza di una causa specifica trattabile, è indipendentemente associata a una prognosi peggiore. Sebbene sia generalmente di grado modesto, può talvolta essere talmente grave da richiedere trasfusioni ematiche continue. Tra le cause specifiche e reversibili di anemia nei soggetti con infezione da HIV vi sono la tossicità da farmaci, le infezioni sistemiche fungine o micobatteriche, i deficit nutrizionali e l'infezione da parvovirus B19. La zidovudina può bloccare la maturazione degli eritrociti, con un'azione che precede gli effetti sulle altre cellule midollari. Un aspetto caratteristico della terapia con zidovudina è l'aumento del volume medio eritrocitario (*mean corpuscular volume*, MCV). Un altro farmaco, con effetti selettivi sulla serie eritroide, impiegato nei pazienti con infezione da HIV, è il dapsone; questo agente può provocare una grave anemia emolitica nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi e un'anemia funzionale attraverso l'induzione di metaemoglobinemia. Nei soggetti con infezione da HIV i livelli di folati sono di solito nella norma, mentre quelli di vitamina B_{12} possono essere bassi come conseguenza di acloridria o malassorbimento. Il riscontro di una vera anemia emolitica autoimmune è raro, anche se circa il 20% dei pazienti con infezione da HIV è positivo al test di Coombs diretto come conseguenza dell'attivazione policlonale delle cellule B. Anche l'infezione da parvovirus B19 può causare anemia. È importante riconoscere tempestivamente questa forma di anemia in quanto risponde bene al trattamento con immunoglobuline per via endovenosa. I livelli di eritropoietina nei pazienti con infezione da HIV e anemia sono di solito più bassi di quelli attesi sulla base del grado di anemizzazione. Il trattamento con eritropoietina al dosaggio di 100 μg/kg tre volte alla settimana può portare a un aumento dei livelli di emoglobina. Un'eccezione è rappresentata dal gruppo di pazienti con anemia zidovudina-associata nei quali i livelli di eritropoietina sono abbastanza alti.

Durante il decorso dell'infezione da HIV, in circa la metà dei pazienti si riscontra una neutropenia, che nella maggior parte dei casi è modesta ma che può essere grave e porre i pazienti a rischio di infezioni batteriche spontanee. Questa evenienza è di comune osservazione nei pazienti con malattia da HIV in fase avanzata e nei pazienti sottoposti a una qualsiasi delle molte terapie potenzialmente mielotossiche utilizzate nel trattamento dell'infezione da HIV. In caso di neutropenia possono insorgere malattie, quali l'aspergillosi o la mucormicosi, che non vengono comunemente osservate nei pazienti HIV-infetti. Il potenziale ruolo dei fattori di crescita nella gestione dei pazienti con infezione da HIV è stato studiato a fondo. Sia il fattore stimolante le colonie di granulociti (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) sia il GM-CSF aumentano il numero dei neutrofili nei pazienti con infezione da HIV, indipendentemente dalla causa di neutropenia. Alcune preoccupazioni espresse in passato sulla potenziale capacità di questi fattori di elevare i livelli di HIV non sono state confermate nel corso di studi clinici controllati.

La trombocitopenia può rappresentare una complicanza precoce dell'infezione da HIV. Circa il 3% dei pazienti con infezione da HIV non trattata e conta di cellule T CD4+ superiore o uguale a 400 μl presenta una conta piastrinica inferiore a 150 000/μl. Questa percentuale raggiunge il 10% tra i pazienti con conta di cellule T CD4+ inferiore a 400/μl. La trombocitopenia, comunque, raramente costituisce un problema clinico grave nei pazienti con infezione da HIV e, generalmente, risponde bene alla terapia antiretrovirale. Clinicamente, mostra similitudini con la porpora trombocitopenica idopatica (vedi Cap. 109). Nel circolo periferico e sulla superficie delle piastrine dei soggetti con infezione da HIV sono stati osservati immunocomplessi formati da anticorpi anti-gp120 e da anticorpi anti-anti-gp120. Nei pazienti sieropositivi per l'HIV è stata inoltre riscontrata la presenza di anticorpi anti-piastrine diretti contro una componente di 25 kDa della membrana piastrinica. Altri dati suggeriscono che la trombocitopenia nei pazienti con infezione da HIV possa essere dovuta a un effetto citopatico diretto dell'HIV sui megacariociti. Qualunque sia la causa, è ormai chiaro che l'approccio medico più efficace a questo tipo di problema è rappresentato dall'impiego dell'HAART. Nei pazienti con conta piastrinica inferiore a 20 000/μl è indicato un approccio più aggressivo che combini la somministrazione endovena di Ig o di anti-Rh (per una risposta immediata) alla terapia antiretrovirale (per una risposta più duratura). Il rituximab è stato utilizzato con un qualche successo in casi altrimenti refrattari. La splenectomia raramente costituisce un'opzione terapeutica necessaria ed è riservata ai pazienti che non rispondono ad alcuna terapia medica. A causa della predisposizione dei soggetti con infezione da HIV a contrarre infezioni da microrganismi capsulati, tutti i pazienti che devono essere sottoposti a splenectomia dovrebbero essere vaccinati con il polisaccaride pneumococcico. Deve anche essere sottolineato che la splenectomia, oltre all'aumento della conta piastrinica, determina generalmente anche un deciso aumento dei linfociti circolanti, per cui la determinazione delle cellule T CD4+ diviene un indicatore inaffidabile. In questo caso il medico, per stabilire il grado di rischio di sviluppo di infezioni opportunistiche, si deve affidare al calcolo della percentuale di cellule T CD4+. Una percentuale di cellule T CD4+ pari al 15% è equivalente a una conta di cellule T CD4+ di circa 200/μl. È stato anche segnalato che nei pazienti con infezione da HIV allo stadio iniziale la trombocitopenia è spesso correlata a una classica porpora trombotica trombocitopenica (vedi Cap. 109). Questa sindrome clinica, che si manifesta con febbre, trombocitopenia, anemia emolitica e alterazioni neurologiche e renali, è una complicanza rara delle fasi precoci dell'infezione da HIV e, al pari della sindrome che si sviluppa in altre situazioni, il suo trattamento comporta l'uso dei salicilati e il ricorso alla plasmaferesi. Altre cause di trombocitopenia includono il linfoma, le infezioni micobatteriche e le infezioni fungine.

Il 4% circa dei pazienti con infezione da HIV va incontro a eventi trombotici venosi come trombosi delle vene profonde o embolia polmonare. Tra i fattori associati a trombosi clinica ricordiamo l'età >45 anni, le pregresse infezioni opportunistiche e l'utilizzo di estrogeni.

Le alterazioni della cascata coagulativa segnalate nei pazienti con infezione da HIV includono una riduzione dell'attività della proteina S, l'aumento del fattore VIII e la presenza di anticorpi anticardiolipina. Un aumento del D-dimero appare avere un valore prognostico negativo.

Alterazioni dermatologiche Disturbi dermatologici si sviluppano in oltre il 90% dei pazienti con infezione da HIV. Durante il decorso dell'infezione da HIV, le manifestazioni dermatologiche vanno dal rash maculare simile alla rosolia, osservato nella sindrome acuta che accompagna la sieroconversione, fino al sarcoma di Kaposi esteso delle fasi terminali. Tra i problemi non neoplastici più comuni vi sono la dermatite seborroica, la follicolite e le infezioni opportunistiche. La pneumocistosi extrapolmonare può esitare in una vasculite necrotizzante. Le condizioni neoplastiche sono trattate nel paragrafo dedicato alle malattie neoplastiche.

La *dermatite seborroica* si osserva nel 3% della popolazione generale e fino nel 50% dei pazienti con infezione da HIV. La prevalenza e la gravità della dermatite seborroica aumentano mano a mano che diminuisce il numero di cellule T CD4+. Nei pazienti con infezione da HIV la dermatite seborroica può essere aggravata da una concomitante infezione dal fungo lievitiforme *Pityrosporon*; per questo si raccomanda l'uso di antifungini topici nei casi refrattari al trattamento topico convenzionale.

La *follicolite* è uno dei disordini dermatologici più frequenti nei pazienti con infezione da HIV ed è osservato in circa il 20% dei casi. È più comune nei pazienti con conta di linfociti T CD4+ <200/μl. Una forma di follicolite, la *follicolite pustolosa eosinofila*, è una rara condizione dermatologica che si osserva con un'aumentata frequenza nell'infezione da HIV. Essa si manifesta con papule perifollicolari orticarioidi multiple, che possono confluire in lesioni a placche; la biopsia cutanea evidenzia un infiltrato eosinofilo del follicolo pilifero, che in alcuni casi è stato associato alla presenza di acari. I pazienti presentano in maniera caratteristica livelli elevati di IgE

e possono rispondere al trattamento con antielmintici per via topica. Il prurito è un sintomo comune nei pazienti con infezione da HIV e può portare al prurigo nodularis. Sono descritti casi di pazienti con infezione da HIV che hanno sviluppato una grave forma di *scabbia norvegese* con lesioni cutanee ipercheratosiche e psoriasiformi.

La *psoriasi* e l'*ittiosi* possono essere particolarmente gravi qualora si manifestino in pazienti con infezione da HIV, sebbene non sia stato rilevato un aumento della loro incidenza; una psoriasi preesistente può assumere l'aspetto guttato e divenire più resistente al trattamento.

Nel 10-20% dei pazienti infettati dall'HIV si osserva una *riattivazione dell'herpes zoster*. Questa sindrome da riattivazione del virus varicella-zoster è indicativa di un modesto calo delle funzioni immunitarie e spesso rappresenta il primo sintomo clinico dell'immunodeficienza. In una casistica, la maggior parte dei pazienti che sviluppavano una riattivazione erpetica presentava tale manifestazione clinica in media 5 anni dopo l'infezione primaria. In uno studio di coorte su un gruppo di pazienti con infezione da HIV si è osservato che l'AIDS si manifestava nell'1% dei soggetti il mese dopo il riscontro di una riaccensione locale di herpes zoster. In questo studio l'AIDS si sviluppava più facilmente nei soggetti che avevano presentato una forma particolarmente grave di herpes zoster con dolore intenso, estese manifestazioni cutanee o distrubuzione ai dermatomeri craniali e cervicali. Le manifestazioni cliniche legate alla riattivazione dell'herpes zoster, sebbene indicative di una compromissione immunologica, non presentano, nei pazienti con infezione da HIV, la stessa gravità riscontrabile in altre forme di immunodeficienza. Pertanto, anche se le lesioni cutanee possono coinvolgere svariati dermatomeri e può verificarsi una franca disseminazione cutanea, non è stato segnalato alcun coinvolgimento degli organi interni. A differenza dei soggetti in cui non è possibile dimostrare alcun deficit della funzione immunitaria, i pazienti sieropositivi per HIV tendono a presentare una recidiva delle manifestazioni erpetiche, con un indice di ricaduta attorno al 20%. Aciclovir o famciclovir costituiscono il trattamento di scelta. Il foscarnet rappresenta un'alternativa terapeutica nei pazienti con virus aciclovir-resistente.

L'infezione da *virus herpes simplex* (HSV) nei soggetti sieropositivi per l'HIV è associata a ricorrenti lesioni orolabiali, genitali e perianali come parte di sindromi da riattivazione ricorrenti (vedi Cap. 172). Mano a mano che la malattia da HIV progredisce e la conta delle cellule T CD4+ si riduce, queste infezioni diventano più frequenti e gravi. Le lesioni appaiono spesso come erosioni rosso vivo, sono molto dolorose e hanno la tendenza a manifestarsi in mezzo alle natiche sopra l'ano (Fig. 182-35). L'HSV perirettale può associarsi a proctite e a fissurazioni anali. L'HSV dovrebbe essere sempre considerato nella diagnostica differenziale di ogni paziente con infezione da HIV che presenti una lesione perirettale dolorosa, mal cicatrizzata. In aggiunta alle ulcerazioni mucose ricorrenti, l'infezione da HSV ricorrente nella forma di *patereccio erpetico* può essere un problema nei pazienti con infezione da HIV, manifestandosi con vescicole dolenti o con estese erosioni cutanee. In questi casi aciclovir o famciclovir sono il trattamento di scelta. È da notare che riattivazioni subcliniche dell'infezione da herpes simplex possono associarsi a un incremento dei livelli plasmatici di HIV-RNA. In una coorte di pazienti del Burkina Faso, sieropositivi per HIV-1 e HSV-2 e con una conta di linfociti T CD4+ >200 cellule/µl, l'uso cronico di valaciclovir è stato associato a una riduzione di 0,5 log della carica virale HIV. Pertanto, la terapia cronica soppressiva in pazienti con riattivazioni ricorrenti di herpesvirus dovrebbe essere presa in considerazione.

Nei pazienti con infezione da HIV in fase avanzata si possono osservare diffuse eruzioni cutanee dovute a *Molluscum contagiosum*. Queste lesioni ombelicate, color carne, possono essere trattate con terapia locale, ma tendono a regredire sotto l'effetto di una terapia antiretrovirale efficace. Analogamente, lesioni da *condiloma acuminato* possono essere significativamente più gravi e maggiormente disseminate nei pazienti con bassa conta di cellule T CD4+. Infezioni micobatteriche atipiche si possono presentare con noduli cutanei eritematosi, come alcune infezioni micotiche, da *Bartonella* e da *Acathamoeba*, e il sarcoma di Kaposi.

La cute dei pazienti con infezione da HIV è spesso l'organo-bersaglio delle reazioni avverse ai farmaci (vedi Cap. 56). Nella maggior parte dei pazienti le reazioni cutanee sono blande e non comportano necessariamente la sospensione del trattamento; tuttavia, alcuni soggetti possono presentare eruzioni cutanee particolarmente gravi, compresi l'eritroderma e la *sindrome di Stevens-Johnson*, come reazioni a farmaci (in particolare sulfamidici, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir e tipranavir). Analogamente, i pazienti con infezione da HIV sono estremamente fotosensibili e si ustionano facilmente in seguito all'esposizione ai raggi solari o come effetto collaterale della terapia radiante (vedi Cap. 57).

L'infezione da HIV e la sua terapia possono essere accompagnate da cambiamenti dell'aspetto della cute che non sono di grande importanza clinica ma che, per ragioni estetiche, affliggono i pazienti. In alcuni pazienti, specie di razza nera, sono stati riscontrati un ingiallimento delle unghie e un raddrizzamento dei capelli. La terapia con zidovudina è stata associata a un allungamento delle ciglia, alla comparsa di chiazze discromiche bluastre sulle unghie, anche in questo caso più frequenti nei pazienti afro-americani. La terapia con clofazamina può causare una colorazione giallo-arancio della cute e delle urine.

Malattie neurologiche Le manifestazioni cliniche a livello del sistema nervoso centrale sono responsabili di una sostanziale morbilità in una percentuale elevata di pazienti con infezione da HIV (Tab. 182-11). I disordini neurologici osservati nei pazienti sieropositivi per HIV possono essere primitivi (cioè causati direttamente dall'azione patogena svolta dall'infezione da HIV) o secondari alle infezioni opportunistiche o alle neoplasie (vedi oltre). Tra i più frequenti disturbi neurologici secondari vi sono le infezioni opportunistiche che interessano il SNC, quali la toxoplasmosi, la criptococcosi, la leucoencefalopatia multifocale progressiva e i linfomi cerebrali primitivi. Altri problemi meno comuni includono le infezioni micobatteriche, la sifilide e le infezioni da CMV, HTLV-1, *T. cruzi* o *Acanthamoeba*. Nel loro insieme, le patologie secondarie del SNC si riscontrano in circa un terzo dei pazienti con AIDS. Questi dati sono in realtà relativi a un'epoca antecedente al largo impiego della terapia antiretrovirale di combinazione e la frequenza è considerevolmente minore nei pazienti sottoposti a un'efficace terapia con farmaci antiretrovirali. I processi patologici primitivi legati all'infezione del SNC da parte dell'HIV sono simili a quelli osservati per le infezioni da altri lentivirus, come il virus Visna-Maedi degli ovini.

Le alterazioni neurologiche direttamente attribuibili all'HIV che si possono riscontrare nel corso dell'infezione possono essere sia di natura infiammatoria che demielinizzante o degenerativa. Il termine *deterioramento neurocognitivo associato a HIV* (*HIV-associated neurocognitive impairment*, HANCI) è utilizzato per descrivere una gamma di disordini che vanno dall'asintomaticità alla compromissione dimostrabile solo utilizzando approfonditi test neuropsicologici, fino a una compromissione clinicamente severa. La forma più grave, la *demenza da AIDS* (*AIDS dementia complex*), o *encefalopatia da HIV*, è riconosciuta come malattia che definisce uno stato di AIDS conclamata. La maggior parte dei pazienti con infezione da HIV presenta, nel corso della malattia, una o più manifestazioni neurologiche. Come già detto nel paragrafo sulla patogenesi, il danno al SNC può essere causato direttamente dall'infezione dei macrofagi o delle cellule gliali da parte dell'HIV, o può altrimenti essere secondario al rilascio di citochine potenzialmente tossiche come IL-1β, TNFα, IL-6 e TGFβ. È stato riportato che gli individui con infezione da HIV portatori dell'allele E4 dell'apolipoproteina E (apo E) presentano un rischio maggiore di encefalopatia HIV-correlata e neuropatia periferica. Praticamente, ogni paziente sieropositivo per HIV presenta un certo grado di coinvolgimento del SNC da parte del virus, come comprovato dall'osservazione che il 90% dei pazienti presenta alterazioni del liquor anche nello stadio di latenza clinica dell'infezione da HIV. Le anomalie liquorali includono la pleiocitosi (dal 50 al 65% dei pazienti), l'isolamento dell'RNA virale (circa 75%), l'elevata concentrazione di proteine nel liquor (35%) e l'evidenza di una sintesi intrate-

TABELLA 182-11 PATOLOGIE NEUROLOGICHE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

Infezioni opportunistiche	Mielopatia
Toxoplasmosi	Mielopatia vacuolare
Criptococcosi	Atassia sensitiva pura
Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Parestesie/disestesie
Citomegalovirus	Neuropatia periferica
Sifilide	Polineuropatia infiammatoria demielinizzante acuta (sindrome di Guillain-Barré)
Infezione da *Mycobacterium tuberculosis*	Polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIPD)
Infezione da HTLV-I	Mononeurite multipla
Neoplasie	Polineuropatia distale simmetrica
Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale	Miopatia
Sarcoma di Kaposi	
Infezione primaria da HIV-1	
Meningite asettica	
Deficit neurocognitivo associato a HIV comprendente l'encefalopatia da HIV/demenza da AIDS	

cale di anticorpi anti-HIV (90%). Deve essere comunque sottolineato che la dimostrazione dell'avvenuta infezione del tessuto nervoso da parte dell'HIV non comporta necessariamente una diminuzione delle funzioni cognitive. Le funzioni neurologiche dei soggetti HIV-positivi dovrebbero essere considerate normali fino al riscontro di segni o sintomi clinici comprovanti il contrario.

La *meningite asettica* può essere riscontrata durante tutto il decorso dell'infezione da HIV, eccetto che negli stadi più tardivi. Nella sindrome acuta da HIV i pazienti possono accusare cefalea, fotofobia e meningismo. Raramente, può verificarsi un'encefalopatia acuta dovuta a encefalite. Può essere osservato un interessamento dei nervi cranici, soprattutto del VII, e occasionalmente del V e/o dell'VIII. Nel liquor si riscontrano pleiocitosi linfocitica e proteinorrachia elevata con livelli di glucosio normali. Questa sindrome, che non può essere differenziata clinicamente da altre meningiti virali (vedi Cap. 377), tende di solito a risolversi spontaneamente entro 2-4 settimane; tuttavia, in alcuni pazienti i segni e i sintomi neurologici possono cronicizzarsi. La meningite asettica può verificarsi durante tutto il decorso dell'infezione da HIV, ma tende a essere sempre più rara dopo lo sviluppo dell'AIDS. Questo fatto suggerisce che la meningite asettica, nel contesto dell'infezione da HIV, sia un processo immuno-mediato.

Cryptococcus neoformans rappresenta la causa più frequente di meningite nei pazienti con AIDS (vedi Cap. 195). Questa infezione costituisce la condizione che definisce lo stato di AIDS nel 2% circa dei pazienti e generalmente si manifesta in soggetti con conta di cellule T CD4+ inferiore a 100/μl. La meningite da criptococco è particolarmente frequente nei casi di AIDS in Africa, dove colpisce il 20% circa dei soggetti. La maggior parte dei pazienti presenta manifestazioni cliniche tipiche di una meningoencefalite subacuta con febbre, nausea, vomito, alterazioni dello stato di coscienza, cefalea e segni meningei. L'incidenza di attacchi simil-epilettici o di deficit neurologici è bassa. Il profilo liquorale può essere normale o mostrare solo modesti aumenti nel numero dei globuli bianchi o nel livello di proteine e lievi riduzioni della glicorrachia. Oltre alla meningite, i pazienti possono sviluppare dei "criptococcomi" e mostrare un coinvolgimento dei nervi cranici. Circa un terzo dei pazienti presenta anche malattia polmonare. Manifestazioni non comuni dell'infezione da *Cryptococcus* sono rappresentate da lesioni cutanee simili al mollusco contagioso, linfoadenopatia, ulcere del palato e della lingua, artrite, gastroenterite, miocardite e prostatite. La prostata può rappresentare un possibile serbatoio per infezioni latenti. La diagnosi di meningite criptococcica può essere posta sulla base dell'identificazione del microrganismo su strisci di liquor colorati con inchiostro d'India o mediante dimostrazione dell'antigene criptococcico. Per formulare una diagnosi di criptococcoma cerebrale può rendersi necessaria una biopsia. La terapia prevede la somministrazione endovenosa di amfotericina B alla dose di 0,7 mg/kg/die, in associazione con flucitosina alla dose di 25 mg/kg quattro volte al giorno per 2 settimane, seguita da fluconazolo (400 mg/die per via orale per 10 settimane, quindi 200 mg/die fino a quando la conta dei linfociti T CD4+ non risalga al di sopra di 200/μl per 6 mesi in risposta all'HAART). Possono essere necessarie ripetute punture lombari per gestire l'aumento della pressione intracranica. I sintomi possono ripresentarsi dopo l'inizio dell'HAART nell'ambito di una sindrome da immunoricostituzione (vedi sopra). Altri funghi che possono essere responsabili di meningite nei pazienti con infezione da HIV sono *C. immitis* e *H. capsulatum*. Sono riportate anche meningoencefaliti dovute a *Acanthamoeba* o *Naegleria*.

L'*encefalopatia da HIV*, denominata anche demenza associata all'HIV o AIDS-dementia complex, definisce un insieme di segni e sintomi neurologici. Sebbene si tratti generalmente di una complicanza tardiva dell'infezione da HIV a lenta progressione, essa può essere presente anche con conte di linfociti T CD4+ superiori a 350/μl. La componente più importante di questa entità clinica è costituita dallo sviluppo di demenza, definita come il progressivo declino della capacità cognitiva rispetto ai livelli precedentemente accertati. Essa si può manifestare sotto forma di una diminuzione della capacità di concentrazione o di memorizzazione, di difficoltà di lettura o di maggiore difficoltà nello svolgimento di compiti complessi. Inizialmente questi sintomi possono essere difficilmente distinguibili da stati di depressione reattiva o da affaticamento. Contrariamente a quanto si riscontra in caso di demenza "corticale" (come nella malattia di Alzheimer), afasia, aprassia e agnosia non sono comuni, per cui l'encefalopatia da HIV viene classificata come "demenza sottocorticale" (vedi oltre). Oltre alla demenza, i pazienti con encefalopatia da HIV possono presentare alterazioni motorie: andatura incerta, mancanza di equilibrio e difficoltà nell'eseguire movimenti rapidi alternati. Nei pazienti con coinvolgimento del midollo spinale si possono riscontrare un aumento del tono e dei riflessi tendinei profondi. Lo stadio terminale può essere complicato dall'incontinenza fecale e/o vescicale. Fra i problemi comportamentali sono compresi l'apatia e la mancanza di iniziativa, che talvolta possono portare a uno stato vegetativo. Alcuni pazienti sviluppano uno stato di agitazione o una mania di grado lieve. Queste modificazioni avvengono senza significative alterazioni nei livelli di vigilanza, al contrario di quanto accade nei pazienti con demenza secondaria a encefalopatie tossiche o metaboliche nei quali si riscontra un variabile grado di sonnolenza.

L'encefalopatia da HIV è la patologia iniziale che definisce lo stato di AIDS in circa il 3% dei pazienti con infezione da HIV; quindi solo raramente essa precede l'evidenza clinica di immunodeficienza. Un'encefalopatia clinicamente rilevante può svilupparsi in circa un quarto dei pazienti con infezione da HIV. Con il declino delle funzioni immunologiche, i rischi e la gravità dell'encefalopatia da HIV aumentano e numerosi studi autoptici indicano la presenza di alterazioni istologiche a carico del SNC in una percentuale variabile dall'80 al 90% dei pazienti con infezione da HIV. Numerosi schemi classificativi sono stati sviluppati per suddividere in stadi l'encefalopatia da HIV; un sistema di stadiazione comunemente utilizzato è riportato nella **tabella 182-12**.

La precisa eziologia dell'encefalopatia da HIV non è del tutto chiara, anche se si ritiene che essa rappresenti la diretta conseguenza dell'effetto dell'HIV sul SNC e dell'immunoattivazione associata. La presenza dell'HIV nel tessuto cerebrale dei soggetti affetti da encefalopatia da HIV è stata dimostrata tramite il Southern blot, con l'ibridizzazione in situ, la PCR e la microscopia elettronica. I tipi principali di cellule portatrici del virus sono le cellule giganti multinucleate, i macrofagi e le cellule della microglia, mentre le alterazioni istopatologiche più evidenti riguardano le aree subcorticali dell'encefalo e includono pallore della sostanza bianca e gliosi, encefalite a cellule giganti multinucleate e mielopatia vacuolare. Più rare sono le modificazioni spongiformi diffuse o focali della sostanza bianca. Le aree del cervello responsabili della motricità, del linguaggio e del giudizio sono colpite più gravemente.

Non vi sono criteri specifici su cui fondare una diagnosi di encefalopatia da HIV e, pertanto, questa sindrome deve essere distinta dalle altre patologie neurologiche riscontrabili nei pazienti sieropositivi per HIV (Tab. 182-11). La diagnosi di demenza dipende essenzialmente dalla dimostrazione del declino delle funzioni cognitive; la valutazione oggettiva delle capacità cognitive può essere eseguita con l'ausilio del Mini-Mental Status Examination (MMSE) nei pazienti per i quali sono disponibili valutazioni precedenti. Per questo motivo è consigliabile sottoporre a questo test tutti i pazienti sieropositivi per HIV al momento della diagnosi. Tuttavia, nei pazienti con encefalopatia da HIV di media entità possono non riscontrarsi cambiamenti nel punteggio ottenuto con questo test. Lo studio radiologico del SNC, attraverso la TC o la RM può spesso evidenziare la pre-

TABELLA 182-12 STADIAZIONE CLINICA DELLA DEMENZA DA AIDS

Stadio 0 (normale)	Funzioni mentali e motorie nella norma
Stadio 0,5 (dubbio/subclinico)	Assenza di sintomi o presenza di sintomi lievi o incerti senza alterazioni nella capacità lavorativa o delle normali attività quotidiane. Possono essere presenti alcuni lievi segni (smorfie, movimenti lenti degli occhi o degli arti). L'andatura e la forza muscolare sono normali
Stadio 1 (lieve)	La condizione del paziente è tale da consentire la maggior parte delle normali attività lavorative quotidiane, ma con segni inequivocabili di diminuzione delle attività intellettive e motorie (segni e sintomi che possono includere risultati di test prestazionali o neuropsicologici). Il paziente può camminare in modo autonomo
Stadio 2 (moderato)	Paziente autosufficiente, ma non più in grado di svolgere un'attività lavorativa o di affrontare aspetti particolarmente impegnativi della vita quotidiana. Può deambulare, ma ha bisogno di appoggio manuale
Stadio 3 (grave)	Inabilità intellettiva (il paziente non è in grado di seguire le notizie o i fatti che lo riguardano personalmente, non può sostenere una conversazione articolata, ha difficoltà nell'espressione) e deficit motorio gravi (non può camminare autonomamente e presenta lentezza e impaccio nei movimenti delle braccia)
Stadio 4 (terminale)	Pressoché allo stato vegetativo. Le capacità di comprensione e di espressione sono a un livello rudimentale. Muto o quasi. Stato di paraparesi o di paraplegia con incontinenza urinaria e fecale

Fonte: JJ Sidtis e RW Price, *Neurology* 40:197, 1990; con modifiche.

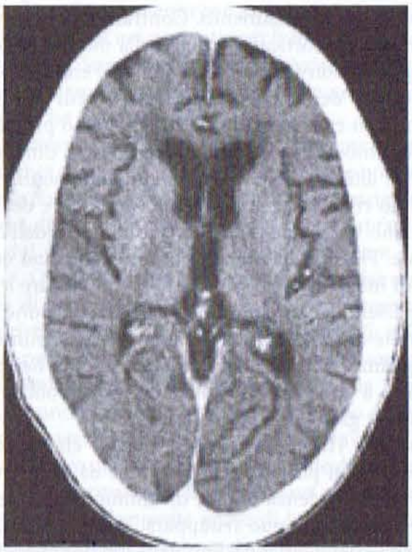


FIGURA 182-37 **AIDS dementia complex.** TC con somministrazione di mezzo di contrasto attraverso i ventricoli laterali di un uomo di 47 anni con AIDS, stato mentale alterato e demenza. Il ventricolo laterale, il terzo ventricolo e i solchi cerebrali sono prominenti. Una lieve ipodensità della sostanza bianca è inoltre rilevabile in prossimità dei corni frontali dei ventricoli laterali.

senza di atrofia cerebrale (Fig. 182-37). La RM è anche in grado di evidenziare, nelle immagini T2-pesate, piccole aree di aumentata densità. La puntura lombare è un importante elemento di valutazione nei pazienti con infezione da HIV che presentino alterazioni neurologiche. È generalmente più utile per escludere o formulare una diagnosi di infezione opportunistica. Nell'encefalopatia da HIV vi può essere un aumento delle cellule e delle proteine nel liquor. Nonostante sia spesso possibile misurare l'HIV-RNA nel liquor e coltivare l'HIV isolato dal liquor, questi dati non sono specifici per l'encefalopatia da HIV. Sembra non esservi una correlazione tra la presenza del virus nel liquor e l'insorgenza di encefalopatia da HIV. Nel liquor dei pazienti con encefalopatia da HIV, sono stati riscontrati elevati livelli di proteina macrofagica chemotattica (*macrophage chemoattractant protein*, MCP-1) β_2-microglobulina, neopterina e acido quinolinico (un metabolita del triptofano, ritenuto capace di danneggiare il tessuto nervoso). Questi dati suggeriscono che questi fattori, così come le citochine infiammatorie, potrebbero essere implicati nella patogenesi di questa sindrome.

La terapia antiretrovirale di combinazione si è rivelata efficace nei pazienti con encefalopatia da HIV. Negli adulti e nei bambini trattati con antiretrovirali sono stati osservati miglioramenti nei risultati dei test neuropsichiatrici. Il rapido miglioramento delle funzioni cognitive osservato subito dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale suggerisce che almeno qualche aspetto del quadro clinico sia reversibile, fornendo un ulteriore supporto a un ruolo, almeno parziale, di mediatori solubili nella patogenesi dell'encefalopatia da HIV. È da notare anche che questi pazienti dimostrano una particolare suscettibilità agli effetti collaterali dei farmaci neurolettici; l'uso sintomatico di questi medicinali è associato a un aumentato rischio di effetti collaterali di natura extrapiramidale; pertanto, i pazienti nei quali tali farmaci vengono impiegati devono essere attentamente monitorati.

Crisi epilettiche possono essere dovute a infezioni opportunistiche, neoplasie o encefalopatia da HIV (Tab. 182-13). Nei pazienti con malattia da HIV avanzata la soglia convulsiva è spesso più bassa del normale a causa della presenza di squilibri elettrolitici. L'incidenza delle convulsioni è del 15-40% nella toxoplasmosi cerebrale, del 15-35% nei pazienti con linfoma del SNC, dell'8% nella meningite da criptococco e del 7-50% nei pazienti con encefalopatia da HIV; possono anche essere osservate nei pazienti con tubercolosi del SNC, meningite asettica e leucoencefalopatia multifocale progressiva. Talvolta, l'insorgenza di una crisi convulsiva può rappresentare il sintomo di presentazione di un'infezione da HIV. In uno studio condotto su più di 100 pazienti, nei quali le convulsioni rappresentavano il primo sintomo clinico, è stato osservato che in 32 pazienti la causa delle manifestazioni neurologiche risiedeva nella presenza di una massa cerebrale. In questi 32 casi, le lesioni erano secondarie a toxoplasmosi in 28 casi e a un linfoma in 4, mentre altri 24 pazienti con convulsioni di recente insorgenza risultavano affetti da encefalopatia da HIV; la meningite da criptococco rappresentava la causa scatenante in 13 pazienti. Nei restanti 23 pazienti non è stata identificata una sicura causa scatenante, ma è possibile che questi rappresentino una sottocategoria dell'encefalopatia da HIV; di questi 23 pazienti, 16 (il 70%) hanno presentato due o più crisi convulsive. È quindi consigliabile un trattamento con farmaci anticonvulsivanti in ogni paziente sieropositivo per HIV che presenti una crisi convulsiva, a meno che non si trovi una causa facilmente eliminabile. La fenitoina rappresenta il farmaco di prima scelta; tuttavia sono state riportate reazioni da ipersensibilità in più del 10% dei pazienti con AIDS; il fenobarbital e l'acido valproico sono valide alternative.

TABELLA 182-13 PRINCIPALI CAUSE DI CONVULSIONI NEI PAZIENTI HIV-POSITIVI

Patologia	Contributo globale al primo episodio convulsivo	Percentuale di pazienti con convulsioni
Encefalopatia da HIV	24-47%	7-50%
Toxoplasmosi cerebrale	28%	15-40%
Meningite da criptococco	13%	8%
Linfoma primitivo del sistema nervoso centrale	4%	15-30%
Leucoencefalopatia multifocale progressiva	1%	

Fonte: DM Holtzman et al., *Am J Med* 87:173, 1989.

I pazienti con infezione da HIV possono presentarsi con *deficit neurologici focali* dipendenti da molteplici cause. Le cause più frequenti sono la toxoplasmosi, la leucoencefalopatia multifocale progressiva e i linfomi del SNC. Altre cause includono l'infezione criptococcica (vedi sopra e Cap. 195), l'ictus e la riattivazione della malattia di Chagas.

La *toxoplasmosi* è stata una delle cause più frequenti di infezione secondaria del SNC in pazienti con AIDS, ma la sua incidenza è diminuita nell'era dell'HAART. È molto comune nei soggetti provenienti dai Caraibi e dalla Francia. La toxoplasmosi è generalmente una complicanza tardiva dell'infezione da HIV e solitamente si riscontra nei pazienti con un numero di cellule CD4+ inferiore a 200/µl. Si pensa che la toxoplasmosi cerebrale rappresenti una sindrome di riattivazione. È dieci volte più frequente nei pazienti con anticorpi (indicativi di una pregressa infezione) rispetto a quelli sieronegativi. I pazienti nei quali è stata posta una diagnosi di infezione da HIV dovrebbero essere studiati per la presenza di anticorpi IgG contro *T. gondii* nel corso della valutazione iniziale. Ai soggetti sieronegativi è opportuno fornire consigli su come evitare l'infezione primaria, per esempio evitando di consumare carne poco cotta e lavando accuratamente le mani dopo contatti con il terreno o dopo avere pulito la lettiera del gatto. Le più comuni manifestazioni cliniche d'esordio della neurotoxoplasmosi nei pazienti sieropositivi per HIV comprendono febbre, cefalea e deficit neurologici focali. I pazienti possono manifestare convulsioni, emiparesi o afasia come segni di questi deficit focali, oppure confusione, demenza e letargia, fino ad arrivare a uno stato di coma: questi ultimi sono sintomi maggiormente correlati all'edema cerebrale che si associa all'infezione. La diagnosi è in genere sospettata sulla base dei reperti RM di numerose lesioni in sedi multiple, anche se talvolta può esservi una lesione unica. Dato che dal punto di vista anatomopatologico queste lesioni presentano flogosi con una zona di necrosi centrale, il quadro RM corrispondente (o TC a doppio contrasto, se la risonanza non è disponibile o controindicata), evidenzia la presenza di anelli di captazione del mezzo di contrasto (Fig. 182-38); spesso si può anche notare edema circostante la lesione. Oltre alla toxoplasmosi, la diagnosi differenziale di lesioni singole o multiple nei pazienti affetti da HIV include i linfomi primari del SNC (vedi oltre) e, meno comunemente, ascessi tubercolari, batterici o fungini. La procedura d'elezione per una diagnosi definitiva è la biopsia cerebrale. Tuttavia, considerando la morbilità che può accompagnarsi a questa procedura, essa è riservata unicamente a quei pazienti in cui non si rileva alcuna risposta terapeutica entro 2-4 settimane di terapia empirica. Nei pazienti sieronegativi per *T. gondii* la probabilità che una lesione del SNC occupante spazio sia dovuta a toxoplasmosi è inferiore al 10%. In questi casi, è possibile optare per una condotta più aggressiva e procedere rapidamente alla biopsia. Il trattamento standard prevede l'associazione di sulfadiazina e pirimetamina con leucovorina per almeno 4-6 settimane. Altri possibili trattamenti sono: clindamicina associata a pirimetamina; atovaquone più pirimetamina; azitromicina più pirimetamina più rifabutina. Le ricadute sono frequenti e si raccomanda che pazienti con anamnesi di encefalite da toxoplasmosi ricevano una terapia di mantenimento con sulfadiazina, pirimetamina e leucovorina finché la conta dei linfociti T CD4+ resta <200/µl. I pazienti con numero di cellule T CD4+ inferiore a 100/µl e anticorpi IgG contro *Toxoplasma* dovrebbero ricevere profilassi prima-

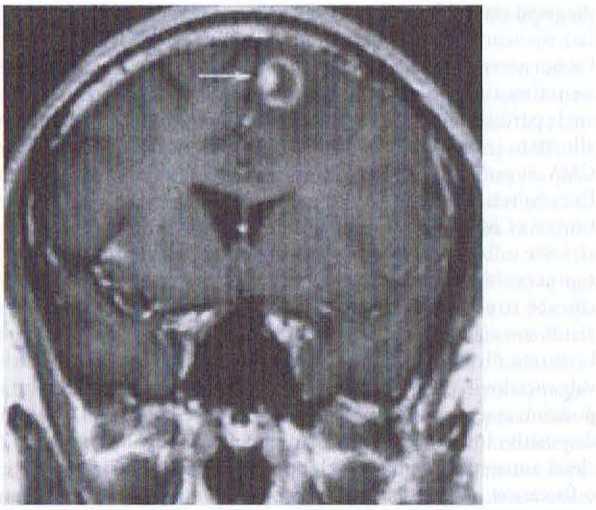


FIGURA 182-38 Toxoplasmosi del sistema nervoso centrale. La RM T1-pesata dopo somministrazione di mezzo di contrasto evidenzia una lesione periferica nel lobo frontale, a sinistra, associata a un'area nodulare eccentrica di intensificazione del contrasto (*freccia*); questo reperto, detto "segno a bersaglio eccentrico", è tipico della toxoplasmosi.

ria per la toxoplasmosi. Fortunatamente, lo stesso regime terapeutico quotidiano di una singola compressa "forte" di TMP/SMX usato per la profilassi dell'infezione da *P. jiroveci* fornisce un'adeguata protezione contro la toxoplasmosi. La profilassi secondaria/terapia di mantenimento per la toxoplasmosi può essere interrotta nel caso in cui si instauri una terapia antiretrovirale efficace e si assista a un incremento dei linfociti T CD4+ >200/μl per 6 mesi.

Il *virus JC*, un poliomavirus umano, agente eziologico della *leucoencefalopatia multifocale progressiva* (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), è un importante patogeno opportunista nei pazienti con AIDS (vedi Cap. 377). Mentre il 70% della popolazione adulta ha in genere anticorpi contro il virus JC, che indicano un'infezione pregressa, meno del 10% degli adulti sani mostra replicazione virale in atto. La PML è l'unica manifestazione clinica dell'infezione da virus JC. È una manifestazione tardiva in corso di AIDS riscontrabile in circa il 4% di questi pazienti. Le lesioni della PML iniziano come piccoli focolai di demielinizzazione nella sostanza bianca sottocorticale, che può andare incontro a coalescenza. Possono essere interessati gli emisferi cerebrali, il cervelletto e il tronco encefalico. I pazienti tipicamente hanno un decorso protratto, con deficit neurologici multifocali, con o senza alterazioni dello stato mentale. Il 20% circa dei pazienti sviluppa convulsioni. Possono verificarsi atassia, emiparesi, difetti del campo visivo, afasia e deficit sensoriali. La RM tipicamente evidenzia lesioni multiple nella sostanza bianca, senza intensificazione del contrasto, che possono andare incontro a coalescenza e che hanno una predilezione per i lobi occipitale e parietali. Le lesioni mostrano una iperintensità di segnale nelle immagini T2-pesate e una riduzione del segnale nelle immagini T1-pesate. La misurazione di livelli di DNA del virus JC nel liquor ha una sensibilità diagnostica del 76% e una specificità del 100%. Prima della disponibilità di una potente terapia antiretrovirale di combinazione, la maggior parte dei pazienti con PML moriva entro 3-6 mesi dall'insorgenza dei sintomi. Paradossalmente, un peggioramento della PML è stato osservato con l'inizio dell'HAART, come effetto di una sindrome da immunoricostituzione. Non esiste un trattamento specifico per la PML; tuttavia, una sopravvivenza mediana minima di 18 mesi e casi di sopravvivenza di oltre 7 anni sono stati riportati in pazienti trattati con HAART. Sfortunatamente, solo il 50% circa dei pazienti con infezione da HIV e PML mostra un miglioramento neurologico con l'HAART. Studi condotti con altri agenti antiretrovirali, come il cidofovir, non hanno dimostrato alcun chiaro beneficio. I fattori che influenzano una prognosi favorevole per la PML nel quadro dell'infezione da HIV includono una conta basale di linfociti T CD4+ >100/μl e la capacità di mantenere una carica virale di HIV <500 copie per millilitro. La carica virale basale non ha un valore predittivo indipendente sulla sopravvivenza. È, tuttavia, degno di nota il fatto che la PML è una delle poche infezioni opportunistiche che continua a verificarsi con una certa frequenza nonostante l'ampio impiego dell'HAART.

La *riattivazione della tripanosomiasi americana* può manifestarsi sotto forma di meningoencefalite acuta con segni neurologici focali, febbre, cefalea, vomito e convulsioni. In Sud America, la riattivazione della *malattia di Chagas* è ritenuta essere una condizione che definisce l'AIDS e può essere la condizione iniziale che consente di formulare una diagnosi di AIDS. Radiologicamente, le lesioni appaiono come aree ipodense singole o multiple, tipicamente circondate da un anello di segnale più intenso ed edema. Si ritrovano soprattutto nelle aree subcorticali, una caratteristica che le differenzia dalle lesioni della toxoplasmosi, più profonde. L'amastigote di *Trypanosoma cruzi*, o tripanosoma, può essere identificato su prelievi di liquor o su biopsie. Altri reperti liquorali includono una protidorrachia elevata e una modesta pleocitosi linfocitica (<100 cellule/μl). I tripanosomi possono essere identificati anche all'esame diretto del sangue. Il trattamento consiste in benzimidazolo (2,5 mg/kg due volte al giorno) o nifurtimox (2 mg/kg quattro volte al giorno) per almeno 60 giorni, seguiti da una terapia di mantenimento per tutta la vita con entrambi i farmaci alla dose di 5 mg/kg tre volte alla settimana. Come nel caso della toxoplasmosi cerebrale, una terapia antiretrovirale efficace consente di sospendere la terapia per la malattia di Chagas.

Nei pazienti con infezione da HIV può verificarsi un *ictus*. Diversamente dalle altre cause di deficit neurologico focale nei pazienti con infezione da HIV, i sintomi dell'ictus sono a insorgenza improvvisa. Tra le malattie infettive secondarie in pazienti con infezione da HIV, che possono essere associate a ictus, ci sono le vasculiti dovute al virus varicella zoster o la neurosifilide e gli emboli settici associati a infezioni fungine. Altri elementi di diagnosi differenziale di ictus in pazienti con infezione da HIV includono la malattia cerebrovascolare aterosclerotica, la porpora trombotica trombocitopenica e l'uso di cocaina o amfetamine.

Il linfoma primitivo del SNC è trattato più avanti, nel paragrafo sulle malattie neoplastiche.

Il 20% circa dei pazienti con AIDS presenta una *patologia del midollo spinale* (o mielopatia) la quale, spesso, costituisce una manifestazione ulteriore dell'encefalopatia da HIV. Il 90% dei pazienti con mielopatia associata all'infezione da HIV ha, in effetti, anche sintomi clinici riferibili alla demenza, osservazione che suggerisce meccanismi patogenetici comuni per le due patologie. Nei pazienti con AIDS si osservano tre tipi principali di patologie del midollo spinale. La prima è la mielopatia vacuolare, già discussa nella parte relativa all'encefalopatia da HIV. Questa condizione, dal punto di vista anatomopatologico, è simile alla degenerazione subacuta del midollo spinale che si osserva nell'anemia perniciosa. Sebbene nei pazienti con AIDS possa essere osservato un deficit di vitamina B_{12}, esso non sembra essere responsabile delle alterazioni midollari riscontrate nella maggior parte dei pazienti. La mielopatia vacuolare è caratterizzata da un esordio subacuto e si presenta spesso con disturbi della deambulazione, soprattutto atassia e spasticità; la malattia può progredire fino a produrre alterazioni nella motilità vescicale e intestinale. All'esame obiettivo si rilevano un aumento dei riflessi tendinei profondi e una risposta plantare in estensione. La seconda forma di patologia midollare coinvolge i cordoni dorsali e si presenta come una atassia puramente sensitiva. Anche la terza forma è di tipo sensitivo e si presenta con parestesie e disestesie agli arti inferiori. Al contrario di quanto avviene per i problemi cognitivi nei pazienti con encefalopatia da HIV, queste mielopatie generalmente non rispondono alla terapia con farmaci antiretrovirali e il trattamento è prevalentemente di supporto.

Un'importante patologia del midollo spinale, che coinvolge anche i nervi periferici, è la *mielopatia/poliradiculopatia* associata al citomegalovirus (CMV). Questa entità compare generalmente nello stadio tardivo dell'infezione da HIV e ha un esordio fulminante, con parestesie sacrali e agli arti inferiori, difficoltà nella deambulazione, areflessia, perdita sensitiva ascendente e ritenzione urinaria. Il decorso clinico è rapidamente progressivo nel giro di settimane. L'esame liquorale rileva una pleiocitosi prevalentemente neutrofila e il DNA del CMV può essere individuato con la PCR eseguita su liquor. La terapia con ganciclovir o foscarnet può condurre a un rapido miglioramento; la somministrazione precoce di uno di questi due farmaci è importante per minimizzare il grado di danno neurologico permanente. Una terapia combinata con entrambi i farmaci dovrebbe essere considerata nei pazienti che siano stati precedentemente trattati per malattia da CMV. Le altre malattie che coinvolgono il midollo spinale nei pazienti con infezione da HIV includono la mielopatia associata all'HTLV-I (vedi Cap. 181), la neurosifilide (vedi Cap. 162), l'infezione da virus herpes simplex (vedi Cap. 172) o varicella-zoster (vedi Cap. 173), la tubercolosi (vedi Cap. 158) e il linfoma (vedi Cap. 105).

Le *neuropatie periferiche* sono comuni nei pazienti con infezione da HIV. Possono esordire a ogni stadio della malattia e in una varietà di forme. Nelle prime fasi dell'infezione da HIV si può manifestare una polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta simile alla sindrome di Guillain-Barré (vedi Cap. 381). In altri pazienti, è stata riscontrata una neuropatia infiammatoria progressiva o a "ricadute-remissioni", che ri-

corda la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP). I pazienti presentano generalmente debolezza progressiva, areflessia e minime alterazioni sensoriali. Lo studio del liquor evidenzia spesso una pleiocitosi mononucleata, e la biopsia dei nervi periferici dimostra un infiltrato perivascolare suggestivo di un'eziologia autoimmune. Plasmaferesi e immunoglobuline endovenose sono state provate con risultati variabili. A causa degli effetti immunosoppressivi dei glucocorticoidi, questi devono essere riservati ai casi gravi di CIDP refrattari alle altre misure. Un'altra neuropatia periferica autoimmune che si riscontra nei pazienti con AIDS è la mononeurite multipla (vedi Capp. 381 e 319), dovuta a un'arterite necrotizzante dei nervi periferici. La neuropatia periferica più frequente nei pazienti con infezione da HIV è la *polineuropatia sensoriale distale*, che può essere una diretta conseguenza dell'infezione da HIV oppure rappresentare un effetto collaterale della terapia con dideossinucleosidi. In due terzi dei pazienti con AIDS sono presenti alterazioni elettrofisiologiche compatibili con una malattia dei nervi periferici. I sintomi di presentazione più comuni sono sensazioni dolorose di bruciore ai piedi e alle gambe. I reperti obiettivi variano dalla perdita di sensibilità "a calza" alla puntura di spillo, alle variazioni di temperatura e tattili, con perdita dei riflessi achillei. Le alterazioni motorie sono lievi e in genere limitate a debolezza alla muscolatura intrinseca dei piedi. La risposta di questa condizione ai farmaci antiretrovirali è variabile, forse perché questi farmaci sono talvolta essi stessi la causa del problema. Quando il disturbo dipende dalla terapia con dideossinucleosidi, i pazienti con neuropatia periferica degli arti inferiori possono avere la sensazione di camminare sul ghiaccio. Altre patologie da considerare nella diagnosi differenziale sono il diabete mellito, il deficit di vitamina B_{12} e gli effetti collaterali del metronidazolo o del dapsone. La terapia della polineuropatia sensitiva distale di natura ignota, che non si risolve alla sospensione dei dideossinucleotidi, è sintomatica; per le disestesie possono essere utili gabapentina, carbamazepina, triciclici o analgesici. Alcuni pazienti possono rispondere alla terapia antiretrovirale combinata.

Una *miopatia* può complicare il decorso dell'infezione da HIV; tra le principali cause di miopatia in corso di infezione da HIV vi sono l'HIV stesso, la terapia con zidovudina e la sindrome da cachessia generalizzata. La miopatia associata all'HIV può presentarsi con vari gradi di gravità, dall'aumento asintomatico dei livelli della creatinina chinasi sino a una sindrome subacuta caratterizzata dalla progressiva comparsa di mialgie e di debolezza dei muscoli prossimali. Nei pazienti asintomatici, specie dopo l'esercizio muscolare, può essere riscontrato un discreto aumento della creatinina chinasi, anche se il significato clinico di questo reperto di laboratorio preso singolarmente è poco chiaro. In alcuni pazienti con forme più gravi di miopatia sono state osservate svariate lesioni infiammatorie e non, comprendenti necrosi miofibrillare con accumulo di cellule infiammatorie, presenza di inclusioni citoplasmatiche e alterazioni mitocondriali. Un'ipotrofia muscolare può essere osservata dopo un trattamento prolungato con zidovudina. Questo effetto tossico collaterale è dose-dipendente, è correlato all'interferenza del farmaco con le polimerasi mitocondriali ed è reversibile con la sospensione del farmaco. Le fibre "red ragged" sono un segno istopatologico distintivo della miopatia indotta da zidovudina.

Alterazioni oculari Disturbi oculari si presentano in circa la metà dei pazienti con infezione da HIV in fase avanzata. L'alterazione più comune all'esame del fundus è la presenza di chiazze cotonose; queste chiazze compatte, che appaiono sulla superficie della retina e che spesso hanno un bordo irregolare, rappresentano aree di ischemia retinica secondaria a microangiopatia. Talvolta, esse si associano a piccole aree di emorragia e sono quindi difficili da distinguere dalla retinite da CMV. Al contrario della retinite da CMV, tuttavia, queste lesioni non si associano a un calo del visus e tendono a rimanere stabili o a migliorare nel tempo.

La retinite da CMV è una delle conseguenze più devastanti dell'infezione da HIV. I pazienti ad alto rischio di retinite da CMV (conta di cellule T CD4+ <100/μl) devono essere sottoposti a visita oftalmologica ogni 3-6 mesi. La maggior parte dei casi di retinite da CMV colpisce pazienti con conta di cellule T CD4+ inferiore a 50/μl. Prima della disponibilità dell'HAART, questa sindrome da riattivazione del CMV si osservava nel 25-30% dei pazienti con AIDS. La retinite da CMV in genere si presenta con un progressivo, indolore calo del visus. I pazienti possono inoltre accusare visione offuscata, presenza di "mosche volanti" e scotomi. La malattia è in genere bilaterale, anche se un occhio può essere più compromesso rispetto all'altro. La diagnosi può essere posta sulla base del solo quadro clinico da un oculista con esperienza. L'aspetto della retina è caratterizzato da emorragie ed essudati perivascolari. In situazioni in cui la diagnosi sia dubbia, a causa di una presentazione atipica o per un'inaspettata mancanza di risposta alla terapia, può essere di aiuto una raccolta dell'umor vitreo o acqueo con tecniche di diagnostica molecolare. L'infezione retinica da CMV causa un processo infiammatorio necrotizzante, per cui la perdita del visus risulta irreversibile; l'atrofia della retina, conseguente allo stato infiammatorio, può causare distacco della stessa. La retinite da CMV si può complicare con un distacco retinico quale conseguenza dell'atrofia retinica nelle aree di pregressa infiammazione. La terapia della retinite da CMV consiste nella somministrazione orale di valganciclovir, ganciclovir o foscarnet per via endovenosa o, in alternativa, cidofovir. La terapia combinata a base ganciclovir e foscarnet si è rivelata leggermente più efficace rispetto a quella con il solo ganciclovir o il solo foscarnet nei pazienti con riacutizzazione di retinite da CMV. A un ciclo di induzione della durata di tre settimane si fa seguire una terapia di mantenimento con valganciclovir per via orale. Se la malattia da CMV è limitata all'occhio, possono essere prese in considerazione altre possibilità, quali l'impianto di dispositivi intraoculari a rilascio di ganciclovir o di preparati di acidi nucleici antisenso (formivirsen), oppure iniezioni intravitreali di ganciclovir o foscarnet; alcuni scelgono di combinare l'impianto intraoculare con la somministrazione di valganciclovir per via orale. Le iniezioni intravitreali di cidofovir sono in genere da evitare a causa dell'aumentato rischio di uveiti e di ipotonia endooculare. La terapia di mantenimento deve essere proseguita fino al raggiungimento di un numero di cellule T CD4+ tra 100 e 150/μl per oltre 6 mesi. La maggior parte dei pazienti con infezione da HIV e malattia da CMV sviluppa un'uveite di variabile gravità e a eziologia ignota dopo l'inizio della terapia antiretrovirale. La causa di questo evento non è nota; è stato suggerito che essa possa essere dovuta a un eccesso di risposta immunitaria contro il CMV legato alla sindrome da immunoricostituzione (vedi sopra). In alcuni casi si è reso necessario l'uso di glucocorticoidi topici.

Sia l'HSV sia il virus della varicella zoster possono causare una retinite necrotizzante bilaterale, rapidamente progressiva, nota come *sindrome necrotica retinica acuta* o *necrosi retinica progressiva esterna (progressive outer retinal necrosis*, PORN). Questa sindrome, al contrario della retinite da CMV, si manifesta con dolore, cheratite e irite. È spesso associata a HSV orolabiale o a zoster trigeminale. L'esame oftalmologico evidenzia lesioni periferiche diffuse di colore grigio pallido. Questa condizione è spesso complicata dal distacco retinico ed è importante riconoscerla e trattarla rapidamente con aciclovir per via endovenosa per minimizzare il calo visivo.

Molte altre infezioni secondarie possono causare problemi oculari nei pazienti con infezione da HIV. *P. jiroveci* può causare una lesione della coroide che può essere scoperta come reperto accidentale all'esame oftalmologico. Queste lesioni sono in genere bilaterali, raggiungono dimensioni variabili da metà al doppio del diametro del disco ottico e appaiono come placche lievemente rilevate giallo-biancastre. Sono in genere asintomatiche e possono essere confuse con chiazze cotonose. La corioretinite dovuta alla toxoplasmosi può essere osservata da sola o, più comunemente, in associazione con la toxoplasmosi del SNC. Il sarcoma di Kaposi può coinvolgere la palpebra o la congiuntiva, mentre il linfoma può colpire la retina.

Altre infezioni disseminate e sindrome cachettica Nei pazienti con infezione da HIV si osservano con frequenza aumentata infezioni da parte di diverse specie di *Bartonella*, un piccolo microrganismo Gram-negativo simile alla rickettsia (vedi Cap. 153). Anche se non è considerata dai CDC una patologia che definisce l'AIDS, molti esperti considerano l'infezione da *Bartonella* come indice di grave deficit dell'immunità cellulo-mediata. È in genere osservata in pazienti con conta di cellule T CD4+ inferiore a 100/μl. Tra le manifestazioni cliniche dell'infezione da *Bartonella* vi sono l'angiomatosi bacillare, la malattia da graffio di gatto e la febbre delle trincee (o febbre quintana). L'*angiomatosi bacillare* è solitamente causata da *B. henselae*. È caratterizzata da una proliferazione vascolare che conduce a una varietà di lesioni cutanee, che possono essere confuse con il sarcoma di Kaposi (KS). Contrariamente alle lesioni del KS, le lesioni dell'angiomatosi bacillare solitamente sbiancano, sono dolenti e spesso associate a sintomi sistemici. L'infezione si può estendere a linfonodi, fegato (peliosi epatica), milza, ossa, cuore, sistema nervoso, tratto respiratorio e tratto gastrointestinale. La *malattia da graffio di gatto* esordisce generalmente con una papula nel sito di inoculazione, seguita dopo qualche settimana dallo sviluppo di adenopatia regionale e malessere. L'infezione da *B. quintana* è trasmessa dai pidocchi ed è stata associata a casi di febbre delle trincee, endocardite, adenopatia e angiomatosi bacillare. Il microrganismo è abbastanza difficile da coltivare in coltura e la diagnosi spesso si basa sull'identificazione dello stesso su campioni bioptici utilizzando la metodica Warthin-Starry o tecniche analoghe. Il tratta-

mento si basa sulla somministrazione di eritromicina o doxiciclina per almeno 3 mesi.

L'*istoplasmosi* è un'infezione opportunistica che viene osservata molto frequentemente nei pazienti che vivono nelle valli del Mississippi e dell'Ohio, a Porto Rico, nella Repubblica Dominicana e in Sud America, tutte aree in cui l'infezione da *H. capsulatum* è endemica (vedi Cap. 192). In relazione alla contenuta distribuzione geografica, negli Stati Uniti la percentuale dei casi di istoplasmosi nei pazienti con AIDS è solo dello 0,5%. L'istoplasmosi rappresenta di solito una manifestazione tardiva dell'infezione da HIV, anche se talvolta può rappresentare la patologia d'esordio di uno stato di AIDS. In uno studio, il numero mediano di cellule T CD4+ nei pazienti con istoplasmosi e AIDS era 33/µl. L'infezione primaria da *H. capsulatum* si manifesta come infezione polmonare; tuttavia è la forma disseminata, probabilmente dovuta a riattivazione, a rappresentare la manifestazione più tipica nei soggetti sieropositivi per HIV. Questi pazienti in genere riferiscono un periodo di 4-8 settimane di febbre e calo ponderale e nel 25% dei casi è possibile osservare epatosplenomegalia e/o linfoadenopatia. Il coinvolgimento del SNC sotto forma di meningite o massa cerebrale si osserva nel 15% dei casi. Il coinvolgimento del midollo osseo è frequente e determina trombocitopenia, neutropenia o anemia nel 33% dei pazienti. Nel 7% circa dei casi vi sono lesioni mucocutanee sotto forma di esantema maculopapuloso o di ulcere cutanee orali. La sintomatologia a carico dell'apparato respiratorio è generalmente molto sfumata, nel 50% dei casi l'esame radiografico del torace evidenzia infiltrazione interstiziale diffusa o presenza di piccoli noduli multipli. La diagnosi viene posta sulla base dell'isolamento culturale del microrganismo dal sangue, dal midollo osseo o dai tessuti. La terapia convenzionale prevede la somministrazione di amfotericina B alla dose di 0,7-1,0 mg/kg/die fino a una dose complessiva di 1 g, per poi passare a un regime di mantenimento con itraconazolo. Nel caso di infezione di entità moderata, può essere appropriato trattare il paziente con il solo itraconazolo.

In seguito alla diffusione dell'infezione da HIV nel Sudest asiatico, l'infezione disseminata da *Penicillium marneffei* è stata riconosciuta come una complicanza dell'infezione da HIV ed è considerata una condizione che definisce l'AIDS in quelle parti del mondo dove l'infezione si manifesta. *P. marneffei* è la terza più comune patologia che caratterizza l'AIDS in Tailandia, dopo la TBC e la criptococcosi. È più frequentemente diagnosticata nelle stagioni piovose piuttosto che in quelle secche. Le manifestazioni cliniche comprendono febbre, linfoadenopatia generalizzata, epatosplenomegalia, anemia, trombocitopenia e lesioni cutanee papulari con ombelicatura centrale. La terapia prevede la somministrazione di amfotericina B, seguita dall'itraconazolo.

La *leishmaniosi viscerale* (vedi Cap. 205) si riscontra con aumentata frequenza nei pazienti con infezione da HIV che risiedono o viaggiano nelle zone in cui questa infezione protozoaria, trasmessa dalle mosche della sabbia, è endemica. La presentazione clinica è costituita da epatosplenomegalia, febbre e alterazioni ematologiche. Possono essere presenti linfoadenomegalia e altri sintomi sistemici. Un decorso cronico, remittente, è osservato in due terzi dei pazienti co-infetti. Il microrganismo può essere isolato da colture di aspirati midollari. I reperti istologici possono essere negativi e il titolo anticorpale è di scarso aiuto. I pazienti con infezione da HIV rispondono inizialmente bene alla terapia standard con prodotti antimoniali pentavalenti; l'eradicazione dell'organismo è, tuttavia, difficile e le ricadute sono frequenti.

I pazienti con infezione da HIV sono a maggior rischio di malaria clinica. Questo è particolarmente vero per i pazienti provenienti da aree non endemiche con una presumibile infezione primaria e nei pazienti con conte di linfociti T CD4+ più basse. I soggetti HIV-positivi con conte di linfociti T CD4+ <300/µl hanno una risposta peggiore al trattamento antimalarico rispetto agli altri. La co-infezione con la malaria è associata a un modesto incremento della carica virale di HIV. Il rischio di malaria può essere ridotto con la profilassi con TMP/SMX.

La *cachessia generalizzata* è una delle condizioni che definisce lo stato di AIDS; consiste in calo ponderale superiore al 10% associato a febbre intermittente o continua, diarrea cronica e astenia che perduri da oltre 30 giorni, senza altre cause evidenti eccetto l'infezione da HIV. È la condizione iniziale che definisce l'AIDS in circa il 10% dei pazienti con AIDS negli Stati Uniti ed è un'indicazione per iniziare l'HAART. Un aspetto costante di questa sindrome è la cachessia muscolare grave con degenerazione a graffio delle miofibrille e occasionale evidenza di miosite. I glucocorticoidi possono apportare un certo beneficio; tuttavia, questo approccio deve essere accuratamente valutato per la possibilità di aggravare l'immunodeficienza dell'infezione da HIV. Gli androgeni, l'ormone della crescita e la nutrizione parenterale totale sono stati impiegati come interventi terapeutici, con successi variabili.

Malattie neoplastiche Le patologie neoplastiche effettivamente riscontrate con aumentata frequenza nei pazienti con infezione da HIV sono il sarcoma di Kaposi (KS) e i linfomi non Hodgkin. Nei pazienti con infezione da HIV sembra, inoltre, esservi un'aumentata incidenza di malattia di Hodgkin, mieloma multiplo, leucemia, melanoma e carcinoma della cervice, oltre a tumori cerebrali, testicolari, orali, polmonari e anali. Negli ultimi anni si sono registrati una marcata riduzione dell'incidenza di KS (Fig. 182-31) e un miglioramento della prognosi nei pazienti HIV-infetti con neoplasie non definenti l'AIDS, grazie soprattutto all'uso dei potenti farmaci antiretrovirali. L'incidenza dei linfomi non Hodgkin si è ridotta, anche se non in maniera così evidente come per il KS. Al contrario, l'HAART si è dimostrata poco efficace sulle neoplasie associate al papilloma virus umano (HPV). Poiché i pazienti con infezione da HIV vivono più a lungo, in questa popolazione si osserva una più ampia gamma di tumori, anche se alcuni possono riflettere solamente l'aumento di alcuni fattori di rischio ben noti (per es., il fumo) in pazienti HIV-positivi e altri essere una conseguenza diretta del virus.

Il *sarcoma di Kaposi* è una neoplasia a diffusione multicentrica, caratterizzata dalla comparsa di noduli vascolari sulla cute, sulle superfici mucose e nei visceri, il cui decorso varia da una forma non dolente, con solo piccole lesioni cutanee, a una forma fulminante con esteso interessamento cutaneo e viscerale. All'inizio dell'epidemia di AIDS, il KS era una manifestazione clinica rilevante; infatti, nel 1981 esso era presente nel 79% dei casi segnalati. Nel 1989 la sua frequenza era scesa al 25% dei casi, nel 1992 al 9% e dal 1997 è inferiore all'1%. L'HHV-8, o KSHV, è stato fortemente sospettato come cofattore virale nella patogenesi del KS (vedi sopra).

Clinicamente il KS si presenta in modo eterogeneo e può essere osservato in qualsiasi stadio della malattia da HIV, anche con un conta di cellule T CD4+ normale. La lesione iniziale può essere rappresentata dalla comparsa sulla cute di un piccolo nodulo rilevato color rosso-porpora **(Fig. 182-39)**, di una zona ipopigmentata sulla mucosa orale o di un linfonodo ingrossato (Fig. 182-32*D*). Le lesioni spesso compaiono nelle aree fotoesposte (in particolare alla punta del naso) e tendono a svilupparsi su siti di precedenti traumatismi (fenomeno di Koebner). A causa della loro natura vascolare e della presenza di globuli rossi stravasati, il colore delle lesioni va dal rossastro al porpora, fino al marrone, assumendo spesso l'aspetto di una ecchimosi; il loro diametro può variare da pochi millimetri a diversi centimetri e le lesioni possono essere sia distinte l'una dall'altra che confluenti. Le lesioni del KS appaiono per lo più come macule rilevate anche se talvolta si manifestano, specie nei pazienti con un più alto livello di cellule CD4+, come papule. Più lesioni confluenti possono dare origine a un linfedema circostante ed essere alquanto deturpanti qualora interessino il volto, o disabilitanti qualora coinvolgano gli arti inferiori o le superfici articolari. I linfonodi, il tratto gastrointestinale e i polmoni sono gli organi più frequentemente colpiti, ma praticamente ogni sistema può esserne interessato, compresi quello cardiocircolatorio e il SNC. Contrariamente a quanto si verifica nella maggior parte delle neoplasie, nelle quali l'interessamento linfonodale indica diffusione metastatica del tumore e una prognosi infausta, nel KS il coinvolgimento dei linfonodi è piuttosto precoce e privo di un particolare significato clinico; per alcuni pazienti, in effetti, l'interessamento linfonodale rimane l'unica manifestazione della malattia e spesso si tratta di pazienti con funzione immunitaria relativamente conservata e, quindi, con prognosi migliore. Il coinvolgimento polmonare si manifesta di solito con dispnea da sforzo.

FIGURA 182-39 Sarcoma di Kaposi in un paziente con AIDS: macule, placche e stadio tumorale.

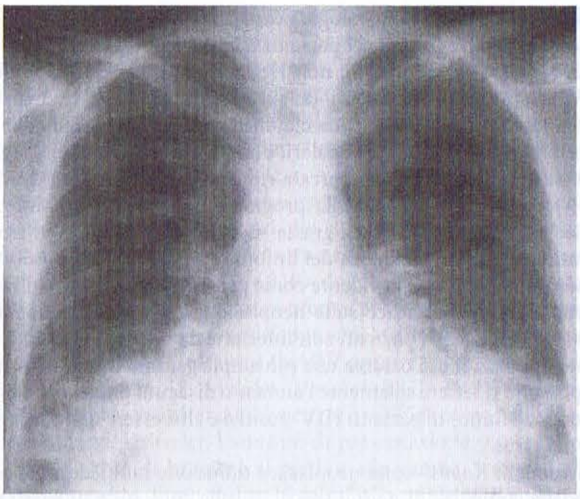


FIGURA 182-40 Radiografia del torace di una paziente con AIDS e sarcoma di Kaposi polmonare. I riscontri più caratteristici sono il denso infiltrato a livello dei lobi inferiori (che si sovrappone ai margini cardiaci) e il versamento pleurico.

L'esame radiografico del torace evidenzia in maniera caratteristica la presenza di infiltrati in entrambi i lobi inferiori che si sovrappongono ai margini del mediastino e del diaframma (Fig. 182-40); nel 70% dei pazienti con KS polmonare può esservi un versamento pleurico, che è spesso di aiuto nella diagnosi differenziale. Le lesioni del tratto gastroenterico possono manifestarsi nel 50% dei pazienti e solitamente in una delle seguenti forme: interessamento della mucosa che può causare fenomeni emorragici anche gravi e, talvolta, se le lesioni si ingrandiscono, un'ostruzione intestinale; coinvolgimento delle vie biliari. Il KS può, infatti, infiltrare la colecisti e l'albero biliare determinando ittero ingravescente, simile a quello della colangite sclerosante. Numerosi sistemi di stadiazione sono stati proposti per il KS. Un sistema di uso comune è stato sviluppato dall'AIDS Clinical Trial Group del National Institute of Allergy and Infectious Diseases; questo metodo classifica i pazienti in base all'estensione del tumore, alle funzioni immunitarie e alla presenza o assenza di manifestazioni sistemiche (Tab. 182-14).

La diagnosi di KS si basa sull'esame bioptico delle lesioni sospette. Dal punto di vista istologico, si possono osservare proliferazione di cellule fusate, proliferazione di cellule endoteliali e stravaso di globuli rossi; possono essere inoltre presenti macrofagi carichi di emosiderina e, nei casi precoci, un infiltrato di cellule infiammatorie. Nella diagnosi differenziale vanno considerati il linfoma (in particolare per le lesioni orali), l'angiomatosi bacillare e le infezioni cutanee causate da micobatteri.

Il trattamento del KS (Tab. 182-15) dovrebbe essere condotto con la supervisione di uno specialista in quanto non esistono linee guida ben definite. Nella maggior parte dei casi, un'efficace terapia antiretrovirale consente di controllare la condizione per lungo tempo; in caso di terapia HAART, sono state addirittura riportate remissioni spontanee. Per i pazienti in cui il tumore persiste, o in cui il controllo della replicazione virale non è possibile, esistono varie opzioni. In certi casi, le lesioni rimangono indolenti e molti di questi pazienti possono non necessitare di alcuna terapia specifica. Dal momento che meno del 10% dei pazienti con KS e AIDS muore a causa della neoplasia, e che è molto più comune la morte per infezioni opportunistiche, se possibile ci si dovrebbe astenere dall'intraprendere trattamenti potenzialmente immunosoppressivi che potrebbero rendere i pazienti ancora più suscettibili alle infezioni opportunistiche. Essenzialmente, il trattamento è indicato in due circostanze. La prima quando una lesione o un gruppo di lesioni creano notevoli problemi estetici o funzionali: è il caso dell'insorgenza di evidenti localizzazioni al volto o del coinvolgimento delle superfici articolari o dell'orofaringe posteriore con conseguenti difficoltà alla deglutizione o alla respirazione. In tali circostanze, possono essere indicate l'irradiazione locale, la crioterapia o l'infiltrazione delle lesioni con vinblastina. I pazienti con infezione da HIV sono particolarmente sensibili agli effetti collaterali della terapia radiante, soprattutto per quanto riguarda lo sviluppo di una mucosite radioindotta; si devono, di conseguenza, aggiustare le dosi di irradiazione dirette alle superfici mucose, in particolare nella regione del capo e del collo. Nei pazienti con numerose lesioni diffuse o nei pazienti con impegno viscerale va considerata una terapia sistemica, sia con INFα sia con farmaci chemioterapici. L'indice predittivo più affidabile di risposta alla terapia sembra essere il numero totale di cellule T CD4+. Questa relazione tra la percentuale di risposta alla terapia e il numero di cellule T CD4+ basale è particolarmente evidente nel caso dell'INFα, con il quale si ottiene una risposta al trattamento nell'80% dei pazienti che presentano un numero di cellule T CD4+ superiore a 600/μl, mentre la percentuale di risposta non arriva al 10% nei pazienti con meno di 150 cellule T CD4+/μl. Contrariamente a quanto accade con altri trattamenti per via sistemica, l'INFα presenta anche il vantaggio di avere una certa attività antiretrovirale; pertanto, può essere considerato come farmaco di prima scelta per il trattamento sistemico, con un singolo agente, nei pazienti allo stadio precoce e malattia diffusa. Una varietà di agenti chemioterapici ha attività contro il KS. Tre di questi, la daunorubicina liposomiale, la doxorubicina liposomiale e il paclitaxel sono stati approvati dalla FDA con questa indicazione. La daunorubicina liposomiale è stata approvata come terapia di prima linea nei pazienti con KS avanzato; ha meno effetti collaterali rispetto ai chemioterapici convenzionali. Al contrario, la doxorubicina liposomiale e il paclitaxel sono stati approvati soltanto per i pazienti con KS nei quali la chemioterapia convenzionale abbia fallito. Le percentuali di risposta variano dal 23 all'88%, sembrano essere paragonabili a quanto era stato ottenuto in passato con i regimi chemioterapici convenzionali e sono notevolmente influenzate dalla conta delle cellule T CD4+.

TABELLA 182-15 TERAPIA DEL SARCOMA DI KAPOSI ASSOCIATO ALL'AIDS

- Osservazione e ottimizzazione della terapia antiretrovirale
- Lesioni solitarie o in numero limitato
  - Terapia radiante
  - Infiltrazioni di vinblastina
  - Crioterapia
- Malattia estesa
  - Terapia iniziale
    - Interferone α (se cellule T CD4+ >150/μl)
    - Daunorubicina liposomiale
  - Terapia successiva
    - Doxorubicina liposomiale
    - Paclitaxel
  - Associazione di più chemioterapici a basse dosi: doxorubicina, bleomicina e vinblastina (ABV)
  - Terapia radiante

TABELLA 182-14 SISTEMA DI STADIAZIONE (TIS) DEL SARCOMA DI KAPOSI PROPOSTO DALL'AIDS CLINICAL TRIALS GROUP DEL NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES

Parametro	Alto indice di rischio (stadio 0): tutti i seguenti parametri	Basso indice di rischio (stadio I): uno qualsiasi dei seguenti parametri
Tumore (T)	Limitato alla cute e/o ai linfonodi e/o alla mucosa orale	Edema o ulcerazioni associate al tumore Estese lesioni orali Lesioni gastrointestinali Lesioni viscerali extralinfonodali
Sistema immunitario (I)	Numero di cellule T CD4+ ≥ 200/μl	Numero di cellule T CD4+ < 200/μl
Manifestazioni sistemiche (S)	Assenza di sintomatologia B[a] Performance status secondo Karnofsky ≥ 70 Assenza di infezioni opportunistiche, malattie neurologiche, linfoma o mughetto	Presenza di sintomatologia B[a] Performance status secondo Karnofsky < 70 Presenza di infezioni opportunistiche, malattie neurologiche, linfoma o mughetto

[a] Febbre di origine sconosciuta, sudorazione notturna, calo ponderale involontario superiore al 10% o diarrea persistente per oltre 2 settimane.

I *linfomi* si manifestano con un'incidenza aumentata nei pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite a carico delle cellule T (vedi Cap. 310). L'AIDS non fa eccezione a questa regola; almeno il 6% di tutti i pazienti con AIDS sviluppa un linfoma nel corso della malattia. Questo valore rappresenta un aumento dell'incidenza di circa 120 volte rispetto a quello della popolazione generale. Al contrario di quanto si è verificato per il KS e per le infezioni opportunistiche, l'incidenza dei linfomi associati ad AIDS non ha dimostrato una così drammatica riduzione a seguito del diffondersi delle terapie antiretrovirali efficaci. Il linfoma può essere osservato in ogni gruppo a rischio, con un'incidenza maggiore tra gli emofiliaci e minore nei soggetti caraibici o africani che hanno contratto la malattia tramite rapporti eterosessuali. Il linfoma è una mani-

festazione tardiva dell'infezione da HIV e generalmente si sviluppa nei pazienti che hanno un numero di cellule T CD4+ inferiore a 200/μl. Il rischio di linfoma aumenta con il progredire dell'infezione da HIV. Al contrario del KS, che si manifesta con una percentuale relativamente costante per tutto il decorso della malattia da HIV, la percentuale di rischio per il linfoma aumenta esponenzialmente con la diminuzione delle funzioni immunologiche e la durata dell'infezione da HIV. A tre anni dalla diagnosi di infezione da HIV, la percentuale di rischio di sviluppare linfoma è dello 0,8% per anno, mentre a 8 anni tale percentuale sale al 2,6% per anno. Poiché attualmente i pazienti con infezione da HIV vivono più a lungo grazie alla migliore terapia antiretrovirale, alla profilassi e al più aggressivo trattamento delle infezioni opportunistiche, si ritiene che l'incidenza dei linfomi possa aumentare.

Nei pazienti con infezione da HIV si osservano tre categorie principali di linfoma: il linfoma immunoblastico di grado III o IV, il linfoma di Burkitt e il linfoma primitivo del SNC. Circa il 90% di questi linfomi ha un fenotipo B e la metà circa delle cellule contiene il DNA del virus di Epstein-Barr (EBV). Questi tumori possono essere sia mono- sia oligoclonali e verosimilmente sono in qualche modo correlati alla pronunciata attivazione policlonale delle cellule B che viene frequentemente riscontrata nei pazienti con AIDS.

Il *linfoma immunoblastico* costituisce il 60% circa di tutti i linfomi riscontrabili nei pazienti con AIDS. Generalmente si tratta di linfomi ad alto grado di malignità che sarebbero stati considerati come linfomi istiocitici diffusi nei precedenti schemi classificativi. Questa neoplasia è più comune nei pazienti più anziani; la sua incidenza, infatti, passa dallo 0% nei soggetti sotto l'anno di età a oltre il 3% nei pazienti con più di 50 anni. Una variante di linfoma immunoblastico è il *body cavity lymphoma* (linfoma delle cavità corporee). Questa neolasia si presenta con versamento linfomatoso pleurico, pericardico e/o peritoneale, in assenza di masse linfonodali singole o extranodali. Le cellule tumorali non esprimono i marker di superficie delle cellule B o T. Sequenze del DNA dell'HHV-8 sono state rinvenute nel genoma delle cellule maligne di pazienti con *body cavity lymphoma* (vedi oltre).

Il *linfoma a piccole cellule indentate* (*linfoma di Burkitt*) rappresenta il 20% circa di tutti i linfomi riscontrabili nei pazienti con AIDS. Il picco di incidenza si osserva nei soggetti di età compresa tra i 10 e i 19 anni; le cellule neoplastiche, generalmente, presentano una caratteristica traslocazione dell'oncogene *c-myc* dal cromosoma 8 al cromosoma 14 o 22. Il linfoma di Burkitt non è osservato comunemente nell'ambito delle immunodeficienze, con l'eccezione di quella causata dall'HIV, mentre la sua incidenza nei pazienti HIV-positivi è circa 1000 volte superiore a quella osservabile nella popolazione generale. Al contrario di quanto si verifica nella forma africana, nella quale il 97% dei casi è positivo per il genoma dell'EBV, solo il 50% dei casi di linfoma di Burkitt AIDS-associato è EBV-positivo.

Il *linfoma primitivo del sistema nervoso centrale* rappresenta il 20% circa di tutti i linfomi AIDS-correlati. Al contrario del linfoma di Burkitt correlato all'AIDS, i linfomi primitivi del SNC sono generalmente positivi per l'EBV. In uno studio, la frequenza dell'EBV era del 100% e la malattia non dimostrava alcuna preferenza per un'età particolare. Il numero medio di cellule T CD4+ al momento della diagnosi si aggira intorno a 50/μl. Pertanto, il linfoma primitivo del SNC si manifesta generalmente in uno stadio più avanzato della malattia rispetto al linfoma sistemico, giustificando almeno in parte la prognosi più infausta di questo particolare sottogruppo di pazienti.

La presentazione clinica del linfoma in un paziente sieropositivo per HIV è abbastanza eterogenea e va dalla comparsa di convulsioni focali, allo sviluppo di una massa che si estende rapidamente a livello della mucosa orale (Fig. 182-41), alla persistenza di una febbre di natura sconosciuta. Almeno l'80% dei pazienti presenta manifestazioni extralinfonodali e la stessa percentuale di pazienti accusa una sintomatologia di tipo B (febbre, sudorazione notturna e calo ponderale). La malattia può interessare praticamente qualunque parte del corpo; il sito extralinfatico più frequentemente colpito è il SNC, coinvolto in circa un terzo dei pazienti con linfoma (il 60% dei quali ha un linfoma primitivo del SNC). La presentazione clinica del linfoma primitivo del SNC generalmente comprende sintomi neurologici focali quali cefalea, convulsioni o alterazioni dei nervi cranici. Generalmente alla RM o alla TC si riscontrano alcune lesioni (da una a tre) con diametro variabile dai 3 ai 5 cm (Fig. 182-42); tali lesioni hanno spesso un aspetto ad anello dopo somministrazione del mezzo di contrasto e possono essere riscontrate in ogni sito cerebrale. La localizzazione più frequente del linfoma del SNC è nella sostanza bianca profonda. L'intensificazione del contrasto è in genere meno pronunciata rispetto a quanto si riscontra nella toxoplasmosi. Le principali patologie da considerare nella diagnosi differenziale sono la toxoplasmosi cerebrale e la malattia di Chagas cerebrale. Oltre all'elevata percentuale di linfomi primitivi del SNC (20%), nei pazienti con infezione da HIV e linfoma sistemico si osserva una patologia del sistema nervoso centrale non direttamente correlata all'infiltrazione linfocitaria e un altro 20% circa di pazienti con linfoma sistemico presenta un coinvolgimento del SNC sotto forma di infiltrazione delle leptomeningi. Questo dato sottolinea l'importanza diagnostica della rachicentesi nella stadiazione dei pazienti affetti da linfoma sistemico.

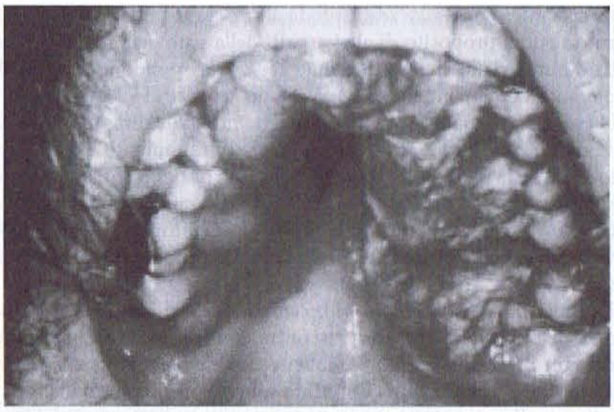


FIGURA 182-41 Esteso linfoma istiocitico che interessa il palato duro in un paziente affetto da AIDS.

Il linfoma sistemico è osservato negli stadi più precoci dell'infezione da HIV rispetto al linfoma primitivo del SNC. In una casistica, il numero medio di cellule T CD4+ era di 189/μl. Oltre al coinvolgimento dei linfonodi, il linfoma sistemico può interessare comunemente il tratto gastrointestinale, il midollo osseo, il fegato e il polmone. Il coinvolgimento del tratto gastrointestinale si riscontra in circa il 25% dei pazienti. Praticamente ogni segmento del tratto gastrointestinale può essere coinvolto e i pazienti possono presentare sia difficoltà nella deglutizione sia dolori addominali. La diagnosi generalmente viene sospettata sulla base di una TC o di una RM addominale. L'interessamento del midollo osseo si verifica nel 20% circa dei pazienti e può essere associato a pancitopenia. Le localizzazioni polmonari si osservano nel 10% circa dei pazienti e lo stesso vale per le localizzazioni epatiche. Le manifestazioni polmonari possono presentarsi come masse singole, noduli multipli o infiltrati polmonari.

Nel tentativo di trattare i linfomi associati all'HIV sono stati impiegati approcci terapeutici sia convenzionali sia non convenzionali. Il linfoma sistemico è in genere trattato dagli oncologi con una chemioterapia combinata. Da quando è divenuta disponibile una più efficace terapia antiretrovirale di combinazione, i primi sconfortanti risultati nel trattamento del lin-

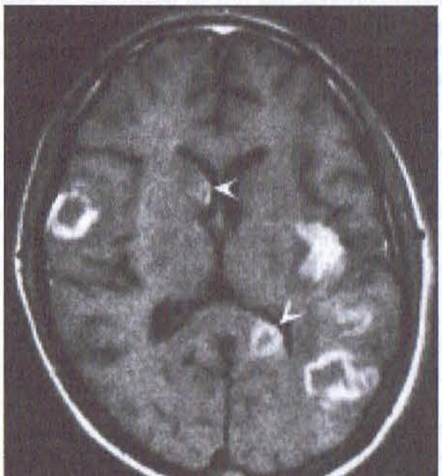


FIGURA 182-42 Linfoma del sistema nervoso centrale. RM T1-pesata dopo somministrazione di mezzo di contrasto in un soggetto con AIDS, alterazioni dello stato mentale ed emiparesi. Si osservano numerose lesioni che assumono il contrasto, alcune delle quali mostrano un'intensificazione del contrasto ad anello. A livello della lesione silviana sinistra si rileva intensificazione del contrasto in corrispondenza delle circonvoluzioni cerebrali e della sostanza sottocorticale, mentre le lesioni del nucleo caudato e dello splenio del corpo calloso (*punte di freccia*) mostrano intensificazione del contrasto a livello delle superfici ependimali.

foma sistemico sono stati sostituiti da altri più ottimistici. Analogamente a quanto detto a proposito di altri aspetti della patologia da HIV, i pazienti con un numero più elevato di cellule T CD4+ rispondono meglio alla chemioterapia. La percentuale di risposta può arrivare al 72% con un intervallo libero da malattia fino a 9 anni. Il trattamento del linfoma primitivo del SNC rimane una sfida molto impegnativa. Il trattamento è complicato dal fatto che questa patologia in genere coinvolge pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato. Alcune misure palliative, come la terapia radiante, inducono un miglioramento temporaneo della sintomatologia. La prognosi per i pazienti con linfoma primitivo del SNC è infausta, con un tempo di sopravvivenza a 2 anni del 29%.

La *malattia di Castleman multicentrica* è un disordine linfoproliferativo associato a HHV-8 che si riscontra con maggiore frequenza nei pazienti con infezione da HIV. Sebbene non sia una vera neoplasia, mostra numerose similitudini con i linfomi, compresi la linfoadenopatia generalizzata, l'epatosplenomegalia e i sintomi sistemici quali febbre, astenia e calo ponderale. Sintomi polmonari possono essere osservati in circa il 50% dei casi; il sarcoma di Kaposi è presente nel 75-82% dei casi. La biopsia linfonodale rivela una predominanza di plasmacellule interfollicolari e/o centri germinali con vascolarizzazione e un aspetto a "buccia di cipolla" (vascolarizzazione ialina). Prima della disponibilità dell'HAART, i pazienti HIV-infetti con malattia di Castleman multicentrica avevano un rischio 15 volte superiore di sviluppare un linfoma non Hodgkin rispetto agli altri pazienti HIV-infetti. Il trattamento tipicamente consiste nella chemioterapia. Dati aneddotici sull'efficacia del rituximab suggeriscono che trattamenti più specifici potrebbero essere utili, sebbene in una serie di casi il trattamento con questo farmaco sia stato associato a un peggioramento del sarcoma di Kaposi compresente. La sopravvivenza mediana dei pazienti con malattia di Castleman multicentrica trattata in era pre-HAART era 14 mesi, con l'avvento dell'HAART è aumentata a 4 anni.

L'infezione da *papilloma virus umano* (*human papilloma virus*, HPV) associata a *displasia intraepiteliale della cervice uterina o dell'ano*, si riscontra con frequenza approssimativamente doppia negli individui sieropositivi per HIV rispetto alla popolazione generale; tale condizione può evolvere a neoplasia intraepiteliale e infine a carcinoma invasivo. In due diversi studi, soggetti di sesso maschile sieropositivi per l'HIV, senza sintomi anorettali, sono stati sottoposti a esami per verificare presenza di una displasia; il test di Papanicolau (Pap test) presentava anomalie nel 20-80% dei casi. Questi cambiamenti tendono a persistere e non sono generalmente influenzati dall'HAART, facendo ipotizzare la possibilità di una successiva transizione verso una condizione più maligna. Mentre l'incidenza di un Pap-test della cervice alterato è di circa il 5% in donne altrimenti sane, l'incidenza di tamponi cervicali anormali nelle donne con infezione da HIV è del 30-60%. Il *carcinoma invasivo della cervice* è una delle affezioni definenti l'AIDS. Finora si è potuto osservare solo un lieve aumento dell'incidenza del carcinoma della cervice uterina e dell'ano come conseguenza dell'infezione da HIV; tuttavia, alla luce di questo elevato tasso di displasia, ogni paziente sieropositivo per HIV dovrebbe essere sottoposto, al momento della valutazione iniziale e dopo 6 mesi, a uno studio della mucosa cervicale e rettale con striscio di Papanicolau al fine di evidenziare precocemente una displasia cellulare. Se questi esami risultano negativi in entrambe le occasioni, il paziente dovrebbe essere valutato con cadenza annuale. Se il Pap test iniziale o intermedio mostra evidenze di infiammazione grave, con alterazioni squamose di tipo reattivo, il test successivo dev'essere eseguito dopo 3 mesi. Se, in qualunque momento, un Pap test mostra evidenze di lesione intraepiteliale squamosa, dev'essere eseguito un esame colposcopico con prelievi bioptici per l'esame istologico. Il tasso di sopravvivenza a 2 anni per le pazienti HIV-positive con un carcinoma invasivo della cervice è del 64%, rispetto al 79% nei pazienti non infetti con HIV. I genotipi di HPV più comuni nella popolazione generale, contro i quali sono diretti i vaccini anti-HPV attualmente disponibili, sono il 16 e il 18. Questo non si applica alla popolazione HIV-infetta, nella quale altri genotipi, come il 56 e il 53, sono predominanti. Questo crea dei dubbi sulla potenziale efficacia dei vaccini anti-HPV attualmente disponibili nei pazienti HIV-infetti.

LINFOCITOPENIA IDIOPATICA T CD4+

Nel 1992 è stata data notizia dell'esistenza di una sindrome caratterizzata da un numero assoluto di cellule T CD4+ inferiore a 300/μl o da un valore percentuale inferiore al 20% delle cellule T totali (rilevato in almeno due misurazioni effettuate a distanza di 6 settimane l'una dall'altra), da test negativi per HIV-1, HIV-2, HTLV-I o HTLV-II e dall'assenza di una condizione di immunodeficienza definita o secondaria a terapie associate a diminuzione dei livelli di cellule T CD4+. Verso la metà del 1993 erano stati descritti circa 100 pazienti con queste caratteristiche. Una serie di lavori pubblicati all'inizio del 1993, basati sui risultati di approfonditi studi multicentrici, ha portato alle seguenti conclusioni: la linfocitopenia T CD4+ idiopatica (*idiopathic CD4+ lymphocytopenia*, ICL) è una malattia molto rara, come confermato da estesi controlli sui donatori di sangue e su gruppi di omosessuali maschi sieronegativi; con ogni probabilità questa sindrome non è nuova o emergente (già nel 1983 ne erano stati identificati con certezza alcuni casi e altri casi clinicamente simili alla ICL erano stati identificati decine di anni fa). La recente definizione di ICL, basata sul dosaggio delle cellule T CD4+, ha coinciso con la disponibilità di test per la misurazione delle cellule T CD4+ in pazienti con sospetta immunodeficienza. Sebbene in seguito allo stato di immunodepressione una parte dei pazienti con ICL sviluppi alcune delle malattie opportunistiche osservate nei soggetti infetti da HIV (in particolare la criptococcosi), la sindrome è demograficamente, clinicamente e immunologicamente differente dall'infezione da HIV e dall'AIDS. Meno del 50% dei pazienti con ICL aveva fattori di rischio per l'infezione da HIV ed era evidente un'ampia distribuzione geografica e anagrafica. Il fatto che una percentuale significativa di pazienti avesse in realtà fattori di rischio riflette probabilmente un errore di campionamento dovuto al fatto che i medici che seguono pazienti con infezione da HIV tendono più facilmente degli altri a monitorare la conta dei linfociti T CD4+. Circa un terzo dei pazienti è costituito da donne, mentre, al contrario, l'incidenza dell'infezione da HIV nelle donne negli Stati Uniti è del 16%; molti pazienti con ICL sono rimasti clinicamente stabili e raramente si è osservato il deterioramento progressivo che usualmente si riscontra nei pazienti HIV gravemente immunosoppressi. Alcuni pazienti con ICL hanno persino presentato una remissione spontanea della linfocitopenia T CD4+. Le alterazioni immunologiche rilevate in corso di ICL sono in qualche modo diverse da quelle osservate nell'infezione da HIV; nei pazienti con ICL spesso si osserva una diminuzione sia di cellule T CD8+ che di cellule B; inoltre, in questi pazienti i livelli di immunoglobuline possono essere normali o, più frequentemente, diminuiti, in contrasto con l'ipergammaglobulinemia comunemente osservata nei pazienti con infezione da HIV. Infine, gli studi virologici non dimostrano alcun segno di HIV-1, HIV-2, HTLV-I e HTLV-II o della presenza di virus con tropismo per le cellule mononucleate e non esiste alcuna evidenza epidemiologica che possa suggerire il ruolo eziologico di un microrganismo trasmissibile. I casi di ICL studiati erano diffusi su tutto il territorio e non si osservava alcun raggruppamento geografico; i partner sessuali e le persone venute a contatto con i pazienti sottoposti a valutazione presentavano buone condizioni cliniche ed erano HIV-negativi sulla base di accertamenti sierologici, immunologici e virologici. La ICL è una sindrome eterogenea ed è probabile che non vi sia una causa comune; tuttavia, è possibile che esistano fattori eziologici comuni, attualmente non ancora individuati, fra sottogruppi di pazienti.

Nei pazienti in cui i dati di laboratorio sono compatibili con la diagnosi di ICL va ricercata la malattia di base verosimilmente responsabile dell'immunosoppressione. Nel caso in cui non venga riconosciuta alcuna eziologia specifica, non si deve intraprendere alcun trattamento; tuttavia, se si manifestano infezioni opportunistiche esse devono essere trattate in modo appropriato (vedi oltre). I pazienti dovrebbero essere sottoposti a una profilassi per le possibili infezioni opportunistiche in base al numero di cellule T CD4+.

T AIDS E DISTURBI ASSOCIATI

PRINCIPI GENERALI DI GESTIONE DEL PAZIENTE Le linee guida dei CDC raccomandano l'esecuzione del test per l'infezione da HIV come parte delle cure mediche routinarie. È consigliato informare i pazienti dell'intenzione di eseguire il test, così come per tutti gli altri test di laboratorio di routine, e dare la possibilità di rifiutarlo. Questo approccio è di importanza decisiva per identificare quanti più individui infetti possibile, poiché circa il 25% di oltre 1 milione di abitanti degli Stati Uniti che sono HIV-infetti non è a conoscenza del proprio stato. In caso di utilizzo routinario del test, il counseling pre-test, sebbene opportuno, potrebbe non essere sempre attuabile. Tuttavia, a prescindere da quanto il paziente possa essere preparato alla diagnosi, la scoperta di avere un'infezione da HIV è un evento devastante. Pertanto, i medici dovrebbero essere sensibili a questo fatto e, dove possibile, essere disponibili per un colloquio pre-test per preparare almeno parzialmente il paziente se il risultato dovesse essere positivo per HIV. Dopo la diagnosi iniziale di malattia da HIV, il medico deve essere preparato ad attivare un adeguato supporto sociale per il paziente. Questo deve comprendere la disponibilità di un assistente sociale o un infermiere con esperienza che possano avere il tempo di parlare al paziente e di assicurarsi circa il suo equilibrio emotivo. Nella maggior

parte delle comunità esiste un'unità di crisi HIV che può essere di grande aiuto in queste situazioni difficili.

Il trattamento dei pazienti con infezione da HIV richiede non solo la conoscenza dei processi patologici legati alla malattia, ma anche di essere aggiornati ed esperti riguardo la terapia antiretrovirale e avere la capacità di affrontare i problemi posti da una malattia cronica e potenzialmente mortale. Una profonda conoscenza della medicina interna è richiesta per gestire il mutevole spettro di malattie associate all'infezione da HIV. Sono stati compiuti grandi progressi nella terapia dei pazienti con infezione da HIV. L'uso appropriato di una potente combinazione di terapia antiretrovirale e altri trattamenti, compresa una efficace profilassi delle infezioni, diventa fondamentale per consentire al paziente di vivere una vita lunga, relativamente sana, nonostante la presenza dell'infezione da HIV. Diversamente da quanto accadeva un tempo, la diagnosi di infezione da HIV non deve essere presentata più come una condizione che conduce inevitabilmente e fatalmente all'exitus. In aggiunta agli interventi di carattere più propriamente medico, l'operatore sanitario deve essere in grado di offrire al paziente consigli e informarlo sulla malattia come parte di un piano omnicomprensivo. I pazienti devono essere informati sul fatto che la loro condizione li espone al rischio di diffondere l'infezione e sul fatto che, sebbene gli operatori sanitari possano descrivere i livelli sierici di virus come "non rilevabili", ciò è attribuibile più alla sensibilità dei sistemi di rilevamento del virus piuttosto che rappresentare una conferma della presenza o assenza di virus circolante nell'organismo. È quindi importante che i pazienti siano consapevoli che, negli individui infetti, il virus dell'HIV è sempre presente e a rischio di trasmissione, a qualsiasi stadio della malattia. Per questo, si devono impostare franchi colloqui riguardanti le abitudini sessuali e l'eventuale uso comune di aghi per l'iniezione di droga. Il medico curante non solo deve essere a conoscenza di tutti i più recenti preparati per il trattamento dell'infezione da HIV e delle relative complicanze, ma deve anche fornire ai pazienti informazioni a proposito della storia naturale della malattia e ascoltarli, dimostrando in tal modo sensibilità verso le loro paure e preoccupazioni. Come per altre malattie, le decisioni sulle eventuali procedure terapeutiche dovrebbero essere prese dopo aver consultato il paziente o, se il paziente non è più in grado di prendere decisioni, le persone a lui vicine. È opportuno che tutti i pazienti con infezione da HIV, particolarmente quelli con cellule T CD4+ al di sotto di 200/μl, affidino a una persona di fiducia l'autorizzazione a prendere decisioni mediche in loro vece, qualora ciò si rendesse necessario.

Una volta stabilita la diagnosi di infezione da HIV, vi è una serie di esami e di test di laboratorio che deve essere eseguita al fine di determinare lo stadio di diffusione della malattia e avere dati di base utili per le future valutazioni **(Tab. 182-16)**. Oltre ai routinari test ematochimici, al profilo lipidico a digiuno e alla glicemia a digiuno, al Pap-test e alla radiografia del torace, è necessario procedere alla conta dei linfociti T CD4+, a due misurazioni separate dei livelli di HIV-RNA plasmatico, eseguire un test di resistenza per HIV, un test RPR o VDRL, ottenere la titolazione degli anticorpi anti-*Toxoplasma* e le sierologie per epatite A, B e C. Deve essere eseguito il test della tubercolina con PPD e il test di valutazione mentale (MMSE), il cui risultato va archiviato. I pazienti devono quindi essere vaccinati con polisaccaridi pneumococcici e, in caso di sieronegatività, sottoposti anche ai vaccini per i virus dell'epatite A e B. Anche lo stato di coinfezione da HCV deve essere definito. Ai pazienti devono essere fornite precise indicazioni a proposito delle abitudini sessuali e sull'uso degli aghi in comune; questa consulenza deve essere estesa anche alle persone che, a conoscenza del paziente, sono o potrebbero essere HIV-positive. Una volta eseguite queste valutazioni di base, si devono studiare le strategie per la gestione medica a breve e lungo termine del paziente, basandosi sulle informazioni ottenute e modificandole non appena nuovi dati divengano disponibili. Il campo della medicina dell'HIV è in rapida evoluzione, ed è difficile un aggiornamento continuo. Fortunatamente esiste tutta una serie di aggiornamenti disponibili in internet su alcuni eccellenti siti di consultazione medica, in grado di fornire le più recenti innovazioni su una varietà di argomenti correlati, comprese le linee guida di terapia attualmente accettate in tutto il mondo **(Tab. 182-17)**.

TABELLA 182-16 VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HIV

Anamnesi ed esame obiettivo
Esami ematologici ed ematochimici di routine
Conta dei linfociti T CD4+
Due determinazioni plasmatiche dell'HIV-RNA
Test di farmacoresistenza di HIV
Test RPR
Titolo anticorpale anti-*Toxoplasma*
Test della tubercolina con PPD
Test di valutazione mentale (Mini-Mental Status Examination, MMSE)
Esami sierologici per l'epatite A, B e C
Vaccinazione con i preparati polisaccaridici pneumococcici
In caso di sieronegatività, vaccinazione per l'epatite A e B
Informazioni al paziente in merito alla storia naturale della malattia e alle possibili vie di trasmissione
Disponibilità e aiuto nel contattare altre persone che potrebbero essere state infettate

Nota: RPR, reagina plasmatica rapida; PPD, derivato proteico purificato.

TABELLA 182-17 SITI WEB DI CONSULTAZIONE MEDICA SULLA MALATTIA DA HIV

www.aidsinfo.nih.gov	L'AIDS info è un servizio dell'US Department of Health and Human Services: riporta le linee guida federali approvate per il trattamento di HIV e AIDS; fornisce informazioni sugli studi federali e privati e sulle pubblicazioni dei CDC[a]
www.cdcnpin.org	Aggiornamenti sui dati epidemiologici provenienti dai CDC

[a] CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

TERAPIA ANTIRETROVIRALE La pietra miliare della gestione medica dell'infezione da HIV è la terapia antiretrovirale combinata, nota anche come terapia antiretrovirale ad elevata attività (*highly active antiretroviral therapy*, HAART). Negli Stati Uniti, tra il 1995 e il 1996, a seguito del diffondersi dell'uso dell'HAART, è stato osservato un marcato declino della maggior parte delle condizioni patologiche che definiscono l'AIDS (Fig. 182-31). La soppressione della replicazione dell'HIV è una componente importante sia per prolungare la vita, sia per migliorarne la qualità. Un'adeguata soppressione richiede una stretta aderenza ai regimi antiretrovirali prescritti. Questo è stato reso più agevole dalle coformulazioni di farmaci antiretrovirali e dallo sviluppo di regimi da assumere in monosomministrazione giornaliera. Sfortunatamente, molte delle più importanti questioni inerenti il trattamento dell'HIV ancora mancano di risposte definitive. Fra queste vi sono il problema di quando sia il momento migliore per iniziare la terapia antiretrovirale, oppure quello di quale sia il miglior regime iniziale, o di quando sia necessario cambiare la terapia, e con quali farmaci sostituirla. Nondimeno, il medico e il paziente devono concordare un programma che sia soddisfacente per entrambi e si fondi sui dati attualmente disponibili. Negli Stati Uniti, per facilitare questo processo il Department of Health and Human Services ha pubblicato una serie di linee guida con aggiornamento continuo: "Principi di Terapia dell'infezione da HIV" (*Principles of Therapy of HIV Infection*), "Linee-guida per l'uso dei farmaci antiretrovirali negli adulti e negli adolescenti infettati dall'HIV" (*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents*)", "Linee-guida per la prevenzione delle infezioni opportunistiche nelle persone infettate con il virus dell'immunodeficienza umana" (*Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus*). Al momento attuale esiste un'estesa rete di sperimentazioni cliniche, che coinvolge sia i ricercatori che i pazienti e i loro rappresentanti, che ha lo scopo di sviluppare approcci terapeutici sempre più efficaci. Organizzazioni comprendenti membri del mondo accademico, dell'industria farmaceutica, di fondazioni indipendenti e del governo federale sono coinvolte nello sforzo di sviluppare nuovi farmaci facendo ricorso alla sperimentazione clinica. Come conseguenza, divengono continuamente disponibili nuove terapie e nuovi approcci terapeutici; i farmaci nuovi sono spesso disponibili, attraverso programmi di accesso, addirittura prima della registrazione ufficiale. Considerata la complessità di questo argomento, le decisioni concernenti la terapia antiretrovirale vanno preferibilmente prese previa consulenza con uno specialista. Attualmente, i farmaci registrati per il trattamento dell'infezione da HIV si dividono in quattro categorie principali: gli inibitori della trascrittasi inversa virale, i farmaci che inibiscono le proteasi virali, quelli che inibiscono le integrasi virali e gli agenti che interferiscono con l'ingresso del virus **(Tab. 182-18; Fig. 182-43)**.

Gli inibitori della trascrittasi inversa approvati dalla FDA includono sia gli *analoghi nucleosidici e nucleotidici* zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina e tenofovir, sia gli *inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa* nevirapina, delavirdina ed efavirenz (Fig. 182-43 e Tab. 182-18). Queste sono le prime classi di farmaci che sono state approvate per il trattamento dell'infezione da HIV e sono indicate anche come parte di un regime combinato. Bisogna sottolineare che nessuno di questi farmaci deve essere usato come monoterapia nell'infezione da HIV a causa della relativa facilità con cui si può sviluppare farmacoresistenza in queste condizioni. Perciò, quando la lamivudina è usata nel trattamento dell'epatite B nel contesto di un'infezione da HIV, occorre assicurarsi che il paziente sia in terapia anche con altri antiretrovirali. Gli inibitori della trascrittasi inversa bloccano il ciclo replicativo del virus dell'HIV al momento della sintesi di DNA RNA-dipendente, cioè durante la tappa della trascrizione inversa. Mentre gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa sono discretamente selettivi per la trascrittasi inversa dell'HIV-1, gli analoghi nucleosidici inibiscono tutta una serie di reazioni di polimerizzazione del DNA, oltre a quelle proprie della trascrittasi inversa dell'HIV-1. Per questo motivo, gravi effetti collaterali si sviluppano più comunemente nei pazienti in trattamento con gli analoghi nucleosidici, tra cui il danno mitocondriale, che può condurre a steatosi epatica, acidosi lattica, neuropatie periferiche e pancreatite. Una delle problematiche più recentemente riconosciute, evidenziatasi con l'impiego dif-

TABELLA 182-18 FARMACI ANTIRETROVIRALI UTILIZZATI NELLA TERAPIA DELL'INFEZIONE DA HIV

Farmaco	Status	Indicazione	Dose in combinazione	Dati	Tossicità
Inibitori della trascrittasi inversa					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, 3'azido-3'-dideossitimidina)	Approvata	Trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali	200 mg ogni 8 ore o 300 mg due volte/die	19 morti contro 1 nello studio originale controllato con placebo in 281 pazienti con AIDS o ARC. Diminuita progressione ad AIDS nei pazienti con numero di cellule T CD4+ <500/μl, *n* = 2051	Anemia, granulocitopenia, miopatia, acidosi lattica, epatomegalia con steatosi, emicrania, nausea
		Prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV		Nelle donne gravide con numero di cellule T CD4+ ≤ 200/μl, AZT per os iniziata a 14-34 settimane di gestazione, più il farmaco e.v. durante il travaglio e il parto + AZT per os al neonato per 6 settimane: la trasmissione dell'HIV diminuisce del 67,5% (dal 25,5% all'8,3%), *n* = 363	
Didanosina (ddI, dideossiinosina, 2',3'-dideossiinosina)	Approvata	Trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali	Sono necessarie due compresse per tamponare adeguatamente l'acidità gastrica; deve essere somministrata a stomaco vuoto ≥60 kg: 200 mg due volte/die <60 kg: 125 mg due volte/die Compresse gastroresistenti: >60 kg: 400 mg/die <60 kg: 250 mg/die	Clinicamente superiore all'AZT come monoterapia in 913 pazienti pretrattati con AZT. Clinicamente superiore all'AZT e paragonabile ad AZT + ddI e AZT + ddC in 1067 pazienti mai trattati con AZT con numero delle cellule T CD4+ pari a 200-500/μl	Pancreatite, neuropatia periferica, alterazioni nei test di funzionalità epatica, acidosi lattica, epatomegalia con steatosi
Zalcitabina (ddC, 2'3'-dideossicitidina)	Approvata Sospesa nel 2006	Trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali	0,75 mg tre volte/die	Clinicamente inferiore alla monoterapia con AZT come trattamento iniziale. Clinicamente efficace come la ddI nei pazienti con malattia avanzata intolleranti all'AZT. In combinazione con l'AZT, si è dimostrata clinicamente superiore alla sola AZT nei pazienti con AIDS o numero di cellule T CD4+ <350/μl	Neuropatia periferica, pancreatite, acidosi lattica, epatomegalia con steatosi, ulcere orali
Stavudina (d4T, 2'3'-dideidro-3'-dideossitimidina)	Approvata	Trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali	≥60 kg: 40 mg due volte/die <60 kg: 30 mg due volte/die	Superiore all'AZT relativamente a modificazioni nel numero di cellule T CD4+ in 359 pazienti che avevano ricevuto AZT per >24 settimane. Dopo 12 settimane il numero di cellule T CD4+ era sceso, nei controlli trattati con AZT, di un valore medio di 22/μl, mentre nei pazienti trattati con stavudina era aumentato in media di 22/μl	Neuropatia periferica, pancreatite, acidosi lattica, epatomegalia con steatosi, debolezza muscolare ascendente, lipodistrofia
Lamivudina (3TC, 2'3'-dideossi-3'-tiacitidina)	Approvata	Trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali	150 mg due volte/die 300 mg due volte/die	Superiore alla sola AZT relativamente alle modificazioni nel numero di CD4+ in 495 pazienti mai trattati con AZT e 477 pazienti già trattati con AZT. Il numero totale di cellule T CD4+ dopo 24 settimane nel gruppo dell'AZT era ai valori basali, mentre nel gruppo trattato con zidovudina più lamivudina era di 10-50 cellule/μl sopra i valori basali. Diminuzione del 54% nella progressione a AIDS/morte rispetto alla sola AZT	Epatossicità
Emtricitabina (FTC)	Approvata	In associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV	200 mg/die	Paragonabile al trattamento con d4T in combinazione con ddI ed efavirenz in 571 pazienti mai trattati. Simile a 3TC, in combinazione con AZT o d4T + NNRTI o PI in 440 pazienti in trattamento efficace per almeno 12 settimane con regimi contenenti 3TC	Epatotossicità
Abacavir	Approvato	Trattamento delle infezioni da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali	300 mg due volte/die	Abacavir + AZT + 3TC equivalenti a indinavir + AZT + 3TC per quanto concerne la soppressione della carica virale (~60% in ogni gruppo con meno di 400 copie di HIV-RNA/ml di plasma) e incremento delle cellule CD4+ (~100/μl in ogni gruppo) dopo 24 settimane	Reazioni di ipersensibilità (che possono essere fatali); febbre, rash, astenia, vomito, malessere o fatica, perdita dell'appetito
Tenofovir	Approvato	In associazione con altri farmaci antiretrovirali quando il trattamento è indicato	300 mg/die	Riduzione dei livelli di HIV-RNA di circa 0,6 log se somministrato in associazione ad altri farmaci antiretrovirali in pazienti pretrattati	Potenziale tossicità renale
Delavirdina	Approvato	Uso in associazione con appropriati antiretrovirali, quando la terapia è giustificata	400 mg tre volte/die	Delavirdina + AZT superiori all'AZT in monoterapia per quanto concerne la soppressione della carica virale a 52 settimane	Rash cutaneo, alterazioni dei test di funzionalità epatica

(Segue)

Farmaco	Status	Indicazione	Dose in combinazione	Dati	Tossicità
Nevirapina	Approvata	In associazione con altri agenti antiretrivirali per il trattamento dell'infezione da HIV in progressione	200 mg/die × 14 gg; poi 200 mg due volte/die	Aumento del numero di cellule T CD4+, diminuzione dell'HIV-RNA quando è utilizzata in combinazione con i nucleosidi	Rash cutaneo, alterazioni dei test di funzionalità epatica
Efavirenz	Approvato	Trattamento delle infezioni da HIV, in combinazione con altri agenti antiretrovirali	600 mg una volta/die	Efavirenz + AZT + 3TC comparabili a indinavir + AZT + 3TC per quanto concerne la soppressione virale (in una maggiore percentuale del gruppo trattato con efavirenz è stata raggiunta una carica virale <50 copie/ml; tuttavia, un elevato numero di pazienti del gruppo indinavir ha inaspettatamente interrotto la terapia, con il risultato di un maggior numero di "fallimenti" terapeutici) e di un incremento delle cellule CD4+ (~140/μl in tutti e due i gruppi) a 24 settimane	Rash, disforia, alterazioni importanti degli esami di funzionalità epatica, sonnolenza, sogni vividi, depressione
Etravirina	Accesso allargato	In corso di valutazione	In corso di valutazione		Rash, cefalea, stordimento, nausea, diarrea
Inibitori delle proteasi					
Saquinavir mesilato (capsule di gelatina dura)	Approvato	In associazione con altri agenti antiretrovirali, quando la terapia è giustificata	1000 mg + 100 mg di ritonavir due volte/die	Aumento del numero di cellule T CD4+, riduzione dell'HIV-RNA più marcata nelle terapie di combinazione con ddC. Riduzione del 50% nella prima condizione che definisce lo stato di AIDS o morte in combinazione con ddC, rispetto a entrambi i farmaci da soli	Diarrea, nausea, cefalea, iperglicemia, ridistribuzione dell'adipe, alterazioni del metabolismo lipidico
Fortovase (capsule di gelatina morbida)	Approvato Sospeso nel 2006	In associazione con appropriati antiretrovirali, quando la terapia è giustificata	600 mg tre volte/die	Riduzione del tasso di mortalità e degli eventi che definiscono l'AIDS per i pazienti che hanno ricevuto la formulazione in gelatina dura in associazione con ddC	Diarrea, nausea, dolore addominale, cefalea, iperglicemia, lipodistrofia, iperlipidemia
Ritonavir	Approvato	In associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV quando è necessario il trattamento	600 mg due volte/die	Riduzione dell'incidenza cumulativa della progressione clinica o morte dal 34 al 17% nei pazienti con meno di 100 cellule T CD4+/μl trattati per un periodo medio di 6 mesi	Nausea, dolore addominale, iperglicemia, ridistribuzione dell'adipe, alterazioni del metabolismo lipidico, possibili alterazioni del metabolismo di molti farmaci, tra cui il saquinavir
Indinavir solfato	Approvato	Per il trattamento dell'infezione da HIV, in associazione con altri farmaci antiretrovirali quando la terapia antiretrovirale è giustificata	800 mg ogni 8 ore o 800 mg + 100 mg di ritonavir due volte/die, o 1000 mg ogni 8 ore se utilizzato con efavirenz o nevirapina	Aumento del numero di cellule T CD4+ di 100/μl e diminuzione di 2 log dei livelli di HIV-RNA quando somministrato in combinazione con zidovudina e lamivudina. Diminuzione del 50% del rischio di progressione a AIDS o di morte quando somministrato con zidovudina e lamivudina in confronto a zidovudina e lamivudina da sole	Nefrolitiasi, iperbilirubinemia indiretta, iperglicemia, ridistribuzione dell'adipe, alterazioni del metabolismo lipidico
Nalfinavir mesilato	Approvato	Trattamento dell'infezione da HIV, in associazione con altri farmaci antiretrovirali quando la terapia antiretrovirale è giustificata	750 mg tre volte/die o 1250 mg due volte/die	Diminuzione di 2 log dell'HIV-RNA quando somministrato in combinazione con stavudina	Diarrea, incontinenza fecale, iperglicemia, ridistribuzione dell'adipe, alterazioni del metabolismo lipidico Può contenere tracce di etil metano sulfonato, potenziale agente carcinogeno/teratogeno
Amprenavir	Approvato	Trattamento dell'infezione da HIV, in associazione con altri agenti antiretrovirali	1200 mg due volte/die o 600 mg + 100 mg di ritonavir due volte/die o 1200 mg + 200 mg di ritonavir al giorno	Nei pazienti non trattati precedentemente, amprenavir + AZT + 3TC sono clinicamente migliori di AZT + 3TC per quanto concerne la soppressione della carica virale (53% rispetto a 11% con <400 copie di HIV-RNA/ml di plasma a 24 settimane). Risposta dei linfociti CD4+ simile nei due gruppi. Nei pazienti pretrattati, amprenavir + NRTI clinicamente uguali a indinavir + NRTI per quanto concerne la soppressione della carica virale (43% rispetto a 53% con <400 copie di HIV-RNA/ml a 24 settimane). Risposta dei linfociti CD4+ superiore nel gruppo indinavir + NRTI	Nausea, vomito, diarrea, rash, parestesie orali, alterazioni importanti degli esami di funzionalità epatica, iperglicemia, ridistribuzione dell'adipe, alterazioni del metabolismo lipidico
Fosamprenavir	Approvato		1400 mg 2 volte/die o 700 mg due volte/die + ritonavir 100 mg due volte/die		

(Segue)

Farmaco	Status	Indicazione	Dose in combinazione	Dati	Tossicità
Lopinavir/ritonavir	Approvato	Trattamento dell'infezione da HIV, in associazione con altri farmaci antiretrovirali	400 mg/100 mg due volte/die	Nei pazienti non trattati precedentemente, lopinavir/ritonavir + d4T + 3TC sono clinicamente superiori a nelfinavir + d4T + 3TC per quanto concerne la soppressione della carica virale (79% rispetto al 64% con <400 copie di HIV-RNA/ml a 40 settimane). Incremento delle cellule CD4+ simile nei due gruppi	Diarrea, iperglicemia, ridistribuzione dell'adipe, alterazioni del metabolismo lipidico
Atazanavir	Approvato	Per il trattamento dell'infezione da HIV, in associazione con altri farmaci antiretrovirali	400 mg/die o 300 mg/die + ritonavir 100 mg/die se associato all'efavirenz	Comparabile all'efavirenz quando somministrato in combinazione con AZT + 3TC in uno studio su 810 pazienti non trattati precedentemente. Comparabile al nelfinavir se associato a d4T + 3TC in uno studio su 467 pazienti	Iperbilirubinemia, prolungamento del tratto PR all'ECG, nausea, vomito, iperglicemia, lipodistrofia
Tipranavir	Approvato	In combinazione con 200 mg di ritonavir per la terapia di combinazione nel trattamento di adulti pretrattati	500 mg + 200 mg di ritonavir due volte/die	A 24 settimane, pazienti con precedente ampia esposizione ai farmaci antiretrovirali mostravano un riduzione di –0,8 log nei livelli di HIV-RNA e un aumento di 34 cellule nel numero dei linfociti T CD4+ rispetto a –0,25 log e 4 cellule nel braccio di controllo. Inferiore a lopinavir/ritonavir in uno studio randomizzato controllato in pazienti non trattati precedentemente	Diarrea, nausea, astenia, cefalea, rash cutaneo, epatotossicità, emorragia intracranica
Darunavir	Approvato	In combinazione con 100 mg di ritonavir per la terapia di combinazione nel trattamento di adulti pretrattati	600 mg+ 100 mg di ritonavir due volte/die a stomaco pieno	A 24 settimane, pazienti con precedente ampia esposizione agli antiretrovirali trattati con una nuova combinazione che comprendeva darunavir mostravano una riduzione di –1,89 log nei livelli di HIV-RNA e un aumento di 92 cellule nel numero dei linfociti T CD4+ rispetto a –0,48 log e 17 cellule nel braccio di controllo	Diarrea, nausea, cefalea
Inibitori dell'ingresso					
Enfuvirtide	Approvato	In associazione con altri farmaci antiretrovirali in pazienti pretrattati con fallimento virologico in corso di terapia antiretrovirale	90 mg s.c. due volte/die	Superiore al placebo nel trattamento di pazienti pretrattati se associato a una nuova terapia antiretrovirale ottimizzata (37% versus 16% con <400 copie/ml di HIV-RNA a 24 settimane; incremento dei linfociti CD4+ a 24 settimane + 71 versus +35)	Reazioni locali nel sito di iniezione, reazione da ipersensibilità, aumentata incidenza di polmoniti batteriche
Maraviroc	Approvato	In combinazione con altri agenti antiretrovirali nel trattamento di adulti pretrattati infetti solo con virus HIV-1 CCR5-tropico che è resistente a multipli agenti antiretrovirali	150-600 mg due volte/die a seconda dei farmaci concomitanti (vedi testo)	A 24 settimane, su 635 pazienti con virus CCR5-tropico e HIV-1 RNA >5000 copie/ml nonostante almeno 6 mesi di precedente trattamento con almeno un farmaco appartenente a 3 delle 4 classi di farmaci antiretrovirali, 61% dei pazienti randomizzati a maraviroc hanno raggiunto livelli di HIV-RNA <400 copie/ml rispetto al 28% dei pazienti randomizzati al placebo	Epatotossicità, rinofaringite, febbre, tosse, rash, dolore addominale, vertigini, febbre, sintomi muscoloscheletrici
Inibitori dell'integrasi					
Raltegravir	Approvato	In combinazione con altri agenti antiretrovirali nel trattamento di pazienti pretrattati con evidenza di replicazione virale in atto	400 mg due volte/die	A 24 settimane, in 436 pazienti con resistenza a 3 classi di farmaci, il 76% dei pazienti randomizzati al raltegravir hanno raggiunto livelli di HIV-RNA <400 copie/ml rispetto al 41% dei pazienti randomizzati a ricevere il placebo	Nausea, rash

Nota: ARC, complesso associato all'AIDS; NRTI, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

fuso dell'HAART, è stata una sindrome caratterizzata da iperlipidemia, intolleranza glucidica e ridistribuzione del grasso nota con il nome di *sindrome lipodistrofica* (vedi sopra).

La *zidovudina* (AZT; 3′azido-2′,3′-dideossitimidina) è stata il primo dei farmaci autorizzati per il trattamento dell'infezione da HIV ed è il prototipo dei farmaci analoghi nucleosidici. Questi composti, il cui gruppo idrossilico alla posizione 3′ della molecola di ribosio è sostituito da un idrogeno o da un altro gruppo chimico, hanno la proprietà di interrompere la formazione delle catene di DNA a causa dell'impossibilità di formare un legame fosfodiesterico 3′-5′ con il nucleoside seguente. Questi farmaci si legano al sito attivo della DNA polimerasi-RNA dipendente dell'HIV (trascrittasi inversa) con un'avidità notevolmente maggiore di quella con cui si legano al sito attivo della DNA polimerasi delle cellule dei mammiferi e ciò spiega il loro effetto selettivo sulla replicazione dell'HIV. La zidovudina ha anche un'attività relativamente elevata per la DNA polimerasi γ dei mitocondri umani; questo può contribuire alla steatosi epatica e alla miopatia che talvolta si osservano nei pazienti in terapia con zidovudina. Come per tutti gli analoghi nucleosidici, la forma attiva della zidovudina è rappresentata dal composto trifosfato e la velocità di fosforilazione, che segue una via metabolica dipendente dalla timidina chinasi, può variare da cellula a cellula. Ciò può spiegare perché la zidovudina è più efficiente nell'impedire la replicazione virale dell'HIV in certe cellule rispetto ad altre. L'efficacia clinica della zidovudina è stata chiaramente dimostrata nel 1986 in uno studio di fase II, randomizzato, placebo verso controllo, in pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato. Tuttavia, mentre in pazienti con stadio precoce dell'infezione da HIV il trattamento era associato a un incremento del numero dei linfociti T CD4+, la terapia non modificava la sopravvivenza rispetto a quella osservata nei pazienti che avevano iniziato il trattamento a stadi più avanzati di malattia.

Studi successivi hanno dimostrato l'efficacia di questo farmaco nel diminuire drasticamente l'incidenza di trasmissione perinatale dell'HIV da madre infetta al proprio neonato. Infine, tutta una serie di studi ha dimostrato la superiorità dei regimi combinati antiretrovirali rispetto alla zidovudina in monoterapia, e la terapia combinata (discussa più avanti) rappresenta attualmente lo standard terapeutico. Tra gli effetti collaterali della zidovudina nella fase iniziale della terapia vi sono l'astenia, il malessere, la nausea, e la cefalea. Questi effetti collaterali, spesso, tendono a diminuire col tempo. Pazienti in terapia con zidovudina possono sviluppare anemia macrocitica, miopatia, miocardiopatia, e acidosi lattica associata a steatosi epatica. Come si verifica con ogni farmaco antiretrovirale, l'HIV ha la capacità di sviluppare resistenza alla zidovudina. L'insorgenza della resistenza alla zidovudina è descritta in letteratura dopo circa 6 mesi dall'inizio della monoterapia. Più recentemente, virus resistenti alla zidovudina sono stati osservati in pazienti con infezione acuta prima di avere iniziato la terapia con questo farmaco, indicando che questi ceppi resistenti possono essere trasmessi da persona a persona. La resistenza insorge più rapidamente nei pazienti con malattia avanzata, presumibilmente come conseguenza del più elevato tasso di replicazione virale e, perciò, della maggiore opportunità di mutazione per il virus. È stato riportato che tutta una serie di variazioni aminoacidiche nella sequenza virale, tra cui sostituzioni, inserzioni e delezioni, conferisce resistenza alla zidovudina **(Fig. 182-44)**. Il combivir è una combinazione di zidovudina e lamivudina, mentre il trizivir è un'associazione di zidovudina, lamivudina e abacavir.

La *didanosina* (ddI; 2'-3'-dideossinosina) è stata il secondo farmaco approvato per il trattamento dell'infezione da HIV, seguita dopo breve tempo dalla zalcitabina. La didanosina è metabolizzata in vivo a dideossiadenosina. È meglio assorbita a stomaco vuoto e con elevato pH. La tossicità della didanosina è piuttosto differente da quella della zidovudina. La manifestazione più comune è una dolorosa neuropatia sensitiva periferica che si verifica in circa il 30% dei pazienti che assumono più di 400 mg/die. La sospensione del farmaco porta a una rapida risoluzione della sintomatologia e la reintroduzione della didanosina, a dosi inferiori, generalmente non scatena ulteriori effetti collaterali. La somministrazione a dosi maggiori di quelle comunemente usate può causare nel 10% dei pazienti una pancreatite. Questo tipo di complicanza può essere fatale. Il farmaco va sospeso nel caso in cui insorgano dolori addominali compatibili con una pancreatite e si riscontrino iperamilasemia, iperlipasemia o edema pancreatico rilevabile all'ecografia. La didanosina è controindicata nei pazienti con un'anamnesi positiva per pancreatite, indipendentemente dall'eziologia. Una più alta incidenza di tossicità associata a didanosina è stata osservata quando questo farmaco è usato in combinazione con stavudina, idrossiurea, ribavirina o tenofovir.

La *zalcitabina* (ddC; 2',3'-dideossicitidina) attualmente è poco utilizzata nella gestione dei pazienti con HIV e negli Stati Uniti ne è stata sospesa la produzione dal 2006. Tra gli analoghi nucleosidici approvati per la terapia dell'HIV, è probabilmente il più debole. La pancreatite e la neuropatia periferica sono i principali effetti collaterali.

La *stavudina* (d4T; 2',3'-dideidro-3'-dideossitimidina) è stata il quarto analogo nucleosidico approvato per il trattamento dell'infezione da HIV. È stata ritirata dal mercato nel 2006. Come la zidovudina, la stavudina è un analogo della timidina. Questi due farmaci sono antagonisti in vitro e in vivo e non devono essere somministrati contemporaneamente. La stavudina è stata associata a un'aumentata incidenza di tossicità mitocondriale rispetto agli altri analoghi nucleosidici in commercio. Neuropatia periferica, lipoatrofia, acidosi lattica e steatosi epatica sono le tossicità principali di questo farmaco.

La *lamivudina* (3TC; 2',3'-dideossi-3'-tiacitidina) è il quinto degli analoghi nucleosidici a essere stato autorizzato negli Stati Uniti. Nella pratica attuale, la lamivudina o l'emtricitabina, un farmaco strettamente correlato, sono spesso presenti in molti differenti regimi di combinazione. Questi due farmaci e l'inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa tenofovir (vedi oltre) hanno anche un'attività contro il virus dell'epatite B. Per questo motivo, una riacutizzazione dell'epatite può essere osservata nei pazienti co-infetti che iniziano e/o interrompono questi farmaci a causa dell'effetto confondente diretto del trattamento e del rischio di IRIS (vedi sopra). Per prevenire lo sviluppo di ceppi resistenti di HIV, questi farmaci non dovrebbero mai essere usati da soli nel trattamento dell'epatite B in pazienti con infezione da HIV. La lamivudina è disponibile da sola o in formulazioni comprendenti zidovudina e/o abacavir **(Tab. 182-19)**. Uno dei motivi di questa eccellente sinergia tra lamivudina e gli altri analoghi nucleosidici può essere rappresentato dal fatto che ceppi del virus dell'HIV resistenti alla lamivudina (sostituzione M184V) dimostrano un'aumentata sensibilità ad altri analoghi nucleosidici, così che lo sviluppo di una doppia resistenza è più difficile. In aggiunta vi è l'ipotesi secondo cui ceppi dell'HIV resistenti alla lamivudina possano essere meno virulenti e meno capaci di generare nuovi ceppi mutanti, rispetto ai ceppi di HIV lamivudina-sensibili. La lamivudina è, tra tutti gli analoghi nucleosidici, il meglio tollerato e il meno tossico.

L'*emtricitabina* (FTC; 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(idrossimetil)-1,3ossatiolan-5-y]citosina) è un enantiomero negativo di un tioanalogo citidinico con una fluorina in posizione 5. È stato approvato per l'uso in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1 nell'adulto. Rispetto alla lamivudina ha un'attività simile e una più lunga emivita. È disponibile sia da sola che in associazione con tenofovir ed efavirenz (Tab. 182-19). La resistenza è associata alla comparsa di M184V nel gene della trascrittasi inversa. Virus che presentano la mutazione di resistenza K65R rispondono meno alla FTC.

L'*abacavir* {(1S,cis)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-yl]-2-ciclopentene-1-metanolsulfato (sale)(2:1)} è un analogo sintetico carbociclico del nucleoside guanosina. È approvato per essere usato con altri agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1. Reazioni di ipersensibilità sono state descritte nel 4% circa dei pazienti trattati con questo farmaco, al primo o ai successivi utilizzi. Pazienti che sviluppano manifestazioni cliniche di ipersensibilità fatali del tipo febbre, rash cutaneo, astenia e sintomi gastrointestinali devono interrompere definitivamente l'uso del farmaco. Reazioni di ipersensibilità fatali sono state riportate in seguito alla reintroduzione dell'abacavir, soprattutto nei pa-

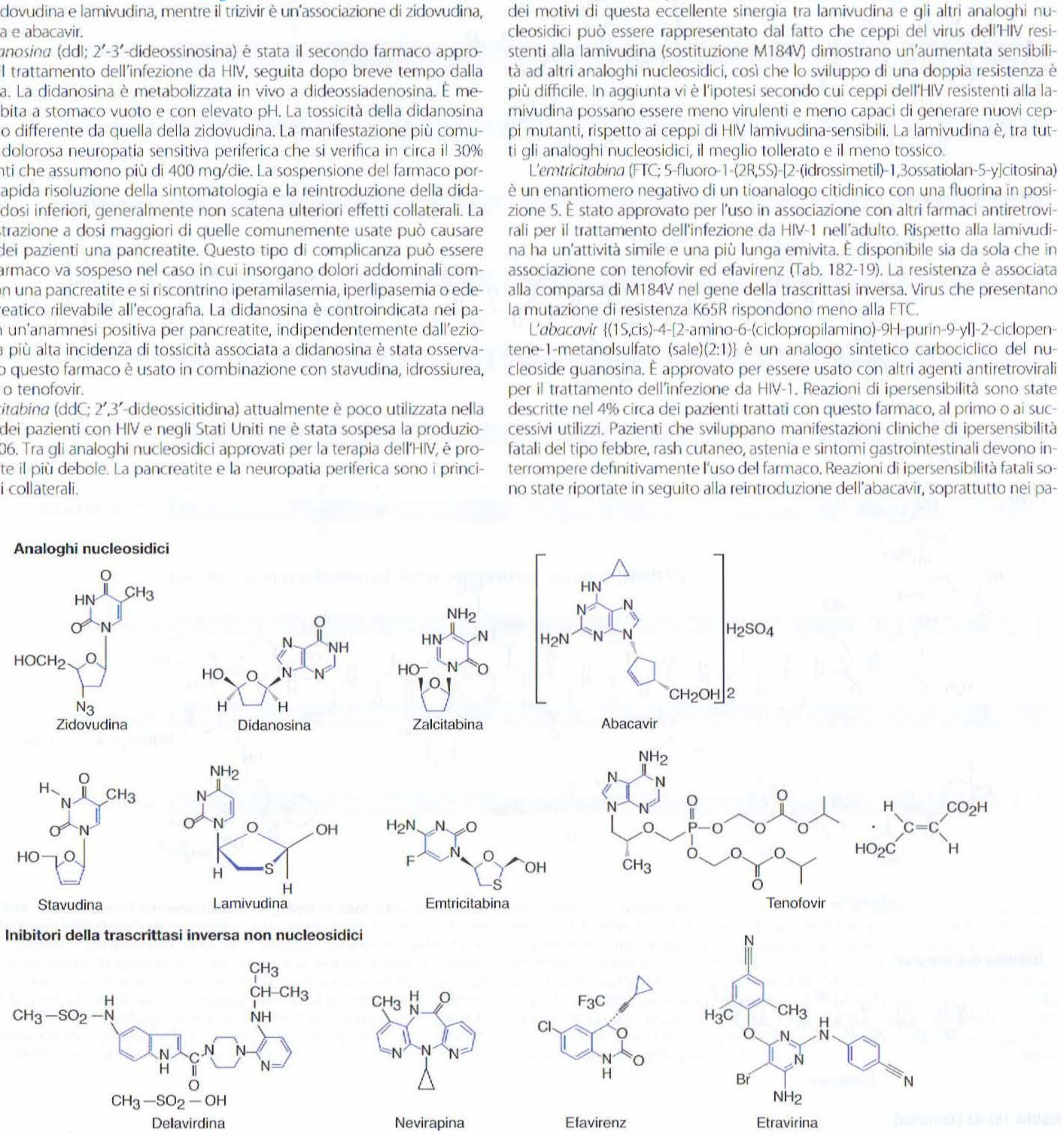
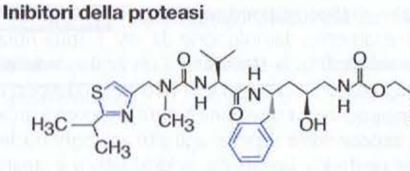
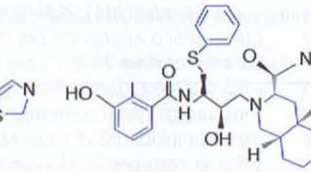


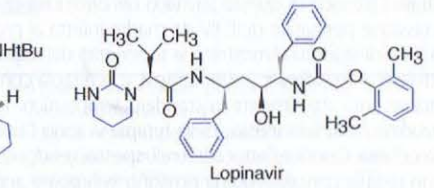
FIGURA 182-43 Strutture molecolari dei composti antiretrovirali. *(Segue)*



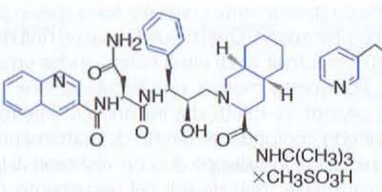
Ritonavir



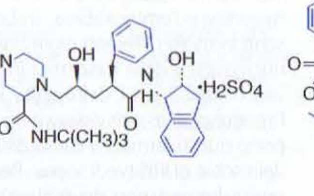
Nelfinavir mesilato



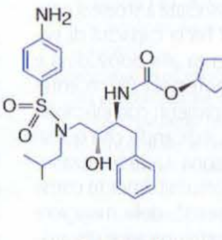
Lopinavir



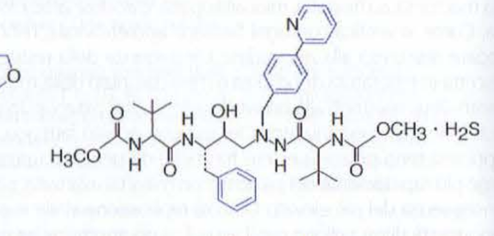
Saquinavir mesilato



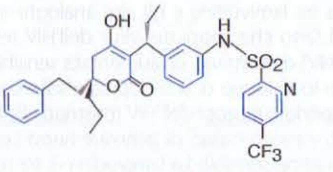
Indinavir solfato



Amprenavir



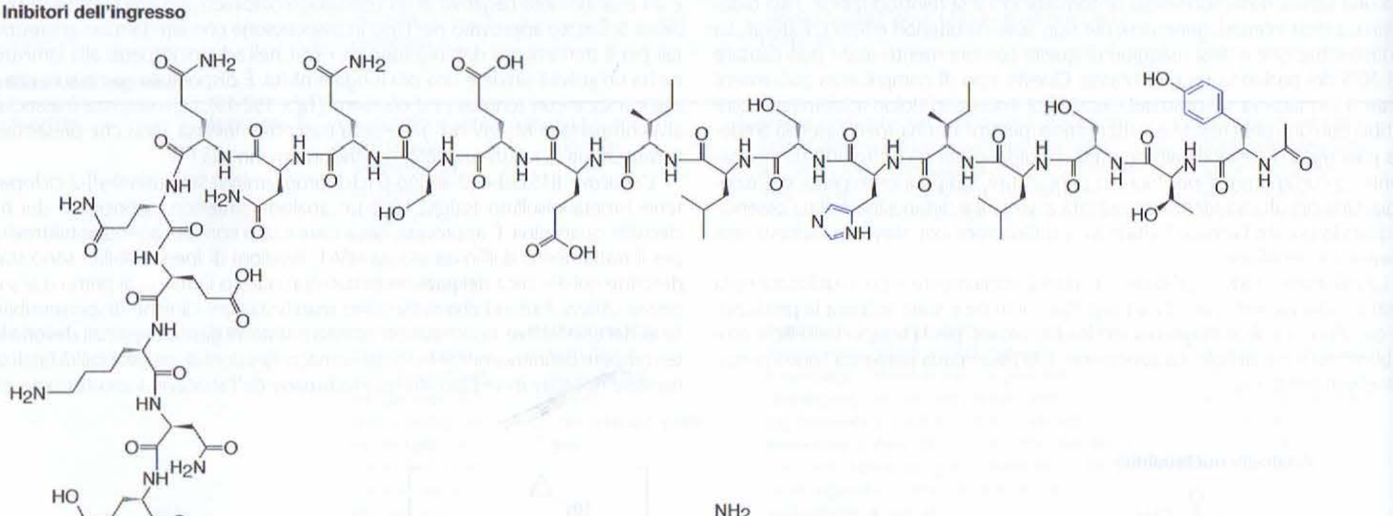
Atazanavir



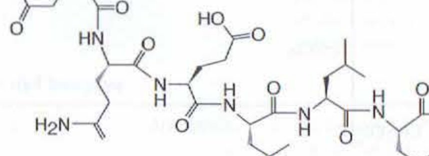
Tipranavir

Darunavir

Inibitori dell'ingresso

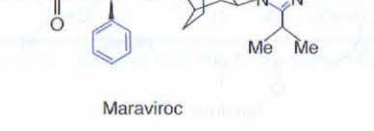


Enfuvirtide



Maraviroc

Inibitore dell'integrasi



Raltegravir

FIGURA 182-43 (*Continua*)

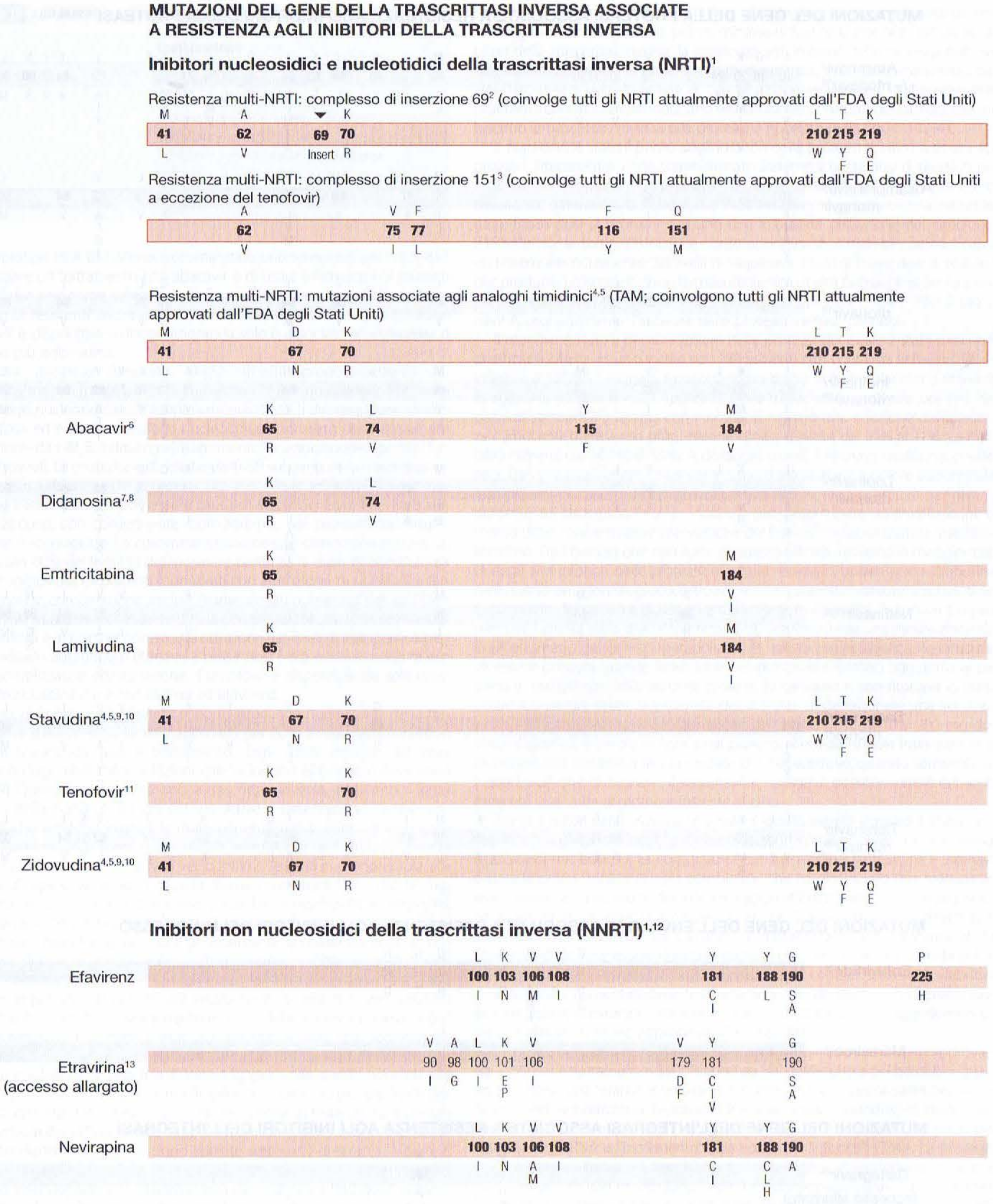


FIGURA 182-44 Sostituzioni aminoacidiche in grado di conferire resistenza contro i farmaci antiretrovirali. Per ogni residuo aminoacido, la lettera sopra la barra indica l'aminoacido associato con il virus selvaggio (*wild-type*) e le lettere al di sotto di essa indicano la sostituzione che conferisce la resistenza virale. Il numero indica la posizione della mutazione nella proteina. Le mutazioni selezionate dagli inibitori delle proteasi nei siti Gag di clivaggio non sono riportate, dal momento che il loro contributo allo sviluppo di resistenza non è ancora pienamente definito. HR1, prima eptade ripetuta; NAM, mutazioni associate agli NRTI; NRTI, inibitori nuclesodici della trascrittasi inversa; NNRTI, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa; PI, inibitori della proteasi. Aminoacidi: A, alanina; C, cisteina; D, aspartato; E, glutamina; F, fenilalanina; G, glicina; H, istidina; I, isoleucina; K, lisina; L, leucina; M, metionina; N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptofano; Y, tirosina. (Per gentile concessione dell'International AIDS Society, USA. *Da:* International AIDS Society – USA. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, e Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV: 2007. *Topics in HIV Medicine*. 2007; 15:119-125. Note di utilizzo, aggiornamento delle figure e informazioni aggiuntive disponibili sul sito *www.iasusa.org*.) (*Segue*)

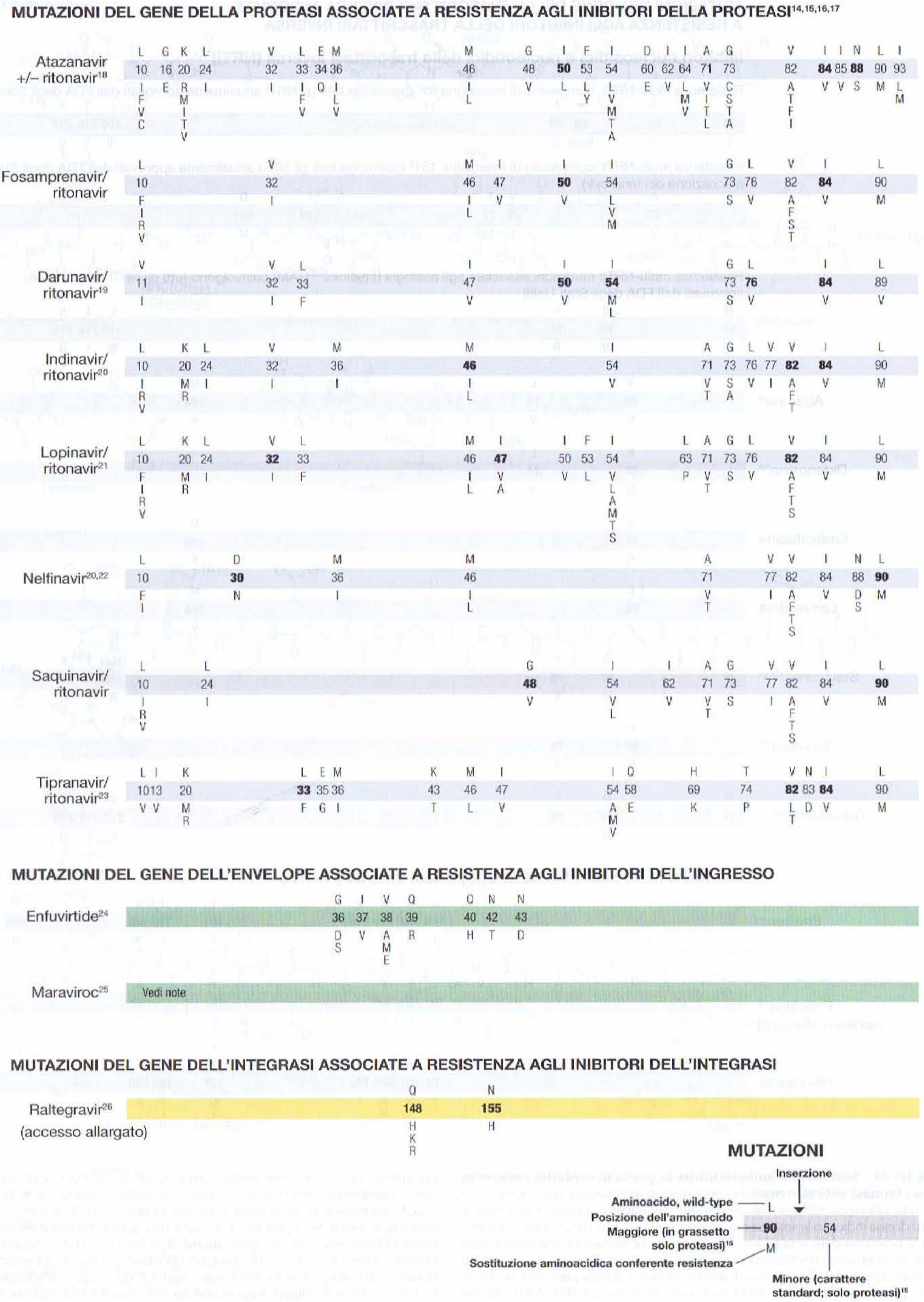


FIGURA 182-44 (*Continua*)

TABELLA 182-19 COMBINAZIONI DI FORMULAZIONI DI FARMACI ANTIRETROVIRALI

Nome	Combinazione
Combivir	Zidovudina + lamivudina
Epzicom	Zidovudina + abacavir
Trizivir	Zidovudina + lamivudina + abacavir
Truvada	Tenofovir + emtricitabine
Atripla	Tenofovir + emtricitabine + efavirenz
Triomune[a]	Stavudine + lamivudina + nevirapina

[a] Non approvato negli Stati Uniti.

zienti con aplotipo HLA-B57. Viene raccomandato uno screening per l'HLA-B57 prima di iniziare un trattamento con abacavir e di usare il farmaco nei pazienti HLA-B57-positivi solo come ultima risorsa. Ceppi di HIV resistenti all'abacavir sono tipicamente resistenti anche alla lamivudina, alla didanosina e alla zalcitabina. L'abacavir è disponibile in formulazione da solo o associato a lamivudina o a lamivudina più zidovudina.

Il *tenofovir disoproxil fumarato* (9-[(R)-2-[[bis[[(isopropossicarbonil)ossi]-metossi]fosfinil]metossi]propil]adenina fumarato (1:1)) è un diestere fosfonato aciclico analogo nucleosidico dell'adenina monofosfato. Il diestere viene idrolizzato a tenofovir ed è il primo analogo nucleotidico approvato per il trattamento dell'infezione da HIV. È indicato nel trattamento in associazione con altri farmaci antiretrovirali. La mutazione di resistenza K65R sul gene della trascrittasi inversa provoca una riduzione della suscettibilità a tenofovir di 3-4 volte. Viene metabolizzato a livello renale e può essere causa di insufficienza renale (tipo sindrome di Fanconi), con conseguente ipofosforemia. Nei pazienti con insufficienza renale è sconsigliato. La cosomministrazione con didanosina porta a un incremento del 60% dei livelli di didanosina e pertanto la dose di quest'ultima deve essere aggiustata e i pazienti monitorati con attenzione se questi due farmaci sono usati in combinazione. Inoltre l'aumento del numero di cellule CD4+ può attenuarsi nei pazienti che assumono la combinazione. La co-somministrazione di tenofovir e atazanavir porta a una riduzione dei livelli di atazanavir e pertanto è necessario aggiungere ritonavir a basse dosi (vedi oltre) quando questi farmaci sono utilizzati in combinazione. Il tenofovir è disponibile da solo o associato a emtricitabina o a emtricitabina ed efavirenz.

Nevirapina, delavirdina ed *efavirenz* sono inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa dell'HIV-1. Sono stati approvati per l'uso in combinazione con gli analoghi nucleosidici per il trattamento degli adulti infettati dal virus dell'HIV. Sono disponibili coformulazioni che includono efavirenz o nevirapina (Tab. 182-19). Questi farmaci inibiscono la trascrittasi inversa, in quanto si legano a regioni dell'enzima al di fuori del sito attivo e determinano cambi conformazionali che rendono inattiva la molecola enzimatica. Sono attivi in concentrazioni nanomolari e sono anche molto selettivi per la trascrittasi inversa dell'HIV-1, ma non dimostrano attività verso l'HIV-2; se usati in monoterapia, sono associati al rapido sviluppo di mutanti farmaco-resistenti (Tab. 182-18; Fig. 182-44). L'efavirenz è somministrato una volta/die, la nevirapina e l'etravirina due volte/die, e la delavirdina tre volte/die. Tutti questi farmaci comportano sviluppo di un rash maculopapulare, che generalmente si manifesta entro le prime settimane di terapia. Anche se è possibile continuare il trattamento durante il rash, è importante assicurarsi di non essere di fronte a eruzioni più gravi, come per esempio un rash dovuto alla sindrome di Stevens-Johnson, valutando attentamente segni di coinvolgimento mucoso, febbre elevata o lesioni dolorose desquamative. In pazienti trattati con nevirapina sono stati segnalati effetti epatotossici gravi e talora fatali, tra cui epatite colestatica fulminante, necrosi epatica e insufficienza epatica. È stato suggerito che questo avvenga più frequentemente nelle donne con conta di linfociti T CD4+ più elevata. Molti pazienti trattati con efavirenz descrivono una sensazione di testa vuota e vertigine o di malumore dopo l'inizio della terapia. Alcuni lamentano sogni vividi. Questi sintomi tendono a scomparire dopo svariate settimane di terapia. A parte il problema dei sogni, la somministrazione di efavirenz prima di coricarsi può minimizzare gli effetti collaterali. L'efavirenz può danneggiare il feto quando somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. Le donne in età riproduttiva devono pertanto essere sottoposte a un test di gravidanza prima di iniziare l'efavirenz. Il farmaco è utilizzato comunemente in combinazione con due analoghi nucleosidici come parte di un regime terapeutico iniziale.

L'*etravirina* è un derivato diarilpirimidinico che è attualmente disponibile mediante un programma di accesso allargato per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti. Diversamente dagli altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, che mostrano tutti cross-resistenza, l'etravirina può essere attiva contro ceppi di HIV che sono resistenti agli altri inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. Tra gli effetti collaterali di questo farmaco si segnalano rash, cefalea, nausea e diarrea.

Gli inibitori della proteasi di HIV-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir e darunavir) rappresentano una componente importante dell'armamentario terapeutico antiretrovirale. Quando usati nei regimi iniziali, in combinazione con gli inibitori della trascrittasi inversa, questi farmaci hanno dimostrato di essere in grado di sopprimere i livelli di replicazione dell'HIV al di sotto delle 50 copie per millilitro nella maggior parte dei pazienti, per un minimo di 5 anni. Come nel caso degli inibitori della trascrittasi inversa, la resistenza agli inibitori delle proteasi può svilupparsi rapidamente nel corso di una monoterapia; pertanto, questi farmaci dovrebbero essere usati in regimi di combinazione terapeutica. Una sintesi delle mutazioni conosciute che inducono resistenza nei confronti dei farmaci che inibiscono la trascrittasi inversa o la proteasi è riportato nella figura 182-44.

Il *saquinavir* è stato il primo degli inibitori della proteasi di HIV-1 a essere approvato. Tipicamente viene somministrato assieme a basse dosi di ritonavir per ottenere concentrazioni plasmatiche nel range terapeutico. Il saquinavir è metabolizzato dal sistema del citocromo P450 nel sistema gastrointestinale e nel fegato. Basse dosi di ritonavir causano una inibizione dell'azione del citocromo P450. Perciò, la somministrazione contemporanea di entrambi i farmaci causa un potenziale incremento dei livelli di saquinavir. L'uso di basse dosi di ritonavir per produrre un'accelerazione farmacodinamica di altri farmaci è diventata una pratica relativamente comune nella strategia terapeutica contro l'HIV. Il saquinavir è, probabilmente, l'inibitore delle proteasi meglio tollerato.

Il *ritonavir* è stato il primo inibitore delle proteasi del quale è stata dimostrata efficacia clinica. In uno studio su 1090 pazienti con conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 100/μl, i soggetti furono randomizzati a ricevere placebo o ritonavir, in aggiunta ad altri farmaci approvati per il trattamento antivirale dell'HIV. Nei pazienti sottoposti a terapia con ritonavir si registrò una riduzione dell'incidenza cumulativa dell'evento progressione clinica o exitus dal 34% al 17%. La mortalità diminuì dal 10,1% al 5,8%. A dosaggio pieno, il ritonavir risulta poco tollerato. Tra i principali effetti collaterali vi sono nausea, diarrea, dolore addominale, iperlipidemia e parestesie circumorali. Il ritonavir ha un'alta affinità per diverse isoforme del citocromo P450 e il suo uso può determinare un massiccio incremento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da questo citocromo. Tra i farmaci che risentono di questo effetto troviamo la maggior parte degli altri inibitori delle proteasi: macrolidi, warfarin, ondansetron, rifabutina, molti calcio-antagonisti, glucocorticoidi, e alcuni agenti chemioterapici usati nel trattamento del sarcoma di Kaposi e dei linfomi. In aggiunta, il ritonavir può aumentare l'attività della glucuroniltransferasi, determinando una diminuzione dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati in questa via metabolica. Pertanto deve essere prestata grande attenzione nel prescrivere farmaci aggiuntivi ai pazienti in terapia con inibitori delle proteasi in generale e con ritonavir in particolare. Come già detto, la proprietà del ritonavir di determinare una accelerazione farmacodinamica, osservata anche con basse dosi (di 100/ 200 mg due volte al giorno), è spesso utilizzata nei pazienti affetti da HIV per instaurare regimi terapeutici antiretrovirali più vantaggiosi. Per esempio, quando somministrati con basse dosi di ritonavir, il saquinavir e l'indinavir possono essere entrambi prescritti due volte al giorno e insieme al cibo.

Tra gli inibitori delle proteasi, l'*indinavir* è quello meglio studiato. È stato il primo farmaco di questa famiglia a essere usato in combinazione con due farmaci analoghi nucleosidici. La combinazione di zidovudina, lamivudina e indinavir è stata la prima "triplice terapia combinata" che ha dimostrato una marcata attività contro la replicazione dell'HIV. I maggiori effetti collaterali dell'indinavir sono la nefrolitiasi (osservata nel 4% dei pazienti) e l'iperbilirubinemia indiretta asintomatica (osservata nel 10%). L'indinavir è metabolizzato prevalentemente dal fegato. La dose deve essere ridotta in pazienti con cirrosi. I livelli plasmatici di indinavir risultano diminuiti nel corso di una terapia concomitante con rifabutina o nevirapina e aumentati durante una terapia concomitante con chetoconazolo, delavirdina, efavirenz o ritonavir. In queste circostanze, i dosaggi devono essere modificati in modo appropriato (Tab. 182-18).

Il *nelfinavir* è stato approvato nel 1997, mentre l'*amprenavir* è stato approvato nel 1999 per il trattamento dell'infezione da HIV dell'adulto e del bambino, quando è indicata una terapia antiretrovirale. Come con la maggior parte dei più recenti agenti antiretrovirali, l'approvazione è avvenuta basandosi su studi clinici controllati e randomizzati che hanno dimostrato la diminuzione dei livelli plasmatici di HIV-RNA e l'incremento della conta dei linfociti T CD4+. La presenza dell'etil-metansulfonato, potenzialmente cancerogeno e teratogeno, nelle preparazioni di nelfinavir rende questo farmaco sconsigliato in gravidanza. Sia il nelfinavir che l'amprenavir hanno profili di resistenza peculiari. La resistenza al nelfinavir è associata alla sostituzione D30N nel gene della proteasi. I virus che albergano questa unica mutazione restano sensibili agli altri inibitori della proteasi. Per questa ragione si pensava che il nelfinavir fosse una buona scelta, tra gli inibitori della proteasi, come farmaco iniziale, ma gli entusiasmi per il suo uso sono scemati a seguito dei dati di studi clinici di 48 settimane che hanno dimostrato l'inferiorità virologica di nelfinavir rispetto a lopinavir/ritonavir, fosamprenavir ed efavirenz. La resistenza agli inibitori della proteasi coinvolge tipicamente numerose sostituzioni aminoacidiche e riduce la suscettibilità ai farmaci di tutta la classe. La resistenza all'amprenavir è associata a un'unica sostituzione nell'aminoacido 50 (I50V). Nelfinavir e amprenavir sono entrambi associati a eventi avversi di tipo gastrointestinale. Circa l'1% dei pazienti trattati con amprenavir sviluppa reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita. Un ulteriore svantaggio dell'uso dell'amprenavir è che la formulazione originale richiede che il paziente assuma 8 capsule di grosse dimensioni per 2 volte al giorno. L'amprenavir è stato attualmente sostituito dal fosamprenavir (vedi oltre).

Il *fosamprenavir* è stato approvato nel 2003 per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti antiretrovirali negli adulti. È un profarmaco dell'amprenavir che viene rapidamente convertito in amprenavir dalle fosfatasi cellulari. Viene commercializzato in compresse da 700 mg. Il dosaggio raccomandato è di 1400 mg due volte/die o 700 mg due volte/die con 100 mg di ritonavir o 1400 mg una volta/die con 200 mg di ritonavir. Come sottolineato prima, il fosamprenavir con ritonavir si è dimostrato comparabile a lopinavir/ritonavir e a efavirenz in regimi di combinazione.

Lopinavir/ritonavir è una combinazione a dose fissa degli inibitori della proteasi lopinavir (200 mg) e ritonavir (50 mg). È stato approvato nel 2000 per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adulti e bambini in combinazione con altri agenti. Uno dei principali vantaggi di questo farmaco è che associa in un'unica compressa il potenziamento farmacologico del ritonavir a bassa dose a un secondo inibitore delle proteasi. In uno studio randomizzato controllato, questa combinazione è risultata superiore al nelfinavir. Gli effetti collaterali più comuni sono disturbi gastrointestinali e iperlipidemia.

Atazanavir è un inibitore azapeptide della proteasi di HIV-1 che è stato approvato nel 2003. Un vantaggio di questo farmaco è che i livelli di colesterolo totale e trigliceridi non aumentano così tanto come con gli altri inibitori della proteasi. Questo, assieme al fatto che può essere somministrato una sola volta al giorno, ha reso l'atazanavir un componente molto usato nei regimi di trattamento iniziale. L'atazanavir è associato a un aumento dei livelli di bilirubina sierica e a un prolungamento dell'intervallo PR dell'ECG. Gli isolati resistenti all'atazanavir che emergono in pazienti non trattati in precedenza spesso albergano una sostituzione I50L. Questa mutazione è in un certo qual modo associata a un'aumentata suscettibilità agli altri inibitori della proteasi. L'atazanavir necessita un pH gastrico acido per l'assorbimento e il suo uso in combinazione con un inibitore della pompa protonica è controindicato per via del rischio di un ridotto assorbimento. L'atazanavir è un inibitore del citocromo P3A e il suo uso può essere associato a un aumento dei livelli di calcio-antagonisti, macrolidi, inibitori dell'HMB-CoA reduttasi e sildenafil. I livelli di atazanavir sono più bassi in presenza di tenofovir ed efavirenz. In questi casi i livelli di atazanavir dovrebbero essere incrementati con l'uso di ritonavir a basse dosi.

Il *tipranavir* è un inibitore non peptidico della proteasi di HIV approvato nel 2005 per l'utilizzo in combinazione con 200 mg di ritonavir, ed è indicato nella terapia antiretrovirale di combinazione dell'infezione da HIV-1 in adulti pretrattati o in adulti con evidenza di ceppi di HIV multiresistenti agli inibitori della proteasi. Il tipranavir è risultato inferiore a lopinavir/ritonavir in uno studio randomizzato controllato condotto in pazienti senza precedente trattamento. In tale studio, a dosaggi inferiori risultava virologicamente inferiore, mentre a dosaggi più alti mostrava un più alto grado di epatotossicità. I principali effetti collaterali di questo farmaco sono intolleranza gastrointestinale e rash cutaneo; quest'ultimo si osserva in circa il 10% dei pazienti e può essere dovuto alla porzione sulfonamidica della molecola. La cosomministrazione di tipranavir e ritonavir è stata anche associata a episodi di emorragia intracranica, come anche a epatite clinicamente significativa e scompenso epatico, talora con esito fatale in entrambi i casi. Il rischio di epatotossicità è aumentato nei pazienti con co-infezione di epatite B o C.

Il *darunavir* è un inibitore della proteasi non peptidico approvato nel 2006 per la cosomministrazione con 100 mg di ritonavir e altri agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in adulti pretrattati. Questa indicazione è basata sul fatto che gli studi che hanno portato all'approvazione del farmaco sono stati condotti in pazienti sottoposti a precedente trattamento. In questi studi, il 46% dei soggetti aveva ottenuto una riduzione della carica virale di HIV-RNA a <50 copie/ml. Sono in corso studi in pazienti senza precedente trattamento. Un rash cutaneo, che può essere severo, è osservato nel 7% dei pazienti e può essere correlato alla porzione sulfonamidica contenuta nella molecola. L'intolleranza gastrointestinale e la cefalea sono gli altri effetti collaterali più comuni.

Gli *inibitori dell'ingresso* agiscono interferendo con il legame di HIV al suo recettore o co-recettore o interferendo con il processo di fusione (vedi sopra). Il primo farmaco di questa classe a essere approvato è stato l'inibitore della fusione *enfuvirtide* o T-20, seguito dall'antagonista del CCR5 *maraviroc*. Numerose altre piccole molecole che legano i co-recettori per HIV-1 sono attualmente allo studio.

L'*enfuvirtide* è un peptide sintetico lineare di 36 aminoacidi con l'estremità *N*-terminale acetilata e un carbossiamide all'estremità *C*-terminale. È composto da residui L-aminoacidici naturali e interferisce con la fusione tra il virus e la membrana cellulare legando la regione HR1 della subunità gp41 della membrana di HIV-1. Questo legame interferisce con l'interazione tra le eliche proteiche richiesta per avvicinare le due membrane. Gli isolati resistenti di HIV mostrano delle modificazioni degli aminoacidi in posizione 36-45 di gp41. In due studi indipendenti, i pazienti che avevano una viremia persistentemente positiva nonostante un precedente trattamento con agenti appartenenti a tutte e tre le classi di farmaci disponibili sono stati randomizzati a ricevere un regime individualizzato (scelto in base alla storia terapeutica pregressa e al profilo di resistenza) con o senza enfuvirtide. La riduzione dell'HIV-RNA plasmatico rispetto al basale era circa 1 log maggiore (−1,53 rispetto a −0,68) nei pazienti randomizzati a ricevere enfuvirtide. Tra gli svantaggi di questo farmaco vi è la necessità di eseguire un'iniezione due volte al giorno, la possibilità di reazioni nel sito di iniezione in quasi il 100% dei pazienti, e un aumento delle polmoniti batteriche nei pazienti trattati con enfuvirtide rispetto a quelli nel braccio di controllo (4,68 contro 0,61 eventi per 100 anni-paziente) negli studi di fase III.

Il *maraviroc* è un antagonista del CCR5 che interferisce con il legame di HIV a livello dell'impegno del co-recettore. È stato approvato nel 2007 per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti in pazienti pretrattati infettati solo con virus CCR5- tropici multiresistenti. Se si ipotizza l'uso di maraviroc dev'essere effettuato un test del tropismo per il co-recettore per garantire che il potenziale paziente alberghi un virus R5. Negli studi di fase III su pazienti pretrattati randomizzati a ricevere un trattamento ottimizzato più maraviroc o placebo, il 61% dei soggetti randomizzati al maraviroc ha ottenuto livelli di HIV-RNA <400 copie/ml rispetto al 28% dei pazienti randomizzati a placebo. Una reazione allergica associata a epatotossicità è stata riportata con il maraviroc; altri comuni effetti collaterali di questo farmaco sono: vertigini dovute a ipotensione posturale, tosse, febbre, raffreddore, rash, artromialgia ed epigastralgia. Il maraviroc è un substrato di CYP3A e Pgp e la dose raccomandata varia a seconda dei farmaci concomitanti. In combinazione con analoghi nucleosidici, tipranavir/ritonavir, enfuvirtide e/o nevirapina, la dose è di 300 mg due volte al giorno; in presenza degli inibitori di CYP3A, come la maggior parte degli inibitori della proteasi, la dose è di 150 mg due volte al giorno, e in presenza di induttori di CYP3A come efavirenz la dose è di 600 mg due volte al giorno.

La classe più nuova di composti antiretrovirali è quella degli *inibitori dell'integrasi*. *Raltegravir* è un inibitore dell'enzima virale integrasi e il primo farmaco di questa classe a essere approvato. È stato autorizzato nel 2007 per il trattamento dell'infezione da HIV in combinazione con altri agenti in pazienti pretrattati. Il raltegravir mostra un ampio range di attività contro HIV-1 e HIV-2, inclusi i virus con multiple mutazioni di resistenza ai farmaci di altre classi. Come con molti altri composti, la resistenza al raltegravir avviene a spese di una perdita della capacità replicativa virale. In due studi di fase III, nei quali 436 pazienti con resistenza a tre classi di farmaci antiretrovirali sono stati randomizzati a regime ottimizzato con raltegravir o con placebo, il 76% dei pazienti che ricevevano raltegravir ha ottenuto un HIV-RNA <400 copie/ml rispetto al 41% dei pazienti randomizzati al braccio con placebo. Diversamente da molti altri antiretrovirali, il profilo degli effetti collaterali di raltegravir è minimo, simile nel gruppo trattato con raltegravir e in quello trattato con placebo.

PRINCIPI DI TERAPIA I principi della terapia per l'infezione da HIV sono stati elaborati da un gruppo di esperti in accordo con l'U.S. Department of Health and Human Services espresso dal gruppo di lavoro del NIH Office of AIDS Research Advisory Council. Questi principi sono riassunti in **tabella 182-20**. Come sottolineato in queste linee guida, l'eradicazione dell'infezione da HIV non è stata ancora possibile. Le decisioni terapeutiche devono tenere conto del fatto

TABELLA 182-20 PRINCIPI DI TERAPIA NELL'INFEZIONE DA HIV

1. Il progredire della replicazione dell'HIV comporta il danno del sistema immunitario dell'individuo e la progressione ad AIDS.
2. I livelli plasmatici di HIV-RNA sono correlati all'ordine di grandezza della replicazione dell'HIV e alla percentuale di linfociti T CD4+ distrutti. La conta dei linfociti CD4+ è un indicatore del livello corrente di competenza del sistema immunitario.
3. I tempi e i modi di progressione della malattia differiscono tra gli individui e le decisioni terapeutiche devono essere individualizzate basandosi sui livelli plasmatici di HIV-RNA e sulla conta dei linfociti T CD4+.
4. Obiettivo della terapia è la massima soppressione della replicazione virale; maggiore è la soppressione della replicazione dell'HIV, minore è la comparsa di quasispecie virali farmaco-resistenti.
5. Le strategie terapeutiche più efficaci si basano sull'inizio contemporaneo di un trattamento con farmaci efficaci contro l'HIV somministrati in combinazione, con i quali il paziente non è stato trattato precedentemente e che non presentano resistenze crociate con i farmaci che il paziente ha ricevuto in precedenza.
6. I farmaci antiretrovirali usati in regimi di combinazione devono essere somministrati con i dosaggi e i tempi idonei per ottimizzarne l'efficacia.
7. Il numero di farmaci oggi disponibili è limitato. Ogni decisione in merito alla terapia antiretrovirale determina un impatto a lungo termine sulle future opzioni terapeutiche del paziente.
8. Le donne dovrebbero essere sottoposte a una terapia antiretrovirale ottimale, indipendentemente dal fatto che siano o meno in gravidanza.
9. Gli stessi principi generali si applicano ad adulti e bambini, anche se il trattamento dei bambini con infezione da HIV implica considerazioni farmacologiche, virologiche e immunologiche particolari.
10. La collaborazione del paziente nel seguire un dato regime farmacologico riveste un ruolo fondamentale per assicurare il massimo effetto della terapia. Più semplice è il regime terapeutico, più facile è la collaborazione del paziente.

Fonte: *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS, e Henry J. Kaiser Family Foundation; con modifiche.

TABELLA 182-21 INDICAZIONI PER INIZIARE UNA TERAPIA ANTIRETROVIRALE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

I. Sindrome infettiva acuta
II. Infezione cronica
  A. Malattia sintomatica
  B. Malattia asintomatica
    1. Conta dei linfociti T CD4+ <350/µl[a]
    2. Gravidanza
III. Profilassi dopo esposizione

[a] Questo è il campo in cui si registrano le maggiori controversie. Alcuni esperti attendono sino a quando la conta dei linfociti T CD4+ diminuisce a 200/µl, mentre altri iniziano comunque il trattamento, senza prendere in considerazione il numero delle cellule CD4+.
Fonte: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, USPHS.

che si ha a che fare con un'infezione cronica. Mentre la terapia precoce è generalmente la norma per le malattie infettive, il trattamento immediato di tutti gli individui HIV-infetti al momento della diagnosi può non essere prudente, e le decisioni riguardo alla terapia devono tener conto del bilancio tra rischi e benefici. Anche se sembra ragionevole ipotizzare che le complicanze associate alla terapia antiretrovirale potrebbero essere minimizzate mediante l'utilizzo di regimi disegnati per ridurre l'esposizione ai farmaci in questione, tutti gli sforzi fatti a questo scopo sono stati paradossalmente associati a un aumento di eventi avversi gravi nei pazienti randomizzati a trattamento intermittente, suggerendo che alcuni eventi avversi gravi "non-AIDS", come gli infarti cardiaci o gli eventi cerebrovascolari, potrebbero essere legati alla replicazione di HIV. Pertanto, a meno di controindicazioni per ragioni di tossicità, i pazienti che hanno iniziato la terapia antiretrovirale dovrebbero rimanere in trattamento.

Attualmente, un modo ragionevole di agire è iniziare la terapia antiretrovirale in tutti i pazienti con una sindrome acuta da HIV, in tutte le donne gravide, nei pazienti con malattia sintomatica e nei pazienti con malattia asintomatica e conta dei linfociti T CD4+ <350/µl **(Tab. 182-21)**. Inoltre, si può somministrare una terapia della durata di 6 settimane ai soggetti non infetti immediatamente dopo un'esposizione ad alto rischio al virus.

Una volta presa la decisione di iniziare la terapia, il medico deve decidere quali farmaci usare come primo regime terapeutico. La decisione in merito alla scelta dei farmaci non solo influenzerà la risposta immediata alla terapia, ma avrà anche notevoli implicazioni riguardo alle opzioni future di regimi terapeutici. Il regime terapeutico iniziale è solitamente il più efficace fintanto che il virus non ha ancora sviluppato una resistenza significativa. Le due opzioni terapeutiche maggiormente usate sono due differenti regimi di triplice associazione farmacologica. Il primo regime utilizza due analoghi nucleosidici (uno dei quali è solitamente la lamivudina o l'emtricitabina) e un inibitore delle proteasi. Il secondo regime utilizza due analoghi nucleosidici e un inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico. Sfortunatamente non vi sono al momento attuale dati chiari su cui basarsi per preferire uno di questi due approcci. Dopo l'inizio della terapia bisogna aspettarsi una riduzione di un logaritmo (10 volte) dei livelli plasmatici di HIV-RNA in 1-2 mesi e infine un declino dei livelli di HIV-RNA fino a meno di 50 copie per millilitro. Durante questo periodo dovrebbe verificarsi un aumento della conta dei linfociti T CD4+ da 100 a 150/µl, che è particolarmente accentuata nel primo mese di terapia. Molti medici ritengono che il mancato raggiungimento di questo obiettivo possa essere un'indicazione a cambiare il regime terapeutico. Altri motivi per cambiare associazione farmacologica includono: una persistente diminuzione della conta dei linfociti T CD4+, scadimento delle condizioni cliniche, elevata tossicità **(Tab. 182-22)**. Come all'inizio della terapia, il cambiamento di regime può avere un impatto permanente sulle future opzioni terapeutiche. Nel caso di cambiamento dovuto a fallimento terapeutico (progressione clinica o peggioramento dei parametri ematochimici), è importante cercare di instaurare un regime che comprenda almeno due nuovi farmaci. La decisione può essere guidata dal test di resistenza (vedi oltre). In un paziente in cui il cambiamento è dovuto allo sviluppo di tossicità, è ragionevole orientarsi

TABELLA 182-22 INDICAZIONI PER IL CAMBIAMENTO DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE NEI PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV[a]

Diminuzione dei livelli plasmatici di HIV-RNA minore di 1 log dopo 4 settimane dall'inizio della terapia
Aumento riproducibile e significativo (di 3 o più volte), a partire dal nadir dei livelli plasmatici di HIV-RNA, non attribuibile a infezioni intercorrenti a vaccinazioni o alla metodologia del test
Persistente declino del numero dei linfociti T CD4+
Deterioramento clinico
Effetti collaterali

[a] Come concetto generale, alla modifica della terapia deve seguire l'inizio della somministrazione di almeno due farmaci ritenuti efficaci nel singolo paziente. L'unica eccezione riguarda il cambiamento terapeutico che viene pianificato per controllare la tossicità, nel qual caso è ragionevole sostituire uno solo dei farmaci.
Fonte: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, USPHS.

verso la semplice sostituzione di uno dei farmaci. Occorre sottolineare che nel tentativo di individuare la tossicità farmacologica può essere necessario sospendere la terapia per un periodo di tempo per distinguere tra effetti da tossicità iatrogena e progressione della malattia. La tossicità farmacologica solitamente inizia a manifestare segni di regressione entro 1-2 settimane. Prima di cambiare un protocollo per inefficacia del farmaco, bisogna assicurarsi che il paziente l'abbia regolarmente assunto. Come nel caso della terapia iniziale, più semplice è il regime terapeutico, più facilmente il paziente sarà collaborante. I livelli plasmatici di HIV-RNA e la conta dei linfociti T CD4+ devono essere monitorati ogni 3 o 4 mesi durante la terapia e, ancor più frequentemente, nell'imminenza o poco dopo un cambio di strategia terapeutica.

Nel tentativo di determinare il regime terapeutico ottimale, occorre cercare di determinare la suscettibilità ai farmaci antiretrovirali attraverso la tipizzazione dei genotipi o dei fenotipi dei diversi ceppi dell'HIV. Le determinazioni genotipiche possono essere condotte attraverso il sequenziamento dei dideossinucleotidi, l'ibridizzazione con DNA o i *line probe assays*. I test fenotipici tipicamente misurano l'attività enzimatica degli enzimi virali in presenza o assenza di differenti concentrazioni dei vari farmaci e sono stati utilizzati anche per determinare il tropismo per i co-recettori. Questi test generalmente sono in grado di rilevare le quasispecie presenti con una frequenza >10%. Il ruolo preciso del test di resistenza nella gestione dei pazienti con infezione da HIV non è ancora del tutto chiarito. È generalmente raccomandato che il test di resistenza sia usato per scegliere il regime iniziale in una situazione in cui esista elevato rischio di trasmissione di virus resistenti (come negli Stati Uniti e in Europa) e nello scegliere il nuovo regime per i pazienti che vanno incontro a fallimento virologico durante la terapia. Il test di resistenza può essere particolarmente utile per distinguere i fallimenti da farmaco-resistenza del virus da quelli causati da scarsa aderenza al trattamento del paziente. A causa della rapidità con cui i virus farmaco-resistenti tornano al *wild-type*, è raccomandato che i test di resistenza nell'ambito del fallimento farmacologico vengano eseguiti mentre il paziente sta ancora assumendo il regime che non ha avuto successo. La misurazione della concentrazione plasmatica del farmaco può essere utilizzata per individualizzare il trattamento. Il quoziente inibitorio, definito come livelli minimi/IC50 del virus isolato dal paziente, viene usato da alcuni esperti per determinare l'adeguatezza della dose del farmaco del regime terapeutico in corso.

In aggiunta ai farmaci già approvati esaminati sopra, esistono numerose terapie sperimentali in corso di valutazione. Sono attualmente in studio diverse strategie terapeutiche che virtualmente interferiscono con ogni fase del ciclo replicativo del virus (Fig. 182-3). Inoltre, mano a mano che si scopre il ruolo del sistema immunitario nel controllare la replicazione virale, vengono studiate ulteriori strategie, genericamente denominate "terapie immuno-mediate", complementari alla terapia antiretrovirale. Tra i farmaci antivirali inclusi di recente in studi clinici, vi sono ulteriori analoghi nucleosidici, inibitori delle proteasi, inibitori della fusione, antagonisti di recettori e co-recettori, inibitori dell'integrasi e nuove strategie antivirali come gli acidi nucleici antisenso e gli inibitori della maturazione. Tra le terapie immuno-mediate sono in corso di valutazione l'IFNα, il trapianto di midollo, il trasferimento passivo di linfociti geneticamente modificati per resistere all'infezione dell'HIV o per amplificare l'immunità specifica, nonché l'immunoterapia attiva con ceppi di HIV inattivato e l'IL-2 e IL-7.

HIV E GLI OPERATORI SANITARI

Gli operatori sanitari, soprattutto quelli che hanno a che fare con un gran numero di pazienti HIV-infetti, hanno pochi ma ben definiti rischi di infettarsi con HIV in conseguenza delle loro attività professionali (vedi sopra "Trasmissione occupazionale dell'HIV: operatori sanitari e personale di laboratorio"). Il primo caso di trasmissione di HIV da un paziente a un operatore sanitario è stato documentato nel 1984. Alla fine del 2002, la sieroconversione a HIV in seguito a esposizione professionale è stata documentata in 106 operatori sanitari nel mondo; altre 238 possibili sieroconversioni occupazionali sono state riportate. Solo tre di questi casi sono attribuiti all'Africa sub-sahariana, dove HIV è prevalente. Pertanto, è probabile che la prevalenza globale di infezione da HIV acquisita a seguito di esposizione occupazionale sia molto più alta di quanto non venga riportato.

Negli Stati Uniti, 57 operatori sanitari hanno acquisito l'infezione da HIV per esposizione professionale; di questi 26 hanno sviluppato l'AIDS. Gli individui in cui si è verificata la sieroconversione includono 19 addetti ai laboratori (16 dei quali erano operatori di laboratori clinici), 24 infermieri, 6 medici, 2 tecnici di sala operatoria, 1 tecnico di dialisi, 1 fisioterapista della respirazione, 1 ausiliario, 1 tecnico imbalsamatore dell'obitorio e 2 inservienti. Di queste infezioni, 48 erano dovute a esposizioni percutanee (puntura/danno epidermico), 5 mucocutanee (membrane mucose e/o cute), 2 percutanee e mucocutanee assieme, mentre in 2 casi la via d'esposizione non era nota. In 50 di questi incidenti la sostanza coinvolta era il sangue, in 3 casi preparazioni di concentrati virali, in un caso fluido visibil-

mente ematico e in un altro liquido non specificato. Fino al gennaio dell'anno 2002 sono stati anche segnalati altri 138 casi da infezione da HIV o AIDS tra il personale sanitario, nei quali non vi era alcun fattore di rischio dimostrabile al di fuori dell'attività lavorativa, con un'anamnesi positiva per esposizione a sangue o fluidi corporei o a materiale di laboratorio infetto da HIV; per costoro, tuttavia, la sieroconversione dopo l'esposizione non è stata documentata. Molti studi hanno indicato come il rischio di infezione conseguente a una puntura accidentale sia stimabile intorno allo 0,3% circa, mentre dopo contaminazione delle mucose sia intorno allo 0,09%. Sebbene sembrino essere state documentate infezioni attraverso la cute non indenne, la quantificazione di tale rischio non è ancora stata precisata; sembra tuttavia essere minore rispetto all'esposizione delle mucose. Il rischio di contaminazione da liquidi o tessuti infetti non è stato quantificato, ma sembra considerevolmente inferiore all'esposizione al sangue contaminato. Uno studio sulla sieroprevalenza condotto su 3420 chirurghi ortopedici (di cui il 75% operava in zone con un tasso di infezione da HIV piuttosto alto e il 39% riferiva di essere stato esposto in almeno un'occasione a puntura con aghi da sutura infettati con sangue di pazienti HIV-positivi) non ha identificato alcun caso di possibile infezione occupazionale; questo dato suggerisce che il rischio di infezione con ago da sutura potrebbe essere significativamente più basso rispetto a quello legato a puntura con aghi forati usati per il prelievo di sangue.

La maggior parte delle sieroconversioni riscontrate negli operatori sanitari è quindi secondaria a ferite con aghi infetti. Se si considerano le circostanze in cui si verificano le ferite con aghi infetti, appare subito chiaro che la scrupolosa applicazione delle linee guida per il trattamento degli oggetti acuminati porterebbe a una diminuzione efficace di questo tipo di incidenti; per esempio, una casistica ha dimostrato che il 27% delle ferite da aghi si verifica nel momento in cui l'ago viene gettato in modo improprio nei rifiuti (in più della metà dei casi nel tentativo di riporre l'ago nella sua custodia), il 23% avviene nel tentativo di stabilire un accesso venoso permanente, il 22% durante un prelievo di sangue, il 16% nel corso di un'iniezione intramuscolare o sottocutanea e il 12% in occasione di un'infusione endovenosa.

I medici devono considerare una potenziale esposizione a HIV come un'urgenza medica per garantire in tempo una gestione postesposizione e l'eventuale somministrazione di una profilassi postesposizione antiretrovirale. Le raccomandazioni riguardo la profilassi postesposizione devono tenere conto che molte circostanze determinano il rischio di trasmissione di HIV dopo un'esposizione professionale. A questo proposito, cinque fattori sono attualmente associati a un aumento del rischio di trasmissione dell'infezione da HIV legata a motivi occupazionali: 1) profondità della ferita; 2) presenza di sangue visibile sullo strumento incriminato; 3) ferita dell'operatore sanitario provocata da strumentazione che sia stata posizionata nel paziente infetto in sede venosa o arteriosa; 4) malattia terminale nel paziente infetto dal virus dell'HIV; 5) assenza di una terapia antiretrovirale nell'operatore sanitario dopo l'esposizione. Altre considerazioni di grande rilevanza includono lo stato di gravidanza, nota o presunta, dell'operatore sanitario al momento dell'esposizione, l'allattamento al seno, la possibilità di esposizione a un virus farmaco-resistente e le tossicità dei regimi per la profilassi postesposizione. Indipendentemente dalle decisioni sulla profilassi da instaurarsi dopo l'esposizione, la ferita deve essere pulita immediatamente e trattata con un antisettico. Una volta che si sia deciso di instaurare una profilassi, l'United States Public Health Service raccomanda: 1) in caso di esposizione semplice, una combinazione di due analoghi nucleosidici, inibitori della trascrittasi inversa, per 4 settimane; 2) in caso di esposizioni ad alto rischio infettivo o in casi che si debbano ritenere "complicati", una combinazione, per 4 settimane, di due analoghi nucleosidici, inibitori della trascrittasi inversa, più un terzo farmaco. La maggior parte dei medici opta per il secondo regime in tutti i casi in cui si decida per il trattamento. Ulteriori dettagli sono disponibili nella pubblicazione "*Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis*" (CDC, 2005). Il documento enfatizza l'importanza dell'aderenza alla profilassi postesposizione quando questa sia indicata; il follow-up dei lavoratori esposti per migliorare l'aderenza alla profilassi; il monitoraggio degli eventi avversi (compresa la sieroconversione); e la consulenza di un esperto per la gestione delle esposizioni.

Negli Stati Uniti, per una consulenza riguardo il trattamento delle esposizioni professionali a HIV e ad altri patogeni acquisibili per puntura accidentale, il medico che si trova a gestire un paziente esposto può chiamare la National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline (Pepsine) all'888-HIV-4911 (888-448-4911). Questo servizio è disponibile 24 ore al giorno gratuitamente (ulteriori informazioni sono disponibili sul sito internet http://www.ucsf.edu/hivcntr). Il supporto di Pepsine può essere particolarmente utile nelle situazioni più difficili, come quando si sospettano ceppi resistenti di HIV o quando l'operatrice sanitaria è incinta.

Gli operatori sanitari possono mettere in pratica, per minimizzare i rischi di un'infezione occupazionale da HIV, le seguenti direttive emanate dai Centers for Disease Control nel luglio 1991: seguire le regole di precauzione generali; astenersi dall'assistenza diretta del paziente in caso di lesioni essudative o dermatiti ulcerate; disinfettare e sterilizzare gli oggetti riutilizzabili impiegati nelle procedure invasive. La premessa fondamentale delle precauzioni è quella che ogni campione dev'essere maneggiato come se provenisse da un soggetto infetto con un agente patogeno trasmissibile per via ematica; in questo contesto è bene ricordare che tutti i campioni devono essere posti in due buste isolanti, che si devono usare i guanti durante i prelievi e che gli schizzi di sangue devono essere immediatamente puliti con un antisettico.

Allo scopo di porre questo piccolo, ma reale, rischio degli operatori sanitari nella giusta prospettiva, è opportuno ricordare che circa 200 operatori sanitari muoiono ogni anno in conseguenza di epatite B contratta sul lavoro; l'aspetto drammatico di questi dati è che queste infezioni e i relativi decessi potrebbero diminuire drasticamente se il vaccino per l'epatite B venisse impiegato in modo più esteso. Il rischio di contrarre un'infezione da epatite B in seguito a una ferita da ago infetto è molto più alto rispetto a quello di contrarre un'infezione da HIV (vedi sopra); sono stati descritti numerosi esempi di ferite con ago contaminato da sangue di pazienti positivi sia per l'HIV che per l'epatite B in seguito alle quali è stata contratta la sola epatite B. Per questi motivi è consigliabile, data l'alta prevalenza di infezioni di epatite B nei pazienti con infezione HIV, che tutti gli operatori sanitari che abbiano contatti professionali con pazienti sieropositivi per HIV siano vaccinati per l'epatite B.

La tubercolosi è un'altra delle comuni infezioni riscontrabili nei pazienti sieropositivi per HIV che può essere trasmessa agli operatori sanitari; per questo motivo, tutti gli operatori sanitari devono conoscere il risultato del loro ultimo test della tubercolina, eseguire questo test ogni anno ed essere sottoposti a una terapia con isoniazide per 1 anno qualora il test cutaneo diventasse positivo. Inoltre, tutti i pazienti per i quali vi sia il sospetto diagnostico di tubercolosi devono essere messi in isolamento in attesa di una conferma diagnostica. Data l'emergenza di microrganismi farmaco-resistenti, inclusi i ceppi con resistenza farmacologica estesa che sono stati identificati in Africa, la tubercolosi assumerà un ruolo sempre più importante per gli operatori sanitari, specialmente per quelli che sono già stati infettati dall'HIV.

Uno dei problemi emergenti, già discusso in questo capitolo, è quello della possibile trasmissione dell'infezione da HIV dagli operatori sanitari infetti ai loro pazienti (vedi sopra). In linea teorica, le stesse precauzioni generali che vengono usate per proteggere l'operatore sanitario dal paziente con infezione da HIV sono in grado di proteggere il paziente dall'operatore sanitario infetto.

VACCINI

Partendo dal presupposto che il comportamento umano (specialmente quello sessuale) è difficilmente modificabile, una modalità fondamentale per la prevenzione e la diffusione dell'infezione da HIV rimane legata allo sviluppo di un vaccino sicuro ed efficace. Storicamente, contro le malattie infettive i vaccini hanno consentito di ottenere una immunizzazione sicura, contenuta nei costi ed efficiente, in grado di prevenire lo sviluppo della malattia, la disabilità e, infine, la morte. Per lo più i vaccini efficaci sono basati sull'assunto che l'organismo possa montare una risposta immunitaria adeguata contro il germe o il virus in questione durante l'infezione naturale, e che il vaccino mimerà la risposta naturale all'infezione. Anche con malattie gravi, come per esempio vaiolo, poliomielite, morbillo e influenza, l'organismo nella maggior parte dei casi elimina l'agente infettivo e garantisce una protezione futura contro la re-infezione. Sfortunatamente, questo non è il caso dell'infezione da HIV, poiché la risposta immunitaria naturale all'infezione da HIV non è in grado di eliminare il virus dall'organismo e sono stati riportati casi di superinfezione. Alcuni dei fattori che contribuiscono alla natura problematica dello sviluppo di un vaccino preventivo per l'HIV sono l'elevata capacità di mutare del virus, il fatto che l'infezione possa essere trasmessa da virus libero o associato alle cellule, la presumibile necessità che si sviluppi una efficiente immunità mucosale, e il fatto che è stato difficile stabilire i precisi correlati dell'immunità protettiva da HIV. Alcuni individui HIV-positivi sono pazienti con malattia stabile a lungo termine (vedi sopra) e molti altri sono stati esposti molte volte all'HIV senza rimanerne infetti; questi fatti suggeriscono che vi sono degli elementi della risposta immunitaria HIV-specifica che sono potenzialmente protettivi. Tentativi iniziali di sviluppare un vaccino con la proteina di superficie gp120, mirati a indurre nell'uomo anticorpi neutralizzanti, sono stati condotti basandosi sulla induzione di anticorpi neutralizzanti nei primati non umani. Il significato dei saggi di laboratorio non era noto al tempo, e gli

antisieri indotti non riuscivano a neutralizzare isolati primari di HIV coltivati e testati su cellule mononucleate fresche da sangue periferico. A questo riguardo, due studi di fase III sono stati condotti negli Stati Uniti e in Tailandia usando gp120 solubile e i vaccini hanno fallito nel proteggere volontari umani dall'infezione da HIV. Dovrebbe essere sottolineato che, sebbene lo scopo ideale di un vaccino sia la prevenzione dell'infezione, un vaccino che non necessariamente prevenga, ma modifichi significativamente il decorso della malattia o la sua infettività qualora un individuo non infetto diventi infetto, potrebbe avere un impatto non solo sul soggetto in questione, ma anche sulla diffusione dell'infezione nella comunità. A questo proposito, numerosi studi su scimmie con utilizzo di vaccini che inducevano una risposta immunitaria prevalentemente cellulare (linfociti T) non hanno protetto gli animali dall'infezione ma hanno ridotto l'incremento di viremia conseguente all'infezione acuta e hanno temporaneamente ridotto il set-point virale. Poiché la maggior parte delle infezioni da HIV sessualmente trasmesse avviene quando il partner che trasmette ha elevati livelli di viremia, come durante la fase acuta della malattia da HIV o durante gli stadi avanzati di malattia quando la carica virale è elevata, tale vaccino, che potrebbe limitare l'incremento iniziale della viremia nell'infezione primaria e ridurre il set-point virale, potrebbe avere dei benefici per gli individui e per i loro partner sessuali. È ormai chiaro che saranno necessari diversi anni di studi clinici per stabilire l'efficacia dei preparati che sono attualmente candidati a diventare vaccini per l'HIV.

PREVENZIONE

Informazione, counseling e modificazioni dei comportamenti a rischio sono le basi delle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV. Uno dei maggiori problemi negli Stati Uniti e in altre parti del mondo è che molte infezioni sono trasmesse da persone che non sanno di essere infette. Dell'oltre 1 milione di persone negli Stati Uniti che sono HIV-infette, si stima che circa il 25% non conosca il proprio status HIV e pertanto possa mettere a rischio gli altri con il proprio comportamento. Per questo motivo, i CDC hanno recentemente raccomandato che il test HIV entri a far parte delle cure mediche routinarie e che tutti gli individui tra i 13 e i 64 anni siano informati del test e siano testati senza la necessità di un consenso informato scritto. Gli individui possono rifiutare il test ma, se non lo fanno, il test dovrebbe essere eseguito di routine. Inoltre per identificare gli individui che potrebbero beneficiare della terapia antiretrovirale, le informazioni raccolte con tale approccio potrebbero servire come base per programmi di modificazione del comportamento sia per i soggetti infettati, che non conoscendo il loro stato possono infettare gli altri, sia per gli individui sani che hanno comportamenti ad alto rischio. Sia negli individui non infettati che in quelli già contagiati, il metodo più efficace per prevenire la diffusione dell'infezione è il "sesso sicuro". L'astinenza da ogni rapporto sessuale è il solo metodo assolutamente sicuro per prevenire la trasmissione sessuale; d'altronde, molto spesso ciò è irrealizzabile, quindi è necessario suggerire una serie di precauzioni relativamente sicure che possano diminuire notevolmente le possibilità di trasmissione dell'infezione da HIV. Se i partner sessuali di una relazione monogama vogliono essere rassicurati sul grado di sicurezza della loro relazione, entrambi dovrebbero eseguire il test per l'HIV. Se entrambi risultano negativi, è necessario spiegare che ogni deviazione dalla natura monogama della relazione da parte di uno dei due partner mette a rischio la sicurezza della coppia; pertanto il consulente deve incoraggiare le discussioni aperte tra i due partner sull'importanza dell'onestà in questo tipo di rapporti. Qualora non si conosca lo stato sierologico di nessuno dei due partner, o quando un partner è positivo sono possibili alcune alternative. L'uso del preservativo può diminuire sensibilmente la possibilità di trasmissione del virus; si dovrebbe ricordare, tuttavia, che i profilattici non sono efficaci al 100% nel prevenire la trasmissione dell'infezione da HIV, che esiste una percentuale di fallimento anticoncezionale del 10% e che la maggior parte dei fallimenti dipende dalla rottura dei preservativi o da un loro uso improprio. I preservativi in lattice sono preferibili poiché è stato osservato che il virus passa attraverso i preservativi di pelle naturale. I gel derivati del petrolio non dovrebbero mai essere utilizzati per lubrificare il preservativo perché ne aumentano la possibilità di rottura. Vi è stata una tendenza tra i maschi omosessuali a praticare la fellatio come attività a "minimo rischio" rispetto ai rapporti anali recettivi. Dovrebbe essere enfatizzato il fatto che la fellatio recettiva non deve essere considerata una pratica sessuale sicura, e sebbene l'incidenza di trasmissione tramite questa via sia considerevolmente bassa rispetto ai rapporti rettali o vaginali, sono state documentate trasmissioni di HIV in cui la fellatio recettiva sembrava essere l'unico atto sessuale praticato (vedi sopra). I microbicidi topici per uso vaginale e anale sono vivamente consigliati come mezzo per evitare l'infezione qualora vi siano dubbi sull'affidabilità del partner per quanto concerne l'uso del preservativo. Tre studi clinici in Sudafrica, Uganda e Kenya hanno dimostrato che la circoncisione maschile negli adulti comporta una riduzione del 50% circa del rischio di acquisire HIV nei soggetti circoncisi. Ovviamente questo approccio ha un considerevole potenziale come strategia preventiva dell'infezione da HIV ed è attualmente perseguito soprattutto nei Paesi in via di sviluppo come parte della prevenzione di HIV. Il bacio è considerato sicuro, anche se esiste la possibilità teorica di trasmissione del virus attraverso la saliva. La bassa concentrazione di virus nella saliva, così come la presenza nella saliva di proteine che inibiscono l'HIV, fa sì che il rischio di trasmissione attraverso il bacio sia minimo.

Il modo più efficace per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da HIV tra i tossicodipendenti è l'interruzione dell'utilizzo di droghe per via endovenosa; d'altra parte, poiché la dipendenza dalle droghe iniettabili è in sé una malattia, è molto difficile ottenere questo risultato senza avviare il paziente a un programma terapeutico di disintossicazione. Nei soggetti che non possono o non vogliono smettere e continueranno ad assumere droghe, il modo migliore per evitare la trasmissione del virus è quello di evitare lo scambio di siringhe e di altri strumenti contaminati. I fattori culturali e sociali che stanno alla base dello scambio delle siringhe (o di altri accessori) sono complessi e difficili da superare; la carenza di aghi e di siringhe spesso può costringere a condividerli e, in questo caso, gli strumenti devono essere puliti dopo l'uso con una soluzione in grado di uccidere il virus, come l'ipoclorito di sodio non diluito (candeggina domestica). Dati provenienti da numerosi studi hanno indicato che programmi che prevedono la fornitura di siringhe sterili ai tossicodipendenti in cambio di siringhe usate hanno determinato una diminuzione nella trasmissione dell'HIV senza aumentare l'uso di droghe. È importante che i tossicodipendenti siano sottoposti a test per l'HIV e sia loro offerto un servizio di consulenza per evitare la trasmissione del virus ai loro partner sessuali. La diffusione secondaria e terziaria dell'infezione attraverso rapporti eterosessuali in situazioni di un'alta incidenza di uso di droghe è notevolmente aumentata tra gli afro-americani degli Stati Uniti (vedi sopra). Sono in corso degli studi per determinare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di farmaci antiretrovirali pre- o postesposizione per la prevenzione dell'infezione da HIV.

La trasmissione dell'HIV attraverso trasfusioni di sangue o emoderivati è nettamente diminuita grazie allo screening di tutti i donatori di sangue attraverso la ricerca sia degli anticorpi contro l'HIV che dell'antigene p24 e dell'acido nucleico e all'autoesclusione dei soggetti a rischio per infezione da HIV. Inoltre, i fattori della coagulazione concentrati sono trattati con il calore, eliminando il rischio per gli emofiliaci che necessitano di tali prodotti. Le trasfusioni autologhe sono preferibili alle trasfusioni da donatore. Tuttavia, situazioni contingenti, così come l'imprevedibilità del bisogno, limita nella maggior parte dei casi questo approccio. Al momento attuale il rischio di acquisire l'infezione da HIV a causa di trasfusioni di sangue contaminato si aggira su una probabilità di circa 1 ogni 1,5 milioni di donazioni.

Il trattamento di una donna infetta da HIV con terapia antiretrovirale durante la gravidanza, e quello del neonato durante le prime settimane di vita, hanno portato a una notevole diminuzione dei casi di trasmissione materno-fetale dell'infezione. In alcuni Paesi in via di sviluppo, dove la donna gravida frequentemente si reca presso una struttura sanitaria solo durante il travaglio, la somministrazione di una terapia antiretrovirale di breve durata (e perfino la singola dose di un unico farmaco) alla madre durante il travaglio e al neonato entro 48 ore dalla nascita si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di trasmissione materno-fetale di HIV.

L'HIV può essere trasmesso attraverso il latte materno e il colostro. Evitare l'allattamento al seno può non essere praticabile nei Paesi in via di sviluppo, dove i problemi nutrizionali prevalgono sul rischio di trasmissione dell'HIV. Tuttavia si è osservato che dal 5 al 15% dei bambini nati da madri sieropositive e, fortunatamente, non infettatisi durante il parto, vengono infettati successivamente nel corso dell'allattamento. Pertanto, nei Paesi in via di sviluppo l'allattamento al seno da madre sieropositiva dovrebbe, se possibile, essere evitato. Sfortunatamente questa possibilità si verifica raramente e, considerati gli svantaggi della sospensione dell'allattamento materno in questi Paesi (vedi sopra), le autorità sanitarie continuano a raccomandarlo nonostante il rischio della trasmissione dell'infezione da HIV. La terapia antiretrovirale somministrata alle madri HIV-positive, oltre a ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale di HIV in corso di gravidanza, diminuisce la probabilità di contagio in corso di allattamento. Nei Paesi industrializzati, come gli Stati Uniti, dove il latte naturale o artificiale è facilmente disponibile, l'allattamento materno è assolutamente controindicato quando la madre è HIV-positiva.

BIBLIOGRAFIA

BAILEY RC et al: Male circumcision for HIV prevention in young men in Casuum, Kenya: A randomised controlled trial. Lancet 369:643, 2007

Benson CA et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR 53(RR-15):1, 2004. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*

Brenner BG et al: High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. J Infect Dis 195:951, 2007

Centers for Disease Control and Prevention: Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. MMWR Recomm Rep 50(RR-19):1, 2001

———: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep 54(RR-9): 1, 2005

———: HIV/AIDS Surveillance Report, 2005;17 (Revised ed), 2007. Available at *http://www.cdc.gov/hiv/*

———: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep 55(RR-14):1, 2006

———: Essential Components of a Comprehensive Strategy to Prevent Domestic HIV, 2006. Available at *http://www.cdc.gov/Hiv/resources/reports/comp_hiv_prev/index.htm*

———; Health Resources and Services Administration; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. MMWR Recomm Rep 52(RR-12):1, 2003

Centlivre M et al: In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. AIDS 21:1, 2007

Cohen MS, Pilcher CD: Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. J Infect Dis 191:1391, 2005

Collins LS et al: Multicentric Castleman's disease in HIV infection. Int J STD AIDS 17:19, 2006

Corey L: Synergistic copathogens—HIV-1 and HSV-2. N Engl J Med 356:854, 2007

Deeks SG, Walker BD: Human immunodeficiency virus controllers: Mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. Immunity 27:406, 2007

Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, October 10, 2006. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*

Dorak MT et al: Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. Lancet 363:2137, 2004

Drumright L et al: Unprotected anal intercourse and substance use among men who have sex with men with recent HIV infection. J AIDS 43:344, 2006

Este JA, Telenti A: HIV entry inhibitors. Lancet 370:81, 2007

Fauci AS: Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. Nature 384:529, 1996

———: The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. N Engl J Med 341:1046, 1999

Fellay J et al: A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. Science 317:944, 2007

Freeman GJ et al: Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1–PD-1 ligand blockade. J Exp Med 203:2223, 2006

Freiberg M et al: The association between hepatitis C infection and prevalent cardiovascular disease among HIV-infected individuals. AIDS 21:193, 2007

Geretti AM: Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naive persons. Curr Opin Infect Dis 20:22, 2007

Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J: The neuropathogenesis of AIDS. Nat Rev Immunol 5:69, 2005

Gray RH et al: Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: A randomised trial. Lancet 369:657, 2007

Greene WC, Peterlin BM: Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. Nat Med 8:673, 2002

Gutierrez F et al: Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. J AIDS 42(3):286, 2006

Hammer SM et al: Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 296:827, 2006

Han Y et al: Experimental approaches to the study of HIV-1 latency. Nat Rev Microbiol 5:95, 2007

Ho DD et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV infection. Nature 373:123, 1995

Hoffman RM, Currier JS: Management of antiretroviral treatment-related complications. Infect Clin Dis North Am 21:103, 2007

Huang L et al: Current concepts: Intensive care of patients with HIV Infection. N Engl J Med 355:173, 2006

Izzedine H, Deray G: The nephrologist in the HAART era. AIDS 21:409, 2007

Johnston MI, Fauci AS: An HIV vaccine: Evolving concepts. N Engl J Med 356:2073, 2007

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS): Report on the global AIDS epidemic, 2006

———: AIDS epidemic update, 2007

Kaplan JE et al: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 51(RR-8):1, 2002. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*

Keele BF et al: Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science 313:523, 2006

Keruly JC, Moore RD: Immune status at presentation to care did not improve among antiretroviral-naive persons from 1990 to 2006. Clin Infect Dis 45:1369, 2007

Koziel MJ, Peters MG: Current concepts: Viral hepatitis in HIV infection. N Engl J Med 356:1445, 2007

Lipman M, Breen R: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. Curr Opin Infect Dis 19:20, 2006

Lyles CM et al: Best-evidence interventions: Findings from a systematic review of HIV behavioral interventions for US populations at high risk, 2000–2004. Am J Public Health 97:133, 2007

Mangili A et al: Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: A study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. Clin Infect Dis 43:1482, 2006

May MT et al: HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis. Lancet 368:451, 2006

Mellors JW et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272:1167, 1996

Morse CG, Kovacs JA: Metabolic and skeletal complications of HIV infection: The price of success. JAMA 296:844, 2006

Pantaleo G, Fauci AS: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 362:355, 1993

Palefsky JM et al: Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. AIDS 19:1407, 2005

Palella FJ Jr et al: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV Outpatient Study. J AIDS 43(1):27, 2006

Perinatal HIV Guidelines Working Group: U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States, November 2, 2007. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*

Shelburne SA et al: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 19:399, 2005

Silvestri G et al: Understanding the benign nature of SIV infection in natural hosts. J Clin Invest 11:3148, 2007

Simon V et al: HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet 368:489, 2006

Stephens HA: HIV-1 diversity versus HLA class I polymorphism. Trends Immunol 26:41, 2005

U.S. Public Health Service: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recomm Rep 50(RR-11):1, 2001. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*

The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 355(22):2283, 2006

Volmink J et al: Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003510, 2007

Walensky RP et al: The survival benefits of AIDS treatment in the United States. J Infect Dis 194:11, 2006

Wawer MJ et al: Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. J Infect Dis 191:1403, 2005

Wei X et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 373:117, 1995

Wells CD et al: HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: The perfect storm. J Infect Dis 196(Suppl 1):S86, 2007

Zancanaro PCQ et al: Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience. J Am Acad Dermatol 54(4):581, 2006

183 Gastroenteriti virali

Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

Le gastroenteriti acute infettive sono infezioni diffuse in tutto il mondo che colpiscono individui di tutte le fasce di età. Costituiscono una delle principali cause di mortalità tra i bambini dei Paesi in via di sviluppo, causando la morte di circa 2 milioni di individui l'anno, e determinano tra il 10 e il 12% dei ricoveri pediatrici in Paesi industrializzati come gli Stati Uniti. La gastroenterite acuta può essere potenzialmente letale anche nelle persone anziane e nei soggetti con malattie croniche invalidanti. Nei giovani adulti sani le gastroenteriti acute molto raramente sono letali, ma determinano costi medici e sociali legati principalmente alla perdita di giornate lavorative.

Tra le cause eziologiche più importanti delle gastroenteriti acute infettive figurano diversi virus enterici (Tab. 183-1; Fig. 183-1). Le malattie causate da questi virus sono caratterizzate da vomito e/o diarrea a insorgenza acuta, che possono essere accompagnati da febbre, nausea, crampi addominali, anoressia e malessere. Come illustrato nella tabella 183-2, diverse caratteristiche possono aiutare a distinguere le gastroenteriti virali da quelle batteriche. Tuttavia, la diagnosi differenziale basata solo sui parametri clinici ed epidemiologici è spesso difficile e può essere necessario ricorrere a test di laboratorio per confermare la diagnosi clinica.

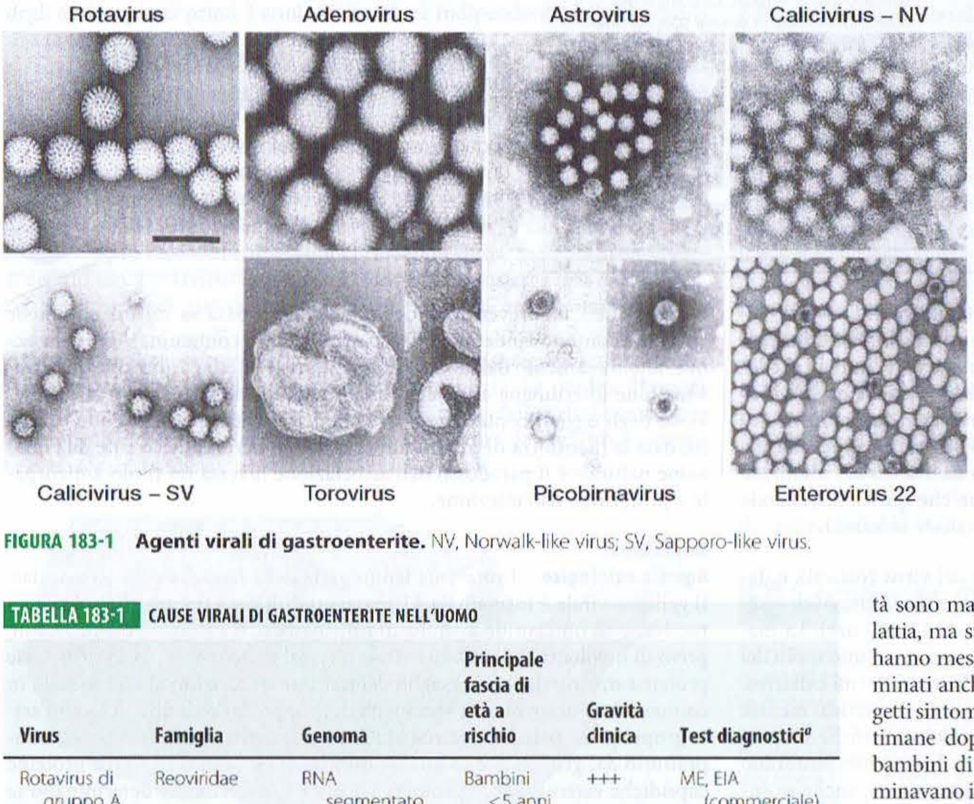


FIGURA 183-1 Agenti virali di gastroenterite. NV, Norwalk-like virus; SV, Sapporo-like virus.

TABELLA 183-1 CAUSE VIRALI DI GASTROENTERITE NELL'UOMO

Virus	Famiglia	Genoma	Principale fascia di età a rischio	Gravità clinica	Test diagnostici[a]
Rotavirus di gruppo A	Reoviridae	RNA segmentato a doppia elica	Bambini <5 anni	+++	ME, EIA (commerciale), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	RNA+ a singola elica	Tutte	++	ME, EIA, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	RNA+ a singola elica	Bambini <5 anni	+	ME, EIA, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	RNA+ a singola elica	Bambini <5 anni	+	ME, EIA, RT-PCR
Adenovirus (tipi 40 e 41)	Adenovirifdae	DNA a doppia elica	Bambini <5 anni	+/++	ME, EIA (commerciale), RT-PCR

[a] EIA, saggio immunoenzimatico; ME, microscopia elettronica; PAGE, elettroforesi su gel di poliacrilamide; RT-PCR, reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa.

CALICIVIRUS UMANI

Agenti eziologici Il virus Norwalk è il prototipo di un gruppo di virus privi di involucro, piccoli (da 27 a 40 nm), rotondeggianti e icosaedrici, con una superficie relativamente amorfa al microscopio elettronico. È difficile elaborare una classificazione di questi virus perché non sono coltivabili su cellule, non sono disponibili modelli animali e vengono eliminati con le feci in scarsa quantità e solo per pochi giorni. La clonazione e la caratterizzazione molecolare hanno dimostrato che il virione è costituito da una singola elica di RNA lunga circa 7,5 kb, legata a una singola proteina del peso molecolare di 60 KDa, con caratteristiche simili a quelle tipiche dei calicivirus. Sulla base di queste caratteristiche molecolari, questi virus sono attualmente classificati in due generi che appartengono alla famiglia dei Caliciviridae: i *norovirus* e i *sapovirus* (in passato denominati rispettivamente virus Norwalk-like e virus Sapporo-like).

Epidemiologia Le infezioni da virus Norwalk e da calicivirus umani correlati sono diffuse e tutti gli adulti hanno anticorpi contro questi virus. Gli anticorpi vengono acquisiti in età più precoce nei Paesi in via di sviluppo e questo dato avvalora la presunta trasmissione fecale-orale. Le infezioni si verificano durante tutto l'anno, anche se nei climi temperati sono più frequenti nella stagione fredda. I norovirus sono probabilmente la più frequente causa di gastroenterite lieve in tutto il mondo. Colpiscono tutte le fasce d'età, mentre i sapovirus causano gastroenterite principalmente nei bambini. I norovirus sono anche una causa di diarrea del viaggiatore e si sono registrate epidemie tra i militari impegnati in missioni all'estero. Si stanno conducendo diversi studi per definire il ruolo dei norovirus come agenti eziologici delle gastroenteriti di entità moderata o grave che richiedono una visita medica o il ricovero; tuttavia, dati provenienti da Paesi industrializzati indicano che i norovirus rappresentano il secondo agente eziologico, dopo i rotavirus, di queste forme cliniche in età infantile e il più frequente tra gli adolescenti e gli adulti. I norovirus sono altresì la causa principale delle epidemie di gastroenterite in tutto il mondo. Negli Stati Uniti più del 90% delle epidemie di gastroenterite è causato da questi virus. Le epidemie si verificano durante tutto l'anno, colpiscono individui di tutte le età e nei contesti più eterogenei.

La trasmissione avviene prevalentemente per via fecale-orale, ma i virus sono presenti anche nel vomito. Dato che anche un inoculo a bassa carica virale può determinare il contagio, la trasmissione può avvenire anche attraverso l'aerosolizzazione delle secrezioni, il contatto con oggetti contaminati e per contatto interpersonale. L'eliminazione delle particelle virali e l'infettività sono maggiormente elevate durante la fase acuta della malattia, ma studi condotti su volontari esposti al virus Norwalk hanno messo in evidenza come gli antigeni virali vengano eliminati anche da soggetti infetti asintomatici, oltre che da soggetti sintomatici prima dell'insorgenza dei sintomi e fino a 2 settimane dopo la risoluzione della malattia. In uno studio, 11 bambini di età inferiore a 2 anni su 15 infetti da norovirus eliminavano il virus a più di 2 settimane dall'esordio; questo gruppo includeva 3 bambini di età inferiore a 6 mesi che hanno eliminato il virus per 42-47 giorni o anche più a lungo.

Patogenesi La sede anatomica e i recettori cellulari per l'attacco delle particelle virali non sono ancora stati individuati. Dati sperimentali suggeriscono che alcuni carboidrati simili agli antigeni di isto-emocompatibilità, che sono presenti sull'epitelio gastroduodenale degli individui con fenotipo secretivo, possano fungere da ligandi per l'attacco del virus Norwalk. Ulteriori studi dovrebbero chiarire pienamente le interazioni tra norovirus e carboidrati, comprese le potenziali varianti ceppo-specifiche. Dopo l'infezione di volontari sono state identificate lesioni della parte prossimale del digiuno,

TABELLA 183-2 CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI DELLE GASTROENTERITI CAUSATE DA AGENTI VIRALI E BATTERICI

Caratteristica	Gastroenteriti virali	Gastroenteriti batteriche
Contesto	Incidenza simile nei Paesi industrializzati e nei Paesi in via di sviluppo	Più frequenti in caso di condizioni igienico-sanitarie carenti
Dose infettante	Bassa (10-100 particelle virali) per la maggior parte dei casi	Alta (> 10^5 particelle batteriche) per *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*; media (10^3-10^5) per *Campylobacter jejuni*; bassa (10-100) per *Shigella*
Stagionalità	Nei climi temperati, mesi invernali per la maggior parte degli agenti eziologici. Tutto l'anno nelle zone tropicali	Più comuni d'estate o nei mesi piovosi, specie nei Paesi tropicali con un importante numero di infezioni
Periodo d'incubazione	1-3 giorni per la maggior parte degli agenti; più breve per i norovirus	1-7 giorni per gli agenti comuni (*Campylobacter*, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*). Poche ore per i batteri produttori di tossine preformate (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*)
Serbatoio	Principalmente umani	A seconda della specie, possono fungere da serbatoio sia gli esseri umani (*Shigella*, *Salmonella*) che animali (*Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli*) e l'acqua (*Vibrio*)
Febbre	Comune nelle infezioni da rotavirus e norovirus; non comune con gli altri agenti	Comune nelle infezioni da agenti che causano diarrea infiammatoria (*Salmonella*, *Shigella*)
Vomito	Prominente; può essere la sola caratteristica di presentazione, specie nei bambini	Comune nelle infezioni da batteri produttori di tossine preformate; meno evidente con gli altri agenti
Diarrea	Comune; senza sangue in quasi tutti i casi	Principalmente e frequentemente ematica nelle infezioni da agenti che causano diarrea infiammatoria
Durata	1-3 giorni per norovirus e sapovirus; 2-8 giorni per altri virus	1-2 giorni per i batteri produttori di tossine; 2-8 giorni per la maggior parte degli altri
Diagnosi	Diagnosi di esclusione nella pratica clinica. Saggi immunoenzimatici sono disponibili per rotavirus e adenovirus. L'identificazione degli altri agenti è limitata ai laboratori di ricerca e di sanità pubblica	La ricerca di leucociti nelle feci è utile per la diagnosi differenziale. La coltura dei campioni di feci in terreni speciali può identificare diversi patogeni. Le tecniche molecolari sono utili strumenti epidemiologici, ma non sono utilizzati di routine nella maggior parte dei laboratori
Terapia	Terapia di supporto per mantenere un'adeguata idratazione e nutrizione. Antibiotici e agenti anti-motilità sono controindicati	La terapia di supporto con idratazione è sufficiente nella maggior parte dei pazienti. Gli antibiotici sono raccomandati per i pazienti con dissenteria causata da *Shigella* o vibrione del colera e per alcuni pazienti con colite da *Clostridium difficile*

con allargamento e troncatura dei villi, accorciamento dei microvilli, vacuolizzazione delle cellule epiteliali, iperplasia delle cripte e infiltrazione della lamina propria da parte di neutrofili polimorfonucleati e linfociti. Le lesioni persistono per almeno 4 giorni dopo la risoluzione dei sintomi e sono associate a malassorbimento di carboidrati e grassi e a diminuzione degli enzimi dell'orletto a spazzola. L'attività adenilciclasica non è modificata. Non sono state identificate lesioni istologiche dello stomaco o del colon, ma la funzione motoria gastrica è ritardata e si ritiene che questa alterazione possa contribuire alla nausea e al vomito tipici di queste infezioni.

Manifestazioni cliniche Le gastroenteriti causate dal virus Norwalk e dagli altri calicivirus umani correlati hanno un'insorgenza improvvisa e seguono un periodo di incubazione di 24 ore (range da 12 a 72 ore). La malattia in genere dura dalle 12 alle 60 ore ed è caratterizzata da uno o più dei seguenti sintomi: nausea, vomito, dolori addominali crampiformi e diarrea. Il vomito ha una prevalenza elevata tra i soggetti in età pediatrica, mentre la maggior parte degli adulti presenta diarrea. Sono comuni anche sintomi costituzionali come cefalea, febbre, brividi e mialgie. I norovirus sembrano essere associati a quadri clinici più gravi rispetto ai sapovirus, anche se entrambi danno luogo a sintomi meno gravi di quelli delle forme causate da rotavirus. Le feci sono caratteristicamente molli o acquose, senza sangue, muco o leucociti. Il numero dei leucociti nel sangue periferico si mantiene generalmente nella norma; occasionalmente si può riscontrare una leucocitosi con linfopenia relativa. L'infezione raramente è causa di morte, che può derivare da una grave disidratazione in soggetti particolarmente vulnerabili (per es., anziani con gravi patologie debilitanti).

Immunità Approssimativamente il 50% degli individui esposti al virus Norwalk si ammala e acquisisce un'immunità di breve periodo nei confronti del ceppo infettante. L'immunità al virus Norwalk sembra presentare una correlazione inversa con il titolo anticorpale: ciò significa che le persone con titoli anticorpali più elevati prima dell'infezione sono più suscettibili alla malattia. Questo suggerisce che alcuni individui abbiano una predisposizione genetica alla malattia. Dati recenti indicano che specifici fenotipi AB0, Lewis e secretivo possono influenzare la suscettibilità all'infezione da parte del virus Norwalk.

Diagnosi La clonazione e il sequenziamento del virus Norwalk e di diversi altri calicivirus umani hanno consentito lo sviluppo di saggi diagnostici basati sulla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) per la ricerca del virus nelle feci e nel vomito. Particelle *virus-like* prodotte dall'espressione di proteine virali capsidiche da parte di un baculovirus vettore in colture cellulari sono state impiegate per sviluppare un test diagnostico immunoenzimatico (*enzymatic immunoassay*, EIA) per la ricerca del virus nelle feci e per identificare la risposta sierologica a uno specifico antigene virale. Queste tecniche diagnostiche più recenti sono considerevolmente più sensibili delle precedenti metodiche quali la microscopia elettronica, l'immunomicroscopia elettronica e i metodi immunoenzimatici basati su reagenti derivati dall'uomo. Attualmente non esiste un singolo test per identificare tutti i calicivirus umani, a causa della grande eterogeneità genetica e antigenetica di questi virus. Inoltre, i test sono impegnativi e sono disponibili essenzialmente in laboratori di ricerca, sebbene siano sempre più impiegati anche da laboratori di sanità pubblica per gli esami di routine delle feci di pazienti coinvolti in focolai epidemici di gastroenterite. Sono disponibili kit commerciali EIA, ma il loro uso ottimale per identificare i casi di gastroenterite sporadici o in corso di epidemia è ancora da determinare.

T INFEZIONI DA VIRUS NORWALK E CALICIVIRUS UMANI CORRELATI

In genere non è richiesta alcuna terapia perché si tratta di una malattia a risoluzione spontanea. Se si sviluppa una grave disidratazione, è indicata la somministrazione di liquidi per via orale o endovenosa. Non è disponibile alcuna terapia specifica antivirale.

Prevenzione La prevenzione delle epidemie si basa su misure specifiche riferite al contesto epidemiologico: controllo della contaminazione delle acque, allontanamento dal lavoro di alimentaristi infetti e riduzione della trasmissione interumana attraverso una buona igiene personale e la disinfezione degli oggetti contaminati. Il ruolo dell'immunoprofilassi non è chiaro, data la mancanza di un'immunità di lungo periodo derivante dall'infezione naturale e il paradosso dell'associazione inversa tra titolo anticorpale e protezione dall'infezione.

ROTAVIRUS

Agente eziologico I rotavirus fanno parte della famiglia delle Reoviridae. Il genoma virale è formato da 11 segmenti di RNA a doppia elica che sono racchiusi da un capside a triplo strato icosaedrico del diametro di 75 nm, privo di involucro. La proteina virale 6 (*viral protein 6*, VP6), la principale proteina strutturale, è il bersaglio dei test immunoenzimatici disponibili in commercio e determina la specificità di gruppo dei rotavirus. Vi sono sette gruppi principali di rotavirus (da A a G); la malattia umana è causata soprattutto dal gruppo A e in misura minore dai gruppi B e C. Due proteine capsidiche esterne, VP7 (proteina G) e VP4 (proteina P) determinano la specificità del sierotipo, inducono la sintesi di anticorpi neutralizzanti e sono alla base della classificazione binaria dei rotavirus (tipi G e P). Il genoma segmentato dei rotavirus consente il "riassortimento" genetico (ovvero lo scambio di segmenti di genoma tra virus diversi) durante la coinfezione – proprietà che può rivestire un ruolo nell'evoluzione virale e che è stata utilizzata nello sviluppo di vaccini umani e animali basati sul "riassortimento" genetico.

Epidemiologia Quasi tutti i bambini vengono infettati dai rotavirus tra i 3 e i 5 anni di età. Le infezioni neonatali sono frequenti, ma sono spesso asintomatiche o lievi, presumibilmente per effetto della protezione degli anticorpi materni o dell'allattamento al seno. La prima infezione dopo i 3 mesi di età ha maggiori possibilità di

essere sintomatica e l'incidenza della malattia ha un picco fra i 4 e i 23 mesi di età. Le reinfezioni sono frequenti, ma la gravità della malattia diminuisce a ogni recidiva di infezione. Pertanto, infezioni gravi da rotavirus sono relativame infrequenti nei bambini più grandi e negli adulti. Comunque, i rotavirus possono causare malattia nei genitori e in coloro che si prendono cura dei bambini con diarrea da rotavirus, nei soggetti immunocompromessi, nei viaggiatori e negli individui anziani; inoltre, devono essere presi in considerazione nella diagnosi differenziale delle gastroenteriti degli adulti.

Nei climi temperati le malattie da rotavirus si osservano soprattutto nell'autunno inoltrato e nei mesi invernali. Negli Stati Uniti l'epidemia annuale da rotavirus inizia in autunno negli stati sudoccidentali (da ottobre a dicembre) e procede lungo il continente raggiungendo il picco epidemico negli stati nordorientali da marzo a maggio (Fig. 183-2). Le ragioni di questa distribuzione non sono chiare. Nelle zone tropicali la malattia da rotavirus si osserva durante tutto l'anno, con picchi stagionali meno pronunciati.

La gastroenterite da rotavirus è più frequentemente associata a disidratazione rispetto alla gastroenterite causata da altri patogeni. Pertanto la percentuale di casi di gastroenterite attribuibile ai rotavirus aumenta con la gravità della malattia, passando da una mediana dell'8% dei casi in comunità, al 18% dei casi in pazienti domiciliari e al 40% dei casi in pazienti ospedalizzati. Si stima che ogni anno le infezioni da rotavirus causino la morte di 500 000 bambini in tutto il mondo.

Durante le epidemie di diarrea da rotavirus, il virus è eliminato in grande quantità con le feci (da 10^7 a 10^{12} per grammo). L'eliminazione virale identificabile mediante EIA di solito cessa nel giro di una settimana, ma può persistere per più di 30 giorni nei soggetti imunocompromessi. L'eliminazione virale può essere accertata, per periodi molto più lunghi, utilizzando test molecolari maggiormente sensibili come la PCR. Il virus è trasmesso soprattutto attraverso la via fecale-orale. La disseminazione attraverso le secrezioni respiratorie o il contatto interpersonale, o la contaminazione di superfici ambientali, sono state postulate per spiegare la rapida acquisizione degli anticorpi nei primi 3 anni di vita, che è indipendente dalle condizioni sanitarie.

Almeno 10 differenti sierotipi G di rotavirus di gruppo A sono stati identificati nell'uomo, ma solo 5 tipi (da G1 a G4 e G9) sono frequenti. Anche se sono stati individuati ceppi di rotavirus umani che possiedono un alto grado di omologia genetica con ceppi animali, la trasmissione dall'animale all'uomo sembra infrequente.

I rotavirus di gruppo B sono stati associati a diverse grandi epidemie di gastroenterite grave tra gli adulti in Cina sin dal 1982 e sono recentemente stati identificati in India, ma non in altre parti del mondo. I rotavirus di gruppo C sono stati associati a una piccola percentuale di casi di gastroenterite pediatrica in molte aree geografiche.

Patogenesi I rotavirus infettano e in definitiva distruggono gli enterociti maturi dell'epitelio villoso del digiuno prossimale. La perdita di epitelio villoso assorbente, associata alla proliferazione delle cellule secretorie delle cripte, determina diarrea secretoria. Gli enzimi dell'orletto a spazzola caratteristici delle cellule differenziate sono ridotti e questa alterazione porta all'accumulo di disaccaridi non metabolizzati con conseguente diarrea osmotica. Studi nei topi indicano che una proteina non strutturale dei rotavirus, la proteina NSP4, agisce come enterotossina e contribuisce alla diarrea secretoria alterando la funzione e la permeabilità delle cellule epiteliali. Inoltre i rotavirus possono determinare secrezione di liquidi attraverso l'attivazione del sistema nervoso enterico della parete intestinale. Dati recenti indicano che antigenemia e viremia di rotavirus sono comuni nei bambini con un'infezione acuta da rotavirus, malgrado i livelli sierici di antigene e RNA siano sostanzialmente più bassi di quelli presenti nelle feci.

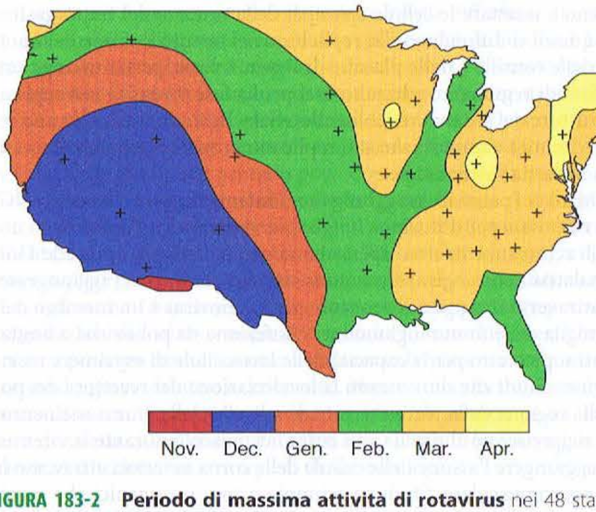


FIGURA 183-2 Periodo di massima attività di rotavirus nei 48 stati contigui: Stati Uniti, luglio 1991-giugno 1997. I dati sono raccolti da circa 90 laboratori statunitensi. (*Da:* TJ Torok et al., Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System Collaborating Laboratories. *Pediatr Infect Dis J* 16:941, 1997; con modifiche, riproduzione autorizzata.)

Manifestazioni cliniche Lo spettro clinico dell'infezione da rotavirus varia da un'infezione subclinica fino a una gastroenterite severa che porta allo sviluppo di grave disidratazione pericolosa per la sopravvivenza. Dopo un periodo di incubazione di 1-3 giorni, la malattia ha un'insorgenza acuta, con vomito che frequentemente precede la comparsa di diarrea. Fino a un terzo dei pazienti presenta febbre elevata, superiore a 39 °C. Le feci sono caratteristicamente molli e acquose e solo raramente contengono eritrociti o leucociti. I sintomi gastrointestinali generalmente si risolvono in 3-7 giorni.

In bambini con infezione da rotavirus sono stati rilevati sintomi neurologici e respiratori, ma l'associazione causale non è mai stata provata. L'infezione da rotavirus è stata associata anche a una grande varietà di altre sindromi cliniche (come la morte improvvisa infantile, enterocoliti necrotizzanti, intussuscezione, malattia di Kawasaki e diabete mellito di tipo 1), ma non è stata mai confermata una relazione causale con nessuna di queste sindromi.

I rotavirus non sembrano rappresentare un patogeno opportunista importante nei bambini con infezione da HIV. Nei bambini gravemente imunocompromessi i rotavirus possono causare diarrea protratta con prolungata eliminazione virale e, in rari casi, un'infezione sistemica disseminata. I soggetti imunodepressi a causa del trapianto di midollo osseo sono a rischio elevato di infezioni da rotavirus gravi e persino fatali.

Immunità La protezione contro i rotavirus è correlata alla presenza di IgA secretorie virus-specifiche nell'intestino e, in una certa misura, anche nel siero. Poiché la produzione di IgA secretorie a livello della superficie intestinale è di breve durata, la protezione completa contro la malattia è solo temporanea. Comunque, ogni infezione e susseguente reinfezione conferiscono progressivamente una maggiore immunità; pertanto, le malattie gravi sono più frequenti tra i bambini più piccoli in seguito alla prima o alla seconda infezione. Si attribuisce una certa importanza alla memoria immunologica nell'attenuazione della gravità della malattia in fase di reinfezione.

Diagnosi Le malattie causate dai rotavirus sono difficili da distinguere clinicamente da quelle dovute ad altri virus enterici. Dato che grandi quantità di virus sono eliminate nelle feci, la diagnosi può essere confermata da un'ampia varietà di metodiche immunoenzimatiche e da tecniche volte a identificare l'RNA virale, come l'elettroforesi su gel, l'ibridazione con sonde molecolari o la PCR.

T INFEZIONI DA ROTAVIRUS

Le gastroenteriti da rotavirus possono condurre a una grave disidratazione. Per questo il trattamento appropriato deve essere iniziato precocemente. La terapia reidratante orale standard è efficace nella maggior parte dei bambini che possono assumere liquidi per bocca, ma la reidratazione per via endovenosa può rendersi necessaria per i pazienti con grave disidratazione o che non possono assumere i liquidi per via orale a causa del vomito frequente. Il ruolo terapeutico dei probiotici, del salicilato di bismuto, degli inibitori delle encefalinasi e della nitazoxanide è stato valutato in studi clinici, ma non è stato ancora chiaramente definito. Gli antibiotici e gli inibitori della motilità intestinale dovrebbero essere evitati. Nei bambini imunocompromessi con malattia da rotavirus cronica sintomatica, immunoglobuline o colostro somministrati per via orale possono risolvere i sintomi, ma la scelta dell'agente e delle dosi da impiegare non è stata ben definita e l'impiego di questi mezzi terapeutici rimane empirico.

Prevenzione Sono stati compiuti importanti sforzi per sviluppare un vaccino per i rotavirus dopo che è apparso chiaro – data la sovrapponibilità dei dati di incidenza tra Paesi industrializzati e quelli in via di sviluppo – che i miglioramenti delle condizioni igieniche e sanitarie non sarebbero stati in grado di ridurre l'incidenza della malattia. Il primo vaccino anti-rota-

virus commercializzato negli Stati Uniti nel 1998 è stato ritirato dal mercato dopo un anno poiché il suo uso è stato associato a intussuscezione e grave ostruzione intestinale.

Nel 2006 sono stati resi noti i promettenti risultati relativi a sicurezza ed efficacia di due nuovi vaccini anti-rotavirus, provenienti da ampi studi clinici condotti in Nord America, Europa e Sud America. All'inizio del 2006, l'uso di uno di questi vaccini, una preparazione multivalente bovino-umana basata su rotavirus ricombinanti, è stato raccomandato per la vaccinazione routinaria di tutti i bambini negli Stati Uniti. Il secondo vaccino, basato su un singolo ceppo di rotavirus umano attenuato, non è commercializzato negli Stati Uniti ma è stato introdotto in programmi vaccinali di molti Paesi dell'America Latina e dell'Europa.

Considerazioni globali Il rotavirus è un virus ubiquitario che infetta all'incirca tutti i bambini nel mondo al di sotto dei 5 anni di età. In ogni caso, se si raffronta la malattia da rotavirus dei Paesi industrializzati con quella dei Paesi in via di sviluppo, quest'ultima si manifesta a un'età inferiore, ha un andamento meno stagionale, assume più frequentemente la forma grave (anche mortale) ed è più spesso causata da ceppi di rotavirus meno comuni. La differente epidemiologia della malattia da rotavirus e la maggiore prevalenza nei Paesi in via di sviluppo di coinfezioni con altri patogeni enterici, di comorbilità e di malnutrizione, possono ridurre l'efficacia del vaccino da rotavirus. Pertanto, prima di raccomandare un uso globale del vaccino, è di primaria importanza valutare l'efficacia del vaccino anti-rotavirus nei Paesi a risorse limitate dell'Africa e dell'Asia. Sono in corso studi clinici in queste aree.

ALTRE CAUSE VIRALI DI GASTROENTERITE

Adenovirus enterici con DNA a doppia elica, del diametro di 70-80 nm, con sierotipo 40 e 41 e che appartengono al sottogruppo F causano dal 2 al 12% di tutti gli episodi di diarrea nei bambini piccoli. Diversamente dagli adenovirus respiratori, la loro coltura è complessa, ma si possono identificare mediante saggi immunoenzimatici.

Gli *astrovirus* sono virus del diametro di 28-30 nm con una caratteristica struttura icosaedrica, che contengono un RNA positivo a singola elica. Ne sono stati identificati almeno 7 sierotipi, tra i quali il più comune è il sierotipo 1. Gli astrovirus sono patogeni soprattutto in età pediatrica e causano dal 2 al 10% circa dei casi di gastroenterite lieve o grave nei bambini. La disponibilità di un semplice test immunoenzimatico per identificare il virus nel campione fecale e di metodiche molecolari per confermare e caratterizzare i ceppi virali consentirà una migliore comprensione del ruolo eziologico di questi virus.

I *torovirus* sono virus a RNA del diametro di 100-140 nm, dotati di involucro, e sono una causa nota di gastroenteriti nei cavalli (virus di Berna) e nel bestiame (virus Breda). Il loro ruolo come causa di gastroenterite nell'uomo è ancora poco chiaro, ma uno studio canadese ha dimostrato un'associazione tra escrezione di torovirus nelle feci e gastroenteriti nosocomiali ed enterocolite necrotizzante neonatale. Questi dati devono comunque ancora trovare conferma in altri studi.

I *picobirnavirus* sono piccoli virus con RNA a doppia elica, bisegmentati, che causano gastroenterite in diverse specie animali. Il loro ruolo come causa di gastroenterite nell'uomo resta da stabilire, ma diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra i picobirnavirus e la gastroenterite in pazienti adulti con infezione da HIV.

Molti altri virus (per es., enterovirus, reovirus, pestivirus e parvovirus B) sono stati identificati nelle feci di pazienti con diarrea, ma il loro ruolo eziologico nelle gastroenteriti non è stato provato. La diarrea è stata anche segnalata come manifestazione di infezione da due virus recentemente identificati che causano principalmente malattia respiratoria severa: il coronavirus associato a malattia respiratoria severa (*severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus* [SARS-CoV]) e il virus dell'influenza A/H5N1.

BIBLIOGRAFIA

Huang P et al: Norovirus and histo-blood group antigens: Demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. J Virol 79:6714, 2005

Ko G et al: Noroviruses as a cause of traveler's diarrhea among students from the United States visiting Mexico. J Clin Microbiol 43:6126, 2005

Leung WK et al: Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome–associated coronavirus infection. Gastroenterology 125:1011, 2003

Lodha A et al: Human torovirus: A new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr 94:1085, 2005

Murata T et al: Prolonged norovirus shedding in infants <or=6 months of age with gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 26:46, 2007

Ray P et al: Quantitative evaluation of rotaviral antigenemia in children with acute rotaviral diarrhea. J Infect Dis 194:588, 2006

Rossignol JF et al: Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: Randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 368:124, 2006

Ruiz-Palacios G et al: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 354:11, 2006

Tran TH et al: Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 350:1179, 2004

Vesikari T et al: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 354:23, 2006

184 Enterovirus e reovirus

Jeffrey I. Cohen

ENTEROVIRUS

CLASSIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE

Gli enterovirus sono così definiti per la loro capacità di moltiplicarsi nel tratto gastrointestinale. Nonostante il nome, questi virus non sono una causa rilevante di gastroenterite. Gli enterovirus comprendono 65 sierotipi umani: 3 sierotipi di poliovirus, 23 sierotipi di coxsackievirus A, 6 sierotipi di coxsackievirus B, 29 sierotipi di echovirus e gli enterovirus dal 68 a 71. Gli enterovirus 73-102 sono stati recentemente identificati negli esseri umani mediante tecniche molecolari, ma le loro caratteristiche cliniche non sono state descritte. Uno studio di sorveglianza degli enterovirus condotto negli Stati Uniti dai Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) nel biennio 2000-2001 ha rilevato che due enterovirus – gli echovirus 9 e 30 – rappresentano più del 59% di tutti gli enterovirus isolati.

Gli enterovirus umani sono costituiti da un genoma di RNA a singolo filamento circondato da un capside che comprende quattro proteine virali. Questi virus non hanno un envelope lipidico e sono stabili in ambienti acidi compreso lo stomaco. Sono resistenti all'inattivazione con i comuni disinfettanti (per es., alcol, detergenti) e possono persistere per giorni a temperatura ambiente.

PATOGENESI E IMMUNITÀ

Molte delle conoscenze sulla patogenesi degli enterovirus derivano da studi sull'infezione da poliovirus. Si ritiene che i poliovirus, introdotti per via orale, vadano a infettare le cellule epiteliali della mucosa del tratto gastroenterico e quindi si diffondano e si replichino nel tessuto linfoide della sottomucosa delle tonsille e delle placche di Peyer. I virus, pertanto, raggiungono i linfonodi regionali, realizzano una prima fase viremica e si replicano nelle strutture del sistema reticoloendoteliale. In alcuni casi si ha una seconda fase viremica e quindi i virus si replicano in vari tessuti, talvolta causando una malattia sintomatica.

Non è chiaro se i poliovirus raggiungano il sistema nervoso centrale (SNC) durante la viremia o per diffusione lungo i nervi periferici. Poiché negli uomini e negli scimpanzè infettati sperimentalmente la viremia precede l'inizio della malattia neurologica, era stato ipotizzato che i virus raggiungessero il SNC attraverso il sangue. Il recettore per i poliovirus è un membro della superfamiglia delle immunoglobuline. L'infezione da poliovirus è limitata ai primati soprattutto per la capacità delle loro cellule di esprimere recettori per i virus. Studi che dimostrano la localizzazione del recettore dei poliovirus nella regione della placca terminale a livello della giunzione neuromuscolare suggeriscono che se il virus entra nel muscolo durante la viremia, potrebbe raggiungere l'assone delle cellule delle corna anteriori attraverso la giunzione neuromuscolare. Studi su scimmie o topi transgenici che esprimono il recettore dei poliovirus dimostrano che, dopo iniezione intramuscolare, i virus non raggiungono il midollo spinale se il nervo sciatico è reciso. Tutti questi dati suggeriscono che i poliovirus possono diffondersi direttamente dal muscolo, per via nervosa, al SNC. Fungono da recettori virali: la molecola di adesione intercellulare 1 (*intercellular adhesion moleco-*

le, ICAM-1) per i coxsackievirus A13, A18 e A21; CAR per i coxsackievirus B; l'integrina VLA-2 per gli echovirus di tipo 1 e di tipo 8; CD55 per gli enterovirus 70 e per alcuni sierotipi dei coxsackievirus A e B e degli echovirus.

I poliovirus possono essere isolati dal sangue da 3 a 5 giorni dopo l'infezione, prima che si sviluppino gli anticorpi neutralizzanti. Mentre nei siti secondari la replicazione virale comincia a rallentare una settimana dopo l'infezione, nel tratto gastroenterico essa continua. I poliovirus vengono eliminati dall'orofaringe per più di 3 settimane dopo l'infezione e dal tratto gastroenterico per più di 12 settimane; i pazienti immunodeficienti possono eliminare il virus fino a 20 anni. Durante la replicazione nel tratto gastrointestinale i poliovirus attenuati orali, entro pochi giorni, possono mutare e tornare a fenotipi più neurovirulenti. Il significato clinico di questo incremento della neurovirulenza non è noto.

L'immunità umorale e secretoria nel tratto gastrointestinale è importante per il controllo delle infezioni da enterovirus. Questi virus inducono la sintesi di immunoglobuline specifiche di tipo IgM (che normalmente persistono per meno di 6 mesi) e immunoglobuline specifiche IgG che persistono per tutta la vita. La proteina del capside VP1 è il bersaglio principale degli anticorpi neutralizzanti che, generalmente, conferiscono protezione per tutta la vita nei confronti delle successive malattie causate dallo stesso sierotipo, ma non prevengono l'infezione o la diffusione del virus. Gli enterovirus stimolano anche un'immunità cellulare, ma non è ancora certa la sua importanza nel limitare l'infezione. Pazienti con compromissione dell'immunità cellulare raramente sviluppano gravi patologie quando sono infettati con enterovirus; viceversa, le gravi infezioni da enterovirus in pazienti con agammaglobulinemia sottolineano l'importanza dell'immunità umorale nel controllo di tali infezioni. Infezioni disseminate da enterovirus si sono verificate in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali. Gli anticorpi della classe IgA sono utili nel determinare la riduzione della replicazione dei poliovirus e la loro diffusione dal tratto gastroenterico. Il latte materno contiene IgA specifiche per gli enterovirus e può esercitare un'azione protettiva nei confronti dell'infezione.

EPIDEMIOLOGIA

Gli enterovirus sono diffusi in tutto il mondo; più del 90% delle infezioni da poliovirus e più del 50% di quelle da altri enterovirus sono subcliniche. I sintomi, quando si manifestano, sono di solito aspecifici e si associano a febbre; solo una minoranza di infezioni è associata a sindromi cliniche specifiche. Il periodo di incubazione per la maggior parte delle infezioni da enterovirus varia da 2 a 14 giorni, ma normalmente è inferiore a una settimana.

Le infezioni da enterovirus sono più comuni nelle aree socioeconomiche più svantaggiate, soprattutto in condizioni di sovrafollamento e in aree tropicali dove le condizioni igieniche sono deficitarie. L'infezione è più comune tra i neonati e i bambini più piccoli; le forme più gravi di malattia si manifestano più spesso durante i primi giorni di vita, nei bambini più grandi e negli adulti. Nelle aree in via di sviluppo i bambini si infettano in età precoce e l'infezione da poliovirus si associa meno frequentemente alla paralisi; viceversa, nei Paesi con livello igienico-sanitario più elevato i bambini più grandi e gli adulti, più probabilmente sieronegativi, quando acquisiscono l'infezione sviluppano più spesso la forma paralitica. L'acquisizione di anticorpi materni riduce il rischio di infezioni sintomatiche nel neonato; i bambini piccoli sono più frequentemente i responsabili della diffusione di enterovirus e rappresentano solitamente i casi indice nelle epidemie familiari. Le infezioni da enterovirus, nei climi temperati, si manifestano più spesso in primavera e in autunno; nei tropici non è evidente alcuna prevalenza stagionale.

La maggior parte degli enterovirus è trasmessa per via oro-fecale, attraverso dita o oggetti inanimati contaminati da materiale fecale. I pazienti sono più contagiosi poco prima o poco dopo l'inizio della malattia sintomatica, quando il virus è presente nelle feci e nel faringe. L'infezione può essere trasmessa anche tramite alimenti o acqua contaminati dal virus. Alcuni enterovirus (così come l'enterovirus 70, che causa la congiuntivite acuta emorragica) possono essere trasmessi mediante diretta inoculazione dalle dita agli occhi. La trasmissione per via aerea è importante per alcuni virus responsabili di malattie respiratorie, come i coxsackievirus A21. Gli enterovirus possono essere trasmessi attraverso la placenta dalla madre al feto, causando gravi malattie nel neonato. Non è stata documentata la trasmissione di enterovirus attraverso le trasfusioni di sangue né attraverso punture di insetti. Sono invece state descritte infezioni nosocomiali da coxsackievirus ed echovirus nei reparti di neonatologia.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Infezione da poliovirus

La maggior parte delle infezioni da poliovirus è asintomatica. Dopo un periodo di incubazione variabile da 3 a 6 giorni, circa il 5% dei pazienti presenta sintomi minori (poliomielite abortiva) quali febbre, malessere, faringodinia, anoressia, mialgie e cefalea, che di solito regrediscono in 3 giorni. Circa l'1% dei pazienti manifesta una meningite asettica (poliomielite non paralitica). L'esame del liquor mostra una pleiocitosi linfocitica, una glicorrachia normale e una proteinorrachia normale o lievemente aumentata; inizialmente, nel liquido cefalorachidiano possono essere presenti leucociti polimorfonucleati. In alcuni pazienti, specialmente bambini, l'esordio della meningite asettica può essere preceduto da malessere e febbre.

POLIOMIELITE PARALITICA Il quadro di presentazione meno comune è la malattia paralitica nella quale, ai segni della meningite asettica, dopo uno o più giorni segue la comparsa di dolore al dorso, al collo, ai muscoli e di rapido o graduale deficit motorio. In alcuni casi la malattia ha un decorso bifasico, in cui il quadro della meningite asettica è seguito prima da un'apparente guarigione e successivamente (1 o 2 giorni più tardi) dalla ricomparsa della febbre e dalla paralisi; questa forma è più comune nei bambini che negli adulti. Il deficit motorio è generalmente asimmetrico, prossimale più che distale, e può interessare le gambe (più comunemente), le braccia o i muscoli addominali, toracici o bulbari. La paralisi compare durante la fase febbrile della malattia e normalmente non progredisce dopo la defervescenza. Può anche comparire ritenzione urinaria. Obiettivamente sono presenti deficit di forza, fascicolazioni, decremento del tono muscolare e riduzione o assenza di riflessi nelle aree interessate. Una transitoria iperreflessia talvolta precede la perdita dei riflessi. Frequentemente i pazienti riferiscono sintomi sensitivi, ma l'esame della sensibilità è di solito normale. La paralisi bulbare è responsabile di disfagia, difficoltà nella regolazione delle secrezioni o disfonia. Possono comparire insufficienza respiratoria dovuta ad aspirazione, interessamento dei centri respiratori midollari o paralisi del nervo frenico o dei nervi intercostali; inoltre, un grave coinvolgimento midollare può portare a un collasso circolatorio. La maggior parte dei pazienti con paralisi recupera alcune funzioni dopo settimane o mesi dall'infezione; circa i due terzi dei pazienti hanno sequele neurologiche permanenti.

La malattia paralitica è più comune negli individui più anziani, nelle donne in gravidanza o nei soggetti che svolgono esercizi fisici pesanti o sono sottoposti a traumatismi nel momento della comparsa dei sintomi neurologici. La tonsillectomia predispone alla poliomielite con interessamento bulbare e le iniezioni intramuscolari incrementano il rischio della paralisi nell'arto o negli arti interessati.

POLIOMIELITE ASSOCIATA A VACCINO Fino a pochi anni fa, negli Stati Uniti si registrano casi di poliomielite dovuta al vaccino vivo di poliovirus. Il rischio di sviluppare poliomielite dopo la vaccinazione orale è stimato in un caso ogni 2,5 milioni di dosi. Il rischio è circa 2000 volte più alto nei soggetti immunodeficienti, soprattutto in quelli con ipo- o agammaglobulinemia. Prima del 1997, una media di 8 casi di poliomielite associata a vaccino, nei soggetti vaccinati o nei loro contatti, si verificava negli Stati Uniti ogni anno. Con il cambiamento delle raccomandazioni e il passaggio prima a un regime sequenziale con vaccino contenente poliovirus inattivato (*inactivated poliovirus vaccine*, IPV) e vaccino con poliovirus orale (*oral poliovirus vaccine*, OPV) nel 1997, e quindi a un regime con il solo IPV nel 2000, il numero di casi di malattia da poliovirus associata a vaccino è diminuito. Dal 1997 al 1999, sono stati registrati 6 casi negli Stati Uniti; nessun caso è stato più riportato dal 1999.

SINDROME POSTPOLIO La *sindrome postpolio* si presenta con una nuova comparsa di sintomi quali astenia, faticabilità, fascicolazioni e dolore con un'atrofia aggiuntiva che coinvolge i gruppi muscolari interessati durante la malattia paralitica iniziale di 20 o 40 anni prima. La sindrome è più comune nelle donne e a distanza di tempo crescente dalla malattia iniziale. L'inizio è solitamente insidioso e il deficit di forza si estende occasionalmente a muscoli non interessati durante la malattia iniziale. La prognosi è generalmente buona; la progressione verso ulteriori deficit è lenta, con periodi di stazionarietà che variano da 1 a 10 anni. Si ritiene che la sindrome postpolio sia dovuta a progressiva disfunzione e perdita dei motoneuroni che compensavano inizialmente i neuroni persi durante l'infezione originale, piuttosto che a un'infezione persistente o riattivata da poliovirus.

Altri enterovirus

Ogni anno, negli Stati Uniti, si stima che si verifichino 5-10 milioni di casi di malattia sintomatica da enterovirus diversi dai polivirus. Gli enterovirus sono i principali responsabili di meningiti asettiche e di malattie febbrili non specifiche dei neonati. Alcuni sierotipi causano più probabilmente specifiche sindromi cliniche (Tab. 184-1), ma tra queste esistono delle sovrapposizioni. Nel biennio 2002-2004, l'85% delle infezioni da enterovirus è stato causato soltanto da 9 sierotipi umani. Gli echovirus 9 e 30 sono responsabili del 60% delle infezioni da enterovirus accertate.

MALATTIA FEBBRILE NON SPECIFICA (INFLUENZA ESTIVA) La più comune manifestazione clinica delle infezioni da enterovirus è una malattia febbrile non

TABELLA 184-1 MANIFESTAZIONI ASSOCIATE COMUNEMENTE AD ALCUNI SIEROTIPI DI ENTEROVIRUS

	Sierotipo(i) del virus indicato	
Manifestazioni	**Coxsackievirus**	**Echovirus (E) ed enterovirus (Ent)**
Congiuntivite acuta emorragica	A24	E70
Meningite asettica	A2, 4, 7, 9, 10; B1-5	E4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 30, 33; Ent70, 71
Encefalite	A9; B1-5	E3, 4, 6, 9, 11, 25, 30; Ent71
Esantema	A4, 5, 9, 10, 16; B1, 3-5	E4-7, 9, 11, 16-19, 25, 30; Ent71
Malattia generalizzata dei neonati	B1-5	E4-6, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Malattia mano-piede-bocca	A5, 7, 9, 10, 16; B1, 2, 5	Ent71
Herpangina	A1-10, 16, 22; B1-5	E6, 9, 11, 16, 17, 22, 25; Ent71
Miocarditi, pericarditi	A4, 9, 16; B1-5	E6, 9, 11, 22
Paralisi	A4, 7, 9; B1-5	E2, 4, 6, 9, 11, 30; Ent70, 71
Pleurodinia	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1-6	E1-3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 24, 25, 30
Polmonite	A9, 16; B1-5	E6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; Ent68, 71

specifica. Dopo un periodo di incubazione variabile da 3 a 6 giorni, i pazienti presentano febbre, malessere e cefalea a esordio acuto. Alcuni casi sono occasionalmente associati a sintomi delle vie respiratorie superiori e altri a nausea e vomito. I sintomi spesso persistono per 3-4 giorni e generalmente si risolvono in una settimana. Mentre le infezioni da altri virus respiratori si verificano più spesso dal tardo autunno all'inizio della primavera, la malattia febbrile da enterovirus si verifica in estate e all'inizio dell'autunno.

MALATTIA GENERALIZZATA DEL NEONATO La maggior parte delle infezioni gravi da enterovirus nei lattanti si verifica nella prima settimana di vita, sebbene forme gravi possano presentarsi fino a 3 mesi di età. I neonati spesso presentano una malattia che simula una setticemia batterica con febbre, irritabilità e letargia. I dati di laboratorio mostrano una leucocitosi con deviazione a sinistra della formula, trombocitopenia, elevati valori delle prove di funzionalità epatica e pleiocitosi liquorale. La malattia può essere complicata da miocardite e ipotensione, epatite fulminante e coagulazione intravascolare disseminata, meningite e meningoencefalite, oppure polmonite. Può essere difficile differenziare le infezioni neonatali da enterovirus dalle setticemie batteriche, sebbene un indizio diagnostico possa essere costituito da una storia di recente malattia simil-virale nella madre.

MENINGITE ASETTICA ED ENCEFALITE Gli enterovirus sono la causa di oltre il 90% dei casi di meningiti asettiche nei bambini e nei giovani adulti nelle quali può essere identificato un agente eziologico. La meningite asettica, tipicamente, si presenta nei pazienti con un esordio acuto caratterizzato da febbre, brividi, cefalea, fotofobia e dolore durante i movimenti oculari; possono essere presenti anche nausea e vomito. Obiettivamente si osserva meningismo senza segni neurologici; possono esservi sonnolenza o irritabilità. In alcuni casi può essere riferito un episodio febbrile, che dopo una remissione temporanea si ripresenta alcuni giorni più tardi accompagnato da segni meningei. All'infezione da enterovirus possono essere attribuite altre manifestazioni sistemiche come diarrea, mialgie, esantema fugace, pleurodinia, miocardite e herpangina. L'esame del liquor evidenzia sempre una pleiocitosi; inizialmente possono essere presenti o possono prevalere leucociti polimorfonucleati, sollevando dubbi su possibili altre cause, batteriche o comunque non virali, della meningite. La diagnosi differenziale rispetto alle meningiti batteriche parzialmente trattate può essere particolarmente difficile. È utile considerare che nelle meningiti da enterovirus il numero delle cellule nel liquor si modifica verso una predominanza linfocitaria entro 24 ore dall'esordio e che il numero totale delle cellule generalmente non supera le 1000 cellule/μl. Altre caratteristiche del liquor sono una normale glicorrachia e una protidorrachia normale o solo lievemente aumentata ($\leq$100 mg/ml). Sia gli enterovirus che il virus parotitico possono causare quadri clinici simili di meningite; un basso livello di glucosio nel liquor è suggestivo di parotite, mentre una normale glicorrachia e una transitoria pleiocitosi da polimorfonucleati sono suggestive di infezione da enterovirus. Nei climi temperati la meningite da enterovirus è più frequente in estate e autunno, mentre le meningiti virali da altra eziologia (per es., da virus della parotite) sono più comuni in inverno e primavera. I sintomi, normalmente, si risolvono in una settimana, sebbene le alterazioni liquorali possano persistere per alcune settimane. La meningite da enterovirus è spesso più grave nell'adulto rispetto al bambino. Sequele neurologiche sono rare e la maggior parte dei casi ha una prognosi eccellente.

L'encefalite da enterovirus è molto meno frequente della meningite asettica da enterovirus. Casi di meningite da enterovirus, caratterizzati da notevole infiammazione, possono occasionalmente essere complicati da forme lievi di encefalite riconoscibili sulla base di una progressiva letargia, disorientamento e talvolta da crisi convulsive. Più raramente, può manifestarsi una grave encefalite primaria. Si stima che il 10-20% dei casi di encefalite virale sia dovuto a enterovirus. I pazienti immunocompetenti hanno generalmente una buona prognosi.

Pazienti con ipo- o agammaglobulinemia o con immunodeficienza combinata grave possono sviluppare una meningite o un'encefalite cronica. In circa la metà di questi pazienti è presente una sindrome simile alla dermatomiosite, con edema periferico, eruzione cutanea fugace e miosite; può svilupparsi anche un'epatite cronica. I pazienti possono sviluppare una malattia neurologica mentre sono sottoposti a terapia sostitutiva con gammaglobuline. Gli echovirus sono i più comuni patogeni osservati in tali situazioni (soprattutto l'echovirus 11).

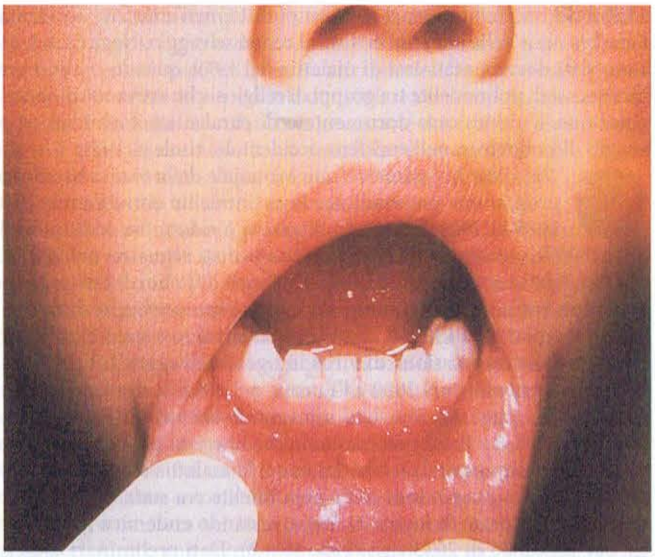
Una malattia paralitica dovuta a enterovirus diversi dai poliovirus si osserva sporadicamente ed è generalmente meno grave della poliomielite. La maggior parte dei casi è dovuta a enterovirus 70 o 71 o ai coxsackievirus A7 o A9. All'infezione da enterovirus è associata anche la sindrome di Guillain-Barré. Studi precedenti avevano ipotizzato un legame tra gli enterovirus e la sindrome da affaticamento cronico, ma tale associazione non è stata confermata dalla maggior parte degli studi più recenti.

PLEURODINIA EPIDEMICA (MALATTIA DI BORNHOLM) I pazienti con pleurodinia presentano febbre a esordio acuto e dolore pleurico trafittivo al torace o dolore ai quadranti superiori dell'addome. Il dolore toracico è più comune negli adulti e il dolore addominale è più comune nei bambini. Il dolore, di tipo parossistico, lancinante, dura dai 15 ai 30 minuti e si associa a sudorazione profusa e tachipnea. I picchi febbrili compaiono entro un'ora dall'inizio dei parossismi dolorosi e decrescono quando si risolve il dolore. I muscoli interessati sono dolorabili alla palpazione e possono essere percepiti sfregamenti pleurici. Il numero dei globuli bianchi e la radiografia del torace sono di solito normali. La maggior parte dei casi è dovuta a coxsackievirus B e si verifica durante episodi epidemici. I sintomi regrediscono in pochi giorni e le recidive sono rare. La terapia consiste nella somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei o in applicazioni di calore sui muscoli interessati.

MIOCARDITE E PERICARDITE Si stima che gli enterovirus siano responsabili di più di un terzo dei casi di miocardite acuta. I virus coxsackie B e il loro RNA sono stati individuati nel liquido pericardico e nel tessuto miocardico in alcuni casi di miocardite e pericardite acuta. La maggior parte delle miocarditi e pericarditi si verifica nei neonati, negli adolescenti e nei giovani adulti; più dei due terzi dei pazienti sono maschi. I pazienti spesso presentano un'infezione delle prime vie respiratorie, seguita da febbre, dolore toracico, dispnea, aritmie e occasionalmente insufficienza cardiaca. In metà dei casi sono presenti sfregamenti pericardici e l'elettrocardiogramma mostra sopraslivellamento del tratto ST o anomalie del tratto ST e dell'onda T; i livelli sierici degli enzimi cardiaci sono spesso elevati. I neonati, comunemente, hanno una malattia grave, mentre la maggior parte dei bambini più grandi e gli adulti guariscono completamente. Più del 10% dei casi progredisce verso una miocardiopatia dilatativa cronica. Un possibile esito della malattia è la pericardite costrittiva cronica.

ESANTEMI Nei bambini l'infezione da enterovirus è la causa principale degli esantemi osservati in estate e in autunno. Sebbene gli esantemi siano stati associati a numerosi enterovirus, alcuni tipi di virus sono stati correlati a specifiche sindromi. Gli echovirus 9 e 16 sono stati spesso ritenuti responsabili di esantema e febbre. Le eruzioni cutanee possono essere a elementi separati (rash rubeoliforme) o confluenti (rash morbilliforme), iniziando al volto e diffondendosi al tronco e agli arti. L'echovirus 9 è la causa più frequente di eruzione fugace rubeoliforme, e si differenzia dall'esantema della rosolia per l'assenza della linfoadenopatia e per la prevalenza estiva della sua comparsa. L'esantema roseoliforme compare dopo la defervescenza, con macule e papule sul viso e sul tronco. L'esantema di Boston, causato dall'echovirus 16, è un'eruzione fugace roseoliforme che spesso colpisce più membri di una famiglia. Sono state descritte numerose altre eruzioni, incluso l'eritema multiforme e vescicolare, l'esantema orticarioide, petecchiale o purpurico. Può essere presente un enantema con lesioni simili alle macchie di Köplik presenti nel morbillo.

MALATTIA MANO-PIEDE-BOCCA Il periodo di incubazione della malattia è di 4-6 giorni, al termine dei quali i pazienti con malattia mano-piede-bocca



A

B

C

FIGURA 184-1 ***A.*** Vescicole dolenti ed erosioni nella bocca di un paziente con malattia mani-piedi-bocca. ***B.*** Lesioni del palato molle da herpangina dovuta a coxsackievirus. ***C.*** Congiuntivite acuta emorragica dovuta a enterovirus 71. (*Le immagini B. e C. sono riprodotte con autorizzazione da:* Redbook 2006: Committee on Infectious Diseases, 27ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.)

presentano febbre, anoressia e malessere; queste manifestazioni sono seguite dalla comparsa di faringodinia e di vescicole (Fig. 184-1*A*) sulla mucosa della bocca e, spesso, della lingua, quindi dalla comparsa di fragili lesioni vescicolari sul dorso delle mani, talvolta con interessamento delle palme. Le vescicole possono formare bolle e andare incontro rapidamente a ulcerazione. Circa un terzo dei pazienti presenta anche lesioni sul palato, sull'ugola o sui pilastri tonsillari e un terzo un esantema fugace sui piedi (incluse le piante) o sui glutei. La malattia è estremamente contagiosa, con una percentuale di trasmissione vicina al 100% tra i bambini. Le lesioni, generalmente, guariscono in una settimana. La maggior parte dei casi è dovuta al coxsackievirus A16 o all'enterovirus 71.

A Taiwan, nel 1998, si è verificata un'epidemia di infezione da enterovirus 71 che ha provocato migliaia di casi di malattia mano-piede-bocca o herpangina. Gravi complicanze sono state l'interessamento del SNC, la miocardite e l'emorragia polmonare. Circa il 90% dei deceduti erano bambini di età inferiore a 5 anni; questi decessi erano causati da edema o emorragia polmonare. L'interessamento del SNC comprendeva meningite asettica, paralisi flaccida (simile alla poliomielite) o romboencefalite con mioclono e tremore o atassia. L'età media dei pazienti con complicanze neurologiche era di 2,5 anni e la risonanza magnetica nei casi di encefalite ha documentato lesioni a carico del tronco cerebrale. Il follow-up dei bambini dopo 6 mesi ha evidenziato disfagia persistente, paralisi dei nervi cranici, ipoventilazione, atrofia e ipostenia degli arti.

HERPANGINA Generalmente causata da coxsackievirus A, è caratterizzata da febbre a esordio acuto, faringodinia, disfagia e lesioni papulovescicolari bianco-grigiastre su base eritematosa che vanno incontro a ulcerazione (Fig. 184-1*B*). Le lesioni possono persistere per settimane; sono presenti sul palato molle, sui pilastri anteriori delle tonsille e sull'ugola e sono concentrate nella parte posteriore della bocca. A differenza della stomatite erpetica, l'herpangina da enterovirus non è associata a gengivite. La faringite acuta linfonodulare da coxsackievirus A10 si caratterizza per la comparsa di noduli bianchi o gialli, circondati da eritema, localizzati nella parte posteriore dell'orofaringe. Le lesioni non vanno incontro a ulcerazione.

CONGIUNTIVITE ACUTA EMORRAGICA Nei pazienti affetti da congiuntivite acuta emorragica compare bruscamente intenso dolore oculare, associato a visione offuscata, fotofobia e secrezione acquosa oculare. L'esame mette in evidenza edema, chemosi ed emorragia sottocongiuntivale; spesso si riscontrano una cheratite punctata e follicoli congiuntivali (Fig. 184-1*C*). Frequentemente si associa un'adenopatia retroauricolare. Gli enterovirus 70 e i coxsackievirus A24 sono stati associati a epidemie e a trasmissione nosocomiale dell'infezione. Nel 20% dei casi compaiono sintomi sistemici, comprendenti cefalea e febbre; la guarigione si completa generalmente in 10 giorni. L'esordio improvviso e la breve durata della malattia aiutano a differenziare la congiuntivite acuta emorragica da altre infezioni oculari, come quelle legate a infezione da adenovirus e *Chlamydia*. Nel corso di epidemie, ad alcuni casi di congiuntivite acuta emorragica da enterovirus 70 sono state associate forme paralitiche.

ALTRE MANIFESTAZIONI Gli enterovirus sono una causa rara di polmonite nell'infanzia e di raffreddore. Il coxsackievirus B è stato isolato dal pancreas, prelevato in sede di autopsia, di alcuni bambini affetti da diabete mellito di tipo 1; tuttavia, la maggior parte dei tentativi di isolare il virus non ha avuto successo. Altre malattie associate alle infezioni da enterovirus sono: parotite, bronchiti, bronchioliti, croup, linfocitosi infettiva, polimiositi, artriti acute e nefriti acute.

DIAGNOSI

Il metodo più comune per la diagnosi di infezione è l'isolamento degli enterovirus su colture cellulari. Benché le colture da feci, da secrezioni nasofaringee o faringee di pazienti con malattie da enterovirus siano spesso positive, l'isolamento dei virus da questi campioni non prova che essi siano direttamente associati con la malattia, poiché queste sedi sono frequentemente colonizzate per settimane in pazienti con infezioni subcliniche. È più probabile che l'isolamento del virus dalla faringe sia associato alla malattia, rispetto all'isolamento dalle feci, poiché il virus è rilasciato dal faringe per un più breve periodo di tempo. Le colture da liquido cefalorachidiano, siero, liquidi dalle cavità o tessuti sono più frequentemente negative e un risultato positivo è indicativo di malattia da enterovirus. In alcuni casi il virus può essere isolato solo dal sangue o solo dal liquor; è importante, quindi, ottenere colture da più sedi. Le colture hanno maggiore possibilità di risultare positive nel periodo iniziale dell'infezione piuttosto che nelle fasi avanzate. La maggior parte degli enterovirus umani può essere individuata entro una settimana dall'inoculazione su colture cellulari; queste ultime possono risultare negative a causa della presenza di anticorpi neutralizzanti,

per mancanza di suscettibilità delle cellule impiegate o, ancora, per inappropriata preparazione del campione. I coxsackievirus A possono richiedere l'inoculazione in linee cellulari speciali o in topi lattanti.

Tranne poche eccezioni, l'identificazione del sierotipo di un enterovirus ha scarsa utilità clinica ed è utile principalmente per studi epidemiologici; è importante identificare gli enterovirus responsabili di gravi infezioni durante le epidemie e differenziare i ceppi vaccinali di poliovirus da altri enterovirus isolati dalla faringe e dalle feci. In tutti i pazienti con sospetta poliomielite dovrebbero essere prelevati campioni dalle feci e dalla faringe per l'esame colturale, così come campioni di siero nella fase acuta e nella fase di convalescenza. In assenza di una coltura positiva dal liquor, a conferma di una diagnosi di poliomielite molto spesso viene utilizzata la positività di un campione di feci ottenuto entro le prime 2 settimane dall'inizio dei sintomi. Se si sospetta un'infezione da poliovirus, devono essere prelevati quanto prima due o più tamponi fecali e faringei, a distanza di almeno un giorno l'uno dall'altro per la ricerca colturale di enterovirus. Se viene isolato un poliovirus, il campione deve essere inviato ai CDC per identificare il virus come ceppo selvaggio o virus vaccinale.

La reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) è stata utilizzata per amplificare acidi nucleici virali da liquor, siero, urine, tamponi faringei e tessuti. La PCR permette l'individuazione della maggior parte (più del 92%) dei sierotipi umani con una singola coppia di primer. La PCR sul liquor, con i controlli opportuni, è molto sensibile (≥95%), specifica (>80%) ed è più rapida della coltura. La PCR su siero è ugualmente molto sensibile e specifica nella diagnosi di malattia disseminata. La PCR del liquido cefalorachidiano più difficilmente risulta positiva qualora i pazienti si presentino a più di tre giorni dall'insorgenza della meningite: in questi casi, bisognerebbe valutare l'opportunità di eseguire la PCR su campioni fecali, sebbene il test sia meno specifico della PCR sul liquor. Anche la PCR su siero è altamente sensibile e specifica nella diagnosi di malattia disseminata. La PCR può essere particolarmente utile per la diagnosi e il follow-up della malattia da enterovirus nei pazienti con immunodeficienza trattati con immunoglobuline, le cui colture virali possono essere negative. La rilevazione degli antigeni e il riconoscimento di sequenze di enterovirus mediante ibridizzazione nei tessuti umani con specifiche sonde rappresentano ulteriori tecniche di diagnosi, generalmente meno sensibili rispetto alla PCR.

La diagnosi sierologica delle infezioni da enterovirus è limitata dal gran numero di sierotipi e dalla mancanza di un antigene comune. In rari casi, per confermare il risultato di una coltura può essere utile dimostrare una sieroconversione, ma generalmente i test sierologici sono limitati agli studi epidemiologici. Il siero dovrebbe essere raccolto e congelato subito dopo l'inizio della malattia e ancora dopo circa 4 settimane. La misurazione del titolo neutralizzante rappresenta il metodo più accurato per la determinazione degli anticorpi; meno sensibile è di solito la misurazione del titolo con fissazione del complemento. Il titolo di anticorpi IgM virus-specifici è elevato sia nell'infezione acuta che nell'infezione cronica.

T INFEZIONI DA ENTEROVIRUS

La maggior parte delle infezioni da enterovirus non è grave e guarisce spontaneamente; tuttavia, nei pazienti affetti da malattie cardiache, epatiche o del SNC, possono essere necessari trattamenti intensivi di supporto. In pazienti con ipo- o agammaglobulinemia affetti da meningoencefalite cronica da enterovirus e dermatomiosite è stata effettuata con apparente successo la somministrazione endovenosa, intratecale o intraventricolare di immunoglobuline. La malattia può stabilizzarsi o guarire durante la terapia; in altri casi la malattia peggiora inesorabilmente nonostante la terapia. La somministrazione endovenosa di immunoglobuline con titoli elevati di anticorpi contro il virus infettante è stata coronata da successo in alcuni casi di infezione neonatale con pericolo di vita; i neonati con tali infezioni potevano non avere acquisito anticorpi materni. In uno studio su neonati con infezioni da enterovirus, la somministrazione di immunoglobuline contenenti un titolo molto elevato di anticorpi contro il virus infettante ha ridotto la percentuale della viremia; a ciò, tuttavia, non hanno fatto seguito sostanziali benefici clinici. Il livello degli anticorpi anti-enterovirus varia con il tipo di preparazione di immunoglobuline. Il pleconaril è stato utilizzato per un certo periodo per uso compassionevole nei pazienti con infezioni gravi da enterovirus, ma questo farmaco non è più disponibile con questa indicazione. I glucocorticoidi sono controindicati.

Un idoneo lavaggio delle mani e l'uso di sopracamici e guanti sono misure importanti per limitare la trasmissione nosocomiale degli enterovirus durante le epidemie. Le precauzioni enteriche sono indicate per 7 giorni dopo l'inizio delle infezioni da enterovirus.

PREVENZIONE ED ERADICAZIONE DEI POLIOVIRUS

(Vedi anche Cap. 116) Dopo un picco di 57879 casi di poliomielite verificatisi negli Stati Uniti nel 1952, l'introduzione del vaccino inattivato nel 1955 e del vaccino orale nel 1961 ha portato, nell'emisfero occidentale, all'eradicazione della malattia dovuta al ceppo selvaggio. Negli Stati Uniti non sono stati documentati casi di malattia dal 1979, quando si sono verificati alcuni casi di poliomielite tra gruppi di religiosi che avevano rifiutato la vaccinazione. L'ultimo caso documentato di paralisi attribuibile al ceppo selvaggio di poliovirus, nell'emisfero occidentale, risale al 1991.

Nel 1988, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha adottato un programma per eradicare la poliomielite entro l'anno 2000. Dal 1988 al 2001 il numero di casi si è ridotto su scala mondiale di oltre il 99%, con meno di 1000 casi confermati segnalati nel 2001. Tuttavia, nel 2002 si sono verificati circa 1900 casi di polio, di cui circa 1500 segnalati in India. A livello mondiale il poliovirus selvaggio di tipo 2 non è stato più isolato dal 1999. Il continente americano è stato certificato come indenne dalla trasmissione di virus indigeno selvaggio di tipo 2 nel 1994, il Pacifico Orientale nel 2000 e l'Europa nel 2002. Il numero totale di casi mondiali ha raggiunto il livello minimo di 498 nel 2001. Tuttavia, tra il 2002 e il 2005, 21 Paesi precedentemente liberi da poliomielite hanno registrato casi importati da 6 nazioni in cui la malattia era endemica. Alla fine del 2005, la trasmissione della poliomielite era stata ridotta o arrestata nella maggior parte di questi 21 Paesi, restando endemica in solo 4 nazioni, per un totale di 2033 casi (Tab. 184-2). Dati preliminari indicano un totale di 1959 casi nel 2006, con il 90% dei casi in Nigeria e India. La poliomielite è una fonte di preoccupazione per i viaggiatori non vaccinati o parzialmente protetti diretti in queste zone. Epidemie di poliomielite in Europa e nel Nord America sono state causate da casi importati dal subcontinente indiano. Ovviamente, l'eradicazione globale della poliomielite è necessaria per eliminare il rischio di importazione del ceppo selvaggio del virus. Le epidemie potrebbero essere state favorite da una percentuale subottimale di vaccinazione, da sacche isolate di bambini non vaccinati, da servizi sanitari insufficienti e sovraffollati, da condizioni di impropria conservazione del vaccino e da un ridotto livello di risposta verso uno dei sierotipi del vaccino stesso. Anche se la campagna di eradicazione globale ha considerevolmente ridotto il numero di casi di poliomielite, è stato messo in dubbio che l'eradicazione possa essere un obiettivo realistico, visto l'elevato numero di casi asintomatici e l'instabilità politica nei Paesi in via di sviluppo.

Di recente si sono verificate epidemie di poliomielite dovute alla circolazione di poliovirus correlati a vaccino. In Egitto, nel periodo 1988-93, si sono verificati 30 casi di poliomielite derivata da vaccino; 21 casi nella Repubblica Dominicana e ad Haiti nel 2000-2001 e meno di 5 casi ciascuno in Filippine (2001), Madagascar (2002) e Cina (2004). Questi virus derivati dall'OPV sono retromutati a un fenotipo neurovirulento dopo un periodo di circolazione silente (probabilmente per più di due anni). L'epidemia di Hispaniola si è interrotta rapidamente dopo una vaccinazione intensiva con OPV. Nel 2005, un caso di poliomielite derivata da vaccino si è verificata in una donna statunitense non vaccinata al ritorno da un viaggio in America Centrale e Meridionale. Nello stesso anno è stato identificato nel Minnesota un bambino non vaccinato immunocompromesso che diffondeva il virus; ulteriori ricerche hanno identificato altri tre bambini nella stessa comunità che diffondevano il virus. Tutti e 4 i bambini erano asintomatici. Queste epidemie sottolineano la necessità di mantenere un'alta copertura vaccinale e una continua sorveglianza sui virus circolanti.

L'IPV è utilizzato nella maggior parte dei Paesi industrializzati e l'OPV nella maggioranza dei Paesi in via di sviluppo, compresi quelli in cui la polio è ancora endemica o lo era fino a pochi anni fa. Nei bambini che vivono nei Paesi in via di sviluppo, dopo numerose dosi di OPV, il tasso di sie-

TABELLA 184-2 CASI DI POLIOMIELITE CONFERMATI IN LABORATORIO NEL 2006

Paese	Tipo di trasmissione	Numero di casi
Nigeria	Endemica	1123[a]
India	Endemica	676
Pakistan	Endemica	40
Afghanistan	Endemica	31
Somalia	Importata	35
Altri[b]	Importata	93
Altri[c]	Derivata da vaccino	2
Totale		2000

[a] Di questi casi 1 era derivato da vaccino.
[b] Casi importati: Namibia 19; Bangladesh 18; Etiopia 17; Congo 13; Nigeria 11; Nepal 5; Angola 2; Camerun 2; Kenya 2; Indonesia 2; Chad 1; Yemen 1.
[c] Casi derivati da vaccino: Myanmar 1; Cambogia 1.
Fonte: Organizzazione Mondiale della Sanità.

ropositività per alcuni sierotipi di poliovirus risultava ancora subottimale; una o più dosi supplementari di IPV possono incrementare il tasso di sieropositività per questi sottotipi. Mentre altri vaccini (vivi o attenuati) possono essere somministrati per via intramuscolare contemporaneamente all'OPV, le iniezioni intramuscolari non necessarie dovrebbero essere evitate durante il primo mese dopo la vaccinazione, a causa del rischio di una paralisi associata al vaccino. A partire dal 1988 è disponibile negli Stati Uniti un vaccino antipolio inattivato a elevata potenza.

L'OPV e l'IPV inducono la produzione di anticorpi che persistono per almeno 5 anni; entrambi inducono anticorpi sia di tipo IgG che IgA. I soggetti vaccinati con OPV, rispetto a quelli vaccinati con IPV, producono meno virus e sviluppano meno frequentemente reinfezioni con il virus selvaggio dopo esposizione ai poliovirus. Sebbene l'IPV sia sicuro ed efficace, l'OPV offre alcuni vantaggi quali la facilità di somministrazione, il basso costo e l'induzione di un'immunità intestinale che porta a una riduzione del rischio di trasmissione comunitaria del virus selvaggio. A fronte del programma in atto per l'eradicazione globale della poliomielite (con una riduzione dei casi importati) e della frequente segnalazione di casi di poliomielite associati alla vaccinazione, un regime con il solo IPV è stato raccomandato nel 2000 per la vaccinazione anti-polio dei bambini negli Stati Uniti, con somministrazione del vaccino a 2 mesi, 4 mesi, tra i 6 e i 18 mesi e dai 4 ai 6 anni. Il rischio di poliomielite associata al vaccino dovrebbe essere valutato prima di somministrare l'OPV. Le raccomandazioni per la vaccinazione degli adulti sono elencate nella tabella 184-3.

Vi è preoccupazione riguardo l'interruzione delle strategie vaccinali nel caso si raggiunga l'obiettivo dell'eliminazione della diffusione endemica di poliovirus. Alla base di questa preoccupazione vi è l'osservazione che il poliovirus viene eliminato per anni da alcuni individui immunocompromessi, che il poliovirus derivato dal vaccino può circolare e causare malattia e che il poliovirus selvatico è presente in molti laboratori. Una verifica nazionale è stata avviata nell'ottobre 2002 per incoraggiare i laboratori a smaltire tutte le riserve non necessarie di poliovirus selvaggio e per individuare i laboratori che conservano poliovirus selvaggio o campioni che potrebbero contenere il virus.

REOVIRUS

I reovirus sono virus a doppio filamento di RNA comprendenti tre sierotipi. Studi sierologici dimostrano che la maggior parte delle persone è stata infettata da reovirus durante l'infanzia. È probabile che la maggior parte delle infezioni sia asintomatica o responsabile di malattie molto lievi. Un'epidemia da reovirus in bambini è stata caratterizzata da lievi sintomi delle alte vie respiratorie. I reovirus sono considerati una rara causa di gastroenteriti lievi nei neonati e nei bambini. L'ipotesi di un'associazione tra il reovirus tipo 3 e l'epatite idiopatica del neonato e l'atresia biliare extraepatica è basata sull'alta prevalenza di anticorpi contro il reovirus riscontrata in alcuni di questi pazienti e sull'identificazione, in alcuni studi mediante PCR, dell'RNA virale nei tessuti epatobiliari.

TABELLA 184-3 RACCOMANDAZIONI PER LA VACCINAZIONE ANTIPOLIOMIELITICA DEGLI ADULTI

1. La maggior parte degli adulti negli Stati Uniti è stata vaccinata durante l'infanzia e ha un basso rischio di esposizione al virus selvaggio negli Stati Uniti. La vaccinazione è raccomandata per i soggetti con un rischio di esposizione più alto rispetto alla popolazione generale, compresi:
   a. viaggiatori che si recano in aree dove il virus della poliomielite può essere epidemico o endemico;
   b. membri di comunità o gruppi di popolazione con malattie causate dal virus selvaggio della poliomielite;
   c. operatori di laboratorio che manipolano campioni che possono contenere il virus selvaggio;
   d. operatori sanitari che lavorano a stretto contatto con pazienti che possono eliminare il poliovirus selvaggio
2. Per gli adulti che necessitano di essere vaccinati sono raccomandate tre dosi di IPV. La seconda dose dev'essere somministrata 1-2 mesi dopo la prima; la terza dose va somministrata dai 6 ai 12 mesi dopo la seconda
3. Gli adulti che presentano un aumento del rischio di esposizione al poliovirus selvatico e che hanno in precedenza completato l'immunizzazione primaria devono ricevere una dose singola di IPV. Gli adulti che non hanno completato il ciclo vaccinale primario devono ricevere le vaccinazioni mancanti somministrando IPV.

Nota: IPV, vaccino antipoliovirus inattivato.
Fonte: Pickering LK, ed. Redbook 2000: *Committee on Infectious Diseases*; 27ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics; con modifiche, riproduzione autorizzata.

BIBLIOGRAFIA

ALEXANDER LN et al: Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. JAMA 292:1696, 2004

ARITA I et al: Is polio eradication realistic? Science 312:852, 2006

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Enterovirus surveillance—United States, 2002–2004. MMWR 55:153, 2006

———: Resurgence of wild poliovirus type 1 transmission and consequences of importation—21 countries, 2002–2005. MMWR 55:145, 2006

CHANG L-Y et al: Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. JAMA 291:222, 2004

JUBELT B, AAGRE JC: Characteristics and management of postpolio syndrome. JAMA 284:412, 2000

KEW O et al: Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol 59:587, 2005

KUPILA L et al: Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. Clin Infect Dis 40:982, 2005

MACLENNAN C et al: Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunocompromised man. Lancet 363:1509, 2004

PEREZ-VELEZ CM et al: Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: A diagnostic challenge. Clin Infect Dis 45:950, 2007

THOMPSON KM, TEBBENS RJ: Eradication versus control for poliomyelitis: An economic analysis. Lancet 369:1363, 2007

185 Morbillo

Anne Gershon

DEFINIZIONE

Il morbillo è una malattia esantematica respiratoria, acuta, altamente contagiosa, con una presentazione clinica caratteristica e un enantema patognomonico: le macchie di Köplik, un'eruzione sulla mucosa orale (Fig. 185-1).

Negli Stati Uniti e nel resto del mondo, fin dal 1963 è disponibile un efficace vaccino vivo attenuato; in molti Paesi sviluppati dove il vaccino è largamente utilizzato, il morbillo è ora una malattia infrequente. Tuttavia, esso continua a presentarsi sporadicamente in piccole epidemie negli Stati Uniti; epidemie maggiori, nei Paesi in via di sviluppo, rendono questa malattia una persistente causa di morbilità e mortalità nell'infanzia.

Nel 2000 il morbillo è stata la quinta causa più comune di mortalità infantile nel mondo, con 777 000 morti stimate. L'incidenza globale del morbillo nel 2004 è mostrata nella figura 185-2.

AGENTE EZIOLOGICO

Il virus del morbillo è l'unico membro del genere *Morbillivirus* che infetta gli esseri umani. Parte della famiglia dei Paramyxoviridae è correlata a virus che causano infezioni simili negli altri mammiferi: cimurro, peste bovina, morbillo animale e *peste des petits ruminants*. Esiste solo un tipo antigenico. I virioni (sfere pleomorfiche con un diametro di 100-250 nm) sono costituiti da sei proteine. Il capside interno è composto da RNA e tre proteine. L'involucro esterno è composto da una matrice proteica che lega delle piccole glicoproteine di superficie, dette peplomeri, di cui una è una emoagglutinina (H) e l'altra una proteina fusogena (F). Il sequenziamento del genoma a singolo filamento rende possibile distinguere il virus vaccinico da quello selvaggio. La variabilità genetica del virus selvaggio (23 genotipi identificati) permette l'identificazione di ceppi endemici in una determinata area geografica in cui si sono verificati casi di morbillo. I recettori cellulari del virus del morbillo sono le molecole CD46 e CD150, espresse su molte cellule umane.

EPIDEMIOLOGIA

Il morbillo ha una distribuzione ubiquitaria; l'uomo è il solo ospite naturale, sebbene altri primati possano essere sperimentalmente infettati. Durante l'era pre-vaccinale, negli Stati Uniti, le epidemie di morbillo si verificavano ogni 2-5 anni. Durante tali epidemie si riscontravano in un anno approssimativamente mezzo milione di casi di morbillo; il 99% degli adulti ha evidenza sierologica di una precedente infezione. Una volta resosi disponibile il vaccino vivo attenuato, il numero dei casi notificati ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) è crollato, con un minimo di

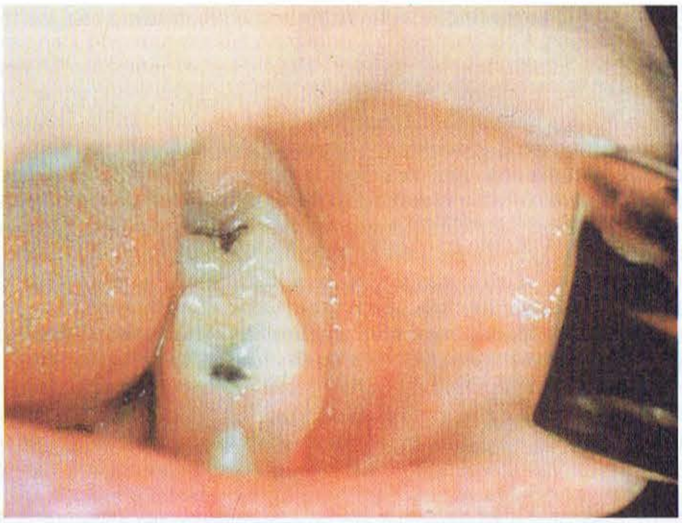


FIGURA 185-1 Macchie di Köplik. Sono lesioni bianche o bluastre con alone eritematoso della mucosa orale che compaiono di solito nei primi 2 giorni di malattia e possono sovrapporsi brevemente alla fase esantematica. La presenza dell'alone eritematoso differenzia le macchie di Köplik dalle macchie di Fordyce (ghiandole sebacee ectopiche), che possono essere presenti nel cavo orale di individui sani. (*Da:* Centers for Disease Control and Prevention. Foto scelta dal Dr. Kenneth Kaye.)

1497 casi nel 1983. Nel 1990, dopo un'impennata con più di 27 000 casi (con 89 morti), la malattia è stata ancora una volta posta sotto controllo, in parte mediante la somministrazione routinaria di due dosi di vaccino. Le principali ragioni della ricomparsa del morbillo includevano: la mancata vaccinazione dei bambini più piccoli, specialmente nelle aree urbane degradate; l'inefficacia della vaccinazione primaria (tasso circa 5%); e (raramente) la scomparsa dell'immunità.

Tra il 1993 e il 1996, negli Stati Uniti sono stati riportati meno di 1000 casi annui; nel 1995 i casi segnalati sono stati 309, 116 nel 2001 e solo 37 nel 2004. Studi molecolari hanno documentato l'interruzione della trasmissione di morbillo autoctono nel 1993. La maggior parte dei casi, infatti, è risultata da importazione internazionale del virus da immigrati o da cittadini americani di ritorno da viaggi all'estero. I tassi di mortalità sono più alti tra i bambini sotto i 2 anni di età e tra gli adulti. I soggetti con diminuita immunità cellulo-mediata sono particolarmente a rischio per forme gravi o spesso fatali di morbillo. La letalità associata al morbillo negli Stati Uniti è circa dello 0,3%; nei Paesi in via di sviluppo, spesso supera l'1% e talvolta raggiunge il 10% a causa della malnutrizione e dell'immunodeficienza associata e dell'infezione da HIV.

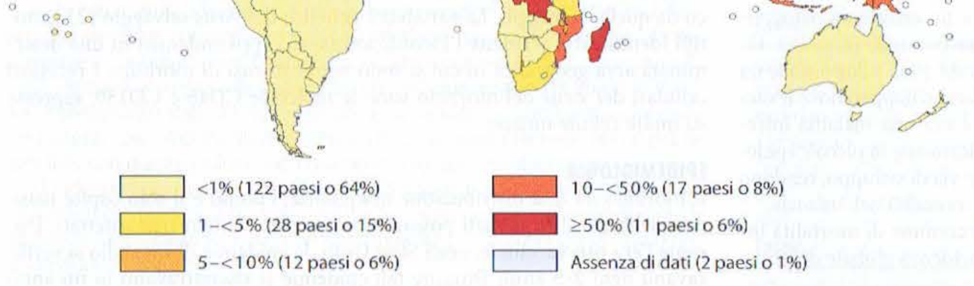


FIGURA 185-2 Tassi di incidenza globale di notifica di morbillo per 100 000 abitanti, 2004. (*Da:* WHO/IBV Database, 2005. Questa mappa non implica l'espressione di una qualsivoglia opinione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS] riguardo allo stato giuridico di qualsiasi nazione, territorio, città o area di autorità o riguardo alla delimitazione delle sue frontiere o confini.)

Il virus del morbillo è trasmesso con le secrezioni respiratorie, principalmente attraverso esposizione ad aerosol, ma anche attraverso il contatto diretto con goccioline più grandi. I pazienti sono contagiosi da 1 o 2 giorni prima dell'inizio dei sintomi fino a 4 giorni dopo la comparsa dell'esantema. Il picco di infettività si ha durante la fase prodromica. Gli intervalli medi dall'infezione all'inizio dei sintomi e alla comparsa dell'esantema sono di 10 e 14 giorni, rispettivamente.

PATOGENESI, IMMUNITÀ E ANATOMIA PATOLOGICA

Il virus del morbillo invade l'epitelio respiratorio e si diffonde attraverso il torrente ematico al sistema reticoloendoteliale; da qui infetta i globuli bianchi, producendo quindi l'infezione della cute, delle vie respiratorie e di altri organi. Si sviluppano sia viruria che viremia. Nei tessuti respiratorio e linfatico di pazienti affetti da morbillo sono state trovate cellule giganti multinucleate con corpi inclusi nel nucleo e nel citoplasma (cellule di Warthin-Finkeldey): tali cellule sono patognomoniche del morbillo. L'invasione diretta dei linfociti T e l'incremento dei livelli plasmatici di citochine immunosoppressive, come l'interleuchina 4, possono svolgere un ruolo nella temporanea depressione dell'immunità cellulo-mediata che accompagna e, transitoriamente, segue il morbillo. I monociti sono le cellule maggiormente infette in circolo. L'infezione dell'intero tratto respiratorio rende conto della caratteristica tosse con rinite del morbillo e delle manifestazioni meno frequenti come il croup, la bronchiolite e la polmonite. Il danno generalizzato del tratto respiratorio, con perdita di ciglia, predispone a infezioni batteriche secondarie quali la polmonite e l'otite media.

Prima della comparsa dell'esantema non sono riscontrabili anticorpi specifici. L'immunità cellulare (cellule T citotossiche e, probabilmente, cellule natural killer) svolge un ruolo preminente nella difesa dell'ospite e i pazienti con deficit dell'immunità cellulare sono ad alto rischio di sviluppare una forma grave di morbillo. I bambini con agammaglobulinemia isolata non hanno invece un rischio aumentato. Le reazioni immunitarie, collegate al virus, nelle cellule endoteliali dei capillari del derma hanno un ruolo cruciale nello sviluppo delle macchie di Köplik (l'enantema patognomonico), così come in quello dell'esantema; negli individui con immunodeficienza il morbillo può essere grave malgrado l'assenza di queste evidenti manifestazioni. Nelle fasi iniziali della malattia, nella cute coinvolta sono stati dimostrati gli antigeni del morbillo.

I riscontri anatomopatologici nell'encefalite morbillosa sono rappresentati da emorragie focali, congestione e demielinizzazione perivascolare. In caso di encefalite, il virus del morbillo è raramente isolato dal liquido cefalorachidiano; l'encefalite è probabilmente dovuta all'interazione di fattori locali dell'immunità cellulare con cellule infettate.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il morbillo esordisce con sintomi prodromici della durata di 2-4 giorni, caratterizzati da malessere, tosse, rinite, congiuntivite con lacrimazione, secrezione nasale e aumento della temperatura (con febbre sino a 40,6 °C, che probabilmente riflette una viremia secondaria). A questo stadio della malattia, nel quale l'esantema non si è ancora sviluppato, può essere sospettata un'influenza. Appena prima dell'insorgenza dell'esantema le macchie di Köplik compaiono come macchie bianche di 1-2 mm su uno sfondo rosso brillante (Fig. 185-1); senza un'adeguata illuminazione per l'esame, esse possono sfuggire all'osservazione. Le macchie di Köplik sono tipicamente localizzate sulla mucosa buccale in corrispondenza del secondo molare e possono essere estese; esse non sono associate a nessun'altra malattia infettiva. Le macchie iniziano a regredire dopo l'inizio dell'esantema e rapidamente scompaiono. L'intera bocca e la mucosa labiale interna possono essere infiammate e le labbra possono essere arrossate.

Il caratteristico esantema eritematoso, non pruriginoso, maculopapuloso del morbillo inizia dalla fronte e dietro le orecchie, diffondendosi al tronco e agli arti e in sede palmo-plantare; spesso diviene confluente (Fig. 185-3). In questa fase il paziente è nel momento di massima acuzie della malattia. Dal quarto giorno l'esantema inizia a regredire nella stessa sequenza con la quale è comparso; successivamente possono presen-

FIGURA 185-3 Nel morbillo le lesioni eritematose, inizialmente distinte, divengono confluenti man mano che il rash si estende verso il basso. (*Da:* Fitzpatrick TB et al., *Color Atlas & Sinopsis of Clinical Dermatology*, 4ª ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p. 775; riproduzione autorizzata.)

tarsi una colorazione brunastra della cute e desquamazione. La febbre di solito recede al quarto, quinto giorno dopo l'inizio dell'esantema; una febbre prolungata suggerisce una complicanza del morbillo. Linfoadenopatia, diarrea, vomito e splenomegalia sono manifestazioni comuni. Il quadro radiografico del torace può essere alterato, anche nei casi non complicati di morbillo, per la propensione di questo virus a invadere le vie respiratorie. La malattia nella sua globalità solitamente dura circa 10 giorni; essa tende a essere più grave negli adulti che nei bambini, con febbre elevata, esantema più accentuato e un'alta incidenza di complicanze.

Una forma lieve di malattia, con sintomi meno intensi e un leggero esantema, detta *morbillo modificato*, può presentarsi in individui con preesistente parziale immunità, indotta attivamente o passivamente. Questi pazienti comprendono i bambini sotto l'anno di età che presentano un certo quantitativo, passivamente acquisito, di anticorpi materni. Occasionalmente, possono sviluppare un morbillo modificato anche individui con storia di precedente immunizzazione.

COMPLICANZE

Le complicanze del morbillo (Tab. 185-1) possono essere divise in tre gruppi, a seconda degli organi e apparati coinvolti: l'apparato respiratorio, il sistema nervoso centrale (SNC) e il tratto gastrointestinale. Il coinvolgimento dell'apparato respiratorio si manifesta come laringite, croup e bronchite ed è presente nella maggior parte dei casi di morbillo non complicato. Nei bambini piccoli, l'otite media è la complicanza più comune. La polmonite è una frequente causa di ricovero, specialmente negli adulti; nella maggior parte dei casi è di origine virale, ma possono essere frequenti le infezioni batteriche secondarie (più comunemente causate da streptococchi, pneumococchi o stafilococchi). La polmonite primaria a cellule giganti (di Hecht) è più spesso documentata in pazienti immunocompromessi o malnutriti.

Anomalie elettroencefalografiche, in assenza di sintomi di malattia del SNC, sono estremamente frequenti nel morbillo. Una malattia sintomatica del SNC si può presentare con febbre, cefalea, sonnolenza, coma e/o convulsioni. I sintomi, solitamente, iniziano entro alcuni giorni dalla comparsa dell'esantema, ma occasionalmente compaiono per la prima volta diverse settimane più tardi. Circa il 10% dei pazienti non sopravvive all'encefalite acuta morbillosa; una significativa percentuale dei pazienti che sopravvivono sviluppa sequele permanenti, come ritardo mentale o epilessia. La maggior parte dei casi sembra dovuta a una risposta immuno-mediata verso le proteine della mielina (encefalomielite postinfettiva) e non direttamente all'infezione virale del SNC (vedi Cap. 375). Raramente, una mielite trasversa consegue al morbillo. I pazienti immunocompromessi sono a rischio di un'encefalite progressiva a esito infausto che compare da 1 a 6 mesi dopo il morbillo; in alcuni casi, il virus è identificato all'autopsia anche se non era stato diagnosticato in precedenza. La panencefalite sclerosante subacuta – una forma estremamente rara di encefalite morbillosa protratta, cronica – qualche volta segue il morbillo ed è relativamente più comune nei bambini che manifestano il morbillo prima dei 2 anni di età (vedi Cap. 376). Questa panencefalite è di fatto scomparsa negli Stati Uniti a seguito di programmi di vaccinazione sempre più estesi. Tipicamente, una progressiva demenza evolve nell'arco di parecchi mesi. Si ritiene che la panencefalite sclerosante subacuta sia dovuta a una complessa interazione dell'ospite con un virus del morbillo difettivo.

Le complicanze gastrointestinali del morbillo includono gastroenterite, epatite, appendicite, ileocolite e adenite mesenterica. Non è raro riscontrare alti livelli di alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi, in assenza di segni gastrointestinali come ittero.

Altre rare complicanze sono rappresentate da miocardite, glomerulonefrite e porpora trombocitopenica postinfettiva. Il morbillo può esacerbare una preesistente tubercolosi, presumibilmente attraverso la depressione dell'immunità cellulare indotta dal virus. Il morbillo naturale e l'immunizzazione contro il morbillo possono provocare un'anergia al test cutaneo per la tubercolina per circa 1 mese.

TABELLA 185-1 COMPLICANZE DEL MORBILLO

Complicanze	Commenti
Otite media	Molto comune nei lattanti con morbillo
Polmonite	Può essere una polmonite primitivamente virale o una sovrainfezione batterica; è frequentemente motivo di ospedalizzazione negli adulti; il rash morbilloso manca talvolta nei pazienti immunocompromessi con polmonite da morbillo
Croup	Talvolta grave, richiede intubazione nell'infanzia
Gastroenterite	Nei bambini la diarrea può essere pericolosa per la vita
Linfoadenite cervicale	Dovuta a iperplasia linfoide reattiva da risposta immunitaria al virus; comune
Encefalite acuta	Può essere da moderata a grave/fatale; frequenza: 1 ogni 1000 casi di morbillo; forme cerebrali e cerebellari; patogenesi immuno-mediata
Panencefalite sclerosante subacuta (PESS)	Frequenza: 1 ogni 100 000 casi di morbillo, di solito quando il morbillo è contratto durante l'infanzia; evidente 5-10 anni più tardi. Negli Stati Uniti la maggior parte dei bambini con PESS è nativa di un'altra nazione in cui il vaccino anti-morbilloso non era utilizzato di routine

MORBILLO ATIPICO

Una forma atipica di morbillo è stata riportata in individui che avevano ricevuto il vaccino per il morbillo inattivato in formalina (usato negli Stati Uniti dal 1963 al 1967 e in Canada fino al 1970) e che successivamente erano stati esposti al virus del morbillo. Dopo diversi giorni di prodromi con febbre, mialgie e cefalea, compare l'esantema (Fig. 185-4); esso inizia perifericamente e si sviluppa in direzione centripeta; può essere orticarioide, maculopapulosp, emorragico e/o vescicolare. La febbre è solitamente elevata ed è accompagnata da edema degli arti, infiltrati polmonari interstiziali, epatite e (occasionalmente) versamento pleurico. La diagnosi differenziale spesso include la febbre maculosa delle Montagne Rocciose, la porpora di Schönlein-Henoch, la

FIGURA 185-4 Lesioni petecchiali in un paziente con morbillo atipico. (Per gentile concessione del Dr. Stephen E. Gellis.)

meningococcemia, la reazione a farmaci, la sindrome da shock tossico e la varicella. Nonostante la gravità, la malattia è autolimitante. Il virus del morbillo non è stato isolato da questi pazienti. Si ritiene che questa forma di morbillo sia dovuta a una ipersensibilità al virus del morbillo indotta dal vaccino inattivato. Per prevenire questa sindrome, gli adulti che hanno ricevuto il vaccino inattivato con formalina dovrebbero essere reimmunizzati con almeno una dose di vaccino vivo attenuato. Poiché il vaccino inattivato non è disponibile da più di 35 anni, il morbillo atipico è praticamente scomparso.

MORBILLO NELL'OSPITE IMMUNOCOMPROMESSO

Pazienti con difetti dell'immunità cellulo-mediata sono a rischio di sviluppare una forma di morbillo grave e protratta. Sono compresi in questa categoria i pazienti con difetti congeniti dell'immunità cellulare o con neoplasie, i soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva o quelli infettati con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). In questi pazienti il morbillo può non essere accompagnato da un esantema. Le complicanze principali sono la polmonite morbillosa (a cellule giganti), l'encefalite progressiva insorgente settimane o mesi dopo l'infezione iniziale e (nei pazienti infettati da HIV) la progressione verso l'AIDS.

MORBILLO NEGLI ADULTI

Il morbillo è essenzialmente una malattia dell'infanzia e, come molte altre infezioni virali, è più grave negli adulti che nei bambini. Circa il 3% dei giovani adulti con morbillo sviluppa una polmonite primaria virale che richiede l'ospedalizzazione. L'epatite e il broncospasmo sono più comuni fra gli adulti con morbillo che fra i bambini e l'esantema è più grave e confluente negli adulti. Una superinfezione batterica è più comune fra gli adulti, più di un terzo dei quali sviluppa complicanze respiratorie quali otite media, sinusite e polmonite. Gli adulti possono sviluppare il morbillo perché non sono mai stati immunizzati o (più raramente) perché l'immunità vaccinale è svanita. Livelli molto bassi di anticorpi contro il virus del morbillo sono stati associati a mancata protezione.

DATI DI LABORATORIO

Linfopenia e neutropenia sono comuni nel morbillo e possono essere dovute all'invasione dei leucociti da parte del virus, con successiva morte cellulare; la leucocitosi può indicare una superinfezione batterica. I pazienti con encefalite morbillosa, solitamente, hanno un'elevata concentrazione di proteine nel liquido cefalorachidiano, così come linfocitosi.

DIAGNOSI

Una specifica diagnosi di morbillo può essere posta rapidamente mediante colorazione con immunofluorescenza per antigeni del morbillo dello striscio di secrezioni respiratorie; a questo scopo sono disponibili in commercio anticorpi monoclonali coniugati con fluoresceina. Le secrezioni possono essere esaminate al microscopio per la ricerca di cellule giganti multinucleate. Il virus del morbillo può essere identificato tramite coltura o reazione a catena della polimerasi nelle secrezioni respiratorie o nelle urine. Sono disponibili numerosi test sierologici . Una diagnosi sierologica tramite metodica immunoenzimatica (*enzime immunoassay*, EIA) necessariamente non può essere fatta rapidamente in quanto vengono esaminati campioni di siero prelevati durante la fase acuta e la convalescenza. Tuttavia, il dosaggio EIA delle IgM specifiche permette una diagnosi basandosi su campioni di siero della fase acuta. Anticorpi IgM-specifici sono determinabili entro 1-2 giorni dall'insorgenza dell'esantema e il titolo delle IgG aumenta significativamente dopo 10 giorni. Il morbillo atipico e la panencefalite sclerosante subacuta sono associati a livelli estremamente elevati di anticorpi anti-morbillo nel sangue e nel liquido cefaloradichiano.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il classico morbillo – con macchie di Köplik, tosse, rinite, congiuntivite ed esantema che si diffonde a partire dal capo – è facilmente diagnosticato su base clinica. Un morbillo modificato è più difficile da diagnosticare poiché possono mancare uno o più segni caratteristici. La diagnosi differenziale del morbillo include la sindrome di Kawasaki, la scarlattina, la mononucleosi infettiva, la toxoplasmosi, l'eruzione da farmaci e l'infezione da *Mycoplasma pneumoniae*. Nella diagnostica differenziale del morbillo dovrebbe essere rivolta particolare attenzione all'epidemiologia attuale della malattia nella comunità e all'anamnesi del paziente per quanto riguarda la vaccinazione anti-morbillo o viaggi all'estero.

PREVENZIONE

Lo sviluppo del vaccino con virus del morbillo vivo attenuato da parte di Enders e collaboratori è stata una pietra miliare nella medicina americana. Questo vaccino, usato negli Stati Uniti per l'immunizzazione di routine dei bambini dal 1963, induce una sieroconversione in circa il 95% dei riceventi e, probabilmente, conferisce protezione per tutta la vita. Soltanto in rare occasioni è stata documentata una regressione dell'immunità al morbillo dopo immunizzazione. Da circa 30 anni, il vaccino per il morbillo è disponibile nella combinazione vaccinale morbillo-parotite-rosolia (*measles-mumps-rubella*, MMR); questa combinazione MMR deve essere somministrata a bambini di età compresa tra i 12 e i 15 mesi. (La vaccinazione a 12 mesi è preferita per i neonati le cui madri sono state vaccinate contro il morbillo nell'infanzia.) Una seconda dose di vaccino MMR è raccomandata per i bambini in età scolare (4-12 anni). Questa strategia con due dosi di vaccino è stata sviluppata verso la fine degli anni '80 come risposta a epidemie di morbillo negli Stati Uniti. Il vaccino MMR sembra destinato a essere soppiantato dal vaccino MMRV che copre anche la varicella ed è stato approvato dalla Food and Drug Administration negli Stati Uniti nel 2005. L'MMRV è autorizzato solo per l'uso in bambini di età da 1 a 13 anni.*

Dovrebbero inoltre essere immunizzati i soggetti più anziani suscettibili alla malattia. Gli individui vanno considerati suscettibili al morbillo, a meno di una documentata diagnosi medica di pregressa malattia o della somministrazione di due dosi di vaccino, di un'evidenza di laboratorio di immunità al morbillo o per essere nati prima del 1957. Raramente soggetti nati prima del 1957 sviluppano il morbillo, e quelli che sono a rischio di esposizione all'infezione (cioè operatori sanitari, insegnanti e viaggiatori internazionali) devono essere sottoposti a test per la ricerca di anticorpi del morbillo e, se necessario, vaccinati. Approssimativamente, il 10% dei soggetti sani vaccinati sviluppa febbre, con temperatura fino a 39,4 °C, 5-7 giorni dopo la vaccinazione; questa febbre dura 1-5 giorni ed è accompagnata da esantema transitorio. Individui precedentemente immunizzati soltanto con il vaccino ucciso sono considerati suscettibili e dovrebbero ricevere almeno una dose – e preferibilmente due – di vaccino MMR. Effetti collaterali transitori in questi individui includono febbre, malessere, eritema ed edema nel sito di iniezione.

I bambini con infezione asintomatica da HIV dovrebbero ricevere il vaccino MMR, data la gravità del morbillo in questo gruppo di pazienti e la scarsità di problemi riferiti in seguito alla vaccinazione; non dovrebbero riceverlo, invece, quelli con grave immunosoppressione (meno del 15% di linfociti T CD4+). Nel 1988 è stato riportato un caso di morbillo fatale causato dal ceppo vaccinico del virus in uno studente universitario affetto da AIDS. Il vaccino per il morbillo è controindicato in soggetti con deficit della immunità cellulo-mediata, in donne in gravidanza e in persone con storia di anafilassi dovuta alle proteine dell'uovo o alla neomicina. Patologie minori con o senza febbre e anamnesi di convulsioni non rappresentano controindicazioni. La vaccinazione dovrebbe essere differita di 6-11 mesi dopo un trattamento con immunoglobuline o prodotti ematici contenenti anticorpi e di almeno 3 mesi dopo la sospensione di un trattamento immunosoppressivo. Fallimenti vaccinali sono stati ascritti a non corretta conservazione del vaccino, alla presenza di anticorpi materni nei neonati e alla somministrazione simultanea di vaccino e immunoglobuline.

Apparentemente, le uniche complicanze correlate al vaccino anti-morbilloso sono: convulsioni febbrili, che raramente hanno sequele a distanza; trombocitopenia, che si risolve spontaneamente; anafilassi, che è molto rara. Un'analisi esaustiva condotta nel 2000 da numerose commissioni ufficiali, inclusa quella dell'American Academy of Pediatrics, e dall'Institute of Medicine non ha dimostrato alcuna relazione causale tra il vaccino MMR e successivo sviluppo di autismo.

I bambini e gli adulti suscettibili al morbillo ed esposti alla malattia dovrebbero ricevere una profilassi postesposizione. Immunoglobuline standard, somministrate intramuscolo entro 6 giorni dall'esposizione, possono esercitare un effetto protettivo o di modifica della malattia. La dose è di 0,25 ml/kg in soggetti sani e di 0,50 ml/kg in soggetti immunocompromessi, con una dose massima di 15 ml. Le immunoglobuline sono indicate in particolare nei contatti familiari, specialmente nei bambini con meno di 1 anno di età, nonché nei soggetti immunocompromessi. Ai soggetti infettati con HIV, particolarmente quelli con grave immosoppressione, dovrebbero essere somministrate immunoglobuline dopo l'esposizione, a

---

* Le coperture vaccinali del morbillo non hanno ancora raggiunto l'obiettivo di assicurare la protezione immunitaria del 95% della popolazione fissato nel piano strategico dell'OMS per l'eliminazione del morbillo in Europa entro il 2020. La media nazionale di copertura a 24 mesi stimata dal Ministero della Salute nel 2003 era del 76,9%, con percentuali maggiori nelle regioni del Nord-Italia. Di conseguenza, nel periodo 1998-2002 sono stati notificati, in media, 5456 casi di morbillo all'anno. Nel 2002 si è verificata un'epidemia con oltre 40 000 casi notificati e oltre 1000 ricoveri, 26 casi di encefalite e alcuni decessi. In Italia la vaccinazione contro il morbillo, la rosolia e la parotite (vaccino triplo MMR) tra il 12° e il 15° mese è facoltativa, anche se inserita nel calendario vaccinale dal 1999. [*N.d.C.*]

prescindere dello stato immunitario nei confronti del virus del morbillo e da una eventuale somministrazione contemporanea di immunoglobuline per via endovenosa. La vaccinazione entro 72 ore dall'esposizione può inoltre assicurare una protezione contro il morbillo, ma questa strategia è controindicata come profilassi postesposizione negli individui immunocompromessi. Vaccino e immunoglobuline non vanno somministrati contemporaneamente.

T MORBILLO

La terapia del morbillo è di supporto e sintomatica. I pazienti con otite media e polmonite dovrebbero assumere antibiotici standard. I pazienti con encefalite necessitano di cure di supporto, inclusa l'osservazione per l'incremento della pressione endocranica. Studi controllati suggeriscono l'efficacia clinica di alte dosi di vitamina A in casi gravi o potenzialmente tali, specialmente nei bambini di età inferiore ai 2 anni che sono o potrebbero essere malnutriti. Sulla base di dati limitati, viene utilizzata una dose di 50 000 UI per i bambini di 1-6 mesi, una dose di 100 000 UI è raccomandata per quelli di 7-12 mesi e una dose di 200 000 UI è consigliata per i bambini di età superiore a 1 anno. Viene somministrata una dose singola in due giorni consecutivi. Negli Stati Uniti il trattamento con vitamina A è raccomandato per i bambini ospedalizzati per morbillo e per i casi di morbillo pediatrico in bambini con immunodeficienza, evidenza clinica di deficit di vitamina A, alterato assorbimento intestinale, malnutrizione grave-moderata o recente immigrazione da un'area a elevata mortalità per morbillo. Alla somministrazione di vitamina A possono associarsi vomito transitorio e cefalea. La ribavirina è efficace contro il virus del morbillo in vitro e il suo impiego può essere preso in considerazione nei soggetti immunocompromessi.

BIBLIOGRAFIA

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:1, 1998

———: Measles—United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54:1229, 2005

D'SOUZA RM, D'SOUZA R: Vitamin A for preventing secondary infections in children with measles—a systematic review. J Trop Pediatr 48:72, 2002

FORNI AL et al: Severe measles pneumonitis in adults: Evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. Clin Infect Dis 19:454, 1994

IMMUNIZATION SAFETY REVIEW COMMITTEE, INSTITUTE OF MEDICINE: *Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism*, K Stratton et al (eds). Washington, DC, National Academy of Sciences, 2001 *(www.nap.edu/catalog/10101.html)*

KAPLAN LJ et al: Severe measles in immunocompromised patients. JAMA 267:1237, 1992

STALKUP JR: A review of measles virus. Dermatol Clin 20:209, 2002

YEUNG LF et al: A limited measles outbreak in a highly vaccinated US boarding school. Pediatrics 116:1287, 2005

186 Rosolia

Anne Gershon

DEFINIZIONE

La rosolia è un'infezione virale acuta dei bambini e degli adulti che caratteristicamente si presenta con esantema, febbre e linfoadenopatia e ha un ampio spettro di altre possibili manifestazioni. Tuttavia, un'alta percentuale di infezioni rubeoliche, sia nei bambini che negli adulti, è subclinica. Inoltre, la malattia può assomigliare a un attacco lieve di morbillo e può causare artrite, specie negli adulti. La rosolia è nota nel mondo anglosassone con il nome di "morbillo tedesco" (*German measles*) poiché è stata distinta clinicamente dal morbillo la prima volta in Germania, dove ha suscitato molto interesse in campo medico tra la metà del diciottesimo e l'inizio del diciannovesimo secolo. L'infezione rubeolica in corso di gravidanza può portare a infezione fetale, causando una serie di malformazioni (*sindrome da rosolia congenita*) in un'alta proporzione di feti infettati. Il virus della rosolia è stato isolato per la prima volta da colture cellulari nel 1962, appena prima che iniziasse l'ultima pandemia della malattia. Negli Stati Uniti, dopo l'introduzione del vaccino anti-rubeolico nel 1969, non si sono verificate ulteriori epidemie.

AGENTE EZIOLOGICO

Il virus della rosolia, un togavirus, è l'unico membro del genere *Rubivirus* ed è strettamente correlato agli alphavirus. A differenza di questi agenti, tuttavia, esso non richiede un vettore per la trasmissione. Inoltre, non vi è alcuna omologia di sequenze RNA tra il virus della rosolia e gli alphavirus.

Il virione della rosolia è composto da un capside interno di RNA elicoidale e proteina, circondato da un involucro contenente lipidi con sporgenze glicoproteiche e con un diametro di circa 60 nm. Le proteine strutturali associate al virus della rosolia sono E1 e E2 (glicoproteine transmembrana dell'involucro) e C (la proteina del capside che circonda l'RNA virale). Solo un sierotipo è stato identificato.

EPIDEMIOLOGIA

Negli Stati Uniti, durante l'era prevaccinale, la rosolia era molto comune in primavera e molto spesso colpiva i bambini in età scolare; soltanto l'80-90% degli adulti era immune e le maggiori epidemie si presentavano ogni 6-9 anni. L'ultima epidemia negli Stati Uniti si è verificata dal 1964 al 1965, quando sono stati segnalati più di 12 milioni casi di rosolia postnatale e più di 20 000 casi di sindrome da rosolia congenita. Sebbene non vi siano state più epidemie dall'introduzione del vaccino rubeolico vivo attenuato nel 1969, focolai epidemici limitati sono stati segnalati in ambienti in cui individui suscettibili venivano a stretto contatto tra loro (per es., scuole o luoghi di lavoro). Dal 2001, l'incidenza annuale di rosolia è stata la più bassa mai registrata negli Stati Uniti. Nel 2001-2004 è stata notificata annualmente ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) una media di soli 14 casi di rosolia acquisita postnatale. Nel corso di questo stesso periodo, sono stati riportati solo 4 casi di sindrome da rosolia congenita. Tre dei bambini affetti erano nati da madri immigrate negli Stati Uniti. Attualmente, si stima che il 91% dei residenti negli Stati Uniti siano vaccinati contro la rosolia e che almeno il 95% dei bambini in età scolare sia stata vaccinata. Quando negli Stati Uniti un caso di rosolia viene notificato, il genotipo del virus è compatibile con un caso di importazione.

Sebbene la rosolia non sia più considerata endemica negli Stati Uniti, a livello globale resta un problema. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2003 il 57% dei Paesi includeva la rosolia nei propri programmi vaccinali, ma l'infezione continua a essere endemica in molte aree del mondo.

Sia sintomatica o subclinica, la rosolia è contagiosa, quantunque meno del morbillo. Il suo periodo di incubazione è di 18 giorni in media, con un'oscillazione da 12 a 23 giorni. Il virus, che è diffuso in goccioline presenti nelle secrezioni respiratorie, infetta il tratto respiratorio e quindi il torrente ematico. Nelle infezioni acquisite dopo la nascita, il virus della rosolia è diffuso durante la fase prodromica, e la diffusione dalla faringe può continuare per circa una settimana dopo l'inizio della malattia. Malgrado l'alto titolo di specifici anticorpi neutralizzanti, i neonati con rosolia congenita possono rilasciare il virus della rosolia dalle vie respiratorie e dalle urine sino all'età di 2 anni. Questa escrezione solleva importanti questioni legate al controllo dell'infezione in ospedale e in ambienti di day-hospital. Soggetti recentemente immunizzati con vaccino vivo attenuato della rosolia non trasmettono il virus del vaccino ad altri, sebbene nella faringe possano essere riscontrati transitoriamente bassi titoli di virus.

Dopo l'infezione rubeolica si sviluppano sia anticorpi specifici sia un'immunità cellulo-mediata; entrambe le risposte immunitarie, probabilmente, rivestono un ruolo significativo nella protezione contro un nuovo episodio. La reinfezione asintomatica a livello del tratto respiratorio è comune dopo riesposizione al virus, ma è raramente, se non mai, associata a viremia.

Il virus della rosolia è stato coltivato in corso di reinfezioni da secrezioni respiratorie. Durante la reinfezione materna può verificarsi l'infezione fetale, ma questa è estremamente rara per l'assenza di viremia materna in tali circostanze. Anche la viremia conseguente a reinfezione di individui immunizzati contro la rosolia è rara.

Sebbene il livello attuale di rosolia congenita negli Stati Uniti sia estremamente basso, ciò nonostante, di recente, è stato osservato che i giovani immigrati negli Stati Uniti da nazioni latino-americane e caraibiche, dove il vaccino anti-rubeolico non è somministrato di routine nei bambini, sono a rischio per la rosolia. Poiché bambini con sindrome da rosolia congenita sono nati da madri immigrate sudamericane, un maggiore impegno viene attualmente profuso nell'identificazione e nella vaccinazione di queste donne prima che vadano incontro a una gravidanza.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Non sono molte le conoscenze circa l'anatomia patologica della rosolia acquisita dopo la nascita, poiché la malattia è invariabilmente a risoluzione spontanea. Come quello del morbillo, l'esantema della rosolia è immunologicamente mediato; il suo inizio coincide con lo sviluppo di specifici anticorpi. La viremia può essere dimostrata per circa una settimana prima e termina entro pochi giorni dopo l'inizio dell'esantema.

La causa del danno a cellule e organi nella rosolia congenita non è ben compresa. I meccanismi che sono stati proposti per il danno fetale includono l'arresto in mitosi delle cellule, la necrosi tissutale senza infiammazione, il danno cromosomico. La crescita del feto può essere ritardata; altri quadri patologici possono includere un diminuito numero di megacariociti nel midollo, l'ematopoiesi extramidollare e la polmonite interstiziale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Rosolia acquisita postnatale L'infezione acquisita dopo la nascita di solito dà luogo a una malattia estremamente lieve o subclinica. Nei bambini è insolita una fase prodromica; gli adulti possono manifestare una malattia più grave, con brevi prodromi di malessere, febbre e anoressia. I principali sintomi della rosolia postnatale acquisita includono linfoadenopatia retroauricolare, cervicale e suboccipitale, febbre ed esantema. Quest'ultimo spesso inizia al volto (Fig. 186-1) e si diffonde al resto del corpo; è maculopapuloso ma non confluente, qualche volta è accompagnato da leggera rinite e congiuntivite e generalmente dura per 3-5 giorni. Può svilupparsi un enantema petecchiale del palato molle, le cosiddette *macchie di Forschheimer*, ma non è specifico della rosolia. La febbre può essere del tutto assente o presente solo per alcuni giorni nella fase precoce della malattia.

Nella rosolia acquisita postnatale le complicanze non sono comuni; una superinfezione batterica è rara. Una complicanza particolarmente fastidiosa, l'artrite, è osservata quasi esclusivamente nelle donne; l'artrite coinvolge più frequentemente dita, polsi e ginocchia, inizia a manifestarsi quando compare l'esantema e può necessitare di molte settimane per risolversi. L'artrite cronica risultante dalla rosolia è estremamente rara. Il virus della rosolia è stato isolato dal liquido articolare durante l'artrite acuta della rosolia e dal sangue periferico nell'artrite cronica.

Un'altra complicanza della rosolia acquisita postnatale è l'emorragia, dovuta sia alla trombocitopenia che al danno vascolare, che si presenta in 1 paziente su 3000. La trombocitopenia può durare per settimane o mesi; essa può avere conseguenze a lungo termine se si verifica un sanguinamento in organi quali occhio o cervello.

Sia i bambini sia gli adulti possono sviluppare, dopo la rosolia, un'encefalite; l'incidenza è circa 5 volte minore dell'encefalite che segue il morbillo. Gli adulti sono colpiti più facilmente dei bambini e il tasso di mortalità

FIGURA 186-1 Nella rosolia un esantema eritematoso si estende dall'attaccatura dei capelli verso il basso, rischiarandosi man mano che si diffonde. (Per gentile concessione di Stephen E. Gellis, MD.)

TABELLA 186-1 PROBLEMI CLINICI ASSOCIATI ALLA SINDROME DA ROSOLIA CONGENITA

Segni/sintomi temporanei (solo alla nascita)	Segni/sintomi permanenti (dello sviluppo)
Anomalie ossee	Autismo
Opacità corneale	Alterazioni comportamentali
Anemia emolitica	Malattia cardiaca congenita (persistenza del dotto arterioso, stenosi dell'arteria polmonare)
Epatite	Criptorchidismo
Epatosplenomegalia	Sordità
Ittero	Malattia cerebrale degenerativa
Basso peso alla nascita	Diabete mellito
Linfoadenopatia	Glaucoma
Meningoencefalite	Ernia inguinale
Polmonite da virus della rosolia	Ritardo mentale
Porpora trombocitopenica	Microcefalia
	Miopia
	Pubertà precoce
	Retinopatia
	Epilessia
	Diplegia spastica
	Disturbi tiroidei

di questa complicanza è del 20-50%. Una lieve epatite è una complicanza non frequente. I pazienti immunosoppressi non hanno un aumentato rischio di forme gravi di rosolia, come invece si osserva per il morbillo.

Rosolia congenita Un'infezione materna all'inizio della gravidanza può portare all'infezione fetale, con risultante rosolia congenita. I classici segni della rosolia congenita sono cataratta, malattia cardiaca, sordità e una miriade di altri difetti (Tab. 186-1). Il fattore più importante nella patogenicità del virus della rosolia per il feto è l'età gestazionale al momento dell'infezione. L'infezione materna nel primo trimestre porta all'infezione fetale in circa il 50% dei casi; l'infezione materna precoce nel secondo trimestre porta all'infezione fetale in circa un terzo dei casi. Le malformazioni fetali non soltanto sono più comuni dopo l'infezione materna nel primo trimestre, ma tendono a essere più gravi e a coinvolgere più apparati. I feti infettati alla quarta settimana di gestazione possono sviluppare molti deficit, mentre in quelli infettati più tardi (per es., alla ventesima settimana) la sordità può essere l'unico sintomo.

DIAGNOSI

Poiché la rosolia acquisita postnatale è una malattia spesso lieve e molti casi sono subclinici, la diagnosi clinica può essere difficile. Tra le malattie che possono mimare la rosolia vi sono: toxoplasmosi, scarlattina, morbillo modificato, morbillo, quinta malattia (eritema infettivo dovuto al parvovirus B19), infezioni enterovirali. I test di laboratorio solitamente rivelano leucopenia e linfociti atipici.

L'isolamento del virus della rosolia in colture cellulari di campioni di espettorato, urine o altre secrezioni è difficile e costoso, ma talvolta viene effettuato. Anche la reazione a catena della polimerasi (PCR) può aiutare a confermare la diagnosi. Queste tecniche sono particolarmente utili quando si sospetti una rosolia congenita. La diagnosi di laboratorio può anche essere posta sierologicamente. Il test più comunemente usato è un saggio immunoenzimatico su substrato solido (ELISA) per la ricerca degli anticorpi IgG e IgM. La rosolia acuta è diagnosticata in base al riscontro di un incremento di quattro volte o più del titolo degli anticorpi IgG nei campioni di siero della fase di convalescenza rispetto a quelli della fase acuta, oppure di anticorpi specifici IgM antirosolia in un singolo campione di siero. Tuttavia, talvolta, le reazioni per le IgM risultano falsamente positive o falsamente negative; inoltre, reazioni positive per le IgM possono essere ottenute sia nell'infezione primaria che nella reinfezione. La rosolia congenita è diagnosticata con l'isolamento del virus della rosolia, il rilievo di anticorpi IgM in un singolo campione di siero e/o la documentazione della persistenza di anticorpi per la rosolia nel siero oltre l'anno di età o di un crescente titolo anticorpale durante la prima infanzia in un bambino non vaccinato. Per la dimostrazione di antigeni della rosolia con anticorpi monoclonali e per la determinazione dell'RNA virale con ibridizzazione in situ e reazione a catena della polimerasi sono stati anche usati campioni bioptici tissutali e/o sangue e liquido cefalorachidiano.

I casi sospetti di rosolia postnatale o congenita devono essere notificati ai CDC.

PREVENZIONE

Il vaccino vivo attenuato per la rosolia fu autorizzato nel 1969, 7 anni dopo che il virus venne isolato per la prima volta in coltura. Questo vaccino

fu sviluppato come una strategia per prevenire la rosolia congenita, con la previsione che poche donne sarebbero state suscettibili e che la circolazione del virus selvaggio sarebbe stata molto contenuta. Il vaccino della rosolia induce sieroconversione in più del 95% dei riceventi. Dopo la sua autorizzazione non vi sono state grandi epidemie negli Stati Uniti e il numero dei casi è diminuito del 98%. Il vaccino attualmente autorizzato negli Stati Uniti, RA 27/3, è propagato in cellule diploidi umane ed è più immunogenico (particolarmente per quanto concerne la stimolazione dell'immunità secretoria) dei vaccini precedentemente adottati. L'attuale strategia vaccinale, sviluppata in parte quando il morbillo non era adeguatamente controllato, è di immunizzare tutti i neonati tra i 12 e i 15 mesi di età con il vaccino morbillo-parotite-rosolia (*measles-mumps-rubella*, MMR) e di somministrare una seconda dose tra i 4 e i 12 anni. Il vaccino della rosolia può inoltre essere somministrato a chiunque sia considerato suscettibile all'infezione e non sia in gravidanza; è particolarmente importante che i sanitari ospedalieri di entrambi i sessi siano immuni nei confronti della rosolia, così da evitare la trasmissione nosocomiale. Nelle donne in età fertile ci sono state piccole variazioni nella prevalenza dell'immunità alla rosolia (circa l'80%), mentre l'incidenza della rosolia congenita è estremamente bassa (meno di 10 casi l'anno). È probabile che, sebbene gli anticorpi possano non essere più determinabili dopo anni dall'immunizzazione, la protezione contro l'infezione – probabilmente dovuta all'immunità cellulo-mediata – sia comunque presente. Attualmente vi è minima evidenza di un significativo indebolimento, con il tempo, dell'immunità verso la rosolia.

Occasionalmente il vaccino per la rosolia può causare artralgia o artrite, specialmente in giovani donne. Molto raramente la vaccinazione determina artrite cronica; tuttavia, anche i casi di artrite franca sono a risoluzione spontanea, durando soltanto circa una settimana.

Dopo l'esame di una casistica di più di 400 donne che furono inavvertitamente immunizzate durante la gravidanza e che portarono il loro feto a termine, i CDC hanno concluso che il virus del vaccino della rosolia non causa affatto la sindrome della rosolia congenita, oppure la causa con un'incidenza così bassa da non essere individuata. Ciò nondimeno, il vaccino della rosolia è controindicato nelle donne gravide e viene raccomandato di evitare la gravidanza per almeno 3 mesi dopo la vaccinazione. La vaccinazione è accettabile per bambini suscettibili alla rosolia le cui madri siano anch'esse suscettibili all'immunizzazione, in quanto gli individui vaccinati non eliminano il virus della rosolia, né lo trasmettono a individui suscettibili. Sebbene sia raccomandato che il vaccino della rosolia non venga somministrato a soggetti immunosoppressi, ciò non vale per i bambini infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Nei pazienti immunocompromessi non è stato riportato alcun effetto collaterale del vaccino della rosolia.

T ROSOLIA

Non esiste una specifica terapia per la rosolia. Un tempo le immunoglobuline venivano impiegate nel tentativo di prevenire la rosolia congenita in caso di infezione di donne gravide. Tuttavia, poiché le immunoglobuline non prevengono la viremia materna, questo approccio è stato abbandonato. La terapia sintomatica è indicata per manifestazioni come febbre, artralgia e artrite.

BIBLIOGRAFIA

ANDRADE JQ et al: Rubella in pregnancy: Intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. J Clin Virol 35:285, 2005

BANATVALA JE, BROWN DWG: Rubella. Lancet 363:1127, 2004

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:1, 1998

———: Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:1, 2001

———: Elimination of rubella and congenital rubella syndrome—United States, 1969–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54:279, 2005

———: Imported case of congenital rubella syndrome—New Hampshire, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54:1160, 2005

DANAVARO-HOLLIDAY MC et al: A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community. JAMA 284:2733, 2000

PLOTKIN SA, REEF S: Rubella vaccine, in *Vaccines*, SA Plotkin and WA Orenstein (eds). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 389–440

REEF SE et al: The changing epidemiology of rubella in the 1990s: On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. JAMA 287:464, 2002

SHERIDAN E: Congenital rubella syndrome: A risk in immigrant populations. Lancet 359:674, 2002

187 Parotite epidemica

Anne Gershon

DEFINIZIONE

La parotite epidemica è un'infezione virale acuta sistemica contagiosa, il cui principale elemento distintivo è l'edema di una o di entrambe le ghiandole parotidi. È inoltre comune il coinvolgimento delle altre ghiandole salivari, delle meningi, del pancreas e delle gonadi.

AGENTE EZIOLOGICO

Il virus della parotite epidemica, un paramyxovirus, è pleomorfico e ha un diametro che varia da 100 a 300 nm; il virione è composto da RNA e sette proteine. L'RNA è circondato da un involucro composto da glicoproteine che includono un'emoagglutinina-neuraminidasi (HN) e un antigene di emolisi e fusione delle cellule (F) e da una proteina della matrice (M). Anche una quarta proteina (SH) può essere associata alla membrana. Sono presenti tre componenti interne: una proteina nucleocapsidica (NP), una fosfoproteina (P) e una proteina di elevate dimensioni (L). Esiste un solo tipo antigenico di virus della parotite. Con la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) sono state individuate differenze tra virus della parotite isolati in diverse aree geografiche.

EPIDEMIOLOGIA

Dopo l'introduzione del vaccino per la parotite epidemica, nel 1967, l'incidenza della parotite clinica è significativamente diminuita negli Stati Uniti. Nel 1968 (prima dell'immunizzazione di massa), furono notificati negli Stati Uniti 185691 casi di parotite epidemica. I 231-277 casi riportati annualmente nel 2001-2005 riflettono una riduzione nel numero dei casi di oltre il 99% dai livelli prevaccino. Prima dell'impiego sistematico della vaccinazione, l'incidenza della parotite epidemica era alta in inverno e primavera, con epidemie ogni 2-5 anni. In quegli anni la parotite era principalmente una malattia dell'infanzia, mentre oggi più del 50% dei casi si presenta in giovani adulti. Le epidemie tendevano a presentarsi in popolazioni confinate in determinati ambienti, come le scuole e le caserme.

Il periodo d'incubazione della parotite epidemica generalmente varia dai 14 ai 18 giorni, con estremi di 7 e 23 giorni. Tuttavia, poiché un soggetto infetto può diffondere il virus prima dell'insorgenza della malattia clinica o (in un terzo dei pazienti) può avere un'infezione subclinica, il periodo d'incubazione in singoli casi può essere incerto. La parotite epidemica, solitamente, conferisce un'immunità per tutta la vita; la vaccinazione garantisce un'immunità di lunga durata.

PATOGENESI

Il virus della parotite è trasmesso attraverso le goccioline presenti nell'aria, saliva, oggetti e indumenti. La replicazione del virus nell'epitelio delle vie respiratorie superiori porta alla viremia, la quale è seguita dall'infezione del tessuto ghiandolare e/o del sistema nervoso centrale (SNC).

Poco è noto riguardo l'anatomia patologica della parotite epidemica, poiché la malattia è raramente fatale. Le ghiandole colpite presentano infiltrati perivascolari e interstiziali di cellule mononucleate, con edema significativo. Nelle ghiandole salivari e nell'epitelio germinale dei tubuli seminiferi è evidente la necrosi delle cellule acinari e dell'epitelio duttale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I prodromi della parotite epidemica consistono in febbre, malessere, mialgia e anoressia. La parotite, se si sviluppa, solitamente si manifesta entro le successive 24 ore, ma può essere ritardata fino a una settimana; è generalmente bilaterale, anche se l'insorgenza nei due lati può non essere sincrona e, in un dato momento, un solo lato può essere affetto. Le ghiandole sottomascellari e quelle sottolinguali sono meno coinvolte rispetto alla parotide e non sono quasi mai interessate da sole. L'edema della parotide è accompagnato da turgore e obliterazione dello spazio tra il lobo dell'orecchio e l'angolo della mandibola (Fig. 187-1). Il paziente riporta frequentemen-

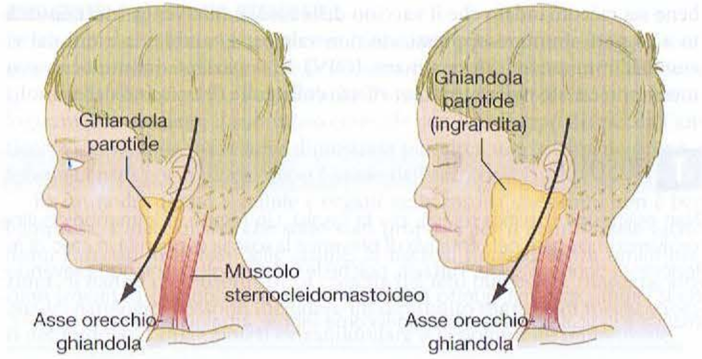


FIGURA 187-1 Disegno schematico di una parotide infettata dal virus della parotite (a destra) rispetto alla ghiandola normale (a sinistra). Un linfonodo cervicale ingrossato è generalmente posteriore alla linea immaginaria (*Da:* Gershon A et al., Mumps, in *Krugman's infectious diseases of children*, 11ª ed. Philadelphia, Elsevier, 2004, p. 392.)

te otalgia e ha difficoltà a mangiare, deglutire o parlare. L'edema ghiandolare aumenta per pochi giorni, poi gradualmente decresce, regredendo del tutto entro una settimana. L'orifizio del dotto di Stenone è solitamente rosso ed edematoso. Edema presternale con fovea alla digitopressione è stato descritto in circa il 5% dei casi di parotite epidemica, spesso in associazione con adenite sottomandibolare.

Oltre alla parotite, l'orchite è la più comune manifestazione della parotite epidemica tra i maschi in età postpuberale, sviluppandosi in circa il 20% dei casi. Il testicolo, dolorante e teso, aumenta di volume di alcune volte rispetto alle normali dimensioni; la febbre è comune. Successivamente si sviluppa atrofia testicolare in metà degli uomini affetti; poiché l'orchite è bilaterale in meno del 15% dei casi, la sterilità dopo la parotite epidemica è rara. L'ooforite nelle donne – molto meno comune rispetto all'orchite negli uomini – può causare dolori al basso addome, ma non porta alla sterilità.

La meningite asettica, che può svilupparsi prima, durante, dopo o anche in assenza di parotite, è una comune manifestazione della parotite sia nei bambini sia negli adulti. I sintomi includono rigidità nucale, cefalea e sonnolenza. Nel 50% dei casi di parotite epidemica clinica può svilupparsi pleiocitosi del liquido cefalorachidiano (fino a 1000 cellule/μl), ma segni di irritazione meningea sono documentati soltanto nel 5-25% dei pazienti. I leucociti polimorfonucleati possono predominare nel liquor entro le prime 24 ore, ma dal secondo giorno quasi tutte le cellule sono linfociti. Il livello del glucosio nel liquor può essere abnormemente basso e questo dato può destare il sospetto di meningite batterica. La meningite asettica dovuta alla parotite epidemica senza infiammazione clinicamente evidente delle ghiandole parotidi è indistinguibile da quella causata da altri virus. La meningite della parotite epidemica è quasi invariabilmente a risoluzione spontanea, sebbene paralisi dei nervi cranici abbiano occasionalmente provocato sequele permanenti, in particolare sordità. Più raramente il virus della parotite epidemica può causare encefalite, che si presenta con febbre alta e marcate alterazioni del livello di coscienza e frequentemente esita in sequele permanenti nei sopravvissuti. Altre patologie del SNC, occasionalmente associate alla parotite epidemica, comprendono atassia cerebellare, sindrome di Guillain-Barré e stenosi dell'acquedotto fino all'idrocefalo.

La pancreatite, che può manifestarsi con dolore addominale, è difficile da diagnosticare perché un elevato valore delle amilasi sieriche può essere associato sia alla parotite sia alla pancreatite. Altre insolite complicanze della parotite epidemica includono miocardite, mastite, tiroidite, nefrite, artrite e porpora trombocitopenica. Quando la malattia insorge nel corso del primo trimestre di gravidanza, alla parotite epidemica gestazionale si associa un elevato numero di aborti spontanei. La parotite epidemica in gravidanza non porta a nascita prematura, né causa malformazioni fetali.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La parotite epidemica è facilmente diagnosticata in un paziente con infiammazione acuta e bilaterale delle ghiandole parotidee e una storia di recente esposizione; attualmente, tuttavia, la parotite è una malattia rara negli Stati Uniti grazie al diffuso utilizzo del vaccino. Quando l'infiammazione parotidea è unilaterale o assente, o quando sono colpite sedi diverse dalla ghiandola parotidea, può essere necessaria la diagnostica di laboratorio.

La diagnosi differenziale della parotite è riassunta nella tabella 187-1. Quando determinate manifestazioni compatibili con la parotite epidemica interessano altri organi oltre alla parotide, dovrebbero essere prese in considerazione altre patologie. La torsione del testicolo può produrre una dolorosa massa scrotale simile a quella osservata nell'orchite della parotite epidemica. Altri virus (per es., enterovirus) possono causare una meningite asettica che è clinicamente indistinguibile da quella dovuta al virus della parotite epidemica.

La miocardite è stata descritta come una complicanza grave, ma solitamente a risoluzione spontanea, della parotite epidemica. I test di diagnostica molecolare hanno collegato il virus della parotite ad alcuni casi di fibroelastosi endocardica susseguenti a una miocardite.

TABELLA 187-1 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLA PAROTITE

Eziologia	Commenti
Infezioni sistemiche	
Parotite epidemica	Rara nei paesi con programma vaccinale
Infezione da coxsackievirus	Particolarmente probabile nei bambini
Infezione da HIV	Nei bambini HIV-positivi non in trattamento con antiretrovirali; probabili altre manifestazioni concomitanti della malattia
Infezione da virus parainfluenzale di tipo 3	Particolarmente probabile nei bambini, associata con sintomi di infezione acuta delle vie respiratorie
Infezione da virus dell'influenza A	Stagionale (inverno, primavera), associata a sintomi di infezione acuta delle vie respiratorie
Malattia da graffio di gatto	Inusuale ma descritta
Infezione da virus di Epstein-Barr	Inusuale ma descritta
Cause sistemiche non infettive	
Sarcoidosi	Probabili altre manifestazioni concomitanti della malattia
Sindrome di Sjögren	Probabili altre manifestazioni concomitanti della malattia
Uremia	Probabili altre manifestazioni concomitanti della malattia
Diabete mellito	Probabili altre manifestazioni concomitanti della malattia
Farmaci	Fenilbutazone, tiouracile
Parotite monolaterale	
Ostruzione duttale da calcoli o stenosi	Monolaterale, insorgenza graduale, suppurativa
Cisti parotidea	Monolaterale, insorgenza graduale
Tumore della parotide	Monolaterale, insorgenza graduale
Parotite acuta suppurativa	
Staphylococcus aureus, *Streptococcus* spp. e (raramente) batteri Gram-negativi, anaerobi	

DIAGNOSI DI LABORATORIO

Il virus della parotite epidemica viene rapidamente isolato dopo inoculazione di appropriati campioni clinici in colture cellulari. Il virus può essere identificato rapidamente in colture "shell vial" mediante immunofluorescenza. Il virus della parotite può essere isolato da saliva, gola e urine durante i primi giorni di malattia e dal liquido cefalorachidiano dei pazienti con meningite da virus della parotite. L'eliminazione del virus nelle urine dura fino a 2 settimane. Anche la PCR può essere utilizzata per l'identificazione del virus della parotite nei campioni biologici. La conta differenziale delle cellule del sangue periferico non è caratteristica nella parotite epidemica.

Saggi immunoenzimatici su substrato solido (ELISA) altamente sensibili sono utilizzati per la diagnosi sierologica della parotite epidemica e per la determinazione della suscettibilità alla malattia. La parotite epidemica acuta può essere diagnosticata sia con l'esame del siero della fase acuta e della fase di convalescenza, per un significativo incremento nel titolo anticorpale di IgG, sia con la dimostrazione di IgM specifiche in un unico campione di siero. Il test cutaneo per la parotite non è più utilizzato.

PREVENZIONE

Il vaccino vivo attenuato per la parotite epidemica (ceppo Jeryl Lynn) induce la sintesi di anticorpi che proteggono il paziente contro l'infezione in più del 95% dei casi. Il vaccino per la parotite epidemica è solitamente somministrato con il vaccino morbillo-parotite epidemica-rosolia (*measles-mumps-rubella*, MMR) all'età di 12-15 mesi e, di nuovo, fra i 4 e i 12 anni.

Il vaccino MPR è destinato a essere soppiantato dal vaccino MPRV che copre anche la varicella. Approvato dalla Food and Drug Administration americana nel 2005, l'MPRV è autorizzato solo per l'uso in bambini di età da 1 a 13 anni. La vaccinazione è inoltre raccomandata per bambini più grandi non immuni, adolescenti e adulti, particolarmente maschi adolescenti, che non abbiano contratto la parotite epidemica. Per questi pazienti può essere utilizzato sia il vaccino MMR sia quello monovalente per la parotite epidemica; sono preferibili due dosi. La vaccinazione involontaria di individui che sono già immuni non è associata alla comparsa di effetti collaterali significativi. Il vaccino per la parotite epidemica non è raccomandato per donne in gravidanza, pazienti in terapia con glucocorticoidi e altri soggetti immunocompromessi. Tuttavia, i bambini con infezione da HIV, che non sono gravemente immunocompromessi, possono essere immunizzati contro la parotite epidemica senza alcun danno; a questo scopo è di solito usato il vaccino MMR (vedi Cap. 116). Occasionalmente sono state segnalate reazioni febbrili e parotite immediatamente dopo la vaccinazione per la parotite. Reazioni allergiche postvaccinali, come rash e prurito, si verificano raramente e sono di solito di grado moderato e a risoluzione spontanea. Negli Stati Uniti, l'incidenza di encefalite durante il mese successivo alla vaccinazione per la parotite non è maggiore dell'incidenza media dell'encefalite nella popolazione generale.

T PAROTITE EPIDEMICA

La terapia per la parotite e per le altre manifestazioni della parotite epidemica è sintomatica. La somministrazione di analgesici e l'applicazione di compresse di garza calde o fredde sull'area parotidea possono essere di aiuto. Le immunoglobuline specifiche per la parotite epidemica non hanno alcun valore. Il dolore testicolare può essere ridotto con l'applicazione locale di compresse di garza fredde e un comodo supporto per lo scroto. Può inoltre essere eseguito un blocco anestetico. Per il trattamento delle orchiti gravi non è ancora stato definito il ruolo né della somministrazione di glucocorticoidi, né dell'incisione della tonaca albuginea. Un'informazione anedottica riguardante un piccolo numero di pazienti con orchite indica che la somministrazione di interferone α può essere utile.

BIBLIOGRAFIA

Briss PA et al: Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: Assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. J Infect Dis 169:77, 1994

Centers for Disease Control and Prevention: Mumps epidemic—United Kingdom, 2004–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:173, 2006

———: Mumps outbreak at a summer camp—New York, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:175, 2006

———: Update: Multistate outbreak of mumps—United States, January 1–May 2, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:559, 2006

———: Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:1, 1998

Chaudary S et al: Fulminant mumps myocarditis. Ann Intern Med 110:569, 1989

Davidkin I et al: Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. J Infect Dis 191:719, 2005

Gut JP et al: Symptomatic mumps reinfections. J Med Virol 45:17, 1995

McDonald JC et al: Clinical and epidemiologic features of mumps encephalitis and possible causes of vaccine-related disease. Pediatr Infect Dis J 8:751, 1989

Uchida K et al: Rapid and sensitive detection of mumps virus RNA directly from clinical samples by real-time PCR. J Med Virol 75:470, 2005

188 Rabbia e altre infezioni da rabdovirus

Alan C. Jackson, Eric C. Johannsen

RABBIA

La rabbia è una malattia acuta virale del sistema nervoso centrale (SNC) che si trasmette agli esseri umani da animali infetti. Dopo una fase prodromica, la rabbia si manifesta nella maggior parte dei casi come una encefalite – o meno frequentemente in forma paralitica – e quindi progredisce verso il coma e la morte.

AGENTE EZIOLOGICO

Il virus della rabbia è un membro del genere *Lyssavirus* della famiglia dei Rhabdoviridae, che includono il virus della stomatite vescicolare (VSV), un patogeno bovino di significativa importanza economica che può infettare gli esseri umani (vedi oltre, "Altri rabdovirus"). *Rhabdos* (termine derivante dal greco antico che significa "a forma di bastone") si riferisce alla forma allungata caratteristica di questi virus. Il loro virione, provvisto di pericapside, contiene un singolo filamento di RNA non segmentato, a polarità negativa. Il genoma del virus rabico consiste di 11 932 nucleotidi e codifica per cinque proteine: nucleocapside, matrice, fosfoproteina, glicoproteina e una RNA polimerasi. Ciascun serbatoio animale ospita una o più varianti del virus rabico che possono essere distinte sequenziando il gene del nucleocapside.

EPIDEMIOLOGIA

La rabbia è una zoonosi generalmente trasmessa agli esseri umani mediante il morso di un animale con la rabbia. La comprensione della epizoozologia della rabbia è essenziale per valutare la necessità di una profilassi postesposizione per la rabbia (vedi oltre, "Prevenzione"). Il virus rabico può infettare la maggior parte degli animali ed è diffuso in tutto il mondo.

Storicamente, i cani erano il principale serbatoio e vettore per la rabbia e rimangono la principale fonte di trasmissione all'uomo in Asia e Africa (vedi oltre, "Considerazioni globali"). I programmi coordinati di vaccinazione e sorveglianza hanno essenzialmente eliminato i serbatoi di rabbia nei cani in Nord America ed Europa e hanno scoperto serbatoi precedentemente ignoti nelle specie selvatiche. Negli Stati Uniti i dati di sorveglianza hanno identificato (dal 2006) 6940 casi di rabbia confermati. Solo l'8% di questi casi è stato riscontrato in animali domestici, comprendenti 318 casi in gatti, 82 in bovini e 79 in cani. In pratica tutte le infezioni di animali domestici sono state conseguenti a una "contaminazione" da serbatoi selvatici, non a trasmissione tra un animale domestico e un altro. In Nord America, il virus rabico circola endemicamente tra pipistrelli, procioni, moffette e volpi. L'importanza di ciascun serbatoio varia a seconda dell'area geografica: la rabbia nei procioni è endemica sulla costa orientale; nelle moffette si verifica soprattutto nel Midwest, con un altro focolaio in California; e nelle volpi è presente in alcune zone di Texas, Arizona e Alaska. La rabbia nei pipistrelli non è geograficamente circoscritta.

Poiché ciascuna specie ospita una o più varianti (o ceppi) specifiche di virus rabico, è possibile tracciare la fonte dell'infezione umana anche quando non c'è un'esposizione riconosciuta. Dal 1990, i pipistrelli sono stati responsabili della maggior parte dei casi di rabbia negli Stati Uniti, mentre la più parte degli altri casi è stata attribuita a esposizione a cani avvenuta in altri Paesi. La maggior parte dei casi umani di rabbia acquisita dai pipistrelli è stata associata a una singola variante (Ln/Ps) ospitata dai pipistrelli dalla chioma argentata e dai pipistrelli orientali. Questo implica che la variante Ln/Ps è ritenuta avere degli attributi particolari che la rendono capace di stabilire prontamente un'infezione negli esseri umani – cioè un'affinità per recettori cellulari specifici o una replicazione iniziale più efficiente nei tessuti non neuronali. Un fattore in causa potrebbe essere che il virus rabico viene trasmesso dal pipistrello con morsi minori, apparentemente privi di significato o non riconosciuti. Al contrario, i morsi dei mammiferi terrestri ricevono più probabilmente maggiori attenzioni mediche. Alcuni casi fatali di rabbia si sono verificati in situazioni in cui non è stata data importanza a un morso riconosciuto di pipistrello. Nei casi in cui un morso di pipistrello o il contatto della saliva di pipistrello con la cute lesa o con membrane mucose non possano essere esclusi (per es., viene ritrovato un pipistrello in una stanza dove dormono un bambino o un adulto), bisognerebbe testare il pipistrello per la rabbia e consultare un esperto.

Le esposizioni senza morso trasmettono l'infezione da virus rabico solo raramente. Esistono casi di rabbia umana dopo esposizione ad aerosol in laboratorio o in grotte popolate da milioni di pipistrelli. Il trapianto di cornea è stato la fonte per otto casi di rabbia umana, e nello sforzo di eliminare questo rischio sono state adottate delle linee guida molto rigide per lo screening dei donatori. Nel 2004, si sono verificate tre morti dopo trapianto di organo solido e un altro decesso dopo trapianto di un vaso sanguigno proveniente da un donatore che si riteneva fosse morto per un'emorragia intracranica, ma che retrospettivamente venne diagnosticato come affetto da rabbia. Sebbene tutti i donatori di organi siano sottoposti a screening e testati per i rischi infettivi, in assenza di rischio epidemiologico il test rou-

tinario per la ricerca di rabbia non rientra nella prassi. Anche se non sono noti casi di operatori sanitari che abbiano acquisito la rabbia da pazienti infetti, le precauzioni standard universali e quelle respiratorie devono sempre essere osservate poiché il contatto della saliva o del tessuto neuronale del paziente con membrane mucose o cute non integra potrebbe determinare la trasmissione della malattia.

PATOGENESI

Il periodo di incubazione della rabbia (definito come l'intervallo tra l'esposizione al virus e l'insorgenza della malattia clinica) è di solito di 1-3 mesi, ma in rari casi può essere breve fino a 2 settimane o superiore a 1 anno. Durante la maggior parte del periodo di incubazione, si ritiene che il virus rabico sia presente nel (o vicino al) sito di inoculazione (Fig. 188-1), soprattutto nelle cellule muscolari. La somministrazione della profilassi postesposizione per la rabbia durante questo periodo di incubazione è fondamentale; il suo beneficio nel prevenire la progressione della malattia una volta che il virus è penetrato nei nervi periferici è infatti limitato. Numerosi recettori sono probabilmente responsabili della capacità del virus rabico di infettare sia i nervi sensitivi che quelli motori. È noto che il virus si lega ai recettori nicotinici per l'acetilcolina e che il blocco dei recettori acetilcolinici inibisce il legame del virus rabico. Evidenze sperimentali supportano anche un ruolo per la molecola di adesione delle cellule neurali e del recettore neutrofina $p75^{NTR}$ come recettori per il virus rabico. Dopo l'ingresso nei neuroni sensitivi e motori, il virus della rabbia si diffonde in senso centripeto a una velocità di 100-400 mm/die tramite trasporto assonale rapido al midollo spinale o al tronco encefalico. Una volta che il virus è entrato nel SNC, si diffonde rapidamente nella sostanza grigia attraverso le connessioni anatomiche esistenti. Si verificano delle modificazioni infiammatorie, ma poche sono le modificazioni degenerative coinvolgenti i neuroni e rare le evidenze di morte neuronale. Queste osservazioni hanno portato a ritenere che la disfunzione neuronale, piuttosto che la morte neuronale, sia responsabile della malattia clinica in corso di rabbia. La base per le modificazioni del comportamento, compresa l'aggressività, non è ben nota. Dopo che si è stabilita l'infezione del SNC, avviene una diffusione centrifuga lungo i nervi periferici ad altri tessuti, compresi le ghiandole salivari, il fegato, i muscoli, la cute, le ghiandole surrenali e il cuore. La replicazione del virus rabico nelle cellule acinose delle ghiandole salivari è responsabile della liberazione virale nella saliva degli animali con la rabbia.

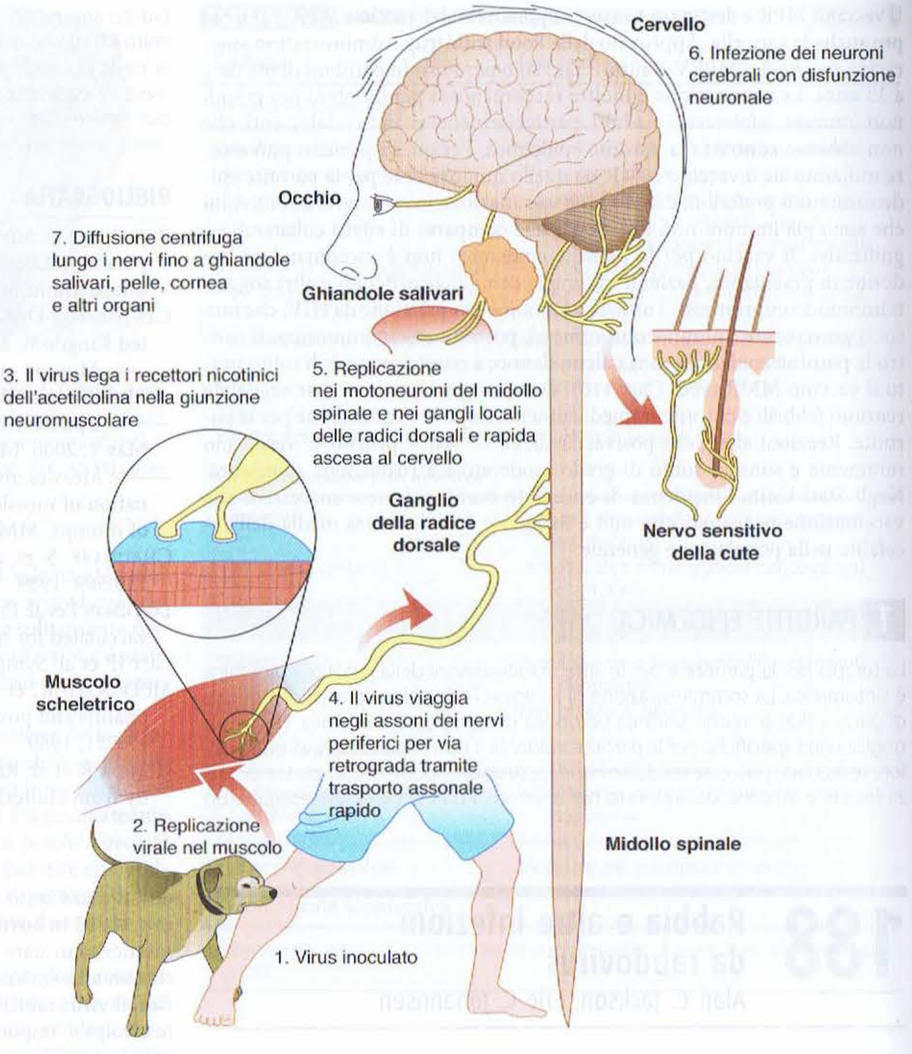


FIGURA 188-1 **Rappresentazione schematica degli eventi patogenetici** conseguenti all'inoculazione periferica del virus rabico. (*Da:* AC Jackson. *Human disease*. In AC Jackson (ed.), *Rabies*. Academic Press, San Diego, pp. 219-244; con modifiche.)

Studi istologici mostrano modeste modificazioni infiammatorie nel SNC in corso di rabbia, con un infiltrato infiammatorio mononucleato nelle leptomeningi, nelle regioni perivascolari e nel parenchima, compresi i noduli microgliali chiamati *noduli di Babes*. Le modificazioni neuronali degenerative non sono generalmente prominenti e la neuronofagia è osservata solo occasionalmente. Il più comune reperto anatomopatologico nella rabbia sono i *corpi di Negri* (Fig. 188-2). I corpi di Negri sono inclusioni citoplasmatiche eosinofile nei neuroni del cervello e sono composti da nucleocapsidi del virus rabico orientati casualmente, inclusi in una sostanza amorfa o matrice. Queste inclusioni si verificano in una minoranza delle cellule infette e sono più comunemente presenti nelle cellule di Purkinje del cervelletto e nelle cellule piramidali dell'ippocampo, mentre sono meno frequentemente riscontrate nei neuroni corticali e nel tronco-encefalo. Per motivi poco chiari, i corpi di Negri sono prodotti raramente nelle infezioni causate dalle varianti di laboratorio di virus rabico, mentre le infezioni da virus rabico selvatico o "da strada" ne causano la formazione in circa l'80% dei casi. Pertanto, l'assenza dei corpi di Negri non esclude la diagnosi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La rabbia è la malattia infettiva con la più alta letalità. Sebbene sia necessario considerare la diagnosi di rabbia in qualsiasi caso di encefalite inspiegata o di paralisi flaccida accompagnata da febbre, gli sforzi per prevenire la malattia sono focalizzati giustamente sulla identificazione precoce dell'esposizione alla rabbia e sulla somministrazione della profilassi postesposizione. Dopo un periodo di incubazione asintomatica, la rabbia clinica pro-

FIGURA 188-2 **Tre grandi corpi di Negri nel citoplasma di una cellula cerebellare di Purkinje** di un bambino di 8 anni deceduto per rabbia dopo essere stato morso da un cane rabbioso in Messico. (*Da:* AC Jackson, E Lopez-Corella, *N Engl J Med* 335:568, 1996. © Massachusetts Medical Society.)

TABELLA 188-1 PROGRESSIONE DELL'INFEZIONE DEL VIRUS DELLA RABBIA		
Fase	**Durata**	**Segni/Sintomi**
Periodo di incubazione	1-3 mesi[a]	Nessuno
Prodromi	1-7 giorni	Febbre, malessere, cefalea, nausea, vomito, agitazione, parestesie focali, dolore
Fase acuta neurologica		
Encefalitica (80%)	1-7 giorni	Febbre, confusione, allucinazioni, iperattività, spasmi faringei (idrofobia/aerofobia), convulsioni
Paralitica (20%)	2-10 giorni	Paralisi flaccida ascendente
Coma/morte	1-14 giorni	...

[a] Durata tipica, con un possibile range da 2 settimane a oltre 1 anno.

gredisce attraverso tre fasi generali: prodromi, fase acuta neurologica e coma/morte (Tab. 188-1).

Manifestazioni prodromiche L'infezione rabica clinicamente evidente comincia con sintromi prodromici aspecifici, comprendenti febbre, malessere, cefalea, nausea e vomito; possono essere presenti anche ansia o agitazione. Parestesie, dolore e prurito in prossimità del sito di esposizione si osservano nel 50-80% dei pazienti e devono fare sospettare la rabbia. A questo punto la ferita è di solito guarita e la sintomatologia può riflettere l'infezione delle radici dorsali locali o dei gangli craniali sensitivi.

Rabbia encefalitica Si osservano due forme acute neurologiche di rabbia negli esseri umani: encefalitica (furiosa) nell'80% dei casi e paralitica nel 20%. Manifestazioni di rabbia encefalitica possono essere osservate anche in molte altre encefaliti virali. Queste manifestazioni includono febbre, confusione, allucinazioni, combattività, spasmi muscolari, iperattività e convulsioni. Le disfunzioni autonomiche sono comuni e possono causare ipersalivazione, sudorazione eccessiva, pelle d'oca, dilatazione pupillare e/o priapismo. Nella rabbia encefalitica, gli episodi di ipereccitabilità sono seguiti tipicamente da periodi di completa lucidità che diventano sempre più brevi con la progressione della malattia. La rabbia encefalitica è ben distinta dal coinvolgimento precoce del tronco encefalico, che causa i classici sintomi di idrofobia e aerofobia: contrazioni involontarie e dolorose del diaframma e dei muscoli respiratori accessori, laringei e faringei in risposta alla ingestione di liquidi (idrofobia) o a correnti d'aria (aerofobia). Questi sintomi sono probabilmente dovuti a una disfunzione dei neuroni troncoencefalici che normalmente inibiscono i neuroni inspiratori vicino al nucleo ambiguo, causando dei riflessi difensivi esagerati per proteggere il tratto respiratorio. La combinazione di ipersalivazione e disfunzione faringea è anche responsabile della classica caratteristica della "schiuma alla bocca" (Fig. 188-3). La disfunzione del tronco encefalico progredisce rapidamente e il coma, seguito dalla morte entro pochi giorni, è la regola, a meno che il decorso non sia prolungato da misure di supporto. Con tali misure, le complicanze tardive possono includere disturbi del bilancio idrico (sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico o diabete insipido), edema polmonare non-cardiogeno e aritmie cardiache dovute a disfunzione troncoencefalica e/o miocardite.

Rabbia paralitica Per motivi non noti, in circa il 20% dei casi di rabbia, la debolezza muscolare predomina e mancano le caratteristiche cardine della rabbia encefalitica (idrofobia, aerofobia, fluttuazioni della coscienza). La rabbia paralitica è caratterizzata da debolezza muscolare precoce e spiccata, che spesso comincia dall'estremità morsa e si estende causando tetraparesi e debolezza facciale. Il coinvolgimento degli sfinteri è comune, mentre quello sensitivo è di solito modesto. Tale sintomatologia viene spesso scambiata per sindrome di Guillain-Barré. Il trapianto corneale da donatori in cui la rabbia paralitica era stata scambiata per sindrome di Guillian-Barré è stato responsabile di casi di rabbia clinica e di morte nei riceventi. I pazienti con rabbia paralitica sopravvivono generalmente qualche giorno di più rispetto a quelli con rabbia encefalitica, ma l'insufficienza multiorgano sopravviene nonostante le tecniche rianimatorie più aggressive.

DATI DI LABORATORIO

Durante gli stadi clinici inziali della rabbia, i risultati di laboratorio sono aspecifici. L'esame emocromocitometrico è di solito nella norma. L'esame del liquido cefalorachidiano spesso evidenzia una moderata pleiocitosi mononucleare con livelli di proteine lievemente aumentati. Una pleiocitosi severa (>1000 cellule/µl) è insolita e dovrebbe orientare verso una diagnosi

FIGURA 188-3 Spasmo idrofobico dei muscoli inspiratori associato a terrore in un paziente con rabbia encefalitica (furiosa) che tenta di deglutire dell'acqua. (© DA Warrell, Oxford, UK; per gentile concessione.)

alternativa. La TC dell'encefalo è generalmente normale in corso di rabbia, mentre la RM a volte mostra delle alterazioni di segnale nel tronco encefalo o in altre aree, ma questi reperti sono variabili e aspecifici. L'elettroencefalogramma presenta solo delle alterazioni aspecifiche. I test più importanti quando si sospetta un caso di rabbia sono quelli che permettono di identificare diagnosi alternative, potenzialmente trattabili (vedi oltre, "Diagnosi differenziale").

DIAGNOSI

In Nord America la diagnosi di rabbia spesso non è considerata fino a uno stadio relativamente avanzato della malattia, anche in presenza di una presentazione clinica tipica. La diagnosi dovrebbe essere sospettata in pazienti che si presentino con encefalite acuta o con una paralisi ascendente inspiegabile, inclusi quelli in cui si sospetta una sindrome di Guillain-Barré. La mancanza del dato anamnestico di un morso di animale o l'assenza di idrofobia non è inusuale nella rabbia. Quando si sospetta la rabbia, bisognerebbe utilizzare dei test specifici per confermare la diagnosi. Campioni utili dal punto di vista diagnostico sono il siero, il liquor, la saliva a fresco, il tessuto cerebrale (se disponibile) e campioni bioptici della cute del collo. Poiché la biopsia cutanea si basa sulla dimostrazione del virus rabico nei nervi cutanei alla base dei follicoli piliferi, i campioni dal collo dovrebbero includere almento 10 follicoli piliferi. Multiple modalità di test sono richieste per garantire un elevato potere predittivo negativo. Per esempio, poiché il virus rabico infetta i tessuti neuronali immunologicamente privilegiati, gli anticorpi sierici spesso non si sviluppano fino a stadi molto avanzati di malattia.

Anticorpi antirabici virus-specifici In un paziente precedentemente non vaccinato, gli anticorpi sierici neutralizzanti per la rabbia sono diagnostici. Gli anticorpi possono essere rilevabili pochi giorni dopo l'insorgenza dei sintomi, ma alcuni pazienti muoiono senza questo riscontro. La presenza di anticorpi specifici contro il virus rabico nel liquor suggerisce la diagnosi di rabbia, a prescindere dallo stato immunitario.

Reazione a catena della polimerasi con trascrizione inversa (RT-PCR) L'identificazione di RNA del virus rabico mediante RT-PCR è altamente sensibile e specifica. Questa tecnica può rilevare il virus in campioni di saliva a fresco, liquido cefalorachidiano e tessuti. Inoltre, la RT-PCR può distinguere le varianti virali, permettendo di identificare la probabile fonte di infezione.

Test mediante anticorpi a fluorescenza diretta (DFA) Il test DFA (*direct fluorescent antibody*) con anticorpi antirabbia coniugati a un fluorocromo è altamente sensibile e specifico e può essere applicato al tessuto cerebrale o al-

le biopsie cutanee della nuca. In questi ultimi campioni, il virus della rabbia può essere dimostrato nei nervi cutanei alla base dei follicoli piliferi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nelle fasi precoci della malattia, la rabbia è frequentemente indistinguibile dalle altre cause di encefalite. Il virus herpes simplex di tipo 1 e raramente altri herpesvirus causano casi sporadici di encefalite e sono sospetti importanti poiché necessitano di trattamento specifico. Durante i mesi estivi, nel porre diagnosi è necessario non ignorare gli enterovirus e gli arbovirus. L'analisi del liquor mediante PCR per virus specifici dev'essere guidata dal quadro epidemiologico locale. L'encefalite postvirale immuno-mediata può seguire a influenza, morbillo, parotite, varicella-zoster e a infezioni da altri virus. È importante ricordare che l'encefalite immuno-mediata può essere una sequela della vaccinazione con vaccino antirabico derivato da tessuto neuronale (per es., il vaccino Semple). Reazioni a farmaci e vasculiti sono altre importanti cause non infettive di encefalite che bisogna tenere in considerazione. Un disturbo di conversione causato da una paura esagerata della rabbia ("rabbia isterica") può produrre dei sintomi molto simili a quelli della rabbia (per es., comportamento aggressivo, incapacità di deglutire o di comunicare); un "periodo di incubazione" insolitamente breve può essere un indizio importante per la diagnosi corretta.

Come detto precedentemente, la rabbia paralitica può simulare la sindrome di Guillain-Barré. In questi casi, il riscontro di febbre o di disfunzione vescicale può suggerire la diagnosi di rabbia. Al contrario, la sindrome di Guillain-Barré può verificarsi come rara complicanza della vaccinazione antirabica e può essere scambiata per rabbia paralitica (cioè per un fallimento del vaccino).

T RABBIA

Non esiste un trattamento stabilito per la rabbia. Recentemente sono falliti numerosi tentativi terapeutici con farmaci antivirali, ketamina e coma terapeutico, misure che erano state adottate in soggetti sani sopravvissuti che presentavano anticorpi antivirus rabico al momento della valutazione iniziale. Bisognerebbe consultare un esperto prima di avviare una qualsiasi terapia sperimentale. Un approccio palliativo può essere appropriato in alcuni pazienti.

PROGNOSI

La rabbia è quasi costantemente fatale, ma fortunatamente anche quasi costantemente prevenibile con un'appropriata profilassi postesposizione durante il periodo di incubazione (vedi sopra). Ci sono solo sei casi ben documentati di sopravvivenza dopo infezione sintomatica da rabbia. Tutti i pazienti, tranne uno, avevano ricevuto il vaccino antirabico prima dell'insorgenza della malattia; questi pazienti rappresentano un fallimento della profilassi postesposizione. La maggior parte dei pazienti con rabbia muore in alcuni giorni, anche dopo cure aggressive in unità di terapia intensiva.

PREVENZIONE

Profilassi postesposizione Poiché non esiste una terapia efficace per la rabbia, è estremamente importante prevenire la malattia dopo un'esposizione animale. La figura 188-4 mostra le tappe del processo decisionale riguardante la profilassi postesposizione per la rabbia. In base alla storia di esposizione e alle informazioni sull'epidemiologia locale, il medico deve decidere se è necessario iniziare la profilassi postesposizione. Cani, gatti e furetti sani possono essere isolati e osservati per 10 giorni. La profilassi postesposizione non è necessaria se l'animale resta sano; se invece mostra segni di rabbia durante il periodo di osservazione, deve essere soppresso immediatamente e la sua testa trasportata in condizioni di refrigerazione in laboratorio ed esaminata per la ricerca del virus rabico mediante test DFA e isolamento virale in coltura su cellule o inoculo nel topo. Qualsiasi altro animale diverso da cani, gatti e furetti dev'essere soppresso immediatamente e la sua testa esaminata. In caso di esposizioni ad alto rischio e in aree dove la rabbia canina è endemica, la profilassi antirabica dev'essere iniziata senza attendere i risultati di laboratorio. Se i risultati di laboratorio risultano negativi, si può ragionevolmente concludere che la saliva dell'animale non conteneva virus rabico e l'immunizzazione può essere interrotta. Se l'animale fugge dopo un'esposizione, deve essere considerato affetto da rabbia, e la profilassi postesposizione deve essere iniziata a meno che le autorità sanitarie locali non indichino altrimenti (cioè assenza di rabbia endemica nell'area). La profilassi postesposizione può essere indicata quando una persona presente nello stesso ambiente di un pipistrello (per es., la stanza dove dormono un bambino piccolo o un adulto) non può con certezza escludere un contatto con un morso non riconosciuto.

La profilassi postesposizione include la cura della ferita e l'immunizzazione sia attiva che passiva. La cura della ferita è essenziale e può ridurre il

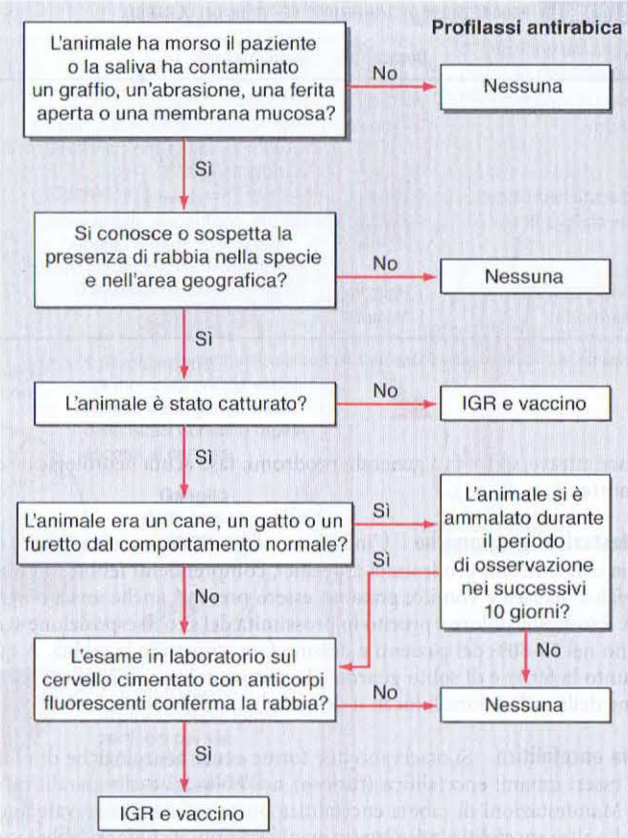


FIGURA 188-4 Algoritmo per la profilassi postesposizione della rabbia. IGR, immunoglobuline anti-rabbia (*Da:* L Corey, in E Braunwald et al. (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15ª ed. McGraw-Hill, New York, 2001; con modifiche.)

rischio di infezione da virus rabico fino al 90%. Il trattamento della ferita non dev'essere procrastinato, anche se l'inizio della profilassi viene rimandato in attesa dei risultati del periodo di osservazione di 10 giorni. Tutte le ferite da morso e i graffi devono essere lavati direttamente con acqua e sapone. I tessuti devitalizzati devono essere rimossi, deve essere somministrata la profilassi antitetanica e bisogna iniziare un trattamento antibiotico laddove fosse indicato.

Tutti i soggetti precedentemente non vaccinati devono essere immunizzati passivamente mediante immunoglobuline rabiche (IGR). Se le IGR non sono immediatamente disponibili, non devono essere somministrate oltre i 7 giorni dalla prima dose di vaccino: dopo tale periodo – infatti – vengono prodotti gli anticorpi endogeni e l'immunizzazione passiva potrebbe essere in realtà controproducente. Se anatomicamente possibile, la dose intera di IGR (20 UI/kg) dovrebbe essere somministrata nella sede del morso; altrimenti, le IGR rimanenti dopo l'infiltrazione nella sede del morso vanno somministrate per via intramuscolare in un sito distante. In presenza di ferite multiple ed estese può essere necessario diluire la preparazione di IGR per ottenere un volume sufficiente a una adeguata infiltrazione di tutti i siti feriti. Se l'esposizione coinvolge le mucose, la dose intera deve essere somministrata per via intramuscolare. Il vaccino antirabico e le IGR non devono mai essere somministrati nella stessa sede o con la stessa siringa. Le IGR in commercio negli Stati Uniti sono ottenute mediante purificazione del siero di donatori umani iperimmuni; queste preparazioni sono molto meglio tollerate rispetto alle preparazioni di origine equina ancora in uso in alcuni Paesi (vedi oltre, "Considerazioni globali"). Gli eventi avversi gravi da IGR umane sono poco comuni. Si possono verificare dolore locale e febbre.

Negli Stati Uniti sono disponibili due vaccini antirabici inattivati purificati per la profilassi postesposizione. Sono altamente immunogeni e considerevolmente più sicuri rispetto ai vaccini precedenti. Devono essere somministrate cinque dosi da 1 ml per via intramuscolare nella regione deltoidea. (La faccia anterolaterale della coscia è un sito accettabile nei bambini). Le iniezioni intraglutee, che non sempre raggiungono il muscolo, vanno evitate, in quanto sono state associate ai rari casi di fallimento del vaccino. Idealmente, la prima dose dovrebbe essere somministrata il prima possibile dopo l'esposizione; se ciò non è avvenuto, va somministrata senza ulteriori ritardi. Le quattro dosi addizionali devono essere sommi-

nistrate nei giorni 3, 7, 14 e 28. La gravidanza non è una controindicazione alla vaccinazione. Glucocorticoidi e altri immunosoppressori potrebbero interferire con lo sviluppo di una immunità attiva e non dovrebbero essere somministrati durante la profilassi postesposizione a meno che non siano strettamente necessari. In uno studio, tutti i pazienti vaccinati secondo questo calendario hanno sviluppato un'immunità umorale entro 2-4 settimane. La misurazione routinaria del titolo degli anticorpi neutralizzanti antirabici non è necessaria, mentre negli individui immunosoppressi è consigliabile misurare il titolo 2-4 settimane dopo la vaccinazione. Reazioni locali (dolore, eritema, edema e prurito) e modeste reazioni sistemiche (febbre, mialgia, cefalea e nausea) sono comuni; possono essere utilizzati farmaci antinfiammatori e antipiretici, senza tuttavia interrompere lo schema vaccinale. Reazioni allergiche sistemiche sono poco comuni, ma l'anafilassi si verifica in rari casi e può essere trattata con adrenalina e antistaminici. Il rischio di sviluppare la rabbia deve essere soppesato con attenzione prima di decidere di interrompere la vaccinazione a causa degli effetti collaterali. I consigli e l'assistenza dalle autorità sanitarie o dai Centers for Disease Control and Prevention possono essere utili nel gestire le reazioni avverse al vaccino.

Vaccinazione antirabica preesposizione La profilassi preesposizione dev'essere considerata in individui con un rischio di esposizione alla rabbia di tipo professionale o ricreazionale, inclusi alcuni viaggiatori che si recano in aree endemiche. Il calendario primario consiste in tre dosi di vaccino antirabico somministrate ai giorni 0, 7 e 21 o 28. Il test per la ricerca degli anticorpi neutralizzanti sierici aiuta a determinare la necessità di ulteriori dosi di richiamo. Quando un soggetto precedentemente vaccinato viene esposto alla rabbia, vanno somministrati due richiami del vaccino ai giorni 0 e 3. La cura della ferita resta di fondamentale importanza. Le IGR non devono essere somministrate a un soggetto precedentemente vaccinato.

CONSIDERAZIONI GLOBALI

Nel mondo, si stima che la rabbia endemica canina sia responsabile di 55 000 morti umane all'anno. La maggior parte di queste morti si verifica in Africa e Asia, dove la popolazione rurale e i bambini sono i più frequentemente colpiti. A causa di questa distribuzione, la profilassi postesposizione è per la maggior parte necessaria per coloro che meno frequentemente sono in grado di permettersela. In America Latina, gli sforzi di controllare la rabbia canina sono stati piuttosto efficaci negli ultimi anni. In Europa e Canada, una epizoozia di rabbia nelle volpi rosse è stata parzialmente controllata grazie alla diffusione di esche contenenti vaccino antirabico.

Oltre al vaccino antirabico discusso qui sopra, sono disponibili in molti Paesi fuori dagli Stati Uniti vaccini efficaci coltivati su linee cellulari primarie (criceto o rene di cane) o su linee cellulari continue (cellule Vero). Vaccini meno costosi derivati da cellule neuronali sono stati utilizzati nei Paesi in via di sviluppo; tuttavia, questi vaccini sono associati a sequele neuroparalitiche gravi e il loro utilizzo dovrebbe essere interrotto prima possibile. Nel mondo, più di 10 milioni di individui ricevono la profilassi postesposizione contro la rabbia ogni anno.

Se le IGR umane non sono disponibili, possono essere usate con le stesse modalità IGR equine purificate a una dose di 40 UI/kg. Prima di somministrare IGR equine, dev'essere testata l'ipersensibilità mediante iniezione intradermica a una diluizione 1:10. L'incidenza di reazioni anafilattiche e di malattia da siero è stata bassa con le recenti IGR equine prodotte.

ALTRI RABDOVIRUS

ALTRI LISSAVIRUS

È stato scoperto che un numero sempre maggiore di lissavirus diversi dal virus rabico infettano la popolazione di pipistrelli nel mondo. Quattro di questi virus hanno causato almeno un caso di malattia umana indistinguibile dalla rabbia: i lissavirus del pipistrello Europeo 1 e 2, il lissavirus del pipistrello Australiano e il virus Duvenhage (in Africa). Anche il virus Mokola, un lissavirus che è stato isolato nei topi-ragno con una specie non identificata che funge da serbatoio, è stato responsabile di casi di malattia umana in Africa.

VIRUS DELLA STOMATITE VESCICOLARE

La stomatite vescicolare è una malattia virale di mucche, cavalli, maiali e altri mammiferi selvatici. Il virus della stomatite vescicolare (VSV) appartiene al genere *Vesciculovirus* della famiglia dei Rhabdoviridae. Epidemie di stomatite vescicolare negli animali si verificano sporadicamente negli Stati Uniti sudoccidentali. L'infezione è associata a grave vescicolazione e ulcerazione dei tessuti orali, dei capezzoli e dei piedi e può essere clinicamente indistinguibile dalla più pericolosa malattia piedi-e-bocca. Le epidemie sono solitamente stagionali e dipendono probabilmente da artropodi vettore. Si può verificare anche la trasmissione diretta tra animali, sebbene il virus non possa penetrare attraverso la pelle intatta. La trasmissione agli esseri umani è in genere la conseguenza di un contatto diretto con animali infetti (particolarmente bovini) e occasionalmente di una contaminazione in laboratorio. Nella malattia umana, una precoce congiuntivite è seguita da una malattia simil-influenzale con febbre, brividi, nausea, vomito, cefalea, dolore retrobulbare, mialgia, dolore retrosternale, malessere, faringite e linfoadenopatia. Piccole lesioni vescicolari possono essere presenti sulla mucosa buccale o sulle dita. La malattia generalmente dura 3-6 giorni, con una successiva piena guarigione. Infezioni subcliniche sono frequenti. La diagnosi sierologica può essere effettuata sulla base di un incremento del titolo di anticorpi fissanti il complemento o neutralizzanti. La terapia è sintomatica.

BIBLIOGRAFIA

BAER GM (ed): *The Natural History of Rabies*, 2d ed. Boca Raton, CRC Press, 1991

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Human rabies prevention—United States, 1999: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 48(RR-1):1, 1999

JACKSON AC: Rabies: New insights into pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol 19:267, 2006

———, WUNNER WH (eds): *Rabies*, 2d ed. London, Elsevier, 2007

LETCHWORTH GJ et al: Vesicular stomatitis. Vet J 157:239, 1999

WARRELL MJ, WARRELL DA: Rabies and other lyssavirus diseases. Lancet 363:959, 2004

WILLOUGHBY RE JR et al: Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med 352:2508, 2005

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *WHO Expert Consultation on Rabies: First Report*. First Report ed. Geneva, WHO, 2005

189 Infezioni causate da virus trasmessi da artropodi e roditori

Clarence J. Peters

Alcuni virus di origine animale sono trasmessi in natura senza relazione con l'uomo e solo incidentalmente lo infettano e producono malattia; ancora, un piccolo gruppo di agenti è regolarmente propagato nell'uomo dagli artropodi. La maggior parte di questi virus ha un ciclo biologico mantenuto, in natura, da artropodi o da roditori cronicamente infetti. Ovviamente, la modalità di trasmissione non è una base razionale di classificazione tassonomica. In effetti, virus zoonotici di almeno sette famiglie agiscono come significativi patogeni umani (Tab. 189-1). Le famiglie virali differiscono fondamentalmente l'una dall'altra in termini di morfologia, meccanismi di replicazione e genetica. L'informazione sull'appartenenza di un virus a una famiglia o genere permette di interpretare le strategie di mantenimento, la sensibilità agli antivirali e alcuni aspetti di patogenesi, ma non predice necessariamente quale sindrome clinica – ammesso che esista – il virus causerà nell'uomo.

FAMIGLIE DI VIRUS TRASMESSI DA ARTROPODI E RODITORI (TAB. 189-1)

Arenaviridae Le Arenaviridae sono particelle sferiche di 110-130 nm che gemmano dalla membrana plasmatica cellulare e utilizzano per la replicazione i genomi RNA costituiti da due segmenti. Esistono due diramazioni filogenetiche principali delle Arenaviridae: i virus del Vecchio Mondo, come quelli della febbre di Lassa e della coriomeningite linfocitaria, e i virus del Nuovo Mondo, che includono quelli che causano le febbri emorragiche del Sud America. Gli arenavirus persistono in natura infettando cronicamente roditori con uno straordinario rapporto: un virus → una specie di roditore. Queste infezioni dei roditori danno luogo a un'escrezione virale che perdura molto a lungo e forse a una viremia che dura per tutta la vita; l'infezione verticale è comune con alcuni arenavirus. L'uomo si infetta attraverso l'inalazione di aerosol contenenti gli arenavirus, che sono poi depositati nelle vie aeree terminali e, probabilmente, anche attraverso uno stretto contatto con roditori e loro escrementi, con conseguente contaminazione di mucose e di soluzioni di continuo della cute.

TABELLA 189-1 PRINCIPALI FAMIGLIE DI VIRUS ZOONOTICI E ALCUNE CARATTERISTICHE DI MEMBRI TIPICI

Famiglia	Genere o gruppo	Sindromi: virus tipici	Modalità di mantenimento in natura
Arenaviridae	Complesso del Vecchio Mondo	FM, E: Virus della coriomeningite linfocitaria FE: Virus della febbre di Lassa	Infezione cronica dei roditori, spesso con persistente viremia; trasmissione verticale comune
	Complesso del Nuovo Mondo o Tacaribe	FE: Virus FE del Sud America (Machupo, Junin, Guanarito, Sabia)	Infezione cronica dei roditori, qualche volta con viremia persistente; può esservi infezione verticale
Bunyaviridae	*Bunyavirus*	E: Virus del sierogruppo della California (La Crosse, Jamestown Canyon, encefalite della California)	Ciclo zanzara-vertebrato; trasmissione transovarica comune nella zanzara
		FM: Virus Bunyamwera, gruppo C, Tahyna FM: Virus Oropouche	Trasmesso da *Culicoides*
	Phlebovirus	FM: Virus Toscana e della febbre da pappataci FM: Virus Punta Toro	Trasmissione attraverso i pappataci tra i vertebrati, con predominante componente transovarica nei pappataci
		FE, FM, E: Virus della febbre della Rift Valley	Trasmissione zanzara-vertebrato, con componente transovarica nella zanzara
	Nairovirus	FE: Virus FE di Crimea e Congo	Trasmissione zecca-vertebrato, con trasmissione transovarica nella zecca
	Hantavirus	FE: Virus Hantaan, Dobrava, Puumala	Serbatoio nei roditori; eliminazione cronica del virus, ma viremia cronica sconosciuta
		FE: Virus Sin Nombre e hantavirus correlati	Serbatoio in roditori della specie Sigmodon
Filoviridae[a]	*Ebolavirus, Marburgvirus*	FE: Virus Marburg, virus Ebola (4 sottotipi)	Sconosciuta
Flaviviridae	*Flavivirus* (trasmessi dalla zanzara)	FE: Virus della febbre gialla FM, FE: Virus dengue (4 sottotipi) E: Virus delle encefaliti St. Louis, giapponese, West Nile, Murray Valley; virus Rocio	Zanzara-vertebrato; trasmissione transovarica rara
	Flavivirus (trasmessi dalla zecca)	E: Virus dell'encefalite trasmessa da zecca dell'Europa centrale, dell'encefalite russa estivo-primaverile, Powassan FE: Virus Omsk FE e della malattia della Kyasanur Forest	Zecca-vertebrato
Reoviridae	*Coltivirus*	FM, E: Virus della febbre da zecca del Colorado	Zecca-vertebrato
	Orbivirus	FM, E: Virus Orungo, Kemerovo	Artropode-vertebrato
Rhabdoviridae[b]	*Vesiculovirus*	FM: Virus della stomatite vescicolare (Indiana, New Jersey); virus Chandipura, Piry	Pappataci-vertebrato, con predominante componente transovarica nel pappataci
Togaviridae	*Alphavirus*	AE: Virus Sindbis, chikungunya, Mayaro, Ross River, virus della Barmah Forest E: Virus delle encefaliti dell'est, dell'ovest, equina venezuelana	Zanzara-vertebrato

[a] Le Filoviridae sono trattate nel capitolo 190.
[b] Le Rhabdoviridae sono trattate nel capitolo 188.
Nota: Le abbreviazioni si riferiscono alle sindromi più comunemente associate al virus. FM, febbre e mialgia; AE, artrite ed esantema; E, encefalite; FE, febbre emorragica.

Bunyaviridae La famiglia delle Bunyaviridae include quattro generi clinicamente significativi. Tutti questi virus sferici hanno tre segmenti di RNA di senso negativo che maturano in particelle di 90-120 nm nel complesso di Golgi ed escono dalla cellula per esocitosi. I virus del genere *Bunyavirus* sono prevalentemente trasmessi dalla zanzara e hanno un ospite intermedio vertebrato viremico; molti sono inoltre trasmessi per via transovarica nella loro zanzara ospite specifica. Un gruppo sierologico, inoltre, utilizza come vettori pappataci. Zanzare o pappataci sono i vettori per il genere *Phlebovirus* ("febbre da flebotomo" o "febbre da pappataci", la malattia meglio conosciuta associata con il genere), mentre le zecche sono i vettori del genere *Nairovirus*. I virus di entrambi questi generi sono inoltre associati alla trasmissione verticale nell'artropode ospite e alla diffusione orizzontale attraverso ospiti vertebrati viremici. Il genere *Hantavirus* è l'unico fra le Bunyaviridae che non è trasmesso dagli artropodi, ma è mantenuto nell'ambiente da roditori che diffondono cronicamente il virus. Come gli arenavirus, gli hantavirus solitamente mostrano una stretta specificità tra virus e specie di roditore. Gli hantavirus non causano una viremia cronica nei roditori ospiti e sono trasmessi solo orizzontalmente da roditore a roditore.

Altre famiglie Le Flaviviridae sono virus con RNA a singola elica di senso positivo, che formano particelle di 40-50 nm nel reticolo endoplasmico. I flavivirus esaminati in questo capitolo sono del genere *Flavivirus* e compongono due gruppi separati, antigenicamente e filogeneticamente distinti, che sono trasmessi tra i vertebrati da zanzare e zecche, rispettivamente. I virus trasmessi dalla zanzara rientrano nel gruppo filogenetico che include i virus della febbre gialla, i quattro virus della dengue e i virus dell'encefalite, mentre il gruppo trasmesso dalla zecca racchiude uno spettro geograficamente vario di specie, alcune delle quali sono responsabili di encefalite o di malattia emorragica con encefalite. Le Reoviridae sono virus con RNA a doppia elica con genomi multisegmentati. Queste particelle di 80 nm sono i soli virus esaminati in questo capitolo che non hanno un involucro lipidico e perciò sono insensibili ai detergenti. Le Togaviridae hanno un genoma con RNA a singola elica positiva e producono, per gemmazione dalla membrana plasmatica, particelle di approssimativamente 60-70 nm. I togavirus esaminati in questo capitolo sono tutti membri del genere *Alphavirus* e sono trasmessi, nel loro ciclo naturale fra i vertebrati, dalle zanzare. **Le Filoviridae e le Rhabdoviridae sono discusse nei capitoli 190 e 188, rispettivamente.**

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI VIRUS TRASMESSI DA ARTROPODI E RODITORI

Sebbene questo capitolo tratti le caratteristiche principali di selezionati virus trasmessi da artropodi e roditori, esso non prende in esame più di 500 altri distinti e riconosciuti virus zoonotici, circa un quarto dei quali infetta l'uomo. I virus zoonotici sono sottoposti a evoluzione genetica; "nuovi" virus zoonotici vengono continuamente scoperti e la loro epidemiologia si evolve continuamente attraverso cambiamenti ambientali che riguardano i vettori, i serbatoi e l'uomo. Questi virus zoonotici sono più numerosi ai tropici, ma sono riscontrati anche in climi freddi o temperati. La loro distribuzione e attività stagionale possono essere variabili e spesso dipendono notevolmente da condizioni ecologiche come temperatura e piovosità, le quali regolano la densità dei vettori e dei serbatoi e la diffusione dell'infezione al loro interno.

Persistenza in natura e trasmissione I virus trasmessi dagli artropodi infettano i loro vettori dopo l'ingestione di un pasto di sangue da un vertebrato viremico. I vettori poi sviluppano un'infezione sistemica cronica quando il virus penetra attraverso l'intestino e si diffonde in ogni parte del corpo. I virus alla fine raggiungono le ghiandole salivari durante un periodo che è chiamato *incubazione estrinseca* e che tipicamente dura 1-3 settimane nelle zanzare. A questo punto un artropode è idoneo a continuare la catena di trasmissione infettando un altro vertebrato quando viene consumato un successivo pasto di sangue. L'artropode, generalmente, non è danneggiato dall'infezione e il partner naturale vertebrato ha soltanto una transitoria viremia senza evidente malattia. Un meccanismo alternativo per il mantenimento del virus nel suo ospite artropode è la trasmissione transovarica, che è più comune fra i membri della famiglia Bunyaviridae.

TABELLA 189-2 DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DI ALCUNE IMPORTANTI MALATTIE VIRALI UMANE ZOONOTICHE DI COMUNE RISCONTRO

Area geografica	Arenaviridae	Bunyaviridae	Flaviviridae	Rhabdoviridae	Togaviridae
Nord America	Coriomeningite linfocitaria	Encefaliti La Crosse, Jamestown Canyon, California; sindrome polmonare da hantavirus	Encefaliti St. Louis, Powassan, West Nile; dengue	Stomatite vescicolare	Encefaliti equine dell'est e dell'ovest
Sud America	FE boliviana, argentina, venezuelana e brasiliana; coriomeningite linfocitaria	Infezioni da virus Oropouche, gruppo C, Punta Toro; sindrome polmonare da hantavirus	Febbre gialla, dengue, infezione da virus Rocio	Stomatite vescicolare, infezione da virus Piry	Infezione da virus Mayaro, encefalite equina venezuelana
Europa	Coriomeningite linfocitaria	Infezioni da virus Tahyna, Toscana, febbre da pappataci, FE con sindrome renale	Encefaliti West Nile, dell'Europa centrale trasmessa da zecca e russa estivo-primaverile	–	Infezione da virus Sindbis
Medio Oriente	–	Febbre da pappataci, FE di Crimea e Congo	Encefalite West Nile, dengue	–	–
Est asiatico	–	Febbre da pappataci; infezione da virus Seoul e Hantaan	Dengue; encefaliti giapponese, russa estivo-primaverile; FE di Omsk	Infezione da virus Chandipura	–
Sud-ovest asiatico	–	Febbre da pappataci, FE di Crimea e Congo	Encefaliti giapponese e West Nile; dengue; malattia della Kyasanur Forest	–	Chikungunya
Sud-est asiatico	–	Infezione da virus Seoul	Encefalite giapponese, dengue	–	Chikungunya
Africa	Febbre di Lassa	Infezione da virus Bunyamwera, febbre della Rift Valley	Febbre gialla, dengue	–	Infezione da virus Sindbis, chikungunya
Australia	–	–	Encefalite della Murray Valley, dengue	–	Infezione da virus della Barmah Forest e Ross River

Nota: FE, febbre emorragica.

I virus trasmessi dai roditori, come gli hantavirus e gli arenavirus, sono mantenuti in natura da un'infezione cronica trasmessa tra i roditori. Come nel ciclo dei virus trasmessi dagli artropodi, si osserva solitamente un alto grado di specificità virus-roditore e non si rileva alcuna malattia evidente nel serbatoio/vettore.

Epidemiologia La distribuzione dei virus trasmessi dagli artropodi e dai roditori è ristretta alle aree abitate dai loro serbatoi/vettori e ciò fornisce un importante indizio nella diagnosi differenziale. La tabella 189-2 riporta l'approssimativa distribuzione geografica dei più importanti di questi virus. I membri di ciascuna famiglia, ciascun gene e perfino ciascun gruppo sierologicamente correlato sono presenti di solito in ciascuna area, ma possono non essere patogeni in tutte le aree o possono non essere una causa comunemente riconosciuta di malattia in tutte le aree, quindi non essere inclusi nella tabella.

La maggior parte di queste malattie è acquisita in ambiente rurale; alcune hanno vettori urbani. I virus Seoul, della febbre da pappataci e Oropouche sono esempi di virus urbani, ma i più importanti sono i virus della febbre gialla, dengue e chikungunya. Una storia di puntura di zanzara ha un modesto significato diagnostico nel singolo individuo, mentre una storia di puntura di zecca è dal punto di vista diagnostico più specifica. Soggetti infettati con un arenavirus o un hantavirus spesso riferiscono un'esposizione ai roditori, ma anche questo ha scarsa specificità; infatti, gli aerosol di escrementi degli animali possono infettare individui che non ricordano di aver mai visto roditori.

Sindromi La malattia umana causata da virus trasmessi da artropodi e roditori è spesso subclinica. Lo spettro di possibili reazioni all'infezione è ampio e le nostre conoscenze riguardo le loro conseguenze sono limitate nella maggior parte di queste infezioni. Le sindromi di solito associate a malattia da questi virus sono state raggruppate in quattro categorie: febbre e mialgia, artrite ed esantema, encefalite e febbre emorragica. Sebbene per lo scopo di questa discussione la maggior parte dei virus sia stata inserita in un singolo gruppo, le categorie spesso si sovrappongono. Per esempio, i virus dell'encefalite West Nile ed equina venezuelana sono discussi come virus dell'encefalite, ma nel corso delle epidemie possono causare molti casi di sindromi più lievi e relativamente rari casi di encefalite. In maniera analoga, il virus della febbre della Rift Valley è ben conosciuto come una causa di febbre emorragica, ma la presentazione come malattia febbrile è di gran lunga più frequente e occasionalmente si osserva anche l'encefalite. Il virus della coriomeningite linfocitaria è classificato nel gruppo di virus che sono causa di febbre e mialgia, poiché questa sindrome è la sua più comune manifestazione di malattia; anche quando vi è un interessamento del sistema nervoso centrale (SNC), questo è solitamente modesto e preceduto da febbre e mialgia. L'infezione da virus dengue è considerata come una causa di febbre e mialgia (febbre da dengue) perché questa è di gran lunga la più comune manifestazione, diffusa e conosciuta in tutto il mondo, ed è la sindrome più facilmente riscontrabile negli Stati Uniti; peraltro, la febbre emorragica da dengue è discussa anche nel paragrafo della febbre emorragica per la sua complicata patogenesi e l'importanza nella pratica pediatrica di alcune aree del mondo.

Diagnosi La diagnosi di laboratorio è necessaria in ogni singolo caso, sebbene le epidemie occasionalmente forniscano indizi clinici ed epidemiologici sui quali può essere basato un valido orientamento eziologico. Per la maggior parte dei virus trasmessi da atropodi e roditori, i campioni di siero della fase acuta (prelevati entro 3 o 4 giorni dall'esordio) hanno dato isolati positivi, e sono stati utilizzati doppi campioni di siero per dimostrare l'incremento dei titoli anticorpali con una varietà di test. Intense ricerche per sviluppare test rapidi per la febbre emorragica hanno prodotto un saggio immunoenzimatico (ELISA) di determinazione antigenica e un test ELISA di cattura delle IgM che permettono una diagnosi basata su un singolo campione di siero entro poche ore e sono particolarmente utili in casi gravi. Prove più sensibili con la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) possono fornire diagnosi basate su campioni senza antigeni determinabili e possono inoltre dare utili informazioni genetiche riguardo il virus. Le infezioni da hantavirus differiscono dalle altre discusse in questo capitolo in quanto la grave malattia acuta è di tipo immunopatologico; i pazienti presentano IgM sieriche che possono essere utilizzate come base per un test sensibile e specifico.

Al momento della diagnosi i pazienti con encefalite generalmente non sono più viremici o antigenemici e di solito non hanno virus nel liquor. In questa situazione si sta valutando l'attendibilità di metodiche sierologiche e della RT-PCR. Viene sempre più utilizzato il test di cattura delle IgM per l'esame simultaneo del siero e del liquor. L'ELISA IgG o la classica sierologia sono utili nella valutazione di una passata esposizione ai virus, molti dei quali circolano in aree con minime infrastrutture mediche e qualche volta causano infezioni lievi o subcliniche.

Lo scopo di questo capitolo è offrire una descrizione generale delle principali sindromi causate dai virus trasmessi da artropodi e roditori e sotto-

lineare le specifiche differenze fra le malattie. È importante ricordare che la maggior parte delle malattie prese in considerazione non è stata studiata in dettaglio con i moderni approcci medici e, pertanto, i dati disponibili possono essere incompleti o distorti.

FEBBRE E MIALGIA

La sindrome caratterizzata da febbre e mialgia costituisce quella più comunemente associata all'infezione da virus zoonotici. Molti dei numerosi virus appartenenti alle famiglie elencate nella tabella 189-1 causano, probabilmente, questa sindrome, ma diversi virus sono stati selezionati per l'inclusione nella tabella per la loro preminente associazione con la sindrome e la loro importanza biomedica.

La sindrome tipicamente inizia con brusca insorgenza di febbre, brividi, intensa mialgia e malessere. I pazienti possono inoltre riferire dolore articolare, ma non è riscontrabile una vera artrite. L'anoressia è caratteristica e può essere accompagnata da nausea o anche vomito. La cefalea è comune e può essere anche grave, con fotofobia e dolore retroorbitario. I riscontri obiettivi sono minimi e di solito sono limitati alla iniezione congiuntivale, con dolore alla palpazione dei muscoli e in sede epigastrica. La durata dei sintomi è abbastanza variabile, ma generalmente è di 2-5 giorni, con un andamento bifasico in alcuni casi. Lo spettro della malattia varia da subclinico all'inabilità temporanea.

Quadri meno costanti includono un esantema maculopapuloso. Può esservi epistassi, ma non necessariamente essa indica una diatesi emorragica. In una minoranza dei casi causati da alcuni virus è certa o sospettata la presenza di una meningite asettica, ma questa diagnosi è difficile in aree remote, data la fotofobia e la mialgia dei pazienti, così come la mancata possibilità di esaminare il liquor. Sebbene in alcuni casi si possano notare faringite o evidenza radiografica di infiltrati polmonari, questi virus non sono primariamente dei patogeni del tratto respiratorio. La diagnosi differenziale include: leptospirosi anitterica, malattie da rickettsie e stadi precoci di altre sindromi discusse in questo capitolo. Queste malattie sono spesso descritte come "simil-influenzali", ma l'usuale assenza di tosse e rinite rende l'influenza una diagnosi improbabile, tranne che negli stadi molto precoci.

In questa sindrome l'esito è generalmente rappresentato da completa guarigione, sebbene siano stati descritti in alcuni casi una prolungata astenia e sintomi non specifici, particolarmente dopo infezione da virus della coriomeningite linfocitaria o della dengue. Il trattamento è di supporto, evitando l'aspirina per la sua potenzialità di esacerbare il sanguinamento e il rischio di sindrome di Reye. Gli sforzi per la prevenzione sono principalmente basati sul controllo del vettore, il che può comunque dimostrarsi costoso o impossibile. Per il controllo delle zanzare la distruzione dei luoghi di procreazione è generalmente l'approccio economicamente ed ecologicamente più valido. Possono essere di un certo valore le misure adottate a livello individuale per evitare il vettore. Evitare l'habitat e i momenti di maggiore attività del vettore, prevenire l'entrata del vettore nelle abitazioni con zanzariere (per es., impregnate di permetrina) o altre barriere, applicare giudiziosamente repellenti per artropodi come la dietiltoluamide (DEET) sulla cute e indossare abiti impregnati con permetrina sono tutti accorgimenti possibili, in relazione al vettore e al suo habitat.

CORIOMENINGITE LINFOCITARIA

Il virus della coriomeningite linfocitaria è trasmesso dal comune topo di casa (*Mus musculus*) all'uomo tramite gli aerosol di secrezioni ed escrementi. Si tratta di un arenavirus mantenuto nel topo principalmente con la trasmissione verticale da madri infette. Il topo infettato verticalmente rimane viremico per la vita, con alte concentrazioni di virus in tutti i tessuti. Colonie infette di criceti domestici hanno costituito inoltre un anello di congiunzione con l'uomo. Il virus della coriomeningite linfocitaria è ampiamente utilizzato nei laboratori d'immunologia come modello per lo studio della funzione delle cellule T e può infettare latentemente colture cellulari e passare su linee di tumore, provocando infezioni tra ricercatori e custodi degli animali. Pazienti con coriomeningite linfocitaria possono avere abitato in case infestate da roditori o aver avuto altre esposizioni ai roditori. Una prevalenza anticorpale negli adulti di circa il 5-10% è stata riportata negli Stati Uniti, in Argentina e in aree endemiche della Germania.

La coriomeningite linfocitaria differisce dalla sindrome generale di febbre e mialgia in quanto il suo esordio è graduale. Fra le condizioni occasionalmente associate a coriomeningite linfocitaria vi sono orchite, alopecia transitoria, artrite, faringite, tosse ed esantema maculopapuloso. Un quarto o meno dei pazienti soffre di una fase febbrile di 3-6 giorni e poi, dopo una breve remissione, sviluppa nuovamente febbre accompagnata da grave cefalea, nausea e vomito e segni meningei che durano circa una settimana. Questi pazienti di fatto guariscono sempre completamente, così come i rari pazienti con chiari segni di encefalite. La guarigione può essere ritardata da un transitorio idrocefalo.

Durante l'iniziale fase febbrile, sono comuni leucopenia e trombocitopenia e il virus può solitamente essere isolato dal sangue. Durante la fase di interessamento del SNC, il virus può essere riscontrato nel liquor, ma nel sangue sono presenti anticorpi. Si ritiene che la patogenesi della coriomeningite linfocitaria sia simile a quella che segue la diretta inoculazione intracranica del virus in topi adulti; l'insorgere della risposta immune porta a una meningite immunopatologica mediata da cellule T. Durante la fase meningea la conta delle cellule mononucleate del liquor varia da centinaia a poche migliaia per microlitro; in un terzo dei casi è riscontrata ipoglicorrachia. L'ELISA IgM con cattura del siero e del liquor è di solito positiva; recentemente è stata sviluppata la RT-PCR per l'applicazione su liquor. Le infezioni recenti trasmesse attraverso il trapianto di organi non mostrano evidenza di una risposta immune, hanno un decorso fulminante (non diversamente dalla febbre di Lassa), e richiedono per la diagnosi l'immunoistochimica o la RT-PCR.

L'infezione da virus della coriomeningite linfocitaria dovrebbe essere sospettata in pazienti acuti febbrili con leucopenia e trombocitopenia marcate. In casi di meningite asettica, l'evidente prodromo febbrile, l'età adulta, la stagionalità autunnale, il basso livello di glucosio nel liquor o la conta delle cellule mononucleate superiore a 1000/μl, dovrebbero far sospettare questa infezione virale.

Nelle donne in gravidanza l'infezione da virus della coriomeningite linfocitaria può portare al contagio fetale con conseguenti corioretinite e idrocefalo congenito. Poiché l'infezione materna può essere lieve, consistendo soltanto in una breve malattia febbrile, in circostanze sospette gli anticorpi verso il virus dovrebbero essere ricercati sia nella madre che nel feto, soprattutto nei casi di idrocefalo neonatale TORCH-negativi. (Il TORCH è una batteria di test che valutano la *t*oxoplasmosi, altre condizioni ["*o*ther conditions", come sifilide congenita e altri virus], *r*osolia, *c*itomegalovirus e virus *h*erpes simplex.)

INFEZIONE DA VIRUS BUNYAMWERA

Virus del sierogruppo Bunyamwera, trasmessi da zanzare, sono presenti in tutti i continenti eccetto l'Australia e l'Antartide. I virus Bunyamwera e i loro stretti parenti virus Ilesha causano comunemente malattie febbrili in Africa. Il virus Nigari, un ricombinante del virus Bunyamwera, è stato recentemente identificato come un importante patogeno per l'uomo in Africa. Altri virus correlati sono implicati in queste patologie nel Sudest Asiatico (Batai virus), Europa (Calovo virus) e Sud America (Wyeomyia virus). In Nord America il virus della Valle del Cache è responsabile di una malattia febbrile nell'uomo e in rari casi di più serie patologie sistemiche; la presenza di anticorpi sierici contro questi virus può essere associata a malformazioni congenite. In Centro America, il virus strettamente correlato Fort Sherman provoca la sindrome della febbre-mialgia.

INFEZIONE DA VIRUS DEL GRUPPO C

I virus del gruppo C comprendono almeno 11 agenti trasmessi da zanzare nelle foreste neotropicali. Questi agenti sono tra le più comuni cause di arbovirosi in esploratori di giungle americane e di patologie febbrili acute.

INFEZIONE DA VIRUS TAHYNA

Questi virus del sierogruppo della California (vedi oltre la discussione sull'encefalite della California) sono presenti in Europa centrale e occidentale, e virus correlati stanno emergendo in Russia. La rilevanza del virus Tahyna sulla salute dell'uomo è stata ben studiata solo nelle Repubbliche Ceca e Slovacca. In queste aree si è osservato che il virus è una causa importante di malattia febbrile e che in alcuni casi provoca faringite, sindromi polmonari e meningite asettica. Deve essere tenuta presente la potenzialità degli arbovirus di essere inaspettatamente coinvolti in tali casi in aree ad alta prevalenza di zanzare.

FEBBRE DI OROPOUCHE

In Centro e Sud America il virus di Oropouche viene trasmesso dal morso di un moscerino, il *Culicoides paraensis*, che si riproduce nei gusci di cacao e tra i detriti di altri vegetali che si trovano in città e metropoli. Sono state riportate epidemie esplosive che hanno coinvolto migliaia di casi in diverse città del Brasile e del Perù. In un certo numero di casi si sono riscontrati rash e meningite asettica.

FEBBRE DA PAPPATACI

Il pappatacio *Phlebotomus papatasi* trasmette la febbre da pappataci; le femmine dei pappataci possono essere infettate per via orale quando ef-

fettuano un pasto ematico e possono trasmettere il virus alla prole quando depositano le uova dopo un secondo pasto di sangue. Questo modello preminentemente transovarico, il primo a essere riconosciuto fra i ditteri, complica il controllo del virus. La precedente designazione per la febbre da pappataci, "febbre dei 3 giorni", ben descrive il breve, debilitante decorso associato con questa infezione essenzialmente benigna. Non si osservano esantema né coinvolgimento del SNC e la guarigione completa è la regola.

La febbre da pappataci è riscontrata nell'area circostante al Mediterraneo, estendendosi all'est attraverso i Balcani fino alla Cina, così come nel Medio Oriente e nel Sudovest asiatico. Il vettore è presente in ambienti sia rurali sia urbani ed è conosciuto per la sua piccola taglia, che gli permette di penetrare attraverso normali zanzariere, e per il suo corto raggio di volo. Epidemie sono state descritte sulla scia di guerre e disastri naturali. In parte dell'Europa le popolazioni di pappataci e la trasmissione del virus sono state enormemente ridotte con l'estesa irrorazione ad azione residua attuata dopo la Seconda Guerra Mondiale per il controllo della malaria e la prevalenza continua a declinare. Un quadro comune della febbre da pappataci, in aree endemiche, riporta un'alta incidenza di malattia tra i viaggiatori e il personale militare, che è invece bassa o nulla nella popolazione locale, protetta dopo l'infezione nell'infanzia. Più di 30 phlebovirus correlati sono trasmessi da pappataci e zanzare, ma la maggior parte è di significato sconosciuto per la salute dell'uomo.

MALATTIA DA VIRUS TOSCANA

Il Toscana virus è un *Phlebovirus* (famiglia delle Bunyaviridae) trasmesso principalmente dal flebotomo circum-mediterraneo *P. perniciosus*. L'ospite vertebrato che lo diffonde, se esiste, è sconosciuto. L'infezione da virus Toscana è frequente durante l'estate tra i residenti delle zone rurali e i villeggianti, particolarmente in Italia, Spagna e Portogallo; un certo numero di casi è stato riscontrato tra viaggiatori di ritorno in Germania e Scandinavia. La patologia può manifestarsi come una malattia febbrile non complicata, ma spesso si associa a meningite asettica, con isolamento del virus dal liquor.

MALATTIA DA VIRUS PUNTA TORO

Dei numerosi phlebovirus associati ai flebotomi del Nuovo Mondo che infettano l'uomo, il virus Punta Toro è quello meglio conosciuto. La malattia causata da questo virus è clinicamente simile ma epidemiologicamente diversa da quella causata dai virus Napoli o Siciliano delle febbre da flebotomi. Le infezioni da virus Punta Toro sono sporadiche e vengono acquisite nelle foreste tropicali dove i vettori si riposano sui rami degli alberi. Le epidemie non sono state notificate, ma la prevalenza degli anticorpi tra gli abitanti dei villaggi nelle aree endemiche indica un tasso di esposizione complessiva lungo tutto il corso della vita superiore al 50%.

FEBBRE DENGUE

Tutti i quattro distinti virus dengue (dengue 1-4) hanno *Aedes aegypti* come loro principale vettore e tutti causano una sindrome clinica simile. In rari casi, una seconda infezione con un sierotipo di virus dengue diverso da quello coinvolto nell'infezione primaria porta a una febbre emorragica da dengue con grave shock (vedi oltre). Casi sporadici sono osservati nel contesto di trasmissione endemica e malattia epidemica. È stata confermata la trasmissione durante tutto l'anno tra i 25 gradi Nord e i 25 gradi Sud di latitudine e si ritiene che si siano verificate anche negli Stati Uniti invasioni stagionali dei virus in zone settentrionali, fino a Philadelphia. La febbre gialla è presente nell'area caraibica e a Porto Rico. Con l'incremento della diffusione della zanzara vettore in tutti i tropici e nelle zone subtropicali, grandi aree del mondo sono divenute vulnerabili all'introduzione dei virus dengue; particolarmente con i viaggi aerei da parte di soggetti infetti, sia la febbre dengue sia la correlata febbre emorragica da dengue stanno diventando sempre più comuni. Condizioni favorevoli alla trasmissione della dengue esistono negli Stati Uniti meridionali e sono da aspettarsi in questa regione epidemie di febbre dengue, particolarmente lungo il confine messicano, dove l'acqua viene conservata in contenitori e la concentrazione di *A. aegypti* può perciò essere notevolmente maggiore. Questa zanzara, che è anche un efficiente vettore dei virus della febbre gialla e chikungunya, tipicamente si riproduce vicino alle abitazioni, usando acqua relativamente fresca, di varia origine (per es., acqua di brocche, vasi, recipienti scartati, gusci di noci di cocco e vecchi pneumatici). *A. aegypti* solitamente si insedia nelle abitazioni e punge durante il giorno.

Dopo un periodo d'incubazione di 2-7 giorni, il paziente tipicamente presenta un esordio improvviso di febbre, cefalea, dolore retro-orbitario e al dorso associati a grave mialgia che giustifica la diffusa denominazione di "febbre spaccaossa". Si osserva spesso un esantema maculare nel primo giorno, così come adenopatia, vescicole sul palato e iniezione delle sclere. La malattia può durare una settimana, con ulteriori sintomi che solitamente includono anoressia, nausea o vomito, marcata ipersensibilità cutanea e – al momento della defervescenza – un esantema maculopapuloso che inizia al tronco e si diffonde alle estremità e al volto. Epistassi e petecchie sparse sono spesso notate nella dengue non complicata e lesioni gastrointestinali preesistenti possono sanguinare durante la fase acuta della malattia.

I reperti di laboratorio comprendono leucopenia, trombocitopenia e in molti casi aumento delle aminotransferasi sieriche. La diagnosi è posta con l'ELISA IgM o la sierologia su doppio campione durante la guarigione, oppure con la determinazione ELISA per l'antigene o la RT-PCR durante la fase acuta. Nella fase acuta è possibile isolare senza difficoltà il virus dal sangue se è prelevato nel punto di inoculo della zanzara e se viene utilizzata la coltura cellulare con cellule di zanzara.

FEBBRE DA ZECCA DEL COLORADO

Molte centinaia di casi di febbre da zecca del Colorado sono riportate annualmente negli Stati Uniti. L'infezione è acquisita tra marzo e novembre attraverso il morso di una zecca infetta, *Dermacentor andersoni*, nelle regioni montuose occidentali, a un'altitudine tra i 1200 e i 3000 metri. Piccoli mammiferi fungono da ospite di amplificazione. La più comune presentazione consiste in febbre e mialgia; la meningoencefalite non è insolita e sono inoltre riportate malattia emorragica, pericardite, miocardite, orchite e infezioni polmonari. L'esantema si sviluppa in una discreta minoranza dei casi. La malattia, solitamente, dura 7-10 giorni ed è spesso bifasica. Le più importanti diagnosi differenziali considerate sin dall'inizio del XX secolo sono state la febbre delle Montagne Rocciose e la tularemia. Nel Colorado è assai più comune la febbre da zecche del Colorado rispetto alla febbre maculosa delle Montagne Rocciose.

L'infezione degli eritroblasti e di altre cellule midollari con il virus della febbre da zecca del Colorado determina la comparsa e la persistenza (per diverse settimane) di eritrociti contenenti il virus. Questa situazione, riscontrata in strisci colorati con l'immunofluorescenza, può essere utile ai fini della diagnosi. Le indagini di laboratorio evidenziano leucopenia e trombocitopenia.

INFEZIONE DA ORBIVIRUS

Gli orbivirus comprendono molti patogeni umani e animali. Per esempio, il virus Orango in Africa tropicale è diffusamente trasmesso dalle zanzare e negli uomini causa una sindrome febbrile. Il complesso Kemerovo include i virus Kemerovo, Lipovnik e Tribec della Russia e dell'Europa centrale; questi virus sono trasmessi dalle zecche e si associano a malattie febbrili e neurologiche.

ENCEFALITE

L'encefalite da arbovirus è una malattia stagionale, che si manifesta generalmente nei mesi più caldi. La sua incidenza varia notevolmente con il luogo e il tempo, essendo legata a fattori ecologici. I virus causali differiscono marcatamente in termini di rapporto caso-infezione (cioè il rapporto tra infezione clinica e subclinica), mortalità e reliquati (Tab. 189-3). L'uomo non è un importante amplificatore di questi virus.

Tutte le encefaliti virali discusse in questo paragrafo, per quanto è conosciuto, hanno una patogenesi simile. Un artropode infettato ingerisce un pasto di sangue da un uomo e infetta l'ospite. Si ritiene che l'iniziale periodo di viremia origini più comunemente dal sistema linfatico. La viremia porta a un'invasione del SNC, presumibilmente attraverso l'infezione del neuroepitelio olfattorio con il passaggio attraverso la lamina cribriforme o tramite l'infezione dei capillari cerebrali e l'entrata multifocale nel SNC. Durante la fase viremica può manifestarsi una malattia lieve o non riconosciuta, eccetto nel caso dell'encefalite da flavivirus trasmessa da zecca, nella quale può essere evidente una fase ben definita di febbre e di malattia sistemica. Il processo patologico nel SNC progredisce in parte per infezione neuronale diretta e conseguente danno e in parte per l'edema, l'infiammazione e altri effetti indiretti. L'usuale quadro anatomopatologico è costituito da necrosi focali dei neuroni, noduli gliali infiammatori e infiltrato linfoide perivascolare; la gravità e la distribuzione di queste lesioni variano con il virus infettante. Le aree coinvolte mostrano il fenomeno della "perfusione di lusso", con normale o aumentato flusso ematico totale e ridotta estrazione di ossigeno.

Il tipico paziente si presenta con prodromi definiti da sintomi costituzionali aspecifici, inclusi febbre, dolore addominale, vertigine, faringodinia e sintomi respiratori. Seguono rapidamente cefalea, segni meningei, fotofobia e vomito. Il coinvolgimento delle strutture più profonde può essere segnalato da letargia, sonnolenza e deficit intellettivi (come evidenziabile con un esame dello stato mentale o sulla base della mancanza di capacità

TABELLA 189-3 PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLE ENCEFALITI DA ARBOVIRUS

Virus	Ciclo naturale	Periodo d'incubazione (giorni)	Numero annuale di casi	Rapporto caso/infezione	Età dei pazienti	Rapporto caso/ mortalità (%)	Sequele
La Crosse	*Aedes triseriatus*: tamia orientale (importante inoltre la componente transovarica nella zanzara)	~3-7	70 (USA)	<1:1000	< 15 anni	< 0,5	Convulsioni ricorrenti in ~10% dei casi; gravi deficit in rari casi; diminuzione del rendimento scolastico e cambiamento del comportamento probabile in pochi casi
St. Louis	*Culex tarsalis, Culex pipiens, Culex quinquefasciatus*: uccelli	4-21	85 (centinaia-migliaia in annate epidemiche) (USA)	<1:200	Casi più lievi nel giovane; casi più gravi negli adulti >40 anni, particolarmente nell'anziano	7	Comuni nell'anziano
Giapponese	*Culex tritaeniorhyncus*: uccelli	5-15	> 25 000	1:200-300	Tutte le età; bambini nelle aree fortemente endemiche	20-50	Comuni (approssimativamente metà dei casi); possono essere gravi
West Nile	Zanzare *Culex*: uccelli	3-6	?	Molto basso	Principalmente l'anziano e i bambini	5-10	Non comuni
Centro-europea	*Ixodes ricinus*: roditori, insettivori	7-14	Migliaia	1:12	Tutte le età; più lieve nei bambini	1-5	20%
Russa estivo-primaverile	*Ixodes persulcatus*: roditori, insettivori	7-14	Centinaia	–	Tutte le età; più lieve nei bambini	20	Approssimativamente metà dei casi; spesso gravi; paralisi dei cingoli degli arti
Powassan	*Ixodes cookei*: mammiferi selvatici	~10	~1 (USA)	–	Tutte le età; alcune predilezioni per i bambini	~10	Comuni (approssimativamente metà dei casi)
Encefalite equina dell'Est	*Culiseta melanura*: uccelli	~5-10	5 (USA)	1:40 nell'adulto 1:17 nel bambino	Tutte le età; predilezione per i bambini	50-75	Comuni
Encefalite equina dell'Ovest	*Culex tarsalis*: uccelli	~5-10	~20 (USA)	1:1000 nell'adulto 1:50 nel bambino 1:1 nel lattante	Tutte le età; predilezione per i bambini < 2 anni (aumentata mortalità nell'anziano)	3-7	Comuni soltanto fra i lattanti con meno di 1 anno di età
Encefalite equina venezuelana (epidemica)	Sconosciuto (numerose specie di zanzara e cavalli nelle epidemie)	1-5	?	1:250 nell'adulto 1:25 circa nel bambino	Tutte le età; predilezione per i bambini	~10	–

di eseguire 7 semplici sottrazioni in serie); i pazienti affetti più gravemente sono ovviamente disorientati e possono essere comatosi. Sono comuni tremori, perdita dei riflessi addominali, paralisi dei nervi cranici, emiparesi, monoparesi, difficoltà nella deglutizione e segni riferibili al lobo frontale. Il coinvolgimento del midollo e la malattia del motoneurone sono stati descritti nel quadro clinico della malattia da virus West Nile e dell'encefalite giapponese. Convulsioni e segni focali possono essere evidenti precocemente o possono comparire durante il decorso della malattia. Alcuni pazienti presentano un inizio brusco della febbre, convulsioni e altri segni di coinvolgimento del SNC. Le manifestazioni dell'infezione umana variano da sintomi non significativi fino alla cefalea febbrile, alla meningite asettica e, infine, all'encefalite manifesta; lo spettro clinico e la gravità di questi quadri clinici variano con il virus infettante.

L'encefalite acuta solitamente dura da pochi giorni fino a 2 o 3 settimane, ma la guarigione può essere lenta, di settimane o mesi per il ripristino della massima funzione recuperabile. Comuni disturbi durante la guarigione includono difficoltà alla concentrazione, affaticabilità, tremori e cambiamenti della personalità. La fase acuta della malattia richiede il trattamento di un paziente comatoso che può avere ipertensione endocranica, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, insufficienza respiratoria e convulsioni. Non esiste una specifica terapia per queste encefaliti virali. Le sole misure preventive praticabili sono il controllo del vettore e la protezione personale contro l'artropode che trasmette il virus; per l'encefalite giapponese o quella trasmessa da zecca deve essere considerata, in certe circostanze, la vaccinazione (vedi oltre).

La diagnosi di encefalite da arbovirus dipende dall'attenta valutazione di un paziente febbrile con malattia del SNC: occorre procedere alla rapida identificazione dell'encefalite da herpes simplex, che è trattabile, escludendo l'ascesso cerebrale e la meningite batterica attraverso esami ripetuti del liquor e con l'utilizzo delle tecniche di laboratorio per la definizione dell'eziologia virale. Devono inoltre essere considerate nella diagnosi differenziale la leptospirosi, la neurosifilide, la malattia di Lyme, la febbre da graffio di gatto e le più recenti encefaliti virali come l'infezione da virus Nipah della Malesia. L'esame del liquor, solitamente, mostra una modesta pleiocitosi, dell'ordine di decine o centinaia o forse di poche migliaia di cellule. All'esordio della malattia, una significativa proporzione di queste cellule può essere di leucociti polimorfonucleati, ma solitamente si osserva una predominanza di cellule mononucleate; i livelli di glucosio nel liquido sono di solito normali. Esistono eccezioni a questo quadro. Nell'encefalite equina dell'Est, per esempio, i leucociti polimorfonucleati possono predominare durante le prime 72 ore della malattia e vi può essere ipoglicorrachia. Nella coriomeningite linfocitaria, la conta dei linfociti può essere dell'ordine delle migliaia e la concentrazione del glucosio può essere diminuita. L'esperienza con le tecniche di diagnosi per immagini si sta ancora evolvendo; comunque, sia la tomografia computerizzata (TC) che la risonanza magnetica (RM) possono essere normali, eccetto che per l'evidenza di preesistenti condizioni o, qualche volta, possono suggerire un edema diffuso. Diversi pazienti con encefalite equina dell'Est hanno avuto alterazioni focali e individui con grave encefalite giapponese hanno presentato lesioni talamiche bilaterali spesso di natura emorragica. L'elettroencefalografia mostra di solito anomalie diffuse e non è direttamente utile.

Una risposta immune umorale è solitamente determinabile all'insorgere della malattia o poco dopo. Sia il siero che il liquor dovrebbero essere esaminati per gli anticorpi IgM. Il virus generalmente non viene isolato dal

sangue o dal liquor, sebbene in casi gravi il virus dell'encefalite giapponese sia stato ritrovato nel liquor. Il virus può essere ottenuto dal tessuto cerebrale, dove è presente anche l'antigene virale, sebbene la sua distribuzione possa essere focale.

ENCEFALITI DA VIRUS CALIFORNIA, LA CROSSE E JAMESTOWN CANYON

L'isolamento del virus dell'encefalite della California ha confermato che il sierogruppo di virus California è una causa di encefalite; il suo uso come antigene diagnostico ha portato alla descrizione di molti casi di "encefalite della California". In realtà, comunque, questo virus è stato implicato soltanto in pochi casi di encefalite e il virus La Crosse, sierologicamente correlato, è la causa principale di encefalite tra i virus del sierogruppo California. L'"encefalite della California" dovuta all'infezione da virus La Crosse è più comunemente riscontrata nell'alto Midwest, ma è anche osservata in altre aree centrali e orientali degli Stati Uniti, più spesso in West Virginia, Tennessee, North Carolina e Georgia. Il sierogruppo comprende altri 13 virus, alcuni dei quali possono essere coinvolti in malattie umane con erronee attribuzioni a causa della complessità della sierologia del gruppo. Questi virus includono i virus Jamestown Canyon, "snowshoe hare" (lepre zampa-bianca), Inkoo e Trivittatus, i quali hanno tutti la zanzara *Aedes* come loro vettore e un forte elemento di trasmissione transovarica nei loro cicli naturali.

La zanzara vettore del virus La Crosse è *A. triseriatus*. In aggiunta a una preminente componente di trasmissione transovarica, la zanzara può diventare infetta anche dopo un pasto su un tamia orientale e altri mammiferi viremici, così come con la trasmissione sessuale da un'altra zanzara. La zanzara procrea in luoghi come buchi degli alberi e copertoni abbandonati e punge durante le ore di luce diurna; questi aspetti sono in correlazione con i fattori di rischio: vacanze nelle aree forestali, residenza al margine della foresta e presenza di pneumatici abbandonati vicino alle abitazioni. Gli interventi ambientali intensivi, basati su questi riscontri, hanno ridotto l'incidenza della malattia in un'area altamente endemica nel Midwest. La maggior parte dei casi si verifica da luglio a settembre. La zanzara tigre asiatica, *A. albopictus*, trasmette efficientemente il virus ai topi e inoltre, in laboratorio, trasmette l'agente con modalità transovarica; il possibile impatto di questa zanzara aggressiva e antropofila, che ha la capacità di divenire urbana, sulla trasmissione all'uomo è argomento di un certo interesse.

Una prevalenza anticorpale superiore al 20% nelle aree endemiche indica che l'infezione è comune, ma la malattia del SNC è stata riconosciuta essenzialmente sotto i 15 anni di età. La malattia varia da un quadro di meningite asettica accompagnata da confusione a una grave e occasionalmente fatale encefalite. Sebbene possano esservi sintomi prodromici, l'inizio dell'interessamento del SNC è improvviso, con febbre, cefalea, letargia spesso associata a nausea e vomito, convulsioni (in metà dei pazienti) e coma (in un terzo dei pazienti). Sono evidenti convulsioni focali, emiparesi, tremore, afasia, corea, segno di Babinski e altri segni di significativa disfunzione neurologica; rari i reliquati. Forse il 10% dei pazienti ha convulsioni ricorrenti nei mesi successivi. Altre gravi sequele sono rare, quantunque sia stata riportata una diminuzione nel rendimento scolastico e occasionalmente sia stato notato un lieve cambiamento nella personalità. La terapia è di supporto nelle prime due settimane della fase acuta durante le quali lo stato epilettico, l'edema cerebrale e l'inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico sono aspetti importanti. La ribavirina è stata usata in alcuni casi gravi; sono in corso studi clinici su questo farmaco.

La conta dei leucociti ematici è comunemente elevata, raggiungendo talvolta livelli superiori a 20 000/μl, e si rileva solitamente una deviazione a sinistra della formula di Arneth. La conta delle cellule nel liquor varia tipicamente tra 30 e 500/μl, con un predominio delle cellule mononucleate (sebbene dal 25 al 90% delle cellule in alcuni casi siano polimorfonucleate). Il livello delle proteine è normale o leggermente aumentato e il valore del glucosio è normale. La specifica diagnosi virologica basata sui test di cattura delle IgM del siero e del liquor è valida. Il solo sito anatomico umano dal quale è stato isolato il virus è il cervello.

Il virus Jamestown Canyon è stato implicato in diversi casi di encefalite negli adulti; in questi casi la malattia all'inizio era di solito associata a una significativa sintomatologia respiratoria. L'infezione umana con questo virus è stata documentata a New York, Wisconsin, Ohio, Michigan, Ontario e altre aree del Nord America dove la zanzara vettore, *A. stimulans*, si nutre sul suo ospite principale, il cervo a coda bianca.

ENCEFALITE DI ST. LOUIS

Il virus dell'encefalite di St. Louis è trasmesso tra zanzare *Culex* e uccelli. Questo virus causa un'infezione con un basso livello di endemia fra i residenti rurali degli Stati Uniti occidentali e centrali, dove *Culex tarsalis* è il vettore (vedi oltre, "Encefalite equina occidentale"), ma le specie di zanzara più urbanizzate *Culex pipiens* e *Culex quinquefasciatus* sono state responsabili di epidemie con centinaia o perfino migliaia di casi nelle città orientali e centrali degli Stati Uniti. La maggior parte dei casi si verifica da giugno a ottobre. Le zanzare urbane si riproducono nelle raccolte di acqua stagnante e nelle acque di scolo con alto contenuto organico e facilmente pungono l'uomo nella sua abitazione o in prossimità dei centri abitati nelle prime ore serali. L'eliminazione delle fogne a cielo aperto e di sistemi di raccolta dei rifiuti solidi rappresenta un intervento costoso e può non essere attuabile, ma controllare le case e aumentare le misure protettive personali può essere un approccio efficace per i singoli individui. Il vettore rurale è più attivo all'imbrunire e fuori casa; le sue punture possono essere evitate cambiando le abitudini e usando repellenti.

La gravità della malattia aumenta con l'età: infezioni che provocano meningite asettica o lieve encefalite sono concentrate nei bambini e in giovani adulti, mentre casi gravi e fatali affliggono principalmente gli anziani. Le quote d'infezione sono simili in tutti i gruppi di età; la maggiore suscettibilità delle persone più anziane alla malattia è una conseguenza biologica dell'invecchiamento. La malattia ha un esordio brusco, qualche volta con prodromi, e inizia con febbre, letargia, confusione e cefalea. Inoltre sono comuni rigidità nucale, ipotonia, iperreflessia, mioclono e tremore. Casi gravi possono includere paralisi dei nervi cranici, emiparesi e convulsioni. I pazienti spesso lamentano disuria e possono presentare antigeni virali nelle urine, così come piuria. La mortalità è generalmente intorno al 7%, ma può raggiungere il 20% nei pazienti di oltre 60 anni. La guarigione è lenta. Labilità emotiva, difficoltà nella concentrazione e nella memoria, astenia e tremore sono comunemente prolungati nei pazienti più anziani.

Il liquor di pazienti infettati con il virus dell'encefalite di St. Louis solitamente contiene decine o centinaia di cellule, con una predominanza linfocitica e un normale livello di glucosio. È spesso documentata leucocitosi con deviazione a sinistra della formula di Arneth.

ENCEFALITE GIAPPONESE

Il virus dell'encefalite giapponese è riscontrato in Asia, inclusi l'estremo lembo orientale della Russia, Giappone, Cina, India, Pakistan e Sudest asiatico; inoltre, causa occasionalmente epidemie nelle isole del Pacifico occidentale. Il virus è stato riscontrato nelle isole dello stretto di Torres e un caso di encefalite è stato diagnosticato nel vicino continente australiano. Questo flavivirus è particolarmente comune nelle aree dove i campi di riso irrigati attraggono il naturale ospite vertebrato aviario e forniscono abbondanti luoghi di riproduzione per le zanzare come *C. tritaeniorhynchus*, che trasmette il virus all'uomo. Può anche essere significativa un'ulteriore amplificazione biologica attraverso maiali (che vanno incontro ad aborto) e cavalli (che sviluppano encefalite). La vaccinazione di questi ulteriori vettori può ridurre la trasmissione del virus. Un efficace vaccino, inattivato con formalina, purificato dal cervello del topo è prodotto in Giappone e autorizzato per l'uso umano negli Stati Uniti. Esso è somministrato nei giorni 0, 7 e 30 o, a spese di una lieve riduzione del titolo sierico neutralizzante, ai giorni 0, 7 e 14. La vaccinazione è indicata per i viaggiatori che si recano in estate nelle zone rurali dell'Asia, dove il rischio di malattia clinica può essere di 0,05-2,1/10 000 alla settimana (vedi Tab. 116-2). In questi soggetti, la possibile grave e spesso fatale malattia va messa a confronto con lo 0,1-1% di possibilità di una reazione allergica, cutanea o sistemica, tardiva. Queste reazioni sono raramente fatali, ma possono essere gravi e iniziano da 1 a 9 giorni dopo la vaccinazione, con presenza di prurito, orticaria e angioedema. Vaccini vivi attenuati sono usati in Cina, ma al momento non sono raccomandati negli Stati Uniti.

INFEZIONE DA VIRUS WEST NILE

Il virus West Nile è trasmesso agli uccelli selvatici da zanzare *Culex* in Africa, Medio Oriente, Europa meridionale e Asia. È una frequente causa di malattia febbrile senza interessamento del SNC, ma occasionalmente causa meningite asettica e grave encefalite; queste serie infezioni sono particolarmente comuni fra i bambini e gli anziani. La sindrome febbrile-mialgica causata dal virus West Nile è distinta da altre sindromi simili per la frequente comparsa di esantema maculopapuloso concentrato al tronco e linfoadenopatia. Cefalea, dolore oculare, faringodinia, nausea, vomito e artralgia (ma non artrite) sono di comune riscontro. Inoltre, il virus è stato implicato in casi di grave e fatale necrosi epatica in Africa.

Il virus West Nile fu introdotto nella città di New York nel 1999 e successivamente si diffuse alle altre zone del nord-est degli Stati Uniti, causando più di 60 casi di meningite asettica o encefalite nell'uomo, e numerose morti tra corvi, uccelli esotici dello zoo, e altri uccelli. Il virus ha continuato a diffondersi e ora è presente in quasi tutti gli stati, in Canada e in Messico. *C. pipiens* resta il principale vettore nel nord-est degli Stati Uniti, ma sono implicate diverse altre specie di *Culex*, e la ghiandaia blu compete con i corvi come amplificatore e bersaglio letale in altre aree del Paese.

Negli Stati Uniti annualmente vengono riportati circa 1000-3000 casi di encefalite con circa 100-300 decessi. Si pensa che la percentuale di coinvolgimento del SNC al momento dell'infezione sia di circa 1:100; i rimanenti pazienti presentano un'infezione subclinica o la febbre West Nile. Encefalite, sequele e decesso sono più comuni tra le persone anziane, i diabetici e i pazienti con preesistenti danni a carico del SNC. Oltre alle più gravi sequele motorie e cognitive, possono persistere lesioni più lievi come tremori, leggere alterazioni delle capacità motorie e perdita delle funzionalità esecutive. Un grande interesse clinico e la disponibilità di metodiche diagnostiche di laboratorio hanno reso possibile definire un numero di inusuali caratteristiche cliniche che comprendono la corioretinite, la paralisi flaccida con lesioni istologiche che richiamano la poliomielite, e una presentazione iniziale con febbre e deficit neurologici focali in assenza di un'encefalite diffusa. Pazienti immunocompromessi possono avere un decorso fulminante o sviluppare un'infezione persistente a livello del SNC. Il fatto che il virus si possa trasmettere con il trapianto o le trasfusioni di sangue ha reso necessario uno screening dei donatori con test basati sulla ricerca degli acidi nucleici.

Il virus West Nile rientra nello stesso gruppo filogenetico dei flavivirus, come i virus dell'encefalite giapponese e di St. Louis e i virus Rocio e Murray Valley. Gli ultimi due virus sono entrambi mantenuti in zanzare e uccelli e producono un quadro clinico somigliante a quello dell'encefalite giapponese. Il virus Murray Valley ha causato occasionali epidemie e sporadici casi in Australia. Il virus Rocio ha causato epidemie ricorrenti in un'area ristretta del Brasile dal 1975 al 1977 e poi è di fatto scomparso.

ENCEFALITE DELL'EUROPA CENTRALE TRASMESSA DA ZECCA ED ENCEFALITE RUSSA ESTIVO-PRIMAVERILE

Un gruppo di flavivirus trasmessi da zecca è stato identificato nelle pianure euroasiatiche. Molti sono conosciuti principalmente come patogeni agricoli (per es., virus *louping ill* nel Regno Unito). Dalla Scandinavia agli Urali, l'encefalite centro-europea da zecca è trasmessa da *Ixodes ricinus*. I casi umani si presentano tra aprile e ottobre, con un picco in giugno e luglio. Un virus correlato e più virulento è quello dell'encefalite russa estivo-primaverile, il quale è associato a *Ixodes persulcatus* ed è presente dall'Europa attraverso gli Urali sino all'Oceano Pacifico. Le zecche trasmettono la malattia principalmente in primavera e all'inizio dell'estate, con minore intensità di trasmissione nell'estate avanzata. Amplificatori per questi virus sono piccoli mammiferi vertebrati. Il rischio varia a seconda dell'area geografica e può essere altamente localizzato in una data area; i casi umani, solitamente, sono in rapporto con attività all'aperto o il consumo di latte (di capra o di altri animali infetti) non pastorizzato.

Dopo un periodo d'incubazione di 7-14 giorni o forse più lungo, i virus centro-europei classicamente producono una fase febbrile-mialgica di 2-4 giorni che si ritiene correlata alla viremia. Una successiva remissione per diversi giorni è seguita dalla ripresa della febbre e dall'insorgere di segni meningei. La fase del SNC varia da una lieve meningite asettica, che è più comune tra i pazienti più giovani, a una grave encefalite con coma, convulsioni, tremori e segni motori che perdurano per 7-10 giorni prima che inizi il miglioramento. Il coinvolgimento spinale e midollare può portare alla tipica paralisi dei cingoli degli arti e alla paralisi respiratoria. La maggior parte dei pazienti guarisce, con significativi deficit soltanto in una minoranza di casi. Le infezioni da virus dell'Estremo Oriente, generalmente, decorrono in modo più brusco. La sindrome encefalitica causata da questo virus qualche volta inizia senza la fase di remissione e ha manifestazioni più gravi di quella dell'Europa centrale. La mortalità è elevata e sono comuni gravi sequele, come paralisi del motoneurone distale dei muscoli prossimali delle estremità, del tronco e della nuca.

Nello stadio precoce della malattia il virus può essere isolato dal sangue. Nella fase di interessamento del SNC, nel siero e/o nel liquor sono riscontrabili anticorpi IgM. Talvolta si sviluppa trombocitopenia durante l'iniziale esordio febbrile, che è simile alla fase precoce emorragica di alcune altre infezioni da flavivirus trasmesse da zecca, come la malattia della Kyasanur Forest. Altri flavivirus trasmessi da zecca sono cause meno comuni di encefalite, includendo il virus *louping ill* nel Regno Unito e il virus Powassan.

Non esiste una specifica terapia per l'infezione di questi virus. Peraltro, vaccini inattivati in formalina e con allume come adiuvante sono prodotti in Austria, Germania e Russia. Due dosi del vaccino austriaco separate da un intervallo di 1-3 mesi sembrano essere efficaci sul campo e le risposte anticorpali sono simili quando il vaccino viene somministrato nei giorni 0 e 14. Altri vaccini hanno consentito di ottenere titoli anticorpali neutralizzanti simili. Poiché sono stati riportati rari casi di sindrome di Guillain-Barré dopo la vaccinazione, quest'ultima dovrebbe essere riservata a soggetti che sono facilmente esposti ad ambienti rurali, in un'area endemica, nella stagione di trasmissione. È stata confermata la neutralizzazione crociata tra i ceppi centro-europei e dell'Estremo Oriente, ma non sono stati pubblicati studi sulla protezione crociata dei vaccini inattivati con formalina. Poiché lo 0,2-4% delle zecche nelle aree endemiche può essere infetto, i morsi di questo insetto pongono il problema della profilassi con immunoglobuline. Con ogni probabilità, andrebbe effettuata la pronta somministrazione di preparazioni specifiche ad alto titolo, sebbene non vi siano dati controllati disponibili per provare l'efficacia di questa misura. Le immunoglobuline non dovrebbero essere somministrate tardivamente per il rischio dell'accentuazione anticorpo-mediata.

ENCEFALITE DA VIRUS POWASSAN

Il virus Powassan è un membro del complesso dei virus delle encefaliti trasmesse da zecca ed è trasmesso da *Ixodes cookei* fra i piccoli mammiferi nel Canada orientale e negli Stati Uniti, dove è stato responsabile di 20 casi riconosciuti di malattia umana. Altre zecche possono trasmettere il virus in una più ampia area geografica ed è possibile che *Ixodes scapularis* (anche chiamata *I. dammini*), un vettore utilizzato in laboratorio, possa essere coinvolta e diffondersi maggiormente negli Stati Uniti. I pazienti, spesso bambini, presentano l'encefalite Powassan da maggio a dicembre dopo un'esposizione all'esterno e un periodo d'incubazione di circa una settimana. L'encefalite Powassan è grave e le sequele sono comuni.

ENCEFALITE EQUINA ORIENTALE

L'encefalite equina orientale è riscontrata principalmente in focolai acquitrinosi lungo la costa orientale degli Stati Uniti, con pochi focolai interni lontani, come in Michigan. I casi umani si presentano da giugno a ottobre, quando il ciclo uccello-zanzara *Culiseta* si diffonde ad altre specie di zanzara come *A. sollicitans* o *A. vexans*, le quali pungono più facilmente i mammiferi. Vi è preoccupazione riguardo all'introduzione e al potenziale ruolo della specie di zanzara antropofica *A. albopictus*, che si è dimostrata naturalmente infetta ed è un efficace vettore in laboratorio. Il cavallo è l'ospite abituale del virus; l'uomo può ammalarsi per contatto con cavalli non vaccinati, che tuttavia non sembrano svolgere un ruolo significativo nell'amplificazione virale.

L'encefalite equina orientale è una delle condizioni da arbovirus più distruttive, con brusca insorgenza, rapida progressione, alta mortalità e frequenti reliquati. Questa gravità è riflessa nelle estese lesioni necrotiche e negli infiltrati polimorfonucleati rinvenuti all'esame autoptico del cervello e dalla pleiocitosi polimorfonucleata acuta del liquor spesso riscontrata durante i primi 1-3 giorni della malattia. Inoltre, un quadro comune è la leucocitosi con spostamento a sinistra della formula di Arneth. È stato usato un vaccino inattivato con formalina per proteggere il personale dei laboratori, ma non è generalmente disponibile o somministrabile.

ENCEFALITE EQUINA OCCIDENTALE

Il principale ciclo di mantenimento per il virus dell'encefalite equina occidentale negli Stati Uniti è tra *C. tarsalis* e gli uccelli, soprattutto fringuelli e passeri. Equini e soggetti umani vanno incontro a infezione ed entrambe le specie soffrono di encefalite senza amplificare il virus in natura. L'encefalite di St. Louis è trasmessa in un ciclo simile nella stessa regione, ma causa malattia umana circa un mese prima del periodo (da luglio a ottobre) nel quale è attivo il virus dell'encefalite equina occidentale. Grandi epidemie di quest'ultima si ebbero in Canada e negli Stati Uniti centrali e occidentali dagli anni '30 agli anni '50, ma più recentemente la malattia è stata rara. Sono stati denunciati 41 casi negli Stati Uniti nel 1987, ma soltanto 5 dal 1988 al 2001. Questo declino nell'incidenza può riflettere in parte l'approccio integrato alla lotta contro la zanzara che è stato impiegato nei progetti di irrigazione e l'aumentato uso di pesticidi agricoli; esso quasi sicuramente riflette l'aumentato uso di zanzariere alle finestre, soprattutto al crepuscolo, il periodo di picco delle punture del principale vettore.

Il virus dell'encefalite equina occidentale causa una tipica, diffusa encefalite virale con un'aumentata percentuale di casi e di morbilità nei giovani, particolarmente bambini sotto i 2 anni di età. Inoltre, la mortalità è elevata fra i giovani e i soggetti molto anziani. Un terzo degli individui che hanno convulsioni durante la malattia acuta presenta successivamente attività epilettica. I lattanti sotto l'anno di età – particolarmente quelli nel primo mese di vita – sono a rischio grave di danno intellettivo o motorio. Dai 5 ai 9 anni di età il doppio dei maschi rispetto alle femmine sviluppa un'encefalite clinica; questa differenza può essere correlata alla maggiore esposizione all'esterno dei ragazzi al vettore, ma inoltre è probabilmente dovuta, in parte, anche a differenze biologiche. È stato approntato un vaccino inattivato con formalina per proteggere il personale dei laboratori, ma non è diffusamente disponibile o somministrabile.

ENCEFALITE EQUINA VENEZUELANA

Esistono sei tipi conosciuti di virus nel complesso dell'encefalite equina venezuelana. Una distinzione importante è tra virus *epizootici* (sottotipi IAB

e IC) e virus *enzootici* (dai sottotipi ID a quelli IF e i tipi da II a VI). I virus epizootici hanno un ciclo naturale sconosciuto, ma periodicamente causano estese epidemie equine e umane nelle Americhe. Queste epidemie dipendono dall'alto livello di viremia nei cavalli e nei muli che sfocia nell'infezione di parecchie specie di zanzare, le quali a loro volta infettano l'uomo e perpetuano la trasmissione del virus. Anche l'uomo presenta elevati livelli di viremia, ma probabilmente non è importante nella trasmissione del virus. I virus enzootici sono riscontrati principalmente negli habitat umidi delle foreste tropicali e sono mantenuti tra le zanzare *Culex* e i roditori; questi virus causano malattia umana ma non sono patogeni per i cavalli e non causano epizoonosi.

Epizoonosi di encefalite equina venezuelana si sono verificate ripetutamente in Venezuela, Colombia, Ecuador, Perù e altri Paesi del Sud America a intervalli di 10 anni o meno dagli anni '30 sino al 1969, quando, nel 1972, una massiccia diffusione epizootica attraversò l'America centrale e il Messico, raggiungendo il Texas meridionale. Il sequenziamento genico del virus, isolato dall'epidemia del 1969-1972, ha fatto ipotizzare che esso sia derivato da virus "non inattivato" residuo di vaccini veterinari. L'epidemia fu arrestata in Texas con l'uso di un vaccino vivo attenuato (TC-83) originariamente sviluppato per l'uso umano dall'esercito statunitense; questo virus fu poi usato per l'ulteriore produzione di vaccini veterinari inattivati. Nessuna ulteriore malattia epizootica fu identificata sino al 1995, quando un'altra epizoonosi si verificò in Messico, Colombia e Venezuela. I virus coinvolti in queste epizoonosi, come i precedenti virus epizootici sottotipo IC, hanno mostrato di essere strettamente correlati filogeneticamente ai già noti virus enzootici sottotipo ID. Questi dati suggeriscono che sia in atto un'attiva evoluzione e selezione di virus epizootici nel Sud America settentrionale.

Nel corso dell'epizoonosi una diffusa infezione umana è la regola, con malattia clinica nel 10-60% degli individui infettati. La maggioranza delle infezioni determina una evidente malattia acuta febbrile, che sfocia di rado in encefalite. Che l'invasione del SNC sia poco frequente è dimostrato dall'assenza di encefaliti nei numerosi casi di infezione che si verificano per esposizione ad aerosol in laboratorio o per incidenti vaccinali. La più recente e diffusa epizoonosi di encefalite equina venezuelana si è verificata in Venezuela e Colombia nel 1995; degli oltre 85 000 casi clinici, il 4% (con una proporzione più elevata tra i bambini che tra gli adulti) presentò sintomi neurologici e 300 casi furono fatali.

Ceppi enzootici di virus dell'encefalite equina venezuelana sono una causa comune di malattia acuta febbrile, particolarmente in aree quali le Everglades della Florida e la umida costa atlantica dell'America centrale. L'encefalite è stata documentata solamente nelle infezioni della Florida; i tre casi furono causati dal virus enzootico tipo II, detto anche *virus Everglades*. Tutti i tre pazienti avevano precedenti patologie cerebrali. L'estrapolazione dalla quota di cambiamento genetico suggerisce che il virus Everglades venne introdotto in Florida meno di 200 anni or sono e che esso è molto strettamente correlato al sottotipo ID, che sembra avere dato una sorta di "spinta evolutiva" ai ceppi epizootici attivi in Sud America.

La prevenzione dell'encefalite equina venezuelana epizootica si basa sulla vaccinazione dei cavalli con il vaccino attenuato TC-83 o con un vaccino inattivato preparato da quel ceppo. L'uomo può essere protetto con vaccini simili, ma l'uso di questi prodotti è ristretto al personale di laboratorio a causa degli effetti collaterali e della scarsa disponibilità. Inoltre, si ritiene che il vaccino con il ceppo virale selvaggio e forse anche il TC-83 abbiano un certo grado di patogenicità sul feto. I virus enzootici sono geneticamente e antigenicamente piuttosto differenti dai virus epizootici e la protezione contro i primi con vaccini preparati contro i secondi è relativamente inefficace.

ARTRITE ED ESANTEMA

Una vera artrite costituisce un comune sintomo di accompagnamento di numerose malattie virali, come rosolia (causata da un togavirus non-alphavirus), infezione da parvovirus B19 ed epatite B; essa è un reperto occasionale in corso di infezioni dovute a virus della parotite epidemica, enterovirus, herpes virus e adenovirus. Peraltro, anche gli alphavirus sono una causa comune di artrite, ma ciò non viene tenuto nella dovuta considerazione. Infatti gli alphavirus discussi di seguito sono tutti causa di malattie acute febbrili accompagnate dallo sviluppo di vere artriti e di un esantema maculopapuloso. Il coinvolgimento reumatico comprende la sola artralgia, l'edema periarticolare e (meno comunemente) il versamento articolare. La maggior parte di queste malattie è meno grave e ha minori manifestazioni articolari nei bambini che negli adulti. Nei climi temperati queste sono malattie estive. Non esistono ancora specifiche terapie o vaccini autorizzati per queste malattie virali.

INFEZIONE DA VIRUS SINDBIS

Il virus Sindbis è trasmesso tra gli uccelli dalle zanzare. Le infezioni con i ceppi del Nord Europa di questo virus (che causano, per esempio, la malattia Pogosta in Finlandia, la febbre Karelian nei nuovi stati indipendenti della ex Unione Sovietica e la malattia Okelbo in Svezia) e con i ceppi geneticamente correlati dell'Africa meridionale, determinano facilmente la sindrome artrite-esantema. L'esposizione a un ambiente rurale è comunemente associata a questa infezione, che ha un periodo di incubazione inferiore a una settimana.

La malattia esordisce con esantema e artralgia. I sintomi costituzionali non sono marcati e la febbre è modesta o manca completamente. L'esantema, che dura circa una settimana, inizia al tronco, si diffonde alle estremità ed evolve da macule a papule che spesso si trasformano in vescicole. L'artrite di questa condizione è multiarticolare, migrante e produce inabilità, con risoluzione della fase acuta in pochi giorni. Sono coinvolti polsi, caviglie, articolazioni falangee, ginocchia, gomiti e – in una percentuale molto minore – articolazioni prossimali e assiali. La persistenza di dolore articolare e occasionalmente di artrite è un problema non trascurabile e può durare per mesi o anni malgrado la mancanza di deformità.

INFEZIONE DA VIRUS CHIKUNGUNYA

È probabile che il virus chikungunya sia di origine africana e sia mantenuto tra i primati non umani di quel continente dalle zanzare *Aedes* del sottogenere *Stegomyia* in modo simile a quello del virus della febbre gialla. Come questo flavivirus, il virus chikungunya è facilmente trasmesso fra soggetti umani nelle aree urbane da *A. aegypti*. Il ciclo di trasmissione *A. aegypti*-virus chikungunya è stato inoltre introdotto in Asia, dove esso crea un importante problema sanitario. La malattia è endemica nelle aree rurali dell'Africa ed epidemie intermittenti si sviluppano in città e nazioni dell'Africa e dell'Asia. Nel 2004 ebbe inizio un'epidemia massiva nella regione dell'Oceano Indiano; essa ora si è ampiamente diffusa ai viaggiatori. *A. albopictus* è stata identificata come il vettore principale, e ci sono state varie esportazioni verso le zone temperate e le aree dove è presente *A. aegypti*. Il virus chikungunya è una ragione in più (in aggiunta alla dengue e alla febbre gialla) per il controllo di *A. aegypti*.

L'espressione completa della malattia è più comune tra gli adulti, nei quali il quadro clinico può essere drammatico. L'esordio brusco segue un periodo di incubazione di 2 o 3 giorni. Febbre e grave artralgia sono accompagnate da sensazioni di freddo e sintomi costituzionali quali cefalea, fotofobia, iniezione congiuntivale, anoressia, nausea e dolore addominale. Una poliartrite migrante affligge principalmente le piccole articolazioni di mani, polsi, caviglie e piedi, con minore coinvolgimento delle grandi articolazioni. L'esantema può comparire al principio della malattia o numerosi giorni dopo; il suo sviluppo spesso coincide con la defervescenza, che avviene intorno al secondo-terzo giorno di malattia. L'esantema è più intenso al tronco e agli arti e può desquamare. Occasionalmente vengono osservate petecchie e l'epistassi non è insolita, ma questo virus non è normalmente causa della sindrome della febbre emorragica, nemmeno nei bambini. Alcuni pazienti sviluppano leucopenia. Sono stati descritti elevati livelli di aspartato aminotransferasi (AST) e di proteina C reattiva, come pure lievi cali della conta delle piastrine. La guarigione può richiedere settimane. Alcuni pazienti anziani continuano a soffrire di rigidità, dolore articolare e versamenti ricorrenti per molti anni; questa persistenza può essere comune specialmente in pazienti HLA-B27. È stato prodotto un vaccino vivo attenuato a scopo di studio, che richiede tuttavia ulteriori test. L'obiettivo è migliorarlo e quindi passare alla produzione commerciale per rispondere alle necessità dettate dall'epidemia nell'Oceano Indiano.

Un virus correlato, O'nyong-nyong, ha causato una grande epidemia di artrite ed esantema, diffusa dall'Africa orientale a quella centrale nel corso degli anni '60, che ha coinvolto almeno 2 milioni di persone. Dopo la sua misteriosa emergenza, il virus è di fatto scomparso, lasciando solo una occasionale evidenza di una sua persistenza in Kenya sino a una transitoria ripresa di attività epidemica nel 1997.

FEBBRE MAYARO

Il virus Mayaro è ancora presente nelle foreste americane grazie alle zanzare *Haemagogus* e ai primati non umani. Causa frequentemente infezioni endemiche e a volte epidemiche nell'uomo e sembra che dia luogo a una sindrome simile a quella dell'infezione da virus chikungunya.

POLIARTRITE EPIDEMICA (INFEZIONE DA VIRUS ROSS RIVER)

Il virus Ross River ha causato epidemie di specifiche malattie cliniche in Australia sin dall'inizio del XX secolo e continua a essere annualmente responsabile di migliaia di casi in aree rurali e suburbane. Il virus è trasmesso da *A. vigilax* e da altre zanzare e si ritiene che la sua persistenza dipen-

da dalla trasmissione transovarica. Nessun vertebrato è stato identificato come ospite definitivo, ma sono state ipotizzate numerose specie di mammiferi, incluso il wallaby, il piccolo canguro australiano. La trasmissione endemica è stata inoltre documentata in Nuova Guinea e, nel 1979, il virus si estese nelle isole del Pacifico orientale causando centinaia di migliaia di casi. Il virus fu trasportato di isola in isola da soggetti umani infetti e fu probabilmente trasmesso nell'uomo da *A. polynesiensis* e *A. aegypti*.

Il periodo di incubazione varia da 7 a 11 giorni; l'insorgenza della malattia è improvvisa, con artralgia che di solito segna l'inizio della malattia. L'esantema, generalmente, si sviluppa in coincidenza o segue dopo poco, ma in alcuni casi precede, il dolore articolare di parecchi giorni. Sintomi costituzionali come febbricola, astenia, mialgia, cefalea e nausea non sono evidenti e possono persino essere assenti in molti casi. La maggior parte dei pazienti è resa inabile dal coinvolgimento articolare per periodi considerevoli; esso interferisce con il sonno, il camminare e la prensione. Le articolazioni di polsi, caviglie, metacarpofalangee, interfalangee e delle ginocchia sono le più comunemente coinvolte, sebbene anche le dita dei piedi, le scapole e i gomiti possano essere colpiti con una certa frequenza. Edema periarticolare e tenosinovite sono comuni e un terzo dei pazienti sviluppa una vera artrite. Soltanto metà dei pazienti con artrite può riprendere le normali attività entro 4 settimane e il 10% deve attendere fino a 3 mesi. Occasionali pazienti sono sintomatici per 1-3 anni, ma senza artropatia progressiva. L'acido acetilsalicilico e i farmaci antinfiammatori non steroidei sono efficaci nel trattamento dei sintomi.

I valori clinici di laboratorio sono normali o variabili nell'infezione da virus Ross River. Saggi per il fattore reumatoide e anticorpi antinucleari sono negativi e la velocità di eritrosedimentazione (VES) è elevata nella fase acuta. Il liquido articolare contiene da 1000 a 60 000 cellule mononucleate per microlitro e l'antigene del virus Ross River è dimostrabile nei macrofagi. Gli anticorpi IgM sono particolarmente preziosi nella diagnosi di questa infezione, sebbene occasionalmente persistano per anni. L'isolamento del virus dal sangue, con l'inoculazione in zanzara o nelle colture cellulari di zanzara, è possibile precocemente nel corso della malattia. A causa del notevole impatto economico delle epidemie annuali in Australia, si sta sviluppando un vaccino inattivato che si è dimostrato protettivo nei topi.

Forse a causa dell'attuale alto livello di interesse nei confronti degli arbovirus in generale e del virus Ross River in particolare, sono stati identificati in Australia altri arbovirus che causano artrite: il virus Gan Gan, un membro della famiglia Bunyaviridae; il virus Kokobera, un flavivirus; il virus della Barmah Forest, un alphavirus. Quest'ultimo virus è una comune causa di infezione e deve essere differenziato dal virus Ross River con specifici test.

FEBBRI EMORRAGICHE

La sindrome della febbre emorragica (FE) virale è una costellazione di reperti basati sull'instabilità e la diminuita integrità vascolare. Un insulto, diretto o indiretto, sulla microcircolazione porta a un aumento della permeabilità e (particolarmente quando è diminuita la funzione piastrinica) a una reale rottura con emorragia locale. La pressione arteriosa diminuisce e in casi gravi sopraggiunge lo shock. Arrossamento cutaneo e iniezione congiuntivale sono esempi di comuni alterazioni osservabili nel controllo della circolazione locale. L'emorragia è incostante e nella maggior parte dei casi è un indice di diffuso danno vascolare, piuttosto che una perdita di volume ematico minacciosa per la vita. La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è occasionalmente osservata in alcuni pazienti con FE grave, ma si ritiene che ciò si verifichi regolarmente nella fase precoce della FE con sindrome renale, nella FE di Crimea e Congo e, forse, in alcuni casi di FE da filovirus. In alcune sindromi di FE possono essere particolarmente colpiti specifici organi, come il rene nella FE con sindrome renale, il polmone nella sindrome polmonare da hantavirus o il fegato nella febbre gialla, ma in tutte queste malattie il disturbo circolatorio generalizzato è assai importante.

La patogenesi della FE è poco conosciuta e presenta aspetti diversi tra i virus regolarmente implicati nella sindrome, il cui numero supera la dozzina. In alcuni casi il danno diretto al sistema vascolare o anche alle cellule parenchimali di organi bersaglio è importante, mentre in altri si ritiene che il ruolo principale sia svolto da mediatori solubili. La fase acuta nella maggior parte dei casi di FE è associata alla replicazione virale e a viremia. Eccezioni sono le malattie da hantavirus e la FE da dengue/sindrome da shock dengue, nelle quali la risposta immune ha un ruolo patogenetico maggiore.

Le sindromi FE esordiscono tutte con febbre e mialgia, solitamente con insorgenza improvvisa. Entro alcuni giorni il paziente si reca dal medico a causa di un'ingravescente prostrazione che è spesso accompagnata da grave cefalea, vertigini, fotofobia, iperestesia, dolore addominale o toracico, anoressia, nausea o vomito e altri disturbi gastrointestinali. L'esame iniziale spesso rileva soltanto una condizione di malattia acuta con soffusione congiuntivale, debolezza alla palpazione dei muscoli o dell'addome e ipotensione lieve o posturale, forse con tachicardia. Sono frequenti petecchie (spesso meglio visualizzate alle ascelle), arrossamento del capo e del torace, edema periorbitale e proteinuria. I livelli di aspartato aminotrasferasi (AST) sono solitamente elevati al primo esame o entro uno o due giorni. L'emoconcentrazione da stravaso ematico, solitamente evidente, è più marcata nelle malattie da hantavirus e nella FE da dengue/sindrome da shock dengue. Il paziente, gravemente compromesso, presenta sintomi sempre più gravi e sviluppa shock e altri reperti tipici del virus in causa. Shock, sanguinamento multifocale e coinvolgimento del SNC (encefalopatia, coma, convulsioni) sono tutti segni prognostici sfavorevoli.

Uno dei maggiori indizi diagnostici è l'anamnesi positiva per un viaggio in un'area endemica entro il periodo di incubazione per una data sindrome (Tab. 189-4). Tranne che per le infezioni da virus Seoul, dengue e febbre gialla, che hanno vettori urbani, il viaggio in un ambiente rurale è particolarmente suggestivo per la diagnosi di FE.

Il precoce riconoscimento è importante per la necessità di una terapia virus-specifica e di misure di supporto, tra cui: pronta e atraumatica ospedalizzazione e corretta somministrazione di liquidi, che tenga conto dell'aumentata permeabilità capillare del paziente; somministrazione di farmaci cardiotonici; uso di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa a livelli che garantiscano la perfusione renale; trattamento delle infezioni batteriche secondarie, che sono relativamente comuni; reintegro di fattori della coagulazione e piastrine, se indicato; misure precauzionali solitamente previste per il trattamento di pazienti con diatesi emorragica. La coagulazione intravascolare disseminata dovrebbe essere trattata soltanto se esiste una chiara evidenza laboratoristica della sua esistenza e se il monitoraggio laboratoristico della terapia è realizzabile; non esiste alcuna prova che questa terapia sia utile. I dati disponibili suggeriscono che i pazienti con FE hanno una diminuita gittata cardiaca e possono rispondere scarsamente al carico idrico, spesso effettuato nel trattamento dello shock associato a sepsi batterica. Per numerose sindromi di FE è disponibile una terapia specifica. Inoltre, molte delle malattie considerate nella diagnosi differenziale – malaria, shigellosi, febbre tifoide, leptospirosi, febbre ricorrente e malattie da rickettsie – sono trattabili e potenzialmente letali. Nelle sindromi di FE sono indicate rigorose misure di isolamento (*barrier nursing*) e altre precauzioni contro le infezioni per il personale medico e i visitatori (salvo quelle dovute a hantavirus, febbre gialla, febbre della Rift Valley e dengue).

FEBBRE DI LASSA

Il virus Lassa è una causa conosciuta di malattia endemica ed epidemica in Nigeria, Sierra Leone, Guinea e Liberia, sebbene – probabilmente – la sua diffusione nell'Africa occidentale sia maggiore. Questo virus, e altri a esso correlati, sono presenti in altre zone dell'Africa dove però il loro significato per la salute pubblica è sconosciuto. Come altri arenavirus, il virus Lassa viene trasmesso all'uomo con piccole particelle di aerosol da roditori cronicamente infetti e può essere acquisito durante la cattura o il consumo come cibo di questi animali; esso può inoltre essere trasmesso dal contatto interumano. Il virus è spesso presente nelle urine durante la convalescenza e si pensa sia presente nel liquido seminale durante le fasi precoci della guarigione. Contagi nosocomiali si sono verificati, ma non sono comuni se vengono utilizzate appropriate tecniche parenterali sterili. Ne sono affetti soggetti di tutte le età e di entrambi i sessi; l'incidenza di malattia è più alta nella stagione secca, ma la trasmissione si verifica durante tutto l'anno. Nei Paesi in cui il virus Lassa è endemico, la febbre di Lassa può essere una delle cause principali di malattia febbrile. Per esempio, in un ospedale della Sierra Leone, la febbre di Lassa, confermata laboratoristicamente, è responsabile di un quinto dei ricoveri nei reparti di medicina. Vi sono probabilmente decine di migliaia di casi di febbre di Lassa, annualmente, nella sola Africa occidentale.

Tra gli agenti della FE, solo gli arenavirus sono tipicamente associati a una graduale insorgenza della malattia, che in genere ha un'insorgenza graduale seguita da sintomi costituzionali gravi e senso di prostrazione. Il sanguinamento si verifica soltanto in circa il 15-30% dei casi. Nei pazienti con febbre di Lassa si osserva spesso un esantema maculopapuloso. I versamenti nelle sierose sono comuni e una pericardite, predominante nei maschi, può svilupparsi tardivamente. La percentuale di morte fetale è del 92% nell'ultimo trimestre, quando anche la mortalità materna aumenta dall'abituale 15-30%; questi dati suggeriscono che dovrebbe essere considerata l'interruzione della gravidanza in donne infette. La conta dei globuli bianchi del sangue è normale o leggermente elevata e la conta delle piastrine è normale o qualche volta bassa. La sordità coincide con il miglioramento clinico in circa il 20% dei casi e in alcuni di essi è permanente

TABELLA 189-4 SINDROMI VIRALI DI FEBBRE EMORRAGICA (FE) E LORO DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Malattia	Periodo di incubazione (giorni)	Rapporto caso/infezione	Rapporto caso/mortalità (%)	Distribuzione geografica	Popolazione bersaglio
Febbre di Lassa	5-16	Infezioni lievi probabilmente comuni	15	Africa occidentale	Tutte le età, entrambi sessi
FE del Sud America	7-14	La maggior parte delle infezioni (più della metà) evolve in malattia	15-30	Determinate aree rurali di Bolivia, Argentina, Venezuela e Brasile	Bolivia: maschi nelle campagne; tutte le età ed entrambi i sessi nei villaggi Argentina: tutte le età ed entrambi i sessi; eccesso di esposizione e malattia nei maschi Venezuela: tutte le età ed entrambi i sessi
Febbre della Rift Valley	2-5	~1:100[a]	~50	Africa subsahariana, Madagascar, Egitto	Tutte le età ed entrambi i sessi; più spesso diagnosticata nei maschi; una preesistente patologia epatica è un fattore predisponente
FE di Congo e Crimea	3-12	≥1:5	15-30	Africa, Medio Oriente, Turchia Balcani, regioni meridionali della ex Unione Sovietica, Cina occidentale	Tutte le età ed entrambi i sessi; maschi più esposti in alcune condizioni ambientali
FE con sindrome renale	9-35	>1:1,25, Hantaan; 1:20, Puumala	5-15, Hantaan; <1, Puumala	Ubiquitaria, dipendente dal roditore serbatoio	Eccesso di pazienti maschi (particolarmente dovuto alla maggiore esposizione); principalmente adulti
Sindrome polmonare da hantavirus	~7-28	Molto alto	40-50	Americhe	Eccesso di pazienti maschi dovuto ad alcune esposizioni professionali; principalmente adulti
FE da virus Marburg o Ebola	3-16	Alto	25-90	Africa sub-sahariana	Tutte le età ed entrambi i sessi; bambini meno esposti
Febbre gialla	3-6	1:2-1:20	20	Africa, Sud America	Tutte le età ed entrambi i sessi; adulti più esposti nella giungla; una preesistente immunità verso i flavivirus può fornire protezione crociata
FE da dengue/sindrome da shock dengue	2-7	1:10 000, suscettibili; 1:100 nei casi con immunità eterologa	<1 con terapia di supporto	Aree tropicali e subtropicali	Principalmente i bambini; una precedente infezione dengue eterologa predispone alla FE
FE di Omsk/ Kyasanur Forest	3-8	Variabile	0,5-10	Siberia occidentale/ Stato di Mysore, India	Variabile

[a] Il dato è limitato ai casi di FE. La maggior parte dei casi di febbre della Rift Valley si manifesta con febbre e mialgia piuttosto che con FE.

e bilaterale. Vi può essere reinfezione, ma non si accompagna a malattia grave.

Alti livelli di viremia o un'alta concentrazione sierica di AST indicano, statisticamente, un esito infausto. Per questo motivo i pazienti con livelli di AST superiori a 150 UI/ml dovrebbero essere trattati con ribavirina per via endovenosa. Questo analogo nucleosidico antivirale sembra essere efficace nel ridurre la mortalità in base al confronto con controlli retrospettivi; e il suo principale effetto collaterale, un'anemia reversibile, solitamente non richiede trasfusione. Il farmaco (32 mg/kg) deve essere somministrato con infusione endovenosa lenta; questa dose deve essere seguita da 16 mg/kg ogni 6 ore per 4 giorni e poi da 8 mg/kg ogni 8 ore per 6 giorni.

SINDROMI DI FEBBRE EMORRAGICA DEL SUDAMERICA (ARGENTINA, BOLIVIANA, VENEZUELANA E BRASILIANA)

Queste malattie sono clinicamente simili l'una all'altra, ma la loro epidemiologia differisce in funzione delle abitudini dei roditori che fungono da serbatoio e delle interazioni di questi animali con l'uomo. La trasmissione interumana e nosocomiale è rara, ma si è verificata.

La malattia di base assomiglia alla febbre di Lassa, con due differenze significative. In primo luogo, la trombocitopenia – spesso marcata – è la regola e il sanguinamento è abbastanza comune. In secondo luogo, l'interessamento del SNC è molto più comune che nella febbre di Lassa e si manifesta spesso con marcata confusione, tremori degli arti superiori e della lingua e segni cerebellari. Alcuni casi seguono un decorso principalmente neurologico, con una grave prognosi. Il laboratorio clinico è di aiuto nella diagnosi poiché trombocitopenia, leucopenia e proteinuria sono reperti tipici.

La FE argentina è opportunamente trattata con plasma della fase convalescente somministrato entro i primi 8 giorni di malattia. In assenza di terapia passiva anticorpale, la ribavirina per via endovenosa nella dose raccomandata per la febbre di Lassa è ugualmente efficace in tutte le sindromi FE del Sud America. La trasmissione della malattia da uomini convalescenti da FE argentina alle loro partner suggerisce la necessità di raccomandare ai pazienti con FE da arenavirus di evitare rapporti sessuali per diverse settimane dopo la guarigione. Esiste per la FE argentina un vaccino vivo attenuato, sicuro. In animali da esperimento, questo vaccino fornisce protezione crociata contro il virus della FE boliviana.

FEBBRE DELLA RIFT VALLEY

Il virus della febbre della Rift Valley, trasmesso da zanzare, è anche un patogeno di animali domestici come pecore, bestiame e capre. Esso è mantenuto in natura con trasmissione transovarica in zanzare *Aedes* dei corsi d'acqua e presumibilmente in un vertebrato amplificatore. Epizoonosi ed epidemie si presentano quando pecore o bestiame divengono infetti durante piogge particolarmente intense; sviluppando un alto livello di viremia questi animali infettano molte specie diverse di zanzare. Un controllo satellitare a distanza può individuare i cambiamenti ecologici associati ad abbondanti piogge che predicono la probabilità di trasmissione della febbre della Rift Valley; esso può inoltre identificare le speciali depressioni allagate dalle quali emerge la zanzara vettore *Aedes*. Inoltre, il virus è infettante quando è trasmesso per contatto con sangue o aerosol da animali domestici o loro aborti. La carne di macellazione non è infettante; la glicolisi anaerobia, che si verifica nei tessuti dopo la morte, produce un ambiente acido che rapidamente inattiva le Bunyaviridae come il virus della febbre della Rift Valley e il virus della febbre emorragica del Congo. La naturale distribuzione del virus della febbre della Rift Valley è confinata all'Africa sub-sahariana, dove la sua circolazione si è enormemente accentuata a causa dell'abbondante piovosità, come quella che si è verificata durante il fenomeno El Niño del 1997: la successiva diffusione alla penisola araba ha determinato un'epidemia nel 2000. Il virus è stato anche rinvenuto in Madagascar ed è stato introdotto in Egitto, dove ha provocato estese epidemie dal 1977 al 1979, nel 1993 e successivamente. Nessuna trasmissione da persona a persona o nosocomiale è stata mai documentata.

Il virus della febbre della Rift Valley è insolito, in quanto causa differenti sindromi cliniche. La maggior parte delle infezioni si manifesta con sindrome febbre-mialgica. Una piccola percentuale produce FE, con un coinvolgimento epatico particolarmente evidente. L'insufficienza renale e la DIC sono caratteristiche comuni. Forse il 10% delle infezioni altrimenti lievi porta a una vasculite retinica; l'esame del fondo dell'occhio evidenzia edema, emorragie e infarti e alcuni pazienti hanno una perdita parziale della vista permanente. Una piccola proporzione di casi (<1 su 200) presenta una tipica encefalite virale. Ognuna di queste sindromi non sembra predisporre all'altra.

Non esiste alcuna terapia di provata efficacia per nessuna delle sindromi sopra descritte. Tuttavia, sia la malattia retinica che l'encefalite sopravvengono dopo che la malattia acuta febbrile è terminata e si sono sviluppati anticorpi sierici neutralizzanti – eventi che suggeriscono la necessità di impiegare soltanto cure di supporto. La malattia epidemica è prevenuta al meglio con la vaccinazione del bestiame. L'accertata capacità di questo virus di propagarsi, come avvenuto in Egitto, suggerisce che altre aree potenzialmente suscettibili, inclusi gli Stati Uniti, dovrebbero predisporre una pronta risposta per affrontare una simile eventualità. Sembra verosimile che questa malattia, come l'encefalite equina venezuelana, possa essere controllata soltanto con adeguate scorte di un efficace vaccino vivo attenuato e queste scorte non ci sono. Un vaccino inattivato con formalina conferisce immunità all'uomo, ma le quantità sono limitate e sono richieste tre iniezioni; questo vaccino è raccomandato per gli addetti dei laboratori esposti e per i veterinari che lavorano nell'Africa sub-sahariana.

FEBBRE EMORRAGICA DI CRIMEA E CONGO

Questa grave sindrome da FE ha un'ampia distribuzione geografica, essendo potenzialmente riscontrata ovunque esistano le zecche del genere *Hyalomma*. La propensione di queste zecche a nutrirsi sul bestiame domestico e su alcuni mammiferi selvatici fa sì che la sierosorveglianza veterinaria sia il più efficace meccanismo per il controllo della circolazione virale in una regione. L'infezione umana è acquisita tramite la puntura di zecca o durante lo schiacciamento di zecche infette. Gli animali domestici non si ammalano, ma sviluppano viremia; c'è così il pericolo d'infezione nel periodo della macellazione e nel successivo breve intervallo (attraverso il contatto con pelli o carcasse). Alcuni casi si sono verificati con la tosatura delle pecore. Una recente epidemia è stata associata con la macellazione di struzzi infettati da zecche in Sud Africa. Sono comuni epidemie nosocomiali e sono solitamente correlate a estesa contaminazione ematica o a punture di ago.

Sebbene generalmente simile alle altre sindromi di FE, la FE di Crimea e Congo causa un esteso danno epatico, in alcuni casi con ittero. I valori di laboratorio indicano una CID e mostrano un'elevazione di AST, creatina fosfochinasi e bilirubina. I pazienti con esito fatale generalmente hanno più marcate alterazioni anche nei primi giorni della malattia e inoltre sviluppano leucocitosi piuttosto che leucopenia. Nei casi con esito fatale la trombocitopenia è più marcata e si sviluppa precocemente.

Nessuno studio controllato è stato effettuato con ribavirina endovena, ma l'esperienza clinica e confronti retrospettivi di pazienti con indici prognosticamente infausti del laboratorio clinico suggeriscono che la ribavirina possa essere efficace e dovrebbe pertanto essere somministrata. Non sono raccomandati vaccini umani o veterinari.

FEBBRE EMORRAGICA CON SINDROME RENALE

Questa malattia, la prima a essere identificata come una FE, è largamente diffusa in Europa e in Asia; i virus principalmente in causa (e i loro serbatoi roditori) in questi due continenti sono il virus Puumala (topo degli argini, *Clethrionomys glareolus*) e il virus Hantaan (topo di campo striato, *Apodemus agrarius*), rispettivamente. Esistono altri potenziali virus causali, tra cui il virus Dobrava (topo di campo dal collo giallo, *A. flavicollis*), che causa grave FE con sindrome renale nei Balcani. Il virus Seoul è associato al ratto norvegese o di fogna (*Rattus norvegicus*), e ha una distribuzione ubiquitaria con la migrazione dei roditori; esso dà luogo a FE lieve o di media gravità con sindrome renale in Asia, ma in molte aree del mondo è stato difficile identificare la malattia umana. La maggior parte dei casi si presenta in residenti rurali o turisti; l'eccezione è la malattia da virus Seoul, che può essere acquisita in ambiente urbano o rurale o da colonie di ratti di laboratorio contaminati. La classica malattia di Hantaan in Corea (FE coreana) e nella Cina rurale (FE epidemica) è più comune in primavera e in autunno ed è correlata al numero dei roditori e alle pratiche agricole. L'infezione umana è acquisita principalmente tramite aerosol delle urine dei roditori, sebbene il virus sia presente anche nella saliva e nelle feci. I pazienti con malattie da hantavirus non sono contagiosi. La FE con sindrome renale è oggi la più importante forma di FE, con più di 100 000 casi annui di malattia grave in Asia e più lievi infezioni di Puumala, calcolate nell'ordine delle migliaia.

I casi gravi di FE con sindrome renale causati dal virus Hantaan evolvono in stadi successivi: stadio febbrile con mialgia, che dura 3-4 giorni; stadio ipotensivo, spesso associato a shock e che dura da poche a 48 ore; stadio oligurico con insufficienza renale, che dura 3-10 giorni; stadio poliurico con diuresi e ipostenuria.

Lo *stadio febbrile* esordisce con il brusco insorgere di febbre, cefalea, grave mialgia, sete, anoressia e spesso nausea e vomito. Fotofobia, dolore retro-orbitario e dolore durante i movimenti oculari sono comuni e la visione può essere offuscata, con infiammazione del corpo ciliare. Arrossamenti del volto, dell'area a V del collo e della schiena sono caratteristici, come l'iniezione faringea, l'edema periorbitale e la soffusione congiuntivale. Spesso si sviluppano petecchie in aree sottoposte a pressione, congiuntive e ascelle. Dolore lombare e ipersensibilità alla percussione dell'angolo costovertebrale riflettono il massivo edema retroperitoneale. Il laboratorio evidenzia lieve o media CID; altri reperti includono proteinuria e sedimento urinario patologico.

La *stadio ipotensivo* è annunciato dalla caduta della pressione ematica e qualche volta dallo shock. La relativa bradicardia tipica della fase febbrile è sostituita dalla tachicardia. L'attivazione delle chinine è marcata. L'aumento dell'ematocrito riflette l'incremento della permeabilità vascolare. Si sviluppa leucocitosi con deviazione a sinistra della formula di Arneth e permane la trombocitopenia. In circolo vi sono linfociti atipici (CD8+ attivati con minore presenza di cellule T CD4+). La proteinuria è notevole e il peso specifico urinario cade a 1,010. La circolazione renale è congesta e compromessa dai cambiamenti circolatori locali e sistemici, potendosi verificare necrosi tubulare renale, particolarmente alla giunzione corticomidollare, così come oliguria.

Durante lo *stadio oligurico* la tendenza emorragica persiste, probabilmente in larga parte a causa dei difetti coagulativi uremici. L'oliguria è presente per 3-10 giorni prima che la funzione renale ritorni nella norma e segni l'inizio dello *stadio poliurico*, il quale comporta il pericolo di disidratazione e di disturbi elettrolitici.

Le forme lievi di FE con sindrome renale sono talvolta assai meno tipiche. Possono essere presenti soltanto febbre, disturbi gastrointestinali e transitoria oliguria, seguita da ipostenuria.

La FE con sindrome renale dovrebbe essere sospettata in pazienti con esposizione rurale in un'area endemica. Il pronto riconoscimento della malattia permette una rapida ospedalizzazione e un'attenta gestione dello shock e dell'insufficienza renale. Utili parametri clinici di laboratorio includono leucocitosi, che può essere leucemoide ed è associata a una deviazione a sinistra; trombocitopenia e proteinuria. La terapia comprende il trattamento dello shock, con l'impiego di vasopressori, infusione moderata di cristalloidi, albumina sierica umana per via endovenosa e il trattamento dell'insufficienza renale con tempestiva dialisi per le consuete indicazioni. L'idratazione può portare a edema polmonare e l'ipertensione dovrebbe essere evitata a causa della possibilità di emorragia intracranica. La ribavirina per via endovenosa ha ridotto mortalità e morbilità in casi gravi, se iniziata entro i primi 4 giorni di malattia. La letalità può raggiungere il 15%, ma con un'adeguata terapia non dovrebbe superare il 5%. Le sequele non sono state definitivamente accertate, ma vi è una correlazione, negli Stati Uniti, tra l'insufficienza renale cronica ipertensiva e la presenza di anticorpi contro il virus Seoul.

Le infezioni con il virus Puumala, la più comune causa di FE con sindrome renale in Europa, provocano un quadro molto più attenuato, ma la stessa sintomatologia generale. La sindrome può essere chiamata con il suo vecchio nome, *nefropatia epidemica*. Manifestazioni emorragiche si osservano soltanto nel 10% dei casi; è comune, invece, ipotensione, piuttosto che shock, mentre l'oliguria è presente soltanto in metà dei pazienti. Gli aspetti dominanti possono essere rappresentati da febbre, dolore addominale, proteinuria, lieve oliguria e, talvolta, visione offuscata o glaucoma seguiti da poliuria e ipostenuria nella convalescenza. La mortalità è inferiore all'1%.

La diagnosi è facilmente posta con il test ELISA a cattura di IgM, che deve essere positivo al momento del ricovero o entro 24-48 ore. L'isolamento del virus è difficile, ma la RT-PCR di un coagulo di sangue raccolto precocemente nel decorso clinico, oppure di tessuti ottenuti post-mortem, darà risultati positivi. Questo test è espletato soltanto se è richiesta la definitiva identificazione della specie virale infettante oppure se si presenta un problema di epidemiologia molecolare.

SINDROME POLMONARE DA HANTAVIRUS

La sindrome polmonare da hantavirus fu scoperta nel 1993, ma l'identificazione retrospettiva di casi tramite immunoistochimica (1978) e sierologia (1959) autorizza a credere che si tratti piuttosto di una recente scoperta e non di una nuova malattia. I virus causali sono hantavirus di una distinta linea filogenetica che è associata alla sottofamiglia di roditori Sigmodontinae. Il virus Sin Nombre infetta cronicamente il topo *Peromyscus maniculatus* ed è il più importante virus che causa la sindrome polmonare da hantavirus negli Stati Uniti. La malattia è inoltre causata da una variante del virus Sin Nombre del topo dai piedi bianchi (*P. leucopus*), dal virus Black Creek Canal (*Sigmodon hispidus*, il ratto del cotone) e dal virus Bayou (*Oryzomys palustris*, il ratto del riso). Molti altri virus correlati causano la malattia nel Sud America, ma il virus delle Ande è l'unico, fra gli hantavirus, per cui è stata verificata la trasmissione interumana diretta. La malattia è collegata all'esposizione al roditore e affligge particolarmente gli abitanti rurali che vivono in abitazioni accessibili ai roditori o che svolgono lavori che comportano il rischio di esposizione. Ciascuna

specie di roditore ha le sue particolari abitudini; nel caso del topo cervo, questi comportamenti includono il vivere all'interno e intorno all'abitazione dell'uomo.

La malattia esordisce con prodromi della durata di 3 o 4 giorni (con una variabilità da 1 a 11 giorni), che comprendono febbre, mialgia, malessere e spesso disturbi gastrointestinali come nausea, vomito e dolore addominale. L'obnubilamento è comune e la vertigine occasionale. Gravi sintomi prodromici inducono alcuni individui a consultare il medico, ma i pazienti più comunemente si presentano quando inizia la fase polmonare. Tipicamente si riscontrano lieve ipotensione, tachicardia, tachipnea, lieve ipossiemia e precoci segni radiologici di edema polmonare. I reperti obiettivi toracici sono spesso sorprendentemente scarsi. I segni congiuntivali e cutanei di coinvolgimento vascolare osservati in altri tipi di FE sono assenti. Nelle poche ore successive, lo scompenso può progredire rapidamente verso una grave ipossiemia e l'insufficienza respiratoria. La maggior parte dei pazienti che sopravvive per 48 ore può essere dimessa entro pochi giorni, con nessuna sequela evidente.

Il trattamento durante le prime ore dopo la presentazione è decisivo. L'obiettivo è prevenire la grave ipossiemia con ossigenoterapia e, se necessario, con intubazione e terapia respiratoria intensiva. Durante questo periodo, ipotensione e shock con incremento dell'ematocrito suggeriscono la necessità di procedere a un'aggressiva somministrazione di liquidi, ma questo intervento deve essere effettuato con grande cautela. Poiché la gittata cardiaca è diminuita (con depressione miocardica) e la permeabilità vascolare polmonare è aumentata, lo shock dovrebbe essere gestito in maniera attendista, con vasopressori e modesta infusione di liquidi guidata dalla pressione capillare di incuneamento polmonare. Casi lievi possono essere trattati con monitoraggio costante e somministrazione di ossigeno, senza intubazione. Molti pazienti richiedono l'intubazione per il controllo dell'ipossiemia e, inoltre, sviluppano shock. Anche se opportunamente trattata, la mortalità rimane del 30-40% circa. Il farmaco antivirale ribavirina inibisce il virus in vitro, ma non ha dimostrato di essere efficace in uno studio clinico aperto.

Durante la fase prodromica, la diagnosi differenziale della sindrome polmonare da hantavirus è difficile, ma al momento dell'esordio o entro le 24 ore successive diviene evidente un certo numero di utili segni clinici. La tosse non è solitamente presente all'esordio, ma può svilupparsi successivamente. Alla radiografia del torace è evidente l'edema interstiziale. In un secondo momento si sviluppa edema alveolare bilaterale con una distribuzione centrale, malgrado l'assenza di cardiomegalia; occasionalmente l'edema è all'inizio monolaterale. Sono spesso visualizzati versamenti pleurici. Trombocitopenia, linfociti atipici circolanti e deviazione a sinistra della formula (spesso con leucocitosi) sono quasi sempre evidenti; la trombocitopenia è un riscontro precoce particolarmente importante. Dovrebbero inoltre essere indagate emoconcentrazione, proteinuria e ipoalbuminemia. Anche se la trombocitopenia è in pratica sempre presente e l'allungamento del tempo parziale di tromboplastina è la regola, l'evidenza clinica di coagulopatia o i dati di laboratorio di coagulopatia intravascolare disseminata sono riscontrati soltanto in una minoranza dei casi, solitamente in pazienti gravemente compromessi. Questi pazienti presentano inoltre acidosi ed elevati livelli sierici di lattato. Sono comuni valori della funzionalità renale moderatamente aumentati, ma nei casi gravi spesso si hanno concentrazioni di creatinina sierica marcatamente elevate; alcuni virus oltre il Sin Nombre sembrano associarsi a un maggiore interessamento renale, ma sono stati studiati pochi casi di questo tipo. La diagnosi differenziale include condizioni chirurgiche addominali e pielonefrite, come anche malattia da rickettsie, meningococcemia, peste, tularemia, influenza e febbre ondulante.

La ricerca delle IgM sieriche nella fase acuta consente una diagnosi più specifica: questo metodo ha prodotto un risultato positivo anche nella fase prodromica. Test che usano l'antigene del virus Sin Nombre individuano gli hantavirus correlati che causano la sindrome polmonare nelle Americhe. Occasionalmente, virus eterologhi reagiscono soltanto con ELISA IgG, ma questo reperto è altamente sospetto data la sieroprevalenza molto bassa di questi virus nella popolazione normale. La RT-PCR è solitamente positiva quando applicata a coaguli ematici ottenuti nei primi 7-9 giorni di malattia, così come a tessuti; questo test è utile per identificare il virus infettante in aree al di fuori di quelle in cui si trova abitualmente il topo cervo e in casi atipici.

FEBBRE GIALLA

Il virus della febbre gialla ha causato estese epidemie nelle Americhe, in Africa e in Europa prima che la scoperta della trasmissione tramite zanzara, nel 1900, portasse al suo controllo attraverso la lotta al suo vettore urbano, *A. aegypti*. Solo allora risultò evidente l'esistenza di un ciclo vitale nella giungla in Africa, che coinvolge altre specie di *Aedes* e le scimmie, e si comprese che la colonizzazione del Nuovo Mondo da parte di *A. aegypti*, originariamente una specie africana, aveva portato alla costituzione sia di un ciclo urbano della febbre gialla sia di un ciclo selvatico indipendente nelle giungle americane, coinvolgente zanzare del genere *Haemagogus* e scimmie del Nuovo Mondo. Oggi la trasmissione della febbre gialla urbana si riscontra solo in alcune città africane, ma questa minaccia esiste anche nelle grandi città del Sud America, dove si è verificata la reinfestazione con *A. aegypti* e la trasmissione della dengue con la stessa zanzara è comune. Non più tardi del 1905, a New Orleans si verificarono più di 3000 casi, con 452 morti da "febbre gialla". Nonostante l'esistenza di un vaccino altamente efficace e sicuro, parecchie centinaia di casi di febbre gialla si verificano annualmente nelle giungle del Sud America e migliaia di casi di febbre gialla della giungla e urbana si verificano ogni anno in Africa.

La febbre gialla è un'atipica FE accompagnata da cospicua necrosi epatica. Un periodo di viremia, della durata tipica di 3 o 4 giorni, è seguito da un periodo di "tossiemia". Durante quest'ultima fase, in casi gravi, si presentano il caratteristico ittero, emorragie, vomito caffeano, anuria e delirium terminale, forse correlati in parte all'esteso coinvolgimento epatico. La conta dei leucociti può essere normale o ridotta ed è spesso elevata negli stadi terminali. Si osserva solitamente albuminuria, anche marcata; man mano che la funzione renale diviene insufficiente, in casi gravi o terminali, i livelli di azoto ureico ematico salgono proporzionalmente. Le anomalie riscontrate nei test di funzionalità epatica variano da una modesta elevazione del livello di AST, nei casi lievi, a gravi alterazioni.

La febbre gialla urbana può essere prevenuta dal controllo di *A. aegypti*. Il ciclo selvatico continuo richiede la vaccinazione di tutti i visitatori di aree con potenziale trasmissione. Con poche eccezioni (bambini molto piccoli e anziani) le reazioni al vaccino sono minime; l'immunità è raggiunta entro 10 giorni e dura per almeno 10 anni. Un'allergia all'uovo impone cautela nella somministrazione del vaccino. Sebbene non siano stati documentati effetti nocivi del vaccino sul feto, le donne in gravidanza dovrebbero essere immunizzate solo se sono decisamente a rischio di esposizione alla febbre gialla. Poiché la vaccinazione è stata associata a numerosi casi di encefalite in bambini sotto i 6 mesi di età, essa dovrebbe essere ritardata sino a dopo i 12 mesi di età a meno che il rischio di esposizione sia veramente elevato. Sono state riportate gravi reazioni avverse multisistemiche rare (occasionalmente fatali), in particolare nella popolazione anziana; ciò nonostante, il numero di decessi tra i viaggiatori non vaccinati contro la febbre gialla supera il numero di morti causate dalla vaccinazione, e per questo dovrebbe essere promossa una libera politica di vaccinazione per i viaggiatori che si recano nelle zone interessate. Negli Stati Uniti informazioni immediate sui cambiamenti nella distribuzione della febbre gialla e sulla necessità del vaccino possono essere ottenute dalla Health Information for Travelers, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, via fax (404-332-4565; numero documento 220022#), per telefono (404-332-4559) o nel sito Internet (http:www.cdc.gov).

FEBBRE EMORRAGICA DA DENGUE/SINDROME DA SHOCK DENGUE (FED/SSD)

Una sindrome di FE emersa negli anni '50 fra i bambini delle Filippine e del Sudest asiatico fu presto associata con infezioni di virus dengue, particolarmente quelle che si verificavano dopo precedenti esposizioni a un altro sierotipo del virus dengue. La transitoria protezione eterotipica dopo infezione con virus dengue è sostituita entro alcune settimane dalla potenziale recettività per infezioni eterotipiche, che provocano una tipica febbre dengue (vedi sopra) o – meno comunemente – una più grave malattia (FED/SSD secondaria). In rare circostanze l'infezione primaria porta a una sindrome di FE, ma si hanno pochissime conoscenze circa la patogenesi in questa condizione. Negli ultimi 20 anni *A. aegypti* ha progressivamente reinvaso l'America Latina e altre aree e frequenti viaggi di individui infetti hanno introdotto molteplici ceppi di virus dengue da molte aree geografiche. Così il modello di trasmissione iperendemica di sierotipi multipli di dengue è stato ora confermato nelle Americhe e nei Caraibi e ha portato all'emergenza di FED/SSD come uno dei maggiori problemi. Milioni di infezioni dengue, comprese molte migliaia di casi di FED/SSD, si verificano annualmente. La grave sindrome è difficile da osservare nei cittadini statunitensi, poiché pochi bambini hanno gli anticorpi verso la dengue che possono innescare la cascata patogenetica quando viene acquisita una seconda infezione.

L'infezione monocito-macrofagica è centrale nella patogenesi della febbre dengue ed è all'origine di FED/SSD. Precedenti infezioni con un sierotipo eterologo di virus dengue possono produrre anticorpi non protettivi, che tuttavia si legano alla superficie del virione e attraverso l'interazione con il recettore Fc focalizzano i virus dengue secondari sulla cellula bersaglio; il risultato è una più grave infezione. L'ospite è inoltre predisposto per una risposta anticorpale secondaria quando sono rilasciati antigeni virali e i complessi immuni portano all'attivazione della classica cascata del complemento, con conseguenti effetti flogistici. La reattività crociata a livello delle cellule T determina il rilascio di citochine fisiologicamente attive, tra

cui interferone γ e fattore di necrosi tumorale α. L'induzione della permeabilità vascolare e dello shock dipende da molteplici fattori, tra cui:

1. *Presenza di anticorpi aggravanti (enhancing) e non neutralizzanti*: anticorpi materni transplacentari possono essere presenti in bambini con meno di 9 mesi di età, o anticorpi stimolati da una precedente infezione dengue eterologa possono essere presenti in individui più anziani. È inoltre profondamente coinvolta la reazione T cellulare.
2. *Età*: la suscettibilità alla FED/SSD diminuisce considerevolmente dopo i 12 anni di età.
3. *Sesso*: le donne sono più spesso affette degli uomini.
4. *Razza*: i caucasici sono più spesso affetti degli africani.
5. *Stato nutrizionale*: la malnutrizione è protettiva.
6. *Ordine di infezione*: per esempio, il sierotipo 1 seguito dal sierotipo 2 è molto più pericoloso del sierotipo 4 seguito dal 2.
7. *Sierotipo infettante*: il tipo 2 è apparentemente più pericoloso degli altri sierotipi.

Inoltre, si osserva una considerevole variazione tra ceppi di un dato sierotipo, con i ceppi del Sudest asiatico del sierotipo 2 che hanno un maggior potenziale di provocare FED/SSD rispetto agli altri.

La FED è identificata dal riscontro di tendenza al sanguinamento (petecchie e prova del laccio emostatico) o evidente sanguinamento in assenza di cause concomitanti, come preesistenti lesioni gastrointestinali. La SSD, solitamente accompagnata da segni emorragici, è molto più grave e deriva dall'aumenta permeabilità vascolare, portando allo shock. Nelle forme lievi, stato di agitazione, letargia, trombocitopenia (<100000/μl) ed emoconcentrazione sono riscontrate 2-5 giorni dopo l'inizio della tipica febbre dengue, spesso al momento della defervescenza. L'esantema maculopapuloso che spesso si sviluppa nella febbre dengue può manifestarsi anche nella FED/SSD. In molti casi gravi è rilevabile uno stato di shock conclamato, con polso filiforme, cianosi, epatomegalia, versamenti pleurici, ascite e, in alcuni casi gravi, ecchimosi e sanguinamento gastrointestinale. Il periodo di shock dura soltanto 1 o 2 giorni e la maggior parte dei pazienti risponde prontamente a un'attenta sorveglianza, alla somministrazione di ossigeno e all'infusione di soluzioni saline o – in casi gravi – di soluzioni colloidali. La mortalità riportata varia notevolmente con l'accertamento del caso e la qualità della terapia; comunque, la maggior parte di pazienti con questa sindrome risponde bene alla terapia di supporto e la mortalità globale di un centro specializzato in area tropicale è probabilmente dell'ordine dell'1%.

Anche se una diagnosi virologica può essere posta con i mezzi usuali, numerose infezioni da flavivirus portano a una risposta immune simile per vari membri del gruppo e questa situazione può comportare una perdita di virus-specificità della risposta immune IgM e IgG. Una risposta anticorpale secondaria può essere ricercata con un test contro numerosi antigeni di flavivirus per dimostrare il caratteristico ampio spettro di reattività.

La chiave per controllare sia la febbre dengue che la FED/SSD è il controllo di *A. aegypti*, che inoltre riduce il rischio di febbre gialla urbana e la circolazione del virus chikungunya. Le misure di controllo sono state ostacolate dalla presenza di pneumatici e contenitori plastici non degradabili in depositi di rifiuti, resistenza agli insetticidi, povertà urbana e una incapacità delle autorità sanitarie a mobilitare la popolazione per far fronte alla necessità di eliminare i luoghi di riproduzione della zanzara. Vaccini vivi attenuati per la dengue sono in avanzato stadio di sviluppo e i primi controlli sembrano promettenti. Se i vaccini siano in grado di produrre, con sicurezza, un'immunità duratura verso una malattia immunopatologica come la FED/SSD in aree endemiche è un interrogativo a cui la sperimentazione dovrà dare una risposta, ma è auspicabile che la vaccinazione riduca la trasmissione a livelli trascurabili.

MALATTIA DELLA KYASANUR FOREST E FEBBRE EMORRAGICA DI OMSK

Vedi Cap. 189 di Harrison's Online (www.harrisonsonline.com).

FEBBRE EMORRAGICA DA FILOVIRUS

Vedi Cap. 190.

BIBLIOGRAFIA

Bruno P et al: The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. Ann Intern Med 113:385, 1990

Calisher CH: Medically important arboviruses of the United States and Canada. Clin Microbiol Rev 7:89, 1994

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever—United States. MMWR 44:475, 1995 (*http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038033.htm*)

Deresiewicz RL et al: Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. N Engl J Med 336:1867, 1997

Enria D et al: Arenaviruses, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practice*, RL Guerrant et al (eds). New York, Saunders, 1999, pp 1189-1212

Peters CJ, Khan AS: Hantavirus pulmonary syndrome: The new American hemorrhagic fever. Clin Infect Dis 34:1224, 2002

Rivas F et al: Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. J Infect Dis 175:828, 1997

Solomon SR, Vaughn DW: Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. Curr Top Microbiol Immunol 267:171, 2002

Solomon T et al: West Nile encephalitis. BMJ 326:865, 2003

Wurtz R, Paleologos N: La Crosse encephalitis presenting like herpes simplex encephalitis in an immunocompromised adult. Clin Infect Dis 31:1113, 2000

190 Filovirus (Marburg ed Ebola)

Clarence J. Peters

DEFINIZIONE

I virus Marburg ed Ebola sono responsabili di una malattia acuta febbrile a elevata mortalità. Questa malattia è caratterizzata da un coinvolgimento multisistemico che esordisce bruscamente con cefalea, mialgie e febbre, e che evolve verso uno stato di prostrazione associato a esantema, shock e frequenti manifestazioni emorragiche. Le epidemie in genere hanno inizio con un singolo caso di malattia, a partire da un serbatoio di infezione non noto; la diffusione avverrebbe, sia in abitazioni che in ospedali, attraverso contatti stretti con persone malate o con i loro secreti corporei.

EZIOLOGIA

La famiglia delle Filoviridae (Fig. 190-1) include due virus distinti sia antigenicamente che geneticamente: il virus Marburg e il virus Ebola. Il virus Ebola è distinguibile in quattro sottotipi, denominati in base alla sede della prima identificazione (Zaire, Sudan, Costa d'Avorio e Reston). A eccezione del sottotipo Reston del virus Ebola, tutti i filovirus sono virus africani, responsabili nell'uomo di una malattia grave a evoluzione frequentemente fatale. Il virus Reston, esportato dalle Filippine in diverse occasioni, ha determinato infezioni fatali nelle scimmie e soltanto subcliniche nell'uomo. Differenti ceppi dei quattro sottotipi di virus Ebola isolati nel tempo e in diversi luoghi mostrano una notevole conservazione della sequenza genica, a indicare una marcata stabilità genetica all'interno della loro nicchia selettiva.

Strutturalmente, i filovirus appaiono sotto forma di particelle di 790-970 nm di lunghezza, con una forma in alcuni casi allungata e contorta, contenenti una copia lineare a singola elica di RNA di senso negativo sistemata

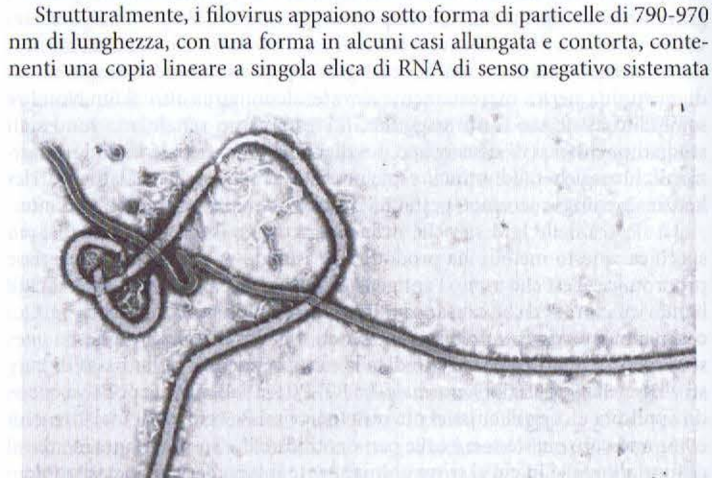


FIGURA 190-1 Virione di virus Ebola. Campione diagnostico di primo passaggio in cellule Vero del sangue di un paziente con virus Ebola. Alcuni dei filamenti (in negativo) dei virioni sono fusi insieme con le estremità che si uniscono come fossero un "piatto di spaghetti". Questa immagine è presa dal primo isolamento e visualizzazione del virus Ebola nel 1970. (Per gentile concessione di Fredrick A. Murphy, MD, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas.)

all'interno di un nucleocapside elicoidale. L'involucro lipidico (*envelope*) conferisce al virus la tipica sensibilità ai solventi dei lipidi e ai comuni detergenti. I virus sono inoltre ampiamente distrutti dal calore (60 °C per 30 minuti) e dal pH acido, ma possono persistere per settimane nel sangue a temperatura ambiente. La glicoproteina di superficie si autoassembla a formare le proiezioni di membrana che, presumibilmente, mediano l'adesione e la fusione del virus alle cellule bersaglio. L'elevato contenuto di carboidrati della glicoproteina di superficie può contribuire alla sua scarsa capacità di evocare anticorpi neutralizzanti. Una variante più piccola della glicoproteina, contenente molti dei suoi determinanti antigenici, viene prodotta da cellule infettate in vitro ed è rilevabile nel sangue di soggetti malati; è stato ipotizzato che tale proteina solubile circolante possa sopprimere la risposta immune diretta contro la proteina virale di superficie, oppure bloccare i meccanismi effettori antivirali. Sia il virus Ebola che il virus Marburg sono patogeni al livello 4 di biosicurezza a causa dell'elevato tasso di mortalità associato alla malattia e dell'elevata contagiosità degli aerosol.

EPIDEMIOLOGIA

Il virus Marburg fu identificato per la prima volta in Germania nel 1967, quando scimmie verdi africane (*Cercopithecus aethiops*) importate dall'Uganda trasmisero l'agente eziologico ad addetti di laboratori vaccinali. Sette dei 25 casi d'infezione umana acquisiti dalle scimmie morirono. I sei casi secondari riscontrati erano associati a contatti stretti o a esposizione di tipo parenterale. Fu documentata una diffusione secondaria alla moglie di un paziente e il virus Marburg fu isolato dallo sperma del marito nonostante la presenza di anticorpi circolanti. Da allora, sono stati identificati in Africa orientale e meridionale casi isolati di infezione da virus Marburg a diffusione limitata.

Nel 1999 è stata documentata la trasmissione ripetuta del virus Marburg a lavoratori delle miniere d'oro della Repubblica Democratica del Congo orientale. La conseguente ampia diffusione del virus tra i familiari dei soggetti colpiti pose l'accento sull'importanza di adottare opportune misure igieniche e di isolamento per modificare l'epidemiologia sia di questo virus che del virus Ebola.

Negli anni 2004-2005 si sviluppò in Angola una preoccupante epidemia massiva di virus Marburg con più di 250 casi. Le caratteristiche epidemiologiche erano simili a quelle delle epidemie da virus Ebola descritte precedentemente, con un tasso di mortalità del 90%. Questi dati probabilmente erano in parte dovuti alle scadenti condizioni degli ospedali africani; tuttavia, il virus isolato durante questa epidemia era filogeneticamente leggermente dissimile dagli altri ceppi conosciuti e presentava una virulenza aumentata nei primati non umani.

Nel 1976, epidemie di grave febbre emorragica (550 casi) si svilupparono simultaneamente in Zaire e in Sudan, e il virus Ebola fu isolato in entrambe le località. Successivamente, si scoprì che sottotipi differenti di virus Ebola – associati rispettivamente al 90 e al 50% di mortalità – avevano provocato le due epidemie; per entrambe, la diffusione epidemica ebbe luogo attraverso contatti interumani (in particolare in ambiente ospedaliero) e l'uso di aghi e siringhe non sterili, pratica comune, quest'ultima, negli ospedali dei Paesi in via di sviluppo. Entrambe le epidemie terminarono con la chiusura dei reparti ospedalieri, con l'allontanamento, nelle aree di endemia, delle persone sane da quelle malate, e impedendo le pratiche di sepoltura tradizionali.

Il sottotipo Zaire del virus Ebola fu identificato come responsabile di un'epidemia importante (317 casi, 88% di mortalità) nella Repubblica Democratica del Congo nel 1995 e di epidemie minori nel Gabon tra il 1994 e il 1996. La mortalità fu elevata, con una frequente trasmissione della malattia al personale sanitario o alle persone esposte in maniera diretta ai liquidi corporei; la scarsa igiene all'interno degli ospedali esacerbò la diffusione della malattia. Nell'epidemia del Congo, un caso indice si infettò a Kikwit nel gennaio del 1995. L'epidemia covò fino ad aprile, quando l'elevato livello di trasmissione nosocomiale costrinse alla chiusura degli ospedali; campioni furono infine inviati in laboratorio per la ricerca del virus Ebola che, nell'arco di poche ore, fornì risultati positivi. Fu garantito un aiuto internazionale, con informazioni e materiali per l'adozione di misure igieniche di barriera; la trasmissione nosocomiale terminò, gli ospedali furono riaperti e i pazienti furono isolati per prevenire la diffusione della malattia ai familiari. L'ultimo caso di malattia risale al giugno del 1995.

Altre emergenze di infezione da virus Ebola (sottotipo Zaire) furono rilevate nel Gabon tra il 1994 e il 2003, tutte associate a esposizione nelle foreste e, conseguentemente, alla trasmissione familiare e nosocomiale. Sono stati documentati decessi in primati non umani e l'infezione da virus Ebola è stata confermata in alcuni animali. Durante l'episodio del 1996, un medico che era stato esposto a pazienti con infezione da virus Ebola partì per il Sudafrica con una febbre; un'infermiera che assistette il medico nella preparazione di un vaso da incannulare sviluppò la febbre emorragica da virus Ebola e morì nonostante le cure intensive. Il caso indice fu identificato retrospettivamente sulla base degli anticorpi sierici e dell'isolamento del virus dal liquido seminale. Nessun altro caso fu identificato dopo la cura di casi primari o secondari, né fu identificato alcun caso secondario in seguito al trattamento in Svizzera di un insospettabile caso di virus Ebola sottotipo Costa d'Avorio. Pertanto, va tenuto in considerazione che il trasporto a distanza del virus Ebola costituisce un rischio appurato e che, in presenza di adeguate norme igieniche, si può avere una limitata diffusione nosocomiale del virus.

Nel periodo 2000-2001, in Uganda, una torpida epidemia dovuta al sottotipo Sudan è costata la vita a 224 pazienti (53%) su 425 con presunta infezione.

Il sottotipo Reston del virus Ebola fu identificato per la prima volta negli Stati Uniti, nel 1989, quando furono osservati numerosi casi di una malattia fatale e altamente trasmissibile tra macachi cynomolgus importati dalle Filippine e messi in quarantena a Reston, in Virginia, in attesa di essere distribuiti a ricercatori biomedici. Questa e altre comparse del virus Reston sono state ricondotte a singole esportazioni dalle Filippine, ma non è stata riconosciuta in natura alcuna fonte del virus.

Gli studi epidemiologici (compresa una ricerca specifica sull'epidemia di Kikwit) non sono riusciti a dimostrare un ruolo determinante delle particelle trasportate dall'aria nella patologia umana. Questa carenza di dati epidemiologici è sorprendente e sembra in contrasto con la classificazione di questi virus tra i patogeni a livello 4 di biosicurezza (basata almeno in parte sull'infettività degli aerosol) e le valutazioni di laboratorio convenzionali che hanno evidenziato un elevato livello di infettività per le scimmie tramite aerosol. L'uomo con malattia da filovirus non sembra apparentemente in grado di generare una quantità di aerosol infetti sufficienti a costituire un pericolo per le persone che lo circondano.

Sebbene recentemente siano stati documentati numerosi decessi tra gli scimpanzè e i gorilla (che possono persino minacciare la sopravvivenza di queste specie in via di estinzione), questi animali (come gli uomini) sembrano poter svolgere un ruolo di controllo dell'attività del virus. Diverse ricerche sui reali reservoir del virus si sono incentrate sul ruolo dei pipistrelli, ed evidenze preliminari hanno confermato che questi volatili possono in realtà fungere da reservoir per i filovirus. Queste evidenze si sono basate sul riscontro di una risposta anticorpale e sulla ricerca del genoma virale tramite RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*); le ricerche epidemiologiche eseguite in miniere d'oro sotterranee a Durba, nella Repubblica Democratica del Congo, dove la trasmissione del Marburg si è verificata, hanno documentato relazioni tra la produzione di anticorpi umani e contatto con pipistrelli.

ANATOMIA PATOLOGICA E PATOGENESI

Sia nell'uomo che in modelli animali il virus Ebola e il virus Marburg si replicano con facilità in tutti i tipi di cellule, incluse le cellule endoteliali, i macrofagi e le cellule parenchimali di quasi tutti gli organi. Inizialmente è coinvolto il sistema fagocitico mononucleato, che è responsabile dell'esordio del processo patologico. La replicazione virale è accompagnata da necrosi cellulare sia in vivo che in vitro; al microscopio ottico, è significativo il riscontro di necrosi epatocitaria con presenza di corpi di Councilman (inclusioni intracellulari in correlazione con estesi accumuli di nucleocapsidi virali), polmonite interstiziale e noduli gliali cerebrali associati ad aree infartuali di piccole dimensioni. Gli antigeni e i virioni completi sono presenti in abbondanza all'interno dei fibroblasti, nell'interstizio e (in minor misura) negli annessi dei tessuti sottocutanei nei casi fatali. Il virus può essere eliminato attraverso piccole soluzioni di continuo della cute o attraverso le ghiandole sudoripare; ciò sarebbe correlato al rischio epidemiologico riconosciuto per i contatti stretti con i pazienti e per coloro che vengono a contatto con i deceduti. Le cellule infiammatorie non sono abbondanti, nemmeno nelle aree di necrosi.

Nei pazienti con infezione da virus Ebola (sottotipo Zaire), oltre al danno direttamente sostenuto dal virus, sono rilevabili anche elevati livelli di citochine proinfiammatorie, che presumibilmente contribuiscono alla gravità della malattia; il virus, infatti, interagisce intimamente con il sistema cellulare delle citochine. Esso risulta resistente agli effetti antivirali dell'IFNα, nonostante l'elevato livello di induzione di questo mediatore. L'infezione delle cellule endoteliali comporta l'inibizione selettiva dell'espressione delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I e blocca l'induzione di numerosi geni da parte degli interferoni. Oltre a ciò, l'espressione della glicoproteina virale inibisce quella delle integrine αV, effetto quest'ultimo responsabile in vitro del distacco e della conseguente morte delle cellule endoteliali.

L'infezione acuta è accompagnata da elevati livelli di particelle virali e di antigeni circolanti. Il miglioramento clinico ha luogo quando il tasso di virus circolante subisce un decremento contemporaneamente alla messa in atto della risposta immune virus-specifica, documentabile con metodica im-

munoenzimatica (ELISA) o con immunofluorescenza. Nei casi fatali vi è di solito una minima evidenza di risposta anticorpale ed è frequentemente rilevabile un'estesa deplezione splenica e linfonodale. La guarigione è apparentemente mediata dalla risposta cellulo-mediata: il plasma della fase di convalescenza presenta, in vitro, un basso potere neutralizzante nei confronti del virus e non è risultato protettivo in esperimenti di trasmissione passiva condotti su modelli di scimmie e cavie.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dopo un periodo di incubazione di 7-10 giorni (con variazioni di 3-16 giorni), i pazienti sviluppano in maniera improvvisa febbre, cefalea, malessere, mialgie, nausea e vomito. Alla febbre di tipo continuo si aggiungono successivamente diarrea (spesso grave), dolore toracico (accompagnato da tosse), prostrazione e depressione dello stato mentale. Nei soggetti con pelle chiara (meno spesso in quelli con pelle scura), dopo 5-7 giorni compare un rash maculopapulare seguito da desquamazione. In questa fase della malattia hanno inizio le manifestazioni emorragiche a carico sia delle mucose che della cute. In alcune epidemie, un sanguinamento evidente è stato osservato in meno della metà dei pazienti, potendo addirittura mancare nelle forme a evoluzione fatale. Altri segni clinici includono edema facciale, del collo e dello scroto, epatomegalia, arrossamento, iniezione congiuntivale e faringite. A 10-12 giorni dall'esordio della malattia può scomparire la febbre, con miglioramento seguito dalla guarigione del paziente. La ripresa della febbre può derivare da infezioni batteriche secondarie o dalla persistenza circoscritta del virus. Sono state riportate epatiti, uveiti e orchiti tardive, con isolamento del virus dallo sperma o con positività della reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) nelle secrezioni vaginali per diverse settimane.

DATI DI LABORATORIO

La leucopenia viene di solito riscontrata precocemente, mentre una neutrofilia si sviluppa in fase tardiva. La conta piastrinica scende al di sotto (spesso molto al di sotto) di 50 000/μl. Può esservi l'evidenza laboratoristica di coagulazione intravasale disseminata, ma il suo significato clinico e l'eventuale necessità di trattamento sono controversi. I livelli sierici di GPT e GOT (in particolare di quest'ultima) aumentano progressivamente, e in alcuni casi può comparire ittero. Può essere presente iperamilasemia e in questa circostanza il riscontro di dolore addominale suggerisce lo sviluppo di una pancreatite. La proteinuria è comune e la compromissione della funzionalità renale è direttamente proporzionale alla gravità dello shock.

DIAGNOSI

La maggior parte dei pazienti con infezione da virus Ebola e Marburg in fase acuta presenta elevate concentrazioni virali nel sangue. Il test immunoenzimatico (ELISA) per la ricerca degli antigeni virali risulta sensibile e affidabile. L'isolamento del virus e la RT-PCR sono metodiche altrettanto valide e in alcuni casi risultano più sensibili. In fase di guarigione, i pazienti sviluppano anticorpi di classe IgM e IgG, rilevabili tramite ELISA o con test (meno specifico) di immunofluorescenza. La biopsia cutanea è di estrema utilità nella diagnosi post mortem di Ebola e, in misura minore, nella diagnosi di infezione da virus Marburg, vista la grande quantità di antigeni virali nei campioni, la relativa sicurezza delle modalità di prelievo e l'assenza di necessità della catena del freddo per i tessuti fissati in formalina.

T INFEZIONI DA VIRUS EBOLA E MARBURG

Non è disponibile alcun trattamento virus-specifico e, in considerazione del notevole coinvolgimento virale nei casi a evoluzione fatale, la terapia di supporto potrebbe non essere così utile come si sperava in precedenza. Tuttavia, studi recenti su scimmie Rhesus hanno dimostrato un incremento della sopravvivenza in animali trattati con un inibitore del fattore VIIa/fattore tissutale o con la proteina C attivata. Il trattamento aggressivo dello shock deve tenere conto della probabile aumentata permeabilità vascolare nella circolazione polmonare e sistemica, nonché della compromissione della funzionalità miocardica. Il meccanismo di fusione di membrana del virus Ebola ricorda quello dei retrovirus e l'identificazione di sequenze "fusogeniche" suggerisce che possano essere sviluppati a scopo terapeutico dei composti che impediscano l'ingresso del virus nella cellula. Nonostante lo scarso potere neutralizzante del siero policlonale dei soggetti in convalescenza, l'espressione fagica dell'mRNA codificante per immunoglobuline da midollo osseo di convalescenti ha permesso di ottenere anticorpi monoclonali dotati, in vitro, di attività neutralizzante e protettiva in modelli di maiali (ma sfortunatamente non nelle scimmie).

PREVENZIONE

Non sono tuttora disponibili vaccini né farmaci antivirali, ma precauzioni igieniche di barriera negli ospedali africani possono ridurre notevolmente la diffusione del virus a partire dal caso indice e perciò prevenire le epidemie sostenute da filovirus e da altri agenti. Un gene glicoproteico del virus Ebola inserito in un adenovirus si è dimostrato protettivo in primati non umani ed è attualmente in corso uno studio di fase I sull'uomo.

BIBLIOGRAFIA

FELDMANN H et al: Proceedings of an international symposium on filoviruses. J Infect Dis Suppl, 2007

GEISBERT TW et al: Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: A study in rhesus monkeys. Lancet 362:1953, 2003

PETERS CJ, LEDUC JW: An introduction to Ebola: The virus and the disease. J Infect Dis 179 (Suppl 1):ix, 1999 (Also available at *www.journals.uchicago.edu/JID/*)

SANCHEZ A et al: Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: Cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. J Virol 78:10370, 2004

SULLIVAN NT: Accelerated vaccination for Ebola virus haemorrhagic fever in non-human primates. Nature 424:681, 2003

TOWNER JS et al: *Marburgvirus* genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. J Virol 80:6497, 2006

SEZIONE 16 INFEZIONI FUNGINE E DA ALGHE

191 Diagnosi e terapia delle infezioni fungine

John E. Edwards, Jr.

TERMINOLOGIA E MICROBIOLOGIA

Per tradizione, le infezione fungine vengono classificate sulla base sia della localizzazione anatomica che dell'epidemiologia. La più comune classificazione anatomica distingue le forme mucocutanee dalle infezioni invasive d'organo; la più comune classificazione epidemiologica distingue le infezioni endemiche da quelle opportunistiche. Sebbene le forme *mucocutanee* possano provocare una morbilità severa, raramente sono fatali. Le *infezioni invasive d'organo*, invece, causano patologie gravi in molti casi e, a differenza di quelle mucocutanee, sono spesso mortali. Le *micosi endemiche* (per es., coccidioidomicosi) sono causate da funghi che non fanno parte della normale flora microbica dell'uomo, ma sono acquisiti dall'ambiente. Al contrario, le *micosi opportunistiche* sono causate da funghi (per es., *Candida* e *Aspergillus*) che sono frequentemente inclusi nella normale flora umana e la loro ubiquitarietà nell'ambiente fa sì che siano facilmente acquisiti dagli ospiti immunocompromessi. I funghi opportunisti causano infezioni severe negli individui con inefficace risposta immunitaria, di conseguenza possono diventare da commensali innocui agenti patogeni invasivi. Spesso, la ridotta efficacia del sistema immunitario è il risultato delle terapie moderne e avanzate che alterano l'equilibrio della microflora dell'ospite o interferiscono direttamente con la risposta immunitaria. Le micosi endemiche provocano patologie di maggiore gravità nei pazienti immunocompromessi rispetto agli individui immunocompetenti.

I pazienti acquisiscono le infezioni fungine endemiche quasi esclusivamente per inalazione. Il suolo è la riserva naturale della maggior parte delle micosi endemiche. I funghi dermatofitici possono avere una trasmissio-

ne interumana, ma la maggior parte delle infezioni deriva dal contatto con l'ambiente. Al contrario, *Candida*, un fungo opportunista, invade l'ospite dai normali siti di colonizzazione, di solito le membrane mucose del tratto gastrointestinale. In generale, l'immunità innata costituisce il meccanismo primario di difesa verso i funghi. Sebbene gli anticorpi si formino nel corso di molte infezioni fungine (e anche nel commensalismo), di solito essi non rappresentano il meccanismo di difesa primario. Tuttavia, in particolari infezioni, come sarà illustrato in seguito, il titolo anticorpale può costituire un utile test diagnostico.

Tre altri termini frequentemente usati nelle relazioni sulle infezioni fungine sono *lievito, muffa* e *fungo dimorfo*. I lieviti appaiono come singole cellule tondeggianti o come organismi in gemmazione. *Candida* e *Cryptococcus* sono tradizionalmente classificati come lieviti. Le muffe crescono come strutture filamentose chiamate ife sia a temperatura ambiente che quando invadono i tessuti. *Aspergillus, Rhizopus* [la specie che causa mucormicosi (zigomicosi)] e i funghi che comunemente infettano la cute e provocano la tigna e le alterazioni cutanee correlate sono classificati come muffe. Vi sono eccezioni nella classificazione: per esempio, quando *Candida* infetta i tessuti può presentarsi sia in forma di lievito che in forma filamentosa (eccetto per *C. glabrata*, che nei tessuti è presente solo sotto forma di lievito); al contrario, *Cryptococcus* presenta solo la forma di lievito. *Dimorfo* è il termine usato per descrivere i funghi che crescono come lieviti o come larghe strutture sferiche nei tessuti, ma in forma filamentosa a temperatura ambiente all'esterno. In questa categoria rientrano gli organismi che causano blastomicosi, paracoccidioidomicosi, coccidioidomicosi, istoplasmosi e sporotricosi.

L'incidenza delle infezioni fungine ha avuto un sostanziale incremento negli ultimi decenni. Le infezioni opportunistiche sono aumentate in frequenza come conseguenza dell'immunosoppressione terapeutica nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido o di cellule staminali e in molte altre patologie, come nella somministrazione di farmaci chemioterapici citotossici per il cancro e l'ampio uso di agenti antibatterici. L'incidenza di micosi endemiche è aumentata nelle aree geografiche in cui vi è stato un sostanziale aumento della popolazione.

DIAGNOSI

La diagnosi di certezza di una infezione fungina richiede l'identificazione istologica del fungo nel tessuto, associata all'evidenza di una risposta infiammatoria. Il riscontro della risposta infiammatoria è particolarmente importante nell'infezione da *Aspergillus*, patogeno ubiquitario che può diffondere dall'aria al materiale bioptico. Per tale motivo, in rari ma rilevanti casi, questo fungo è un contaminante *ex vivo* durante la manipolazione del campione, con conseguente diagnosi non corretta. I reagenti più comunemente usati per identificare i funghi sono l'acido periodico di Schiff e l'argento metenamina di Gomori. *Candida*, diversamente dagli altri funghi, è visibile con la colorazione di Gram, mentre l'utilizzo di ematossilina-eosina non è sufficiente per identificarla nei campioni tissutali. La positività del liquido cerebrospinale all'inchiostro di china è diagnostica di criptococcosi. Molti laboratori oggigiorno usano la colorazione "calcofluor white" al microscopio a fluorescenza per identificare i funghi nei materiali liquidi.

Ulteriori indagini per la diagnosi di infezioni fungine invasive hanno portato a una varietà di test con diversi gradi di specificità e sensibilità. Gli esami più affidabili sono l'identificazione di anticorpi contro *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* nel siero e nel liquor, l'identificazione dell'antigene polisaccaridico criptococcico nel siero e nel liquor e l'identificazione dell'antigene di *Histoplasma* nelle urine o nel siero. La ricerca del galattomannano è stata ampiamente utilizzata in Europa ed è ora approvata negli Stati Uniti per la diagnosi di aspergillosi. Questo esame richiede un'ulteriore validazione affinché venga determinata la sua reale utilità. Motivo di preoccupazione sono l'incidenza di risultati falsi-negativi e la necessità di multipli test seriati per ridurre questa evenienza. È stato valutato anche il test al β-glucano per *Candida*, ma come per il galattomannano, è necessaria un'ulteriore validazione. Sono in fase di studio numerosi saggi di reazioni di polimerasi a catena per la rilevazione degli antigeni, come le tecniche di ibridazione degli acidi nucleici; in ogni caso nei principali centri medici queste tecniche non sono attualmente utilizzate su larga scala.

Tra i funghi, *Candida* è quello più frequentemente isolato dal sangue. Sebbene le specie di *Candida* possano essere identificate con uno qualsiasi dei sistemi automatici ampiamente usati al giorno d'oggi per le emocolture, la tecnica della lisi-centrifugazione aumenta la sensibilità delle emocolture nei confronti degli organismi meno comuni (per es., *H. capsulatum*) e dovrebbe essere usata quando si sospetta un'infezione fungina disseminata.

Non ci sono indagini completamente validate e ampiamente utilizzate per la sierodiagnosi di infezione fungina disseminata, eccetto che per coccidioidomicosi, criptococcosi e istoplasmosi. I test cutanei per le micosi endemiche non sono da tempo più disponibili.

T INFEZIONI FUNGINE

Questa dissertazione vuole essere una concisa panoramica delle strategie generali di utilizzo degli agenti antifungini nel trattamento delle infezioni fungine. I dettagli sui dosaggi, i tempi di somministrazione e le modalità sono discussi nei capitoli sulle specifiche micosi che seguono.

Considerando che i funghi sono costituiti da cellule eucariote che contengono la maggior parte degli organelli delle cellule umane (con molte delle stesse funzioni fisiologiche), l'identificazione di molecole in grado di uccidere o inibire i funghi in modo selettivo, senza effetti tossici sulle cellule umane, è stata problematica. I farmaci antifungini introdotti in medicina clinica sono molto meno numerosi rispetto agli antibiotici.

AMFOTERICINA B (AmB) L'introduzione dell'AmB alla fine degli anni '50 rivoluzionò il trattamento delle infezioni fungine profonde. Prima che fosse disponibile, la meningite criptococcica o altre infezioni fungine disseminate portavano quasi sempre a morte. Per circa un decennio dopo la sua introduzione, l'AmB è stata il solo agente efficace nel trattamento delle infezioni fungine gravi potenzialmente letali. È tuttora l'agente con spettro d'azione più ampio, ma presenta numerosi svantaggi che includono una nefrotossicità non trascurabile, la mancanza di una formulazione per uso orale e spiacevoli effetti collaterali (febbre, brividi e nausea) durante il trattamento. Per ridurre la nefrotossicità e gli effetti collaterali, sono state studiate le formulazioni lipidiche di AmB che nella pratica clinica hanno di fatto sostituito l'originale formulazione colloidale desossicolato (anche se la formulazione originale è ancora disponibile). Le formulazioni lipidiche includono l'AmB liposomiale (L-AB; 4-5 mg/kg/die) e l'AmB a complessi lipidici (ABLC; 5 mg/kg/die). Una terza preparazione, l'AmB dispersione colloidale (ABCD; 3-4 mg/kg/die), è raramente usata a causa dell'elevata incidenza di effetti collaterali associati all'infusione. (Le dosi presentate sono dosi standard per pazienti adulti con infezioni profonde).

Le formulazioni lipidiche hanno lo svantaggio di essere significativamente più costose rispetto alla formulazione desossicolato. È ancora aperta la questione sul confronto delle diverse formulazioni in termini di efficacia, tossicità e vantaggi in infezioni fungine specifiche [per es., infezioni del sistema nervoso centrale (SNC)]. Se vi sia una differenza clinicamente significativa tra queste molecole per quanto concerne la penetrazione nel SNC o la nefrotossicità rimane controverso. Indipendentemente da queste problematiche e dal costo, negli Stati Uniti le formulazioni lipidiche sono attualmente molto più utilizzate rispetto all'AmB desossicolato.

AZOLI Questa classe di antifungini presenta importanti vantaggi rispetto all'AmB: gli azoli non causano nefrotossicità o la causano in modo minimo e sono disponibili in formulazioni orali. I primi azoli includevano il chetoconazolo e il miconazolo, che sono stati sostituiti da molecole più recenti per il trattamento delle infezioni profonde. Il meccanismo d'azione è l'inibizione della sintesi dell'ergosterolo nella parete cellulare fungina. Diversamente dall'AmB, questi farmaci sono considerati fungistatici e non fungicidi.

Fluconazolo Fin da quando è stato introdotto, il fluconazolo ha giocato un ruolo estremamente importante nel trattamento di una grande varietà di infezioni fungine gravi. I suoi principali vantaggi sono la disponibilità sia della preparazione orale che endovena, un'emivita prolungata, una soddisfacente penetrazione nella maggior parte dei fluidi corporei (inclusi quelli oculari e il liquido cefalorachidiano) e una tossicità minima (soprattutto rispetto all'AmB). I suoi svantaggi (di solito reversibili) includono epatotossicità e – ad alte dosi – alopecia, debolezza muscolare e secchezza orale con sapore metallico. Il fluconazolo non è efficace nel trattamento di aspergillosi, mucormicosi o nelle infezioni da *Scedosporium apiospermum*. Rispetto ai nuovi azoli è meno efficace verso *C. glabrata* e *C. krusei*.

Il fluconazolo è diventato il farmaco di scelta per il trattamento della meningite coccidioidale, anche se si sono verificate delle recidive in seguito alla terapia con questa molecola. Inoltre il fluconazolo è utile sia nella terapia di consolidamento che di mantenimento nella meningite criptococcica. È stato dimostrato che ha la stessa efficacia dell'AmB nel trattamento della candidemia. La sua efficacia nella candidemia e la sua tossicità relativamente modesta, congiuntamente all'inadeguatezza degli esami diagnostici per la candidosi disseminata per via ematica, hanno condotto a modificare l'approccio nella gestione della candidemia. Il modello di gestione è ora quello di trattare tutti i pazienti con candidemia con un farmaco antifungino e, se possibile, sostituire tutti i cateteri vascolari, piuttosto che rimuovere solo il catetere vascolare sospetto e poi tenere in osservazione il paziente. Il regime di trattamento della candidemia con fluconazolo è di 400 mg/die fino a due settimane dopo l'ultima emocoltura positiva.

Il fluconazolo è considerato efficace nella profilassi dei pazienti trapiantati di midollo osseo e nei pazienti ad alto rischio trapiantati di fegato. Il suo utilizzo profilattico nei pazienti con leucemia, in quelli con AIDS e basso numero di linfociti T CD4+, e in quelli ricoverati nei reparti di terapia intensiva chirurgica rimane controverso.

Voriconazolo Come il fluconazolo, il voriconazolo è disponibile sia in formulazione orale che endovena. Ha uno spettro d'azione più ampio rispetto al fluconazolo verso le specie di *Candida* (comprese *C. glabrata* e *C. krusei*) ed è attivo contro *Aspergillus*, *Scedosporium* e *Fusarium*. È generalmente considerato il farmaco di prima scelta per la terapia dell'aspergillosi. Alcuni *case-report* hanno dimostrato l'efficacia del voriconazolo in singoli pazienti con coccidioidomicosi, blastomicosi e istoplasmosi, ma questa molecola non è raccomandata per il trattamento delle micosi endemiche (a causa della scarsità dei dati). Tra gli svantaggi del voriconazolo (rispetto al fluconazolo) vi sono più numerose interazioni con farmaci usati in pazienti predisposti allo sviluppo di infezioni fungine. Epatotossicità, rash cutanei (inclusa la fotosensibilità) e disturbi visivi sono relativamente comuni. Il voriconazolo è anche considerevolmente più costoso del fluconazolo. Inoltre, è indicato il controllo dei livelli ematici del farmaco in alcuni pazienti, perché: 1) questa molecola è completamente metabolizzata nel fegato da CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19; 2) esiste una variabilità genetica umana nell'attività di CYP2C19. Le dosi devono essere ridotte nei pazienti con insufficienza epatica. Modifiche delle dosi non sono necessarie in caso di insufficienza renale; comunque, dato che la formulazione endovenosa è preparata con ciclodestrina, non dovrebbe essere somministrata ai pazienti con insufficienza renale grave.

Itraconazolo Itraconazolo è disponibile in formulazione endovena e orale (capsule e sospensione). La variabilità dei livelli ematici di itraconazolo in pazienti diversi costituisce uno svantaggio rispetto agli altri azoli. L'itraconazolo è la molecola di scelta per l'istoplasmosi lieve e moderata e per la blastomicosi ed è stato spesso usato per la candidosi mucocutanea cronica. È stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per l'utilizzo nei pazienti neutropenici febbrili. È stata dimostrata la sua utilità anche per il trattamento delle forme croniche di coccidioidomicosi, sporotricosi e nelle infezioni da *S. apiospermum*. Le infezioni fungine cutanee e mucocutanee che sono state trattate con successo con itraconazolo includono la candidosi orofaringea (soprattutto in pazienti con AIDS), la tinea versicolor, la tinea capitis e le onicomicosi. Gli svantaggi dell'itraconazolo includono la scarsa penetrazione nel liquor, l'uso di ciclodestrina sia nella sospensione orale che nella formulazione endovenosa, l'assorbimento variabile delle capsule e la necessità del monitoraggio dei livelli ematici del farmaco nei pazienti che assumono le capsule per micosi disseminate. Negli ultimi anni, casi clinici di scompenso cardiaco congestizio grave in pazienti che assumevano itraconazolo sono stati fonte di preoccupazione. Come gli altri azoli, può causare epatotossicità.

Posaconazolo Il posaconazolo è stato approvato dalla FDA per la profilassi di aspergillosi e candidosi in pazienti ad alto rischio per queste infezioni a causa di grave immunodepressione. Questo farmaco è anche stato valutato per il trattamento di zigomicosi, infezioni da *Fusarium*, aspergillosi e candidosi orofaringea. Sono stati condotti importanti studi sul posaconazolo nella terapia di salvataggio di zigomicosi, infezioni da *Fusarium* e aspergillosi. Uno studio condotto su oltre 90 pazienti con zigomicosi refrattari ad altra terapia ha mostrato risultati incoraggianti. Non sono ancora stati riportati studi sull'uso del posaconazolo nella candidemia. Sono stati descritti casi clinici sull'efficacia del farmaco nella coccidioidomicosi e nell'istoplasmosi. Studi controllati hanno mostrato la sua efficacia come agente profilattico nei pazienti con leucemia acuta e in quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo. Inoltre, il posaconazolo si è dimostrato efficace contro le specie di *Candida* resistenti al fluconazolo. Vi sono risultati promettenti provenienti da uno studio su larga scala sull'uso del posaconazolo nella terapia di salvataggio dell'aspergillosi, ma al momento non sono ancora stati pubblicati in formato *peer-reviewed*.

ECHINOCANDINE Le echinocandine, che includono i farmaci approvati (caspofungin, anidulafungin e micafungin), rappresentano una considerevole aggiunta all'armamentario degli antifungini. Tutti e tre inibiscono la β-1,3-glucano sintetasi, necessaria per la sintesi della parete cellulare fungina, ma non per le cellule umane. Nessuno di questi agenti è disponibile in formulazione orale. Le echinocandine sono considerate fungicide per *Candida* e fungistatiche per *Aspergillus*. Fino a ora sono state maggiormente impiegate nelle infezioni da *Candida*. Presentano due vantaggi: ampio spettro d'attività verso tutte le specie di *Candida* e tossicità relativamente modesta. Le concentrazioni minime inibitorie (*minimum inhibitory concentrations*, MIC) di tutte le echinocandine sono più alte verso *C. parapsilosis*; non è chiaro se i valori più alti di MIC siano indice di una minore efficacia clinica verso queste specie. Le echinocandine sono considerate tra i farmaci antifungini più sicuri.

In studi controllati, *caspofungin* ha avuto almeno la stessa efficacia dell'AmB per il trattamento della candidemia e delle candidosi invasive e ha avuto la stessa efficacia del fluconazolo per il trattamento dell'esofagite da *Candida*. Inoltre, è efficace nella terapia di salvataggio dell'aspergillosi. Al momento, è usato principalmente nella terapia dei pazienti con infezioni da *Candida*, soprattutto prima che venga identificata in modo preciso la specie responsabile dell'infezione.

L'*anidulafungin* è stato approvato dalla FDA come terapia della candidemia in pazienti non neutropenici e per l'esofagite, le infezioni intraaddominali e la peritonite da *Candida*. In studi controllati, l'anidulafungin è risultato più efficace del fluconazolo nell'esofagite da *Candida*. Quando è usato in associazione con ciclosporina, tacrolimus o voriconazolo non sono necessarie modifiche nel dosaggio di alcuno dei farmaci compresi nella combinazione.

Il *micafungin* è stato approvato per il trattamento della candidosi esofagea e per la profilassi in pazienti con trapianto di cellule staminali. Studi condotti fino a ora mostrano che la somministrazione di micafungin e ciclosporina in associazione non richiede modifiche nel dosaggio di alcuno dei farmaci compresi nella combinazione. Quando micafungin è associato a sirolimus, l'AUC (*area under curve*) del sirolimus aumenta, quindi è solitamente necessario ridurne la dose. In studi aperti, sono stati ottenuti risultati favorevoli con micafungin per il trattamento per le infezioni profonde da *Aspergillus* e *Candida*.

FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA) L'uso di flucitosina si è ridotto negli ultimi anni con lo sviluppo dei nuovi farmaci antifungini. La flucitosina ha un meccanismo d'azione unico basato sulla conversione all'interno del fungo in 5-fluorocitosina che ha un effetto tossico sulla cellula. Lo sviluppo di resistenze ha limitato il suo uso in monoterapia. La flucitosina è quasi sempre somministrata in combinazione con l'AmB. La sua buona penetrazione nel liquor la rende adatta a essere associata all'AmB nella meningite criptococcica. La flucitosina è inoltre raccomandata nel trattamento della meningite da *Candida* in combinazione con l'AmB; non sono stati condotti studi comparativi con l'utilizzo di AmB in monoterapia. Quando la flucitosina è somministrata con l'AmB si osserva frequentemente una significativa depressione del midollo osseo.

GRISEOFULVINA E TERBINAFINA Storicamente la griseofulvina è stata utile principalmente nelle infezioni da tigna. Questo agente è generalmente somministrato per periodi relativamente lunghi. La terbinafina è stata usata soprattutto nelle onicomicosi, ma anche nelle tigne. In studi comparativi, questo farmaco si è dimostrato efficace quanto l'itraconazolo e più efficace della griseofulvina in entrambe le condizioni.

AGENTI ANTIFUNGINI PER USO TOPICO Una discussione dettagliata sugli agenti antifungini usati per il trattamento delle infezioni cutanee e delle onicomicosi esula dallo scopo di questo capitolo; il lettore viene rimandato alla letteratura dermatologica. Molte classi di composti sono state utilizzate per trattare le comuni infezioni fungine della cute. Tra gli azoli vengono usati clotrimazolo, econazolo, miconazolo, oxiconazolo, sulconazolo, chetoconazolo, tioconazolo, butaconazolo e terconazolo. In generale, il trattamento topico della candidosi vaginale ha successo. Poiché la differenza di efficacia tra i vari preparati per uso vaginale è minima, la scelta dell'agente è effettuata dal medico e/o dalla paziente sulla base della preferenza o della disponibilità. Un dosaggio di 150 mg di fluconazolo somministrato per via orale presenta il vantaggio di non richiedere applicazioni intravaginali ripetute. La nistatina è un poliene usato sia per la candidosi orofaringea che per quella vaginale. Agenti utili appartenenti ad altre classi includono ciclopirox olamina, halprogin, terbinafina, naftifina, tolnaftato e acido undecilenico.

BIBLIOGRAFIA

BATTI Z et al: Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Mycopathologia 162:1, 2006

CHU JH et al: Hospitalizations for endemic mycoses: A population-based national study. Clin Infect Dis 42:822, 2006

DEPAUW BE: Increasing fungal infections in the intensive care unit. Surg Infect (Larchmt) 7(Suppl 2):S93, 2006

DISMUKES WE: Antifungal therapy: Lessons learned over the past 27 years. Clin Infect Dis 42:1289, 2006

ENOCH DA et al: Invasive fungal infections: A review of epidemiology and management options. J Med Microbiol 55:809, 2006

KAUFFMAN CA: Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 9:1, 2006

LIPSETT PA: Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. Crit Care Med 34(9 Suppl):S215, 2006

MANDELL GL et al (eds): Mycoses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp 2935–3094

WHEAT LJ: Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. Transpl Infect Dis 8:128, 2006

192 Istoplasmosi

Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

EZIOLOGIA

Histoplasma capsulatum, un fungo dimorfo sensibile alla variazioni termiche, è l'agente eziologico dell'istoplasmosi. Nelle aree a maggiore endemia, l'agente responsabile è *H. capsulatum* var. *capsulatum*; in Africa si può isolare anche *H. capsulatum* var. *duboisii*. Il micelio – la forma infettiva naturale di *Histoplasma* – ha una presentazione caratteristica che comprende la forma con microconidi e quella con macroconidi. I microconidi sono ovali e sufficientemente piccoli (2-5 μm) da raggiungere i bronchioli terminali e gli alveoli; in breve, dopo aver infettato l'ospite, i miceli diventano lieviti che possono essere identificati nei macrofagi e negli altri fagociti. I lieviti tipicamente sono di piccole dimensioni (2-5 μm) con occasionali piccole gemmature. In laboratorio, i miceli crescono meglio a temperatura ambiente, mentre i lieviti crescono a 37 °C su terreni arricchiti.

EPIDEMIOLOGIA

L'istoplasmosi è la micosi endemica a maggiore prevalenza in Nord America. Sebbene questa patologia fungina sia stata descritta in tutto il mondo, la sua endemia è prevalente in alcune aree dell'America del Nord, Centro e Sud, in Africa e in Asia. Negli Stati Uniti, le aree endemiche si distribuiscono in Ohio e nelle valli del fiume Mississippi. Questa distribuzione è correlata alla natura umida e acida del suolo. Il terreno in cui sono presenti escrementi d'uccello o di pipistrello favorisce la crescita e la sporulazione di *Histoplasma*. La lavorazione dei terreni contenenti l'organismo porta ad aerosolizzazione dei microconidi e all'esposizione degli individui che si trovano in prossimità dei luoghi. Le attività associate ad alto rischio di esposizione includono la speleologia, gli scavi, la pulizia delle stie per polli, la demolizione e ristrutturazione di vecchi edifici e l'abbattimento di alberi morti. La maggior parte dei casi osservati al di fuori delle aree a elevata endemia sono casi d'importazione (per es., casi importati in Europa in seguito a viaggi nelle Americhe, in Africa o in Asia).

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

L'infezione è conseguente all'inalazione di microconidi (Fig. 192-1). Una volta raggiunti gli spazi alveolari, i microconidi vengono rapidamente riconosciuti e fagocitati dai macrofagi alveolari; quindi si trasformano in lieviti che vanno incontro a gemmazione (Fig. 192-2), processo integrante la patogenesi dell'istoplasmosi, che dipende dalla disponibilità di calcio e ferro all'interno dei fagociti. I lieviti sono in grado di moltiplicarsi nei macrofagi. I neutrofili e, successivamente, i linfociti vengono richiamati nel sito d'infezione. Prima dello sviluppo dell'immunità cellulare, i lieviti utilizzano i fagosomi come veicolo di trasporto verso i linfonodi locali di drenaggio, da dove si disseminano per via ematica attraverso il sistema reticoloendoteliale. Un'immunità cellulare adeguata si sviluppa circa 2 settimane dopo l'infezione. I linfociti T producono interferone γ per sostenere i macrofagi nell'uccisione dell'organismo e per controllare la progressione della patologia. L'interleuchina 12 e il TNFα *(tumor necrosis factor* α*)* giocano un ruolo essenziale nell'immunità cellulare di *H. capsulatum*. Nell'ospite immunocompetente i macrofagi, i linfociti e le cellule epiteliali si organizzano e formano un granuloma che contiene il microrganismo. Questi granulomi tipicamente vanno incontro a fibrosi e calcificazione; i linfonodi mediastinici calcifici e le calcificazioni epatospleniche sono frequentemente identificati in individui sani che provengono da aree endemiche. Negli ospiti immunocompetenti l'infezione da *H. capsulatum* conferisce immunità per la reinfezione. In pazienti con immunità cellulare deficitaria, l'infezione non viene controllata e si può disseminare. L'istoplasmosi disseminata progressiva può coinvolgere vari organi, soprattutto il midollo osseo, la milza, il fegato (Fig. 192-3), le ghiandole surrenali e le membrane mucocutanee. Diversamente dalla tubercolosi, le forme latenti di istoplasmosi si riattivano raramente.

Le patologie strutturali del polmone (per es., l'enfisema) compromettono la guarigione dell'istoplasmosi polmonare e possono portare a una patologia polmonare cronica. Il processo cronico è caratterizzato da infiammazione progressiva, necrosi tissutale e fibrosi che simulano una tubercolosi con cavitazioni.

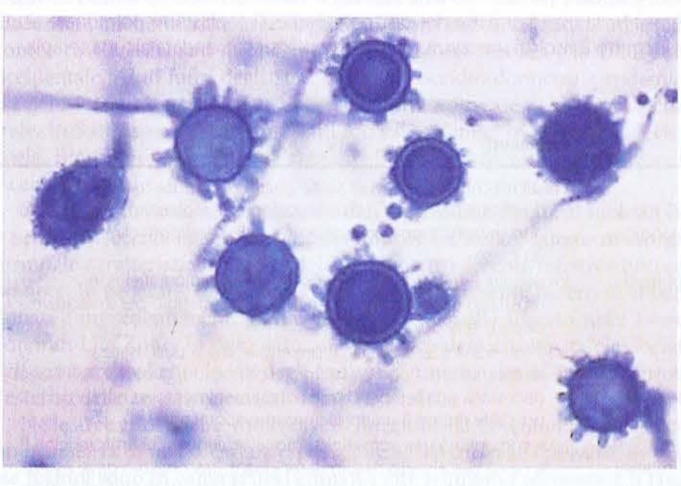


FIGURA 192-1 Conidia sferica spiculata di *H. capsulatum* (colorazione lattofenolo cotton blue).

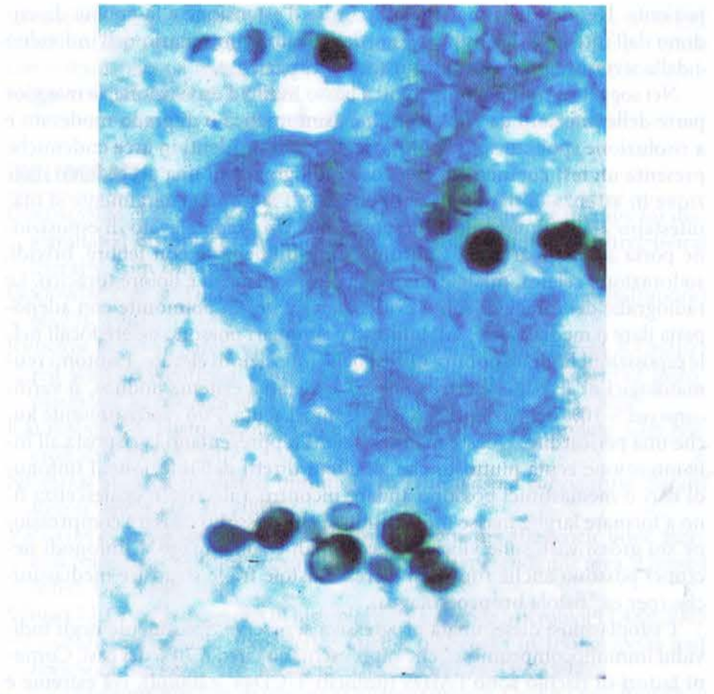


FIGURA 192-2 Lieviti di piccole dimensioni (2-5 μm) con gemmazioni di *H. capsulatum* nel liquido di lavaggio broncoalveolare (colorazione argento-metenamina di Grocott).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Lo spettro delle manifestazioni cliniche dell'istoplasmosi spazia dall'infezione asintomatica a una patologia in grado di minare la sopravvivenza del

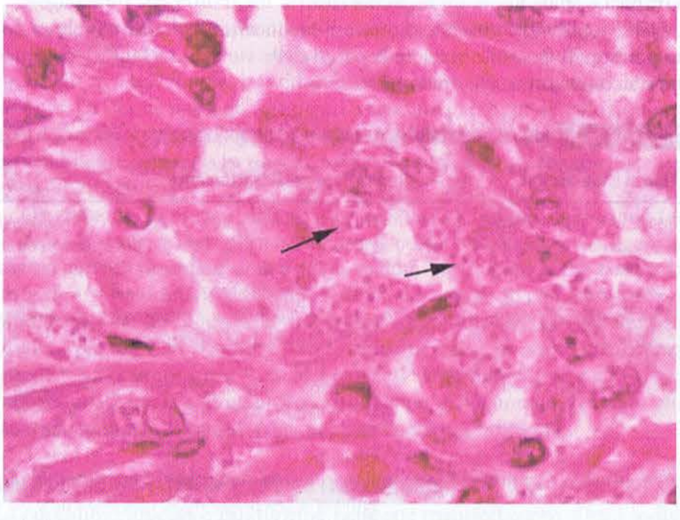


FIGURA 192-3 Lieviti intracellulari *(frecce)* di *H. capsulatum* in un campione bioptico epatico (colorazione ematossilina ed eosina).

paziente. L'entità della malattia all'esordio, l'estensione e la gravità dipendono dall'intensità dell'esposizione, dallo stato immunitario dell'individuo e dalla struttura polmonare sottostante del paziente.

Nei soggetti immunocompetenti a basso livello d'esposizione, la maggior parte delle infezioni da *Histoplasma* è asintomatica o di grado moderato e a risoluzione spontanea. Il 50-80% degli adulti residenti in aree endemiche presenta un test cutaneo e/o evidenza radiografica di una precedente infezione in assenza di manifestazioni cliniche. I sintomi generalmente si manifestano 2-4 settimane dopo l'esposizione. Un grado elevato di esposizione porta a sviluppare una sindrome simil-influenzale con febbre, brividi, sudorazioni, cefalea, mialgie, anoressia, tosse, dispnea e dolore toracico. Le radiografie del torace di solito evidenziano segni di polmonite con adenopatia ilare o mediastinica. Gli infiltrati polmonari possono essere focali nelle esposizioni limitate oppure diffusi nelle esposizioni elevate. I sintomi reumatologici di artralgia e artriti, spesso associati a eritema nodoso, si verificano nel 5-10% dei pazienti con istoplasmosi acuta. Può essere presente anche una pericardite. Queste manifestazioni rappresentano la risposta all'infiammazione acuta piuttosto che gli effetti diretti dell'infezione. I linfonodi ilari o mediastinici possono andare incontro a necrosi o coalescenza fino a formare larghe masse mediastiniche che possono causare compressione sui grossi vasi, sulle vie aeree prossimali e sull'esofago. I linfonodi necrotici possono anche rompersi e creare fistole tra le strutture mediastiniche (per es., fistola broncoesofagea).

L'istoplasmosi disseminata progressiva si osserva tipicamente negli individui immunocompromessi, che rappresentano circa il 70% dei casi. Comuni fattori di rischio sono l'AIDS (linfociti T CD4+ <200/μl), età estreme e l'utilizzo di farmaci con azione immunosoppressiva come prednisone, metotrexato e agenti anti-TNFα. La variabilità della istoplasmosi disseminata progressiva va dalla patologia con decorso acuto, rapido e fatale – con diffusi infiltrati polmonari interstiziali o reticolonodulari che causano insufficienza respiratoria, shock, coagulopatia e insufficienza multiorgano – alla patologia con decorso subacuto con distribuzione focale d'organo. Febbre e perdita di peso sono manifestazioni comuni, come anche l'epatosplenomegalia. Altri riscontri possono includere meningite o lesioni focali cerebrali, ulcerazioni della mucosa orale, ulcerazioni gastrointestinali e insufficienza surrenalica. Il pronto riconoscimento di questa patologia devastante è di importanza fondamentale nei pazienti con manifestazioni gravi o che presentano condizioni di immunodepressione, in particolar modo l'AIDS (vedi Cap. 182).

L'istoplasmosi cronica con lesioni cavitarie si osserva nei fumatori che presentano alterazioni strutturali del polmone (per es., enfisema bolloso). Questa patologia cronica è caratterizzata da tosse produttiva, dispnea, febbre con valori di temperatura non elevati, sudorazioni notturne e perdita di peso. La radiografia del torace di solito mostra un infiltrato nei campi polmonari superiori, cavitazioni e ispessimento pleurico – reperti che ricordano quelli della tubercolosi. In assenza di trattamento, il decorso è lentamente progressivo.

La fibrosi mediastinica è una complicanza rara e grave dell'istoplasmosi. In alcuni pazienti, per ragioni non note, l'infezione acuta è seguita dalla fibrosi progressiva dell'area che circonda i linfonodi ilari e mediastinici. Il coinvolgimento può essere uni- o bilaterale; la forma bilaterale si associa a una prognosi peggiore. Le manifestazioni principali includono la sindrome della vena cava superiore, l'ostruzione dei vasi polmonari e l'ostruzione ricorrente delle vie aeree. I pazienti possono andare incontro a episodi ricorrenti di polmonite, emottisi o insufficienza respiratoria. La fibrosi mediastinica è letale fino a un terzo dei casi.

Nell'istoplasmosi guarita, i linfonodi mediastinici calcifici o il parenchima polmonare possono erodere le pareti delle vie aeree e causare emottisi. Questa condizione è chiamata *broncolitiasi*.

L'istoplasmosi africana causata da *H. capsulatum* var. *duboisii* è clinicamente diversa ed è caratterizzata dal frequente coinvolgimento cutaneo e osseo.

DIAGNOSI

Il gold standard diagnostico per l'istoplasmosi è rappresentato dall'isolamento colturale del fungo. Tuttavia, i risultati potrebbero richiedere oltre un mese di tempo e, nei casi meno gravi, danno spesso esito negativo. L'isolamento è positivo in circa il 75% dei casi di istoplasmosi disseminata progressiva e nell'istoplasmosi polmonare cronica, mentre nel liquido di lavaggio broncoalveolare (*bronchoalveolar lavage*, BAL) è positivo in circa il 50% dei pazienti con istoplasmosi acuta polmonare con diffusi infiltrati e ipossiemia. Nella istoplasmosi disseminata progressiva, l'utilità dell'esame colturale è maggiore rispetto al liquido del BAL, all'aspirato midollare e al sangue. Le colture dell'espettorato o dei lavaggi bronchiali sono generalmente positive nell'istoplasmosi polmonare cronica, mentre sono tipicamente negative nelle altre forme di istoplasmosi.

Le colorazioni fungine che vengono applicate sul materiale citopatologico o sui campioni bioptici e che mostrano strutture simili ai lieviti dell'istoplasma sono utili nella diagnosi di istoplasmosi disseminata progressiva e danno risultati positivi in circa la metà dei casi. I lieviti si possono osservare nel liquido del BAL (Fig. 192-2) nei pazienti con infiltrato polmonare diffuso, nei campioni bioptici del midollo osseo e di altri organi coinvolti (per es., le ghiandole surrenali). Occasionalmente i lieviti si osservano nel sangue dei pazienti con grave forma di istoplasmosi disseminata progressiva. In ogni caso, gli artefatti delle colorazioni e altri elementi fungini possono portare a una diagnosi erronea.

L'identificazione dell'antigene dell'istoplasma nei liquidi corporei è estremamente utile nella diagnosi di istoplasmosi disseminata progressiva e nell'istoplasmosi acuta polmonare diffusa. La sensibilità di queste tecnica è >90% per le urine e dell'80% per il siero di pazienti con istoplasmosi disseminata progressiva, mentre è di circa il 75% per le urine dei pazienti con istoplasmosi polmonare acuta. L'antigene può essere identificato nel liquido cerebrospinale nei pazienti con meningite e nel BAL in quelli con polmonite. Si può verificare reattività crociata nell'istoplasmosi africana, nella blastomicosi, nella coccidioidomicosi, nella paracoccidioidomicosi e nell'infezione da *Penicillium marneffei*.

I test sierologici, che includono l'immunodiffusione e la fissazione del complemento, sono utili soprattutto per la diagnosi dell'istoplasmosi polmonare acuta a risoluzionne spontanea; in ogni caso è necessario almeno un mese per la produzione di anticorpi dopo l'infezione acuta. I test sierologici sono utili inoltre per la diagnosi dell'istoplasmosi polmonare cronica, in particolar modo quando si ha un rialzo del titolo anticorpale di almeno quattro volte. I limiti della sierologia sono rappresentati dalla nonsensibilità in fase precoce d'infezione nei pazienti immunodepressi e dalla persistenza di anticorpi dosabili per molti anni dopo l'infezione. I risultati positivi a causa di infezioni pregresse possono indurre a un'errata diagnosi di istoplasmosi acuta in pazienti con altre patologie.

T ISTOPLASMOSI

Le indicazioni terapeutiche dell'istoplasmosi sono riassunte nella **tabella 192-1**. Il trattamento è indicato sia per tutti i pazienti con istoplasmosi disseminata progressiva o istoplasmosi polmonare cronica sia per i pazienti sintomatici con istoplasmosi polmonare acuta che causa infiltrati diffusi, in modo particolare con ipossiemia. Nella maggior parte dei casi, comunque, l'istoplasmosi polmonare acuta va incontro a risoluzione senza terapia e non è raccomandata alcuna terapia.

TABELLA 192-1 INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO DELL'ISTOPLASMOSI

Tipo di istoplasmosi	Indicazioni per il trattamento	Commenti
Polmonare acuta, patologia moderata-grave con infiltrati diffusi e/o ipossiemia	Amfotericina B formulazione lipidica (3-5 mg/kg/die) ± glucocorticoidi per 1-2 settimane; poi itraconazolo (200 mg una o due volte al giorno) per 6-12 settimane. Monitoraggio della funzionalità renale ed epatica	I pazienti con forme lievi di solito guariscono senza terapia, ma si dovrebbe prendere in considerazione l'itraconazolo nei casi in cui non si verifichi un miglioramento delle condizioni cliniche entro un mese
Polmonare cronica/con cavitazioni	Itraconazolo (200 mg una o due volte al giorno) per 12-24 mesi. Monitoraggio della funzionalità epatica	Proseguire il trattamento fino a che i referti radiografici non mostrano ulteriore miglioramento. Monitoraggio per le recidive dopo la fine della terapia
Disseminata progressiva	Amfotericina B formulazione lipidica (3-5 mg/kg/die) per 1-2 settimane; poi itraconazolo (200 mg due volte al giorno) per almeno 12 mesi. Monitoraggio della funzionalità renale ed epatica	L'amfotericina B liposomiale è preferibile, ma si può usare amfotericina B a complessi lipidici per ragioni di costo. Può essere necessaria una terapia cronica di mantenimento se non è possibile ridurre il grado di immunosoppressione
Sistema nervoso centrale	Amfotericina B formulazione lipidica (5 mg/kg/die) per 4-6 settimane; poi itraconazolo (200 mg due o tre volte al giorno) per almeno 12-24 mesi. Monitoraggio della funzionalità renale ed epatica	È raccomandata una somministrazione prolungata di amfotericina B a causa dell'elevato rischio di recidiva. L'itraconazolo deve essere proseguito fino alla risoluzione delle alterazioni del liquor o delle immagini TC

Il trattamento preferenziale per l'istoplasmosi include le formulazioni lipidiche di amfotericina B nei casi più gravi e l'itraconazolo negli altri. L'amfotericina B liposomiale è più efficace della formulazione desossicolato per la terapia dei pazienti con AIDS e concomitante istoplasmosi disseminata progressiva. Posaconazolo, voriconazolo e fluconazolo costituiscono delle possibili alternative per i pazienti che non possono assumere itraconazolo.

Nei casi gravi che richiedono l'ospedalizzazione, la somministrazione dell'amfotericina B in formulazione lipidica è seguita dalla somministrazione di itraconazolo. Nei pazienti con meningite, la formulazione lipidica di amfotericina B dovrebbe essere somministrata per 4-6 settimane prima di passare all'itraconazolo. Nei pazienti immunodepressi, il grado di compromissione del sistema immunitario dovrebbe essere ridotto, se possibile. La terapia antiretrovirale migliora la prognosi di istoplasmosi disseminata progressiva nei pazienti con AIDS ed è pertanto raccomandata.

I livelli ematici di itraconazolo devono essere monitorati per assicurare un adeguato dosaggio del farmaco e devono essere valutate in modo attento le interazioni farmacologiche: l'itraconazolo non solo è metabolizzato dal citocromo P450, ma ne è anche un inibitore. Queste proprietà portano a interazioni con molte altre molecole.

La durata del trattamento dell'istoplasmosi polmonare acuta è di 6-12 settimane, mentre quella per l'istoplasmosi disseminata progressiva e per l'istoplasmosi polmonare cronica è ≥1 anno. I livelli dell'antigene nel siero e nelle urine devono essere monitorati durante e per almeno un anno dopo la terapia per istoplasmosi disseminata progressiva. Livelli stabili o in aumento dell'antigene suggeriscono il fallimento terapeutico o la recidiva.

In passato veniva raccomandata la terapia di mantenimento a vita con itraconazolo per i pazienti affetti da AIDS con diagnosi di istoplasmosi. Al giorno d'oggi la terapia di mantenimento non è necessaria nei seguenti casi: pazienti in cui si ottiene una buona risposta alla terapia antiretrovirale con un numero di linfociti T CD4 + di almeno 150/μl (preferibilmente >250/μl); pazienti in cui la terapia con itraconazolo è effettuata per almeno un anno; e pazienti in cui non vi sono né manifestazioni cliniche di istoplasmosi acuta né antigenuria >4 ng/ml.

La fibrosi mediastinica, che rappresenta una reazione fibrotica cronica a una pregressa istoplasmosi mediastinica piuttosto che un'infezione attiva, non risponde alla terapia antifungina. Il trattamento è spesso prescritto a pazienti con istoplasmosi polmonare acuta che non guariscono entro un mese e per quelli con linfoadenopatia mediastinica persistente, ma l'efficacia della terapia antifungina in questi casi non è nota.

BIBLIOGRAFIA

GOLDMAN M et al: Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 38:1485, 2004

GOODWIN R et al: Histoplasmosis in normal hosts. Medicine (Baltimore) 60:231, 1981

JOHNSON PC et al: Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 137:105, 2002

KAUFFMAN CA: Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. Clin Microb Rev 20:115, 2007

NEWMAN SL: Cell-mediated immunity to *Histoplasma capsulatum*. Semin Respir Infect 16:102, 2001

VAIL GM et al: Incidence of histoplasmosis following allogeneic bone marrow transplant or solid organ transplant in a hyperendemic area. Transpl Infect Dis 4:148, 2002

WHEAT LJ: Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol 11:488, 2003

——: Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. Medicine (Baltimore) 76:339, 1997

——: Improvements in diagnosis of histoplasmosis. Expert Opin Biol Ther 6:1207, 2006

—— et al: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45:807, 2007

—— et al: Pulmonary histoplasmosis syndromes: Recognition, diagnosis, and management. Semin Respir Crit Care Med 25:129, 2004

193 Coccidioidomicosi

Neil M. Ampel

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

La coccidioidomicosi, comunemente conosciuta come febbre della valle, è causata da *Coccidioides*, fungo dimorfo che si trova a livello del suolo. Analisi genetiche hanno dimostrato l'esistenza di due specie, *C. immitis* e *C. posadasii*. Queste specie sono indistinguibili sia dal punto di vista delle manifestazioni cliniche che dei test laboratoristici di routine; per questo motivo, nella restante parte del capitolo si farà riferimento semplicemente a *Coccidioides*.

EPIDEMIOLOGIA

La coccidioidomicosi è una patologia confinata nell'Emisfero Occidentale, a latitudini comprese tra 40° N e 40° S. Negli Stati Uniti, aree a elevata endemia includono la parte meridionale della Valle di Joaquin in California, la regione centro-meridionale dell'Arizona e quella centro-occidentale della Valle del Rio Grande. Si può acquisire l'infezione anche in altre aree degli Stati Uniti sud-occidentali, incluse le contee costiere del sud della California, il sud del Nevada e lo Utah sud-occidentale. Al di fuori degli Stati Uniti, la coccidioidomicosi è endemica sia nel Messico settentrionale che in regioni localizzate dell'America centrale. In Sud America, sono presenti focolai endemici in Colombia, Venezuela, Brasile nord-orientale, Paraguay, Bolivia e Argentina settentrionale e centrale.

Il rischio di infezione è aumentato dall'esposizione diretta al suolo in cui è presente *Coccidioides*. A causa della difficoltà a isolare questo microrganismo, le caratteristiche precise del suolo potenzialmente infettivo non sono note. In generale, *Coccidioides* sembra essere presente in terreni abbandonati e precedentemente non coltivati, come quello trovato nella Lower Sonoran Life Zone. In ogni caso, numerose epidemie sono state associate agli scavi archeologici in siti degli Indiani d'America, sia all'interno che all'esterno delle aree riconosciute come endemiche.

Nelle aree endemiche, molti casi di infezione da *Coccidioides* si verificano in assenza di una accertata esposizione al terreno o alla polvere. In queste regioni sono in causa fattori climatici che sembrano aumentare il tasso di infezione. In particolare, i periodi di siccità successivi alla stagione delle piogge si accompagnano a un marcato aumento del numero di casi.

Recentemente il numero di casi di coccidioidomicosi sintomatica è aumentato in modo rilevante nell'Arizona centro-meridionale dove risiede la maggior parte della popolazione di questo stato. I fattori determinanti l'incremento non sono stati spiegati in modo esauriente, comunque sembrerebbero essere coinvolti l'età avanzata, la suscettibilità individuale e l'aumento delle costruzioni in aree desertiche precedentemente non sviluppate.

PATOGENESI, ANATOMIA PATOLOGICA E RISPOSTA IMMUNITARIA

Coccidioides è presente nel terreno di agar e nel suolo sotto forma di muffa filamentosa. All'interno di questa struttura miceliare, i singoli filamenti (*ife*) si allungano e si diramano crescendo verso l'alto. Le cellule all'interno delle ife vanno incontro a degenerazione, formando cellule a forma di botte chiamate *artroconidi*. Avendo dimensioni all'incirca di 2 × 5 μm, gli artroconidi possono rimanere sospesi nell'aria per lunghi periodi. Le loro piccole dimensioni consentono anche di evadere i meccanismi di difesa iniziali delle mucose e raggiungere gli alveoli, dove nel paziente non immunocompetente si realizza l'infezione.

Negli ospiti suscettibili, gli artroconidi si allargano, assumono una forma tondeggiante e sviluppano setti interni. Le strutture risultanti, chiamate *sferule* (Fig. 193-1), possono raggiungere dimensioni di 80 μm e sono specifiche di *Coccidioides*. I setti racchiudono elementi uninucleari detti *endospore*. Le sferule possono rompersi e rilasciare pacchetti di endospore che possono a loro volta svilupparsi e diventare sferule, propagando l'infezione localmente. Se posto in terreni artificiali o nel suolo, il fungo ritorna allo stadio miceliare.

Osservazioni cliniche e dati ricavati da studi su animali supportano fortemente il ruolo critico di una efficace risposta cellulare immunitaria nel controllo della coccidioidomicosi. I granulomi necrotizzanti che contengono le sferule vengono tipicamente identificati nei pazienti con infezione polmonare risolta. Nella malattia disseminata, i granulomi sono generalmente scarsi oppure non si formano ed è frequentemente presente una risposta leucocitaria polimorfonucleata. Nei pazienti asintomatici o in cui l'infezione polmonare iniziale va incontro a risoluzione, si documenta generalmente un'ipersensibilità di tipo ritardato agli antigeni coccidioidali.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DATI DI LABORATORIO

La coccidioidomicosi è multiforme nelle sue manifestazioni. Degli individui infetti, il 60% è completamente asintomatico e il restante 40% presenta sintomi correlati principalmente all'infezione polmonare, inclusi febbre,

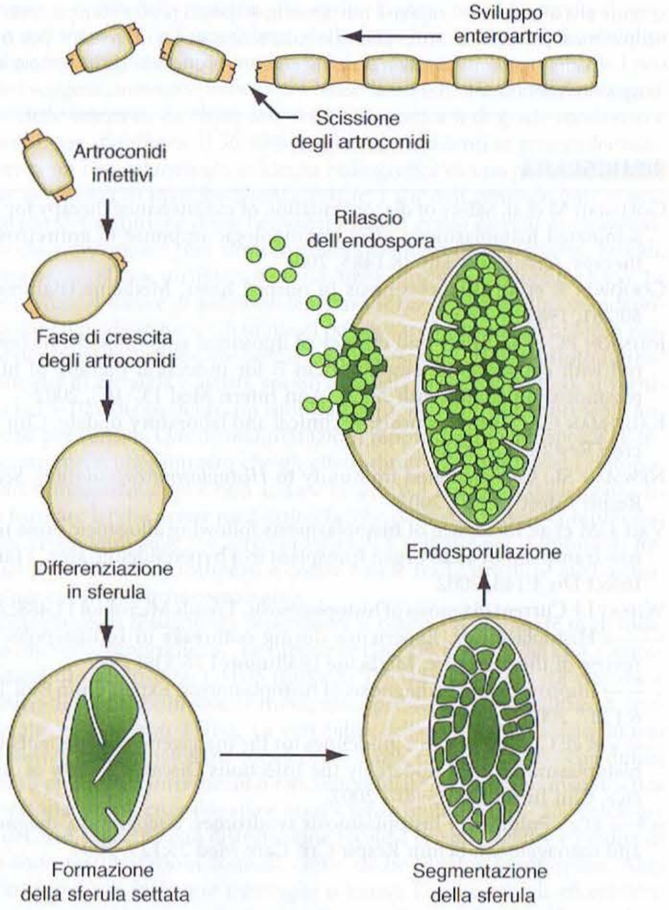


FIGURA 193-1 Ciclo vitale di *Coccidioides* (*Da:* Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: A reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 2:192, 1996.)

tosse e dolore toracico di tipo pleurico. Il rischio di malattia sintomatica aumenta con l'età. La coccidioidomicosi è spesso diagnosticata erroneamente come polmonite batterica acquisita in comunità.

La coccidioidomicosi polmonare primaria presenta numerose manifestazioni cutanee. In alcuni casi si è osservato l'eritema tossico, consistente in un rash maculopapulare. Possono presentarsi l'eritema nodoso (tipicamente agli arti inferiori) o l'eritema multiforme (di solito con distribuzione a girocollo); queste manifestazioni si osservano particolarmente spesso nelle donne. Si possono sviluppare artralgie e artriti. La diagnosi di coccidioidomicosi polmonare primaria è suggerita dall'anamnesi di sudorazioni notturne o marcata astenia, come anche dall'eosinofilia nel sangue periferico o dalla linfoadenopatia ilare o mediastinica alla radiografia del torace. Mentre il dolore toracico pleurico è comune, il versamento pleurico è meno frequente, essendo presente in meno del 10% dei casi. Tali versamenti sono invariabilmente associati a infiltrato polmonare omolaterale. La componente cellulare dei versamenti è rappresentata da mononucleati; *Coccidioides* cresce raramente dalle effusioni.

Sebbene la coccidioidomicosi polmonare primaria vada abitualmente incontro a risoluzione senza sequele, da questa patologia possono comunque derivare molte complicanze. I noduli polmonari rappresentano esiti della forma polmonare primaria. Generalmente singoli, localizzati nei campi superiori e ≤4 cm di diametro, i noduli vengono spesso identificati durante radiografie del torace di controllo in pazienti asintomatici. Le calcificazioni non sono frequenti.

Le cavitazioni polmonari si verificano quando un nodulo drena il suo contenuto in un bronco, lasciando un guscio a pareti sottili. Si possono associare a tosse persistente, emottisi e dolore toracico di tipo pleurico. Raramente, una cavitazione si può rompere nello spazio pleurico causando un piopneumotorace. In questi casi, i pazienti presentano dispnea acuta e la radiografia del torace mostra un polmone collassato con livelli idro-aerei pleurici. La coccidioidomicosi polmonare cronica o persistente si manifesta con sintomi che permangono nel tempo come febbre, tosse e perdita di peso ed è radiograficamente associata a formazione di cicatrici, fibrosi e cavitazioni. Si verifica in meno dell'1% dei pazienti, molti dei quali sono soggetti già affetti da patologie polmonari croniche di altra natura.

In alcuni casi, la polmonite primaria si presenta come un processo polmonare reticolonodulare diffuso (identificato mediante una semplice radiografia del torace) in associazione a dispnea e febbre. La polmonite coccidioidale diffusa primaria si può verificare negli ambienti a intensa esposizione ambientale o in presenza di un'immunità cellulare profondamente depressa, con crescita fungina incontrollata che si associa frequentemente a fungemia.

La disseminazione oltre la cavità toracica si verifica in meno dell'1% degli individui infetti. È più frequente nei maschi, soprattutto di origine afro-americana o filippina, e in individui con immunità cellulare depressa, inclusi i pazienti con infezione da HIV e numero di linfociti T CD4+ nel sangue periferico <250/μl; quelli in terapia corticosteroidea cronica; soggetti con trapianto allogenico di organo solido; e pazienti trattati con antagonisti del TNFα (*tumor necrosis factor* α). Sono a rischio di disseminazione anche le donne che acquisiscono l'infezione durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza. Siti comuni di disseminazione includono la cute, le ossa, le articolazioni, i tessuti molli e le meningi. La disseminazione può conseguire a una infezione polmonare sintomatica o asintomatica e può coinvolgere un unico sito o più distretti anatomici. Quando ciò avviene la disseminazione clinica è generalmente evidente entro pochi mesi dall'infezione polmonare primaria.

La meningite, se non trattata, è sempre fatale. I pazienti di solito lamentano cefalea persistente, che è occasionalmente associata a letargia e confusione. La rigidità nucale, se presente, non è di grado severo. L'esame del liquor cefalorachidiano mostra una pleiocitosi linfocitaria con marcate ipoglicorrachia e iperproteinorrachia. L'eosinofilia liquorale è documentata in rari casi. I pazienti possono sviluppare idrocefalo sia in presenza che in assenza di un'appropriata terapia, che si manifesta clinicamente con un marcato peggioramento dello stato mentale, spesso con disturbi della deambulazione.

DIAGNOSI

Come già sottolineato, la coccidioidomicosi è spesso diagnosticata erroneamente come una polmonite batterica comunitaria. La sierologia gioca un ruolo importante nella conferma della diagnosi. Sono disponibili numerose tecniche che includono la tradizionale precipitazione in provetta (*tube-precipiting*, TP) e la fissazione del complemento (*complement-fixation*, CF), l'immunodiffusione (IDTP e IDCF) e il test immunoenzimatico (EIA) per identificare gli anticorpi IgM e IgG. Gli anticorpi identificati mediante TP si trovano nel siero precocemente dopo l'infezione e persistono per settimane; i titoli anticorpali rilevati con questa tecnica non sono utili per valutare la progressione della patologia e non si trovano nel liquor. Gli anticorpi identificati tramite CF si innalzano tardivamente rispetto a quelli identificati con TP e di solito persistono più a lungo. Un aumento dei titoli anticorpali è associato a progressione clinica e il riscontro tramite CF di anticorpi nel liquor è indice di meningite coccidioidale.

Per motivi di disponibilità commerciale, il test immunoenzimatico (EIA) è frequentemente usato come test di screening nella sierologia per coccidioidomicosi. In ogni caso, la frequenza di risultati falsi-positivi ottenuta con EIA IgM rende questo test inaffidabile; è preferibile usare i tradizionali TP o IDTP. Inoltre, anche se la sensibilità e la specificità dell'EIA IgG sembrano essere maggiori se confrontate con quelle dei test CF e IDCF, la densità ottica ottenuta con l'EIA non correla con il titolo sierologico di nessuno dei due test di cui sopra.

Coccidioides cresce entro 3-7 giorni a 37 °C su una varietà di terreni artificiali, incluso agar sangue. Per questo motivo, nel sospetto di coccidioidomicosi, è sempre utile ottenere campioni di espettorato o altro materiale o tessuto dell'apparato respiratorio per l'esame colturale. Il laboratorio clinico dovrebbe essere avvertito della possibilità di questa diagnosi, perché *Coccidioides* può mettere in serio pericolo i laboratoristi nel caso in cui venga inavvertitamente inalato. *Coccidioides* può essere identificato anche tramite esame diretto. Mentre il trattamento dei campioni con idrossido di potassio è scarsamente utile per stabilire la diagnosi, l'esame dell'espettorato o di altro materiale respiratorio dopo colorazione di Papanicolau o argento-metenamina di Gomori mostra le sferule in un numero significativo di pazienti con coccidioidomicosi polmonare. Per i tessuti fissati (per es., quelli ottenuti da campioni bioptici), la colorazione con ematossilina-eosina o argento-metenamina di Gomori può mostrare le sferule circondate da un alone d'infiammazione.

T COCCIDIOIDOMICOSI

(Tab. 193-1) Attualmente disponiamo di due principali classi di antifungini utili per il trattamento della coccidioidomicosi. Mentre in passato l'amfotericina B veniva prescritta di routine, oggigiorno viene utilizzata, in tutte le sue formulazioni, solo nei casi più gravi di disseminazione e per la somministrazione intratecale o intraventricolare nei pazienti con meningite coccidioidale in cui la tera-

TABELLA 193-1 PRESENTAZIONI CLINICHE DELLA COCCIDIOIDOMICOSI, FREQUENZA E TERAPIA INIZIALE RACCOMANDATA PER IL PAZIENTE IMMUNOCOMPETENTE

Presentazione clinica	Frequenza, %	Terapia raccomandata
Asintomatico	60	Nessuna
Polmonite primaria (focale)	40	Nessuna nella maggior parte dei casi[a]
Polmonite diffusa	<1	Amfotericina B seguita da terapia orale prolungata con triazoli
Sequele polmonari	5	
Noduli	–	Nessuna
Cavitazioni	–	Nessuna nella maggior parte dei casi[b]
Polmonite cronica	–	Terapia prolungata con triazoli
Patologia disseminata	≤1	
Cute, osso, articolazioni, tessuti molli	–	Terapia prolungata con triazoli[c]
Meningi	–	Terapia a vita con triazoli[d]

[a] Il trattamento è indicato per pazienti con depressione dell'immunità cellulo-mediata e per quelli con sintomi e segni persistenti che indichino un peggioramento della patologia, inclusi sudorazioni notturne per >3 settimane, perdita di peso >10%, titolo anticorpale al test di fissazione del complemento >16 e coinvolgimento polmonare diffuso alla radiografia del torace.

[b] Il trattamento (di solito con i triazoli fluconazolo e itraconazolo per via orale) è raccomandato se i sintomi sono persistenti.

[c] Nei casi gravi alcuni medici preferiscono usare amfotericina B come terapia iniziale.

[d] Si raccomanda la somministrazione di amfotericina B intratecale o intraventricolare in caso di fallimento dei triazoli. Se si verifica idrocefalo, può essere necessario posizionare uno shunt liquorale.

pia con triazoli non ha avuto successo. La formulazione originale dell'amfotericina B, che è dispersa con desossicolato, è generalmente somministrata per via endovenosa alla dose di 0,7-1,0 mg/kg quotidianamente o tre volte a settimana. Le nuove formulazioni lipidiche –amfotericina B a complessi lipidici (ABLC), amfotericina B in dispersione colloidale (ABCD) e amfotericina B a complessi liposomiali – non sembrano offrire vantaggi terapeutici rispetto alla formulazione desossicolato, ma si associano a minore tossicità renale. Le dispersioni lipidiche si somministrano per via endovenosa alla dose di 5 mg/kg quotidianamente o tre volte a settimana.

Gli antifungini triazolici sono i principali farmaci usati al giorno d'oggi per il trattamento della maggior parte dei casi di coccidioidomicosi. Studi clinici hanno dimostrato l'utilità sia del fluconazolo che dell'itraconazolo e la maggiore efficacia di itraconazolo nelle forme con coinvolgimento osseo e articolare. Grazie alla dimostrata penetrazione nel liquor, il fluconazolo è l'azolo di scelta per il trattamento della meningite da *Coccidioides*. Per entrambi i farmaci, il dosaggio orale minimo per gli adulti è di 400 mg/die. Il dosaggio massimo di itraconazolo è di 200 mg tre volte al giorno, mentre per il fluconazolo possono essere somministrate dosi maggiori. I due più recenti triazoli antifungini, posaconazolo e voriconazolo, non sono attualmente indicati; comunque, in considerazione della scarsità dei dati clinici, del costo elevato e della tossicità potenziale (soprattutto per il voriconazolo), questi agenti dovrebbero essere riservati ai casi resistenti al trattamento con fluconazolo o itraconazolo. La terapia con triazoli ad alte dosi può essere teratogena, perciò per il trattamento della coccidioidomicosi nelle donne gravide si deve prendere in considerazione l'amfotericina B.

La maggior parte dei pazienti con coccidioidomicosi polmonare focale primaria non richiede terapia. I pazienti per i quali va presa in considerazione la terapia includono quelli con concomitanti immunodeficienze della linea cellulare e quelli con sintomatologia persistente di patologia estesa. Criteri specifici includono sintomi presenti da ≥2 mesi, sudorazioni notturne che si verificano per >3 settimane, perdita di peso >10%, titolo sierico anticorpale con metodo CF >1:16 e coinvolgimento polmonare esteso alla radiografia del torace.

La coccidioidomicosi polmonare diffusa rappresenta una condizione eccezionale. Dato che la maggior parte di questi pazienti presenta ipossiemia grave ed è costituita da malati critici, molti medici preferiscono iniziare la terapia con amfotericina B e passare alla somministrazione orale di un triazolo in seguito a miglioramento clinico.

I noduli che possono seguire una coccidioidomicosi polmonare primaria non richiedono trattamento. In ogni caso alle immagini radiografiche (inclusa la tomografia a emissione di positroni) non sono facilmente distinguibili da lesioni maligne polmonari: per distinguere queste due entità possono essere richiesti un follow-up clinico stretto e la biopsia. La maggior parte delle cavitazioni polmonari non richiede terapia. Il trattamento antifungino dovrebbe essere considerato nei pazienti con tosse persistente, dolore toracico di tipo pleurico ed emottisi. Occasionalmente le cavitazioni polmonari da coccidioidomicosi possono andare incontro a infezione secondaria, evoluzione che si manifesta con presenza di livelli idro-aerei all'interno della cavità. Le specie più comunemente coinvolte sono la flora batterica e l'*Aspergillus*, e per questo motivo dovrebbe essere presa in considerazione la terapia rivolta contro questi agenti patogeni. L'intervento chirurgico è raramente necessario, eccetto nei casi di emottisi persistente o piopneumotorace. Per la coccidioidomicosi polmonare cronica è richiesta una terapia antifungina prolungata (per almeno un anno), con monitoraggio dei sintomi, delle alterazioni radiografiche, dell'esame colturale dell'espettorato e dei titoli sierologici.

Molti casi di coccidioidomicosi disseminata richiedono terapia antifungina prolungata. La durata del trattamento è basata sulla risoluzione dei segni e dei sintomi della lesione associata a una significativa riduzione nel titolo anticorpale sierico al test CF. Questa terapia è continuata di routine per molti anni. Le recidive si verificano nel 15-30% degli individui dopo il termine della terapia.

La meningite coccidioidale richiede un trattamento particolare. La maggior parte dei pazienti risponde al trattamento con triazoli per via orale, ma l'80% va incontro a recidiva al termine della terapia. Per questo motivo è raccomandata una terapia a vita. In caso di insuccesso dei triazoli, si può ricorrere all'amfotericina B intratecale o intraventricolare. L'instillazione richiede considerevole abilità e dovrebbe essere praticata solo da mani esperte. Nel caso di meningite complicata da idrocefalo è richiesto il posizionamento di uno shunt liquorale oltre a una terapia antifungina appropriata. È prudente consultarsi con professionisti esperti in ogni caso di meningite da *Coccidioides*.

PREVENZIONE

Non esistono metodi di prevenzione validi per ridurre il rischio di acquisizione della coccidioidomicosi nei residenti delle aree endemiche. Evitare il contatto diretto con terreno incolto o con polvere con evidente contenuto di terreno presumibilmente riduce il rischio. La terapia antifungina preventiva può essere utile nei pazienti con evidenza di coccidioidomicosi attiva o recente e in coloro che devono essere sottoposti a trapianto allogenico di organo solido. I dati relativi all'uso degli antifungini come profilassi in altre situazioni sono scarsi e non hanno dimostrato alcuna efficacia.

BIBLIOGRAFIA

BERGSTROM L et al: Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum 50:1959, 2004

BLAIR JE et al: The prevention of recrudescent coccidioidomycosis after solid organ transplantation. Transplantation 83:1182, 2007

DICAUDO DJ et al: The exanthem of acute pulmonary coccidioidomycosis: Clinical and histopathologic features of 3 cases and review of the literature. Arch Dermatol 142:744, 2006

DRUTZ DJ, CATANZARO A: Coccidioidomycosis (parts I and II). Am Rev Respir Dis 117:559 and 727, 1978

FISHER MC et al: Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. Mycologia 94:73, 2002

GALGIANI JN et al: Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 41:1217, 2005

——— et al: Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. Ann Intern Med 133:676, 2000

PARK BJ et al: An epidemic of coccidioidomycosis in Arizona associated with climatic changes, 1998–2001. J Infect Dis 191:1981, 2005

VALDIVIA L et al: Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. Emerg Infect Dis 12:958, 2006

194 Blastomicosi

Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

La blastomicosi è un'infezione sistemica piogranulomatosa che coinvolge primariamente i polmoni e che si sviluppa in seguito all'inalazione dei conidi di *Blastomyces dermatitidis*. La blastomicosi polmonare varia dall'infezione asintomatica alla polmonite acuta o cronica. La disseminazione per via ematogena si verifica frequentemente. È comune la patologia extrapolmonare con interessamento della cute, delle ossa e del sistema genitourinario, ma è comunque possibile il coinvolgimento di quasi tutti gli organi.

AGENTE EZIOLOGICO

B. dermatitidis rappresenta lo stato asessuato di *Ajellomyces dermatitidis*. Sono stati identificati due sierotipi sulla base della presenza o assenza dell'antigene A. *B. dermatitidis* mostra un dimorfismo termico, crescendo sotto forma di micelio a temperatura ambiente e sotto forma di lievito a 37 °C. L'isolamento primario dipende soprattutto dalla fase miceliare incubata a 30 °C. L'identificazione definitiva di solito richiede la conversione alla fase di lievito

a 37 °C o, più comunemente, l'uso di tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (per es., AccuProbe, Gen-Probe, San Diego, CA) che identificano la crescita in fase miceliare. Le cellule del lievito hanno generalmente un diametro di 8-15 μm, hanno pareti cellulari spesse rifrangenti, sono multinucleate e si riproducono per gemmazione (tramite un'unica gemma a base larga).

EPIDEMIOLOGIA

La maggior parte dei casi di blastomicosi è stata documentata in Nord America. Le aree endemiche includono gli Stati sud-orientali e centro-meridionali al confine dei bacini dei fiumi Mississippi e Ohio, gli Stati centro-occidentali e le province canadesi nelle regioni dei Grandi Laghi e un'area di estensione ridotta a New York e in Canada lungo il fiume St. Lawrence. Al di fuori del Nord America la blastomicosi è stata documentata soprattutto in Africa.

I primi studi condotti sui casi endemici hanno indicato che gli uomini di età media che svolgono lavori all'aperto sono esposti maggiormente al rischio. Le epidemie documentate, tuttavia, non suggeriscono una predilezione di sesso, età, etnia, occupazione o stagione. *B. dermatitidis* probabilmente cresce sotto forma di microcolonie in aree boschive calde con suolo umido e ricche in detriti organici. L'esposizione alla terra, sia per motivi occupazionali che ricreativi, sembra essere un fattore comune associato all'infezione.

PATOGENESI

In seguito all'inalazione, i conidi di *B. dermatitidis* sono esposti alla fagocitosi e all'uccisione da parte dei leucociti polimorfonucleati, monociti e macrofagi alveolari nei polmoni. La risposta fagocitica rappresenta l'immunità innata e probabilmente spiega l'elevata frequenza di infezioni asintomatiche nelle epidemie. I conidi che sfuggono la fagocitosi si trasformano rapidamente in lieviti nei tessuti. La grande resistenza offerta dalla spessa parete del lievito alla fagocitosi e all'uccisione probabilmente contribuisce all'infezione. Questa conversione alla forma di lievito induce anche l'espressione della glicoproteina BAD-1 da 120 kDa, che è un'adesina, un fattore di virulenza essenziale e l'epitopo maggiore per l'immunità umorale e cellulare. La difesa primaria acquisita verso *B. dermatitidis* è l'immunità cellulare mediata da linfociti T antigene-specifici e da macrofagi attivati da linfochine.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Blastomicosi

Indipendentemente dall'evoluzione acuta o cronica, la blastomicosi è simile a molti altri processi patologici. Per esempio, la forma polmonare acuta si può presentare con segni e sintomi indistinguibili da quelli di una polmonite batterica o dell'influenza. La blastomicosi polmonare cronica simula più comunemente una patologia maligna o la tubercolosi. Le lesioni cutanee sono spesso erroneamente diagnosticate come carcinoma basocellulare o squamocellulare, pioderma gangrenoso o cheratoacantoma. Le lesioni laringee sono frequentemente confuse con un carcinoma a cellule squamose. Il clinico deve mantenere un alto indice di sospetto ed effettuare un'attenta valutazione istologica delle secrezioni o del materiale bioptico nei pazienti che vivono o che sono stati in regioni endemiche per blastomicosi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

L'infezione polmonare acuta è generalmente diagnosticata in associazione con epidemie con sorgente puntiforme ed è accompagnata dall'esordio brusco di febbre, brividi, dolore toracico di tipo pleurico, artralgie e mialgie. La tosse inizialmente non è produttiva, ma frequentemente diventa purulenta con la progressione della patologia. Le radiografie del torace di solito mostrano infiltrati alveolari con addensamento. Effusioni pleuriche e adenopatia ilare non sono comuni. Molti pazienti con diagnosi di blastomicosi polmonare sviluppano una polmonite cronica indolente con segni e sintomi di febbre, perdita di peso, tosse produttiva ed emottisi. I reperti radiologici più comuni sono gli infiltrati alveolari con o senza cavitazione, lesioni che simulano il carcinoma broncogeno e infiltrati fibronodulari. L'insufficienza respiratoria (sindrome da distress respiratorio dell'adulto) associata a patologia miliare o infiltrati polmonari diffusi è più comune fra i pazienti immunodepressi, specialmente quelli con AIDS in fase avanzata (vedi Cap. 182). I tassi di mortalità sono ≥50% tra questi pazienti e molti decessi si verificano entro i primi giorni di terapia.

La patologia cutanea è la più comune manifestazione extrapolmonare della blastomicosi. Si verificano due tipi di lesioni cutanee: verrucosa (più comune) e ulcerativa. L'osteomielite è associata ad almeno un quarto delle infezioni da *B. dermatitidis*. Le vertebre, la pelvi, il sacro, il cranio, le coste o le ossa lunghe sono quelle più frequentemente coinvolte. I pazienti con osteomielite da *B. dermatitidis* spesso presentano ascesso dei tessuti molli contigui o scolo sinusale cronico. Negli uomini la blastomicosi può coinvolgere la prostata e l'epididimo. La patologia del sistema nervoso centrale (SNC) si verifica in <5% dei pazienti immunocompetenti con blastomicosi. Nei pazienti con AIDS, invece, il coinvolgimento del SNC è stato documentato nel 40% circa dei casi, di solito sotto forma di ascesso cerebrale. Presentazioni meno comuni di patologia del SNC includono l'ascesso epidurale cranico o spinale e la meningite.

DIAGNOSI

La diagnosi definitiva di blastomicosi richiede la crescita dell'organismo dall'espettorato, dal pus o dal materiale bioptico. Una diagnosi presuntiva è fatta tramite visualizzazione del caratteristico lievito con gemmazioni di base larga nei campioni clinici. La diagnosi sierologica di blastomicosi è di utilità limitata a causa delle reazioni crociate con gli antigeni di altri funghi.

È disponibile in commercio un test antigenico per *Blastomyces* che identifica l'antigene nelle urine e nel siero (Mira Vista Diagnostics, Indianapolis, IN). La rilevazione dell'antigene nelle urine sembra essere più sensibile rispetto a quella effettuata su siero. Questo test antigenico può essere utile per il monitoraggio dei pazienti durante la terapia o per la diagnosi precoce di recidiva.

T BLASTOMICOSI

L'*Infectious Diseases Society of America* ha pubblicato le linee guida per il trattamento della blastomicosi. La scelta di un regime terapeutico appropriato dev'essere basata sul tipo di presentazione clinica, la gravità della patologia, lo stato immunitario del paziente e la tossicità dei farmaci antifungini (Tab. 194-1). Sebbene la guarigione spontanea dell'infezione polmonare acuta sia stata ben documentata, non esistono criteri che permettano di distinguere i pazienti in cui la malattia evolverà o disseminerà, perciò quasi tutti i pazienti con blastomicosi devono essere trattati.

L'itraconazolo è l'agente di scelta per i pazienti immunocompetenti con patologia polmonare lieve o moderata o patologia extrapolmonare non coinvolgente il SNC. La terapia viene continuata per 6-12 mesi. La terapia iniziale di scelta con l'amfotericina B è indicata nei pazienti con gravi deficit del sistema immunitario, in coloro che hanno una patologia che mette a rischio la sopravvivenza o che coinvolge il SNC o, ancora, una patologia che progredisce durante il trattamento con itraconazolo. Le formulazioni lipidiche di amfotericina B, anche se non rigorosamente studiate, possono fornire un'alternativa per i pazienti che non tollerano l'amfotericina B desossicolato. La maggior parte dei pazienti con patologia esterna al SNC che vanno incontro a miglioramento delle condizioni cliniche dopo iniziale terapia con amfotericina B (di solito della durata di 2 settimane) può passare a terapia con itra-

TABELLA 194-1 TRATTAMENTO DELLA BLASTOMICOSI

Patologia	Terapia di prima scelta	Terapia alternativa
Paziente immunocompetente/Patologia che mette a rischio la vita del paziente		
Polmonare	AmB[a] 0,7-1,0 mg/kg/die (dose totale: 1,5-2,5 g)	Itraconazolo 200-400 mg/die (dopo la stabilizzazione delle condizioni del paziente)
Disseminata SNC	AmB 0,7-1,0 mg/kg/die (dose totale: minimo 2 g)	Fluconazolo 800 mg/die (se il paziente non tollera il ciclo completo di AmB)
Disseminata non-SNC	AmB 0,7-1,0 mg/kg/die (dose totale: 1,5-2,5 g)	Itraconazolo 200-400 mg/die (dopo la stabilizzazione delle condizioni del paziente)
Paziente immunocompetente/Patologia che non mette a rischio la vita del paziente		
Polmonare o disseminata (non-SNC)	Itraconazolo 200-400 mg/die *oppure* AmB 0,5-0,7 mg/kg/die (in pazienti intolleranti all'itraconazolo o in cui la patologia progredisce nonostante la terapia)	Fluconazolo 400-800 mg/die *oppure* Ketoconazolo 400-800 mg/die
Paziente immunocompromesso[b]		
Tutti i tipi di infezione	AmB 0,7-1,0 mg/kg/die (dose totale: 1,5-2,5 g)	Itraconazolo 200-400 mg/die (patologia non-SNC, dopo miglioramento clinico)

[a] In tutti i regimi elencati, una formulazione lipidica di AmB (3,0-5,0 mg/kg/die) può sostituire l'AmB desossicolato.
[b] Si può prendere in considerazione la terapia soppressiva con itraconazolo nei pazienti in cui lo stato di immunosoppressione persista. Il fluconazolo (800 mg/die) può essere utile per i pazienti con coinvolgimento del SNC o intolleranza per l'itraconazolo.
Nota: AmB, amfotericina B; SNC, sistema nervoso centrale.

conazolo per completare i 6-12 mesi di trattamento. Il fluconazolo, grazie alla sua eccellente penetrazione nel SNC, può avere un ruolo nel trattamento dei pazienti con ascesso cerebrale o meningite dopo una terapia iniziale con amfotericina B.

I nuovi triazoli voriconazolo e posaconazolo non sono stati studiati in modo approfondito nei casi di blastomicosi umana. Le echinocandine hanno un'attività variabile verso *B. dermatitidis* e non hanno alcun ruolo nel trattamento della blastomicosi.

PROGNOSI

I tassi di risposta clinica e micologica sono del 90-95% nei pazienti immunocompetenti e aderenti al trattamento con itraconazolo per malattia polmonare lieve o moderata e per malattia extrapolmonare senza coinvolgimento del SNC. La patologia dell'osso e delle articolazioni di solito richiede 12 mesi di trattamento. Tra le infezioni che recidivano dopo un iniziale trattamento con itraconazolo, di solito più del 5% risponde bene a un secondo ciclo di terapia.

BIBLIOGRAFIA

BRADSHER RW: Blastomycosis, in *Clinical Mycology*, WE Dismukes et al (eds). New York, Oxford University Press, 2003, pp 299–310

——— et al: Blastomycosis. Infect Dis Clin North Am 17:21, 2003

CHAPMAN SW: *Blastomyces dermatitidis*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2005, pp 3026–3040

———, SULLIVAN DC: Diagnosis and treatment of blastomycosis, in *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses*, D Hospental, M Rinaldi (eds). Totowa, NJ, Humana Press, 2007

——— et al: Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Clin Infect Dis 30:679, 2000 (updates: *www.idsociety.org*)

DEEPE GS et al: Progress in vaccination for histoplasmosis and blastomycosis: Coping with cellular immunity. Med Mycol 43:381, 2005

195 Criptococcosi

Arturo Casadevall

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

Cryptococcus neoformans, un fungo lievitiforme, è l'agente eziologico della criptococcosi. I ceppi di criptococco sono diversi dal punto di vista sia antigenico sia genetico. Sia *C. neoformans* sia *C. gattii* sono patogeni per l'uomo e possono causare la criptococcosi. *C. neoformans* presenta due sierotipi definiti A e D, mentre *C. gattii* presenta i sierotipi C e D. Generalmente, la maggior parte degli Autori suddivide *C. neoformans* in due ulteriori varietà: *grubii* (sierotipo A) e *neoformans* (sierotipo D). La maggior parte dei laboratori di microbiologia clinica non distingue di routine le specie e le varietà di criptococco, ma identifica gli isolati come semplice criptococco.

EPIDEMIOLOGIA

La criptococcosi fu descritta per la prima volta nell'ultimo decennio del 1800, ma è rimasta relativamente rara fino alla metà del ventesimo secolo, quando il perfezionamento delle tecniche diagnostiche e l'aumento del numero dei pazienti immunodepressi hanno portato a un notevole incremento del numero di casi riportati. Lo spettro di malattia causata da *C. neoformans* consiste prevalentemente in meningoencefaliti e polmoniti, ma si possono manifestare anche infezioni della cute e dei tessuti molli. Studi sierologici hanno dimostrato che, nonostante l'*infezione* da criptococco sia frequente nei soggetti immunocompetenti, la *malattia* da criptococco (criptococcosi) è relativamente rara in assenza di un deficit del sistema immunitario. Le categorie ad alto rischio di criptococcosi sono costituite da pazienti affetti da malattie ematologiche, pazienti sottoposti a trapianto d'organo che necessitano di terapia immunosoppressiva, pazienti che assumono terapie steroidee e pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato con conte di linfociti T CD4+ <200/μl. A partire dall'esordio della pandemia dell'infezione da HIV negli anni Ottanta, la maggioranza dei casi di criptococcosi si è verificata nei pazienti affetti da AIDS (Cap. 182). Per comprendere l'impatto dell'infezione da HIV sull'epidemiologia della criptococcosi, è importante notare come all'inizio degli anni Novanta si verificassero oltre 1000 casi di criptococcosi ogni anno solo nella città di New York – un numero molto superiore rispetto a tutti gli altri casi di meningite. Con l'introduzione della terapia antiretrovirale, l'incidenza della criptococcosi si è notevolmente ridotta tra i soggetti trattati; tuttavia, tale patologia rimane tuttora molto comune nelle regioni in cui non è disponibile la terapia antiretrovirale, come Africa e Asia, dove circa un terzo dei pazienti affetti da AIDS manifesta la criptococcosi.

L'infezione da criptococco è acquisita dall'ambiente; *C. neoformans* e *C. gattii* abitano diverse nicchie ecologiche. *C. neoformans* si trova generalmente in terreni contaminati da escrementi di volatili e può essere facilmente reperito in terreni umidi e ombreggiati contaminati da escrementi di piccioni. Al contrario, *C. gattii* non si trova nelle feci degli uccelli, ma viene isolato da una serie di specie vegetali, in particolare diversi tipi di eucalipto. *C. neoformans* è stato isolato in tutto il mondo; tuttavia, la variante *grubii* (sierotipo A) è più diffusa della variante *neoformans* (sierotipo D) negli isolati sia clinici sia ambientali. In passato si riteneva che la distribuzione geografica di *C. gattii* fosse limitata alle regioni tropicali, ma nel 1999 a Vancouver si è verificata un'importante epidemia causata da un nuovo sierotipo B. Oltre alla diversa distribuzione geografica, l'epidemiologia dell'infezione è legata anche a differenze nella suscettibilità degli ospiti alle diverse specie. La criptococcosi causata dalle varianti di *C. neoformans* si manifesta soprattutto in individui affetti da AIDS (Cap. 182) e altri deficit immunitari. Al contrario, la criptococcosi causata da *C. gattii* non è associata a specifiche condizioni di immunodepressione, ma si manifesta spesso in individui immunocompetenti.

PATOGENESI

L'infezione da criptococco viene acquisita attraverso l'inalazione di particelle infettive aereosolizzate. L'esatta natura di tali particelle non è nota; le due ipotesi più probabili sostengono che si tratti di piccole cellule del lievito essiccate o di basidiospore. Le conoscenze sono scarse riguardo alla fase iniziale dell'infezione. Studi sierologici hanno dimostrato che l'infezione viene acquisita durante l'infanzia, ma non è chiaro se l'infezione primaria sia o meno asintomatica. Dal momento che l'infezione da criptococco è molto comune, mentre la malattia da criptococco è rara, si ritiene che i meccanismi di difesa polmonare nei soggetti immunocompetenti siano sufficienti nel contenimento dell'infezione da criptococco. Non è neppure chiaro se l'infezione primaria porti a un'immunità duratura o se i soggetti vadano incontro, nel corso della vita, a infezioni ricorrenti che non danno origine a manifestazioni cliniche. Tuttavia, vi è evidenza che alcune infezioni da criptococco nell'uomo portano a uno stato di latenza in cui i criptococchi si mantengono per lunghi periodi, forse all'interno di granulomi. L'inalazione del criptococco può quindi essere seguita dall'eliminazione del fungo o dallo stabilirsi di uno stato di infezione latente. Le conseguenze della persistenza dei criptococchi a livello polmonare non sono note, ma risultati di studi su animali indicano che la presenza prolungata del criptococco nell'organismo potrebbe alterare le difese immunitarie polmonari e predisporre a malattie allergiche delle vie respiratorie.

La manifestazione clinica della criptococcosi consiste generalmente in una meningoencefalite cronica. Il meccanismo attraverso il quale il criptococco va incontro alla disseminazione extrapolmonare e arriva al sistema nervoso centrale (SNC) è tuttora scarsamente chiarito. Esiste l'evidenza che le cellule del lievito possano migrare lungo l'endotelio attraverso un meccanismo che potrebbe essere legato a modificazioni della struttura polisaccaridica. *C. neoformans* presenta dei fattori di virulenza ben definiti che includono la capsula polisaccaridica, la capacità di produrre melanina e la produzione di enzimi, quali fosfolipasi e ureasi, che permettono la sopravvivenza delle cellule fungine all'interno dei tessuti. Tra questi fattori di virulenza, la presenza della capsula e la produzione di melanina sono state le più studiate. La capsula di *C. neoformans* impedisce la fagocitosi e il polisaccaride capsulare è stato associato a numerosi effetti deleteri sul sistema immunitario dell'ospite. L'infezione da criptococco non scatena una risposta infiammatoria tissutale nell'ospite o la determina in misura molto ridotta. La disfunzione immunitaria provocata dalla criptococcosi è stata attribuita al rilascio di ingenti quantità di polisaccaride capsulare nei tessuti, polisaccaride che probabilmente interferisce con la risposta immune (Fig. 195-1). Nella pratica clinica, il polisaccaride capsulare è l'antigene che viene misurato come marker diagnostico dell'infezione da *C. neoformans*.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Criptococcosi

La criptococcosi dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale in tutti i pazienti che presentano sintomi e segni suggestivi di una meningite cronica. Il sospetto di criptococcosi è rafforzato da una storia di cefalea e sintomi neurologici in un paziente che presenti una malattia o

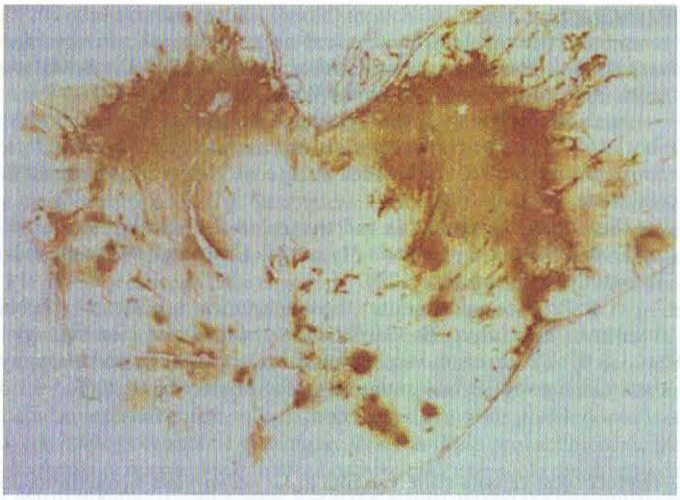


FIGURA 195-1 Antigene criptococcico in tessuto cerebrale umano, evidenziato con una metodica immunoistochimica. Le aree marroni mostrano depositi di polisaccaride nel cervello di un paziente deceduto per meningite da criptococco. (*Da:* SC Lee et al: *Hum Pathol* 27:839,1996; riproduzione autorizzata.)

condizione sottostante associata a una maggiore incidenza di criptococcosi, quale infezione da HIV in stadio avanzato o trapianto di organi solidi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della criptococcosi dipendono dal sito in cui avviene l'infezione fungina. L'infezione da *C. neoformans* può interessare qualsiasi organo o tessuto, ma la maggior parte dei casi che giungono all'attenzione clinica interessa il SNC e/o i polmoni. Il coinvolgimento del SNC si manifesta generalmente con segni e sintomi di meningite cronica, quali cefalea, febbre, letargia, deficit del sensorio, deficit di memoria, paresi dei nervi cranici, deficit di vista e meningismo. La meningite da criptococco si differenzia dalla meningite batterica per il fatto che generalmente i pazienti affetti da criptococcosi riferiscono sintomi della durata di alcune settimane. Inoltre, le classiche caratteristiche dell'irritazione meningea, quali il meningismo, possono essere assenti in corso di criptococcosi. Alcuni casi si possono presentare come demenze acute. La criptococcosi meningea può determinare una drammatica perdita della vista.

La criptococcosi polmonare si presenta generalmente con tosse, aumentata produzione di espettorato e dolore toracico. I pazienti che presentano l'infezione da *C. gattii* possono manifestare masse granulomatose polmonari note come criptococcomi. In una minoranza dei casi è presente febbre. Come la malattia del SNC, la criptococcosi polmonare può avere un decorso paucisintomatico e probabilmente un elevato numero di casi non giunge all'attenzione clinica. Infatti, molti casi vengono individuati incidentalmente tramite radiografie polmonari eseguite per altri motivi. La criptococcosi polmonare è spesso associata a precedenti patologie, quali neoplasie, diabete e tubercolosi.

Lesioni cutanee sono frequenti nei pazienti con criptococcosi disseminata e si presentano in forme molto variabili, come papule, placche, porpora, vescicole, lesioni similtumorali e rash. Lo spettro della criptococcosi nei pazienti HIV positivi è così ampio ed è andato incontro a modificazioni così profonde con l'avvento della terapia antiretrovirale, che non è più appropriato distinguere tra criptococcosi in pazienti HIV positivi e HIV negativi. Nei pazienti affetti da AIDS e nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi, le lesioni cutanee legate alla criptococcosi spesso simulano le lesioni da mollusco contagioso (Fig. 195-2; Cap. 182).

DIAGNOSI

La diagnosi di criptococcosi richiede la dimostrazione della presenza di *C. neoformans* in tessuti normalmente sterili. La visualizzazione della capsula delle cellule fungine nel liquor colorato con inchiostro di China è una tecnica diagnostica rapida e utile. Le cellule di *C. neoformans* colorate con inchiostro di China hanno un aspetto caratteristico poiché le capsule impediscono la penetrazione delle particelle di inchiostro. Tuttavia, questa tecnica può determinare false negatività in pazienti con un numero ridotto di funghi. L'esame deve essere eseguito da personale esperto, dal momento che leucociti e adipociti possono essere confusi con i criptococchi. Le colture allestite a partire da liquor o da sangue positive per criptococco

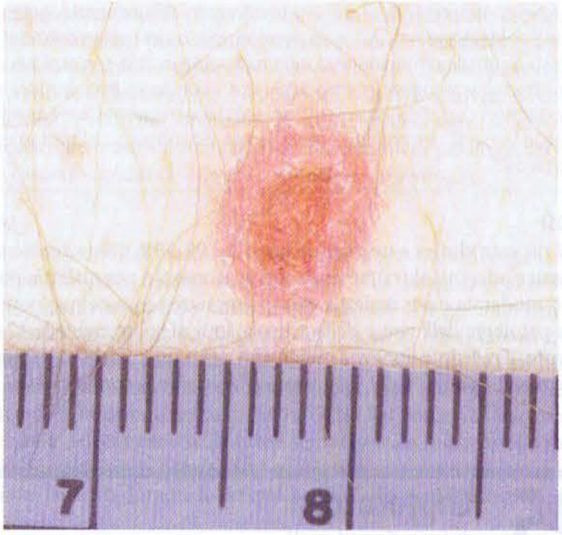


FIGURA 195-2 Infezione fungina disseminata. Un paziente sottoposto a trapianto ha sviluppato sei lesioni cutanee simili a quelle mostrate in figura. L'esame bioptico e la ricerca degli antigeni solubili nel siero hanno dimostrato la presenza di *Cryptococcus*. Caratteristica rilevante della lesione è una papula carnosa di aspetto benigno con ombelicatura centrale, che ricorda il mollusco contagioso. (*Per gentile concessione del dottor Lindsey Baden.*)

sono diagnostiche di criptococcosi. Nella meningite da criptococco, l'esame del liquor rivela in genere una meningite cronica con una pleioicitosi mononucleata e un'incrementata concentrazione di proteine. Un test particolarmente utile è la ricerca dell'antigene criptococcico (CRAg) nel liquor e nel sangue. La metodica è basata sulla ricerca tramite metodo sierologico del polisaccaride criptococcico ed è sia specifica sia sensibile. Un test antigenico per criptococco positivo fornisce una forte indicazione diagnostica; tuttavia, dal momento che il risultato è spesso negativo nella criptococcosi polmonare, tale test è meno utile nella diagnosi di tale forma di criptococcosi.

T CRIPTOCOCCOSI

Sia il sito d'infezione sia lo stato immunitario dell'ospite devono essere tenuti in considerazione nella scelta della terapia per la criptococcosi. La malattia ha due principali manifestazioni cliniche: 1) criptococcosi polmonare, senza evidenza di disseminazione extrapolmonare e 2) criptococcosi extrapolmonare (sistemica), in presenza o meno di meningoencefalite. La criptococcosi polmonare in un ospite immunocompetente si risolve a volte senza terapia. Tuttavia, data la propensione del criptococco alla disseminazione a partire dal polmone, l'impossibilità di ottenere una valutazione precisa dello stato immunitario del paziente e la disponibilità di una terapia scarsamente tossica (fluconazolo), la raccomandazione attuale è quella di trattare la criptococcosi polmonare nel soggetto immunocompetente con fluconazolo (200-400 mg/die per 3-6 mesi). La criptococcosi extrapolmonare senza interessamento del SNC può essere trattata, nel paziente immunocompetente, allo stesso modo, anche se può essere necessario, nei casi più gravi, l'utilizzo di amfotericina B (0,5-1 mg/kg/die per 4-6 settimane). In generale, la criptococcosi extrapolmonare senza interessamento polmonare richiede una terapia meno intensiva, dal momento che la morbilità e la mortalità sono associate all'interessamento meningeo. Quindi, la decisione di classificare una criptococcosi come "extrapolmonare senza coinvolgimento del SNC" deve essere presa soltanto dopo un'attenta analisi del liquor. La maggior parte degli esperti raccomanda, per il trattamento della criptococcosi con coinvolgimento del SNC in pazienti non affetti da AIDS e senza cause note di immunodepressione, l'utilizzo di amfotericina B (0,5-1 mg/kg/die) in una prima fase di induzione, seguita da una fase più prolungata di consolidamento con fluconazolo (400 mg/die). Per la meningoencefalite da criptococco in pazienti immunocompetenti, il regime raccomandato comprende amfotericina B (0,5-1 mg/kg/die) più flucitosina (100 mg/kg/die) per 2 settimane e successivamente fluconazolo (400 mg/die) per almeno 10 settimane. I pazienti immunocompromessi vengono trattati seguendo lo stesso schema, eccetto per il fatto che il regime di consolidamento viene prolungato per prevenire le recidive.

La criptococcosi nei pazienti HIV positivi richiede sempre una terapia più aggressiva ed è considerata inguaribile fino a che non avviene un recupero della funzione immunitaria. Di conseguenza, la terapia per la criptococcosi nel contesto dell'AIDS è costituita da due fasi: una terapia di induzione (che ha la funzione di ridurre la quantità di funghi e risolvere i sintomi) e una terapia di man-

tenimento (che deve essere prolungata per tutta la vita, per evitare una ricaduta clinica sintomatica). La criptococcosi polmonare e quella extrapolmonare senza coinvolgimento del SNC possono essere trattate con fluconazolo (200-400 mg/die). Nei pazienti con malattia estesa, la flucitosina (100 mg/die) può essere aggiunta al fluconazolo per le prime 10 settimane di terapia. Per i soggetti HIV-positivi con coinvolgimento del SNC, è raccomandata una terapia di induzione con amfotericina B. Un regime accettabile è costituito da amfotericina B (0,7-1 mg/kg/die) più flucitosina (100 mg/die) per due settimane, seguito da fluconazolo (400 mg/die) per almeno 10 settimane e successivamente una terapia di mantenimento con fluconazolo (200 mg/die) per tutta la vita. Un regime alternativo è costituito da fluconazolo (400-800 mg/die) e flucitosina (100-150 mg/die) per 6-10 settimane e successivamente fluconazolo (200 mg/die) come terapia di mantenimento. Le formulazioni lipidiche di amfotericina B possono essere sostituite dall'amfotericina B desossicolato nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Né la caspofungina né la micofungina sono efficaci nei confronti di *C. neoformans* e non rivestono alcun ruolo nel trattamento della criptococcosi. La meningoencefalite da criptococco è spesso associata a un incremento della pressione endocranica, che danneggia l'encefalo e i nervi cranici. Una gestione appropriata della criptococcosi richiede una valutazione attenta del trattamento dell'ipertensione endocranica, compresa la riduzione della pressione tramite ripetute punture lombari terapeutiche e posizionamento di shunt.

Nei pazienti HIV positivi trattati in precedenza per la criptococcosi e che assumono fluconazolo come profilassi, è possibile interrompere tale profilassi se la terapia antiretrovirale determina un miglioramento delle condizioni del sistema immunitario. Tuttavia, alcuni pazienti che assumono la terapia di mantenimento e che hanno una storia di criptococcosi trattata con successo possono sviluppare una "sindrome da immunoricostituzione" nel momento in cui la terapia antiretrovirale determina un miglioramento della funzione immunitaria.

PROGNOSI E COMPLICANZE

Anche con la terapia antifungina disponibile la criptococcosi è associata a elevati tassi di morbilità e morte. Per la maggior parte dei pazienti con criptococcosi, il fattore prognostico più importante è rappresentato dall'entità e dalla durata del deficit immunitario sottostante che predispone alla patologia. Quindi, la criptococcosi è spesso curabile con la terapia antifungina nei soggetti che non presentano cause di immunodepressione, ma nei pazienti con severa immunodepressione (per es., AIDS) il meglio che si può sperare è l'induzione della remissione e il suo mantenimento per tutta la vita. Prima dell'avvento della terapia antiretrovirale, la media sopravvivenza globale nei pazienti affetti da AIDS e criptococcosi era inferiore a un anno. La criptococcosi in pazienti con malattie neoplastiche sottostanti ha una prognosi particolarmente negativa. Per la criptococcosi con interessamento del SNC, marcatori prognostici negativi sono positività dell'esame diretto del liquor con inchiostro di China (evidenza di un elevato numero di funghi), elevata pressione liquorale, bassi livelli di glucosio, ridotta cellularità del liquor (<2/μl), reperto di cellule fungine da siti extraneurali, assenza di anticorpi nei confronti di *C. neoformans*, un titolo di antigene solubile su liquor o sangue ≥1:32 e concomitante terapia steroidea o neoplasia ematologica. La risposta al trattamento non garantisce la guarigione, dal momento che ricadute di criptococcosi sono frequenti anche in pazienti con una funzione immunitaria relativamente conservata. Le complicanze della criptococcosi del SNC includono deficit dei nervi cranici, perdita del visus e peggioramento cognitivo.

PREVENZIONE

Non esiste un vaccino per la criptococcosi. Nei pazienti ad alto rischio (per es., quelli con infezione da HIV in stadio avanzato e conta di linfociti T CD4+ <200/μl), la profilassi primaria con fluconazolo (200 mg/die) è efficace nel ridurre la prevalenza della malattia. Dal momento che la terapia antiretrovirale determina un incremento del numero dei linfociti T CD4+, essa costituisce una forma immunologica di profilassi. Sono stati tuttavia riportati casi di criptococcosi nel contesto dell'immunoricostituzione in pazienti con infezione da HIV e nei trapiantati d'organo.

BIBLIOGRAFIA

ABERT J et al: A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. J Infect Dis 185:1179, 2002

CHAYAKULKEEREE M, PERFECT JP: Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 20:507, 2006

LILIANG P et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. Clin Infect Dis 34:E64, 2002

LORTHOLARY O et al: Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. AIDS 19:1043, 2005

MASUR H et al: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Ann Intern Med 137:435, 2002

SAAG MS et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 30:710, 2000

196 Candidosi

John E. Edwards, Jr.

Il genere *Candida* comprende oltre 150 specie, di cui poche sono dannose per l'uomo. Con rare eccezioni, le specie patogene per l'uomo sono: *C. albicans, C. guilliermondii, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. kefyr, C. lusitaniae, C. dubliniensis* e *C. glabrata*. Questi funghi, che sono ubiquitari in natura, si trovano sugli oggetti inanimati, negli alimenti, sugli animali e sono normali commensali umani. Colonizzano l'apparato gastrointestinale (compresi bocca e orofaringe), le vie genitali femminili, la pelle. Sebbene fin dall'antichità siano stati descritti casi di candidosi in pazienti debilitati, l'avvento delle specie di *Candida* come comuni patogeni umani è da attribuire all'introduzione di nuove strategie terapeutiche che sopprimono i normali meccanismi di difesa dell'ospite. Di queste, la più importante è l'uso degli antibiotici che alterano la normale flora microbica umana e permettono alle specie non batteriche di diventare predominanti tra quelle della flora commensale. Con l'introduzione dei farmaci antifungini, le specie di *Candida* causa di infezione sono passate da una quasi esclusiva dominanza di *C. albicans* a un più frequente coinvolgimento di *C. glabrata* e delle altre specie summenzionate. Alle specie non-*albicans* è oggi imputabile circa la metà di tutti i casi di candidemia e di candidosi a disseminazione ematogena. La consapevolezza di questo cambiamento è clinicamente importante, dal momento che le diverse specie hanno diversa suscettibilità ai più recenti farmaci antifungini. Nei Paesi industrializzati, dove sono diffuse le terapie mediche, le specie di *Candida* sono oggi tra gli agenti patogeni nosocomiali più frequenti. Negli Stati Uniti, esse occupano il quarto posto tra i ceppi che vengono più frequentemente isolati dal sangue dei pazienti ospedalizzati.

Candida è un fungo piccolo, a doppia parete, ovoidale, che misura 4-6 μm di diametro e si riproduce per gemmazione. Gli organismi di questo genere si trovano nei tessuti in tre forme: blastospore, pseudoife e ife. *Candida* cresce velocemente nei terreni comuni; la centrifugazione per lisi facilita il suo ritrovamento nel sangue. Le diverse specie sono identificate con test biochimici (oggi automatizzati) o su speciali terreni agar.

PATOGENESI

Nelle forme più gravi di infezione da *Candida*, il microrganismo si dissemina per via ematogena e forma microascessi e piccoli macroascessi nei principali organi. Anche se non si conosce l'esatto meccanismo, *Candida* probabilmente entra nel circolo sanguigno dalle superfici mucose dopo che, a seguito della distruzione delle specie batteriche a opera degli antibiotici, si è moltiplicata fino a raggiungere un numero considerevole di elementi; oppure, in alcune occasioni, il fungo può penetrare dalla cute. Il passaggio dallo stadio di blastospore agli stadi di pseudoife e ife è considerato concomitante alla penetrazione del microrganismo nei tessuti. Comunque, *C. glabrata* può provocare infezioni estese anche senza la trasformazione in pseudoife o ife. Numerosi casi riportati di candidosi disseminata per via ematogena presentavano i seguenti fattori o condizioni predisponenti: antibiotici, cateteri intravascolari, soluzioni per l'alimentazione ipercalorica, cateteri urinari, glucocorticoidi per via parenterale, ventilazione polmonare, neutropenia, chirurgia toracica e addominale, chemioterapia citotossica, terapia immunosoppressiva usata nei trapianti d'organo. Sono anche a rischio i pazienti con ustioni di grado elevato, neonati nati con basso peso alla nascita e tossicodipendenti per via endovenosa. I pazienti HIV-positivi con bassa conta dei linfociti T CD4+ e i pazienti diabetici sono suscettibili alle infezioni mucocutanee, che possono eventualmente trasformarsi in forme disseminate quando insorgono altri fattori predisponenti. Le donne in terapia antibiotica possono sviluppare candidosi vaginale.

L'immunità innata è il principale meccanismo di difesa contro la disseminazione ematica di *Candida*, e i neutrofili sono la componente più importante di questa difesa. Anche se molti soggetti immunocompetenti hanno anticorpi verso *Candida*, il loro ruolo nella difesa contro questo microrganismo non è chiaro.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Candidosi mucocutanea Il *mughetto* è caratterizzato da chiazze bianche, aderenti, indolenti, distinte o confluenti, localizzate nella bocca, sulla lingua o in esofago, talvolta con fissurazioni agli angoli della bocca. Questa forma di *Candida* può anche comparire nei punti di contatto con le protesi dentarie. I microrganismi possono essere identificati colorando con il metodo di Gram il materiale raschiato dalle lesioni. La comparsa di mughetto in una persona giovane, altrimenti sana, deve suggerire l'esecuzione del test per l'HIV. Più frequentemente il mughetto si osserva come manifestazione aspecifica di gravi malattie debilitanti. La candidosi vulvovaginale è accompagnata da prurito, dolore e secrezioni vaginali, di solito fluide, ma che nei casi gravi contengono "grumi" biancastri.

Altre infezioni cutanee da *Candida* comprendono la paronichia, un rigonfiamento doloroso nel punto di passaggio dall'unghia alla pelle; l'onicomicosi, un'infezione fungina dell'unghia raramente causata da questo genere; l'intertrigine, un'irritazione eritematosa con arrossamento e pustole alle pliche cutanee; la balanite, un'infezione eritematopustolosa del glande del pene; l'erosione interdigitale blastomicetica, un'infezione tra le dita delle mani o dei piedi; la follicolite, con pustole che si sviluppano più frequentemente nella zona della barba; la candidosi perianale, un'infezione pruriginosa, eritematosa, pustolosa che circonda l'ano; e il rash da pannolino, una comune infezione perineale eritemato-pustolosa nei bambini. La candidosi cutanea generalizzata e disseminata, un'altra forma di infezione che compare soprattutto nei bambini, è caratterizzata da eruzioni diffuse sul tronco, sul torace e agli arti. Le lesioni macronodulari diagnostiche di candidosi disseminata per via ematogena (Fig. 196-1) indicano un'alta probabilità di disseminazione a più organi, così come alla cute. Le lesioni si osservano soprattutto nei pazienti immunocompromessi trattati con farmaci citotossici, ma possono svilupparsi anche in pazienti senza neutropenia.

La *candidosi cronica mucocutanea* è un'infezione eterogenea dei capelli, delle unghie, della cute e delle membrane mucose che persiste nonostante terapie intermittenti. L'esordio della malattia si ha di solito nell'infanzia o entro le prime due decadi di vita, ma in rari casi può comparire anche negli anni successivi. Può essere lieve e limitata a un'area specifica della cute o delle unghie, o può essere caratterizzata da una forma severa, deturpante (granuloma da *Candida*) caratterizzata da formazioni esofitiche che crescono sulla cute. Questa condizione è associata di solito a specifiche disfunzioni immunologiche, e quella più frequentemente osservata è l'incapacità dei linfociti T di proliferare o di produrre citochine in risposta alla stimolazione antigenica da *Candida* in vitro. Circa la metà dei pazienti presenta anomalie endocrine associate, che nel complesso costituiscono la sindrome da poliendocrinopatia autoimmune e distrofia ectodermica da *Candida* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, APECED). Questa sindrome è dovuta a mutazioni del gene regolatore autoimmune (*AIRE*) ed è più frequente tra i Finlandesi, gli ebrei iraniani, gli abitanti della Sardegna e del nord Italia e gli Svedesi. Le condizioni che di solito compaiono dopo l'esordio della malattia includono: ipoparatiroidismo, insufficienza surrenalica, tiroidite autoimmune, morbo di Graves, epatite cronica attiva, alopecia, anemia perniciosa a esordio giovanile, malassorbimento e ipogonadismo primario. Inoltre possono comparire displasia dello smalto dei denti, vitiligine, distrofia di un'unghia già butterata e calcificazioni della membrana del timpano. I pazienti con candidosi cronica mucocutanea raramente sviluppano candidosi disseminata per via ematogena, forse perché rimane intatta la funzione dei neutrofili.

Candidosi invasiva profonda Le infezioni da *Candida* con invasione profonda possono essere dovute o meno alla disseminazione per via ematogena. Le infezioni profonde dell'esofago possono derivare dalla penetrazione dei microrganismi attraverso erosioni superficiali esofagee; le infezioni di un'articolazione o di una ferita profonda possono essere legate alla diffusione del fungo presente sulla cute contigua; le infezioni renali possono essere dovute alla risalita di *Candida* nel tratto urinario con partenza dal catetere; l'infezione degli organi intraaddominali e del peritoneo può conseguire alla perforazione del tratto gastrointestinale; e l'infezione della colecisti può essere connessa alla migrazione retrograda dei microrganismi dal tratto gastrointestinale lungo il sistema di drenaggio biliare.

Comunque, molto più comunemente, la candidosi invasiva profonda è il risultato della disseminazione di *Candida* per via ematogena a vari organi come complicanza della candidemia. Una volta che il microrganismo ha ottenuto l'accesso al sistema intravascolare (dal tratto gastrointestinale o meno frequentemente dalla cute attraverso il punto di entrata di un catetere intravascolare), può diffondere per via ematogena a vari organi profondi. Il cervello, la retina (Fig. 196-2), il cuore e i reni sono i più frequentemente coinvolti, mentre il fegato e la milza vengono infettati meno (lo sono, soprattutto, nei pazienti neutropenici). Di fatto, praticamente ogni organo può essere interessato, incluse le ghiandole endocrine, il pancreas, le valvole cardiache (naturali o protesiche), i muscoli scheletrici, le articolazioni (naturali o protesiche), le ossa e le meningi. I microrganismi di *Candida* possono anche diffondere per via ematogena alla cute e provocare le classiche lesioni macronodulari (Fig. 196-1). Spesso, vi è anche un coinvolgimento muscolare doloroso sotto l'area di cute interessata. Il coinvolgimento retinico e cutaneo è significativo, dal momento che in entrambi i casi è associato con elevata probabilità alla presenza di formazioni ascessuali in più organi profondi, come risultato della disseminazione ematogena. L'interessamento oculare (Fig. 196-2) può richiedere una terapia specifica, come una parziale vitrectomia per prevenire la cecità permanente. Una visita oculistica è indicata in tutti i pazienti con candidemia, anche in assenza di manifestazioni oculari.

FIGURA 196-1 Lesioni cutanee macronodulari associate a candidosi a disseminazione ematogena. I microrganismi di *Candida* di solito, ma non sempre, sono visibili all'esame istopatologico. I microrganismi di *Candida* crescono quando una parte del campione bioptico viene coltivato. Perciò, per il riconoscimento ottimale, devono essere eseguiti sia l'esame istopatologico che quello colturale. (Foto gentilmente concessa dai Dr. Noah Craft e Victor Newcomber.)

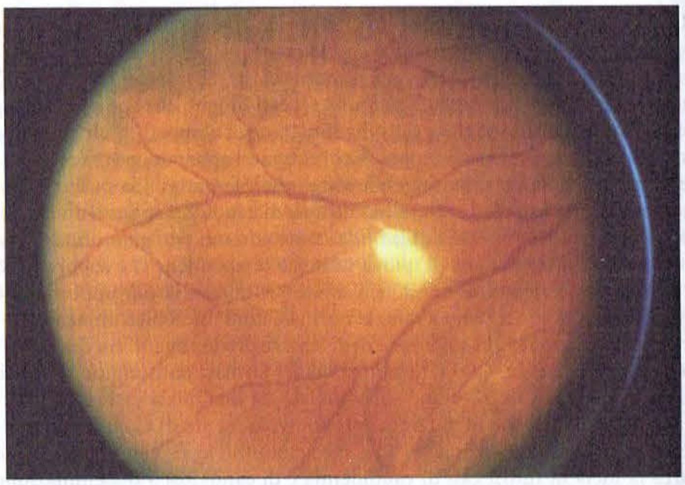


FIGURA 196-2 Endoftalmite ematogena da *Candida*. Una classica lesione biancastra si proietta dalla corioretina al vitreo causando un alone circostante. Questa lesione è formata soprattutto da cellule infiammatorie piuttosto che dai microrganismi. Lesioni di questo tipo progrediscono fino a causare estese infiammazioni del vitreo e possibile perdita dell'occhio. Una vitrectomia parziale, associata a una terapia antifungina endovenosa e, quando possibile, intravitreale, è utile per il controllo delle lesioni. (Foto gentilmente concessa dal Dr. Gary Holland.)

TABELLA 196-1 TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI MUCOCUTANEE DA *CANDIDA*

Infezione	Trattamento di scelta	Alternative
Cutanea	Azolo topico	Nistatina topica
Vulvovaginale	Fluconazolo per os (150 mg) o azolo in crema o in supposte	Nistatina in supposte
Mughetto	Clotrimazolo in compresse	Nistatina
Esofagea	Fluconazolo in pastiglie (100-200 mg/die) o itraconazolo in sciroppo	Caspofungina, micafungina, o amfotericina B

DIAGNOSI

La diagnosi di infezione da *Candida* è data dalla visualizzazione delle ife e delle pseudoife con l'esame a fresco (soluzione salina o al 10% di KOH), con la colorazione di Gram sui tessuti, con l'acido periodico di Schiff o con la metenamina d'argento nel caso di infiammazione. L'assenza dei microrganismi in preparati colorati con ematossilina-eosina non esclude con certezza la diagnosi di *Candida*. La sfida più importante è comunque capire quali pazienti con *Candida* hanno una candidosi disseminata per via ematogena. Per esempio, l'isolamento di *Candida* dallo sputo, dalle urine o da cateteri peritoneali può indicare semplici colonizzazioni piuttosto che infezioni a localizzazione profonda, ed emocolture positive per *Candida* in pazienti che hanno cateteri intravascolari possono significare una disseminazione nel sangue senza conseguenze o una crescita del microrganismo sul catetere. Nonostante la continua ricerca di sistemi di rilevazione degli antigeni e degli anticorpi, a oggi non esiste un test diagnostico disponibile su larga scala e validato per distinguere pazienti con disseminazione ematogena innocua da quelli in cui le emocolture positive rappresentano una disseminazione a più organi. Molti studi stanno valutando l'utilità del test al β-glucano. Comunque, la presenza di lesioni oculari o macronoduli cutanei è altamente suggestiva di infezione diffusa a più organi profondi.

T INFEZIONI DA *CANDIDA*

INFEZIONE MUCOCUTANEA DA *CANDIDA* Il trattamento della candidosi mucocutanea è riassunto nella **tabella 196-1**.

CANDIDEMIA E SOSPETTA DISSEMINAZIONE EMATOGENA DI *CANDIDA* Tutti i pazienti con candidemia sono oggi trattati con un farmaco antifungino sistemico. Una consistente percentuale di pazienti, inclusi molti di quelli che presentano una candidemia associata alla presenza di un catetere intravascolare, hanno probabilmente una candidemia "benigna" piuttosto che una diffusione agli organi profondi. Comunque, poiché non esiste un modo affidabile per distinguere la candidemia benigna dall'infezione d'organo profonda, e poiché sono disponibili farmaci antifungini meno tossici dell'amfotericina B, l'approccio standard è attualmente quello di trattare tutti i pazienti con candidemia, anche se non vi è nessuna evidenza clinica di coinvolgimento degli organi profondi. Inoltre, se è implicato un catetere intravascolare, è consigliabile rimuoverlo o sostituirlo ogni volta che sia possibile.

I farmaci utilizzati per la terapia della candidemia e nel sospetto di candidosi disseminata sono elencati nella **tabella 196-2**. Sono impiegate le diverse formulazioni lipidiche dell'amfotericina B, tre echinocandine e i derivati azolici come il fluconazolo e il voriconazolo; nessun farmaco di una data classe è nettamente superiore agli altri. Molti ospedali scelgono un farmaco di una data classe in base alla loro specifica epidemiologia microbica, a strategie per minimizzare la tossicità e a considerazioni di tipo economico. Anche se è possibile lo sviluppo di resistenza agli azoli, il fluconazolo è considerato il famaco di scelta per il trattamento della candidemia e nel sospetto di candidosi disseminata nei pazienti non neutropenici e in quelli emodinamicamente stabili. Il trattamento iniziale nel contesto di una possibile resistenza agli azoli dipende, come precedentemente detto, dall'epidemiologia del singolo ospedale. Per esempio, alcuni ospedali riscontrano un alto rischio di ritrovamento di *C. glabrata*, al contrario di altri. Per i pazienti emodinamicamente instabili o neutropenici, è auspicabile una terapia iniziale con un farmaco ad ampio spettro d'azione. Molecole di questo tipo includono i farmaci polienici, le echinocandine o gli azoli di ultima generazione come il voriconazolo. Una volta ottenuta la risposta clinica e identificato il patogeno specifico, il trattamento può essere cambiato secondo i risultati ottenuti. A oggi, la maggior parte dei ceppi isolati di *C. albicans* sono sensibili al fluconazolo. I ceppi di *C. glabrata* e *C. krusei* sono meno sensibili al fluconazolo e più ai polienici e alle echinocandine. *C. parapsilosis* è meno sensibile alle echinocandine in vitro, anche se non si conosce il significato clinico di questo dato.

TABELLA 196-2 FARMACI DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI DISSEMINATA

Farmaco	Via di somministrazione	Commento
Amfotericina B desossicolato	Solo e.v.	Sostituita dalle formulazioni lipidiche
Formulazioni lipidiche di amfotericina B		Non approvate dall'FDA come terapia di prima linea, ma usate di solito poiché meno tossiche dell'amfotericina B desossicolato; ABCD associata a frequenti reazioni d'infusione
Liposomiale (AmBisome, Abelcet)	Solo e.v.	
Complesso lipidico (ABLC)	Solo e.v.	
Dispersione colloidale (ABCD)	Solo e.v.	
Azoli		
Fluconazolo	e.v. e orale	Il più frequentemente usato
Voriconazolo	e.v. e orale	Molteplici interazioni con i farmaci
Echinocandine		Ampio spettro contro le specie di *Candida*
Caspofungina	Solo e.v.	Approvata per la candidosi disseminata
Anidulafungina	Solo e.v.	Approvata per la candidosi disseminata
Micafungina	Solo e.v.	In corso di valutazione per la candidosi disseminata

Nota: Anche se il ketoconazolo è approvato per il trattamento della candidosi disseminata, è stato sostituito dai nuovi farmaci elencati in questa tabella.
Abbreviazioni: e.v., per via endovenosa; FDA, Food and Drug Association.

Sono comunque possibili alcune generalizzazioni circa il trattamento di infezioni specifiche da *Candida*. L'isolamento di *Candida* dallo sputo non è quasi mai indicativo di candidosi polmonare profonda e da solo non consiglia un trattamento antifungino. Similmente, *Candida* nelle urine di un paziente con un catetere vescicale può rappresentare semplicemente una contaminazione piuttosto che un'infezione della vescica o dei reni; e comunque la tendenza a un trattamento sistemico è inferiore nei pazienti severamente malati di questa categoria, dal momento che non è possibile distinguere la colonizzazione dall'infezione delle alte o delle basse vie urinarie. Se l'isolato è *Candida albicans*, molti medici usano il fluconazolo orale piuttosto che un lavaggio vescicale con amfotericina, come veniva fatto più frequentemente in passato. Il significato del ritrovamento di *Candida* dai drenaggi addominali nei pazienti operati è incerto, ma di nuovo la tendenza al trattamento è bassa perché la maggior parte dei pazienti affetti è stata esposta a fattori predisponenti alla candidosi disseminata.

La rimozione della valvola infetta e una terapia antifungina a lungo termine sono il trattamento appropriato per l'endocardite da *Candida*. Anche se non sono disponibili studi conclusivi, i pazienti di solito sono trattati per settimane con un farmaco antifungino sistemico, quindi con una terapia soppressiva cronica per mesi o anni (e talvolta per tutta la vita) con un derivato azolico orale.

L'endoftalmite ematogena da *Candida* è un problema specialistico che richiede una visita oftalmologica. Nelle lesioni che si espandono o che minacciano di interessare la macula, un poliene per via endovenosa combinato con flucitosina è il trattamento di scelta. Comunque, man mano che sono disponibili nuovi dati sugli azoli e sulle echinocandine, emergono nuove strategie terapeutiche. Della massima importanza è la decisione di praticare una parziale vitrectomia. Questa procedura debella l'infezione e può preservare la vista, che altrimenti può essere persa in seguito a una cicatrice del vitreo. Tutti i pazienti con candidemia dovrebbero eseguire un controllo oculistico a causa della relativamente alta frequenza di questa complicanza oculare. Tale visita non solo può individuare precocemente una lesione nel corso del suo sviluppo, ma il riscontro di una lesione significa una probabilità di circa il 90% di ascessi in un organo profondo e può portare a un prolungamento della terapia per candidemia oltre le 2 settimane raccomandate dopo l'ultima emocoltura positiva.

Anche se sono pochi i dati per raggiungere un accordo univoco, il trattamento raccomandato per la meningite da *Candida* è un poliene unito a flucitosina. Il trattamento efficace di materiale protesico infetto da *Candida* (per es., una protesi artificiale) richiede quasi sempre la rimozione del materiale seguita dalla somministrazione a lungo termine di un farmaco antifungino scelto sulla base della suscettibilità del ceppo isolato e delle modalità di somministrazione.

PROFILASSI

L'uso di farmaci antifungini per prevenire le infezioni da *Candida* è controverso, ma sono emersi alcuni principi generali. La maggior parte dei centri somministra una profilassi con fluconazolo (400 mg/die) a chi riceve un trapianto allogenico di cellule staminali. Una profilassi con fluconazolo è somministrata, in molti ospedali, anche ai pazienti ad alto rischio che ricevono un trapianto di fegato. L'uso della profilassi per i pazienti neutropenici varia considerevolmente da centro a centro; la maggior parte dei centri che opta per la profilassi in questi pazienti usa o il fluconazolo, o una bassa do-

se per via endovenosa di un poliene equiparabile, o l'amfotericina B desossicolato o una formulazione lipidica di questo farmaco. Alcuni centri hanno utilizzato l'itraconazolo in sciroppo.

La profilassi viene talvolta data ai pazienti chirurgici ad alto rischio. L'uso esteso della profilassi in chirurgia generale o nelle unità di terapia intensiva non è – e non dovrebbe essere – una pratica diffusa per tre specifiche ragioni: 1) l'incidenza relativamente bassa di candidosi disseminata; 2) il cattivo rapporto costo-beneficio; 3) l'aumento della farmaco-resistenza associata a una profilassi su larga scala.

La profilassi per la candidosi orofaringea o esofagea nei pazienti HIV-positivi non è raccomandata a meno che non si verifichino frequenti recidive.

BIBLIOGRAFIA

Edwards JE Jr: Candidiasis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2938–2973

Kauffman CA: Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 9:1, 2006

Maschmeyer G: The changing epidemiology of invasive fungal infections: New threats. Int J Antimicrob Agents 27(Suppl 1):3, 2006

Ostrosky-Zeichner L et al: Multicenter clinical evaluation of the (1⊠3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis 41:654, 2005

Pappas PG et al: Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 38:161, 2004

Ruhnke M: Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida-albicans* yeasts. Curr Drug Targets 7:495, 2006

Sobel JD: Current trends and challenges in candidiasis. Oncology (Williston Park) 18(Suppl 13):7, 2004

Spellberg BJ et al: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis 42:244, 2006

Tortorano AM et al: Candidaemia in Europe: Epidemiology and resistance. Int J Antimicrob Agents 27:359, 2006

197 Aspergillosi

David W. Denning

Aspergillosi è il termine comune utilizzato per descrivere tutte le malattie causate dalle circa 35 specie patogene e allergeniche di *Aspergillus*. Solo quelle specie che crescono a 37 °C possono provocare infezioni invasive, sebbene alcune specie prive di questa capacità possano causare sindromi allergiche. *A. fumigatus* è responsabile della maggior parte dei casi di aspergillosi invasiva, di quasi tutti i casi di aspergillosi cronica e di molte sindromi allergiche. *A. flavus* è più comune in alcuni ospedali e provoca una percentuale maggiore di casi di sinusite, infezione cutanea e cheratite rispetto ad *A. fumigatus*. *A. niger* può causare infezioni invasive, ma più comunemente colonizza il tratto respiratorio e provoca otiti esterne. *A. terreus* causa solo malattia invasiva, generalmente associata a prognosi infausta. *A. nidulans* occasionalmente provoca infezioni invasive, soprattutto in pazienti con malattia granulomatosa cronica.

EPIDEMIOLOGIA ED ECOLOGIA

Aspergillus ha una diffusione mondiale, crescendo più comunemente nel materiale di decomposizione vegetale (per es., nel compost) e nei letterecci. Questa muffa ialina (non pigmentata), provvista di setti e ramificata, produce un grande numero di conidi (spore) sulle ramificazioni, al di sopra della superficie di crescita miceliale. Gli aspergilli vengono riscontrati nell'aria interna ed esterna alle abitazioni, sulle superfici e nell'acqua dei bacini. Le esposizioni quotidiane variano da pochi a molti milioni di conidi; quantità elevate di conidi si trovano nei fienili e in altri ambienti molto polverosi. La quantità necessaria affinché l'inoculo sia infettante non è certa; comunque, solo esposizioni intense (per es., durante lavori di costruzione, manipolazione di corteccia ammuffita o fieno, o di compost) riescono a provocare la malattia in soggetti sani immunocompetenti. Sindromi allergiche possono venire esacerbate dalla continua esposizione antigenica derivante dalla colonizzazione dei seni e delle vie aeree o dall'onicomicosi. I filtri HEPA (*high-efficiency particulate*) sono spesso protettivi nei confronti dell'infezione; quindi bisognerebbe installarli e controllarne l'efficacia nelle sale operatorie e negli ambienti ospedalieri in cui sono ricoverati pazienti ad alto rischio.

Il periodo di incubazione dell'aspergillosi invasiva dopo l'esposizione è estremamente variabile, andando da 2 a 90 giorni in casi documentati. Così, l'acquisizione in comunità di un ceppo infettante spesso si manifesta come infezione invasiva durante l'ospedalizzazione, sebbene sia comune anche l'acquisizione nosocomiale. Le epidemie sono in genere direttamente correlate a una fonte di aria contaminata nell'ospedale.

FATTORI DI RISCHIO E PATOGENESI

I fattori di rischio primari per l'aspergillosi invasiva sono costituiti da una grave neutropenia e dall'utilizzo di glucocorticoidi; i rischi aumentano in seguito a una durata prolungata di queste condizioni. Alte dosi di glucocorticoidi aumentano il rischio sia di acquisire l'aspergillosi invasiva, sia di morire a causa dell'infezione. La disfunzione dei neutrofili e/o della fagocitosi è un altro importante fattore di rischio, come dimostrato dall'aspergillosi nella malattia granulomatosa cronica, nell'infezione da HIV avanzata e nelle recidive di leucemia. Un aumento dell'incidenza dell'aspergillosi invasiva nelle unità di terapia intensiva suggerisce che, nei pazienti immunocompetenti, la perdita temporanea delle risposte protettive a seguito dell'utilizzo di glucocorticoidi o di uno stato antinfiammatorio generale, è un fattore di rischio importante. Molti pazienti presentano segni di pregressa malattia polmonare, tipicamente una storia di polmonite o di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Sembra che l'utilizzo di glucocorticoidi non predisponga allo sviluppo di sinusiti aspergillari invasive, ma probabilmente aumenta il rischio di disseminazione dopo l'infezione polmonare.

I pazienti con aspergillosi polmonare cronica presentano un ampio spettro di malattie polmonari sottostanti, spesso tubercolosi o sarcoidosi. I pazienti sono immunocompetenti, anche se è comune un difetto genetico nella proteina legante il mannosio, così come alcuni difetti nella regolazione delle citochine, la maggior parte dei quali consiste nell'incapacità di produrre una risposta infiammatoria immune (T_H1-simile). I glucocorticoidi accelerano la progressione della malattia.

L'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) è associata ad alcuni tipi di HLA di classe II; a polimorfismi dell'interleuchina (IL) 4Ra, IL-10 e SPA2; e all'eterozigosi del gene per il regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*). Queste associazioni suggeriscono una solida base genetica per lo sviluppo di una risposta T_H2-simile e "allergica" ad *A. fumigatus*; questa risposta è inoltre verosimilmente protettiva nei confronti della malattia invasiva, dal momento che il trattamento con alte dosi di glucocorticoidi per l'esacerbazione di ABPA non porta quasi mai all'aspergillosi invasiva.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E APPROCCIO AL PAZIENTE (Tab. 197-1)

Aspergillosi polmonare invasiva Sia la frequenza della malattia invasiva, sia la velocità della sua progressione aumentano quando sia presente un alto grado di immunocompromissione (Fig. 197-1). L'aspergillosi invasiva viene arbitrariamente distinta in forme acute e subacute che hanno, rispettivamente, un decorso ≤1 mese e di 1-3 mesi. Più dell'80% dei casi di aspergillosi invasiva coinvolge i polmoni. Le manifestazioni cliniche più comuni vanno da una completa mancanza di sintomi, alla presenza di febbre, tosse (qualche volta produttiva), un lieve fastidio a livello toracico, una banale emottisi e respiro superficiale. Benché la febbre spesso risponda ai glucocorticoidi, la malattia progredisce. Essenziali per una diagnosi precoce nei pazienti a rischio sono un elevato grado di sospetto, lo screening per l'antigene circolante e la TC urgente del torace.

Sinusite invasiva I seni sono coinvolti nel 5-10% dei casi di aspergillosi invasiva, specialmente nei pazienti con leucemia e in quelli che hanno ricevuto trapianti di cellule staminali ematopoietiche. Oltre alla febbre, le manifestazioni più comuni sono il fastidio a livello del naso e della faccia, il blocco nasale e lo scolo nasale (talvolta ematico). L'esame diretto della parte interna del naso evidenzia tessuto bruno o necrotico ovunque. La TC o la RM dei seni sono essenziali per la diagnosi, ma non consentono di distinguere precocemente nel corso della malattia le sinusiti da aspergillosi invasiva da preesistenti sinusiti allergiche, batteriche o causate da altri funghi.

Aspergillosi disseminata Nella maggior parte dei pazienti gravemente immunocompromessi, l'*Aspergillus* si dissemina dai polmoni a molteplici organi, più spesso al cervello, ma anche alla cute, alla tiroide, all'osso, ai reni, al fegato, al tratto gastrointestinale, all'occhio e alle valvole cardiache. Escluse le lesioni cutanee, le manifestazioni più comuni sono costituite da un gra-

TABELLA 197-1 MANIFESTAZIONI MAGGIORI DELL'ASPERGILLOSI

	Principali manifestazioni nei tipi di malattia indicati			
Organo	**Invasiva (acuta o subacuta)**	**Cronica**	**Saprofitica**	**Allergica**
Polmone	Angioinvasione nella neutropenia, non angioinvasione, granulomatosi	Cavitazione cronica, fibrosi cronica	Aspergilloma (singolo), colonizzazione delle vie aeree	Allergia broncopolmonare, asma grave con sensibilizzazione fungina, alveolite allergica estrinseca
Seno	Invasione acuta	Invasione cronica, granulomatosi cronica	Aspergilloma mascellare	Sinusite allergica fungina, rinosinusite eosinofila fungina
Cervello	Ascesso, infarto emorragico, meningite, aneurisma micotico cerebrale	Granulomatosi, meningite	No	No
Cute	Disseminazione acuta, invasione locale (trauma, ustione, accesso endovenoso)	Otite esterna, onicomicosi	No	No
Cuore	Endocardite (valvola nativa o protesica), pericardite	No	No	No
Occhio	Cheratite, endoftalmite (postoperatoria e disseminata)	No	No	Non descritta

duale deterioramento clinico nell'arco di 1-3 giorni, con febbricola e manifestazioni di sepsi moderata, e varie alterazioni aspecifiche dei test di laboratorio. Nella maggior parte dei casi, almeno una localizzazione diventa apparente. Le emocolture non sono utili dato che sono quasi sempre negative.

Aspergillosi cerebrale La disseminazione ematogena al cervello è una complicanza devastante dell'aspergillosi invasiva. Possono svilupparsi lesioni singole o multiple. Nella malattia acuta è tipico l'infarto emorragico ed è comune l'ascesso cerebrale. Manifestazioni più rare includono meningiti, aneurismi micotici e granulomi cerebrali. Può verificarsi, inoltre, una crescita locale, che esita in un ascesso singolo. È stata occasionalmente riportata un'infezione postoperatoria a partenza dai seni cranici, esacerbata dall'utilizzo di glucocorticoidi dopo la neurochirurgia. La presentazione può essere acuta o subacuta, con cambiamenti d'umore, segni focali, infarto cerebrale e decadimento dello stato mentale. Il granuloma cerebrale può simulare un tumore primitivo o secondario. La RM è l'esame immediato più utile; la TC cerebrale senza contrasto in genere non è specifica, ma il mezzo di contrasto è spesso controindicato nei pazienti affetti a causa dell'insufficienza renale.

Endocardite La maggior parte dei casi di endocardite da *Aspergillus* è data dall'infezione di protesi valvolari, dovuta alla contaminazione durante l'intervento. È riportato il coinvolgimento di valvole native, in particolare come manifestazione di infezione disseminata e in soggetti che utilizzano droghe illecite per via endovenosa. L'endocardite con colture negative e grandi vegetazioni è la presentazione più comune, ma l'embolectomia rivela la diagnosi in pochi casi.

Aspergillosi cutanea La disseminazione di *Aspergillus* occasionalmente produce manifestazioni cutanee, consistenti in genere in un'area eritematosa o purpurica insensibile che progredisce verso un'escara necrotica. L'invasione diretta della cute si manifesta in pazienti neutropenici a livello dell'inserzione del catetere endovenoso e nei pazienti ustionati. Un'aspergillosi locale della cute e del tessuto sottostante rapidamente progressiva può svilupparsi in seguito a traumi, e le ferite possono infettarsi con *Aspergillus* dopo l'intervento chirurgico.

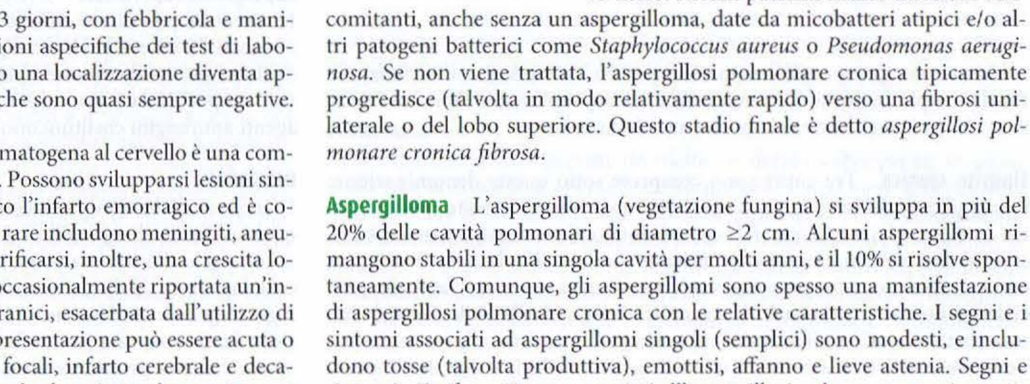


FIGURA 197-1 Aspergillosi invasiva. Condizioni che comportano elevato rischio di acquisizione e di progressione relativamente rapida della malattia. BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CMV, citomegalovirus; GVHD, *graft-vs-host disease*.

Aspergillosi polmonare cronica Il segno distintivo dell'aspergillosi polmonare cronica cavitaria (detta anche aspergillosi semi-invasiva, aspergillosi cronica necrotizzante o aspergilloma complesso) (Fig. 197-2) è caratterizzato da una o più cavità polmonari che si espandono in un periodo di mesi o anni, in associazione a sintomi polmonari e manifestazioni sistemiche come astenia e perdita di peso. (L'aspergillosi polmonare che si sviluppa in meno di 3 mesi viene classificata più correttamente come aspergillosi invasiva subacuta.) Spesso all'inizio scambiati per tubercolosi, quasi tutti i casi si sviluppano in pazienti con pregresse malattie polmonari (per es., tubercolosi, infezioni da micobatteri atipici, sarcoidosi, spondilite anchilosante, malattia polmonare reumatica, pneumotorace, bolle) o sottoposti a interventi chirurgici polmonari. L'esordio è insidioso e le manifestazioni sistemiche sono talvolta più rilevanti dei sintomi polmonari. Le cavità possono presentare livelli di liquido o un aspergilloma ben formato, ma sono tipici gli infiltrati pericavitari e le cavità multiple, con o senza ispessimento pleurico. Gli anticorpi contro *Aspergillus* sono quasi sempre rilevabili nel sangue, in genere come anticorpi precipitanti e talvolta ad alto titolo. Alcuni pazienti hanno infezioni concomitanti, anche senza un aspergilloma, date da micobatteri atipici e/o altri patogeni batterici come *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Se non viene trattata, l'aspergillosi polmonare cronica tipicamente progredisce (talvolta in modo relativamente rapido) verso una fibrosi unilaterale o del lobo superiore. Questo stadio finale è detto *aspergillosi polmonare cronica fibrosa*.

Aspergilloma L'aspergilloma (vegetazione fungina) si sviluppa in più del 20% delle cavità polmonari di diametro ≥2 cm. Alcuni aspergillomi rimangono stabili in una singola cavità per molti anni, e il 10% si risolve spontaneamente. Comunque, gli aspergillomi sono spesso una manifestazione di aspergillosi polmonare cronica con le relative caratteristiche. I segni e i sintomi associati ad aspergillomi singoli (semplici) sono modesti, e includono tosse (talvolta produttiva), emottisi, affanno e lieve astenia. Segni e sintomi più rilevanti sono associati all'aspergillosi polmonare cronica cavitaria. La maggior parte degli aspergillomi è causata da *A. fumigatus*, ma anche *A. niger* è stato implicato, in particolare nei pazienti diabetici; in que-

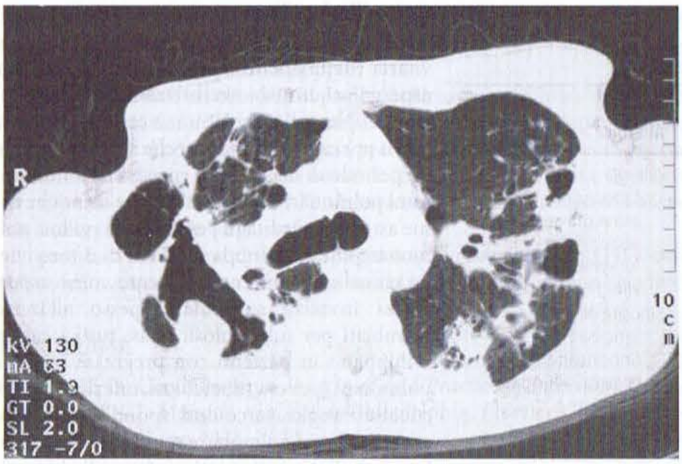


FIGURA 197-2 TC del torace in un paziente con aspergillosi polmonare cronica cavitaria bilaterale di vecchia data. Il paziente aveva una precedente storia di pneumotorace bilaterale recidivante che aveva richiesto drenaggio pleurico bilaterale (1990). La TC ha successivamente evidenziato la presenza di bolle multiple, e dalle colture dell'espettorato è cresciuto *A. fumigatus*. Il paziente aveva i test sierici anticorpali (di precipitazione) per *Aspergillus* all'inizio debolmente e poi fortemente positivi. Questa immagine TC (2003) mostra un insieme di cavità con pareti spesse e sottili in entrambi i polmoni, con una grande cavità contenente un probabile aspergilloma che protrude sulla destra. Si osserva inoltre un considerevole ispessimento pleurico bilaterale.

st'ultimo caso gli aspergillomi possono portare all'ossalosi con disfunzione renale. La più importante complicanza dell'aspergilloma è l'emottisi massiva, che può anche essere la prima manifestazione.

Sinusite cronica Tre entità sono comprese sotto questa denominazione: l'aspergilloma del seno, la sinusite cronica invasiva e la sinusite cronica granulomatosa. L'*aspergilloma del seno* è limitato al seno mascellare ed è costituito da un'entità cronica saprofitica in cui la cavità del seno è riempita da una vegetazione fungina. Questa forma di malattia è associata a un precedente intervento nel canale di una radice della mascella e alla sinusite cronica (batterica). Circa il 90% della scansioni TC mostra un'iperattenuazione focale correlata alle concrezioni; nelle scansioni RM, il segnale T2-pesato è diminuito, mentre quello delle sinusiti batteriche è aumentato. La rimozione dell'aspergilloma è risolutiva. Non è dimostrabile alcuna invasione tissutale, né istologicamente, né radiologicamente.

Al contrario, la *sinusite cronica invasiva* è un processo distruttivo lento che più comunemente coinvolge i seni etmoidale e sfenoidale, ma può interessare qualsiasi seno paranasale. I pazienti presentano generalmente, ma non sempre, un certo grado di immunocompromissione (per es., a causa del diabete o dell'infezione da HIV). Le immagini dei seni cranici mostrano l'opacità di uno o più seni, la distruzione ossea locale e l'invasione delle strutture locali. La diagnosi differenziale è ampia, dato che numerosi altri funghi possono causare una malattia simile e che le sinusiti del seno sfenoidale sono spesso provocate dai batteri. Oltre a un'anamnesi di scolo e blocco nasale cronico, perdita dell'olfatto e cefalea persistente, le tipiche caratteristiche di presentazione sono correlate al coinvolgimento locale di strutture critiche. La sindrome dell'apice orbitario (cecità e proptosi) è caratteristica. Sono stati riportati gonfiore facciale, trombosi del seno cavernoso, occlusione dell'arteria carotide, invasione della fossa pituitaria, del cervello e della base cranica.

La *sinusite granulomatosa cronica* dovuta all'*Aspergillus* si manifesta più comunemente in Medio Oriente e in India ed è spesso causata da *A. flavus*. Tipicamente si presenta in modo tardivo, con gonfiore facciale e proptosi unilaterale. La rilevante reazione granulomatosa distingue istologicamente questa malattia dalla sinusite cronica invasiva, in cui è tipica la necrosi tissutale con un basso grado di infiltrazione di diverse cellule.

Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) In quasi tutti i casi, l'ABPA rappresenta una reazione di ipersensibilità ad *A. fumigatus*; rari casi sono dovuti ad altri aspergilli e ad altri funghi. L'ABPA si sviluppa in circa l'1% dei pazienti con asma, in più del 15% degli adulti con fibrosi cistica, e rari casi sono riportati in pazienti senza nessuna di queste malattie. Sono tipici gli episodi di ostruzione bronchiale con tappi mucosi che portano ad accessi di tosse, le polmoniti, il consolidamento e la sensazione di mancanza d'aria. Molti pazienti riferiscono colpi di tosse con espettorato denso, in genere scuro, ma talora anche chiaro. L'eosinofilia comunemente si sviluppa prima che vengano somministrati i glucocorticoidi sistemici. Confermano la diagnosi un livello sierico elevato di IgE totali (in genere >1000 UI/ml), un *prick test* positivo all'estratto di *A. fumigatus*, e la presenza di anticorpi IgE e IgG (di precipitazione) specifici per *Aspergillus*. La bronchiectasia centrale è caratteristica, ma i pazienti possono presentarsi prima che si evidenzi.

Asma grave con sensibilizzazione fungina Molti adulti con asma grave non soddisfano i criteri per l'ABPA, tuttavia sono allergici ai funghi. Sebbene *A. fumigatus* sia un comune allergene, numerosi altri funghi (per es., *Cladosporium* e *Alternaria* spp.) sono coinvolti nel *prick test* e/o nella rilevazione delle IgE specifiche (RAST, *radioallergosorbent test*).

Sinusite allergica Come i polmoni, i seni sviluppano risposte allergiche all'*Aspergillus* e ad altri funghi. I pazienti affetti si presentano con sinusite cronica (perenne) che tipicamente richiede cicli multipli di antibiotici, che hanno peraltro solo un limitato beneficio. Molti di questi pazienti hanno polipi nasali, tutti presentano una mucosa nasale congesta e i seni riempiti di materiale mucoso. La caratteristica istologica della sinusite allergica fungina è l'eosinofilia locale, associata ai prodotti di degradazione degli eosinofili, i cristalli di Charcot-Leyden. La rimozione del muco abnorme e dei polipi, con somministrazione locale e raramente sistemica di glucocorticoidi, in genere portano alla risoluzione. Segni e sintomi persistenti o ricorrenti possono necessitare di un intervento chirurgico più esteso (etmoidectomia) ed eventualmente di una terapia antifungina locale.

Aspergillosi superficiale L'*Aspergillus* può causare cheratite e otite esterna. La cheratite può essere difficile da diagnosticare abbastanza precocemente, in modo da salvare la vista del paziente. Il trattamento richiede una bonifica chirurgica locale e una terapia antifungina sistemica e topica. L'otite esterna è un problema comune, per il quale la bonifica e l'applicazione locale di agenti antifungini costituiscono l'approccio più comune al trattamento.

DIAGNOSI

Diverse tecniche sono richieste per stabilire con sicurezza la diagnosi di qualsiasi forma di aspergillosi. I pazienti con aspergillosi invasiva acuta hanno una quantità relativamente abbondante di fungo negli organi coinvolti; così, la coltura, la diagnosi molecolare, la ricerca dell'antigene e l'istopatologia in genere confermano la diagnosi. Comunque, la velocità di progressione lascia solo una stretta finestra per fare diagnosi senza perdere il paziente, e alcune procedure invasive non possono essere eseguite a causa della coagulopatia, della compromissione respiratoria e/o di altri fattori. Generalmente, il 40% circa dei casi di aspergillosi invasiva viene perduto clinicamente e viene diagnosticato solo all'autopsia. L'esame istologico dei tessuti coinvolti mostra zone ischemiche, con invasione dei vasi sanguigni da parte di molte ife fungine, o necrosi acuta, con infiammazione limitata e ife. Le ife di *Aspergillus* sono ialine, strette e settate, con ramificazioni a 45°; nel tessuto infettato non sono presenti forme di lievito. Le ife possono essere identificate nei preparati citologici e microscopici, che quindi forniscono un rapido mezzo per una ipotesi diagnostica.

La coltura è importante per confermare la diagnosi, dato che molti altri funghi (più rari) possono imitare istologicamente l'*Aspergillus* spp. L'agar batterico è meno sensibile per la coltura rispetto al terreno per funghi. Così, se il medico non richiede espressamente la coltura per funghi, la diagnosi viene mancata. La coltura può risultare falsamente positiva (per es., in pazienti le cui vie aeree sono colonizzate dall'*Aspergillus*) o falsamente negativa. Solo il 10-30% dei pazienti con aspergillosi invasiva ha una coltura positiva in qualsiasi momento. Le tecniche di diagnosi molecolare sembrano essere più rapide e più sensibili della coltura.

Il test per l'antigene dell'*Aspergillus* si basa sulla ricerca del galattomannano rilasciato da *Aspergillus* spp. durante la crescita. Il test antigenico nei pazienti ad alto rischio ha un valore di monitoraggio prospettico, dato che i risultati positivi in genere precedono le manifestazioni cliniche e radiologiche di diversi giorni. Il test antigenico può risultare falsamente positivo in pazienti che assumono certe combinazioni antibiotiche di β-lattamico/inibitore della β-lattamasi, come tazocillina/sulbactam e amoxicillina/acido clavulanico; in questi casi, è necessario un secondo test di conferma. Il test antigenico e quello molecolare sul liquido di lavaggio broncoalveolare e sul liquido cerebrospinale sono utili se eseguiti prima che sia stata somministrata una terapia antifungina per più di pochi giorni. La sensibilità della ricerca antigenica viene ridotta dalla profilassi antifungina.

La conferma definitiva della diagnosi richiede: 1) la coltura positiva di un campione prelevato direttamente da un sito in genere sterile (per es., un

ascesso cerebrale), o 2) i risultati positivi dell'esame istologico e colturale di un campione prelevato da un organo affetto (per es., i seni o la cute). La maggior parte delle diagnosi di aspergillosi invasiva viene dedotta da pochi dati, inclusa la presenza del "segno dell'alone" (*halo sign*) alla TC del torace ad alta risoluzione, in cui l'aspetto a vetro smerigliato localizzato che rappresenta un infarto emorragico circonda un nodulo. Sebbene il "segno dell'alone" possa essere prodotto da altri funghi, *Aspergillus* spp. sono di gran lunga la causa più comune. Il "segno dell'alone" è presente per circa 7 giorni, precocemente nel corso dell'infezione nei pazienti neutropenici, e costituisce un buon fattore prognostico. Sezioni TC non sottili possono dare un falso aspetto di questo segno, così come altri fattori tecnici. Altre comuni caratteristiche radiologiche di aspergillosi polmonare invasiva comprendono l'infarto pleurobasale o le cavitazioni.

Per l'aspergillosi cronica invasiva, il test per la rilevazione di anticorpi contro l'*Aspergillus* è molto importante, sebbene sia relativamente impreciso. I titoli cadono in seguito a una terapia efficace. Le colture sono raramente positive. Alcuni pazienti con aspergillosi polmonare cronica hanno inoltre titoli elevati di IgE sieriche totali e di IgE specifiche per *Aspergillus*.

L'ABPA e l'asma grave con sensibilizzazione fungina vengono diagnosticati sierologicamente o tramite *prick test*. La sinusite allergica da *Aspergillus* viene in genere diagnosticata istologicamente, benché gli anticorpi precipitanti sierici possano pure essere utili.

T ASPERGILLOSI

I farmaci antifungini attivi contro l'*Aspergillus* comprendono il voriconazolo, l'itraconazolo, il posaconazolo, il caspofungin, il micafungin e l'amfotericina B. Un'iniziale somministrazione per via endovenosa viene preferita per l'aspergillosi invasiva acuta, mentre la somministrazione per via orale si utilizza per tutte le altre malattie che necessitano di una terapia antifungina. Le attuali raccomandazioni sono riassunte nella **tabella 197-2**. Il voriconazolo è il farmaco di scelta per l'aspergillosi invasiva; caspofungin, posaconazolo e amfotericina B liposomiale sono farmaci di seconda linea. L'amfotericina B non è attiva nei confronti di *A. terreus* o *A. nidulans*. Data la complessità della gestione di questa condizione, il consulto di uno specialista in malattie infettive è consigliabile per i pazienti con malattia invasiva. Non è chiaro se la terapia combinata per l'aspergillosi invasiva acuta sia più efficace, ma viene largamente utilizzata per pazienti gravemente malati e per quelli con una prognosi infausta. Le combinazioni comunemente utilizzate includono un azolo associato a caspofungin o micafungin. Prima della prescrizione devono essere considerate le interazioni di voriconazolo e itraconazolo con molti farmaci; inoltre, gli effetti di entrambi i farmaci variano notevolmente da un paziente all'altro, e molti specialisti raccomandano il monitoraggio per assicurare che le concentrazioni del farmaco siano adeguate ma non eccessive. La durata della terapia per l'aspergillosi invasiva varia da circa 3 mesi a diversi anni, e dipende dallo stato immunitario del paziente e dalla risposta alla terapia. Una ricaduta si può manifestare se la risposta non è ottimale e se l'immunoricostituzione non è completa.

L'itraconazolo è il farmaco orale di scelta per le forme di aspergillosi cronica e allergica. Voriconazolo e posaconazolo possono essere sostituiti quando si manifestano fallimento, sviluppo di resistenza o effetti collaterali. Viene raccomandata una dose di itraconazolo di 200 mg, due volte al giorno, con il monitoraggio delle concentrazioni del farmaco nel sangue. L'aspergillosi polmonare cronica cavitaria verosimilmente necessita di una terapia che dura tutta la vita, mentre la durata del trattamento per le altre forme di aspergillosi cronica e allergica necessitano di una valutazione caso per caso.

La resistenza a uno o più azoli, sebbene non comune, potrebbe svilupparsi durante un trattamento a lungo termine, e una coltura positiva in corso di terapia antifungina è un'indicazione per eseguire il test di sensibilità. I glucocorticoidi dovrebbero essere utilizzati con cautela nell'aspergillosi polmonare cronica cavitaria.

Il trattamento chirurgico è importante in diverse forme di aspergillosi, incluso l'aspergilloma mascellare e gli aspergillomi singoli, in cui l'intervento chirurgico è risolutivo; l'aspergillosi invasiva che coinvolge l'osso, le valvole cardiache, i seni, le aree prossimali del polmone e le aree a contatto con i grandi vasi; gli ascessi polmonari; la cheratite; e l'endoftalmite. Nella sinusite allergica fungina, la rimozione del muco abnorme e dei polipi, associata al trattamento locale e occasionalmente sistemico con glucocorticoidi, in genere porta alla risoluzione. Segni e sintomi persistenti o ricorrenti possono necessitare di un intervento chirurgico più esteso (etmoidectomia) ed eventualmente di una terapia antifungina locale. L'intervento chirurgico è problematico nell'aspergillosi polmonare cronica, e in genere si sviluppano gravi complicanze. L'embolizzazione dell'arteria bronchiale viene utilizzata per l'emottisi problematica.

PROFILASSI

Nelle situazioni in cui è previsto un rischio moderato o alto (per es., in seguito alla terapia di induzione per la leucemia mieloide acuta), viene generalmente raccomandata la necessità di una profilassi antifungina per la candidosi superficiale e sistemica e per l'aspergillosi invasiva. Il fluconazolo è comunemente utilizzato in queste situazioni, ma non svolge attività contro *Aspergillus* spp. Le capsule di itraconazolo sono inefficaci, mentre itraconazolo in soluzione offre solo una modesta efficacia. Posaconazolo in soluzione è verosimilmente

TABELLA 197-2 TRATTAMENTO DELL'ASPERGILLOSI

Indicazione	Trattamento primario	Livello di evidenza[a]	Precauzioni	Trattamento secondario	Commenti
Invasiva[a]	Voriconazolo	AI	Interazioni farmacologiche (specialmente con rifampicina), insufficienza renale (solo per via endovenosa)	Amfotericina B, caspofungin, posaconazolo, micafungin	Come terapia primaria, il voriconazolo ottiene il 20% in più di risposta rispetto all'amfotericina B. Se la profilassi con azolo fallisce, non è chiaro se sia necessario un cambiamento di classe per la terapia
Profilassi	Itraconazolo in soluzione, posaconazolo	AI	Diarrea e vomito con itraconazolo, interazione con vincristina	Micafungin, amfotericina B aerosolizzata	Alcuni centri controllano i livelli plasmatici di itraconazolo
ABPA	Itraconazolo	AI	Alcune interazioni con glucocorticoidi, incluse le formulazioni inalatorie	Voriconazolo	La terapia a lungo termine è utile nella maggior parte dei pazienti. Altri possono interrompere il trattamento. Non vi è evidenza che la terapia modifichi la progressione verso bronchiectasie/fibrosi
Aspergilloma singolo	Intervento chirurgico	BII	Malattia multicavitaria: prognosi infausta con chirurgia; preferibile una terapia medica	Itraconazolo, voriconazolo, amfotericina B intracavitaria	Grandi cavità singole con un aspergilloma vengono ben asportate
Polmonare cronica[b]	Itraconazolo	BII	Scarso assorbimento delle capsule con gli inibitori della pompa protonica o gli antagonisti H_2	Voriconazolo, amfotericina B per via endovenosa	Può emergere resistenza durante il trattamento, specialmente se i livelli plasmatici di farmaco non sono terapeutici

Nota: La dose orale è in genere di 200 mg due volte al giorno per il voriconazolo e l'itraconazolo, e di 400 mg due volte al giorno per il posaconazolo. La dose endovenosa di voriconazolo è 6 mg/kg due volte al giorno con intervallo di 12 ore (dose di carico) seguita da 4 mg/kg ogni 12 ore. Il monitoraggio plasmatico è utile per ottimizzare il dosaggio. Caspofungin viene somministrato come dose singola di carico di 70 mg, seguita da 50 mg/die; alcuni specialisti utilizzano 70 mg/die per i pazienti che pesano più di 80 kg, e dosi minori per i pazienti con disfunzione epatica. Vengono somministrati 50 mg al giorno di micafungin come profilassi e almeno 150 mg al giorno come trattamento; negli Stati Uniti questo farmaco non è ancora stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per questa indicazione. Amfotericina B desossicolato viene somministrata come dose giornaliera di 1 mg/kg, se tollerata. Diverse strategie sono disponibili per minimizzare l'insufficienza renale. L'amfotericina B liposomiale viene somministrata a 3 mg/kg (AmBisome) o 5 mg/kg (Abelcet). Sono disponibili diversi regimi per l'amfotericina B aerosolizzata, ma nessuno è stato approvato dalla FDA. Altre considerazioni che possono modificare la scelta del dosaggio o la via di somministrazione includono età, terapie concomitanti, disfunzione renale, epatica o intestinale e la tolleranza farmacologica.

[a] I livelli di evidenza sono quelli utilizzati nelle linee guida per il trattamento (Stevens DA et al., Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 30:696, 2000).

[b] Il consulto di un esperto in malattie infettive è appropriato per questi pazienti.

più efficace. Alcuni dati sostengono l'utilizzo endovenoso di basse dosi di micafungin. Nessun regime di profilassi ha ottenuto un completo successo.

PROGNOSI

L'aspergillosi invasiva è risolvibile se si ottiene l'immunoricostituzione, mentre le forme allergiche e croniche non lo sono. Il tasso di mortalità per l'aspergillosi invasiva è di circa il 50% se l'infezione viene diagnosticata e trattata, ma è del 100% se non viene fatta diagnosi. L'aspergillosi cerebrale, l'endocardite da *Aspergillus*, e l'aspergillosi polmonare invasiva estesa bilaterale hanno una prognosi infausta, così come l'infezione invasiva nei pazienti con uno stadio avanzato di AIDS, nei pazienti con leucemia recidivante non controllata e in coloro che hanno ricevuto trapianti di cellule staminali ematopoietiche allogeniche.

BIBLIOGRAFIA

CLANCY CJ et al: Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive aspergillosis among solid-organ transplant recipients. J Clin Microbiol 45:1759, 2007

CAMUSET J et al: Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. Chest 131:1435, 2007

DENNING DW et al: The link between fungi and asthma—a summary of the evidence. Eur Respir J 27:615, 2006

HERBRECHT R et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347:408, 2002

HOPE WW et al: Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. Lancet Infect Dis 9:609, 2005

——— et al: The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. Med Mycol 43(Suppl 1):S207, 2005

MEERSSEMAN W et al: Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clin Infect Dis 45:205, 2007

MOSS RB: Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Med Mycol 43(Suppl1):S203, 2005

PASQUALOTTO AC, DENNING DW: Post-operative aspergillosis. Clin Microbiol Rev 12:1060, 2006

TEKAIA F, LATGE JP: *Aspergillus fumigatus*: Saprophyte or pathogen? Curr Opin Microbiol 8:385, 2005

198 Mucormicosi

Alan M. Sugar

La mucormicosi (anche chiamata *zygomicosi*) è un'importante e relativamente infrequente infezione fungina e una delle più aggressive e letali micosi invasive. I medici che si occupano di pazienti affetti da diabete mellito, da immunocompromissione (inclusa quella causata da trapianto d'organo), o da sindromi da sovraccarico di ferro (in particolare quelle associate all'emodialisi), dovrebbero essere avvertiti della marcata suscettibilità di questi pazienti nei confronti dell'infezione da Mucorales. Una pronta diagnosi è importante per la sopravvivenza e per minimizzare la morbilità. Un pronto intervento chirurgico e una terapia medica sono decisivi nel massimizzare un buon risultato. Un ritardo nel considerare la diagnosi e nell'adottare misure terapeutiche appropriate comporta una sempre più grave evoluzione nella migliore delle ipotesi, fino alla morte, nella peggiore delle ipotesi.

EZIOLOGIA

I funghi dell'ordine Mucorales sono gli agenti eziologici della mucormicosi. Nonostante il nome di questa infezione, *Mucor* non è il genere più comune isolato da questi pazienti. Piuttosto, *Rhizopus* e *Rhizomucor* sono i generi che più comunemente si isolano dai tessuti di questi pazienti. Altri funghi meno comuni, inclusi *Absidia*, *Cunninghamella*, *Apophysomyces* e *Saksenaea*, sono isolati sempre più frequentemente e per la maggior parte causano sindromi cliniche simili. Tuttavia, non vi sono caratteristiche cliniche tipiche che permettono l'identificazione di uno specifico fungo. L'invio di materiale bioptico al laboratorio di microbiologia è obbligatorio per l'identificazione precisa del patogeno.

PATOGENESI

I Mucorales sono funghi ubiquitari e le spore di questi funghi solitamente non patogeni possono essere inalate ogni giorno. Nel polmone umano normale, le spore sono inibite nel processo di trasformazione in ife dai macrofagi alveolari. Comunque, nei pazienti diabetici, soprattutto quelli con alti valori glicemici e acidosi, le spore germinano, le ife si sviluppano (Fig. 198-1) e i funghi cominciano un'inesorabile percorso attraverso il tessuto polmonare, invadendo il letto vascolare e i tessuti circostanti. Non appena il letto vascolare viene coinvolto, compaiono trombosi, necrosi tissutale e i funghi continuano a svilupparsi in questo tessuto devitalizzato. L'impiego di deferoxamina per trattare il sovraccarico di ferro rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza della mucormicosi; il sideroforo supplementa i funghi con il ferro e alimenta la loro crescita.

Le spore diffondono nelle alte vie e nelle basse vie respiratorie, o nel tratto gastrointestinale e possono diffondere dall'iniziale sito di infezione, causando una mucormicosi disseminata. Per di più, i pazienti possono presentarsi con coinvolgimento cutaneo esteso, in conseguenza di una diretta contaminazione da parte delle spore dopo un trauma (per es., dopo un incidente in motocicletta). La patologia in tutti questi casi è simile, con invasione del letto vascolare e necrosi tissutale come caratteristica generale e specifiche disfunzioni d'organo secondo la localizzazione dell'infezione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della mucormicosi dipendono dal sito di infezione. I pazienti con *mucormicosi rinocerebrale* possono presentarsi con i

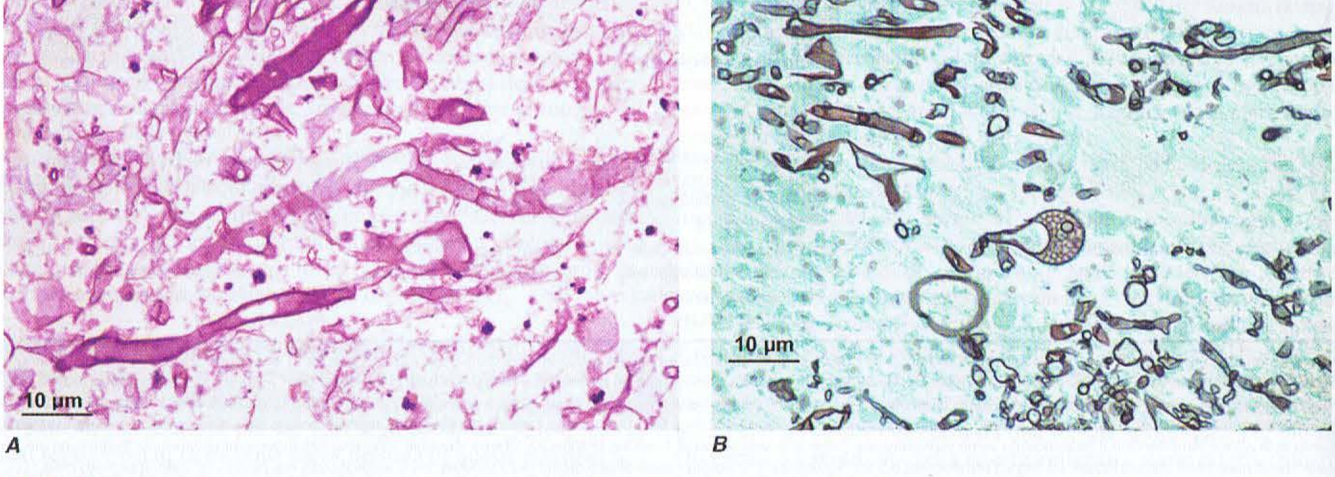


FIGURA 198-1 ***A.*** La sezione di tessuto polmonare colorata con ematossilina ed eosina mostra una grande e raramente settata ifa a parete sottile di *Absidia corymbifera*. ***B.*** La sezione di tessuto polmonare colorata con argento di metenamina di Grocott's mostra la tipica ifa di zigomicete di *A. corymbifera*. (*Per gentile concessione di David Ellis, PhD, Mycology Unit, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; con autorizzazione.*)

sintomi tipici di sinusite. Comunque, la progressione dei sintomi per diversi giorni indica un processo più serio rispetto alla comune sinusite batterica o virale. Al diffondersi dell'infezione, può comparire ipoestesia o intorpidimento della faccia. Sintomi concomitanti includono cefalea, epistassi e disordini neurologici. L'escara nera del palato è ampiamente descritta come un segno di riconoscimento della mucormicosi rinocerebrale, ma i medici esperti dovrebbero riconoscere le manifestazioni più precoci rispetto a questa lesione tardiva che riflette l'invasione del palato. Le suddette manifestazioni, che consistono in aree discromiche, spesso iperemiche, del palato, possono, se non trattate, progredire rapidamente verso la comunemente riconoscibile escara nera del palato, che indica invasione vascolare e necrosi tissutale. Il coinvolgimento dell'orbita (Fig. 198-2) compromette le funzioni del muscolo oculare e i normali movimenti dell'occhio nella scatola cranica, portando a una diplopia. Se si realizza un'invasione dell'arteria retinica, compare cecità, spesso piuttosto rapidamente. Proptosi e ptosi sono i segni tardivi della presenza di una lesione invasiva all'interno dell'orbita e del coinvolgimento dei nervi cranici, rispettivamente. La progressione dell'infezione nell'encefalo consiste nella formazione di ascessi cerebrali e flemmoni; sintomi e segni dipendono dalla localizzazione delle lesioni. La trombosi del seno cavernoso è un segno prognostico negativo. La TC e la RM evidenziano opacizzazione del seno e distruzione del tessuto osseo contiguo e il coinvolgimento dell'encefalo può essere altrettanto prontamente evidenziato.

La *mucormicosi polmonare* si presenta come una polmonite severa, progressiva e destruente. La neutropenia è un comune fattore predisponente. Febbre alta e condizioni generali critiche sono tipiche. La cavitazione del polmone coinvolto si sviluppa rapidamente, con diffusione ematogena dai polmoni all'encefalo e altri organi.

La *mucormicosi gastrointestinale* compare innanzitutto in quelle persone con malnutrizione proteico-calorica e solitamente si presenta con una perforazione di un viscere. La diagnosi *premortem* è rara e la maggior parte dei pazienti con questa forma di mucormicosi non sopravvive.

La *mucormicosi cutanea* è la più comune rispetto a quella di altre sedi e si sviluppa dopo ferite traumatiche nelle quali i margini sono contaminati con sporco. Le aree di tessuto necrotico si allargano rapidamente, coinvolgendo tutti gli strati della cute e le strutture sottostanti.

DIAGNOSI

Caratteristiche di laboratorio Non vi sono alterazioni ematologiche patognomoniche. Le anomalie riscontrate riflettono le sottostanti condizioni predisponenti (per es., chetoacidosi diabetica) e i segni generali di infezione, come leucocitosi e alti livelli di indici di flogosi acuta. Le emocolture sono sempre negative.

L'esame microscopico e le biopsie dell'area interessata sono importanti per eseguire una diagnosi accurata. Il più alto quantitativo di tessuto possibile deve essere inviato al laboratorio di microbiologia e di istopatologia. Piccoli campioni sono insufficienti. Questi funghi crescono rapidamente e si possono solitamente vedere in coltura entro 1 o 2 giorni. La loro identificazione è basata su caratteristiche morfologiche tradizionali. I campioni di tessuto fissati sono trattati con speciali colorazioni per funghi; per esempio, Gomori argento di metenamina colora i funghi di nero in contrasto con uno sfondo verde e l'acido periodico di Schiff colora di rosso le ife. I Mucorales appaiono solitamente come ampie ife (diametro 6-50 μm) non settate con ramificazioni agli angoli di destra; gli organismi sono spesso descritti come nastriformi. Le ife sezionate e osservate al microscopio appaiono simili ai lieviti. L'aspetto al microscopio dei Mucorales è sufficientemente diverso da *Aspergillus*, *Fusarium* e altri patogeni (che caratteristicamente appaiono come ife strette e settate con ramificazioni angolari) così che un anatomo-patologo può facilmente fare una diagnosi preliminare di mucormicosi. L'identificazione dell'organismo specifico richiede tuttavia la coltura. Nel laboratorio, ciascuna specie di Mucorales mostra caratteristiche morfologiche che permettono l'identificazione specifica. I metodi molecolari per la diagnosi di specie sono ancora utilizzati soltanto a livello di ricerca.

Diagnosi differenziale Altre infezioni fungine, incluse aspergillosi, fusariosi e scedosporiosi, devono essere gestite con analisi colturali e istopatologiche. L'esame microscopico facilmente distingue gli agenti eziologici di queste infezioni dai Mucorales. Le infezioni batteriche piogene aggressive – per es., quelle causate da *Pseudomonas*, *Aeromonas*, o la specie *Vibrio*, *Staphylococcus aureus* e una varietà di anaerobi – occasionalmente si presentano con sintomi clinici simili, ma possono essere diagnosticate con la colorazione di Gram e con l'esame colturale e microscopico del tessuto.

T MUCORMICOSI

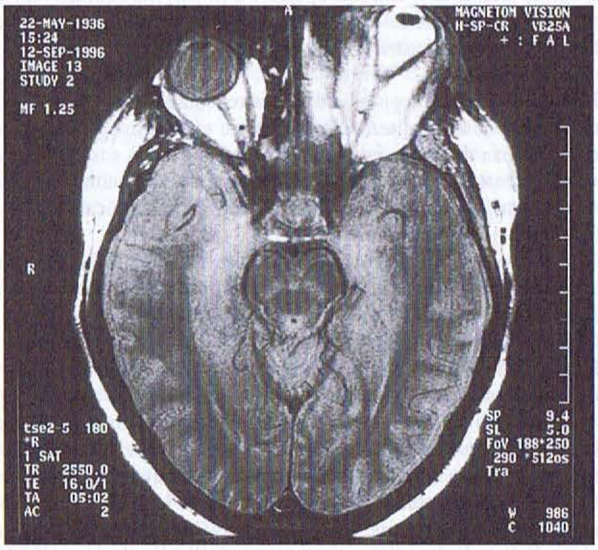
Tre sono i fattori chiave per una terapia di successo della mucormicosi: 1) risoluzione del fattore predisponente sottostante; 2) approccio chirurgico aggressivo; 3) terapia antifungina aggressiva, con un inizio precoce ed elevati dosaggi dei farmaci. Il fallimento nell'eseguire tutte e tre i tipi di intervento contemporaneamente ha un significativo impatto negativo sulla prognosi.

La risoluzione delle patologie sottostanti è relativamente facile nei pazienti con chetoacidosi diabetica, ma è più difficile nei pazienti che richiedono continua immunosoppressione per controllare la malattia di base o dopo un trapianto d'organo. In tutti i casi, la riduzione degli immunosoppressori favorisce il controllo dell'infezione fungina. L'intervento chirurgico aggressivo richiede la rimozione di tutti i tessuti necrotici e del tessuto che appare essere così severamente compromesso che il persistere della sua vitalità è compromesso. Un intervento chirurgico atto a un'estesa ricostruzione può essere necessario una volta che è stata curata l'infezione.

Solitamente alte dosi di amfotericina B sono utilizzate per il trattamento della mucormicosi, ma le dosi sono limitate a meno di 1,5 mg/kg/die a causa del rapido sviluppo di nefrotossicità. L'utilizzo della formulazione liposomiale alle dosi di 15-20 mg/kg/die o 15 mg/kg/die aumenta la dose di amfotericina B rilasciata ai tessuti così come la rapidità del suo rilascio. A queste dosi, la nefrotossicità si presenta in meno del 50% dei pazienti.

Posaconazolo, un agente antifungino triazolico recente, si è dimostrato attivo contro la mucormicosi nel topo e nei pazienti che non tollerano o non rispondono agli altri antifungini. Il preciso ruolo clinico di posaconazolo nel trattamento della mucormicosi non è definito, ma questo farmaco può rappresentare una possibile alternativa all'amfotericina B in casi selezionati. Data la relati-

A



B

FIGURA 198-2 ***A.*** La zigomicosi rinocerebrale causata da *Rhizopus oryzae*, con esteso coinvolgimento dell'orbita. ***B.*** Immagini di RM. (*Per gentile concessione di David Ellis, PhD, Mycology Unit, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; con autorizzazione.*)

va rarità della mucormicosi, è improbabile che uno studio randomizzato confronti l'efficacia dei vari antifungini.

La durata ottimale della terapia della mucormicosi non è nota precisamente. Se possibile, la terapia antifungina deve essere somministrata per almeno 3 mesi 1) dopo la risoluzione o la stabilizzazione dei sintomi clinici, una volta risolti i sintomi di infezione locale; 2) quando le indagini strumentali e di laboratorio risultano normali o stabili. Il follow-up dovrebbe continuare per almeno 1 anno, per confermare che non vi sia ripresa di malattia. Con questo tipo di approccio, le recidive di malattia dovrebbero essere rare.

BIBLIOGRAFIA

CHAYAKULKEEREE M et al: Zygomycosis: The re-emerging fungal infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:215, 2006

DAVARI HR et al: Outcome of mucormycosis in liver transplantation: Four cases and a review of literature. Exp Clin Transplant 1:147, 2003

GONZALEZ CE et al: Zygomycosis. Infect Dis Clin North Am 16:895, 2002

GREENBERG RN et al: Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother 50:126, 2006

GREENBERG RN et al: Zygomycosis (mucormycosis): Emerging clinical importance and new treatments. Curr Opin Infect Dis 17:517, 2004

LIANG KP et al: Rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces elegans*. J Clin Microbiol 44:892, 2006

O'NEILL BM et al: Disseminated rhinocerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 64:326, 2006

PRABHU RM et al: Mucormycosis and entomophthoramycosis: A review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Microbiol Infect 10(Suppl 1):31, 2004

RODEN MM et al: Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 41:634, 2005

SPELLBERG B et al: Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 18:556, 2005

199 Altre micosi e infezioni da alghe

Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

MICOSI

Lo spettro clinico delle malattie da funghi varia dalle infezioni superficiali di cute, cuoio capelluto e unghie, alle infezioni sistemiche che mettono il paziente a rischio di vita. Le infezioni superficiali coinvolgono gli strati più superficiali della cute e del cuoio capelluto e sono associate a modesta o assente infiammazione. Le infezioni cutanee coinvolgono gli strati più profondi della pelle, i follicoli del cuoio capelluto e le unghie e sono accompagnate da infiammazione. Le infezioni subcutanee coinvolgono il derma e i tessuti sottocutanei. La malattia sistemica coinvolge i tessuti profondi con l'invasione di uno o più organi interni e solitamente consegue all'inalazione di funghi. Nei pazienti immunocompromessi, la malattia disseminata può derivare da infezioni fungine superficiali, cutanee o subcutanee.

INFEZIONI SUPERFICIALI

Malasseziasi Tinea (pityriasis) versicolor, causata da lieviti lipofilici del genere *Malassezia*, è l'infezione cutanea superficiale più diffusa. La presentazione clinica solitamente consiste in macule ipo- o iperpigmentate su torace, dorso, collo e arti superiori.

AGENTI EZIOLOGICI *Malassezia* spp. sono componenti della flora cutanea umana; sono dimorfiche, esistendo sia nella fase di lievito che nella fase miceliale. Ciascuna fase era originariamente classificata come un genere separato: *Pityrosporum* per i leviti e *Malassezia* per la forma miceliale. I due generi sono stati riclassificati nel 1986 come un singolo genere, *Malassezia*. Inizialmente venne identificata una sola specie, *M. furfur*, ma successivamente sono state riconosciute altre sette distinte specie: *M. furfur, M. sympodialis, M. obtusa, M. globosa, M. restricta, M. slooffiae* e *M. pachydermatis*.

EPIDEMIOLOGIA *Malassezia* spp. possono essere isolate dalle aree della pelle ricche di sebo, più frequentemente dal torace e dalla linea mediana del dorso. La prevalenza della tinea versicolor in gruppi di età suscettibile (soprattutto adolescenti e giovani adulti) è bassa in zone con clima temperato, ma può raggiungere il 40-60% nelle zone con clima tropicale.

PATOGENESI La patogenesi della tinea versicolor non è chiara, ma appare coinvolta nella conversione di lieviti colonizzanti in forme miceliali, quando invadono lo strato corneo.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Le lesioni della tinea versicolor sono generalmente asintomatiche. La maggior parte dei pazienti si rivolge al medico per motivi cosmetici. Le lesioni appaiono come papule di color rosa o come chiazze color caffèllatte ma, specialmente nei soggetti di pelle scura, possono apparire anche come zone più chiare rispetto alla cute circostante. Sebbene alcuni pazienti riferiscano un leggero prurito, le lesioni in genere non stimolano una risposta immune. Altre manifestazioni cutanee associate a *Malassezia* includono la dermatite seborroica, la follicolite, la dermatite atopica e la comparsa di forfora.

DIAGNOSI La diagnosi di tinea versicolor è clinica e si basa in particolare sulla distribuzione e l'aspetto delle lesioni cutanee. Le lesioni appaiono giallo-verde fluorescenti alla luce di Wood. I frammenti di pelle provenienti dallo scraping trattati con idrossido di potassio (KHO) mettono in evidenza i lieviti e le ife che assumono un aspetto a "spaghetti e ragù".

T MALASSEZIASI

Malassezia spp. sono sensibili a una serie di agenti antifungini, comprendenti lo shampoo al 2,5% di solfuro di selenio (applicazione da 10 a 15 min seguita da risciacquo); gli azoli ad azione topica come il cotrimazolo, il miconazolo, l'econazolo e il ketoconazolo; il gel di terbinafina; e la crema/soluzione al ciclopirox. Il trattamento tipico medio dura 2 settimane. In pazienti con lesioni estese e persistenti, è efficace un ciclo breve di terapia o una terapia intermittente con ketoconazolo orale (una singola dose di 400 mg), fluconazolo (una singola dose di 400 mg o 150 mg ogni settimana per 4 settimane), o itraconazolo (200 mg a giorni alterni per altri 7 giorni).

COMPLICANZE *M. furfur* è lipofilico e causa una fungemia associata a catetere nei neonati prematuri o negli adulti immunocompromessi che ricevono lipidi per via endovenosa da un catetere venoso centrale. La polmonite è un evento non raro e frequentemente porta a un quadro di insufficienza respiratoria grave. *M. pachydermatis*, sebbene non lipofilica, è un patogeno che sta assumendo sempre maggiore rilevanza nei reparti di rianimazione intensiva neonatali; quando si sospetta la sua presenza, il laboratorio di microbiologia deve riceverne la segnalazione, perché la sua identificazione richiede speciali procedure di coltura. Le infezioni da *Malassezia* associate a catetere devono essere gestite con una rapida rimozione del catetere e con una terapia antifungina con amfotericina B o con azoli (Tab. 199-1). Poiché la trasmissione di *M. furfur* e *M. pachydermatis* è stata documentata tramite le mani del personale sanitario, qualora dovessero presentarsi delle epidemie è raccomandata la stretta osservanza del protocollo di lavaggio delle mani.

PROGNOSI Di solito, la prognosi della tinea versicolor è eccellente, ma le recidive si presentano nell'80% dei pazienti entro 2 anni dall'interruzione del trattamento. La diagnosi precoce e il trattamento dei pazienti con infezione disseminata migliora la prognosi.

Altre micosi superficiali Tinea nigra è un'infezione rara del palmo delle mani causata dal fungo *Hortaea* (precedentemente conosciuto come *Exophiala) werneckii*. Due sono i tipi conosciuti di "piedra" caratterizzati da noduli di elementi fungini sul cuoio capelluto: la "piedra" nera causata da *Piedraia hortae* e la "piedra" bianca causata da *Trichosporon* spp. (che può essere associata anche ad altre infezioni superficiali così come alle tricosporonosi invasive). *T. beigelii* è stato storicamente il patogeno più significativo nel genere *Trichosporon*. Recenti revisioni della classificazione e della nomenclatura si sono basate sull'analisi delle sequenze 26S rRNA e sull'uso di tecniche non molecolari al fine di differenziare 17 specie (delle quali solo 6 causano malattia nell'uomo) e 5 varietà di *Trichosporon*. In questo sistema, *T. beigelii* è stato rinominato *T. cutaneum*. Gli altri cinque patogeni umani inclusi in questa classificazione revisionata sono *T. asteroides, T. ovoides, T. inkin, T. asahii* e *T. mucoides*. Inoltre sono stati identificati quattro sierotipi di *Trichosporon* (sierotipi I, II, III e I-III), dei quali solo i sierotipi I (*T.*

TABELLA 199-1 **TERAPIA SISTEMICA DELLE MICOSI INVASIVE E DELL'INFEZIONE DA *ALGA PROTOTHECA***

Tipo di infezione	Terapia di prima linea	Terapia alternativa
Malasseziasi		
Infezioni di catetere venoso centrale	Rimozione del catetere venoso centrale, AmB[a]	Studi in vitro indicano che gli azoli possono rappresentare un'alternativa terapeutica
Tricosporonosi	AmB in combinazione con voriconazolo[b] (300 mg due volte al giorno)	GM-CSF o IFN γ possono essere utili come integrazione terapeutica
Sporotricosi		
Forma cutanea/linfocutanea	Itraconazolo[c] (100-200 mg/die per 3-6 mesi)	Terbinafina, 500-1000 mg/die
Forma polmonare non mortale, osteoarticolare o disseminata	Itraconazolo (200 mg due volte al giorno per 12 mesi)	AmB (formulazione lipidica) o fluconazolo (800 mg/die per 12 mesi) in pazienti che non tollerano AmB o itraconazolo
Forma polmonare mortale o disseminata	AmB	Pazienti selezionati possono passare a itraconazolo orale (200 mg due volte al giorno per 12 mesi)
Eumicetoma	Terapia chirurgica in combinazione associata a: ketoconazolo (200-400 mg/die) *o* voriconazolo (600 mg/die) *o* terbinafina (500 mg/die)	Il posaconazolo è attualmente allo studio
Dematiacea	Escissione chirurgica o crioablazione associate a:	...
Cromoblastomicosi	Itraconazolo (200-600 mg/die) da solo o con 5-fluorocitosina (50-100 mg/kg/die suddivisa in 3-4 somministrazioni)	
Phaeohyphomicosi		
Forma cutanea o sottocutanea	Itraconazolo (200 mg una volta al giorno o due volte al giorno prima della chirurgia e per prevenire recidive)	
Forma sistemica/SNC	AmB associata a itraconazolo (200 mg due volte al giorno) o voriconazolo (200 mg due volte al giorno)	
Paracoccidioidomicosi		
Forma lieve o moderata	Itraconazolo (200-400 mg/die)	...
Forma severa	AmB	Pazienti selezionati possono passare a itraconazolo dopo un'iniziale terapia con AmB
Penicilliosi		
Forma lieve o moderata	Itraconazolo (200 mg due volte al giorno per 2 mesi)	...
Forma severa	AmB	Pazienti selezionati possono passare a itraconazolo (200 mg due volte al giorno) dopo un'iniziale terapia con AmB. La durata del trattamento primario è di 2 mesi
Terapia soppressiva per i pazienti HIV/AIDS	Itraconazolo (200 mg/die)	
Fusariosi e pseudallescheriasi/ scedosporiosi	Voriconazolo e.v. (6 mg/kg ogni 12 ore, per le prime 24 ore, poi 4 mg/kg ogni 12 ore fino a risoluzione della neutropenia e alla risposta clinica)	Pazienti selezionati possono passare a voriconazolo orale (200 mg due volte al giorno) dopo una risposta clinica e dopo risoluzione della neutropenia
Prototecosi	Itraconazolo (200 mg/die per due mesi o fino a risoluzione delle lesioni)	L'infezione disseminata deve essere trattata con AmB e.v.

[a] Se non diversamente specificato, la dose di AmB è di 0,6-1,0 mg/kg/die per la formulazione desossicolata o di 3-5 mg/kg/die per quella lipidica.
[b] La dose iniziale da carico di voriconazolo è raccomandata il primo giorno sia per la somministrazione e.v. (6 mg/kg ogni 12 ore) che per quella orale (400 mg ogni 12 ore).
[c] La dose iniziale da carico di itraconazolo è raccomandata il primo giorno sia per la somministrazione e.v. (200 mg 2 volte al giorno per 2 giorni) che per quella orale (200 mg due volte al giorno per 2 giorni).
Nota: AmB, amfotericina B; e.v., per via endovenosa; GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor;* INFγ, interferone γ; SNC, sistema nervoso centrale.

cutaneum e *T. mucoides*) e II (*T. asahii, T. asteroides, T. inkin* e *T. ovoides*) sono patogeni. Dato che questa nuova nomenclatura non è universalmente adottata, e la precedente classificazione continua a essere usata, la sovrapposizione di terminologia potrebbe essere fonte di confusione.

T. ovoides è solitamente associato alla "piedra" bianca del cuoio capelluto, e *T. inkin* alla "piedra" bianca dell'inguine. *T. ovoides* è anche coinvolto nella polmonite da ipersensibilità del periodo estivo. Il trattamento della "piedra" bianca richiede la rasatura dei capelli e l'applicazione di azoli localmente per 1-4 mesi.

INFEZIONI CUTANEE

Le micosi cutanee sono causate da dermatofiti, che infettano i tessuti cheratinizzati, la cute, il cuoio capelluto e le unghie. Questi funghi dermatofiti invadono l'epidermide e stimolano la risposta infiammatoria, caratterizzata da rossore e prurito. La denominazione delle infezioni dermatofitiche si basa sulla localizzazione anatomica delle lesioni: per esempio, *tinea corporis* (tronco, spalle o arti), *tinea cruris* (inguine, regione perianale e perineale), *tinea faciei* (volto), *tinea pedis* (piedi), *tinea unguium* (unghie) e *tinea capitis* (cuoio capelluto).

AGENTI EZIOLOGICI Tre generi di dermatofiti – *Microsporum, Trichophyton* ed *Epidermophyton* – sono associati a infezioni umane. I membri di questi generi possono essere suddivisi in tre gruppi secondo i loro naturali e potenziali ospiti di infezione: organismi antropofilici, zoofilici e geofilici.

EPIDEMIOLOGIA La tinea è diffusa in tutto il mondo. È stimato che più di 8 milioni di visite ogni anno presso gli ambulatori dei medici di base sono eseguite per i sintomi associati alla tinea.

PATOGENESI I funghi dermatofiti rilasciano enzimi proteolitici e cheratinasi nella pelle. Questi enzimi extracellulari rilasciano nutrienti e facilitano la disseminazione attraverso lo strato corneo. Contro questi microrganismi si sviluppa una risposta dell'ospite immuno-specifica.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Ogni dermatofita può causare la tinea corporis, che è comunemente chiamata "verme ad anello" a causa del tipico aspetto delle lesioni che presentano forma ad anello, bordi vescicolari rilevati e arrossati, e il centro più chiaro. Tinea faciei, così come tinea corporis, può essere causata da qualsiasi dermatofita. *T. rubrum* ed *E. floccosum* sono la comune causa di tinea cruris; lesioni simili possono essere causate da un'infezione da *Candida*.

Tinea pedis, la più comune delle dermatofitosi, di solito si presenta con delle screpolature, desquamazione e macerazione degli spazi interdigitali. L'ipercheratosi e la desquamazione della pianta dei piedi sono comuni, con un aspetto simile al "mocassino" di colore rosso nelle forme croniche. La causa più comune di tinea pedis è *T. rubrum*. Lesioni clinicamente simili a quelle di tinea pedis possono essere causate da funghi non dermatofiti, lieviti e batteri.

Tinea unguium è causata da *T. rubrum, T. mentagrophytes* ed *E. floccosum*. Il termine *onicomicosi* include le infezioni delle unghie dovute sia a funghi dermatofiti che non dermatofiti. I dermatofiti causano l'80-90% dei casi di onicomicosi. La prevalenza di queste infezioni è del 2% circa tra i giovani adulti e aumenta fino al 20% tra gli individui di 40-60 anni di età. L'onicomicosi insorge nei pazienti diabetici con la stessa percentuale della popolazione generale, ma predispone a un maggior rischio di superinfezione batterica nei diabetici.

Tinea capitis è una malattia dermatofitica dei bambini, relativamente rara negli adulti. La manifestazione clinica può variare da una diffusa desquamazione del cuoio capelluto ad aree sparse di desquamazione con o senza alopecia. I capelli si possono spezzare a livello del cuoio capelluto ("verme ad anello a punti neri"). Il prurito non è un sintomo costante. La risposta infiammatoria può essere minima o severa, con la formazione di quello che viene definito kerion, caratterizzato da alopecia, un cuoio capelluto soffice e non dolente, con secrezione purulenta e linfoadenopatia localizzata. *T. tonsurans* è la dermatofitosi più comune associata a tinea capitis.

DIAGNOSI Alcune lesioni cutanee hanno delle caratteristiche peculiari che permettono una diagnosi presuntiva e l'inizio di una terapia topica sulla

base dell'aspetto delle lesioni. Comunque la facilità di ottenere campioni per l'esame microscopico e l'esame colturale deve spingere a formulare una diagnosi definitiva. Lo scraping delle lesioni cutanee può essere esaminato come un preparato inumidito con una goccia al 10% di KOH, usato per dissolvere cellule e detriti cellulari. L'esame colturale di funghi va eseguito per quei pazienti la cui anamnesi, esame obiettivo e campioni trattati con KOH non hanno portato a una diagnosi di infezione dermatofitica. È opportuno ottenere una diagnosi definitiva prima dell'inizio della terapia antifungina.

T INFEZIONI CUTANEE

La maggior parte delle infezioni da tinea può essere trattata anche soltanto con terapia topica. Molte di queste terapie antifungine sono ampiamente disponibili sia come farmaci da prescrizione che come prodotti da banco. Gli imidazoli per via topica (per es., cotrimazolo, miconazolo, econazolo e ketoconazolo) sono generalmente ben tollerati ed efficaci quando usati due volte al giorno per almeno 2 settimane. Le allilamine, che includono la terbinafina e la naftifina (disponibile in creme all'1% o soluzioni all'1%) riescono a trattare più del 75% dei casi e richiedono una sola applicazione al giorno per periodi più brevi. La polvere di tolnaftato è il metodo migliore per prevenire la tinea pedis.

La terapia per via sistemica è indicata per quei pazienti che non hanno risposto alla terapia topica, per coloro che hanno micosi che coinvolgono il cuoio capelluto o le aree con presenza di barba, che presentano aree ipercheratosiche sui palmi delle mani o sulle piante dei piedi, o che hanno una malattia diffusa, e per gli individui immunocompromessi. L'itraconazolo una volta al giorno (200 mg), la terbinafina (250 mg) e la griseofulvina (500 mg della formulazione microcristallina o 375 mg della formulazione ultramicrocristallina) sono considerate efficaci. La terapia dovrebbe essere somministrata fino alla risoluzione dei sintomi. Per i pazienti con malattia delle unghie, l'itraconazolo (200 mg/die) o la terbinafina (250 mg/die) sono preferibili. La durata della terapia è di 2-3 mesi per le unghie delle mani e di 4-6 mesi per le unghie dei piedi. Una terapia intermittente con itraconazolo e terbinafina è un'altra opzione. La recidiva dell'onicopatia è frequente.

COMPLICANZE Le zone di infezione di tinea pedis vengono spesso superinfettate da batteri. Qualche volta queste infezioni sono gravi, specialmente nei pazienti diabetici, pazienti che sono stati sottoposti ad asportazione della vena safena per bypass aortocoronarico, e pazienti che soffrono di insufficienza venosa.

INFEZIONI SUBCUTANEE

Le infezioni fungine che in primo luogo coinvolgono il derma e il sottocute sono causate da contaminazione in seguito a un trauma. Le più importanti micosi del sottocute sono la sporotricosi, il micetoma, la cromoblastomicosi e la phaeohyphomicosi.

Sporotricosi La sporotricosi più frequentemente si presenta come una malattia cronica cutanea, linfocutanea e/o subcutanea. Questa infezione può essere anche extracutanea, coinvolgendo il polmone, l'apparato osteoarticolare o siti disseminati.

AGENTE EZIOLOGICO La sporotricosi è causata dal fungo dimorfo termale *Sporothrix schenckii*, che è localizzato nel terreno, sulle piante, negli acquitrini e sugli animali. *S. scenckii* ha diffusione ubiquitaria, ma è più frequente nelle regioni tropicali e a temperature più calde, come il Messico e l'America centrale e del Sud.

EPIDEMIOLOGIA La sporotricosi è solitamente una malattia professionale di giardinieri, contadini, guardie forestali, fiorai e orticoltori. Sono state segnalate delle epidemie ben documentate (per es., tra i minatori d'oro del Sud Africa), così come delle sporadiche epidemie (fra i lavoratori che maneggiano il fango, il fieno e il legno). Recenti studi indicano che l'infezione può essere correlata alla trasmissione dai gatti agli armadilli.

PATOGENESI La sporotricosi nella maggior parte dei casi è dovuta all'inoculazione dell'organismo attraverso la pelle.

MANIFESTAZIONE CLINICHE La maggior parte delle infezioni da *S. schenckii* si presenta come sporotricosi cutanea o come malattia linfangitica o linfocutanea. La malattia cutanea (piaga della sporotricosi) è limitata al sito di inoculazione. La lesione primitiva si allarga e può anche ulcerarsi e diventare verrucosa. Nella malattia linfocutanea, che rappresenta l'80% dei casi circa, le lesioni secondarie decorrono lungo i vasi linfatici che drenano l'area, portando alla formazione di piccoli noduli indolori che crescono, drenano e si ulcerano. Altri organismi (per es., micobatteri atipici, *Nocardia, Leishmania* e cromoblastomicosi) possono causare lesioni simili. La sporotricosi osteoarticolare è una complicanza non frequente e può causare anche tenosinoviti e borsiti granulomatose, soprattutto nei pazienti alcolisti. La sporotricosi polmonare che segue all'inalazione di conidi di *S. schenckii* è stata osservata in pazienti alcolisti con malattia ostruttiva polmonare cronica. La malattia disseminata, che coinvolge il sistema nervoso centrale, è quella che insorge nei pazienti con AIDS o in altri soggetti immunocompromessi.

DIAGNOSI La diagnosi definitiva si basa sulla coltura di *S. schenckii* su vari terreni. L'esame istopatologico della biopsia può contribuire alla diagnosi, con l'osservazione dei caratteristici lieviti a forma ovale o di sigaro.

T SPOROTRICOSI

La sporotricosi richiede una terapia sistemica (Tab. 199-1). La classica terapia orale con una soluzione satura iodata di potassio (5 gocce 3 volte al giorno, aumentando fino a 40-50 gocce 3 volte al giorno se tollerato) dà buoni risultati, ma l'impiego di questo regime è spesso limitato dalla sua tossicità. Dato che ha pochi effetti collaterali ed è ben tollerato, l'itraconazolo orale ha sostituito la soluzione satura iodata di potassio come trattamento di scelta per la sporotricosi cutanea e linfocutanea. Anche la terbinafina è efficace contro la malattia linfocutanea, sebbene non sia ancora stata approvata per questa indicazione dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti. I pazienti con polmonite che non sono a rischio di vita e quelli con malattia osteoarticolare dovrebbero essere trattati con itraconazolo per almeno 12 mesi. L'amfotericina B è la terapia di scelta per i pazienti con polmonite grave, con pericolo di vita o infezione disseminata, per i pazienti che non tollerano l'itraconazolo, e per quei pazienti nei quali il trattamento con itraconazolo non è stato efficace.

COMPLICANZE La disseminazione ematogena di *S. schenckii* è la più comune fra i soggetti immunocompromessi, inclusi quelli con infezione da HIV e AIDS. Questi pazienti possono sviluppare diffuse ulcere cutanee, granulomi e una malattia sistemica con infezione polmonare, meningea, articolare o diffusa.

PROGNOSI Nella sporotricosi linfocutanea la percentuale di successo del trattamento con itraconazolo è del 90-100%. Una risposta clinica di solito compare entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. I pazienti che presentano una recidiva di solito rispondono a un secondo ciclo di itraconazolo.

Micetoma Il micetoma è un'infezione suppurativa cronica che comincia dal tessuto sottocutaneo e si diffonde alla fascia e all'osso; se è causato dai funghi è chiamato eumicetoma, mentre se è causato dagli actinomiceti è denominato actinomicetoma. Entrambe le forme sono caratterizzate da ascessi che contengono granuli composti da ampi aggregati di filamenti (fungini o actinomicete). L'inoculazione traumatica è la causa dell'infezione iniziale.

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA I micetomi sono comuni in Messico, America centrale, Venezuela, Brasile, Africa, Medio Oriente, India, Pakistan e Bangladesh. La causa più comune dell'eumicetoma è ovunque *Madurella mycetomatis*, mentre i casi rari che si presentano negli Stati Uniti sono associati a *Pseudallescheria boydii*. L'actinomicetoma, la forma più comune in Messico e nell'America centrale, è associato a *Nocardia brasiliensis, Streptomyces somaliensis, Actinomadura madurae* e *Actinomadura pellettieri*.

MANIFESTAZIONI CLINICHE Clinicamente, l'eumicetoma e l'actinomicetoma sono simili, cominciando come piccole, indolori, solide piaghe o noduli sottocutanei sui piedi o sulle gambe e, meno frequentemente, su braccia, dorso e cuoio capelluto. I pazienti di solito presentano fistole, ascessi sottocutanei, fibrosi con indurimento ligneo ed estensione al sottocute e all'osso.

DIAGNOSI La diagnosi è basata sulla visualizzazione di granulomi nel pus, nell'essudato dai seni o nel tessuto bioptico. Le ife fungine devono essere distinte dalle forme filamentose tipiche dell'actinomicetoma. Gli organismi associati al micetoma, sia dei funghi che degli actinomiceti, possono essere coltivati in una varietà di terreni di coltura.

T MICETOMA

Il trattamento del micetoma è problematico. Un approccio misto medico-chirurgico è l'opzione di scelta (Tab. 199-1). Dato che l'actinomicetoma non risponde ai trattamenti antifungini, la differenza tra eumicetoma e actinomicetoma è fondamentale. (Per il trattamento dell'actinomicetoma vedi Capp. 155 e 156). L'amfotericina B generalmente non è efficace per il trattamento dell'eumicetoma. Un numero limitato di pazienti ha risposto a una terapia basata su azoli a lungo termine. Il posaconazolo, un farmaco tuttora in corso di valutazione, potrà avere in futuro un ruolo nel trattamento dell'eumicetoma.

Dematiacea Tra i tanti nomi che indicano le infezioni causate da funghi del terreno colorati di marrone o nero, *phaeohyphomicosi* e *cromoblastomicosi* sono i maggiormente validati. La phaeohyphomicosi è un'infezione nella quale l'organismo nei tessuti appare come una formazione pigmentata sotto forma di lievito e/o ifa; la cromoblastomicosi si distingue per la presenza di corpi sclerotici pigmentati nel tessuto.

La cromoblastomicosi è caratterizzata da piaghe o noduli verrucosi a lenta crescita, di solito agli arti inferiori. I più comuni agenti eziologici sono *Fonsecaea pedrosoi, F. compacta, Phialophora verrucosa, Rhinocladiella aquaspersa* e *Cladosporium carrionii*. Nella maggior parte sono colpiti i lavoratori delle zone rurali che vivono in regioni tropicali e subtropicali; l'infezione è acquisita attraverso l'inoculazione traumatica. Le piccole papule verrucose si allargano lentamente ma rimangono indolori. Le lesioni osservate negli stadi tardivi possono essere superficiali o diventare piaghe purpuree irregolari; meno frequentemente possono essere nodulari, vegetanti, verrucose o cicatriziali. Nei casi avanzati, possono comparire linfedema secondario, infezioni batteriche e necrosi cheratinica. Anche se l'esame istologico dello scraping o del materiale bioptico, per la presenza dei caratteristici corpi sclerotici, può portare alla diagnosi di cromoblastomicosi, l'esame colturale è richiesto per l'identificazione dell'agente causale. Il trattamento è difficile, sebbene siano state proposte molte opzioni terapeutiche (Tab. 199-1). I risultati sono migliori quando una pronta escissione chirurgica o la criochirurgia vengano associate alla terapia antifungina. Il trattamento con itraconazolo, sia con che senza 5-fluorocitosina, ha dato qualche buon risultato.

Phaeohyphomicosi si presenta in quattro forme cliniche: superficiale, cutanea-corneale, subcutanea, e sistemica. *Exophiala jeanselmei, Wangiella dermatitidis* e *Bipolaris* sp. sono gli agenti eziologici più comuni. L'infezione inizia con l'impianto e successiva formazione di una cisti infiammatoria. Una cisti singola infiammatoria non drenante localizzata agli arti superiori è la presentazione più tipica. La diagnosi di solito si basa sull'esame istopatologico (materiale bioptico) con rilevazione di una capsula fibrosa con una reazione granulomatosa e un centro necrotico. La coltura è richiesta per identificare gli organismi specifici. L'escissione chirurgica della lesione è fondamentale. Il trattamento con itraconazolo ne riduce l'ampiezza prima dell'escissione e previene la recidiva (Tab. 199-1). La phaeohyphomicosi cerebrale si estende o dagli adiacenti seni paranasali o da traumi penetranti alla testa. La maggior parte dei casi si presenta come ascessi cerebrali con deficit neurologici focali e/o con crisi epilettiche generalizzate. Una revisione di 101 casi ha evidenziato che metà dei pazienti non presentava apparenti condizioni di immunocompromissione alla base. Nei soggetti immunocompromessi le infezioni sono più frquentemente disseminate; infezioni disseminate sono state descritte nei pazienti con infezione da HIV, trapiantati, affetti da tumori e in una donna gravida. La malattia rinocerebrale richiede il drenaggio chirurgico contemporaneamente alla terapia antifungina. Una combinazione di amfotericina B e itraconazolo o voriconazolo è raccomandata.

MICOSI SISTEMICHE

Paracoccidioidomicosi Spesso denominata blastomicosi del Sud America, la paracoccidioidomicosi è una malattia sistemica causata dal fungo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. L'infezione polmonare segue l'inalazione delle spore e può diffondersi ad altri organi producendo lesioni secondarie alla pelle, ai linfonodi e alle ghiandole surrenali. Infezioni subcliniche sono state documentate in persone sane che vivono in zone endemiche. La paracoccidioidomicosi è più comune in Venezuela, Colombia, Ecuador, Argentina e Brasile. L'esame istopatologico dei campioni clinici può rivelare dei grandi lieviti con gemme multiple. La diagnosi definitiva si basa sulla coltura dell'organismo. Il trattamento con itraconazolo si è rivelato efficace (Tab. 199-1). Un ciclo iniziale con amfotericina B può essere richiesto in pazienti gravemente malati.

Penicilliosi Causata dal fungo dimorfico *Penicillium marneffei*, la penicilliosi è una malattia che colpisce i soggetti immunocompromessi che vivono o viaggiano in Asia Sudorientale. La porta di ingresso più importante è rappresentata dai polmoni, cui segue una disseminazione ematogena. Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle dell'istoplasmosi disseminata e includono febbre, brividi, perdita di peso, anemia, linfoadenopatia generalizzata ed epatomegalia. Le lesioni papulari diffuse simili a quelle del mollusco contagioso sono frequenti nei pazienti con HIV o AIDS. I piccoli lieviti possono essere osservati all'esame istopatologico del tessuto, ma la diagnosi definitiva si basa sulla coltura. L'amfotericina B è il trattamento di scelta per i pazienti severamente ammalati (Tab. 199-1). I pazienti meno gravi o che hanno risposto a un'iniziale terapia con amfotericina B, possono essere trattati con itraconazolo. La terapia iniziale è somministrata di solito per 2 mesi; nei pazienti con infezione da HIV o AIDS, la terapia soppressiva con itraconazolo può essere utile per prevenire le recidive.

Fusariosi La fusariosi è una malattia invasiva associata a *Fusarium* spp., più frequentemente *F. solani*. La cute e il tratto respiratorio sono le principali porte di entrata. Le infezioni localizzate alla cute possono svilupparsi nel sito di un trauma nell'ospite immunocompetente. Nei soggetti immunocompromessi la malattia può diffondere dalla cute o dal tratto respiratorio; il 90% di questi casi si è verificato in pazienti neutropenici con leucemia o sottoposti a trapianto di midollo osseo. La presentazione clinica generalmente non è specifica, con febbre e lesioni cutanee che possono diventare necrotiche e simulare l'ectima gangrenosum. Il quadro clinico, radiografico e anatomopatologico è simile a quello osservato nell'aspergillosi invasiva o nella zigomicosi. Le emocolture sono positive nel 50% dei casi e la presenza di una muffa nelle emocolture di pazienti neutropenici suggerisce la diagnosi di fusariosi. *Fusarium* spp. spesso sono resistenti alla terapia antifungina. Alte dosi di amfotericina B si sono rivelate di qualche utilità. La terapia con voriconazolo (Tab. 199-1) ha avuto buoni risultati in alcuni pazienti. La terapia dev'essere continuata fino alla risoluzione della neutropenia e al miglioramento clinico. La prognosi dell'infezione disseminata è correlata alla reversibilità della neutropenia e delle altre immunodeficienze.

Pseudallescheriasi e scedosporiosi I patogeni emergenti quali *P. boydii, Scedosporium apiospermum* (la forma asessuata di *P. bodyii*) e *S. prolificans* sono microrganismi che causano rare infezioni senopolmonari negli ospiti immunocompetenti e possono presentarsi come addensamenti fungini nei polmoni o nei seni paranasali. Una grave polmonite, sinusite invasiva e disseminazione ematogena (inclusi gli ascessi cerebrali) si verificano nei soggetti immunocompromessi, soprattutto nei trapiantati di midollo osseo. Le ife presenti nei tessuti dei pazienti con infezione da *Pseudallescheria* e *Scedosporium* somigliano a quelle che si osservano nell'invasione intravascolare di *Aspergillus*. La risposta al trattamento è scarsa, e la maggior parte dei pazienti con infezione disseminata muore. L'amfotericina B non è efficace nel trattamento di queste due infezioni. Un piccolo numero di pazienti è stato trattato con voriconazolo agli stessi dosaggi utilizzati nella fusariosi (Tab. 199-1). Lo sbrigliamento chirurgico e il drenaggio dell'ascesso possono essere necessari.

Tricosporonosi *Trichosporon* spp., soprattutto *T. asahii* e *T. mucoides*, possono provocare tricosporonosi disseminata in pazienti immunocompromessi, soprattutto in quelli con un'importante neutropenia. Studi non pubblicati descrivono l'isolamento del *Trichosporon* dalle regioni pubica della "piedra" bianca, dall'escreato, dalle lesioni cutanee e dal sangue. *T. pullulans* (già conosciuta come *Monilia pullulans*) è una rara causa di infezione sistemica. Le porte di ingresso includono la cute, il tratto gastrointestinale e i polmoni. Le manifestazioni cliniche simulano la candidasi. Le emocolture, le colture delle lesioni cutanee o le biopsie dei tessuti confermano la diagnosi. *Trichosporon* ha in comune antigeni con *Cryptococcus neoformans* e dà risultati positivi al test di agglutinazione. Il trattamento dell'infezione da *Trichosporon* è complicato dalla resistenza all'amfotericina B. È stata riferita una mortalità superiore all'80%. Gli azoli, soprattutto il voriconazolo, sono efficaci in monoterapia o in combinazione con amfotericina B (Tab. 199-1). Terapie aggiuntive con fattori di crescita delle colonie granulocitiche-macrofagiche o l'interferone gamma potrebbero essere efficaci. La prognosi, comunque, è correlata alla risoluzione della neutropenia.

INFEZIONI DA ALGHE

Prototheca, un'alga priva di clorofilla comune in natura, è stata associata a rare infezioni umane in Europa, Asia, Oceania e negli Stati Uniti (particolarmente negli stati del sud-est). Questo organismo è stato isola-

to dall'umore viscoso degli alberi, dai pozzi industriali, dall'acqua degli scarichi, dagli acquedotti, dalle piscine e dal terreno. Le infezioni con *P. wickerhamii* e *P. zopfii* colpiscono soprattutto i pazienti immunocompromessi. La prototecosi si presenta come una malattia cutanea con noduli eritematosi, piaghe o ulcere superficiali sulla cute esposta; come borsite dell'olecrano; o come infezione sistemica. L'esame istologico del materiale bioptico può rivelare cellule giganti multinucleate e organismi intra- ed extracellulari basofili contenenti endospore. *Prototheca* cresce su terreno Sabouraud. La terapia più usata è l'amfotericina B, che si è rivelata efficace anche nella prototecosi disseminata. Gli azoli quali l'itraconazolo, il ketoconazolo e il fluconazolo sono considerati efficaci. L'escissione chirurgica può giocare un ruolo nel trattamento delle lesioni cutanee localizzate.

BIBLIOGRAFIA

ALY R: Skin, hair, and nail fungal infections. Infect Dis Clin Pract 10:117, 1998

CHAPMAN SW, DANIEL CR III: Cutaneous manifestations of fungal infection. Infect Dis Clin North Am 4:879, 1994

DIGNANI MC et al: Immunomodulation with interferon-gamma and colony-stimulating factors for refractory fungal infections in patients with leukemia. Cancer 104:199, 2005

FLEMING RV, ANAISSIE EJ: Emerging fungal infections, in *Fungal Infections in the Immunocompromised Patient*, JR Wingard, EJ Anaissie (eds). Boca Raton, Taylor & Francis Group, 2005, pp 311–340

——— et al: Emerging and less common fungal pathogens. Infect Dis Clin North Am 16:915, 2002

QUEIROZ-TELLES F et al: Subcutaneous mycoses. Infect Dis Clin North Am 17:59, 2003

SEGAL BH et al: Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. Infect Dis Clin North Am 16:935, 2002

SILVEIRA F, NUCCI M: Emergence of black moulds in fungal disease: Epidemiology and therapy. Curr Opin Infect Dis 14:679, 2001

www.doctorfungus.org

200 Infezione da *Pneumocystis*

A. George Smulian, Peter D. Walzer

DEFINIZIONE E DESCRIZIONE

Pneumocystis è un micete patogeno polmonare opportunista, causa importante di polmonite (pneumocistosi) nei pazienti immunocompromessi. Sebbene morfologicamente molto simili, i ceppi di *Pneumocystis* isolati da varie fonti sono geneticamente differenti e ospite-specifici. *P. jiroveci* infetta gli uomini, mentre *P. carinii* – la prima specie descritta nel 1909 – infetta i ratti. Per motivi di chiarezza in questo capitolo verrà utilizzato solo il nome del genere *Pneumocystis*.

I principali stadi di sviluppo del microrganismo includono il piccolo trofozoite, la cisti e la precisti (uno stadio intermedio). Il ciclo biologico di *Pneumocystis* probabilmente riconosce una fase di replicazione asessuata e una sessuata, sebbene la conferma non sia ancora validata da tecniche di coltura. *Pneumocystis* presenta numerosi differenti gruppi antigenici, tra i quali il più importante è una glicoproteina maggiore di superficie (*major surface glycoprotein*, MSG) di 95-140 kDa. La MSG gioca un ruolo centrale nelle interazioni di *Pneumocystis* con il suo ospite.

EPIDEMIOLOGIA

Le indagini di sieroprevalenza hanno dimostrato che *Pneumocystis* è diffuso in tutto il mondo e che la maggior parte dei bambini sani è venuta a contatto con il patogeno già all'età di 3-4 anni. La trasmissione per via aerea di *Pneumocystis* è stata documentata in studi animali; la possibilità di una trasmissione interumana è stata suggerita dall'insorgenza di focolai di epidemie nosocomiali di pneumocistosi e dalle analisi molecolari sugli isolati dai pazienti e dai loro stretti contatti. La colonizzazione di soggetti immunocompetenti è stata studiata con la tecnica della PCR.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

I fattori dell'ospite che predispongono allo sviluppo di pneumocistosi sono rappresentati dai difetti dell'immunità cellulare e umorale. Nei soggetti con infezione da HIV, il rischio di polmonite da *Pneumocystis* aumenta in modo marcato quando i livelli delle cellule T CD4+ circolanti cadono al di sotto di 200/μl. Altre categorie a rischio di polmonite da *Pneumocystis* sono rappresentate da soggetti che ricevono terapie immunosoppressive (in particolare glucocorticoidi) per neoplasie e trapianto d'organo; da coloro che ricevono agenti biologici quali infliximab ed etanercept per l'artrite reumatoide e vasculiti; da bambini con immunodeficienze congenite o neonati prematuri e malnutriti.

Le principali cellule effettrici dell'ospite attive contro *Pneumocystis* sono i macrofagi alveolari che fagocitano e uccidono il microrganismo, rilasciando una grande varietà di mediatori della risposta infiammatoria. Gli organismi che si riproducono aderiscono strettamente alle cellule di tipo I, ma mantengono la localizzazione extracellulare. Il danno alveolare comporta un aumento della permeabilità alveolocapillare. Le anomalie del surfattante riguardano una riduzione dei fosfolipidi e un aumento delle proteine A e D nel surfattante stesso. La risposta infiammatoria dell'ospite al danno polmonare porta a un aumento dei livelli di interleuchina 8 e del numero dei neutrofili nei liquidi di lavaggio broncoalveolare (*broncoalveolar lavage*, BAL). Queste alterazioni correlano con la gravità della malattia.

Su sezioni di polmone colorate con ematossilina-eosina, gli alveoli risultano riempiti da un tipico essudato schiumoso e vacuolato. Tra i casi gravi vanno inclusi l'edema interstiziale, la fibrosi e la formazione di membrane ialine. Le alterazioni infiammatorie da parte dell'ospite consistono di solito nell'ipertrofia delle cellule alveolari di tipo II (una tipica risposta riparativa) e in un modesto infiltrato interstiziale di cellule mononucleate. Nei bambini malnutriti si osserva un'intensa infiltrazione plasmacellulare, che in passato ha portato a dare alla malattia il nome di polmonite interstiziale plasmacellulare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I pazienti con pneumocistosi presentano dispnea, febbre e tosse non produttiva. I pazienti con infezione da HIV sono di solito sintomatici per diverse settimane o più e presentano manifestazioni relativamente insidiose. Nei pazienti sieronegativi per HIV, i sintomi sono di più breve durata e spesso esordiscono dopo la riduzione della dose di glucocorticoidi. Un elevato indice di sospetto clinico e un'accurata anamnesi costituiscono gli elementi chiave per una diagnosi precoce.

I reperti obiettivi comprendono tachipnea, tachicardia e cianosi, con auscultazione polmonare scarsamente significativa. Sono evidenti una ridotta pressione arteriosa di ossigeno (Pa_{O2}), un aumentato gradiente alveoloarterioso di ossigeno (PA_{O2}-Pa_{O2}) e un'alcalosi respiratoria. Si possono avere anche alterazioni dei valori del test di funzionalità polmonare (capacità di diffusione) e un'aumentata captazione di radionuclidi non specifici all'esame scintigrafico (con gallio). Sono stati osservati valori elevati di lattico deidrogenasi (LDH): questa alterazione probabilmente riflette un danno del parenchima polmonare, ma non è specifica dell'infezione da *Pneumocystis*.

I reperti tipici della radiografia toracica sono rappresentati da infiltrati bilaterali diffusi che si dipartono dalle regioni peri-ilari (**Fig. 200-1*A***), ma sono state osservate anche diverse manifestazioni atipiche (opacità nodulari, lesioni cavitarie). I pazienti che assumono pentamidina per aerosol sono più frequentemente interessati da infiltrati nel lobo superiore. Può verificarsi anche uno pneumotorace, il cui trattamento è spesso difficoltoso. Nelle prime fasi della pneumocistosi la radiografia polmonare può essere normale, sebbene in questo stadio di malattia la TC toracica riveli "opacità a vetro smerigliato" (**Fig. 200-1*B***).

Sebbene *Pneumocystis* rimanga di solito confinato ai polmoni, si sono verificati casi di infezione disseminata sia in pazienti affetti che non affetti da HIV. Le sedi più comuni di coinvolgimento extrapolmonare sono i linfonodi, la milza, il fegato e il midollo osseo.

DIAGNOSI

Poiché il quadro clinico dell'infezione da *Pneumocystis*, essendo aspecifico, può essere causato da molti altri agenti infettivi e non infettivi, la diagnosi si basa sulla specifica identificazione del microrganismo. La diagnosi di certezza si ottiene mediante la colorazione dei preparati istopatologici. Le colorazioni tradizionali sono quelle che utilizzano reagenti quali metenamina-argento, in grado di colorare selettivamente le pareti delle cisti di *Pneumocystis*; si possono anche usare reagenti come il Wright-Giem-

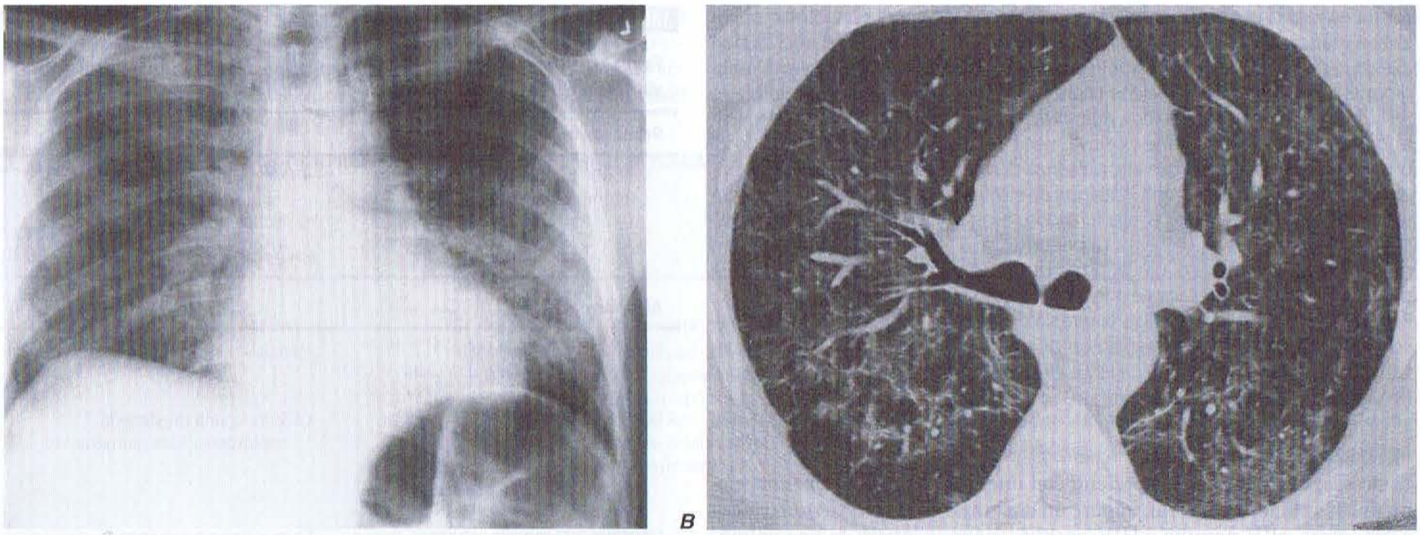


FIGURA 200-1 ***A.*** Radiografia del torace che mostra infiltrati diffusi in un paziente HIV-positivo con polmonite da *Pneumocystis*. ***B.*** TC ad alta risoluzione del torace che mostra opacità a vetro smerigliato in un paziente HIV-positivo con polmonite da *Pneumocystis*. (Per gentile concessione del Dr. Christopher Meyer.)

sa, in grado di colorare i nuclei dei vari stadi di sviluppo. L'immunofluorescenza con anticorpi monoclonali è più sensibile e specifica della colorazione istologica. L'amplificazione del DNA mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR) è destinata a diventare un'indagine di routine per la diagnosi di *Pneumocystis*, ma non distingue la colonizzazione dall'infezione.

La diagnosi di certezza di pneumocistosi richiede la raccolta di campioni adeguati. In generale, l'attendibilità delle diverse procedure diagnostiche è più elevata nei pazienti affetti da HIV rispetto a quelli che non presentano tale infezione, a causa della più elevata carica di microrganismi presente nel primo gruppo. La tecnica dell'espettorato indotto ha ottenuto ampi consensi per la sua semplicità e non invasività; questa procedura richiede personale preparato e disponibile. La broncoscopia a fibre ottiche associata al BAL, che offre informazioni riguardo l'invasività del microrganismo, la risposta infiammatoria, e la presenza di altre infezioni opportunistiche, rimane il principale esame per la diagnosi di pneumocistosi. La biopsia transbronchiale e la biopsia polmonare a "cielo aperto", che sono le procedure diagnostiche più invasive, vengono riservate ai casi in cui non sia possibile la diagnosi tramite BAL.

DECORSO E PROGNOSI

Nelle forme tipiche di polmonite da *Pneumocystis* non trattate si osserva una progressiva difficoltà respiratoria che può condurre il paziente a morte. La terapia risulta più efficace se iniziata nella fase precoce della malattia, prima che si verifichi un danno alveolare diffuso. Se l'espettorato indotto non è diagnostico e se il BAL non può essere effettuato in tempi rapidi, bisogna comunque iniziare una terapia empirica con farmaci attivi contro *Pneumocystis*. Tuttavia questa strategia non deve ovviare alla definizione eziologica specifica. Con il miglioramento della gestione dell'infezione da HIV e delle sue complicanze, la mortalità per pneumocistosi è tuttora del 15-20% a un mese e del 50-55% a un anno. Il tasso di mortalità precoce rimane elevato nei pazienti che necessitano di ventilazione assistita (60%) e tra i soggetti senza infezione da HIV (40%).

T INFEZIONE DA *PNEUMOCYSTIS*

Il trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX), che agisce inibendo la sintesi dell'acido folico, è considerato il farmaco di scelta per tutte le forme di pneumocistosi **(Tab. 200-1)**. La terapia va continuata per 14 giorni nei pazienti che non presentano infezione da HIV e per 21 giorni in quelli che la presentano. Dal momento che questi ultimi rispondono più lentamente rispetto ai pazienti non-HIV-infetti, è consigliabile aspettare almeno una settimana dall'inizio del trattamento prima di decretare l'insuccesso della terapia. Il TMP-SMZ è ben tollerato da pazienti non infetti da HIV, ma più della metà di quelli con infezione da HIV manifesta importanti effetti collaterali.

Regimi alternativi sono disponibili per il trattamento dei casi di pneumocistosi da lieve a moderata (Pa_{O_2} >70 mmHg o PA_{O_2} - Pa_{O_2} <35 mmHg). Il TMP associato a dapsone e la clindamicina associata a primachina sono equivalenti al TMP-SMX. Il dapsone e la primachina non devono essere somministrati nei pazienti che presentano una carenza dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). L'atovaquone è meno efficace del TMP-SMX, ma è meglio tollerato. Dato che *Pneumocystis* non ha ergosterolo nella parete, non è suscettibile agli agenti antifungini che ne inibiscono la sintesi.

Altri regimi che sono raccomandati per il trattamento della polmonite da *Pneumocystis* da media a severa (Pa_{O_2} <70 mmHg o PA_{O_2} - Pa_{O_2} >35 mmHg) sono la pentamidina parenterale, la clindamicina più primachina parenterale o il trimetrexato più leucovorina. La clindamicina più primachina parenterale sono probabilmente più efficaci della pentamidina.

Negli ultimi anni è emersa tra i ceppi di *Pneumocystis* isolati dall'uomo l'evidenza molecolare di resistenza a sulfamidici e atovaquone. Sebbene una pre-

TABELLA 200-1 TERAPIA DELLA PNEUMOCISTOSI

Farmaco (i), dosaggio, via di somministrazione	Effetti collaterali
Prima scelta[a]	
TMP-SMX (5 mg/kg di TMP, 25 mg/kg di SMX[b]) ogni 6-8 ore per os o e.v.	Febbre, esantema, citopenia, epatite, iperkaliemia, disturbi GI
Altri farmaci[a]	
TMP 5 mg/kg ogni 6-8 ore, più dapsone, 100 mg/die per os	Emolisi (deficit di G6PD) metaemoglobinemia, febbre, esantema, disturbi GI
Atovaquone 750 mg due volte al giorno per os	Esantema, febbre, disturbi epatici e GI
Clindamicina 300-450 mg ogni 6 ore per os o 600 mg ogni 6-8 ore e.v., più primachina, 15-30 mg/die per os	Emolisi (deficit di G6PD) metaemoglobinemia, esantema, colite, neutropenia
Pentamidina 3-4 mg/kg/die e.v.	Ipotensione, iperazotemia, aritmie cardiache, pancreatite, alterazioni della glicemia, ipocalcemia, neutropenia, epatite
Trimetrexato 45 mg/m^2/die e.v. più leucovorina[c], 20 mg/kg ogni 6 ore per os o e.v.	Citopenia, neuropatia periferica, alterazioni della funzione epatica
Terapia di supporto	
Prednisone 40 mg due volte al giorno per 5 giorni; 40 mg al giorno per 5 giorni; 20 mg al giorno per 11 giorni per os o e.v.	Immunosoppressione, ulcera peptica, iperglicemia, alterazioni dell'umore, ipertensione

[a] La terapia viene somministrata per 14 giorni nei soggetti non sieropositivi e per 21 in quelli con infezione da HIV.
[b] Equivalente a 2 compresse a doppio-dosaggio (DS). Ogni compressa contiene 160 mg di TMP e 800 di SMX.
[c] La leucovorina previene la mielotossicità del trimetrexato.
Nota: G6PD, glucosio-6-fosfato deidrogenasi; GI, gastrointestinali; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazolo.

gressa esposizione a questi farmaci rappresenti un fattore di rischio, la resistenza si è verificata anche in soggetti con infezione da HIV che in precedenza non avevano mai assunto sulfamidici. Il risultato della terapia appare essere maggiormente correlato alle classiche caratteristiche di gravità (per es., punteggio APACHE III [*high Acute Physiology, Age, and Chronic Health Evaluation III*], necessità di ventilazione a pressione positiva, necessità di intubazione e sviluppo di pneumotorace) piuttosto che alla presenza di marcatori molecolari di resistenza ai sulfonamidi. I pazienti con infezione da HIV frequentemente presentano un temporaneo peggioramento della funzione respiratoria dopo l'inizio della terapia. In tali soggetti, e in presenza di pneumocistosi moderata o grave, la somministrazione aggiuntiva di glucocorticoidi a dosi progressivamente scalari può prevenire questa complicanza e migliorare il tasso di sopravvivenza (Tab. 200-1). Per ottenere la massima efficacia, la terapia di supporto deve essere iniziata precocemente. L'utilizzo della terapia con glucocorticoidi nelle forme lievi di malattia in pazienti con infezione da HIV e pneumocistosi lieve o nei soggetti non-HIV-infetti deve essere ancora valutato.

PREVENZIONE

La profilassi è indicata per i pazienti con infezione da HIV che hanno meno di 200 cellule T CD4+/μl, oppure un'anamnesi di candidosi orofaringea e per coloro, HIV-negativi o HIV-positivi, che sono guariti da una polmonite da pneumocistosi. Nei soggetti HIV-positivi, la profilassi può essere sospesa se il numero di cellule T CD4+ risulta superiore o uguale a 200/μl per un periodo di tre mesi. Le linee guida della profilassi primaria nei soggetti immunocompromessi HIV-negativi sono meno chiare.

Il TMP-SMX è il farmaco di scelta per la profilassi primaria e secondaria (Tab. 200-2) e ha effetto protettivo anche contro la toxoplasmosi e alcune altre infezioni batteriche. Regimi alternativi sono disponibili per individui intolleranti al TMP-SMX (Tab. 200-2). Sebbene non vi siano raccomandazioni specifiche per prevenire la diffusione di *Pneumocystis* nelle strutture di cura, si consiglia di evitare contatti diretti tra pazienti con pneumocistosi e altri individui suscettibili all'infezione.

TABELLA 200-2 PROFILASSI DELLA PNEUMOCISTOSI[a]

Farmaco (i), dosaggio, via di somministrazione	Commenti
Prima scelta	
TMP-SMX 1 compressa DS o 1 compressa SS/die per os[b]	Il TMP-SMX può essere reintrodotto con sicurezza in alcuni pazienti che hanno avuto effetti collaterali di entità lieve-moderata
Altri farmaci	
Dapsone 50 mg due volte al giorno o 100 mg una volta al giorno per os	–
Dapsone 50 mg una volta al giorno per os, più pirimetamina, 50 mg alla settimana per os, più leucovorina, 25 mg alla settimana per os	La leucovorina previene la mielotossicità da pirimetamina
Dapsone 200 mg alla settimana per os, più pirimetamina, 75 mg alla settimana per os, più leucovorina, 25 mg alla settimana per os	La leucovorina previene la mielotossicità da pirimetamina
Pentamidina 300 mg al mese per aerosol mediante nebulizzatore Respirgard II	Reazioni avverse comprendono tosse e broncospasmo
Atovaquone 1500 mg/die per os	–
TMP-SMX 1 compressa DS tre volte alla settimana per os	Il TMP-SMX può essere reintrodotto con sicurezza in alcuni pazienti che hanno avuto effetti collaterali di entità lieve-moderata

[a] Per l'elenco degli effetti collaterali vedi Tab. 200-1.
[b] Una compressa DS contiene 160 mg di TMP e 800 mg di SMX.
Nota: DS, doppio dosaggio; SS, singolo dosaggio; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazolo.

BIBLIOGRAFIA

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR 53(RR-15):1, 2004

DALY KR et al: Antibody responses to the *Pneumocystis jirovecii* major surface glycoprotein. Emerg Infect Dis 12:1231, 2006

FESTIC E et al: Acute respiratory failure due to *Pneumocystis* pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: Outcome and associated features. Chest 128:573, 2005

MEDRANO FJ et al: *Pneumocystis jirovecii* in general population. Emerg Infect Dis 11:245, 2005

MILLER RF et al: Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. Thorax 61:716, 2006

REDHEAD SA et al: *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: Nomenclature and typifications. J Eukaryot Microbiol 53:1, 2006

THOMAS CF JR, LIMPER AH: *Pneumocystis* pneumonia. N Engl J Med 350:2487, 2004

ZAR HJ: Pneumonia in HIV-infected and HIV-uninfected children in developing countries: Epidemiology, clinical features, and management. Curr Opin Pulm Med 10:176, 2004

SEZIONE 17 INFEZIONI DA PROTOZOI ED ELMINTI: CONSIDERAZIONI GENERALI

201 Farmaci utilizzati nel trattamento delle infezioni causate da parassiti

Thomas A. Moore

Le infezioni parassitarie interessano oltre la metà della popolazione mondiale e costituiscono un'importante minaccia sanitaria, in particolar modo nei Paesi in via di sviluppo, dove la loro prevalenza è elevata. Il notevole successo delle campagne globali di controllo o di eliminazione di antichi flagelli quali la dracunculosi o l'oncocercosi è stato controbilanciato dalla diffusione di altre malattie, quali la tripanosomiasi, in aree dove si è verificata la disgregazione delle infrastrutture sanitarie a causa dell'infezione da HIV, di guerre civili o di instabilità politica. L'area di distribuzione di alcune malattie parassitarie, come la malaria, si è ampliata nelle ultime decadi a causa di fattori quali la deforestazione, gli spostamenti di popolazione, il riscaldamento terrestre e altri fattori climatici. Sebbene siano in atto sforzi considerevoli per la messa a punto di vaccini antiparassitari, la chemioterapia rimane ancora oggi il mezzo più efficace per controllare le infezioni parassitarie. Peraltro, gli sforzi per combattere la diffusione delle malattie sono ostacolati dallo sviluppo e dalla diffusione del fenomeno della farmaco-resistenza, dalla limitata introduzione di nuovi farmaci antiparassitari e dalla proliferazione di medicinali contraffatti. Tuttavia, sono stati compiuti progressi significativi per quanto riguarda la riduzione dell'impatto sanitario delle infezioni parassitarie e il considerevole aumento di programmi di salute pubblica rappresenta una speranza per il futuro.

Il presente capitolo si focalizza esclusivamente sui farmaci impiegati per il trattamento delle infezioni causate da parassiti. Le specifiche raccomandazioni terapeutiche per il trattamento delle malattie parassitarie dell'uomo sono trattate nei capitoli successivi. **Nel capitolo e17 è discussa in dettaglio la farmacologia dei farmaci antiparassitari.**

La tabella 201-1 riassume le principali caratteristiche di ogni farmaco (incluse alcune che sono discusse in altri capitoli), unitamente alla tossicità, allo spettro di attività e al profilo di sicurezza in corso di gravidan-

za e allattamento. Molti di questi agenti sono approvati dalla Food and Drug Administration (FDA), ma sono considerati sperimentali per il trattamento di determinate infezioni; tali farmaci sono opportunamente segnalati in tabella. Nelle note in calce alla tabella sono indicati i farmaci disponibili solo presso i Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) di Atlanta (Tel.: 404.639.3670 o 404.639.2888; *www.cdc.gov/ncidod/dpd/professional/drug_service.htm*) o quelli ottenibili soltanto dal produttore.

TABELLA 201-1 RASSEGNA DEGLI AGENTI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI PARASSITARIE

Farmaci suddivisi per classe	Infezione	Eventi avversi	Principali interazioni farmacologiche	Classe per l'impiego in gravidanza[a]	Latte materno
4-Aminochinolonici					
Amodiachina	Malaria[b]	Agranulocitosi, epatossicità	Assenza di dati	Non assegnata	Assenza di dati
Clorochina	Malaria[b]	*Occasionali*: prurito, nausea, vomito, cefalea, depigmentazione dei capelli, dermatite esfoliativa, opacità corneale reversibile. *Rari*: danno retinico irreversibile, scolorazione delle unghie, discrasia ematica	Antiacidi e caolino: ridotto assorbimento di clorochina Ampicillina: biodisponibilità ridotta dalla clorochina Cimetidina: aumenta i livelli sierici di clorochina Ciclosporina: livelli sierici aumentati dalla clorochina	Non assegnata[c]	Sì
8-Aminochinolonici					
Primachina	Malaria[b]	*Frequenti*: emolisi in pazienti con deficit di G6PD. *Occasionali*: metaemoglobinemia, disturbi gastrointestinali. *Rari*: sintomi a carico del SNC	La chinacrina potenzia la tossicità della primachina	Controindicata	Assenza di dati
Tafenochina	Malaria[b]	*Frequenti*: emolisi in pazienti con deficit di G6PD, lieve disturbo GI. *Occasionali*: metaemoglobinemia, cefalea	Assenza di dati	Non assegnata	Assenza di dati
Aminoalcolici					
Alofantrina	Malaria[b]	*Frequenti*: dolore addominale, diarrea. *Occasionali*: alterazioni ECG (allungamento dose-dipendente degli intervalli QTc e PR), nausea, prurito. Controindicato in persone con cardiopatia o che hanno assunto meflochina nelle precedenti 3 settimane	L'impiego concomitante di farmaci che prolungano il tratto QTc è controindicato	C	Assenza di dati
Lumefantrina	Malaria	*Occasionali*: nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, anoressia, cefalea, vertigini	Non interazioni rilevanti	Non assegnata	Assenza di dati
Aminoglicosidi					
Paramomicina	Amebiasi,[b] infezione da *Dientamoeba fragilis*, giardiasi, criptosporidiasi, leishmaniosi	*Frequenti*: disturbi gastrointestinali (solo per via orale). *Occasionali*: nefrotossicità, ototossicità, tossicità vestibolare (solo per via parenterale)	Non interazioni rilevanti	Non assegnata[c]	Assenza di dati
Amfotericina B Amfotericina B desossicolato Amfotericina B in complessi lipidici Amfotericina B liposomiale	Leishmaniosi[d], meningoencefalite amebica	*Frequenti*: febbre, brividi, ipokaliemia, ipomagnesemia, nefrotossicità. *Occasionali*: vomito, dispnea, ipotensione	Agenti antineoplastici: tossicità renale, broncospasmo, ipotensione Glucocorticoidi, ACTH, digitale: ipokaliemia Zidovudina: aumento della mielotossicità e della nefrotossicità	B	Assenza di dati
Antimoniali Antimonio pentavalente[e]	Leishmaniosi	*Frequenti*: artralgie/mialgie, pancreatite, modificazioni ECG (allungamento QT, appiattimento o inversione delle onde T)	Non assegnata	Non assegnata	Sì
Meglumina antimoniato		*Frequenti*: artralgie/mialgie, pancreatite, alterazioni ECG (allungamento QT, appiattimento o inversione onda T)	Antiaritmici e antidepressivi triciclici: aumento del rischio di cardiotossicità	Non assegnata	Assenza di dati
Artemisinina e derivati	Malaria	*Occasionali*: neurotossicità (atassia, convulsioni), nausea, vomito, anoressia, dermatite da contatto		Non assegnata	Assenza di dati
Arteether			Assenza di dati		
Artemether			Non interazioni rilevanti		
Artesunato			Meflochina: i livelli vengono diminuiti e la clearance viene accelerata dall'artesunato		
Diidroartemisina			Meflochina: aumentato assorbimento		
Atovaquone	Malaria,[a] babesiosi	*Frequenti*: nausea, vomito. *Occasionali*: dolore addominale, cefalea	I livelli plasmatici sono diminuiti da rifampicina e tetracicline; la biodisponibilità è diminuita dalla metoclopramide	C	Assenza di dati

(Segue)

Farmaci suddivisi per classe	Infezione	Eventi avversi	Principali interazioni farmacologiche	Classe per l'impiego in gravidanza[a]	Latte materno
Azoli Fluconazolo Itraconazolo Chetoconazolo	Leishmaniosi	*Gravi*: epatotossicità. *Rari*: alterazioni cutanee esfoliative, anafilassi	Warfarin, ipoglicemizzanti orali, fenitoina, ciclosporina, teofillina, digossina, dofetilide, chinidina, carbamazepina, rifabutina, busulfan, docetaxel, alcaloidi della vinca, pimozide, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, verapamil, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, tacrolimus, sirolimus, indinavir, ritonavir, saquinavir, alfentanil, buspirone, metilprednisolone, trimetrexato: livelli plasmatici aumentati dagli azoli Carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, isoniazide, rifabutina, rifampicina, antiacidi, H_2-antagonisti, inibitori della pompa protonica, nevirapina: livelli plasmatici degli azoli diminuiti Claritromicina, eritromicina, indinavir, ritonavir: livelli plasmatici degli azoli aumentati	C	Sì
Benzimidazoli					
Albendazolo	Ascariasi, capillariasi, clonorchiasi, larva migrans cutanea, cisticercosi,[b] echinococcosi,[b] enterobiasi, enterocolite eosinofila, gnatostomiasi, anchilostomiasi, filariosi linfatiche, microsporidiosi, strongiloidiasi, trichinellosi, tricostrongiloidosi, trichiuriasi, larva migrans viscerale	*Occasionali*: nausea, vomito, dolore addominale, cefalea, alopecia reversibile, ipertransaminasemia. *Rari*: leucopenia, rash	Desametasone e praziquantel aumentano i livelli plasmatici di albendazolo del 50% circa	C	Sì[f]
Mebendazolo	Ascariasi,[b] capillariasi, enterocolite eosinofila, enterobiasi,[b] anchilostomiasi,[b] trichinellosi, tricostrongiloidiasi, trichiuriasi,[b] larva migrans viscerale	*Occasionali*: diarrea, dolore addominale, ipertransaminasemia. *Rari*: agranulocitosi, piastrinopenia, alopecia	La cimetidina inibisce il metabolismo del mebendazolo	C	Assenza di dati
Tiabendazolo	Strongiloidiasi,[b] larva migrans cutanea,[b] larva migrans viscerale[b]	*Frequenti*: anoressia, nausea, vomito, diarrea, cefalea, capogiri, odore delle urine simile agli asparagi. *Occasionali*: sonnolenza, vertigine, cristalluria, ipertransaminasemia, psicosi. *Rari*: epatite, convulsioni, edema angioneurotico, sindrome di Stevens-Johnson, tinnito	Il tiabendazolo aumenta i livelli sierici della teofillina	C	Assenza di dati
Triclabendazolo	Fascioliasi, paragonimiasi	*Occasionali*: crampi addominali, diarrea, coliche biliari, cefalea transitoria	Assenza di dati	Non assegnata	Sì
Benznidazolo	Malattia di Chagas	*Frequenti*: rash, prurito, nausea, leucopenia, parestesie	Non interazioni rilevanti	Non assegnata	Assenza di dati
Bitionolo[e]	Fascioliasi, paragonimiasi	Diarrea, crampi addominali (di solito lievi e transitori)			
Chinacrina[g]	Giardiasi[b]	*Frequenti*: cefalea, nausea, vomito, gusto amaro. *Occasionali*: colorazione giallo-arancio di cute, urine e sclere (inizia dopo 1 settimana di terapia e perdura fino a 4 mesi dopo la sospensione del farmaco). *Rari*: psicosi, dermatite esfoliativa, retinopatia, emolisi G6PD-indotta, esacerbazione della psoriasi, effetti simil-disulfiram	La tossicità della primachina è potenziata dalla chinacrina	C	Assenza di dati

(Segue)

Farmaci suddivisi per classe	Infezione	Eventi avversi	Principali interazioni farmacologiche	Classe per l'impiego in gravidanza[a]	Latte materno
Chinino e chinidina	Malaria, babesiosi	*Frequenti*: cinconismo (tinnito, sordità ai toni alti, cefalea, disforia, nausea, vomito, dolore addominale, disturbi visivi, ipotensione posturale), iperinsulineamia che può condurre a ipoglicemia fatale. *Occasionali*: sordità, anemia emolitica, aritmie, ipotensione in caso di infusione endovenosa rapida	Gli inibitori dell'anidrasi carbonica e i diuretici tiazidici riducono l'eliminazione renale della chinidina. L'amiodarone e la cimetidina aumentano i livelli di chinidina. La nifedipina riduce i livelli di chinidina e la chinidina rallenta il metabolismo della nifedipina. Il fenobarbital, la fenitoina e la rifampicina accelerano l'eliminazione epatica della chinidina. Il verapamil riduce la clearance epatica della chinidina. Il diltiazem riduce la clearance della chinidina	X	Sì[f]
Chinolonici					
Ciprofloxacina	Ciclosporiasi, isosporiasi	*Occasionali*: nausea, diarrea, vomito, malessere/dolore addominale, cefalea, irrequietezza, rash. *Rari*: mialgie/artralgie, rotture tendinee, sintomi SNC (nervosismo, agitazione, insonnia, ansietà, incubi, paranoia), convulsioni	Probenecid: aumenta i livelli sierici di ciprofloxacina. Teofillina, warfarin: livelli sierici aumentati dalla ciprofloxacina	C	Sì
Clindamicina	Babesiosi, malaria, toxoplasmosi	*Occasionali*: colite pseudomembranosa, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito. *Rari*: prurito, rash cutanei	Non interazioni rilevanti	B	Sì[f]
Dilossanide furoato	Amebiasi	*Frequenti*: flatulenza. *Occasionali*: nausea, vomito, diarrea. *Rari*: prurito	Nessuna interazione nota	Controindicata	Assenza di dati
Eflornitina[g] (difluorometilornitina, DFMO)	Tripanosomiasi	*Frequenti*: pancitopenia. *Occasionali*: diarrea, convulsioni. *Rari*: perdita transitoria dell'udito	Non interazioni rilevanti	Controindicata	Assenza di dati
Emetina e diidroemetina[e]	Amebiasi, fasciolasi	*Gravi*: cardiotossicità. *Frequenti*: dolore sul sito di iniezione. *Occasionali*: cefalea, sintomi gastrointestinali	Assenza di dati	X	Assenza di dati
Folati, antagonisti					
Inibitori della diidrofolato reduttasi					
Pirimetamina	Malaria,[b] pneumocistosi, toxoplasmosi[b]	*Occasionali*: deficit di folati. *Rari*: rash, convulsioni, reazioni cutanee gravi (necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson)	Sulfamidici, proguanil e zidovudina: aumentano il rischio di mielotossicità se utilizzati in concomitanza	C	Sì
Proguanil e clorproguanide	Malaria	*Occasionali*: orticaria. *Rari*: ematuria, disturbi gastrointestinali	Non interazioni rilevanti	C	Sì
Trimetoprim	Ciclosporiasi, isosporiasi	Iperkalemia, disturbi gastrointestinali, lieve stomatite	Metotrexate: clearance ridotta Warfarin: effetto prolungato Fenitoina: metabolismo epatico aumentato	C	Sì
Inibitori della diidropteroato sintetasi (sulfamidici)					
Sulfadiazina Sulfametossazolo Sulfadoxina	Malaria[b], toxoplasmosi[b]	*Frequenti*: disturbi gastrointestinali, reazioni allergiche cutanee, cristalluria. *Rari*: reazioni cutanee gravi (necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson), agranulocitosi, anemia aplastica, ipersensibilità del tratto respiratorio, epatite, nefrite interstiziale, ipoglicemia, meningite asettica	I diuretici tiazidici aumentano il rischio di piastrinopenia nei pazienti anziani. I sulfamidici prolungano l'effetto del warfarin e aumentano i livelli di metotrexato. Il metabolismo della fenitoina è alterato dai sulfamidici. L'effetto delle sulfoniluree è prolungato dai sulfamidici	B	Sì
Inibitori della diidropteroato sintetasi (sulfoni)					
Dapsone	Leishmaniosi, malaria, toxoplasmosi	*Frequenti*: rash, anoressia. *Occasionali*: emolisi, metaemoglobinemia, neuropatia, dermatite allergica, anoressia, nausea, vomito, tachicardia, cefalea, insonnia, psicosi, epatite. *Rari*: agranulocitosi	La rifampicina diminuisce i livelli plasmatici di dapsone	C	Sì
Fumagillina	Microsporidiosi	*Rari*: neutropenia, trombocitopenia	Nessuna interazione nota	Assenza di dati	Assenza di dati
Furazolidone	Giardiasi	*Frequenti*: nausea/vomito, urine scure. *Occasionali*: prurito rettale, cefalea. *Rari*: anemia emolitica, reazioni simil-disulfiram, interazioni con gli inibitori delle MAO	Rischio di crisi ipertensive quando somministrato per più di 5 giorni con inibitori delle MAO	C	Assenza di dati

(Segue)

Farmaci suddivisi per classe	Infezione	Eventi avversi	Principali interazioni farmacologiche	Classe per l'impiego in gravidanza[a]	Latte materno
Iodochinolo	Amebiasi,[b] balantidiasi, infezione da *Dientamoeba fragilis*	*Occasionali*: cefalea, rash, prurito, tireotossicosi, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea. *Rari*: neurite ottica, neuropatia periferica, convulsioni, encefalopatia	Non interazioni rilevanti	C	Assenza di dati
Ivermectina	Ascariasi, larva migrans cutanea, gnatostomiasi, loiasi, filariosi linfatica, oncocercosi,[b] scabbia, strongiloidiasi,[b] trichiuriasi	*Occasionali*: febbre, prurito, cefalea, mialgie. *Rari*: ipotensione	Non interazioni rilevanti	C	Sì[f]
Levamisolo	Ascariasi anchilostomiasi	*Frequenti*: disturbi gastrointestinali, vertigini, cefalea. *Rari*: agranulocitosi, neuropatia periferica Alcool: effetti tipo-disulfiram. Warfarin: prolungamento del PT	Alcol: effetti simil-disulfiram. Warfarin: tempo di protrombina prolungato	C	Assenza di dati
Macrolidi					
Azitromicina	Babesiosi	*Occasionali*: nausea, vomito, diarrea, addominalgie. *Rari*: angioedema, ittero colestatico	Ciclosporina e diossina: i livelli vengono aumentati dall'azitromicina. Nelfinavir aumenta i livelli di azitromicina	B	Sì
Spiramicina[g]	Toxoplasmosi	Occasionali: disturbi gastrointestinali, eruzioni cutanee transitorie. Rari: trombocitopenia, nei bambini allungamento del QT, epatite colestatica	Non interazioni rilevanti	Non assegnata	Sì[f]
Meflochina	Malaria[b]	*Frequenti*: fotofobia, nausea, cefalea. *Occasionali*: confusione, incubi, insonnia, disturbi visivi, anomalie transitorie e asintomatiche dell'ECG (bradicardia sinusale, aritmie sinusali, blocco AV di 1° grado, allungamento dell'intervallo QTc, anomalie delle onde T). *Rari*: psicosi, convulsioni, ipotensione	La somministrazione di alofantrina dopo meno di 3 settimane dall'impiego di meflochina può causare allungamenti fatali del tratto QTc. La meflochina può ridurre i livelli plasmatici degli anticonvulsivanti. L'artesunato accelera la clearance e diminuisce i livelli plasmatici della meflochina	C	Sì
Melarsoprolo[e]	Tripanosomiasi	*Frequenti*: danno miocardico, encefalopatia, neuropatia periferica, ipertensione. *Occasionali*: emolisi indotta da G6PD, eritema nodoso. *Rari*: ipotensione	Non interazioni rilevanti	Non assegnata	Assenza di dati
Metrifonato	Schistosomiasi	*Frequenti*: dolore addominale, nausea, vomito, diarrea, cefalea, vertigine, broncospasmo. *Rari*: sintomi colinergici	Non interazioni rilevanti	B	No
Miltefosina	Leishmaniosi	*Frequenti*: disturbi gastrointestinali lievi e transitori (1-2 giorni) nelle prime 2 settimane di terapia che si risolvono al termine del trattamento; cinetosi. *Occasionali*: ipercreatininemia e ipertransaminasemia reversibile	Non interazioni rilevanti	Non assegnata	Assenza di dati
Niclosamide	Cestodi intestinali[b]	*Occasionali*: nausea, vomito, capogiri, prurito	Non interazioni rilevanti	B	Assenza di dati
Nifurtimox[e]	Malattia di Chagas	*Frequenti*: nausea, vomito, dolore addominale, insonnia, parestesie, ipostenia, tremori. *Rari*: convulsioni. Tutti gli effetti sono reversibili e dose-dipendenti	Non interazioni rilevanti	Non assegnata	Assenza di dati
Nitazoxanide	Criptosporidiosi,[b] giardiasi[b]	*Occasionali*: dolore addominale, diarrea. *Rari*: vomito, cefalea	Non interazioni rilevanti	B	Assenza di dati
Nitromidazoli					
Metronidazolo	Amebiasi,[b] balantidiasi, dracunculosi, giardiasi, tricomoniasi,[b] infezione da *Dientamoeba fragilis*	*Frequenti*: nausea, cefalea, anoressia, retrogusto metallico. *Occasionali*: vomito, insonnia, vertigini, parestesia, effetti simil-disulfiram. *Rari*: convulsioni, neuropatia periferica	L'effetto del warfarin è rinforzato dal metronidazolo. Reazioni psicotiche con il disulfiram. Il fenobarbital e la fenitoina accelerano l'eliminazione del metronidazolo. I livelli sierici di litio sono aumentati dal metronidazolo. La cimetidina prolunga l'emivita del metronidazolo	B	Sì

(*Segue*)

Farmaci suddivisi per classe	Infezione	Eventi avversi	Principali interazioni farmacologiche	Classe per l'impiego in gravidanza[a]	Latte materno
Tinidazolo	Amebiasi,[b] giardiasi, tricomoniasi	*Occasionali*: nausea, vomito, retrogusto metallico	Vedi metronidazolo	C	Sì
Ossamnichina	Schistosomiasi	*Occasionali*: capogiri, sonnolenza, cefalea, urine color arancio, ipertransaminasemia. *Rari*: convulsioni	Non interazioni rilevanti	C	Assenza di dati
Paramomicina	Amebiasi,[b] infezione da *Dientamoeba fragilis*, giardiasi, leishmaniosi	*Frequenti*: disturbi gastrointestinali (solo per via orale). *Occasionali*: nefrotossicità, ototossicità, tossicità vestibolare (solo per via parentale)	Non interazioni rilevanti	Orale: B Parentale: non assegnata[e]	Assenza di dati
Pentamidina isoetionato	Leishmaniosi, tripanosomiasi	*Frequenti*: ipotensione, ipoglicemia, pancreatite, ascessi sterili nel sito di iniezione intramuscolare, disturbi gastrointestinali, insufficienza renale reversibile. *Occasionali*: epatotossicità, cardiotossicità, delirium. *Rari*: pancreatite, anafilassi	Non interazioni rilevanti	C	Assenza di dati
Piperazina e derivati					
Piperazina	Ascariasi, enterobiasi	*Occasionali*: nausea, vomito, diarrea, addominalgie, cefalea. *Rari*: neurotossicità, lipotimie	Nessuna interazione nota	C	Assenza di dati
Dietilcarbamazina[c]	Filariosi linfatica, loiasi, polmonite eosinofila tropicale	*Frequenti*: nausea dose-dipendente, vomito. *Rari*: febbre, brividi, artralgia, cefalea	Nessuna interazione nota	Non assegnata[c]	Assenza di dati
Pirantel pamoato	Ascariasi, enterocolite eosinofila, enterobiasi,[b] ancilostomiasi, tricostrongiloidiasi	*Occasionali*: disturbi gastrointestinali, cefalea, capogiri, ipertransaminemia	Non interazioni rilevanti	C	Assenza di dati
Praziquantel	Clonorchiasi,[b] cisticercosi, difillobotriasi, imenolepiasi, teniasi, opistorchiasi, trematodi intestinali, paragonimiasi, schistosomiasi[b]	*Frequenti*: dolore addominale, diarrea, capogiri, cefalea, malessere. *Occasionali*: febbre, nausea. *Rari*: prurito, singhiozzo	Non interazioni rilevanti	B	Sì
Suramina	Tripanosomiasi	*Frequenti immediati*: febbre orticaria, nausea, vomito, ipotensione. *Frequenti ritardati (sino a 24 ore)*: dermatite esfoliativa, stomatite, parestesie, fotofobia, insufficienza renale. *Occasionali*: nefrotossicità, tossicità surrenale, atrofia ottica, anafilassi	Non interazioni rilevanti	Non assegnata	Assenza di dati
Tetracicline	Balantidiasi, infezione da *Dientamoeba fragilis*, malaria, filariasi linfatiche (doxiciclina)	*Frequenti*: disturbi gastrointestinali. *Occasionali*: dermatite da fotosensibilizzazione. *Rari*: dermatite esfoliativa, esofagite, epatotossicità	L'effetto del warfarin è aumentato dalle tetracicline	D	Sì

[a] In base alle categorie per la gravidanza da A a D e X della Food and Drug Administration (FDA).
[b] Farmaco approvato dalla FDA per questa indicazione.
[c] L'impiego in gravidanza è approvato da organizzazioni internazionali al di fuori degli Stati Uniti.
[d] Solo l'amfotericina B liposomiale è stata approvata per questa indicazione.
[e] Disponibile attraverso i Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
[f] Farmaco ritenuto innocuo.
[g] Disponibile attraverso il produttore.
Nota: ACTH, ormone adrenocorticotropo; AV, atrioventricolare; SNC, sistema nervoso centrale; ECG, elettrocardiogramma; G6PD, glucosio-6-fosfato deidrogenasi; MAO, monoaminossidasi.

BIBLIOGRAFIA

ABRAMOWICZ M (ed): Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 46:1, 2004

MOORE TA, MCCARTHY JS: Benzimidazoles (albendazole, mebendazole, thiabendazole, triclabendazole), in *Antimicrobial Therapy and Vaccines*, 2d ed, VL Yu et al (eds). Pittsburgh, ESun Technologies, 2005, pp 1021–1036

SHAPIRO TA, GOLDBERG DE: Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections: Malaria, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, L Brunton et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2005, pp 1021–1048

WINSTANLEY P, WARD S: Malaria chemotherapy. Adv Parasitol 61:47, 2006

WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases*, 2d ed. Geneva, WHO, 1995

202 Amebiasi e infezioni da amebe free-living

Sharon L. Reed

AMEBIASI

DEFINIZIONE

L'amebiasi è un'infezione sostenuta dal protozoo intestinale *Entamoeba histolytica*. Circa il 90% delle infezioni è asintomatico, mentre il rimanente 10% dà luogo a uno spettro di sindromi cliniche che va dalla dissenteria all'ascesso epatico o di altri organi.

CICLO VITALE E TRASMISSIONE

E. histolytica è acquisita per ingestione di cisti vitali attraverso acqua, cibo o mani contaminate da feci. La trasmissione tramite il cibo è la più comune, in particolare quando le persone che manipolano i cibi eliminano cisti, oppure se vengono ingeriti vegetali contaminati da feci contenute nel terreno, nei fertilizzanti o nell'acqua. Fonti meno comuni di infezione sono rappresentate dalla trasmissione con l'acqua, con pratiche sessuali orali e anali e, raramente, dall'introduzione diretta per via rettale attraverso enteroclismi. I trofozoiti mobili sono rilasciati dalle cisti nell'intestino tenue, dove nella maggior parte dei pazienti rimangono come innocui commensali. Dopo l'incistamento, le cisti vengono eliminate con le feci e possono sopravvivere in un ambiente umido diverse settimane. In alcuni pazienti i trofozoiti possono invadere sia la mucosa intestinale, causando una colite sintomatica, sia il torrente circolatorio, con formazione di ascessi metastatici nel fegato, nei polmoni o nel cervello. I trofozoiti possono non incistarsi nei pazienti con dissenteria attiva e trofozoiti mobili ematofagi sono frequentemente ritrovati nelle feci fresche. I trofozoiti sono rapidamente uccisi dall'esposizione all'aria o al succo gastrico, quindi non possono trasmettere l'infezione.

EPIDEMIOLOGIA

Il 10% circa della popolazione mondiale presenta un'infezione da *Entamoeba*; nella maggior parte dei casi l'infezione è sostenuta da *Entamoeba dispar* non invasiva. L'amebiasi è causata dall'infezione da *E. histolytica* e rappresenta la terza causa più comune di morte da malattia parassitaria (dopo la schistosomiasi e la malaria). L'ampio spettro di manifestazioni cliniche è dovuto, almeno parzialmente, alle differenze di queste due specie infettanti. Le cisti di *E. histolytica* ed *E. dispar* sono morfologicamente identiche, ma *E. histolytica* presenta specifici isoenzimi, antigeni di superficie, marcatori del DNA e caratteristiche di virulenza peculiari (Tab 202-1). La maggior parte dei portatori asintomatici, compresi gli omosessuali maschi e i soggetti con AIDS, ospita *E. dispar* e sviluppa infezioni a risoluzione spontanea. Tali osservazioni indicano che *E. dispar* non è in grado di provocare la malattia invasiva, dato che *Cryptosporidium* e *Isospora belli*, che causano anch'essi malattie a risoluzione spontanea nei soggetti immunocompetenti, provocano una diarrea devastante nei pazienti con AIDS. Comunque, anche fattori dipendenti dall'ospite giocano un ruolo importante. In uno studio, il 10% dei pazienti asintomatici colonizzati da *E. histolytica* ha sviluppato una colite amebica, mentre il rimanente 90% è rimasto asintomatico ed è guarito dall'infezione entro un anno.

Le zone a maggiore incidenza (a causa del basso livello igienico e del sovraffollamento) comprendono la maggior parte dei Paesi tropicali in via di sviluppo, in particolare il Messico, l'India e le nazioni dell'America centro-meridionale, dell'Asia tropicale e dell'Africa. In uno studio che analizzava 4 anni di follow-up in bambini in età prescolare in un'area ad alta endemia in Bangladesh, l'80% dei bambini ha avuto almeno un episodio di infezione da *E. histolytica* e il 53% più di uno. Si può sviluppare un'immunità acquisita naturalmente, ma è solitamente di breve durata ed è correlata alla presenza nelle feci di IgA secretorie per lo più legate a lectina galattosio *N*-acetilgalattosamine (Gal/GalNAc). I principali gruppi a rischio nei Paesi industrializzati sono i viaggiatori, i nuovi immigrati, gli omosessuali maschi e i soggetti istituzionalizzati.

TABELLA 202-1 CONFRONTO TRA *E. HISTOLYTICA* ED *E. DISPAR*

Somiglianze

1. Entrambe le specie si diffondono tramite l'ingestione di cisti infette
2. Le cisti delle due specie sono morfologicamente identiche
3. Entrambe le specie colonizzano l'intestino crasso

Differenze

1. Solo *E. histolytica* provoca malattia invasiva
2. Solo le infezioni da *E. histolytica* danno luogo a una sierologia amebica positiva
3. Le due specie hanno sequenze di RNA diverse
4. Le due specie hanno antigeni di superficie e marker isoenzimatici diversi
5. La lectina Gal/GalNAc può essere utilizzata per differenziare le due specie con ELISA su feci

Nota: ELISA, test immunoenzimatico; Gal/GalNAc, galattosio N-acetil galattosamina. Vedi il testo.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Sia i trofozoiti (Fig. 202-1) che le cisti (Fig. 202-2) vengono riscontrati nel lume intestinale, ma solo i trofozoiti di *E. histolytica* invadono i tessuti. Il trofozoite ha un diametro di 20-60 μm e contiene vacuoli e un nucleo con un caratteristico nucleolo centrale. Negli animali, prima che i trofozoiti entrino in contatto con la mucosa del colon, si verificano la perdita del muco intestinale, una infiammazione diffusa e l'alterazione della barriera epiteliale. I trofozoiti aderiscono all'epitelio interghiandolare attraverso la Gal/GalNAc.

FIGURA 202-1 Trofozoite di *E. histolytica* in cui si osserva un singolo nucleo con nucleolo puntiforme centrale (colorazione tricromica).

FIGURA 202-2 Cisti di *E. histolytica*: sono evidenti tre dei quattro nuclei (colorazione tricromica).

Le lesioni intestinali più precoci sono microulcerazioni della mucosa del cieco, del colon sigmoideo o del retto, con fuoriuscita di eritrociti e cellule infiammatorie e disfacimento delle cellule epiteliali. La rettoscopia rivela piccole ulcere con margini rilevati e con risparmio della mucosa interposta. L'estensione delle ulcerazioni al di sotto di una superficie mucosa apparentemente integra causa la classica ulcera "a bottone di camicia" contenente trofozoiti al confine tra il tessuto sano e quello leso. Sebbene negli animali infiltrati di neutrofili possano accompagnarsi alle lesioni precoci, le infezioni intestinali umane sone caratterizzate dalla scarsità di cellule infiammatorie, probabilmente in seguito alla distruzione dei neutrofili da parte dei trofozoiti **(Fig. 202-3)**. Le ulcerazioni trattate guariscono caratteristicamente senza o con scarsa cicatrizzazione; tuttavia, a volte si possono sviluppare necrosi a tutto spessore e perforazione.

L'infezione intestinale porta di rado alla formazione di una lesione neoplastiforme, o *ameboma*, che sporge nel lume intestinale; la mucosa sovrastante è di solito assottigliata e ulcerata, mentre gli altri strati della parete intestinale sono ispessiti, edematosi ed emorragici con formazione di tessuto di granulazione esuberante e scarsa risposta fibrosa.

Diversi fattori di virulenza sono stati associati alla capacità di *E. histolytica* di invadere la parete intestinale attraverso l'epitelio interghiandolare; uno è rappresentato dalle cistein-proteinasi extracellulari che degradano collagene, elastina, IgA, IgG e le anafilotossine C3a e C5a. Altri enzimi possono alterare i legami glicoproteici tra le cellule epiteliali dell'intestino. Le amebe possono esercitare un'azione litica sui neutrofili, sui monociti, sui linfociti e su cellule di linee cellulari del colon e del fegato; l'effetto citolitico delle amebe è legato al contatto diretto con le cellule bersaglio e può essere dovuto al rilascio di fosfolipasi A e dei peptidi che formano pori. I trofozoiti di *E. histolytica* causano inoltre apoptosi delle cellule dell'organismo umano.

Gli ascessi epatici sono sempre preceduti da colonizzazione intestinale, che può essere asintomatica. Si può avere una compromissione precoce dei vasi sanguigni con lisi della parete vascolare e formazione di trombi. I trofozoiti raggiungono il fegato attraverso i vasi del sistema venoso portale. *E. histolytica* è resistente alla lisi mediata dal complemento e questa è una proprietà essenziale per sopravvivere nel circolo ematico. *E. dispar*, invece, viene rapidamente lisata dal complemento e, quindi, rimane confinata al lume intestinale. L'inoculo delle amebe nel sistema portale delle cavie provoca un'infiltrazione epatica cellulare acuta prevalentemente neutrofila; in una fase più tardiva i neutrofili vengono lisati dal contatto con le amebe e il rilascio di tossine dai neutrofili stessi può contribuire alla necrosi epatocitaria. Il parenchima epatico è sostituito da materiale necrotico, circondato da un sottile orletto di tessuto epatico congesto; il contenuto necrotico dell'ascesso epatico è descritto classicamente come "a pasta d'acciughe" o "di color cioccolato", sebbene il liquido presenti un colore variabile e sia composto da detriti granulari batteriologicamente sterili, con scarsa o assente cellularità. Le amebe possono essere identificate solo in prossimità della capsula dell'ascesso.

Uno studio recente condotto in bambini del Bangladesh in età scolare ha rivelato che una risposta intestinale in IgA a Gal/GalNAc riduceva il rischio di una nuova infezione da *E. histolytica* del 64%. L'anticorpo IgG sierico non è protettivo; i titoli correlano più con la durata della malattia che con la sua gravità. Infatti, i bambini del Bangladesh con una risposta IgG sierica sviluppavano nuove infezioni da *E. histolytica* più facilmente dei bambini senza tale risposta. Studi sugli animali suggeriscono che la risposta dell'immunità cellulo-mediata sia importante nel conferire resistenza, sebbene i pazienti affetti da AIDS non sembrano essere predisposti a una malattia più grave.

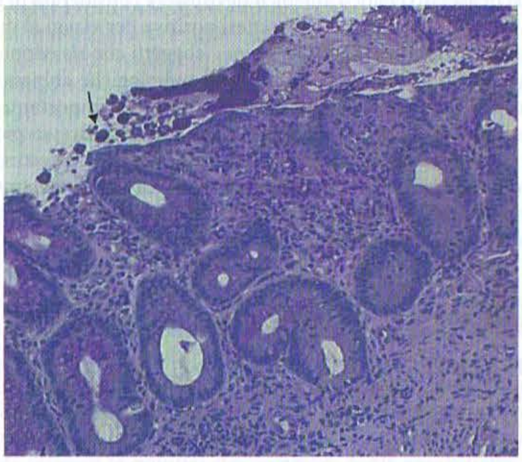


FIGURA 202-3 **Istopatologia di ulcera amebica** con invasione del colon. La freccia indica i trofozoiti (ematossilina-eosina, 400x).

SINDROMI CLINICHE

Amebiasi intestinale La forma più comune di infezione amebica è rappresentata dallo stato di portatore asintomatico di cisti. Persino nelle aree ad endemia più elevata, la maggior parte dei pazienti ospita *E. dispar*.

La colite amebica sintomatica si sviluppa da 2 a 6 settimane dopo l'ingestione delle cisti infettanti. L'esordio è graduale, con dolore ai quadranti addominali inferiori e diarrea lieve seguiti da malessere, calo ponderale e dolore addominale diffuso o lombare, mentre l'interessamento cecale può simulare un'appendicite acuta. I pazienti con dissenteria grave possono avere ogni giorno da 10 a 12 scariche contenenti scarso materiale fecale, prevalentemente mucosanguinolente. A differenza dei pazienti con diarrea di origine batterica, meno del 40% di quelli con dissenteria amebica è febbrile; praticamente tutti i pazienti presentano sangue nelle feci.

L'infezione intestinale più fulminante, con grave dolore addominale, febbre elevata e diarrea profusa, è rara e si sviluppa prevalentemente nei bambini. I pazienti possono sviluppare un megacolon tossico, con notevole dilatazione dell'intestino crasso e raccolta di aria nello spessore della parete intestinale. I pazienti trattati con glucocorticoidi sono a rischio di un'amebiasi più grave. Di rado i pazienti sviluppano una forma cronica di colite amebica, che può essere confusa con una malattia infiammatoria cronica intestinale. L'associazione esistente tra le gravi complicanze dell'amebiasi e la terapia steroidea sottolinea l'importanza di escludere l'amebiasi in ogni paziente in cui si sospetti una malattia infiammatoria intestinale. Gli amebomi sono lesioni pseudotumorali infiammatorie che compaiono nelle forme di amebiasi cronica intestinale; il paziente con ameboma è paucisintomatico e può presentare anche solo una massa addominale asintomatica o dolente, che è facilmente confusa nelle indagini radiologiche con contrasto con un carcinoma. In questo caso un test sierologico positivo o la biopsia possono evitare un intervento chirurgico non necessario. Controversa è l'esistenza della colite postamebica, sindrome con diarrea persistente secondaria alla guarigione di una colite amebica; non vi sono prove, in questo caso, di un'infezione amebica ricorrente e un ciclo chemioterapico successivo al primo di solito non ha alcun effetto.

Ascesso epatico amebico L'infezione extraintestinale da *E. histolytica* molto spesso interessa il fegato. Fra i viaggiatori che sviluppano un ascesso epatico amebico nei mesi successivi alla partenza dall'area endemica, nel 95% dei casi avviene entro 5 mesi. I pazienti giovani con un ascesso epatico amebico hanno più probabilità di presentare un esordio acuto della malattia e sintomi di durata inferiore ai 10 giorni. La maggior parte dei pazienti è febbrile e riferisce dolore al quadrante addominale superiore destro; il dolore può essere pleuritico o sordo e può irradiarsi alla spalla omolaterale. Comuni sono dolorabilità all'ipocondrio destro e un versamento pleurico, mentre l'ittero è raro. Meno di un terzo dei pazienti con ascesso amebico presenta diarrea, sebbene il sito iniziale di infezione sia il colon. I pazienti più anziani delle aree endemiche presentano con maggiore frequenza un decorso subacuto della durata di 6 mesi, con calo ponderale ed epatomegalia; circa un terzo dei pazienti con sintomi cronici è febbrile. Essendo i sintomi e i segni spesso aspecifici, la diagnosi clinica di ascesso epatico amebico può essere particolarmente difficile. Poiché il 10-15% dei pazienti si presenta solo con febbre, l'ascesso epatico amebico deve essere considerato nella diagnosi differenziale nelle febbri di origine sconosciuta (vedi Cap. 19).

Complicanze dell'ascesso epatico amebico L'interessamento pleuropolmonare, che si verifica nel 20-30% dei pazienti, è la complicanza più frequente dell'ascesso amebico epatico; le manifestazioni sono rappresentate da versamento pleurico sterile che si verifica per diffusione per contiguità dal fegato e rottura nello spazio pleurico. Il versamento sterile e la diffusione per contiguità si risolvono di solito con la terapia medica, ma la rottura nello spazio pleurico richiede il drenaggio. La fistola epatobronchiale può causare una tosse produttiva con emissione di abbondante materiale necrotico che può contenere le amebe; questa complicanza drammatica ha una prognosi favorevole. Gli ascessi che si rompono nel peritoneo possono manifestarsi sia in forma torpida che come addome acuto e richiedono un drenaggio percutaneo associato alla terapia farmacologica. La rottura nel pericardio, di solito legata alla presenza di ascessi del lobo sinistro epatico, ha la prognosi più grave, può verificarsi durante la terapia farmacologica e richiede il drenaggio chirurgico.

Altre sedi extraintestinali L'interessamento del sistema genitourinario può verificarsi per estensione diretta dal colon o per disseminazione ema-

togena. Secondariamente a un'estensione dall'intestino o dal fegato, possono svilupparsi ulcere genitali dolenti, caratterizzate da un aspetto fagedenico e da una essudazione profusa; queste condizioni rispondono bene alla terapia medica. Un interessamento cerebrale si ha in meno dello 0,1% dei pazienti, come emerso da diversi studi clinici. I sintomi e la prognosi dipendono dalle dimensioni e dalla sede della lesione.

TEST DIAGNOSTICI

Esami di laboratorio L'esame delle feci, le indagini sierologiche e quelle non invasive per il fegato sono gli esami più importanti ai fini diagnostici. In corso di colite amebica, l'esame delle feci evidenzia presenza di sangue occulto, cisti amebiche o trofozoiti. Tuttavia, l'elemento fondamentale per la diagnosi di colite amebica è la dimostrazione dei trofozoiti ematofagi di *E. histolytica* (Fig. 202-1). Dal momento che i trofozoiti sono uccisi rapidamente dall'acqua, dall'essiccamento o dal bario, è importante esaminare almeno tre campioni di feci fresche. L'esame a fresco delle feci, di concentrati colorati con l'impregnazione iodica di Lugol e di una colorazione tricromica di feci fresche e concentrate per le cisti (Fig. 202-2) e i trofozoiti (Fig. 202-1) conferma la diagnosi nel 75-95% dei casi. L'esame colturale per valutare la crescita delle amebe è più sensibile, ma non disponibile nella pratica comune. Se l'esame delle feci è negativo, una sigmoidoscopia con biopsia dal margine delle ulcere può aumentare la sensibilità, ma questa procedura è pericolosa in corso di colite fulminante a causa del rischio di perforazione. Il riscontro di trofozoiti in un campione bioptico prelevato da una massa del colon conferma la diagnosi di ameboma, mentre i trofozoiti sono rari negli aspirati epatici perché si trovano nella capsula dell'ascesso e non nel centro necrotico che viene normalmente aspirato. Una diagnosi accurata richiede esperienza, dal momento che i trofozoiti possono essere confusi con i neutrofili e le cisti devono essere differenziate morfologicamente da quelle di *Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli* e *Endolimax nana*, che non causano malattia e non richiedono terapia. Sfortunatamente non è possibile une distinzione microscopica delle cisti di *E. histolytica* da quelle di *E. dispar*. Pertanto la diagnosi microscopica di *E. histolytica* può essere posta solo mediante il rilievo di trofozoiti ematofagi di *Entamoeba*. In termini di sensibilità, i test diagnostici su feci, basati sul riscontro della lectina Gal/GalNAc di *E. histolytica*, sono paragonabili alla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) e all'isolamento in coltura seguito dall'analisi dell'isoenzima.

La sierologia è un importante ulteriore ausilio nella diagnosi parassitologica di amebiasi invasiva. I test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e i test di diffusione su agar gel sono positivi in più del 90% dei pazienti con colite, amebomi o ascessi epatici. Dal momento che di solito gli esami sierologici si negativizzano in 6-12 mesi, risultati positivi suggeriscono la presenza di una malattia attiva; persino nelle aree iperendemiche, come il Sud Africa, meno del 10% della popolazione asintomatica presenta positività sierologica per ameba. L'interpretazione del test di emoagglutinazione indiretta è più difficile, dal momento che i titoli possono rimanere positivi per un periodo di 10 anni.

Fino al 10% dei pazienti con ascesso amebico epatico acuto può avere una sierologia negativa; nei casi sospetti con un dato iniziale negativo, il test dovrebbe essere ripetuto entro una settimana. Al contrario di *E. dispar*, molti portatori asintomatici di *E. histolytica* sviluppano anticorpi. Quindi i test sierologici sono utili nella valutazione del rischio di amebiasi invasiva in individui asintomatici che eliminano cisti e che vivono in aree non endemiche. L'indagine sierologica dovrebbe essere anche effettuata nei pazienti con colite ulcerativa prima di iniziare la terapia steroidea, per prevenire lo sviluppo di colite grave o di megacolon tossico da amebiasi misconosciuta.

Gli esami ematochimici di routine di solito non sono molto utili per la diagnosi di amebiasi invasiva. Circa tre quarti dei pazienti con un ascesso epatico amebico presentano leucocitosi (>10 000 cellule/μl); questa condizione si verifica in particolare nel caso di presentazione acuta della malattia o di complicanze. L'amebiasi invasiva non induce eosinofilia e l'anemia, se presente, è di solito multifattoriale. Persino in caso di ascessi epatici di grosse dimensioni gli enzimi epatici sono normali o di poco elevati; il livello della fosfatasi alcalina è spesso elevato e può rimanere alterato per mesi, mentre l'aumento delle transaminasi è indicativo di malattia acuta o di una complicanza.

Esami radiologici In corso di colite amebica acuta gli studi radiologici con bario sono potenzialmente pericolosi. Di solito gli amebomi sono identificati attraverso un clisma opaco, ma per differenziarli da un carcinoma è necessaria la biopsia.

Le tecniche radiologiche come l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) sono tutte utili per l'identificazione della lesione cistica, rotondeggiante od ovale. Più dell'80% dei pazienti con sintomi di durata superiore ai 10 giorni presenta un ascesso singolo nel lobo destro del fegato (Fig. 202-4), mentre circa il 50% dei pazienti che hanno avuto sintomi di durata inferiore ai 10 giorni presenta ascessi multipli. Reperti associati a rischio di complicanze sono: ascessi nella parte superiore del lobo destro di notevoli dimensioni (>10 cm), per la possibilità di rottura nello spazio pleurico; lesioni multiple, che vanno distinte dagli ascessi piogeni; lesioni del lobo sinistro, con possibile rottura nel pericardio. Dal momento che gli ascessi si risolvono lentamente e possono aumentare di dimensioni nonostante la risposta clinica alla terapia, le frequenti ecografie di controllo possono creare confusione. Si può ottenere una risoluzione completa dell'ascesso epatico in un tempo inferiore ai 6 mesi nei due terzi dei pazienti, sebbene il 10% possa presentare anomalie persistenti per un anno.

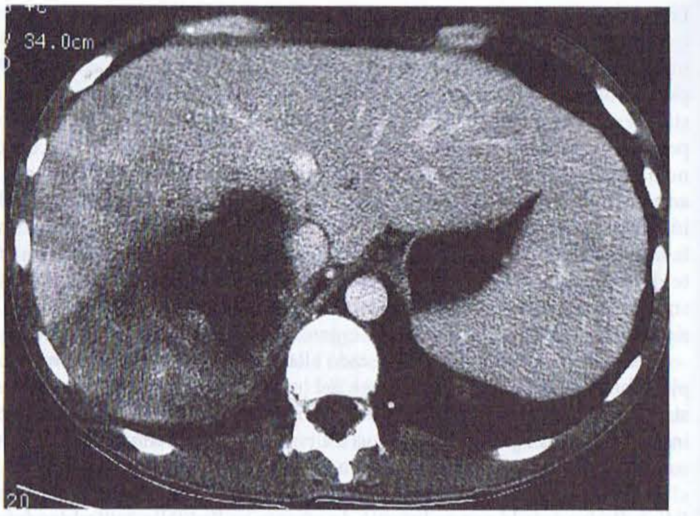


FIGURA 202-4 Tomografia computerizzata addominale che evidenzia un grande ascesso amebico nel lobo sinistro del fegato. (Per gentile concessione del Department of Radiology, UCSD Medical Center, San Diego.)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale dell'amebiasi intestinale comprende le diarree batteriche sostenute da *Campylobacter* (vedi Cap. 122), *Escherichia coli* enteroinvasivo (vedi Cap. 143), *Shigella* spp. (vedi Cap. 147), *Salmonella* spp. (vedi Cap. 146) e *Vibrio* spp. (vedi Cap. 149). Sebbene i pazienti con colite amebica tipica abbiano una febbre meno pronunciata ed eme positivi nelle feci con pochi neutrofili, per una corretta diagnosi sono essenziali colture batteriche, l'esame microscopico delle feci e le indagini sierologiche volte alla ricerca dell'ameba. L'amebiasi deve essere esclusa in tutti i pazienti con malattia infiammatoria intestinale.

A ragione della varietà dei segni e dei sintomi di presentazione, l'ascesso epatico amebico può essere facilmente confuso con una malattia polmonare o colecistica o con una malattia febbrile con scarsi segni di focolaio, per esempio la malaria (vedi Cap. 203) o la febbre tifoide (vedi Cap. 146). La diagnosi di ascesso epatico amebico deve essere considerata in gruppi ad alto rischio, come i soggetti con anamnesi positiva per viaggi al di fuori dei Paesi industrializzati (vedi Cap. 117) e nei soggetti che risiedono in strutture assistenziali. Una volta che le indagini radiologiche abbiano identificato un ascesso epatico, la diagnosi differenziale più importante va posta tra l'ascesso amebico e quello piogeno; il paziente con ascesso piogeno solitamente è più anziano e con anamnesi di una malattia intestinale predisponente o di un recente intervento chirurgico. La sierologia amebica è di aiuto, ma per definire l'eziologia può essere necessaria l'aspirazione dell'ascesso, con colorazione di Gram ed esami colturali.

T AMEBIASI

MALATTIA INTESTINALE (Tab. 202-2) I farmaci per il trattamento dell'amebiasi possono essere classificati in base al loro principale meccanismo di azione. Gli amebicidi luminali (o di contatto) sono scarsamente assorbiti e raggiungono una concentrazione elevata nell'intestino, ma la loro attività è limitata alle cisti e ai trofozoiti aderenti alla mucosa. Negli Stati Uniti sono disponibili solo due farmaci ad azione luminale: iodochinolo e paromomicina. Le indicazioni per l'uso degli agenti luminali comprendono l'eradicazione delle cisti in

TABELLA 202-2 TERAPIA FARMACOLOGICA PER L'AMEBIASI

Indicazioni	Terapia
Portatori asintomatici	Agenti luminali: iodochinolo (compresse da 650 mg) 650 mg tre volte/die per 20 giorni; o paromomicina (compresse da 250 mg) 500 mg tre volte/die per 10 giorni
Colite acuta	Metronidazolo (compresse da 250 o 500 mg) 750 mg per os o e.v. tre volte/die per 5-10 giorni *più* Un agente luminale come sopra
Ascesso epatico amebico	Metronidazolo, 750 mg per os o e.v. per 5-10 giorni *o* Tinidazolo, 2 g per os una volta *o* Ornidazolo[a], 2 g per os una volta *più* Un agente luminale come sopra

[a] Non disponibile negli Stati Uniti.

pazienti con colite o con ascesso epatico e il trattamento dei portatori asintomatici. La maggior parte dei soggetti asintomatici che eliminano cisti è colonizzata da *E. dispar*, che non necessita di una terapia specifica. In ogni caso è prudente trattare gli individui asintomatici che eliminano cisti, fino a che la colonizzazione da *E. dispar* non venga dimostrata con certezza da specifici test di ricerca antigenica.

Gli amebicidi tissutali raggiungono dopo somministrazione orale o parenterale elevate concentrazioni ematiche e tissutali. L'impiego dei composti nitroimidazolici, in modo particolare del metronidazolo, rappresenta il principale progresso nella terapia dell'amebiasi invasiva. I pazienti con colite amebica devono essere trattati con metronidazolo per via endovenosa o per via orale. Gli effetti collaterali includono nausea, vomito, disturbi addominali ed effetti simili a quelli del disulfiram. Il tinidazolo è un altro composto imidazolico efficace ed è stato recentemente approvato negli Stati Uniti. Tutti i pazienti dovrebbero ricevere un ciclo completo di terapia con un agente di contatto, in quanto il metronidazolo non può eradicare le cisti. Non è stata finora identificata resistenza al metronidazolo in isolati clinici, ma è stata selezionata in laboratorio. Le recidive probabilmente sono dovute alla reinfezione o alla incompleta eradicazione delle amebe dall'intestino a seguito di una terapia inadeguata per quanto concerne dosaggio e/o durata.

ASCESSO EPATICO AMEBICO Il metronidazolo è il farmaco di scelta in caso di ascesso epatico amebico. Nitroimidazoli ad azione più prolungata (tinidazolo e ornidazolo) si sono dimostrati efficaci come terapia monodose nei Paesi in via di sviluppo. In caso di diagnosi precoce e terapia appropriata, la mortalità per l'ascesso amebico non complicato è inferiore all'1%. Gli agenti terapeutici di seconda scelta, quali l'emetina e la clorochina, devono essere, se possibile, evitati a causa dei potenziali effetti collaterali cardiovascolari e gastrointestinali del primo e dell'elevato tasso di recidive del secondo. Non vi sono prove che la terapia combinata con i due farmaci sia più efficace del regime con un singolo farmaco. Studi su una popolazione sudafricana con ascessi epatici hanno dimostrato che nel 72% dei pazienti senza sintomi intestinali vi era una colonizzazione di *E. histolytica*. Pertanto, tutti i regimi terapeutici dovrebbero comprendere un agente luminale (da contatto) al fine di eradicare le cisti e prevenire l'ulteriore trasmissione. L'ascesso epatico amebico è raramente soggetto a recidive.

DRENAGGIO DELL'ASCESSO EPATICO Più del 90% dei pazienti ha una risposta immediata alla terapia con metronidazolo con riduzione sia del dolore che della febbre nell'arco di 72 ore. Le indicazioni al drenaggio dell'ascesso epatico sono rappresentate da: 1) necessità di escludere un ascesso epatico piogeno, particolarmente nei pazienti con lesioni multiple; 2) mancata risposta clinica alla terapia dopo 3-5 giorni; 3) pericolo di rottura imminente; 4) prevenzione della rottura di un ascesso del lobo sinistro nel pericardio. Non esistono prove che il drenaggio di un ascesso di grandi dimensioni (fino a 10 cm) porti a una guarigione più rapida. Il drenaggio percutaneo può avere successo anche se si è già verificata una rottura dell'ascesso epatico. L'approccio chirurgico va riservato ai casi con perforazione intestinale o rottura nel pericardio.

PREVENZIONE

L'infezione amebica si diffonde tramite l'ingestione di cibo o acqua contaminati dalle cisti. Dal momento che un portatore asintomatico può eliminare fino a 15 milioni di cisti al giorno, la prevenzione dell'infezione richiede un'adeguata igiene e la bonifica dei portatori. Nelle aree ad alto rischio la possibilità di infezione può essere ridotta evitando di mangiare frutta non sbucciata od ortaggi crudi e bevendo solo acqua imbottigliata. Poiché le cisti sono resistenti alla clorazione dell'acqua, è raccomandata la disinfezione con iodinazione (idrossiperioduro di tetraglicina). Non esiste una profilassi efficace.

INFEZIONE DA AMEBE FREE-LIVING

EPIDEMIOLOGIA

Le amebe free-living appartenenti ai generi *Acanthamoeba* e *Naegleria* sono diffuse in tutto il mondo e sono state isolate da diversi tipi di acqua dolce e salata, come quella dei laghi, dei rubinetti, delle acque termali, delle piscine e dei sistemi di riscaldamento o di condizionamento dell'aria, nonché dalle fosse nasali di bambini sani. L'incistamento può proteggere i protozoi dall'essiccamento e dalla mancanza di nutrienti essenziali. La persistenza di *Legionella pneumophila* nei sistemi di erogazione dell'acqua può essere in parte attribuibile a una contaminazione croniche da amebe free-living, in particolare da *Naegleria*. L'ameba free-living del genere *Balamuthia* è stata solo recentemente isolata da campioni di terreno, compreso un campione proveniente da un vaso da fiori e correlato a una infezione fatale in un bambino.

INFEZIONI DA *NAEGLERIA*

La meningoencefalite amebica primaria da *Naegleria fowleri* deriva dall'aspirazione di acqua contaminata da cisti o trofozoiti, oppure all'inalazione di polvere contaminata, con invasione del neuroepitelio olfattorio. Dopo un periodo di incubazione di 2-15 giorni, compaiono cefalea ingravescente, febbre elevata, nausea, vomito e meningismo. Sono comuni fotofobia e paralisi del III, IV e VI paio dei nervi cranici e si può avere una rapida progressione con crisi epilettiche e coma, con morte di molti pazienti entro una settimana. La prognosi è sfavorevole; sono stati riportati solo pochi casi di pazienti sopravvissuti dopo trattamento con alte dosi di amfotericina B e rifampicina. L'infezione è più comune in bambini sani o in giovani adulti, che riferiscano un recente bagno in laghi o in piscine riscaldate.

La diagnosi dovrebbe essere considerata in ogni paziente con meningite purulenta e colorazione di Gram negativa per batteri, assenza di antigeni batterici ed esame colturale negativo. Altri dati di laboratorio sono simili a quelli di una meningite batterica fulminante, con pressione intracranica elevata, leucocitosi (fino a 20000 cellule/μl), elevata protidorrachia e ridotta glicorrachia. La diagnosi è legata all'identificazione dei trofozoiti mobili in preparati a fresco di liquor. Gli anticorpi verso *Naegleria* spp. sono stati identificati in adulti normali, per cui la sierologia non è utile ai fini della diagnosi di infezione acuta.

INFEZIONI DA *ACANTHAMOEBA*

Encefalite granulomatosa amebica L'infezione sostenuta dalle specie di *Acanthamoeba* segue un decorso più subdolo e colpisce tipicamente i pazienti debilitati o con malattie croniche. I fattori di rischio sono rappresentati da disordini linfoproliferativi, chemioterapia, terapia con glucocorticoidi, lupus eritematoso e AIDS. L'infezione di solito raggiunge il sistema nervoso centrale per via ematogena da un focolaio primario cutaneo o polmonare e l'esordio è insidioso e spesso può simulare una lesione occupante spazio. Il sensorio alterato, la cefalea e la rigidità nucale possono essere accompagnati da segni di focolaio come paralisi dei nervi cranici, atassia ed emiparesi. Ulcere cutanee o noduli duri contenenti amebe sono spesso riscontrati in pazienti con AIDS e con infezione disseminata da *Acanthamoeba*.

L'esame del liquor volto alla ricerca dei trofozoiti può essere d'aiuto dal punto di vista diagnostico, ma la rachicentesi può essere controindicata per l'aumento della pressione intracerebrale. La tomografia computerizzata (TC) evidenzia frequentemente lesioni corticali e sottocorticali ipodense suggestive di infarti embolici. In altri pazienti, lesioni multiple che assumono contrasto e che presentano edema possono essere confuse, alla TC, con quelle della toxoplasmosi (vedi Cap. 207). La diagnosi viene stabilita attraverso la dimostrazione di trofozoiti e cisti di *Acanthamoeba* su vetrino all'esame diretto o nei prelievi bioptici. Possono essere utili anche le colture su piastre di terreno all'agar non-nutriente seminate con *Escherichia coli*. Per identificare i protozoi nei campioni bioptici, sono disponibili presso i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) anticorpi fluorescenti specifici. Encefaliti granulomatose amebiche in pazienti con AIDS possono avere un decorso accelerato (con sopravvivenza di soli 3-40 giorni) a causa della difficoltà che questi soggetti hanno nel formare granulomi. Sono stati utilizzati diversi farmaci antimicrobici nel trattamento delle infezioni sostenute da *Achantoamoeba*, quali pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazolo e fluconazolo, ma l'infezione è quasi costantemente fatale.

Cheratite Negli ultimi 20 anni si è registrato un aumento nell'incidenza della cheratite causata da *Acanthamoeba*, in parte anche a seguito delle maggiori risorse diagnostiche. I primi casi erano identificati associati a trauma del bulbo oculare con esposizione ad acqua contaminata, ma attualmente la maggior parte delle infezioni è da attribuire all'uso delle lenti a contatto e rari casi sono associati alla laser-terapia in situ (*laser-assisted in situ keratomileusis*, LASIK). Fattori di rischio comprendono l'uso di soluzioni saline preparate in casa, l'uso delle lenti durante il nuoto e una disinfezione inadeguata. Dal momento che le lenti a contatto causano probabilmente microtraumi, le alterazioni corneali precoci possono essere aspecifiche. I primi sintomi, di solito, sono la lacrimazione e la sensazione fastidiosa di un corpo estraneo oculare. Una volta che l'infezione si sia verificata, la progressione è rapida e il segno clinico caratteristico è un anello corneale anulare e paracentrale, espressione di un ascesso corneale. Può seguire un'invasione corneale più profonda con perdita della vista.

La diagnosi differenziale comprende le infezioni batteriche, micobatteriche ed erpetiche. Le cisti irregolari e poligonali di *Acanthamoeba* (Fig. 202-5) possono essere identificate tramite una scarificazione corneale o su materiale bioptico, mentre i trofozoiti possono essere coltivati su terreni particolari. Le cisti sono resistenti ai farmaci disponibili e i risultati della terapia medica sono controversi. Alcune segnalazioni hanno suggerito una risposta parziale al collirio a base di propamidina isetionato. Le infezioni gravi richiedono di solito la cheratoplastica.

INFEZIONI DA *BALAMUTHIA*

Balamuthia mandrillaris, un'ameba free-living in passato considerata come ameba leptomixoide, è un importante agente eziologico della meningoencefalite amebica nell'ospite immunocompetente. Il decorso della malattia è tipicamente subacuto, con segni neurologici focali, febbre, crisi epilettiche e attacchi di cefalea, e conduce a morte nell'arco di una settimana fino a diversi mesi dall'esordio. L'esame del liquido cefalorachidiano mostra la presenza di pleiocitosi mononucleata, iperprotidorrachia e glicorrachia da normale a ridotta. Mediante studi di imaging sono generalmente rilevabili lesioni ipodense multiple. Questo quadro misto di lesione occupante spazio e pleiocitosi liquorale è suggestivo di infezioni sostenute da *Balamuthia*. La determinazione di anticorpi specifici con metodi indiretti di immunofluorescenza può essere d'aiuto per una diagnosi non invasiva, ma solitamente la diagnosi definitiva viene fatta in sede autoptica. Gli anticorpi a fluorescenza sono disponibili presso i CDC. Tra i farmaci usati per trattare i pochi pazienti sopravvissuti (meno di 5 negli Stati Uniti) vi sono la pentamidina, la flucitosina, la sulfadiazina e i macrolidi. La diagnosi differenziale comprende la tubercolosi (vedi Cap 158) e la neurocisticercosi (vedi Cap. 213).

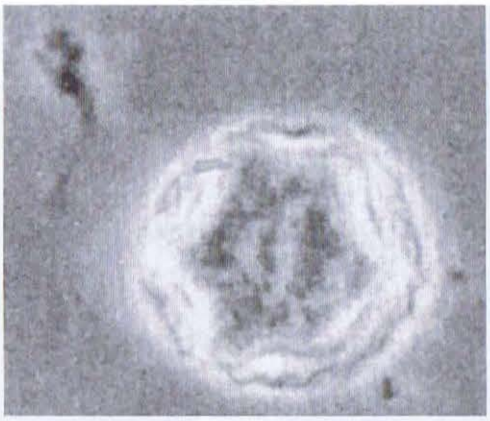


FIGURA 202-5 Cisti a doppia parete di *Acanthamoeba castellani* osservata al microscopio a contrasto di fase. (*Da:* DJ Krogstad et al., in A Balows et al. [eds], *Manual of Clinical Microbiology*, 5ª ed., Washington, DC, American Society for Microbiology, 1991.)

BIBLIOGRAFIA

DEETZ TR et al: Successful treatment of *Balamuthia* amoebic encephalitis: Presentation of two cases. Clin Infect Dis 37:1304, 2003

HAQUE R et al: *Entamoeba histolytica* infection in children and protection from subsequent amebiasis. Infect Immun 37:1304, 2003

HUSTON CD et al: Caspase-3-dependent killing of host cells by the parasite *Entamoeba histolytica*. Cell Microbiol 2:617, 2000

KUMAR R, LLOYD D: Recent advances in the treatment of *Acanthamoeba* keratitis. Clin Infect Dis 35:434, 2002

PETRI WA et al: The bittersweet interface of parasite and host lectin-carbohydrate interactions during human invasion by the parasite *Entamoeba histolytica*. Annu Rev Microbiol 56:39, 2002

QUE X, REED SL: Cysteine proteinases and the pathogenesis of amebiasis. Clin Microbiol Rev 13:196, 2002

SCHUSTER FL, VISVESVARA GS: Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. Int J Parasitol 345:1001, 2004

SOLAYMANI-MOHAMMADI S et al: Comparison of a stool antigen detection kit and PCR for diagnosis of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* infections in asymptomatic cyst passers in Iran. J Clin Microbiol 44:2258, 2006

STANLEY SL: Amoebiasis. Lancet 361:1025, 2006

———, REED SL: Microbes and microbial toxins: Paradigms for microbial-mucosal interactions. VI. *Entamoeba histolytica*: Parasite-host interactions. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 280:G1049, 2001

203 Malaria

Nicholas J. White, Joel G. Breman

"L'umanità ha tre grandi nemici: la febbre, la carestia e la guerra; tra queste, di gran lunga la più importante e la più terribile è la febbre."

William Osler

La malaria è una malattia protozoaria trasmessa tramite la puntura di una zanzara appartenente al genere *Anopheles*. È la più importante delle malattie parassitarie degli esseri umani, con diffusione in 107 Paesi, e interessa tre miliardi di persone, con circa 1-3 milioni di morti ogni anno. La malaria attualmente è stata eradicata dagli Stati Uniti, dal Canada, dall'Europa e dalla Russia ma, nonostante gli enormi sforzi per controllarla, si è verificata una recrudescenza della malattia in molti Paesi tropicali. A ciò si aggiungono crescenti problemi di farmaco-resistenza del parassita e di resistenza del vettore agli insetticidi. In diverse aree del Sud e dell'Est degli Stati Uniti e in Europa è stata di recente osservata un'occasionale trasmissione locale di malaria da importazione, a indicare il continuo pericolo per i Paesi non malarici. Malgrado vi siano nuove promettenti iniziative per il controllo e la ricerca, la malaria rimane ancora oggi, come è stato per secoli, un problema rilevante per i Paesi tropicali, una minaccia per i Paesi non endemici e un pericolo per i viaggiatori.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

Gli uomini vengono infettati quasi esclusivamente da quattro specie del genere *Plasmodium* (raramente si osservano infezioni causate da specie che infettano di solito altri primati). Queste sono *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* (Tab. 203-1). Quasi tutte le infezioni malariche mortali sono causate da *P. falciparum*. L'infezione, nell'uomo, ha inizio quando una *Anopheles* femmina inocula, mentre sugge il sangue, gli sporozoiti del plasmodio dalle ghiandole salivari (Fig. 203-1). Queste piccole forme mobili vengono trasportate rapidamente per via ematica fino al fegato, dove riconoscono le cellule del parenchima epatico, le invadono e iniziano un periodo di riproduzione asessuata. Attraverso questo processo di amplificazione (noto come *merogonia* o *schizogonia intraepatica* o *preeritrocitaria*) un singolo sporozoita dà origine a più di 10000-30000 merozoiti figli. Infine gli epatociti infarciti si rompono e riversano in circolo i *merozoiti* mobili. Questi, in seguito, invadono gli eritrociti e in essi si moltiplicano da 6 fino a 20 volte ogni 48-72 ore. Quando i parassiti raggiungono la densità di circa 50/μl di sangue, inizia lo stadio sintomatico dell'infezione. Nelle infezioni da *P. vivax* e *P. ovale*, una parte dei parassiti intraepatici non si divide immediatamente ma rimane quiescente, per un periodo che va dalle 3 settimane a 1 anno o più, prima che inizi la fase replicativa. Queste forme, definite *ipnozoiti*, sono la causa delle ricadute che caratterizzano l'infezione sostenuta da queste due specie.

I merozoiti, dopo essere entrati in circolo, invadono rapidamente gli eritrociti e divengono *trofozoiti*. L'adesione è mediata da un recettore specifico di superficie per gli eritrociti. In *P. vivax* questo è correlato con l'anti-

gene di gruppo sanguigno Duffy Fy[a] o Fy[b]. La maggior parte degli africani occidentali e le popolazioni originarie di quella regione hanno il fenotipo Duffy-negativo FyFy e sono di conseguenza resistenti all'infezione da *P. vivax*. All'osservazione al microscopio ottico le piccole forme ad anello delle fasi iniziali dello sviluppo appaiono simili in tutte e quattro le specie. Man mano che i trofozoiti crescono diventano evidenti delle caratteristiche specie-specifiche, diviene visibile il pigmento e il parassita assume una forma irregolare o ameboide. Alla fine del ciclo intraeritrocitario di 48 ore (72 ore per *P. malariae*), il parassita ha consumato quasi tutta l'emoglobina ed è cresciuto tanto da occupare la maggior parte del volume eritrocitario. In questa fase è chiamato *schizonte*. Sono avvenute molteplici divisioni nucleari (*schizogonia* o *merogonia*) e l'eritrocita si rompe per rilasciare da 6 a 30 merozoiti figli, ognuno dei quali è potenzialmente in grado di invadere un eritrocita e ripetere il ciclo. Nell'uomo la malattia è causata dagli effetti diretti dell'invasione e della distruzione dei globuli rossi da parte del parassita asessuato e dalla risposta dell'ospite. Al termine di una serie di cicli asessuati (*P. falciparum*) o immediatamente dopo il rilascio dal fegato (*P. vivax, P. ovale, P. malariae*), alcuni parassiti si evolvono verso forme sessuate morfologicamente distinte (*gametociti*, in grado di trasmettere la malattia) che hanno una lunga sopravvivenza.

TABELLA 203-1 CARATTERISTICHE DELLE SPECIE DI *PLASMODIUM* CHE INFETTANO L'UOMO[a]

Caratteristiche	*P. falciparum*	*P. vivax*	*P. ovale*	*P. malariae*
Durata della fase intraepatica (giorni)	5,5	8	9	15
Numero di merozoiti rilasciati per epatocita infetto	30 000	10 000	15 000	15 000
Durata del ciclo eritrocitario (ore)	48	48	50	72
Selettività eritrocitaria	Cellule giovani, ma può invadere cellule di tutte le età	Reticolociti e cellule di oltre due settimane di vita	Reticolociti	Cellule più vecchie
Morfologia	Solitamente soltanto forme ad anello[a]; gametociti a forma di banana	Trofozoiti ad anelli grandi, con aspetto irregolare; eritrociti di dimensioni aumentate; granuli di Schüffner	Eritrociti infetti di dimensioni aumentate e ovali con coda a forma di ciuffo; granuli di Schüffner	Frequenti forme di trofozoiti a banda o rettangolari
Colore del pigmento	Nero	Giallo-bruno	Marrone scuro	Marrone-nero
Recidive	No	Sì	Sì	No

[a] Una parassitemia superiore al 2% è indicativa di infezione da *P. falciparum*.

Il gametocita maschile e quello femminile, una volta ingeriti da una femmina di zanzara *Anopheles* attraverso la puntura, si fondono nell'intestino medio dell'insetto e formano uno zigote. Questo stadio matura e si trasforma in oocinete che penetra nella parete intestinale della zanzara e si incista. L'oocisti che ne risulta si espande mediante divisioni asessuate fino a rompersi liberando miriadi di sporozoiti mobili che successivamente migrano fino alle ghiandole salivari dove permangono, in attesa di essere inoculati in un altro essere umano durante una successiva puntura.

EPIDEMIOLOGIA

La malaria è presente nella maggior parte delle regioni tropicali del mondo (Fig. 203-2). *P. falciparum* predomina in Africa, in Nuova Guinea e ad Haiti; nell'America centrale e nel subcontinente indiano è più comune *P. vivax*. In Sudamerica, Asia orientale e Oceania la prevalenza di entrambe le specie è approssimativamente uguale. *P. malariae* è diffuso nella maggior parte delle aree endemiche, in particolare in tutta l'Africa subsahariana, ma è molto meno comune rispetto alle altre specie menzionate. *P. ovale* è relativamente infrequente al di fuori dell'Africa e, quando osservato, costituisce meno dell'1% dei ceppi isolati.

L'epidemiologia della malaria è complessa e può variare considerevolmente anche nell'ambito di piccole aree geografiche. L'endemicità è stata tradizionalmente definita sulla base dell'entità della parassitemia o della prevalenza della splenomegalia nei bambini tra i 2 e i 9 anni; sono state pertanto individuate aree ipoendemiche (prevalenza <10%), mesoendemiche (prevalenza dell'11-50%), iperendemiche (prevalenza del 51-75%) e oloendemiche (prevalenza >75%); non è comunque comune utilizzare questi indicatori per stabilire i programmi di controllo della malattia. Nelle aree olo- e iperendemiche – per esempio certe regioni dell'Africa tropicale o alcune regioni costiere della Nuova Guinea, dove vi è un'importante trasmissione da *P. falciparum* e le persone sono in grado di sopportare più di una puntura infettante di zanzara al giorno senza infettarsi a loro volta – i soggetti si infettano ripetutamente lungo il corso della vita. In queste aree la morbilità e la mortalità dovute alla malaria durante l'infanzia sono considerevoli. Inoltre, difficilmente viene raggiunta l'immunità nei confronti della malattia, il cui impatto nei bambini più piccoli è rilevante, mentre negli adulti l'infezione malarica è nella maggior parte dei casi asintomatica. Questa situazione, con infezione costante per tutto l'anno, è definita *trasmissione stabile*. Nelle aree dove la trasmissione è bassa, incostante o circoscritta, non viene acquisita una piena immunità e si può avere l'infezione sintomatica a ogni età. Questa situazione interessa le aree ipoendemiche e identifica la *trasmissione instabile*. Anche nelle zone con trasmissione stabile di malattia sintomatica si verifica spesso un incremento dell'incidenza in relazione all'aumento della riproduzione delle zanzare e della trasmissione nel periodo delle piogge. In alcune aree la malaria si comporta come una malattia epidemica, in particolar modo in quelle a trasmissione instabile, come l'India settentrionale, lo Sri Lanka, l'Asia sudorientale, l'Etiopia, l'Eritrea, il Ruanda, il Burundi, l'Africa meridionale e il Madagascar. Un'epidemia può avere origine in presenza di cambiamenti nelle condizioni ambientali, economiche o sociali come nel caso di forti piogge dopo un periodo di siccità, o di migrazioni (solitamente di profughi o di popolazioni in cerca di lavoro) da una regione non malarica verso un'area a elevata trasmissione; una sospensione dei servizi per il controllo e la prevenzione della malaria può intensificare le condizioni di epidemia. Questa situazione generalmente si traduce in una considerevole mortalità in ogni fascia di età.

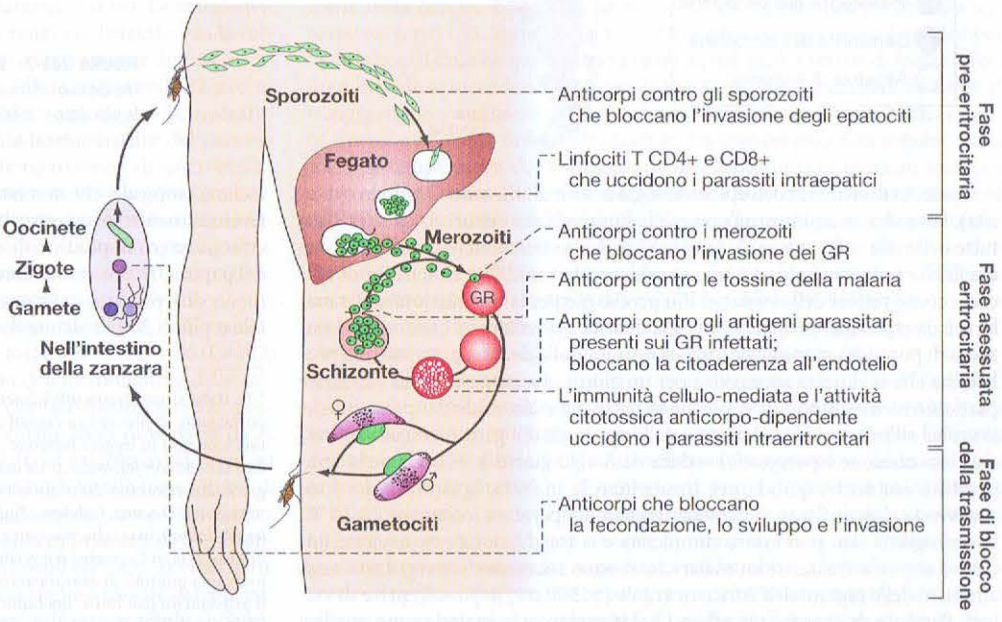


FIGURA 203-1 Il ciclo di trasmissione della malaria dalla zanzara all'uomo. GR, globuli rossi.

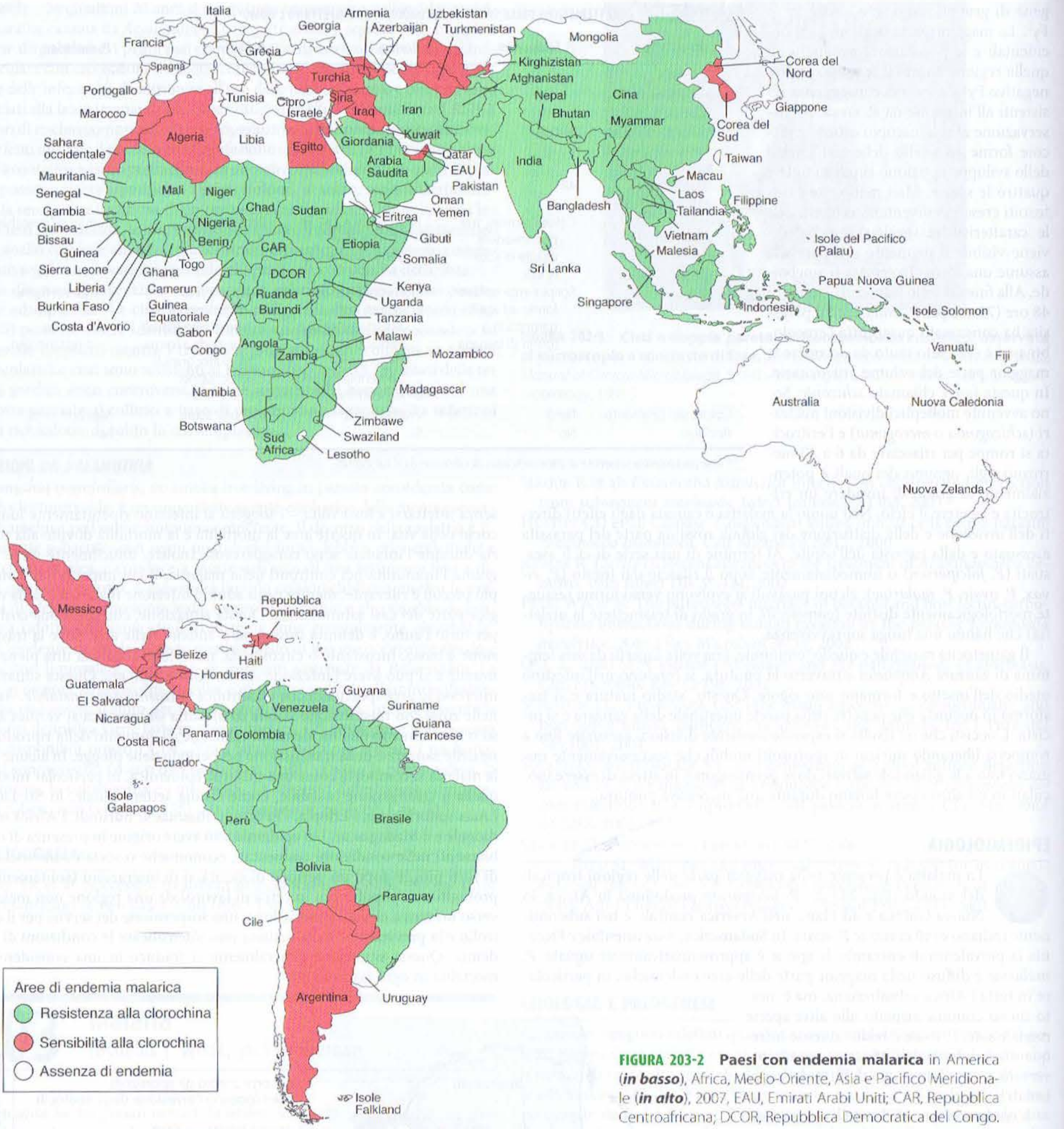


FIGURA 203-2 Paesi con endemia malarica in America (***in basso***), Africa, Medio-Oriente, Asia e Pacifico Meridionale (***in alto***), 2007, EAU, Emirati Arabi Uniti; CAR, Repubblica Centroafricana; DCOR, Repubblica Democratica del Congo.

I principali elementi dell'epidemiologia della malaria sono: il numero (densità), la tendenza a pungere l'uomo e la longevità dei vettori *Anopheles.* Non tutte delle oltre 400 specie di *Anopheles* possono trasmettere la malaria, e tra quelli che possono farlo vi è una considerevole variabilità in termini di efficacia come vettori della malaria. Più precisamente, la trasmissione della malaria è direttamente proporzionale alla densità del vettore, al quadrato del numero di punture umane al giorno per zanzara e alla decima potenza della probabilità che la zanzara sopravviva per un giorno. La longevità della zanzara è particolarmente importante, poiché la parte del ciclo vitale del parassita che si svolge all'interno della zanzara – dall'ingestione del gametocita alla successiva inoculazione (*sporogonia*) – dura da 8 a 30 giorni a seconda della temperatura ambiente; quindi, per trasmettere la malaria, la zanzara deve sopravvivere almeno 7 giorni. Generalmente, a temperature inferiori ai 16-18 °C, la sporogonia non può essere completata e la trasmissione non avviene, anche se accessi e trasmissioni malariche si sono recentemente registrate negli altopiani delle regioni dell'Africa orientale (>1500 m), in passato prive di vettori. Pertanto, le zanzare più efficaci nel trasmettere la malaria sono quelle a longevità maggiore, come *A. gambiae*, presenti a elevate densità nelle regioni a clima tropicale, che si moltiplicano a un ritmo elevato e che pungono preferenzialmente l'uomo rispetto ad altri animali. Il tasso entomologico di inoculo (numero di punture di zanzare sporozoito-positive per anno a persona) è il parametro più comunemente usato per valutare la trasmissione e varia da meno di 1 puntura in alcune parti dell'America Latina e dell'Asia sudorientale a più di 300 in alcune zone dell'Africa tropicale*.

* In Italia si registrano ufficialmente ogni anno alcune centinaia di casi di malaria di importazione, in prevalenza causati da *Plasmodium falciparum* di provenienza africana, con una tendenza in leggera flessione. Nel 2006 sono stati segnalati 630 casi, di cui 549 (87,1%) da *Plasmodium falciparum*. La maggioranza dei casi viene oggi registrata nei pazienti migranti che rientrano dal proprio Paese d'origine (483: 76,7%). In Italia persistono in diverse regioni (Toscana, Calabria, Puglia, Sardegna e Sicilia) alcune specie di zanzare *Anopheles (A. labranchiae)* che possono essere potenziali vettori del parassita malarico. Nel 1997, in provincia di Grosseto, si è verificato il primo caso in Italia di malaria da *P. vivax*, causato da una puntura di zanzara autoctona *Anopheles* infettatasi da un portatore di gametofiti provenienti dall'India. Boccalini D., Romi R., D'Amato S., Pompa M.G., Majori G. "Sorveglianza della malaria in Italia e analisi della casistica del quinquennio 2002-2006". Giornale Italiano di Medicina Tropicale. 2007; 12:1-4. [*N.d.C.*]

MODIFICAZIONI ERITROCITARIE NELLA MALARIA

Dopo l'invasione dell'eritrocita, il parassita malarico in crescita consuma e demolisce progressivamente le proteine intracellulari, in particolare l'emoglobina. L'eme potenzialmente tossico viene polimerizzato a emozoina biologicamente inerte, o pigmento malarico. Il parassita, inoltre, altera la membrana eritrocitaria del globulo rosso modificandone i meccanismi di trasporto, esponendo antigeni di superficie criptici e inserendo nuove proteine derivate dal parassita. Gli eritrociti assumono di conseguenza una forma più irregolare, più antigenica e meno deformabile.

Nelle infezioni da *P. falciparum*, verso la fine delle prime 12-15 ore dopo l'invasione delle cellule, compaiono sulla superficie del globulo rosso delle estroflessioni di membrana. Queste protuberanze estrudono una proteina di adesione (PfEMP1) ad alto peso molecolare, antigenicamente variante, specie-specifica e dotata di variabilità antigenica, la quale media l'adesione ai recettori dell'endotelio venulare e capillare, fenomeno noto come *citoaderenza*. Sono stati identificati a livello dell'endotelio vasale numerosi recettori, tra i quali la molecola intercellulare 1 di adesione (ICAM-1) è probabilmente la più importante a livello del cervello, il condroitin solfato B nella placenta e la molecola CD36 nella maggior parte degli altri organi. Perciò le emazie infettate rimangono sequestrate all'interno dei piccoli vasi e possono eventualmente bloccare il flusso. Nello stesso stadio, questi eritrociti infettati da *P. falciparum* possono aderire sia agli eritrociti non infettati (in modo da formare delle rosette) sia a quelli infettati (agglutinazione). I processi di adesione cellulare, formazione di rosette e agglutinazione hanno un ruolo centrale nella patogenesi della malaria da *P. falciparum*. Essi determinano il sequestro dei globuli rossi contenenti le forme mature del parassita negli organi vitali (soprattutto il cervello), dove interferiscono con il flusso microcircolatorio e con il metabolismo. I parassiti sequestrati continuano a svilupparsi al di fuori del raggio d'azione del principale meccanismo di difesa dell'ospite: filtrazione e processazione splenica. Conseguentemente, nella malaria da *P. falciparum*, sono rilevabili nel sangue periferico soltanto le forme ad anello più giovani del parassita asessuato, e il livello di parassitemia periferica sottostima il reale numero di parassiti nell'organismo. Le forme gravi di malaria sono associate a una ridotta deformabilità anche a carico degli eritrociti non infettati, con conseguente compromissione del loro passaggio attraverso capillari e venule parzialmente ostruiti, e minore sopravvivenza eritrocitaria.

Il sequestro non avviene invece negli altri tre tipi di malaria "benigna", in cui nello striscio periferico sono evidenti tutti gli stadi dello sviluppo del parassita. Mentre *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* mostrano una marcata predilezione o per i globuli rossi più giovani (*P. vivax* e *P. ovale*) o per i più vecchi (*P. malariae*) e provocano raramente un livello di parassitemia superiore al 2%, *P. falciparum* può colpire eritrociti di qualsiasi età e a esso sono associati alti livelli di parassitemia.

RISPOSTA DELL'OSPITE

La risposta iniziale dell'ospite all'infezione malarica è rappresentata dall'attivazione di meccanismi di difesa non specifici. Nella malaria sono aumentate le funzioni spleniche immunologica e di filtrazione e vi è un'accelerata rimozione dei globuli rossi sia che siano parassitati o no. Le cellule parassitate che sfuggono alla rimozione splenica vengono distrutte con la rottura dello schizonte. Il materiale liberato induce l'attivazione dei macrofagi e la liberazione delle citochine derivate da cellule mononucleate proinfiammatorie, che provocano la febbre e altri effetti patologici. Temperature pari o superiori a 40 °C sono dannose per le forme mature del parassita; nelle infezioni non trattate, l'effetto di tali temperature è di sincronizzare ulteriormente il ciclo parassitario producendo infine le regolari puntate febbrili associate a brivido che in passato servivano per differenziare le varie forme di malaria. Questi quadri febbrili regolari (terzana, ogni 2 giorni; quartana, ogni 3 giorni) sono attualmente raramente osservati nei pazienti che ricevono un trattamento antimalarico tempestivo ed efficace.

La distribuzione geografica dell'anemia a cellule falciformi, dell'ovalocitosi, della talassemia e del deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD) rispecchia da vicino quella della malaria prima dell'introduzione delle misure di controllo. Questa similarità suggerisce che tali disturbi genetici possano conferire protezione nei confronti delle forme letali di malaria da *P. falciparum*. Per esempio, l'eterozigosi HbA/S (trait falcemico) determina una riduzione di sei volte del rischio di morte associato alle forme gravi di malaria da *P. falciparum*. Questa riduzione della mortalità sembra dipendere dalla minore capacità di crescita del parassita in presenza di basse tensioni di ossigeno. La riproduzione dei parassiti negli eterozigoti HbA/HbF (emoglobina adulta/emoglobina fetale) è ridotta anche a elevate densità parassitarie. In Melanesia i bambini con talassemia di tipo α sembrano ammalarsi più frequentemente di malaria (sia da *P. vivax* sia da *P. falciparum*) nei primi anni di vita e questo tipo di infezione sembra proteggerli da una malattia più grave negli anni successivi.

I meccanismi di difesa non specifici dell'ospite bloccano l'espansione dell'infezione, e la successiva risposta immunologica specifica la controlla. L'eventuale esposizione a un numero sufficiente di ceppi conferisce protezione da alti livelli di parassitemia e dalla malattia, ma non dall'infezione. Come conseguenza di questo stato di infezione senza malattia (*premunizione*), molti degli adulti e dei bambini più grandi che vivono in regioni con trasmissione stabile e intensa (aree olo- e iperendemiche) presentano una parassitemia asintomatica. L'immunità è specifica soprattutto per la specie e per il ceppo del parassita malarico infettante. Sia l'immunità umorale sia quella cellulare sono necessarie a indurre la protezione, ma in entrambi i casi il meccanismo non è del tutto chiaro (Fig. 203-1). I soggetti immuni presentano un incremento di tipo policlonale dei livelli sierici di IgM, IgG e IgA, sebbene molti di questi anticorpi non siano correlati con la protezione. Presumibilmente, anticorpi diretti contro una varietà di antigeni parassitari concorrono nel limitare la replicazione in vivo del parassita. Nel caso della malaria da *P. falciparum*, l'antigene più importante è l'adesina di superficie – la già menzionata proteina variante, PfEMP1. Le IgG, trasferite passivamente da adulti immuni, riducono il livello di parassitemia nei bambini. Anche se si possono verificare parassitemie neonatali, il trasferimento passivo di anticorpi materni contribuisce a una parziale (ma non completa) protezione del neonato dalla malaria grave nei primi mesi di vita. Quando una persona vive al di fuori di un'area endemica per alcuni mesi o più a lungo, diminuisce progressivamente questo complesso sistema immunitario.

Numerosi fattori ritardano lo sviluppo dell'immunità cellulare contro la malaria. Tra questi vi sono: l'assenza degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità sulla superficie dei globuli rossi, che ostacola il riconoscimento diretto da parte delle cellule T; la mancata risposta immune verso l'antigene specifico malarico; l'eterogeneità dei ceppi malarici e la capacità di esprimere sulla superficie eritrocitaria antigeni soggetti a varianti durante l'infezione. Se non viene somministrato un adeguato trattamento, i parassiti possono persistere nel sangue per mesi (o, nel caso di *P. malariae*, per anni). A rallentare i progressi verso l'allestimento di un vaccino efficace hanno contribuito la complessità della risposta immunitaria nella malaria, i sofisticati meccanismi di immunoevasione messi in atto dai parassiti e la mancanza di un buon modello in vitro che si correli con l'immunità.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La malaria è una delle cause più comuni di febbre nelle regioni tropicali. I primi sintomi della malaria sono aspecifici e simili a quelli delle malattie virali minori, con malessere generale, cefalea, spossatezza, disturbi addominali e dolori muscolari, seguiti da febbre. In alcuni casi, il prevalere di sintomi quali cefalea, dolori al torace, dolori addominali, artralgia, mialgia o diarrea può indirizzare verso un'altra diagnosi. Anche se la cefalea può essere intensa, nella malaria non si osservano né rigidità nucale, né una fotofobia paragonabile a quella della meningite. Sebbene la mialgia possa essere un segno rilevante, non è di solito così grave come nella dengue e la muscolatura non è così ipostenica come nella leptospirosi o nel tifo. Sono comuni anche la nausea, il vomito e l'ipotensione ortostatica. Il classico parossismo malarico, nel quale puntate di febbre, freddo e brividi si succedono a intervalli regolari, sono relativamente inusuali e suggeriscono un'infezione da *P. vivax* o *P. ovale*. La febbre è inizialmente irregolare (quella della malaria da *P. falciparum* può non regolarizzarsi mai); la temperatura degli individui e dei bambini non immuni spesso si eleva al di sopra dei 40 °C ed è associata a tachicardia e talvolta a delirium. Sebbene le convulsioni febbrili infantili possano verificarsi con qualsiasi tipo di malaria, all'infezione da *P. falciparum* sono specificamente associate convulsioni generalizzate che possono preannunciare lo sviluppo della malaria cerebrale. Nella fase acuta della malaria sono state descritte molte anomalie cliniche, ma nelle infezioni non complicate la maggior parte dei pazienti presenta pochi segni clinici, fatta eccezione per la febbre, il malessere, una modesta anemia e, in alcuni casi, splenomegalia. L'anemia è piuttosto comune tra i bambini più piccoli che vivono in aree a trasmissione stabile, soprattutto in quelle dove la resistenza ha compromesso l'efficacia dei farmaci antimalarici. Negli individui non immuni con malaria acuta, la milza può impiegare anche diversi giorni prima di divenire palpabile, ma la splenomegalia è un reperto molto comune in soggetti altrimenti sani che vivono in aree endemiche ed è indice di infezioni ricorrenti. È comune anche una lieve epatomegalia, soprattutto nei bambini. Un ittero moderato è comune negli adulti; può svilupparsi in pazienti affetti da malaria da *P. falciparum* non complicata e di solito si risolve in 1-3 settimane. La malaria non è associata a rash simile a quello che si osserva in corso di setticemia

meningococcica, tifo, enteriti febbrili, esantemi virali e reazioni a farmaci. Emorragie petecchiali cutanee o mucose – aspetti clinici delle febbri emorragiche virali e della leptospirosi – si sviluppano solo raramente nei casi gravi di malaria da *P. falciparum*.

MALARIA GRAVE DA *P. FALCIPARUM*

Se prontamente e appropriatamente trattata, la malaria non complicata da *P. falciparum* (in cui il paziente può ingerire cibo e farmaci) comporta un tasso di mortalità di circa lo 0,1%. Tuttavia, in presenza di disfunzione a carico di un organo vitale o di una percentuale di globuli rossi parassitati superiore al 2% (un livello che corrisponde a 10^{12} parassiti in un adulto), il rischio di mortalità sale vistosamente. Le manifestazioni più importanti della malaria grave da *P. falciparum* sono illustrate nella tabella 203-2 e le caratteristiche che indicano una prognosi infausta sono elencate nella tabella 203-3.

Malaria cerebrale Il coma è una caratteristica della malaria da *P. falciparum*, rappresenta un segno prognostico sfavorevole e, nonostante la terapia, è gravato da una mortalità del 20% circa negli adulti e del 15% nei bambini. Devono essere presi nella massima considerazione anche gradi minori di ottundimento, delirium e anomalie del comportamento. L'inizio può essere graduale o far seguito, in maniera improvvisa, a un episodio convulsivo.

La malaria cerebrale si manifesta come un'encefalopatia simmetrica, diffusa. I segni neurologici focali non sono comuni. I segni meningei sono assenti anche se vi può essere una modesta resistenza alla flessione passiva della testa. Gli occhi possono essere divergenti e può essere presente un riflesso di protrusione delle labbra, ma sono solitamente assenti altri riflessi primitivi. I riflessi corneali sono conservati, eccetto che nel coma profondo. Vi può essere ipotonia o ipertonia muscolare. I riflessi tendinei sono variabili e quelli plantari si possono presentare in flessione o in estensione. Sono assenti i riflessi addominali e cremasterici. Il paziente può presentare una postura in flessione o in estensione. Circa il 15% dei pazienti presenta emorragie retiniche; ricorrendo alla dilatazione pupillare e all'oftalmoscopia indiretta, la percentuale sale al 30-40%. Altre anomalie all'esame del fondo oculare (Fig. 203-3) includono macchie di opacizzazione retinica (30-60%), papilledema (8% fra i bambini, raro negli adulti), macchie cotonose (<5%) e scoloramento di un vaso retinico o di segmenti vasali (casi occasionali). Le convulsioni, solitamente generalizzate e spesso ripetute, interessano il 50% dei bambini con malaria cerebrale. Crisi epilettiche più velate sono comuni fra i bambini e possono manifestarsi anche sotto forma di movimenti oculari tonico-clonici ripetitivi. Sebbene gli adulti raramente vadano incontro a sequele neurologiche (meno del 3% dei casi), circa il 15% dei bambini che sopravvivono alla malaria cerebrale – specie quelli con ipoglicemia, anemia severa, crisi comiziali ripetute e coma profondo – presenta qualche deficit neurologico residuo quando riprende conoscenza; sono stati riportati emiplegia, paralisi cerebrale, cecità corticale, sordità e deficit cognitivi e dell'apprendimento, tutti di durata variabile. Il 10% circa dei bambini che sopravvivono alla malaria cerebrale presenta un deficit permanente del linguaggio. In questi bambini l'incidenza dell'epilessia è aumentata e l'aspettativa di vita è diminuita.

TABELLA 203-2 MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA MALARIA GRAVE DA *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Segni	Manifestazioni
Maggiori	
Coma profondo/malaria cerebrale	Assenza di localizzazione o di risposta allo stimolo doloroso; coma che persiste per più di 30 minuti dopo crisi convulsiva generalizzata
Acidemia/acidosi	pH arterioso <7,25 o bicarbonato plasmatico <15 mmol/l; lattato nel sangue venoso >5 mmol/l, con conseguente respirazione difficoltosa e profonda, spesso denominata "distress respiratorio"
Anemia normocromica normocitica grave	Ematocrito <15% o livelli di emoglobina <50 g/l (<5 g/dl) con livelli di parassitemia >100 000/µl
Insufficienza renale	Diuresi (24 ore) <400 ml negli adulti o <12 ml/kg nei bambini; mancato aumento con la reidratazione; creatinina sierica >265 µmol/l (>3 mg/dl)
Edema polmonare/sindrome da distress respiratorio dell'adulto	Edema polmonare non cardiogeno, spesso aggravato dall'eccessiva idratazione
Ipoglicemia	Livelli plasmatici di glucosio <2,2 mmol/l (<40 mg/dl)
Ipotensione/shock	Pressione arteriosa sistolica <50 mmHg nei bambini di 1-5 anni o <80 mmHg negli adulti; differenza tra temperatura corporea interna e cutanea >10 °C, riempimento capillare >2 s
Sanguinamento/coagulazione intravascolare disseminata	Sanguinamento importante ed emorragia gengivale, nasale e del tratto gastrointestinale e/o evidenza di coagulazione intravascolare disseminata
Convulsioni	Più di due episodi di crisi convulsive generalizzate in 24 ore, segni di attività convulsivante a volte lieve (per es., movimenti tonico-clonici oculari senza movimento del viso o degli arti)
Emoglobinuria[a]	Urine macroscopicamente nere, marroni o rosse; non associate agli effetti di farmaci ad azione ossidante e a difetti enzimatici dei globuli rossi (per es., deficit di G6PD)
Altri	
Disturbi della coscienza	Incapacità di stare seduti o in stazione eretta senza un sostegno
Estrema stanchezza	Prostrazione; incapacità di stare seduti se non aiutati[b]
Iperparassitemia	Livello di parassitemia superiore al 5% in pazienti non immuni (>20% in qualsiasi paziente)
Ittero	Bilirubina sierica >50 mmol/l (>3 mg/dl) se associata ad altre evidenti disfunzioni di organi vitali

[a] L'emoglobinuria può svilupparsi nei casi non complicati di malaria.
[b] In un bambino che normalmente è capace di stare seduto.
Nota: G6PD, glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

TABELLA 203-3 CARATTERISTICHE CHE INDICANO UNA PROGNOSI INFAUSTA NELLA MALARIA GRAVE DA *P. FALCIPARUM*

Clinica
- Agitazione marcata
- Iperventilazione (distress respiratorio)
- Ipotermia (<36,5 °C)
- Sanguinamento spontaneo
- Coma profondo
- Convulsioni ripetute
- Anuria
- Shock

Dati di laboratorio
- Biochimici
  - Ipoglicemia (<2,2 mmol/l)
  - Iperlattemia (>5 mmol/l)
  - Acidosi (pH arterioso <7,3; bicarbonato sierico <15 mmol/l)
  - Creatinina sierica elevata (>265 µmol/l)
  - Elevata bilirubinemia totale (>50 µmol/l)
  - Enzimi epatici elevati (ALT/AST 3 volte superiore alla norma; aumento della 5-nucleotidasi)
  - Enzimi muscolari elevati (aumento della CPK e della mioglobina)
  - Urato elevato (>600 µmol/l)
- Ematologici
  - Leucocitosi (>12000/µl)
  - Anemia grave; PCV <15%
  - Coagulopatia
    - Riduzione della conta piastrinica (<50 000/µl)
    - Tempo di protrombina prolungato (>3 s)
    - Tempo di tromboplastina parziale prolungato
    - Riduzione del fibrinogeno (<200 mg/dl)
- Parassitologici
  - Iperparassitemia
    - Aumentata mortalità se >100 000/µl
    - Alta mortalità se >500 000/µl
    - >20% di parassiti identificati come trofozoiti e schizonti che contengono pigmento
    - >5% di neutrofili con pigmento visibile

Nota: ALT, alanina aminotrasferasi; AST, aspartato aminotrasferasi; CPK, creatin fosfochinasi; PCV, *packed cell volume*.

Ipoglicemia L'ipoglicemia è un'importante e comune complicanza nei casi gravi di malaria; è associata a una prognosi sfavorevole ed è particolarmente problematica nei bambini e nelle donne in gravidanza. L'ipoglicemia nella malaria si verifica in conseguenza di un'insufficienza della gluconeogenesi e di un aumentato consumo di glucosio sia da parte dell'ospite sia, seppure in misura molto minore, da parte dei parassiti malarici. A complicare la situazione, il chinino e la chinidina, farmaci di scelta per la malaria grave resistente alla clorochina, sono potenti induttori della secrezione insulinica pancreatica. L'ipoglicemia iperinsulinica è particolarmente pericolosa nelle donne in gravidanza trattate con chinino. La diagnosi clinica di ipoglicemia grave è difficile, dal momento che possono mancare i segni obiettivi usuali (sudorazione, pelle d'oca, tachicardia) e la compromissione

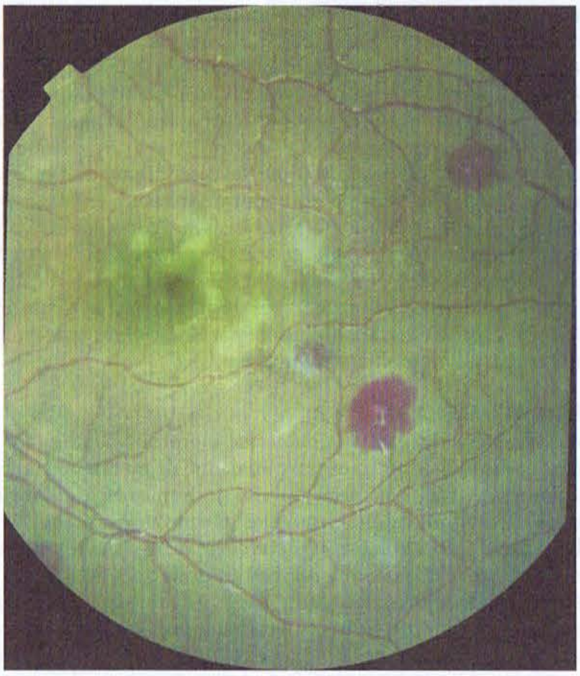


FIGURA 203-3 L'occhio nella malaria cerebrale: emorragie retiniche perimaculari e paracentrali. (Per gentile concessione di N Beare, T Taylor, S Harding, S Lewallen e M Molyneux.)

neurologica dovuta all'ipoglicemia può non essere distinguibile da quella provocata dalla malaria cerebrale.

Acidosi L'acidosi, che deriva dall'accumulo di acidi organici, comunemente coesiste con l'ipoglicemia ed è uno dei fattori che porta a morte nei casi di malaria grave. Negli adulti un'insufficienza renale coesistente spesso aggrava l'acidosi; nei bambini anche la chetoacidosi può contribuire allo stato di acidosi. Altri acidi organici non ancora identificati contribuiscono maggiormente all'acidosi. Il respiro acidosico, a volte denominato distress respiratorio, è un segno indicativo di prognosi sfavorevole. Spesso è seguito da un'insufficienza circolatoria, refrattaria all'espansione della volemia o ai farmaci inotropi positivi, o da un arresto respiratorio. Le concentrazioni plasmatiche di bicarbonato o di lattato costituiscono i più importanti fattori prognostici biochimici nei casi di malaria grave. L'acidosi lattica è causata dalla combinazione dei seguenti fattori: glicolisi anaerobia nei tessuti dove i parassiti sequestrati interferiscono con il flusso microcircolatorio, ipovolemia, produzione di lattato da parte dei parassiti e compromissione della clearance epatica e renale dei lattati. L'acidosi lattica è associata a una prognosi infausta.

Edema polmonare non cardiogeno Adulti affetti da malaria grave da *P. falciparum* possono sviluppare un edema polmonare non cardiogeno anche dopo diversi giorni di terapia antimalarica. La patogenesi di questa variante di sindrome non è chiara. Il tasso di mortalità è superiore all'80%. Tale condizione può essere aggravata dalla somministrazione eccessiva di liquidi per via endovenosa. L'edema polmonare non cardiogeno può svilupparsi in casi non complicati da *P. vivax* e di norma va incontro a risoluzione.

Danno renale Le alterazioni renali sono comuni negli adulti affetti da malaria grave da *P. falciparum*, mentre sono rare nei bambini. La patogenesi dell'insufficienza renale non è chiara, ma può essere attribuita al sequestro di eritrociti parassitati che interferiscono con il flusso microcircolatorio renale e con il metabolismo locoregionale. Clinicamente e istopatotologicamente questa sindrome si manifesta come una necrosi acuta tubulare, sebbene non si sviluppi mai una necrosi corticale renale. L'insufficienza renale acuta può verificarsi contemporaneamente alla disfunzione di altri organi vitali (in tal caso la mortalità è elevata) o può progredire mentre si risolvono i sintomi legati alle altre manifestazioni della malattia. Nelle persone guarite il flusso di urina riprende entro 4 giorni circa (mediana) e i livelli sierici di creatinina ritornano normali al massimo in 17 giorni (vedi Cap. 273). La dialisi precoce o l'emofiltrazione aumentano la probabilità di sopravvivenza, particolarmente in caso di insufficienza renale acuta ipercatabolica.

Anomalie ematologiche L'anemia è una conseguenza sia dell'accelerata distruzione e rimozione splenica degli eritrociti sia di un'eritropoiesi inefficace. Nella malaria grave, sia gli eritrociti infetti sia quelli non infettati mostrano una ridotta deformabilità, che risulta correlata alla prognosi e allo sviluppo di anemia. Anche la clearance di tutti gli eritrociti a livello splenico è aumentata. Nei soggetti non immuni e nelle aree a trasmissione instabile, l'anemia può insorgere con rapidità e spesso richiede trasfusioni. Come conseguenza di ripetute infezioni malariche, in molte aree dell'Africa i bambini possono sviluppare un'anemia grave dovuta sia a un accorciamento della vita eritrocitaria sia a una diseritropoiesi marcata. L'anemia è una conseguenza comune della resistenza ai farmaci antimalarici, da cui deriva uno stato di infezione continua o di infezioni ripetute.

Nella malaria da *P. falciparum* si possono avere modeste alterazioni dell'assetto coagulativo e una lieve trombocitopenia. Come già menzionato in precedenza, meno del 5% dei pazienti con malaria grave presenta un sanguinamento significativo con evidenza di coagulazione intravascolare disseminata. Può verificarsi un'ematemesi dovuta a erosioni gastriche multiple o a ulcerazioni sanguinanti da stress.

Disfunzione epatica Un lieve ittero su base emolitica è comune nella malaria. L'ittero grave è associato a infezioni da *P. falciparum*, è più comune negli adulti che nei bambini ed è causato dall'emolisi, dal danno epatico e dalla colestasi. Se associato a disfunzioni di altri organi vitali (spesso renale), la compromissione epatica comporta una prognosi sfavorevole. L'alterazione epatica contribuisce allo sviluppo di ipoglicemia, acidosi lattica e riduzione del metabolismo dei farmaci. Raramente pazienti affetti da malaria da *P. falciparum* possono sviluppare un importante ittero (con componente epatitica e colestatica) senza evidenza di altre disfunzioni di organi vitali.

Altre complicanze Una setticemia può complicare la malaria grave, in particolare nei bambini; nelle aree endemiche la batteriemia da *Salmonella* può essere associata specificamente con infezioni da *P. falciparum*. Le infezioni respiratorie e quelle del tratto urinario da uso di catetere sono comuni nei pazienti che rimangono incoscienti per oltre 3 giorni. La polmonite *ab ingestis* può essere secondaria a convulsioni generalizzate. La frequenza di complicanze nella malaria grave da *P. falciparum* è riassunta nella tabella 203-4.

MALARIA IN GRAVIDANZA

Nelle aree a maggiore endemia (iper- e oloendemiche) la malaria da *P. falciparum* nella primipara o nella secondipara è associata a un basso peso alla nascita del neonato (in media una riduzione di circa 170 g) e, conseguentemente, a un'aumentata mortalità nei lattanti e nei bambini. In generale, nelle aree a trasmissione stabile, le madri infette rimangono asintomatiche nonostante l'intensa infezione parassitaria della placenta dovuta al sequestro di eritrociti parassitati nel microcircolo placentare. L'infezione da HIV nella madre predispone la donna gravida alla malaria e i neonati alla malaria congenita, oltre a incrementare la riduzione di peso di questi bambini, tipica della patologia.

Nelle aree a trasmissione instabile, le donne gravide sono a rischio di gravi infezioni e sono particolarmente vulnerabili all'edema polmonare acuto. Ne conseguono comunemente distress fetale, parto prematuro, nascita di feto morto o basso peso alla nascita. La morte fetale è comune nella malaria grave. La malaria congenita si riscontra in meno del 5% dei neonati da madri infette; la sua frequenza è connessa direttamente alla carica parassitaria nel sangue materno e nella placenta. Anche la malaria da *P. vivax* in gravidanza è associata a un basso peso alla nascita del neonato (riduzione di 100 g, in media), ma a differenza della malaria da *P. falciparum* questa conseguenza colpisce maggiormente le multipare rispetto alle primipare.

TABELLA 203-4 INCIDENZA RELATIVA DI COMPLICANZE GRAVI DELLA MALARIA DA *P. FALCIPARUM*

Complicanze	Adulte non gravide	Donne gravide	Bambini
Anemia	+	++	+++
Convulsioni	+	+	+++
Ipoglicemia	+	+++	+++
Ittero	+++	+++	+
Insufficienza renale	+++	+++	–
Edema polmonare	++	+++	+

Nota: –, rara; +, infrequente; ++, frequente; +++, molto frequente.

MALARIA NEI BAMBINI
La maggior parte delle persone (1-3 milioni) che muore ogni anno a causa di *P. falciparum* è costituita da bambini, soprattutto in Africa. Nei bambini con malaria grave sono relativamente comuni convulsioni, coma, ipoglicemia, acidosi metabolica e anemia grave, mentre l'ittero grave, l'insufficienza renale acuta e l'edema polmonare acuto sono rari. I bambini gravemente anemici possono presentare un respiro difficoltoso e profondo, che in passato era attribuito erroneamente a un'"insufficienza cardiaca congestizia su base anemica", ma che in realtà è secondario all'acidosi metabolica, spesso accentuata dall'ipovolemia. L'evidenza sta dimostrando che la malaria grave può esitare in deficit neurologici e di sviluppo a lungo termine. In genere, i bambini tollerano bene i farmaci antimalarici e rispondono rapidamente al trattamento.

MALARIA DA TRASFUSIONE
La malaria può essere trasmessa anche mediante trasfusioni di sangue, ferite da arma da taglio, scambio di aghi tra tossicodipendenti infetti o trapianti d'organo. Il periodo di incubazione in questi casi è spesso breve perché non vi è lo sviluppo preeritrocitario. Le manifestazioni cliniche e il trattamento sono simili a quelli delle infezioni contratte naturalmente. Nelle infezioni trasmesse attraverso la trasfusione causate da *P. vivax* e *P. ovale* non è necessario un trattamento chemioterapico radicale con primachina.

COMPLICANZE CRONICHE DELLA MALARIA

SPLENOMEGALIA TROPICALE (SPLENOMEGALIA MALARICA IPERREATTIVA)
Le infezioni malariche ripetute o croniche producono ipergammaglobulinemia, anemia normocromica e normocitica e, in certi casi, splenomegalia. Alcuni residenti in aree endemiche malariche nelle zone tropicali dell'Africa e dell'Asia mostrano una risposta immunologica abnorme a infezioni malariche ripetute che dà origine a rilevante splenomegalia, epatomegalia e marcato aumento nel siero di IgM e anticorpi antimalarici, linfocitosi sinusoidale epatica e, in Africa, linfocitosi periferica nel 10% dei casi (cellule B). Questa sindrome è stata associata alla produzione di anticorpi IgM citotossici diretti contro i linfociti T CD8+ e T CD5+ e all'incremento del tasso di cellule T CD4+ rispetto alle cellule CD8+. Si ritiene che questi eventi conducano all'incontrollata produzione di IgM da parte dei linfociti B e alla formazione di crioglobuline (aggregati di IgM e immunocomplessi). Questo processo induce quindi un'iperplasia reticoloendoteliale, stimola l'attività di clearance e alla fine produce una splenomegalia. I pazienti con splenomegalia malarica iperrettiva si presentano con una massa addominale o accusano una sensazione di fastidio addominale con dolore puntorio episodico suggestivo di perisplenite. L'anemia e un certo grado di pancitopenia sono di solito evidenti, ma in alcuni casi i parassiti malarici non vengono identificati negli strisci di sangue periferico. La vulnerabilità a infezioni cutanee e respiratorie risulta aumentata; molti soggetti muoiono di setticemia iperacuta. Gli individui con splenomegalia malarica iperreattiva che vivono in aree endemiche dovrebbero ricevere la chemioprofilassi antimalarica; i risultati sono di solito buoni. Nelle aree non endemiche il trattamento antimalarico è consigliato. Nei pazienti refrattari alla terapia si può avere una linfoproliferazione clonale con evoluzione verso una malattia linfoproliferativa maligna.

NEFROPATIA DA MALARIA QUARTANA
Infezioni croniche o ripetute da *P. malariae*, e probabilmente anche da altre specie di plasmodi, possono causare un danno da immunocomplessi solubili ai glomeruli renali, determinando una sindrome nefrosica. A ciò contribuiscono altri fattori, dal momento che soltanto una percentuale molto bassa dei pazienti infetti sviluppa una patologia renale. L'aspetto istologico dei glomeruli è quello di una glomerulonefrite focale o segmentale con frammentazione della membrana basale capillare. Alla microscopia elettronica si osservano depositi elettrondensi subendoteliali e l'immunofluorescenza evidenzia depositi di immunoglobuline e complemento; nei bambini spesso si possono osservare antigeni di *P. malariae*. I pazienti che presentano un aspetto a granulazioni grossolane dei depositi immunofluorescenti della membrana basale (prevalentemente IgG3) e proteinuria selettiva hanno una prognosi migliore rispetto a quelli con depositi a granulazioni fini (prevalentemente IgG2) e proteinuria non selettiva. Di solito la nefropatia quartana non risponde al trattamento né con farmaci antimalarici né con glucocorticoidi o farmaci citotossici.

LINFOMA DI BURKITT E INFEZIONE DA VIRUS DI EPSTEIN-BARR
È possibile che l'immunosoppressione legata alla malaria provochi un'infezione con virus linfomatosi. Il linfoma di Burkitt è strettamente associato al virus di Epstein-Barr. Nelle aree malariche dell'Africa la prevalenza di questo tumore infantile è alta.

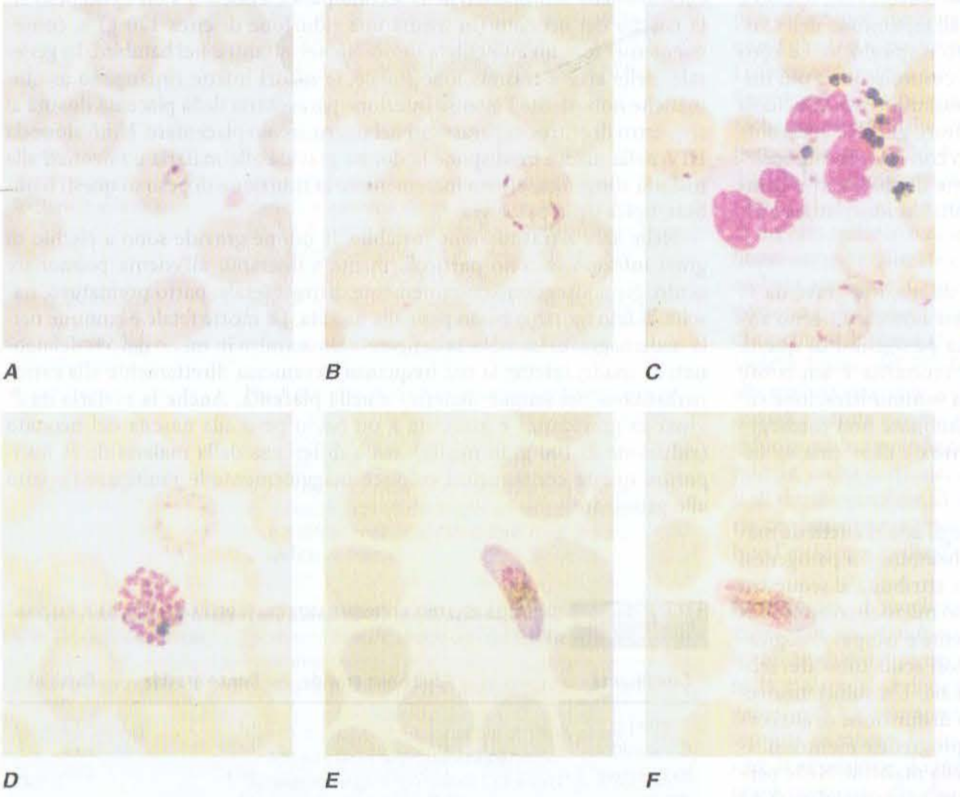


FIGURA 203-4 Strisci sottili di sangue contenente *P. falciparum*. ***A.*** Giovani trofozoiti. ***B.*** Vecchi trofozoiti. ***C.*** Pigmento all'interno di cellule polimorfonucleate e trofozoiti. ***D.*** Schizonti maturi. ***E.*** Gametociti femminili. ***F.*** Gametociti maschili. (*Da: Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2ª ed.; riproduzione autorizzata dall'OMS.)

DIAGNOSI

DIMOSTRAZIONE DEL PARASSITA
La diagnosi della malaria si basa sulla dimostrazione di forme asessuate del parassita in strisci preparati con gocce di sangue periferico che poi vengono colorate con apposite colorazioni. Se lo striscio di sangue periferico risulta negativo, dovrebbero essere allestiti altri strisci in presenza di un elevato sospetto di malaria. Alla colorazione di Romanowsky è preferibile la colorazione di Giemsa a pH 7,2, ma si possono usare anche quella di Wright, di Field o di Leishman. Sia strisci sottili (Figg. 203-4 e 203-5; vedi anche **Figg. e18-1** ed **e18-2**) che gocce spesse (Figg. 203-6, 203-7, 203-8 e 203-09) di sangue periferico dovrebbero essere esaminati in parallelo.

Lo striscio sottile deve essere rapidamente asciugato all'aria, fissato in metanolo anidro e colorato, e i globuli rossi nella parte terminale dello striscio devono essere esaminati in immersione con olio (× 1000 ingrandimenti). Il livello di parassitemia è espresso come numero di eritrociti parassitati per 1000 eritrociti. Lo striscio a goccia spessa può essere di spessore irregolare. Lo striscio va subito asciugato e colorato senza essere prima fissato. Dal momento che molti strati di globuli rossi sono sovrapposti l'uno sull'altro e vengono lisati durante la colorazione, lo striscio a goccia spessa presenta il vantaggio di concentrare i parassiti (40-100 volte in più rispetto allo striscio sottile), incrementando quindi la sensibilità diagnostica della tecnica. Vengono contati sia i parassiti sia i globuli bianchi e il numero di parassiti per unità di volume viene calcolato dalla conta leucocitaria

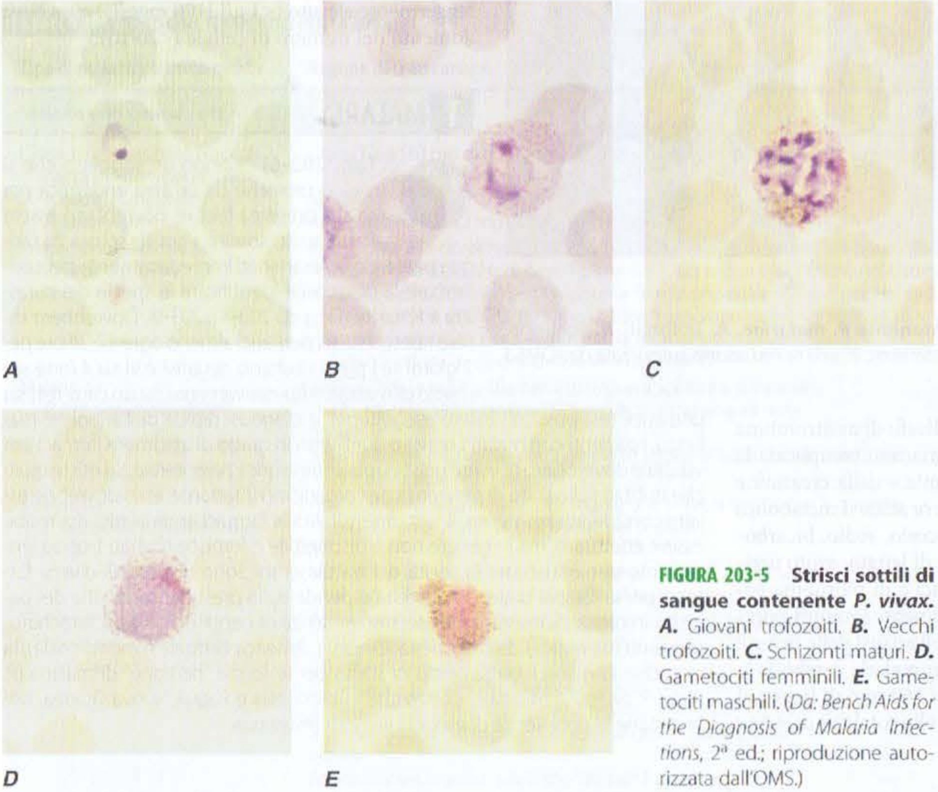


FIGURA 203-5 Strisci sottili di sangue contenente *P. vivax*. ***A.*** Giovani trofozoiti. ***B.*** Vecchi trofozoiti. ***C.*** Schizonti maturi. ***D.*** Gametociti femminili. ***E.*** Gametociti maschili. (*Da: Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2ª ed.; riproduzione autorizzata dall'OMS.)

totale. In alternativa, può essere considerata una conta leucocitaria di 8000/μl. Questo valore è convertito nel numero di eritrociti parassitati per microlitro. Almeno 200 leucociti dovrebbero essere contati al microscopio a immersione. L'interpretazione dei vetrini di sangue periferico richiede esperienza da parte dell'operatore perché sono frequenti gli artefatti. Prima che uno striscio a goccia spessa venga giudicato negativo, dovrebbero essere esaminati 100 o 200 campi in immersione con olio. Nelle aree ad alta trasmissione, la presenza di più di 10 000 parassiti/μl di sangue può essere tollerata senza che si manifestino sintomi o segni in soggetti parzialmente immuni. In questo modo la diagnosi di parassiti della malaria è sensibile, ma poco specifica nell'identificare la malaria come causa di malattia.

Sono stati introdotti uno *stick-test* o una *card-test*, che sono metodi semplici, rapidi, sensibili e basati su specifici anticorpi in grado di riconoscere specifici antigeni di *P. falciparum* - la proteina 2 ricca in istidina (PfHRP2) o la lattato deidrogenasi nei pozzetti (*finger-prick*) (Tab. 203-5). Alcuni di questi test sono dotati di un secondo anticorpo che permette di distinguere la malaria da *P. falciparum* da altri tipi di malaria meno grave. I test basati sulla PfHRP2 possono rimanere positivi per alcune settimane dopo l'infezione acuta. Questa caratteristica è uno svantaggio nelle aree ad alta trasmissione, dove le infezioni sono frequenti, ma è di grande valore nella diagnosi di malaria grave nei pazienti che hanno assunto farmaci antimalarici e azzerato la parassitemia periferica (in questi pazienti la PfHRP2 rimane fortemente positiva). La relazione tra parassitemia e prognosi è complessa; in linea generale, i pazienti con più di 10^5 parassiti per microlitro presentano un rischio di mortalità maggiore, ma i pazienti non immuni possono morire con una densità parassitaria notevolmente minore e gli individui semi-immuni possono tollerare livelli di parassitemia molto più elevati, presentando solo sintomi lievi. Nella malaria grave una prognosi infausta è indicata dalla predominanza di parassiti più maturi di *P. falciparum* (per es., più del 20% di parassiti con pigmento visibile) nello striscio di sangue periferico o dalla presenza del pigmento malarico fagocitato in più del 5% dei neutrofili. Nelle infezioni da *P. falciparum* il picco di gametociti è raggiunto una settimana dopo il picco dei parassiti asessuati. Poiché i gametociti maturi di *P. falciparum* non sono influenzati, nella maggior parte dei casi, dai farmaci antimalarici, la loro persistenza non costituisce una prova di farmaco-resistenza. All'interno dei monociti o dei leucociti polimorfonucleati del sangue periferico si può osservare il pigmento malarico fagocitato: ciò può essere utile per l'individuazione di infezioni recenti se i parassiti malarici non sono individuabili. Dopo la scomparsa dei parassiti, il pigmento malarico fagocitato è spesso riscontrato per molti giorni nel sangue periferico o per tempi più lunghi nell'aspirato midollare o in gocce di fluidi dopo puntura intrademica. La colorazione dei parassiti con l'arancio di acridina permette una diagnosi più rapida di malaria in pazienti con bassi livelli di parassitemia (ma non indica il tipo di infezione).

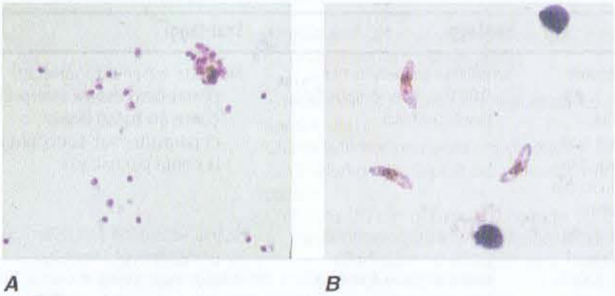


FIGURA 203-6 Strisci a goccia spessa di sangue contenenti *P. falciparum*. *A.* Trofozoiti. ***B.*** Gametociti. (*Da: Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2ª ed.; riproduzione autorizzata dall'OMS.)

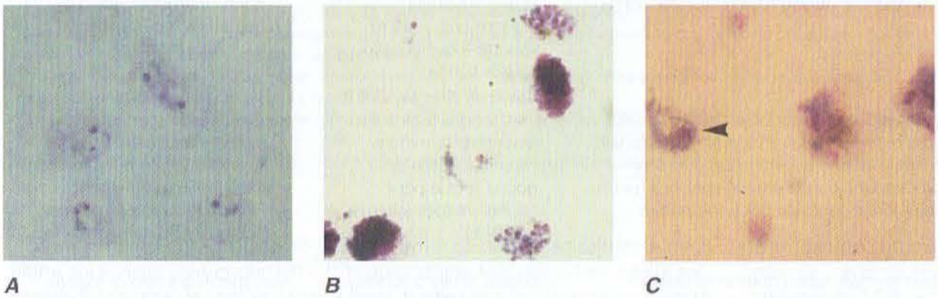


FIGURA 203-7 Striscio a goccia spessa di sangue contenente *P. vivax*. *A.* Trofozoiti. ***B.*** Schizonti. ***C.*** Gametociti. (*Da: Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2ª ed.; riproduzione autorizzata dall'OMS.)

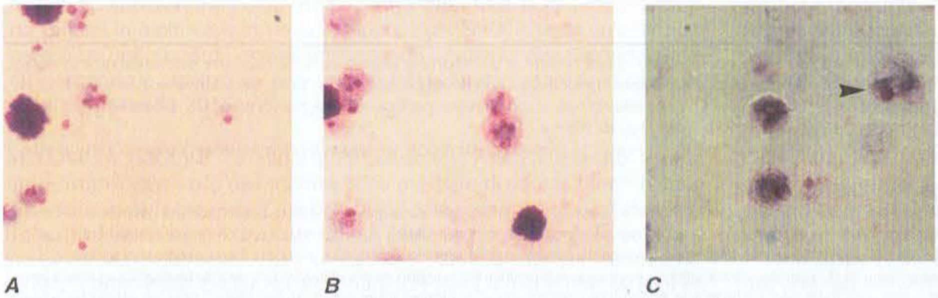


FIGURA 203-8 Striscio a goccia spessa di sangue contenente *P. ovale*. *A.* Trofozoiti. ***B.*** Schizonti. ***C.*** Gametociti. (*Da: Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2ª ed.; riproduzione autorizzata dall'OMS.)

DATI DI LABORATORIO

Un'anemia normocromica e normocitica è comune. La conta leucocitaria è generalmente normale, anche se può essere aumentata nelle infezioni più gravi. Sono presenti lieve monocitosi ed eosinopenia, con linfocitosi reattiva ed eosinofilia nelle settimane successive l'infezione acuta. La velocità di eritrosedimentazione (VES), la viscosità plasmatica e i livelli di proteina C reattiva e altre proteine di fase acuta sono alti. La conta piastrinica è di solito ridotta a circa 10^5/μl. Le infezioni gravi possono essere accompagnate da un prolungamento del tempo di protrombina e di tromboplastina parzia-

A B C

FIGURA 203-9 Striscio a goccia spessa di sangue contenente *P. malariae*. *A.* Trofozoiti. ***B.*** Schizonti. ***C.*** Gametociti. (*Da: Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections*, 2ª ed.; riproduzione autorizzata dall'OMS.)

le e da una trombocitopenia particolarmente grave. I livelli di antitrombina III sono ridotti anche nelle infezioni lievi. Nella malaria non complicata la concentrazione plasmatica degli elettroliti, dell'azotemia e della creatinina sono di solito normali. Nella malaria grave vi può essere acidosi metabolica con riduzione della concentrazione plasmatica di glucosio, sodio, bicarbonato, calcio, fosfato e albumina ed elevati livelli sierici di lattato, azoto ureico, creatinina, acido urico, enzimi muscolari ed epatici e di bilirubina coniugata e non coniugata. Nei pazienti immuni e parzialmente immuni è presente di solito ipergammaglobulinemia e il risultato dell'analisi delle urine è generalmente normale. Negli adulti e nei bambini con malaria cerebrale la pressione media di apertura alla rachicentesi è di circa 160 mm di liquor; il liquor è generalmente normale oppure presenta un livello totale di proteine leggermente elevato (<1 g/l [100 mg/dl]) e un lieve aumento del numero di cellule (<20/μl).

T MALARIA

(**Tab. 203-6**) Quando un soggetto che si trova o proviene da un'area endemica per malaria presenta febbre, dovrebbero essere allestiti strisci sottili e a goccia spessa da sangue periferico ed esaminati immediatamente per confermare la diagnosi e identificare la specie del parassita infettante (Figg. da 203-4 a 203-9). Dovrebbero essere ripetuti strisci periferici almeno ogni 12-24 ore per 2 giorni se i primi risultano negativi e vi sia il forte sospetto di malaria. Alternativamente sia un card-test sia uno stick test possono essere eseguiti per la diagnosi rapida dell'antigene malarico. I pazienti con malaria grave o quelli non in grado di assumere farmaci per via orale dovrebbero ricevere una terapia antimalarica parenterale. Se esiste qualche dubbio sullo stato di resistenza dell'organismo infettante, esso dovrebbe essere considerato resistente. Il test di sensibilità ai farmaci antimalarici dovrebbe essere effettuato, ma in genere non è disponibile e fornisce risultati troppo lentamente per influenzare la scelta del trattamento. Sono disponibili diversi farmaci per la terapia orale, la cui scelta dipende dalla presunta sensibilità dei parassiti in causa. Nonostante la recente evidenza di ceppi di *P. vivax* clorochino-resistenti (da regioni dell'Indonesia, Oceania, America centrale e meridionale), la clorochina rimane il trattamento di scelta per le forme "benigne" di malaria (*P. vivax, P. ovale. P. malariae*) eccetto che in Indonesia e Papua Nuova Guinea, dove rimane la prevalenza di elevati i livelli di resistenza.

TABELLA 203-5 METODI PER LA DIAGNOSI DI MALARIA[a]

Metodo	Procedura	Vantaggi	Svantaggi
Striscio a goccia spessa[b]	Il sangue deve essere distribuito disomogeneamente in spessore ma in maniera sufficientemente sottile da consentire di individuare le bande colorate attraverso parte della goccia. Colorare le gocce di sangue asciugate all'aria e non fissate con la colorazione di Giemsa, di Field o con quella di Romanowsky. Contare il numero dei parassiti asessuati per 200 leucociti (o per 500 se a bassa densità). Contare i gametociti separatamente[c]	Sensibilità (parassitemia 0,001%), specie-specifico, poco costoso	Richiede esperienza (artefatti potrebbero essere interpretati come un basso livello di parassitemia); sottostima la conta parassitaria
Striscio sottile[d]	Colorare lo striscio fissato con la colorazione di Giemsa, di Field o con quella di Romanowsky. Contare il numero di eritrociti contenenti parassiti asessuati per 1000 eritrociti. Nella malaria grave verificare lo stadio di sviluppo dei parassiti e contare i neutrofili contenenti il pigmento malarico.[e] Contare i gametociti separatamente[c]	Rapido, specie-specifico, poco costoso. Nella malaria grave fornisce informazioni prognostiche[e]	Scarsa sensibilità (<0,05% parassitemia); irregolare distribuzione di *P. vivax*: gli eritrociti infettati e ingrossati sono concentrati al margine principale
PfRH2 test con stick o card	Posizionare una goccia di sangue sullo stick o sulla card, quindi immergere in soluzioni di lavaggio. L'anticorpo monoclonale cattura l'antigene parassitario e questo legame appare come una banda colorata	Robusto e relativamente poco costoso; rapido, sensibilità simile o leggermente minore rispetto a quella dello striscio sottile (parassitemia ~0,001%)	Riconosce solo *P. falciparum*; rimane positivo per settimane dopo l'infezione;[f] non quantifica la parassitemia da *P. falciparum*
Plasmodium LDH test con stick o card	Posizionare una goccia di sangue sullo stick o sulla card, quindi immergere in soluzioni di lavaggio. Gli anticorpi monoclonali catturano gli antigeni parassitari e questo legame appare come una banda colorata. Una banda è gene-specifica (per tutti i tipi di malaria) e l'altra è specifica per *P. falciparum*	Rapido, sensibilità simile o leggermente minore rispetto a quella della goccia spessa per *P. falciparum* (parassitemia ~0,001%)	Preparazione leggermente più difficile rispetto ai test basati sulla PfRH2; può non rilevare bassi livelli di parassitemia con *P. vivax, P. ovale* e *P. malariae*; non quantifica la parassitemia da *P. falciparum*
Metodi basati sulla concentrazione in microprovette e colorazione con arancio di acridina	Il sangue è raccolto in uno speciale tubo contenente arancio di acridina, anticoagulante e dei galleggianti. Dopo la centrifugazione le cellule parassitate si raccolgono attorno ai galleggianti e viene effettuata la microscopia a fluorescenza	Sensibilità simile o superiore a quella della goccia spessa (parassitemia ~0,001%); ideale per esaminare rapidamente un gran numero di campioni	Non specifica il tipo di malaria e non quantifica la parassitemia; richiede la microscopia a fluorescenza

[a] La malaria non può essere diagnosticata con certezza clinicamente, ma il trattamento dovrebbe essere iniziato su basi cliniche se la conferma di laboratorio tarda. Nelle aree del mondo dove la malaria è endemica e la trasmissione è alta, una bassa parassitemia, asintomatica, è comune nelle persone sane. Questo tipo di malaria non dovrebbe essere causa di febbre, sebbene in questo contesto la presenza di più di 10000 parassiti/μl (circa 0,2%) indichi che la malaria ne è la causa. Test basati sulla PCR e su anticorpi non hanno un ruolo specifico nella diagnosi di malaria.

[b] Parassiti asessuati/200 GB × 40 = conta parassitaria/μl (supponendo una conta leucocitaria di 8000/μl). Vedi Figg. da 203-6 a 203-9.

[c] La presenza di gametociti nel sangue può persistere per giorni o settimane dopo la scomparsa dei parassiti asessuati. La presenza di gametociti nel sangue senza la presenza di parassiti asessuati non indica un'infezione attiva.

[d] Eritrociti parassitati (%) × l'ematocrito (Ht) × 1256 = conta parassitaria/μl. Vedi Figg. 203-3 e 203-4.

[e] La presenza di più di 100000 parassiti/μl (circa 2%) è associata a un accresciuto rischio di malaria grave, ma alcuni pazienti sono affetti da malaria grave con conte parassitarie più basse. A qualsiasi livello di parassitemia, l'evidenza che più del 50% dei parassiti è costituito da minuscoli anelli (il volume citoplasmatico è meno della metà del volume nucleare) indica una prognosi relativamente buona. La presenza di pigmento visibile in più del 20% dei parassiti o in più del 5% dei polimorfonucleati (indicante una recente e massiva produzione di schizonti) è associata a una peggiore prognosi.

[f] La persistenza di PfHRP2 è uno svantaggio nelle zone ad alta trasmissione, dove molte persone asintomatiche presentano test positivi, ma possono essere utilizzati con profitto diagnostico in aree a bassa trasmissione, quando un paziente malato ha ricevuto un precedente e non noto trattamento (che in aree endemiche consiste spesso in farmaci antimalarici). Un test PfRHP2 positivo indica che la malattia è una malaria da *P. falciparum*, anche se la goccia spessa è negativa.

Nota: LDH, lattato deidrogenasi; PfRHP, proteina ricca di istidina di *P. falciparum*.

TABELLA 203-6 REGIMI TERAPEUTICI PER LA MALARIA

Tipo di malattia o trattamento	Regime di trattamento
Malaria non complicata	
Clorochino-sensibilità nota di ceppi di *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. falciparum*[a]	Clorochina (10 mg di base/kg seguiti da 5 mg/kg dopo 12, 24 e 36 ore oppure 10 mg/kg a 24 ore e 5 mg/kg a 48 ore) *oppure* Amodiachina (10-12 mg di base/kg/die per 3 giorni)
Trattamento radicale per *P. vivax* o *P. ovale*	In aggiunta alla clorochina o all'amodiachina, deve essere somministrata primachina (0,25 mg di base/kg/die; 0,375-0,5 mg di base/kg/die nel Sudest asiatico e in Oceania) per 14 giorni al fine di prevenire riattivazioni. Nei casi di lievi deficit di G6PD, 0,75 mg di base/kg devono essere somministrati una volta la settimana per 6 settimane; la primachina non dev'essere somministrata in caso di deficit severo di G6PD
Malaria da *P. falciparum*-sensibile[b]	Artesunato[c] (4 mg/kg/die per 3 giorni) in aggiunta a sulfadoxina (25 mg/kg)/pirimetamina (1,25 mg/kg) come singola dose *oppure* Artesunato[c] (4 mg/kg/die per 3 giorni) in aggiunta ad amodiachina (10 mg di base/kg/die per 3 giorni)[d]
Malaria da *P. falciparum*-multiresistente	Artemether-lumefantrina[c] (1,5/9 mg/kg due volte al giorno per 3 giorni ai pasti) o artesunato[c] (4 mg/kg/die per 3 giorni) *più* Meflochina (25 mg di base/kg – 8 mg/kg/die per 3 giorni oppure 15 mg/kg al secondo giorno e poi 10 mg/kg al terzo giorno)[d]
Trattamento di seconda linea/trattamento della malaria da importazione	Artesunato[c] (2 mg/kg/die per 7 giorni) o chinino (10 mg di sale/kg tre volte al giorno per 7 giorni) *più uno tra i seguenti tre:* 1. Tetraciclina[e] (4 mg/kg/die per 7 giorni) 2. Doxiciclina[e] (3 mg/kg/die per 7 giorni) 3. Clindamicina (10 mg/kg due volte al giorno per 7 giorni) *oppure* Atovaquone-proguanil (20/8 mg/die per 3 giorni ai pasti)
Malaria severa da *P. falciparum*[f]	
	Artesunato[c] (2,4 mg/kg e.v. seguiti da 2,4 mg/kg a 12 e 24 ore e quindi giornalmente se necessario)[g] *oppure* Artemether[c] (3,2 mg/kg i.m. seguiti da 1,6 mg/kg/die) *oppure* Chinino-diidrocloruro (20 mg di sale/kg[h] infusi in 4 ore, seguiti da 10 mg di sale/kg infusi in 2-8 ore ogni otto ore) *oppure* Chinidina (10 mg di base/kg[h] infusi in 1-2 ore, seguiti da 1,2 mg di base/kg ora[i] con monitoraggio elettrocardiografico)

[a] Pochissime aree presentano attualmente ancora clorochino-sensibilità.
[b] Nelle aree in cui il farmaco partner dell'artesunato è risaputo essere efficace.
[c] I derivati della artemisinina non sono registrati negli Stati Uniti e in alcuni altri Paesi delle aree temperate.
[d] Sono disponibili combinazioni con dosi fisse di farmaco.
[e] Tetraciclina e doxiciclina non devono essere somministrate alle donne gravide e ai bambini al di sotto degli 8 anni di età.
[f] Il trattamento orale deve essere istituito non appena il paziente risulti in grado di assumere liquidi per via orale.
[g] L'artesunato è il farmaco di scelta dove disponibile. Dati provenienti da numerosi studi nel Sudest asiatico mostrano una riduzione del 35% del tasso di mortalità rispetto al chinino. La malaria grave nei bambini presenta in situazioni a trasmissione elevata diverse caratteristiche. Alcuni studi in corso di svolgimento in Africa stanno confrontando l'artesunato con il chinino per determinare se vi sia benificio in termini di sopravvivenza nei bambini africani.
[h] La dose iniziale di carico non dev'essere somministrata se le dosi terapeutiche di chinino e chinidina sono state assunte nelle 24 ore precedenti. Alcune autorità raccomandano una dose più bassa di chinidina.
[i] Le infusioni possono essere in soluzione salina allo 0,9% o in glucosata al 5% o al 10%. Le infusioni con chinino e chinidina devono essere monitorate attentamente.
Nota: e.v., per via endovenosa; G6PD, glucosio-6-fosfato deifrogenasi; i.m., per via intramuscolare.

Il trattamento della malaria da *P. falciparum* è cambiato radicalmente negli ultimi anni. Nelle aree endemiche, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda ovunque le combinazioni a base di artemisinina come prima linea di trattamento per la malaria non complicata da *P. falciparum*. Questi farmaci dall'efficacia rapida spesso non sono reperibili nelle zone a clima temperato (inclusi gli Stati Uniti), dove le raccomandazioni di trattamento sono limitate ai regimi terapeutici approvati. Farmaci alterati o contraffatti, inclusi quelli antimalarici, sono venduti in molti Paesi in via di sviluppo; è pertanto richiesta un'attenzione particolare nell'acquisto, specialmente quando il paziente non risponde alla terapia secondo le aspettative. Le caratteristiche dei farmaci antimalarici sono riassunte nella**tabella 203-7**.

MALARIA GRAVE In molti studi condotti in Asia, l'artesunato in vena, un derivato idrosolubile dell'artemisina, ha mostrato di ridurre il tasso di mortalità nella malaria grave da *P. falciparum* del 35% rispetto ai tassi ottenuti con il chinino. L'artesunato è divenuto quindi il farmaco di scelta; viene somministrato per via endovenosa, ma può essere utilizzato anche per via intramuscolare. L'artemether e il farmaco strettamente correlato artemotil (arteether) sono formulazioni liposolubili somministrabili per via intramuscolare; sono assorbite in maniera non ottimale e non conferiscono lo stesso beneficio in termini di sopravvivenza dell'artesunato. Una formulazione rettale di artesunato è stata sintetizzata come trattamento preferenziale per pazienti delle aree rurali delle zone tropicali che non possono assumere farmaci per via orale. Anche se le composizioni di artemisinina sono più sicure del chinino e considerevolmente più sicure della chinidina, negli Stati Uniti è disponibile solamente una formulazione. L'artesunato per via endovenosa è stato recentemente approvato dalla FDA per l'utilizzo in emergenza nella malaria grave, rivolgendosi al dipartimento farmacologico dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (per maggiori dettagli vedi fine capitolo). L'antiaritmico chinidina gluconato è efficace quanto il chinino e, dal momento che è più facilmente reperibile, ha rimpiazzato il chinino per il trattamento della malaria negli Stati Uniti. La somministrazione di chinidina deve essere monitorata attentamente per evitare disturbi del ritmo o ipotensione. Un livello ematico di chinidina superiore a 8 μg/ml, un intervallo QT_c all'ECG superiore a 0,6 secondi o un allungamento del QRS di oltre il 25% dei valori di base sono indicazioni per rallentare la velocità di infusione. La chinidina deve essere sospesa in caso di comparsa di aritmia o di ipotensione refrattaria alla somministrazione di soluzioni saline. Il chinino è più sicuro della chinidina e il monitoraggio cardiovascolare non è richiesto, a eccezione dei casi in cui il paziente presenti disturbi cardiaci.

La malaria grave da *P. falciparum* costituisce un'emergenza medica che richiede un'intensa assistenza infermieristica e una scrupolosa gestione. Il paziente dovrebbe essere pesato e, se in stato di coma, posizionato di lato o in posizione prona. È essenziale una frequente valutazione delle sue condizioni. Farmaci di supporto come glucocorticoidi a dosi elevate, urea, eparina, destrano, desferoxamina, anticorpi anti-TNFα e fenobarbital ad alte dosi (20 mg/kg) hanno dimostrato di essere inefficaci e dannosi in studi clinici e non dovrebbero essere utilizzati. Nell'insufficienza renale acuta o nell'acidosi metabolica grave, l'emofiltrazione o l'emodialisi dovrebbero essere intraprese il più presto possibile.

Il trattamento antimalarico per via parenterale dovrebbe essere iniziato al più presto. Se vengono utilizzati artemether o chinidina deve essere somministrata una dose di carico iniziale in modo tale da raggiungere più rapidamente le concentrazioni terapeutiche. Sia la chinidina che il chinino possono determinare una pericolosa ipotensione se iniettati rapidamente; quando utilizzati per via endovenosa, essi devono essere somministrati con attenzione, tramite stretto controllo della velocità di infusione. Qualora questo approccio non fosse possibile, il chinino può essere somministrato mediante iniezioni intramuscolari profonde, nella parte anteriore della coscia. Il range terapeutico ottimale per il chinino e la chinidina nella malaria grave non è noto con certezza, ma concentrazioni plasmatiche totali di 8-15 mg/ml per il chinino e di 3,5-8 mg/ml per la chinidina risultano efficaci e non provocano una grave tossicità. Nella malaria grave la clearance sistemica e il volume apparente di distribuzione di questi alcaloidi sono marcatamente ridotti e il legame alle proteine plasmatiche è aumentato, pertanto le concentrazioni plasmatiche raggiunte con la dose somministrata sono più elevate. Se il paziente rimane in uno stato di grave malattia o di insufficienza renale per oltre 2 giorni, la dose di mantenimento di chinino o chinidina deve essere ridotta del 30-50% al fine di prevenirne l'accumulo e una conseguente tossicità. La dose iniziale non deve essere mai ridotta. Se vengono somministrati i derivati dell'artemisina o la clorochina, non è necessaria la riduzione della dose anche in caso di insufficienza renale. La exanguinotrasfusione è indicata per i pazienti gravemente malati, nonostante non vi sia un accordo sulle precise indicazioni a questa procedura. L'exanguinotrasfusione – purché sicura e attuabile – dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con malaria grave, ma non vi sono chiare evidenze che questa metodica dia dei benefici. Il ruolo profilattico degli anticonvulsivanti è incerto. Se non è disponibile un supporto respiratorio, una dose piena di fenobarbital (20 mg/kg) non dovrebbe essere somministrata per prevenire l'insorgenza di convulsioni perché potrebbe causare un arresto respiratorio.

CAPITOLO 203 Malaria

TABELLA 203-7 CARATTERISTICHE DEI FARMACI ANTIMALARICI

Farmaco	Proprietà farmacocinetiche	Attività antimalarica	Tossicità minore	Tossicità maggiore
Chinino, chinidina	Assorbimento chinino: *Orale*: buono *Intramuscolare*: buono *Cl* e V_d diminuiti, ma legame con le proteine plasmatiche aumentato (principalmente con la glicoproteina acida α1) nella malaria (90%); $t_{1/2}$ chinino: 16 ore nella malaria, 11 ore nei soggetti sani; $t_{1/2}$ chinidina: 13 ore nella malaria, 8 ore nei soggetti sani	Agiscono prevalentemente sugli stadi ematici maturi dei trofozoiti; gametocitocidi per *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* (ma non *P. falciparim*); non hanno azione sullo stadio epatico	*Comune*: Cinconismo: tinnito, perdita di udito per le frequenze alte, nausea, vomito, disforia, ipotensione posturale; prolungamento dell'intervallo QT_c all'ECG (per il chinino solitamente <10%, ma per la chinidina fino al 25%) *Rara*: Diarrea, disturbi visivi, eruzioni *Note*: Gusto molto amaro	*Comune*: Ipoglicemia *Rara*: Ipotensione, cecità, sordità, aritmie cardiache, trombocitopenia, emolisi, sindrome uremico-emolitica, vasculite, epatite colestatica, paralisi neuromuscolare *Note*: La chinidina è più cardiotossica
Clorochina	Assorbimento: *Orale*: buono *Intramuscolare e sottocutaneo*: molto rapido Farmacocinetica complessa; *Cl* e V_d di notevole entità (non influenzati dalla malaria); i processi di distribuzione determinano il profilo delle concentrazioni ematiche nella malaria; $t_{1/2}$: 1-2 mesi	Come il chinino, ma con azione leggermente più precoce nel ciclo asessuato	*Comune*: Nausea, disforia, prurito nei pazienti di pelle scura, ipotensione posturale *Rara*: Disturbi dell'accomodazione, cheratopatia, eruzioni *Note*: Gusto amaro, ben tollerata	*Acuta*: Shock ipotensivo (parenterale), aritmie cardiache, reazioni neuropsichiatriche *Cronica*: Retinopatia (dose cumulativa > 100 g), miopatia scheletrica e cardiaca
Amodiachina	Assorbimento: *Orale*: buono In gran parte convertita nel metabolita attivo desetilamodiachina	Come la clorochina	Nausea (gusto migliore rispetto alla clorochina)	Agranulocitosi; epatite soprattutto nell'uso profilattico
Meflochina	Assorbimento: *Orale*: buono Non esistono preparazioni parenterali; $t_{1/2}$: 14-20 giorni (più breve nella malaria)	Come il chinino	Nausea, capogiri, disforia, confusione mentale, insonnia, incubi, sensazione di dissociazione	Reazioni neuropsichiatriche, convulsioni, encefalopatia
Tetraciclina, doxiciclina[a]	Assorbimento: eccellente; $t_{1/2}$: 8 ore per la tetraciclina, 18 ore per la doxiciclina	Debole attività antimalarica; non devono essere usate come unico farmaco in terapia	Intolleranza gastrointestinale, deposito nelle ossa in crescita e nei denti, fotosensibilità, candidosi, ipertensione intracranica benigna	Insufficienza renale in pazienti con alterata funzionalità renale (tetraciclina)
Alofantrina[b]	Assorbimento: molto variabile, correlato all'assunzione di grassi; $t_{1/2}$: 1-3 giorni (metabolita attivo desbutile; $t_{1/2}$: 3-7 giorni)	Come il chinino	Diarrea	Anomalie della conduzione cardiaca; blocco atrioventricolare; prolungamento dell'intervallo QT_c all' ECG; tachiaritmie ventricolari potenzialmente letali
Artemisinina e derivati (artemether, artesunato)	Assorbimento: *Orale*: buono Assorbimento lento e variabile di artemether per via intramuscolare; biotrasformazione di artesunato e artemether nel metabolita attivo diidroartemisinina; tutti i farmaci sono eliminati rapidamente; $t_{1/2}$: < 1 ora	Specificità di stadio più ampia e più veloce attività rispetto agli altri farmaci; nessuna attività sugli stadi epatici; elimina tutti i gametociti di *P. falciparum*, solo se pienamente maturi	Riduzione della conta reticolocitaria (ma assenza di anemia)	Anafilassi, orticaria, febbre
Pirimetamina	Assorbimento: *Orale*: buono *Intramuscolare*: variabile $t_{1/2}$: 4 giorni	Per gli stadi ematici agisce prevalentemente sulle forme mature; profilassi causale	Ben tollerata	Anemia megaloblastica, pancitopenia, infiltrati polmonari
Proguanil (cloroguanide)	Assorbimento: *Orale*: buono Biotrasformazione nel metabolita attivo cicloguanil; $t_{1/2}$: 16 ore; biotrasformazione ridotta dall'uso concomitante di contraccettivi orali e durante la gravidanza	Profilassi causale; non utilizzato da solo per la terapia	Ben tollerato; ulcerazioni orali e, raramente, alopecia	Anemia megaloblastica in pazienti con insufficienza renale
Primachina	Assorbimento: *Orale*: completo Composti attivi non noti; $t_{1/2}$: 7 ore	Cura radicale; utilizzata per eradicare le forme epatiche di *P. vivax* e *P. ovale*; gametocitocida contro *P. falciparum*	Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, emolisi, metaemoglobinemia	Emolisi massiva in soggetti con grave deficit di G6PD
Atovaquone	Assorbimento altamente variabile in base all'assunzione di grassi; $t_{1/2}$: 30-70 ore	Agisce prevalentemente sui trofozoiti ematici	Non identificata	Non identificata
Lumefantrina	Assorbimento altamente variabile in base all'assunzione di grassi; $t_{1/2}$: 3-4 giorni	Come il chinino	Non identificata	Non identificata

[a] La tetraciclina e la doxiciclina non devono essere somministrate a donne in gravidanza o a bambini di età inferiore a 8 anni.
[b] L'alofantrina non va utilizzata nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT_c all'ECG o con disturbi di conduzione noti e in coloro che assumono farmaci che potrebbero influenzare la ripolarizzazione ventricolare, come per esempio chinidina, chinino, meflochina, clorochina, neurolettici, antiaritmici, antidepressivi triciclici, terfenadina o astemizolo.
Abbreviazioni: *Cl*, clearance sistemica; V_d, volume di distribuzione totale apparente; ECG, elettrocardiogramma; G6PD, glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Quando il paziente non è cosciente, il valore della glicemia dovrebbe essere misurato ogni 4-6 ore e, se il valore scende al di sotto di 2,2 mmol/l (40 mg/dl), è obbligatorio somministrare una soluzione glucosata endovena. Tutti i pazienti trattati con chinino o chinidina dovrebbero ricevere un'infusione continua di soluzione glucosata al 5-10%. La conta parassitaria e l'ematocrito dovrebbero essere valutati ogni 6-12 ore. L'anemia si sviluppa rapidamente e, se l'ematocrito scende al di sotto del 20%, deve essere effettuata una trasfusione di sangue intero (preferibilmente fresco) o globuli rossi concentrati, sorvegliando attentamente la funzione cardiocircolatoria. La funzionalità renale dev'essere controllata ogni giorno. I bambini con grave anemia e respiro acidotico sono spesso ipovolemici; in questa situazione è indicata la rianimazione con cristalloidi o sangue. Il monitoraggio accurato è vitale. Nella malaria grave il mantenimento di un bilancio idrico corretto è difficile, in particolare negli adulti, a causa della sottile linea di confine tra iperidratazione (con rischio di edema polmonare) e ipoidratazione (che può contribuire all'insufficienza renale). Se necessario, la pressione venosa centrale va misurata e mantenuta a valori bassi o normali. Non appena il paziente può assumere liquidi, la terapia per via parenterale va sostituita con quella per via orale.

MALARIA NON COMPLICATA Le infezioni da *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* devono essere trattate con clorochina per via orale (dose totale, 25 mg di base/kg). In diverse aree tropicali, la resistenza farmacologica di *P. falciparum* è aumentata come distribuzione, frequenza e intensità. La clorochino-resistenza di *P. falciparum* è ora presente in gran parte del mondo tropicale, e sta anche emergendo e diventando sempre più importante la resistenza alla sulfadoxina/pirimetamina. È ora accettato che per prevenire le resistenze nelle aree endemiche, la malaria da *P. falciparum* debba essere trattata con combinazioni di più farmaci e non con un singolo agente; le stesse basi razionali sono state applicate con successo al trattamento della tubercolosi e dell'HIV/AIDS. Questa strategia di combinazione si basa sull'utilizzo simultaneo di due o più farmaci con differenti meccanismi d'azione: uno è solitamente un derivato dell'artemisinina (artesunato, artemether o diidroartemisinina) somministrato per tre giorni, e l'altro è usualmente un farmaco antimalarico ad azione prolungata a cui *P. falciparum* sia sensibile. I regimi di combinazione con artemisinina costituiscono oggi il trattamento di prima linea raccomandato nei confronti della malaria da *P. falciparum*. Nelle aree con multiresistenza farmacologica di *P. falciparum* (regioni dell'Asia e del Sud America) possono essere utilizzati sia artemether/lumefantrina che artesunato/meflochina. Anche se è stata documentata una resistenza significativa nei confronti della meflochina in Tailandia, Myanmar, Vietnam, Laos e Cambogia (**Fig. 203-10**), la meflochina è normalmente efficace nei confronti di ceppi multiresistenti di *P. falciparum* al di fuori di queste aree e, in combinazione con artesunato, eleva il tasso di guarigione al di sopra del 90% praticamente in tutte le aree. Anche l'associazione atovaquone-proguanil è altamente efficace. Nelle aree con molti isolati farmaco-sensibili, possono essere utilizzati atovaquone-proguanil, meflochina, artesunato-amodiachina o artesunato-sulfadoxina/pirimetamina, in base al grado di suscettibilità del ceppo. Questi regimi di tre giorni di trattamento sono tutti ben tollerati, anche se la meflochina è associata a un incremento dell'incidenza di vomito e di vertigine. Il trattamento di seconda scelta per la recrudescenza, successiva al trattamento di prima linea, prevede sette giorni di terapia con artesunato o chinino associati a tetraciclina, doxiciclina o clindamicina. Tetracicline e doxiciclina non possono essere somministrate alle donne in gravidanza o ai bambini di età inferiore agli 8 anni. Il chinino per via orale è estremamente amaro e regolarmente causa cinconismo, sindrome che include tinnito, perdita di udito per i toni alti, nausea, vomito e disfonia. L'aderenza al trattamento di sette giorni con chinino è molto scarsa.

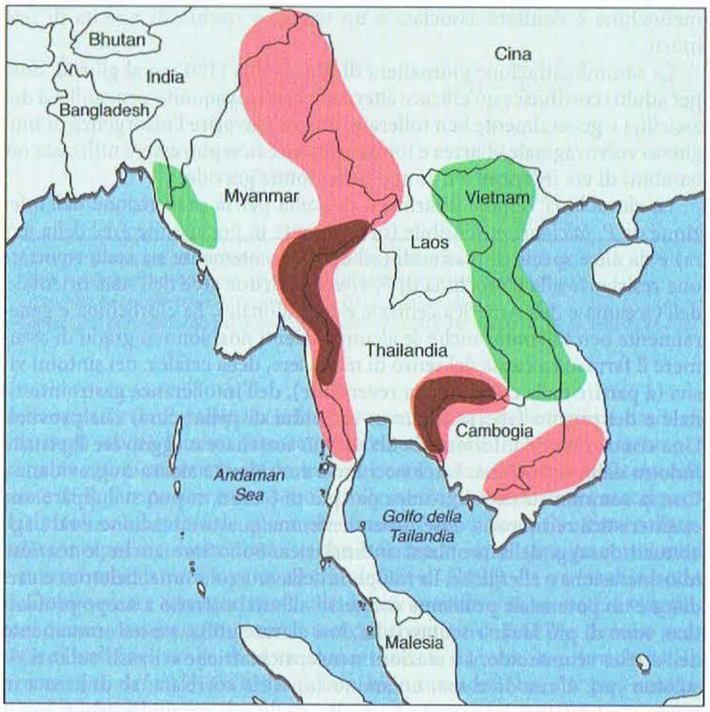


FIGURA 203-10 **Resistenza di *P. falciparum* alla meflochina nel Sud Est asiatico:** alto livello di resistenza alla meflochina (*marrone*); basso livello di resistenza alla meflochina (*rosso*); sensibilità alla meflochina (tasso di fallimento <20%; *verde*). Vi sono insufficienti informazioni per quanto concerne le altre aree.

I pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di vomito fino a un'ora dopo l'assunzione di qualsiasi farmaco antimalarico orale. Se è presente vomito, la dose di farmaco rigettata dovrebbe essere somministrata di nuovo. Il trattamento sintomatico, con spugnature tiepide o somministrazione di paracetamolo fa diminuire la febbre e, di conseguenza, riduce il rischio di vomitare questi farmaci. Sono comuni le reazioni minori a carico del sistema nervoso centrale (nausea, vertigini, disturbi del sonno). L'incidenza di disturbi neuropsichiatrici rilevanti con la meflochina è di circa 1 su 1000 in Asia, ma può diventare di 1 su 200 nella popolazione africana e caucasica. Tutte le chinoline antimalariche (clorochina, meflochina e chinino) esacerbano l'ipotensione ortostatica associata alla malaria, e sono tutte tollerate meglio dai bambini che dagli adulti. Le donne in gravidanza, i bambini più piccoli, i pazienti che non possono tollerare la terapia orale e i soggetti non immuni (per es., i viaggiatori) con sospetta malaria dovrebbero essere valutati in maniera scrupolosa prendendo in considerazione l'ospedalizzazione. In caso di dubbio riguardo all'identificazione della specie di plasmodio in causa, va iniziato un trattamento come se si trattasse di *P. falciparum*. Uno striscio negativo non permette di escludere la malaria; per escludere questa diagnosi dovrebbe essere eseguito uno striscio a goccia spessa 1 o 2 giorni dopo. I soggetti non immuni che ricevono la terapia antimalarica dovrebbero essere sottoposti quotidianamente a determinazioni quantitative della parassitemia fino a quando lo striscio a goccia spessa non risulti negativo, a indicare la clearance del parassita. Se il livello di parassitemia non scende al di sotto del 25% del valore di partenza in 48 ore, o se la parassitemia non scompare in 7 giorni e la compliance è accertata, è probabile che vi sia farmacoresistenza e la terapia va cambiata. Se il trattamento con gli agenti antimalarici comunemente utilizzati fallisce, dovrebbero essere somministrati farmaci alternativi.

Per eradicare le forme di plasmodi presenti persistentemente nel fegato e prevenire una recidiva (trattamento radicale), la primachina (0,25-0,5 mg di base/kg; dosaggio per adulti) dovrebbe essere somministrata giornalmente per 14 giorni ai pazienti con infezioni da *P. vivax* o *P. ovale* dopo che i test di laboratorio abbiano escluso il deficit di G6PD. Per le infezioni contratte in Asia sudorientale e in Oceania è raccomandata per gli adulti una dose dai 22,5 ai 30 mg. Se il paziente presenta una modesta riduzione della G6PD, la primachina può essere somministrata alla dose di 0,75 mg di base/kg (massimo 45 mg) una volta alla settimana per 6 settimane.

COMPLICANZE **Insufficienza renale acuta** Se l'azotemia o la creatininemia risultano aumentate nonostante un'adeguata reidratazione, si deve procedere a una restrizione dell'apporto di liquidi per evitare un sovraccarico di volume. Come nelle altre forme di insufficienza renale acuta di tipo ipercatabolico, la funzionalità renale può essere mantenuta al meglio se viene eseguita una dialisi peritoneale precoce (vedi Cap. 273). L'emofiltrazione e l'emodialisi sono più efficaci rispetto alla dialisi peritoneale e sono associate a minore mortalità. Alcuni pazienti con insulto renale eliminano piccole quantità di urina, sufficienti a permettere il controllo del bilancio idrico, e possono essere trattati in maniera conservativa se non sopraggiungono altre complicanze che richiedano il ricorso alla dialisi. La funzione renale di solito migliora nel giro di alcuni giorni, ma una piena ripresa può richiedere settimane.

Edema polmonare acuto Il paziente, posizionato sul letto inclinato a 45°, deve ricevere ossigeno e diuretici per via endovenosa. La pressione di occlusione a livello dell'arteria polmonare può essere normale, a indicare un aumento della permeabilità dei capillari polmonari. La ventilazione a pressione positiva deve essere prontamente iniziata se le misure terapeutiche immediate falliscono (vedi Cap. 228).

Ipoglicemia Un'iniziale infusione di soluzione glucosata al 50% (0,5 g/kg) deve essere seguita da una infusione di soluzione glucosata al 10% (0,10 g/kg/ora). La glicemia deve essere quindi controllata con regolarità dal momento che episodi ricorrenti di ipoglicemia sono comuni, in particolare nei pazienti che ricevono chinino o chinidina. Nei pazienti in condizioni gravi, l'ipoglicemia generalmente si sviluppa in concomitanza con l'acidosi metabolica (lattica) ed è associata a una prognosi sfavorevole.

Altre complicanze Ai pazienti che sviluppano sanguinamento spontaneo è necessario somministrare sangue fresco e vitamina K per via endovenosa. Le convulsioni vanno trattate con benzodiazepine per via endovenosa o rettale e, se necessario, con supporto ventilatorio. Bisogna sospettare una polmonite *ab in-*

gestis in ogni paziente in coma con convulsioni, soprattutto se vi è tachipnea persistente. Vanno somministrati agenti antimicrobici endovena e ossigeno e si deve provvedere a una toilette polmonare. L'ipoglicemia o una setticemia da Gram-negativi vanno sospettate in ogni paziente le cui condizioni peggiorano improvvisamente, senza una ragione evidente, mentre è sottoposto a un trattamento antimalarico. Infezioni sistemiche da *Salmonella* sono comuni complicanze fra i bambini africani affetti da malaria d *P. falciparum*. Gli antibiotici devono essere presi in considerazione per pazienti particolarmente gravi non responsivi al trattamento antimalarico.

PREVENZIONE

Questi sono momenti favorevoli per la prevenzione e il controllo della malaria. Nuovi farmaci sono stati scoperti e sintetizzati; farmaci a elevata efficacia, zanzariere impregnate con insetticidi e insetticidi spray sono stati donati ai Paesi a elevata endemia dal Global Fund to Fight HIV/AIDS, Tuberculosis and Malaria e dalla President's Malaria Initiative; un forte supporto è stato anche profuso dai partner del progetto Roll Back Malaria, dal Global Health Council, e da altri sostenitori dei programmi di controllo e ricerca sulla malaria. Nella maggior parte delle zone tropicali non è tuttavia possibile ottenere l'eradicazione della malaria a causa della diffusa distribuzione di *Anopheles*, dell'elevato numero di persone infettate, dell'uso continuato di farmaci antimalarici inefficaci, e dell'inadeguatezza delle risorse umane e materiali, delle infrastrutture e dei programmi di controllo. Dove possibile, la malaria potrebbe essere controllata dall'uso razionale di insetticidi per uccidere l'insetto vettore, da una diagnosi rapida, da un appropriato trattamento del paziente e – nelle aree in cui è efficace e fattibile – dal trattamento presuntivo intermittente e dalla chemioprofilassi nei gruppi a rischio elevato. Gli studiosi della malaria stanno intensificando i loro sforzi per meglio comprendere le interazioni parassita-uomo-zanzara, al fine di sviluppare controlli e interventi di prevenzione più efficaci. Nonostante i rilevanti investimenti fatti nel tentativo di sviluppare un vaccino contro la malaria, è difficile che un vaccino sicuro, efficace e a lunga durata d'azione possa essere disponibile nell'immediato futuro (vedi Cap. 116). Pertanto, poiché la disponibilità di uno o più vaccini antimalarici è per il momento ben lungi dal realizzarsi, le misure di controllo e di prevenzione continuano a fare affidamento su strategie incentrate sull'uso di farmaci e sulla difesa dai vettori.

PROTEZIONE PERSONALE CONTRO LA MALARIA

Le semplici misure volte a ridurre la frequenza delle punture di zanzara in aree malariche sono molto importanti. Queste misure prevedono di evitare l'esposizione a zanzare nelle ore più pericolose (di solito l'alba e il tramonto), ma anche durante la notte, di utilizzare repellenti per insetti contenenti DEET (dal 10 al 35%) o picaridina (7%, se DEET è inaccettabile), di indossare un vestiario adatto e di utilizzare zanzariere per il letto o altri mezzi impregnati di insetticida. L'uso diffuso di zanzariere da letto trattate con piretroidi (derivati del piretro) riduce l'incidenza di malaria nelle aree dove il vettore punge durante la notte negli ambienti interni e sembra anche ridurre la mortalità nell'Africa occidentale e orientale.

CHEMIOPROFILASSI

(Tab. 203-8; http://www.cdc.gov./travel/contentMalariaDrugsHC.aspx; accesso 13 settembre 2007). Le raccomandazioni per la profilassi dipendono dalla sensibilità farmacologica del parassita nella zona in questione e dalla probabilità di acquisire l'infezione malarica. Quando non vi è una certezza di efficacia farmacologica dovrebbero essere usati farmaci efficaci contro *P. falciparum*-resistente (atovaquone-proguanil [Malarone], doxiciclina, meflochina o primachina). La chemioprofilassi non conferisce mai una protezione assoluta e, nei pazienti con febbre che abbiano viaggiato in aree endemiche, la malaria dovrebbe essere sempre presa in considerazione nella diagnosi differenziale, quand'anche il paziente abbia assunto farmaci antimalarici come profilassi.

Le donne in gravidanza che viaggiano verso aree malariche dovrebbero essere informate sui potenziali rischi. Tutte le donne gravide a rischio nelle aree endemiche dovrebbero essere incoraggiate a eseguire regolari controlli clinici prenatali. La meflochina è l'unico farmaco utilizzato per le donne gravide che devono recarsi in aree con malaria farmaco-resistente. Questo farmaco è generalmente considerato sicuro nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza e negli ultimi giorni del primo trimestre. La sicurezza di altri agenti antimalarici utilizzati per la profilassi durante la gravidanza non è ancora stata accertata. La profilassi antimalarica si è dimostrata in grado di ridurre i tassi di mortalità nei bambini tra i tre mesi e i 4 anni di vita nelle aree endemiche per malaria; tuttavia per molti stati non è una strategia sostenibile da un punto di vista logistico ed economico. L'alternativa – somministrare dosi intermittenti di trattamento (*intermittent preventive treatment*, IPT) – si è dimostrata promettente per molti aspetti se utilizzata nell'infanzia, nei bambini piccoli e nelle donne in gravidanza. I bambini nati in aree endemiche da madri non immuni (di solito espatriate verso queste aree) dovrebbero ricevere la profilassi fin dalla nascita.

I viaggiatori devono iniziare l'assunzione dei farmaci antimalarici da 2 giorni a 1-2 settimane prima della partenza al fine di riconoscere gli effetti collaterali e garantire livelli ematici antimalarici adeguati (Tab. 203-8). La profilassi antimalarica dovrebbe essere continuata per 4 settimane dopo che il viaggiatore ha lasciato l'area endemica, tranne quando siano stati utilizzati atovaquone-proguanil o primachina; questi farmaci hanno attività efficace contro lo stadio epatico dell'infezione (profilassi causale) e possono essere sospesi una settimana dopo la partenza dall'area endemica. L'autotrattamento presuntivo per malaria con atovaquone-proguanil (per 3 giorni consecutivi) o un altro farmaco può essere preso in considerazione solo in casi eccezionali; una consulenza medica sulla pratica dell'autotrattamento dovrebbe essere acquisita prima di una partenza per aree malariche e non appena possibile dopo l'inizio della malattia.

L'atovaquone-proguanil (3,75/1,5 mg per kg o 250/100 mg al giorno, dose per adulti) è una combinazione fissa somministrata una volta al giorno per uso profilattico e ben tollerata dagli adulti e dai bambini, con pochi effetti gastrointestinali rispetto alla clorochina-proguanil e pochi effetti collaterali riguardanti il SNC rispetto alla meflochina. È lo stesso proguanil, anziché il suo metabolita con attività antifolica cicloguanile, che agisce sinergicamente con l'atovaquone. Questa combinazione è efficace contro tutti i tipi di plasmodi malarici, inclusi i ceppi di *P. falciparum* multiresistenti. L'atovaquone-proguanil è preferibilmente assunto con il cibo o con bevande a base di latte, al fine di ottimizzare l'assorbimento. Vi sono dati insufficienti sulla sicurezza di questo trattamento in gravidanza.

La meflochina (250 mg di sale una volta alla settimana, dose per adulti) è stata largamente utilizzata per la profilassi antimalarica poiché è normalmente efficace contro *P. falciparum* multiresistente ed è ragionevolmente ben tollerata. Nausea lieve, vertigini, confusione mentale, disturbi del sonno, sonni agitati e malessere sono relativamente comuni con l'assunzione della meflochina. Approssimativamente, solo uno su 10 000 pazienti sottoposti a chemioprofilassi sviluppa una reazione neuropsichiatrica acuta reversibile caratterizzata da confusione, psicosi, convulsioni o encefalopatia. Il ruolo della profilassi con meflochina durante la gravidanza rimane incerto. Studi svolti in Africa hanno dimostrato che, durante la gestazione, la profilassi con meflochina è efficace e sicura. Comunque, in uno studio condotto in Tailandia, la terapia della malaria con meflochina è risultata associata a un maggior rischio di nascita di feto morto.

La somministrazione giornaliera di doxiciclina (100 mg al giorno, dose per adulti) costituisce un'efficace alternativa all'atovaquone-proganil. La doxiciclina è generalmente ben tollerata, ma può favorire l'insorgenza di mughetto vulvovaginale, diarrea e fotosensibilità e non può essere utilizzata nei bambini di età inferiore a 8 anni e nelle donne gravide.

La clorochina rimane il farmaco di scelta per la prevenzione dell'infezione da *P. falciparum* sensibile (ora presente in pochissime aree della terra) e da altre specie di plasmodi (sebbene recentemente sia stata riportata una resistenza alla clorochina di *P. vivax* in alcune aree dell'Asia orientale, dell'Oceania e dell'America centrale e meridionale). La clorochina è generalmente ben tollerata, anche se alcuni pazienti non sono in grado di assumere il farmaco a causa del senso di malessere, della cefalea, dei sintomi visivi (a partire dalla cheratopatia reversibile), dell'intolleranza gastrointestinale e del prurito (specialmente in individui di pelle scura) che provoca. Una concomitante infezione da filaria può scatenare o aggravare il prurito indotto dalla clorochina. La clorochina è considerata sicura in gravidanza. Con la somministrazione cronica per più di 5 anni, si può sviluppare una caratteristica retinopatia dose-dipendente, ma questa situazione è rara agli abituali dosaggi della profilassi antimalarica. Sono rare anche le reazioni idiosincrasiche o allergiche. La miopatia della muscolatura scheletrica o cardiaca è un potenziale problema connesso all'uso protratto a scopo profilattico; sono di più facile riscontro alle dosi elevate utilizzate nel trattamento dell'artrite reumatoide. Le reazioni neuropsichiatriche e i rash cutanei risultano rari. L'amodiachina, un'aminochinolina correlata, se utilizzata in modo continuativo è associata a un alto rischio di agranulocitosi (circa 1 persona su 2000) ed epatotossicità (circa 1 paziente ogni 16 000) e non può perciò essere utilizzata per la profilassi.

La primachina (0,5 mg di base/kg o 30 mg al giorno, dose per adulti, da assumere ai pasti) si è dimostrata sicura ed efficace nella prevenzione

TABELLA 203-8 FARMACI UTILIZZATI NELLA PROFILASSI DELLA MALARIA

Farmaco	Utilizzo	Dose per adulti	Dose pediatrica	Commenti
Atovaquone/ proguanil	Profilassi nelle aree con *P. falciparum* clorochino- o meflochino-resistente	1 compressa per os per adulti tutti i giorni[a]	5-8 kg: ½ compressa pediatrica[b] tutti i giorni ≥8-10 kg: ¾ di compressa pediatrica tutti i giorni ≥10-20 kg: 1 compressa pediatrica tutti i giorni ≥20-30 kg: 2 compresse pediatriche tutti i giorni ≥30-40 kg: 3 compresse pediatriche tutti i giorni ≥40 kg: 1 compressa per adulti tutti i giorni	Iniziare la terapia 1-2 giorni prima di recarsi in aree malariche. Assumere la terapia giornalmente alla stessa ora in zona malarica e per 7 giorni dopo la partenza dalle suddette aree. Atovaquone/proguanil è controindicato nei soggetti con grave compromissione renale (clereance della creatinina <30 ml/min). Non è raccomandato per i bambini al di sotto dei 5 kg di peso, donne in gravidanza, o donne che stanno allattando bambini al di sotto dei 5 kg di peso. L'atovaquone/proguanil dovrebbe essere assunto con il cibo o dopo ingestione di latte
Clorochina fosfato	Profilassi solo nelle aree con clorochino-sensibilità di *P. falciparum*[c]	300 mg di base per os (500 mg di sale) una volta la settimana	5 mg/kg di base (8,3 mg/kg di sale) per os una volta la settimana fino al massimo della dose per adulti di 300 mg di base	Iniziare il trattamento 1-2 settimane prima di recarsi in aree malariche. Assumere settimanalmente, lo stesso giorno della settimana, la terapia per le settimane di permanenza in aree malariche e per 4 settimane dopo la partenza dalle suddette aree. La clorochina fosfato può riacutizzare la psoriasi
Doxiciclina	Profilassi nelle aree con *P. falciparum*[c] clorochino- o meflochino-resistente	100 mg al giorno per os tutti i giorni	Sopra gli 8 anni di età: 2 mg/kg per os fino alla dose per adulti quotidianamente	Iniziare la terapia 1-2 giorni prima di recarsi in aree malariche. Assumere la terapia giornalmente alla stessa ora in zona malarica e per 4 settimane dopo la partenza dalle suddette aree. La doxiciclina è controindicata nei bambini al di sotto degli 8 anni e nelle donne in gravidanza
Idrossiclorochina solfato	Un'alternativa alla clorochina per la profilassi primaria nelle sole aree con *P. falciparum*[c] farmaco-sensibile	310 mg di base per os (400 mg di sale) una volta la settimana	5 mg/kg di base per os (6,5 mg/kg di sale) una volta la settimana fino al massimo della dose per adulti di 310 mg di base per os	Iniziare il trattamento 1-2 settimane prima di recarsi in aree malariche. Assumere settimanalmente, lo stesso giorno della settimana, la terapia per le settimane di permanenza nelle aree malariche e per 4 settimane dopo la partenza dalle suddette aree. L'idrossiclorochina può riacutizzare la psoriasi
Meflochina	Profilassi nelle aree con *P. falciparum* clorochino-resistente	228 mg di base per os (250 mg di sale) una volta la settimana	≤9 kg: 4,6 mg di base/kg per os (5 mg di sale/kg) una volta la settimana 10-19 kg: ¼ di compressa una volta la settimana 20-30 kg: ½ compressa una volta la settimana 31-45 kg: ¾ di compressa una volta la settimana ≥46 kg: 1 compressa una volta la settimana	Iniziare il trattamento 1-2 settimane prima di recarsi in aree malariche. Assumere settimanalmente, lo stesso giorno della settimana, la terapia per le settimane di permanenza in aree malariche e per 4 settimane dopo la partenza dalle suddette aree. La meflochina è controindicata in soggetti allergici al farmaco o a sue componenti (per es., chinino e chinidina) e nei soggetti con depressione attiva o recente, disturbi generalizzati dell'ansia, psicosi, schizofrenia, altre patologie psichiatriche maggiori o convulsioni. Utilizzare con cautela in soggetti con disturbi psichiatrici o depressione. La meflochina non è raccomandata nei soggetti con alterazioni della conduzione cardiaca
Primachina	Un'opzione per la profilassi in particolari circostanze	30 mg di base per os (52,6 mg di sale) una volta al giorno	0,5 mg di base/kg per os (0,8 mg di sale/kg) una volta al giorno, fino alla dose per adulti; dovrebbe essere assunta con il cibo	Iniziare la terapia 1-2 giorni prima di recarsi in aree malariche. Assumere la terapia giornalmente alla stessa ora in zona malarica e per 7 giorni dopo la partenza dalle suddette aree. La primachina è controindicata nei soggetti con deficit di G6PD. È anche controindicata in gravidanza e durante l'allattamento a meno che il bambino allattato non abbia documentati buoni livelli di G6PD. Utilizzare dopo aver consultato un esperto di malaria
Primachina	Utilizzata come terapia di profilassi antiriattivazione (profilassi terminale) per diminuire il rischio di recidive da *P. vivax* e *P. ovale*	30 mg di base (52,6 mg di sale) per os una volta al giorno per 14 giorni dopo essere ripartito dalle aree malariche	0,5 mg di base/kg per os (0,8 mg di sale/kg) una volta al giorno, per 14 giorni dopo essere ripartito dalle aree malariche	Questa terapia è indicata per quei soggetti che hanno avuto una lunga esposizione a *P. vivax* e *P. ovale*. È controindicata nei soggetti con deficit di G6PD durante la gravidanza e durante l'allattamento a meno che il bambino allattato non abbia documentati buoni livelli di G6PD

[a] Una compressa per adulti contiene 250 mg di atovaquone e 100 mg di proguanil.
[b] Una compressa pediatrica contiene 62,5 mg di atovaquone e 25 mg di proguanil.
[c] Attualmente pochissime aree hanno malaria clorochino-sensibile.
Fonte: CDC: *http://www.cdc.gov/travel/contentMalariaDrugsHCspx*, accesso del 13 settembre 2007.

della malaria da *P. falciparum* farmaco-resistente e della malaria da *P. vivax* negli adulti. Questo farmaco può essere preso in considerazione per persone che si stanno recando in aree con o senza farmaco-resistenza da parte di *P. falciparum* e che sono intolleranti agli altri farmaci raccomandati. Dolore addominale ed emolisi ossidativa, i principali effetti collaterali, sono poco comuni fintanto che il farmaco viene assunto con il cibo e non somministrato a persone con deficit di G6PD. La primachina non dovrebbe essere somministrata alle donne gravide e ai neonati. I viaggiatori devono essere sottoposti al test per il deficit di G6PD e devono mostrare livelli nel range di normalità prima di ricevere la primachina. In presenza di deficit di G6PD la primachina causa emolisi che può risultare anche fatale.

In passato la pirimetamina e il proguanil (cloroguanide), inibitori delle deidrofolato riduttasi, sono stati somministrati diffusamente, ma la rapida selezione di organismi resistenti di *P. falciparum* e *P. vivax* ne ha limitato notevolmente l'uso. Mentre gli antimalarici della classe delle chinoline, come la clorochina, agiscono sulla fase eritrocitaria dello sviluppo parassitario, gli inibitori della diidrofolato riduttasi impediscono anche la crescita preeritrocitaria nel fegato (profilassi causale) e lo sviluppo nella zanzara (attività sporontocida). Il proguanil è sicuro e ben tollerato, anche se si osservano ulcerazioni del cavo orale nell'8% circa delle persone che assumono questo farmaco; è ritenuto sicuro per la profilassi antimalarica in gravidanza. L'uso a scopo profilattico della combinazione pirimetamina-sulfadoxina non è raccomandato a causa dell'incidenza inaccettabile di fenomeni tossici, principalmente di dermatite esfoliativa e altri rash cutanei, agranulocitosi, epatite ed eosinofilia polmonare (incidenza 1:7000; reazioni fatali 1:18 000). La combinazione di pirimetamina e dapsone (0,2/1,5 mg/kg a settimana; 12,5/100 mg, dose per adulti) costituisce un'alternativa di seconda linea disponibile in alcuni Paesi; tuttavia, può causare metaemoglobinemia e reazioni allergiche e può esporre (a dosi più elevate) a un rischio significativo di agranulocitosi. Il proguanil e la combinazione pirimetamina-dapsone non sono disponibili negli Stati Uniti.

A causa della crescente diffusione e intensità della resistenza ai farmaci antimalarici (Figg. 203-2 e 203-10), i Centers for Disease Control and Prevention (CDC; www.cdc.gov/travel/index.htm), che raccomandano per tutti i viaggiatori l'uso di una dose settimanale di atovaquone-proguanil, offrono un servizio di informazione su nastro registrato relativo ai viaggi e alla malaria, aggiornato 24 ore su 24, e con accesso tramite telefono a tastiera (877-FYL-TRIP). Possono essere richieste via fax documentazioni regionali relative alla malattia al CDC Fax Information Service (888-232-3299). Consulenze in merito al fallimento della profilassi o al trattamento della malaria possono essere ottenute dai dipartimenti sanitari, statali e locali e dal CDC Malaria Hotline (770-488-7788) o dal CDC Emergency Operations Center (770-488-7100).

BIBLIOGRAFIA

BAIRD JK et al: Prevention and treatment of vivax malaria. Curr Infect Dis Rep 9:39, 2007

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Treatment of malaria (guidelines for clinicians). Atlanta, Department of Health and Human Services, 2000; disponibile online: *http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/tx_clinicians.htm*

DONDORP A et al: Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A randomised trial. Lancet 366:717, 2005

PHU NH et al: Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. N Engl J Med 347:895, 2002

WHITE NJ: The assessment of antimalarial drug efficacy. Trends Parasitol 18:865, 2002

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 94(Suppl 1):51, 2000

———: Guidelines for the treatment of malaria. Geneva, World Health Organization, 2006

———: Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50; disponibile online: *http://www.who.int/malaria/docs/ProtocolWHO.pdf*

204 Babesiosi

Jeffrey A. Gelfand, Edouard Vannier

La babesiosi è un'infezione emergente trasmessa da zecche e causata da un protozoo intraeritrocitario del genere *Babesia*. Sia gli animali domestici che quelli selvatici sono reservoir naturali per le specie di *Babesia*. Solo negli ultimi 50 anni si è riconosciuta la Babesia come patogeno umano. Di solito nelle persone giovani e sane causa una sindrome simil-influenzale, mentre nei pazienti anziani, immunocompromessi o splenectomizzati può essere causa di una sindrome simil-malarica anche letale.

EZIOLOGIA E CICLO NATURALE

Nel nord-est degli Stati Uniti, *Babesia microti* è trasmessa all'uomo da zecche *Ixodes scapularis* (*I. dammini*). In autunno, le zecche adulte si nutrono principalmente pungendo i cervi dalla coda bianca. I cervi sono reservoir non ottimali per *B. microti* ma sono essenziali per la sopravvivenza di *I. scapularis*. Le zecche adulte superano l'inverno e depositano le uova in primavera, che si schiudono e diventano larve verso la fine di luglio. In agosto e settembre le larve si infettano nel momento in cui si cibano pungendo il topo di campagna infettato con *B. microti*. Nella primavera successiva le larve mutano in ninfe che restano infettate con *B. microti* (trasmissione transtadiale). All'inizio dell'estate le ninfe si nutrono sul topo di campagna che diviene il reservoir di *B. microti*. La trasmissione di *B. microti* all'uomo è occasionale e si verifica principalmente durante lo stadio ninfale.

In Europa, *I. ricinus* viene considerato il principale vettore dell'infezione nell'uomo, assieme a *B. divergens*, un patogeno dei bovini. *B. divergens* si mantiene nel ciclo vitale della zecca attraverso una trasmissione transtadiale e transovarica. Le ninfe e gli adulti vengono considerati i vettori principali nella babesiosi umana e bovina.

Dopo essersi nutrite, i globuli rossi delle zecche infettati da *Babesia* si accumulano nel loro intestino. I gametociti si fondono negli zigoti che migrano attraverso l'epitelio, entrano nell'emolinfa e diventano forme mobili. Alcune di queste forme mobili raggiungono gli acini salivari dove diventano ipertrofici e si trasformano in sporoblasti. Nel momento in cui la zecca si attacca all'ospite, gli sporogoni si attivano. Durante le ultime ore del pasto, gli sporozoiti vengono depositati nel derma dell'ospite. Una volta nel sangue gli sporozoiti invadono gli eritrociti e diventano trofozoiti. I trofozoiti passano attraverso una fase di schizogonia asincrona che si risolve in una produzione di due o quattro merozoiti. Le tetradi ("croci maltesi") sono patognomoniche di *B. microti* e di altre piccole specie di *Babesia* (per es., *B. duncani*), ma solo raramente si riscontrano alla goccia spessa nel corso dell'infezione.

EPIDEMIOLOGIA

Stati Uniti La babesiosi da *B. microti* è un'infezione emergente negli Stati Uniti. La maggior parte degli oltre 300 casi documentati si sono verificati nella costa sud del New England (dalla costa orientale del Connecticut a Cape Code, MA) e lungo la catena di isole al largo della costa, in particolare l'isola di Nantucket e Martha's Vineyard (MA); Block Island (RI); la parte orientale di Long Island, Shelter Island e Fire Island (NY). Diversi casi sono stati riferiti dall'interno di New York, New Jersey e Pennsylvania e dal Midwest (Wisconsin, Minnesota). Poiché la babesiosi non è una patologia soggetta a denuncia in tutti gli stati e l'infezione asintomatica è frequente, l'incidenza dell'infezione da *B. microti* è molto sottostimata. Nel solo stato di New York nel decennio scorso sono stati riportati più di 800 casi. Nello stato di Washington e nella zona nord della California, 9 casi sono stati attribuiti a *B. duncani* (isolati WA1 e CA5), a parassiti tipo-*B. duncani* (WA2 e CA6) e ad altri parassiti più strettamente correlati alla *Babesia* (CA1-4). Questi organismi sono antigenicamente distinti da *B. microti* e appartengono alla classe di piroplasmi che si ritrovano nei cani (*B. conradae*) e in altri animali selvatici nelle zone occidentali degli Stati Uniti. Come infezione asintomatica la babesiosi può persistere per mesi senza determinare una parassitemia riscontrabile, e può essere trasmessa attraverso le trasfusioni di sangue, soprattutto nelle zone endemiche. Più di 50 casi dovuti a trasfusione sono stati attribuiti a *B. microti* e due a *B. duncani* (WA1 e WA2). La babesiosi neonatale è rara e viene acquisita per trasmissione verticale, attraverso trasfusioni di sangue o per puntura di zecca. Infine, parassiti simili a *B. divergens* sono stati ritenuti responsabili di tre casi di babesiosi acuta (uno in Missouri, uno in Kentucky e uno nello stato di Washington).

Altri paesi La babesiosi è rara in Europa, con la metà dei 35 casi documentati in Francia e nelle Isole Britanniche. Oltre ai casi iniziali dalla Croazia, sono stati riportati casi dalle regioni alpine centrali (Austria, Italia e Svizzera) e dall'Europa meridionale (Spagna e Protogallo). La maggior parte dei casi ha interessato pazienti splenectomizzati ed è stata attribuita a *B. divergens*. *B. microti* è stato implicato in un piccolo gruppo di casi, sebbene sia emersa un'evidenza sierologica di infezione da *B. microti* in Svizzera e nella Germania centro-occidentale. In uno studio su due pazienti, uno austriaco e uno italiano, è stata identificata *Babesia* EU1, un nuovo patogeno che appartiene alla classe di *B. divergens* ed è strettamente correlato a *B. odocoilei*, un parassita del cervo dalla coda bianca.

Casi sporadici di babesiosi umana sono stati descritti in Messico, Colombia, Isole Canarie, Costa d'Avorio, Egitto, Mozambico, Sud Africa e India. Casi dovuti a piroplasmi simili a *B. microti* sono stati riportati a Taiwan e in Giappone.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le infezioni da *B. microti* variano per gravità. Un'infezione asintomatica o una malattia simil-influenzale auto-limitantesi si verificano in circa il 25% degli adulti e in circa il 50% dei bambini. Il periodo di incubazione va da 1 a 6 settimane. L'insorgenza è graduale. I sintomi più comuni sono febbre (intermittente o continua, con temperatura che talvolta raggiunge i 40 °C), astenia, malessere, mialgie e artralgie. Meno frequentemente la sintomatologia può includere dispnea, cefalea, anoressia e nausea. Malessere, mialgie, artralgie e dispnea possono aiutare a differenziare la babesiosi da altre patologie febbrili. La febbre è una caratteristica saliente dell'esame obiettivo. Si può avere una moderata epatosplenomegalia. L'ittero è raro.

Un basso valore di ematocrito e di emoglobina ed emoglobinuria sono compatibili con anemia emolitica. Il livello di parassitemia è di solito dell'1-10% nei pazienti immunocompetenti, ma può raggiungere l'80% nei soggetti splenectomizzati. La conta dei reticolociti è aumentata, i globuli bianchi sono normali o leggermente diminuiti, e la trombocitopenia è comune. I livelli degli enzimi epatici (inclusi fosfatasi alcalina, lattato deidrogenasi, aspartato e alanino aminotransferasi) e di bilirubina sono elevati. A

causa dell'emolisi la concentrazione di aptoglobina sierica è bassa e l'analisi delle urine può mostrare emoglobinuria e proteinuria.

Le complicanze della babesiosi includono insufficienza respiratoria acuta, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza cardiaca congestizia e insufficienza renale. L'infezione da *B. microti* può essere letale nel 5-10% dei casi tra i pazienti ricoverati. Un'anemia grave (concentrazione emoglobinica inferiore a 10 mg/dl) e alti livelli di parassitemia (più del 10%) sono fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze. Livelli di fosfatasi alcalina superiori a 125 U/l, conta dei globuli bianchi superiore 5×10^9/l e genere maschile sono forti predittori di malattia grave, definita da morte, ricovero per più di 2 settimane, o ricovero in terapia intensiva per più di 2 giorni. La babesiosi severa è frequente tra i soggetti splenectomizzati, pazienti coinfetti da *Borrelia burgdorferi* (per es., con la malattia di Lyme), età superiore ai 50 anni, e individui con altre patologie come l'infezione da HIV, il cancro e altre malattie associate all'immunosoppressione. L'infezione può recidivare dopo splenectomia o dopo una terapia immunosoppressiva.

La babesiosi da *B. divergens* si manifesta più spesso nei soggetti splenectomizzati. Dopo un periodo di incubazione di 1-3 settimane, la malattia esordisce improvvisamente. L'emoglobinuria, il sintomo di presentazione, è seguita da ittero, febbre alta persistente (40-41 °C), mialgie, brividi scuotenti e sudorazione profusa. La babesiosi può evolvere in una sindrome da shock con insufficienza renale ed edema polmonare. Il livello di parassitemia può raggiungere l'80%. L'emoglobina può scendere fino a 4-8 g/dl. Il tasso di mortalità rimane elevato (42%).

Le infezioni da *B. duncani* e parassiti correlati spazia in un range che va dall'infezione asintomatica alla malattia severa e a volte fatale.

DIAGNOSI

La diagnosi di babesiosi dovrebbe essere presa in considerazione in ogni paziente sintomatico che risiede o viaggia in aree endemiche. Spesso la puntura di zecca passa inosservata. Poiché i sintomi sono aspecifici la diagnosi richiede il ricorso a test di laboratorio. La babesiosi può essere diagnosticata all'esame microscopico di uno striscio sottile di sangue colorato con Giemsa. *Babesia* appare circolare, di forma ovale o piriforme. Le forme ad anello sono le più comuni e non contengono i depositi centrali marroni (emozoina) tipici di *Plasmodium falciparum*. Le tetradi sono caratteristiche delle specie *B. microti* e *B. duncani*. Il test anticorpale di immunofluorescenza indiretta (*indirect immunofluorescent antibody test*, IFAT) per *B. microti* è disponibile presso i Centers for Disease Control and Prevention. Un titolo sierico di IgG superiore o uguale a 1:64 è diagnostico. Quest'ultimo test ha un buon valore predittivo per l'infezione, ma deve essere interpretato assieme al contesto clinico; gli anticorpi non vengono prodotti fino alla prima settimana di malattia e i test sierologici non riescono a distinguere tra una precedente infezione e una attiva. Per questo l'IFAT è ideale per la determinazione di un'infezione pregressa o persistente, ma non in caso di infezione acuta fulminante. Gli anticorpi contro *B. microti* non sono reattivi nei confronti di *B. divergens* o *B. duncani*. La persistenza di un basso grado di infezione è meglio diagnosticata grazie all'amplificazione tramite la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reactin*, PCR) del gene 18S rRNA di *Babesia*, da campione di sangue. Siccome le sequenze primer sono specie-specifiche, questo saggio è di valore aggiuntivo nella diagnosi di babesiosi.

T BABESIOSI

(Vedi **Tab. 204-1**) Il trattamento dell'infezione da *B. microti* dipende dalle condizioni cliniche. Le infezioni asintomatiche non necessitano di trattamento, ma se gli organismi di *Babesia* continuano a essere visibili allo striscio di sangue o con la PCR per più di 3 mesi bisogna prendere in considerazione il trattamento. Le infezioni sintomatiche non dovrebbero essere trattate se lo striscio di sangue e la PCR per *Babesia* sono entrambi negativi, mentre bisogna invece iniziare la terapia se *Babesia* viene riscontrata in campioni di sangue di pazienti sintomatici.

Una combinazione di atovaquone e azitromicina, per 7-10 giorni, costituisce il trattamento iniziale per la babesiosi non a rischio di vita (lieve) da *B. microti*. Nei pazienti immunocompromessi deve essere somministrato un dosaggio più alto (600-1000 mg/die) di quello riportato in tabella. Una combinazione di clindamicina e chinino per 7-10 giorni viene data a pazienti con babesiosi grave da *B. microti*; ogni volta che è possibile la clindamicina dovrebbe essere somministrata per via endovenosa anziché per via orale. È consigliabile una eritro-exchange trasfusione parziale o completa in caso di infezione severa, definita da una parassitemia superiore al 10%; importante emolisi, compromissione renale, epatica o polmonare. Sono stati descritti fallimenti terapeutici dei regimi raccomandati. Possono essere utilizzate anche altre combinazioni terapeutiche. Un'associazione di azitromicina e chinino è risultata efficace in due pazienti con infezione resistente alla clindamicina più chinino. Un paziente con AIDS e babesiosi cronica è stato trattato con successo con una combinazione di clindamicina, doxiciclina e azitromicina dopo aver sviluppato allergia al chinino.

Nei pazienti con infezione lieve da *B. microti*, i sintomi dovrebbero attenuarsi entro le prime 48 ore di terapia e si dovrebbe avere risoluzione entro 3 mesi. In pazienti con babesiosi severa, l'ematocrito e la parassitemia vanno monitorati quotidianamente o a giorni alterni fino alla regressione dei sintomi e a un livello di parassitemia inferiore al 5%. Può essere richiesto un nuovo ciclo di trattamento se il parassita o il DNA amplificato di *Babesia* vengono riscontrati dopo oltre 3 mesi l'inizio della terapia, ma il test di routine non è necessario nei pazienti immunocompetenti che sono asintomatici. È importante sottolinare che in pazienti che mostrano gravi o prolungati episodi di babesiosi deve essere presa in considerazione l'ipotesi di immunodeficienza (dovuta sia a tumori maligni che all'HIV). Vi è un'evidenza crescente che i pazienti immunosoppressi debbano necessitare di trattamento per periodi di tempo considerevolmente più lunghi.

I pazienti con babesiosi dovrebbero essere indagati anche per la malattia di Lyme (vedi Cap. 166) e l'anaplasmosi granulocitotropica (Cap. 167), poiché tutte e tre le infezioni possono essere acquisite dalla stessa zecca vettore. Nelle aree endemiche per queste infezioni va presa in considerazione una terapia antibiotica intensiva quando vi sia forte sospetto di infezione intercorrente.

L'infezione da *B. divergens* è spesso grave e progredisce rapidamente. Il trattamento raccomandato prevede un'immediata e completa exsanguinotrasfusione e terapia medica con clindamicina per via endoenosa più chinino per via orale. L'exsanguinotrasfusione assicura una completa e rapida rimozione dei GR parassitati, dei detriti cellulari dei GR e dei mediatori dell'infiammazione. Sebbene con l'exsanguinotrasfusione vengano introdotti GR non infettati, l'anemia può persistere per più di un mese. In questi casi, si rendono necessarie ulteriori trasfusioni.

PREVENZIONE

A tutti coloro che vivono o lavorano in zone endemiche, soprattutto soggetti con elevato rischio di babesiosi severa, va consigliato di evitare l'esposizione alle zecche indossando abiti protettivi (magliette a maniche lunghe e pantaloni lunghi, con i pantaloni infilati dentro le calze); di applicare sui vestiti sostanze repellenti contro le zecche (come il DEET) e di limitare le attività all'aperto soprattutto tra maggio e settembre, quando il rischio di infezione è più elevato. Un accurato esame della pelle dopo un'esposizione all'aperto consente di rimuovere le zecche entro 24 ore dal loro attaccamento, vale a dire prima che avvenga la trasmissione dell'infezione.

TABELLA 204-1 REGIMI ANTIBIOTICI PER IL TRATTAMENTO DELLA BABESIOSI

Organismo	Gravità	Adulti	Bambini
B. microti	Lieve[a]	Atovaquone (750 mg ogni 12 ore per os) *più* Azitromicina (500-1000 mg/die per os il primo giorno, poi 250 mg/die i giorni successivi)	Atovaquone (20 mg/kg per os ogni 12 ore; max 750 mg/dose) *più* Azitromicina (10 mg/kg/die per os il primo giorno, max 500 mg/dose, poi 5 mg/kg/die per os, max 250 mg/dose)
	Severa[a]	Clindamicina (300-600 mg e.v. ogni 6 ore o 600 mg ogni 8 ore per os) *più* Chinino (650 mg ogni 6-8 ore per os) *più* Considerare eritro-exchange	Clindamicina (7-10 mg/kg e.v. ogni 6-8 ore o 7-10 mg/kg per os ogni 6-8 ore, max 600 mg/dose) *più* Chinino (8 mg/kg per os ogni 8 ore, max 650 mg/dose) *più* Considerare eritro-exchange
B. divergens	Lieve o severa[b]	Immediata completa exsanguinotrasfusione *più* Clindamicina (600 mg e.v. ogni 6-8 ore) *più* Chinino (650 mg per os ogni 8 ore)	Immediata completa exsanguinotrasfusione *più* Clindamicina (7-10mg/kg e.v. ogni 6-8 ore, max 600 mg/dose) *più* Chinino 8 mg/kg per os ogni 8 ore; max 650 mg/dose)

[a] Durata del trattamento: 7-10 giorni.
[b] Durata del trattamento: generalmente 7-10 giorni, ma può variare.
Nota: e.v., per via endovenosa; per os, per via orale.

AGUILAR-DELFIN I et al: Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12 and gamma interferon–mediated responses and requires macrophages and natural killer cells. Infect Immun 71:2002, 2003

HOLMAN PJ: Phylogenetic and biologic evidence that *Babesia divergens* is not endemic in the United States. Ann NY Acad Sci 1081:518, 2006

THOMPSON C et al: Coinfecting deer-associated zoonoses: Lyme disease, babesiosis, and ehrlichiosis. Clin Infect Dis 33:676, 2001

YOKOYAMA N et al: Erythrocyte invasion by *Babesia* parasites: Current advances in the elucidation of the molecular interactions between the protozoan ligands and host receptors in the invasion stage. Vet Parasitol 138:22, 2006

205 Leishmaniosi

Barbara L. Herwaldt

Il termine *leishmaniosi* comprende varie sindromi cliniche. Le forme più importanti di leishmaniosi sono quella viscerale, cutanea e mucocutanea determinate dall'infezione dei macrofagi dell'intero sistema reticoloendoteliale, di derma e mucosa nasofaringea.

La leishmaniosi è un'infezione a trasmissione vettoriale sostenuta da protozoi intracellulari obbligati, ed è caratterizzata da grande variabilità e specificità. È endemica in zone focali di circa 90 Paesi tropicali, subtropicali e dell'Europa meridionale e si estende dalle aree desertiche alle foreste pluviali e dalle aree rurali a quelle urbane. Circa 20 specie di *Leishmania* (*Leishmania* e sottogenere *Viannia*) infestano l'uomo (Tab. 205-1), trasmesse da circa 30 specie di flebotomi pappataci [genere *Phlebotomus* (Vecchio Mondo) e *Lutzomyia* (Nuovo Mondo)]. Il ciclo di trasmissione rimane costante nonostante la variabilità determinata dallo specifico parassita, dal vettore e dalla specie.

Proprio per la diversità e specificità della leishmaniosi, risulta difficile standardizzarne le misure preventive e la gestione clinica. Le multiple combinazioni possibili date da specie/ceppo di *Leishmania*, tipo di sindrome e area geografica (influenzate dalle caratteristiche dell'ospite e dal tipo di risposta immuno-infiammatoria) possono determinare diversità cliniche rilevanti, sia dal punto di vista delle manifestazioni di malattia che della risposta alla terapia specifica. È fondamentale che il clinico comprenda i pericoli di estrapolare i dati da uno specifico contesto e di applicarli direttamente a un altro e l'importanza di individualizzare la gestione clinica del paziente, basandosi sul consulto di esperti.

TABELLA 205-1 PRINCIPALI SPECIE DI *LEISHMANIA* CHE CAUSANO LA MALATTIA NELL'UOMO

Specie[a]	Sindrome clinica[b]	Distribuzione geografica[c]
Sottogenere *Leishmania*		
Complesso *L. donovani*		
L. donovani	LV (LCPK, LCVM)	Cina, subcontinente Indiano, Asia sud-occidentale, Etiopia,[d] Kenia, Sudan; probabilmente sporadica nell'Africa subsahariana
L. infantum[e]	LV (LCVM)	Cina, Asia centrale e sud-occidentale, Medio Oriente, Europa meridionale, Nord Africa, Etiopia,[d] Sudan; sporadica nell'Africa subsahariana
L. chagasi[e]	LV (LCVM)	America centrale e meridionale
Complesso *L. mexicana*		
L. mexicana	LCND (LCD)	Messico, America centrale e meridionale; sporadica in Texas e Oklahoma
L. amazonensis	LCNM (LM, LCD, LV)	Panama e Sud America
L. tropica	LCVM (LV)[f]	Asia centrale, India, Pakistan, Asia sud-occidentale, Medio Oriente, Turchia, Grecia, Nord Africa, Etiopia,[d] Kenia, Namibia
L. major	LCVM	Asia centrale, India, Pakistan, Asia sud-occidentale, Medio Oriente, Turchia, Nord Africa, regioni del Sahel dell'Africa settentrionale e centrale, Etiopia,[d] Sudan, Kenia
L. aethiopica	LCVM (LCD)	Etiopia,[d] Kenia, Uganda
Sottogenere *Viannia*		
L. (V.) braziliensis	LCNM (LM)	America centrale e meridionale
L. (V.) guyanensis	LCNM (LM)	Sud America
L. (V.) panamensis	LCNM (LM)	America centrale, Venezuela, Colombia, Ecuador, Perù
L. (V.) peruviana	LCNM[g]	Perù (versante occidentale delle Ande)

[a] Altre specie, oltre a quelle qui elencate, sono infettanti per l'uomo.
[b] LCD, leishmaniosi cutanea diffusa; LM, leishmaniosi mucocutanea; LCNM, leishmaniosi cutanea del Nuovo Mondo (americana); LCVM, leishmaniosi cutanea del Vecchio Mondo; LCPK, leishmaniosi cutanea post-kala-azar; LV, leishmaniosi viscerale. Sindromi cliniche meno frequentemente associate alle varie specie sono indicate tra parentesi.
[c] La distribuzione geografica è focalizzata sui Paesi/regioni, e l'ordine con cui le aree sono elencate non riflette il livello di endemicità. (Vedi il testo per ulteriori dettagli). La distribuzione dei casi in Paesi quali gli Stati Uniti riflette l'andamento dei viaggi e dell'immigrazione.
[d] Leishmaniosi cutanee e viscerali sono endemiche anche in alcune zone dell'Eritrea, ma la specie in causa non è ancora stata ben identificata.
[e] *L. infantum* e *L. chagasi* sono considerati sinonimi.
[f] *L. tropica* provoca anche la leishmaniosi recidivante e la leishmaniosi viscerotropica.
[g] La leishmaniosi cutanea provocata da questa specie è chiamata *uta*.

CICLO VITALE E IMMUNOREGOLAZIONE

I parassiti della *Leishmania*, che si localizzano e sopravvivono all'interno dei macrofagi, sono trasmessi dal morso della femmina dei flebotomi pappataci. Quando questa si nutre, rigurgita il parassita allo stadio di promastigote flagellato nella cute del mammifero ospite. È stata dimostrata su base sperimentale la capacità della saliva del flebotomo, in base alla sua funzione immunomodulatrice, di favorire l'infezione. I promastigoti si legano ai recettori dei macrofagi, vengono fagocitati e trasformati all'interno dei fagolisosomi in amastigoti non flagellati (Fig. 205-1) che replicano e infestano altri macrofagi. Gli amastigoti ingeriti dai flebotomi vengono poi nuovamente trasformati in promastigoti infestanti. La leishmaniosi può essere inoltre trasmessa per via congenita e parenterale (per es., attraverso trasfusioni di sangue o scambio di siringhe infette).

La leishmaniosi è una malattia parassitaria usata come modello per comprendere la risposta immunitaria verso i patogeni intracellulari. Il paradigma è meglio dimostrato nell'infezione murina da *L. major*. La produzione di interferone γ (IFNγ) da parte dei linfociti T_H1 e delle cellule natural killer conferisce resistenza; l'interleuchina (IL) 12 favorisce sia la differenziazione delle cellule T naive in T_H1 che la produzione di IFNγ da parte delle cellule T e natural killer. Al contrario, l'espansione di cellule T_H2 che producono IL-4, mediata dall'IL-10, conferisce la suscettibilità alla malattia.

Nonostante nell'uomo le risposte immunoregolatorie siano più complesse e meno standardizzate rispetto a quelle dei topi inbred, i principi chiave sono comunque chiari. Si è osservato infatti come la risposta immuno-infiammatoria sia alla base della patogenesi dell'infezione e come la guarigione avvenga attraverso l'uccisione degli amastigoti intracellulari da parte dei macrofagi. È inoltre caratteristico l'instaurarsi di un'infezione cronica. Nonostante i correlati immunitari non siano ben definiti e possano cambiare tra una persona trattata e una non trattata, una cura non sterilizzante costituisce una condizione con doppia valenza: la persistenza di parassiti quiescenti può infatti proteggere l'ospite stimolando una risposta immune protettiva T cellulo-mediata, ma può anche rappresentare una fonte di recrudescenza nel momento in cui i meccanismi di protezione falliscono.

EPIDEMIOLOGIA, PREVENZIONE E CONTROLLO

La leishmaniosi è un'infezione endemica o emergente in diverse aree focali di circa 90 Paesi di Asia, Medio Oriente, Europa meridionale, Africa (leishmaniosi del Vecchio Mondo) e America (leishmaniosi del Nuovo Mondo) (Tab. 205-1). Annualmente si verificano oltre centinaia di migliaia di casi di leishmaniosi viscerale e 1-1,5 milioni di casi di leishmaniosi cutanea. La leishmaniosi causa inoltre disabilità permanente in circa 2,4 milioni di persone.

Più del 90% dei casi al mondo di leishmaniosi viscerale si verificano in tre regioni: 1) Asia meridionale o subcontinente Indiano, in particolare lo Stato del Bihar in India nord-orientale e alcune zone del Bangladesh e del Nepal; 2) Africa orientale (Sudan e Paesi limitrofi); e 3) le Americhe, principalmente nelle aree

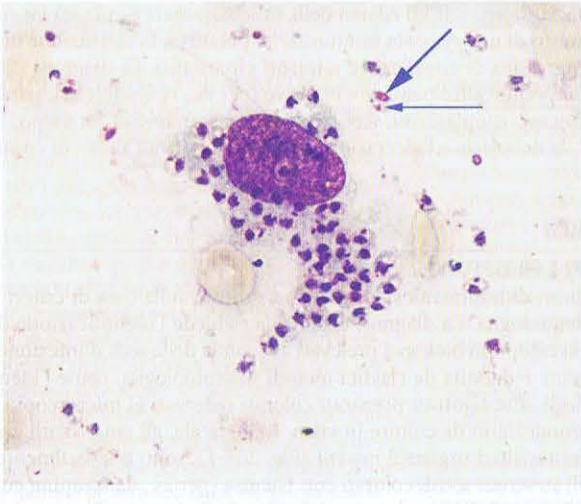


FIGURA 205-1 Amastigoti (forme tissutali di *Leishmania*) in un vetrino colorato con Giemsa di tessuto prelevato da un paziente con leishmaniosi cutanea. Gli amastigoti hanno forma ovale od ovalare con una lunghezza di circa 2-4 µm. Ogni amastigote possiede al suo interno un nucleo (*freccia spessa*) e un cinetoplasto di colore rosso (*freccia sottile*) che ha una struttura mitocondriale specializzata con un proprio DNA extranucleare. Gli amastigoti extracellulari sono probabilmente fuoriusciti dai mononucleati durante la manipolazione del campione. (Per gentile concessione di H Bishop.)

suburbane del Brasile nord-orientale. I principali agenti eziologici sono *L. donovani* nell'Asia meridionale e Africa orientale, e *L. infantum/L. chagas* nelle altre zone del Vecchio e Nuovo Mondo. Questi organismi possono causare inoltre la leishmaniosi cutanea.

Più del 90% dei casi di leishmaniosi cutanea si verificano in Afghanistan (Fig. 205-2), Algeria, Iran, Iraq, Pakistan, Arabia Saudita e Siria (Vecchio Mondo) oltre che in Brasile e Perù (Nuovo Mondo). Gli agenti eziologici più spesso chiamati in causa sono *L. tropica*, *L. major* e *L. aethiopica* (Vecchio Mondo) e specie del complesso *L. mexicana* e del sottogenere *Viannia* (Nuovo Mondo).

In generale è difficile sostenere adeguatamente le misure preventive e di controllo, che devono inoltre essere adattate alle zone di endemia. Sono state esplorate anche diverse strategie vaccinali. Le caratteristiche del vettore

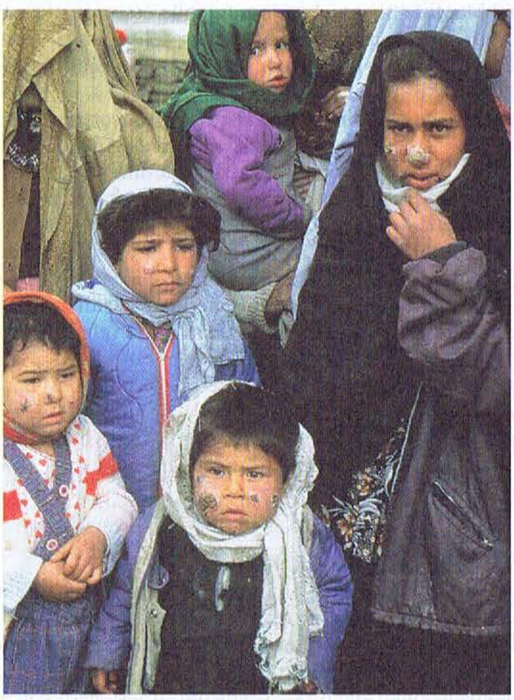


FIGURA 205-2 Abitanti di Kabul, Afghanistan, in attesa per ore al centro di terapia per la leishmaniosi cutanea, in una giornata di freddo pungente del febbraio 1997. A Kabul è da tempo in corso un'epidemia di leishmaniosi cutanea antroponotica causata da *Leishmania tropica*. [Fotografia cortesemente concessa dal Dr. R Ashford. Riproduzione autorizzata da Elsevier Science (*Lancet* 354:1993, 1999).]

determinano la particolare distribuzione temporo-spaziale della trasmissione, che si ripercuote anche nelle misure preventive. I flebotomi pappataci sono insetti notturni (con massima attività dal crepuscolo all'alba), hanno raggio di volo limitato (rimangono solitamente entro poche centinaia di metri dalla loro sede riproduttiva) e sono piccoli (circa un terzo delle dimensioni di una zanzara). Le misure di protezione personale prevedono la necessità di ridurre al minimo le attività notturne all'aperto, di indossare indumenti protettivi e applicare repellenti per gli insetti sulla cute esposta. In contesti a trasmissione domiciliare, spruzzare nelle abitazioni insetticidi con azione residua e utilizzare zanzariere trattate con insetticidi a lunga durata d'azione possono garantire una certa protezione.

La maggior parte dei cicli è stata tradizionalmente classificata come zoonotica a eccezione del ciclo antroponotico di *L. donovani* (nell'Asia meridionale e potenzialmente nell'Africa orientale) e di *L. tropica*. Tuttavia, alcuni cicli zoonotici possono essere parzialmente antroponotici (e viceversa) e i quadri di trasmissione possono evolvere (per es., da prevalentemente selvatici a intradomiciliari) in seguito ai cambiamenti ambientali ed epidemiologici.

Se la trasmissione è totalmente o parzialmente antroponotica, trattare le persone infette può servire come misura di controllo, mentre un trattamento subottimale può portare alla disseminazione di resistenze farmacologiche. In Asia meridionale, che sostiene il 70% circa del carico globale della leishmaniosi viscerale, la trasmissione di *L. donovani* è antroponotica e ampiamente intra- o peridomiciliare. Nel 2005, India, Nepal e Bangladesh decisero di collaborare con l'obiettivo di ridurre l'incidenza annuale di leishmaniosi viscerale a meno di 1 caso ogni 10 000 persone entro il 2015. Per quelle aree in cui i canidi rappresentano i reservoir del vettore (aree endemiche per *L. infantum/L. chagasi*), sono state prese in considerazione varie strategie di controllo (per es., collari impregnati di insetticidi e strategie vaccinali).

MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DIFFERENZIALI

LEISHMANIOSI VISCERALE

Il termine generico *leishmaniosi viscerale* racchiude un ampio spettro di manifestazioni cliniche più o meno gravi, a esordio acuto, subacuto o cronico, e con un periodo di incubazione di settimane, mesi o talvolta anni. Il termine *kala-azar* viene invece impiegato con riferimento agli stadi avanzati e terminali della malattia; sebbene *kala-azar* significhi in lingua hindi "febbre" [azar] "nera" [kala], l'imbrunimento della cute è inusuale. Le manifestazioni cliniche della malattia avanzata comprendono febbre protratta; cachessia (la malnutrizione è sia un fattore di rischio che una sequela della leishmaniosi viscerale); epatosplenomegalia (con splenomegalia in genere prevalente e talvolta massiva); anemia; leucopenia (pancitopenia con linfo-monocitosi relative); trombocitopenia, talvolta associata a sanguinamento; ipergammaglobulinemia (con incremento prevalente di IgG, in seguito all'attivazione delle cellule B policlonali); e ipoalbuminemia. La diagnosi differenziale deve comprendere quelle malattie infettive tropicali che causano febbre od organomegalia (per es., febbre tifoide, endocarditi batteriche subacute, tubercolosi miliare, brucellosi, istoplasmosi, sindrome splenomegalica tropicale e schistosomiasi) e le patologie mieloproliferative (per es., leucemia e linfoma).

La leishmaniosi cutanea post-kala-azar è una sindrome che insorge durante o in seguito al trattamento della leishmaniosi viscerale ed è caratterizzata dalla presenza di lesioni cutanee (comprese macule, papule, noduli e placche) tipicamente localizzate al viso. In Sudan la leishmaniosi cutanea post-kala-azar colpisce circa il 50% dei pazienti nei 6 mesi successivi al trattamento e in genere si risolve spontaneamente, mentre in India si verifica nel 5-10% dei pazienti, generalmente diversi anni dopo il trattamento, e necessita di ulteriore terapia. La leishmaniosi cutanea post-kala-azar deve essere differenziata dalla miliaria rubra, dalla sifilide secondaria, dalla framboesia e dalla lebbra.

La diagnosi di leishmaniosi viscerale dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti HIV-sieropositivi che si siano recati in aree endemiche per leishmaniosi e che abbiano manifestazioni cliniche suggestive di infezione viscerale. La leishmaniosi può esser stata acquisita recentemente (per es., in seguito a puntura accidentale con una siringa contaminata) o può rappresentare la riattivazione di un'infezione latente acquisita in passato; la maggior parte dei pazienti co-infetti, con infezione viscerale clinicamente evidente, ha una conta linfocitaria T CD4+ inferiore a 200/µl.

In Europa meridionale (soprattutto Spagna, Francia, Italia e Portogallo) è stato riportato il maggior numero di casi di co-infezione *Leishmania*-HIV. Dal momento che la terapia antiretrovirale ha ridotto l'incidenza delle manifestazioni cliniche della leishmaniosi, sono in aumento i casi di co-infezione anche nei Paesi a risorse limitate.

FIGURA 205-3 **Lesioni ulcerative cutanee con bordi esterni rilevati** sul braccio di un paziente con leishmaniosi cutanea del Nuovo Mondo contratta in Costa Rica. (Per gentile concessione del Dr. A Wright.)

LEISHMANIOSI CUTANEA

Il periodo di incubazione della leishmaniosi cutanea varia normalmente da settimane a mesi. Le lesioni cutanee evolvono da papule a placche (che possono essere lisce o crostose con una ulcerazione centrale; Fig. 205-3) a cicatrici atrofiche. Lo spettro clinico comprende lesioni papulonodulari, nodulari e noduloulcerative. Sono presenti, in maniera variabile, anche lesioni primarie multiple, lesioni satellite, linfoadenopatia regionale, linfangiti nodulari, infezioni batteriche secondarie, sottili croste emorragiche o scaglie verrucose (simili a verruche). Sia le lesioni in fase attiva che quelle guarite possono indurre una considerevole morbilità. La risoluzione spontanea della lesione non esclude una riattivazione dell'infezione, una disseminazione alle mucose (vedi oltre) o la reinfezione.

La leishmaniosi cutanea può essere confusa con una serie di altre condizioni, quali le ulcere tropicali, traumatiche o da stasi venosa; le reazioni da corpo estraneo; la miasi; le sovrainfezioni di punture d'insetto; l'impetigine, l'ectima e il pioderma gangrenoso; le infezioni, sia superficiali che profonde, fungine, micobatteriche o da spirochete e la sarcoidosi o le neoplasie cutanee.

Agli estremi delle varietà cliniche delle leishmaniosi cutanee vi sono le forme poliparassitarie e oligoparassitarie, rappresentate rispettivamente da sindromi rare quali la leishmaniosi cutanea diffusa e la leishmaniosi recidivans. La leishmaniosi cutanea diffusa, provocata da *L. aethiopica* (Vecchio Mondo) o dal complesso di *L. mexicana* (Nuovo Mondo) si sviluppa nel contesto di un'anergia specifica verso *Leishmania* e si manifesta con lesioni cutanee croniche, disseminate e non ulcerose; all'esame istopatologico di un campione di queste lesioni si notano numerosi parassiti ma pochi linfociti. La leishmaniosi cutanea diffusa dev'essere differenziata dalle forme benigne di leishmaniosi cutanea disseminata, dalla lebbra lepromatosa e dalla leishmaniosi cutanea post-kala-azar. La leishmaniosi recidivans, solitamente causata da *L. tropica*, è una variante iperergica con un basso numero di parassiti, che ricorda clinicamente il lupus vulgaris e che si manifesta con una placca solitaria e cronica (solitamente sulla guancia) che si espande lentamente nonostante la guarigione centrale.

LEISHMANIOSI MUCOCUTANEA

Il termine *leishmaniosi mucocutanea* (o *espundia*) si riferisce tradizionalmente alle sequele potenzialmente deturpanti della leishmaniosi cutanea del Nuovo Mondo determinate dalla disseminazione del parassita dalla cute alla mucosa nasofarigea. La leishmaniosi mucocutanea è dovuta soprattutto a microrganismi del sottogenere *Viannia* [soprattutto *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) panamensis*, ma anche *L. (V) guyanensis*] e a *L. amazonensis* (Tab. 205-1).

L'entità e i fattori (correlati sia al parassita che all'ospite) determinanti il rischio di disseminazione e malattia mucocutanea sono scarsamente definiti. Il rischio globale stimato di malattia mucocutanea è generalmente ≤5% (circa 1-10%). Il rischio sembra maggiore in America meridionale e centromeridionale rispetto alle regioni più settentrionali in cui è endemica *L. Viannia* (per es., il Guatemala e il Messico). Le lesioni cutanee e quelle mucose possono comparire sia simultaneamente che a distanza di decenni. Le lesioni mucose vengono tipicamente identificate diversi anni dopo la risoluzione delle lesioni cutanee originarie che, nella maggior parte dei casi, non erano state inizialmente trattate oppure erano state trattate in modo inadeguato.

Il coinvolgimento delle mucose si manifesta inizialmente con disturbi nasali poco frequenti e persistenti (per es., epistassi e senso di naso chiuso), associati a eritema ed edema della mucosa nasale a cui può far seguito, nel contesto di una risposta immunitaria iperattiva, la distruzione ulcerativa e progressiva di nasofaringe e tessuti circostanti. La diagnosi differenziale comprende altre patologie infettive (per es., rinoscleroma, paracoccidioidomicosi, istoplasmosi, lebbra, sifilide e framboesia terziaria), la sarcoidosi, le neoplasie e l'ulcerazione mucosa dovuta all'abuso di cocaina.

DIAGNOSI

PRINCIPI E PROSPETTIVE

La diagnosi di leishmaniosi è spesso presuntiva, sulla base di criteri clinici ed epidemiologici. La diagnosi eziologica richiede l'identificazione del parassita in campioni biologici prelevati a seconda della sede d'infezione, e generalmente è definita da classici metodi microbiologici, come l'identificazione degli amastigoti su preparati colorati osservati al microscopio ottico o dei promastigoti da colture in vitro. In generale, gli amastigoti, grazie ai loro caratterisitici organelli interni (Fig. 205-1), sono più facilmente riconoscibili su strisci sottili colorati con Giemsa (per es., da scraping cutaneo, apposizione midollare o da materiale bioptico) rispetto all'esame istologico, soprattutto quando la parassitemia è bassa.

Le diverse specie di *Leishmania* possono essere distinte mediante analisi isoenzimatica di colture di promastigoti o attraverso la determinazione di anticorpi monoclonali specifici. Le varie tecniche di diagnosi molecolare, basate sull'utilizzo di diversi marker genetici, sono a diversi stadi di sviluppo e convalidazione per la diagnosi di leishmaniosi e l'identificazione di specie. L'analisi dei genomi e dei profili proteomici delle specie di *Leishmania* può però condurre a nuovi approcci diagnostici.

Le metodiche diagnostiche immunologiche comprendono saggi sierologici e test specifici per l'immunità cellulo-mediata (per es., test cutanei per reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato). L'utilità di tali metodi dipende dalla sindrome clinica. La maggior parte delle metodiche sierologiche non consente comunque di distinguere tra un'infezione passata o in corso. Negli Stati Uniti non è ancora stato autorizzato l'uso di alcuna preparazione per test cutanei alla leishmanina.

LEISHMANIOSI VISCERALE

I pazienti con leishmaniosi viscerale in stadio avanzato hanno in genere una carica parassitaria elevata e alti titoli anticorpali che, pur non essendo protettivi, hanno un'utilità diagnostica. Il test di reattività cutanea alla leishmanina si positivizza in genere dopo la guarigione. Tecniche diagnostiche tradizionali e molecolari su materiale ottenuto mediante agoaspirato o da campioni bioptici (per es., da milza, midollo osseo, fegato o linfonodo) sono poi in grado di confermare la presenza del parassita. Nonostante la probabilità diagnostica sia più alta con l'agoaspirato splenico (>95%), l'aspirato da midollo osseo è meno rischioso.

L'esame di più comune impiego è la ricerca anticorpale. Tuttavia i test utilizzati possono variare a seconda della regione del mondo; per migliorare la diagnosi sul campo esistono dei test di agglutinazione diretta verso antigeni secchi e test immunocromatografici su dipstick con prelievo dal polpastrello verso anticorpi ricombinanti che riconoscono antigeni parassitari specifici (per es., rK39). Sono inoltre attualmente in corso di valutazione tecniche di identificazione degli antigeni di *Leishmania* nelle urine.

La sensibilità delle tecniche sierologiche nei pazienti con infezione da HIV è inferiore rispetto a quella dei pazienti senza infezione da HIV (del 50% circa rispetto a >90%). Al contrario, in questi pazienti, la carica parassitaria può essere elevata, facilitando pertanto la diagnosi parassitologica, sia in sedi tipiche (per es., midollo osseo), che atipiche (per es., nel tratto gastrointestinale), che nei monociti circolanti. La sensibilità dello striscio periferico e del buffy-coat è, rispettivamente, del 50% e del 70% circa. La PCR è il test con sensibilità maggiore.

LEISHMANIOSI CUTANEA E MUCOCUTANEA

Agoaspirato e biopsie di cute e linfonodi, analizzati mediante metodiche diagnostiche convenzionali e molecolari, sono utili per l'identificazione dei parassiti in caso di leishmaniosi cutanea e mucocutanea nonostante in quest'ultima, essendo una sindrome paucisintomatica, le metodiche diagnostiche convenzionali siano poco sensibili. Il test sierologico ha generalmente una scarsa utilità per la diagnosi di leishmaniosi cutanea; i titoli anticorpali sono infatti non rilevabili o poco elevati, a eccezione dei pazienti con leishmaniosi cutanea diffusa o con leishmaniosi mucocutanea. Al contrario, la cutireazione alla leishmanina è di solito positiva nei pazienti con infezione in fase acuta, tranne che in caso di leishmaniosi cutanea diffusa.

TABELLA 205-2 REGIMI TERAPEUTICI PARENTERALI E ORALI PER IL TRATTAMENTO DELLA LEISHMANIOSI[a]

Sindrome clinica, farmaco	Via di somministrazione	Regimi
Leishmaniosi viscerale		
Terapia parenterale		
Antimoniali pentavalenti[b]	e.v. i.m.	20 mg Sb^V/kg/die per 28 giorni
Amfotericina B, formulazione lipidica[c]	e.v.	2,5 mg/kg/die (totale: generalmente circa 15-20 mg/kg)
Amfotericina B (desossicolato)	e.v	0,5-1 mg/kg/die o a giorni alterni (totale: circa 15-20 mg/kg)
Paramomicina solfato[d]	e.v., i.m.	15-20 mg/kg/die per circa 21 giorni
Pentamidina isetionato	e.v., i.m.	4 mg/kg a giorni alterni o 3 volte/settimana per circa 15-30 dosi
Terapia orale		
Miltefosina[d, e]	per os	2,5 mg/kg/die per 28 giorni
Leishmaniosi cutanea		
Terapia parenterale		
Antimoniali pentavalenti[b]	e.v., i.m.	20 mg Sb^V/kg/die per 10-20 giorni (raccomandazione standard: 20 giorni)
Pentamidina isetionato	e.v., i.m.	2 mg/kg a giorni alterni per 7 dosi
Amfotericina B (desossicolato)	e.v.	0,5-1 mg/kg/die o a giorni alterni (totale: circa 20 mg/kg)
Terapia orale		
Fluconazolo	per os	200 mg/die per 6 settimane[f]
Ketoconazolo	per os	600 mg/die per 28 giorni[f]
Itraconazolo	per os	200 mg due volte/die per 28 giorni[f]
Miltefosina[d, e]	per os	2,5 mg/kg/die per 28 giorni
Leishmaniosi mucocutanea		
Antimoniali pentavalenti[b]	e.v., i. m	20 mg Sb^V/kg/die per 28 giorni
Amfotericina B (desossicolato)	e.v.	1 mg/kg/die o a giorni alterni (totale: circa 20-40 mg/kg)
Pentamidina isetionato	e.v., i.m.	2-4 mg/kg a giorni alterni o 3 volte/settimana per almeno 15 dosi

[a] Vedi il testo per ulteriori dettagli e indicazioni circa i farmaci e i regimi terapeutici presenti in tabella e circa il trattamento della leishmaniosi in generale. Alcuni dei farmaci elencati sono efficaci solo verso alcune specie/ceppi di *Leishmania* e solo in alcune aree del mondo. La distinzione dei farmaci/regimi terapeutici in categorie quali: farmaci di prima o seconda linea, efficaci o inefficaci, utilizzati o meno a scopo di ricerca, disponibili o non disponibili e proibitivi per l'alto costo, dipende altamente dalla zona di endemia in cui i farmaci stessi sono utilizzati. Il range di variabilità dei dosaggi-durata del trattamento dipende sia dai valori di riferimento utilizzati nei diversi studi clinici che dalla specifica responsività alla terapia. Per massimizzare l'efficacia e minimizzare la tossicità dei farmaci, i regimi terapeutici elencati dovrebbero essere individualizzati sulla base dello specifico caso clinico e dopo aver consultato un esperto. Il dosaggio terapeutico potrebbe variare in età pediatrica. A eccezione dell'amfotericina B liposomiale (vedi nota C), nessuno dei farmaci in elenco ha ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della leishmaniosi.

[b] I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) forniscono il composto antimoniale pentavalente (Sb^V) stibogluconato di sodio (Pentostam; Glaxo Wellcome, PLC, United Kingdom; 100 mg Sb^V/ml) ai medici abilitati negli Stati Uniti attraverso il Drug Service dei CDC (404-639-3670). L'altro composto antimoniale pentavalente diffusamente utilizzato, l'antiomoniato di meglumina (Glucantime; Rhone Poulenc, France; 85 mg Sb^V/ml), è disponibile principalmente nei Paesi di lingua spagnola e francese. Le formulazioni generiche di Sb^V possono avere diverse concentrazioni di principio attivo e differire per qualità e sicurezza.

[c] Le formulazioni lipidiche dell'amfotericina B includono l'amfotericina B liposomiale e l'amfotericina B complesso lipidico. Nel 1997 la FDA ha approvato i seguenti regimi terapeutici di amfotericina B per i pazienti immunocompetenti con leishmaniosi viscerale: 3 mg/kg una volta al giorno nei giorni 1-5,14 e 21 per un totale di 21 mg/kg; per i pazienti immunocompromessi il regime approvato è di 4 mg/kg una volta al giorno nei giorni 1-5, 10, 17, 24, 31 e 38 per un totale di 40 mg/kg. Molti regimi alternativi, proposti per i pazienti immunocompetenti in diverse regioni del mondo, si differenziano per dose giornaliera e totale, numero delle dosi e intervallo tra una dose e l'altra. Vedi il testo per l'utilizzo corretto delle formulazioni lipidiche di amfotericina B nel trattamento della leishmaniosi cutanea e mucocurtanea.

[d] Non disponibile in commercio negli Stati Uniti al momento della stesura di questo testo.

[e] La miltefosina, teratogena negli animali, non deve essere utilizzata nelle donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive durante il trattamento e nei due mesi successivi al completamento dello stesso. Vedi il testo per il trattamento della leishmaniosi mucosale.

[f] Dosaggio per adulti.

PRINCIPI E REGIMI TERAPEUTICI FUTURI (Tab. 205-2) Per decidere se e come trattare la leishmaniosi è necessario considerare ogni singolo caso. I composti antimoniali pentavalenti (Sb^V) stibogluconato di sodio e antimoniato di meglumina, somministrati per via parenterale, sono stati il caposaldo del trattamento sistemico della leishmaniosi per oltre mezzo secolo. Le manifestazioni cliniche di tossicità (per es., dolori diffusi, malessere, ipertransaminasemia, pancreatiti chimiche e alterazioni elettrocardiografiche) sono frequenti ma solitamente reversibili e non tali da impedire la prosecuzione della terapia.

L'amfotericina B desossicolato e la pentamidina isetionato rappresentano due classiche alternative all'uso di Sb^V ma sono stati in passato considerati farmaci di seconda linea sia per la scarsa esperienza clinica circa il loro utilizzo nel trattamento della leishmaniosi, sia per la grande preoccupazione relativa al rischio di tossicità grave e irreversibile (per es., insufficienza renale). Tuttavia l'amfotericina B, che raggiunge alti livelli plasmatici e ha un'ampia attività antileishmania, è stata promossa a farmaco di prima linea per quelle situazioni in cui i benefici che derivano dal suo uso superano i rischi (per es., nelle leishmaniosi viscerali resistenti agli antimoniali pentavalenti).

Le formulazioni lipidiche dell'amfotericina B penetrano all'interno dei macrofagi che contengono il parassita e, riducendo la tossicità renale, consentono dosaggi farmacologici più elevati con regimi terapeutici più brevi. L'azione a livello del sistema reticoloendoteliale rende il farmaco ideale per il trattamento della leishmaniosi viscerale, ma può non essere vantaggioso per il trattamento delle altre sindromi cliniche. Diversi meccanismi d'azione e diverse formulazioni sono stati studiati sia per l'amfotericina B che per gli altri farmaci antileishmania.

Vi sono alcune alternative terapeutiche che possono essere utilizzate in particolari contesti anche se i dati ottenuti da studi clinici, pur di valore, non debbono essere generalizzati. In particolare, i risultati degli studi clinici condotti in zone dell'India nord-orientale sul trattamento della leishmaniosi viscerale non sono applicabili direttamente né al trattamento della leishmaniosi da *L. donovani* in altre zone dell'Asia meridionale o altrove (per es., l'Africa Orientale) né al trattamento della leishmaniosi viscerale da *L. infantum/chagasi*, e meno ancora alle altre manifestazioni cliniche di leishmaniosi.

Eccetto i casi di insorgenza di resistenza verso gli antimoniali pentavalenti e la pentamidina, il kala-azar in India è generalmente più facile da trattare rispetto alla leishmaniosi viscerale in altre parti del mondo; è per esempio più responsivo al trattamento anche con dosaggi complessivi minori. Nonostante tutto, la leishmaniosi viscerale è spesso più facile da trattare rispetto alla leishmaniosi cutanea e mucocutanea. Raggiungere adeguati livelli terapeutici nei fagolisosomi dermici e nei macrofagi delle mucose può infatti rappresentare una sfida, e la difficoltà può derivare dal fatto che alcune specie con tropismo cutaneo hanno una sensibilità intrinseca verso alcuni farmaci inferiore a quella di *L. donovani*.

Alcune di queste questioni trovano una soluzione nella miltefosina, il primo farmaco somministrato per via orale con alta attività nei confronti della leishmaniosi viscerale. Sia dati clinici che sperimentali (in vitro) indicano *L. donovani* (agente eziologico della leishmaniosi viscerale indiana) come altamente sensibile alla miltefosina rispetto ad altre specie con sensibilità intermedia. Tuttavia, la lunga emivita del farmaco e un inadeguato trattamento possono favorire l'insorgenza di resistenze. Gli effetti collaterali più frequenti della terapia comprendono sintomi gastrointestinali e un aumento reversibile dei livelli plasmatici di transaminasi e creatinina. La dimostrata teratogenicità della miltefosina negli animali comporta delle implicazioni negative per il suo utilizzo in donne in età fertile (Tab. 205-2).

LEISHMANIOSI VISCERALE Prevenire la morte del paziente rappresenta l'obiettivo principale del trattamento della leishmaniosi viscerale. È fondamentale garantire sia un trattamento altamente efficace nei confronti dell'infezione, sia un'adeguata terapia di supporto (per es., curare la malnutrizione, l'anemia, le emorragie e le infezioni intercorrenti). In molte regioni del mondo, il trattamento con gli antimoniali pentavalenti resta altamente efficace. A ogni modo bisognerebbe considerare l'utilizzo di farmaci alternativi qualora dovessero prevalere alti livelli di resistenza agli antimoniali pentavalenti, ricorrendo ad altri regimi terapeutici che comportino dei vantaggi in termini di durata, costo o tollerabilità. Nella prima settimana di trattamento si assiste in genere a un miglioramento clinico soggettivo con sfebbramento; la risoluzione della splenomegalia e delle alterazioni ematologiche può invece richiedere settimane o mesi.

Nell'India nord-orientale, le zone dello Stato del Bihar a nord del fiume Gange rappresentano l'epicentro dell'epidemia di resistenza agli antimoniali pentavalenti, che si sta diffondendo, a vario livello, alle aree contigue di India e Nepal meridionale. Nelle zone in cui gli antimoniali pentavalenti e la pentamidina non presentano efficacia protratta, l'amfotericina B tradizionale è diventata un farmaco di prima linea. In Europa meridionale è in continuo aumento il ricorso alle formulazioni lipidiche dell'amfotericina B, che restano tuttavia proibitive a causa del loro costo proprio dove più sono necessarie.

La trasmissione antroponotica di *L. donovani* in Asia meridionale è sia una fortuna che una disgrazia: una fortuna perché il trattamento può servire come misura di controllo, e una disgrazia poiché un trattamento inadeguato può portare all'insorgenza e alla disseminazione di resistenze e, in questo modo, alla riduzione dei farmaci disponibili e alla condanna a morte dei pazienti che non possono né permettersi né accedere alle poche alternative terapeutiche possibili. In questo contesto, la miltefosina somministrata per via orale, registrata per l'uso commerciale in India e altri Paesi, ha grandi potenzialità ma è anche altamente vulnerabile. Con l'avvento della terapia orale viene infatti meno la supervisione del trattamento stesso nei pazienti ambulatoriali, che si ritrovano così a dover comperare i farmaci sulla base delle loro disponibilità economiche o a interrompere il trattamento nel momento in cui le scorte di farmaci esauriscono o i sintomi clinici si risolvono. A meno che non vengano realizzate tutte le misure preventive (per es., con l'osservazione diretta o con la terapia a più farmaci), la farmaco-resistenza è quasi sicuramente destinata a diffondersi. La somministrazione orale di sitamaquina, un 8-amino-chinolonico, è in fase di sperimentazione sul campo in più regioni del mondo ma, oltre ad avere una stretta finestra terapeutica, sembra essere nefrotossica.

L'aminoglicoside paramomicina (l'equivalente chimico della aminosidina) è un candidato al trattamento parenterale come singolo farmaco o come combinazione di farmaci. Al momento attuale, la percentuale di risposta ai test fatti sul campo è variabile: risulta infatti essere maggiore in India rispetto all'Africa orientale.

I pazienti con co-infezione HIV-leishmaniosi possono inizialmente rispondere bene alla terapia, ma poi sviluppare in genere una maggiore tossicità. Inoltre, la terapia antiretrovirale è in grado di ritardare, ma non impedire, le ricadute. Non sono state ancora stabilite le modalità di trattamento e di profilassi secondaria.

LEISHMANIOSI CUTANEA Le decisioni rispetto alla gestione clinica della leishmaniosi cutanea dovrebbero basarsi sugli obiettivi clinici (per es., velocizzare la guarigione delle lesioni cutanee o ridurre la morbilità e i rischi di disseminazione mucocutanea e di ricadute), sulle caratteristiche del parassita (per es., il tropismo tissutale o la sensibilità ai farmaci) e sull'entità del danno causato dalle lesioni a seconda della sede (per es., al viso e alle articolazioni) e del numero, forma, persistenza o manifestazione clinica delle stesse (per es., linfangite nodulare). Quando l'efficacia (non resistenza) è l'aspetto importante, si raccomanda la terapia con antimoniali pentavalenti per via endovenosa. La prima risposta clinica alla terapia anti-*Leishmania* è l'attenuazione dell'area di indurimento; la recidiva si manifesta tipicamente con la riattivazione a livello del margine della lesione.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici sull'utilizzo dell'amfotericina B per la leishmaniosi cutanea e i dosaggi terapeutici standard non siano ancora stati definiti, questo farmaco, nonostante la sua potenziale tossicità, ha sicuramente un'ampia ed elevata efficacia; al contrario, sono scarsi i dati disponibili sulla formulazione lipidica. La pentamidina è risultata efficace in Colombia [soprattutto nei confronti di *L. (V.) panamensis*] ma non in Perù [nei confronti di *L. (V.) braziliensis*].

L'efficacia della miltefosina somministrata per via orale è sia specie- che ceppo-dipendente. Per esempio, questo farmaco è risultato efficace nei confronti di *L. (V.) panamensis* in Colombia ma non nei confronti di *L. (V.) braziliensis* in Guatemala. Nei migliore dei casi, gli azolici hanno mostrato, in studi isolati, solo una modesta attività nei confronti di particolari specie di *Leishmania*, per esempio il ketoconazolo e l'itraconazolo nei confronti di *L. mexicana* in Guatemala, il ketoconazolo nei confronti di *L. (V.) panamensis* a Panama e il fluconazolo nei confronti di *L. major* in Arabia Saudita. L'itraconazolo è risultato inefficace nei confronti di *L. (V.) panamensis* in Colombia.

La terapia locale o topica va considerata in alcuni casi di infezione in cui non vi è rischio di disseminazione mucosa (per es., per lesioni relativamente benigne causate da *L. mexicana* e *L. major*). Esempi di terapia locale includono la somministrazione intralesionale di antimoniali pentavalenti, l'applicazione di unguenti contenenti paramomicina, immunomodulatori a uso topico, la terapia con calore e la crioterapia.

LEISHMANIOSI MUCOCUTANEA Le opzioni terapeutiche tipiche per la leishmaniosi mucocutanea includono gli antimoniali pentavalenti e l'amfotericina B convenzionale; sono invece disponibili pochi dati sulla formulazione lipidica di quest'ultima. Quando la leishmaniosi mucocutanea è identificata e trattata in stadi precoci, la percentuale di risposta al trattamento si avvicina a quella della leishmaniosi cutanea, mentre le forme avanzate possono non rispondere a tali schemi terapeutici o presentare recidive frequenti. Sulla base di studi clinici condotti in Bolivia, il trattamento orale con miltefosina appare promettente. È in corso di valutazione un'immunoterapia aggiuntiva. I pazienti che presentano in corso di terapia segni di compromissione respiratoria, possono trarre beneficio da un concomitante trattamento con glucocorticoidi.

BIBLIOGRAFIA

ALVAR J et al: Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. Adv Parasitol 61:223, 2006

COLER RN, REED SG: Second-generation vaccines against leishmaniasis. Trends Parasitol 21:244, 2005

CROFT SL et al: Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev 19:111, 2006

CRUZ I et al: *Leishmania*/HIV co-infections in the second decade. Indian J Med Res 123:357, 2006

HERWALDT BL: Leishmaniasis. Lancet 354:1191, 1999

MURRAY HW et al: Advances in leishmaniasis. Lancet 366:1561, 2005

SMITH DF et al: Comparative genomics: From genotype to disease phenotype in the leishmaniases. Int J Parasitol 37:1173, 2007

206 Tripanosomiasi

Louis V. Kirchhoff

Il genere *Trypanosoma* include molte specie di protozoi. *T. cruzi* è l'agente della malattia di Chagas nelle Americhe e le due sottospecie di tripanosoma che causano la tripanosmiasi umana africana, *T. brucei gambiense* e *T. brucei rhodesiense*, sono i soli parassiti appartenenti a questo genere che provocano malattia nell'uomo.

MALATTIA DI CHAGAS

DEFINIZIONE

La malattia di Chagas o tripanosomiasi americana è una zoonosi causata dal protozoo *Trypanosoma cruzi*. La malattia di Chagas acuta è generalmente una malattia lieve, febbrile, provocata dall'iniziale infezione a opera del protozoo. Dopo la risoluzione spontanea della malattia acuta, la maggior parte degli individui infetti rimane per tutta la vita nella fase indeterminata della malattia di Chagas cronica, caratterizzata da una parassitemia latente, alti livelli di anticorpi anti-*T. cruzi* e assenza di sintomi. In una minoranza di individui cronicamente infetti vi può essere una grave morbilità dovuta allo svilupparsi di lesioni cardiache e gastrointestinali che possono anche causare la morte.

CICLO BIOLOGICO E MODALITÀ DI TRASMISSIONE

T. cruzi viene trasmesso ai mammiferi ospiti a opera delle triatomine, insetti ematofagi appartenenti alla famiglia *Reduviidae*. Tali insetti si infettano succhiando il sangue di animali o uomini con parassiti circolanti. I microrganismi ingeriti si moltiplicano poi nell'intestino delle triatomine e le forme parassitarie infettanti vengono eliminate con le feci al momento del successivo pasto ematofago. La trasmissione a un secondo ospite vertebrato si verifica quando lesioni della cute, delle mucose o della congiuntiva vengono contaminate dalle feci delle cimici che contengono parassiti infettanti. *T. cruzi* può anche essere trasmesso tramite il trapianto d'organo da individui infetti, per via verticale dalla madre al feto e per incidenti di laboratorio.

ANATOMIA PATOLOGICA

Nel punto di entrata del parassita spesso compare una lesione infiammatoria infiltrata, chiamata *chagoma*. Le modificazioni istologiche locali sono caratterizzate dalla presenza di parassiti all'interno dei leucociti e delle cellule del tessuto sottocutaneo, di edema interstiziale, di infiltrazione linfocitaria e di iperplasia reattiva dei linfonodi adiacenti. I muscoli, incluso il miocardio, possono essere marcatamente parassitati in conseguenza della disseminazione ematica attraverso i vasi linfatici (Fig. 206-1). Le caratteristiche pseudocisti che si osservano nelle sezioni dei tessuti infetti sono aggregati intracellulari di parassiti in moltiplicazione.

Nella minoranza delle persone con infezione cronica da *T. cruzi* che sviluppano manifestazioni cliniche correlate, il cuore è l'organo più comunemente interessato. Le alterazioni comprendono ispessimento delle pareti ventricolari, dilatazione biventricolare, aneurismi apicali e trombi murali. Un esteso infiltrato linfocitario, una fibrosi interstiziale diffusa e un'atrofia delle fibrocellule miocardiche sono spesso presenti, ma il riscontro di parassiti nel tessuto miocardico è difficile. L'interessamento del sistema di conduzione avviene più frequentemente a carico della branca destra e della branca anteriore sinistra del fascio di His. Nella malattia di Chagas cronica del tratto gastrointestinale, l'esofago e il colon possono essere enormemente dilatati e ipertrofici (megaesofago e megacolon). All'esame microscopico si osservano lesioni infiammatorie focali con infiltrazione linfoci-

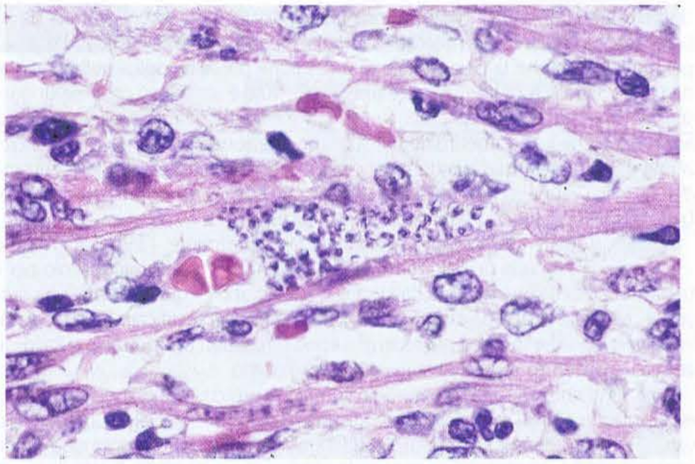


FIGURA 206-1 *Trypanosoma cruzi* nelle fibre muscolari cardiache di un bambino morto per miocardite acuta di Chagas. Al centro del campo un miocita infettato contenente diverse dozzine di amastigoti di *T. cruzi* (ematossilina ed eosina, x 900).

taria e riduzione del numero di neuroni a livello del plesso mioenterico. Le evidenze sperimentali che si stanno raccogliendo indicano quali meccanismi patogenetici, nei pazienti cronicamente infettati da *T. cruzi*, la persistenza dei parassiti e la conseguente infiammazione cronica, piuttosto che meccanismi autoimmuni.

EPIDEMIOLOGIA

T. cruzi è presente soltanto nelle Americhe. Sia gli animali selvatici sia quelli domestici che albergano *T. cruzi* e le triatomine infette sono variamente distribuiti nella zona che si estende dal meridione degli Stati Uniti all'Argentina meridionale. L'uomo entra a far parte del ciclo di trasmissione del parassita nel momento in cui vettori infetti si stabiliscono nelle case primitive di legno, paglia e mattoni, comuni in gran parte dell'America latina. Quindi, l'infezione da *T. cruzi* rappresenta un problema sanitario principalmente per individui che vivono in povertà nelle zone rurali del Messico e dell'America centrale e meridionale. In ambiente rurale la maggior parte delle nuove infezioni da *T. cruzi* si verifica nei bambini, ma l'incidenza reale di queste non è nota, dal momento che passano in gran parte inosservate. Storicamente la trasmissione di *T. cruzi* associata a trasfusioni ha rappresentato un importante problema di sanità pubblica in molti Paesi endemici. Comunque, con qualche notevole eccezione, la trasmissione attraverso questa via si è nettamente ridotta da quando sono stati attuati programmi efficaci per lo screening del sangue donato. Sono state descritte decine di casi di pazienti con infezione cronica da *T. cruzi* e HIV che sono andati incontro a recrudescenze acute della tripanosomiasi. Questi pazienti presentavano spesso ascessi cerebrali da *T. cruzi*, una manifestazione della malattia che di solito non compare in soggetti immunocompetenti. Attualmente si stima che 12 milioni di persone siano cronicamente infettate da *T. cruzi* e che ogni anno vi siano 25 000 decessi a causa della malattia. Delle persone cronicamente infette, il 10-30% sviluppa a un certo punto lesioni cardiache sintomatiche o malattia gastrointestinale. La morbilità e la mortalità risultanti fanno della malattia di Chagas la più importante patologia parassitaria che colpisce l'America Latina.

Negli ultimi anni il tasso di trasmissione di *T. cruzi* è notevolmente diminuito in vari Paesi endemici, grazie a programmi ben attuati, comprendenti il controllo del vettore, lo screening della banca del sangue e l'educazione delle popolazioni a rischio. Un importante programma iniziato nel 1991 nei Paesi sudamericani del "cono del sud" (Uruguay, Paraguay, Bolivia, Brasile, Cile e Argentina) ha fornito la base per molti di questi progressi. Uruguay e Cile sono stati dichiarati indenni dall'infezione alla fine degli anni Novanta e il Brasile è stato dichiarato indenne da trasmissione nel 2006. Anche in Argentina la trasmissione si è significativamente ridotta. Simili programmi di controllo sono stati lanciati nei Paesi settentrionali del Sud America e nelle nazioni del Centro America.

La malattia di Chagas acuta è rara negli Stati Uniti. Sono stati riportati cinque casi di trasmissione autoctona e cinque sospetti di trasmissione tramite trasfusioni di sangue. Inoltre, *T. cruzi* è stato trasmesso a 5 persone riceventi organi, da 3 donatori infettati con *T. cruzi*. Due di questi riceventi sono stati infettati in seguito a trapianto cardiaco. Finora la malattia di Chagas acuta non è stata mai segnalata in turisti al ritorno negli Stati Uniti dall'America Latina, sebbene due di questi casi siano stati riportati in Europa.

Al contrario, la prevalenza dell'infezione cronica da *T. cruzi* negli Stati Uniti è considerevolmente aumentata negli ultimi anni. Dati del censimento del 2000 indicano che più di 12 milioni di immigrati da Paesi endemici per malattia di Chagas vivono attualmente negli Stati Uniti, dei quali circa 8 milioni sono Messicani. La prevalenza di infezione da *T. cruzi* in Messico è dello 0,5%-1% e la maggior parte dei 4 milioni di immigrati da nazioni endemiche per malattia di Chagas che non sono messicani proviene da Paesi nei quali la prevalenza di infezione da *T. cruzi* è più alta che in Messico. Il numero totale di persone infettate da *T. cruzi* che vivono negli Stati Uniti può essere ragionevolmente stimato tra 80 000 e 120 000. Il numero di casi di trasmissione associata a trasfusione in questo Paese deve probabilmente essere considerato maggiore del numero riportato. Recentemente è iniziato lo screening per la ricerca di infezione da *T. cruzi* sulla fornitura di sangue proveniente dagli Stati Uniti.

DECORSO CLINICO

I primi segni della malattia di Chagas acuta si presentano almeno una settimana dopo l'invasione dei parassiti. Quando i protozoi sono penetrati attraverso una lesione della cute, attorno al punto di ingresso può svilupparsi un'area infiltrata di eritema ed edema, lo *chagoma*, accompagnata da linfoadenopatia locale. Il segno di Romaña, classico reperto della malattia di Chagas acuta, consiste in edema monolaterale non dolente delle palpebre e dei tessuti perioculari, che si può osservare quando il sito di ingresso è rappresentato dalla congiuntiva (Fig. 206-2). Questi segni locali iniziali possono essere seguiti da malessere, febbre, anoressia ed edema del volto e delle estremità inferiori. Può comparire anche un rash morbilliforme. Può comparire linfoadenomegalia generalizzata e modesta epatosplenomegalia. Raramente si sviluppa una grave miocardite e l'insufficienza cardiaca è responsabile della maggior parte delle morti nella malattia di Chagas acuta. I segni neurologici si verificano occasionalmente, ma è stata descritta meningoencefalite. I sintomi acuti si risolvono spontaneamente in pratica in tutti i pazienti, che entrano, quindi, nella fase asintomatica o indeterminata dell'infezione cronica da *T. cruzi*.

La malattia di Chagas cronica diviene evidente anni o addirittura decenni dopo l'infezione iniziale. Il cuore è comunemente interessato e i sintomi sono legati a disturbi del ritmo, cardiomiopatia dilatativa e fenomeni tromboembolici. Il blocco di branca destro è la più comune alterazione elettrocardiografica, ma si osservano di frequente altri tipi di blocco atrioventricolare, extrasistoli ventricolari, e tachi- o brachiaritmie. La miocardiopatia spesso conduce a insufficienza cardiaca destra o biventricolare e si può verificare l'embolizzazione di trombi murali al cervello o ad altre aree. I pazienti con megaesofago soffrono di disfagia, odinofagia, dolore toracico e rigurgito. Nei pazienti con grave disfunzione esofagea possono verificarsi rigurgiti (soprattutto durante il sonno) e sono frequenti ripetuti episodi di polmoniti ab ingestis. Perdita di peso, cachessia e un'infezione polmonare possono determinare la morte. I pa-

FIGURA 206-2 Segno di Romaña in un paziente argentino con infezione acuta da *T. cruzi*. (*Per gentile concessione del dottor Humberto Lugones, Centro de Chagas, Santiago del Estero, Argentina.*)

zienti con megacolon accusano dolori addominali e stipsi cronica e nelle fasi avanzate si possono verificare ostruzione, perforazione, setticemia e morte.

DIAGNOSI

La diagnosi di malattia di Chagas acuta richiede la dimostrazione del parassita. L'esame microscopico diretto del sangue fresco o di leucociti e piastrine (*buffy coat*) è il modo più semplice per evidenziare i parassiti mobili. Anche su strisci sottili di sangue o sulla goccia spessa colorati con Giemsa si possono osservare i parassiti. Colonne da microematocrito contenenti arancio di acridina come colorante possono essere utilizzate per lo stesso scopo. Quando ripetuti tentativi di visualizzare i microrganismi risultano negativi, possono essere eseguite la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) o l'emocoltura su terreni specifici. Quando supportati dall'esperienza personale, tutti questi metodi portano a risultati positivi in un'alta percentuale di pazienti con malattia di Chagas acuta. L'emocoltura ha lo svantaggio di richiedere svariate settimane per fornire un risultato positivo. I test sierologici non hanno alcun ruolo nella diagnosi di malattia di Chagas acuta.

La malattia di Chagas cronica è dimostrata dal riscontro di specifici anticorpi che legano gli antigeni di *T. cruzi*. La dimostrazione del parassita non riveste un'importanza primaria. In America Latina sono disponibili in commercio circa 20 test diagnostici, tra i quali molti basati su antigeni ricombinanti. Purtroppo questi test hanno vari livelli di sensibilità e di specificità e le reazioni false positive costituiscono un problema particolare, soprattutto con campioni provenienti da pazienti che hanno altre infezioni e malattie parassitarie o disturbi autoimmunitari. In aggiunta, il test di conferma ha sempre rappresentato un problema. Per queste ragioni è generalmente consigliabile testare il campione con almeno due metodiche e che in ogni esame siano inclusi controlli positivi e negativi ben caratterizzati. Il test di precipitazione radioimmunologico (Chagas RIPA) è una metodica di conferma altamente sensibile e specifica per la ricerca di anticorpi anti-*T. cruzi* [approvato dal Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA) e disponibile presso il laboratorio dell'Autore]. Nel dicembre 2006 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato un test per la ricerca di *T. cruzi* nel sangue e negli organi dei donatori (Ortho *T. cruzi* ELISA Test System, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ). Nello scorso gennaio 2007, la Croce Rossa americana e il Blood Systems, Inc, agenzie per la raccolta di sangue che insieme costituiscono circa il 65% dell'approvvigionamento di sangue degli Stati Uniti, hanno iniziato a testare per *T. cruzi* tutte le donazioni. Il test RIPA è stato inizialmente utilizzato come test di conferma. I dati emersi dopo i primi 2 mesi di screening suggeriscono che, se il 65% dell'approvvigionamento di sangue continua a essere testato, saranno annualmente identificati circa 1500 donatori responsivi all'Ortho-test, circa 350 dei quali risulteranno positivi al test RIPA; questi dati riflettono una prevalenza complessiva di circa 1 caso ogni 30 000 donatori. L'utilizzo della PCR per individuare il DNA di *T. cruzi* nei soggetti con infezione cronica è stato studiato approfonditamente. La sensibilità di questo approccio non ha dimostrato di essere più affidabile degli esami sierologici, e saggi di PCR non sono disponibili in commercio.

T MALATTIA DI CHAGAS

La terapia della malattia di Chagas è attualmente insoddisfacente. Per molti anni sono stati disponibili per il trattamento solo due farmaci, nifurtimox e benznidazolo. Sfortunatamente entrambi dimostrano scarsa efficacia e spesso provocano gravi effetti collaterali.

Nella malattia di Chagas acuta il nifurtimox diminuisce marcatamente la durata dei sintomi e della parassitemia e riduce la mortalità. Ciò nonostante, la sua capacità di eradicare i parassiti è scarsa. Studi limitati hanno rilevato che solo nel 70% circa delle infezioni acute viene eradicato il parassita con un ciclo completo di trattamento. Nella malattia di Chagas acuta il trattamento con nifurtimox dovrebbe essere iniziato il prima possibile, nonostante le sue limitazioni. Frequenti effetti collaterali del nifurtimox sono il dolore addominale, la nausea, il vomito e la perdita di peso. I sintomi neurologici possono comprendere agitazione, disorientamento, insonnia, spasmi, parestesie, polinevriti e convulsioni. Tali sintomi solitamente scompaiono riducendo il dosaggio o sospendendo la terapia. Il dosaggio giornaliero raccomandato è 8-10 mg/kg per gli adulti, 12,5-15 mg/kg per gli adolescenti e 15-20 mg/kg per i bambini di 1-10 anni. Il farmaco deve essere somministrato per os in quattro dosi frazionate nella giornata e la terapia deve essere continuata per 90-120 giorni. Negli Stati Uniti, il nifurtimox può essere ottenuto dal Drug Service dei CDC, Atlanta, Georgia (Tel.: 770-639-3670).

L'efficacia del benznidazolo è simile a quella del nifurtimox: è stato riportato un tasso di guarigione del 90% nei neonati congenitamente infetti trattati prima del compimento del primo anno. Gli eventi avversi includono neuropatia periferica, rash e granulocitopenia. Il dosaggio orale consigliato è di 5 mg/kg/die per 60 giorni. Il benznidazolo è generalmente considerato il farmaco di prima scelta in America Latina.

Il problema di trattare i pazienti con malattia di Chagas con nifurtimox o con benznidazolo nella fase sintomatica indeterminata o cronica è stato dibattuto per anni. Il fatto che la percentuale di guarigione parassitologica nelle persone con infezione cronica possa essere inferiore al 10% è un punto centrale di questa controversia. Non vi è alcuna convincente evidenza da studi caso-controllo appropriati che il trattamento degli adulti con infezione di lunga durata da *T. cruzi* con entrambi i farmaci sia di beneficio. L'atteggiamento attuale delle autorità dell'America Latina è che tutte le persone infette con *T. cruzi* sopra i 18 anni debbano essere trattate con benznidazolo o nifurtimox.

È stata studiata ampiamente su animali da laboratorio e – in misura minore – sull'uomo, l'efficacia dell'allopurinolo, del fluconazolo e dell'itraconazolo per il trattamento della forma acuta della malattia. Nessuno di questi farmaci ha mostrato un livello di attività contro *T. cruzi* che ne possa giustificare l'utilizzo in vivo. Diversi azoli antifungini più recenti si sono dimostrati promettenti in studi su animali, ma non sono ancora stati valutati sull'uomo.

I pazienti che sviluppano patologie cardiache e/o gastrointestinali in relazione all'infezione da *T. cruzi* dovrebbero essere indirizzati a specialisti che possano valutarli e trattarli adeguatamente. Il trapianto cardiaco rappresenta una valida opzione per i pazienti con cardiopatia in stadio terminale e più di 100 di questi trapianti sono già stati eseguiti in Brasile e negli Stati Uniti. Il tasso di sopravvivenza nei soggetti con malattia di Chagas sottoposti a trapianto cardiaco è maggiore rispetto ai soggetti trapiantati per altri motivi. Questi migliori risultati possono essere dovuti al fatto che le lesioni, nella maggior parte dei pazienti con malattia di Chagas cronica sintomatica, sono limitate al cuore.

PREVENZIONE

Dal momento che la terapia farmacologica è insoddisfacente e che i vaccini non sono disponibili, il controllo della trasmissione di *T. cruzi* nelle aree endemiche deve dipendere dalla riduzione della popolazione del vettore domestico, tramite insetticidi spray, il miglioramento delle tecniche di costruzione e l'educazione delle popolazioni. Come detto in precedenza, queste misure, insieme allo screening sierologico dei donatori di sangue, hanno drasticamente ridotto la trasmissione del parassita in molti Paesi endemici. I turisti dovrebbero evitare di dormire in alloggi diroccati in aree rurali nelle zone endemiche. Ulteriore protezione può essere fornita da zanzariere e repellenti per insetti.

In considerazione delle possibili gravi conseguenze dell'infestazione cronica da *T. cruzi*, potrebbe essere prudente per tutti gli immigrati da regioni endemiche, abitanti negli Stati Uniti, sottoporsi a test per identificare l'infestazione. L'identificazione dei soggetti che albergano il parassita potrebbe permettere periodici monitoraggi ECG, che possono essere importanti, dal momento che i pazienti che sviluppano preoccupanti disturbi del ritmo possono trarre beneficio dall'applicazione di pacemaker. La possibilità di trasmissione congenita è un'ulteriore motivazione per il controllo. Linee guida per la valutazione e il controllo a lungo termine delle persone con infezione da *T. cruzi* sono in fase di elaborazione da parte di un gruppo di specialisti dei CDC.

Il personale di laboratorio deve utilizzare guanti e protezioni per gli occhi quando lavora con *T. cruzi* e con vettori infetti.

MALATTIA DEL SONNO

DEFINIZIONE

La malattia del sonno, o tripanosomiasi africana, è causata da protozoi flagellati appartenenti alla specie *Trypanosoma brucei*, che sono trasmessi agli uomini dalla mosca tse-tse. Nei pazienti non trattati i tripanosomi dapprima causano una malattia febbrile, seguita mesi o anni più tardi da una progressiva compromissione neurologica e dalla morte.

PARASSITI E MECCANISMI DI TRASMISSIONE

Le due forme di malattia del sonno, quella dell'Africa orientale (*rhodesiense*) e quella dell'Africa occidentale (*gambiense*), sono causate da due sottospecie di tripanosoma, *T. brucei rhodesiense* e *T. brucei gambiense*. Queste sottospecie non sono distinguibili morfologicamente, ma causano malattie clinicamente ed epidemiologicamente distinte (Tab. 206-1). I parassiti sono trasmessi da mosche tse-tse ematofaghe appartenenti al genere *Glossina*. Gli insetti acquisiscono l'infezione quando ingeriscono il sangue di mammiferi infetti. Dopo molti cicli di moltiplicazione all'interno dell'intestino medio del vettore, i parassiti migrano fino alle ghiandole salivari. La loro trasmissione ha luogo quando sono inoculati in un ospite mammifero, durante un successivo pasto ematico. I tripanosomi inoculati si moltiplicano nel sangue (Fig. 206-3) e negli spazi extracellulari ed eludono per lungo tempo l'eliminazione da parte della risposta immunitaria, attraverso un processo di variazione antigenica, dovuto a uno switch genetico grazie al quale la struttura antigenica delle proteine di membrana poste sulla superficie del microrganismo cambia periodicamente.

PATOGENESI E ANATOMIA PATOLOGICA

Circa una settimana dopo la puntura di una mosca tse-tse infetta può comparire una lesione infiammatoria a risoluzione spontanea ("ulcera" tripa-

TABELLA 206-1 CONFRONTO TRA TRIPANOSMIASI DELL'AFRICA OCCIDENTALE E DELL'AFRICA ORIENTALE

Punti di confronto	Africa occidentale (*Gambiense*)	Africa orientale (*Rhodesiense*)
Microrganismo	*T. b. gambiense*	*T. b. rhodesiense*
Vettore	Mosca tse-tse (gruppo palpalis)	Mosca tse-tse (gruppo morsitans)
Serbatoio principale	Uomo	Antilopi e bestiame
Malattia nell'uomo	Cronica (interessamento tardivo del SNC)	Acuta (interessamento precoce del SNC)
Durata della malattia	Da mesi ad anni	<9 mesi
Linfoadenopatia	Importante	Minima
Parassitemia	Bassa	Alta
Diagnosi tramite inoculo in roditore	No	Sì
Epidemiologia	Popolazioni rurali	Lavoratori in aree selvagge, popolazioni rurali, turisti nelle riserve di caccia

Abbreviazioni: SNC, sistema nervoso centrale.
Fonte: LV Kirchhoff in GL Mandell et al (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6ª ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005; riproduzione autorizzata.

nosomica). In seguito, quando i parassiti vengono disseminati attraverso i linfatici e il sangue, si sviluppa una malattia febbrile. Generalmente si definisce come *malattia di I stadio* la tripanosomiasi africana sistemica in cui non vi sia interessamento del sistema nervoso centrale (SNC). Caratteristiche di questo stadio sono una diffusa linfoadenomegalia e splenomegalia, che riflettono una marcata proliferazione linfo-istiocitaria e l'invasione delle cellule morulari, che sono plasmacellule coinvolte nella produzione di IgM. Nei linfonodi e nella milza può svilupparsi un'endoarterite con infiltrazione perivascolare sia di parassiti sia di linfociti. La miocardite si sviluppa frequentemente in pazienti con malattia di I stadio, specialmente in corso di infezione da *T. brucei rhodesiense*.

Le manifestazioni ematologiche nella tripanosomiasi di I stadio includono leucocitosi moderata, trombocitopenia e anemia. Un aspetto costante è la presenza di alti livelli di immunoglobuline (principalmente IgM policlonali) e frequentemente vengono rilevati anticorpi eterofili, anticorpi anti-DNA e il fattore reumatoide. Alti livelli di immunocomplessi antigene-anticorpo possono svolgere un ruolo nel danno tissutale e un'aumentata permeabilità vascolare può facilitare la disseminazione dei parassiti.

La *tripanosomiasi di II stadio* implica l'invasione del SNC. La presenza dei tripanosomi nelle aree perivascolari è accompagnata da un'intensa infiltrazione di cellule mononucleate. Le alterazioni del liquor comprendono pressione aumentata, elevata concentrazione di proteine totali e pleiocitosi. Anche i tripanosomi sono frequentemente presenti nel liquor.

EPIDEMIOLOGIA

I tripanosomi che causano la malattia del sonno sono presenti soltanto in Africa. Approssimativamente 50 milioni di persone sono a rischio di acquisire la tripanosomiasi e ogni anno si verificano decine di migliaia di nuovi casi. Non sono disponibili dati precisi poiché le statistiche sanitarie sono spesso incomplete nei Paesi in via di sviluppo in cui la tripanosomiasi è endemica. Negli ultimi anni la malattia del sonno è andata incontro a una riesacerbazione, con epidemie maggiori in Sudan, Costa d'Avorio, Ciad, Repubblica Centroafricana e numerosi altri Paesi in cui è endemica.

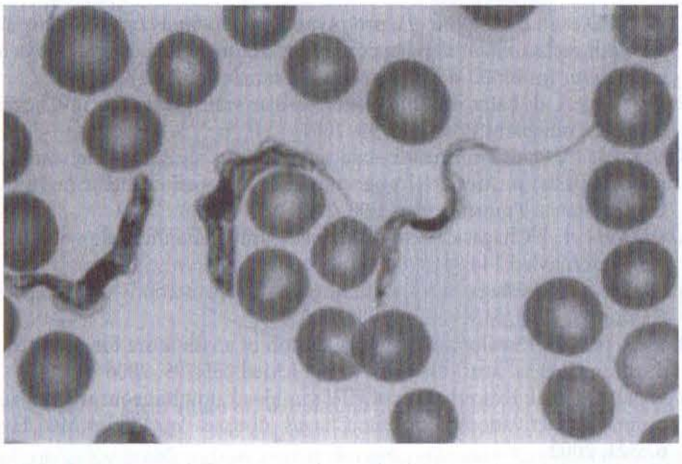


FIGURA 206-3 Forme di *Trypanosoma brucei rhodesiense* nel sangue di topo. Si pensa che la forma sottile del parassita si moltiplichi nei mammiferi, che rappresentano gli ospiti, mentre le forme di aspetto più tozzo sono indivisibili e sono in grado di infettare gli insetti vettore.

L'unico serbatoio di *T. brucei gambiense* è rappresentato dall'uomo e le infezioni si verificano in ampie zone delle foreste tropicali pluviali dell'Africa centrale e occidentale. La tripanosomiasi gambiense è soprattutto un problema delle popolazioni rurali; i turisti raramente vengono infettati. Il principale serbatoio di *T. brucei rhodesiense* è rappresentato da alcune specie di antilopi della savana e delle aree boscose dell'Africa centrale e orientale che tollerano il microrganismo. Il bestiame da allevamento può essere infettato anche da *T. brucei rhodesiense* e da altre specie di tripanosomi, ma in genere soccombe in seguito all'infezione. Quindi la malattia è un rischio occupazionale per soggetti che lavorano in aree dove sono presenti i vettori e la selvaggina infetta. Inoltre, in Africa orientale si verificano rari casi di infezione da *T. brucei rhodesiense* tra i visitatori delle riserve di caccia. Circa 1-2 casi di tripanosmiasi umana africana acquisita nei parchi di caccia dell'Africa orientale (e di solito provocata da *T. brucei rhodesiense*) sono riportati ogni anno dai CDC.

DECORSO CLINICO

Nella zona in cui il parassita è stato inoculato compare, in alcuni pazienti, un'"ulcera" tripanosomica dolorosa. La disseminazione ematogena e linfatica (malattia di I stadio) è caratterizzata dalla comparsa della febbre. Tipicamente si osservano periodi caratterizzati da temperatura elevata, che durano diversi giorni, intervallati da periodi di apiressia. La linfoadenopatia è rilevante nella tripanosomiasi gambiense. I linfonodi sono mobili, elastici e non dolenti. Spesso sono visibili i linfonodi cervicali; un reperto classico, negli individui infettati da *T. brucei gambiense*, è la tumefazione dei linfonodi del triangolo cervicale posteriore, o *segno di Winterbottom*. Sono frequenti il prurito e le lesioni maculopapulari. Reperti incostanti sono malessere, cefalea, artralgie, perdita di peso, edema, epatosplenomegalia e tachicardia. La diagnosi differenziale della tripanosmiasi umana africana di stadio I include molte patologie frequenti ai tropici che si associano a febbre: infezione da HIV, malaria e febbre tifoide sono comuni nelle popolazioni a rischio per tripanosmiasi africana e devono essere prese in considerazione.

L'invasione del SNC (malattia di II stadio) è caratterizzata dallo sviluppo insidioso di manifestazioni neurologiche proteiformi, associate ad alterazioni progressive del liquor. Si sviluppa un atteggiamento di progressiva indifferenza e di sonnolenza diurna ("malattia del sonno") che talvolta si alterna con agitazione e insonnia notturna. Lo sguardo diviene assente e si associa a perdita di ideazione spontanea; la parola può diventare inceppata e indistinta. Possono essere presenti segni extrapiramidali quali movimenti coreiformi, tremori e fascicolazioni. L'atassia è frequente e il paziente può ricordare un malato di malattia di Parkinson, con andatura incerta, ipertonia e tremori. Nella fase finale la progressiva compromissione neurologica esita in coma e morte.

La differenza principale tra la tripanosomiasi africana occidentale e orientale consiste nel fatto che quest'ultima malattia tende a seguire un decorso più acuto. Soprattutto nei turisti con malattia da *T. brucei rhodesiense*, i segni sistemici dell'infezione quali la febbre, il malessere e la cefalea possono comparire prima della fine del viaggio o poco dopo il loro rientro a casa. È comune, nelle fasi precoci della tripanosomiasi da *T. b. rhodesiense*, una persistente tachicardia non correlata con la febbre; le aritmie e l'insufficienza cardiaca congestizia possono determinare la morte prima che si sia sviluppata la malattia del SNC. In generale, la tripanosomiasi africana orientale non trattata conduce a morte in un periodo di settimane o mesi, spesso senza una netta distinzione tra la fase linfatica e quella del SNC, al contrario, la malattia da *T. b. ghambiense* può restare latente per molti mesi o persino per anni.

DIAGNOSI

La diagnosi di certezza di tripanosomiasi africana richiede il rilevamento del parassita. Se è presente un'ulcera, si deve far fuoriuscire del liquido ed esaminarlo direttamente al microscopio ottico per la ricerca dei tripanosomi, altamente mobili. Il liquido deve anche essere fissato e colorato con il metodo Giemsa. Inoltre, deve essere esaminato il materiale ottenuto dall'agoaspirazione dei linfonodi durante le fasi iniziali della malattia. È anche utile l'esame delle preparazioni a fresco, delle gocce spesse e degli strisci sottili di campioni di sangue. Se i parassiti non sono visualizzabili nel sangue, si dovrebbe tentare di concentrare il microrganismo; la metodica più semplice prevede l'utilizzo delle provette per l'impiego di colonne da microematocrito contenenti arancio di acridina. In queste provette i parassiti vengono separati dalle cellule ematiche tramite centrifugazione e possono essere facilmente individua-

ti al microscopio per la colorazione che assumono. In alternativa, il *buffy coat* ottenuto da 10-15 ml di sangue non coagulato può essere esaminato direttamente al microscopio. La probabilità di trovare parassiti nel sangue è maggiore nello stadio I che nello stadio II della malattia, e nei pazienti infettati da *T. b. rhodesiense* piuttosto che da *T. b. ghambiense*. I tripanosomi possono anche essere osservati nel materiale aspirato dal midollo osseo e tale aspirato, così come il sangue, la pappa leucocitaria, l'aspirato linfonodale e il liquor, può essere inoculato in mezzi di coltura liquidi. Infine, l'infezione da *T. brucei rhodesiense* può essere accertata attraverso l'inoculazione di questi materiali in topi o ratti, in cui si può osservare se positiva una parassitemia latente in 1-2 settimane. Questo è un metodo altamente sensibile per la rilevazione di *T. brucei rhodesiense* ma sfortunatamente, a causa della sua specificità d'ospite, *T. brucei gambiense* non può essere dimostrato con questa tecnica.

L'esame del liquor è d'obbligo in tutti i pazienti in cui si sospetti una tripanosomiasi africana. Anomalie che possono essere associate allo stadio II della malattia includono un aumento nella conta delle cellule mononucleate, così come un aumento nella pressione iniziale e dei livelli di proteine totali; inoltre, IgM anti-tripanosomi possono essere identificate nel sedimento del liquor centrifugato. Qualsiasi alterazione, in un soggetto in cui siano stati rilevati tripanosomi in campioni provenienti da qualsiasi altra sede, deve essere considerata patognomonica di interessamento del SNC e deve essere instaurato un trattamento specifico per la malattia del SNC. Nei pazienti con pleiocitosi liquorale, in cui i parassiti non sono stati riscontrati, devono essere considerati nella diagnosi differenziale la meningite tubercolare e le infezioni del SNC associate a HIV, come la criptococcosi.

È disponibile un certo numero di test sierologici per avvalorare la diagnosi di tripanosmiasi africana, ma la loro sensibilità e specificità variabili impongono che le decisioni sulla terapia siano basate sulla dimostrazione del parassita. Questi test hanno valore per la sorveglianza epidemiologica. Tecniche che utilizzano la PCR per la ricerca di tripanosomi africani nell'uomo sono state messe a punto, ma nessuna è disponibile in commercio.

T MALATTIA DEL SONNO

I farmaci tradizionalmente utilizzati per il trattamento della tripanosomiasi africana sono la suramina, la pentamidina, la eflornitina e l'arsenicale organico melarsoprol. Negli Stati Uniti questi farmaci possono essere ottenuti dai CDC. La terapia della tripanosmiasi umana africana deve essere individualizzata sulla base della sottospecie infettante, della presenza o assenza di interessamento del SNC, delle reazioni avverse e delle resistenze ai farmaci. I farmaci di scelta per la tripanosomiasi africana sono indicati nella **tabella 206-2**.

La suramina è notevolmente efficace durante lo stadio I della malattia nell'Africa dell'Est, ma può causare importanti effetti collaterali e deve essere somministrata sotto stretto controllo medico. Dovrebbe essere somministrata una dose test di 100-200 mg ev per identificare i casi di ipersensibilità. La dose per il paziente adulto è di 20 mg/kg ai giorni 1, 5, 12, 18 e 26. Il farmaco va somministrato in infusione endovenosa lenta o in soluzione acquosa al 10% preparata al momento. La pentamidina è il farmaco di prima linea per i pazienti con tripanosomiasi dell'Africa dell'Ovest allo stadio I. Circa 1 paziente ogni 20000 presenta una reazione immediata al farmaco, grave e potenzialmente fatale, caratterizzata da nausea, vomito, shock e convulsioni. Reazioni meno gravi comprendono febbre, fotofobia, prurito, artralgie ed eruzioni cutanee. Il danno renale è l'effetto collaterale più comune e importante della suramina. Durante il trattamento spesso compare una proteinuria transitoria. È necessario eseguire un esame delle urine prima di ogni dose e il farmaco va sospeso se la proteinuria aumenta o compaiono cilindri ed emazie nel sedimento. La suramina non deve essere somministrata ai pazienti con insufficienza renale.

L'eflornitina ha un'elevata efficacia nel trattamento di entrambi gli stadi della tripanosomiasi dell'Africa occidentale. In una sperimentazione clinica, sulla quale si è basata la FDA per l'approvazione del farmaco, è stato trattato con successo più del 90% di 600 pazienti nello stadio II di malattia. La posologia raccomandata è di 400 mg/kg/die per via endovenosa, suddivisa in quattro dosi giornaliere per 2 settimane; gli effetti collaterali comprendono diarrea, anemia, trombocitopenia, convulsioni e diminuzione dell'udito. La necessità di utilizzare alti dosaggi e di proseguire la terapia a lungo sono svantaggi che rendono difficile l'impiego diffuso di questo farmaco.

TABELLA 206-2 TERAPIA DELLA TRIPANOSOMIASI AFRICANA UMANA[a]

Microrganismo responsabile	Stadio clinico: I (liquor normale)	Stadio clinico: II (liquor anormale)
T. brucei gambiense (Africa occidentale)	Pentamidina Alternativa: suramina	Eflornitina Alternativa: melarsoprol
T. brucei rhodesiense (Africa orientale)	Suramina	Melarsoprol

[a] Per i dosaggi e la durata vedi il testo.

La pentamidina è il farmaco di prima linea per la tripanosomiasi dell'Africa dell'Ovest allo stadio I. La dose, sia per gli adulti che per i bambini, è di 4 mg/kg/die per via intramuscolare o endovenosa per 10 giorni. Effetti collaterali frequenti e immediati sono la nausea, il vomito, la tachicardia e l'ipotensione. Queste reazioni sono solitamente transitorie e non richiedono la cessazione della terapia. Altri effetti collaterali includono nefrotossicità, alterazioni dei test di funzionalità epatica, neutropenia, esantema, ipoglicemia e ascessi sterili.

Il melarsoprolo arsenicato è il farmaco di prima scelta per il trattamento della tripanosomiasi dell'Africa dell'Est con coinvolgimento del sistema nervoso centrale e può essere un'alternativa per lo stadio II della malattia dell'Africa dell'Ovest. Il melarsoprol cura entrambi gli stadi della malattia ed è anche indicato nei pazienti allo stadio I in cui la suramina o la pentamidina abbiano fallito o non siano state tollerate. Comunque, il melarsoprol non deve mai essere il farmaco di scelta per la terapia della malattia allo stadio I, a causa della sua elevata tossicità. Per la malattia dell'Africa dell'Est il farmaco deve essere somministrato in tre cicli di 3 giorni ognuno; il dosaggio è di 2-3,6 mg/kg/die per via endovenosa in tre dosi frazionate per 3 giorni, seguito una settimana più tardi da 3,6 mg/kg di peso corporeo/die, ancora in tre dosi frazionate, per 3 giorni. L'ultimo ciclo viene quindi ripetuto 7 giorni più tardi. Nei pazienti debilitati, prima di iniziare il melarsoprol viene effettuato un trattamento con suramina per 2-4 giorni. Viene raccomandata una dose iniziale di melarsoprol di 18 mg, seguita da dosi in progressivo incremento fino a raggiungere la dose standard. Ai bambini si deve somministrare nell'arco di un mese una dose totale di 18-25 mg/kg. Una dose iniziale di 0,36 mg/kg per via endovenosa deve essere aumentata gradualmente fino a un massimo di 3,6 mg/kg, a intervalli di 1-5 giorni per un totale di 9-10 dosi. Il regime per la malattia dell'Africa dell'Ovest è 2,2 mg/kg/die, somministrato per via endovenosa per 10 giorni.

Il melarsoprolo è altamente tossico e dovrebbe essere somministrato con molta attenzione. Per ridurre il rischio di encefalopatia farmaco-indotta, tutti i pazienti che devono assumere melarsoprolo dovrebbero essere trattati con prednisolone al dosaggio di 1 mg/kg/die (fino a 40 mg), iniziando 1-2 giorni prima della prima dose di melarsoprolo e poi continuativamente fino alla fine del trattamento. È riportato che senza profilassi con prednisolone l'incidenza di encefalopatia reattiva può arrivare in alcuni casi al 18%. Le manifestazioni cliniche dell'encefalopatia reattiva includono febbre elevata, cefalea, tremori, disturbi della parola, convulsioni e anche coma e morte. Il melarsoprol deve essere sospeso al primo segno di encefalopatia, ma il trattamento può essere ripristinato cautamente, con piccole dosi, pochi giorni dopo la scomparsa di tali segni. Lo stravaso del farmaco determina un'intensa reazione locale e possono verificarsi vomito, dolore addominale, nefrotossicità e danno renale.

PREVENZIONE

In Africa la tripanosomiasi costituisce un problema complesso di salute pubblica e di medicina veterinaria. In alcune aree sono stati fatti notevoli progressi, attraverso programmi di controllo volti all'eradicazione dei vettori e al trattamento delle infezioni umane. Non vi è accordo, però, su quale sia l'approccio migliore per risolvere il problema nella sua globalità, e le grandi epidemie continuano a verificarsi. È possibile ridurre il rischio di acquisire la tripanosomiasi evitando le aree in cui sono presenti gli insetti infetti, indossando indumenti protettivi e utilizzando repellenti per insetti. Non è raccomandata la chemioprofilassi e non è disponibile alcun vaccino che prevenga la trasmissione dei parassiti.

BIBLIOGRAFIA

Chang CD et al: Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. Transfusion 46:1737, 2006

Fiorelli AI et al: Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. Transplant Proc 37:2793, 2005

Kirchhoff LV et al: Transfusion-associated Chagas' disease (American trypanosomiasis) in Mexico: Implications for transfusion medicine in the United States. Transfusion 46:298, 2006

Lambert N et al: Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. Ann Intern Med 144:941, 2006

Mascola L et al: Chagas disease after organ transplantation—Los Angeles, California, 2006. MMWR 55:798, 2006

Rassi A Jr et al: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 355:799, 2006

Sartori AM et al: Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 67:521, 2002

Schmunis GA, Cruz JR: Safety of the blood supply in Latin America. Clin Microbiol Rev 18:12, 2005

Welburn SC et al: Crisis, what crisis? Control of Rhodesian sleeping sickness. Trends Parasitol 22:123, 2006

207 Infezione da *Toxoplasma*

Lloyd H. Kasper

DEFINIZIONE

La toxoplasmosi è la malattia causata dal parassita intracellulare obbligato *Toxoplasma gondii*. L'infezione acuta da *Toxoplasma* acquisita dopo la nascita è solitamente asintomatica, ma determina frequentemente la persistenza cronica di cisti all'interno dei tessuti dell'ospite. Sia la toxoplasmosi acuta sia quella cronica sono condizioni nelle quali il parassita è responsabile direttamente dello sviluppo della malattia clinicamente evidente, che include la linfoadenopatia, l'encefalite, la miocardite e la polmonite. La toxoplasmosi congenita è un'infezione dei neonati dovuta al passaggio transplacentare dei parassiti dalla madre infetta al feto. Questi neonati sono solitamente asintomatici alla nascita, ma più tardi sviluppano un insieme di segni e sintomi comprendenti corioretinite, strabismo, epilessia e ritardo psicomotorio.

EZIOLOGIA

T. gondii è un parassita coccidico intracellulare che infetta sia uccelli sia mammiferi. Vi sono due distinti stadi nel ciclo vitale di *T. gondii*: fase non felina e fase felina (Fig. 207-1). Nella *fase non felina* le cisti tissutali che contengono i bradizoiti o le oocisti sporulate sono ingerite da un ospite intermedio (per es., l'uomo, il topo, la pecora, il maiale o uccelli). La cisti viene digerita rapidamente dalle secrezioni gastriche a pH acido. I bradizoiti o sporozoiti vengono rilasciati, penetrano nell'epitelio dell'intestino tenue e si dividono rapidamente per trasformarsi in tachizoiti. I tachizoiti sono in grado di infettare e moltiplicarsi in tutte le cellule dei mammiferi, a eccezione dei globuli rossi. Dopo l'attacco alla cellula ospite, il parassita vi penetra e forma un vacuolo parassitoforo all'interno del quale si divide. La divisione continua finché il numero dei parassiti all'interno della cellula si avvicina a un valore critico e la cellula si rompe, rilasciando i parassiti che infettano così le cellule adiacenti.

Come risultato di questo processo, un organo infetto mostra rapidamente l'evidenza di un effetto citopatico. La maggior parte dei tachizoiti è eliminata dalla risposta umorale e cellulo-mediata del sistema immunitario dell'ospite. Le cisti tissutali contenenti molti bradizoiti si sviluppano da 7 a 10 giorni dopo l'infezione sistemica dei tachizoiti; queste cisti tissutali si sviluppano in diversi organi, ma persistono soprattutto nel sistema nervoso centrale (SNC) e nei muscoli. Lo sviluppo di questo stadio cronico completa il ciclo nell'ospite non felino. L'infezione attiva nell'ospite immunocompromesso è dovuta con maggiore probabilità alla liberazione spontanea dei parassiti incistati, i quali subiscono nel SNC una rapida trasformazione in tachizoiti.

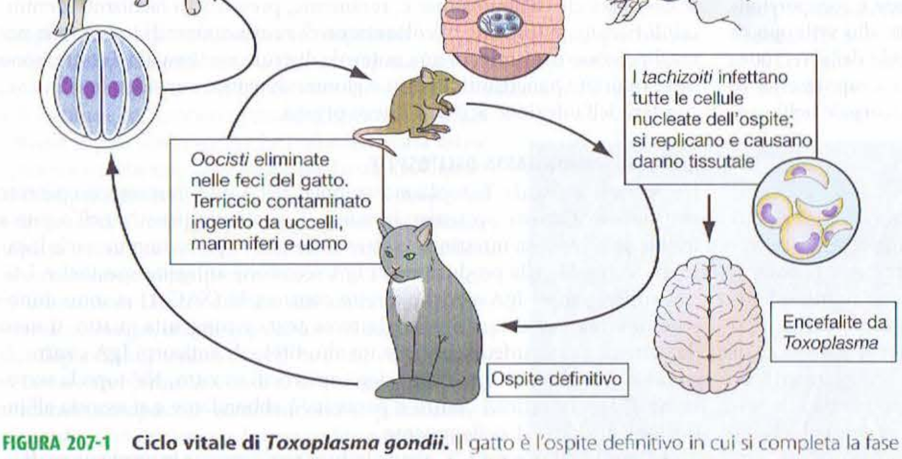


FIGURA 207-1 Ciclo vitale di *Toxoplasma gondii*. Il gatto è l'ospite definitivo in cui si completa la fase sessuata del ciclo vitale. Le oocisti eliminate con le feci del gatto possono infettare una vasta gamma di animali, inclusi uccelli, roditori, animali domestici erbovori e l'uomo. I bradizoiti incistati nei muscoli possono infettare l'uomo che consumi carne insufficientemente cotta (in particolare di ovini e suini). Sebbene nell'uomo la malattia possa presentarsi in molte forme, l'infezione congenita e l'encefalite da riattivazione di un'infezione latente nel soggetto immunodepresso sono le manifestazioni più importanti. SNC, sistema nervoso centrale. (Per gentile concessione di Dominique Buzoni-Gatel, Istituto Pasteur, Parigi.)

Il principale ciclo vitale del parassita (*fase felina*) si svolge nel gatto (ospite definitivo). Il ciclo vitale sessuato del parassita è caratterizzato dalla formazione dell'oocisti nell'ospite felino; questo ciclo entero-epiteliale inizia con l'ingestione di cisti tissutali contenenti bradizoiti e culmina, dopo diversi stadi intermedi, nella produzione di gameti. La fusione tra i gameti produce lo zigote, che è avvolto da una parete rigida ed è secreto con le feci come oocisti non sporulata; dopo 2-3 giorni di esposizione all'aria a temperatura ambiente, la oocisti non infettiva sporula e produce una progenie di 8 sporozoiti. Le oocisti che hanno sporulato possono essere ingerite da un ospite intermedio che può essere un individuo che svuota la lettiera del gatto o un maiale che razzola nel cortile di una fattoria. Il parassita completa il suo ciclo vitale nell'ospite intermedio.

EPIDEMIOLOGIA

T. gondii, in rapporto alla sua capacità di infettare praticamente ogni cellula ospite nucleata, è in grado di infettare diversi mammiferi e uccelli. La sieroprevalenza dipende dall'ambiente e dall'età della popolazione; il caldo e le condizioni climatiche aride sono in generale associati a una bassa prevalenza di infezione. Negli Stati Uniti e in gran parte del continente europeo, la prevalenza di sieroconversione aumenta con l'età e con il tempo di esposizione; negli Stati Uniti, per esempio, dal 5 al 30% degli individui di età tra 10 e 19 anni e dal 10 al 67% di quelli di età superiore ai 50 anni hanno evidenza sierologica di una pregressa esposizione. L'incremento della sieroprevalenza è di circa l'1% per anno. In America centrale, Francia, Turchia e Brasile la sieroprevalenza è più alta. Negli Stati Uniti si contano ogni anno circa 2100 casi di encefalite da *Toxoplasma*.

TRASMISSIONE

Trasmissione orale La principale sorgente di trasmissione della toxoplasmosi umana rimane incerta. La trasmissione è prevalentemente orale e può verificarsi sia per ingestione di oocisti sporulate da terreno contaminato sia per ingestione di bradizoiti con carne poco cotta. Durante l'infezione acuta felina, il gatto può emettere fino a 100 milioni di parassiti per giorno. Queste oocisti contenenti gli sporozoiti sono molto stabili e possono rimanere vitali nel suolo per diversi anni. Soggetti infettati nell'ambito di un documentato focolaio epidemico di infezione trasmessa da oocisti producono anticorpi specifici per antigeni caratteristici delle forme parassitarie di tale stadio del ciclo vitale (oocisti/sporozoiti).

I bambini e gli adulti possono contrarre l'infezione anche attraverso le cisti contenenti i bradizoiti e l'ingestione di una singola cisti è sufficiente al fine di acquisire l'infezione. Una sorgente importante di diffusione della malattia nel mondo è la carne poco cotta o congelata in modo inadeguato. Negli Stati Uniti il 10-20% della carne d'agnello e il 25-35% dei prodotti di carne di maiale presentano cisti contenenti bradizoiti. L'incidenza nei bovini è molto minore, forse inferiore all'1%. L'ingestione diretta di cisti presenti in questi diversi alimenti e contenenti bradizoiti può portare a un'infezione acuta.

Trasmissione tramite emotrasfusioni o trapianti d'organo Oltre alla trasmissione orale è descritta una trasmissione diretta del parassita con sangue o con organi trapiantati; parassiti vitali possono essere coltivati dal sangue scoagulato refrigerato e possono essere veicolo di infezione negli individui che ricevono emotrasfusioni. L'infezione da *T. gondii* è stata descritta in soggetti riceventi trapianto di rene o di cuore, che risultavano non infetti prima del trapianto.

Trasmissione transplacentare Circa un terzo di tutte le donne infettate da *T. gondii* durante la gravidanza trasmette il parassita al feto; tutte le altre partoriscono bambini normali e non infetti. Tra i vari fattori che possono determinare danni fetali, l'età gestazionale al momento dell'infezione è il più rilevante. Vi sono pochi dati a favore di una riacutizzazione dell'infezione materna come sorgente di infezione congenita e pertanto le donne che risultino sieropositive prima della gravidanza sono protette contro l'infezione acuta e non danno origine all'infezione congenita neonatale.

Per valutare l'infezione congenita possono essere utilizzate le linee guida generali che seguono. Non vi sono essenzialmente rischi se la madre ha contratto l'infezione almeno 6 mesi prima del concepimento, mentre se l'infezione si verifica nei 6 mesi precedenti al concepimento la probabilità di infezione transplacentare aumenta in maniera inversamente proporzionale all'intervallo di tempo tra l'infezione e il concepimento. Nel caso in cui l'infezione si verifichi durante il primo trimestre di gravidanza, l'incidenza di infezione transplacentare è bassa (circa il 15%), ma la malattia del neonato risulta essere la più grave; per contro, se l'infezione si verifica durante il terzo trimestre l'incidenza di infezione transplacentare è alta (65%), ma di solito il neonato è asintomatico alla nascita. I bambini che al momento della nascita sono infetti ma asintomatici possono avere un'incidenza di problemi di apprendimento e di sequele neurologiche croniche più elevata rispetto ai bambini non infetti. Solo il 20% delle donne infette con *T. gondii* presenta segni clinici di malattia e quindi la diagnosi viene spesso effettuata dopo il parto, mediante test sierologici che evidenziano la presenza degli anticorpi specifici.

PATOGENESI

In seguito all'ingestione da parte dell'ospite di cisti contenenti bradizoiti, o di oocisti contenenti sporozoiti, i parassiti si liberano dalle cisti durante il processo digestivo. I bradizoiti sono resistenti agli effetti della pepsina e invadono il tratto gastrointestinale dell'ospite. All'interno degli enterociti (o altre cellule della parete intestinale) i parassiti vanno incontro a modificazioni morfologiche, dando origine ai tachizoiti, che hanno capacità invasiva. Questi tachizoiti inducono una risposta specifica contro il parassita con produzione di IgA secretorie. Dal tratto gastrointestinale i parassiti si disseminano a numerosi organi differenti, in particolare a tessuto linfatico, muscolo striato, miocardio, retina, placenta e sistema nervoso centrale. In questi distretti il parassita infetta le cellule dell'ospite, si replica e invade le cellule adiacenti. È in questo modo che si sviluppano i segni caratteristici dell'infezione: morte cellulare e necrosi focale circondata da una risposta infiammatoria acuta.

Nell'ospite immunocompetente l'infezione viene controllata sia della risposta cellulo-mediata sia da quella umorale; la virulenza del parassita e il tropismo per i tessuti possono essere specifici del ceppo parassitario. I tachizoiti vengono sequestrati tramite vari meccanismi immunitari come l'induzione di anticorpi parassitocidi, l'attivazione di macrofagi tramite mediatori specifici, la produzione di interferone γ (IFNγ) e la stimolazione di linfociti T citotossici con fenotipo CD8+. Questi linfociti antigene-specifici sono in grado di uccidere sia i parassiti extracellulari, sia le cellule infettate dai parassiti. Quando – in corso di infezione acuta – i tachizoiti sono stati eliminati dall'ospite, cominciano a comparire le cisti tissutali contenenti bradizoiti, di solito nel SNC e nella retina. Nell'ospite immunocompromesso e nel feto mancano i fattori immunitari necessari al controllo della diffusione dei tachizoiti. Tale alterazione immunitaria consente la persistenza dei tachizoiti e dà luogo a una distruzione focale progressiva che poi esita nell'insufficienza d'organo (per es., encefalite necrotizzante, polmonite e miocardite).

La persistenza dell'infezione con cisti contenenti bradizoiti è frequente nell'ospite immunocompromesso: si tratta di una infezione permanente che di solito rimane a uno stadio subclinico. Anche se i bradizoiti sono in una fase metabolica di quiescenza, le cisti possono degenerare e rompersi all'interno del SNC. Tale processo degenerativo, che porta allo sviluppo di nuove cisti contenenti bradizoiti, è la causa più probabile della recrudescenza delle infezioni nei soggetti immunocompromessi e rappresenta lo stimolo maggiore alla persistenza di un elevato titolo anticorpale nell'ospite immunocompetente.

ANATOMIA PATOLOGICA

La morte cellulare e la necrosi focale provocate dai tachizoiti proliferanti inducono un'intensa risposta infiammatoria in ogni tessuto o cellula infettati. Raramente i tachizoiti possono essere visualizzati attraverso le colorazioni di routine delle sezioni dei tessuti interessati; tuttavia l'immunofluorescenza, con anticorpi rivolti contro specifici antigeni del parassita, può essere positiva per il microrganismo o rivelare l'antigene. A differenza di questo processo infiammatorio causato dai tachizoiti, le cisti contenenti bradizoiti inducono una risposta flogistica soltanto nelle fasi precoci di sviluppo, forse per la presenza di antigeni del tachizoite. Una volta che la cisti abbia raggiunto la maturità, il processo infiammatorio non è più evidente e le cisti rimangono immunologicamente quiescenti all'interno del tessuto cerebrale fino alla loro rottura.

Linfonodi Durante l'infezione acuta la biopsia linfonodale evidenzia alterazioni caratteristiche, quali iperplasia follicolare e aggregati irregolari di macrofagi tissutali con citoplasma eosinofilo; raramente in questi preparati si osservano granulomi. Sebbene, di solito, i tachizoiti non siano osservabili, la loro presenza può essere accertata sia con l'inoculazione di tessuto infetto nei topi, con conseguente malattia secondaria, sia attraverso la reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR). L'amplificazione con la PCR di frammenti del DNA che codificano per gli antigeni p30 (SAG-1) o p22 (SAG-2) o per l'antigene B1 si è dimostrata un test efficace e sensibile per confermare l'infezione del tessuto linfonodale da tachizoiti.

Occhio Nell'occhio infiltrati di monociti, linfociti e plasmacellule possono provocare lesioni uni- o multifocali; nella camera posteriore, in seguito alla retinite necrotizzante acuta, possono essere osservate lesioni granulomatose e corioretinite. L'iridociclite, la cataratta e il glaucoma rappresentano altre complicanze oculari dell'infezione.

Sistema nervoso centrale Durante il coinvolgimento del SNC possono essere osservate sia una meningoencefalite focale sia una forma diffusa, con necrosi e noduli microgliali. L'encefalite necrotizzante nel paziente senza AIDS è caratterizzata da lesioni piccole e diffuse con manicotto perivascolare nelle aree contigue, mentre nella popolazione colpita da AIDS, oltre ai monociti, ai linfociti e alle plasmacellule, possono essere presenti i leucociti polimorfonucleati. Le cisti contenenti bradizoiti frequentemente sono localizzate in prossimità del margine del tessuto necrotico. Si stima che ogni anno si verifichino circa 2100 casi di encefalite da *Toxoplasma* negli Stati Uniti.

Polmoni e cuore Nel 40-70% dei pazienti affetti da AIDS che muoiono per toxoplasmosi è presente un interessamento polmonare e cardiaco. La polmonite interstiziale si può sviluppare nel neonato e nel paziente immunocompromesso. Si osservano setti alveolari inspessiti ed edematosi, con infiltrazione plasmacellulare e di cellule mononucleate; questo processo infiammatorio può coinvolgere la parete endoteliale. Tachizoiti e cisti contenenti bradizoiti sono stati osservati all'interno della membrana alveolare. Una broncopolmonite concomitante può essere causata da altri agenti microbici. Nei pazienti con AIDS che muoiono in seguito a toxoplasmosi si possono osservare nel miocardio cisti e aggregati parassitari e in questo caso la necrosi focale, circondata da cellule infiammatorie, è associata a necrosi ialina e al sovvertimento delle fibrocellule miocardiche. La pericardite è stata osservata in alcuni pazienti con toxoplasmosi.

Tratto gastroenterico L'infezione acuta provoca, in alcuni ceppi di topi (B6), lo sviluppo di un'ileite, letale entro 7-9 giorni. Lo stesso quadro infiammatorio intestinale è stato rilevato in numerose specie mammifere, inclusi maiali e primati. Un'associazione tra malattie infiammatorie intestinali dell'uomo e infezione da *Toxoplasma*, acuta o ricorrente, non è invece stata stabilita.

Altre localizzazioni Le alterazioni istopatologiche in corso di infezione disseminata sono simili a quelle descritte per i linfonodi, per l'occhio e per il SNC. Nei pazienti con AIDS, la muscolatura scheletrica, il pancreas, lo stomaco e i reni possono essere interessati, con necrosi, invasione o infiltrazione di cellule infiammatorie e, raramente, presenza di tachizoiti identificabili tramite le tecniche di colorazione di routine. Grandi lesioni con necrosi possono determinare una notevole distruzione tissutale. Inoltre, sono state riportate pancreatiti, miositi e glomerulonefriti, considerate effetti secondari dell'infezione acuta di questi organi.

RISPOSTA IMMUNITARIA DELL'OSPITE

L'infezione acuta da *Toxoplasma* stimola nell'ospite immunocompetente una serie di risposte protettive immuni. *Toxoplasma* penetra nell'ospite a livello della mucosa intestinale, scatenando una risposta immunitaria locale che si avvale della produzione di IgA secretorie antigene-specifiche. I titoli anticorpali di IgA sieriche dirette contro p30 (SAG-1) si sono dimostrati un utile marcatore di toxoplasmosi acuta e congenita in atto. Il siero del latte di madri infette contiene un alto titolo di anticorpi IgA contro *T. gondii* e può bloccare l'infezione degli enterociti in vitro. Nel topo la secrezione di IgA intestinali contro il parassita è abbondante e si associa all'induzione di cellule T della mucosa.

All'interno dell'ospite, *T. gondii* induce rapidamente la produzione di livelli apprezzabili di IgM e IgG sieriche. Nei neonati con infezione congenita si può avere una gammopatia monoclonale della classe IgG. Aumentati livelli di IgM possono essere presenti nel neonato con infezione congenita. Gli anticorpi policlonali di classe IgG prodotti in risposta all'infezione sono parassitocidi in vitro in presenza del complemento sierico e costi-

tuiscono la base per il dye test di Sabin-Feldman. Tuttavia, durante l'infezione dell'ospite la principale risposta protettiva evocata dal parassita è legata all'immunità cellulare. I macrofagi sono attivati in seguito alla fagocitosi di parassiti opsonizzati dagli anticorpi; questa attivazione può provocare la morte del parassita tramite un processo sia ossigeno-dipendente sia ossigeno-indipendente. Se il parassita non è fagocitato ed entra nel macrofago con un meccanismo di penetrazione attiva, continua a replicarsi, permettendone il trasporto e la disseminazione a organi distanti. *Toxoplasma* stimola un'importante risposta da parte delle cellule dendritiche umane che producono interleuchina (IL) 12. È stata verificata l'importanza di un meccanismo di costimolazione attraverso CD40/154. Le risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ sono antigene-specifiche e stimolano ulteriormente la produzione di una varietà di linfochine che espandono il repertorio delle cellule T e delle natural killer. *T. gondii* è un potente induttore del fenotipo T_H1 e in quest'ambito IL-12 e INFγ rivestono un ruolo essenziale nel controllo della crescita del parassita nell'ospite. La regolazione della risposta infiammatoria è almeno in parte sotto il controllo di una risposta T_H2 che comprende la produzione di IL-4 e IL-10 in soggetti con sierologia positiva. Sia i pazienti asintomatici che quelli con infezione attiva possono presentare una diminuzione del rapporto tra i linfociti CD4+ e quelli CD8+. Questa variazione può essere correlata alla sindrome clinica, ma non ha valore prognostico. I cloni delle cellule T umane dei fenotipi CD4+ e CD8+ sono citolitici verso i macrofagi infettati dai parassiti. Questi cloni delle cellule T producono citochine "microbiostatiche". IL-18, IL-7 e IL-15 esercitano un controllo positivo sulla produzione di IFNγ e possono essere importanti in corso di infezione acuta o cronica. Vi può essere un effetto paradosso dell'IFNγ, con stimolazione anche di una risposta inibitoria da parte dell'ospite.

Nonostante si pensi che l'infezione da *T. gondii* si riattivi in pazienti con AIDS, la determinazione del titolo anticorpale non è utile per confermare tale riattivazione. A causa della grave deplezione dei linfociti T CD4+, durante l'esacerbazione dell'infezione frequentemente non si osserva un aumento del titolo anticorpale. Per quanto riguarda le citochine, i linfociti T dei pazienti affetti da AIDS che presentano una riattivazione della toxoplasmosi sono incapaci di secernere INFγ e IL-2; questa alterata produzione delle citochine contribuisce alla persistenza dell'infezione. L'infezione da *Toxoplasma* compare con frequenza nella fase tardiva dell'AIDS, quando la riduzione dei meccanismi di difesa mediata dai linfociti T, in particolare dalle cellule T CD8+, diventa più pronunciata.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Nei soggetti in cui il sistema immunitario funziona normalmente, la toxoplasmosi acuta è di solito asintomatica e a risoluzione spontanea; questa condizione, nell'80-90% degli adulti e dei bambini con infezione, può non essere riconosciuta. La natura asintomatica di questa infezione rende difficile la diagnosi nelle donne gravide infette. L'ampio spettro di manifestazioni cliniche osservato nei bambini con infezione congenita comprende complicanze neurologiche gravi come idrocefalo, microcefalia, ritardo mentale e corioretinite. Se l'infezione prenatale è grave, si può verificare un'insufficienza multiviscerale con successiva morte fetale intrauterina. Nei bambini e negli adulti l'infezione cronica può persistere per tutta la vita con scarse conseguenze per l'ospite normoergico.

Toxoplasmosi nei pazienti immunocompetenti La manifestazione più comune della toxoplasmosi acuta è la linfoadenopatia laterocervicale. I linfonodi possono essere singoli o multipli, di solito non dolenti, modestamente aumentati di volume e con mobilità variabile rispetto ai piani sottostanti; si può osservare anche linfoadenopatia suboccipitale, sovraclaveare, inguinale e mediastinica. Una linfoadenopatia generalizzata si ha nel 20-30% dei pazienti sintomatici. Circa il 20-40% dei pazienti con linfoadenopatia manifesta cefalea, malessere, astenia e febbre (normalmente con temperatura inferiore a 40 °C), mentre un numero ridotto di individui sintomatici si presenta con mialgie, mal di gola, dolore addominale, rash maculopapulare, meningoencefalite e stato confusionale. Le rare complicanze associate all'infezione nell'ospite immunocompetente comprendono la polmonite, la miocardite, l'encefalopatia, la pericardite e la polimiosite. I sintomi associati all'infezione acuta si risolvono di solito nell'arco di alcune settimane, sebbene la linfoadenopatia possa persistere per mesi. In un episodio epidemico, su 25 pazienti giunti all'osservazione medica soltanto in tre casi venne posta una diagnosi corretta di toxoplasmosi. Se vi è il sospetto di toxoplasmosi, prima della biopsia linfonodale dovrebbero essere effettuati gli esami di routine di laboratorio e le indagini sierologiche.

Gli esami di laboratorio di routine sono di solito di scarso aiuto, fatta eccezione per una minima linfocitosi, una velocità di eritrosedimentazione (VES) elevata e un discreto aumento delle transaminasi. L'esame del liquor nel paziente con segni di encefalopatia o di meningoencefalite evidenzia pressione intracranica elevata, pleocitosi mononucleata (da 10 a 50 cellule/ml), lieve aumento della protidorrachia e, occasionalmente, aumento del livello di gammaglobuline. L'amplificazione di sequenze bersaglio del DNA di *Toxoplasma* nel liquor tramite la PCR può essere utile. Il liquor negli individui con infezione cronica è normale.

Infezione nei pazienti immunocompromessi I pazienti affetti da AIDS e quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva per malattie linfoproliferative sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare una toxoplasmosi acuta; questa suscettibilità può essere spiegata sia con la riattivazione di un'infezione latente che con l'acquisizione dei parassiti da una sorgente esogena come il sangue od organi trapiantati. Negli individui con AIDS più del 95% dei casi di encefalite da *Toxoplasma* è probabilmente secondario a una reinfezione endogena e nella maggioranza di questi casi l'encefalite compare quando il numero di cellule T CD4+ scende al di sotto di 100/μl. Nell'individuo immunocompromesso la malattia può essere, se non trattata, rapidamente fatale, cosicché per prevenire un'infezione fulminante sono necessari una diagnosi accurata e l'inizio di un'appropriata terapia.

La toxoplasmosi è la principale infezione opportunistica del SNC nei pazienti con AIDS. Sebbene la provenienza geografica possa essere correlata alla frequenza dell'infezione, nell'ospite immunocompromesso non è correlata alla gravità della malattia. Gli individui con AIDS sieropositivi per *T. gondii* sono a elevato rischio per lo sviluppo di encefalite; circa un terzo del 15-40% dei pazienti adulti con AIDS e infezione latente da *T. gondii*, negli Stati Uniti, va incontro a encefalite da *Toxoplasma*.

I segni e i sintomi della toxoplasmosi acuta nel paziente immunocompromesso coinvolgono il sistema nervoso centrale (SNC) (Fig. 207-2). Più del 50% dei pazienti con manifestazioni cliniche presenta una lesione intracerebrale. Le manifestazioni cliniche al momento dell'esordio possono includere segni neurologici focali o non focali; l'infezione da *Toxoplasma* a carico del SNC può rendersi manifesta come encefalopatia, meningoencefalite o lesioni occupanti spazio. I pazienti possono presentare alterazioni dello stato mentale (75%), febbre (dal 10 al 72%), crisi epilettiche (33%), cefalea (56%) o segni neurologici focali (60%) come deficit motori, paralisi dei nervi cranici, alterazioni del movimento, dismetria, disturbi del campo visivo e afasia. I pazienti che evidenziano segni di disfunzione corticale diffusa durante la progressione dell'infezione vanno incontro a deficit neurologici focali. Questa evoluzione clinica è dovuta non solo all'encefalite necrotizzante causata dall'invasione diretta del parassita, ma anche a effetti secondari quali la vasculite, l'edema e l'emorragia. L'esordio dell'infezione può essere insidioso, con progressione lenta nel corso di diverse settimane, oppure acuto, con uno stato confusionale e deficit focali fulminanti tipo emiparesi, emiplegia, difetti del campo visivo, cefalea localizzata e crisi epilettiche focali.

Sebbene le lesioni all'interno del SNC possano localizzarsi ovunque, le aree più frequentemente interessate sembrano essere il tronco encefalico, i nuclei della base, l'ipofisi e la giunzione corticomidollare. L'interessamento del tronco encefalico dà luogo a diverse disfunzioni neurologiche, quali paralisi dei nervi cranici, dismetria e atassia. L'infezione a livello dei nuclei

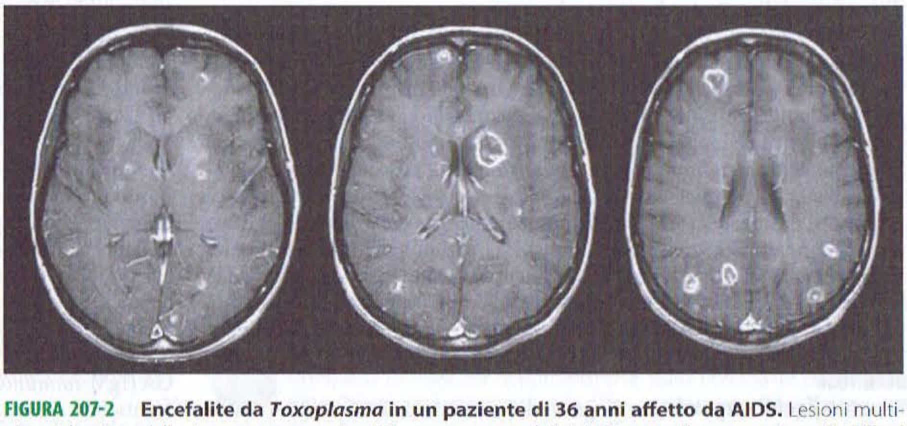


FIGURA 207-2 Encefalite da *Toxoplasma* in un paziente di 36 anni affetto da AIDS. Lesioni multiple evidenziate dalla risonanza magnetica (T1-pesata con gadolinio). (Per gentile concessione di Clifford Eskey, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Hanover, NH.)

della base può provocare idrocefalo, movimenti coreici e coreoatetosici. Dal momento che *Toxoplasma* causa di solito un'encefalite, l'interessamento meningeo è insolito, così che le alterazioni liquorali possono essere di scarso rilievo, con modesta pleocitosi e aumento della protidorrachia, ma non della glicorrachia.

La toxoplasmosi cerebrale deve essere differenziata nei pazienti affetti da AIDS da altre infezioni opportunistiche o tumori del SNC, tra cui l'encefalite da herpes simplex, la meningite criptococcica, la leucoencefalopatia multifocale progressiva e il linfoma primitivo del SNC. L'interessamento dell'ipofisi può provocare panipopituarismo e iponatriemia da inappropriata secrezione di vasopressina (ormone antidiuretico). L'AIDS-dementia complex può esordire come un disturbo cognitivo, con calo dell'attenzione e alterazione della memoria. La biopsia cerebrale effettuata nei pazienti trattati per un'encefalite da *Toxoplasma*, con disfunzione neurologica persistente, spesso non consente di identificare i microrganismi.

Indagini autoptiche su pazienti con infezione da *Toxoplasma* hanno accertato l'interessamento di più organi come i polmoni, il tratto gastrointestinale, il pancreas, la cute, gli occhi, il cuore e il fegato. Si può sviluppare una polmonite da *Toxoplasma*, che può essere facilmente confusa con una polmonite da *Pneumocystis carinii*; l'interessamento respiratorio si presenta di solito con dispnea, febbre e tosse non produttiva, con possibile rapida progressione verso l'insufficienza respiratoria acuta accompagnata da emottisi, acidosi metabolica, ipotensione e talvolta coagulazione intravascolare disseminata. I reperti anatomopatologici evidenziano necrosi e un infiltrato cellulare misto. La presenza di microrganismi è di ausilio diagnostico, ma essi possono ritrovarsi anche nei tessuti sani; l'infezione miocardica è più comunemente asintomatica, ma può essere associata a tamponamento cardiaco o a insufficienza biventricolare. Sono state dimostrate anche infezioni del tratto gastrointestinale e del fegato.

Toxoplasmosi congenita Ogni anno, negli Stati Uniti, nascono dai 400 ai 4000 bambini affetti da toxoplasmosi congenita. L'infezione della placenta viene trasmessa per via ematogena al feto. Col procedere della gestazione, come già detto, la percentuale dei feti che vengono infettati aumenta, ma la gravità clinica dell'infezione diminuisce. La persistenza di *T. gondii* può determinare per riattivazione ulteriori danni nei decenni a seguire. I fattori associati a esiti relativamente gravi sono la diagnosi tardiva e il ritardato avvio della terapia, l'ipossia e l'ipoglicemia neonatale, una sensibile compromissione della vista (vedi oltre, "Infezione oculare"), l'idrocefalo non curato e l'incremento della pressione intracranica. Se trattati appropriatamente, più del 70% dei bambini presenta, nel corso dei successivi controlli, uno sviluppo neurologico e oftalmico normale. Una terapia di 1 anno con pirimetamina e sulfadiazina è tollerata con una tossicità minima (vedi oltre,).

Infezione oculare L'infezione da *T. gondii* è ritenuta essere la causa del 35% di tutti i casi di corioretinite negli Stati Uniti e in Europa. Nella maggior parte dei casi si ritiene che il coinvolgimento oculare sia conseguenza dell'infezione congenita, mentre l'incidenza dei casi da infezione acquisita è molto bassa. Anche l'1-3% degli individui con AIDS può sviluppare una corioretinite invalidante. Possono essere presenti diverse manifestazioni oculari, quali visione confusa, scotomi, fotofobia e dolore oculare; il coinvolgimento maculare si manifesta con perdita della visione centrale e il nistagmo è secondario alla ridotta capacità di fissare le immagini. Il coinvolgimento della muscolatura oculare può portare a disturbi della convergenza e a strabismo. Nei neonati con sospetta infezione congenita va effettuato l'esame oftalmoscopico. Con la risoluzione della flogosi migliora la vista, ma sono frequenti recidive episodiche della corioretinite, con progressiva distruzione della retina ed esito in glaucoma.

L'esame oftalmoscopico può rilevare lesioni giallo-biancastre, essudati cotonosi con margine iperemico sfumato; quando le lesioni "invecchiano", diventano più evidenti le placche biancastre a margini distinti e le macchie nere all'interno della retina pigmentata. Le lesioni sono di solito localizzate in corrispondenza del polo posteriore retinico, possono essere singole, ma più frequentemente sono multiple. Le lesioni congenite possono essere unilaterali o bilaterali, caratterizzate da una massiva degenerazione corioretinica con fibrosi diffusa; queste aree della retina interessate dal processo flogistico sono circondate da retina sana e dai vasi. Nei pazienti affetti da AIDS le lesioni retiniche sono spesso di grandi dimensioni, sono caratterizzate da diffusa necrosi retinica e contengono sia tachizoiti liberi che cisti con bradizoiti. La corioretinite da *Toxoplasma* può precedere lo sviluppo di un'encefalite.

DIAGNOSI

Tessuti e liquidi corporei La diagnosi differenziale dell'infezione acuta da toxoplasma può essere realizzata attraverso appropriati test colturali, sierologici e tramite PCR **(Tab. 207-1)**. Sebbene difficoltoso, l'isolamento di *T. gondii* da sangue o altri fluidi corporei può essere realizzato inoculando il campione biologico nella cavità peritoneale di topo. I microrganismi vanno ricercati nel liquido peritoneale del topo da 6 a 10 giorni dopo l'infezione; se nel liquido peritoneale del topo non vengono trovati parassiti, il titolo sierico anti-*Toxoplasma* può essere valutato 4-6 settimane dopo l'inoculo. L'isolamento di *T. gondii* dai liquidi corporei del paziente riflette un'infezione acuta, mentre l'isolamento da frammenti bioptici è solo un segno di presenza delle cisti tissutali e non deve essere interpretato quale prova di toxoplasmosi acuta. Una parassitemia persistente in pazienti con infezione latente e asintomatica è rara. L'esame istologico dei linfonodi può evidenziare le alterazioni caratteristiche descritte in precedenza; la dimostrazione dei tachizoiti nei linfonodi conferma la diagnosi di toxoplasmosi acuta. Come avviene con la inoculazione nel topo, la dimostrazione nei campioni istologici di cisti contenenti bradizoiti conferma solo una precedente infezione da *T. gondii*, ma non è una prova di infezione acuta.

TABELLA 207-1 DIAGNOSI LABORATORISTICA DIFFERENZIALE DELLA TOXOPLASMOSI

Quadro clinico	Diagnosi alternative	Metodica per la diagnosi differenziale
Sindrome mononucleosica	Virus di Ebstein-Barr	Test sierologici
	Citomegalovirus	Test sierologici
	HIV	Test sierologici
Infezione congenita	Citomegalovirus	Coltura virale
	Herpes simplex	Coltura virale
	Rosolia	Coltura virale/test sierologici
	Sifilide	Test sierologici
	Listeriosi	Coltura batterica
Corioretinite nel soggetto immunocompetente	Tubercolosi	Coltura batterica
	Sifilide	Test sierologici
	Istoplasmosi	Test sierologici/coltura
Corioretinite nel paziente con AIDS	Citomegalovirus	Coltura virale/PCR
	Sifilide	Test sierologici
	Herpes simplex	Coltura virale/PCR
	Varicella-zoster	Coltura virale/PCR
	Infezione fungina	Coltura
Lesioni del sistema nervoso centrale nel paziente con AIDS	Linfoma o tumore metastatico	Biopsia tissutale
	Ascesso cerebrale	Coltura batterica
	Leucoencefalite multifocale progressiva	PCR
	Infezione fungina/micobatterica	Biopsia e coltura

Fonte: Schwartzman JD, Toxoplasmosis, in *Principles and Practice of Clinical Parassitology*, Hoboken, Wiley, 2001; con modifiche.

Sierologia Le metodiche esposte in precedenza possiedono un notevole valore diagnostico, ma sono di impiego limitato per la difficoltà sia di coltivare i parassiti in vivo sia di identificare i tachizoiti attraverso i metodi istochimici. La diagnosi sierologica è diventata il metodo di routine; sono disponibili in commercio diversi test sierologici che possono essere utilizzati per identificare gli anticorpi diretti contro *T. gondii*.

La diagnosi di infezione acuta da *T. gondii* può essere stabilita determinando nel paziente la presenza simultanea di IgG e IgM specifiche anti-*Toxoplasma*; la presenza di IgA circolanti agevola la diagnosi di infezione acuta. Il dye test di Sabin-Feldman, il test di immunofluorescenza indiretta (IFA) e il test ELISA sono in grado di misurare in maniera soddisfacente la presenza di anticorpi circolanti IgG diretti contro *Toxoplasma*. Titoli IgG positivi (>1:10) possono essere rilevati sia precocemente che 2-3 settimane dopo l'infezione; questi titoli, di solito, raggiungono un picco alla 6ª-8ª settimana e si riducono lentamente verso un valore basale che rimane elevato per tutta la vita. Al fine di stabilire con più accuratezza il momento dell'infezione, è necessario ottenere un titolo sierico delle IgM contemporaneamente al titolo delle IgG. I metodi al momento disponibili per questa determinazione sono il test IgM-ELISA-doppio-sandwich e il test IgM-ISAGA (IgM-*immunosorbent assay*). Sono entrambi test specifici, sensibili e non forniscono risultati falsi-positivi con il fattore reumatoide e con gli anticorpi antinucleo. Il test IgA-ELISA doppio-sandwich è più sensibile del test ELISA-IgM per la diagnosi di infezione congenita fetale o neonatale.

Recentemente i risultati ottenuti con la PCR hanno evidenziato elevate sensibilità, specificità e utilità clinica nella diagnosi dell'encefalite da *Toxoplasma* in condizioni di scarsità di risorse.

Diagnosi molecolare Le tecniche di diagnosi molecolare consentono di identificare direttamente *T. gondii* nei campioni biologici indipendentemente dallo stato sierologico del paziente. Utili risultano essere tecniche di analisi molecolare specifiche per il gene B1 o la sequenza 529-bp. La PCR real-time è una tecnica promettente che può fornire risultati quantitativi. Gli isolati possono essere genotipizzati e dalle sequenze polimorfe ottenute è possibile identificare lo specifico ceppo di DNA del parassita. La conoscenza della corretta sequenza genomica è importante soprattutto negli studi mirati a identificare una correlazione tra i segni e sintomi della malattia e il genotipo di *T. gondii*.

Adulto o bambino immunocompetente Per i pazienti che presentano solo linfoadenopatia, un titolo IgM positivo è segno di infezione acuta e un'indicazione per l'inizio della terapia qualora sia clinicamente richiesta (vedi oltre, "Terapia"). Il titolo sierico deve essere nuovamente valutato dopo tre settimane; un aumento delle IgG senza l'incremento delle IgM suggerisce la presenza di un'infezione, ma non acuta. Se si verifica un incremento modesto sia del titolo IgG che IgM, è necessaria un'altra valutazione dopo 3-4 settimane.

Ospite immunocompromesso Una diagnosi presuntiva di encefalite da *Toxoplasma* nel paziente con AIDS si basa sulla presentazione clinica, sulla storia di esposizione all'agente evidenziata da positività della sierologia e sulla valutazione radiologica. Al fine di individuare un'infezione latente da *Toxoplasma*, i soggetti HIV-positivi devono essere sottoposti a un test sierologico per anticorpi specifici di classe IgG subito dopo la diagnosi di infezione da HIV. Quando sono utilizzati questi criteri, il valore predittivo si eleva all'80%. In più del 97% dei pazienti con AIDS e toxoplasmosi sono rilevabili anticorpi IgG; anticorpi IgM non sono di solito documentati. La valutazione dell'aumento del titolo delle IgG e l'identificazione delle IgM non sono invece affidabili. L'evidenza sierologica di infezione è presente praticamente in tutti i pazienti prima che si sviluppi un'encefalite da *Toxoplasma*; è pertanto importante determinare lo stato sierologico di tutti i pazienti con infezione da HIV. Il titolo anticorpale nei pazienti affetti da AIDS con encefalite da *Toxoplasma* può variare da valori negativi fino a 1:1024. Meno del 3% dei pazienti non ha anticorpi contro il *Toxoplasma* al momento della diagnosi di encefalite. Anticorpi intratecali anti-*T. gondii* possono essere evidenziati; la determinazione del titolo di tali anticorpi può essere di aiuto per identificare un'infezione primaria.

Pazienti con encefalite da *Toxoplasma* hanno lesioni focali e multifocali dimostrabili tramite tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM). La valutazione neuroradiologica dovrebbe includere una TC cerebrale con doppio mezzo di contrasto. Attraverso questo esame possono essere identificate lesioni singole e frequentemente multiple (inferiori a 2 cm) con intensificazione del contrasto. La RM generalmente dimostra lesioni multiple situate in entrambi gli emisferi con coinvolgimento frequente dei gangli della base e della giunzione cortico-midollare; la RM, rispetto alla TC computerizzata, fornisce una valutazione più sensibile dell'efficacia della terapia (vedi Fig. 207-2). Questi reperti non sono patognomonici di encefalite da *Toxoplasma*, in quanto fino al 40% dei linfomi del SNC è multifocale e il 50% presenta captazione perilesionale del mezzo di contrasto. Sia per la RM che per TC le probabilità di risultati falsamente negativi si aggirano intorno al 10%. L'individuazione di una lesione singola alla RM aumenta il sospetto di linfoma primitivo del SNC (nel quale le lesioni solitarie sono quattro volte più probabili che nell'encefalite da *Toxoplasma*) e rafforza l'indicazione per una biopsia cerebrale. Per una diagnosi presuntiva si ricorre frequentemente a una terapia empirica anti-*Toxoplasma*. Il trattamento di una sospetta encefalite da *Toxoplasma* con pirimetamina-clindamicina determina un miglioramento clinico in più del 50% dei pazienti a partire dalla terza giornata. A partire dalla settima giornata, più del 90% dei pazienti mostra segni di miglioramento. Per contro, se il paziente non risponde o ha un linfoma, i segni e i sintomi peggiorano dalla settima giornata; i pazienti appartenenti a questo sottogruppo richiedono quindi una biopsia cerebrale, con o senza modifica della terapia. La biopsia può oggi essere effettuata con la tecnica della stereotassi TC-guidata, che riduce le potenziali complicanze; la biopsia cerebrale per accertare la presenza di *T. gondii* identifica il parassita nel 50-75% dei casi. L'amplificazione del genoma del parassita nel liquor tramite PCR potrà risultare utile in futuro a fini diagnostici.

La tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) è stata definita come il gold-standard per l'individuazione e la conferma di un'infezione da *Toxoplasma* se vi è il sospetto di lesione del SNC. Si ritiene che in futuro la SPECT sarà sempre più impiegata per questo scopo.

Come in altre situazioni, la risposta radiologica può essere successiva alla risposta clinica. La risoluzione delle lesioni può richiedere da 3 settimane a 6 mesi e alcuni pazienti possono presentare un miglioramento clinico nonostante il peggioramento del quadro radiologico.

Infezione congenita La preoccupazione principale quando una donna in gravidanza mostra segni di infezione recente da *T. gondii* riguarda la possibile infezione del feto. La PCR del liquido amniotico per l'identificazione del gene B1 del parassita ha sostituito l'esame su sangue fetale. La diagnosi sierologica è basata sulla persistenza di anticorpi IgG o su un titolo IgM positivo dopo la prima settimana di vita (un intervallo di tempo che esclude la possibilità di un passaggio transplacentare). La titolazione delle IgG dev'essere ripetuta ogni 2 mesi. Un incremento nel titolo IgM che si protragga oltre la prima settimana di vita è indicativo di infezione acuta. Tuttavia, la percentuale dei neonati infetti che possono essere sieronegativi e non presentare segni rilevabili all'esame di routine giunge fino al 25%. Per questo motivo, per accertare la diagnosi sono importanti la valutazione degli occhi e del cervello con esami oftalmologici, l'esame del liquor e gli studi radiologici.

Toxoplasmosi oculare A causa della natura congenita di questa infezione, il titolo sierico può non essere correlato con la presenza di una lesione attiva della retina. In linea generale, la presenza di un titolo IgG-positivo (su siero non diluito, se necessario) e il riscontro di una lesione tipica confermano la diagnosi. La produzione anticorpale è espressa come coefficiente di Goldmann-Witmer (C) dove C = [IgG anti-*Toxoplasma* (umore acqueo/siero)]/[IgG totali (siero/umore acqueo)]. Un *cutoff* positivo di 3 è generalmente accettato come valore discriminante. La sensibilità di questo indice come strumento diagnostico è tra il 60 e l'85% con una specificità di quasi il 90% nei soggetti di origine europea o nord-americana. Confermare la produzione di anticorpi specifici a livello dell'occhio consente di localizzare l'attività infiammatoria nell'organo stesso. A ogni modo, i due terzi dei pazienti che, in fase iniziale di malattia, non hanno ancora livelli anticorpali rilevabili, raggiunge successivamente titoli significativi. Qualora le lesioni siano atipiche e il titolo anticorpale sia al limite inferiore della positività, la diagnosi può essere soltanto presuntiva. La ricerca di IgG policlonali specifiche contro antigeni parassitari, così come le metodiche di PCR, possono facilitare la diagnosi. Di conseguenza, nel 60-90% dei casi la diagnosi clinica di toxoplasmosi oculare può essere confermata da test di laboratorio a seconda del momento in cui è stato fatto il prelievo dalla camera anteriore e a seconda del pannello anticorpale usato per l'analisi. Nei rimanenti casi, in cui permane la possibilità che i dati di laboratorio risultino falsamente negativi o che si formuli una diagnosi clinica sbagliata, non è possibile ottenere ulteriori chiarimenti diagnostici.

T TOXOPLASMOSI

INFEZIONE CONGENITA I neonati con infezione congenita vanno trattati con pirimetamina per via orale (0,5-1 mg/kg/die) e sulfadiazina (100 mg/kg/die) per 1 anno. Sembra inoltre che anche la terapia con spiramicina (100 mg/kg/die) più prednisone (1 mg/kg/die) sia efficace nelle infezioni congenite.

INFEZIONE NEL PAZIENTE IMMUNOCOMPETENTE Gli adulti immunocompetenti e i bambini non necessitano di una terapia specifica in presenza di linfoadenopatia, a meno che non abbiano sintomi persistenti e gravi. I pazienti con toxoplasmosi oculare devono essere trattati per un mese con pirimetamina più sulfadiazina o clindamicina. Una terapia antibiotica prenatale può ridurre il numero di neonati con toxoplasmosi grave alla nascita.

INFEZIONE NEL PAZIENTE IMMUNOCOMPROMESSO Profilassi primaria La toxoplasmosi acuta deve essere trattata nei pazienti con AIDS; nel paziente immunocompromesso, infatti, se non trattata l'infezione è rapidamente letale. L'incidenza di encefalite da *Toxoplasma* si è ridotta e la sopravvivenza dei pazienti è aumentata a seguito dell'introduzione della terapia antiretrovirale. Prima dell'introduzione della terapia antiretrovirale il tempo medio di sopravvivenza era > 1 anno per i pazienti in grado di tollerare il trattamento per l'encefalite da *Txoplasma*. Malgrado la loro tossicità, i farmaci per l'encefalite da *Toxoplasma* erano indispensabili per la sopravvivenza prima della disponibilità della terapia antiretrovirale.

In Africa la diagnosi di AIDS viene formulata spesso soltanto dopo la comparsa di infezioni opportunistiche, quali l'encefalite da *Toxoplasma*. Quindi, la gestione ottimale di tali infezioni opportunistiche è importante perché si possano realizzare i benefici della terapia antiretrovirale. I pazienti affetti da AIDS con sieropositività per *T. gondii* e conta dei linfociti T CD4+

<100/μl, devono assumere la profilassi per l'encefalite da *Toxoplasma*. Una recente analisi Cochrane di studi clinici sul trattamento dell'encefalite da *Toxoplasma* non è riuscita a dimostrare la superiorità di nessuno dei regimi terapeutici impiegati. Dei farmaci al momento disponibili soltanto il trimetoprim-sulfametoxazolo (TMP-SMX) sembra essere un'alternativa efficace per il trattamento dell'encefalite da *Toxoplasma* nei Paesi a risorse limitate, dove la combinazione di scelta pirimetamina e sulfadiazina non è al momento disponibile. La dose quotidiana di TMP-SMX (160/180 mg/die) raccomandata per la profilassi della polmonite da *P. carinii* (PcP) è efficace anche nel trattamento dell'encefalite da *Toxoplasma*. Nei pazienti che non tollerano il TMP-SMX, l'alternativa raccomandata è l'associazione di dapsone e pirimetamina, che è efficace anche nella prevenzione della polmonite da *P. carinii*. Anche l'atovaquone, con o senza pirimetamina, può essere preso in considerazione. La profilassi con un solo farmaco (dapsone, pirimetamina, azitromicina, claritromicina) e la pentamidina somministrata per aereosol sono invece probabilmente insufficienti. I pazienti con AIDS risultati sieronegativi per *Toxoplasma* e non sottoposti a profilassi per la polmonite da *P. carinii* dovrebbero essere risottoposti a test sierologici per le IgG di *T. gondii* quando la conta dei linfociti T CD4+ scende sotto il limite di 100/μl. Se si dimostrasse sieroconversione, il paziente va sottoposto alla profilassi sopra descritta.

Sospensione della profilassi primaria Alcuni studi recenti indicano di interrompere la profilassi per l'encefalite da *Toxoplasma* in quei pazienti che rispondono alla terapia antiretrovirale e i cui linfociti T CD4 + sono stabilmente e per almeno tre mesi >200/μl. Sebbene sia ormai confermato che i pazienti con linfociti T CD4+ <100/μl siano ad alto rischio di encefalite da *Toxoplasma*, questo non è altrettanto chiarito per quei pazienti la cui conta linfocitaria è compresa tra le 100 e 200/μl. Per tale motivo la profilassi dovrebbe essere interrotta solo quando la conta sia risalita oltre valori di 200/μl. Oltre tale limite, la prosecuzione delle profilassi influisce solo limitatamente sulla prevenzione dell'encefalite. Interrompere il trattamento consente una riduzione del carico orale di compresse, della tossicità potenziale dei farmaci, delle interazioni con altri medicamenti o della selezione di resistenze farmacologiche verso il patogeno, e non ultimo dei costi. La profilassi va ripristinata se la conta linfocitaria scende ancora sotto 100-200/μl.

I pazienti che hanno completato il trattamento iniziale per l'encefalite da *Toxoplasma* devono comunque continuare ad assumere la terapia di mantenimento a meno che, come conseguenza della immunoricostituzione favorita dalla terapia antiretrovirale, la conta linfocitaria non superi il valore di 200/μl. Per tale indicazione è efficace la combinazione di pirimetamina più sulfadiazina e leucovorina. Un'alternativa a questo regime è la clindamicina. Tuttavia, purtroppo solo lo schema con pirimetamina e sulfadiazina è efficace anche contro la polmonite da *P. carinii*.

Sospensione della profilassi secondaria (terapia di mantenimento cronica) I pazienti che ricevono una profilassi secondaria per l'encefalite da *Toxoplasma* sono a basso rischio di incorrere nuovamente in tale patologia nel caso abbiano completato la terapia iniziale, si mantengano asintomatici e abbiano una conta di linfociti T CD4+ superiore a 200/μl per almeno 6 mesi dopo la terapia antiretrovirale. Tali raccomandazioni scaturiscono da un recente studio condotto su un'ampia coorte (381 pazienti) e sono in linea con dati di maggiore consistenza relativi alla sicurezza della sospensione della profilassi per altri patogeni opportunisti negli stadi avanzati dell'infezione da HIV. Appare pertanto ragionevole interrompere la terapia di mantenimento in questi pazienti, ma è raccomandata una RM cerebrale di controllo. La profilassi secondaria dovrebbe essere nuovamente instaurata qualora i linfociti T CD4+ tornassero a scendere sotto 200/μl.

PREVENZIONE

Tutti i soggetti con infezione da HIV, compresi quelli che non presentano anticorpi IgG contro *Toxoplasm*, devono essere opportunamente istruiti sulle fonti di infezione di *Toxoplasma*. L'infezione primaria da *Toxoplasma* può essere ridotta evitando di mangiare carne cruda e di venire in contatto con materiale contaminato da cisti (per es., la lettiera del gatto). In particolare, la carne di ovino, bovino e suino dovrebbe essere cucinata in modo tale che venga raggiunta una temperatura interna di 74-77 °C, cioè fino a quando anche la parte interna perda la colorazione rosata. Le mani dovrebbero essere lavate a fondo dopo lavori di giardinaggio. Nel caso si possieda un gatto, la lettiera dev'essere pulita e lavata quotidianamente, preferibilmente da parte di una persona che non sia né infetta da HIV né gravida. Dopo tale manovra è comunque d'obbligo lavare accuratamente le mani. È sconsigliato accogliere gatti randagi. I gatti domestici dovrebbero essere tenuti in casa e nutriti con cibo in scatola o comunque ben cotto. Non risulta invece utile allontanare i gatti dalla casa o farli sottoporre a test per la toxoplasmosi. In caso di emotrasfusione in soggetti immunocompromessi sieronegativi per *Toxoplasma*, il sangue da trasfondere deve essere esaminato per ricercare gli anticorpi anti-*Toxoplasma*. Sebbene questo controllo sierologico non venga effettuato nella pratica comune, le donne sieronegative, se esposte a condizioni ambientali di rischio per l'infezione da *T. gondii*, devono essere controllate diverse volte durante la gravidanza, al fine di cogliere in tempo utile i segni di infezione. I soggetti HIV-positivi devono attenersi strettamente a queste misure preventive.

BIBLIOGRAFIA

DEDICOAT M: Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). Cochrane Database Syst Rev 3:CD005420, 2006

GARWEG JG: Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis. Parasite Immunol 27:61, 2005

LEHMANN T et al: Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. Proc Natl Acad Sci USA 103:11423, 2006

MASUR H et al: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Ann Intern Med 137:435, 2002

MCLEOD R et al: Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: The National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis 42:1383, 2006

MIRO JM et al: Discontinuation of primary and secondary *Toxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: Results of an open, randomized, multicenter clinical trial. Clin Infect Dis 43:79, 2006

MOCROFT A et al: Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: An observational study. Lancet 362:22, 2003

SCHMIDT DR et al: The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: Results from the initial four years, 1999–2002. Arch Dis Child 91:661, 2006

SWITAJ K et al: Recent trends in molecular diagnostics for *Toxoplasma gondii* infections. Clin Microbiol Infect 11:170, 2005

208 Infezioni intestinali da protozoi e tricomoniasi

Peter F. Weller

INFEZIONI DA PROTOZOI

GIARDIASI

Giardia lamblia (anche noto come *G. intestinalis*) è un parassita protozoario cosmopolita che risiede nell'intestino tenue dell'uomo e di altri mammiferi.

La giardiasi è una delle più comuni parassitosi diffuse in tutto il mondo, sia nei Paesi industrializzati che in quelli in via di sviluppo, ed è causa di malattia intestinale, sia endemica che epidemica, nonché di diarrea.

Ciclo vitale ed epidemiologia (Fig. 208-1) L'infezione è secondaria all'ingestione di cisti che si aprono nell'intestino tenue, rilasciando trofozoiti flagellati (Fig. 208-2) che si moltiplicano per scissione binaria, a volte raggiungendo un numero molto elevato. *Giardia* è un patogeno dell'intestino tenue prossimale e non dà luogo a disseminazione ematogena; i suoi trofozoiti sono presenti nel lume intestinale o adesi all'epitelio della mucosa attraverso un disco ventrale a ventosa. Qualora il trofozoite incontri condizioni sfavorevoli o alterate, come una modificazione del pH, dell'osmolarità e della concentrazione di sali biliari, forma una tipica cisti che rappresenta lo stadio parassitario identificato di solito nelle feci. Nelle feci acquose o semiformate possono essere presenti trofozoiti a volte in numero superiore alle cisti, ma sono queste ultime a sopravvivere nell'ambiente e a trasmettere la malattia. Le cisti non tollerano il riscaldamento, l'essiccamento o un'esposizione protratta alle feci, mentre nell'acqua fredda rimangono vitali per mesi. Il numero delle cisti escrete è estremamente variabile e può avvicinarsi a 10^7 per grammo di feci.

È sufficiente l'ingestione di un piccolo numero di cisti, per esempio 10, per provocare l'infezione. Dal momento che le cisti sono infettanti una volta escrete o subito dopo, la trasmissione interpersonale si verifica in situazioni di scarsa igiene ambientale. La giardiasi, sintomatica o asintomatica, è particolarmente diffusa nei centri diurni di assistenza; la diffusione interpersonale si verifica in altre condizioni di istituzionalizzazione e tra gli omosessuali. Qualora il cibo sia contaminato da cisti di *Giardia* dopo la cottura o la preparazione, si può avere una trasmissione tramite alimenti. La trasmissione attraverso l'acqua contaminata è responsabile di infezioni episo-

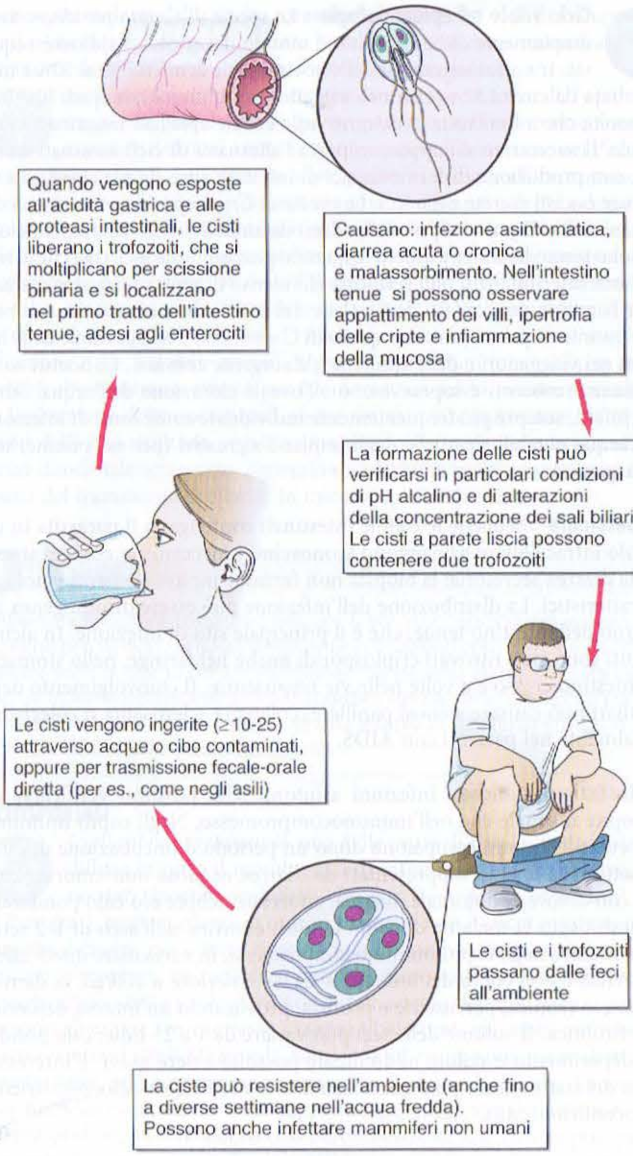


FIGURA 208-1 Ciclo vitale di *Giardia*. (Da: Guerrant RL et al., *Essential of Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2ª ed. 2006, pag. 987; riproduzione autorizzata da Elsevier Science.)

diche, come nei viaggiatori e nei campeggiatori, così come di epidemie massive nel contesto metropolitano. Le acque di superficie, dai torrenti di montagna ai serbatoi municipali di grossa capienza, sono a rischio di contaminazione cistica e una contaminazione di questo tipo si può anche avere in sistemi idrici più obsoleti, attraverso condotte fognarie a non perfetta tenuta. L'efficacia dell'acqua quale veicolo di trasmissione è aumentata dal basso inoculo richiesto per l'infezione da *Giardia*, dalla sopravvivenza protratta delle cisti in acqua fredda e dalla resistenza delle cisti ai metodi abituali di clorazione, adeguati invece per il controllo dell'inquinamento batterico. Le cisti vitali possono essere eradicate dall'acqua attraverso bollitura o filtrazione. Negli Stati Uniti la *Giardia* (come il *Cryptosporidium*; vedi oltre) è un agente comune causa di epidemie di gastroenterite a partenza dall'acqua; è frequente anche nei Paesi in via di sviluppo e i viaggiatori possono acquisire l'infezione.

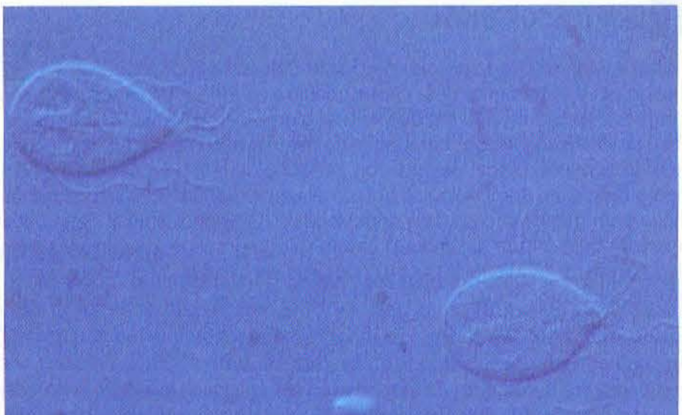


FIGURA 208-2 Trofozoita flagellato e binucleato di *Giardia*.

Non è chiara l'importanza dei serbatoi animali come fonte di infezione dell'uomo. Parassiti morfologicamente simili alla *Giardia* umana sono stati trovati in un gran numero di mammiferi, quali cani, gatti e ruminanti.

La giardiasi, come la criptosporidiosi, provoca una notevole spesa economica per i particolari sistemi di purificazione dell'acqua necessari per la prevenzione delle epidemie idriche, per il trattamento delle epidemie che interessano comunità estese e per la diagnosi e il trattamento delle infezioni endemiche.

Fisiopatologia I motivi per i quali alcuni, ma non tutti, i pazienti infetti sviluppano manifestazioni cliniche, così come i meccanismi attraverso cui questo parassita provoca alterazioni funzionali dell'intestino tenue, sono pressoché sconosciuti. Anche se i trofozoiti aderiscono all'epitelio, essi non causano alterazioni invasive o localmente distruttive. La comparsa di intolleranza al lattosio e il significativo malassorbimento che si sviluppa in una minoranza degli adulti o dei bambini infetti sono espressione della perdita delle attività enzimatiche localizzate sull'orletto a spazzola. Nella maggior parte dei casi la morfologia dell'intestino rimane invariata, mentre in una minoranza di soggetti, di solito costituita da pazienti sintomatici cronicamente infettati, le alterazioni istopatologiche (inclusi i villi appiattiti) e le manifestazioni cliniche ricordano quelle della sprue tropicale o/e dell'enteropatia da intolleranza al glutine. La patogenesi della diarrea dovuta a *Giardia* non è conosciuta.

La storia naturale dell'infezione da *Giardia* presenta un'ampia variabilità. L'infezione può essere abortiva, transitoria, ricorrente o cronica e sia il parassita sia i meccanismi di difesa dell'ospite sono importanti nel determinare l'iter dell'infezione e della malattia. L'infezione umana stimola risposte cellulari e umorali, ma il loro ruolo preciso nel controllo dell'infezione e/o della malattia rimane sconosciuto. Dal momento che i pazienti con ipogammaglobulinemia di solito presentano un'infezione protratta e grave che risponde scarsamente alla chemioterapia, le risposte umorali sembrano rivestire un ruolo importante nel conferire protezione. Inoltre, la maggiore suscettibilità dei giovani rispetto agli adulti e delle persone esposte di recente rispetto alle popolazioni esposte cronicamente suggerisce lo sviluppo di un'immunità protettiva. I ceppi di *Giardia* finora isolati possono variare, per quanto riguarda il genotipo, biochimicamente e biologicamente. Le notevoli differenze biochimiche tra gli isolati possono spiegare il diverso decorso dell'infezione.

Manifestazioni cliniche Le manifestazioni della giardiasi sono variabili, dalla condizione di portatore asintomatico, alla diarrea fulminante e al malassorbimento. La maggior parte delle persone infette, identificate attraverso indagini trasversali, è asintomatica, ma nelle epidemie la quota di casi sintomatici può essere maggiore. I sintomi possono svilupparsi in maniera acuta o graduale. Nei pazienti con giardiasi acuta i sintomi si sviluppano dopo un'incubazione di almeno 5-6 giorni, ma abitualmente di 1-3 settimane. I sintomi precoci più frequenti sono rappresentati da diarrea, dolore addominale, gonfiore, eruttazione, flatulenza, nausea e vomito. Sebbene la diarrea sia comune, possono predominare le manifestazioni di interessamento del tratto gastrointestinale superiore quali nausea, vomito, gonfiore e dolore addominale. La durata della giardiasi acuta è di solito superiore a una settimana, sebbene spesso la diarrea possa attenuarsi in un periodo di tempo più breve. I pazienti con giardiasi cronica possono presentarsi con o senza un pregresso episodio acuto di giardiasi sintomatica; non necessariamente la diarrea è il sintomo dominante, mentre possono verificarsi notevole flatulenza, emissione di feci semiformate, eruttazioni sulfuree e, in alcuni casi, calo ponderale. I sintomi possono essere continui o episodici e persistere per anni; spesso i pazienti con sintomi lievi e protratti riconoscono i loro disturbi solo in via retrospettiva. La presenza di febbre e sangue o muco nelle feci, così come di altri segni e sintomi di colite, non è frequente e dovrebbe suggerire una patologia diversa o concomitante. Più comunemente, i sintomi tendono a essere intermittenti, ricorrenti, fastidiosi, cronici e gradualmente debilitanti se confrontati con le manifestazioni acute proprie di molte infezioni intestinali batteriche. In ragione del decorso meno grave e della propensione alla cronicità, i pazienti possono richiedere una valutazione medica solo nella fase tardiva della malattia; tuttavia la malattia può essere anche grave, con malassorbimento, calo ponderale, ri-

TABELLA 208-1 DIAGNOSI DI INFEZIONE PROTOZOARIA INTESTINALE

Parassita	Feci O+P[a]	Colorazione acido-resistente fecale	Saggi immunologici per gli antigeni fecali	Altri
Giardia	+		+	
Cryptosporidium	-	+	+	
Isospora	-	+		
Cyclospora	-	+		
Microsporidio	-			Speciali colorazioni delle feci, biopsie tissutali

[a] O+P, uova e parassiti.

tardo nella crescita, disidratazione e, di rado, decesso. Sono state segnalate diverse manifestazioni extraintestinali come l'orticaria, l'uveite anteriore e l'artrite, ma non è chiaro se queste siano causate dalla giardiasi o da processi concomitanti.

La giardiasi può diventare una patologia severa nei soggetti con ipogammaglobulinemia e può complicare altre malattie intestinali preesistenti, come la fibrosi cistica. Nei pazienti con AIDS, *Giardia* può causare malattie enteriche non responsive alla terapia.

Diagnosi (Tab. 208-1) La diagnosi viene accertata identificando l'agente parassitario o le cisti nelle feci, o i trofozoiti nelle feci o nell'intestino tenue. Le cisti sono ovali, misurano 8-12 μm × 7-10 μm e sono tipicamente tetranucleate. I trofozoiti sono facilmente riconosciuti quali parassiti piriformi, a convessità dorsale e appiattiti, con 2 nuclei e 4 paia di flagelli (Fig. 208-2). A volte è difficile accertare la diagnosi. Dovrebbero essere impiegati l'esame diretto di feci fresche o conservate adeguatamente e metodi di concentrazione. Dal momento che l'escrezione cistica è variabile e a volte può essere non rilevabile, possono essere necessari per l'isolamento del parassita esami ripetuti delle feci, la raccolta del succo duodenale e la biopsia del tenue. I test per la ricerca dell'antigene parassitario nelle feci sono sensibili e specifici al pari di un corretto esame microscopico e sono di più facile esecuzione; tutti questi metodi possono, seppur raramente, dare risultati falsamente negativi.

T GIARDIASI

Il tasso di eradicazione con il metronidazolo (250 mg tre volte al giorno per 5 giorni) è solitamente superiore al 90%. Si ritiene che il tinidazolo (2 g per via orale in singola somministrazione) sia più efficace del metronidazolo. Un farmaco alternativo per il trattamento della giardiasi è il nitazoxanide (500 mg due volte al giorno per 3 giorni). La paramomicina, un aminoglicoside orale non assorbito, può essere somministrato alle donne gravide sintomatiche, sebbene siano limitate le informazioni circa la sua efficacia nell'eradicazione dell'infezione.

Quasi tutti i pazienti rispondono alla terapia, sebbene alcuni con giardiasi cronica presentino una risoluzione tardiva dei sintomi anche dopo l'eradicazione di *Giardia*. Per molti di questi pazienti, la persistenza dei sintomi residui probabilmente riflette il ritardo nella rigenerazione degli enzimi-spazzini intestinali. L'infezione persistente dovrebbe essere documentata dall'esame delle feci prima di ripetere il trattamento. Quelli che presentano persistente positività delle feci nonostante ripetuti trattamenti dovrebbero essere valutati per la possibilità di reinfezione dall'ambiente o da membri della famiglia, così come per la presenza di un'ipogammaglobulinemia. Nei casi refrattari a cicli multipli di terapia, si è dimostrata efficace una terapia prolungata con metronidazolo (750 mg tre volte al giorno per 21 giorni).

Prevenzione Sebbene *Giardia* sia estremamente infettante, la malattia può essere prevenuta assumendo cibo e acqua non contaminati, prestando attenzione all'igiene personale e trattando i bambini affetti. La bollitura o la filtrazione di acqua potenzialmente contaminata prevengono l'infezione.

CRIPTOSPORIDIOSI

Il parassita coccidioide *Cryptosporidium* causa diarrea a risoluzione spontanea negli ospiti umani immunocompetenti, che può essere grave nei soggetti con AIDS o con altre forme di deficit immunitario. Le due specie di *Cryptosporidium* che causano infezioni nell'uomo sono *C. hominis* e *C. parvum*.

Ciclo vitale ed epidemiologia Le specie di *Cryptosporidium* sono ampiamente diffuse in tutto il mondo. La criptosporidiosi è acquisita tramite l'ingestione delle oocisti (la dose infettante al 50% è rappresentata da circa 132 oocisti nel soggetto non immune), le quali liberano sporozoiti, che a loro volta penetrano nelle cellule epiteliali intestinali infettandole. Il successivo sviluppo comporta l'alternarsi di cicli asessuati e sessuati, con produzione di forme capaci di infettare altre cellule epiteliali e di generare oocisti escrete nelle feci. Le specie di *Cryptosporidium* infettano diversi animali e *C. parvum* può diffondersi da animali infetti all'uomo. Le oocisti sono immediatamente infettive quando passano nelle feci, così che la trasmissione interumana si può verificare all'interno di centri di assistenza diurni per bambini, nei contatti domestici e nel personale sanitario. La trasmissione tramite acqua (soprattutto quella di *C. hominis*) è responsabile delle infezioni nei viaggiatori e delle epidemie da sorgente comune. Le oocisti sono abbastanza resistenti e sopravvivono all'usuale clorazione dell'acqua. Sono state, infatti, sempre più frequentemente individuate come fonti di infezione sia le acque potabili sia quelle degli impianti ricreativi (per es., piscine, scivoli acquatici).

Fisiopatologia Sebbene le cellule intestinali contengano il parassita in un vacuolo intracellulare, rimangono sconosciuti i meccanismi con cui si scatena la diarrea secretoria; la biopsia non fornisce inoltre elementi patologici caratteristici. La distribuzione dell'infezione può essere disomogenea all'interno dell'intestino tenue, che è il principale sito di infezione. In alcuni pazienti sono stati ritrovati criptosporidi anche nel faringe, nello stomaco, nell'intestino crasso e a volte nelle vie respiratorie. Il coinvolgimento delle vie biliari può causare stenosi papillare, colangite sclerosante o colecistite, specialmente nei pazienti con AIDS.

Manifestazioni cliniche Infezioni asintomatiche possono verificarsi sia nell'ospite normale che nell'immunocompromesso. Negli ospiti immunocompetenti i sintomi compaiono dopo un periodo di incubazione di circa una settimana e sono rappresentati da diarrea acquosa non emorragica a volte con dolore addominale, nausea, anoressia, febbre e/o calo ponderale. In questi ospiti la malattia di solito tende a esaurirsi nell'arco di 1-2 settimane, mentre negli ospiti immunocompromessi, in particolare quelli affetti da AIDS e con conta dei linfociti T CD4+ inferiore a 100/μl, la diarrea può essere cronica, persistente e profusa, provocando un'intensa deplezione elettrolitica. Il volume delle feci può variare da 1 a 25 l/die; calo ponderale, deperimento e dolore addominale possono essere gravi. L'interessamento del tratto biliare può manifestarsi con un dolore medioepigastrico o all'ipocondrio destro.

Diagnosi (Tab. 208-1) Il procedimento diagnostico, di solito, inizia con la ricerca nelle feci delle piccole oocisti, che misurano 4-5 μm di diametro e sono più piccole rispetto agli stadi fecali di molti altri parassiti. Dal momento che l'esame convenzionale delle feci per la ricerca di uova e parassiti non permette l'identificazione di *Cyprosporidium*, devono essere richiesti esami specifici. L'identificazione viene favorita dall'esame di feci ottenute in giorni diversi e dall'impiego di varie tecniche di colorazione, per esempio la colorazione alcol-acido modificata o l'immunofluorescenza diretta. I criptosporidi possono anche essere identificati, attraverso la microscopia ottica ed elettronica, sulla superficie apicale dell'epitelio intestinale, di prelievi bioptici dell'intestino tenue o, meno frequentemente, dell'intestino crasso.

T CRIPTOSPORIDIOSI

Il nitazoxanide è stato approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration per il trattamento della criptosporidiosi ed è disponibile sotto forma di compresse per adulti (500 mg due volte al giorno per 3 giorni) e come sospensione per bambini. A oggi, comunque, questo farmaco non si è mostrato efficace nel trattamento dei pazienti con infezione da HIV, nei quali un miglioramento dello stato immunologico dovuto alla terapia antiretrovirale può portare anche a un miglioramento della criptosoridiosi. Ciò nonostante, il trattamento deve includere misure di supporto basate sull'integrazione idrosalina e sull'impiego di agenti antidiarroici. L'ostruzione delle vie biliari può richiedere la papillotomia o il posizionamento di un tubo di drenaggio a T. La prevenzione si basa sulla riduzione dell'esposizione alle oocisti fecali infettanti, umane o animali. L'utilizzo di filtri per l'acqua con maglie inferiori al micron può ridurre al minimo il rischio di infezione con l'ingestione di acqua.

ISOSPORIASI

Il parassita coccidico *Isospora belli* può essere causa di malattia intestinale nell'uomo. L'infezione viene acquisita tramite l'ingestione di oocisti, con in-

vasione secondaria dell'epitelio intestinale e successivi cicli di sviluppo sessuati o asessuati. Le oocisti escrete con le feci non sono immediatamente infettanti, dovendo subire un processo di maturazione.

Sebbene *I. belli* possa infettare diverse specie animali, l'epidemiologia e la prevalenza di questo parassita nell'uomo non sono ancora ben definite, anche se sembra essere più comune nei Paesi tropicali e subtropicali. Le infezioni acute possono iniziare all'improvviso con febbre, dolore addominale e diarrea acquosa non sanguinolenta e durare per settimane o mesi. Nei pazienti con AIDS, o con altre immunodeficienze, le infezioni spesso non sono a risoluzione spontanea e possono mimare la criptosporidiosi, per la presenza di una diarrea acquosa profusa e cronica. L'eosinofilia, assente in corso di infezioni da altri protozoi enterici, può essere presente. La diagnosi (Tab. 208-1) viene di solito formulata tramite l'identificazione nelle feci delle oocisti di grosse dimensioni (circa 25 μm di diametro), che mostrano affinità per la colorazione acido-resistente modificata; l'escrezione delle oocisti può essere scarsa e intermittente e, se ripetuti esami delle feci risultano negativi, possono essere necessarie la raccolta del succo duodenale attraverso aspirazione o la biopsia del tenue (spesso con esame del frammento prelevato in microscopia elettronica).

T ISOSPORIASI

Il trimetoprim-sulfametoxazolo è efficace (TMP-SMX 160/800 mg quattro volte al giorno per 10 giorni, e successivamente, nei pazienti con infezione da HIV, ancora tre volte al giorno per tre settimane). Nei pazienti allergici ai sulfamidici si può utilizzare la pirimetamina (50-75 mg/die). Nei pazienti con AIDS si possono verificare recidive che necessitano di una terapia di mantenimento con TMP-SMX (160/800 mg tre volte a settimana).

CICLOSPORIASI

Cyclospora cayetanensis, una delle cause di patologie diarroiche, è diffusa in tutto il mondo: casi di infezione da *C. cayetanensis* sono stati riportati negli Stati Uniti, in Asia, Africa, America Latina ed Europa. L'epidemiologia di questo parassita non è ancora stata completamente definita, ma è stata riconosciuta la trasmissione attraverso la via idrica e alimentare, da basilico e lamponi importati. La serie completa di disturbi attribuibili a *Cyclospora* non è stata ancora definita. Alcuni pazienti possono albergare l'infezione in assenza di sintomi, ma molti manifestano diarrea, sintomi similinfluenzali, flatulenza ed eruttazione. La malattia può autolimitarsi, può comparire e sparire o, in molti casi, causare diarrea persistente, anoressia, disturbi dell'apparato gastrointestinale superiore, con astenia prolungata e in alcuni casi perdita di peso. *Cyclospora* può provocare enteriti nei pazienti affetti da HIV.

Il parassita è riscontrabile nelle cellule epiteliali di campioni bioptici prelevati dall'intestino tenue e induce una diarrea secretoria con un meccanismo d'azione sconosciuto. L'assenza di sangue e di leucociti nelle feci indica che la malattia causata da *Cyclospora* non è dovuta alla distruzione della mucosa dell'intestino tenue. La diagnosi (Tab. 208-1) può essere posta con il riscontro di oocisti sferiche di 8-10 μm nelle feci, sebbene l'esame routinario microscopico delle feci risulti spesso insufficiente. È necessario richiedere un esame specifico delle feci per l'individuazione delle oocisti che sono acido-resistenti con intensità variabile e fluorescenti al microscopio a raggi ultravioletti. La ciclosporiasi dovrebbe essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale di una diarrea prolungata, con o senza una storia di viaggi all'estero da parte del paziente.

T CICLOSPORIASI

La ciclosporiasi viene trattata con il trimetoprim-sulfametoxazolo (160/800 mg due volte al giorno per 7 giorni). Dopo questo trattamento nei pazienti infettati da HIV si possono presentare recidive che richiedono una più lunga terapia soppressiva di mantenimento.

MICROSPORIDIOSI

I microsporidi sono protozoi sporigeni, parassiti intracellulari obbligati, in grado di infettare diversi animali. Essi sono causa di malattie nell'uomo, specialmente come patogeni opportunisti nei casi di AIDS. I microsporidi sono membri di un phylum distinto, Microspora, che comprende dozzine di generi e centinaia di specie. I vari microsporidi vengono differenziati per il loro ciclo vitale di sviluppo e per le caratteristiche ultrastrutturali e la tassonomia molecolare basata sull'RNA ribosomiale. Il complesso ciclo vitale di questi microrganismi termina con la produzione delle spore infettanti (Fig. 208-3). Attualmente si riconoscono otto generi di microsporidi patogeni per l'uomo: *Encephalitozoon*, *Pleistophora*, *Nosema*, *Vittaforma*, *Trachipleistophora Brachiola*, *Microsporidium* ed *Enterocytozoon*. Sebbene alcuni microsporidi siano probabilmente una delle cause più frequenti di infezioni a risoluzione spontanea o asintomatiche, nei pazienti immunocompetenti, non è ancora chiaro come venga contratta l'infezione.

La microsporidiosi è più frequente tra i malati di AIDS, meno frequente tra i soggetti con altri tipi di immunodeficienze e rara tra ospiti immunocompetenti. Nei malati di AIDS, le infezioni intestinali da *Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitozoon* (precedentemente *Septata*) *intestinalis* sono riconosciute con sempre maggiore frequenza come causa di diarrea cronica e cachessia; queste infezioni sono state riscontrate nel 10-40% dei pazienti con diarrea cronica. Entrambi i microrganismi sono stati ritrovati nelle vie biliari di pazienti con colecistite. *E. intestinalis* può anche causare un'infezione disseminata e provocare febbre, diarrea, sinusite, colangite e bronchiolite. Nei pazienti con AIDS, *Encephalitozoon hellem* può provocare cheratocongiuntivite, sinusite, disturbi delle vie respiratorie e infezioni diffuse. È stata documentata una miosite dovuta alla specie *Pleistophora*, mentre le specie *Nosema*, *Vittaforma* e *Microsporidium* hanno causato, in pazienti immunocompetenti, una cheratite stromale post-traumatica.

I microsporidi sono piccoli microrganismi Gram-positivi con spore mature che misurano 0,5-2 μm × 1-4 μm. La diagnosi delle infezioni da microsporidi spesso richiede l'impiego del microscopio elettronico, anche se le spore intracellulari possono essere visualizzate con la microscopia ottica tramite colorazioni come l'ematossilina eosina, il Giemsa o il Gram. Per la diagnosi della microsporidiosi intestinale, le colorazioni basate sul cromotropo 2R e sulla colorazione Uvitex 2B o calcofluoro fluorescente permettono l'identificazione delle spore in strisci di feci o su aspirati duodenali. La terapia definitiva per le infezioni da microsporidi non è ancora stata definita. Per le cheracongiuntiviti superficiali dovute a *E. hellem*, la terapia topica con sospensione di fumagillina sembra essere promettente (vedi Cap. 201). Per le infezioni enteriche da *E. bieneusi* ed *E. intestinalis* in pazienti affetti da HIV, può essere efficace una terapia con albendazolo (vedi Cap. 201).

ALTRI PROTOZOI INTESTINALI

Balantidiasi *Balantidium coli* è un parassita protozoario ciliato di grosse dimensioni che, come l'amebiasi, può provocare uno spettro di affezioni a carico dell'intestino crasso.

Il parassita ha una distribuzione ubiquitaria. Dal momento che il parassita infetta i maiali, i casi umani sono più comuni nelle regioni con allevamenti suini. La trasmissione delle cisti infettanti si può avere per contatto diretto interpersonale o essere veicolata dall'acqua, ma molti casi sono secondari all'ingestione di cisti eliminate dalle feci dei maiali, come può avvenire nei macelli, in seguito all'uso di feci suine come concimi, o qualora le feci dei maiali contaminino le reti idriche.

Le cisti ingerite liberano i trofozoiti, i quali risiedono e si moltiplicano nell'intestino crasso. La maggior parte dei pazienti rimane asintomatica, ma alcuni manifestano una diarrea persistente intermittente e una minoranza va incontro a una dissenteria fulminante. Nei pazienti sintomatici le alterazioni istopatologiche sia macro- che microscopiche dell'intestino crasso sono sovrapponibili a quelle dell'amebiasi, con differenti gradi di invasione della mucosa, necrosi focale e ulcerazione. La balantidiasi, a differenza dell'amebiasi, non dà metastasi ematogene in altri organi. La diagnosi si basa di solito sull'identificazione dei trofozoiti nelle feci o in campioni bioptici provenienti dal colon. La tetraciclina (500 mg quattro volte al giorno per 10 giorni) rappresenta una terapia efficace.

Infezione da *Blastocystis hominis* *B. hominis*, è ritenuto da alcuni un protozoo in grado di provocare malattia intestinale, sebbene la sua patogenicità rimanga incerta. Mentre alcuni soggetti con *B. hominis* nelle feci sono asintomatici, altri presentano diarrea con sintomi intestinali. In alcuni dei pazienti sintomatici, ma non in tutti, una valutazione accurata consente solitamente di identificare altre cause batteriche, virali o protozoarie di diarrea. Dal momento che la patogenicità di *B. hominis* è incerta e che la terapia dell'infezione da *Blastocystis* non è né specifica né costantemente efficace, i pazienti con sintomi intestinali rilevanti dovrebbero essere attentamente valutati per identificare altre cause infettive di diarrea. Nel caso in cui la diarrea dovuta a *Blastocystis* sia particolarmente grave, possono essere usati il metronidazolo (750 mg tre volte al giorno per 10 giorni) o TMP-SMX (160/800 mg due volte al giorno per 7 giorni).

Infezione da *Dientamoeba fragilis* *Dientamoeba fragilis* costituisce un'eccezione nel contesto dei protozoi intestinali, in quanto presenta lo stadio trofozoitico, ma non quello cistico. I meccanismi per cui i trofozoiti so-

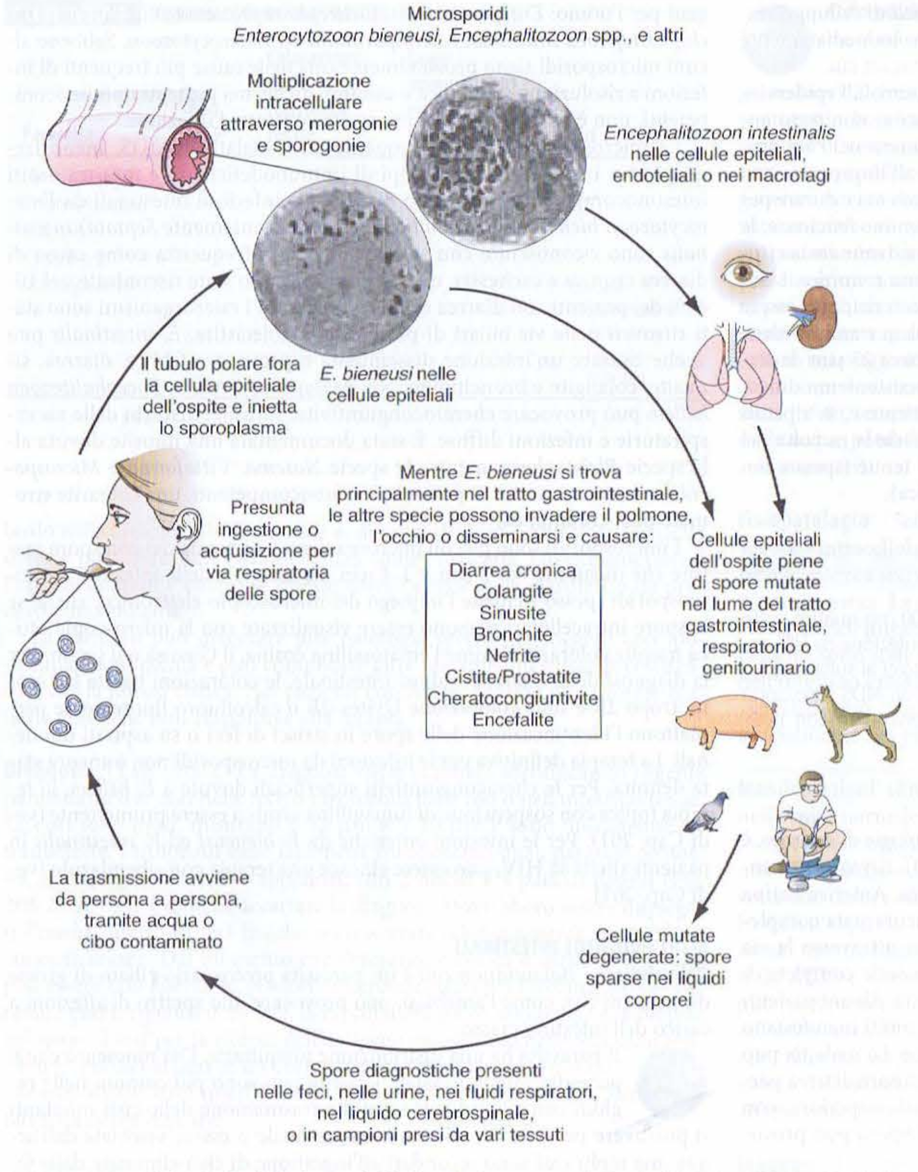


FIGURA 208-3 **Ciclo vitale dei microspiridi.** (*Da:* RL Guerrant et al., *Tropical Infectious Disease: Principles ad Practice*, 2ª ed., 2006, p. 1128; riproduzione autorizzata da Elsevier Science.)

pravvivono per trasmettere l'infezione sono sconosciuti. Se presenti, i sintomi in corso di infezione da *D. fragilis* sono generalmente modesti e includono diarrea intermittente, dolore addominale e anoressia. La diagnosi si basa sull'identificazione dei trofozoiti nelle feci, ma la labilità di queste forme rende conto della maggiore quota di positività dei campioni fecali adeguatamente preservati immediatamente dopo la raccolta. L'eliminazione con le feci non è costante, così che l'isolamento è facilitato dall'esame di più campioni di feci emesse in giorni diversi. La terapia può essere effettuata con iodochinolo (650 mg tre volte al giorno per 20 giorni), paromomicina (da 25 a 30 mg/kg/die in tre dosi per 7 giorni), metronidazolo (500-750 mg tre volte al giorno per 10 giorni) o tetraciclina (500 mg quattro volte al giorno per 10 giorni).

TRICOMONIASI

Sebbene differenti specie di *Trichomonas* possano essere ritrovate nel cavo orale (in presenza di periodontite) e occasionalmente nel tratto gastrointestinale, *Trichomonas vaginalis*, uno dei parassiti protozoari prevalenti negli Stati Uniti, è un patogeno del tratto genitourinario e una delle cause principali di vaginite sintomatica.

CICLO VITALE ED EPIDEMIOLOGIA

T. vaginalis è un microrganismo piriforme dotato di motilità attiva, con dimensioni comprese tra 10 e 7 μm, che si moltiplica per scissione binaria e risiede nelle donne nel tratto genitale inferiore e, negli uomini, nell'uretra e nella prostata. Negli Stati Uniti *T. vaginalis* è responsabile, nelle donne, di circa 3 milioni di infezioni ogni anno. Il microrganismo può sopravvivere per poche ore negli ambienti umidi e può essere acquisito per contatto diretto, ma la trasmissione venerea è responsabile della maggioranza dei casi di tricomoniasi; la sua prevalenza è assai elevata tra i soggetti con diversi partner sessuali e in quelli con altre malattie sessualmente trasmesse (vedi Cap. 124).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La maggior parte dei soggetti di sesso maschile è asintomatica, sebbene alcuni possano sviluppare un'uretrite e raramente un'epididimite o una prostatite. L'infezione nel sesso femminile, al contrario, è di solito sintomatica, compare in seguito a un periodo di incubazione di 5-28 giorni e si manifesta spesso con una secrezione vaginale maleodorante e giallastra, con eritema vulvare accompagnato da prurito, disuria o pollachiuria (dal 30 al 50% dei casi) e con dispareunia; queste manifestazioni cliniche, tuttavia, non consentono di differenziare la tricomoniasi da altre cause di vaginite infettiva.

DIAGNOSI

L'identificazione di *Trichomonas* mobili mediante esame microscopico a fresco di secrezioni vaginali o prostatiche rimane la metodica diagnostica tradizionale ma, sebbene tale esame abbia il vantaggio di permettere una diagnosi immediata, la sensibilità delle indagini di routine delle secrezioni vaginali è soltanto di circa il 50-60%. La ricerca con l'immunofluorescenza diretta è una metodica maggiormente sensibile (dal 70 al 90% dei casi) rispetto all'esame microscopico a fresco. *T. vaginalis* può essere isolato dall'uretra maschile e femminile ed è rilevabile nel sesso maschile dopo massaggio prostatico. La coltura del parassita è lo strumento più sensibile per l'identificazione, ma non è facilmente disponibile e richiede da 3 a 7 giorni.

T TRICOMONIASI

Il metronidazolo rappresenta il trattamento di scelta; può essere somministrato in dose singola di 2 g o alla dose di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni. Al fine di prevenire la reinfezione, è importante il trattamento dei partner sessuali, soprattutto dei maschi asintomatici. Negli uomini con uretrite sintomatica persistente dopo terapia per uretrite non gonococcica, dovrebbe essere considerata la terapia con metronidazolo per una possibile tricomoniasi. Durante la gravidanza non sono disponibili terapie alternative, sebbene in questo periodo l'uso di candelette vaginali da 100 mg di clotrimazolo, somministrate per due settimane alla sera prima di coricarsi, possa essere efficace in alcuni casi. Benché la reinfezione sia spesso dovuta a un apparente fallimento terapeutico, sono stati isolati ceppi di *T. vaginalis* con resistenza elevata al metronidazolo. Nelle infezioni da ceppi resistenti, sono stati ottenuti buoni risultati con il metronidazolo somministrato in dosi più elevate per via orale, per via parenterale, oppure per via orale e vaginale contemporaneamente.

BIBLIOGRAFIA

Chen XM et al: Cryptosporidiosis. N Engl J Med 346:1723, 2002

CDC Division of Parasitic Diseases. *http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm*

Didier ES: Microsporidiosis: An emerging and opportunistic infection in humans and animals. Acta Trop 94:61, 2005

Leder K et al: No correlation between clinical symptoms and *Blastocystis hominis* in immunocompetent individuals. J Gastroenterol Hepatol 20:1390, 2005

Roxstrom-Lindquist K et al: Giardia immunity—an update. Trends Parasitol 22:26, 2006

Vandenberg O et al: Clinical and microbiological features of dientamoebiasis in patients suspected of suffering from a parasitic gastrointestinal illness: A comparison of *Dientamoeba fragilis* and *Giardia lamblia* infections. Int J Infect Dis 10:255, 2006

Van Der Pol B et al: Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. J Infect Dis 192:2039, 2005

WEISS LM, SCHWARTZ DA: Microsporidiosis, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2d ed, RL Guerrant et al (eds). Elsevier, Philadelphia, 2006, pp 1126–1140
WEITZEL T et al: Epidemiological and clinical features of travel-associated cryptosporidiosis. Clin Microbiol Infect 12:921, 2006
YODER JS, BEACH MJ: Cryptosporidiosis surveillance—United States, 2003–2005. MMWR Surveill Summ 56:1, 2007
——— et al: Giardiasis surveillance—United States, 2003–2005. MMWR Surveill Summ 56:11, 2007

SEZIONE 19 INFEZIONI DA ELMINTI

209 *Trichinella* e altri nematodi tissutali

Peter F. Weller

I nematodi sono vermi cilindrici simmetrici e allungati. I parassiti clinicamente rilevanti della classe dei nematodi possono essere schematicamente distinti in nematodi prevalentemente intestinali e nematodi prevalentemente tissutali. Questo capitolo prende in esame la trichinosi, la larva migrans viscerale e oculare, la larva migrans cutanea, l'angiostrongiliasi cerebrale e la gnatostomiasi: sono tutte infestazioni zoonotiche dovute all'esposizione accidentale dell'uomo ai parassiti, i cui sintomi clinici sono prevalentemente dovuti agli stadi larvali invasivi che, con l'eccezione di *Trichinella*, non raggiungono nell'uomo lo stadio maturo.

TRICHINOSI

La trichinosi si sviluppa in seguito all'ingestione di carne contaminata suina, o di altri carnivori, contenente le cisti di *Trichinella*. Sebbene la maggioranza delle infestazioni risulti asintomatica, le infestazioni massive possono provocare enterite grave, edema periorbitale, miosite e, seppur raramente, la morte.

Ciclo vitale ed epidemiologia Le specie di *Trichinella* oggi riconosciute come causa di infezioni umane sono otto. Due specie sono diffuse in tutto il mondo: *T. spiralis*, presente in diversi carnivori e onnivori; *T. pseudospiralis*, che si trova nei mammiferi e negli uccelli.

T. nativa è presente nelle regioni artiche e colpisce gli orsi; *T. nelsoni* si trova in Africa equatoriale, dove è comune tra i felini predatori e i saprofagi, come le iene e i maiali selvatici; *T. britovi*, invece, è presente nelle aree temperate dell'Europa e dell'Asia occidentale tra i carnivori, ma non tra i suini domestici. *T. murrelli* è diffusa in Nord America nella selvaggina.

Dopo l'ingestione di carne infestata da trichinelle, i succhi gastrici e la pepsina liberano le larve incistate (Fig. 209-1). Le larve invadono la mucosa dell'intestino tenue e si trasformano rapidamente nella forma adulta. Dopo circa una settimana, la femmina di *Trichinella* rilascia una seconda generazione di larve le quali, attraverso il circolo sanguigno, migrano nel muscolo striato; in seguito le larve di tutte le specie, eccetto *T. pseudospiralis* e *T. papuae*, si incistano provocando una trasformazione radicale dell'architettura delle cellule muscolari. Sebbene le risposte immuni dell'ospite possano determinare l'espulsione dei vermi adulti, la loro azione è molto scarsa sulle larve incistate.

La maggior parte dei casi di trichinosi nell'uomo è dovuta all'ingestione di carni suine infette. La trichinosi umana può anche essere acquisita per ingestione della carne di altri animali, come la carne di cane in alcune aree dell'Africa e dell'Asia, la carne di cavallo in Italia e in Francia e la carne di orso e di tricheco nei Paesi nordici. Sebbene gli erbivori non siano ospiti naturali di *Trichinella*, la carne di bue, se commista a carne suina contaminata, è stata in alcuni casi implicata quale veicolo di piccole epidemie. La legislazione che proibisce l'alimentazione dei maiali con cibi non cotti ha ridotto notevolmente la trasmissione della malattia negli Stati Uniti; vengono annualmente notificati circa 12 casi di trichinosi, ma probabilmente la maggioranza dei casi subclinici non viene diagnosticata. Recenti epidemie in Canada e negli Stati Uniti sono state attribuite al consumo di cacciagione (soprattutto carne di orso) e meno frequentemente di maiale.

Patogenesi e manifestazioni cliniche I sintomi della trichinosi si presentano nelle fasi della invasione enterica, della migrazione larvale e della localizzazione muscolare (vedi Fig. 209-1). Le infestazioni più lievi (<10 larve per grammo di muscolo) sono asintomatiche, mentre le infestazioni massive (>50 larve per grammo di muscolo) possono essere pericolose *quoad vitam*. In corso di infestazioni massive i parassiti invadono l'intestino nella prima settimana dopo il contagio e possono provocare diarrea. Talora, dolore addominale, stipsi, nausea o vomito possono dominare il quadro clinico.

I sintomi dovuti alla migrazione larvale e alla invasione muscolare iniziano a comparire nella seconda settimana dopo il contagio. Le larve migranti di *Trichinella* provocano una intensa reazione di ipersensibilità locale e sistemica con febbre e ipereosinofilia. Comuni sono l'edema periorbitale e del viso, così come le emorragie sottocongiuntivali, retiniche e del letto ungueale (emorragie "a scheggia"). A volte possono essere presenti esantema maculopapulare, cefalea, tosse, dispnea o disfagia. In corso di trichinosi si può sviluppare una miocardite con tachiaritmie o scompenso cardiaco e, meno frequentemente, un'encefalite o una polmonite, responsabili della maggioranza dei decessi.

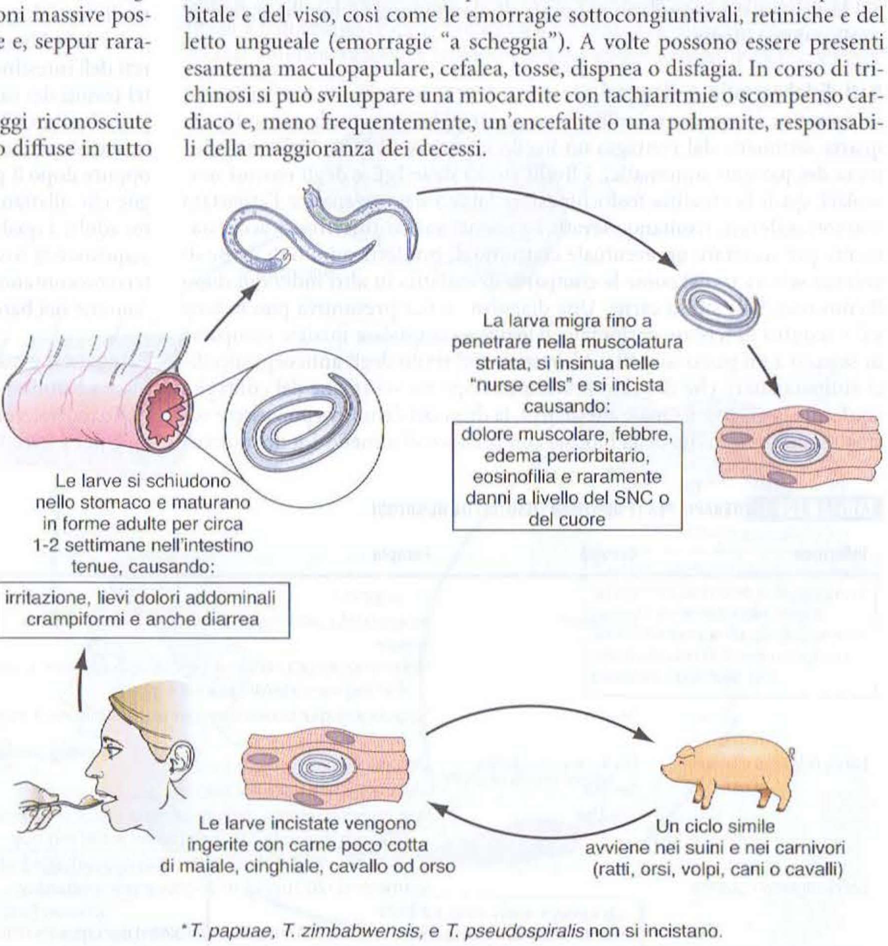


FIGURA 209-1 Ciclo vitale di *Trichinella spiralis* (cosmopolita): *nelsoni* (Africa equatoriale); *britovi* (Europa, Africa occidentale, Asia occidentale); *nativa* (Artico), *murrelli* (Nord America), *papuae* (Papua Nuova Guinea), *zimbabwensis* (Tanzania), e *pseudospiralis* (cosmopolita). (*Da*: Guerrant RL et al. [*eds*]: *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2ª ed., pag. 1218, 2006; riproduzione autorizzata da Elsevier Science.)

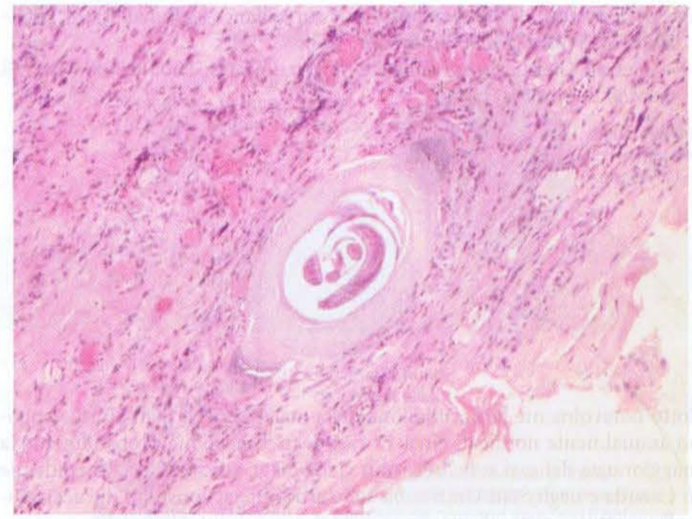


FIGURA 209-2 **Larva di *Trichinella*** incistata in una caratteristica capsula ialinizzata nel tessuto muscolare striato. (*Da:* Photo/Wadsworth Center, New York State Department of Health, riprodotta da *CDC MMWR* 53:606, 2004; pubblico dominio.)

I sintomi di miosite con mialgie, edema muscolare e debolezza compaiono in seguito all'incistamento delle larve nei muscoli, circa 2-3 settimane dopo l'infezione; questa manifestazione, solitamente, si sovrappone alle reazioni infiammatorie dirette contro le larve migranti. I gruppi muscolari più frequentemente coinvolti sono i muscoli extraoculari, masticatori, cervicali, il bicipite, i muscoli lombari e il diaframma. Dopo avere raggiunto l'acme intorno alla terza settimana circa dal contagio, i sintomi declinano gradualmente durante una protratta fase di convalescenza e migliorano durante lunga convalescenza. Infezioni non frequenti da *T. pseudospiralis*, le cui larve non si incapsulano nei muscoli, danno luogo a lunghe patologie simil-polimiositiche.

Dati di laboratorio e diagnosi In oltre il 90% dei pazienti con trichinosi sintomatica compare eosinofilia, che può raggiungere tra la seconda e la quarta settimana dal contagio un livello superiore al 50%. Nella maggior parte dei pazienti sintomatici, i livelli sierici delle IgE e degli enzimi muscolari, quali la creatina fosfochinasi, la lattico deidrogenasi e l'aspartato aminotransferasi, risultano elevati. I pazienti vanno interrogati accuratamente per accertare un eventuale consumo di prodotti suini o di carne di animali selvatici, così come la comparsa di malattia in altri individui dopo il consumo della stessa carne. Una diagnosi clinica presuntiva può basarsi sul riscontro di febbre, eosinofilia, edema periorbitale e mialgie comparse in seguito a un pasto sospetto. L'aumento del titolo degli anticorpi specifici antiparassitari, che di solito si sviluppa dopo tre settimane dal contagio, conferma la diagnosi. Quale alternativa, la diagnosi definitiva può essere sostenuta dalla positività della biopsia con prelievo di almeno 1 g del muscolo interessato; questo esame è maggiormente sensibile se il prelievo è effettuato in prossimità delle inserzioni tendinee. Il tessuto muscolare dovrebbe essere compresso a fresco tra due vetrini ed esaminato al microscopio (Fig. 209-2), dal momento che le sezioni istopatologiche di routine possono non identificare le larve.

T TRICHINOSI

La maggior parte dei pazienti con infestazione paucisintomatica guarisce senza reliquati con il riposo a letto, l'impiego di antipiretici e di analgesici. I glucocorticoidi, per esempio il prednisone (**Tab. 209-1**), possono essere utili per le forme gravi di miosite e miocardite, mentre il mebendazolo e l'albendazolo sembrano essere attivi nei confronti delle larve intestinali, ma la loro efficacia nei confronti delle larve incistate non è stata ancora accertata.

Prevenzione Le larve possono essere uccise cuocendo la carne di maiale, o congelandola a −15 °C per 3 settimane; i ceppi della zona artica (*T. nativa*), localizzati nelle carni di tricheco e dell'orso, sono tuttavia più resistenti e possono rimanere vitali nonostante il congelamento.

LARVA MIGRANS VISCERALE E OCULARE

La larva migrans viscerale è una sindrome causata da nematodi, normalmente parassiti di altre specie-ospiti; nell'uomo le larve dei nematodi non raggiungono lo stadio di verme adulto, ma migrano attraverso i tessuti dell'ospite provocando un'infiammazione eosinofila. La forma più comune di larva migrans viscerale è la toxocariasi, dovuta alle larve dell'ascaride canino *Toxocara canis* e, con minore frequenza, dell'ascaride felino *Toxocara cati* e dell'ascaride del maiale *Ascaris suum*. Rari casi di meningoencefalite eosinofila sono stati provocati dall'ascaride del procione lavatore *Baylisascaris procyonis*.

Ciclo vitale ed epidemiologia Il verme cilindrico *T. canis* si trova nei cani di tutto il mondo. L'ingestione di uova infettate da parte dei cani è seguita dalla liberazione delle larve di *Toxocara canis*, che penetrano nelle pareti dell'intestino e migrano attraverso i vasi nel fegato, nei muscoli e in altri tessuti dei canidi, dove rimangono in gran parte quiescenti. Durante la gravidanza, nelle cagne, alcune larve riprendono la migrazione e infettano i cuccioli prima della nascita (attraverso una trasmissione transplacentare) oppure dopo il parto (con l'allattamento). Così, attraverso i cuccioli e le cagne che allattano, le larve ritornano nel tratto intestinale e diventano vermi adulti, i quali producono uova che vengono rilasciate nelle feci. L'uomo acquisisce la toxocariasi prevalentemente ingerendo le uova contenute nel terreno contaminato dalle feci dei cuccioli. La larva migrans viscerale è più comune nei bambini a causa dell'abitudine di ingerire terra.

Patogenesi e manifestazioni cliniche La malattia nella sua fase clinica colpisce i bambini in età prescolare. Una volta che l'uomo ha ingerito le uova di *Toxocara*, vengono liberate le larve che penetrano nella mucosa intestinale per essere veicolate dal torrente circolatorio a molteplici organi e tessuti; le larve invadono il fegato, il polmone, il sistema nervoso centrale (SNC) e altri siti, rilasciando prodotti tossici ed evocando un'intensa risposta locale eosinofila di tipo granulomatoso. La gravità della patologia dipende dal numero delle larve, dalla loro distribuzione nei tessuti, dalla reinfestazione e dalle risposte dell'ospite. La maggior parte delle infestazioni lievi è asintomatica e può manifestarsi soltanto con eosinofilia. I sintomi tipici della larva migrans viscerale sono la febbre, il malessere, l'anoressia e la perdita di peso, la tosse, la dispnea e le eruzioni cutanee; comune è l'epatosplenomegalia. Questi segni sono spesso associati a un'estrema eosinofilia che può raggiungere il 90%. Con minore frequenza si possono manifestare convulsioni o disturbi comportamentali; un grave interessamento di tipo neurologico, polmonare o miocardico è responsabile dei rari decessi in corso di toxocariasi.

La forma oculare della sindrome da larva migrans si sviluppa in seguito all'invasione dell'occhio da parte delle larve di *Toxocara*. Intorno alle larve, localizzate con maggiore frequen-

TABELLA 209-1 **TERAPIA PER LE INFEZIONI TISSUTALI DA NEMATODI**

Infezione	Gravità	Terapia
Trichinosi	Lieve	Di supporto
	Moderata	Albendazolo (400 mg due volte/die per 8-14 giorni) *oppure* Mebendazolo (200-400 mg per tre volte/die per 3 giorni, poi 400 mg tre volte/die per 8-14 giorni)
	Severa	Aggiungere glucocorticoidi (per es., prednisone 1 mg/kg/die per 5 giorni)
Larva migrans viscerale	Da lieve a moderata	Di supporto
	Severa	Glucocorticoidi (come sopra)
	Oculare	Non completamente definita: sembra efficace l'albendazolo (800 mg due volte/die negli adulti e 400 mg due volte/die nei bambini) con glucocorticoidi per 5-20 giorni
Larva nigrans cutanea		Ivermectina (200 µg/kg in singola somministrazione *oppure* Albendazolo (200 mg due volte/die per 3 giorni)
Angiostrongiliasi	Da lieve a moderata	Di supporto
	Severa	Glucocorticoidi (come sopra)
Gnatostomiasi		Ivermectina (200 µg/kg al giorno per 2 giorni *oppure* Albendazolo (400 mg due volte/die per 21 giorni)

za al polo posteriore della retina, si sviluppa una massa granulomatosa eosinofila. La lesione retinica può mimare il retinoblastoma e la diagnosi errata può portare a un'inutile enucleazione del bulbo oculare. L'interessamento oculare può anche comportare la comparsa di endoftalmite, uveite e corioretinite, i cui più comuni sintomi di presentazione sono rappresentati da disturbi unilaterali della vista, strabismo e dolore oculare. Al contrario di quanto osservato per la larva migrans viscerale, la toxocariasi oculare si sviluppa di solito in adolescenti o in giovani adulti che non presentano precedenti di pica; raramente questi pazienti presentano eosinofilia o manifestazioni viscerali.

Diagnosi Oltre all'eosinofilia, è possibile riscontrare anche leucocitosi e ipergammaglobulinemia. In circa la metà dei pazienti con sintomi di polmonite vengono identificati, tramite l'esame radiografico, infiltrati polmonari fugaci. La diagnosi clinica può essere confermata dalla ricerca di anticorpi anti-*Toxocara* attraverso un test immunoenzimatico. La ricerca delle uova di parassita nelle feci, sebbene importante nella valutazione di pazienti con eosinofilia inspiegata, è ritenuta inutile nella toxocariasi dal momento che nell'essere umano la larva di *Toxocara* non si evolve in forme adulte che producono uova.

T LARVA MIGRANS VISCERALE E OCULARE

La maggior parte delle infezioni da *Toxocara* è a risoluzione spontanea e guarisce senza alcuna terapia specifica. Nei pazienti che presentano una grave compromissione miocardica, polmonare e del sistema nervoso centrale, i glucocorticoidi possono essere utilizzati per ridurre le complicanze infiammatorie. I farmaci antielmintici disponibili, tra cui il mebendazolo e l'albendazolo, non modificano significativamente il decorso della larva migrans. Le misure di controllo comprendono il divieto di defecazione per i cani nei parchi pubblici, la cura dei vermi intestinali negli animali e la prevenzione della pica nei bambini. Il trattamento delle forme oculari non è pienamente definito. Ha dimostrato una certa efficacia la somministrazione di albendazolo in aggiunta ai glucocorticoidi (Tab. 209-1).

LARVA MIGRANS CUTANEA

La larva migrans cutanea (*creeping eruption* o "eruzione strisciante") è un'eruzione cutanea serpiginosa dovuta alla localizzazione sottocutanea di larve di anchilostomi provenienti da animali, di solito *Ancylostoma braziliense* del cane e del gatto. Le larve sono liberate dalle uova, provenienti dalle feci dei cani e dei gatti che maturano sul terreno. L'uomo si infesta in seguito al contatto della pelle con terreno contaminato da cani e gatti, come per esempio sotto i portici delle case o nei cespugli. La larva migrans cutanea prevale nei bambini e nei climi caldo-umidi, comprese le regioni sudorientali degli Stati Uniti.

Una volta che le larve abbiano attraversato la pelle, si formano lesioni eritematose lungo il tragitto tortuoso della migrazione larvale a livello della giunzione dermoepidermica, con progressione giornaliera di diversi centimetri. Queste lesioni intensamente pruriginose possono comparire in ogni area del corpo e possono essere numerose se il paziente è rimasto a lungo sdraiato sul terreno. Vescicole e bolle si possono formare successivamente. Le larve dell'anchilostoma animale non maturano negli uomini e, se non trattate, muoiono dopo alcune settimane, con risoluzione delle lesioni cutanee dopo un paio di mesi. La diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche e solo raramente una biopsia cutanea fornisce materiale diagnostico. I sintomi possono essere alleviati dalla somministrazione di ivermectina o di albendazolo (Tab. 209-1).

ANGIOSTRONGILIASI

Angiostrongylus cantonensis, il verme polmonare del ratto, è la causa più comune di meningite eosinofila nell'uomo (Fig. 209-3).

Ciclo vitale ed epidemiologia Questa infestazione è tipica del Sudest asiatico e dell'area del bacino del Pacifico, ma si è diffuso anche ad altre aree del mondo. Le larve di *A. cantonensis*, rilasciate dai vermi adulti nel polmone del ratto, migrano nel tratto gastrointestinale, sono espulse con le feci e raggiungono lo stadio larvale contagioso all'interno delle lumache e delle chiocciole. L'uomo si contagia ingerendo molluschi crudi e contaminati, verdure contaminate dalla mucillagine dei molluschi, oppure granchi, gamberetti di acqua dolce e alcuni pesci marini che abbiano ingerito molluschi contaminati. In un secondo tempo, le larve migrano al cervello.

Patogenesi e manifestazioni cliniche A livello del SNC i parassiti muoiono, ma non prima di avere provocato alterazioni patologiche che, nelle infestazioni più massive, possono esitare in sequele neurologiche permanenti o nella morte. Le larve migranti inducono un danno proteolitico e una marcata infiammazione locale eosinofila con emorragia, successiva necrosi e reazione granulomatosa intorno ai vermi morenti. I sintomi clinici si sviluppano da 2 a 35 giorni dopo l'ingestione delle larve; i pazienti, di solito, accusano una cefalea insidiosa o improvvisa in sede frontale, occipitale o bitemporale. Altre manifestazioni comuni sono rigidità nucale, nausea, vomito e parestesie. La febbre di solito è assente; paralisi dei nervi cranici, convulsioni, paralisi del tronco e letargia non sono frequenti.

Dati di laboratorio L'esame del liquor è obbligatorio nei casi sospetti e di solito evidenzia pressione liquorale elevata e un numero di globuli bianchi compreso tra 150 e 2000/μl, con pleiocitosi eosinofila superiore al 20%. La protidorrachia è di solito elevata, mentre la glicorrachia è normale. Le larve mobili di *A. cantonensis* vengono raramente identificate nel liquor e l'eosinofilia nel sangue periferico può essere modesta. La diagnosi di solito si basa sulla presenza di una meningite eosinofila in un contesto epidemiologico compatibile.

T ANGIOSTRONGILIASI

La chemioterapia specifica non sembra avere alcun effetto in corso di angiostrongiliasi e, inoltre, gli agenti larvicidi possono esacerbare le lesioni infiammatorie cerebrali. Il trattamento consiste nell'adozione di misure di supporto, che comprendono la somministrazione di analgesici, sedativi e, nei casi gravi, di glucocorticoidi.

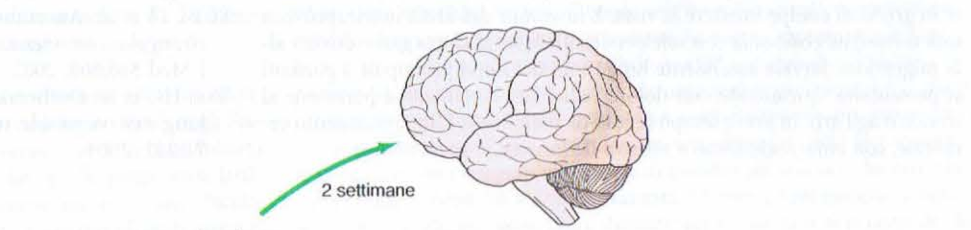


FIGURA 209-3 Ciclo vitale di *Angiostrongylus cantonensis* (verme polmonare del topo). Questo verme si trova anche nel Sudest asiatico, nelle Isole del Pacifico, nei porti degli Stati Uniti, a Cuba, Australia, Giappone e Cina, nonché alle Mauritius. (*Da:* Guerrant et al. [ed]: *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2ª ed., pag. 1225, 2006; riproduzione autorizzata da Elsevier Science.)

Nella maggioranza dei pazienti, in effetti, l'angiostrongiliasi cerebrale si risolve spontaneamente e la guarigione è completa. L'infestazione può essere prevenuta dalla cottura adeguata dei molluschi e da un'attenta ispezione delle verdure. Altre cause fungine parassitarie di meningite eosinofila nelle aree endemiche includono la gnatostomiasi (vedi oltre), la paragonimiasi (vedi Cap. 212), la schistosomiasi (vedi Cap. 212), la neurocisticercosi (vedi Cap. 213) e coccidioidomicosi (vedi Cap. 193).

GNATOSTOMIASI

L'infestazione dei tessuti umani sostenuta dalle larve di *Gnathostoma spinigerum* può provocare una meningoencefalite eosinofila, edemi cutanei migranti o la formazione di masse occupanti spazio in sede oculare e viscerale.

Ciclo vitale ed epidemiologia La gnatostomiasi umana si riscontra in molti Paesi ed è endemica nel Sudest asiatico e in alcune aree della Cina e del Giappone. In natura, i vermi adulti maturi sono in grado di parassitare il tratto gastrointestinale dei cani e dei gatti. Dalle uova dischiuse nell'acqua si liberano le larve al primo stadio, che vengono ingerite delle pulci di acqua dolce della specie *Cyclops*. Il terzo stadio larvale infestante si sviluppa nella carne di molti animali (pesci, rane, anguille, serpenti, polli e anatre) che hanno ingerito *Cyclops* infette o un secondo ospite intermedio diverso. L'uomo si contagia mangiando carne cruda o poco cotta di pesce o pollame. Pietanze a base di pesce crudo, come il *somfak* in Thailandia e il *sashimi* in Giappone, sono responsabili della maggior parte dei casi umani di gnatostomiasi. Alcuni casi in Thailandia sono secondari all'usanza locale di applicare la carne di rana o di serpente sulle ferite.

Patogenesi e caratteristiche cliniche I sintomi clinici sono dovuti alla migrazione aberrante di una singola larva nel tessuto cutaneo, oculare, nei visceri o nel SNC. Dopo l'invasione, la migrazione larvale può causare un'infiammazione locale, con dolore, tosse o ematuria, accompagnati da febbre e da eosinofilia. Possono svilupparsi a livello della cute edemi dolenti, pruriginosi e migranti con localizzazione preferenziale alle estremità distali e in sede periorbitale. Solitamente le tumefazioni cutanee durano circa una settimana, ma spesso si ripresentano a intermittenza per diversi anni. L'invasione larvale dell'occhio può indurre una risposta infiammatoria esuberante in grado di compromettere la vista. L'invasione del SNC, infine, provoca una meningite eosinofila con mieloencefalite, complicanza grave dovuta alla migrazione larvale ascendente lungo uno dei nervi principali. I pazienti si presentano tipicamente con dolore radicolare lancinante e parestesie al tronco o agli arti, in breve tempo seguiti da paraplegia. L'interessamento cerebrale, con emorragie focali e necrosi del tessuto, è spesso fatale.

Diagnosi e terapia La comparsa di edemi cutanei migranti con marcata eosinofilia periferica, associata a un'anamnesi positiva per la residenza in aree endemiche e il consumo di alimenti contaminati, costituisce un elemento adeguato per la diagnosi clinica di gnatostomiasi. Tuttavia i pazienti possono presentare un interessamento oculare o cerebrospinale non preceduto dagli edemi cutanei; in questi casi si osserva una pleiocitosi eosinofila (di solito con liquor emorragico o xantocromico), mentre non vengono mai identificati vermi nel liquor. La rimozione chirurgica del parassita dai tessuti sottocutanei o dall'occhio, sebbene di difficile esecuzione, è al tempo stesso diagnostica a terapeutica. L'albendazolo o l'ivermectina possono essere di qualche utilità. Al momento attuale, l'interessamento cerebrospinale viene trattato con terapia sintomatica associata a un ciclo di terapia steroidea. Nelle aree endemiche la gnatostomiasi può essere prevenuta tramite la cottura adeguata del pesce e del pollame.

BIBLIOGRAFIA

Barisani-Asenbauer T et al: Treatment of ocular toxocariasis with albendazole. J Ocul Pharmacol Ther 17:287, 2001

Bouchard O et al: Cutaneous larva migrans in travelers: A prospective study, with assessment of therapy with ivermectin. Clin Infect Dis 31:493, 2000

CDC Division of Parasitic Diseases. *www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm*

Cianferoni A et al: Visceral larva migrans associated with earthworm ingestion: Clinical evolution in an adolescent patient. Pediatrics 117:e336, 2006

Ligon BL: Gnathostomiasis: A review of a previously localized zoonosis now crossing numerous geographical boundaries. Semin Pediatr Infect Dis 16:137, 2005

Magana M et al: Gnathostomiasis: Clinicopathologic study. Am J Dermatopathol 26:91, 2004

Menard A et al: Imported cutaneous gnathostomiasis: Report of five cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 97:200, 2003

Puljiz I et al: Electrocardiographic changes in trichinellosis: A retrospective study of 154 patients. Ann Trop Med Parasitol 99:403, 2005

Sakai S et al: Pulmonary lesions associated with visceral larva migrans due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: Imaging of six cases. AJR Am J Roentgenol 186:1697, 2006

Slom TJ et al: An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. N Engl J Med 346:668, 2002

Tsai HC et al: Outbreak of eosinophilic meningitis associated with drinking raw vegetable juice in southern Taiwan. Am J Trop Med Hyg 71:222, 2004

210 Nematodi intestinali

Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

Più di un milione di persone in tutto il mondo è infestato da una o più specie di nematodi intestinali. La tabella 210-1 riassume le caratteristiche biologiche e cliniche dei principali nematodi intestinali. Questi parassiti sono i più comuni nelle regioni con scarse misure igieniche, particolarmente nelle zone tropicali e subtropicali nei Paesi a scarse risorse, ma vengono riscontrati sempre con maggior frequenza tra gli immigrati e i rifugiati nei Paesi ricchi. Sebbene l'infestazione da nematodi non sia in grado, di solito, di causare malattie mortali, può contribuire alla malnutrizione e alla diminuzione della capacità lavorativa. È interessante come queste infezioni elmintiche possano proteggere alcuni individui da patologie allergiche. L'uomo può occasionalmente essere infestato da specie di nematodi proprie degli animali; queste infestazioni zoonotiche causano malattie come la tricostrongiliasi, l'anisachiasi, la capillariasi e l'angiostrongiliasi addominale.

I nematodi intestinali sono vermi cilindrici di lunghezza variabile da 1 mm a diversi centimetri nella forma adulta (Tab. 210-1). I loro cicli vitali sono complessi e variabili; alcune specie, come *Strongyloides stercoralis* ed *Enterobius vermicularis*, possono essere trasmesse direttamente da persona a persona, mentre altre, come *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*, richiedono una fase di sviluppo sul terreno. Poiché la maggior parte dei parassiti elmintici non è capace di automoltiplicarsi, il raggiungimento di una cospicua biomassa parassitaria di vermi adulti richiede ripetute esposizioni alla sorgente di contagio. Per questo motivo la comparsa della malattia, a differenza dell'infestazione asintomatica, richiede una residenza protratta nell'area endemica peculiare. In persone malnutrite, un'elmintiasi intestinale può rallentare la crescita e lo sviluppo. L'eosinofilia e livelli elevati di IgE sieriche sono caratteri propri di molte elmintiasi e, nel caso in cui non abbiano apparente motivazione, devono sempre spingere il medico a cercare un'elmintiasi occulta. Un'immunità protettiva verso i nematodi intestinali non sembra svilupparsi, sebbene i meccanismi di evasione della risposta immunitaria e parassitaria e le risposte dell'ospite a questi parassiti non siano stati ancora approfonditi.

ASCARIASI

Ascaris lumbricoides è il più grande nematode intestinale in grado di parassitare l'uomo, dato che può raggiungere fino ai 40 cm di lunghezza. La maggior parte dei soggetti infestati presenta una bassa carica parassitaria ed è asintomatica. La malattia diviene clinicamente evidente quando le larve migrano a livello polmonare o quando si manifestano gli effetti dei vermi adulti a livello intestinale.

Ciclo vitale I vermi adulti vivono nel lume dell'intestino tenue. Le femmine mature di *Ascaris* sono straordinariamente fertili, potendo ciascuna produrre fino a 240 000 uova al giorno, che vengono poi rilasciate con le feci. Le uova di *Ascaris*, molto resistenti agli stress ambientali, diventano infestanti dopo diverse settimane di maturazione sul terreno e possono continuare a esserlo per anni. Una volta che le uova siano state ingerite in seguito al contagio fecale-orale, le larve liberate nell'intestino invadono la mucosa, migrano verso i polmoni per via ematica, passano attraverso la membrana alveolare, ascendono lungo l'albero bronchiale e, deglutite, ritornano nell'intestino tenue, dove raggiungono la maturazione a verme adulto.

TABELLA 210-1 PRINCIPALI NEMATODI INTESTINALI UMANI

	Nematodi intestinali				
Caratteristica	***Ascaris lumbricoides* (verme rotondo)**	***Necator americanus, Ancylostoma duodenale* (vermi a uncino)**	***Strongyloides stercoralis***	***Trichuris trichiura* (verme a frusta)**	***Enterobius vermicularis* (verme a spillo, ossiuro)**
Prevalenza globale (in milioni)	1221	740	50	795	300
Aree endemiche	Ubiquitario	Regioni calde e umide	Regioni calde e umide	Ubiquitario	Ubiquitario
Stadi infettanti	Uova	Larve filariformi	Larve filariformi	Uova	Uova
Via di contagio	Orale	Percutanea	Percutanea o autoinfestazione	Orale	Orale
Localizzazione gastroenterica dei vermi	Lume digiunale	Mucosa digiunale	Mucosa dell'intestino tenue	Mucosa del colon e del cieco	Cieco, appendice
Dimensioni del verme adulto	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (femmina)
Migrazione larvale polmonare	Sì	Sì	Sì	No	No
Incubazione[a] (giorni)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevità	1 anno	*N. americanus*: 2-5 anni *A. duodenale*: 6-8 anni	Decenni (per autoinfestazione)	5 anni	2 mesi
Fecondità (uova/die/verme)	240 000	*N. americanus*: 4000-10 000 *A. duodenale*: 10 000-25 000	5000-10 000	3000-7000	2000
Sintomi principali	Raramente ostruzione intestinale o biliare	Anemia sideropenica nelle infestazioni massive	Sintomi gastrointestinali; malassorbimento o stato settico nell'infestazione massiva	Sintomi gastrointestinali, anemia	Prurito perianale
Stadio a cui viene effettuata la diagnosi	Uova nelle feci	Uova nelle feci fresche; larve nelle feci non fresche	Larve nelle feci o nell'aspirato duodenale; espettorato nelle infestazioni massive	Uova nelle feci	Uova dalla cute perianale raccolte su scotch
Terapia	Mebendazolo Albendazolo Pirantel pamoato Ivermectina	Mebendazolo Pirantel pamoato Albendazolo	1. Ivermectina 2. Albendazolo	Mebendazolo Albendazolo Ivermectina	Mebendazolo Pirantel pamoato Albendazolo

[a] Periodo di tempo compreso tra l'infestazione e la produzione di uova da parte del verme femmina adulto.

Tra il contagio iniziale e la deposizione delle uova trascorrono da 2 a 3 mesi. La vita media dei vermi adulti è di circa 1-2 anni.

Epidemiologia *Ascaris* è ampiamente distribuito nelle aree tropicali e subtropicali, comprese le regioni sudorientali rurali degli Stati Uniti. La trasmissione avviene attraverso il terreno contaminato da feci, sia per il basso livello igienico-sanitario che per l'impiego come fertilizzante di feci umane. In ragione della loro propensione al contagio fecale-orale attraverso le mani, i più colpiti sono i bambini più piccoli delle aree rurali povere. Infezioni al di fuori delle aree endemiche sono poco frequenti, ma possono verificarsi quando vengono ingerite uova presenti sulle verdure.

Manifestazioni cliniche Durante la fase polmonare della migrazione larvale, da 9 a 12 giorni dopo l'ingestione delle uova, i pazienti possono presentare tosse secca fastidiosa e sensazione urente retrosternale, esacerbata dalla tosse o dalla inspirazione profonda; meno comuni sono dispnea ed espettorazione emoftoica, mentre di solito è presente febbre. Durante la fase sintomatica compare l'eosinofilia che declina lentamente nel corso di diverse settimane. La radiografia del torace può rivelare la presenza di una polmonite eosinofila (sindrome di Löffler), con infiltrati rotondeggianti delle dimensioni di pochi millimetri o diversi centimetri; questi infiltrati possono essere fugaci e intermittenti, a lenta risoluzione. Nelle aree in cui si verifica la trasmissione stagionale del parassita, *Ascaris* può causare negli ospiti precedentemente infestati e sensibilizzati una polmonite periodica con eosinofilia.

I vermi adulti a localizzazione intestinale di solito non danno manifestazioni cliniche di malattia. Nelle infestazioni massive, in particolare nei bambini, un bolo di vermi può causare dolore e ostruzione intestinale, a volte complicata da perforazione, invaginazione o volvolo. I singoli vermi possono causare malattia durante la migrazione in sedi atipiche. L'occlusione delle vie biliari può causare una colica biliare, colecistite, colangite, pancreatite e, più raramente, ascessi intraepatici, mentre la migrazione di un verme adulto verso l'esofago può scatenare tosse ed espulsione orale del verme stesso. Nelle aree a endemia elevata, l'ascariasi intestinale e biliare può entrare in concorrenza con l'appendicite acuta e la colelitiasi quale causa prevalente di addome acuto chirurgico.

Dati di laboratorio La maggior parte dei casi di ascaridiasi può essere diagnosticata attraverso la ricerca delle caratterische uova di *Ascaris* (da 45 a 65 µm) in campioni di feci. Occasionalmente i pazienti si presentano dal medico dopo avere eliminato attraverso le feci o, raramente, il naso o la bocca, un verme adulto, riconoscibile per le cospicue dimensioni e la superficie liscia color crema. Le larve, durante la fase precoce migratoria polmonare accompagnata dalla polmonite eosinofila, possono essere trovate nell'espettorato o nel succo gastrico, ancor prima che nelle feci compaiano le uova. L'elevata eosinofilia, propria di questa fase precoce, decresce fino a valori minimi nella infestazione avanzata. I vermi adulti possono a volte essere visualizzati, per puro caso, durante un esame con contrasto del tubo digerente. Un esame radiografico dell'addome può evidenziare, nei pazienti con ostruzione intestinale, masse di vermi nelle anse intestinali con livelli idroaerei. I vermi localizzati nel sistema biliopancreatico possono essere identificati tramite esame ecografico e tramite colangiopancreatografia endoscopica retrograda; quest'ultima tecnica è stata anche impiegata per la rimozione degli ascaridi dalle vie biliari.

T ASCARIASI

L'infestazione da *Ascaris* dovrebbe essere sempre trattata, per prevenire le complicanze potenzialmente gravi. Sono efficaci albendazolo (400 mg in singola somministrazione), mebendazolo (500 mg in singola somministrazione), o ivermectina (150-200 µg/kg in singola somministrazione). Questi farmaci sono controindicati in gravidanza. Il pirantel pamoato (11 mg/kg in dose unica, massimo 1 g) è invece sicuro in gravidanza. I non frequenti effetti collaterali dovuti a questi agenti sono rappresentati da modesta diarrea e dolenzia addominale. L'ostruzione intestinale parziale dovrebbe essere trattata con aspirazione nasogastrica, liquidi per via endovenosa e instillazione di piperazina attraverso il sondino nasogastrico, mentre l'ostruzione completa e le sue complicanze richiedono un intervento chirurgico immediato.

ANCHILOSTOMIASI

Due sono le specie di anchilostomi (*A. duodenale* e *N. americanus*) responsabili di infestazioni nell'uomo; la maggior parte degli individui infestati è asintomatica. La malattia compare per la combinazione di vari fattori, quali una carica elmintica elevata, la durata protratta dell'infestazione

e un'assunzione inadeguata di ferro, determinando anemia sideropenica a volte accompagnata da ipoproteinemia.

Ciclo vitale I vermi adulti, lunghi circa 1 cm, usano denti (*Ancylostoma*) o lame taglienti (*Necator*) presenti nella capsula buccale per aderire alla mucosa del piccolo intestino e succhiare sangue e liquido interstiziale, in quantità equivalente a 0,2 ml/die per ciascun verme adulto. I vermi adulti producono migliaia di uova al giorno; esse vengono depositate con le feci sul terreno, dove si schiudono liberando le larve rabditiformi che nel giro di una settimana maturano in larve filariformi infestanti che penetrano attraverso la cute e raggiungono con il circolo i polmoni. Abbandonati i capillari alveolari, entrano negli alveoli, risalgono le vie respiratorie per essere deglutite e raggiungere così l'intestino tenue. Il periodo di invasione, compreso tra il passagio transcutaneo e l'eliminazione di uova nelle feci, è di circa 6-8 settimane, a volte superiore nel caso di *A. duodenale*. Le larve di *A. duodenale*, se deglutite, possono sopravvivere e svilupparsi direttamente nella mucosa intestinale. Gli anchilostomi adulti possono sopravvivere per circa dieci anni, ma di solito la vita media è di 6-8 anni per *A. duodenale* e di 2-5 anni per *N. americanus*.

Epidemiologia *A. duodenale* prevale nell'Europa meridionale, nel Nord Africa e nell'Asia settentrionale, mentre *N. americanus* è la specie predominante nel Nuovo Mondo e nell'Africa equatoriale; in molti Paesi tropicali e particolarmente nel Sudest asiatico le due specie possono sovrapporsi. Nella maggioranza delle aree colpite gli adolescenti presentano la più elevata incidenza e intensità di infestazione da anchilostomi; nelle aree rurali in cui i campi sono fertilizzati con feci umane, tuttavia, anche i lavoratori adulti possono essere pesantemente colpiti.

Manifestazioni cliniche La maggior parte delle infestazioni da anchilostomi è asintomatica. Le larve infestanti possono provocare una dermatite maculopapulare (*ground itch*) nel sito di ingresso cutaneo, così come un eritema serpiginoso lungo il percorso della migrazione sottocutanea (simile a quello della larva migrans cutanea; Cap. 209) negli ospiti precedentemente sensibilizzati. Durante la migrazione attraverso i polmoni le larve possono provocare una polmonite transitoria, ma questo avviene con minore frequenza rispetto all'ascariasi. Durante la fase intestinale precoce i pazienti infestati possono accusare dolore epigastrico (spesso con esacerbazione postprandiale), diarrea infiammatoria o altri sintomi addominali, accompagnati da eosinofilia. La principale conseguenza dell'infestazione cronica è rappresentata dalla carenza di ferro; i sintomi sono lievi se l'assunzione di ferro con la dieta è adeguata, ma gli individui con squilibri alimentari sviluppano i sintomi di un'anemia sideropenica ingravescente, quali debolezza e dispnea.

Dati di laboratorio La diagnosi viene confermata dal riscontro nelle feci delle caratteristiche uova ovali (40 × 60 μm); per le infestazioni più lievi possono essere necessarie tecniche di concentrazione delle feci. In microscopia le uova di queste due specie sono indistinguibili. Se il campione fecale non viene esaminato subito, le uova possono schiudersi e liberare le larve rabditiformi, che devono essere differenziate da quelle di *Strongyloides stercoralis*. Un'anemia ipocromica microcitica, a volte associata a eosinofilia e ipoalbuminemia, è caratteristica dell'anchilostomiasi.

T INFESTAZIONE DA ANCHILOSTOMA

L'eradicazione di *N. americanus* e *A. duodenale* può essere ottenuta impiegando diversi farmaci antielmintici sicuri ed efficaci, quali albendazolo (400 mg in dose unica), mebendazolo (500 mg in dose unica), pirantel pamoato (11 mg/kg per 3 giorni). Una modesta anemia sideropenica può essere trattata con la sola somministrazione di ferro per via orale. Le infestazioni gravi, con malassorbimento ed enteropatia protido-disperdente, richiedono un sostegno nutrizionale associato a integrazione delle perdite di ferro, in aggiunta alla terapia antielmintica specifica.

Ancylostoma caninum* e *Ancylostoma braziliense *A. carinum*, il "verme a uncino" dei cani, è stato identificato come causa di enterite eosinofila umana specialmente nelle regioni nordorientali dell'Australia. In questa infezione animale, i vermi adulti aderiscono alle pareti dell'intestino tenue (dove possono essere visualizzati tramite endoscopia) e causano dolori addominali e intensa eosinofilia locale. Il trattamento con mebendazolo (100 mg due volte al giorno per 3 giorni) oppure albendazolo (400 mg in dose unica) o la rimozione endoscopica sono efficaci. Entrambe queste specie animali di vermi a uncino possono causare larva cutanea migrans ("eruzione strisciante"; Cap. 209).

STRONGILOIDIASI

Strongyloides stercoralis si distingue per l'abilità, insolita nell'ambito degli elminti, di moltiplicarsi nell'ospite umano, con successivi cicli di autoinfestazione sostenuti dalla produzione interna di larve infestanti. La strongiloidiasi può così persistere per decenni senza ulteriore esposizione alle larve infestanti ambientali. Negli ospiti immunocompromessi può verificarsi una disseminazione estesa di un gran numero di larve invasive di *Strongyloides* e questo evento può essere letale.

Ciclo vitale Oltre al ciclo parassitario di sviluppo, lo *Strongyloides* può anche andare incontro sul terreno a un ciclo di sviluppo "libero" (Fig. 210-1) che consente, in assenza di un mammifero ospite, la sopravvivenza ambientale dei parassiti. Le larve rabditiformi, eliminate con le feci, possono trasformarsi in larve filariformi infestanti sia direttamente sia dopo una fase di sviluppo "libero". L'uomo acquisisce la strongiloidiasi in seguito al contatto con terreno contaminato dalle feci, seguito dal passaggio attraverso la cute, o le mucose, delle larve filariformi. Successivamente le larve raggiungono i polmoni per via ematica, penetrano negli alveoli, ascendo-

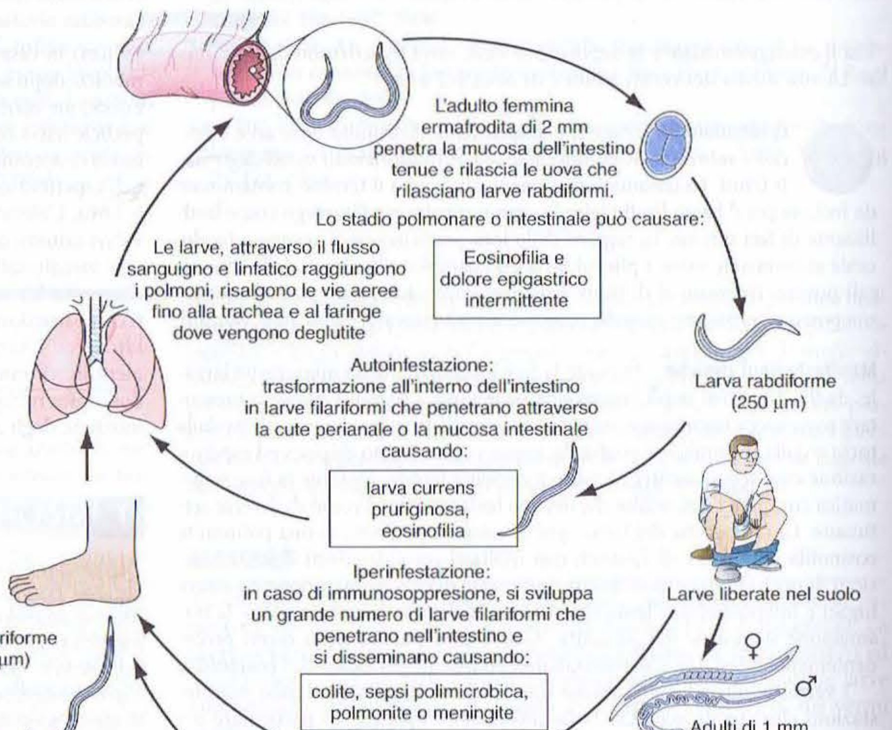


FIGURA 210-1 **Ciclo di vita di *Strongyloides stercoralis*.** (Da: Guerrant RL et al (eds): *Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, 2ª e., p 1276. © 2006 con modifiche; autorizzazione concessa da Elsevier Science.*)

no lungo l'albero bronchiale e, deglutite, raggiungono l'intestino tenue. In questa sede le larve maturano in vermi adulti che invadono la mucosa del piccolo intestino prossimale. I vermi femmina adulti, di piccole dimensioni (lunghi 2 mm) si riproducono per partenogenesi; non esistono forme adulte di sesso maschile. Le uova si schiudono all'interno della mucosa intestinale, rilasciando le larve rabditiformi che migrano nel lume, e con le feci raggiungono il terreno. Quale alternativa, le larve rabditiformi possono maturare direttamente nel lume intestinale in larve filariformi, che invadono la parete del colon o la cute perianale ed entrano nel torrente circolatorio, per ripetere la migrazione e stabilire così un ciclo di reinfestazione endogena. Questa autoinfestazione consente alla strongiloidiasi di persistere per decenni.

Epidemiologia *S. stercoralis* è distribuito nelle regioni tropicali umide, particolarmente nel Sudest asiatico, nell'Africa subsahariana e in Brasile. Negli Stati Uniti, risulta endemico in alcune aree meridionali ed è isolato nei pazienti immigrati e nei militari che hanno vissuto all'estero in aree endemiche.

Manifestazioni cliniche Nella strongiloidiasi subclinica molti pazienti sono asintomatici o presentano sintomi cutanei o addominali lievi. La più comune manifestazione cutanea è un'orticaria ricorrente che spesso interessa le natiche e i polsi. Le larve migranti possono indurre un'eruzione serpiniginosa patognomonica, denominata *larva currens*; queste lesioni rilevate, eritematose e pruriginose avanzano di circa 10 cm l'ora seguendo il corso della migrazione larvale. I parassiti adulti penetrano nella mucosa duodeno-digiunale e possono causare un dolore addominale, di solito epigastrico, che simula il dolore dell'ulcera peptica ma, a differenza di questo, è aggravato dall'ingestione di cibo. Si possono avere nausea, diarrea, sanguinamento gastrointestinale, lieve colite cronica e calo ponderale. Un'ostruzione a livello dell'intestino tenue può svilupparsi per un'infezione grave e precoce. Nella strongiloidiasi non complicata i sintomi polmonari sono rari, mentre è comune l'eosinofilia con livelli variabili nel tempo.

Il ciclo di autoinfestazione della strongiloidiasi è normalmente controllato da meccanismi immunitari dell'ospite, al momento sconosciuti. La soppressione immunitaria, in particolare in seguito a terapia steroidea, e molto meno frequentemente con farmaci immunosoppressori, determina una iperinfestazione con la formazione di larve filariformi in numero elevato e conseguente sviluppo di colite, enterite o malassorbimento. Nella strongiloidiasi disseminata le larve possono invadere non solo il tratto gastrointestinale e i polmoni, ma anche il sistema nervoso centrale, il peritoneo, il fegato e i reni. Inoltre, si può sviluppare una batteriemia a causa del passaggio della flora enterica attraverso la parete mucosa danneggiata. Una sepsi da Gram-negativi, una polmonite o una meningite possono complicare o dominare il quadro clinico. Nei pazienti gravi è spesso assente l'eosinofilia. La strongiloidiasi disseminata può essere letale, in particolare nei pazienti in cui la malattia non viene sospettata che assumono farmaci steroidei. Sebbene la strongiloidiasi sia stata associata all'infezione sia da HIV che da HTLV-I, la forma disseminata in tali circostanze non è frequente.

Diagnosi Nella strongiloidiasi non complicata è diagnostico il riscontro nelle feci di larve rabdiformi. Le larve rabdiformi, sono lunghe circa 250 µm, con una piccola cavità boccale che le distingue dalle larve di anchilostoma. Nelle infezioni non complicate soltanto poche larve fuoriescono e l'esame delle feci può diagnosticare solo un terzo dei casi. L'esecuzione di ripetuti esami e l'utilizzo di metodi di indagine su piastra di agar aumentano la sensibilità diagnostica. Nella strongiloidiasi non complicata (ma non nell'infestazione massiva), l'esame delle feci può risultare ripetutamente negativo. Larve di strongiloide possono essere trovate anche in campioni da aspirazione di contenuto duodenodigiunale o da biopsia. Un test ELISA per la ricerca di anticorpi verso antigeni di *Strongyloides* è un metodo sensibile per la diagnosi di infezioni non complicate. Questi test sierologici dovrebbero essere impiegati in pazienti la cui storia geografica indica una potenziale esposizione, soprattutto per coloro che presentano eosinofilia e/o sono candidati al trattamento con glucorticoidi per altre patologie. Nelle strongiloidiasi disseminate, si dovrebbero riscontrare larve filariformi nelle feci così come in campioni ottenuti da sedi di potenziale migrazione larvale incluso l'espettorato, il liquido di lavaggio broncoalveolare, o il liquido da drenaggio chirurgico.

T STRONGILOIDIASI

Anche nei casi asintomatici, la strongiloidiasi deve essere trattata, potendosi tradurre in un'iperinfestazione potenzialmente letale. L'ivermectina (200 µm/kg/die per 2 giorni) è più efficace dell'albendazolo (400 mg/die per 3 giorni). Nei casi di strongiloidiasi disseminata, il trattamento con ivermectina deve essere prolungato per 5-7 giorni o fino all'eradicazione del parassita. Nel caso di una strongiloidiasi disseminata la terapia con invermectina deve essere proseguita per almeno 5-7 giorni o fino al momento in cui si eradicano i parassiti.

TRICHIURIASI

La maggior parte delle infestazioni sostenute da *Trichuris trichiura* è asintomatica, ma le infestazioni massive possono provocare sintomi gastrointestinali. Al pari di altre elmintiasi veicolate dal terreno, la tricuriasi è distribuita prevalentemente nelle aree tropicali e subtropicali ed è più comune nei bambini delle regioni del mondo a risorse limitate.

Ciclo vitale Le forme adulte di *Trichuris* risiedono nel colon e nel cieco, con le porzioni anteriori ancorate alla superficie mucosa. Le migliaia di uova rilasciate giornalmente dai vermi femmina adulti passano nelle feci e maturano sul terreno. Dopo l'ingestione, le uova infestanti si schiudono nel duodeno, rilasciando larve che maturano prima di migrare nell'intestino crasso. L'intero ciclo richiede circa 3 mesi e i vermi adulti possono vivere per diversi anni.

Manifestazioni cliniche La reazione tissutale nei confronti di *Trichuris* è modesta e la maggior parte degli individui infestati non manifesta sintomi o eosinofilia. Le infestazioni massive possono provocare dolore addominale, anoressia e diarrea mucosanguinolenta, simulando in tal modo le malattie infiammatorie intestinali. Nei bambini, che spesso presentano malnutrizione o altre malattie diarroiche, nei casi di infestazione massiva può verificarsi il prolasso rettale; inoltre, una carica moderatamente elevata di *Trichuris* contribuisce al ritardo della crescita.

Diagnosi e terapia Le caratteristiche uova a forma di limone (50 × 20 µm) sono identificate facilmente all'esame delle feci. I vermi adulti, lunghi dai 3 ai 5 cm, possono occasionalmente essere osservati durante una rettoscopia. Il mebendazolo (500 mg in dose unica) oppure l'albendazolo (400 mg al giorno per 3 dosi) sono farmaci sicuri ed efficaci. Anche l'ivermectina (200 µm/kg/die per 3 somministrazioni) è un farmaco sicuro, ma non efficace come i benzimidazoli.

ENTEROBIASI (OSSIURIASI)

Enterobius vermicularis è più comune nei Paesi temperati che in quelli tropicali. Negli Stati Uniti, circa 40 milioni di persone sono infestate dagli ossiuri, con una netta prevalenza di casi tra i bambini.

Ciclo vitale ed epidemiologia I vermi adulti di *Enterobius* sono lunghi circa 1 cm e si localizzano a livello del cieco. Le femmine adulte, gravide, di notte migrano verso la regione perianale, dove ciascuna può rilasciare fino a 10 000 uova immature. Le uova diventano infettanti nel giro di qualche ora e vengono trasmesse attraverso il passaggio dalle mani alla bocca. Dalle uova ingerite escono le larve che maturano nella forma adulta. Questo ciclo vitale dura circa un mese e i vermi adulti sopravvivono circa 2 mesi. L'autoinfestazione si verifica attraverso il grattamento della regione perianale, seguito dal trasporto con le mani delle uova infestanti alla bocca. A causa della facile diffusione dell'infezione si osserva molto comunemente tra i membri della stessa famiglia.

Manifestazioni cliniche La maggior parte delle infestazioni da *Enterobius* è asintomatica. Il sintomo cardinale è il prurito perianale. Il prurito, che spesso peggiora di notte a causa della migrazione dei vermi femmine, può portare a escoriazione e a sovrainfezione batterica. Le infestazioni massive sono state incriminate come causa di dolore addominale e calo ponderale. Gli ossiuri di rado invadono il tratto genitale femminile, provocando vulvovaginite e granulomi pelvici o peritoneali. È rara l'eosinofilia.

Diagnosi Poiché le uova di Enterobius non vengono eliminate nelle feci, non si può fare diagnosi attraverso gli usuali test di ricerca delle uova e dei parassiti nelle feci. Invece, le uova possono essere trovate al mattino, attraverso l'applicazione di un pezzo di scotch nella regione perianale. Dopo aver trasferito il pezzo di scotch, si possono vedere le uova di ossiuri tramite l'osservazione microscopica; le uova sono di forma ovale, misurano 25-55 µm e sono piatte su un lato.

T ENTEROBIASI

Bambini e adulti con infezione dovrebbero essere trattati con mebendanzolo (100 mg in dose unica), albendazolo (400 mg in dose unica), oppure pirantel pa-

moato (11 mg/kg in dose unica fino a un massimo di 1 g). Lo stesso trattamento deve essere ripetuto dopo 2 settimane. Al fine di evitare la reinfestazione domestica, è inoltre consigliabile il trattamento dei familiari.

TRICOSTRONGILIASI

Trichostrongylus è una specie normalmente parassita degli erbivori, può a volte, in particolare in Asia e in Africa, infestare l'uomo. Il contagio umano avviene per ingestione accidentale di verdure contaminate da larve di *Trichostrongylus*. Le larve non migrano nell'uomo, ma maturano direttamente nel tenue in vermi adulti. Questi vermi succhiano meno sangue rispetto agli anchilostomi. La maggioranza dei soggetti infestati è asintomatica, ma l'infestazione massiva può causare eosinofilia e modesta anemizzazione. All'esame delle feci le uova di *Trichostrongylus* assomigliano a quelle di anchilostoma, ma sono più larghe (85-115 μm). Il trattamento consiste in mebendazolo o albendazolo (Cap. 201).

ANISAKIASI

L'anisakiasi è un'infestazione gastrointestinale causata dall'ingestione accidentale di pesci di acqua salata poco cotti, contaminati da larve di nematodi appartenenti alla famiglia delle Anisakidae. L'incidenza della anisakiasi negli Stati Uniti è cresciuta in relazione all'aumentato consumo di pesce crudo, ma la maggior parte dei casi si verifica in Giappone, in Olanda e in Cile a causa del consumo locale di pesce crudo con alcuni piatti tipici in salamoia, tipo *salamoia, pickled green herring* e *ceviche*, contenenti larve al terzo stadio. I nematodi del genere *Anisakis* parassitano mammiferi marini di grosse dimensioni come le balene, i delfini e le foche. All'interno di un complesso ciclo vitale che coinvolge la catena alimentare marina, le larve infestanti migrano nella muscolatura di diversi pesci. Sia *Anisakis simplex* che *Pseudoterranova decipiens* sono stati implicati nell'anisakiasi umana, ma una sindrome gastrica identica può essere provocata dalle larve rosse di *Eustrongylides*, parassiti degli uccelli marini che si cibano di pesce.

Quando l'uomo consuma pesce crudo infestato, larve vitali possono essere espulse con la tosse entro le prime 48 ore, oppure possono penetrare immediatamente nella mucosa gastrica. In questo secondo caso, nell'arco di alcune ore compaiono violenti dolori addominali nei quadranti superiori, accompagnati da nausea e occasionalmente da vomito, con un quadro simile all'addome acuto. La diagnosi può essere accertata con la visualizzazione diretta tramite un'endoscopia superiore, l'esame radiologico con contrasto, oppure con l'esame istopatologico di un prelievo bioptico. L'estrazione delle larve nascoste, durante l'endoscopia, è curativa. Le larve possono inoltre passare nell'intestino tenue, dove invadono la mucosa e provocano una risposta granulomatosa ed eosinofila intensa. I sintomi possono comparire da 1 a 2 settimane dopo il consumo del cibo contaminato, con dolore addominale intermittente, diarrea, nausea e febbre, in modo tale da simulare la malattia di Crohn. La diagnosi può essere suggerita dagli esami radiologici con il bario e confermata dalla resezione chirurgica di un granuloma in cui si sia annidato il verme. Le uova di *Anisakis*, dal momento che le larve non maturano nell'uomo, non vengono riscontrate nelle feci. Le larve nei pesci di mare vengono uccise dalla cottura a 60 °C, dal congelamento a –20 °C per 3 giorni o dal congelamento rapido industriale, ma non dalla salatura, dall'affumicatura o dalla marinatura. Non è al momento disponibile alcun trattamento farmacologico; se possibile, andrebbe effettuata una rimozione chirurgica o endoscopica.

CAPILLARIASI

La capillariasi intestinale è secondaria all'ingestione di pesce crudo contaminato da *Capillaria philippinensis* e la successiva autoinfestazione può provocare una sindrome debilitante grave. La malattia è tipica delle Filippine e della Thailandia, ma occasionalmente viene segnalata in altre aree dell'Asia. Il ciclo naturale di *C. philippinensis* coinvolge pesci d'acqua dolce e salmastra. Qualora l'uomo si cibi di pesce crudo contaminato, nell'intestino le larve maturano in vermi adulti che producono larve invasive, in grado di causare una infiammazione intestinale e perdita dei villi. La capillariasi ha un esordio insidioso, con dolore addominale aspecifico e diarrea acquosa; misconosciuta, l'autoinfestazione progressiva può portare a una enteropatia protido-disperdente e a malassorbimento grave, con morte per cachessia, scompenso cardiaco o superinfezioni. La diagnosi si basa sull'identificazione, con l'esame delle feci, delle caratteristiche uova a forma di arachide (20 × 40 μm). I pazienti gravemente malati richiedono, in aggiunta a un protratto trattamento antielmintico con mebendazolo o albendazolo (Cap. 201), il ricovero e una terapia di supporto.

ANGIOSTRONGILIASI ADDOMINALE

L'angiostrongiliasi addominale è tipica dell'America latina e dell'Africa. Il parassita zoonotico *Angiostrongylus costaricensis* provoca un'ileocolite eosinofila secondaria al consumo di verdura contaminata. *A. costaricensis*, normalmente, è parassita del ratto del cotone e di altri roditori, mentre le chiocciole e le lumache fungono da ospiti intermedi. L'uomo si contagia in maniera accidentale ingerendo larve infestanti presenti nella mucillagine che molluschi lasciano sulla frutta e sulle verdure; i bambini sono a maggior rischio. Le larve invadono la parete intestinale e migrano nell'arteria mesenterica, dove maturano in vermi adulti. Le uova depositate nella parete intestinale provocano un'intensa reazione granulomatosa eosinofila e i vermi adulti possono causare arterite mesenterica, trombosi o infarto intestinale. I sintomi possono simulare l'appendicite e sono rappresentati da dolore addominale e dolorabilità, febbre, vomito e da una massa palpabile in fossa iliaca destra. La leucocitosi e l'eosinofilia sono molto intense e un esame con mezzo di contrasto baritato può evidenziare difetti di riempimento ileocecale. Di solito, tuttavia, è la resezione chirurgica parziale dell'intestino che consente la diagnosi definitiva. All'esame istopatologico si osserva una parete intestinale ispessita, con granulomi eosinofili circondati da uova di *Angiostrongylus*. Nei casi che non richiedono terapia chirurgica, la diagnosi è esclusivamente clinica, non potendo le larve e le uova essere identificate nelle feci. La terapia medica dell'angiostrongiliasi addominale con tiabendazolo (Cap. 201) non è soddisfacente. Le basi del trattamento consistono in una scrupolosa osservazione e nella resezione chirurgica per le forme più gravi.

BIBLIOGRAFIA

BETHONY J et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 367:1521, 2006

HOTEZ PJ et al: Hookworm infection. N Engl J Med 351:799, 2004

KEISER PB et al: *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 17:208, 2004

LAM CS et al: Disseminated strongyloidiasis: A retrospective study of clinical course and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:14, 2006

LIM S et al: Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: Risk factors, diagnosis and management. CMAJ 171:479, 2004

LU LH et al: Human intestinal capillariasis (*Capillaria philippinensis*) in Taiwan. Am J Trop Med Hyg 74:810, 2006

SHAH OJ et al: Biliary ascariasis: A review. World J Surg 30:1500, 2006

211 Filariosi e infezioni correlate

Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

I parassiti della filaria sono nematodi che vivono nel tessuto sottocutaneo e nei linfatici. Otto specie di filarie interessano l'uomo (Tab. 211-1) e, di queste, quattro – *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus* e *Loa loa* – sono responsabili delle filariosi più importanti. I parassiti della filaria, che infestano circa 170 milioni di individui in tutto il mondo, sono trasmessi da specie di zanzare specifiche per ciascuno di essi (o da altri artropodi) e presentano un complesso ciclo vitale comprendente gli stadi larvali infestanti, veicolati dagli insetti, e i vermi adulti che risiedono nei linfatici o nel tessuto sottocutaneo dell'uomo. I vermi adulti liberano le microfilarie che, a seconda della specie, sono lunghe da 200 a 250 μm e larghe da 5 a 7 μm, possono o meno essere provviste di una guaina periferica e possono circolare nel sangue o migrare attraverso la cute (Tab. 211-1). A completamento del ciclo vitale, le microfilarie sono ingerite dall'artropode vettore e maturano in nuove larve infestanti in 1-2 settimane. I vermi adulti vivono diversi anni, mentre le microfilarie sopravvivono da 3 a 36 mesi. L'endosimbionte simil-rickettsia *Wolbachia* presente in sede intracellulare in tutti gli stadi di *Brugia, Wuchereria, Mansonella* e *Onchocerca* viene attualmente considerato come possibile target per la chemioterapia nei confronti delle filarie.

Di solito l'infestazione ha luogo in seguito a esposizione protratta e ripetuta alle larve infestanti. Poiché le manifestazioni cliniche delle filariosi compaiono con relativa lentezza, dovrebbero essere considerate come malattie croniche, con possibili conseguenze debilitanti a lungo termine. I pazienti con infezioni da filaria nativi delle aree endemiche, con esposizione costante alle larve infestanti, possono differire nella natura, nella gravità e

TABELLA 211-1 CARATTERISTICHE DELLE FILARIE

Microrganismo	Periodicità	Distribuzione	Vettore	Localizzazione delle forme adulte	Localizzazione delle microfilarie	Guaina
Wuchereria bancrofti	Notturna	Cosmopolita, comprese Sud America e Africa	*Culex* (zanzare)	Linfatica	Sangue	+
		Prevalentemente India, Cina e Indonesia	*Anopheles* (zanzare) *Aedes* (zanzare)			
	Subperiodica	Pacifico orientale	*Aedes* (zanzare)	Linfatica	Sangue	+
Brugia malayi	Notturna	Sud-est asiatico, Indonesia, India	*Mansonia, Anopheles* (zanzare)	Linfatica	Sangue	+
	Subperiodica	Indonesia, Sud-est asiatico	*Coquillettidia, Mansonia* (zanzare)	Linfatica	Sangue	+
Brugia timori	Notturna	Indonesia	*Anopheles* (zanzare)	Linfatica	Sangue	+
Loa loa	Diurna	Africa centrale e occidentale	*Chrysops* (mosche)	Sottocutanea	Sangue	+
Onchocerca volvulus	Nessuna	Sud America e Africa centrale, Africa	*Simulium* (mosche)	Sottocutanea	Cute, occhi	–
Mansonella ozzardi	Nessuna	Sud America e America centrale Caraibi	*Culicoides* (moscerini) *Simulium* (mosche)	Non determinata	Sangue	–
Mansonella perstans	Nessuna	Sudamerica e America centrale, Africa	*Culicoides* (moscerini)	Cavità corporee, mesentere, perirenale	Sangue	–
Mansonella streptocerca	Nessuna	Africa centrale e occidentale	*Culicoides* (moscerini)	Sottocutanea	Cute	–

nel tempo di comparsa delle manifestazioni cliniche dai viaggiatori o da coloro che risiedono da breve tempo in tali aree; la malattia è caratteristicamente più acuta e intensa negli individui alla prima esposizione che nella popolazione indigena delle aree endemiche.

FILARIOSI LINFATICA

La filariosi linfatica è causata da *W. bancrofti*, *B. malayi* o *B. timori*. I parassiti adulti filiformi si localizzano sia nei vasi linfatici sia nei linfonodi, dove possono rimanere vitali per più di due decadi.

EPIDEMIOLOGIA

W. bancrofti, il parassita della filaria con più ampia distribuzione geografica, interessa circa 115 milioni di individui e viene rinvenuto nelle aree tropicali e subtropicali, comprendenti l'Asia e le isole del Pacifico, l'Africa, alcune aree del Sudamerica e il bacino caraibico. L'uomo è l'unico ospite definitivo del parassita. Generalmente le forme subperiodiche si trovano solo nelle isole del Pacifico, mentre altrove *W. bancrofti* presenta periodicità notturna. Le forme di microfilaria a periodicità notturna sono presenti nel sangue periferico in scarso numero durante il giorno per aumentare la notte, mentre le microfilarie subperiodiche si trovano nel sangue periferico durante tutta la giornata e raggiungono i livelli più elevati nel pomeriggio. I vettori naturali sono zanzare del genere *Culex fatigans* in ambiente urbano e zanzare del genere *Anopheles* o *Aedes* in ambiente rurale.

La filariosi da *B. malayi* compare principalmente in Cina, India, Indonesia, Corea, Giappone, Malesia e Filippine. Anche *B. malayi* presenta due forme distinguibili per la periodicità della microfilaremia. La più comune forma a periodicità notturna viene trasmessa nei campi di riso delle aree costiere, mentre la forma subperiodica viene trasmessa nelle foreste. *B. malayi* infesta i gatti e l'uomo. *B. timori* si trova solo in due isole dell'Indonesia.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le principali alterazioni istopatologiche sono secondarie al danno infiammatorio dei vasi linfatici, causato non dalle microfilarie ma dai vermi adulti. Questi ultimi vivono nei linfatici afferenti o nei seni dei linfonodi, causando dilatazione linfatica e ispessimento della parete dei vasi. L'infiltrazione intramurale e perivascolare di plasmacellule, eosinofili e macrofagi, con iperplasia connettivale e dell'endotelio linfatico, è responsabile della tortuosità dei linfatici con danno valvolare, fino all'insufficienza. Nella cute tributaria dei linfatici interessati compaiono linfedema e alterazioni da stasi cronica, come l'edema indurato. Queste conseguenze della filariosi non sono dovute a una semplice ostruzione linfatica da vermi adulti ivi localizzati, ma piuttosto a una reazione infiammatoria dell'ospite. Si ritiene che queste risposte infiammatorie sostengano la reazione granulomatosa e proliferativa che precede l'ostruzione linfatica. Fino a che il verme rimane vitale non si verifica ostruzione linfatica, mentre la morte del verme provoca una reazione granulomatosa fibrosante. Da ciò deriva l'ostruzione linfatica e, nonostante lo sviluppo di circoli collaterali, la funzione linfatica risulta compromessa.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche più frequenti della filariosi linfatica sono la microfilaremia asintomatica (o subclinica), l'idrocele (Fig. 211-1), l'adenolinfangite acuta (ADL) e la malattia linfatica cronica. Nelle aree endemiche per *W. bancrofti* o *B. malayi* la maggior parte dei soggetti infetti presenta scarsi sintomi malgrado l'alto numero di microfilarie circolanti nel sangue periferico. Sebbene possano essere asintomatici, praticamente tutti i soggetti con microfilaremia da *W. bancrofti* o *B. malayi* presentano una qualche forma di interessamento subclinico, tra cui ematuria e/o proteinuria, vasi linfatici dilatati (e tortuosi), osservabili con tecniche per immagine e, nei maschi, linfangectasia scrotale (rilevabile con l'ecografia). Malgrado questi reperti, la maggior parte dei soggetti infestati sembra rimanere clinicamente asintomatica per anni; relativamente pochi casi progrediscono verso le fasi acute o croniche dell'infezione.

L'ADL è caratterizzata da febbre elevata, infiammazione dei vasi linfatici (linfangite e linfoadenite) ed edema locale transitorio: la linfangite è retrograda, estendendosi perifericamente rispetto al linfonodo che drena l'area dove si trova il parassita adulto. I linfonodi regionali sono spesso ingranditi e i vasi linfatici possono diventare duri e infiammati; si può avere contemporaneamente una tromboflebite locale. Nella filariosi da *Brugia* si può formare, lungo il tratto linfatico interessato, un singolo ascesso che può drenare in superficie. In corso di filariosi da *Brugia* spp. e da *W. bancrofti*, la linfoadenite e la linfangite si possono manifestare sia alle braccia sia alle gambe, mentre l'interessamento dei linfatici genitali è quasi esclusivo delle

FIGURA 211-1 Idrocele associato a infezione da *Wuchereria bancrofti*.

 infezioni da *W. bancrofti*; quest'ultimo si manifesta con funicolite, epididimite, dolore scrotale e iperestesia. Nelle aree endemiche si riscontra anche un altro tipo di malattia acuta, la dermatolinfangioadenite, caratterizzata da febbre elevata, brividi, mialgie e cefalea. Si riscontrano anche placche edematose infiammatorie nettamente demarcate dalla cute sana circostante, vescicole, ulcere e aree di iperpigmentazione. Spesso all'anamnesi si rilevano pregressi traumi, ustioni, irradiazioni, punture di insetto, lesioni puntiformi o lesioni da sostanze chimiche. Sono comuni le lesioni nel punto di ingresso, soprattutto a livello delle aree interdigitali. La dermolinfangioadenite viene spesso diagnosticata erroneamente come cellulite.

Se il danno linfatico progredisce, il linfedema transitorio può evolvere verso un'ostruzione linfatica, con lesioni permanenti associate all'elefantiasi (Fig. 211-2). All'edema molle della fase precoce succede un edema duro, lo strato sottocutaneo si ispessisce e si realizzano ipercheratosi, fissurazioni della cute e modificazioni iperplastiche. La scarsa vascolarizzazione tissutale diviene condizione di rischio per superinfezioni. Nell'infezione da *W. bancrofti* è comune l'interessamento genitale e si può sviluppare idrocele (Fig. 211-1); negli stadi avanzati tale interessamento può evolvere verso un linfedema scrotale o verso un'elefantiasi scrotale. Se si verifica anche un'ostruzione dei linfatici retroperitoneali, l'aumento della pressione all'interno del sistema linfatico renale porta alla rottura di tali vasi e allo sviluppo di chiluria, generalmente intermittente e più evidente al mattino.

Le manifestazioni cliniche dell'infestazione da filarie nei viaggiatori o in coloro che abitano da poco in una regione endemica sono peculiari. In seguito a un numero sufficiente di punture degli insetti vettori, questi pazienti possono sviluppare, dopo un periodo di 3-6 mesi, un'infiammazione linfatica o scrotale acuta, con o senza angioedema localizzato e orticaria. La linfoadenite epitrocleare, ascellare, femorale o inguinale è spesso seguita da una linfangite retrograda. Questi episodi acuti sono di breve durata e, a differenza delle febbri da filaria che interessano la popolazione indigena delle aree endemiche, non sono di solito accompagnati da febbre. Con l'esposizione protratta alle zanzare vettrici, questi episodi, se non trattati, possono portare a un'ostruzione linfatica permanente.

DIAGNOSI

La diagnosi definitiva può essere posta solo con l'identificazione dei parassiti, per cui può risultare problematica. I vermi adulti localizzati nei vasi linfatici o nei linfonodi non sono facilmente identificabili. Le microfilarie possono essere rinvenute nel sangue, nel liquido dell'idrocele e, occasionalmente, in altri liquidi corporei. Questi liquidi biologici possono essere esaminati al microscopio, sia con esame diretto sia, per maggior sensibilità, dopo concentrazione dei parassiti tramite filtrazione dei liquidi con un filtro poroso cilindrico di policarbonato (pori di 3 μm) o tramite centrifugazione del liquido fissato in formalina al 2% (tecnica di concentrazione di Knott). Il momento del prelievo è importante e deve basarsi sulla periodicità delle microfilarie nella regione endemica coinvolta. In molti soggetti infestati la diagnosi definitiva può essere difficile a causa del fatto che non presentano microfilaremia. Esistono test per antigeni circolanti di *W. bancrofti* che permettono di diagnosticare sia le forme microfilaremiche sia quelle afilaremiche (criptiche). Due sono i test in commercio: uno è un test immunoenzimatico (ELISA) e l'altro un test rapido immunocromatografico su carta; entrambi hanno una sensibilità che varia dal 96 al 100% e una specificità che raggiunge il 100%. Non esistono al momento test sierologici che rilevino antigeni circolanti per le filariosi da *Burgia*.

FIGURA 211-2 Elefantiasi degli arti inferiori associata a infezione da *Wuchereria bancrofti*.

Sono stati messi a punto test basati sulla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) per la ricerca su sangue del DNA di *W. bancrofti* e di *B. malayi*: un certo numero di studi indica che tale metodo diagnostico presenta una sensibilità equivalente o persino superiore a quella dei metodi parassitologici, rilevando l'infezione in quasi tutti i casi evidenti.

Nei casi di sospetta filariosi linfatica l'esame dello scroto o, nella donna, della mammella, con tecniche ecografiche con ultrasuoni ad alta frequenza ed eco-Doppler può portare all'identificazione dei vermi adulti mobili all'interno dei vasi linfatici dilatati. I vermi adulti possono essere riscontrati fino all'80% dei casi di interessamento dei linfatici del cordone spermatico. I vermi adulti presentano una modalità di movimento all'interno dei vasi linfatici caratteristica (il "*segno della danza delle filarie*"). Tecniche scintigrafiche con radionuclidi per lo studio dei vasi linfatici degli arti dimostrano anomalie diffuse sia nei soggetti microfilaremici asintomatici sia in quelli con manifestazioni cliniche di interessamento linfatico. Pur potenzialmente utile nel delineare le modifiche anatomiche associate all'infezione, è improbabile che la linfoscintigrafia occupi il primo posto nella valutazione diagnostica di individui con sospetta infezione; ha infatti principalmente scopi di ricerca, sebbene sia stata utilizzata più ampiamente per accertamenti in tutte le cause di linfedema. L'eosinofilia e l'elevata concentrazione sierica di IgE, così come la presenza di anticorpi antifilaria, depongono per la diagnosi di filariosi linfatica. Esiste comunque una reattività crociata per gli antigeni delle filarie e quelli di altri elminti, compreso il comune *Ascaris lumbricoides*, che rende più difficoltosa l'interpretazione dei risultati degli esami sierologici. Occorre considerare anche che i soggetti residenti nelle aree endemiche possono sensibilizzarsi agli antigeni della filaria attraverso l'esposizione a zanzare infette, anche senza presentare infezioni evidenti.

L'ADL acuta associata a filariosi linfatica deve essere distinta dalla tromboflebite, da altre infezioni e da lesioni traumatiche. La linfangite da filarie, sviluppandosi in senso retrogrado, presenta una caratteristica che la differenzia da quelle a eziologia batterica, che si sviluppano tipicamente in senso ascendente. Il linfedema delle infezioni croniche da filaria deve essere distinto dalle forme legate a neoplasie, cicatrici postchirurgiche, traumi, stati edematosi cronici e a malformazioni congenite del sistema linfatico.

T FILARIOSI LINFATICA

Con le più recenti definizioni di sindromi cliniche nelle filariosi linfatiche e con i nuovi mezzi diagnostici a disposizione per valutare lo stato clinico (per es., l'ecografia, la linfoscintigrafia, i test PCR per la ricerca di antigeni circolanti delle filarie) si possono adottare approcci terapeutici basati sullo stadio dell'infezione. La dietilcarbamazina (DEC, 6 mg/kg/die per 12 giorni), che ha attività micro- e macrofilaricida, rimane il trattamento di scelta per i pazienti con filariosi linfatica attiva (microfilaremia, presenza di antigeni in circolo o evidenza di vermi adulti all'ecografia). L'alternativa terapeutica è rappresentata dall'albendazolo (400 mg due volte/die per 21 giorni) nonostante questo farmaco abbia un'attività macrofilaricida inferiore rispetto a quella della dietilcarbamazina (DEC). Una significativa attività macrofilaricida, analoga a quella data da (DEC)/albendazolo assunti una volta al giorno per 7 giorni, si ha con la doxiciclina (che agisce a livello intracellulare colpendo l'endosimbionte *Wolbachia*) assunta una volta al giorno per almeno 8 settimane.

Come precedentemente sottolineato, un crescente numero di studi ha evidenziato che, sebbene possano essere asintomatiche, quasi tutte le persone con microfilaremia da *W. bancrofti* o da *B. malayi* presentano una qualche forma di interessamento subclinico (ematuria, proteinuria, anormalità alla linfoscintigrafia). È pertanto consigliabile il trattamento precoce dei soggetti asintomatici per prevenire ulteriori lesioni a livello linfatico. Per quanto riguarda l'ADL si raccomanda una terapia di supporto (tra cui antipiretici e analgesici) e la somministrazione di antibiotici se si sospetta un'infezione batterica secondaria. Analogamente, si raccomanda un trattamento con DEC per i portatori non microfilaremici di vermi adulti in quanto le lesioni linfatiche si associano alla presenza dei vermi adulti.

È ormai riconosciuto che per controllare la morbilità nei pazienti con manifestazioni croniche di filariosi linfatica sono efficaci approcci terapeutici basati su scrupolose norme igieniche, sulla prevenzione di infezioni batteriche secondarie e su cicli di fisioterapia. Questi schemi terapeutici risultano simili a quelli raccomandati per le forme di linfedema cronico non filaremico e sono conosciuti sotto il nome di *schema di fisioterapia decongestionante* e *approccio terapeutico al linfedema*.

Gli idroceli (Fig. 211-1) possono essere drenati ripetutamente o trattati chirurgicamente. Nelle manifestazioni croniche della filariosi linfatica, il trattamento farmacologico dovrebbe essere riservato agli individui con evidenza di infezione attiva; la terapia è stata associata a miglioramento clinico e, in alcuni casi, a risoluzione del linfedema.

Lo schema terapeutico con DEC è rimasto invariato per molti anni (12 giorni; dose totale di 72 mg/kg), ma alcuni dati indicano che un trattamento con DEC in monosomministrazione alla dose di 6 mg/kg può avere la medesima efficacia. Il ciclo terapeutico di 12 giorni porta a una più rapida soppressione a breve termine delle microfilarie. I regimi che utilizzano singole dosi di DEC o di ivermectina, o associazioni di albendazolo con DEC o ivermectina, hanno dimostrato di esercitare un effetto microfilaricida prolungato. Come accennato in precedenza, l'assunzione quotidiana di doxiciclina (200 mg/die) per almeno 8 settimane, o di DEC/albendazolo per almeno 7 giorni, determina in entrambi i casi un'attività macrofilaricida significativa e protratta.

Gli effetti collaterali del trattamento con DEC includono febbre, brividi, artralgie, cefalea, nausea e vomito. Sia lo sviluppo sia la gravità di queste reazioni sono correlati direttamente al numero di microfilarie circolanti nel torrente ematico e possono rappresentare una reazione di ipersensibilità acuta agli antigeni rilasciati in seguito alla morte dei parassiti o una reazione infiammatoria indotta da lipopolisaccaridi derivanti dalla liberazione, dalla loro nicchia intracellulare, degli endosimbionti intracellulari di *Wolbachia*. L'ivermectina, quando utilizzata nella filariosi linfatica, ha un profilo di eventi avversi simile a quello della DEC. In pazienti con loiasi e alti livelli di microfilaremia, il trattamento con DEC, così come con l'ivermectina (vedi oltre, "Loiasi"), può causare gravi complicanze encefalitiche. Quando l'albendazolo viene invece utilizzato in monosomministrazione per il trattamento della filariosi linfatica si associa a relativamente pochi effetti collaterali.

PREVENZIONE E CONTROLLO

Per la popolazione residente in aree endemiche non è di solito possibile evitare le punture di zanzara, mentre i turisti dovrebbero fare uso di repellenti per insetti e di zanzariere. Le zanzariere impregnate hanno mostrato un effetto protettivo. La DEC riesce a uccidere le forme in evoluzione delle filarie e si è dimostrata utile per la profilassi nell'uomo.

Per l'eliminazione della filariosi linfatica come problema di sanità pubblica si adotta generalmente un approccio a livello di comunità. Il principio alla base di questo approccio è che la distribuzione annuale di massa di chemioterapici antifilaricidi – albendazolo o anche DEC (per tutte le aree eccetto quelle dove l'oncocercosi è coendemica) o ivermectina – sopprimerà in maniera netta la microfilaremia. Se la soppressione è reiterata, si può interrompere la trasmissione. Come beneficio ulteriore, questa terapia di combinazione ha effetti secondari sugli elminti gastrointestinali. Un approccio alternativo al controllo della filariosi linfatica consiste nell'uso di sale arricchito con DEC. L'utilizzo comunitario di sale arricchito con DEC riduce sensibilmente la densità di microfilarie senza apparenti effetti collaterali. L'educazione della popolazione e l'assistenza medica delle persone che soffrono delle sequele della filariosi linfatica sono elementi importanti nei programmi di controllo e di eradicazione delle filariosi.

EOSINOFILIA POLMONARE TROPICALE

L'eosinofilia polmonare tropicale è una sindrome particolare, che compare in alcuni individui con infestazione da specie filariche linfatiche. Questa sindrome colpisce i maschi e le femmine con un rapporto di 4:1, spesso durante il terzo decennio della vita. La maggioranza dei casi è stata descritta in India, Pakistan, Sri Lanka, Brasile, Guiana e Sudest asiatico.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le principali caratteristiche sono un precedente soggiorno nelle regioni a endemia filarica, tosse parossistica con broncospasmi (di solito notturni, probabilmente dovuti alla periodicità notturna delle microfilarie), calo ponderale, febbricola, adenopatia ed eosinofilia pronunciata ($>3000/\mu l$). La radiografia o la TC del torace possono essere normali, ma generalmente si osserva un'accentuazione della trama broncovasale. Nei campi polmonari medio-inferiori si possono riscontrare lesioni miliariformi diffuse od opacità disomogenee. I test di funzionalità polmonare evidenziano nella maggior parte dei casi turbe restrittive e nei rimanenti casi turbe ostruttive. Le IgE totali sieriche (da 10000 a 100000 ng/ml) e gli anticorpi antifilarici sono tipicamente elevati.

ANATOMIA PATOLOGICA

In caso di eosinofilia polmonare tropicale si verifica una rapida rimozione delle microfilarie e degli antigeni parassitari dal circolo sanguigno, con successivo sequestro nei polmoni. Le manifestazioni cliniche sono secondarie alla risposta allergica e infiammatoria stimolata dai parassiti rimossi. In alcuni pazienti il sequestro delle microfilarie in altri organi del sistema reticoloendoteliale può causare epatomegalia, splenomegalia o linfoadenopatia. Spesso viene osservato un cospicuo infiltrato intra-alveolare, ricco di eosinofili, che determina il rilascio di proteine citotossiche proinfiammatorie che possono spiegare alcuni aspetti della fisiopatologia dell'eosinofilia polmonare tropicale. In assenza di terapia efficace, una fibrosi interstiziale può portare a un progressivo danno polmonare.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'eosinofilia polmonare tropicale deve essere differenziata dall'asma, dalla sindrome di Löffler, dall'aspergillosi broncopolmonare allergica, dall'angioite granulomatosa allergica di Churg-Strauss, dalle vasculiti sistemiche (in particolare la periarterite nodosa e la granulomatosi di Wegener), dalla polmonite cronica eosinofila e dalla sindrome ipereosinofila idiopatica. Oltre a un'anamnesi geografica positiva per esposizione alle filarie, caratteristiche utili al fine di individuare l'eosinofilia polmonare tropicale sono i broncospasmi (solitamente notturni), i livelli molto elevati di anticorpi antifilarici e una rapida risposta iniziale al trattamento con DEC.

T EOSINOFILIA TROPICALE POLMONARE

La DEC viene impiegata, per lo più, alla dose di 4-6 mg/kg/die per 14 giorni. I sintomi di solito regrediscono in 3-7 giorni dall'inizio della terapia e le recidive, che compaiono in circa il 12-25% degli individui (a volte dopo un intervallo silente di anni), richiedono un secondo trattamento.

ONCOCERCOSI

L'oncocercosi ("cecità del fiume") è causata dal nematode appartenente alle filarie *O. volvulus*, che infetta circa 13 milioni di individui. La maggior parte dei soggetti infettati da *O. volvulus* vive nella regione equatoriale dell'Africa che si estende dalla costa atlantica al Mar Rosso. In Guatemala e Messico sono risultate infettate circa 70000 persone, con focolai più piccoli in Venezuela, Colombia, Brasile, Ecuador, Yemen e Arabia Saudita. L'oncocercosi è la seconda causa infettiva di cecità nel mondo, dopo il tracoma.

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

L'infestazione nell'uomo inizia con la deposizione di larve infestanti sulla cute, in seguito alla puntura delle mosche infette del genere *Simulium*. Le larve infestanti maturano in vermi adulti che si localizzano nei noduli sottocutanei. Da 7 mesi a 3 anni dopo il contagio, le femmine gravide liberano le microfilarie che fuoriescono dal nodulo per migrare attraverso i tessuti e concentrarsi nel derma; l'infestazione viene trasmessa ad altri individui attraverso le femmine di mosche del genere *Simulium*, che ingeriscono le microfilarie dalla cute dell'ospite e queste microfilarie poi si trasformano in larve infestanti. Le femmine adulte e i maschi di *O. volvulus* misurano da 40 a 60 cm e da 3 a 6 cm, rispettivamente; la vita dei vermi adulti può durare 18 anni, con una media di circa 9 anni. Dal momento che il vettore *Simulium* vive lungo i corsi d'acqua dotati di rapide e generalmente si sposta solo in un'area limitrofa di alcuni chilometri, la trasmissione della malattia è più elevata in queste aree.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'oncocercosi colpisce prevalentemente la cute, gli occhi e i linfonodi. A differenza della filariosi linfatica, nell'oncocercosi il danno tissutale è provocato dalle microfilarie e non dai parassiti adulti. Nella cute le alterazioni infiammatorie, di intensità moderata ma croniche, possono portare a una perdita di fibre elastiche con atrofia e fibrosi. I noduli sottocutanei, od oncocercomi, sono formati da tessuto fibroso disposto intorno al verme adulto, spesso con un alone periferico infiammatorio. Nell'occhio la neovascolarizzazione e la cicatrizzazione corneale determinano la comparsa di opacità corneali e cecità, mentre l'infiammazione della camera anteriore e posteriore si accompagna frequentemente a uveite anteriore, corioretinite e atrofia ottica. Sebbene le opacità puntiformi siano dovute alla reazione infiammatoria verso le microfilarie morte o morenti, la patogenesi di molte manifestazioni dell'oncocercosi rimane ancora da chiarire.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cute Il prurito, che rappresenta la manifestazione più frequente della dermatite da *O. volvulus*, può essere invalidante; è tipica l'eruzione papulare generalizzata (Fig. 211-3), piuttosto che localizzata a particolari regioni del corpo. L'infestazione cronica può portare a un esagerato e prematuro rag-

FIGURA 211-3 **Eruzione papulare** dovuta a oncocercosi.

grinzimento della cute, con perdita di elasticità e atrofia epidermica, seguito dalla comparsa di pieghe cutanee pendule e da iper- o ipopigmentazione, mentre una dermatite eczematoide localizzata può causare ipercheratosi, ittiosi e depigmentazione. In una forma di oncodermatite immunologicamente iperreattiva (comunemente chiamata *sowdah* dalla parola Yemeni che significa "nero") la cute diventa scura in seguito alla profonda infiammazione scatenata dalla liberazione delle microfilarie a livello cutaneo.

Oncocercomi Questi noduli sottocutanei (che possono essere palpabili o visibili) contengono il verme adulto. In Africa sono localizzati in prossimità della regione sacrococcigea, del trocantere femorale e della cresta anteriore laterale, o di altre prominenze ossee, mentre in Sud America e nell'America Latina i noduli sottocutanei tendono a essere più frequentemente localizzati nelle parti superiori del corpo, come il capo, il collo e le spalle.

I noduli possono variare in dimensioni e, di solito, sono aderenti e non dolenti; è stato stimato che per ogni nodulo palpabile ne esistano quattro più profondi non palpabili.

Strutture oculari La compromissione oculare è la complicanza più grave dell'oncocercosi e, di solito, interessa soltanto gli individui con infestazione moderata o massiva. Le lesioni possono interessare l'occhio in ogni sua parte e l'alterazione più precoce è una congiuntivite con fotofobia. A livello corneale la cheratite puntata, espressione di flogosi acuta attorno alle microfilarie morenti e caratterizzata da opacità "a fiocco di neve", è frequente nei soggetti più giovani e regredisce senza sequele apparenti.

Una cheratite sclerosante compare nell'1-5% circa degli individui con infestazione ed è la principale causa di cecità da *O. volvulus* in Africa. Sempre in Africa, l'uveite anteriore e l'iridociclite compaiono in circa il 5% degli individui infestati, mentre in America Latina le alterazioni del segmento oculare anteriore (deformità pupillare) possono causare un glaucoma secondario. Le lesioni corioretiniche tipiche sono il risultato di atrofia e di iperpigmentazione dell'epitelio retinico pigmentato. Si possono avere, inoltre, un restringimento del campo visivo e un'atrofia ottica grave.

Linfonodi È frequente una linfoadenopatia lieve o moderata, particolarmente nelle regioni inguinale e femorale, dove l'aumento di volume dei linfonodi viene reso più evidente da fattori fisici ("inguine pendulo"); può talvolta predisporre a ernie inguino-femorali.

Manifestazioni sistemiche Alcuni individui con infestazione massiva presentano cachessia con perdita del tessuto adiposo e della massa muscolare; negli adulti divenuti ciechi, il tasso di mortalità è da 3 a 4 volte più elevato.

DIAGNOSI

La diagnosi di certezza si basa sull'identificazione del verme adulto in un nodulo rimosso, o più frequentemente sull'identificazione delle microfilarie in un campione di cute. I frammenti cutanei sono più facilmente ottenuti con un punzone sclerocorneale, che consente il prelievo di piccoli (1-3 mm) campioni cutanei sottoepidermici (estesi fino all'estremità delle papille dermiche) non contaminati da sangue. Il tessuto prelevato viene incubato in un terreno di coltura tissutale o in soluzione fisiologica in una piastra per microtitolazioni a fondo appiattito, oppure su un vetrino; quindi, dopo incubazione di 2-4 ore (o per tutta la notte in caso di infestazioni lievi), le microfilarie emergenti dal frammento possono essere visualizzate con l'esame microscopico.

L'eosinofilia ed elevati livelli di IgE sieriche sono comuni ma, verificandosi anche in corso di molte altre infezioni parassitarie, non sono per se stessi diagnostici. Alcuni laboratori specializzati utilizzano test sierologici per la ricerca di anticorpi contro l'*Onchocerca* e tecniche di PCR per rilevare il DNA del parassita da lesioni cutanee; tali mezzi di indagine sono altamente sensibili e specifici.

Il *test di Mazzotti* è una tecnica di stimolazione che può essere utilizzata nei casi in cui la diagnosi di oncocercosi sia ancora dubbia (per es., quando non si rilevano microfilarie a livello delle lesioni cutanee o a livello oculare). Viene somministrata una piccola dose di DEC (da 0,5 a 1 mg/kg) per via orale; ne consegue la morte delle microfilarie presenti a livello cutaneo che favorisce lo sviluppo o l'esacerbazione del prurito o dell'esantema entro poche ore, evento altamente suggestivo di oncocercosi.

T ONCOCERCOSI

I principali obiettivi della terapia sono la prevenzione delle lesioni irreversibili e l'attenuazione dei sintomi. L'escissione chirurgica dei noduli è consigliata in caso di localizzazione al capo, per la vicinanza all'occhio dei vermi adulti producenti microfilarie, ma la base del trattamento rimane la chemioterapia. L'ivermectina, un lattone macrociclico semisintetico, è il farmaco di prima scelta per il trattamento dell'oncocercosi. Viene somministrata per via orale alla dose singola di 150 μg/kg, sia una volta l'anno sia ogni 6 mesi. Recentemente sono state suggerite somministrazioni più frequenti (ogni 3 mesi) per ridurre ulteriormente il prurito e le manifestazioni cutanee; inoltre, è stato dimostrato che anche la somministrazione quadriennale di ivermectina ha un certo potere macrofilaricida.

Dopo il trattamento, la maggior parte degli individui presenta scarse reazioni collaterali, anche se in circa l'1-10% degli individui trattati compaiono prurito, edema cutaneo e/o un esantema maculopapulare.

Nelle aree africane coendemiche per *O. volvulus* e *L. loa* l'ivermectina è tuttavia controindicata (come lo è per le donne in gravidanza o durante l'allattamento) a causa delle gravi encefalopatie post-trattamento riscontrate in pazienti, specialmente bambini, con microfilaremia importante da *L. loa* (dalle 2000 alle 5000 microfilarie per millilitro). Sebbene la terapia con ivermectina possa portare a una marcata riduzione della densità delle microfilarie, questo effetto può essere di breve durata (in alcuni casi <3 mesi), rendendo necessaria una somministrazione più frequente per la persistenza dei sintomi. È stato dimostrato che un ciclo di 6 settimane di doxiciclina ha un effetto macrofilaristatico (rendendo i vermi adulti femmina sterili per lunghi periodi). Nuove ed efficaci opzioni potranno essere disponibili, dal momento che tale regime ha come target d'azione gli endosimbionti di *Wolbachia* della filaria.

PREVENZIONE

Il controllo dei vettori è risultato utile nelle aree altamente endemiche in cui le zone di riproduzione sono sensibili agli insetticidi spray, ma la maggior parte delle aree endemiche per l'oncocercosi non è adatta per questo tipo di controllo. La somministrazione diffusa di ivermectina ogni 6-12 mesi è attualmente utilizzata per interrompere la trasmissione in tali zone. Questa misura, insieme con il controllo dei vettori, ha già contribuito a ridurre la prevalenza della malattia nei focolai endemici dell'Africa e dell'America Latina. Nessun farmaco si è dimostrato utile per la profilassi dell'infezione da *O. volvulus*.

LOIASI

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

La loiasi è causata da *Loa loa* (il verme africano dell'occhio), presente nelle foreste pluviali dell'Africa occidentale e centrale. I vermi adulti (le femmine, lunghe 50-70 mm e larghe 0,5 mm; i maschi, lunghi 25-35 mm e larghi 0,25 mm) si localizzano nei tessuti sottocutanei; le microfilarie, a periodicità diurna, circolano nel sangue e raggiungono il picco di densità tra le ore 12 e le ore 14.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni, nella popolazione indigena delle aree endemiche, possono differire da quelle dei residenti temporanei e dei visitatori. Nella popolazione indigena la loiasi è spesso un'infestazione asintomatica con mi-

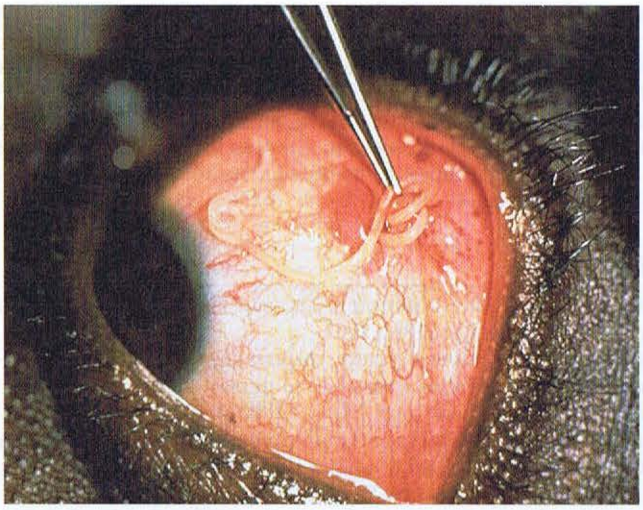


FIGURA 211-4 ***Loa-loa*** **adulta rimossa chirurgicamente** dopo la migrazione sottocongiuntivale.

crofilaremia. Essa viene riconosciuta solo dopo la migrazione sottocongiuntivale del verme adulto (il cosiddetto "verme dell'occhio") (Fig. 211-4), o per la comparsa di aree localizzate fugaci di eritema e angioedema situate alle estremità del corpo (i cosiddetti rigonfiamenti di Calabar) e, con minore frequenza, in altre sedi. Sono rare nefropatie, encefalopatie e miocardiopatie. Nei non residenti prevalgono i sintomi allergici, gli episodi di rigonfiamenti di Calabar tendono a essere più frequenti e debilitanti, la microfilaremia è rara e sono presenti eosinofilia e un elevato titolo di anticorpi antifilarici.

ANATOMIA PATOLOGICA

La patogenesi delle manifestazioni cliniche è poco chiara e gli edemi di Calabar sono probabilmente dovuti a una reazione di ipersensibilità verso il verme adulto.

DIAGNOSI

La diagnosi definitiva si basa sull'identificazione delle microfilarie nel sangue periferico, oppure sull'isolamento del verme adulto dall'occhio (Fig. 211-4) o da un frammento bioptico sottocutaneo prelevato nella sede dell'edema che si è sviluppato dopo la terapia. Test basati sulla PCR per la ricerca nel sangue del DNA di *L. loa* sono attualmente disponibili presso laboratori specializzati e risultano altamente sensibili e specifici. In pratica, la diagnosi si basa spesso su un'anamnesi suggestiva e sulla presentazione clinica, suffragate dall'eosinofilia e da livelli elevati di anticorpi antifilarici. Tutto ciò è più evidente nei viaggiatori recatisi nelle aree endemiche, poiché sono spesso microfilaremici; in questi soggetti altre caratteristiche cliniche sono l'ipergammaglobulinemia, i livelli elevati di IgE sieriche e la leucocitosi eosinofila.

T LOIASI

La DEC (da 8 a 10 mg/kg/die per 21 giorni) risulta efficace sia verso i vermi adulti sia verso le microfilarie di *L. loa*, ma per ottenere una risoluzione completa sono spesso necessari cicli ripetuti. Reazioni allergiche o infiammatorie, comprendenti un interessamento del sistema nervoso centrale con encefalite e coma, possono complicare il trattamento dei casi con massiva microfilaremia. Le infezioni gravi possono essere trattate inizialmente con plasmaferesi per rimuovere le microfilarie dal circolo e con glucocorticoidi (da 40 a 60 mg/die di prednisone) seguiti da DEC (0,5 mg/kg/die). Se la terapia antifilarica non provoca reazioni collaterali, il dosaggio del prednisone può essere rapidamente diminuito e la dose di DEC gradualmente aumentata a 8-10 mg/kg/die.

L'albendazolo o l'ivermectina (entrambi non approvati per questo utilizzo dalla FDA) sono efficaci nel ridurre il livello ematico di microfilarie. Un regime profilattico efficace per la loiasi è rappresentato dalla DEC alla dose di 300 mg alla settimana.

STREPTOCERCOSI

Mansonella streptocerca è presente soprattutto nella fascia di foresta tropicale africana estesa dal Ghana allo Zaire e viene trasmessa dalla puntura di piccoli ditteri (moscerini). Le sue principali manifestazioni cliniche sono espressione dell'interessamento cutaneo e comprendono prurito, eruzioni papulari e ipo- o iperpigmentazione. Sebbene la maggioranza dei soggetti infestati sia asintomatica, molti individui presentano un'adenopatia inguinale. La diagnosi si basa sull'identificazione delle caratteristiche microfilarie nei frammenti cutanei. La DEC (6 mg/kg/die in dosi refratte per 14-21 giorni) è efficace nell'uccidere sia le microfilarie che i vermi adulti. La terapia può, come nella oncocercosi, essere accompagnata da orticaria, artralgie, mialgie, cefalea e disturbi addominali. L'ivermectina in singola dose di 150 μg/kg porta a una soppressione prolungata delle microfilarie nella cute e sembra assumere un ruolo fondamentale nel trattamento della streptocercosi.

INFESTAZIONE DA *MANSONELLA PERSTANS*

Mansonella perstans, diffusa nell'Africa centrale e nelle aree nordorientali del Sud America, è trasmessa da alcuni moscerini. I vermi adulti vivono nelle cavità sierose – pericardio, pleura e peritoneo – così come nei tessuti mesenterico, perirenale e retroperitoneale; le microfilarie circolano nel sangue senza alcuna periodicità. Le manifestazioni cliniche e patologiche sono poco definite. Gran parte dei pazienti risulta asintomatica, ma le manifestazioni possono comprendere prurito e angioedema fugace delle braccia, del viso o di altre parti del corpo (come negli edemi di Calabar della loiasi), febbre, cefalea, artralgie e dolore localizzato al quadrante addominale superiore destro. Occasionalmente, si possono sviluppare pericardite ed epatite. La diagnosi si basa sulla dimostrazione delle microfilarie nel sangue o nei versamenti sierosi. La filariosi da *M. perstans* è spesso associata a eosinofilia periferica e a un aumento degli anticorpi antifilarici. Sebbene la DEC (da 8 a 10 mg/kg/die per 21 giorni) costituisca il farmaco di scelta, sono scarse le prove a favore della sua efficacia. In caso di risposta al trattamento, l'eosinofilia e i sintomi regrediscono. L'ivermectina, utilizzata in dosi ripetute frequentemente, è in grado di ridurre i livelli ematici di microfilarie. Nella terapia di questa patologia è stata anche riferita occasionalmente l'efficacia del mebendazolo (100 mg due volte al giorno per 30 giorni) e dell'albendazolo (400 mg due volte al giorno per 10 giorni).

INFESTAZIONE DA *MANSONELLA OZZARDI*

Mansonella ozzardi presenta una distribuzione geografica ristretta all'America Centrale e Meridionale e ad alcune isole caraibiche. I vermi adulti di *M. ozzardi* vengono raramente isolati dall'uomo; le microfilarie circolano nel sangue senza alcuna periodicità. Sebbene questo parassita sia considerato da molti non patogeno, all'infestazione da *M. ozzardi* sono stati attribuiti cefalea, artralgie, febbre, sintomi polmonari, adenopatia, epatomegalia, prurito ed eosinofilia. La diagnosi si basa sull'identificazione delle microfilarie nel sangue periferico. L'ivermectina (singola dose di 6 mg) si è dimostrata efficace nel trattamento di questa infezione.

DRACUNCULOSI (INFEZIONE DA VERME DELLA GUINEA)

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della dracunculosi, causata da *Dracunculus medinensis*, è drasticamente diminuita negli ultimi anni grazie alle misure di eradicazione intraprese a livello mondiale. Le stime attuali suggeriscono che vi siano poco più di 10 000 casi in tutto il mondo, la maggior parte localizzati in Sudan, Ghana e Mali. In Asia l'infezione è stata invece eradicata. L'uomo acquisisce l'infestazione in seguito all'assunzione di acqua contenente larve infestanti derivate da *Cyclops*, un crostaceo che rappresenta l'ospite intermedio. Le larve invadono lo stomaco o la parete intestinale, si accoppiano e maturano. I maschi adulti probabilmente muoiono; le femmine di *Dracunculus* maturano in un anno e migrano verso i tessuti sottocutanei, solitamente degli arti inferiori. Non appena la femmina di *Dracunculus*, lunga da 30 cm a 1 metro, raggiunge la cute, si forma una vescicola che nell'arco di alcuni giorni va incontro a rottura per formare un'ulcera superficiale. In seguito all'apertura della vescicola, vengono liberate in gran numero, nell'acqua stagnante, larve rabditiformi mobili; la loro ingestione da parte di *Cyclops* completa il ciclo vitale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Spesso, prima della comparsa della vescicola, il paziente manifesta febbre e sintomi allergici generalizzati comprendenti edema periorbitale, respiro sibilante e orticaria. La fuoriuscita del verme dalla cute si associa a dolore locale accompagnato da edema. La rottura della vescicola (di solito secondaria a un'immersione in acqua) e la liberazione da parte dei vermi

adulti di un liquido ricco in larve si accompagnano a un'attenuazione dei sintomi. L'ulcera superficiale, circostante il verme adulto emergente, guarisce nel giro di settimane o mesi. Tuttavia, a causa di superinfezioni batteriche di queste ulcere, possono manifestarsi cellulite, infiammazione locale, ascessi o, meno frequentemente, tetano. A volte i vermi adulti non emergono dalla cute, ma rimangono incapsulati o vanno incontro a calcificazione.

DIAGNOSI

La diagnosi è basata sull'osservazione della fuoriuscita del verme.

T DRACUNCULOSI

La pratica più comune ed efficace rimane la graduale estrazione del verme, avvolgendone ogni giorno alcuni centimetri intorno a un bastoncino. I vermi possono essere rimossi per via chirurgica. Il tiabendazolo (25 mg/kg due volte al giorno per 3 giorni) o il metronidazolo (250 mg tre volte al giorno per 10 giorni) possono attenuare i sintomi, ma non hanno dimostrato alcuna efficacia contro il verme.

PREVENZIONE

La prevenzione, che rimane la sola misura di controllo attuabile, si basa sul consumo di acqua potabile non contaminata.

INFESTAZIONI FILARICHE ZOONOTICHE

La dirofilariosi, che colpisce principalmente cani, gatti e procioni, infetta incidentalmente gli uomini, e lo stesso può verificarsi con *Brugia* e *Onchocerca*, che colpiscono piccoli mammiferi. Dal momento che l'uomo costituisce un ospite atipico, i parassiti non vanno incontro alla maturazione completa. L'infestazione polmonare causata dal verme cardiaco del cane *Dirofilaria immitis* generalmente si presenta nell'uomo come un nodulo solitario; dolore toracico, emottisi o tosse non sono frequenti. L'infestazione sostenuta da *Dirofilaria repens* (propria del cane) o da *Dirofilaria tenuis* (propria del procione) può determinare nell'uomo la comparsa di noduli sottocutanei. L'infezione zoonotica di *Brugia* può provocare un aumento di volume dei linfonodi, mentre *Onchocerca* può causare la formazione di masse sottocongiuntivali. In questi casi, solitamente gli eosinofili e i livelli di anticorpi antifilarici non sono elevati. L'exeresi bioptica è nello stesso tempo diagnostica e terapeutica; solitamente queste infestazioni non rispondono alla chemioterapia.

BIBLIOGRAFIA

Bockarie MJ et al: Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. N Engl J Med 347:1841, 2002

Boussinesq M et al: Clinical picture, epidemiology and outcome of *Loa*-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon. Filaria J 2(Suppl 1):S4, 2003

Dreyer G et al: Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: Differentiation of two syndromes. Trans R Soc Trop Med Hyg 93:413, 1999

Gardon J et al: Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. Lancet 350:18, 1997

Hoerauf A et al: Onchocerciasis. BMJ 326:207, 2003

——— et al: Depletion of *Wolbachia* endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridermia after ivermectin treatment. Lancet 357:1415, 2001

McPherson T et al: Interdigital lesions and frequency of acute dermatolymphangioadenitis in lymphoedema in a filariasis-endemic area. Br J Dermatol 154:933, 2006

Ottesen EA: Lymphatic filariasis: Treatment, control and elimination. Adv Parasitol 61:395, 2006

Walther M, Muller R: Diagnosis of human filariases (except onchocerciasis). Adv Parasitol 53:149, 2003

WHO Expert Committee on Onchocerciasis: Onchocerciasis and its control: Fourth report. Tech Rep Ser No 852. Geneva, World Health Organization, 1995

212 Schistosomiasi e altre infestazioni da trematodi

Adel A.F. Mahmoud

I trematodi, o vermi piatti, sono un gruppo biologicamente e morfologicamente eterogeneo di organismi parassiti che appartengono al phylum dei Platelminti. L'infezione umana da trematodi avviene in molte aree geografiche e può causare notevole morbilità e mortalità. Da un punto di vista clinico le infezioni umane significative da trematodi possono essere classificate a seconda dei tessuti invasi dal verme adulto: sangue, vie biliari, intestino e polmoni (Tab. 212-1).

I trematodi condividono alcune caratteristiche morfologiche, tra cui le dimensioni macroscopiche (da 1 a più centimetri), il fatto di avere corpi appiattiti in senso dorsoventrale, bilateralmente simmetrici (i vermi adulti), e la presenza di due strutture di ancoraggio a ventosa. Tutti i trematodi che parassitano l'uomo sono ermafroditi, a eccezione degli schistosomi. Il ciclo vitale dei trematodi prevede un ospite definitivo (mammiferi/uomo), nel quale i vermi adulti iniziano la riproduzione sessuata, e un ospite intermedio (chiocciole), nel quale avviene la moltiplicazione asessuata delle forme larvali. Più di un ospite intermedio può essere necessario per alcune specie di trematodi. L'infestazione umana può verificarsi o per penetrazione diretta attraverso cute integra o per ingestione. Raggiunta la maturazione nell'ospite umano, i vermi adulti iniziano la riproduzione sessuata che porta alla produzione di uova. Le uova dell'elminta lasciano l'ospite definitivo con le feci, o l'escreato e, una volta raggiunte condizioni ambientali favorevoli, si schiudono rilasciando miracidi che devono trovare una specifica lumaca come ospite intermedio. Dopo la riproduzione asessuata le cercarie vengono rilasciate dalla lumaca infestata; questi organismi o infettano l'uomo o devono trovare un altro ospite intermedio che permetta l'incistamento a metacercarie – lo stadio infettante di queste specie.

Il rapporto ospite-parassita nelle infestazioni da trematodi è frutto di certe caratteristiche biologiche di questi organismi: sono pluricellulari, vanno incontro a numerose modificazioni nel corso dello sviluppo all'interno dell'ospite e producono usualmente infestazioni croniche. In generale la distribuzione delle infezioni umane da trematodi è *disseminata*; per esempio, segue un rapporto matematico inverso in cui la maggior parte dei soggetti colpiti ospita una bassa carica di vermi, mentre una piccola percentuale è intensamente infestata. La minoranza intensamente infestata è particolarmente predisposta a presentare sequele morbose tardive e costituisce un serbatoio epidemiologicamente significativo nelle aree endemiche. È altrettanto importante notare che i vermi non si moltiplicano nell'ospite definitivo e hanno un ciclo vitale abbastanza lungo, che varia da pochi mesi ad alcuni anni. La morbilità e la mortalità da infestazioni da trematodi riflettono un processo multifattoriale che risulta dallo stravolgimento di quel delicato equilibrio basato sulla carica parassitaria e sulle reazioni dell'ospite, che iniziano e modulano il processo immunologico patologico. Inoltre, gli aspetti genetici dell'ospite umano e del parassita contribuiscono all'evoluzione dell'infezione e della malattia. Le infezioni da trematodi che migrano o risiedono nei tessuti dell'ospite sono associate a un grado variabile, da moderato alto, di eosinofilia periferica; questa associazione è significativa sia come protezione sia per le conseguenze sul piano immunopatologico ed è utile come indicatore clinico di infezione.

APPROCCIO AL PAZIENTE: Infezione da trematodi

L'approccio ai pazienti con sospetta infezione da trematodi inizia con una domanda: "Dove sei stato?". Sono elementi essenziali nell'anamnesi dettagli sui luoghi frequentati dal paziente, l'esposizione a organismi d'acqua dolce e l'aver mangiato cibi secondo costumi locali senza adottare misure igieniche appropriate. Il procedimento clinico deve includere un esame obiettivo dettagliato e appropriati test per l'infezione sospettata. La diagnosi si basa o sul rilievo del parassita nello specifico stadio di maturazione negli escreti, nell'espettorato o, raramente, nei campioni bioptici tissutali, oppure su test sierologici sensibili e specifici. Consultare medici specialisti di infezioni di questo tipo o, negli Stati Uniti, i CDC (Centers for Disease Control and Prevention), può essere utile per una guida nella diagnosi e per selezionare un'appropriata terapia.

TABELLA 212-1 PRINCIPALI INFEZIONI UMANE DA TREMATODI

Trematode	Trasmissione	Aree endemiche
Trematodi ematici		
Schistosoma mansoni	Penetrazione della cute da parte della cercaria rilasciata dalle lumache	Africa, Sud America, Medio Oriente
S. japonicum	Penetrazione della cute da parte della cercaria rilasciata dalle lumache	Cina, Filippine, Indonesia
S. intercalatum	Penetrazione della cute da parte della cercaria rilasciata dalle lumache	Africa occidentale
S. mekongi	Penetrazione della cute da parte della cercaria rilasciata dalle lumache	Sud-est asiatico
S. haematobium	Penetrazione della cute da parte della cercaria rilasciata dalle lumache	Africa, Medio Oriente
Trematodi del tratto biliare (epatici)		
Clonorchis sinensis	Ingestione delle metacercarie nei pesci d'acqua dolce	Estremo Oriente
Opisthorchis viverrini	Ingestione delle metacercarie nei pesci d'acqua dolce	Estremo Oriente, Thailandia
O. felineus	Ingestione delle metacercarie nei pesci d'acqua dolce	Estremo Oriente, Europa
Fasciola hepatica	Ingestione delle metacercarie adese a piante acquatiche o presenti in acqua	Tutto il mondo
F. gigantica	Ingestione delle metacercarie adese a piante acquatiche o presenti in acqua	Sporadica, Africa
Trematodi intestinali		
Fasciolopsis buski	Ingestione delle metacercarie adese a piante acquatiche	Sud-est asiatico
Heterophyes heterophyes	Ingestione delle metacercarie nei pesci di acqua dolce o salmastra	Estremo Oriente, Nord Africa
Trematodi polmonari		
Paragonimus westermani	Ingestione delle metacercarie nei gamberi d'acqua dolce o nei granchi	Diffusione globale, a eccezione del Nord America e dell'Europa

TREMATODI EMATICI: SCHISTOSOMIASI

La schistosomiasi umana è causata da cinque specie di questo trematode parassita: le specie intestinali *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum*, e la specie urinaria *S. haematobium*. L'infestazione può causare notevole morbilità a livello intestinale, epatico e del tratto urinario e una certa percentuale dei soggetti affetti muore. Altre specie di schistosomi (per es., le specie aviarie) possono invadere la cute, ma muoiono nel tessuto sottocutaneo e causano solo manifestazioni cutanee che regrediscono spontaneamente.

EZIOLOGIA

L'infezione umana inizia con la penetrazione attraverso la cute integra da parte di cercarie infettanti. Questi organismi vengono rilasciati nell'acqua dolce dalle lumache infette; misurano circa 2 mm lungo l'asse maggiore e hanno una ventosa anteriore e una ventrale che permette loro l'attacco alla cute facilitandone la penetrazione. Una volta giunte nel tessuto sottocutaneo, le cercarie si trasformano nello stadio successivo: gli schistosomuli. Questa trasformazione comporta variazioni morfologiche, di membrana e immunologiche; in particolare, a livello della membrana esterna, la cercaria da trilaminare diviene eptalaminare, mantenendosi così per tutta la permanenza del parassita nell'uomo. Si pensa che questa trasformazione sia il meccanismo adattativo principale dello schistosoma per sopravvivere nell'uomo. Gli schistosomuli iniziano la loro migrazione tra il secondo e il quarto giorno attraverso le vie venosa e linfatica, raggiungendo i polmoni e infine il fegato. I vermi sessualmente maturi migrano attraverso il torrente venoso verso sedi anatomiche specifiche: le vene intestinali (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* e *S. intercalatum*) e quelle vescicali (*S. haematobium*). Dopo l'accoppiamento, le femmine adulte gravide si dirigono dal torrente venoso verso piccole diramazioni vascolari dove depositano le uova. Le uova degli schistosomi (Fig. 212-1) hanno caratteristiche morfologiche particolari che permettono di differenziarne la specie. Favorite dall'azione di enzimi che fuoriescono da minuscoli pori a livello del guscio, le uova si spostano nella parete vascolare venosa attraversando i tessuti dell'ospite per raggiungere il lume intestinale o del tratto urinario, dove vengono eliminate con le feci o le urine. Circa il 50% delle uova fallisce nel tentativo di raggiungere l'ambiente esterno e si ferma localmente a livello dei tessuti dell'ospite (intestino o tratto urinario) o viene trasportato dal circolo ematico venoso al fegato o ad altri organi. Le uova di schistosoma che raggiungono specchi di acqua dolce si schiudono rilasciando miracidi che cercano un ospite intermedio (lumaca) dove effettueranno numerosi cicli di moltiplicazione asessuata. Infine le cercarie vengono eliminate dalle lumache.

Gli schistosomi adulti hanno una lunghezza di circa 1-2 cm. Il maschio è leggermente più corto e con un corpo schiacciato; la sua estremità è ricurva anteriormente e forma il canale ginecoforo, nel quale sono di solito contenute le femmine adulte mature. Le femmine sono più lunghe, sottili e hanno una sezione rotonda. La natura precisa degli scambi tra i due sessi, sia biochimici sia legati alla riproduzione, non è chiara, così come non lo è il meccanismo dell'accoppiamento. Gli schistosomi adulti parassitano specifici punti del sistema venoso dell'ospite. Non si conosce che cosa guidi gli schistosomi intestinali adulti verso le vene mesenteriche superiore o inferiore, o lo *S. haematobium* adulto verso il plesso vescicale. I vermi adulti, inoltre, con meccanismi che ancora restano da determinare, inibiscono la cascata della coagulazione ed evadono il braccio effettore della risposta immunitaria dell'ospite. Il genoma dello schistosoma è relativamente ampio (circa 270 Mb) ed è organizzato in sette paia di cromosomi autosomici e un paio di cromosomi sessuali. Si stima che *S. mansoni* abbia complessivamente circa14 000 geni, alcuni dei quali sono specie-conservati. La sequenza completa del genoma dello schistosoma dovrebbe essere presto disponibile.

EPIDEMIOLOGIA

La distribuzione mondiale dell'infezione da schistosoma nell'uomo (Fig. 212-2) è correlata a fattori del parassita e dell'ospite. Le conoscenze sulla prevalenza e sulla distribuzione globale dello schistosoma sono imprecise. Si stima che le cinque specie di *Schistosoma* infettino 200-300 milioni di individui in Sud America, nei Carabi, in Africa, nel Medio Oriente e nell'Asia sud-orientale. Il totale della popolazione che vive in condizioni predisponenti la sua trasmissione si avvicina a un numero due o tre volte superiore – fatto, questo, che riflette l'importanza della schistosomiasi nell'ambito della sanità pubblica.

Nelle aree endemiche il tasso annuo di nuovi casi, o incidenza, è generalmente basso. D'altro canto, la prevalenza inizia a essere apprezzabile dalla fascia d'età dei 3-4 anni e raggiunge il suo massimo, che varia a seconda delle regioni endemiche (fino al 100%), in quella tra i 15 e i 20 anni. La prevalenza si stabilizza o diminuisce lentamente nelle fasce successive (>40 anni). L'intensità di infestazione (misurata dalla quantità di uova presenti nelle urine o nelle feci, che correla con la carica di parassiti adulti nella maggior parte dei casi) segue l'aumento della prevalenza fino all'età di 15-20 anni e poi diminuisce marcatamente nelle fasce d'età successive. Questa riduzione può riflettere l'acquisizione di resistenza oppure può essere dovuta a una variazione di esposizione all'acqua (gli anziani sono meno esposti). Inoltre, la particolare distribuzione dell'infezione da schistosoma nelle popolazioni umane (distribuzione "sparpagliata"), può essere dovuta all'eterogeneità della popolazione di vermi, con alcuni maggiormente invasivi rispetto ad altri; in alternativa, ciò può essere dovuto a una differente suscettibilità genetica delle popolazioni ospiti, come recentemente dimostrato.

La malattia da infezione schistosomiale è il risultato di fattori propri del parassita e dell'ospite e di altri fattori infettivi, nutrizionali e ambientali. La maggior parte delle sindromi è correlata alla presenza nell'ospite umano di parassiti in uno o più stadi maturativi. Lo spettro delle manifestazioni patologiche nelle popolazioni delle aree endemiche risulta correlato, in generale, all'intensità e alla durata dell'infezione, così come all'età e alla suscettibilità genetica dell'ospite. Le manifestazioni della malattia sono, poi, clinicamente rilevanti solo in una piccola percentuale delle persone infettate da uno degli schistosomi intestinali. Al contrario, la schistosomiasi urinaria si manifesta nella maggior parte degli individui colpiti. Recenti stime sulla morbilità globale attribuibile alla schistosomiasi cronica mostrano una carica parassitaria significativamente superiore a quella precedentemente rilevata.

È stato segnalato che vi è una minore quantità di uova nelle feci di pazienti con infezione da HIV e schistosomiasi rispetto ai pazienti con sola infezione da *S. mansoni*: il meccanismo responsabile di questa differenza è sconosciuto. Il trattamento con praziquantel può ridurre la replicazione dell'HIV e aumentare la conta dei linfociti T CD4+.

PATOGENESI E IMMUNITÀ

Nello stadio invasivo, la dermatite da cercaria è l'estrinsecazione clinica della risposta infiammatoria a livello dermico e dello strato sottostante,

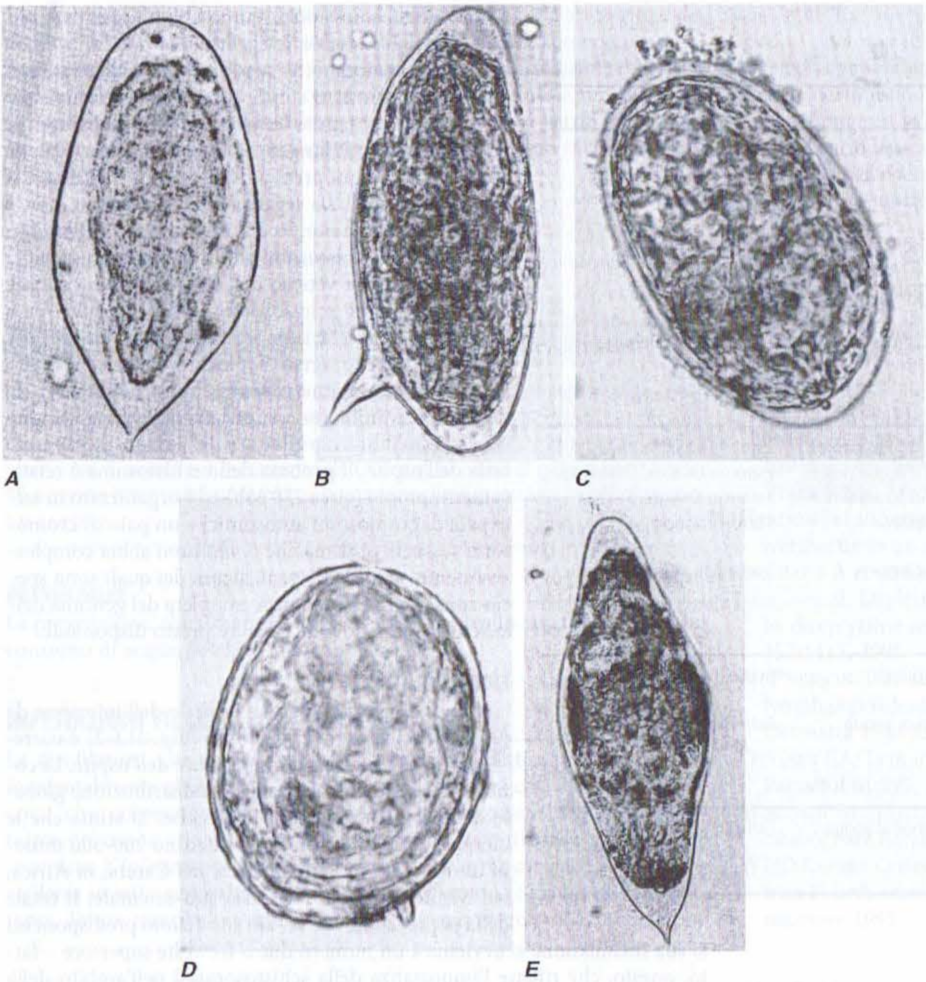


FIGURA 212-1 Morfologia delle uova di schistosoma e stadio diagnostico del ciclo vitale del parassita. ***A.*** Uovo di *S. haematobium* isolato da un campione urinario. L'uovo è grande (lunghezza ~140 μm), con spina terminale. ***B.*** Uovo di *S. mansoni* isolato dalle feci. L'uovo è grande (lunghezza ~150 μm), con parete esterna sottile e spina laterale. ***C.*** Uovo di *S. japonicum* isolato dalle feci. L'uovo è più piccolo rispetto a quello di *S. mansoni* (lunghezza ~90 μm), con una spina piccola e struttura simile a un uncino. ***D.*** Uovo di *S. mekongi* isolato dalle feci. L'uovo è simile a quello di *S. japonicum* ma più piccolo (lunghezza ~65 μm). ***E.*** Uovo di *S. intercalatum* isolato dalle feci. L'uovo è più grande rispetto a quello di *S. haematobium* (lunghezza ~190 μm) e ha una spina più lunga con punta acuminata. (*Da:* LR Ash, TC Orihel, Atlas of Human Parasitology, 3ª ed. Chicago; ASCP Press, 1990; riproduzione autorizzata.)

su base umorale e cellulo-mediata. Non appena i parassiti si avvicinano alla maturità sessuale e iniziano la deposizione delle uova, può svilupparsi la schistosomiasi acuta o febbre di Katayama (malattia simile alla malattia da siero; vedi oltre paragrafo "Manifestazioni cliniche"). L'eccesso di antigene porta alla formazione di immunocomplessi solubili che si possono depositare in vari tessuti iniziando la sequenza di eventi patologici. Nella schistosomiasi cronica la maggior parte delle manifestazioni della malattia è dovuta alla persistenza delle uova nei tessuti dell'ospite. La risposta infiammatoria granulomatosa che circonda le uova è cellulo-mediata ed è regolata sia positivamente sia negativamente dalla cascata delle citochine e dalla risposta cellulare e umorale. La formazione dei granulomi inizia con il reclutamento delle cellule infiammatorie dell'ospite in risposta agli antigeni secreti dai microrganismi viventi contenuti nelle uova. Queste cellule sono inizialmente i fagociti, i linfociti T antigene-specifici e gli eosinofili, successivamente i fibroblasti, le cellule giganti e i linfociti B. Queste lesioni raggiungono dimensioni di gran lunga maggiori delle uova del parassita, portando ad aumento di volume dell'organo e a ostruzione. Nelle infezioni croniche dell'uomo e dell'animale da esperimento si è potuto osservare come l'immunomodulazione e l'inibizione della risposta dell'ospite contro le uova dello schistosoma giochino un ruolo importante nel limitare l'estensione delle lesioni granulomatose, e conseguentemente della malattia. Alla base di questo vi è un'altra cascata di citochine regolatrici e di anticorpi idiotipici. Dopo la risposta granulomatosa si verifica la fibrosi che porta a sequele permanenti. Dal momento che la schistosomiasi è un'infezione cronica, l'accumulo di antigene-anticorpo forma dei depositi a livello dei glomeruli renali e può causare una nefropatia conclamata.

Le complicanze della schistosomiasi più note e studiate sono quelle a carico del fegato. Le uova trasportate dal circolo portale raggiungono il fegato e, a causa delle loro dimensioni (circa 150 × 60 μm nel caso di *S. mansoni*), si localizzano a livello presinusoidale e qui si formano i granulomi. Questi contribuiscono allo sviluppo di epatomegalia (reperto osservato nei soggetti infetti) che è anche correlata ad alcuni marker dell'antigene leucocitario umano (HLA) di classe I e II; le basi genetiche sembrano essere di tipo multigenico. L'ostruzione portale presinusoidale provoca numerose alterazioni emodinamiche, tra cui l'ipertensione portale e lo sviluppo conseguente di circoli collaterali portosistemici a livello della giunzione esofagogastrica e in altri punti. Le varici esofagee sono le più suscettibili di rottura e causano numerosi episodi di ematemesi. A causa del lento sviluppo delle alterazioni emodinamiche a livello epatico in corso di schistosomiasi, si ha la comparsa di circoli arteriosi collaterali. Mentre questo meccanismo compensatorio si può associare ad alcuni effetti metabolici collaterali, il mantenimento di una certa perfusione degli epatociti può garantire una funzionalità epatica normale per molti anni.

Dopo la formazione di granulomi, l'alterazione patologica più significativa a livello del fegato è lo sviluppo di fibrosi. Questa è caratteristicamente periportale (fibrosi a cannello di pipa di Symmers), ma può anche essere diffusa e, se ciò avviene, può aversi nelle aree dove si depositano le uova e si formano i granulomi o distalmente, per esempio negli spazi portali. Se la schistosomiasi si verifica senza altre patologie concomitanti che interessino il fegato, le lesioni epatiche evolvono verso la fibrosi; la cirrosi si verifica solo se sono presenti anche altri fattori (nutrizionali o infettivi, come infezioni da virus dell'epatite B o C). Negli ultimi anni si è scoperto che la deposizione di tessuto fibrotico nella matrice extracellulare deriva dall'interazione dei linfociti T con i fibroblasti; è noto anche che alcune citochine, come l'interleuchina (IL)-2, IL-4, IL-1 e TGFβ (*transforming growth factor* β) stimolano la fibrogenesi e che tale processo è influenzato anche dall'assetto genetico dell'ospite. Citochine regolatrici in grado di interferire con la fibrogenesi, come l'interferone γ (IFNγ) o l'IL-12, possono rivestire un ruolo nella regolazione della risposta.

Analogamente a quanto avviene a livello epatico, anche in corso di schistosomiasi urinaria si ha la formazione di granulomi e fibrosi; i granulomi a livello della porzione terminale degli ureteri ostruiscono il flusso urinario con il conseguente sviluppo di idrouretere e idronefrosi. Lesioni simili a livello vescicale causano la protrusione di strutture papillomatose nel lume dell'organo, che possono ulcerarsi e/o sanguinare. La cronicizzazione dell'infezione porta a cicatrizzazione e a calcificazioni a livello delle pareti vescicali.

Gli studi effettuati sull'immunità verso la schistosomiasi, innata o acquisita, hanno accresciuto le conoscenze sui componenti di questa risposta e sui bersagli antigenici. Il problema fondamentale resta, comunque, se l'uomo acquisisca o meno l'immunità verso lo schistosoma. Dati epidemiologici mostrano che l'immunità acquisita si sviluppa nel corso dell'infezione nei giovani adulti. Il trattamento curativo dell'infezione divide le popolazioni delle aree endemiche in due gruppi: quelli che si reinfettano rapidamente (suscettibili) e quelli che invece hanno un decorso protratto (resistenti). Questa differenza si può spiegare con differenze nella trasmissione, nella risposta immunitaria o nella suscettibilità genetica. L'acquisizione dell'immunizzazione comporta il coinvolgimento degli anticorpi, del complemento e di alcune cellule effettrici, in particolare gli eosinofili. Inoltre, l'intensità dell'infezione da schistosoma è stata correlata a una regione sul cromosoma 5. In numerosi studi recenti sono stati identificati alcuni antigeni protettivi dello schistosoma candidati al vaccino ma, finora, nessuno è stato valutato nell'uomo.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

In generale le manifestazioni cliniche della schistosomiasi si suddividono in tre stadi che possono variare non solo in relazione alle specie, ma anche in relazione a fattori dell'ospite come l'età e le differenze genetiche. Durante

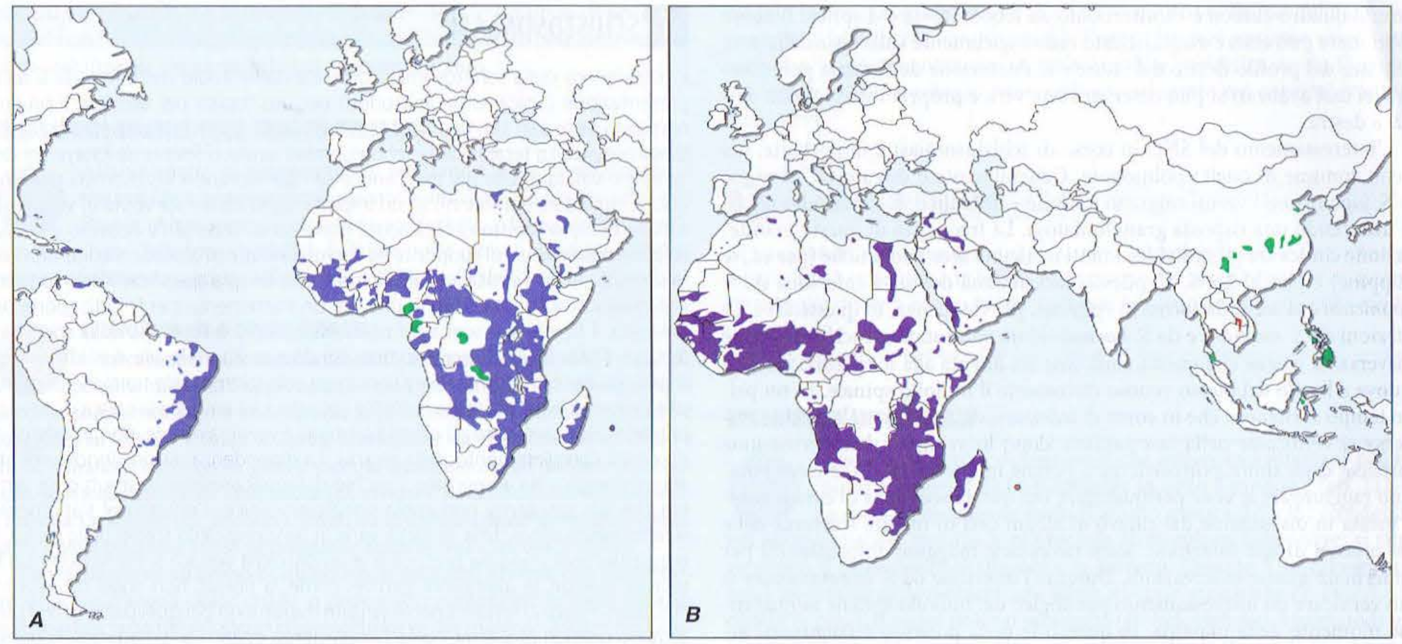


FIGURA 212-2 Distribuzione globale della schistosomiasi. ***A.*** L'infezione da *S. mansoni* (*blu scuro*) è endemica in Africa, Medio Oriente, Sud America e in alcune zone dei Carabi. L'infezione da *S. intercalatum* (*verde*) è endemica in sporadici focolai in Africa occidentale e centrale. ***B.*** L'infezione da *S. haematobium* (*viola*) è endemica in Africa e in Medio Oriente. I Paesi maggiormente endemici per *S. japonicum* (*verde*) sono Cina, Filippine e Indonesia. L'infezione da *S. mekongi* (*rosso*) è endemica in sporadici focolai nel Sud-est asiatico.

la fase invasiva da cercarie si può osservare una forma di dermatite chiamata "prurito del nuotatore", più frequente nelle infezioni da *S. mansoni* e da *S. japonicum*, che si manifesta 2 o 3 giorni dopo l'invasione con un esantema maculopapulare pruriginoso nell'area cutanea colpita che regredisce spontaneamente. Questa condizione è particolarmente intensa se il soggetto è esposto agli schistosomi aviari. La dermatite descritta è osservabile nelle zone circostanti bacini d'acqua dolce delle zone nord-orientali degli Stati Uniti, in particolare in primavera. Durante la maturazione del verme e all'inizio della deposizione delle uova (da 4 a 8 settimane dopo l'invasione cutanea) si manifesta la schistosomiasi acuta o febbre di Katayama, una malattia simile a quella da siero, con febbre, linfoadenopatia generalizzata ed epatosplenomegalia. I soggetti con schistosomiasi acuta presentano numerosi eosinofili nel sangue periferico. Gli anticorpi parassita-specifici possono riscontrarsi prima che le uova siano rilevabili nelle feci o nelle urine. La schistosomiasi è divenuta una malattia importante nel mondo a causa dell'incremento dei viaggi nelle aree endemiche. I viaggiatori sono esposti al parassita mentre nuotano o guadano specchi d'acqua dolce e al ritorno presentano le manifestazioni acute della malattia. Il decorso della schistosomiasi acuta è generalmente benigno, ma sono descritte morti occasionali associate a esposizioni massive.

Le principali manifestazioni cliniche della schistosomiasi cronica sono specie-dipendenti: le specie intestinali (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* e *S. intercalatum*) causano una patologia intestinale ed epatosplenica così come alcune patologie associate all'ipertensione portale. Durante la fase intestinale, che può iniziare pochi mesi dopo l'infezione e durare per anni, i pazienti sintomatici presentano caratteristicamente dolore addominale di tipo colico e diarrea ematica. I pazienti possono riferire astenia e incapacità a svolgere le normali attività quotidiane e presentare ritardo nella crescita. È stato dimostrato che la morbilità attribuibile alla schistosomiasi è generalmente sottostimata. La gravità della forma intestinale è spesso correlata alla carica parassitaria. La malattia ha un decorso cronico e può portare a una poliposi colica come è stato segnalato in alcune aree endemiche, come l'Egitto.

La fase epatosplenica della malattia si manifesta precocemente (durante il primo anno dall'infezione, in particolare nei bambini) con epatomegalia dovuta alle lesioni granulomatose indotte dal parassita. Si riscontra epatomegalia in circa il 15-20% dei soggetti infetti; è grossolanamente correlata all'intensità dell'infezione, si riscontra più frequentemente nei bambini rispetto agli adulti e può essere in relazione con aplotipi HLA-specifici. Nelle fasi successive dell'infezione il blocco presinusoidale del circolo ematico porta all'ipertensione portale e alla splenomegalia, e l'ipertensione portale allo sviluppo di varici al terzo inferiore dell'esofago e in altri sedi. I pazienti con interessamento epatico in corso di schistosomiasi possono presentare un dolore gravativo all'ipocondrio destro durante la fase di epatomegalia e questo dolore può spostarsi all'ipocondrio sinistro non appena si sviluppa la splenomegalia. Il sanguinamento dalle varici esofagee può essere comunque la prima manifestazione clinica di questa fase. I pazienti possono andare incontro a numerosi episodi di sanguinamento, ma sembrano tollerarli bene dal momento che un flusso ematico adeguato permette un normale funzionamento epatico per un lungo periodo. In fase avanzata di malattia, le alterazioni fibrotiche si accompagnano a un deterioramento della funzionalità epatica e allo sviluppo di ascite, ipoalbuminemia e deficit della coagulazione. Questo deterioramento può essere accelerato da infezioni epatiche virali (specialmente epatite B e C) o deficit nutrizionali.

L'estensione e la gravità dell'interessamento epatico e intestinale in corso di infezione da *S. mansoni* o *S. japonicum* sono state studiate in dettaglio. In un primo tempo si era ritenuto che *S. japonicum* portasse a manifestazioni cliniche più gravi per il fatto che il verme adulto produce un numero di uova dieci volte maggiore rispetto a *S. mansoni*, ma studi successivi non hanno confermato quest'ipotesi. Le osservazioni cliniche dei pazienti con infezione da *S. mekongi* o *S. intercalatum* sono meno dettagliate, forse anche a causa di una distribuzione geografica più limitata di questi parassiti.

Le manifestazioni cliniche dell'infezione da *S. haematobium* sono generalmente precoci e interessano un'alta percentuale di soggetti. Fino all'80% dei bambini infettati da *S. haematobium* presenta disuria, pollachiuria ed ematuria, che possono essere terminali. L'esame delle urine mostra la presenza di sangue e albumina, così come una maggiore prevalenza di infezioni batteriche delle vie urinarie, e metaplasia cellulare all'esame del sedimento urinario. Queste manifestazioni sono associate a un'infestazione significativa e alla presenza di granulomi e di ulcerazioni vescicali. Oltre agli effetti locali dati dalla formazione dei granulomi nella vescica urinaria, l'ostruzione del tratto terminale degli ureteri porta all'idrouretere e all'idronefrosi, che si possono riscontrare nel 25-50% dei bambini infetti. Con il progredire della malattia i granulomi vescicali vanno incontro a fibrosi: il risultato è la presenza di tipiche macchie color sabbia visibili alla cistoscopia. In molte aree endemiche si è notata un'associazione tra lo sviluppo del carcinoma squamocellulare della vescica e l'infezione da *S. haematobium*. Questa neoplasia, infatti, si riscontra in una fascia più giovane rispetto a quella in cui si manifesta il carcinoma a cellule transizionali.

Durante una schistosomiasi cronica si può avere un interessamento grave anche di altri organi: rivestono particolare importanza l'interessamento polmonare e del sistema nervoso centrale (SNC). Altre sedi, come la cute e gli organi genitali, sono interessate con una frequenza nettamente inferiore. Nella schistosomiasi polmonare le uova si localizzano a livello delle piccole arteriole conducendo a un'arteriolite acuta necrotizzante e alla formazione di granulomi. In corso di infezioni da *S. mansoni* e *S. japonicum* le uova raggiungono i polmoni dopo lo sviluppo di circoli collaterali portosistemici; durante l'infezione da *S. haematobium*, invece, le uova raggiungono i polmoni direttamente attraverso le connessioni tra la vescica e la circolazione sistemica. La formazione di tessuto fibrotico porta a un'endoarterite obliterante, a ipertensione polmonare e al cuore polmo-

nare. Il quadro clinico è caratterizzato da febbre, tosse e dispnea. Il cuore polmonare può essere diagnosticato radiologicamente sulla base della prominenza del profilo destro del cuore e la dilatazione dell'arteria polmonare. Nei casi avanzati si può osservare una vera e propria insufficienza cardiaca destra.

L'interessamento del SNC in corso di schistosomiasi è importante, ma meno comune di quello polmonare. Generalmente è dovuto all'infezione da *S. japonicum*: i vermi migrano a livello cerebrale e vi depositano le uova inducendo una risposta granulomatosa. La frequenza di questa manifestazione clinica tra gli individui infetti in alcune aree endemiche (per es., le Filippine) è pari al 2-4%. L'epilessia jacksoniana dovuta a infezione da *S. japonicum* è la seconda forma di epilessia, per frequenza, in queste aree. Le infezioni da *S. mansoni* e da *S. haematobium* sono state associate a mielite trasversa. Si ritiene che questa sindrome sia dovuta alla localizzazione delle uova a livello del plesso venoso circostante il midollo spinale. In un primo tempo si riteneva che in corso di infezione da *S. mansoni* la mielite trasversa si verificasse nella fase tardiva, dopo lo sviluppo dell'ipertensione portale e degli shunt portosistemici, perché in questo modo le uova potevano raggiungere le vene perimidollari; ora questa sequenza di eventi è stata messa in discussione dal rilievo di alcuni casi di mielite trasversa nelle fasi precoci di tale infezione. Sono necessarie maggiori informazioni per confermare queste osservazioni. Durante l'infezione da *S. haematobium* si può verificare un interessamento patologico del midollo spinale in qualunque momento della malattia, in quanto le uova possono disseminarsi attraverso le comunicazioni tra le vene vescicali e quelle sistemiche. Studi anatomopatologici delle lesioni in corso di mielite trasversa da infezione da schistosoma hanno accertato la presenza di uova nelle aree necrotiche o granulomatose. I pazienti presentano generalmente una debolezza agli arti inferiori, acuta o rapidamente progressiva, accompagnata da disfunzione degli sfinteri.

DIAGNOSI

I medici delle aree non endemiche per la schistosomiasi devono affrontare non facili problemi diagnostici. Nella presentazione clinica più comune, un viaggiatore di ritorno mostra i segni e i sintomi di una delle sindromi acute da schistosomiasi, cioè la dermatite da cercarie o febbre di Katayama. Fondamentale, per una corretta diagnosi, è l'anamnesi dettagliata con precise domande sul viaggio e la permanenza presso bacini d'acqua dolce, sia stagnante sia in rapido movimento. La diagnosi differenziale di febbre in un paziente di ritorno da un viaggio include una varietà di infezioni a eziologia virale (per es., la febbre di Dengue), batterica (per es., la febbre tifoide e la leptospirosi), da rickettsie o protozoaria (per es., la malaria). Nei casi di febbre di Katayama una diagnosi rapida è essenziale e si basa sulla presentazione clinica, sull'eosinofilia nel sangue periferico e sulla positività di test sierologici per gli anticorpi anti-schistosoma. Presso i CDC sono due i test disponibili: il test Falcon (FAST-ELISA) e il test di conferma EITB (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*; blotting con immunoelettrotrasferimento enzimatico); entrambi hanno un'alta sensibilità e una specificità di circa il 96%. In alcuni casi l'esame parassitologico delle feci e delle urine può risultare positivo.

La diagnosi nei soggetti infetti deriva spesso dall'insieme dei dati geografici, delle caratteristiche cliniche e dalla presenza delle uova nelle feci o negli escreti. La diagnosi può essere posta anche con i test sierologici menzionati precedentemente o con quelli che ricercano gli antigeni circolanti dello schistosoma. Questi test possono essere applicati sia sul sangue sia su altri liquidi corporei (per es., il liquor). Nel caso di sospetto di schistosomiasi, l'esame delle feci con striscio di Kato o qualunque altro metodo di concentrazione identifica tutti i soggetti tranne quelli con infezione lieve. Per quanto riguarda *S. haematobium*, le urine possono essere esaminate o con la valutazione microscopica del sedimento o con filtrazione di una quantità nota di volume attraverso i filtri Nucleopore. Lo striscio spesso di Kato e i filtri Nucleopore forniscono dati quantitativi sull'intensità dell'infezione: si sta valutando la possibilità di correlare questi dati al grado di alterazione tissutale e agli effetti della terapia specifica. L'infezione da schistosomi può essere anche diagnosticata con l'esame di campioni di tessuti, tipicamente biopsie rettali; non sono necessarie altre procedure bioptiche (per es., una biopsia epatica), tranne che in particolari circostanze.

La diagnosi differenziale dell'epatomegalia da schistosoma deve includere l'epatite virale di tutte le eziologie, la tubercolosi miliare, la malaria, la leishmaniosi viscerale, l'abuso di alcol e le cause di ostruzione delle vene sovraepatiche e della vena porta. Solo alcuni tra i pazienti con queste condizioni presentano epatosplenomegalia e funzionalità epatica relativamente intatta. La diagnosi differenziale dell'ematuria nell'infezione da *S. haematobium* include la cistite batterica, la tubercolosi, la calcolosi urinaria e le neoplasie maligne.

T SCHISTOSOMIASI

Il trattamento della schistosomiasi dipende dallo stadio dell'infezione e dalla presentazione clinica. Oltre ai prodotti per uso topico per alleviare il prurito, non sono necessari altri farmaci per la dermatite da cercaria causata dagli schistosomi aviari. La terapia della schistosomiasi acuta, o febbre di Katayama, deve essere valutata caso per caso; anche se i farmaci antischistosomiali possono essere impiegati, non hanno alcun impatto significativo sui vermi in via di maturazione. Nella schistosomiasi acuta grave sono necessari il ricovero e l'utilizzo di un trattamento di supporto, ed eventualmente di glucocorticoidi; una volta superata la fase critica, occorre iniziare una terapia specifica. Tutti i soggetti con diagnosi accertata devono ricevere un trattamento per l'eradicazione del parassita. Il farmaco di scelta è il praziquantel che, in funzione della specie infettante **(Tab. 212-2)**, viene somministrato per via orale alle dosi di 40 o 60 mg/kg in due o tre somministrazioni in un solo giorno. Tale trattamento porta all'eliminazione del parassita nell'85% circa dei casi e riduce la carica di uova di più del 90%. Scarsi sono gli effetti collaterali e, generalmente, non interferiscono con il completamento della terapia. La dipendenza da un singolo agente chemioterapico ha aumentato il rischio di farmacoresistenza; a tutt'oggi sembra che tale resistenza non abbia significato clinico. L'effetto del trattamento sulle manifestazioni della malattia varia in funzione dello stadio della stessa. È noto che l'epatomegalia precoce e le lesioni della vescica si risolvono dopo la terapia, mentre le alterazioni tardive, come la fibrosi, non sono da essa influenzate. Possono rendersi necessari altri trattamenti per quei pazienti che presentano ulteriori problemi, come l'insufficienza epatica o l'ematemesi ricorrente. L'approccio a queste problematiche è guidato dalla comune pratica medica e chirurgica.

PREVENZIONE E CONTROLLO

La trasmissione della schistosomiasi dipende dal comportamento dell'uomo. La distribuzione geografica delle infezioni nelle varie aree endemiche nel mondo non è definita chiaramente. È pertanto prudente per i viaggiatori evitare i bacini di acqua dolce a prescindere dalla velocità con cui scorre l'acqua e da infondate affermazioni di sicurezza al riguardo. Alcuni farmaci per via topica applicati sulla pelle possono presumibilmente impedire la penetrazione delle cercarie, ma nessuno di questi è disponibile correntemente. Se l'esposizione ha luogo, è fortemente consigliata una visita medica di controllo. La prevenzione dell'infezione negli abitanti di zone endemiche rappresenta un problema rilevante. Gli abitanti di queste regioni utilizzano questi bacini d'acqua per scopi agricoli, domestici, sanitari e ricreativi. In assenza di adeguate alternative sono stati impiegati numerosi mezzi di controllo, tra cui l'utilizzo di sostanze capaci di eliminare i molluschi, la fornitura di acqua potabile e di mezzi per lo smaltimento delle acque fognarie, la terapia farmacologica e l'educazione sanitaria. Raccomandazioni ricorrenti nei Paesi endemici per questa malattia sottolineano l'uso di un approccio multiplo. Con l'avvento di un farmaco antischistosomi efficace, sicuro e somministrabile per via orale in un'unica dose, la terapia farmacologica si è dimostrata la più efficace nel ridurre l'intensità dell'infezione e nel far regredire la malattia. La durata di questo impatto positivo dipende dalle dinamiche di trasmissione del parassita in ogni specifica regione endemica. L'obiettivo ultimo della ricerca

TABELLA 212-2 TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE INFEZIONI UMANE DA TREMATODI

Infezione	Farmaco di scelta	Posologia e durata del trattamento nell'adulto
Trematodi ematici		
S. mansoni, *S. intercalatum*, *S. haematobium*	Praziquantel	20 mg/kg, 2 dosi in un giorno
S. japonicum, *S. mekongi*	Praziquantel	20 mg/kg, 3 dosi in un giorno
Trematodi delle vie biliari		
C. sinensis, *O. viverrini*, *O. felineus*	Praziquantel	25 mg/kg, 3 dosi in un giorno
F. hepatica, *F. gigantica*	Triclabendazolo	10 mg/kg in un'unica somministrazione
Trematodi intestinali		
F. buski, *H. heterophyes*	Praziquantel	25 mg/kg, 3 dosi in un giorno
Trematodi polmonari		
P. westermani	Praziquantel	25 mg/kg, 3 dosi al giorno per 2 giorni

per quanto riguarda la prevenzione e il controllo è lo sviluppo di un vaccino. Sebbene vi siano alcune premesse promettenti, questo obiettivo non sarà probabilmente raggiungibile nei prossimi 10 anni.

TREMATODI EPATICI (DEL TRATTO BILIARE)

Alcune specie di trematodi che infettano l'uomo e colpiscono il tratto biliare sono particolarmente comuni nel Sudest asiatico e in Russia. Altre specie si ritrovano in Europa, Africa e nelle Americhe. Sulla base delle loro modalità di migrazione queste infezioni possono essere suddivise nei gruppi *Clonorchis* e *Fasciola* (Tab. 212-1).

CLONORCHIASI E OPISTORCHIASI

L'infezione da *Clonorchis sinensis*, trematode cinese od orientale, è endemica nel Sudest asiatico tra i mammiferi che si nutrono di pesci. L'uomo è un ospite accidentale; la prevalenza dell'infezione umana è maggiore in Cina, Vietnam e Corea. L'infezione da *Opisthorchis viverrini* e da *O. felineus* è comune in gatti e cani; la trasmissione all'uomo è occasionale, particolarmente in Thailandia (*O. viverrini*) e nel Sudest asiatico e nell'Europa Orientale (*O. felineus*). I dati sulla distribuzione geografica precisa di questi parassiti tra la popolazione umana sono ancora parziali.

La trasmissione all'uomo di questi microrganismi avviene con l'ingestione di pesce d'acqua dolce crudo o poco cotto contenente le metacercarie; queste si liberano nel duodeno rilasciando larve che migrano attraverso l'ampolla di Vater e maturano a vermi adulti nei canalicoli biliari. I vermi adulti sono piatti, allungati e misurano 1-2 cm in lunghezza. I vermi ermafroditi si riproducono rilasciando piccole uova opercolate che passano con la bile nell'intestino e vengono eliminate con le feci. Il ciclo vitale si completa nell'ambiente in particolari chiocciole d'acqua dolce (il primo ospite intermedio) e con la formazione di cisti di metacercarie nei pesci d'acqua dolce.

A eccezione delle complicanze tardive, le sindromi cliniche causate dalla clonorchiasi e dall'opistorchiasi non sono ancora ben definite. Dal momento che la maggior parte degli individui infetti alberga una bassa carica parassitaria, molti sono asintomatici. Un'infezione da moderata a grave può essere associata a un dolore addominale a livello dell'ipocondrio destro. Al contrario, infezioni croniche o recidivanti si associano a colangite, colangioepatite e ostruzione biliare. Il colangiocarcinoma è epidemiologicamente correlato, in Cina, all'infezione da *C. sinensis* e, nelle zone nord-orientali della Thailandia, a quella da *O. viverrini*. Questa associazione ha comportato l'inserimento di tali germi tra i carcinogeni umani.

FASCIOLIASI

Le infezioni da *Fasciola hepatica* e da *F. gigantica* sono zoonosi diffuse nel mondo intero e in particolar modo nelle regioni dove vi sono numerosi allevamenti di pecore. Casi nell'uomo sono stati registrati in Sud America, Europa, Africa, Australia e in Estremo Oriente. Stime recenti indicano una prevalenza a livello mondiale di circa 17 milioni di casi. Un alto tasso endemico è stato riportato in alcune aree del Perù e della Bolivia. Nelle aree a maggiore endemia la specie predominante è *F. hepatica*, ma in Asia e in Africa è stata riscontrata con maggiore frequenza *F. gigantica*.

L'uomo acquisisce la fascioliasi ingerendo le metacercarie attaccate ad alcune piante acquatiche, come i crescioni d'acqua, o consumando acqua contaminata o cibo lavato con essa. Sono stati riportati anche casi di fascioliasi da consumo di fegato crudo contenente trematodi immaturi. L'infezione inizia con l'escistamento delle metacercarie, il loro attraversamento della parete intestinale con conseguente disseminazione nella cavità peritoneale fino a raggiungere la capsula epatica, penetrandola. I vermi adulti raggiungono i dotti biliari e producono grosse uova opercolate che vengono eliminate nella bile e raggiungono l'ambiente esterno attraverso il tratto gastrointestinale. Il ciclo vitale di questi trematodi si completa in particolari lumache (il primo ospite intermedio) e con l'incistamento su piante acquatiche.

Le caratteristiche cliniche della fascioliasi sono correlate allo stadio e all'intensità dell'infezione. La fase acuta della malattia si sviluppa durante la migrazione del parassita (1-2 settimane dopo l'infezione) e include febbre, dolore addominale all'ipocondrio destro, epatomegalia ed eosinofilia. La TC del fegato può evidenziare tracce del passaggio del parassita. I segni e i sintomi generalmente si alleviano quando i parassiti raggiungono la meta definitiva. Negli individui con infezione cronica sono diagnosticate raramente l'ostruzione dei dotti biliari e la cirrosi biliare. Non è stata descritta alcuna associazione tra l'infezione da *Fasciola* e lo sviluppo di neoplasie maligne.

DIAGNOSI

La diagnosi di infezione da uno dei trematodi del tratto biliare si basa su un sospetto fondato, l'evidenza di un'esposizione ambientale (residenza o viaggio in aree geografiche a rischio) e il riscontro nelle feci delle uova dei parassiti (dalla forma caratteristica). Prove ulteriori possono essere ottenute con la documentazione di un'eosinofilia periferica e con l'imaging del fegato. I test sierologici sono utili specialmente nei soggetti con infezioni lievi.

T TREMATODI BILIARI

La terapia farmacologica (con praziquantel o triclabendazolo) è riassunta nella tabella 212-2. I pazienti con lesioni anatomiche del tratto biliare o con neoplasie maligne devono essere trattati secondo le usuali linee guida della medicina generale.

TREMATODI INTESTINALI

Sono due le specie di trematodi che provocano infezioni nell'uomo in aree geografiche distribuite in tutto il mondo (Tab. 212-1). La grossa *Fasciolopsis buski* (l'adulto misura 2-7 cm) è endemica nel Sudest asiatico, mentre la più piccola *Heterophyes heterophyes* si ritrova presso il Delta del Nilo (Egitto) e in Estremo Oriente. L'infezione inizia con l'ingestione delle metacercarie adese a piante acquatiche (*F. buski*) o incistate in pesci di acqua dolce o salmastra (*H. heterophyes*). I trematodi maturano nell'intestino umano e le uova vengono eliminate con le feci. La maggior parte degli individui infetti è asintomatica. Nelle infezioni gravi da *F. buski* si può riscontrare diarrea, dolore addominale e malassorbimento, mentre in quelle da *H. heterophyes* dolore addominale e diarrea mucosa. La diagnosi è data dal riscontro delle uova dalla forma caratteristica nei campioni di feci. Il farmaco di scelta è il praziquantel.

TREMATODI POLMONARI

L'infezione data dal trematode polmonare *Paragonimus westermani* (Tab. 212-1) e dalle specie correlate (per es., *P. africanus*) è endemica in molte aree del globo, escluso il Nord America e l'Europa. L'endemia è particolarmente significativa nell'Africa occidentale, in America centrale e meridionale e in Asia. In natura gli ospiti serbatoio di *P. westermani* sono i felini domestici o selvatici. In Africa *P. africanus* è stato riscontrato anche in altre specie, come il cane. I trematodi polmonari adulti, che hanno una lunghezza di 7-12 mm, si riscontrano incapsulati nei polmoni delle persone infette. In rare circostanze tali trematodi si possono osservare incistati a livello del SNC (paragonimiasi cerebrale) o della cavità addominale. L'uomo si infetta con i trematodi polmonari ingerendo le metacercarie infettanti incistate nella carne e nei visceri dei gamberi e dei granchi d'acqua dolce. Nelle aree endemiche questi crostacei sono consumati crudi o sottaceto. Quando raggiungono il duodeno si escistano, attraversano la parete intestinale, migrano attraverso la cavità addominale, il diaframma e lo spazio pleurico per raggiungere i polmoni. I trematodi maturi si riscontrano a livello bronchiolare circondati da lesioni cistiche. Le uova del parassita vengono eliminate con l'escreato o inghiottite, passando all'ambiente esterno con le feci. Il ciclo vitale si completa nelle lumache e nei crostacei d'acqua dolce.

Durante la maturazione i trematodi si localizzano a livello dei tessuti polmonari e causano emorragie e necrosi con la formazione di cisti. Il parenchima polmonare adiacente mostra un infiltrato infiammatorio, soprattutto da eosinofili. Le cisti misurano generalmente 1-2 cm di diametro e possono contenere 1-2 vermi ciascuna. Con l'inizio della deposizione delle uova le cisti si rompono nei bronchioli adiacenti permettendo alle uova di uscire dall'ospite umano. Le cisti più vecchie sviluppano spesse pareti che possono andare incontro a calcificazione. Durante la fase attiva della paragonimiasi, i tessuti polmonari circostanti le cisti parassitarie possono mostrare segni di polmonite, bronchite, bronchiectasie e fibrosi.

La paragonimiasi polmonare è chiaramente sintomatica nei pazienti con infezione da moderata a grave. Il quadro clinico d'esordio è costituito frequentemente da tosse produttiva con escreato brunastro o franca emottisi associate a eosinofilia periferica. L'esame obiettivo del torace può evidenziare segni di pleurite. Nelle infezioni croniche possono prevalere la bronchite o le bronchiectasie, ma queste condizioni patologiche difficilmente evolvono verso l'ascesso polmonare. Le indagini radiologiche del torace mostrano segni caratteristici che comprendono addensamenti irregolari, escavazioni, versamenti pleurici e opacità ad anello. La paragonimiasi cerebrale si presenta con lesioni occupanti spazio o con attacchi epilettici.

DIAGNOSI

La paragonimiasi polmonare viene diagnosticata con il rilievo di uova parassitarie nell'escreato e/o nelle feci. L'esame sierologico è di particolare aiuto nei casi con esame diretto negativo e in quelli con coinvolgimento cerebrale.

T TREMATODI POLMONARI

Il farmaco di scelta per il trattamento è il praziquantel (Tab. 212-2). Ulteriori trattamenti medici o chirurgici possono rendersi necessari per le lesioni polmonari o cerebrali.

CONTROLLO E PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA TREMATODI TISSUTALI

I residenti in aree non endemiche che si rechino in regioni endemiche dovrebbero evitare l'ingestione di piante, pesci o crostacei locali: è questa l'unica misura preventiva efficace; se il consumo è inevitabile, tali cibi vanno lavati o cucinati accuratamente. Istruzioni sulla preparazione e il consumo di acqua e cibo devono essere fornite dai medici a tutti i viaggiatori (vedi Cap. 117). Evitare l'ingestione degli elminti in stadio infettante ed eliminare in maniera appropriata le feci e l'escreato per prevenire la schiusa delle uova nell'ambiente sono i cardini per interrompere la trasmissione dell'infezione tra i residenti in aree endemiche. Questi due approcci sono fortemente influenzati dallo sviluppo socioeconomico e dall'educazione sanitaria delle popolazioni. In effetti, nei Paesi in cui si sono verificati progressi economici che hanno portato a miglioramenti sociali ed economici la trasmissione della malattia è diminuita. Il terzo approccio per il controllo nelle aree endemiche si basa sull'impiego di una terapia specifica per gli individui che presentano il maggior rischio di trasmissione, per esempio quelli con infezioni gravi. La disponibilità del praziquantel, un farmaco antielmintico efficace, sicuro e a largo spettro, può determinare una riduzione dei serbatoi di infezione nelle popolazioni colpite. Comunque, l'infestazione da parte di questi elminti di altre specie animali, oltre quella umana, complica notevolmente gli sforzi per il controllo di tali malattie.

BIBLIOGRAFIA

Alves Oliveira LF et al: Cytokine production associated with peripheral fibrosis during chronic schistosomiasis mansoni in humans. Infect Immun 74:1215, 2006

Caffrey CR: Chemotherapy of schistosomiasis: Present and future. Curr Opin Chem Biol 11:433, 2007

Centers for Disease Control and Prevention: *http://www.cdc.gov/ncidod/dpd*

Drugs for Parasitic Infections. Med Lett Drugs Ther, August 1, 2004

Jia TW et al: Assessment of the age-specific disability weight of chronic schistosomiasis japonica. Bull World Health Organ 85:458, 2007

Kallestrup P et al: Schistosomiasis and HIV-1 infection in rural Zimbabwe: Effect of treatment of schistosomiasis on CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA load. J Infect Dis 192:1956, 2005

King CH: Lifting the burden of schistosomiasis—defining elements of infection-associated disease and the benefits of antiparasite treatment. J Infect Dis 196:653, 2007

Lim JH et al: Parasitic diseases of the biliary tract. AJR Am J Roentgenol 188:1596, 2007

Lun ZR et al: Clonorchiasis: A key foodborne zoonosis in China. Lancet Infect Dis 5:31, 2005

Mahmoud AAFM (ed): Schistosomiasis, in *Tropical Medicine: Science and Practice*, G Pasvol, S Hoffman (eds). London, Imperial College Press, 2001, pp 1–510

Stauffer WM et al: Biliary liver flukes (opisthorchiasis and clonorchiasis) in immigrants in the United States: Often subtle and diagnosed years after arrival. J Travel Med 11:157, 2004

213 Cestodi

A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

I cestodi, o vermi a nastro, sono vermi segmentati. Le forme adulte risiedono nel tratto gastrointestinale, ma le larve possono localizzarsi in quasi tutti gli organi. Le infestazioni umane da cestodi possono essere divise in due principali gruppi clinici; nel primo, l'uomo è l'ospite definitivo e i vermi adulti vivono nel tratto gastrointestinale (*Taenia saginata, Diphyllobothrium, Hymenolepis* e *Dipylidium caninum*), mentre nel secondo gli esseri umani sono ospiti intermedi e nei tessuti sono presenti i parassiti allo stadio larvale. Le infestazioni di quest'ultima categoria includono l'echinicoccosi, la sparganosi e la cenurosi. Per *Taenia solium*, l'uomo può essere sia l'ospite definitivo che l'intermedio.

I cestodi di aspetto nastriforme si attaccano alla mucosa intestinale attraverso ventose o rostri presenti sullo scolice; allo scolice di forma globosa segue un collo corto e stretto, da cui si formano le proglottidi (o segmenti). Come ciascuna proglottide matura, questa si sposta più lontano dal collo tramite la formazione di nuovi segmenti meno maturi. La catena di proglottidi che si allunga progressivamente, denominata *strobilo*, costituisce il corpo del verme. La sua lunghezza varia con la specie: in alcuni casi il verme può essere costituito da più di 1000 proglottidi e misurare vari metri. I cestodi sono elminti ermafroditi; infatti le proglottidi contengono sia l'apparato genitale maschile sia quello femminile e quando queste maturano, rilasciano le uova in modo intermittente. Dato che le uova di diverse specie di *Taenia* sono morfologicamente identiche, le differenze nella morfologia dello scolice o delle proglottidi rappresentano l'unico fondamento per l'identificazione diagnostica delle specie.

La maggior parte delle tenie che interessa l'uomo ha bisogno di almeno un ospite intermedio per un completo sviluppo larvale. Dopo l'ingestione di uova o di proglottidi mature da parte di un ospite intermedio, l'uovo si trasforma in larva esacanta, od oncosfera, capace di penetrare attraverso la mucosa intestinale. L'oncosfera migra nei tessuti e assume una forma cistica nota come *cisticerco* (singolo scolice), *cenuro* (scolici multipli), o *idatide* (cisti con cisti figlie, ognuna contenente numerosi protoscolici). L'ingestione da parte dell'ospite definitivo di tessuti contenenti una cisti consente allo scolice lo sviluppo in forma adulta.

TENIASI DA *T. SAGINATA*

La tenia bovina, *Taenia saginata*, è diffusa in tutti i Paesi nei quali è consueto mangiare carne cruda o poco cotta e ha una prevalenza particolamente alta nelle zone dell'Africa sub-sahariana e nel Medio Oriente. *Taenia saginata asiatica* è una variante di *T. saginata* endemica in Asia, che ha come ospite intermedio il maiale.

Eziologia e patogenesi L'uomo è l'unico ospite definitivo della forma adulta di *T. saginata*. Questo verme piatto, che può raggiungere gli 8 m di lunghezza, si localizza nella parte più alta del digiuno e ha uno scolice con quattro ventose prominenti e 1000-2000 proglottidi; ciascun segmento fecondato ha dalle 15 alle 30 diramazioni uterine (a differenza delle 8-12 di *T. solium*). Le uova sono indistinguibili da quelle di *T. solium*, misurano dai 30 ai 40 μm e presentano un guscio spesso e compatto, di colore marrone con striatura a raggiera contenente l'oncosfera. Le uova depositate sulla vegetazione possono vivere per mesi o anni, fino a che non vengono ingerite dal bestiame o da altri erbivori. L'embrione liberato dopo l'ingestione invade la parete intestinale e si porta ai muscoli striati, dove si trasforma in cisticerco. Qualora la cisti venga ingerita con la carne cruda o poco cotta, può infettare gli esseri umani; dopo che il cisticerco è stato ingerito, occorrono circa due mesi perché si sviluppi un verme adulto.

Manifestazioni cliniche I pazienti iniziano ad accorgersi dell'infestazione principalmente notando la presenza di proglottidi nelle feci e possono provare una spiacevole sensazione perianale quando le proglottidi vengono evacuate. In seguito all'infestazione da *T. saginata* possono verificarsi lievi disturbi o dolori addominali, nausea, variazioni dell'appetito, debolezza e perdita di peso.

Diagnosi La diagnosi viene posta individuando uova o proglottidi nelle feci. Le uova possono essere presenti anche nella zona perianale; se le uova o le proglottidi non vengono identificate nelle feci, va esaminata la regione perianale utilizzando una striscia di nastro adesivo di cellophan come nel caso delle infezioni provocate da ossiuri (vedi Cap. 210). La distinzione di questa infestazione da quella sostenuta da *T. solium* richiede l'esame delle proglottidi mature o dello scolice, mentre gli esami sierologici non sono d'aiuto dal punto di vista diagnostico. Possono essere presenti eosinofilia e aumento delle IgE sieriche.

T TAENIA SAGINATA

Una singola dose di praziquantel (10 mg/kg) costituisce una terapia assai efficace.

Prevenzione Il miglior mezzo per prevenire l'infestazione da parte della tenia saginata è la cottura adeguata della carne di manzo; temperature pari a 56 °C per 5 minuti distruggono il cisticerco. Anche la refrigerazione e la salatura per lunghi periodi, così come il congelamento a –10 °C per 9 giorni, uccidono il cisticerco presente nella carne bovina. Misure generali di prevenzione comprendono un'attenta ispezione delle carni e un'adeguata rete fognaria per lo smaltimento delle deiezioni umane.

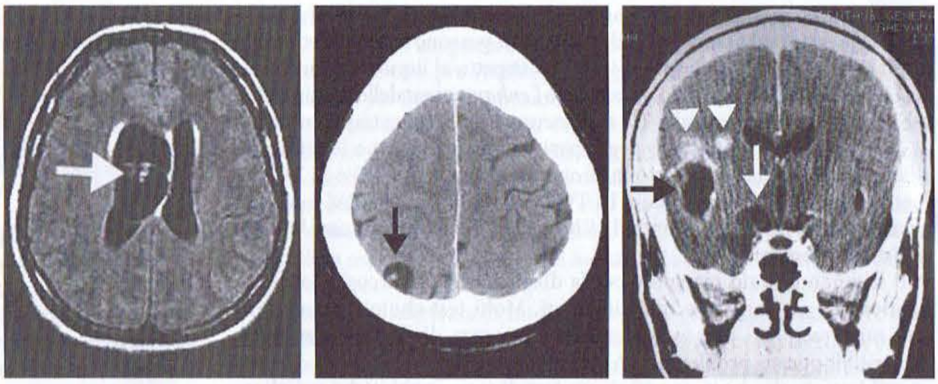


FIGURA 213-1 Nella neurocisticercosi l'agente eziologico è *T. solium*. L'infestazione neurologica può essere classificata in base alla localizzazione e alle caratteristiche del parassita. Quando i cisticerchi si localizzano nei ventricoli può verificarsi un idrocefalo ostruttivo. ***A sinistra:*** RM che evidenzia un cisticerco nel ventricolo laterale con conseguente idrocefalo. La *freccia* indica lo scolice all'interno del parassita cistico. ***Al centro:*** TC che mostra un cisticerco parenchimale, con intensificazione del contrasto nella parete della cisti e uno scolice all'interno (*freccia*). ***A destra:*** cisticerchi multipli. Si osservano: lesioni calcifiche compatibili con esiti dell'infestazione (*punte di freccia*), cisticerchi vitali nelle cisterne basilari (*freccia bianca*) e un grande cisticerco in degenerazione nella fessura silviana (*freccia nera*). (*Da:* JC Bandres et al., *Clin Infect Dis* 15:799, 1992; con modifiche. © The University of Chicago Press.)

TENIASI DA *T. SOLIUM* E CISTICERCOSI

La tenia del maiale, *Taenia solium*, può causare due distinte forme di infestazione, a seconda che l'uomo venga interessato dalle forme adulte nell'intestino o dalle forme larvali nei tessuti (cisticercosi). Gli esseri umani sono gli unici ospiti definitivi di *T. solium* e i maiali sono gli ospiti intermedi abituali, benché altri animali possano ospitare le forme larvali.

T. solium ha una diffusione ubiquitaria, ma è maggiormente diffusa in America Latina, Africa sub-sahariana, Cina, Sud e Sudest asiatico, Europa orientale. La cisticercosi si osserva nelle nazioni industrializzate principalmente quale conseguenza dell'immigrazione di persone che hanno acquisito l'infestazione in aree endemiche.

Eziologia e patogenesi Il verme adulto si localizza generalmente nella parte più alta del digiuno e il suo scolice globoso si attacca alla mucosa tramite i dischi a ventosa e due file di uncini. Spesso è presente un solo verme adulto, che però può sopravvivere per anni. Il verme adulto raggiunge solitamente circa 3 m in lunghezza e può avere 1000 proglottidi, ciascuna delle quali produce fino a 50 000 uova. Generalmente, gruppi di 3-5 proglottidi vengono liberati ed espulsi nelle feci e le uova in queste proglottidi sono infettanti sia per gli uomini che per gli animali. Le uova sopravvivono nell'ambiente esterno per diversi mesi. Dopo l'ingestione delle uova da parte dell'ospite intermedio, queste si trasformano in larve che penetrano attraverso la parete intestinale e si diffondono in diversi tessuti, con un particolare tropismo per la muscolatura striata del collo, della lingua e del tronco. Entro 60-90 giorni si sviluppa lo stadio cistico-larvale. Questi cisticerchi possono sopravvivere per mesi o anni. Le infestazioni nell'uomo responsabili della teniasi intestinale derivano dall'ingestione di carne di maiale poco cotta contenente cisticerchi. L'infestazione che causa la cisticercosi umana avviene in seguito a ingestione delle uova di *T. solium*, di solito per stretti contatti con un soggetto portatore di teniasi intestinale. L'autoinfestazione può verificarsi se un individuo che alberga nell'intestino una tenia che produce uova ingerisce uova provenienti dalle sue stesse feci.

Manifestazioni cliniche Le infestazioni intestinali da *T. solium* possono essere asintomatiche. La presenza di proglottidi nelle feci può essere rilevata dagli stessi pazienti. Altri sintomi sono poco frequenti.

Nella cisticercosi le manifestazioni cliniche sono variabili. Benché possano essere presenti ovunque nel corpo, i cisticerchi sono più comunemente riscontrati in corrispondenza del cervello, del liquor cefalorachidiano, dei muscoli striati, dei tessuti sottocutanei o dell'occhio. Dato che i cisticerchi possono essere localizzati in qualsiasi sede corporea, la localizzazione e la dimensione dei cisticerchi, nonché l'entità della risposta infiammatoria o cicatriziale associate, determinano la presentazione clinica. Le manifestazioni neurologiche sono le più frequenti (Fig. 213-1). Quando nel parenchima cerebrale vi è una reazione infiammatoria attorno ai cisticerchi, possono verificarsi crisi convulsive generalizzate, focali o jacksoniane. Può svilupparsi un idrocefalo, come conseguenza dell'ostruzione della circolazione del liquido cefalorachidiano da parte dei cisticerchi e dell'infiammazione associata, oppure per blocco del drenaggio del liquor per una aracnoidite. Sono spesso presenti i segni dell'aumento della pressione intracranica: cefalea, nausea, vomito, alterazioni del visus, stordimento, atassia o confusione. I pazienti con idrocefalo possono sviluppare un papilledema o presentare alterazioni dello stato mentale. Se i cisticerchi si sviluppano a livello della base o nello spazio subaracnoideo, possono causare meningite o aracnoidite cronica, idrocefalo comunicante o ictus.

Diagnosi La diagnosi dell'infestazione intestinale dovuta a *T. solium* viene accertata se si documenta la presenza di uova o proglottidi, come già descritto per *T. saginata*. La diagnosi può essere indaginosa nel caso della cisticercosi. Una "consensus conference" ha proposto dei criteri diagnostici assoluti, maggiori, minori ed epidemiologici (Tab. 213-1). La certezza diagnostica è definita solo dalla documentazione della presenza del parassita (criterio assoluto), che prevede l'osservazione istologica del parassita nel campione bioptico tissutale, la visualizzazione del parassita all'esame del fondo dell'occhio (nella camera anteriore, nel vitreo o negli spazi subretinici), o mediante metodiche di diagnostica per immagini che dimostrino lesioni cistiche contenenti uno scolice caratteristico. Nella maggior parte dei casi non è possibile formulare una diagnosi di certezza. La diagnosi clinica viene invece effettuata sulla base di elementi di presentazione clinica, studi radiografici, test sierologici e anamnesi.

Il principale criterio diagnostico maggiore è rappresentato dal riscontro neuroradiologico compatibile con neurocisticercosi: lesioni cistiche con o senza intensificazione del contrasto (per es., *ring enhancement*), una o più calcificazioni nodulari (che possono ugualmente presentare intensificazione del contrasto), o lesioni focali con intensificazione del contrasto. Nel parenchima cerebrale i cisticerchi appaiono di solito tondeggianti e di 5-20 mm di diametro. Le lesioni cistiche negli spazi o solchi subaracnoidei pos-

TABELLA 213-1 CRITERI DIAGNOSTICI PROPOSTI PER LA CISTICERCOSI UMANA[a]

1. Criteri assoluti
   a. Dimostrazione dei cisticerchi all'esame istologico o microscopico del materiale bioptico
   b. Visualizzazione del parassita nell'occhio tramite esame del fundus oculi
   c. Dimostrazione neuroradiologica di lesioni cistiche contenenti uno scolice caratteristico
2. Criteri maggiori
   a. Lesioni neuroradiologiche suggestive di neurocisticercosi
   b. Dimostrazione di anticorpi anti-cisticerchi nel siero tramite test immunoenzimatico di immunoblot elettroforetico
   c. Scomparsa di lesioni intracraniche spontaneamente o dopo trattamento con albendazolo o praziquantel
3. Criteri minori
   a. Lesioni neuroradiologiche compatibili con neurocisticercosi
   b. Manifestazioni cliniche suggestive di neurocisticercosi
   c. Dimostrazione di anticorpi anti-cisticerco o di antigeni nel liquor mediante test ELISA
   d. Visualizzazione dei cisticerchi al di fuori del sistema nervoso centrale (per es., tipiche calcificazioni a forma di sigaro nei tessuti molli)
4. Criteri epidemiologici
   a. Soggiorno in un'area endemica per cisticercosi
   b. Frequenti viaggi in aree endemiche per cisticercosi
   c. Contatti domestici con un soggetto con infestazione da *Taenia solium*

[a] La diagnosi è confermata sia da un criterio assoluto, sia dalla combinazione di due criteri maggiori, sia da un criterio minore più uno epidemiologico. Una diagnosi di probabilità è supportata dal soddisfacimento di: (1) un criterio maggiore più due criteri minori; (2) un criterio maggiore più uno minore e uno epidemiologico; o (3) tre criteri minori più un criterio epidemiologico.
Nota: ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), test immunoenzimatico.
Fonte: Del Brutto et al.; con modifiche.

sono arrivare fino a 6 cm di diametro ed essere lobulate. I cisticerchi a livello degli spazi subaracnoidei e dei ventricoli possono avere pareti molto sottili e il liquido cistico è spesso isodenso rispetto al liquor. In conclusione, è possibile che l'idrocefalo ostruttivo o l'*enhancement* delle meningi della base siano i soli reperti alla TC nella neurocisticercosi extraparenchimale. I cisticerchi nei ventricoli o negli spazi subaracnoidei sono identificabili da un neuroradiologo esperto in risonanza magnetica (RM) o in TC con contrastografia intraventricolare. La TC è più sensibile della RM nell'individuare lesioni calcifiche, mentre la RM è più utile per identificare le lesioni cistiche e l'*enhancement*.

Il secondo criterio maggiore per la diagnosi di cisticercosi è la dimostrazione di anticorpi specifici circolanti. Molti test che utilizzano antigeni non frazionati presentano un'alta frequenza di falsi-positivi e falsi-negativi; questo problema può essere superato con l'impiego dell'immunoblotting, che è più specifico: un test di immunoblot che usi glicoproteine lentil-lectina purificate ha una specificità superiore al 99% ed è altamente sensibile. Tuttavia, pazienti con una lesione intracranica singola o con calcificazioni possono risultare sieronegativi. Tale test si è dimostrato più sensibile su siero piuttosto che su liquor. Tutti gli antigeni utilizzati per la diagnosi sono stati sequenziati e sono state messe a punto analisi immunoenzimatiche ELISA che utilizzano antigeni ricombinanti. Analisi di rilevazione dell'antigene utilizzando anticorpi monoclonali per riconoscere l'antigene del parassita nel sangue o nel liquor possono facilitare la diagnosi. A ogni modo queste analisi non sono largamente disponibili.

Vari studi hanno dimostrato che i criteri clinici possono facilitare la diagnosi in casi selezionati. In pazienti provenienti da aree endemiche che presentano lesioni singole, crisi convulsive, esame obiettivo negativo e assenza di malattia sistemica (per es., assenza di febbre e di linfoadenopatie o radiografia del torace nella norma), oppure numerose lesioni tondeggianti alla TC con diametro tra i 5 e i 20 mm senza spostamento delle strutture della linea mediana, è molto probabile che la causa sia una neurocisticercosi. Anche la risoluzione spontanea o dopo monoterapia con albendazolo è compatibile con la neurocisticercosi.

I criteri diagnostici minori comprendono un neuroimaging compatibile ma meno caratteristico, manifestazioni cliniche suggestive di neurocisticercosi (per es., convulsioni, idrocefalo o alterazioni cognitive), evidenza di cisticercosi al di fuori del sistema nervoso centrale (per es., calcificazioni a forma di sigaro nei tessuti molli) o dimostrazione di anticorpi nel liquido cefalorachidiano mediante test immunoenzimatici (ELISA). I criteri epidemiologici comprendono l'esposizione a un portatore accertato o a un convivente con infestazione intestinale da *T. solium*, la residenza attuale o pregressa in un'area endemica, i viaggi frequenti in aree endemiche.

La diagnosi viene confermata se il paziente presenta almeno un criterio assoluto oppure due criteri maggiori, un criterio minore e uno epidemiologico (Tab. 213-1). Una diagnosi probabile è avvalorata dall'evidenza di: 1) un criterio maggiore più due criteri minori; 2) un criterio maggiore più un criterio minore e uno epidemiologico; 3) tre criteri minori più un criterio epidemiologico. Sebbene nella neurocisticercosi il liquor sia spesso alterato, tali alterazioni non sono patognomoniche. I pazienti possono infatti presentare pleiocitosi liquorale, con prevalenza di linfociti, neutrofili o eosinofili. La protidorrachia può essere elevata; la glicorrachia è di solito normale, ma può essere anche ridotta.

T TENIASI DA *TAENIA SOLIUM* E CISTICERCOSI

L'infestazione intestinale da *T. solium* viene trattata con una singola dose di praziquantel (10 mg/kg). Tuttavia il praziquantel può scatenare una risposta infiammatoria nel sistema nervoso centrale se è presente una concomitante cisticercosi criptica. La niclosamide (2 g) è altrettanto efficace ma non disponibile in tutti i Paesi.

La gestione di un caso di neurocisticercosi deve focalizzarsi in primo luogo sul trattamento sintomatico delle convulsioni o dell'idrocefalo: le prime possono essere di solito controllate con farmaci antiepilettici. Se le lesioni parenchimali si risolvono senza sviluppo di calcificazioni e il paziente non presenta più convulsioni, la terapia antiepilettica può essere sospesa dopo 1-2 anni. Studi di confronto con placebo stanno iniziando a chiarire il vantaggio clinico dei farmaci antiparassitari per il trattamento della neurocisticercosi. Tendenze a una più rapida risoluzione delle anomalie neuroradiologiche sono state osservate nella maggior parte degli studi. I benefici clinici sono meno sensazionali e consistono soprattutto nell'accorciamento del periodo durante il quale si verificano convulsioni ricorrenti e nella riduzione del numero di pazienti colpiti da numerose crisi convulsive ricorrenti. Per il trattamento dei pazienti con cisticerchi in corrispondenza del parenchima cerebrale la maggior parte degli esperti indica l'uso di farmaci antiparassitari incluso il praziquantel (50-60 mg/kg die suddivisi in tre dosi per 15-30 giorni) o l'albendazolo (15 mg/kg die per 8-28 giorni). Entrambi i farmaci possono scatenare una risposta infiammatoria attorno al parassita morente e quindi peggiorare le crisi convulsive o l'idrocefalo. Per tale motivo i pazienti che assumono questi farmaci devono essere attentamente monitorati e durante il trattamento devono essere somministrate alte dosi di glucocorticoidi. Poiché i glucocorticoidi inducono il metabolismo di primo passaggio epatico del praziquantel e possono così ridurne l'azione antiparassitaria, devono essere somministrati in associazione con la cimetidina, che inibisce il metabolismo del praziquantel.

Per i pazienti con idrocefalo il primo obiettivo terapeutico deve essere quello di ridurre la pressione intracranica. Nel caso di idrocefalo ostruttivo, la principale procedura è quella della rimozione chirurgica dei cisticerchi per via endoscopica, ma questo tipo di intervento non sempre è possibile. Un approccio alternativo è inizialmente quello di ricorrere a una derivazione, come il posizionamento di uno shunt ventricolo-peritoneale. In passato gli shunt hanno avuto un successo molto scarso, mentre un minore insuccesso si è ottenuto con la somministrazione di farmaci antiparassitari o di glucocorticoidi. La craniotomia a cielo aperto per rimuovere i cisticerchi è oggi richiesta solo raramente. Nei pazienti con cisti subaracnoidee o con cisticerchi giganti i glucocorticoidi sono necessari per ridurre l'aracnoidite e la concomitante vasculite. Quando è presente idrocefalo, molti autori raccomandano cicli prolungati di terapia antiparassitaria e il posizionamento di uno shunt. Nei pazienti con edema cerebrale ed elevata pressione intracranica per lesioni flogistiche multiple, i glucocorticoidi sono il fondamento della terapia e i farmaci antiparassitari vanno evitati. A livello delle lesioni oculari e midollari la flogosi indotta dai farmaci può causare danni irreversibili. La maggior parte dei pazienti deve essere trattata chirurgicamente, sebbene siano stati descritti casi di guarigione esclusivamente con la terapia medica.

Prevenzione Le misure preventive per l'infestazione intestinale da *T. solium* consistono nell'applicazione anche al maiale delle stesse precauzioni descritte precedentemente per la carne di manzo nel caso dell'infestazione da *T. saginata*. La profilassi della cisticercosi prevede una buona igiene personale al fine di limitare le occasioni di ingestione di uova di derivazione fecale, l'eliminazione corretta dei rifiuti fecali e, ovviamente, la terapia e la profilassi delle infezioni intestinali umane. Nel tentativo di eradicare la malattia è stata attuata in una popolazione umana e nei suini una chemioterapia di massa.

ECHINOCOCCOSI (IDATIDOSI)

L'echinococcosi è un'infestazione dell'uomo causata da *Echinococcus granulosus complex*, *E. multilocularis* o *E. vogeli* allo stadio larvale. I parassiti di *E. granulosus complex*, responsabili di lesioni cistiche uniloculari, sono prevalenti in quelle regioni dove il bestiame viene allevato assieme ai cani. Questi parassiti sono presenti in tutti i continenti con aree a elevata prevalenza in Cina, Asia centrale, Medio-Oriente, area mediterranea, Africa orientale e in alcune aree del Sud America. Tecniche di biologia molecolare hanno evidenziato che i ceppi di *E. granulosus* possono essere ricondotti a più di una specie; ceppi di pecore, mucche, maiali, cavalli e cammelli probabilmente rappresentano specie differenti. *E. multilocularis*, che causa lesioni alveolari multiloculari localmente invasive, è diffuso nelle regioni alpine, subartiche o artiche, compresi Canada, Stati Uniti, Europa e Asia centrale e settentrionale. *E. vogeli* causa una malattia idatidea policistica identificabile soltanto nell'America centrale e meridionale.

Al pari delle altre infestazioni da cestodi, le specie di echinococco hanno sia un ospite intermedio sia un ospite definitivo. Gli ospiti definitivi sono i cani che trasmettono le uova con le loro feci. Quando gli ospiti intermedi, cioè pecore, bovini, esseri umani, capre, cammelli e cavalli per *E. granulosus*, topi e altri roditori per *E. multilocularis*, ingeriscono le uova, compaiono le lesioni cistiche. Il ciclo vitale si completa quando un cane (*E. granulosus*) o una volpe (*E. multilocularis*) ingeriscono carne infetta contenente cisti.

Eziologia L'adulto di *E. granulosus* è un verme piccolo, lungo 5 mm, che può risiedere nel digiuno di un canide per 5-20 mesi; esso ha solo tre proglottidi, una immatura, una matura e una gravida. Il segmento gravido si rompe per liberare delle uova, morfologicamente indistinguibili dalle uova di *Taenia* ed estremamente resistenti. Le uova, ingerite dall'uomo, liberano l'embrione che penetra nella mucosa intestinale, si immette nel circolo portale e successivamente è trasportato ai vari organi, principalmente al fegato e ai polmoni. Dalle larve si sviluppa una cisti idatidea uniloculare, ripiena di liquido, composta da una membrana esterna e da uno strato germinativo interno; le cisti figlie si accrescono a partire dalla struttura interna dello strato germinativo, con l'aspetto di struttura cistica germinante chiamata *capsula proligera*. Le nuove larve, chiamate *protoscolici*, si accrescono in gran numero all'interno della capsula proligera. Le cisti si accrescono lentamente nel giro di anni.

Il ciclo vitale di *E. multilocularis* è simile, fatta eccezione per il fatto che gli ospiti intermedi sono i piccoli roditori e quelli definitivi sono canidi come le volpi. Le forme larvali di *E. multilocularis*, comunque, sono piuttosto differenti per il fatto che la forma larvale resta in fase proliferativa, il parassita è sempre multiloculare e il tessuto ospite viene invaso progressivamente attraverso un'estensione periferica di gemmazioni dello strato germinativo senza capsula o protoscolici.

Manifestazioni cliniche La crescita lenta della cisti da echinococco è generalmente asintomatica, fino a che l'aumento delle dimensioni o l'effetto meccanico sull'organo coinvolto dà luogo a una sintomatologia. Il fegato e i polmoni rappresentano le localizzazioni più comuni. Il fegato è coinvolto in circa due terzi dei casi nell'infestazione da *E. granulosus* e in quasi tutte le infestazioni da *E. multilocularis*. Dal momento che intercorrono spesso anni prima che le cisti raggiungano dimensioni tali da causare sintomi, esse possono essere individuate occasionalmente nel corso di un'indagine radiologica o ecografica di routine.

I pazienti sintomatici con idatidosi epatica presentano, nella maggior parte dei casi, dolori addominali o una massa palpabile nel quadrante superiore destro. La compressione di un dotto biliare o il rilascio di liquido cistico nelle vie biliari può simulare una colelitiasi ricorrente e l'ostruzione biliare può essere causa di ittero. La rottura, o una dispersione episodica di liquido da una cisti idatidea, può causare febbre, prurito, orticaria, eosinofilia o una reazione anafilattica. La cisti idatidea polmonare può rompersi nell'albero bronchiale o nella cavità peritoneale e provocare tosse, dispnea, dolore toracico o emottisi. La rottura della cisti idatidea può portare alla disseminazione multifocale di protoscolici che sono in grado di formare altre cisti. La rottura può avvenire spontaneamente o in seguito a un intervento chirurgico. Altri quadri sono legati all'interessamento del tessuto osseo (invasione della cavità midollare, con lenta erosione dell'osso e fratture patologiche), del sistema nervoso (lesioni occupati spazio), del cuore (difetti di conduzione, pericarditi) e della pelvi (masse pelviche).

Le forme larvali di *E. multilocularis* si presentano tipicamente come una massa epatica che si accresce lentamente, con progressiva distruzione del fegato ed estensione a strutture vitali. I pazienti, comunemente, riferiscono dolore addominale ai quadranti addominali superiori e all'epigastrio. Possono essere presenti un ittero ostruttivo ed epatomegalia. Le lesioni possono infiltrare gli organi vicini (per es., diaframma, reni o polmoni) o possono metastatizzare alla milza, ai polmoni o al cervello.

Diagnosi Gli esami radiologici e le tecniche per immagini sono importanti per individuare e valutare le cisti da echinococco. Le radiografie standard possono evidenziare le cisti polmonari di *E. granulosus*, in genere rotondeggianti, di densità uniforme, ma possono fallire nella identificazione delle cisti in altri organi, a meno che (come accade nel fegato) non siano calcificate. La RM, la TC e l'ecografia evidenziano cisti ben definite dalle pareti spesse o sottili. Se le cisti più vecchie contengono sabbia idatidea ricca di scolici, le tecniche per immagini possono evidenziare questo strato fluido di differente densità, ma il reperto più caratteristico, se presente, è la visualizzazione delle cisti figlie all'interno della cisti più grande. Questo reperto, come pure la calcificazione a guscio d'uovo o del pericistio, indica l'infestazione da *E. granulosus* e aiuta a distinguere la cisti dai carcinomi, dagli ascessi batterici o amebici epatici e dagli emangiomi. In caso di cisti idatidea alveolare, la TC rileva masse solide a contorni indistinti, con necrosi centrale e calcificazioni a placca.

La diagnosi di certezza di infestazione da *E. granulosus* può essere ottenuta attraverso l'agoaspirazione del liquido cistico per la ricerca di protoscolici, ma tale manovra non viene consigliata per i rischi connessi di dispersione del liquido cistico, che può provocare disseminazione dell'infestazione o reazioni anafilattiche. I test per la diagnosi sierologica possono essere utili, anche se un risultato negativo non esclude la diagnosi di echinococcosi. Le cisti epatiche sono correlate per il 90% circa dei casi a una sierologia positiva, mentre fino al 50% dei soggetti con cisti polmonari possono essere sieronegativi. La ricerca di anticorpi contro antigeni specifici dell'echinococco tramite immunoblotting è la metodica più specifica.

T ECHINOCOCCOSI

Il trattamento dell'echinococcosi cistica deve tenere conto delle dimensioni, della localizzazione e delle manifestazioni cliniche delle cisti, nonché dello stato generale di salute del paziente. La terapia chirurgica è stata tradizionalmente il principale metodo di trattamento definitivo. Di norma è raccomandata la stadiazione ecografica per l'infestazione da *E. granulosus* **(Fig. 213-2)**. La PAIR (*percutaneous aspiration, infusion of scolicidical agents and reaspiration*; aspirazione percutanea, infusione di agenti antiscolicidi e riaspirazione) è il nuovo trattamento elettivo raccomandato in sostituzione della chirurgia per le lesioni non complicate CE1 e per alcune CE2 e CE3 non complicate. La PAIR è controindicata in caso di cisti localizzate superficialmente (per rischio di rottura), di cisti con diversi e spessi setti interni (aspetto a nido d'ape) e di cisti che comunicano con l'albero biliare. La somministrazione di albendazolo (15 mg/kg/die suddivisi in due somministrazioni) deve essere iniziata almeno 4 giorni prima della procedura e continuata per almeno 4 settimane dopo, per la profilassi dell'idatidosi peritoneale secondaria a possibile fuoriuscita del liquido cistico nella cavità peritoneale. L'aspirazione eco- o TC-guidata permette di confermare la diagnosi con la dimostrazione dei protoscolici nel materiale aspirato. Dopo l'aspirazione dovrebbe essere iniettato mezzo di contrasto per evidenziare possibili comunicazioni con l'albero biliare. In alternativa, il liquido dovrebbe essere testato con uno stick che evidenzi la presenza di bile. Se non vi è riscontro di comunicazione, il mez-

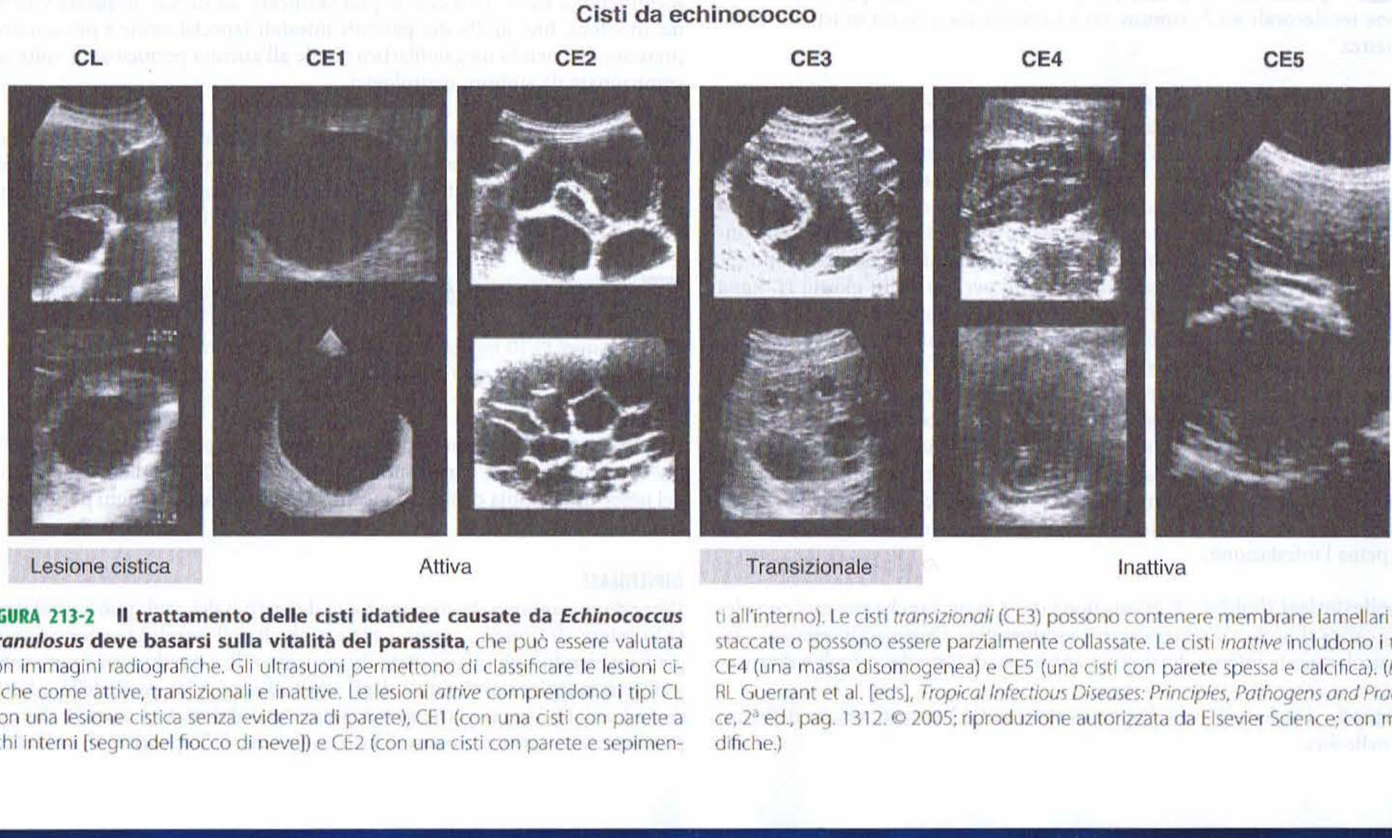


FIGURA 213-2 Il trattamento delle cisti idatidee causate da *Echinococcus granulosus* deve basarsi sulla vitalità del parassita, che può essere valutata con immagini radiografiche. Gli ultrasuoni permettono di classificare le lesioni cistiche come attive, transizionali e inattive. Le lesioni *attive* comprendono i tipi CL (con una lesione cistica senza evidenza di parete), CE1 (con una cisti con parete a echi interni [segno del fiocco di neve]) e CE2 (con una cisti con parete e sepimenti all'interno). Le cisti *transizionali* (CE3) possono contenere membrane lamellari distaccate o possono essere parzialmente collassate. Le cisti *inattive* includono i tipi CE4 (una massa disomogenea) e CE5 (una cisti con parete spessa e calcifica). (*Da:* RL Guerrant et al. [eds], *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2ª ed., pag. 1312. © 2005; riproduzione autorizzata da Elsevier Science; con modifiche.)

zo di contrasto è riaspirato, con successiva infusione di agenti scolicidi (di solito alcol etilico al 95% o soluzione salina ipertonica). Può essere necessario pungere singolarmente le cisti figlie all'interno della cisti primaria. In mani esperte questa tecnica è associata a guarigioni e recidive paragonabili all'intervento chirurgico, con minore morbilità perioperatoria e tempi di degenza più contenuti.

La chirurgia rimane il trattamento elettivo per le cisti complicate di *E. granulosus* (per es., quelle comunicanti con l'albero biliare) o nelle sedi dove la PAIR non può essere eseguita. Per *E. granulosus* l'approccio chirurgico preferito è la pericistectomia, con la quale vengono asportati l'intera cisti e il circostante tessuto fibroso. I rischi dell'intervento o della PAIR derivano dalla possibile fuoriuscita del liquido cistico e sono rappresentati dall'anafilassi e dalla disseminazione di scolici infettanti. Quest'ultima complicanza viene minimizzata dall'instillazione intracistica di soluzione salina ipertonica o di etanolo, in grado di uccidere i protoscolici. L'infusione di agenti scolicidi non è più raccomandata perché può causare ipernatremia, intossicazione o colangite sclerosante. L'albendazolo, che è attivo nei confronti di *Echinococcus*, va somministrato come terapia aggiuntiva, iniziando molti giorni prima della resezione e continuando per molte settimane. Il praziquantel (50 mg/kg/die per 2 settimane) può affrettare la morte dei protoscolici. La sola terapia medica con albendazolo per 12 settimane-6 mesi permette di ottenere la guarigione in circa il 30% dei casi e miglioramenti in un altro 50%. Molti casi di insuccesso terapeutico in corso di infestazione da *E. granulosus* vengono trattati successivamente con la PAIR o con ulteriori cicli di terapia medica, con buoni risultati. La valutazione della risposta al trattamento va controllata con esami radiologici seriati, ponendo particolare attenzione alle dimensioni e alla consistenza delle cisti. Per alcune cisti si può non osservare radiologicamente una risposta piena anche se non sono presenti protoscolici vitali. Alcune di queste cisti con una risoluzione radiologica parziale (per es., CE4) possono essere gestite semplicemente con l'osservazione.

La resezione chirurgica rimane il trattamento di scelta per l'infestazione da *E. multilocularis*. La rimozione completa del parassita continua a offrire la migliore possibilità di cura. È raccomandata la terapia continuativa con albendazolo per 2 anni dopo la terapia chirurgica. Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene posta in uno stadio nel quale la completa rimozione chirurgica è impossibile; in questi casi il trattamento con albendazolo dovrebbe essere protratto indefinitamente, con stretto monitoraggio. In alcuni casi è stato eseguito il trapianto di fegato in alternativa a resezioni troppo estese. Tuttavia, la continua immunodepressione favorisce la proliferazione di larve di *E. multilocularis* e quindi la reinfestazione del trapianto. Per questo motivo si impone il trattamento con albendazolo per tutta la vita.

Prevenzione Nelle aree endemiche l'echinococcosi può essere prevenuta con la somministrazione di praziquantel ai cani infestati, evitando il contatto dei cani con altri animali infestati, o vaccinando le pecore. La riduzione del numero dei cani randagi è utile per ridurre la prevalenza dell'infestazione nell'uomo.

IMENOLEPIASI DA *H. NANA*

Hymenolepis nana, la tenia nana, è la causa più comune di infestazioni da cestodi. *H. nana* è endemica sia nelle regioni temperate che tropicali; l'infestazione si diffonde per contaminazione fecale-orale ed è comune tra i bambini che vivono in istituti di assistenza.

Eziologia e patogenesi *H. nana* è l'unico cestode dell'uomo che non necessita di un ospite intermedio in quanto sia la fase larvale che quella matura si sviluppano nell'uomo. L'adulto, la più piccola tenia parassita dell'uomo, ha una lunghezza di circa 2 cm e si localizza nell'ileo prossimale. Le proglottidi, che sono di piccole dimensioni e di rado si osservano nelle feci, liberano uova sferiche di 30-44 μm di diametro che contengono ognuna un'oncosfera con sei uncini. Le uova sono immediatamente infestanti e sono incapaci di sopravvivere nell'ambiente esterno per più di 10 giorni. *H. nana* può essere acquisita anche attraverso l'ingestione di insetti (specialmente le larve di vermi presenti nei cibi e le larve di pulci) infestati dal parassita. In seguito all'ingestione da parte di un nuovo ospite, l'oncosfera che si libera penetra nei villi intestinali, trasformandosi in una larva cisticercoide; le larve tornano nel lume intestinale, si attaccano alla mucosa e divengono vermi adulti dopo 10-12 giorni. Le uova possono anche schiudersi prima di essere liberate con le feci, provocando in questo modo delle autoinfestazioni e aumentando il numero dei vermi nell'intestino; benché la durata della vita di una *H. nana* sia limitata a circa 4-10 settimane, il ciclo di autoinfestazione perpetua l'infestazione.

Manifestazioni cliniche L'infestazione da *H. nana*, anche nei casi con elevata carica elmintica, è generalmente asintomatica. Qualora l'infestazione sia particolarmente intensa, insorgono anoressia, dolori addominali e diarrea.

Diagnosi L'infestazione è diagnosticata tramite l'identificazione delle uova nelle feci.

T IMENOLEPIASI DA *H. NANA*

Il praziquantel (25 mg/kg in unica dose) è il trattamento di scelta, dal momento che agisce sia contro i vermi adulti sia contro i cisticercoidi dei villi intestinali. Il nitazoxanide (500 mg 2 volte al giorno per 3 giorni) può essere usato come alternativa.

Prevenzione Una buona igiene personale e il miglioramento delle misure igieniche possono debellare la malattia. Le epidemie sono state controllate con un ampio impiego della chemioterapia, associata a un miglioramento dell'igiene.

IMENOLEPIASI DA *H. DIMINUTA*

Hymenolepis diminuta, un cestode dei roditori, occasionalmente può infestare i bambini piccoli. Essi vengono infestati dal verme adulto dopo avere ingerito cibi a base di cereali crudi, contaminati da pulci e altri insetti in cui si sviluppano le larve. L'infezione di solito non è sintomatica ed è diagnosticabile per mezzo della ricerca delle uova nelle feci. Il praziquantel è efficace per il trattamento della maggior parte dei casi.

DIFILLOBOTRIASI

Diphyllobothrium latum e altre specie di *Diphyllobothrium* possono essere ritrovati nei laghi, nei fiumi e nel delta dei fiumi dell'emisfero Nord, dell'Africa centrale e del Cile.

Eziologia e patogenesi Il verme adulto, il più lungo dei cestodi, raggiunge una lunghezza massima di 25 metri e si attacca all'ileo e talvolta alla mucosa del digiuno tramite le sue ventose, localizzate sullo scolice. Il verme adulto possiede dalle 3000 alle 4000 proglottidi che liberano nelle feci approssimativamente un milione di uova al giorno. Se le uova raggiungono l'acqua, si schiudono liberando un embrione capace di nuotare; quest'ultimo può essere ingerito da piccoli crostacei di acqua dolce (specie di *Cyclops* o *Diaptomus*). Il crostaceo infestato, in cui si sviluppa un procercoide maturo, può essere inghiottito da un pesce; la larva migra nella carne del pesce e matura in larva plerocercoide, o spargano. L'infestazione umana viene contratta in seguito all'ingestione di pesce crudo o affumicato infestato e, nel giro di 3-5 settimane, il parassita matura e si trasforma nella forma adulta all'interno dell'intestino umano.

Manifestazioni cliniche La maggior parte delle infestazioni da *D. latum* è asintomatica, sebbene possano manifestarsi disturbi addominali passeggeri, diarrea, vomito, debolezza e perdita di peso. Talvolta l'infestazione può causare un dolore addominale acuto e ostruzione intestinale e in rari casi le proglottidi migranti possono causare colangiti e colecistiti. Dal momento che il verme assimila grandi quantità di vitamina B_{12} e ne ostacola l'assorbimento a livello dell'ileo, si può verificare un deficit di questa vitamina; in effetti, fino al 2% dei pazienti infestati (specialmente i più anziani) presenta un'anemia megaloblastica simile all'anemia perniciosa, a volte accompagnata da sintomi neurologici.

Diagnosi La diagnosi viene posta facilmente attraverso l'identificazione nelle feci delle caratteristiche uova, che possiedono un involucro singolo con un opercolo a un'estremità e una protuberanza all'estremità opposta. Può essere presente una lieve o moderata eosinofilia.

T DIFIBILLOBOTRIASI

Il praziquantel (5-10 mg/kg in dose unica) è notevolmente efficace. In caso di deficit, può essere somministrata vitamina B_{12} per via parenterale.

Prevenzione L'infestazione può essere prevenuta cuocendo il pesce a 54 °C per 5 minuti, oppure congelandolo a – 18 °C per 24 ore; la conservazione del pesce in salamoia con alta concentrazione salina, per lunghi periodi, uccide le uova.

DIPILIDIASI

Dipylidium caninum, la comune tenia dei gatti e dei cani, può casualmente infestare gli uomini. I cani, i gatti e talvolta gli uomini vengono contagiati ingerendo pulci parassitate da cisticercoidi; i bambini vengono infestati con maggiore probabilità degli adulti. La maggior parte delle infestazioni è asintomatica, ma possono presentarsi dolori addominali, diarrea, prurito anale, orticaria, eosinofilia o emissione delle proglottidi nelle feci.

La diagnosi viene posta identificando le proglottidi nelle feci. La terapia si avvale del praziquantel, come per l'infestazione da *D. latum*, mentre la profilassi richiede un trattamento antielmintico e il controllo delle pulci nei cani e gatti da compagnia.

SPARGANOSI

Gli uomini possono essere infestati dallo spargano, o larva plerocercoide, di una tenia simile al *Diphyllobothrium*, appartenente alla specie *Spirometra*. L'infestazione può essere contratta bevendo acqua contenente *Cyclops* infestati, mangiando carni di serpenti, uccelli o altri mammiferi infestati, oppure in seguito all'applicazione delle loro carni come cataplasma. Il verme migra lentamente nei tessuti e l'infestazione si manifesta comunemente come una tumefazione sottocutanea; possono esserne interessati i tessuti periorbitali. La sparganosi oculare può distruggere il globo oculare. La resezione chirurgica è indicata nel trattamento delle forme circoscritte.

CENUROSI

Questa rara infestazione dell'uomo da parte della tenia del cane, *Taenia multiceps* o *Taenia serialis* allo stadio larvale o cenuro, si configura come lesione cistica occupante spazio. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale e dei tessuti sottocutanei è, come nella cisticercosi, molto comune. Sia la diagnosi definitiva sia il trattamento richiedono la resezione chirurgica della lesione. Generalmente nessun trattamento farmacologico risulta efficace.

SITO WEB DI INTERESSE: ***CDC Division of Parasitic Diseases. www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm***

BIBLIOGRAFIA

Del Brutto OH et al: Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. Neurology 57:177, 2001

Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 17:107, 2004

Garcia HH et al: A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. N Engl J Med 350:249, 2004

——— et al: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev 15:747, 2002

Nash TE et al: Treatment of neurocysticercosis: Current status and future research needs. Neurology 67:1120, 2006

Pawlowski ZS et al: Echinococcosis in humans: Clinical aspects, diagnosis, and treatment, in *WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern*, J Eckert et al (eds). Paris, World Organization for Animal Health, 2001

Schantz PM et al: Echinococcosis, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2d ed, RL Guerrant et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, p 1304

Singh G, Prabhakar S: *Taenia solium Cysticercosis: From Basic Science to Clinical Science.* Wallingford, UK, CABI Publishing, 2002

World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis: International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica 85:253, 2003

———: PAIR puncture, aspiration, injection, re-aspiration: An option for the treatment of cystic echinococcosis. WHO/CDS/CSR/APH/2001.6. Geneva, WHO, 2001

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO · FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA · BIBLIOTECA POLO CENTRALE

214 Bioterrorismo microbico

H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

L'impiego di microrganismi patogeni a fini bellici o terroristici risale all'antichità. Alcuni degli episodi maggiormente citati sono l'avvelenamento di riserve d'acqua con il fungo *Claviceps purpurea* (segale cornuta), da parte degli Assiri, nel sesto secolo a. C.; il lancio di cadaveri di vittime della peste oltre le mura della città di Kaffa, da parte dell'armata tartara, nel 1346; i tentativi di diffondere il vaiolo, compiuti dagli inglesi nel 1767, tra i nativi americani fedeli alla Francia, mediante coperte infette. Sebbene l'impiego di armi chimiche in un contesto bellico tradizionale si sia sviluppato in un passato non molto lontano (vedi Cap. 215), i tragici eventi dell'11 settembre 2001 e i successivi attentati realizzati negli Stati Uniti, con la spedizione di posta contaminata dal bacillo del carbonchio, hanno drasticamente mutato, nell'opinione pubblica americana, la percezione della vulnerabilità degli Stati Uniti nei confronti di attacchi bioterroristici e l'intenzione del Governo Federale di proteggere i suoi cittadini da pericoli futuri. La scienza moderna ha reso disponibili metodi per diffondere intenzionalmente le malattie, o intensificarle, impensabili per i nostri antenati. Combinati assieme, la ricerca di base, una buona pratica medica e una vigilanza costante sono tutti elementi necessari per la difesa nei confronti di simili attacchi.

Un attacco bioterroristico può produrre danni enormi, provocando migliaia di morti e di malati. Inoltre, danni ancora maggiori possono consistere nella diffusione di ansia e terrore tra la popolazione. A differenza della guerra biologica, nella quale il fine primario è la distruzione del nemico attraverso lo sterminio di massa, un obiettivo importante del bioterrorismo è la distruzione del morale di una società, attraverso l'ansia e l'incertezza. Se l'impatto biologico reale di un singolo atto può essere modesto, può essere enorme, invece, l'effetto disgregante creato dalla consapevolezza della possibilità di un attacco di questa natura. Ne sono una testimonianza le conseguenze sul sistema postale degli Stati Uniti e l'interruzione delle attività legislative del governo, dopo agli attacchi con il bacillo del carbonchio, prima ricordati. La difesa contro questi attacchi deve pertanto consistere nell'elevata efficienza del sistema di educazione e sorveglianza della sanità pubblica, così che gli attacchi possano essere tempestivamente individuati ed efficacemente contenuti. Ciò significa anche disporre di contromisure appropriate (diagnostiche, terapeutiche e vaccinali) per reagire ad attacchi bioterroristici o prevenirli.

Il Working Group for Civilian Biodefense ha preparato un elenco delle caratteristiche degli agenti biologici che è possibile considerare particolarmente efficaci come armi (Tab. 214-1). Fra tali caratteristiche figurano la facilità di diffusione e trasmissione dell'agente patogeno, come pure l'esistenza di database che consentono ai terroristi una rapida applicazione delle conoscenze scientifiche ai loro scopi. Gli agenti patogeni utilizzati a fini di bioterrorismo possono essere nella loro forma naturale o venire deliberatamente modificati per ottenere il massimo effetto dannoso. Metodi per intensificare gli effetti patogeni sono la modificazione genetica dei microrganismi, allo scopo di renderli resistenti ai chemioterapici antimicrobici o al sistema immunitario, la creazione di microaerosol, l'effettuazione di trattamenti chimici in grado di stabilizzare e prolungare l'infettività e, infine, il mutamento dell'affinità per i possibili ospiti mediante modificazioni delle proteine di superficie degli agenti patogeni. Alcuni di questi procedimenti hanno lo scopo di accentuare l'utilizzabilità dei microrganismi come armi: il termine utilizzato in inglese per indicare tali interventi è "weaponization", che si riferisce al trattamento di microrganismi o di tossine, al fine di assicurare un effetto devastante in caso di diffusione. Per esempio, l'utilizzo come arma del bacillo del carbonchio da parte dei Sovietici comprendeva la produzione di notevoli quantitativi di spore in una forma capace di mantenersi a lungo in aerosol. La piccola dimensione delle spore permetteva la loro facile penetrazione nelle basse vie respiratorie e la distribuzione in modo massivo mediante bombolette a elevata capacità disperdente.

I Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classificano le minacce biologiche potenziali in tre categorie: A, B e C (Tab. 214-2). Agli agenti patogeni appartenenti alla categoria A è stata assegnata la massima priorità. Essi comportano, infatti, il rischio più elevato alla sicurezza nazionale poiché: 1) possono essere facilmente disseminati o trasmessi da persona a persona; 2) causano malattie con elevata letalità e sono in grado di provocare le peggiori conseguenze sulla salute pubblica; 3) possono causare panico nella popolazione e disgregazione sociale; 4) richiedono iniziative sanitarie *a hoc* per fronteggiare la minaccia. Gli agenti patogeni di categoria B, ai quali è stato assegnato il posto successivo nella scala delle priorità, sono microrganismi la cui facilità di disseminazione è moderata, che comportano modesta morbilità e bassa letalità e che richiedono capacità diagnostiche particolarmente avanzate. Al terzo posto nella scala delle priorità figurano gli agenti della categoria C. Si tratta di patogeni emergenti, verso i quali la popolazione generale presenta scarse difese immunitarie e che, in futuro, potrebbero essere sottoposti a tecniche di ingegneria genetica per una diffusione di massa, in ragione della loro disponibilità, della facilità di produzione e di disseminazione, dell'elevato potenziale di morbilità e mortalità e delle gravi conseguenze sulla salute pubblica. Un ceppo di influenza potenzialmente pandemico, come l'influenza aviaria, ne è un esempio. Occorre in ogni modo sottolineare che queste attribuzioni sono empiriche e, dipendendo da circostanze in continua evoluzione, come la valutazione della minaccia da parte dei sistemi di "intelligence", la scala di priorità di un dato microbo o tossina può cambiare. Il sistema classificati-

TABELLA 214-1 CARATTERISTICHE PIÙ IMPORTANTI DEGLI AGENTI BIOLOGICI UTILIZZATI COME ARMI BIOLOGICHE

1. Morbilità e mortalità elevate
2. Potenziale trasmissione interpersonale
3. Dose infettante bassa ed elevata infettività per aerosol
4. Impossibilità di una diagnosi rapida
5. Assenza di un vaccino efficace diffusamente disponibile
6. Capacità di causare preoccupazione
7. Disponibilità di patogeni e facilità di produzione
8. Stabilità ambientale
9. Database di ricerche precedenti e di sviluppo
10. Possibilità di essere trasformati in armi

Fonte: L. Borio et al., *JAMA* 287:2391, 2002; riproduzione autorizzata.

TABELLA 214-2 CATEGORIE CDC: AGENTI A, B E C

Categoria A
- Carbonchio (*Bacillus anthracis*)
- Botulismo (tossina di *Clostridium botulinum*)
- Peste (*Yersinia pestis*)
- Vaiolo (*Variola major*)
- Tularemia (*Francisella tularensis*)
- Febbri emorragiche virali
  - Arenavirus: Lassa, Nuovo Mondo (Machupo, Junin, Guanarito e Sabia)
  - Bunyaviridae: Crimean Congo, Rift Valley
  - Filoviridae: Ebola, Marburg

Categoria B
- Brucellosi (diverse specie di *Brucella*)
- Tossina ipsilon di *Clostridium perfringens*
- Pericoli per la salubrità del cibo (per es., diverse specie di *Salmonella*, *Escherichia coli* 0157: H7, *Shigella*)
- Morva (*Burkholderia mallei*)
- Melioidosi (*B. pseudomallei*)
- Psittacosi (*Chlamydia psittaci*)
- Febbre Q (*Coxiella burnetii*)
- Ricina, tossina del *Ricinus communis* (semi del ricino)
- Enterotossina stafilococcica B
- Tifo esantematico (*Rickettsia prowazekii*)
- Encefaliti virali (alfavirus [per es., encefalite equina dell'Est, dell'Ovest e venezuelana])
- Pericoli per la salubrità dell'acqua (per es., *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)

Categoria C
- Pericoli da malattie infettive emergenti, come Nipah, hantavirus, coronavirus, SARS, pandemia di influenza

Fonte: Centers for Diseases Control and Prevention and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

vo dei CDC riflette largamente la gravità della patologia causata da un dato agente piuttosto che la sua accessibilità a potenziali terroristi.

AGENTI DI CATEGORIA A

ANTRACE (*BACILLUS ANTHRACIS*)

Vedi anche Cap. 131.

***Bacillus anthracis* come arma biologica** Il carbonchio può essere considerato come un prototipo di malattia conseguente al bioterrorismo. Benché la trasmissione interpersonale sia rara, il bacillo del carbonchio possiede gli altri caratteri di un'arma biologica ideale, indicati nella tabella 214-1. Gli scienziati del governo degli Stati Uniti e di quello Britannico hanno studiato il *Bacillus anthracis* come arma biologica sin dai tempi della Seconda Guerra Mondiale. Negli Stati Uniti l'attività di ricerca concernente le armi biologiche offensive (compresi microrganismi e tossine) è cessata nel 1969, in seguito a due ordinanze esecutive emanate dal presidente Richard M. Nixon. Nel 1972, il *Biological and Toxin Weapons Convention Treaty* pose fuori legge la ricerca di questo tipo in tutto il mondo. L'Unione Sovietica, almeno fino alla sua dissoluzione, avvenuta alla fine degli anni '80, ha violato il trattato. È stato ben documentato che, durante il periodo successivo al trattato, i sovietici hanno prodotto e immagazzinato centinaia di tonnellate di spore di *Bacillus anthracis* per un loro eventuale impiego come arma biologica. Oggi vi è il sospetto che le ricerche sul *B. anthracis* come agente di bioterrorismo siano in corso in diversi Stati, nell'ambito di gruppi legati all'estremismo. Un esempio di questo è la diffusione di spore di *B. anthracis* da parte della setta Aum Shrinrikyo a Tokyo, nel 1993. Fortunatamente i terroristi utilizzarono involontariamente un ceppo batterico non patogeno, e solo per questo motivo mancarono le conseguenze letali.

Il possibile impatto delle spore di *Bacillus anthracis* come arma biologica è stato dimostrato chiaramente nel 1979, in seguito alla liberazione accidentale di spore nell'atmosfera da uno stabilimento di armi biologiche dell'Unione Sovietica, a Sverdlosk, in Russia. Pur in assenza di statistiche cliniche note, si ha la certezza di almeno 77 casi di carbonchio, con 66 decessi. Si ritiene che le vittime siano state esposte alle spore portate dal vento, in un'area distante 4 km dallo stabilimento. Decessi imputabili al carbonchio sono stati rilevati, inoltre, in allevamenti zootecnici distanti oltre 50 km dallo stabilimento. L'intervallo tra la probabile esposizione e la comparsa del quadro clinico specifico era compreso fra 2 e 43 giorni. La maggior parte dei casi si è verificata entro le prime 2 settimane. Generalmente la morte è sopraggiunta a distanza di 1-4 giorni dall'esordio del quadro clinico. Verosimilmente, l'estesa profilassi con penicillina ha limitato il diffondersi dell'epidemia. L'intervallo tra l'esposizione alle spore e la comparsa della malattia che, in alcuni soggetti, ha superato i 40 giorni, è compatibile con i risultati di studi su primati, indicanti che le spore di *Bacillus anthracis* possono restare inattive nelle vie respiratorie per almeno 4-6 settimane. Tale lungo periodo di latenza microbiologica che segue l'esposizione comporta difficoltà nella gestione delle vittime nel periodo post-esposizione.

Nel settembre del 2001, nella popolazione americana, si è avuta l'esposizione alle spore del bacillo del carbonchio utilizzate come arma biologica e distribuite attraverso il servizio postale degli Stati Uniti. In seguito a questo attacco, i CDC hanno identificato 22 casi di esposizione al carbonchio, confermati o sospetti. Dei pazienti con la forma polmonare, 5 sono deceduti; gli 11 pazienti con la forma cutanea (confermata in 7 casi) sono tutti sopravvissuti (Fig. 214-1). Il contagio si è verificato in individui che hanno aperto lettere contaminate e in lavoratori delle poste addetti allo smistamento o alla distribuzione. Almeno cinque lettere spedite da Trenton, NJ, sono servite come veicoli per gli attentati. È stato accertato che una di queste lettere conteneva 2 grammi di materiale infettante, equivalenti a 100 miliardi-1 trilione di spore da utilizzare come arma biologica. Dato che alcuni studi eseguiti negli anni '50 su scimmie esposte ad aerosol di antrace avevano suggerito che per produrre una patologia letale nel 50% degli animali esposti (DL_{50}) servissero circa 10 000 spore, si può concludere che il contenuto di una lettera, in condizioni ottimali, possa teoricamente indurre la malattia o il decesso per addirittura 50 milioni di individui. Nell'episodio menzionato è stato utilizzato il ceppo Ames. Questo ceppo, pur possedendo una β-lattamasi inducibile e potendo esprimere una cefalosporinasi, è risultato suscettibile a tutti gli antibiotici di uso consueto per la terapia in caso di esposizione al carbonchio.

Microbiologia e manifestazioni cliniche Il carbonchio è causato dal *B. anthracis*, un bacillo Gram-positivo, non mobile, sporigeno, che si trova nel suolo e che causa prevalentemente malattie negli erbivori, come bovini, capre e pecore. Le spore dell'antrace possono rimanere vitali per decenni. La loro notevole stabilità le rende un'arma biologica ideale e la loro eliminazione nell'attività di decontaminazione può rappresentare una sfida. L'infezione naturale umana deriva, in genere, dal contatto con animali infetti o con prodotti animali, come il pelo di capra. Studi compiuti negli anni '50, condotti su scimmie esposte ad aerosol di spore del bacillo del carbonchio, hanno indicato che erano necessarie circa 10 000 spore per causare una malattia letale nel 50% degli animali esposti a questa dose (DL_{50}). Tuttavia, in alcune situazioni, anche un quantitativo di 1-3 spore può essere in grado di causare la malattia. È verosimilmente necessaria una tecnologia avanzata per produrre spore con dimensioni da 1 a 5 μm, tali da permettere loro di raggiungere gli spazi alveolari, rendendole ottimali per essere utilizzate come arma biologica.

Le tre principali forme cliniche di carbonchio sono: gastrointestinale, cutanea e respiratoria. Il *carbonchio gastrointestinale* è tipicamente causato da ingestione di carne contaminata; si osserva raramente ed è improbabile che possa derivare da un evento bioterroristico. La lesione del *carbonchio cutaneo* inizia tipicamente come una papula, conseguente alla penetrazione di spore attraverso una soluzione di continuo della pelle. Questa papula, quindi, si trasforma in una vescicola indolore, seguita dallo sviluppo di un'escara necrotica di colore nero antracite (Fig. 214-2). È dal termine greco indicante il carbone (*ánthrax-akos*) che deriva il nome del microrganismo e della malattia. Nell'era preantibiotica il carbonchio cutaneo presentava una

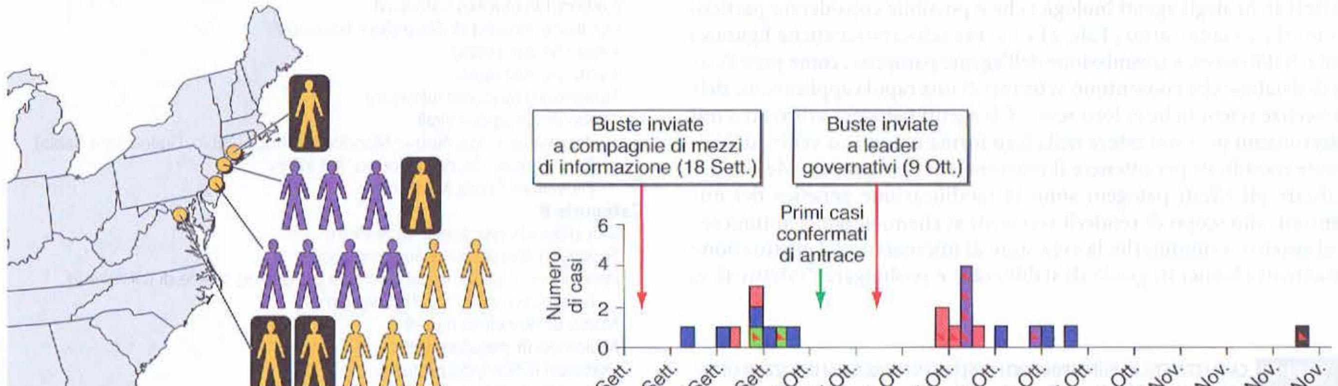


FIGURA 214-1 Casi confermati di antrace collegati a bioterrorismo: Stati Uniti, 2001. *A.* Dislocazione geografica, manifestazioni cliniche e comparsa degli 11 casi confermati di antrace da inalazione e dei 7 casi confermati di antrace cutaneo. ***B.*** Curva epidemica dei 18 casi confermati di antrace da inalazione e cutaneo e dei 4 ulteriori casi sospetti di antrace cutaneo. (*Da:* DB Jernigan et al., Investigation of bioterrorism-related anthrax, US 2001: Epidemiology findings. *Emerg Infect Dis*, 8:1019, 2002; riproduzione autorizzata.)

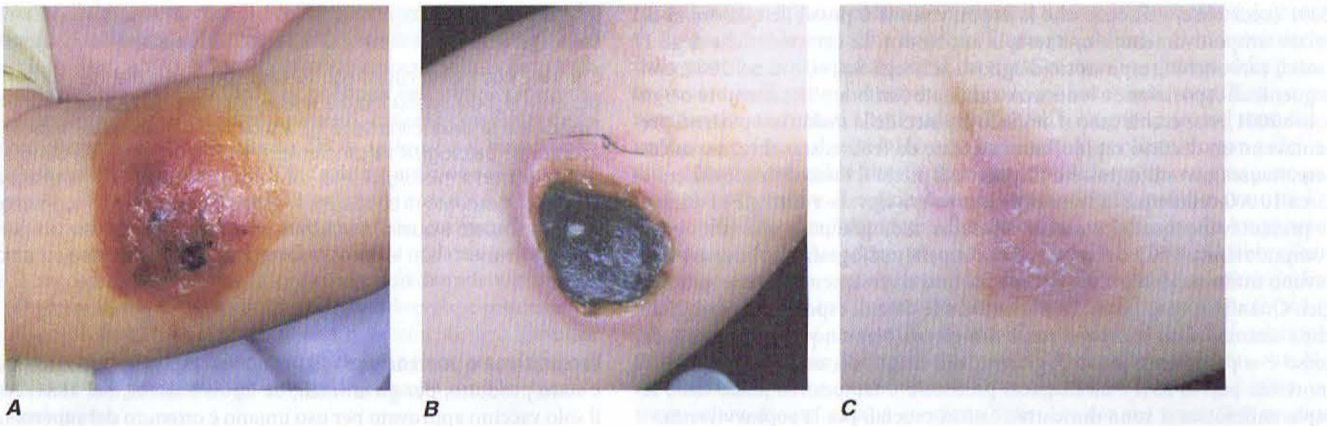


FIGURA 214-2 Manifestazioni cliniche di un caso pediatrico di carbonchio cutaneo associato all'attacco bioterroristico del 2001. Le lesioni progrediscono da una forma vescicolare al quinto giorno (***A***) a una forma necrotica con la classica escara nerastra il dodicesimo giorno (***B***), fino alla cicatrice 2 mesi dopo (***C***). (Fotografie fornite dalla Dr.sa Mary Wu Chang. *A*: riproduzione autorizzata dal New England Journal of Medicine.)

letalità di circa il 20%. Il *carbonchio da inalazione* è di gran lunga la forma più letale in condizioni di attacco bioterroristico. Tale forma si manifesta a seguito dell'inalazione di spore, che si depositano negli spazi alveolari. Esse sono fagocitate dai macrofagi e trasportate ai linfonodi mediastinici e peribronchiali, nei quali germinano, dando luogo a una crescita batterica elevata e all'elaborazione di prodotti batterici: tossina edematigena e tossina letale. La successiva diffusione ematogena dei batteri si accompagna a collasso cardiocircolatorio e morte. I sintomi più precoci somigliano, tipicamente, a prodromi similvirali con febbre, malessere e sintomi addominali e/o toracici che progrediscono nell'arco di pochi giorni verso uno stato premortale. L'esame radiografico del torace mostra, caratteristicamente, l'ingrandimento del mediastino e versamenti pleurici (Fig. 214-3). Un tempo si riteneva che questa forma di carbonchio fosse letale nel 100% dei casi; tuttavia, le esperienze maturate a Sverdlosk nel 1979 e negli Stati Uniti nel

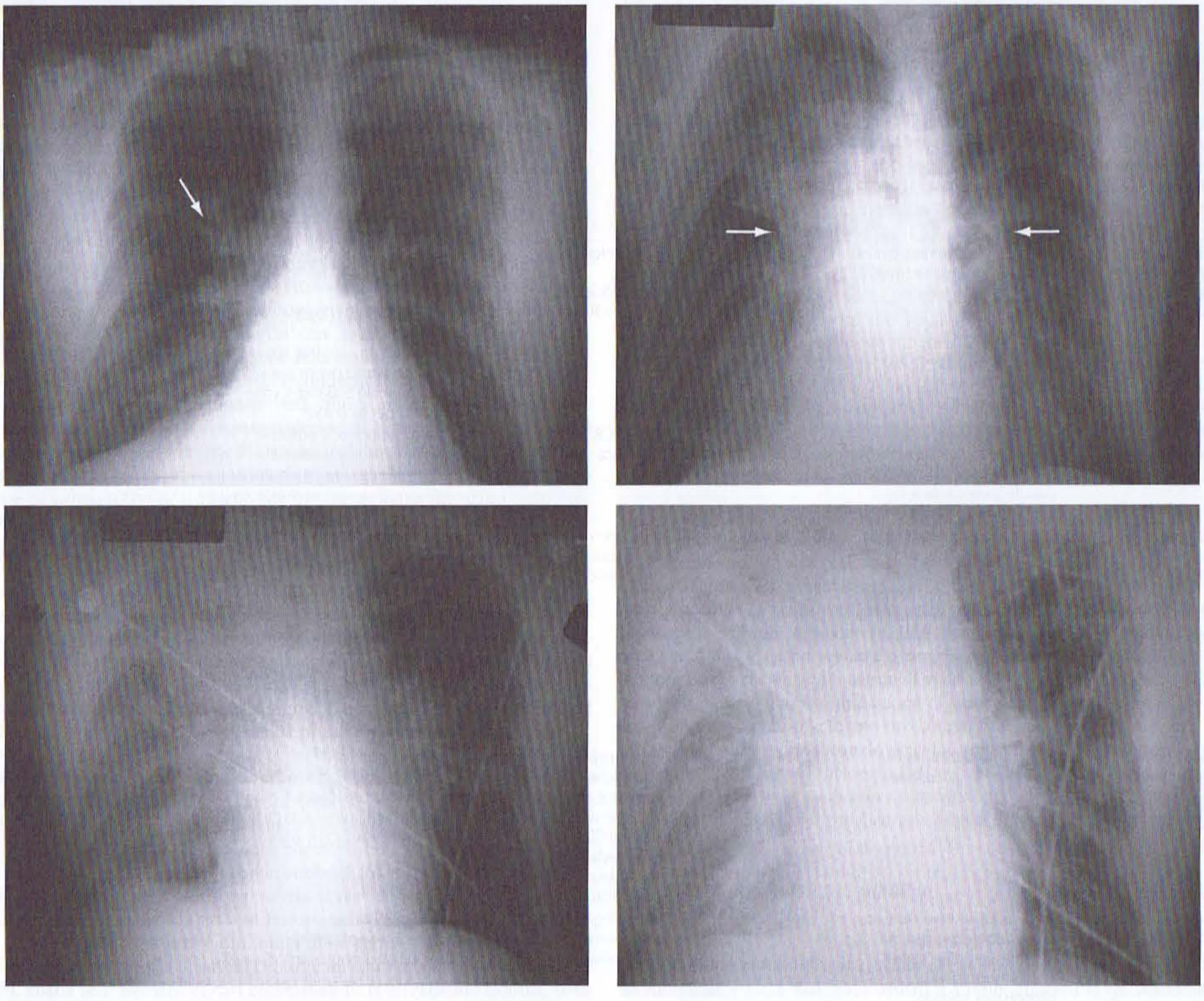


FIGURA 214-3 Progressione dei reperti radiografici del torace in un paziente con antrace da inalazione. Da una leggera prominenza ilare con infiltrato periilare destro si passa a un allargamento mediastinico progressivo con infiltrati periilari marcati, cuffing peribronchiale e broncogrammi aerei. (*Da:* L Borio et al., Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax. *JAMA* 286:2554, 2001; riproduzione autorizzata.)

2001 (vedi oltre) indicano che la sopravvivenza è possibile qualora si dia inizio tempestivamente a una terapia antibiotica. Le caratteristiche degli 11 casi di carbonchio respiratorio diagnosticati negli Stati Uniti nel 2001, conseguenti all'esposizione a lettere contaminate (timbrate 18 settembre o 9 ottobre 2001), rispecchiavano il modello classico della malattia: i pazienti presentavano un decorso rapido, caratterizzato da febbre, stanchezza o malessere, nausea o vomito, tosse e dispnea. All'inizio il tasso di leucociti era di circa 10 000 cellule/μl; la transaminasemia era elevata e tutti gli 11 pazienti presentavano quadri anomali all'esame radiografico e alla tomografia computerizzata (TC) del torace. Tra i reperti radiografici polmonari figuravano infiltrati, dilatazione del mediastino e versamenti pleurici emorragici. Quando è stato possibile individuare le date di esposizione, è risultato che i sintomi sono comparsi entro 4-6 giorni. Nei cinque casi letali, il decesso è sopraggiunto entro 7 giorni dalla diagnosi (tasso complessivo di mortalità pari al 55%). La diagnosi precoce e il tempestivo inizio della terapia antibiotica si sono dimostrati fattori cruciali per la sopravvivenza.

T ANTRACE

L'antrace può essere curato con successo qualora la diagnosi sia formulata prontamente e si dia subito inizio a una terapia appropriata. La penicillina, la ciprofloxacina e la doxiciclina sono gli antibiotici classicamente indicati per questa condizione patologica. La clindamicina e la rifampicina, che dimostrano in vitro attività contro il microrganismo, sono state inserite in regimi terapeutici specifici. Fino al momento di conoscere i risultati di sensibilità, il modo migliore di trattare casi sospetti è quello di utilizzare un'associazione dei farmaci più attivi **(Tab. 214-3)**. I pazienti con la forma respiratoria non sono contagiosi e non richiedono speciali misure di isolamento.

Vaccinazione e prevenzione Il primo vaccino efficace contro il carbonchio è stato prodotto, per gli animali, da Louis Pasteur, nel 1881. Attualmente, il solo vaccino approvato per uso umano è ottenuto dal supernatante di una

TABELLA 214-3 SINDROMI CLINICHE, PREVENZIONE E STRATEGIE DI TRATTAMENTO PER LE MALATTIE CAUSATE DA AGENTI DI CATEGORIA A

Agente	Sindrome clinica	Periodo di incubazione	Diagnosi	Terapia	Profilassi
Bacillus anthracis (antrace)	Lesione cutanea: da papula a escara Malattia da inalazione: Febbre, malessere, soprattutto toracico e addominale Versamento pleurico, allargamento mediastinico (visibile alla radiografia del torace)	1-12 giorni 1-60 giorni	Esame colturale, colorazione di Gram, PCR, colorazione di Wright di materiale prelevato dalle lesioni periferiche	Dopo l'esposizione: Ciprofloxacina, 500 mg per os 2 volte al giorno per 60 giorni *oppure* Doxiciclina, 100 mg per os 2 volte al giorno per 60 giorni Amoxicillina, 500 mg per os ogni 8 ore (probabilmente efficace se il ceppo è sensibile alla penicillina) *Malattia conclamata:* Ciprofloxacina, 400 mg e.v. ogni 12 ore *oppure* Doxiciclina, 100 mg e.v. ogni 12 ore *con l'aggiunta di* Clindamicina, 900 mg e.v. ogni 8 ore e/o rifampicina, 300 mg e.v. ogni 12 ore; passare alla via orale dopo la stabilizzazione (per 60 giorni in totale) *Strategie antitossiche:* Sono in studio anticorpi neutralizzanti monoclonali	Vaccino adsorbito contro il carbonchio Sono in corso ricerche su vaccini con antigene ricombinante protettivo
Yersinia pestis (polmonite pestosa)	Febbre, tosse, dispnea, emottisi Infiltrati e addensamento alla radiografia del torace	1-6 giorni	Coltura, colorazione di Gram, immunofluorescenza diretta, PCR	Gentamicina, 2 mg/kg e.v. come dose di attacco, poi 1,7 mg/kg ogni 8 ore e.v. *oppure* Streptomicina, 1,0 g ogni 12 ore i.m. o e.v. In alternativa, doxiciclina, 100 mg 2 volte al giorno per os o e.v.; cloramfenicolo 500 mg 4 volte al giorno per os o e.v.	Doxiciclina, 100 mg per os 2 volte al giorno (può essere attiva anche la ciprofloxacina) Vaccino inattivato con formalina (approvato dalla FDA; non disponibile)
Variola major (vaiolo)	Febbre, malessere, cefalea, dolore alla schiena, vomito Lesioni cutanee: da maculo-papule a vescicole e, successivamente, a pustole	7-17 giorni	Coltura, PCR, microscopia elettronica	Misure di supporto; è possibile prendere in considerazione la somministrazione di cidofovir e immunoglobuline antivaiolose	Immunizzazione con vaccino
Francisella tularensis (tularemia)	Febbre, sensazione di freddo, malessere, mialgia, sintomi toracici, dispnea, cefalea, esantema cutaneo, faringite, congiuntivite, adenopatia ilare (visibile alla radiografia del torace)	1-14 giorni	Colorazione di Gram, esame colturale, esame immunoistochimico, PCR	Streptomicina, 1 g i.m. 2 volte al giorno *oppure* Gentamicina 5 mg/kg al giorno divisi in 3 somministrazioni e.v. per 14 giorni *oppure* Doxiciclina, 100 mg e.v. 2 volte al giorno *oppure* Cloramfenicolo, 15 mg/kg e.v. 4 volte al giorno *oppure* Ciprofloxacina, 400 mg e.v. 2 volte al giorno	Doxiciclina, 100 mg per os 2 volte al giorno per 14 giorni *oppure* Ciprofloxacina, 500 mg per os 2 volte al giorno per 14 giorni
Febbri virali emorragiche	Febbre, mialgia, esantema, encefalite, prostrazione	2-21 giorni	RT-PCR, prove sierologiche per antigene e anticorpo. Isolamento virale da parte dei CDC o U. S. Army Medical Institute of Infectious Diseases (USAMRIID)	Misure di supporto Ribavirina 30 mg/kg fino a 2 g x 1, poi 16 mg/kg e.v. fino a 1 g ogni 6 ore per 4 giorni, seguiti da 8 mg/kg e.v. fino a 0,5 g ogni 8 ore per 6 giorni	Non conosciuta una chemioprofilassi In situazioni di rischio elevato si può prendere in considerazione la ribavirina Esiste un vaccino per la febbre gialla
Tossina botulinica (*Clostridium botulinum*)	Bocca secca, visione confusa, ptosi, debolezza, disartria, disfagia, vertigine, deficit respiratorio, paralisi progressiva, midriasi	12-72 ore	Prova biologica sul topo, ricerca immunologica della tossina	Misure di supporto, compresa la ventilazione 5000-9000 UI di antitossina di cavallo	Somministrazione di antitossina

Abbreviazioni: CDC, U.S. Centers for Disease Control and Prevention; FDA, U.S. Food and Drug Administration; PCR, reazione a catena della polimerasi; RT-PCR, reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa.

cultura priva di cellule di un ceppo di *B. anthracis* attenuato, non capsulato (ceppo Stern), indicato come *vaccino adsorbito contro il B. anthracis* (*anthrax vaccine adsorbed*, AVA). Sono in corso esperimenti clinici per verificare la sicurezza nell'uomo e l'efficacia negli animali dell'antigene protettivo ricombinante (uno dei principali componenti, insieme con il fattore letale e il fattore edematogeno, delle tossine del *B. anthracis*) al fine di valutarne il possibile ruolo alternativo all'AVA. In una condizione di postesposizione di primati non umani, un ciclo di 2 settimane con AVA + ciprofloxacina è risultato essere superiore a un trattamento in cui veniva usata la ciprofloxacina da sola nel prevenire lo sviluppo della malattia e del decesso. Benché le raccomandazioni attuali per una profilassi postesposizione prevedano 60 giorni di trattamento antibiotico, sembrerebbe prudente includere, se disponibile, l'immunizzazione con il vaccino contro l'antrace. Poiché è possibile, attraverso tecniche di ingegneria molecolare, rendere *B. anthracis* resistente alla penicillina, gli antibiotici di scelta sono la ciprofloxacina o la doxiciclina.

PESTE (*YERSINIA PESTIS*)

Vedi anche Cap. 152.

Yersinia pestis come arma biologica Benché non possieda la stabilità ambientale delle spore del *B. anthracis*, l'agente patogeno della peste, malattia assai contagiosa e con elevata mortalità, è quasi ideale per il bioterrorismo, soprattutto se diffuso come arma biologica. Si è affermato che la peste, che occupa un posto unico nella storia, sia stata utilizzata come arma biologica per secoli. Nel 1346, durante l'assedio alla città di Kaffa da parte dei Tartari, cadaveri infetti furono catapultati tra gli assediati; questo è il primo episodio documentato della pratica di diffondere malattie a scopi bellici. Benché sia poco probabile che questo episodio sia stato causa di una trasmissione della malattia, alcuni ritengono che tale evento abbia svolto un ruolo nell'inizio della pandemia di Morte Nera in Europa, nei secoli quattordicesimo e quindicesimo. Dal momento che, in quel tempo, la peste era già in movimento, attraverso l'Asia, verso l'Europa, non è chiaro se vi sia stato realmente un nesso causale. Viene riportato che, durante la Seconda Guerra Mondiale, la famigerata Unità 731 dell'esercito giapponese avrebbe diffuso ripetutamente pulci infettate con l'agente patogeno della peste su alcune regioni della Cina, tra cui la Manciuria. Ciò è stato messo in relazione con la successiva comparsa della peste in tali aree. Dopo la Seconda Guerra Mondiale, gli Stati Uniti e l'Unione Sovietica hanno avviato programmi di ricerca allo scopo di ottenere aerosol diretti, contenenti *Yersinia pestis*, utilizzabili come arma biologica volta a provocare la peste polmonare primaria. Come si è già ricordato, *Yersinia pestis* è ritenuta un'eccellente arma biologica, poiché, oltre a causare infezione nei soggetti che inalano l'aerosol infettante, è in grado di dar luogo a numerosi altri casi di peste polmonare primaria, in ragione della natura contagiosa della malattia e della sua trasmissibilità interpersonale per via aerogena. Secondo ricerche condotte in quel periodo, i microrganismi rimangono vitali fino a un'ora dalla dispersione e possono diffondersi fino a distanze superiori ai 10 km. Negli Stati Uniti, il programma per la realizzazione di armi biologiche offensive è terminato prima che fosse prodotta una quantità di microrganismi sufficiente per l'uso come bioarma; tuttavia, si ritiene che in Unione Sovietica siano state prodotte quantità di spore sufficienti a tale scopo. È stato segnalato, inoltre, che più di 1000 scienziati sovietici, in oltre 10 istituti di ricerca, avrebbero lavorato alla produzione dell'agente patogeno della peste da utilizzare come arma biologica. È preoccupante il fatto che nel 1995, in Ohio, sia stato arrestato un microbiologo per avere ottenuto per posta un quantitativo di *Y. pestis* dall'American Type Culture Collection, utilizzando una carta di credito e una carta intestata false. In seguito a questo incidente, il Congresso degli Stati Uniti ha approvato, nel 1997, una legge in base alla quale chiunque intenda inviare o ricevere uno qualsiasi dei 42 diversi agenti potenzialmente utilizzabili come arma biologica debba prima registrarsi presso i CDC.

Microbiologia e manifestazioni cliniche La peste è causata da *Y. pestis*, un batterio non mobile, Gram-negativo, il quale, con i coloranti Wright, Giemsa o Wayson, presenta una colorazione bipolare o "a fermaglio di sicurezza". La peste, che ha avuto una notevole importanza nel corso della storia, ha acquisito un carattere terrificante, anche al solo sentirne parlare. La prima epidemia di peste di cui si ha notizia si verificò in Cina nel 224 a.C. La più terribile pandemia è iniziata in Europa nel XIV secolo. In questo periodo, la popolazione europea è diminuita di un terzo (secondo alcune stime, della metà) a causa della malattia. Durante un'epidemia di peste in India nel 1994, anche se il numero di casi confermati fu relativamente ridotto, circa 500 000 persone abbandonarono le loro case per il terrore della malattia.

Le manifestazioni cliniche della peste riflettono generalmente le modalità dell'infezione. La *peste bubbonica* primaria è la conseguenza di una puntura di insetto; la *peste polmonare* primaria deriva dall'inalazione dei batteri. La peste bubbonica (che oggi è la forma più diffusa nel mondo) deriva dalla puntura di una pulce infetta. In parte come conseguenza delle passate pandemie di peste, l'infezione dei roditori è ampiamente diffusa in natura (anche negli Stati Uniti sud-occidentali), e ogni anno, nel mondo, si verificano migliaia di casi attraverso il contatto con roditori o con pulci infetti. I batteri, inoculati attraverso la puntura della pulce, raggiungono per via linfatica i linfonodi regionali, ove sono fagocitati, ma non distrutti. Essi si moltiplicano rapidamente all'interno delle cellule, dando luogo a infiammazione e a linfoadenopatia dolorosa associata a necrosi, febbre, batteriemia, setticemia, con conseguente morte del paziente. I caratteristici linfonodi ingrossati e infiammati (*bubboni*) danno il nome a questa forma di peste. In alcuni casi può verificarsi batteriemia in assenza di linfoadenopatia postinfettiva, una situazione denominata *peste setticemica primaria*. Nei casi avanzati, possono manifestarsi estese ecchimosi (per coagulazione intravascolare disseminata) e cancrena delle dita e/o del naso. Si è ritenuto che l'espressione *Morte Nera*, utilizzata per indicare l'epidemia di peste del XIV e XV secolo, sia derivata dall'aspetto di questi malati. Alcuni pazienti possono sviluppare una polmonite come complicanza di una peste bubbonica o setticemica (peste polmonare secondaria). Essi possono poi trasmettere, per via aerogena, l'agente patogeno ad altri individui, con conseguente manifestazione di peste polmonare primaria. Questa forma è la più probabile a seguito di un attacco bioterroristico attuato mediante la diffusione di un aerosol batterico su un'ampia area o in un particolare ambiente densamente popolato. In una situazione di questo genere, i pazienti dovrebbero presentare febbre, tosse con emottisi, dispnea e sintomi gastrointestinali, a distanza di 1-6 giorni dall'esposizione. Alle caratteristiche cliniche della polmonite si accompagnerebbe il quadro radiologico di infiltrati e di addensamenti polmonari. In assenza di terapia antibiotica, la letalità è dell'ordine dell'85% e la morte avviene solitamente entro 2-6 giorni.

T PESTE

Gli antibiotici approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento della peste sono la streptomicina, la tetraciclina e la doxiciclina. Diversi altri chemioterapici antimicrobici, approvati per la terapia di altre infezioni, sono utilizzati abitualmente per la terapia della peste e, presumibilmente, sono efficaci. Tra questi ricordiamo gli aminoglicosidi (come la gentamicina), le cefalosporine, il trimetoprim/sulfametoxazolo, il cloramfenicolo e la ciprofloxacina (Tab. 214-3). Nel 1995 è stato identificato, in un paziente affetto da peste bubbonica, nel Madagascar, un ceppo di *Y. pestis* resistente a più antibiotici. Il microrganismo si è rivelato resistente a streptomicina, ampicillina, cloramfenicolo, sulfamidici e tetraciclina, ma ha mantenuto la sua sensibilità verso gli altri aminoglicosidi e le cefalosporine. Poiché in seguito (nel 1997) è stato identificato un microrganismo simile, tenuto conto del fatto che questa resistenza è mediata tramite plasmidi, vi è forse la possibilità di modificare geneticamente *Y. pestis* in una forma dotata di multiresistenza antibiotica. A differenza dei pazienti con la forma respiratoria del carbonchio (vedi sopra), i pazienti con peste polmonare devono essere curati in condizioni di stretto isolamento respiratorio, paragonabile alle misure di isolamento adottate per le forme tubercolari resistenti a più antibiotici.

Vaccinazione e prevenzione La FDA ha approvato, per la prevenzione della peste, un vaccino a base di microrganismi interi inattivati mediante formalina. Tale vaccino, ormai fuori produzione, avrebbe probabilmente un modesto valore nei confronti di attacchi bioterroristici condotti con l'agente patogeno della peste, poiché, in studi condotti su animali, è risultato inefficace verso la forma polmonare primaria. Sono in corso tentativi per sviluppare una seconda generazione di vaccini in grado di proteggere dal rischio derivante dalla disseminazione di aerosol contenenti *Y. pestis*. A tale scopo sono allo studio le forme ricombinanti degli antigeni FI e V del batterio. La chemioprofilassi con doxiciclina o ciprofloxacina risulterebbe, probabilmente, efficace. A differenza dell'antrace, in cui ci si deve preoccupare della lunga persistenza di spore non germinate nel tratto respiratorio, per la profilassi della peste è prevista una durata di soli 7 giorni dal momento dell'esposizione.

VAIOLO (*VARIOLA MAIOR E V. MINOR*)

Vedi anche Cap. 176.

Il vaiolo come arma biologica Dato che la maggior parte della popolazione mondiale è stata vaccinata contro il vaiolo, 30 anni fa questa malattia non sarebbe stata considerata come arma biologica. Tuttavia, circa il 50% della popolazione degli Stati Uniti è oggi completamente suscettibile al vaiolo, a seguito della cessazione dei programmi di vaccinoprofilassi (avve-

nuta negli Stati Uniti nel 1972 e in tutto il mondo nel 1980, per la totale eradicazione della malattia). Trattandosi di una malattia infettiva con un tasso di mortalità compreso tra il 10 e il 30%, nei soggetti non immunizzati, la diffusione intenzionale del virus del vaiolo potrebbe avere un effetto devastante sulla nostra società e scatenare una malattia mortale già debellata. Si stima che un'infezione iniziale di 50-100 persone, a seguito di un primo attacco, in assenza di un contenimento efficace potrebbe espandersi con un incremento di 10-20 volte a ogni trasmissione del virus. Benché il verosimile potenziamento di una efficace risposta da parte degli organismi di sanità pubblica lo renda improbabile, questo scenario illustra il potenziale danno che un'epidemia di vaiolo potrebbe portare.

Nel 1980 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stabilì che tutti i programmi di immunizzazione venissero interrotti e che campioni del virus del vaiolo fossero allocati solo in due sedi (presso i CDC di Atlanta, GA, negli Stati Uniti, e presso l'Istituto di Virologia in Unione Sovietica), con l'obbligo di distruzione di tutti gli altri stock. Anni dopo seguì l'indicazione che anche questi campioni fossero distrutti. Queste ultime raccomandazioni furono tuttavia disattese a seguito delle crescenti preoccupazioni sull'uso del *virus del vaiolo* come arma biologica a cui seguì la necessità di mantenere attivo un programma di ricerca difensivo. Molti timori erano basati su dichiarazioni di ex funzionari sovietici secondo i quali, nell'ex Unione Sovietica, persistevano programmi rivolti alla produzione di grandi quantità di virus del vaiolo da utilizzare come arma biologica. L'abbandono ufficiale di questi programmi a seguito della disgregazione dell'Unione Sovietica e il conseguente indebolimento delle misure di sicurezza hanno fatto nascere il timore che quantitativi di virus del vaiolo potessero essere stati trasferiti in altri Paesi o a organizzazioni terroristiche. Inoltre, le rivelazioni di progetti volti a produrre ceppi ricombinanti di *Variola* più virulenti e più contagiosi del virus naturale rendono necessaria la massima vigilanza circa la possibile ricomparsa di questa malattia infettiva spesso mortale.

Microbiologia e manifestazioni cliniche Il vaiolo è causato da una delle due varianti del virus variola, V. *major* e V. *minor*. Il variola è un virus a DNA a doppia elica, appartenente al genere Orthopoxvirus della famiglia Poxviridae. Infezioni indotte da *V. minor* sono tendenzialmente meno gravi di quelle indotte da *V. major*, con sintomi costituzionali più lievi e tassi di letalità più bassi; pertanto solo *V. major* può essere considerato un'arma biologica utilizzabile. Le infezioni indotte da *V. major* si verificano tipicamente a seguito del contatto con un individuo infetto, con la comparsa in corrispondenza della cute e dell'orofaringe di un rash maculopapulare che si risolve con formazione di croste nelle lesioni pustolose. L'infezione si verifica principalmente a seguito di contatti stretti, attraverso l'inalazione di gocce di saliva contenenti il virus dell'enantema orofaringeo. Aerosol di materiale proveniente da vestiti o biancheria contaminati possono diffondere l'infezione. Si ritiene che, alcuni giorni dopo l'esposizione, si verifichi una viremia primaria con disseminazione del virus ai tessuti linfatici. Circa 4 giorni più tardi si manifesta una viremia secondaria che porta alla localizzazione dell'infezione nel derma. Dopo circa 12-14 giorni dall'esposizione iniziale, il paziente manifesta febbre elevata, malessere, vomito, cefalea, dolori alla schiena e un'eruzione maculopapulosa che, iniziando dalla faccia e degli arti, si diffonde poi al tronco (diffusione centripeta) con lesioni allo stesso stadio maturativo in qualsiasi localizzazione. Questo è in contrasto con il rash della varicella che esordisce sul tronco e sul volto e si diffonde agli arti (diffusione centrifuga) con lesioni in diversi stadi evolutivi. Le lesioni, inizialmente maculopapulose, evolvono verso la formazione di vescicole che, in seguito, diventano pustole e poi croste. Lesioni maculopapulose e ulcere si rilevano anche nella mucosa orale. Le lesioni compaiono nell'arco di 1-2 giorni ed evolvono con il medesimo ritmo. Benché il virus possa essere isolato dalle croste cutanee, l'opinione più accreditata è che, una volta formatesi le croste, il paziente non sia più contagioso. Il vaiolo comporta una mortalità compresa tra il 10 e il 30%, derivante, per lo più, dalla grave patologia sistemica che compare durante la seconda settimana. In una percentuale compresa fra il 5 e il 10% dei casi dovuti a contagio naturale si manifesta una delle due forme atipiche e particolarmente virulente, denominate rispettivamente *emorragica* e *maligna*. È difficile diagnosticare queste forme, a causa della loro presentazione atipica. La forma emorragica, inesorabilmente letale, inizia con un quadro clinico, a comparsa piuttosto brusca, caratterizzato da febbre alta, cefalea intensa, dolore alla schiena e all'addome e grave prostrazione. Questa forma della malattia richiama una sindrome da risposta infiammatoria sistemica severa, in cui i pazienti hanno una viremia elevata ma muoiono senza sviluppare il rash caratteristico. L'eritema cutaneo si accompagna a petecchie ed emorragie che interessano la cute e le mucose. Normalmente la morte sopravviene entro 5-6 giorni. La forma maligna è spesso letale e ha un inizio simile alla forma emorragica; presenta, tuttavia, lesioni confluenti che si sviluppano più lentamente e non raggiungono mai lo stadio pustoloso.

T VAIOLO

In ragione della natura assai contagiosa del vaiolo e dell'estrema vulnerabilità della società contemporanea, i casi sospetti devono essere trattati con procedure di stretto isolamento. È essenziale la conferma laboratoristica di un caso sospetto, mediante esami colturali e identificazione al microscopio elettronico. Altrettanto importante è l'impiego di appropriate precauzioni durante il prelievo dei campioni per la coltura e gli esami di laboratorio. Tutto il personale sanitario e di laboratorio che si occupa del paziente deve essere stato immunizzato di recente con vaiolo vaccino e tutti i campioni devono essere trasportati in contenitori doppiamente sigillati. I pazienti devono essere curati in stanze a pressione negativa, con procedure di stretto isolamento.

Non vi è alcuna terapia specifica approvata per il vaiolo; i trattamenti si basano soltanto su terapie di sostegno. Diversi agenti antivirali, incluso il cidofovir, approvati per la terapia di altre malattie, dimostrano in vitro un'attività contro *V. maior*; tuttavia, essi non sono mai stati saggiati nel vaiolo. Per questo motivo non è possibile conoscere il loro grado di efficacia nella cura di questa malattia e, in particolare, l'efficacia nei casi avanzati. Sono in corso programmi di ricerca per chiarire l'efficacia di nuovi composti antivirali nei riguardi di *V. maior*.

Vaccinazione e prevenzione Nel 1796 Edward Jenner dimostrò che l'infezione volontaria con il vaiolo vaccino era in grado di prevenire la malattia derivante da una successiva infezione con l'agente patogeno del vaiolo umano. Questa malattia, oggi, è prevenibile mediante immunizzazione con il virus del vaiolo vaccino. Nella nostra società si pone il problema della valutazione del rapporto fra il rischio e il beneficio della vaccinazione antivaiolosa, di fronte al rischio (sconosciuto) di una diffusione volontaria ed efficace del vaiolo. Allo scopo di fronteggiare un eventuale attacco con virus del vaiolo, praticamente tutti i membri delle forze armate degli Stati Uniti hanno ricevuto un'immunizzazione primaria o dosi di richiamo. Sono state vaccinate, inoltre, decine di migliaia di operatori civili della sanità comprendenti equipe destinate a fronteggiare eventuali epidemie, che operano nel settore della sanità pubblica (a livello statale e locale). Nell'ambito del programma più ampio di difesa contro il vaiolo, prosegue la vaccinazione volontaria di altri civili mai vaccinati.

In un primo tempo, si temeva che l'immunizzazione di una parte della popolazione americana, in presenza di un maggior numero di individui immunodepressi rispetto al passato (anche a seguito di terapie immunosoppressive), potesse comportare conseguenze negative. Tali timori, tuttavia, sono stati completamente fugati dai dati provenienti dalle attuali campagne vaccinali in militari e civili. Gli effetti indesiderati nei primi 450 000 soggetti immunizzati sono simili a quelli già noti; taluni effetti negativi sono persino inferiori. La maggior parte delle sequele gravi della vaccinazione è riconducibile a bambini piccoli (Tab. 214-4). Inoltre, sono sta-

TABELLA 214-4 COMPLICANZE RELATIVE A 438134 SOMMINISTRAZIONI DI VACCINO ANTIVAIOLOSO DURANTE LA CAMPAGNA DI IMMUNIZZAZIONE CONTRO IL VAIOLO DEL DIPARTIMENTO DELLA DIFESA DEGLI STATI UNITI, INIZIATA NEL DICEMBRE DEL 2002

Complicanze	Numero dei casi	Tasso per milione di vaccinati (intervallo di confidenza 95%)	Tasso storico per milione di vaccinati
Lievi o transitorie:			
Esantema generalizzato	35	67 (52; 85)	da 45 a 212[a]
Inoculazione involontaria	62	119 (98; 142)	606[a]
Autoinnesto da contatto	28	53 (40; 69)	da 8 a 27[a]
Moderate o gravi:			
Encefalite	1	2,2 (0,6; 7,2)	da 2,6 a 8,7[a]
Miopericardite acuta	69	131 (110, 155)	100[b]
Eczema vaccinatum	0	0 (0; 3,7)	da 2 a 35[a]
Vaccino progressivo	0	0 (0; 3,7)	da 1 a 7[a]
Morte[c]	1	1,9 (0,2; 5,6)	da 1 a 2[a]

[a] Basato su vaccinazioni antivaiolose in adolescenti e adulti. Da studi del 1968 (prime vaccinazioni e rivaccinazioni).
[b] Basato su casistiche militari (reclute finlandesi che avevano ricevuto il ceppo finlandese del vaccino antivaioloso).
[c] Potenzialmente attribuibile alla vaccinazione; dopo una malattia simile al lupus.
Fonte: Grabenstein e Winkenwerder. *http://www.smallpox.mil/event/SPSafetySum.asp.*

ti inavvertitamente immunizzati 11 pazienti con infezione da HIV in stadio precoce, senza conseguenze indesiderate. Durante la recente campagna di immunizzazione ha destato preoccupazione, tuttavia, la descrizione di casi di miopericardite, mai rilevata durante le precedenti campagne di immunizzazione.

TULAREMIA (*FRANCISELLA TULARENSIS*)

Vedi anche Cap. 151.

Tularemia come arma biologica L'agente patogeno della tularemia è stato studiato, in funzione del bioterrorismo, a partire dalla metà del XX secolo. Si è ipotizzato che l'epidemia di tularemia verificatasi nella Seconda Guerra Mondiale tra i soldati tedeschi e sovietici durante i combattimenti sul fronte orientale sia derivata da una diffusione volontaria. L'Unità 731 dell'esercito giapponese ha studiato la tularemia come arma biologica nel corso della Seconda Guerra Mondiale. Gli Stati Uniti produssero notevoli quantità di *F. tularensis* a cui però non seguì alcun stoccaggio. Attorno alla metà degli anni '50 sembra che l'Unione Sovietica abbia accumulato dei quantitativi di *F. tularensis*. Si è ipotizzato, inoltre, che il programma sovietico sia proseguito nell'era della biologia molecolare e che alcuni ceppi siano stati sottoposti a tecniche di ingegneria genetica per renderli resistenti ai comuni antibiotici. *F. tularensis* è un microrganismo molto infettivo: infezioni umane si sono verificate a seguito del semplice esame di una capsula di Petri aperta, contenente colonie del microrganismo. In base a questi dati, è ragionevole concludere che *F. tularensis* potrebbe essere utilizzato come arma biologica sia in forma di aerosol, sia attraverso la contaminazione di alimenti o di acqua da bere.

Microbiologia e manifestazioni cliniche La tularemia, indicata anche come febbre del coniglio o febbre della mosca del daino, per diversi aspetti è simile al carbonchio e alla peste, ma non è né letale, né fulminante come le altre due infezioni batteriche di categoria A. Essa, tuttavia, è assai infettiva (bastano 10 microrganismi per causare l'infezione). Ciò nonostante, non vi è contagio interumano. La tularemia è causata dalla *F. tularensis*, un coccobacillo piccolo, non mobile, Gram-negativo. Benché non sia sporigeno, il batterio è resistente e può sopravvivere nell'ambiente per diverse settimane. L'infezione deriva, generalmente, dalla puntura di insetti o dal contatto ambientale con il microrganismo. Sono state registrate estese epidemie di origine idrica. Sembra molto più probabile che l'epidemia tra le truppe tedesche e russe e la popolazione civile russa durante la Seconda Guerra Mondiale (vedi sopra) sia da ricondurre a un'importante epidemia veicolata dalle acque in un'area enzootica per *F. tularensis* devastata dalla guerra.

L'uomo può infettarsi attraverso varie sorgenti ambientali. L'infezione è molto frequente in aree rurali, nelle quali un certo numero di piccoli mammiferi può servire da serbatoio. Le infezioni umane estive sono, spesso, la conseguenza di punture di insetti, come zecche, mosche, o zanzare, che hanno a loro volta punto animali infetti. Nei mesi più freddi le infezioni, molto probabilmente, derivano dal contatto diretto con mammiferi infetti (sono assai frequenti tra i cacciatori). In questa situazione l'infezione si presenta caratteristicamente come una malattia sistemica con un'area di infiammazione e di necrosi a livello della zona di ingresso dell'infezione. L'assunzione di acqua contaminata può dar luogo a una forma orofaringea di tularemia, caratterizzata da faringite con linfoadenopatia cervicale e/o retrofaringea (vedi Cap. 151). Il modo più probabile di disseminazione della tularemia, come arma biologica, potrebbe essere l'aerosol, come si è verificato in alcune epidemie naturali di zone rurali (per es., a Martha's Vineyard negli Stati Uniti). Circa 1-14 giorni dopo il contagio per via aerogena ci si può attendere la comparsa di infiammazione delle vie respiratorie, con faringite, pleurite e broncopolmonite. Sintomi tipici sono brusca comparsa di febbre, stanchezza, brividi, cefalea e malessere generale (Tab. 214-3). Alcuni pazienti possono manifestare congiuntivite ulcerativa, faringite e/o esantemi cutanei. Può comparire una dissociazione polso-temperatura. In circa il 50% dei pazienti si rileva un infiltrato polmonare all'esame radiografico del torace. Può comparire anche un'adenopatia ilare e una piccola percentuale dei pazienti può presentare adenopatia senza infiltrati. La grande variabilità della presentazione rende estremamente difficile il riconoscimento della tularemia diffusa tramite aerosol. La diagnosi viene formulata mediante l'esame immunoistochimico o per mezzo della coltivazione di tessuti infetti (compreso il sangue). In assenza di trattamento i tassi di mortalità sono compresi tra il 5 e il 15%, nei casi di infezione contratta per via cutanea, e tra il 30 e il 60% nei casi di infezione trasmessa per via respiratoria. Nei soggetti sottoposti a terapia antibiotica la mortalità è inferiore al 2%.

T TULAREMIA

La streptomicina e la doxiciclina sono state approvate per il trattamento della tularemia; tra gli altri agenti probabilmente efficaci figurano la gentamicina, il cloramfenicolo e la ciprofloxacina (Tab. 214-3). Dal momento che *F. tularensis* si presta a modificazioni genetiche per produrre ceppi resistenti agli antibiotici, una copertura ad ampio spettro dovrebbe essere la regola fino a quando non sia stata determinata la sensibilità del batterio. Come si è detto in precedenza, non sono necessarie particolari procedure di isolamento.

Vaccinazione e prevenzione Attualmente non esistono vaccini approvati per la prevenzione dell'infezione da *F. tularensis*. Sebbene in passato sia stato utilizzato con certo successo un ceppo vivo e attenuato, in questo momento mancano conoscenze adeguate che permettano di sostenerne un impiego diffuso. Lo sviluppo di un vaccino per questo microrganismo è un aspetto importante dei compiti della ricerca attuale in tema di biodifesa. In assenza di un vaccino efficace, si ritiene che un approccio ragionevole nei soggetti esposti sia la chemioprofilassi con doxiciclina o con ciprofloxacina (Tab. 214-3).

FEBBRI VIRALI EMORRAGICHE

Vedi anche Capp. 189 e 190.

Virus della febbre emorragica come arma biologica Si ritiene che diversi virus della febbre emorragica siano stati studiati e trattati in funzione del loro utilizzo come armi biologiche, sia nell'Unione Sovietica, sia negli Stati Uniti. Studi su primati indicano che l'infezione può instaurarsi con pochissimi virioni e che è possibile produrre preparazioni di aerosol infettante. È stato riferito che membri della setta giapponese Aum Shrinrikyo, con il pretesto di prestare soccorso alle vittime dell'ultima epidemia di Ebola, si sono recati in Africa centrale nel 1992 allo scopo di ottenere virus Ebola da utilizzare in attacchi bioterroristici. Pertanto, se da un lato non vi è alcuna prova che questi agenti siano mai stati impiegati per attacchi biologici, dall'altro è chiaro l'interesse per il loro potenziale impiego come armi biologiche.

Microbiologia e manifestazioni cliniche Le febbri virali emorragiche sono un gruppo di malattie causate da un certo numero di virus simili (Tab. 214-2). Si tratta di virus dotati di pericapside, a RNA monoelica, che si ritiene dipendano, per la sopravvivenza a lungo termine, da serbatoi rappresentati da roditori o insetti. La loro localizzazione geografica tende a essere ristretta, in rapporto alle modalità di migrazione dei loro ospiti. Le grandi scimmie antropomorfe non sono un serbatoio naturale per il virus Ebola, ma nell'ultimo decennio nell'Africa sub-sahariana si è verificato un gran numero di decessi tra questi animali a seguito di questa infezione. Nell'uomo, l'infezione da virus delle febbri emorragiche può verificarsi a seguito di contatti con un ospite infetto o con altri animali infetti. La trasmissione interumana, largamente mediata da contatti diretti con fluidi corporei contenenti il virus, è stata documentata per l'Ebola, il Marburg e il virus Lassa, e raramente per gli arenavirus del Nuovo Mondo. Benché non ci sia una chiara evidenza della diffusione respiratoria tra gli uomini, è stato dimostrato in modelli animali che questi virus sono estremamente infettivi per questa via. Tale caratteristica, unita ai tassi di mortalità dell'ordine del 90%, fa sì che questi virus siano eccellenti candidati all'impiego come armi bioterroristiche.

Le caratteristiche cliniche delle febbri virali emorragiche possono variare in rapporto all'agente particolare (Tab. 214-3). La sintomatologia d'esordio tipicamente prevede febbre, mialgia, spossatezza e quadri di coagulazione intravascolare disseminata con trombocitopenia ed emorragie capillari. Questi reperti sono compatibili con una sindrome infiammatoria sistemica mediata da citochine. Possono comparire diverse manifestazioni esantematiche maculopapulose o eritematose. Possono far parte del quadro clinico anche leucopenia, dissociazione polso-temperatura, insufficienza renale e convulsioni. La comparsa della maggior parte di queste malattie è sporadica e non prevedibile. Per questo motivo la maggior parte degli studi sulla patogenesi sono stati eseguiti utilizzando animali di laboratorio. La malattia dovrebbe essere sospettata in ogni soggetto con temperatura superiore a 38,3 °C per meno di 3 settimane e che, in assenza di altre cause identificabili, manifesti almeno due dei seguenti sintomi: esantema emorragico o a tipo porpora, epistassi, ematemesi, emottisi o ematochezia. Per chiarire la diagnosi è necessario inviare campioni di sangue ai CDC o all'U.S. Army Medical Research Institute of Infections Diseases (USAMRIID), allo scopo di far eseguire prove sierologiche relative ad antigeni e anticorpi, come pure per la reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa (RT-PCR). Tutti i campioni maneggiati devono essere sottoposti a

doppia protezione. Dal momento che la trasmissione interumana di questi virus è poco nota, le corrette misure di isolamento dovrebbero comprendere tecniche di barriera complete, con camere a pressione negativa e impiego di maschere N95 o di respiratori efficaci per purificare l'aria. Il contatto della cute non protetta con cadaveri infetti è stato considerato un possibile modo di trasmissione di alcuni virus della febbre emorragica, come l'Ebola; si consiglia, pertanto, di eseguire le autopsie applicando le più rigide misure di protezione. L'inumazione o la cremazione devono essere effettuate rapidamente e senza alcun tipo di preparazione della salma.

T FEBBRI VIRALI EMORRAGICHE

Non vi sono terapie antivirali approvate ed efficaci per questa classe di virus (Tab. 214-3). Sebbene vi siano segnalazioni aneddotiche sull'efficacia di ribavirina, interferone α o immunoglobuline iperimmuni, mancano dati sicuri. I migliori risultati del trattamento con ribavirina riguardano le infezioni da arenavirus (Lassa e Nuovo Mondo). In alcuni sistemi in vitro è stato osservato che la somministrazione di immunoglobuline specifiche incrementa la progressione della malattia; questo trattamento, pertanto, deve essere effettuato con cautela.

Vaccinazione e prevenzione Un vaccino a virus vivo attenuato per la prevenzione della febbre gialla è disponibile in quantità limitate. Non vi sono altri vaccini approvati ed efficaci per questi agenti patogeni. Sono attualmente in corso ricerche per valutare il potenziale ruolo del DNA, di virus ricombinanti e di virus attenuati da utilizzare nella preparazione di vaccini per alcune di queste infezioni. Tra i vaccini più promettenti figurano quelli contro i virus Argentina, Ebola, Rift Valley e Kayasanur Forest. Sono in fase di test preclinico vaccini contro i virus Marburg e Lassa.

TOSSINA BOTULINICA (*CLOSTRIDIUM BOTULINUM*)

Vedi anche Cap. 135.

Tossina botulinica come arma biologica Si può ipotizzare che, in un attacco bioterroristico, la tossina botulinica verrebbe probabilmente diffusa in forma di aerosol o come contaminante di derrate alimentari. È possibile la contaminazione dell'acqua, ma in questo caso la tossina verrebbe rapidamente inattivata per l'azione del cloro utilizzato per potabilizzare l'acqua. La tossina può essere inattivata anche mediante riscaldamento degli alimenti a temperatura superiore agli 85 °C per oltre 5 minuti. Si stima che, senza l'intervento di fattori esterni, il tasso di decadimento nell'ambiente sia pari all'1% al minuto; l'intervallo di tempo tra la deposizione dell'agente patogeno e l'ingestione o l'inalazione deve essere, dunque, piuttosto breve. Si ritiene che negli anni '30, il gruppo giapponese per la guerra biologica (Unità 731) abbia condotto esperimenti sull'avvelenamento da botulismo in prigionieri. Gli Stati Uniti e l'Unione Sovietica hanno ammesso di aver prodotto la tossina botulinica e vi sono indizi del fatto che l'Unione Sovietica abbia tentato di creare batteri ricombinanti contenenti il gene per la tossina botulinica. In documenti presentati alle Nazioni Unite, l'Iraq ha ammesso di avere prodotto 19000 litri di tossina concentrata, una quantità sufficiente a uccidere oltre tre volte l'intera popolazione mondiale. Per molti aspetti, la produzione di tossina botulinica ha rappresentato il primo obiettivo del programma di armamento biologico dell'Iraq prima del 1991. Oltre a questi esempi di ricerca sostenuta da Stati sovrani circa l'impiego della tossina botulinica come arma biologica, vi è il caso della setta Aum Shrinrikyo, che ha tentato almeno tre volte, senza successo, di diffondere la tossina botulinica tra la popolazione civile di Tokyo.

Microbiologia e manifestazioni cliniche La tossina botulinica è l'unico, tra gli agenti di categoria A, a non essere un microrganismo vivente. Si tratta di una delle più potenti tossine mai descritte; taluni ritengono che sia la sostanza più tossica esistente. È stato stimato che 1 g di tossina botulinica, se adeguatamente dispersa nell'ambiente, sarebbe sufficiente a uccidere 1 milione di soggetti. La tossina botulinica è prodotta da *Clostridium botulinum*, un microrganismo Gram-positivo, sporigeno e anaerobio (vedi Cap. 135). Il suo habitat naturale è il suolo. Vi sono sette forme antigenicamente distinte di tossina botulinica, indicate con le lettere dalla A alla G. La maggior parte dei casi che si verificano in natura è provocata dai tipi A, B e E. L'antitossina diretta verso uno di questi tipi ha poca o nessuna attività nei riguardi degli altri tipi. La tossina è una proteasi contenente zinco, del peso di 150 kDa, che impedisce la fusione intracellulare delle vescicole di acetilcolina con la membrana del neurone motorio, ostacolando in tal modo il rilascio di acetilcolina. Mancando alla fibra muscolare lo stimolo dipendente dal neurotrasmettitore acetilcolina, si manifesta una paralisi flaccida. Sebbene il botulismo non sia contagioso, la facilità di produzione della tossina botulinica, l'elevata morbosità e il tasso di mortalità compreso tra il 60 e il 100%, ne fanno un'arma biologica quasi ideale.

Il botulismo può insorgere per la presenza di un'infezione da *C. botulinum* in ferite o nell'intestino, per l'ingestione di cibo contaminato, oppure per l'inalazione di tossina aereodispersa. Nel caso di attacchi bioterroristici, i più probabili meccanismi di trasmissione sono gli ultimi due. La tossina, una volta assorbita nel torrente circolatorio, si lega alla membrana del neurone, entra nella cellula e rompe una delle proteine necessarie per il legame intracellulare delle vescicole sinaptiche alla membrana cellulare, impedendo così la liberazione del neurotrasmettitore verso la membrana della cellula muscolare adiacente. I pazienti manifestano, inizialmente, paresi dei nervi cranici, con susseguente paralisi flaccida. L'entità della compromissione neuromuscolare dipende dal livello della tossiemia. La maggior parte dei pazienti presenta diplopia, disfagia, disartria, secchezza della bocca, ptosi, midriasi, affaticamento e debolezza degli arti. Gli effetti veri e propri sul sistema nervoso centrale sono minimi; raramente, infatti, i pazienti mostrano alterazioni dello stato mentale di una certa entità. Nei casi gravi, è possibile rilevare collasso muscolare completo, perdita del riflesso faringeo e insufficienza respiratoria che richiede settimane se non mesi di supporto ventilatorio. La guarigione richiede la rigenerazione di nuove sinapsi tra il neurone motorio e la cellula muscolare, un processo che può richiedere da settimane a mesi. In mancanza di infezioni secondarie, che possono essere frequenti durante un periodo di ricovero prolungato, i pazienti non presentano febbre. La diagnosi è sospettabile in base al quadro clinico; la conferma richiede una prova biologica sul topo o il saggio immunologico specifico.

T BOTULISMO

Il trattamento del botulismo è principalmente di sostegno; può essere necessario il ricorso all'intubazione, alla ventilazione meccanica e alla nutrizione parenterale (Tab. 214-3). Nei casi in cui la diagnosi venga formulata con sufficiente tempestività, la somministrazione di antitossina equina può limitare il grado di danno ai nervi e la gravità della malattia. Attualmente la disponibilità delle antitossine è limitata a un prodotto bivalente approvato per le tossine di tipo A e B e a un prodotto sperimentale con attività contro la tossina tipo E. Nell'eventualità di un attacco con un altro tipo di tossina, l'esercito degli Stati Uniti dispone di un'antitossina, in corso di sperimentazione, con attività verso tutti i sette tipi di tossina. Generalmente è sufficiente una sola dose di antitossina per neutralizzare la tossina circolante. Poiché queste preparazioni derivano tutte dal siero di cavallo, bisogna prestare attenzione alle reazioni di ipersensibilità, comprendenti la malattia da siero e l'anafilassi, che possono comparire dopo la somministrazione dell'antitossina. Nei casi in cui si sia già verificato il danno dell'asse nervoso, la terapia specifica non serve, mentre è di estrema importanza la vigilanza nei confronti delle complicanze secondarie durante la fase di guarigione. In questa parte del decorso, che è di lunga durata, i pazienti possono andare incontro a infezioni secondarie, per il trattamento delle quali è bene evitare la somministrazione di aminoglicosidi e di clindamicina, che sono in grado di aggravare il blocco neuromuscolare.

Vaccinazione e prevenzione È stata utilizzata, come vaccino, una preparazione di tossoide destinata ai laboratoristi ad alto rischio di esposizione e all'utilizzo in alcune situazioni militari. Tale preparazione, tuttavia, non è oggi disponibile in quantità utilizzabili per la popolazione generale. La diagnosi precoce della sindrome clinica e la somministrazione di antitossina equina idonea rimangono il fondamento della prevenzione della malattia conclamata negli individui esposti. Un'area in cui la ricerca è molto attiva consiste nello sviluppo di anticorpi monoclonali umani, per sostituire la terapia con gli anticorpi antitossici equini.

AGENTI DI CATEGORIA B E C

Tra gli agenti di categoria B figurano quelli che sono abbastanza facili da diffondere e che comportano bassi tassi di morbilità e di mortalità. Un elenco degli attuali agenti di categoria B è riportato nella tabella 214-2. Come si può osservare, sono inclusi diversi microrganismi e i loro prodotti. Molti agenti di questo tipo sono stati utilizzati in attacchi bioterroristici, pur senza le conseguenze degli agenti precedentemente descritti. Tra gli episodi più noti, ricordiamo la contaminazione di insalate con *Salmonella typhimurium*, avvenuta in Oregon nel 1984 a opera della setta religiosa indiana Rajneeshee. Questo episodio (correlato al tentativo di influenzare un'elezione locale) è da molti considerato come il primo attacco bioterroristico contro cittadini degli Stati Uniti. Furono colpiti oltre 750 soggetti, 40 dei quali dovettero essere ricoverati in ospedale. La natura intenzionale di questa epidemia non venne riconosciuta per più di dieci anni.

Al terzo posto, nella scala delle priorità della biodifesa, figurano gli agenti di categoria C. Questi comprendono patogeni emergenti, verso i quali esiste poca o nessuna immunità nella popolazione generale, come i coronavirus della SARS (*severe acute respiratory syndrome*) o quei ceppi potenzialmente pandemici di influenza che potrebbero prodursi naturalmente ed essere deliberatamente disseminati. Questi agenti sono caratterizzati da una relativa facilità di produzione e di diffusione, da elevati tassi di morbilità e di mortalità e, infine, da conseguenze gravi sulla salute pubblica. Al momento non è disponibile alcuna lista degli agenti di categoria C.

PREVENZIONE E STATO DELLA PREPARAZIONE ALLE EMERGENZE BIOTERRORISTICHE

Come detto in precedenza, numerosi e diversi agenti patogeni possiedono caratteristiche che li rendono idonei a essere utilizzati in attacchi bioterroristici. La guerra biologica propriamente detta ha, come obiettivo primario, quello di infliggere perdite di massa in un esercito sano e preparato; il bioterrorismo, invece, mira a colpire i civili e a creare terrore e disgregazione nella popolazione civile. Per l'esercito si pone la necessità di preparare le truppe a fronteggiare solo un numero limitato di agenti, in rapporto a un giustificato pericolo di guerra biologica. Il sistema sanitario pubblico, invece, deve preparare tutta la popolazione civile a fronteggiare molti agenti patogeni utilizzabili in attacchi bioterroristici e molte situazioni conseguenti. Ciò significa, per esempio, prevedere gli specifici problemi dei giovanissimi, degli anziani, delle donne in gravidanza e dei soggetti immunodepressi. Sotto questo profilo, i problemi sono enormi e immediati. Mentre nella prevenzione in ambito militare ha particolare rilevanza la vaccinazione contro un numero limitato di agenti patogeni, nella preparazione dei civili sono necessari una diagnosi e un trattamento tempestivi riguardanti numerose condizioni patologiche.

Di fronte a quadri clinici non abituali o all'insorgenza di malattie rare con distribuzione "a grappolo", i medici devono essere pronti a sospettare una comparsa non casuale quale primo segnale di un evento bioterroristico. Ciò vale, soprattutto, quando queste malattie si manifestano in popolazioni tradizionalmente sane, quando si rilevano, sorprendentemente, molti casi di condizioni patologiche rare, e quando malattie comunemente riscontrabili in ambienti rurali compaiono in popolazioni urbane. Data l'importanza, per molte di queste malattie, della tempestività della diagnosi e del trattamento, è importante che il personale medico riferisca immediatamente ogni caso sospetto di bioterrorismo alle autorità sanitarie locali e statali e/o ai CDC (888-246-2675). Recentemente sono stati apportati alcuni miglioramenti alla rete di sorveglianza sanitaria pubblica, allo scopo di facilitare la diffusione rapida di informazioni tra le istituzioni sanitarie pubbliche.

In questo periodo sono stati emanati provvedimenti per garantire la sicurezza sanitaria della popolazione civile degli Stati Uniti. Il servizio sanitario pubblico si sta attivando per disporre di maggiori mezzi e di più personale ben addestrato. I CDC hanno creato un organismo, denominato Strategic National Stockpile (SNS), allo scopo di assicurare un accesso rapido a prodotti farmaceutici, antidoti, vaccini o altri presidi sanitari, utili in caso di attacco terroristico biologico o biochimico. L'SNS consta di due elementi principali. Il primo dispone di "pacchi di pronto intervento" che possono essere inviati ovunque negli Stati Uniti entro 12 ore. Essi sono costituiti da un insieme di materiali, di farmaci e di dispositivi medici, già pronti per una distribuzione immediata sul campo. Sono previsti trattamenti per diverse condizioni morbose e interventi in varie situazioni, dal momento che, in particolare, uno specifico pericolo può non essere stato identificato con precisione al momento dello spiegamento dei mezzi. La dotazione di questi "pacchi" pronto intervento è costantemente aggiornata, in modo che possa soddisfare le necessità identificate dalle valutazioni dei pericoli per la sicurezza nazionale. Sono inclusi antibiotici per il trattamento del carbonchio, della peste e della tularemia, nonché una scorta di vaccino per il vaiolo. Il secondo elemento dell'SNS, che comprende giacenze messe a disposizione da operatori commerciali, consiste nella fornitura di prodotti farmaceutici aggiuntivi, approvvigionamenti e/o prodotti confezionati per l'attacco specifico.

Il numero dei farmaci e dei vaccini approvati e autorizzati dalla FDA per gli agenti di categoria A e B è, al momento attuale, limitato, e non riflette lo stato di avanzamento della farmacologia. Allo scopo di accelerare le procedure di autorizzazione di ulteriori farmaci e vaccini, utili per fronteggiare le minacce bioterroristiche, la FDA ha proposto un nuovo regolamento che faciliti l'attuazione delle contromisure verso agenti bioterroristici nei casi in cui motivi etici vietino di condurre sull'uomo studi clinici adeguati e ben controllati di efficacia. Così, quando non siano effettuabili sperimentazioni di profilassi e terapia in soggetti con malattie sviluppatesi naturalmente, la FDA propone di fare affidamento soltanto sui risultati di studi condotti su animali da laboratorio. Tale regolamento prevede la dimostrazione che: 1) i meccanismi fisiopatologici della condizione morbosa e il trattamento di quest'ultima siano ragionevolmente ben conosciuti; 2) l'effetto dell'intervento sia stato convalidato separatamente in diverse specie animali, comprese quelle la cui reazione possa essere considerata predittiva della reazione umana; 3) lo scopo finale dello studio sull'animale sia chiaramente legato al beneficio atteso per l'uomo; 4) i dati ottenuti sull'animale permettano la scelta di una dose efficace nell'uomo.

In ultimo, è stata promossa un'iniziativa, denominata Project BioShield, per facilitare la ricerca sulla biodifesa nell'ambito del governo federale, per creare una fonte stabile di finanziamento delle contromisure verso agenti di bioterrorismo e, infine, per creare una categoria di "autorizzazione di emergenza", tale da consentire alla FDA di approvare trattamenti, non ancora autorizzati, che dovessero rendersi necessari in condizioni straordinarie, come potrebbe accadere in seguito a un attacco bioterroristico.

La prospettiva di un attacco deliberato su civili con agenti patogeni può sembrare un atto di incomprensibile malvagità; tuttavia, purtroppo, la storia insegna che ciò è già avvenuto in passato e, quindi, è probabile che avvenga di nuovo. Compete agli operatori della sanità acquisire la consapevolezza di questa possibilità, essere in grado di riconoscere i primi segni di un potenziale attacco bioterroristico, porre in stato di allerta il sistema sanitario pubblico e reagire tempestivamente per garantire la cura dei singoli pazienti. Tra i siti web con informazioni aggiornate sul bioterrorismo microbico vi sono i seguenti: *www.bt.cdc.gov*, *www.niaid.nih.gov*, *www.hopkinsbiodefense.org* e *www.cns.miis.edu/research/cbw/index.htm*.

BIBLIOGRAFIA

ALIBEK K, HANDELMAN S: *Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons in the World, Told from the Inside by the Man Who Ran It*. New York, Random House, 1999

BEIGEL JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 353:1375, 2005

CRODDY E (WITH C PEREY-ARMENDARIZ AND J HART): *Chemical and Biological Warfare: A Comprehensive Survey for the Concerned Citizen*. New York, Copernicus Books, 2001

HENDERSON DA et al (eds): *Bioterrorism: Guidelines for Medical and Public Health Management*. JAMA and Archives Journals, AMA Press, 2002

JERNIGAN JA et al: Bioterrorism-related inhalational anthrax: The first 10 cases reported in the United States. Emerg Infect Dis 7:933, 2001

WILKENING DA: Sverdlovsk revisited: Modeling human inhalation anthrax. Proc Natl Acad Sci USA 103:20, 2006

215 Bioterrorismo chimico

Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

L'uso di agenti bellici chimici (*chemical warfare agents*, CWA) nelle guerre moderne risale alla Seconda Guerra Mondiale. In epoche più recenti, la mostarda solforata e gli agenti nervini sono stati impiegati dall'Iraq contro l'esercito iraniano e contro la popolazione civile curda. A partire dagli attacchi con il sarin verificatisi in Giappone nel 1994-1995 e dagli attacchi terroristici dell'11 settembre 2001, la possibilità estremamente reale di attentati terroristici a mezzo di sostanze chimiche o biologiche contro la popolazione generale ovunque nel mondo ha suscitato un'attenzione crescente.

Gli strateghi militari ritengono che la mostarda solforata (sostanza vescicante utilizzata nella prima guerra mondiale) e i nervini organofosforici siano gli agenti di impiego più probabile in caso di guerra. In uno scenario civile o di attacco terroristico, la scelta si allarga considerevolmente. Il cianuro, un composto chimico comune, causa sintomi entro pochi secondi e, in assenza di un rapido intervento, morte in 5-10 minuti. Per il cloro e il fosgene non esiste alcun antidoto specifico e i soggetti colpiti da tali agenti possono richiedere cure intensive per settimane o mesi. Molti ritengono che la scelta dei terroristi potrebbe cadere su queste sostanze o su una delle HAZMAT. La tabella 215-1 fornisce indicazioni sulle raccomandazioni a proposito dell'uso degli antidoti in caso di esposizione al cianuro.

TABELLA 215-1 RACCOMANDAZIONI ALL'USO DEGLI ANTIDOTI IN SEGUITO A ESPOSIZIONE AL CIANURO

Paziente	Lieve (soggetto cosciente)	Grave (soggetto privo di sensi)	Altre terapie
Bambino	Se il paziente è cosciente e non presenta altri segni o sintomi, possono non essere necessari antidoti	Nitrato di sodio[a]: 0,12-0,33 ml/kg, non superare i 10 ml di una soluzione al 3%[b] somministrata lentamente e.v. in non meno di 5 minuti o ancor più lentamente se compare ipotensione *più* Tiosolfato di sodio: 1,65 ml/kg di una soluzione al 25% e.v. in 10-20 minuti	Per l'ipotensione ortostatica indotta dal nitrato di sodio, sono raccomandate l'infusione di soluzione fisiologica e la posizione supina. Se vi è ancora apnea dopo la somministrazione dell'antidoto, prendere in considerazione il bicarbonato di sodio per l'acidosi grave
Adulto	Se il paziente è cosciente e non presenta altri segni o sintomi, possono non essere necessari antidoti	Nitrito di sodio[a]: 10-20 ml di una soluzione al 3%[b] somministrata lentamente e.v. in non meno di 5 min, o ancor più lentamente se compare ipotensione *più* Tiosolfato di sodio: 50 ml di una soluzione al 25% e.v. in 10-20 minuti	

[a] Se non è disponibile il nitrato di sodio, somministrare nitrato di amile per inalazione (rompere una fiala).
[b] Disponibile nel Pasadena Cyanide Antidote Kit, in passato denominato Lilly Cyanide Kit.
Nota: le vittime i cui indumenti o cute siano contaminati con acido cianidrico liquido o in soluzione possono, a loro volta, contaminare il personale di soccorso per contatto diretto o in seguito alla liberazione secondaria di gas. È necessario evitare il contatto cutaneo con vittime contaminate da cianuro o con il contenuto gastrico di vittime che possono avere ingerito materiali contenenti cianuro. Le vittime esposte solo all'acido cianidrico gassoso non comportano rischi di contaminazione per i soccorritori. *Se il paziente ha inalato di recente del fumo (in tal caso si possono riscontrare livelli elevati di carbossiemoglobina), somministrare solo tiosolfato di sodio.*
Fonte: State of New York, Department of Health.

Spesso si ritiene, erroneamente, che gli attacchi chimici comportino, ineluttabilmente, una gravità tale che lascia scarso margine di azione, se non quello del seppellimento dei morti. La storia dimostra, invece, l'opposto. Perfino nella prima guerra mondiale, quando non esistevano né le tecniche di somministrazione endovenosa di liquidi, né l'intubazione tracheale, né le terapie antibiotiche, tra le forze armate statunitensi si riscontrò un tasso di mortalità da sostanze chimiche (in particolare, mostarda solforata e agenti tossici polmonari) soltanto dell'1,9%. Tale valore era molto inferiore al tasso di mortalità derivante dalle ferite convenzionali (7%). Nel 1995, in occasione dell'attentato con il sarin nella metropolitana di Tokyo, dei 5500 pazienti che richiesero assistenza ospedaliera (l'80% dei quali non presentava sintomi), solo 12 morirono. I recenti eventi non dovrebbero portare a una visione fatalistica, bensì a una realistica aspirazione a comprendere la fisiopatologia delle sindromi che questi agenti chimici provocano al fine di trattare prontamente tutti i pazienti che si presentano per le cure con l'aspettativa di salvarne la maggioranza. Preparandoci a difendere la nostra popolazione civile dagli effetti del terrorismo chimico, dobbiamo anche considerare che lo stesso concetto di terrorismo può produrre conseguenze in alcuni individui: effetti fisiologici e/o psicologici che possono assomigliare agli effetti di esposizioni non letali ad agenti bellici chimici. Si tratta di reazioni di paura, causate dal generale terrore verso gli agenti chimici, dall'apprensione circa la decontaminazione, da un timore per i dispositivi protettivi e, in genere, da reazioni fobiche.

Molti autori hanno sottolineato le crescenti difficoltà nel distinguere le reazioni da stress dalle sindromi organiche cerebrali indotte da agenti nervini. La conoscenza degli effetti comportamentali degli agenti bellici chimici e delle relative contromisure è assolutamente necessaria per garantire che le strutture militari e civili di assistenza (medica e di salute mentale) possano affrontare i possibili incidenti connessi con le armi di distruzione di massa.

Gli agenti bellici chimici, i loro codici utilizzati nella NATO, e gli effetti all'esordio sono elencati nella **tabella 215-2**.

TABELLA 215-2 RICONOSCIMENTO E DIAGNOSI DEGLI EFFETTI SULLA SALUTE DEL TERRORISMO CHIMICO

Tipo di agenti	Nome degli agenti	Caratteristiche tipiche	Effetti inziali
Nervini	Cicloesil sarin (GF) Sarin (GB) Soman (GD) Tabun (GA) VX	Miosi (pupille a punta di spillo) Abbondanti secrezioni Fascicolazioni/contrazioni muscolari	Miosi (pupille a punta di spillo) Visione confusa e debole Cefalea Nausea, vomito, diarrea Abbondanti secrezioni/sudorazione Fascicolazioni, contrazioni muscolari Dispnea Convulsioni
Asfissianti/ematotossici	Arsina Cloruro di cianogeno Acido cianidrico	Possibile comparsa di colorito rosso ciliegia della cute Possibile cianosi Possibili sintomi da congelamento[a]	Confusione Nausea I pazienti possono respirare a fatica, come nell'asfissia ma con inizio più brusco Convulsioni prima della morte
Soffocanti/pneumotossici	Cloro Acido cloridrico Ossidi di azoto Fosgene	Il cloro è un gas giallo-verdastro con odore pungente Il gas fosgene odora di fieno tagliato di recente o di erba Possibili sintomi di congelamento[a]	Irritazione degli occhi e della cute Irritazione delle vie aree Dispnea, tosse Mal di gola Difficoltà di respiro
Vescicanti	Mostarda/mostarda solforata (HD, H) Gas mostarda (H) Mostarda azotata (HN-1, HN-2, HN-3) Lewisite (L) Fosgene ossima (CX)	La mostarda (HD) ha un odore di aglio bruciato o di rafano La lewisite (L) ha un odore penetrante di geranio Il fosgene ossima (CX) ha un odore pungente o di pepe	Grave irritazione Arrossamento e formazione di bolle sulla cute Lacrimazione, congiuntivite, danno corneale Da lieve sofferenza respiratoria a danno grave delle vie respiratorie È possibile il decesso
Incapacitanti/alteranti il comportamento	Agente 15/BZ	Può manifestarsi come un'intossicazione di massa da droga, con comportamenti bizzarri, allucinazioni realistiche e diversificate, impulso a svestirsi e confusione Ipertermia Midriasi (pupille dilatate)	Secchezza delle fauci e della cute Tachicardia iniziale Alterazioni dello stato di coscienza, deliri, negazione dello stato di malattia, aggressività Ipertermia Atassia (assenza di coordinazione) Allucinazioni Midriasi (pupille dilatate)

[a] I sintomi di congelamento possono verificarsi per contatto della cute con arsina liquida, cloruro di cianogeno o fosgene.
Fonte: State of New York, Department of Health.

VESCICANTI

Mostarda solforata La mostarda solforata si è rivelata una minaccia militare fin dal suo primo apparire, sui campi di battaglia del Belgio, durante la prima guerra mondiale. Oggi essa rimane una minaccia militare, ma è anche una potenziale minaccia terroristica, data la semplicità della sua produzione e la sua elevatissima efficacia. La mostarda solforata è responsabile del 70% dei decessi per cause chimiche verificatisi nella prima guerra mondiale (1,3 milioni di morti).

MECCANISMO D'AZIONE La mostarda solforata, liquida o allo stato di vapore, ha effetti lesivi su tutte le superfici epiteliali esposte. I suoi effetti, che non sono immediati, si manifestano a distanza di ore dall'esposizione. Gli organi più comunemente colpiti sono la cute (che presenta eritema e vescicole), gli occhi (le cui lesioni possono variare da una lieve congiuntivite a gravi lesioni) e le vie respiratorie (da una lieve irritazione delle prime vie respiratorie a gravi lesioni bronchiolari). Dosi elevate di mostarda danneggiano le cellule del midollo osseo, dando luogo a pancitopenia e a infezioni secondarie. Può essere danneggiata anche la mucosa gastrointestinale e possono comparire, talora, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (SNC) la cui patogenesi è ignota. Il trattamento è esclusivamente sintomatico, in quanto non esistono antidoti specifici. L'immediata decontaminazione del liquido è l'unico modo per ridurre il danno. Una completa decontaminazione nell'arco di 2 minuti arresta il danno clinico; una decontaminazione entro 5 minuti ridurrà le lesioni cutanee del 50% circa. La tabella 215-3 elenca gli approcci alla decontaminazione della mostarda e degli altri agenti bellici chimici.

La mostarda si scioglie lentamente in soluzioni acquose, come il sudore; una volta disciolta, forma rapidamente ioni solfonio del cicloetilene, estremamente reattivi, che reagiscono con le proteine e le membrane cellulari e, in particolare, con il DNA delle cellule in rapida divisione. La capacità della mostarda di reagire con il DNA e di alchilarlo è alla base del suo effetto cosiddetto "radiomimetico", ossia in grado di causare lesioni simili a quelle delle radiazioni ionizzanti. La mostarda ha diverse azioni biologiche, ma il suo reale meccanismo d'azione è, in gran parte, ignoto. La maggior parte del danno biologico causato dalla mostarda deriva dall'alchilazione del DNA, con formazione di legami crociati in cellule in rapida divisione, come quelle dell'epitelio corneale, i cheratociti basali, le cellule dell'epitelio della mucosa bronchiale, quelle della mucosa gastrointestinale e gli elementi cellulari precursori delle cellule del sangue. Tutto ciò può portare alla morte cellulare e a reazioni infiammatorie. Nella cute la digestione proteolitica dei filamenti di ancoraggio, a livello della giunzione tra epidermide e derma, può rappresentare il meccanismo più importante per la formazione delle bolle. La mostarda, inoltre, possiede una debole azione colinergica, che può essere responsabile di alcuni effetti, quali i sintomi precoci gastrointestinali e quelli a carico del SNC.

La mostarda reagisce con i tessuti a distanza di alcuni minuti dalla sua penetrazione nell'organismo. La sua emivita in circolo è estremamente breve.

MANIFETAZIONI CLINICHE Gli effetti locali della mostarda interessano la cute, le vie respiratorie e gli occhi. Questi ultimi sono i più sensibili, seguiti dalle vie respiratorie. Una volta assorbita, la mostarda può produrre effetti nel midollo osseo, nell'apparato gastrointestinale e nel SNC. Può anche causare una lesione diretta del tratto gastrointestinale, a seguito dell'ingestione del composto, dopo che questo abbia contaminato acqua o alimenti.

L'eritema rappresenta la forma più precoce e più lieve di lesione cutanea. Assomiglia a una scottatura solare che si accompagna a prurito, a bruciore o a dolore urente. La comparsa dell'eritema avviene a distanza di 2 ore-2 giorni dall'esposizione al vapore. La cronologia della comparsa dipende dalla gravità dell'esposizione, dalla temperatura e dall'umidità nell'ambiente, come pure dal tipo di cute. Le sedi più sensibili sono quelle calde e umide, insieme alle zone in cui la cute è più sottile e delicata, come il perineo, i genitali esterni, le ascelle, la piega del gomito e il collo.

Nell'ambito delle aree eritematose possono svilupparsi piccole vescicole, che in seguito, se confluiscono, danno luogo alla formazione di bolle (Fig. 215-1). La tipica bolla è ampia, a forma di cupola, molle, a parete sottile, traslucida e circondata da eritema. Il liquido della bolla, un trasudato, presenta un colore variabile da chiaro a giallo paglierino, che tende a diventare pro-

TABELLA 215-3 DECONTAMINAZIONE E TRATTAMENTO IN CASO DI TERRORISMO CHIMICO

Agenti	Decontaminazione	Primo soccorso	Altre considerazioni sui pazienti
Nervini	Togliere immediatamente i vestiti Lavare delicatamente la cute con acqua e sapone Non provocare abrasioni cutanee Lavare gli occhi con abbondante acqua o soluzione fisiologica	Somministrazione di atropina prima degli altri interventi Pralidoxima (2-PAM) cloruro	L'inizio dei sintomi da contatto dermico con le forme liquide può essere ritardato Può essere necessaria la somministrazione ripetuta di antidoti
Asfissianti/ematotossici	Togliere immediatamente i vestiti se non vi è congelamento[a] Lavare delicatamente la cute con acqua e sapone Non provocare abrasioni cutanee Lavare gli occhi con abbondante acqua o soluzione fisiologica	Trattamento rapido con ossigeno Per l'acido cianidrico, utilizzare antidoti (sodio nitrato e sodio tiosolfato)	Arsina e cloruro di cianogeno possono causare edema polmonare a distanza di tempo
Soffocanti/pneumotossici	Togliere immediatamente il vestiario se non vi è congelamento[a] Lavare delicatamente la cute con acqua e sapone Non provocare abrasioni cutanee Lavare gli occhi con abbondante acqua o soluzione fisiologica	Aria pura, riposo forzato Posizione ortopnoica Se sono presenti segni di sofferenza respiratoria, può essere necessaria la somministrazione di ossigeno (con o senza pressione positiva) Altre terapie di supporto, secondo necessità	Possono causare edema polmonare a distanza di tempo, anche dopo un periodo intercorrente esente da sintomi. La durata di tale periodo asintomatico varia in funzione della quantità inalata
Vescicanti	La decontaminazione immediata è essenziale per ridurre al minimo i danni Togliere immediatamente i vestiti Lavare delicatamente la cute con acqua e sapone Non provocare abrasioni cutanee Lavare gli occhi con abbondante acqua o soluzione fisiologica	Decontaminare la cute immediatamente Lavare gli occhi con acqua o soluzione fisiologica per 10-15 minuti In presenza di dispnea, somministrare ossigeno Terapie di supporto	La mostarda agisce dopo un periodo di latenza senza sintomi Non vi è alcun antidoto o trattamento specifico contro l'azione della mostarda La lewisite causa immediatamente un dolore urente; successivamente compaiono le vescicole L'antidoto specifico British Anti-Lewisite (BAL) può diminuire gli effetti sistemici della lewisite Il fosgene ossima causa dolore immediato Può comparire edema polmonare
Incapacitanti/alteranti il comportamento	Togliere immediatamente i vestiti Lavare delicatamente la cute con acqua e sapone Non provocare abrasioni cutanee	Togliere il vestiario pesante Valutare lo stato mentale Usare mezzi di contenzione, in caso di necessità Monitorare accuratamente la temperatura interna Terapie di supporto	I rischi maggiori sono l'ipertermia e l'autolesionismo Gli agenti tossici sono difficili da scoprire poiché sono inodori e non irritanti Possibili gravi aritmie Può essere disponibile uno specifico antidoto (fisostigmina)

[a] NON rimuovere dalle aree congelate gli indumenti aderenti. Lavare con abbondante acqua calda per ammorbidire i vestiti.
Fonte: State of New York, Department of Health.

FIGURA 215-1 Formazione di una bolla di grandi dimensioni a seguito di ustione da mostarda in un paziente iraniano. Benché le bolle sulla mano di questo paziente coinvolgano solo il 7% della superficie corporea, è stato necessario il ricovero in un'unità intensiva specializzata nel trattamento delle ustioni.

priamente giallo e a coagulare. Esso non contiene mostarda e, pertanto, non ha potere vescicante. Le lesioni conseguenti all'esposizione ad alte dosi di mostarda in forma liquida possono presentare una zona centrale di coagulazione necrotica, con formazione di vescicole in periferia. Queste lesioni impiegano più tempo a guarire e vanno incontro a infezione secondaria con maggiore facilità, rispetto alle lesioni non complicate causate da esposizioni di minore entità. Le lesioni gravi possono richiedere trapianti cutanei.

La principale lesione delle vie aeree è la necrosi della mucosa, con possibile danneggiamento della muscolatura liscia sottostante. Le lesioni iniziano nelle prime vie respiratorie e, in dipendenza dalla dose, discendono alle basse vie respiratorie. Di norma, queste, insieme agli alveoli, subiscono un danno solo in fase terminale. Non è presente, di solito, edema polmonare, salvo che per lesioni molto gravi. In questo caso, l'edema diviene spesso emorragico.

Gli effetti della mostarda che compaiono più rapidamente (probabilmente i soli effetti legati a concentrazioni basse) si manifestano al livello del naso, dei seni paranasali e della faringe. Possono manifestarsi irritazione o bruciore delle narici, epistassi, dolore faringeo e a livello dei seni paranasali. Con l'aumentare della dose compaiono laringite, alterazioni della voce e tosse secca. Le lesioni della trachea e dei bronchi superiori causano tosse con espettorato. L'interessamento delle basse vie respiratorie provoca dispnea, tosse grave e aumento dell'espettorato. Alla fine, può verificarsi necrosi a livello delle vie aeree minori, con edema emorragico negli alveoli circostanti. L'edema polmonare emorragico è raro.

La necrosi della mucosa delle vie respiratorie causa la formazione di "pseudomembrane", che possono ostruire i bronchi. Durante la Prima Guerra Mondiale, solo in una minoranza di casi si è verificato il decesso immediato in seguito all'esposizione ad alte dosi di mostarda (Fig. 215-2).

Gli occhi sono gli organi più sensibili alla mostarda erogata sotto forma di vapore. Il periodo di latenza, che precede la comparsa delle lesioni, è più breve per le lesioni oculari che per quelle cutanee. Esso, inoltre, dipende dalla dose. In seguito all'esposizione a basse concentrazioni, il solo effetto può essere rappresentato da irritazione oculare con eritema. Dosi crescenti provocano congiuntivite progressivamente ingravescente, fotofobia, blefarospasmo, dolore e lesioni corneali (Fig. 215-3).

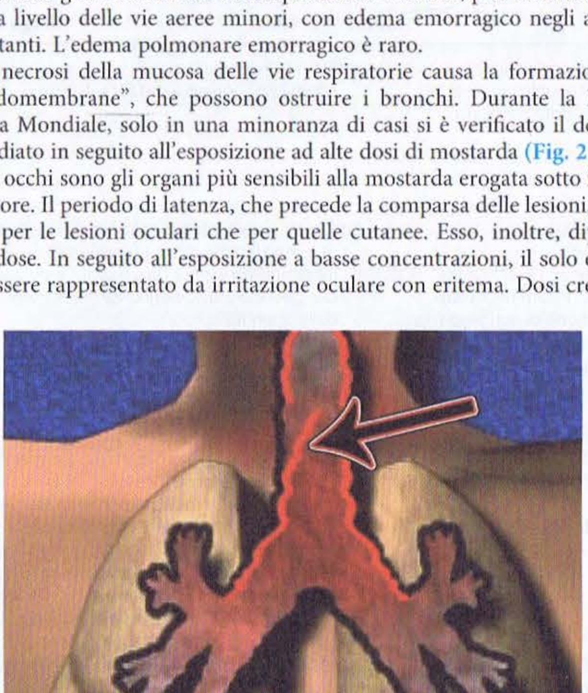


FIGURA 215-2 Diagramma schematico relativo alla formazione delle pseudomembrane così come osservato nei casi di esposizione per inalazione ai vapori della mostarda solforata ad alte dosi. Durante la Prima Guerra Mondiale le esposizioni gravi portarono spesso al decesso a causa dell'ostruzione delle vie respiratorie superiori.

FIGURA 215-3 Prima Guerra Mondiale: fotografia di truppe esposte a vapori di mostarda solforata. La maggior parte di questi soldati è sopravvissuta, senza alcun danno oculare a lungo termine. Tuttavia, la cecità è perdurata per giorni o settimane.

Il 90% circa delle lesioni oculari correlate alla mostarda guarisce senza sequele nell'arco di 2-8 settimane. La formazione di cicatrici tra l'iride e il cristallino può causare effetti gravi, in quanto il processo cicatriziale può limitare i movimenti della pupilla e predisporre al glaucoma. Il danno maggiore è causato dalla mostarda allo stato liquido. Dopo estesa esposizione degli occhi, può verificarsi un grave danno corneale con possibile perforazione della cornea e perdita dell'occhio. In alcuni soggetti è stata descritta una cheratite cronica latente, talvolta associata a ulcerazioni corneali, non prima di 8 mesi e fino a 20 anni dall'esposizione iniziale.

La mucosa dell'apparato digerente è suscettibile all'azione della mostarda, che si manifesta in seguito sia all'assorbimento sistemico sia all'ingestione. L'esposizione a dosi ridotte causa nausea e, talvolta, vomito, che si protraggono per oltre 24 ore. Il meccanismo all'origine della nausea e del vomito non è conosciuto, ma si sa che la mostarda ha effetti di tipo colinergico. Anche le conseguenze sul SNC sono poco chiare. Esposizioni elevate possono causare convulsioni negli animali. Secondo fonti che risalgono alla Prima Guerra Mondiale e alle vicende dell'impiego in Iran e Iraq, il comportamento delle persone esposte a esigue quantità di mostarda è descrivibile come indolente, apatico e sonnolento. Problemi psicologici di minore rilevanza possono presentarsi per un anno o più.

Nella maggioranza dei casi letali di avvelenamento da mostarda il decesso sopravviene a causa di sepsi e insufficienza respiratoria. L'ostruzione meccanica, per formazione di pseudomembrane e laringospasmo, è importante nelle prime 24 ore, ma solo in casi di gravi esposizioni. Dal terzo al quinto giorno dopo l'esposizione, è da attendersi una polmonite secondaria, causata dall'invasione batterica della mucosa necrotica. Il terzo picco nella cronologia dei decessi è provocato dall'azione depressiva sul midollo osseo, indotta dall'agente, che raggiunge l'acme a distanza di 7-21 giorni dall'esposizione, provocando sepsi letali.

T MOSTARDA SOLFORATA

Un paziente in gravi condizioni in seguito ad avvelenamento da mostarda necessita di una terapia generale di sostegno (come ogni paziente grave) e degli specifici interventi terapeutici previsti per i pazienti ustionati. È necessario somministrare generosamente analgesici per via sistemica, antibiotici appropriati e mantenere il bilancio idroelettrolitico e nutrizionale, accanto ad altre misure di sostegno (Tab. 215-3).

La gestione di un paziente esposto alla mostarda può essere semplice, come nel caso della cura sintomatica per un eritema simile a quello solare, ma può essere anche complessa, come nel caso di un paziente gravemente infermo con ustioni, immunosoppressione e coinvolgimento di più apparati. Prima che si manifestino abrasioni e necrosi della cute, soprattutto in seguito a esposizioni meno gravi, può essere efficace l'applicazione topica di creme o lozioni contenenti corticosteroidi. Alcuni risultati di ricerche di base suggeriscono l'impiego precoce di preparati antinfiammatori. Le bolle piccole (fino a 2 cm di diametro) devono essere lasciate intatte. Le bolle di dimensioni maggiori, le quali tendono, alla fine, a rompersi, devono essere delicatamente aperte. Le aree denudate vanno irrigate 3 o 4 volte al giorno, con soluzione fisiologica sterile o acqua saponata e, successivamente, ricoperte generosamente con uno strato di 1-2 mm di anti-

biotici di scelta per uso topico (per es., sulfadiazina d'argento o mafenide acetato). Vi è chi sostiene l'utilità del drenaggio, mediante ago sterile, delle bolle grandi (facendone collassare il tetto, per formare una medicazione sterile). Queste bolle non contengono mostarda solforata, ma solo liquido tissutale sterile. Il personale sanitario non deve temere, dunque, una possibile contaminazione. Se non è disponibile una crema a base di antibiotici, è utile il petrolato sterile. Nei feriti della prima guerra mondiale e in quelli iraniani (1984-1987) è stata utilizzata la soluzione di Dakins modificata (ipoclorito di sodio allo 0,5%) per il lavaggio su campo e l'antisepsi. Nel caso di vesciche molto estese, vi è la necessità dell'ospedalizzazione, della terapia endovenosa e del lavaggio con acqua corrente.

Gli analgesici per via generale dovrebbero essere utilizzati senza risparmio, soprattutto prima della manipolazione del paziente. È importante il monitoraggio del bilancio idrico ed elettrolitico in ogni caso, ma si deve ricordare che la perdita di liquidi non è, di solito, così elevata come avviene nelle ustioni termiche. In alcuni feriti iraniani ricoverati presso ospedali europei, la comparsa di edema polmonare è stata attribuita a un'idratazione eccessiva.

L'irritazione congiuntivale, derivante da un'esposizione modesta a vapori contenenti mostarda, migliora in seguito all'applicazione di una qualsiasi delle soluzioni oftalmiche disponibili (dopo che gli occhi siano stati completamente lavati). L'incidenza e la gravità dell'infezione si riducono a seguito dell'applicazione, ripetuta diverse volte al giorno, di un antibiotico per uso topico. Osservazioni compiute su animali da laboratorio hanno mostrato risultati notevoli con la precoce applicazione topica di pomate oftalmologiche a base di antibiotici e di glucocorticoidi disponibili in commercio. Il consulto oftalmologico è considerato opportuno. Il valore dell'applicazione topica di glucocorticoidi da soli non è stato dimostrato, ma il loro impiego durante le prime ore o i primi giorni può ridurre in modo significativo l'infiammazione e i danni successivi. L'utilizzo più protratto deve essere rimesso al giudizio di un oculista.

I margini delle palpebre devono essere cosparsi regolarmente di vaselina o di una sostanza simile, per impedire che si attacchino fra loro. Gli analgesici per uso topico, seppure utili inizialmente, quando il blefarospasmo troppo intenso non permette un esame adeguato, hanno un limitato valore terapeutico.

La comparsa, entro 12-24 ore, di tosse produttiva e di dispnea, accompagnata da febbre e da leucocitosi, sta a indicare l'insorgenza di una polmonite chimica. In questi casi, il medico deve resistere all'impulso di somministrare antibiotici a scopo profilattico. L'infezione si manifesta, spesso, tra il terzo e il quinto giorno ed è segnalata da aumento della febbre, infiltrato polmonare e incremento nella produzione di escreato, con cambiamento del colore. Prima di dare inizio a una terapia antibiotica, si dovrebbe attendere la conferma della colorazione di Gram e dei risultati dell'esame colturale dell'escreato e dell'antibiogramma.

L'intubazione può essere necessaria nei casi in cui lo spasmo laringeo o l'edema pongano a rischio la vita del paziente. L'intubazione consente una più efficace ventilazione e facilita l'aspirazione dei detriti necrotici e infiammatori. Può essere utile il ricorso tempestivo alla respirazione a pressione tele-espiratoria positiva (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) o a pressione positiva continua (*continuous positive airway pressure*, CPAP). La formazione di pseudomembrane può richiedere una broncoscopia (con strumento a fibre ottiche) per aspirare i detriti necrotici.

I farmaci broncodilatatori possono essere in grado di ridurre il broncospasmo. Qualora fosse necessaria un'ulteriore riduzione del broncospasmo, si dovranno somministrare i glucocorticoidi. L'impiego di routine dei glucocorticoidi non poggia su prove sicure, con l'esclusione dei casi di grave broncospasmo.

Dopo un rilevante assorbimento sistemico, intorno al terzo giorno inizia a manifestarsi una leucopenia. La depressione del midollo raggiunge il suo picco a distanza di 7-14 giorni dall'esposizione. Nella guerra Iran-Iraq si è osservato che una leucopenia con valori inferiori a 200/μl comportava, generalmente, la morte del paziente. Si deve prendere in considerazione la riduzione della flora microbica intestinale mediante somministrazione di antibiotici non assorbibili, allo scopo di far diminuire la possibilità di sepsi da microrganismi intestinali. Possono avere buon esito sia il trapianto del midollo osseo, sia la terapia emotrasfusionale. In primati non umani esposti alla mostarda solforata, il fattore di crescita delle colonie di granulociti (G-CSF) ha ridotto del 50% il tempo di recupero funzionale del midollo osseo. Gli effetti collaterali gastroenterici possono rendere necessaria la terapia volta a contrastare la nausea e il vomito.

Negli ultimi 15-20 anni sono stati chiariti alcuni aspetti patogenetici concernenti le lesioni prodotte dalla mostarda (alchilazione del DNA, infiammazione, attivazione di enzimi proteolitici, perossidazione dei lipidi). Sono state dimostrate: 1) una riduzione fino al 75% dell'infiammazione e del danno tissutale nel test dell'edema dell'orecchio del topo da parte dei composti vanilloidi; 2) una protezione del 50-60%, da parte della *N*-acetilcisteina, nei confronti della generazione di radicali liberi nel polmone della cavia esposta alla mostarda. In molti casi, la protezione dipende dalla disponibilità di quantità sufficienti di farmaci con emivita adeguata. Tra le strategie per aumentare la biodisponibilità figurano la coniugazione con glicole polietilenico al complesso farmaco antiossidante/enzima o la sua dislocazione in un liposoma (o ambedue).

AGENTI NERVINI

Gli agenti nervini organofosforici sono le armi chimiche più letali. Si tratta di molecole che inibiscono l'acetilcolinesterasi sinaptica tissutale e provocano, quindi, una crisi colinergica acuta. La morte avviene per depressione respiratoria, anche nell'arco di secondi o minuti.

I nervini tabun e sarin furono utilizzati per la prima volta dall'Iraq contro l'Iran durante la prima guerra del Golfo Persico, negli anni 1984-1987. Le stime delle vittime variano da 20000 a 100000. Nel 1994 e 1995, la setta giapponese Aum Shinrikyo ha utilizzato il sarin in due attacchi terroristici a Matsumoto e Tokyo.

I nervini "classici" comprendono: tabun (GA), sarin (GB), soman (GD), ciclosarin (GF) e VX. Il VR, simile a VX, è stato prodotto nell'ex Unione Sovietica (Tab. 215-2). I codici a due lettere si riferiscono alla convenzione internazionale NATO e non hanno implicazione cliniche. Tutti i nervini sono composti organofosforici, liquidi a temperatura e pressione standard. Gli agenti indicati con la lettera "G" evaporano all'incirca alla stessa velocità dell'acqua (eccetto il GF, che è oleoso) e, quindi, entro circa 24 ore dalla loro deposizione sul terreno. A causa della loro elevata volatilità, la loro dispersione, di qualunque entità, comporta un grave pericolo derivante dalla vaporizzazione. Nell'attacco alla metropolitana di Tokyo, in cui fu utilizzato il sarin, il 100% dei pazienti sintomatici lo aveva inalato allo stato di vapore; la sostanza era stata in precedenza versata sul pavimento delle carrozze della metropolitana. La sostanza denominata VX, un liquido oleoso, è un'eccezione. La sua bassa pressione di vapore lo rende molto meno pericoloso come agente volatile, ma più rischioso dal punto di vista ambientale, a causa della sua lunga persistenza.

MECCANISMO D'AZIONE Responsabile degli effetti più gravi, potenzialmente letali, dell'intossicazione da nervini è l'inibizione dell'acetilcolinesterasi. Tale inibizione può essere contrastata mediante un'efficace terapia con antidoti specifici. Ciò dimostra che proprio tale inibizione è il principale meccanismo dell'azione tossica di queste sostanze. L'acetilcolinesterasi, a livello delle sinapsi colinergiche, si lega alla membrana postsinaptica e funge da interruttore di spegnimento, che regola la trasmissione colinergica. L'inibizione dell'acetilcolinesterasi fa sì che l'acetilcolina liberata nella sinapsi si accumuli in modo anormale, con conseguente sovrastimolazione del neurone postsinaptico. Tale condizione è indicata, in clinica, con il termine "crisi colinergica" (Fig. 215-4).

CARATTERISTICHE CLINICHE Gli effetti clinici dell'esposizione ad agenti nervini sono i medesimi, indipendentemente dallo stato della sostanza (gassoso o liquido), purché la dose sia sufficientemente elevata. Vi sono differenze, tuttavia, nella velocità e nell'ordine di comparsa dei sintomi (Tab. 215-2).

L'esposizione di un paziente a un nervino gassoso (di gran lunga la più probabile, sia in guerra sia in attacchi terroristici) causa sintomi colinergici a mano a mano che l'agente tossico raggiunge le sinapsi colinergiche. Le sinapsi più esposte dei tegumenti umani si trovano nei muscoli pupillari. Il vapore di nervino attraversa facilmente la cornea e interagisce con tali sinapsi provocando miosi (le vittime della metropolitana di Tokyo raccontavano: "il mondo diventa nero"). Raramente può manifestarsi anche dolore agli occhi, accompagnato da nausea. In seguito, quando le ghiandole esocrine nasali, orali e faringee sono raggiunte dal vapore, il sovraccarico colinergico causa in queste sedi aumento delle secrezioni, con rinorrea e scialorrea. L'agente tossico, successivamente, interagisce con le ghiandole esocrine delle prime vie respiratorie, causando broncorrea. L'azione sulla muscolatura liscia dei bronchi provoca broncospasmo e l'associazione di tali effetti può provocare ipossia.

Il vapore, una volta inalato, può attraversare passivamente la membrana alveolocapillare, raggiungere il torrente circolatorio e (senza produrre sintomi) inibire la colinesterasi circolante. In particolare, sono interessate la butirrilcolinesterasi libera e l'acetilcolinesterasi eritrocitaria (ambedue determinabili). Purtroppo, senza un riferimento ai valori basali, non è facile interpretare i valori ematici della colinesterasi, poiché essi variano enor-

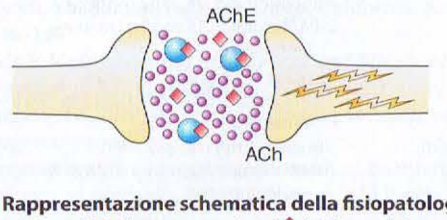


FIGURA 215-4 Rappresentazione schematica della fisiopatologia dell'esposizione ad agenti nervini. L'agente nervino (◆) si lega al sito attivo dell'acetilcolinestereasi (AChE). Questa viene rappresentata come se fosse sospesa, libera nello spazio della sinapsi; tuttavia essa è in realtà un enzima legato alla membrana postsinaptica. L'acetilcolina (●), che viene normalmente liberata dalla membrana presinaptica, ma non degradata, si accumula, con conseguente (⚡) eccessiva stimolazione dell'organo a valle e insorgenza di una crisi colinergica.

memente da persona a persona e in diversi momenti, in uno stesso soggetto sano.

Normalmente il primo apparato a presentare sintomi causati dall'esposizione ai nervini di origine ematica è quello digerente, dove il sovraccarico colinergico causa crampi e dolore addominale, nausea, vomito e diarrea. Dopo l'interessamento dell'apparato digerente, i nervini colpiscono il cuore, le ghiandole esocrine più distanti, i muscoli e il cervello. Poiché esistono sinapsi colinergiche nelle vie che controllano il ritmo cardiaco, sia in quelle vagali (parasimpatiche) sia in quelle simpatiche, non si può prevedere in quale modo l'intossicazione potrebbe modificare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. L'attività esocrina comprende ipersecrezione salivare, nasale, respiratoria e sudorifera. Il paziente diventa "bagnato dappertutto". Il nervino diffuso per via ematica sovrastimola le giunzioni neuromuscolari nei muscoli scheletrici, causando fascicolazioni seguite da vere contrazioni. Se il processo dura a sufficienza, si può avere una deplezione di ATP nel muscolo, seguita da paralisi flaccida.

Nel cervello, dal momento che il sistema colinergico è ampiamente distribuito, i nervini diffusi per via ematica, in dosi sufficienti, causano rapida perdita di coscienza, convulsioni e apnea centrale, portando a morte in pochi minuti. Quando è praticata la respirazione assistita, può seguire uno stato epilettico non influenzabile dagli abituali anticonvulsivanti (vedi Cap. 363). Se tale stato persiste, può verificarsi morte neuronale con disfunzione cerebrale permanente. Nell'intossicazione lieve da nervino i pazienti possono guarire, ma vanno incontro a irritabilità, disturbi del sonno e sintomi neurocomportamentali non specifici che si protraggono per settimane.

Il tempo intercorrente tra l'esposizione al nervino e la comparsa della crisi colinergica conclamata può consistere in minuti o anche in pochi secondi; tuttavia, non vi è alcun effetto deposito. Poiché i nervini presentano una breve emivita circolatoria, se il paziente viene assistito e, possibilmente, trattato con antidoti, il miglioramento clinico dovrebbe essere rapido, senza un successivo aggravamento.

L'esposizione a un agente nervino in forma liquida differisce nella velocità e nell'ordine di comparsa dei sintomi. Un nervino a contatto della cute integra in parte evapora e in parte penetra attraverso la cute stessa, causando sudorazione e, successivamente, fascicolazioni localizzate quando viene a contatto con le giunzioni neuromuscolari. Dopo aver raggiunto i muscoli, passa nel sangue e causa disturbi gastrointestinali, dispnea, alterazione della frequenza cardiaca, fascicolazioni e contrazioni generalizzate, perdita di coscienza, convulsioni e apnea centrale. Il tempo necessario è molto più lungo rispetto a quanto avviene nel caso dell'inalazione di nervino allo stato di vapore. Anche una quantità rilevante e letale può richiedere oltre 30 minuti per avere effetto, mentre una dose bassa, subletale, potrebbe continuare ad agire per oltre 18 ore. Un peggioramento clinico a distanza di ore dall'inizio del trattamento è di gran lunga più probabile a seguito dell'esposizione al nervino in forma liquida piuttosto che gassosa. Inoltre, la miosi, inevitabile in quest'ultimo caso, non è sempre presente in seguito all'esposizione al liquido: in questa situazione, può essere l'ultimo sintomo a comparire. Ciò è dovuto al relativo isolamento del muscolo pupillare dalla circolazione sistemica.

A meno che un nervino non sia rimosso mediante una terapia specifica (ossime), il suo legame con la colinesterasi è sostanzialmente irreversibile. Dopo l'esposizione, l'attività dell'acetilcolinesterasi eritrocitaria, già depressa, presenta un incremento di circa l'1% al giorno. L'attività della butirrilcolinesterasi, che tende a tornare verso la normalità con maggiore rapidità, è un indicatore della ripresa dell'attività enzimatica tissutale.

T AGENTI NERVINI

L'avvelenamento acuto da nervino viene trattato con la decontaminazione, il sostegno respiratorio e con tre antidoti: un anticolinergico, una ossima e un anticonvulsivante (Tabb. 215-3 e **215-4**). Nelle forme acute i tre farmaci possono essere somministrati in associazione.

DECONTAMINAZIONE La decontaminazione, nel caso della sostanza vaporizzata, teoricamente non è necessaria; tuttavia, nell'episodio dell'attacco nella metropolitana di Tokyo, il vapore di sarin trattenuto negli indumenti delle vittime fu causa di miosi nel 10% del personale di soccorso. La rimozione degli indumenti avrebbe limitato notevolmente questo inconveniente. La decontaminazione, nel caso dell'utilizzazione di nervino in forma liquida, è effettuata, in ambito militare, con l'uso del kit per decontaminazione cutanea M291, contenente carbone attivo impregnato con resine a scambio ionico in grado di adsorbire il liquido dalla cute. In ambito civile si stanno creando riserve di questo prodotto, che è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana. In ambiente ospedaliero potrebbe essere sufficiente un generosissimo lavaggio con acqua. La rimozione fisica è di gran lunga la migliore di tutte le soluzioni e lozioni di decontaminazione conosciute. In ogni modo, la decontaminazione deve essere compiuta prima che il paziente entri in ambiente ospedaliero, per evitare la contaminazione dell'ospedale e del suo personale. In caso di ferite contaminate, è necessario eliminare qualsiasi corpo estraneo (vestiti o altro) che può costituire un deposito per il nervino in forma liquida.

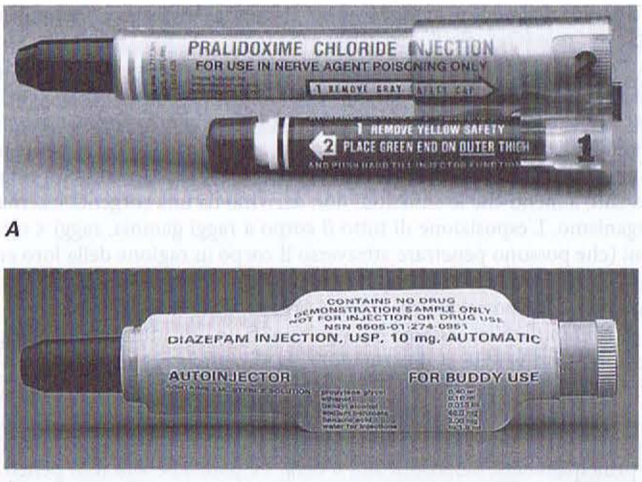
SUPPORTO RESPIRATORIO La morte per avvelenamento da nervini deriva, di solito, da cause respiratorie. La ventilazione è complicata dall'aumento della resistenza e delle secrezioni. Per facilitare la ventilazione, dovrebbe essere somministrata atropina prima di iniziare il trattamento o al momento del suo inizio.

TERAPIA CON ANTIDOTI Atropina In teoria, qualunque anticolinergico potrebbe essere utilizzato per trattare un avvelenamento da nervino, ma in tutto il mondo la scelta ricade invariabilmente sull'atropina, in ragione della sua elevata stabilità termica e della sua rapida efficacia (sia per via intramuscolare sia per via endovenosa) e, inoltre, perché un'eventuale somministrazione disattenta di questo farmaco può causare, generalmente, soltanto minori disfunzioni del SNC (Tab. 215-4). L'atropina blocca rapidamente il sovraccarico colinergico a livello delle sinapsi muscariniche, ma ha scarsi effetti sulle sinapsi nicotiniche. In pratica, questo significa che l'atropina può trattare rapidamente gli effetti respiratori che mettono a rischio la vita, senza agire sul muscolo e sul sistema simpatico. Sul campo, il personale militare ha in dotazione i kit MARK 1 **(Fig. 215-5*A*)** che contengono 2 mg di atropina in un autoiniettore per uso intramuscolare. Anche le istituzioni civili stanno allestendo riserve di questo pro-

TABELLA 215-4 RACCOMANDAZIONI PER L'IMPIEGO DI ANTIDOTI IN SEGUITO A ESPOSIZIONE AD AGENTI NERVINI

	Antidoti		
Età del paziente	**Effetti lievi /moderati**[a]	**Effetti gravi**[b]	**Altre terapie**
0-2 anni	Atropina: 0,05 mg/kg i.m. *o* 0,02 mg/kg e.v.; *più* 2-PAM cloruro: 15 mg/kg i.m. o e.v. lentamente	Atropina: 0,1 mg/kg i.m. *o* 0,02 mg/kg e.v.; *più* 2-PAM cloruro: 25 mg/kg i.m. *o* 15 mg/kg e.v. lentamente	Ventilazione assistita dopo somministrazione degli antidoti per esposizione grave
2-10 anni	Atropina: 1 mg i.m. *o* 0,02 mg/kg e.v.; *più* 2-PAM cloruro[c]: 15 mg/kg i.m. *o* e.v. lentamente	Atropina: 2 mg i.m. *o* 0,02 mg/kg e.v.; *più* 2-PAM cloruro[c]: 25 mg/kg i.m. *o* 15 mg/kg e.v. lentamente	Ripetere l'atropina (2 mg i.m. o 1 mg i.m. per i lattanti) a intervalli di 5-10 minuti finché non siano diminuite le secrezioni e la respirazione sia tornata normale o la resistenza delle vie aeree sia tornata quasi normale
>10 anni	Atropina: 2 mg i.m., 0,02 mg/kg e.v.; *più* 2-PAM cloruro[c]: 15 mg/kg i.m. *o* e.v. lentamente	Atropina: 4 mg i.m. *o* 0,02 mg/kg e.v.; *più* 2-PAM cloruro[c]: 25 mg/kg i.m. *o* 15 mg/kg e.v. lentamente	
Adulti	Atropina: 2-4 mg i.m. *o* e.v.; *più* 2-PAM cloruro: 600 mg i.m., *o* 15 mg/kg e.v. lentamente	Atropina: 6 mg i.m.; *più* 2-PAM cloruro: 1800 mg i.m. *o* 15 mg/kg e.v. lentamente	Fentolamina per l'ipertensione indotta da 2-PAM (5 mg e.v. per gli adulti; 1 mg e.v. per i bambini)
Anziani, soggetti deboli	Atropina: 1 mg i.m.; *più* 2-PAM cloruro: 10 mg/kg i.m. *o* 5-10 mg/kg e.v. lentamente	Atropina: 2-4 mg i.m.; *più* 2-PAM cloruro: 25 mg/kg i.m. *o* 5-10 mg/kg e.v. lentamente	Diazepam per le convulsioni: 0,2-0,5 mg e.v. per i bambini di età <5 anni: 1 mg e.v. per i bambini di età >5 anni; 5 mg e.v. per gli adulti

[a] Gli effetti lievi /moderati comprendono: sudorazione localizzata, fascicolazioni muscolari, nausea, vomito, debolezza, dispnea.
[b] Gli effetti gravi comprendono perdita di coscienza, convulsioni, apnea, paralisi flaccida.
[c] Qualora la dose calcolata superi quella per l'adulto, effettuare gli opportuni aggiustamenti.
Nota: 2-PAM cloruro, pralidoxima cloruro o protopam cloruro.
Fonte: State of di New York, Department of Health.



A

B

FIGURA 215-5 Antidoti per agenti nervini. *A.* Autoiniettore MARK I contenente una dose di 600 mg di 2-pralidoxima cloruro e una dose di 2 mg di atropina. ***B.*** Autoiniettore da 10 mg di diazepam. Questi dispositivi sono entrambi in dotazione a tutte le forze militari degli Stati Uniti che si trovino in una potenziale situazione di guerra chimica. Oggi esistono riserve destinate alle forze civili di pronto intervento.

dotto approvato dalla FDA. Si possono utilizzare solo le dosi intere dell'autoiniettore, senza possibilità di suddividerle. La dose da utilizzare sul campo è pari a 2,4 o 6 mg ed è ripetibile ogni 5-10 minuti, finché il respiro e le secrezioni del paziente non migliorano. Gli iraniani hanno utilizzato, inizialmente, dosi maggiori durante la guerra Iran-Iraq, nella quale le ossime erano scarsamente disponibili. Quando si raggiunge un livello di intervento nel quale i farmaci possono essere somministrati per via endovenosa, questa è la via privilegiata. Nei bambini piccoli questa può essere la via iniziale da preferire. A ogni modo vengono attualmente prodotti degli autoiniettori per uso pediatrico di 0,5 e 1 mg. Non vi è alcun limite superiore alla terapia con atropina, sia essa somministrata per via endovenosa o per via muscolare, anche se la dose media totale per un paziente gravemente colpito è generalmente compresa tra 20 e 30 mg.

In un paziente colpito lievemente, con miosi, ma senza altri sintomi sistemici, può essere sufficiente la somministrazione di atropina o di omatropina, in gocce oculari. Questo trattamento produce una midriasi che dura circa 24 ore. Un'evidente miosi o disturbi dell'accomodazione possono persistere per settimane o anche per mesi, dopo che tutti gli altri segni e sintomi si sono risolti.

Terapia con ossime Le ossime sono sostanze nucleofile che riattivano la colinesterasi, il cui sito attivo è stato occupato e legato all'agente nervino (Tab. 215-4). La terapia con ossime ripristina, pertanto, la normale funzione enzimatica. Questa terapia è limitata da una seconda reazione collaterale, denominata *invecchiamento*, nella quale una catena laterale del nervino si stacca dal complesso a una velocità caratteristica. I complessi "invecchiati" sono dotati di carica negativa e, pertanto, non risentono dell'azione delle ossime. Le conseguenze pratiche variano secondo il tipo di nervino, poiché ciascuno invecchia con una velocità caratteristica. Il VX, praticamente, non invecchia mai; il sarin invecchia in 3-5 ore e il tabun in un periodo più lungo. Tutti questi nervini invecchiano in tempi più lunghi dell'attesa di vita di un paziente con intossicazione acuta non trattata. Tali tempi, dunque, possono essere ignorati. Il soman, peraltro, invecchia in due minuti; così, dopo solo pochi minuti dall'esposizione, le ossime risultano inutili nel trattare l'avvelenamento da questa sostanza. Le ossime utilizzate variano da Paese a Paese; gli Stati Uniti hanno approvato e prodotto il composto 2-pralidoxima cloruro (2-PAM Cl). I kit MARK 1 (vedi Fig. 215-5A) contengono autoiniettori di 600 mg di 2-PAM Cl. Le dosi iniziali di carico sul campo sono 600, 1200 o 1800 mg. Poiché nei pazienti adulti può verificarsi un aumento della pressione arteriosa dopo somministrazione di 45 mg/kg, l'impiego del 2-PAM Cl sul campo è limitato a 1800 mg, per via intramuscolare, ogni ora. Nel periodo di tempo in cui non possono essere somministrate ulteriori dosi di ossime, è raccomandata l'atropina da sola. In ambiente ospedaliero, dosi comprese tra 2,5 e 25 mg/kg di 2-PAM Cl, per via endovenosa lenta, riattivano il 50% della colinesterasi inibita. Si consiglia, di solito, la somministrazione di 1000 mg per infusione endovenosa lenta, in 20-30 minuti, senza mai superare i 2500 mg nell'arco di 1-1,5 ore.

Anticonvulsivanti Le convulsioni indotte dai nervini non rispondono agli abituali anticonvulsivanti utilizzati per lo stato epilettico, tra cui la fenitoina, il fenobarbital, la carbamazepina, l'acido valproico e la lamotrigina (vedi Cap. 363). L'unica categoria di anticonvulsivanti utilizzabili nelle intossicazioni da nervini è rappresentata dalle benzodiazepine. Il diazepam è l'unica benzodiazepina approvata per la terapia nell'uomo; nondimeno, anche altre benzodiazepine, approvate dalla FDA, agiscono bene contro le convulsioni da nervino in modelli animali. Il diazepam destinato alla terapia delle intossicazioni da nervini è prodotto in forma di autoiniettori per uso intramuscolare, contenenti 10 mg di farmaco. Tali iniettori sono in dotazione alle forze armate degli Stati Uniti **(Fig. 215-5*B*)**. In ambito civile si stanno costituendo scorte di questo antidoto per le convulsioni da agente nervino (*convulsive antidote for nerve agent*, "CANA") non utilizzato generalmente nella pratica ospedaliera. L'estrapolazione da studi condotti su animali indica, per gli adulti, dosi di 30-40 mg di diazepam, per via intramuscolare, allo scopo di bloccare lo stato epilettico indotto dal nervino. In ospedale, oppure in un bambino piccolo in cui non si possa utilizzare l'autoiniettore, il diazepam può essere somministrato per via endovenosa, in dosi simili. Il medico può confondere le convulsioni con i segni neuromuscolari di un avvelenamento da nervino. In ospedale, si raccomanda il precoce ricorso all'esame elettroencefalografico, al fine di distinguere tra stato epilettico non convulsivo, convulsioni e paralisi successiva a ictus. Studi recenti su animali hanno dimostrato che, in queste situazioni, la più efficace benzodiazepina è il midazolam, che non è approvato dalla FDA per la terapia delle convulsioni.

Nei soggetti sopravvissuti all'intossicazione da nervino, non sono stati descritti né la neuropatia periferica, né la cosiddetta sindrome intermedia, cioè gli effetti più importanti, a lungo termine, di un avvelenamento da insetticidi.

Ricerche recenti hanno esplorato la possibilità di conseguire un'"immunità" transitoria, o l'impiego di farmaci che dovrebbero assicurare protezione contro agenti nervini letali, senza presentare effetti collaterali. Un nuovo approccio è l'utilizzo di enzimi per eliminare questi agenti nervini fortemente tossici prima che attacchino i loro bersagli predestinati. Nel complesso questi studi hanno dimostrato che, se uno di questi agenti protettivi è presente al momento dell'esposizione, si osserva una rapida riduzione della sostanza tossica. La riduzione è così rapida e marcata che non è più necessario, in teoria, somministrare farmaci come antidoti.

PRODOTTI CHIMICI INDUSTRIALI E TERRORISMO

Molti degli agenti bellici chimici utilizzati durante la Prima Guerra mondiale, inclusi il cloro, il fosgene e il cianuro, sono attualmente largamente impiegati nell'industria. Questi prodotti vengono preparati in impianti chimici, stoccati in capienti serbatoi e viaggiano in lungo e in largo lungo su autostrade e linee ferroviarie in camion-cisterne il cui danno, per incidente o per un'azione deliberata, potrebbe causare molti feriti e decessi. Materiali rischiosi (HAZMAT dall'inglese *Hazardous materials*) non utilizzati sul campo di battaglia possono essere usati come armi terroristiche. Ne sono alcuni esempi gli insetticidi e l'ammoniaca, che potenzialmente possono avere le stesse conseguenze degli agenti chimici bellici.

Recentemente, rivoltosi iracheni hanno utilizzato cloro in forma di gas, ottenuto da serbatoi a seguito di esplosione. L'uso di questo gas in tre attacchi verificatisi nel febbraio 2007 ha causato la morte di 12 persone e altre 140 sono rimaste intossicate. Il decorso clinico e la fisiopatologia dell'edema polmonare non cardiogeno provocato dal cloro (o dal fosgene) e le lesioni inalatorie tossiche sono descritte nel capitolo 262. La tabella 215-2 riporta le caratteristiche fisiche e gli iniziali effetti fisiologici del cloro.

BIBLIOGRAFIA

Broomfield CA et al: Progress on the road to new nerve agent treatments. J Appl Toxicol 21:S43, 2001

Gunderson CH et al: Nerve agents: A review. Neurology 42:946, 1992

Karalliedde L et al: Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents. Public Health 114:238, 2000

McDonough JH et al: Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: Anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs. Epilepsy Res 38:1, 2000

Okumura T et al: Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. Ann Emerg Med 28:129, 1996

Sidell FR: Clinical considerations in nerve agent intoxication, in *Chemical Warfare Agents*, SM Somani (ed). San Diego, California, Academic Press, 1992, pp 156–194

——— et al (eds.): *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Volume I of Textbook of Military Medicine*, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, Borden Institute, 1997. [Available on the website: *http://ccc.apgea.army.mil*]

Smith WJ: Vesicant agents and antivesicant medical countermeasures: Clinical toxicology and psychological implications. Mil Psychol 14:145, 2002

US Army Medical Research Institute of Chemical Defense, Chemical Casualty Care Division: *Medical Management of Chemical Casualties Handbook*, 3d ed. Aberdeen Proving Ground, Maryland, 1999. [Available on the website: *http://ccc.apgea.army.mil*]

Willems JL: Clinical management of mustard gas casualties. Ann Med Milit Belg 3S:1, 1989

216 Bioterrorismo da radiazioni

Zelig A. Tochner, Eli Glatstein

Nel ventunesimo secolo, un'evidente minaccia è rappresentata da attacchi terroristici con dispositivi nucleari o, in ogni modo, con esposizione a radiazioni. Attacchi di questo tipo potrebbero causare effetti del tutto specifici, sia medici sia psicologici. In questo capitolo saranno presentati gli scenari più probabili di questo tipo di terrorismo, accanto ai trattamenti medici possibili.

Gli eventi terroristici in grado di provocare ampie conseguenze radiologiche possono essere suddivisi in due categorie. La prima categoria riguarda la dispersione di materiali radioattivi, senza esplosione nucleare. Un attentato potrebbe essere messo in atto mediante esplosivi convenzionali con radionuclidi, danneggiando impianti nucleari fissi, oppure attaccando navi o sottomarini a propulsione nucleare. Mezzi utilizzabili per un attacco terroristico sono anche le armi nucleari malfunzionanti, detonate senza conseguenze nucleari (armi nucleari inesplose) e/o la contaminazione di alimenti o acqua con radionuclidi. Meno probabile è l'utilizzazione di armi nucleari propriamente dette. Ciascuno scenario presenta aspetti medici caratteristici, correlati con le lesioni convenzionali da esplosione, le lesioni termiche, l'esposizione a campi radioattivi e la contaminazione (esterna o interna) derivante da un'esplosione radioattiva.

TIPI DI RADIAZIONE DA RADIOISOTOPI

Gli isotopi degli atomi, dotati di protoni e/o neutroni in numeri disuguali, sono tipicamente instabili. Essi liberano energia o particelle di materia, in un processo denominato *radiazione*. I principali tipi di radiazioni sono le alfa, le beta, le gamma e l'emissione di neutroni.

La *radiazione alfa* (α) è costituita da particelle pesanti, caricate positivamente, contenenti due protoni e due neutroni. Le particelle alfa sono generalmente emesse da isotopi con un numero atomico uguale o superiore a 82, come l'uranio o il plutonio. Avendo grandi dimensioni, le particelle alfa possiedono una limitata capacità di penetrazione. Esse, di solito, possono essere arrestate (impedendo loro di penetrare nel corpo) da ostacoli sottili come indumenti o cute e rappresentano un rischio modesto in seguito a esposizione esterna, proprio a causa della loro limitata penetrazione. Se, invece, queste particelle penetrano, in qualche modo, all'interno dell'organismo, possono causare importanti danni cellulari in prossimità delle sedi colpite.

La *radiazione beta* (β) consiste di elettroni, che sono particelle piccole, leggere, caricate negativamente (hanno circa 1/2000 della massa di un neutrone o di un protone). Esse possono penetrare soltanto per una breve distanza nei tessuti, in base alla loro energia. L'esposizione a particelle beta è frequente in molti incidenti da radiazione. Lo iodio radioattivo, liberato in incidenti di impianti nucleari, è l'elemento radioattivo più conosciuto di questo gruppo. Fogli di plastica e indumenti possono bloccare la maggior parte delle particelle beta, la cui penetrazione si misura in pochi millimetri. L'assorbimento di quantità elevate di energia in corrispondenza dello strato basale della cute può causare un'ustione simile a quella termica ed è trattata allo stesso modo.

I *raggi gamma* (γ) e i *raggi x* (ambedue costituiti da fotoni) sono tipi di radiazioni simili fra loro. I raggi gamma sono radiazioni elettromagnetiche prive di carica, emesse da un nucleo come onda o come fotoni. I raggi x sono il risultato di una brusca decelerazione meccanica di elettroni, che urtano un anticatodo pesante come il tungsteno. I raggi gamma e i raggi x hanno in comune, fra l'altro, l'assenza di carica e di massa, essendo costituiti soltanto da energia. Ambedue i tipi di raggi viaggiano facilmente attraverso la materia. Essi sono indicati, talvolta, come *radiazioni penetranti* e sono il principale tipo di radiazione che comporta un'esposizione totale del corpo. Se l'energia dei raggi gamma e dei raggi x è la stessa, allora anche gli effetti biologici saranno gli stessi.

I *neutroni* (η) sono particelle pesanti e prive di carica, emesse spesso durante le esplosioni nucleari. Possiedono un'ampia gamma di caratteristiche energetiche. La loro capacità di penetrare nei tessuti è variabile, dipendendo dalla loro energia. Sono le radiazioni meno probabilmente coinvolte nella maggior parte degli scenari di bioterrorismo correlato all'utilizzo di radiazioni.

La ionizzazione, indotta nel DNA da protoni, elettroni e raggi gamma, può essere diretta o indiretta (per es., mediata dall'acqua). La ionizzazione del DNA, derivante dall'azione dei neutroni, dipende dallo spostamento di elettroni fuori dalla loro orbita atomica e dalla formazione di radicali liberi, che possono anche danneggiare direttamente il DNA.

Le unità di misura della radiazione comunemente utilizzate sono il rad e il gray (Gy). Il rad (dose di radiazione assorbita) è l'energia depositata nella materia vivente ed è pari a 100 erg per grammo di tessuto.

Il rad tradizionale è stato sostituito dall'unità del Sistema Internazionale (SI), il gray (Gy), che è pari a 100 rad.

TIPI DI ESPOSIZIONE

L'*esposizione del corpo nel suo insieme* è correlata alla somministrazione di energia radiante su tutta la superficie del corpo. Le particelle alfa e beta hanno una limitata capacità di penetrazione e non causano lesioni non cutanee rilevanti, a meno che le emissioni non derivino da una sorgente interna all'organismo. L'esposizione di tutto il corpo a raggi gamma, raggi x o neutroni (che possono penetrare attraverso il corpo in ragione della loro energia) può comportare danni a più tessuti e organi. Il danno tissutale è proporzionale all'esposizione del singolo organo o del singolo tessuto.

La *contaminazione esterna* è il risultato di una ricaduta (*fallout*) di particelle radioattive che si depositano sulla superficie corporea, sugli indumenti, sulla cute e sui capelli. Tale contaminazione è l'elemento principale da considerare nella situazione di disastro di massa conseguente a un attacco terroristico con materiali radioattivi. I comuni contaminanti emettono principalmente radiazioni alfa e beta. Le particelle alfa non penetrano oltre la cute e, pertanto, possiedono effetti sistemici minimi. Le emissioni beta possono causare ustioni e ulcerazioni cutanee gravi, con formazione di cicatrici. Le radiazioni gamma, invece, possono causare non solo danno locale, ma anche, interessando tutto il corpo, danni generali. Il trattamento medico consiste, in primo luogo, nella decontaminazione del corpo, comprese ferite e ustioni, per impedire che la radioattività penetri nell'organismo. La rimozione degli indumenti contaminati riduce sensibilmente la contaminazione ed è il primo passo nel processo di decontaminazione. Poiché, generalmente, i pazienti non costituiscono un rischio rilevante per il personale sanitario, la terapia salvavita non dovrebbe essere ritardata per il timore di contaminazione secondaria del personale di assistenza. Ogni danno al personale sanitario è direttamente proporzionale alla durata dell'esposizione ed è inversamente proporzionale al quadrato della distanza da ogni sorgente radioattiva. La rimozione degli indumenti è essenziale per proteggere il personale di assistenza sanitaria.

La *contaminazione interna* avviene quando del materiale radioattivo è inalato, ingerito o, in ogni caso, penetra nell'organismo, attraverso ferite o ustioni o per assorbimento cutaneo. In linea di principio, in tutti i casi di contaminazione esterna si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di una contaminazione interna. Alcuni isotopi possono avere, infatti, effetti tossici su organi bersaglio specifici, in relazione alle loro proprietà chimiche, oltre che all'azione delle radiazioni. L'apparato respiratorio è la principale porta di ingresso per la contaminazione interna e il polmone è l'organo a maggior rischio. Le particelle di aerosol di diametro inferiore a 5 μm possono raggiungere gli alveoli, mentre le particelle più grandi si fermano nelle prime vie aeree. Le particelle più piccole possono giungere nella circolazione ematica e linfatica, continuando a emettere radiazioni (in ragione della loro emivita biologicamente attiva) fino a quando il loro decadimento non sia completo. A seguito dell'inalazione, dunque, il lavaggio bronchiale è spesso un intervento utile. Il materiale radioattivo che raggiunge l'apparato digerente è assorbito in rapporto alla sua struttura chimica e alla sua solubilità. I radionuclidi insolubili possono avere effetti sul tratto più distale dell'apparato digerente. La cute integra è, normalmente, una barriera efficace per la maggior parte dei radionuclidi. La penetrazione attraverso la cute avviene, solitamente, a seguito dell'alterazione delle barriere cutanee per ferite o ustioni. Pertanto, ogni erosione cutanea deve essere lavata e decontaminata immediatamente.

I materiali radioattivi assorbiti si spostano nel corpo. Fegato, rene, tessuto adiposo e osso tendono a trattenere il materiale radioattivo più degli altri tessuti. Il trattamento medico comprende la prevenzione dell'assorbimento, la riduzione dell'incorporamento e il miglioramento dell'eliminazione (vedi oltre).

Con il termine di *esposizione localizzata* si indica il contatto stretto tra una sorgente molto radioattiva e una parte del corpo, con conseguente formazione di lesioni della cute e dei tessuti più profondi, come accade nei casi di ustioni termiche. I segni successivi consistono nella perdita dei peli, con comparsa di eritema, desquamazione essudativa, ulcerazioni, bolle o necrosi, proporzionalmente all'esposizione. L'alopecia, transitoria o permanente, è correlata alla dose e inizia a comparire a seguito di dosi cutanee superiori a 3 Gy. Danni tissutali evidenti possono manifestarsi a distanza di settimane e perfino di mesi. Il processo di guarigione può essere molto lento e può durare mesi. Modificazioni cutanee a lungo termine, tra cui cheratosi, fibrosi e teleangectasie, possono comparire a distanza di anni dall'esposizione. Il trattamento è basato sulla somministrazione di analgesici e sulla profilassi delle infezioni. Ciò nondimeno, ustioni gravi possono spesso richiedere trapianti o persino l'amputazione. Gli effetti a lungo termine delle radiazioni sono caratterizzati da perdita di cellule e da morte cellulare.

EVENTI CHE CAUSANO DISPERSIONE DI RADIAZIONI

Gli incidenti correlati alla dispersione di materiali radioattivi sono generalmente di due tipi: 1) quelli che derivano da sorgenti piccole, generalmente localizzate; 2) quelli connessi con ampie diffusioni, su vaste aree. I materiali radioattivi possono essere allo stato solido, sotto forma di aerosol, allo stato gassoso o allo stato liquido. Tali materiali possono essere introdotti in alimenti o nell'acqua, liberati da veicoli, o diffusi mediante esplosioni. La via principale di esposizione è legata, generalmente, al contatto diretto tra la cute della vittima e le particelle radioattive. Può, tuttavia, verificarsi anche una contaminazione interna, qualora il materiale sia inalato o ingerito. Anche il campo radiante è una sorgente potenziale di esposizione di tutto il corpo. Gli effetti psicosociali che accompagnano un evento di questo genere sono importanti, ma esulano dello dagli scopi di questo capitolo. La tabella 216-1 riporta un elenco di materiali radioatti-

TABELLA 216-1 RADIONUCLIDI RESPONSABILI DI CONTAMINAZIONE INTERNA: PROPRIETÀ E TRATTAMENTO

Nome dell'isotopo	Simbolo	Utilizzo comune	Tipo di radiazione $t_{1/2}$ radiologico $t_{1/2}$ biologico, giorni	Tipo di esposizione	Modalità di contaminazione	Sede di accumulo nell'organismo	Terapia
Manganese	Mn-56	Reattori, laboratori di ricerca	β, γ 2,6 h 5,7	Esterna, interna	N/D	Fegato	N/D
Cobalto	Co-60	Dispositivi di radioterapia medica, irradiatori commerciali per alimenti	β, γ 5,26 a 9,5	Esterna, interna	Polmoni	Fegato	Lavanda gastrica, purganti; penicillamina in casi gravi
Stronzio	Sr-90	Prodotto di fissione dell'uranio	β 28 a 18000	Interna	Apparato digerente (modesta)	Ossa – simile al calcio	Stronzio, calcio, cloruro d'ammonio
Molibdeno	Mo-99	Ospedali – misuratori	β, γ 66,7 h 3	Esterna, interna	N/D	Reni	N/D
Tecnezio	Tc-99m	Ospedali – misuratori	β, γ 6,049 h 1	Esterna, interna	Somministrazione e.v.	Reni, tutto il corpo	Perclorato di potassio per ridurre la dose che raggiunge la tiroide
Cesio	Cs-137	Dispositivi di radioterapia medica	β, γ 30 a 70	Esterna, interna	Polmoni, apparato digerente, ferite	Escrezione renale	Resine a scambio ionico, blu di Prussia
Gadolinio	Gd-153	Ospedali	β, γ 242 g 1000	Esterna, interna	N/D	N/D	N/D
Iridio	Ir-192	Radiografia commerciale	β, γ 74 g 50	Esterna, interna	N/D	Milza	N/D
Radio	Ra-226	Illuminazione di strumenti, applicazioni industriali, vecchi dispositivi medici, equipaggiamenti militari dell'ex Unione Sovietica	α, β, γ 1602 a 16400	Esterna, interna	Apparato digerente	Ossa	Lavanda con $MgSO_4$, cloruro di ammonio, alginati di calcio
Trizio	H-3	Mirini luminescenti per armi, rilevatori di velocità iniziale, armi nucleari	β 12,5 a 12	Interna	Inalazione, apparato digerente, ferite	Tutto il corpo	Diluizione con assunzione controllata di acqua, diuretici
Iodio	I-131	Incidenti nei reattori, ablazione tiroidea	β, γ 8,1 g 138	Interna	Inalazione, apparato digerente, ferite	Tiroide	Ioduro di potassio/sodio, propiltiouracile, metimazolo
Uranio	U-235	Uranio esaurito, uranio naturale, barre di combustibile, materiale bellico	α (α, β, γ) $7{,}1 \times 10^8$ a 15	Interna	Apparato digerente	Reni, ossa	$NaHCO_3$, chelazione con EDTA
Plutonio	Pu-239	Prodotto dall'uranio nei reattori, armi nucleari	α $2{,}2 \times 10^4$ a 73000	Interna	Limitato assorbimento per via polmonare, elevata ritenzione	Polmoni, ossa, midollo osseo, fegato, gonadi	Chelazione con DTPA o EDTA
Americio	Am-241	Rilevatori di fumo, ricaduta da esplosione di arma nucleare	α 458 a 73000	Interna	Inalazione, ferite cutanee	Polmoni, fegato, ossa, midollo osseo	Chelazione con DTPA o EDTA
Polonio	Po-210	Sorgente di taratura	α 138,4 g 60	Interna	Inalazione, ferite	Milza, reni	Lavaggio, dimercaprolo
Tallio	Th-232	Sorgente di taratura	α $1{,}41 \times 10^{10}$ a 73000	Interna	N/D	N/D	N/D
Fosforo	P-32	Laboratori di ricerca, dispositivi medici	β 14,3 g 1155	Interna	Inalazione, apparato digerente, ferite	Ossa, midollo osseo, cellule in rapida moltiplicazione	Lavanda, idrato, fosfato di alluminio

Nota: N/D, non disponibile; h, ore; a, anni; g, giorni.

vi, con le informazioni sulle loro più importanti proprietà e sul trattamento medico effettuabile.

In occasione di un evento localizzato, la quantità e la diffusione dei materiali radioattivi sono generalmente limitate. Questi casi possono essere affrontati come una semplice dispersione del materiale pericoloso. Indumenti protettivi prevengono o riducono al minimo la contaminazione del personale di soccorso.

L'impiego di esplosivi, con una grande quantità di materiali radioattivi, può dare origine a un'ampia dispersione di radiazioni, che è di interesse assai maggiore. Altre sorgenti potenziali di radiazioni sono i reattori nucleari, i combustibili nucleari esauriti e i veicoli di trasporto. Meno probabile, ma pur sempre possibile, è l'utilizzo di una cospicua sorgente di radiazioni penetranti, senza esplosione. In questo caso, ci si può attendere, in generale, un livello di esposizione minore, con effetti sanitari e psicosociali simili a quelli dello scenario precedente, seppure su scala più vasta.

Di fronte a un'esplosione, è di primaria importanza assicurare il trattamento salvavita convenzionale. Solo in seguito si procederà alla decontaminazione e ai trattamenti specifici.

Un'altra possibilità di esposizione è correlata alla presenza di *sorgenti di radioattività occultate* (anche sparse) in un luogo affollato. Potrebbe trascorrere molto tempo prima di giungere alla consapevolezza di ciò che sta accadendo. Uno degli indizi più importanti di una tale condizione è la comparsa di manifestazioni cliniche inconsuete in molti individui. Spesso sono quadri non specifici, comprendenti sintomi acuti da esposizione a radiazioni (vedi oltre) come cefalea, stanchezza, malessere e infezioni opportuniste. In casi del genere, possono verificarsi manifestazioni a carico dell'apparato digerente, come diarrea, nausea, vomito e anoressia. È possibile la comparsa, in ragione delle dosi, di sintomi dermatologici (ustioni, ulcerazioni e caduta dei peli) e di manifestazioni ematopoietiche, come tendenza all'emorragia, trombocitopenia, porpora, linfopenia o neutropenia. Possono essere necessari studi epidemiologici accurati per identificare la sorgente radioattiva.

ARMI NUCLEARI

Lo scenario più probabile del terrorismo nucleare potrebbe essere la detonazione di un singolo dispositivo a basso potenziale. Il potenziale stimato è compreso, in ogni caso, tra 0,01 e 10 kiloton di TNT, con una maggiore probabilità verso i valori più bassi. Confrontarsi con un evento di questo genere è certamente possibile. Gli effetti di un'esplosione di questo tipo consistono in una combinazione di diversi elementi: scossa tellurica, aria compressa, radiazione termica, radiazione nucleare iniziale, radiazione nucleare residua, formazione di un cratere e ricaduta radioattiva (*fallout*).

La detonazione nucleare, come un'esplosione convenzionale, produce un'onda d'urto che può anche danneggiare varie strutture e causare molte vittime. Inoltre, la detonazione, oltre a produrre così tanto calore da bruciare materiali e causare ustioni gravi, libera un'intensa radioattività (consistente principalmente in radiazioni gamma e neutroni). La radiazione prodotta entro il primo minuto è denominata *radiazione iniziale*; la radiazione successiva, dovuta alla ricaduta, prende il nome di *radiazione residua*. Ambedue i tipi di radiazione possono causare malattia acuta da raggi (*acute radiation sickness*, ARS; vedi oltre). La $DL_{50/30}$ (cioè la dose che causa il 50% di mortalità a 30 giorni) è di circa 4 Gy per un'esposizione totale del corpo, senza intervento medico; se quest'ultimo viene effettuato, la $DL_{50/30}$ varia da 8 a 10 Gy. La ricaduta radioattiva può essere trasportata dal vento, contaminando estese superfici.

Come effetto massimale, un'esplosione violenta forma un cratere nel suolo e dà luogo, generalmente, a una scossa tellurica che produce danni e numerose vittime. L'inalazione di quantità ingenti di polveri radioattive causa polmonite, con possibile insorgenza di fibrosi polmonare residua. Può essere molto utile una maschera che copra bocca e naso. Il lampo intenso di luce infrarossa e di luce visibile può causare cecità temporanea o permanente. Nei sopravvissuti, può manifestarsi cataratta a distanza di mesi o di anni.

MALATTIA ACUTA DA RAGGI

Le interazioni tra le radiazioni e gli atomi possono comportare la ionizzazione e la formazione di radicali liberi, che danneggiano i tessuti rompendo legami chimici e distruggendo le strutture molecolari nella cellula, compreso il DNA. Il danno da radiazione può portare alla morte delle cellule. Le cellule che non muoiono possono subire mutazioni e andare incontro a un maggiore rischio di degenerazione neoplastica. La sensibilità delle cellule cresce con l'aumentare dell'attività di moltiplicazione e con il diminuire della differenziazione cellulare. Il midollo osseo e le superfici mucose dell'apparato digerente, che presentano un'intensa attività mitotica, sono assai più sensibili alle radiazioni dei tessuti a lenta replicazione, come il tessuto osseo e quello muscolare. La malattia acuta da raggi (o ARS) può svilupparsi in seguito all'esposizione di tutto il corpo o della maggior parte di esso alle radiazioni ionizzanti. Le manifestazioni cliniche dipendono dalla dose assorbita e dal tipo di radiazione, come pure dalla parte del corpo esposta.

Manifestazioni cliniche L'ARS si manifesta con tre tipi fondamentali di segni e sintomi: emopoietici, gastrointestinali e neurovascolari. Essa consta, inoltre, di quattro stadi principali: fase prodromica, fase latente, malattia conclamata e, infine, guarigione o morte. Le dosi di radiazioni sono inversamente proporzionali alla durata di ciascuno stadio e direttamente proporzionali alla sua gravità. Il periodo prodromico ha inizio da poche ore a 4 giorni dall'esposizione e dura da poche ore ad alcuni giorni. Possono manifestarsi nausea, vomito, anoressia e diarrea. Alla fine di tale periodo, l'ARS progredisce verso la fase latente. In questa fase, che dura generalmente fino a due settimane e mezza, ma che può estendersi fino a sei settimane, i sintomi sono presenti in misura minima o sono del tutto assenti. La durata dipende dalla dose di radiazioni, dalle condizioni di salute del paziente e dall'eventuale coesistenza di altre malattie o lesioni. Al termine della fase latente, ha inizio la malattia conclamata, che può evolvere verso la guarigione o la morte del paziente.

Per esposizioni inferiori a 1 Gy, l'ARS si presenta, generalmente, in forma lieve. Per tali dosi, i sintomi possono essere minimi o addirittura mancare, anche se tutto il corpo è stato esposto a radiazioni penetranti. Il quadro clinico consiste principalmente in una depressione transitoria del midollo osseo (linfopenia) che dura fino a 2-3 settimane e poi si risolve.

L'ARS è più acuta e assai più grave a seguito di esposizioni a dosi molto alte, superiori ai 30 Gy. A queste dosi il periodo prodromico compare nell'arco di minuti ed è seguito, entro 5-6 ore, dalla fase di latenza, prima che si verifichi un collasso cardiovascolare conseguente a un danno irreversibile della microcircolazione.

La cronologia delle diverse fasi e il quadro clinico prevalente dipendono dal tipo e dalle dosi di radiazioni, come pure dalla parte del corpo esposta. Basse dosi di radiazioni, comprese tra 0,7 e 4 Gy, inducono una depressione emopoietica, dovuta al danno del midollo osseo, che costituisce l'elemento patogenetico e clinico principale. Il paziente può andare incontro a infezioni e a emorragie, derivanti dallo scarso numero di leucociti e, rispettivamente, di piastrine. Le lesioni del midollo osseo sono reversibili in quasi tutti i casi trattati con emotrasfusioni e con somministrazione di liquidi. In molti casi è necessaria una terapia antibiotica. Livelli di esposizione, compresi tra 6 e 8 Gy, danno luogo a un quadro clinico notevolmente più complicato. In questi casi non avviene sempre il ripristino funzionale del midollo osseo e si può avere il decesso del paziente. Le manifestazioni emopoietiche possono essere accompagnate da una sindrome a carico dell'apparato digerente, che aggrava il quadro clinico. La compromissione dell'epitelio assorbente dell'intestino altera l'assorbimento di liquidi, elettroliti e di sostanze nutritive. Se le alterazioni ematiche si protraggono per settimane, le lesioni dell'apparato digerente possono comportare l'insorgenza di diarrea, emorragie, sepsi e alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico (in questi casi si ha spesso la morte del paziente). Un'esposizione di tutto il corpo, compresa tra 9 e 10 Gy è di solito fatale. Non si ha, in questi casi, il ripristino delle funzioni essenziali del midollo osseo. Oltre alla sindrome digestiva associata a esposizioni molto elevate, i pazienti possono andare incontro a una sindrome neurovascolare, che è predominante quando l'esposizione di tutto il corpo supera i 20 Gy. In questi casi, di solito, si manifesta collasso circolatorio con convulsioni e morte. In questa variante della malattia la fase prodromica e quella di latenza si riducono a poche ore.

T MALATTIA ACUTA DA RAGGI

Il trattamento dell'ARS è basato sul mantenimento dell'omeostasi, per dare agli organi lesi la possibilità di un recupero funzionale. Tutti gli apparati che hanno subito lesioni devono essere fortemente sostenuti nelle loro funzioni. La terapia concernente il sistema emopoietico consiste principalmente nel trattamento della neutropenia e delle infezioni, nell'effettuazione di emotrasfusioni, con somministrazione di costituenti ematici, se necessari, e di fattori di crescita emopoietici. In questa situazione non è chiaro il valore del trapianto di midollo osseo. Nessuno dei trapianti effettuati nelle vittime dell'incidente al reattore nucleare di Chernobyl ha avuto successo. Un altro aspetto essenziale della terapia della malattia acuta da raggi è la nutrizione parenterale (parziale o totale), allo scopo di mettere a riposo l'apparato digerente danneggiato. Le lesioni da esplosione, quelle da traumi in generale e quelle

termiche vanno trattate nei modi consueti. In molti casi è fondamentale il sostegno psicologico.

ASPETTI MEDICI DELLA GESTIONE DEI CASI DI BIOTERRORISMO CON IMPIEGO DI AGENTI RADIOATTIVI

Le vittime del bioterrorismo da radiazioni possono presentare lesioni convenzionali termiche o da scoppio, come pure lesioni derivanti dall'esposizione alle radiazioni e dalla contaminazione da materiali radioattivi. In molti casi tali lesioni si presentano associate, talora in modo sinergico, così da provocare una morbilità e una mortalità maggiori rispetto alle lesioni singole. Il numero delle vittime è il fattore più importante per stabilire la reazione del sistema sanitario verso un attacco terroristico con l'impiego di materiali radioattivi. Se sono colpite soltanto poche persone, non vi è necessità di cambiamenti e di adattamenti rilevanti del sistema per effettuare il trattamento delle vittime. Tuttavia, di fronte a un attacco terroristico che colpisca un notevole numero di soggetti (centinaia o più), per affrontare correttamente la crisi occorrerà un piano organizzato di protezione civile a livello locale e statale. Gli incarichi e i ruoli del personale medico (che deve essere specificamente preparato ad agire in tale scenario) dovrebbero essere stati assegnati in precedenza. Devono essere preventivamente allestite riserve di equipaggiamenti e materiali medici (consultare, a questo proposito, il sito web dei Centers for Disease Control and Prevention: http://www.bt.cdc.gov). Uno degli obiettivi dei terroristi, infatti, è proprio quello di mettere in crisi le strutture mediche e di ostacolare il più possibile il salvataggio delle vittime.

La gestione iniziale consiste nel *triage primario* e nel *trasporto* dei soggetti colpiti presso le strutture di emergenza, al fine di procedere al trattamento iniziale. La base razionale del triage è la classificazione dei pazienti in categorie, secondo la gravità delle lesioni, per accelerare gli interventi terapeutici e per ottimizzare l'utilizzo delle strutture e dei servizi clinici disponibili. Nel corso del triage si deve stabilire il livello di intervento di emergenza necessario. La difficoltà e la complessità del triage sono direttamente proporzionali al numero di vittime e all'eterogeneità delle lesioni. I soggetti soltanto contaminati e quelli colpiti in modo lieve potranno essere evacuati e assegnati ai centri di decontaminazione e trattamento. La figura 216-1 mostra come dovrebbe essere condotta l'evacuazione in diversi tipi di incidenti radiologici. In tal modo, gli ospedali potranno evitare un eccesso di ricoveri e i pazienti gravi potranno fruire di un trattamento migliore. Gli interventi terapeutici di emergenza, in un primo momento, prenderanno in considerazione solo le lesioni convenzionali, come le ferite, le lesioni traumatiche e le ustioni (termiche o chimiche). I soggetti con lesioni di questo tipo, subito dopo una prima stabilizzazione (se possibile), dovranno essere trasportati presso una struttura medica. La rimozione degli indumenti delle vittime e la copertura delle stesse con coperte pulite o fogli di nylon riducono sia l'esposizione dei pazienti, sia il rischio di contaminazione del personale di assistenza. È necessaria, tuttavia, una valutazione dei rischi di contaminazione. Le vittime con lesioni meno gravi dovrebbero essere sottoposte a decontaminazione preliminare, prima o durante l'evacuazione verso un ospedale.

Si deve ricordare che la contaminazione della cute con radionuclidi non rappresenta generalmente una situazione acuta che mette in pericolo la vita del paziente o il personale che lo cura. Solo le emissioni gamma, ad alto potenziale, comportano probabilità di danni reali da contaminazione. È importante rammentare che la sola esposizione a un campo radioattivo non dà luogo necessariamente a una contaminazione. La persona esposta, ma non contaminata, non è radioattiva e non emette direttamente alcuna radiazione.

Allo scopo di proteggere il personale di assistenza, sono necessari gli opportuni dispositivi di sicurezza (camici, guanti, maschere e copricapo). Le maschere protettive con filtri e rivestimenti protettivi chimici forniscono una protezione eccellente dalla contaminazione. Sono importanti anche le sovrascarpe a tenuta idrica. La permanenza in aree contaminate e lo svolgimento di interventi salvavita dovrebbero svolgersi in accordo con il principio di mantenere l'esposizione al minor livello ragionevolmente ottenibile (secondo il cosiddetto principio ALARA [*as low as reasonably achievable*]). È pertanto preferibile far svolgere il medesimo lavoro a molte persone con tempi brevi di esposizione, piuttosto che far lavorare poche persone per periodi più lunghi.

La *decontaminazione delle vittime* dev'essere svolta sul campo, prima del loro arrivo presso le strutture mediche. In ogni caso, la decontaminazione radiologica non deve mai interferire con le cure mediche. Generalmente, la rimozione degli indumenti esterni e delle scarpe riduce dell'80-90% la contaminazione del paziente. Gli indumenti contaminati devono essere rimossi accuratamente, arrotolandoli e ponendoli in sacchi di plastica contrassegnati, per inviarli in un'area di raccolta, destinata alle apparecchiature e agli indumenti contaminati. Per controllare l'eventuale contaminazione residua di ogni singolo soggetto dovrà poi essere utilizzato un rilevatore di radiazioni. Per prevenire che i materiali radioattivi penetrino all'interno dell'organismo, le lesioni aperte dovranno essere coperte prima della decontaminazione. È molto importante la doccia (o il lavaggio completo di tutta la cute e dei capelli). La cute deve essere poi asciugata e sottoposta agli opportuni test, per evidenziare un'eventuale contaminazione residua, fino a quando non si rilevi alcuna radiazione. Gli agenti chimici specifici sono più che sufficienti per rimuovere la contaminazione radioattiva.

La decontaminazione delle ferite dev'essere il più possibile conservativa. L'obiettivo principale è quello di prevenire sia un danno locale esteso sia la contaminazione interna attraverso la cute lesa. Le fasciature devono essere rimosse e le ferite lavate. Queste saranno, quindi, asciugate e sottoposte al test per rilevare l'eventuale presenza di radiazioni. La procedura può essere ripetuta più volte, fino a quando la contaminazione non sia più rilevabile. Gli interventi chirurgici su ferite contaminate devono essere limitati allo stretto necessario.

In ospedale il personale può indossare il normale abbigliamento di barriera, comprendente due paia di guanti, un camice, un paio di sovrascarpe, un copricapo e una maschera facciale. È raccomandata la protezione degli occhi. La decontaminazione del personale medico è obbligatoria dopo il trattamento di emergenza e la decontaminazione di un paziente. Tutti gli indumenti protettivi utilizzati devono essere posti in un apposito contenitore per indumenti contaminati.

L'intensità della radiazione diminuisce rapidamente in funzione del quadrato della distanza dalla sorgente. Principi basilari di sicurezza sono, dunque, tenersi il più possibile a distanza dalla sorgente radioattiva e ridurre al minimo il tempo trascorso vicino a questa. La protezione con piombo può essere utilizzata come difesa da piccole sorgenti radioattive gamma. Per quanto riguarda la rilevazione, i contatori Geiger evidenziano radiazioni gamma e beta. I dosimetri a camera tascabili (penna), i rilevatori a film e i dosimetri termoluminescenti possono misurare esposizioni cumulative a radiazioni gamma. Tutti questi rilevatori, di impiego comune nelle strutture mediche, devono essere utilizzati per definire il livello di contaminazione. La radiazione alfa è più difficile da rilevare, per la sua scarsa penetrazione. I contatori a scintillazione capaci di evidenziare la radiazione alfa non vengono solitamente utilizzati nelle strutture mediche.

LINEE GUIDA PER LA GESTIONE OSPEDALIERA

La figura 216-2 presenta un modello di organizzazione ospedaliera per il triage. I soggetti contaminati (esterna-

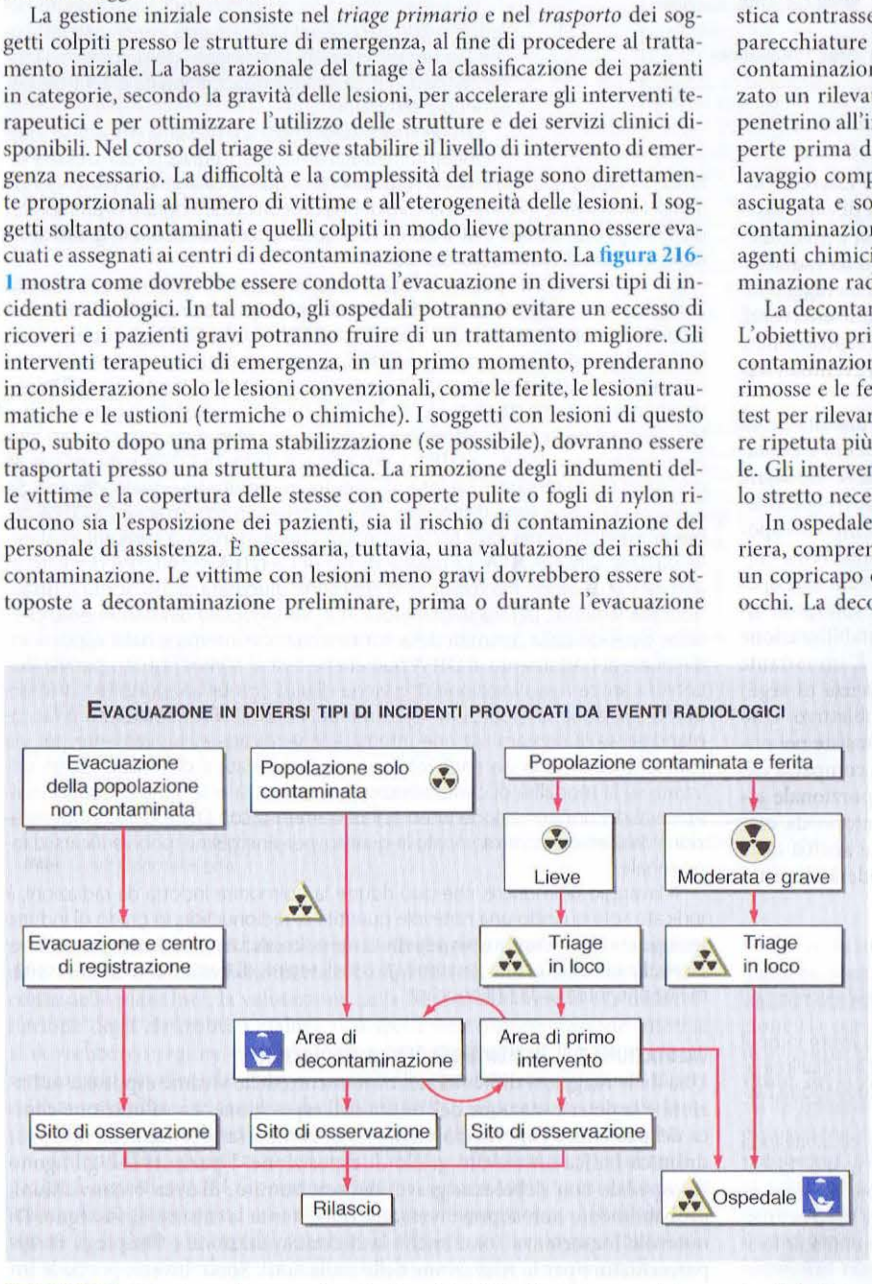


FIGURA 216-1 Algoritmo di evacuazione in diversi tipi di incidenti provocati da eventi radiologici.

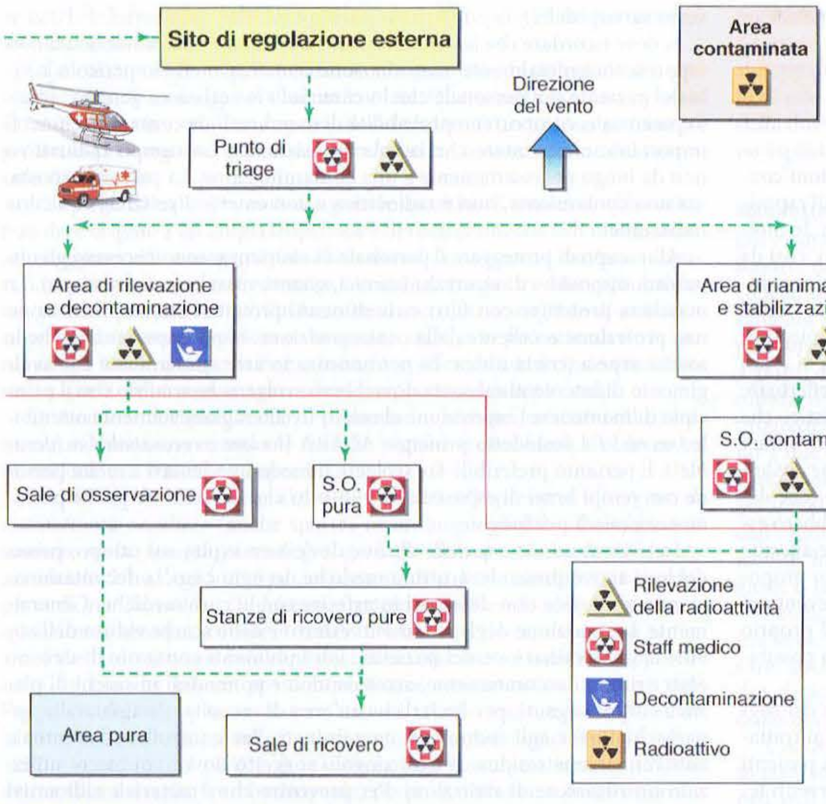


FIGURA 216-2 Diagramma di flusso del triage ospedaliero. S.O., sala operatoria.

mente o internamente), dopo essere stati identificati, devono essere sottoposti a decontaminazione esterna. Se necessario, inoltre, essi devono essere trattati, immediatamente e specificamente, in relazione alla contaminazione interna. In tutti gli altri casi, il trattamento delle lesioni da radiazione non costituisce un'emergenza medica. Nella malattia acuta da raggi conclamata o sospetta devono essere prontamente eseguiti i primi interventi, come il prelievo di sangue per la valutazione del grado dell'esposizione e per la determinazione del gruppo sanguigno (anche in vista di eventuali trasfusioni).

All'entrata dell'ospedale dev'essere subito allestita un'area distinta per la decontaminazione. È essenziale una separazione tra aree indenni e contaminate. Il personale medico dell'area di decontaminazione deve indossare i dispositivi di protezione elencati in precedenza. I sanitari dovrebbero lavorare per turni di 1-2 ore, allo scopo di ridurre al minimo il tempo di esposizione alle radiazioni. I feriti gravi, che hanno bisogno di interventi chirurgici o di rianimazione, devono essere trasferiti direttamente alle sale operatorie o nei reparti di rianimazione "contaminati" ed essere sottoposti alle opportune terapie volte a salvare loro la vita. Ottenuta la stabilizzazione di questi pazienti, si procederà alla loro decontaminazione. È importante ottenere dettagli riguardanti l'esposizione, osservare la presenza di segni prodromici della malattia da raggi e procedere con l'esame obiettivo. Uno dei metodi migliori per stimare clinicamente l'esposizione consiste nel misurare il tempo di comparsa dei prodromi. La precocità della comparsa dei segni prodromici e dei sintomi è, infatti, direttamente proporzionale all'entità dell'esposizione alle radiazioni. Le indagini di laboratorio da eseguire di routine sono poche (esame emocromocitometrico e analisi delle urine). Nel sospetto di una contaminazione interna, si procederà al trattamento specifico, come indicato di seguito.

T CONTAMINAZIONE DA RADIONUCLIDI

Il trattamento della contaminazione interna da radionuclidi deve avere inizio il prima possibile dopo un'esposizione sospetta o nota, con l'obiettivo di eliminare dall'organismo la maggior quantità possibile di radionuclidi, riducendone l'assorbimento e favorendone l'eliminazione.

La pulizia dell'apparato digerente può essere eseguita mediante la lavanda gastrica, la somministrazione di emetici, come l'apomorfina (5-10 mg) o l'ipecacuana (1-2 capsule o 15 ml in sciroppo), o con la somministrazione di purganti, di lassativi, di scambiatori di ioni e di antiacidi a base di alluminio. Il blu di Prussia, alla dose di 1 g tre volte al giorno per almeno 3 settimane, è uno scambiatore di ioni utilizzato per trattare la contaminazione interna da cesio 137. Antiacidi a base di alluminio (come il fosfato di alluminio in gel) possono ridurre l'assorbimento dello stronzio nell'intestino, se somministrati immediatamente dopo l'esposizione. L'idrato di alluminio è meno efficace.

La prevenzione o l'interruzione dell'interazione dei radionuclidi con i tessuti può essere realizzata attraverso agenti bloccanti, diluenti, mobilizzanti e chelanti. I primi impediscono l'ingresso dei materiali radioattivi. Un buon esempio è costituito dallo ioduro di potassio (KI), che blocca l'assunzione di iodio radioattivo (^{131}I) da parte della tiroide. L'efficacia è molto elevata se la somministrazione avviene entro un'ora dall'esposizione; l'azione si protrae per almeno 6 ore dopo l'esposizione. In seguito, l'efficacia della somministrazione diminuisce fino a 24 ore dopo l'esposizione; nondimeno, si raccomanda che la somministrazione di ioduro di potassio sia intrapresa fino a 48 ore dopo l'esposizione. La dose dipende dall'età, dalla stima dell'esposizione della tiroide e dall'eventuale stato di gravidanza o di allattamento. Per gli adulti di età compresa tra 18 e 40 anni la dose di ioduro di potassio è pari a 130 mg/die per 7-14 giorni, in seguito a esposizioni uguali o superiori a 10 cGy di iodio radioattivo. Altri agenti utilizzabili sono il propiltiouracile, alla dose di 100 mg tre volte al giorno per 8 giorni, o il metimazolo, alla dose di 10 mg tre volte al giorno per 2 giorni, seguita da 5 mg tre volte al giorno per 6 giorni. Questi ultimi farmaci, tuttavia, presentano un'efficacia inferiore.

Gli *agenti diluenti* fanno diminuire l'assorbimento del radionuclide. Per esempio, l'acqua può essere utilizzata come agente diluente nel trattamento della contaminazione da trizio (^{3}H). La quantità raccomandata è 3-4 l/die per almeno 3 settimane.

Gli *agenti mobilizzanti* hanno la massima efficacia se somministrati immediatamente. Essi, tuttavia, possono essere efficaci per oltre 2 settimane dopo l'esposizione. A questa categoria appartengono i farmaci antitiroidei, gli estratti paratiroidei, i glucocorticoidi, il cloruro di ammonio, i diuretici, gli espettoranti e gli inalanti. Tutti questi agenti sarebbero in grado di indurre il rilascio di radionuclidi dai tessuti.

Gli *agenti chelanti* possono legare diversi materiali radioattivi, formando complessi che vengono escreti dall'organismo. A questo proposito, l'acido dietilenetriaminopentacetico (DTPA), sia Ca-DTPA sia Zn-DPTA, è superiore all'acido etilenediaminotetracetico (EDTA); è stato dunque approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento della contaminazione interna da plutonio, americio e curio, pur essendo in grado di chelare anche il berkelio, il californio e qualsiasi altro elemento con numero atomico superiore a 92. Il Ca-DTPA è più efficace dello Zn-DTPA nelle prime 24 ore dopo la contaminazione interna, mentre in seguito ha uguale efficacia. Se entrambi i farmaci sono disponibili, allora si deve somministrare il Ca-DTPA come prima dose e, nel caso fosse necessario un trattamento aggiuntivo, si deve passare allo Zn-DTPA. La dose è di 1 g di Ca-DTPA o Zn-DTPA disciolto in 250 ml di soluzione fisiologica o in soluzione glucosata al 5%, somministrata quotidianamente, per via endovenosa in 1 ora. La durata del trattamento chelante dipende dalla quantità della contaminazione interna e dalla risposta individuale al trattamento. Il DTPA può anche essere somministrato per via inalatoria tramite nebulizzazione; 1 g viene diluito con un rapporto di 1:1 in acqua o soluzione fisiologica in 15-20 minuti. Lo Zn-DTPA nebulizzato è raccomandato se la contaminazione interna si è verificata esclusivamente per via inalatoria, mentre la via endovenosa è raccomandata e dovrebbe essere utilizzata se la modalità di contaminazione non è nota o se sono probabili multiple vie di contaminazione interna. Il trattamento con DTPA della contaminazione da uranio è controindicato in quanto, per sinergismo, può verificarsi danno renale.

Il lavaggio polmonare, che può ridurre la polmonite indotta da radiazioni, è indicato solo quando una notevole quantità di radionuclide, in grado di indurre lesioni acute da radiazioni, sia penetrata nei polmoni. La procedura richiede l'anestesia. La **tabella 216-2** riassume gli usuali regimi di trattamento per la contaminazione interna da radionuclidi.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE ESPOSTO A RADIAZIONI

Una delle maggiori difficoltà nel trattamento delle vittime esposte a radiazioni è la determinazione dell'entità dell'esposizione. La valutazione clinica del paziente è l'approccio migliore. La comparsa precoce della fase prodromica indica un elevato grado di esposizione. I pazienti che giungono in ospedale con debolezza grave, nausea, vomito, diarrea o convulsioni, probabilmente non sopravviveranno nonostante le misure di sostegno. Di notevole importanza sono anche la decontaminazione e l'impiego di apparecchiature per la rilevazione delle radiazioni. Sono, invece, poche le indagini di laboratorio che permettono di stimare l'esposizione e la conta-

TABELLA 216-2 FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLA CONTAMINAZIONE INTERNA[a]

Agente	Radionuclidi	Via di somministrazione	Dosaggio	Durata	Meccanismo d'azione
KI	Iodio-131	Per os	130 mg/die per adulti >40 anni con esposizione tiroidea >500 cGy 130 mg/die per adulti di età compresa tra 18 e 40 anni, con esposizione tiroidea >10 cGy 130 mg/die per donne gravide o che allattano con esposizione tiroidea >5 cGy 65 mg/die per bambini e adolescenti di età compresa fra 3 e 18 anni, con esposizione tiroidea >5 cGy 32,5 mg/die per bambini di età compresa fra 1 mese e 3 anni, con esposizione tiroidea >5 cGy 16 mg/die per neonati dalla nascita a 1 mese di età, con esposizione tiroidea >5 cGy	7-14 giorni	Agente bloccante
Zn-DTPA	Plutonio, *trans*-plutonio, ittrio, americio, curio	e.v.	1 g in 250 ml SF o glucosio 5%, somministrato in 1-2 ore, *o* in bolo in 3-4 minuti	Fino a 5 giorni	Agente chelante
		Inalazione	1 g in diluizione 1:1 con acqua *o* SF in 15-20 minuti		
		i.m.	1 g; non raccomandato perché doloroso		
Ca-DTPA	Plutonio, *trans*-plutonio, ittrio, americio, curio	e.v.	1 g in 250 ml SF o glucosio 5%, somministrato in 1-2 ore, *o* in bolo in 3-4 minuti	Fino a 5 giorni	Agente chelante
		Inalazione	1 g in diluizione 1:1 con acqua *o* SF in 15-20 minuti		
		i.m.	1 g; non raccomandato perché doloroso		
Bicarbonato	Uranio	e.v.	2 fiale di bicarbonato di sodio (44,3 mEq ciascuna, 7,5%) in 1000 ml SF, 125 ml/l, *o* 1 ampolla di bicarbonato di sodio (44,3 mEq, 7,5%) in 500 ml SF, 500 ml/ora	Normalmente e.v. per le prime 24 ore, per os nei successivi 2 giorni; la prosecuzione del trattamento oltre i 3 giorni è rara ed è subordinata alla determinazione del contenuto di uranio nell'organismo	Aumento dell'escrezione attraverso i reni
		Per os	2 compresse ogni 4 ore fino a che il pH urinario = 7-8, *o* 4 g (8 compresse) 3 volte al giorno		
Blu di Prussia	Cesio-137	Per os	1 g tre volte al giorno con 100-200 ml di acqua, fino a 10 g al giorno	≥3 settimane, in base ai risultati delle analisi specifiche delle urine e delle feci e alla determinazione della quantità di isotopo nell'organismo	Scambiatore di ioni
Acqua	Trizio (H-3)	Per os	>3-4 l/die	3 settimane	Escrezione d'acqua
Gel di fosfato di alluminio	Stronzio	Per os	100 ml immediatamente dopo l'esposizione	Una volta	Diminuzione dell'assorbimento intestinale
Idrato di alluminio		Per os	60-100 ml	Una volta	Diminuzione dell'assorbimento intestinale

[a] Con l'esclusione del KI, questi farmaci non erano stati approvati per questo scopo dalla U.S. Food and Drug Administration al momento della pubblicazione di questo volume.
Nota: SF, soluzione fisiologica.

minazione. Gli esami di laboratorio di riferimento dovrebbero comprendere l'esame emocromocitometrico completo (con formula leucocitaria e conta delle piastrine), la valutazione della funzionalità renale e la determinazione degli elettroliti. Qualora si sospetti una contaminazione interna, si dovrebbero eseguire prelievi di campioni di urine e di feci. Devono essere eseguiti inoltre, dei tamponi nasali (in ciascuna narice) per la determinazione dell'inalazione di radionuclidi. Dopo l'esposizione, ciascun tampone dovrà essere etichettato e, dopo essere stato chiuso ermeticamente in un contenitore di plastica, dovrà essere inviato a laboratori specializzati. I pazienti esposti a 0,7-4 Gy vanno incontro a pancitopenia precoce (a distanza di 10 giorni e fino a 8 settimane dopo l'esposizione). I linfociti mostrano il declino più rapido, mentre gli altri leucociti e le piastrine diminuiscono meno rapidamente. Gli eritrociti sono gli elementi ematici meno vulnerabili.

La conta linfocitaria totale dovrebbe essere ripetuta ogni 4-6 ore per 5-6 giorni. Essa rappresenta l'indicatore precoce di maggior valore, essendo un marker sensibile del danno da radiazione e presentando una correlazione sia con l'esposizione sia con la prognosi. Una diminuzione del 50% della conta linfocitaria totale entro le prime 24 ore indica un danno rilevante. Se si sospetta un danno irreversibile del midollo osseo, è necessaria la tipizzazione HLA. L'analisi cromosomica dei linfociti può rivelare esposizioni basse quali, per esempio, 0,03-0,06 Gy (15 ml di sangue dovrebbero essere prelevati il più precocemente possibile e conservati, a bassa temperatura, in una provetta con eparina). Tra le aberrazioni cromosomiche indotte da radiazione nei linfociti del sangue periferico figurano i cromosomi dicentrici e forme ad anello, rilevabili per poche settimane. Mediante una curva dose-risposta, può essere valutata la dose di radiazione assorbita.

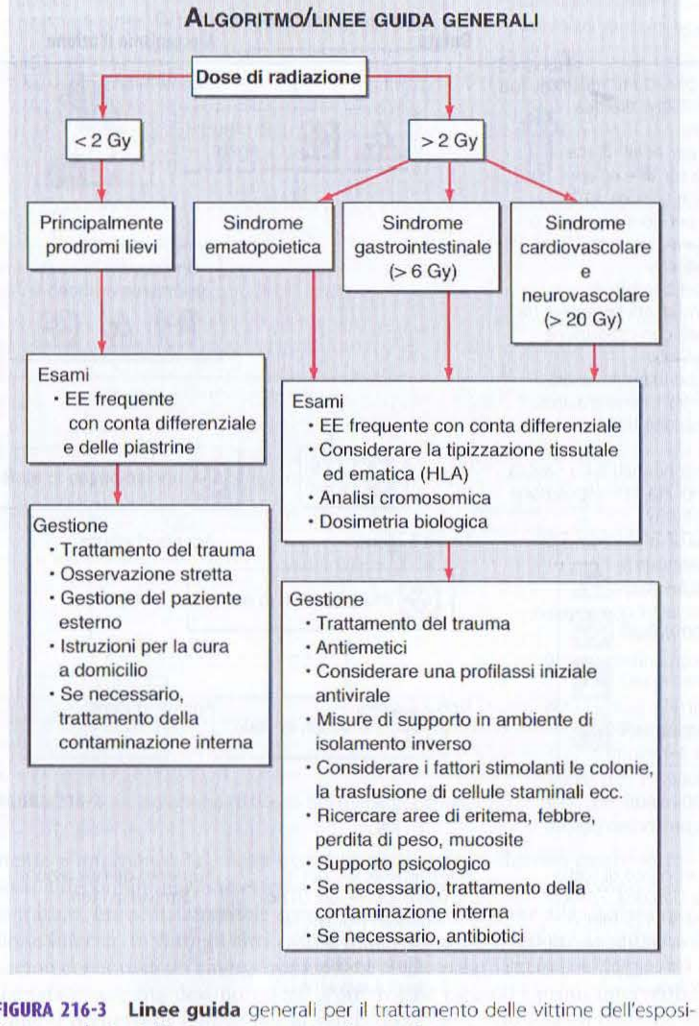


FIGURA 216-3 **Linee guida** generali per il trattamento delle vittime dell'esposizione a radiazioni. EE, esame emocromocitometrico.

Un altro metodo per stimare l'esposizione è il conteggio dei micronuclei (MN/Mni), che è semplice e rapido, ma ancora effettuato su base empirica. Nella figura 216-3 è riportato un algoritmo per il trattamento delle vittime di radiazioni.

FOLLOW-UP

In alcune circostanze è opportuno proseguire i controlli. In generale, solo quegli individui la cui esposizione sia stata inferiore a 8-10 Gy possono sopravvivere a lungo benché siano predisposti al rischio di sviluppare cataratta, sterilità e problemi a livello del polmone, dei reni e del midollo osseo. Sulla base dell'età, genere, quantità e tipo di esposizione, questi soggetti dovrebbero essere sottoposti a follow-up per molti anni. Un importante problema di sanità pubblica è rappresentato dal rischio di sviluppo di neoplasie maligne negli individui e popolazioni esposti a basse dosi di radiazioni. Le forme più comuni sono rappresentate da leucemie, tumori al seno, cervello, tiroide e polmoni, ma anche molti altri tipi. Sarebbe opportuno sviluppare adeguati protocolli di sorveglianza basati sul tipo di esposizione e sul tipo di popolazione esposta. Nel caso di contaminazione interna il follow-up a lungo termine dovrebbe essere incentrato sugli organi a rischio, come nel caso della contaminazione da uranio che ha proprietà nefrotossiche.

BIBLIOGRAFIA

DAINIAK N: Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. Exp Hematol 30:513, 2002

GUIDANCE FOR RADIATION ACCIDENT MANAGEMENT, OAK RIDGE–ASSOCIATED UNIVERSITIES: *http://www.orau.gov/reacts/guidance.htm*, updated 03/22/2002

JARRETT D et al (eds): *Medical Management of Radiation Casualties: Handbook*. AFRRI special publication 99-2. Bethesda, MD, Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1999 (also available at *http://www.afrri.usuhs.mil.*)

Management of Terrorist Events Involving Radioactive Material. NCRP report no. 138. Bethesda, MD, National Council on Radiation Protection, 2001

METTLER FA JR, VOELZ GL: Major radiation exposure—what to expect and how to respond. N Engl J Med 346:1554, 2002

MOULDER JE: Report on an interagency workshop on the radiobiology of nuclear terrorism. Molecular and Cellular Biology of Moderate Dose (1–10 Sv) Radiation and Potential Mechanisms of Radiation Protection (Bethesda, MD, December 17–18, 2001). Radiat Res 158: 118, 2002

UNIVERSITA' DEGLI STUDI
N. di Inv. 001
417
— MILANO —

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO
BIBLIOTECA POLO CENTRALE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA